

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم طب الأورام

دراسة تحليلية راجعة لنتائج البقيا عند مرضى سرطان الرئة غير
صغير الخلايا الذين تلقوا العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي.

**A retrospective analysis of survival outcome
in non-small-cell lung cancer patients
treated by adjuvant Chemoradiation.**

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في قسم طب الأورام

إعداد

الدكتورة إيفون رمزي الصالح

برئاسة وإشراف

الأستاذ الدكتور آصف ديوب

كلمة شكر

أوجه جزيل الشكر والامتنان والعرفان إلى أستاذي الفاضل الأستاذ الدكتور
أصف ديوب على ماقدمه من وقت وجهد و نصائح لإغناء هذا البحث، وله
الفضل الكبير في إنجاز هذا البحث.

كما أتقدم بالشكر للأساتذة الأفاضل مشاعل علمنا ومنيرو دربنا أعضاء
لجنة التحكيم المحترمين لتفضلهم بالمشاركة في مناقشة هذا البحث.

كل الشكر لجميع أعضاء الهيئة التدريسية والأطباء والطبيبات في مشفى
البيروني الجامعي لدعمهم المستمر وعطائهم الدائم.

إهداء

إلى رمز فخري واعتزازي....أدامك الله لنا بكل صحة وعافية..

أبي

إلى رمز الحنان والعطاء والنبيل والصبر الذي لا حدود له.....

أمي

إلى من وهبته قلبي، وأكمل سعادتي، صديق عمري وشريك حياتي...

إبائ

إلى من ملأ حبهم حياتي، شاطروني همومي و أفراحي، ورأيت نجاحي في أعينهم....

أخوتي

أحببتهم كما أحبوني، قضيت معهم أجمل الأوقات، أتمنى أن تجمعنا الأيام دائما"....

أصدقائي

ملخص البحث

خلفية البحث: يعتبر سرطان الرئة السرطان الأكثر شيوعاً، و السبب الأساسي المؤدي للوفاة بسبب السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية. تشكل المرحلة III من سرطان الرئة الغير صغير الخلايا حوالي ربع الحالات المشخصة حديثاً، مع نسبة بقيا لخمس سنوات 24%. المقاربة العلاجية الأمثل للمرضى بالمرحلة IIIA القابل تقنياً للاستئصال لا يزال يحتاج إلى تعريف.

الهدف: الهدف الرئيسي من الدراسة تحديد معدل البقيا عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا الذين تلقوا العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي .

الهدف الثاني تحديد الضبط الموضعي LRC والبعيد DC للورم .

المرضى والطرائق: تم جمع البيانات ل ٦٢ مريض ومريضة راجعوا شعبة أورام الرئة في مشفى البيروني الجامعي وتلقوا العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي خلال الفترة الواقعة من شهر 1 \ 2011 حتى شهر 12\2012. متضمنة التقييم البدئي عند التشخيص والقبول والتقييم الدوري السريري الشعاعي والمخبري، وتم تحديد معدل البقيا حسب طريقة كابلان- ماير.

النتائج: متوسط مدة المتابعة كان (18) شهر (3 - 20 شهر). كانت البقيا (O.S): خلال 12 شهر: 45.3%. خلال 18 شهر: 20.7%. أما نسبة النكس كانت: 56.4%. متوسط الزمن للنكس: 10 أشهر. كان توزع المرضى بالنسبة لمكان النكس كما يلي: نكس داخل الصدر (LRR) بالمرتبة الأولى بنسبة (20.9%) (13 مريض)، نقائل بعيدة بدون وجود نقائل دماغية بنسبة (17.7%) (11 مريض)، نقائل دماغية بنسبة (12.9%) (8 مريض)، نكس بالموقع البدئي مع نقائل بعيدة بنسبة (4%) (3 مريض).

الاستنتاج: لم يحقق استخدام العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي معدل بقيا جيد في دراستنا بالمقارنة مع النتائج العالمية، لكنه ساهم في تحسين الضبط الموضعي والبعيد للورم.

Abstract

Background: Lung cancer is the most common cancer, and the leading cause of cancer death in the United States. Stage IIIA Non Small Cell Lung Cancer accounts for approximately one-quarter of all newly diagnosed cases, with an overall 5-year survival rate of 24%. The optimal therapeutic approach for technically resectable stage IIIA disease remains to be defined.

Purpose: the primary endpoint was to define survival outcome for patients treated with adjuvant chemoradiation. Secondary endpoint was to define the LRC and DC.

Patients and methods: Data were collected for 62 patients who received adjuvant chemoradiotherapy at AlBairouni hospital between 1/2011 – 12/2012. Data include initial assessment and the evaluation every 3 months. Survival rate was determined by Kaplan-Meier method.

Results: median follow-up was 18 months (3-20 months). overall survival (OS) for 12 months was : 45.3%. for 18 months: 20.7%. The recurrence rate was: 56.4%. median time to recurrence: 10 months. The distribution of recurrence was as follows: locoregional recurrence (LRR) (20.9%) (13 patients), distant metastases without brain metastases (17.7%) (11 patients), brain metastases (12.9%) (8 patients), LRR with distant metastases (4%) (3 patients).

Conclusion: adjuvant chemoradiotherapy didn't improve the survival outcome in our study. But it improves the LRC and the DC.

مخطط البحث

الدراسة النظرية:

- ١- وبائيات سرطان الرئة.
- ٢- المؤهبات والمسببات.
- ٣- التصنيف النسيجي لسرطان الرئة.
- ٤- التشخيص والتقييم والمتابعة.
- ٥- التصنيف المرحلي الحديث لسرطان الرئة.
- ٦- المبادئ الأساسية في العلاج الجراحي لسرطان الرئة.
- ٧- المبادئ الأساسية في العلاج الكيميائي والشعاعي لسرطان الرئة.
- ٨- العلاج الهدف في سرطان الرئة غير صغير الخلايا.
- ٩- الإنذار والبقيا في سرطان الرئة.
- ١٠- النكس.
- ١١- الأمراض الجزيئية والجينية.
- ١٢- طرق معالجة الحالات الناكسة أو غير المستجيبة.

الدراسة العملية:

- ١- المشكلة العلمية في البحث.
- ٢- أهداف البحث.
- ٣- المرضى وطرق الدراسة.
- ٤- التحليل الاحصائي.
- ٥- النتائج.
- ٦- المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية.

أولاً

الدراسة النظرية

1-وبائيات سرطان الرئة:

يعتبر سرطان الرئة السرطان الأكثر شيوعاً، و السبب الأساسي المؤدي للوفاة بسبب السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية(1)، حيث يشكل 13% من مجموع السرطانات و 27% من الوفيات المرتبطة بالسرطان(2)، بالنسبة للرجال انخفض معدل الوفاة خلال العقدين الماضيين بنسبة 2.9% سنوياً، أما بالنسبة للنساء انخفض معدل الوفاة بنسبة 1.4% سنوياً(3).

في عام 2015 يقدر عدد الحالات الجديدة من سرطان الرئة والقصبات التي سيتم تشخيصها بحوالي 221.200 حالة جديدة (115.610 عند الذكور و 105.590 عند الإناث). وعدد حالات الوفاة تقدر بحوالي 158.040 حالة (86.380 عند الذكور و 71.660 عند الإناث)(1).

فقط 16.8% من جميع مرضى سرطان الرئة يعيشون 5 سنوات أو أكثر بعد التشخيص(4). على أي حال، حدث مؤخراً تطور كبير بالنسبة لسرطان الرئة من حيث أساليب المسح، طرق التشخيص والمعالجة، تطور بالمعالجة الشعاعية بما فيها (SABR) المعالجة الشعاعية الاجتثاثية، والمعالجات الهدفية(5-8).

سرطان الرئة غالباً ما يكون مخادع، لا تنتج أعراضه إلا في المراحل المتقدمة، عند التشخيص البدئي: 20% من المرضى لديهم مرض موضع، 25% لديهم نقائل ناحية، 55% لديهم مرض منتشر(9). أي يتم تشخيص أغلب الحالات بشكل متأخر وفي مراحل متقدمة وغير قابلة للاستئصال الجراحي ولا للشفاء ويكون العلاج هنا تلطيفي فقط. ولا يزال الإنذار سيئاً جداً حيث تتراوح البقيا لخمس سنوات بعد الإستئصال الجراحي بين 15- 25%(10).

وتقدر منظمة الصحة العالمية نسبة الوفيات المرتبطة بالسرطانات بشكل عام ب 8.2 مليون حالة لعام 2012، ويعد سرطان الرئة مسؤول عن 1.59 مليون حالة وفاة، وهي نسبة مرتفعة جداً حيث تعادل مجموع نسب الوفيات المرتبطة بسرطانات البروستات والثدي والمستقيم والكولون مجتمعة(11).

بدأ معدل حدوث سرطان الرئة عند الرجال بالانخفاض منذ عام 1980م، واستمر بذلك، أما عند النساء وبشكل مخالف فإن ذلك المعدل بدأ بالزيادة منذ عام 1970 ووصل حالياً إلى مستوى مستقر(12).

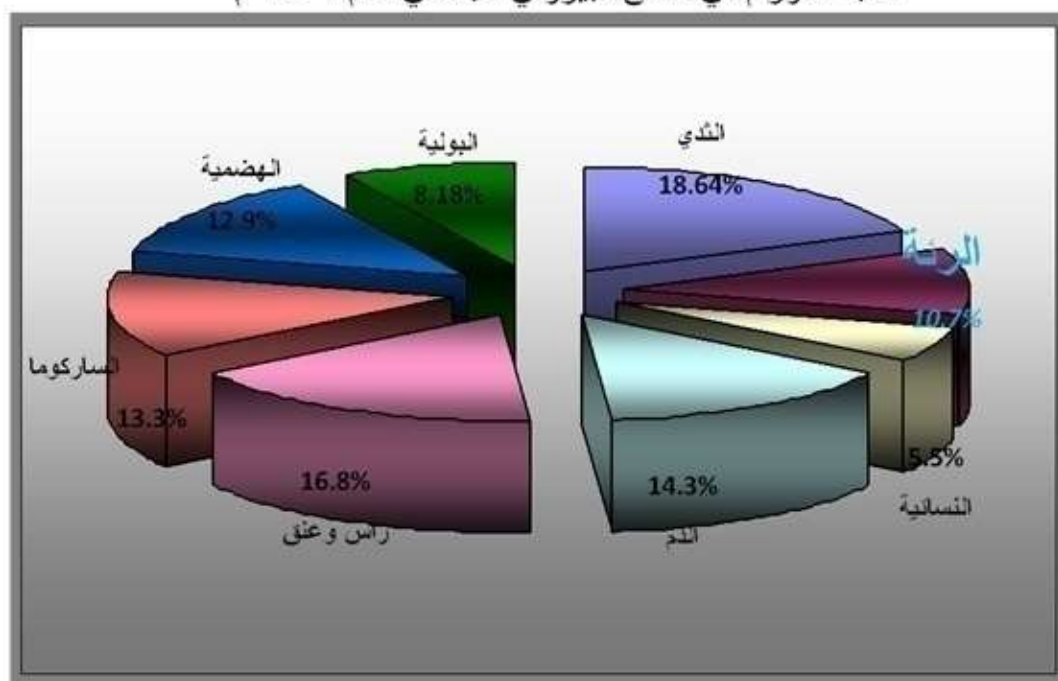
يتوزع احتمال حدوث سرطان الرئة عند الرجال والنساء ضمن المجموعات العمرية لعام 2015 كالتالي (وذلك بناءً على دراسة الجمعية الأمريكية للسرطان)(13):

العمر	عدد الحالات المتوقعة	النسبة عند الرجال	عدد الحالات المتوقعة	النسبة عند النساء
أصغر من 45 سنة	1.590	% 1.83	1850	% 1.9
من 45-65 سنة	36.410	% 42.09	31.650	% 33.41
أكبر من 65 سنة	77.610	% 89.72	72.090	% 74

- جدول (1) - يبين متوقع حدوث سرطان الرئة حسب الجنس والفئات العمرية لعام 2015

أجريت دراستين إحصائيتين في مشفى البيروني الجامعي حول وبائيات سرطان الرئة عند المرضى الذين راجعوا المشفى للمرة الأولى في عامي 2008 و 2009. حيث بلغ إجمالي عدد مرضى الأورام الذين راجعوا مشفى البيروني لأول مرة 9115 مريض، شكل مرضى سرطان الرئة نسبة 10.5% منهم للعام 2009(14).

نسبة الأورام في مشفى البيروني الجامعي لعام ٢٠٠٩ م



شكل ١

- شكل (1) - مخطط يبين نسبة الأورام في مشفى البيروني الجامعي.

وبسبب الاهتمام والمتابعة بجمع وتنسيق المعلومات الإحصائية في مشفى البيروني قسم الأورام في جامعة دمشق، نلاحظ تباين كبير عند مقارنة نسبة حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني لعام 2008 (6.7%) مع تلك النسبة لعام 2009 (10.7%). وهذا لا يعود بالتأكيد إلى التسارع والتزايد في حدوث أورام الرئة، وإنما إلى حسن الأرشفة والتدقيق في عمل الوحدات الورمية التخصصية، وهنا نورد جدول يوضح بعض القيم الإحصائية في تلك الدراستين (14-15):

2009	2008	
875 مريض	658 مريض	عدد الحالات الجديدة من مرضى سرطان الرئة
% 10.7	% 6.7	نسبة الحدوث بالنسبة لباقي السرطانات
1 : 6	1 : 6.3	نسبة حدوث الرجال للنساء

- جدول (2) - يبين حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني الجامعي لعامي 2008 و 2009

إن الوبائية العالمية لسرطان الرئة غير صغير الخلايا لم تتغير على مدى السنوات القليلة الماضية، حيث يشكل تقريباً 80-85 % من تلك الحالات (16). شكلت أورام الرئة غير صغير الخلايا في وبائيات مشفى البيروني الجامعي في عام 2008 (81.7%) وفي عام 2009 (79.1%) (14-15).

يعتبر التدخين السبب الأساسي في حدوث سرطان الرئة حيث يشكل 95% من الحالات، كنتيجة لذلك فإن معدل التدخين يتناسب مع معدل حدوث سرطان الرئة، ففي عام 1960م بدأ معدل التدخين بالتناقص تحت تأثير تقارير طبية تربط ما بين التدخين وحدث السرطان (17). وكنتيجة لذلك تناقصت نسبة المدخنين بين عامي 1965م - 2005م عند الرجال من 50-21، وعند النساء من 32 % إلى 18 %. وبشكل متوافق مع ما سبق فإن ذروة حدوث سرطان الرئة عند الرجال كانت في عام 1985م ومن بعد ذلك بدأ معدل حدوث

سرطان الرئة بالتناقص بشكل ثابت، أما عند النساء فإن تلك الذروة أتت لاحقاً وأخذت بعدها بالتناقص ولكن بشكل خفيف، حيث أن فجوة الحدوث بين الجنسين أصبحت ضيقة حالياً فحوالي نصف حالات ورم الرئة المشخصة حديثاً هي من النساء(18).

2- المؤهبات والمسببات:

التدخين: يعتبر التدخين السبب الأساسي في حدوث سرطان الرئة، حيث أنه المسؤول عن(90-80%) من الإصابات(19): (90% من الحالات عند الرجال و 70% من الحالات عند النساء). ومن بين جميع الأنماط النسيجية لسرطانات الرئة فإن الورم شائع الخلايا والورم صغير الخلايا هما النمطان الأكثر ارتباطاً من الناحية السببية بالتدخين حيث أن 98 % من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا لديهم قصة تدخين(20-21). تحتوي السجائر أكثر من 300 عنصر كيميائي، كشف منها 40عنصر له تأثير مسرطن(22-23). ويتعلق خطر سرطان الرئة بفترة التدخين (طول فترة التدخين) وأيضاً شدة التدخين (الكثافة)، ومن الجدير بالذكر أن خطورة حدوث سرطان الرئة بعد الإقلاع عن التدخين تنخفض بشكل بسيط وتدرجي إلى أدنى مستوى لها خلال 30 سنة تقريباً لكنها لا تصل إلى المستوى الطبيعي للخطورة حيث تنخفض إلى حوالي ضعف الخطورة الطبيعية لدى غير المدخنين .

قد يؤدي إيقاف التدخين عند المرضى المشخص لديهم ورم رئة غير صغير الخلايا إلى تحسين البقاء(24).

أسباب أخرى:

الرادون (غاز خامل ناجم عن التلاشي الإشعاعي للراديوم): سجلت حالات إصابة بسرطان الرئة غير صغير الخلايا عند التعرض له، ويعتبر حالياً "ثاني أشيع سبب لسرطان الرئة غير صغير الخلايا بعد التدخين(20).

تزيد الأمراض الرئوية المزمنة من خطورة حدوث سرطانات الرئة كالنفخ الرئوي والإصابات السلية المزمنة والتهاب القصبات المزمن(25).

لم تحدد حتى الآن بشكل واضح تماماً أهمية العوامل المتعلقة بالتغذية في زيادة أو إنقاص الخطورة لكن النمط الغذائي الغني بالفيتامينات (فيتامين A خاصة وفيتامين C)، ونقص تناول مضادات الأكسدة عموماً يزيد من خطورة الإصابة(26).

كما لم يحسم بوضوح دور العوامل الجينية في زيادة التأهب للإصابة لكن البحث يجري عن أسباب متعلقة بخلل في نظام اصلاح الـDNA بعد حصول الأذية بالتعرض لأحد العوامل المؤهبة(27).

يعتبر تطور سرطان الرئة ذو ارتباط وثيق بوجود بعض المواد الصناعية في البيئة مثل: الأسبستوز، أدخنة قطران الفحم، عوادم الديزل والمواد المشعة(25).

3-التصنيف النسيجي لسرطان الرئة: (28)

يصنف سرطان الرئة لسرطان رئة غير صغير الخلايا وسرطان رئة صغير الخلايا بالإضافة لنسبة قليلة من السرطانات الأخرى كالساركومات والكارسينويد والسرطانات الغير متميزة.

سرطان الرئة صغير الخلايا Small Cell Carcinoma:

ويشكل حوالي 10-15% من سرطانات الرئة، يحدث عادة عند المدخنين، يتوضع بشكل مركزي ولايتكهف، ينمو بسرعة ونقائله مبكرة، حيث أن 70% من المشخصين بسرطان رئة صغير الخلايا يكون لديهم نقائل بعيدة عند التشخيص.

سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non Small Cell:

ويشكل حوالي 85% من سرطانات الرئة، ويقسم إلى:

السرطان شائك الخلايا (SCC): يشكل (20-25%) من السرطانات الرئوية، يتوضع بشكل مركزي وينمو ببطيء ونقائله متأخرة، كما أنه قد يتنخر أويتكهف. يرتبط بشدة بالتدخين.

السرطان كبير الخلايا (Large Cell Carcinoma):

ويشكل حوالي 5-10% من سرطانات الرئة، يحدث عند المدخنين عادة"، ويعطي نقائل مبكرة.

السرطان الغدي (ADK): يشكل (40-50%) من كل سرطانات الرئة في الولايات المتحدة الأمريكية. يتوضع غالباً في محيط الرئة، وفي الطرق الهوائية الصغيرة نسيجياً"، لذلك ليس من السهل أن تكشف السرطانة

الغدية بواسطة الفحص الخلوي للقصع، أو الأنواع الأخرى (تنظير القصبات)، على الأقل في المراحل المبكرة.

يعد ال (ADK) سرطان الرئة الأكثر حدوثاً عند النساء ويعتبر حدوثه بتزايد، كذلك يعتبر من السرطانات التي تحدث بنسبة عالية عند الأشخاص غير المدخنين. يبدأ بشكل عام في أجزاء محيطية من الرئة، ويملك ميل قوي للانتقالات، تعتبر الانتقالات الدماغية الأكثر شيوعاً. يوجد نوع فرعي (ثانوي) من سرطانة الرئة الغدية، يتميز نسيجياً وبيولوجياً ووبائياً وحتى سريريا وعلاجياً، هو السرطانة القصبية السنخية (BAC) والذي لا يترافق غالباً مع التدخين وإنما مع أمراض رئوية. ويمكن أن يتظاهر كعقيدة وحيدة أو أورام متعددة البؤر أو كذات رئة. يوجد له ثلاثة أنماط هم: المخاطي الذي يميل لأن يكون متعدد البؤر وقاتل والذي يعبر عن CK7 و CK20 ولكن مع نقص بالتعبير عن TTF1، والنمط الآخر هو غير المخاطي والذي يعد أفضل إنذاراً من سابقه ويتميز بإيجابية ال TTF1، والثالث هو النمط المختلط بين النمطين. غالباً ما يكون هؤلاء المرضى: نساء، غير مدخنات، من أصل آسيوي مع وجود طفرة ب EGFR، التي تمنح الحساسية الرائعة إلى مثبطات التيروسين كيناز (29). لكن حالياً تسمية (BAC) لم تعد تستخدم إلا عند الضرورة (30).

تعتبر التلوينات المناعية النسيجية التالية مفيدة في كثير من الحالات، تملك التلوينات المناعية قيمة هامة في التمييز بين الميزوتليوما الخبيثة والأدينوكارسينوما الرئوية. حيث توجد بعض التلوينات الإيجابية في الأدينوكارسينوما والسلبية في الميزوتليوما وهي: CEA – Ber و EP-MOC31 (31-32).

نستخدم بعض التلوينات المناعية لتمييز الورم البدئي (أدينوكارسينوما) عن الأدينوكارسينوما الانتقالية إلى الرئة وذلك باستخدام: ال TTF1 والتي تتضمن تعبير نوعي نسيجي على السطح يتألف من مجموعة من ال Apoprotein: (A)، (B) و (C)، مع مستضد Clara cell مع T1a (30-33).

يعتبر ال TTF1 هام جداً في التمييز بين الورم الغدي البدئي في الرئة عن الانتقالي إليها بحيث يكون إيجابي في البدئي وسلب في الانتقالي ولكنها أيضاً تكون إيجابية في أورام الدرق ونقائل الدرق (33-34).

تكون الكارسينوما الغدية البدئية في الرئة إيجابية ال CK7 وسلبية لل CK20 على عكس الكارسينوما الغدية الانتقالية للرئتين من المستقيم حيث تكون سلبية ال CK7 وإيجابية ال CK20 (35).

يعتبر ال CDx-2 واسم عالي الحساسية والنوعية للتمييز بين الورم الغدي البدئي وبين النقائل من الأورام بالجهاز الهضمي (35).

يتم كشف المستقبل EGFR عند حوالي 85-80% من المرضى. وهو عبارة عن مستقبل عابر للغشاء وعندما يرتبط EGF بالجزء الخارج الخلوي سيتم تفعيل المستقبل Receptor dimers بتفعيل السبيل داخل الخلوي للتيروزين كيناز. وهذه النتيجة من الفسفرة والفسفرة الذاتية للجزيئات داخل الخلوية تؤدي لتفعيل وظائف خلوية متعددة تزيد من التكاثر والبقاء(36).

يعتبر مستوى التعبير عن الطفرة السابقة مرتفعاً في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا مع وجود ثلاث طرق مختلفة حالياً لتحديد حالة ال EGFR في الخلايا الورمية، منها تحليل الطفرة، تحديد عدد النسخ الورمية ومستوى التعبير عن ال EGFR. الطفرة الأكثر شيوعاً في ال EGFR هي حذف ال EXON19 وطفرة في ال EXON21. وتؤدي كلا الطفرتين إلى تفعيل التيروسين كيناز وتملكان الحساسية للأدوية المثبطة للتيروزين كيناز صغيرة الوزن الجزيئي (Gefitinib-Erlotinib). تعتبر هذه الطفرة موجودة لدى 10% من مرضى ورم الرئة غير صغير الخلايا القوقازيين، وعند 50% من المرضى الآسيويين(37). التأثير الإنذاري لوجود الطفرتين السابقتين ليس واضحاً تماماً، لأن معظم هؤلاء المرضى يتلقون معالجة فعالة.

توجد ال ERCC1 في جميع الخلايا الورمية، مع تنوع كبير في مستوى التعبير عنها عند مرضى ورم الرئة غير صغير الخلايا المستأصل بشكل كامل، وبدون تلقي علاج كيميائي أو شعاعي سابق، وتعتبر ذات قيمة إنذارية هامة بالبقاء. ويعيش المرضى اللذين لديهم مستوى عالي من الطفرة بشكل أكبر من المرضى اللذين لديهم مستوى منخفض من الطفرة في الخلايا الورمية. مع ترافق المستويات العالية من ERCC1 مع مقاومة على المعالجة بالبلاتين أما المستويات المنخفضة فتترافق مع حساسية عالية، حيث كانت نسبة البقاء عند المرضى المعالجين مع مستويات منخفضة لل ERCC1 أعلى من المرضى مع مستويات منخفضة. يستفيد فقط المرضى ذوي المستوى المنخفض من ال ERCC1 من المعالجة الكيميائية ك Adjuvant(38).

يرتبط بروتين ال K-Ras مع ال GTP وتتضمن مستقبلات مجموعة بروتين G لنقل الإشارة وعندما يكون الشكل الطافر منها فإنه يصبح فعال وقادر على قتل الخلايا وتطوير تكاثر الخلية وزيادة البقاء فيها. تم وصف ال K-Ras كطفرة في 5/10 من الأدينوكارسينوما و 5/15 من الكارسينوما الشائكة الخلايا و 0/10 من كبير الخلايا. تشير الدلائل حالياً أن حوالي 25% من الأدينوكارسينوما الغدية في الولايات المتحدة الأمريكية، يوجد لديها طفرة K-Ras. مع رجحان أعلى لدى المدخنين(39). وهي تملك قيمة إنذارية

هامة بالنسبة للبقيا. يملك مرضى ال K-Ras الطافر بقيا أقل من مرضى ال K-Ras النمط الوحشي(40). كما تملك قيمة تنبؤية هامة للاستجابة على العلاج، بحيث يتم تقييم الإستجابة على : TKI-EGFR(41).

يرمز الجين RRM1 لتحت الوحدات المنظمة ل Ribonucleotide reductase وهو حاسم لإنتاج ال DNA من النواة الخلوية. وهو موجود في جميع الخلايا الورمية ويختلف مستوى التعبير عنه بمستويات مختلفة، ويعتبر ذو قيمة إنذارية. يعيش مرضى ورم الرئة صغير الخلايا المستأصل جراحيا" ودون علاج كيميائي أو شعاعي مع مستوى عالي من ال RRM1 حياة أطول من المرضى مع مستوى منخفض من ال RRM1. قد يترافق مستوى ال RRM1 بشكل نوعي مع بقيا أفضل عند مرضى ورم الرئة صغير الخلايا بالمراحل المتقدمة والذين قد عولجوا سابقا" ب(Cisplatin+Gemcitabine)(42).

4- التشخيص والتقييم والمتابعة:

■ التظاهرات السريرية: (43)

يكتشف سرطان الرئة عادة" بعمر بين 50-70 سنة، ونادرا" مايشاهد بأعمار أقل من 30 سنة، ويعد سرطان الرئة من بين الأورام المخاتلة جدا" (سرطان مكرر). حيث يراجع بعض المرضى بآفات غير عرضية، تكشف صدفة على صورة الصدر البسيطة. تكشف معظم سرطانات الرئة عند حدوث انضغاط موضعي ناتج عن الورم أو عن امتداد مباشر للورم أو انتقال بعيد، وذلك لأن النسيج الرئوي لا يحوي أليافا" حسية عصبية. تقسم الأعراض إلى:

- أعراض ناجمة عن نمو الورم موضعيا" والانتشار داخل الصدر.
- أعراض الانتقالات البعيدة .
- أعراض جهازية غير نوعية: أو متلازمات نظيرة ورمية.

أعراض وعلامات متعلقة بنمو الورم موضعيا" والانتشار داخل الصدر:

تنتج الأورام ذات التوضع المركزي: سعال ووزيز موضع ونفث دموي وأعراض وعلامات انسداد الطرق الهوائية والتهاب الرئة، بعد الانسداد بالورم يؤدي لأعراض تتجلى بزلة تنفسية وحرارة وسعال منتج(44) - (45).

أما الأورام ذات التوضع المحيطي: تكون على الأرجح غير عرضية عندما يكون الورم غير منتشر ومحصور ضمن الرئة، أحيانا" يمكن أن يحدث سعال وألم صدري نتيجة التهاب الجنب(46).

يكون انتشار ورم الرئة ضمن الصدر: إما بواسطة الامتداد المباشر أو بواسطة الانتقالات اللمفاوية.

تعتبر البحة في الصوت من أهم الاضطرابات العصبية وتنتج عن إصابة العصب الحنجري الراجع وغالبا" العصب الحنجري الأيسر والذي قد يكون مترافقا" مع صعوبة في البلع لكل من السوائل والجوامد مما قد يؤدي لحدوث استنشاق.

قد يؤدي الضغط على المري إلى صعوبة بالبلع.

تترافق إصابة العصب الحجابي مع فواق مبكر ويؤدي لاحقا" إلى شلل وارتفاع نصف الحجاب الحاجز مما يؤدي لحدوث زلة تنفسية.

تترافق المتلازمة الوعائية الرئيسية مع امتداد سرطان الرئة إلى داخل المنصف وتدعى بمتلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي(SVC). وتعتبر شائعة جدا" وتحدث بسبب غزو الورم للوريد الأجوف العلوي أو الضغط الخارجي على الوريد الأجوف العلوي من قبل الورم أو قد يحدث أيضا" بسبب حدوث خثار داخل تجويف الوريد. يشكل سرطان الرئة 60-95% من أسباب هذه المتلازمة. وفي 85% من الحالات يكون الورم البدئي في الرئة اليمنى. وبشكل أساسي في الفص العلوي الأيمن أو جذر القصبة الرئيسية اليمنى(47).

تحدث متلازمة بانكوست الكلاسيكية بالأورام القمية وتنتظر ب(اعتلال الضفيرة العضدية السفلية ومتلازمة هورنر وبالألم الكتفي). وربما تصبح ظاهرة بسبب الغزو الموضعي للضفيرة العضدية السفلية (الجذور العصبية للظهرية الأولى والرقبية الثامنة) وجدار الصدر، كما قد يتسبب الورم بأعراض ناجمة عن غزو الضلع الأول أو الثاني أو الفقرات وجذور عصبية أخرى. تكون معظم أورام التلم العلوي من النمط شائك الخلايا أو الغدي أو حتى من النمط صغير الخلايا. تنشأ إصابة التامور من الامتداد المباشر للورم أو نتيجة للانتشار الراجع للورم من خلال المنصف والطرق الهوائية المحيطة بالقلب.

الأعراض المرتبطة بالانتقالات البعيدة:

يتم اكتشاف 30-40% من مرضى ورم الرئة غير صغير الخلايا و60% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا بورم منتقل. وتعتبر الجملة العصبية المركزية والعظام والكظر والكبد من أهم المواقع للانتقالات الدموية. تشمل الأعراض العصبية كل من: الصداع الغير النوعي- التغيرات بالحالة الذهنية – الاختلاجات المعممة أو الموضعية- الضعف الموضعي. أما الانتقالات لفوق الجافية والحبل الشوكي فتبدو على شكل تظاهرات عصبية مفردة (وحيدة) لسرطان الرئة(48).

الأعراض الجهازية غير النوعية والمتلازمات نظيرة الورمية:

تتمثل بالقهم (>30%) وفقدان الوزن غير المترافق دائماً" بقصة فقد شهية لدى نصف المرضى، والتعب العام الذي يحدث لدى ثلث المرضى. تحدث الحمى وفقر الدم بحالات قليلة (>20%) من المرضى.

تتضمن التصنيف الرئيسية للمتلازمات نظيرة الورمية : (غدي صماوي- عصبي- جلدي-عضلي حركي- قلبي وعائي- تظاهرات دموية). ويعتبر من أهمها(49):

التثدي عند الرجال: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بالورم الرئوي كبير الخلايا.

فرط كالسيوم الدم: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بالورم الرئوي شائع الخلايا.

الاعتلال المفصلي العظمي الرئوي الضخامي: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بالورم الرئوي الغدي .

الإفراز غير الملأ ل(ADH): تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بالورم الرئوي صغير الخلايا.

فرط التخثر: تحدث بشكل عام لدى المرضى المصابين بالورم الرئوي الغدي.

قد تسبق الأعراض الناجمة عن هذه المتلازمات التشخيص بعدة أشهر، وقد تكون العرض الأولي للنكس بعد الهجوع. وخلافاً للمتلازمات العصبية الصماوية والتي تستطيع فيها المعالجة الناجحة أن تسيطر وبشكل فعال على الأعراض، فإنه في حال حدوثها فشدة الأعراض العصبية لا ترتبط بحجم الورم وغالباً لا يتحسن بالمعالجة المضادة للورم(نفس المتلازمة). كما يعتبر اعتلال الأعصاب المحيطية تحت الحاد الاضطراب العصبي النظير الورمي الأكثر شيوعاً في حال ورم الرئة غير صغير الخلايا.

■ الفحص السريري: (50)

الفحص الصدري: ملاحظة وجه المريض لكشف انضغاط الأجوف العلوي حيث يمكن مشاهدة وذمة في الوجه واحتقان وانتفاخ الرقبة وانتفاخ الوداجي والزرقة في الوجه أحياناً" ووذمة في الطرفين العلويين، بالإضافة إلى فحص جدار الصدر من أجل رؤية توسع الأوعية على جدار الصدر، بالإضافة إلى ضيق النفس عند المريض وكل ما سبق يشير إلى انضغاط الأجوف العلوي. مراقبة تنفس المريض هل هو سطحي أم عميق وهل هناك صعوبة في التنفس فيضطر المريض للسحب الضلعي أي استخدم العضلات الوربية للتنفس ومراقبة جناحي الأنف حيث يرتفعان في حالات ضيق النفس الشديد.

إصغاء الصدر لكشف الكتل فيه وسماع الوزيز وأين الخفوت في الأصوات التنفسية، وقرع الصدر لكشف انصباب الجنب أو الكثافات بسبب الكتل.

الفحص القلبي: سماع عدد دقات القلب والأصوات الشاذة فيه، ومراقبة نبضان الوداجي والنبض المتضارب حيث يرتفع بالشهيق، وقياس الضغط لأن هذه الإجراءات قد تكشف انصباب التامور وحتى سطم القلب لأنه في حال كشف سطم قلب تعتبر هذه الحالة إسعافية وتحتاج إلى إزالة الضغط عن القلب.

الفحص العيني: قد يرتفع الضغط داخل القحف بالنقائل الدماغية بسبب الكتلة بحد ذاتها أو الوذمة المحيطة بها، وهذه تؤدي إلى أعراض الصداع والغثيان والإقياء ورهاب الضوء واضطراب الرؤية والأعراض البؤرية، لذا يجب فحص العين وقدرتها البصرية، وتنظير قعر العين.

الفحص العصبي: كذلك لابد من إجراء الفحوص العصبية اللازمة لكشف الإصابة العصبية، ويتم فحص الأعصاب القحفية والمقوية العضلية والمنعكسات العصبية والمشي والتوازن وفحص القدرات العقلية عند المريض. وعند الشك بإصابة عصبية يجب إجراء المرنان وهو أفضل من الطبقي المحوري المحسوب. وفي الكشف المبكر لانضغاط الحبل الشوكي وذلك بفحص الطرفين السفليين فحصاً حسياً وحركياً لأن أي تأخير في كشف هذا الانضغاط يؤدي إلى فقدان القدرة الحركية بشكل دائم والتطور بشكل سريع جداً قد لا يتجاوز ساعات فالعرض الأول الذي ينبأ بانضغاط الحبل الشوكي هو الألم الظهري.

فحوصات أخرى: يجب فحص الكبد لأنه مكان شائع للنقائل الناجمة عن ورم الرئة صغير الخلايا وفحص العقد اللمفاوية وخاصة فوق الترقوة وتحت الإبطين فحصاً دقيقاً.

■ التقييم المخبري: (51)

تعداد الكريات البيض والصيغة والخضاب والصفائح. وذلك لتحري تطور غزو لنقي العظم، لذلك في حال وجود اضطراب في التعداد (نقص الصفائح عن 100 ألف، والخضاب عن 10، والمعتدلات عن 1000) أو وجود خلايا شاذة في الدم المحيطي فإن هذا يستوجب إجراء بزل نقي وخزعة عظم لنقي أو إثبات النقائل إلى نقي العظم.

معايرة الكلس والفوسفاتاز القلوية لأن ارتفاعها قد يشير إلى النقائل العظمية، وهذا يستوجب إجراء ومضان للعظام حتى ولو لم توجد أعراض نقائل عظمية مثل الألم.

معايرة شوارد الدم لأنها قد تشير إلى أعراض متلازمات نظيرة ورمية. كذلك نقص شاردة الصوديوم يشير إلى سوء في الإنذار.

معايرة المستوى المصلي للخميرة النازعة للهيدروجين من اللاكتات LDH حيث أن ارتفاع LDH مؤشر على كبر حجم الورم ويدل على إنذار سيء.

تقييم مخبري للوظائف الكبدية والكلوية حيث أن اضطرابات وظائف الكبد قد تشير إلى النقائل الكبدية.

■ الإجراءات التشخيصية:

الصورة البسيطة: (20-52)

تبقى الطريقة الأسهل لتحديد وكشف سرطان الرئة عند المريض، وهي ما تزال مفضلة كإجراء بدئي بسبب توافرها الواسع ورخص ثمنها وجرعتها الشعاعية المنخفضة، حيث يمكن أن تحدد (أفة رئوية أكبر من 5 ملم مترافقة مع انخماص رئوي، ذات رئة بعد الانسداد، التهاب قصبات، تفاعل جنبي، انتكال أضلاع،

التخرب العظمي، انصباب جنب، ضخامة عقد لمفاوية منصفية كبيرة جداً"، علامات نقص الحجم الرئوي مما يشير إلى وجود انسداد قصبي).

الطبقي المحوري: (53)

تبقى التقنية غير الغازية الأكثر فعالية للتقييم في حال الشك بوجود سرطان الرئة وإصابة المنصف. تعتبر دقة الطبقي المحوري لتقييم وتحديد الانتقالات للعقد اللمفاوية المنصفية متفاوتة جداً" مع حساسية تتراوح بين 51-95%. مع اعتبار الحجم الأكبر من 1 سم كدليل مقبول عموماً كمعيار لضخامة العقد اللمفاوية المصابة (الشاذة).

يمكن تحسين دقة التشخيص للطبقي المحوري، وبشكل خاص بالنسبة للآفات المحيطية الصغيرة، باستخدام تقنيات التصوير عالي الدقة (Super high-resolution scanning techniques).

على الرغم من أهمية تقييم العقد اللمفية المنصفية بشكل بدئي، فإن الطبقي المحوري يعتبر غير موثوق لنفي وجود الإصابة المنصفية، وبشكل عام فإن العقد اللمفية المنصفية تعتبر غير مصابة إذا كان حجمها أصغر من 1 سم (على الطبقي المحوري)، وإن أي عقدة أكبر من ذلك يشتبه بكونها خبيثة؛ على الرغم من أن ضخامة العقد اللمفية يمكن أن تشاهد في سياق اختلاطات النمو الورمي الموضعية، وبشكل مشابه فإن العقد الأصغر من 1 سم لا تنفي تماماً وجود بؤر من الخباثة في حالة الكتل المركزية أو الكبيرة نسبياً (15 % من الحالات تكون العقد مصابة دون ضخامة أكبر من 1 سم). وبذلك فإن حجم العقد اللمفية لا ينفي ولا يؤكد تماماً وجود نقائل إليها؛ وبالتالي يبقى استقصاء العقد المنصفية بتنظير المنصف مع أخذ خزعات أو التجريف الجراحي هو الوسيلة المشخصة الأكيدة الوحيدة في هذا السياق.

الرنين المغناطيسي MRI: (وهو الإجراء المفضل على الطبقي المحوري) لتقييم وجود نقائل دماغية.

ومضان العظام: (وهو إجراء اختياري في حال إجراء التصوير البوزيتروني PET).

التصوير البوزيتروني PET-SCAN: (54)

يعتبر استقصاء نوعياً لتقييم العقد اللمفية المنصفية والنقائل البعيدة، ويفضل مشاركته مع الطبقي المحوري للمنصف للحصول على تقييم تشريحي ووظيفي للآفات المشتبهة، مع التأكيد على استخدامه لدى التقييم البدئي للحالة للاستفادة من تحديد خطة العلاج والاستطباب الجراحي. يمكن لهذه التقنية كشف الآفات بين 5-8 ملم وذلك على أساس زيادة قبط (FDG). وقد أصبح من الممكن حالياً اعتبار ال (PET) كمعيار أساسي لمتابعة مرضى ورم الرئة غير صغير الخلايا، حيث بإمكانه إكمال المرحلة للعقد المنصفية في حال عدم

توافر دليل على وجود الانتقالات البعيدة باستخدام الطبقي المحوري. تظهر النتائج الإيجابية الكاذبة في أغلب الأحيان بسبب وجود مرض التهابي سليم (إنتان) مثل الخراجات والورم الحبيبي الفعال بالإضافة إلى حالات نقص الأكسجة كتلك الموجودة بعد العلاج الشعاعي(55). تظهر النتائج السلبية الكاذبة في الأورام ذات الاستقلاب المنخفض للغلوكوز (BAC-Carcinoid) وفي الأورام الصغيرة. لا تمنع سلبية الـ(PET) من إجراء خزعة للعقد اللمفاوية المنصفية شعاعيا". ومن الواجب إجراء تنظير المنصف في حال كانت نتائج الـ(CTscan) والـ(PET-scan) لا تدعم بعضها البعض. أكدت الدراسات المجراة مؤخرا" على الدور الهام لـ(PET-scan) كقيمة إنذارية مستقلة في أورام الرئة غير صغير الخلايا المشخصة حديثا".

الفحص الخلوي للقشع: (56)

يعتبر من الاختبارات البسيطة والتي تملك قيمة تنبؤية (إنذارية) إيجابية يمكن لها أن تقترب إلى 100% لكنه يملك حساسية فقط 10-15%. القيمة التشخيصية لفحص القشع تكون أكبر في الآفات ذات التوضع المركزي، وخاصة عند فحص أكثر من عينة للقشع.

الرشف بالإبرة الدقيقة عبر الجلد: (57)

تعتبر الـFNA طريقة ممتازة للحصول على عينة نسيجية للتقييم الخلوي والنسجي للخبثاء، ويمكن أن تجرى موجهة بالطبقي المحوري أو التنظير الومضاني Fluoroscopy، تصل دقة هذا الاستقصاء حتى 95% عندما تجرى بأيدي خبيرة، هذا وإن الـFNA لا يمكن أن تنفي الخبثاء ما لم يتم تشخيص آفة سليمة كتشخيص نهائي (ورم دموي، حالة التهابية).

تعتبر من أهم التطبيقات في تقييم ضخامة العقد اللمفاوية المنصفية خصوصا" في المستويات (2-3-4-7-10). الحساسية والنوعية الحقيقية لها تتراوح بين 14-50% و 96-100% على الترتيب. لذلك فإن النتائج السلبية الكاذبة تتطلب تأكيد جراحي نهائي (حاسم).

يمكن استخدام الخزعة الموجهة بالطبقي عبر جدار الصدر باستخدام الـ(FNA) للمواقع سهلة الوصول في الرئة والمنصف والبطن وخلف البريتوان.

تتضمن الاختلاطات بعد خزعة الـ(FNA) عبر جدار الصدر: استرواح الصدر بمعدل 20-28%، مع 5-7% من المرضى يحتاجون لإجراء تفجير صدر، والنفث الدموي العابر 2-4%، ونادرا" ما تحدث الصمة الهوائية. وفي حالات نادرة جدا" يحدث زرع الخلايا الورمية على طول مسير الإبرة.

تنظير القصبات: (58)

تنظير القصبات بالألياف البصرية (FOP) (Fiber-optic Bronchoscopy) يمكن أن يجرى مع أو بدون تسكين وبإمراضية قليلة، وهو يمكّن من رؤية الشجرة الرغامية القصبية حتى الأقسام الثانية أو الثالثة منها، وأيضاً "يمكّن من الحصول على عينة نسيجية من الآفات الموجودة، يبقى من الاختبارات البسيطة مع قيمة إنذارية (تنبؤية) إيجابية يمكن لها أن تقترب إلى 100% لكنه يملك حساسية فقط 10-15%. يمكن أن نصل لدقة بالتشخيص تصل لـ 90% في الآفات التي يمكن أن ترى بواسطة تنظير القصبات. في الآفات المركزية يمكن رفع النتائج التشخيصية لأكثر من 90% باستخدام غسيل وفرشنة (Washing-Brushing) المترافق مع خزعة باستخدام الـ (FNA). أما في الآفات المحيطية التي لا ترى بواسطة تنظير القصبات يمكن أن تقارب بواسطة الدراسات الخلوية للفرشنة والغسيل القصبي الحويصلي الرئوي اللذان يعطيان نتائج تشخيصية في 50-60% من المرضى (59).

تنظير المنصف: (60-61)

يعتبر تنظير المنصف الوسيلة الأكثر دقة خاصة في تقييم العقد اللمفاوية العلوية والمتوسطة وحول الرغامى وتحت الكارينا، حيث يمكننا من أخذ خزعات من تلك العقد التي تبدو بالتصوير الشعاعي غير متضخمة والتي قد تكون مصابة بخلايا مجهرية، وأحياناً بعض العقد التي تبدو بالتصوير الشعاعي متضخمة قد تكون ذات ضخامة ارتكاسية أو مفرطة التصنع دون وجود خلايا خبيثة. تتراوح دقة معدلات تنظير المنصف الرقبى بين 80 - 90% وتتراوح معدلات السلبية الكاذبة بين 10 - 12%.

بزل الجنب:

يغير وجود انصباب الجنب الخبيث من مرحلة الورم (62)، لذلك في حال عدم وجود أي دليل على وجود نقائل بعيدة فإنه في حال وجود انصباب جنب يجب استقصاؤه بالبزل، وفي حال تعذر إجراء البزل يجب استقصاؤه بتنظير الجنب حيث أن كل انصباب يكون خبيثاً ما عدا إذا تحقق به الشروط الثلاث التالية مجتمعة وهي سلبية الخلايا الشاذة بسائل البزل لثلاث فحوص متكررة على الأقل وكون السائل غير مدمى وغير نتحي (63).

■ تقييم وظائف الرئة: (64)

يعتبر ضرورياً "عند المرشحين للجراحة وذلك لتقييم خطورة الجراحة لديهم. حيث يحدث القصور التنفسي بشكل نادر بعد الجراحة إذا كان حجم الزفير القسري في الثانية الأولى (FEV1) بعد الجراحة < 800 مل. أما إذا كان حجم الزفير القسري في الثانية الأولى قبل الجراحة > 2 لتر فيجب التنبيه إلى إمكانية حدوث القصور التنفسي بعد الجراحة لذا يجب اتخاذ إجراءات معينة لتفادي هذا الخطر. ومن وظائف الرئة أيضاً قدرة الرئة على نشر أحادي أكسيد الكربون (DLCO) وحجم التوعية الطوعية الأعظمي (MVV). حيث أن

نقصان DLCO عن 60% و MVV عن 35% يزيدان من الخطورة بعد الجراحة. كذلك تناقص ضغط الأكسجين الشرياني PO2 عن 60 ملم. ز، أو ضغط ثاني أكسيد الكربون الشرياني PCO2 عن 45 ملم. ز أيضاً يزيدان من المخاطر والوفيات بعد الجراحة. كذلك كمية استهلاك الأوكسجين أثناء التمرين تحدد إن كان المريض قادر على تحمل الجراحة على الرئة أم لا، حيث وجد أنه إذا كان استهلاك الأوكسجين < 15 مل سم³/د فإن خطورة العمل الجراحي تكون قليلة.

■ تقييم العقيدة الرئوية المعزولة:

وهي عقدة بقطر 3 سم أو أقل مع نسيج رئوي سليم حولها دون ضخامة عقد لمفاوية مرافقة.

أما إذا كان قطر الآفة أكبر من 3 سم فتعتبر كتلة رئوية (65-66). يمكن للعقيدة الرئوية أن تكون سليمة أو خبيثة.

تشمل أسباب العقيدات السليمة مايلي:

- 1 – حبيبومات إنتانية: مثل المستخفيات - الهيستوبلاسموز - المتفطرات الدرنية- المتفطرات اللانموزجية.
- 2 – إنتانات أخرى: مثل الخراجة الرئوية – الكيسة المائية – الأسكاريس – المتكيس الكاريني - الرشاشيات.
- 3 – الأورام السليمة: كالهامارتوما – الورم الشحمي – الورم الليفي.
- 4 – التشوه الشرياني الوريدي.
- 5 – الكيسة القصبية.
- 6 – الآفات الالتهابية : مثل داء واغنر، العقيدات الرثيانية.
- 7 –أمراض أخرى : كالأورام الكاذبة، الأورام الدموية، احتشاء الرئة، الانخماصات الدائرية.

أما أسباب العقيدات الخبيثة فتشمل: (67)

السرطان الغدي: ويشكل 60% من العقيدات الرئوية الخبيثة.

السرطان شائك الخلايا : ويشكل 20% من العقيدات الرئوية الخبيثة.

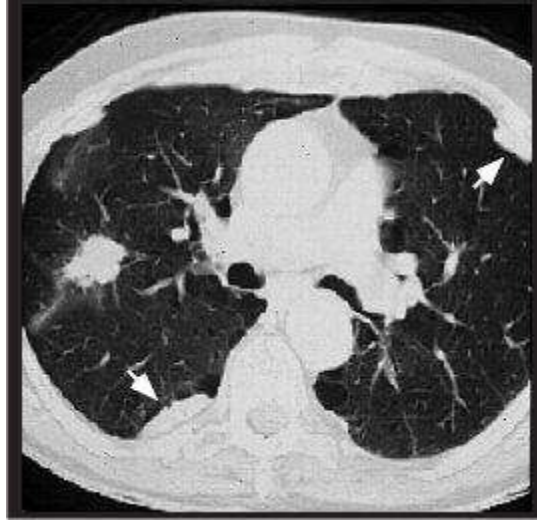
النقائل الرئوية : وتشكل 10% من العقيدات الرئوية الخبيثة.

السرطان غير صغير الخلايا الغير متمايز : ويشكل 10% من العقيدات الرئوية الخبيثة.

هناك 3 مظاهر سريرية توجه نحو خباثة العقيدة الرئوية المعزولة وهي: تقدم العمر، التدخين، سوابق سرطان خارج الصدر.

كما أنّ المظاهر الشعاعية التي توجه نحو خباثة العقيدة الرئوية المعزولة هي:

- قطر العقيدة أكبر من 20 مم: حيث أن العقيدة الرئوية ذات القطر الأكبر من 20 مم تحمل 80% احتمال خباثة، أما العقيدة ذات القطر 2-5 ملم تحمل 1% احتمال خباثة (68-69).
- الحواف المشوكة أو الغير منتظمة للعقيدة (70) .
- توضع العقيدة بالفصوص العلوية (69).



عقيدة سرطانية ذات حواف مشرشرة

إن العقيدات ذات الكثافة العالية شعاعيا" توجه نحو سلامتها. حيث أظهرت الدراسات

أن كثافة معظم العقيدات الخبيثة تكون أقل من 147 هاونسفيلد، وأن كثافة معظم العقيدات السليمة تكون أكبر من 164 هاونسفيلد (71-72).

يظهر الجدول التالي مقدار كثافة الأنسجة المختلفة بالجسم:

الهواء	1000-
النسيج الشحمي	50-100-
الماء	0
الكيسات	0 - 20
العلاقات الدموية الطازجة	40 - 60
العقيدات الغير متكلسة	40 -120
العقيدات المتكلسة	>200
العظم	1000

- جدول (3) - يبين مقدار كثافة الأنسجة المختلفة بالجسم شعاعيا".

زمن تضاعف حجم العقيدات الخبيثة يتراوح بين 20-400 يوم. ويعرف زمن تضاعف

العقيدة بازدياد قطرها 30% أو أكثر. لذلك تفيد مراجعة الصور الشعاعية السابقة في تحديد زمن تضاعف العقيدة وبالتالي التوجه نحو السلامة أو الخباثة(73).

مظهر الزجاج المعشى للعقيدة يوجه نحو الخباثة وغالبا" مايكون سرطان قصبي سنخي.

تكلسات العقيدة الرئوية التي قد تحمل احتمال خباثة هي: (74)

التكلسات الشبكية. Reticular Calcification

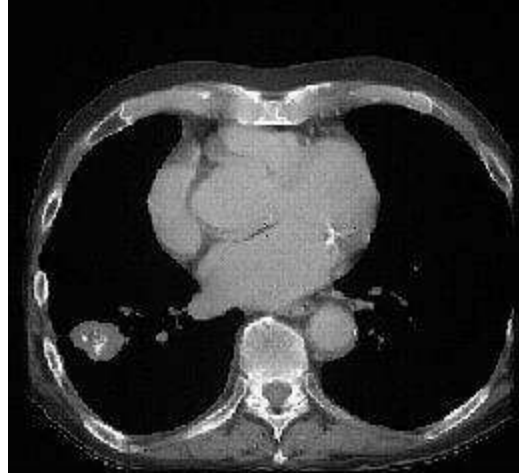
التكلسات المرقطة. Punctuated Calcification

التكلسات المحيطية غير المتناظرة Eccentric Calcification.

التكلسات عديمة الشكل Calcification Amorphus

غالبا" ماتكون التكلسات المحيطية الغير متناظرة كارسينوما غدية على حساب ندبة قديمة.

تظهر الصور التالية أمثلة عن العقيدات الخبيثة.



تصوير طبقي محوري للصدر يبيد عقيدة رئوية خبيثة مع تكلس نموذج مرقط



تصوير طبقي محوري للصدر يبيد كتلة رئوية خبيثة مع تكلس نموذج عديم الشكل

أما التكلسات التي توجه نحو سلامة العقيدة الرئوية فتشمل(74):

التكلس المركزي. Calcification Central

التكلس المتجانس. Homogeneous Calcification

المتابعة عند المرضى العاليي الخطورة	المتابعة عند المرضى المنخفضي الخطورة	حجم العقيدة (مم)
--	---	------------------

التكلس نموذج البوشار. Popcorn Calcification

التكلس الصفيحي. Calcification Laminated

تعتبر العقيدة الرئوية سليمة إذا بقيت ثابتة ولم يتغير قطرها لمدة سنتين.

يبين الجدول التالي كيفية متابعة العقيدة الرئوية حسب الحجم(68)

أقل من 4	لاداعي للمتابعة	Ct صدر بعد 12 شهر وإذا كانت ثابتة لاداعي للمتابعة
4 - 6	Ct صدر بعد 12 شهر وإذا كانت ثابتة لاداعي للمتابعة	Ct صدر بعد 6-12 شهر وإذا كانت ثابتة يعاد بعد 18-24 شهر
6 - 8	Ct صدر بعد 6-12 شهر وإذا كانت ثابتة يعاد بعد 18-24 شهر	Ct صدر بعد 3-6 شهر وإذا كانت ثابتة يعاد بعد 9-12 شهر
أكبر من 8	Ct صدر بعد 3-9-24 شهر مع إجراء Ct صدر مع الحقن، PET، خزعة.	Ct صدر بعد 3-9-24 شهر مع إجراء Ct صدر مع الحقن، PET، خزعة.

- جدول (4) - يبين كيفية متابعة العقيدة الرئوية حسب الحجم.

5-التصنيف المرحلي الحديث لسرطان الرئة: (75)

إن للتقييم المرحلي الدور الأساسي في تحديد العلاج والإنذار في سرطان الرئة غير صغير الخلايا حيث يتم تصنيفه وفق المنظومة TNM.

صدر مؤخراً التصنيف الجديد لأورام الرئة الذي يعتمد على منظومة TNM (node = N، tumor =T، Metastasis =M). حيث تم تطويره من قبل الرابطة الدولية لدراسة أورام الرئة (IASLC) واعتمد من قبل اللجنة المشتركة الأمريكية للأورام (AJCC) في إصدارها السابع لتصنيف أورام الرئة لعام 2010 :

التصنيف حسب AJCC

TNM7

← T الورم البدني	
لا يمكن تقييم الورم البدني	
أو أن الورم تم استقصاؤه من خلال تواجد الخلايا الخبيثة بالقشع أو الغسالة القصبية ولكنه لا يشاهد على التصوير الشعاعي أو التنظير القصبي.	T _x
لا دليل على الورم البدني	T ₀
Carcinoma in Situ	T _{is}
الورم أصغر أو يساوي 3سم بقطره الأعظمي، محاط بنسيج رئوي أو بالجانب الحشوية دون غزو أبعد من القصبات الفصية (وليس الرئيسية) بتنظير القصبات.*	
T _{1a} الورم بقطر أعظمي أقل أو يساوي 2سم	T ₁
T _{1b} الورم بقطر أعظمي أكبر من 2سم ولكنه أقل أو يساوي 3سم	
الورم الذي يحقق أي من الصفات التالية بالنسبة للحجم والامتداد:	
الورم بقطر أعظمي أكبر من 3سم ولكنه يساوي أو أقل 7سم	
الورم يغزو القصبة الرئيسية ولكنه يبعد عن التفرع الرغامي 2سم أو أكثر.	
الورم يغزو الجنب الحشوية.	T ₂
الورم يترافق مع انخماص أو انسداد رئوي يمتد حتى السرة الرئوية ولكنه لا يشمل كامل الرئة	
T _{2a} الورم بقطره الأعظمي أكبر من 3سم ولكنه أقل أو يساوي 5سم	
T _{2b} الورم بقطره الأعظمي أكبر من 5سم ولكنه أقل أو يساوي 7سم	
الورم الذي يحقق أي من الصفات التالية بالنسبة للحجم والامتداد:	
الورم بقطره الأعظمي أكبر من 7سم .	T ₃

الورم الذي يغزو إحدى البنى التالية: الجنب الجدارية، جدار الصدر (ويتضمن ذلك أورام التلم العلوي)، الحجاب الحاجز، العصب الحجابي، الجنب المنصفية، التامور الجداري أو يصيب القصبة الرئيسية على بعد أقل من 2 سم من التفرع الرغامي ولكن دون إصابته.

الورم الذي يترافق مع انخماص أو انسداد يشمل كامل الرئة.

وجود عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في نفس الفص الرئوي.

الورم بأي حجم يصيب إحدى البنى التالية: المنصف، القلب، الأوعية الدموية الكبيرة، الرغامي، العصب الحنجري الراجع، المري، جسم الفقرات والتفرع الرغامي.

T₄

وجود عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في فص مختلف في نفس الرئة المصابة.

N ← العقد الناحية

N_x لا يمكن تقييم حالة العقد

N₀ عقد سليمة

عقد حول القصبات في الجهة الموافقة

N₁

و/أو عقد سرية موافقة حتى لو كانت الإصابة بالغزو المباشر من الورم البدئي

عقد منصفية موافقة

N₂

و/أو عقد تحت التفرع الرغامي

عقد منصفية مقابلة أو سرية مقابلة

أو أخمعية موافقة أو مقابلة

N₃

أو عقد فوق ترقوية موافقة أو مقابلة

M ← النقائل البعيدة

M₀ لا يوجد نقائل بعيدة

يوجد نقائل بعيدة

M¹

-M_{1a} عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في الجهة المقابلة

وجود انصباب جنبي أو تاموري خبيث.**

M_{1b} - نفاثل بعيدة

– جدول (5) – يبين تصنيف أورام الرئة حسب الإصدار السابع لـ AJCC

* الانتشار السطحي الغير الشائع للورم من أي حجم مع مركبته الغازية بشكل محدود لجدار القصبة والذي قد يمتد إلى القصبات الرئيسية يصنف على أنه T_{1a} .

** معظم حالات انصباب الجنب (والتامور) في أورام الرئة تكون ناجمة عن الورم، ولكن عند مجموعة قليلة من المرضى يكون الفحص الخلوي لسائل الجنب (أو لسائل التامور) سلبي الخلايا الشاذة في عدة فحوصات، وكما يكون السائل غير مدمى وغير نتحي. هذا الأمر يملئ كون الانصباب ليس له علاقة بالورم ونتيجة لذلك يجب أن يستبعد الانصباب هنا كمعيار للتصنيف ويندرج المريض هنا تحت زمرة M₀ .

التصنيف التشريحي / المجموعات الإنذارية:

السرطانة الخفية	T _x	N ₀	M ₀
Stage O	T _{is}	N ₀	M ₀
Stage IA	T ₁	N ₀	M ₀
Stage IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
Stage IIA	T _{2b}	N ₀	M ₀
	T ₁	N ₁	M ₀
	T _{2a}	N ₁	M ₀
Stage IIB	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
Stage IIIA	T ₁₋₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N ₁₋₂	M ₀
	T ₄	N ₀₋₁	M ₀

	T ₁₋₂	N ₃	M ₀
Stage IIIB	T ₃	N ₃	M ₀
	T ₄	N ₂₋₃	M ₀
Stage IV	Any T	Any N	M _{1a}
	Any T	Any N	M _{1b}

– جدول (6) – يبين التصنيف التشريحي لسرطان الرئة

6-المبادئ الأساسية في العلاج الجراحي لسرطان الرئة: (76-77-78-79)

المرحلة الأولى I Stage: استئصال جراحي ولا حاجة لأي إجراء متمع.

المرحلة الثانية II Stage: علاج جراحي + علاج متمع كيميائي وشعاعي.

المرحلة IIIA Stage: علاج كيميائي ضمن برنامج ال Neoadjuvant ، ثم استئصال جراحي ثم علاج متمع كيميائي وشعاعي، أما في حال عدم الاستجابة فتستبعد الجراحة ويحول المريض إلى العلاج الكيميائي والشعاعي.

المرحلة IIIB Stage والمرحلة IV Stage: يكون العلاج فيهما كيميائي وشعاعي فقط، باستثناء بعض الحالات القليلة جدا" التي تحتاج إلى استئصال جراحي، مثل ورم بدئي قابل للاستئصال مع نقيلة وحيدة دماغية أو كبدية أو كظرية، أو ورم متقدم موضعيا" يغزو مهماز الرغامى دون وجود عقد منصفية والمريض شاب وبحالة عامة جيدة.

7-المبادئ الأساسية في العلاج الكيميائي والشعاعي لسرطان الرئة: (35)

1-المراحل المبكرة: I وII وبعض الحالات الانتقائية من المرحلة IIIA يعتبر استئصال الفص الرئوي المصاب مع تجريف المنصف المنهج هو الخيار العلاجي الأول، بينما يندر أن يكون استئصال كامل الرئة مستطباً في هذه المراحل وكما أنها أقل جدوى فيما إذا كانت مستطبة وتترافق عادة" مع بقيا إجمالية أقل إذا ما قورنت مع الاستئصال الفصي لنفس المرحلة.

المعالجة المتممة الكيميائية المعتمدة على أملاح البلاتين مستطبة لكافة المرضى الذين أجروا جراحة استئصالية تامة و هم من المرحلة II أو IIIA (وذلك بأربعة أشواط علاجية) إذ إن ذلك يحسن البقايا الإجمالية لـ 5 سنوات بمعدل 4% .

أما المعالجة الكيميائية المتممة للمرحلة I فلا تزال جدلية إذ لم تظهر الدراسات أي جدوى من إضافتها إلا إذا كان الورم من المرحلة IB ويقاس أكثر من 4 سم.

أما المعالجة الشعاعية المتممة في المرحلتين I و II فهي ذات تأثير ضار، بينما تعتبر محدودة الفائدة في المرحلة IIIA ويجب أخذ عوامل الخطورة للنكس الموضعي بعد الجراحة بعين الاعتبار هنا : تعريف منصف غير كافٍ، انتشار خارج محفظة العقدة ، قرب الحواف ، إصابة العديد من العقد السرية ، الورم سيء التمايز، الغزو الوعائي و الاستئصال الجزئي للفص .

تستطب المعالجة المتزامنة الشعاعية و الكيميائية أو الكيميائية لوحدها لإنقاص حجم الورم وجعله أكثر قابلية للجراحة الاستئصالية التامة في المرحلة (N2) IIIA الغير جراحية عند التشخيص وقد ثبت دور هذه المقاربة العلاجية في تحسين البقايا الإجمالية مع مراعاة: الجرعة الشعاعية المتفق عليها حتى الآن يجب ألا تتجاوز 45-50 غري بالمشاركة مع المعالجة الكيميائية ويجب تجنب إعطاء معالجة شعاعية كتهينة للاستئصال الجراحي في حال كان استئصال الرئة التام هو الاحتمال الجراحي حتى نتجنب نقص الكفاءة التنفسية التالي عن السمية الشعاعية كون المريض سيعتمد لاحقاً على رئة واحدة.

2-في المراحل المتقدمة موضعياً وغير القابلة للجراحة (المرحلة III): تعتبر المعالجة المتزامنة الشعاعية مع الكيميائية هي السبيل العلاجي الأمثل . (إذا أصبحت الجراحة مستبعدة كلياً فيجب رفع الجرعة الشعاعية لتصل 60-74 غري).

3-ورم الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة الانتقالية :

تعتمد المعالجة هنا جوهرياً على المعالجة الكيميائية، وتبقى المعالجة الشعاعية للعلاج التلطيفي. ويجب أن تقوم المعالجة الكيميائية على دوائين أحدهما هو أحد أملاح البلاتين (سيسبلاتين أو كاربوبلاتين) الذي تبين أنه يطيل البقايا ويحسن ضبط الأعراض كما يحسن نوعية الحياة. والثاني أحد أدوية الجيل الثالث (فينوريليبين، جمسيتابين، باكليتاكسيل ، دوسيتاكسيل و البيميتريكسد) حيث أن هذه المشاركة حسنت البقايا الكلية 25-35% وأطالت الزمن للنكس إلى (4-6) أشهر. ومتوسط البقايا: (8-10) أشهر، والبقايا لمدة سنة: (30-40%)، والبقايا سنتين: (10-15%)، في المرضى المناسبين.

و تلعب حالة المريض العامة الـ PS والسمية الدوائية لكل من الأدوية الدور الاساسي باختيار البروتوكول العلاجي المناسب . مع ملاحظة أن السيسبلاتين في هذه المشاركات هو أفضل قليلاً من ناحية معدل الاستجابة في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا عموماً" ويحقق معدل بقيا إجمالية أعلى إلا في النمط شائك الخلايا حيث يتشابه مع الكاربوبلاتين من هذه الناحية.

ومن جهة ثانية لا حاجة لإعطاء أكثر من أربعة أشواط علاجية في حال عدم حدوث استجابة، بينما يمكن الإكمال حتى ستة أشواط في حال حدوث استجابة جزئية أو تامة، ولا يوجد ما يثبت أن إعطاء أكثر من ستة أشواط يفيد في تحسين البقاء الإجمالية إلا قليلاً" بينما قد يفيد في إطالة الفترة الحرة من المرض، بينما هناك ما يؤكد جدوى المعالجة المحافظة باستخدام البيميتريكسد أو الإيرلوتينيب بعد إنهاء الـ 6 أشواط عند حدوث استجابة جزئية أو عدم الاستجابة بالرغم من عدم وجود أدلة على أفضلية البدء المباشر أو الانتظار وترك فترة حرة بعد انتهاء الخط الأول من العلاج ريثما تعطى المعالجة المحافظة.

في حال المرضى المسنين والأكثر من 70 سنة وذوي الحالة العامة المتدنية ($PS > 2$): يمكن معالجتهم كيميائياً بدواء وحيد من أدوية الجيل الثالث: (gemcitabin, Venorelbin, Paclitaxel) أو إعطاء المعالجات الهدافية فمن الثابت أن ذلك أفضل من الناحية التلطيفية من إعطاء معالجات داعمة فقط. كما يمكن إعطاء معالجة كيميائية بدوائين أحدهما هو الكاربوبلاتين أو جرعة مخففة من السييسبلاتين مع أحد أدوية الجيل الثالث لبعض الحالات من هذه الزمرة من المرضى.

8- العلاج الهدافي في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا: (35)

تم تطوير معالجات هدفية معينة لعلاج ورم الرئة غير صغير الخلايا المتقدم، مثل Bevacizumab: ضد وحيد النسيلة مأشوب يحصر عامل نمو البطانة الوعائية.

Erlotinib, Gefitinib, Afatinib مثبطات لل EGFR صغيرة الجزيء.

Crizotinib مثبط جزيئي صغير يستهدف ALK, ROS1 و MET.

Ceritinib مثبط جزيئي صغير يستهدف ALK و مستقبل الIGF1.

Erlotinib, Gefitinib, Afatinib, Crizotinib, Ceritinib هي مثبطات فموية للتيروزين كيناز.

المرضى الذين يظهر فحص متواليات الـ DNA على الخلية الورمية وجود طفرة الـ EGFR (Exon 19 / 21) مع ورم رئوي غير قابل للجراحة أو انتقالي يعتبرون مرشحين للمعالجة بالأدوية الهدافية المثبطة للـ TK مباشرة: (GEFITINIB- ERLOTINIB) بدلاً من المعالجة الكيميائية. ولم تظهر إضافتها للأدوية الكيميائية أي فائدة بالنسبة للبقاء.

بينما إضافة الـ CETUXIMAB مع المعالجة الكيميائية المعتمدة على أملاح البلاتين أظهر فائدة في معدل الاستجابة، الفترة الحرة من النكس وعلى البقاء الإجمالية.

أما الـ BEVACIZUMAB فيمكن إعطاؤه في حال غياب طفرة الـ EGFR، في أورام الرئة غير صغيرة غير شائكة الخلايا حصراً ودون نقائل دماغية أو قصة نفث دموي. ويعطى مشاركة مع المعالجة الكيميائية (Paclitaxel-carboplatin أو Gemcitabin-Cisplatin) ولا تزال فائدته غير مؤكدة فيما عدا البقاء الإجمالية.

بروتوكولات المعالجة الكيميائية في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا في مشفى البيروني الجامعي .

1- المعالجة المتممة :

CDDP 75mg/m²d1+NVB25 mg/m² d1+8

CDDP 100mg/m²d1+VP16 100mg /m²d1-3 ev 28d

CDDP 80mg/m²d1,22,43,64+VLB4mg/m²d1,8,15,22 then every 2w after d43

في حال وجود ما يعيق استخدام السيسبلاتين:

TXL 200mg/m²d1+CBCDA/ AUC6 /D1

في حال وجود ما يتعارض مع استخدام كل ماسبق:

CDDP+Gem / CDDP+TXT

2- العلاج الكيميائي السابق للعلاج الشعاعي:

CDDP 100mg/m²d1,29+VLB5/m² d1,8,15.22,29 then XRT

TXL 200mg/m² every 3w /3h + CBDCA/ AUC/6 ...2cycles then XRT

3- المعالجة الكيميائية بالتشارك مع الأشعة:

CDDP 50mg/m² d1,8,29,36 + VP16 50mg/m² d1-5,29-33*+XRT

CDDP 100mg/m²d1,29 +VLB5mg/m² /w *5 +XRT

TXL 45-50mg/m² weekly 1h +CBCDA /AUC/2 weekly **+XRT

*يقبل للمشاركة مع الأشعة التي سيعقبها معالجة كيميائية حيث يعطى مرتين بعد انتهاء المشاركة.

**يقبل للمشاركة مع الأشعة التي سيعقبها معالجة كيميائية حيث يعطى شوطين إضافيين بنظام كل 21 يوم بعد انتهاء المشاركة.

9- الإنذار والبقيا في سرطان الرئة: (80)

تكون البقيا لخمس سنوات بعد الاستئصال الجراحي بين 15-25 % .

تصل البقيا في المرحلة الأولى: IA : 49% و IB : 45%.

البقيا في المرحلة الثانية: 30%.

البقيا في المرحلة الثالثة: IIIA : حوالي 14% و IIIB : 5% مع متوسط بقيا حوالي 13 شهر.

البقيا في المرحلة الرابعة: 1% فقط مع متوسط بقيا حوالي 8 أشهر.

❖ تتدخل مجموعة من العوامل في الإنذار من أهمها:

المرحلة: تعتبر المرحلة المشعر الإنذاري الأهم لسرطان الرئة. عادة المراحل الباكرة تحمل إنذاراً أفضل من المراحل المتقدمة(81).

إصابة العقد اللمفية: إصابة العقد تدخل ضمن التصنيف المرحلي لسرطان الرئة، موقع العقد اللمفية المصابة لها تأثير على الإنذار والبقيا. بشكل عام، إصابة العقد بالمستوى N1 أفضل إنذاراً من N2, N3(82).

الاستئصال الجراحي: الاستئصال التام لورم الرئة أفضل إنذاراً من الاستئصال غير التام(83).

فقدان الوزن: يعتبر فقد الوزن لأكثر من 10% من وزن الجسم خلال ستة أشهر من عوامل الإنذار السيئة(84).

عوامل جينية وجزئية: التبدلات في المورثات الورمية الكابحة شائعة في ورم الرئة غير صغير الخلايا وتترافق مع إنذار سيء. تحدث الطفرة في P53(17p) عند حوالي نصف مرضى الورم غير صغير الخلايا وتقريباً بكل مرضى الورم صغير الخلايا.

فرط التعبيرية في المورثات الورمية السائدة مثل (KRAS , c-myc , erb-b2) تترافق مع إنذار سيء.

أما وجود طفرة بعامل النمو الجلدي (EGFR) عند مرضى سرطان الرئة الغدي يحمل إنذاراً أفضلًا. وتتنبأ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات التيروسين كيناز(85).

بعض المرضى لديهم التحام بين ALK-EML4، هؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل بالاستجابة على العلاج بمثبطات الـ ALK(86).

الحالة العامة: العديد من الدراسات تعتبر الحالة العامة العامل الإنذاري والتنبؤي الأقوى. حيث أن الحالة العامة السيئة تترافق مع خطورة عالية لحدوث المضاعفات المتعلقة بالمعالجة(87).

العمر: إن معدل البقيا والاستجابة عند المرضى ذوي العمر 70 سنة أو أكثر والمستخدم لديهم وسائل معالجة متعددة، مشابه للمرضى الأصغر عمراً، ولكن مع معدل سمية أعلى، حيث أن العمر المتقدم لم يدرج كعامل إنذاري سيء في معظم الدراسات المجراة على أورام الرئة غير صغير الخلايا، ولكنه تم إدراجه في بعضها. المرضى ذوي الأعمار المتقدمة غالباً ما يكونون ذو حالة عامة سيئة، وفي معظم الأحيان لديهم أمراض مشاركة أخرى مما يستدعي إنقاص مقدار الجرعة الكيماوية.

النقائل: وجود النقائل البعيدة تعتبر عامل إنذاري هام، من حيث العدد والموقع، تعتبر النقائل العظمية والكظرية أفضل إنذاراً " من غيرها (88).

التدخين: متابعة التدخين أثناء العلاج المتشارك يصنف كعامل إنذاري سيء.

بعض المشعرات المخبرية: المستويات الطبيعية من الخميرة النازعة للهيدروجين من اللاكتات، والالبومين، والخضاب تنترافق مع إنذار أفضل.

ارتفاع الخميرة النازعة للهيدروجين من اللاكتات LDH: يوجد هذا الارتفاع عند 33% - 57% من مرضى ورم الرئة غير صغير الخلايا، وتعتبر عامل إنذاري وتنبؤي قوي. هناك واسمات مصلية أخرى يعتقد أن لديها أهمية إنذارية مثل الإينولاز الخاص بالخلايا العصبية NSE والكروموغرانين وسليف الببتيد المطلق للغاسترين. ولكن لم يعول على أي من الواسمات السابقة بشكل يسمح بالاعتماد عليه. كما أن إحدى الدراسات أظهرت أن اللجوء إلى معايرة NSE لم يضيف أي فائدة تذكر على معايرة LDH الراجح الاستعمال. وقد وجد أن المستضد السرطاني المضغي CEA ذو قدرة تنبؤية في العديد من الدراسات المجراة على مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا.

10-النكس:

أولاً : النكس: (10)

ويعرف بأنه عودة ظهور الورم بعد استئصاله جراحياً في نفس الرئة أو في العقد اللمفاوية أو خارج الرئة في أي مكان آخر وله عدة أسباب:

1-الاستئصال الجراحي غير الكامل للورم:

- ❖ إصابة حواف القطع القضيبي أو الوعائي.
- ❖ إصابة الحواف المجاورة (الجنب، الفص المجاور، الأضلاع، التامور).
- ❖ تجريف منصف غير تام.

2-عدم متابعة العلاج المتمم بعد الجراحة أو عدم فعاليته.

3-الإنزراع في جدار الصدر بعد الخزعات التشخيصية.

11- الأمراض الجزيئية والجينية: (90-91-92-93)

هناك دراسات حديثة تتحرى دور تفعيل الجينات الورمية وتنشيط عمل الجينات الكابحة للأورام في ورم الرئة غير صغير الخلايا.

الجينات الورمية:

تظهر الطفرة (EGFR) لدى بعض المرضى (نساء غير مدخنات ومن أصل آسيوي)، إن فرط التعبير ل (EGFR) يكون موجوداً في حوالي 70-60% من ورم الرئة غير صغير الخلايا، وبشكل رئيسي في الورم شائك الخلايا 90-80% مقابل 35-30% في الورم الغدي.

إن تضخيم الجينات الورمية من عائلة myc هو التبدل الجيني الأكثر شيوعاً المعروف في ورم الرئة غير صغير الخلايا، حيث أن C-myc أحد جينات العائلة السابقة، ويتواجد بشكل شائع في الورم الناكس أكثر مما هو عليه في الأورام الغير معالجة. يحمل وجود التعبير عنه في الورم الصغير الخلايا إنذاراً أسوأ. وهناك جينات أخرى من العائلة السابقة بما في ذلك N-myc و L-myc والتي وجد بها تضخيم في سرطان الرئة غير صغير الخلايا كما أنه وجد علاقة بين تضخيم N-myc وما بين مقاومة الورم الغير صغير الخلايا للمعالجة وكذلك الإنذار السيء.

هناك تضخم في جينات ورمية أخرى في أورام الرئة صغيرة الخلايا C-raf ، C-erb ، C-fms ولكن علاقتها بالأمراضية والإنذار غير واضحة حتى الآن.

الجينات الكابحة للأورام:

تعتبر الطفرة الحاصلة في الجين الكابح للورم P53 شائعة في ورم الرئة غير صغير الخلايا وكذلك في ورم الرئة صغير الخلايا لكن إمراضيته بشكل دقيق غير واضحة تماماً (30). كما أن التعرض للرادون وتنخين التبغ يرتبط بشكل كبير في إحداث الطفرة في جينة P53.

الجينة الأرومية الشبكية الكابحة للأورام RB المتوضعة على الصبغي 13 (14 , 13q) توجد مكبوحة في نسبة كبيرة من أورام الرئة غير صغيرة الخلايا تصل حتى نسبة 60% وهذه النسبة العالية من تنشيط هذا الجين تقترح كونه عامل هام في الأمراض الجينية لورم الرئة غير صغير الخلايا.

الاضطراب الجيني الأكثر شيوعاً في ورم الرئة غير صغير الخلايا هو الحذف في جزء من الصبغي 3 (P,14).

12- طرق معالجة الحالات الناكسة أو غير المستجيبة:

يعالج جزء بسيط جداً من الحالات الناكسة موضعياً باستكمال الاستئصال الجراحي عندما تكون محدودة وقابلة للاستئصال وغير مترافقة بإصابات في العقد أو خارج الرئة.

أما القسم الأعظم فيعالج كيميائياً وشعاعياً (٣٥):

يمكن أن يكون الخط الثاني في العلاج مبرراً لأي مريض حدث لديه تعنيد أو نكس على الخط الأول شريطة أن تكون الحالة العامة جيدة > 2 وهنا يمكن القول :

يعتبر الـ DOCETAXEL و الـ PEMETREXED متساويان من ناحية البقيا المكتسبة بينما يختلفان بالسمية لصالح الثاني .

يعتبر الـ GEFITINIB و الـ ERLOTINIB في هذه المرحلة متماثلان من ناحية معدل الاستجابة والبقيا الاجمالية.

الـ GEMCITABIN و الـ PACLITAXEL الأسبوعي فعالين في مثل هذه المرحلة.

إعطاء دواءين بدلاً من واحد في مثل هذه المرحلة يحسن نسبة الاستجابة والفترة الحرة من المرض دون أي جدوى بالنسبة للبقيا الإجمالية إضافة طبعاً لأنه أكثر سمية.

يمكن إعطاء الـ ERLOTINIB لمرضى بالخط الثالث ضمن شروط خاصة محددة.

معالجة المرضى في المرحلة الانتقالية في مشفى البيروني الجامعي:

الخط الأول للعلاج في المشفى هو المعالجة الكيميائية : في حال الحالة العامة للمريض والأدائية جيدة (PS => ٢) يمكن إعطاء معالجة ثنائية معتمدة على أملاح البلاتين مع أحد الأدوية التالية (Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel , Gemcitabin) معتمدين في الاختيار بشكل خاص على السمية المتوقعة من الدواء وطريقة الإعطاء.

تعطى المعالجة (4) أشواط حيث تستأنف بحال الاستجابة أو الاستقرار إلى 6 أشواط ثم تقييم وفي حال استمرار الاستجابة أو الاستقرار تناقش كل حالة على حدى في اجتماع الوحدة (متابعة نفس البروتوكول حتى النكس أو التحول لدواء آخر كالـ Docetaxel ومتابعته حتى النكس غير متفق على ذلك). أما في حال النكس فننتقل للخط الثاني من المعالجة .

الخط الثاني أو الثالث: (يشترط للعلاج أن يكون الـ PS 0-2) في حال مضي أكثر من ستة أشهر من الهوادة يمكن إعادة نفس الخط السابق من العلاج. أما في حال كان النكس بفترة أقصر من ذلك فيتم اللجوء لمعالجة بدواء وحيد لم يأخذه المريض سابقاً و بدون بلاتينول (Vinorelbin, Docetaxel, Paclitaxel) . (Gemcitabin,

في عينة منتقاة من المرضى اللذين وصلوا للخط الثاني من المعالجة يمكن طلب تحري طفرة الـ EGFR وفي حال كانت إيجابية يمكن إعطاء أحد مثبطات خميرة التيروسين كيناز والمتمثلة بالدواء (Gefitinib) وفق شروط محددة.

أما إعطاء الخط الثالث فيقتصر أيضاً على عينة منتقاة من المرضى اللذين حدث لديهم علامات تطور بالورم بعد تلقيهم خطين من المعالجات الكيميائية المختلفة الغير حاوية على الـ GEFITINIB ويقترح فيه إعطاء دواء الـ ERLOTEINIB عند من تتوفر فيهم شروط محددة .

أما في حال كان الـ PS 3-4 فلا يبرر إعطاء المعالجة الكيميائية ويبقى المريض في إطار المعالجات الداعمة و التلطيفية .

1-CDDP 75-80mg/m² IV d1

NVB 25-30mg/m² IV d1,d8

(or NVB 60mg/m² oral on d8)

2-CBCDA / AUC 5 /IV d1

NVB25-30mg/m² IV d1,d8

(or NVB 60mg/m² oral on d8)

3-CDDP 75mg/m² IV d1

Pemetrexed 500mg/m² IV d1

4-CBCDA / AUC/5 IVd1

Pemetrexed 500mg/m² IV d1

5-CBCDA / AUC6 /IV d1

TXL 75mg/m² IV weekly * 12weeks

6-CBCDA /AUC 6/ IV d1

TXL 200mg/m² IV d1

7-CDDP 75-80mg/m² IV d1

GEM 1200-1250mg/m² IV d1-8

8-CBCDA / AUC 5-5,5/ IV d1

GEM 1000-1250mg/m² IV d1,8

9-CDDP 75mg/m² IV d1

TXT 75mg/m² IV d1

10- CBCDA / AUC 6 / d1

TXT 75mg/m² IV d1

11- CBCDA / AUC 4 / d1

TXT 50mg/m² IV d1

12- GEM 900-1000 mg/m² IV d1,8,15/28d

NVB 25mg/m² IV d1,8,15/28d

13- Pemetrexed 500mg/m² d1

14-GEM 1000mg/m² d1,8

15-TXL 80mg/m² weekly*6w /8w

16- NVB 30mg/m² IV d1,8,15/ 28d

17- NVB 60mg/m² po d1,8

18- ERLOTINIB 150mg/d po daily

19- GEFITINIB 250 mg/d po daily

ثانياً

الدراسة العملية

خافية البحث العلمي:

يعتبر سرطان الرئة السبب الأول للوفيات المرتبطة بالمرض عند كل من الرجال و النساء ليس فقط في الولايات المتحدة الأمريكية إنما في معظم البلدان. يقدر عدد الحالات الجديدة من سرطان الرئة والقصبات التي سيتم تشخيصها في عام 2015 بحوالي 221.200 حالة جديدة (115.610 عند الذكور و 105.950 عند الإناث). وعدد حالات الوفاة تقدر بحوالي 158.040 حالة (86.380 عند الذكور و 71.660 عند الإناث)(1). فقط 16.8% من جميع مرضى سرطان الرئة يعيشون 5 سنوات أو أكثر بعد التشخيص(4).

سرطان الرئة غالبا " ما يكون مخادع ، لانتج أعراضه إلا في المراحل المتقدمة. عند التشخيص البدئي : 20% من المرضى لديهم مرض موضع، 25% لديهم نقائل ناحية، 55% لديهم مرض منتشر (9) .

سرطان الرئة غير صغير الخلايا يشكل 85% من أورام الرئة، و يصنف من مرحلة I إلى مرحلة IV، المرحلة III من المرض المتقدم موضعياً تتكون من مجموعة متغايرة من المرضى حسب اختلاف حجم الورم وموقعه وموقع العقد اللمفية المصابة.

المرحلة III تشكل حوالي ربع الحالات المشخصة حديثاً، مع نسبة بقيا لخمس سنوات 24% (10)، ويشمل الحالات من مرض صغير، إلى المرض مع عقدة واحدة N2 مصابة، إلى المرض مع إصابة عقدية كبيرة متعددة منصفية وفوق الترقوة(94).

الجراحة هي خيار المعالجة عند مرضى (I-IIIA) NSCLC (95)، والمرضى المعالجين بالاستئصال الجراحي لديهم خطر عالٍ للنكس لذلك يعالجون بالعلاج المتمم (96). مرضى المرحلة IV -IIIB عادة تكون معالجتهم دوائية مع وجود خيار للجراحة أحياناً .

بسبب أهمية المرحلة في تحديد خطة العلاج لجميع المرضى يجب أن يخضعوا لتقييم دقيق وكامل. تم تطوير عدة عناصر لمعالجة هذا المرض، من بين معظم المقاربات العلاجية المعالجة الكيماوية الشعاعية، والمعالجة الثلاثية التي تتضمن الجراحة والعلاج الكيماوي الشعاعي (97).

حسب آخر تحديث للتصنيف المرحلي حسب AJCC تم تحديد مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة IIIA: في حال T3 N1 M0 \ T1-3 N2 MO \ T4 NO-1 M0 (75). حسب الغاية من هذه الدراسة سوف ندرس المرضى مع T3 N1 \ T1-3 N2 لأن الغاية من التحليل هو دراسة البقاء عند المرضى المعالجين بالعلاج المتمم الكيماوي الشعاعي.

المقاربة العلاجية الأمثل للمرضى بالمرحلة IIIA القابل تقنياً للاستئصال لا يزال يحتاج إلى تعريف. للمرضى مع T1-3 N0-1 الجراحة تبقى خيار قابل للتطبيق وفضل . ومع ذلك فإن العلاج الأمثل للمرضى مع N2 IIIA لا يزال مسألة مثيرة للجدل . لكن يمكن القول أن العلاج الكيماوي الشعاعي المتزامن عند هؤلاء المرضى هو علاج معياري . المقاربة العلاجية الثلاثية بوجود الجراحة والعلاج الشعاعي الكيماوي تمت تجربتها في دراسات عديدة (98)(99).

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي: تحديد معدل البقاء عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا الذين تلقوا العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي .

الأهداف الثانوية: تحديد الضبط الموضعي LRC والبعيد DC للورم .

المرضى وطرق الدراسة:

نوع الدراسة: دراسة تحليلية راجعة.

حجم العينة: 62 مريض.

مكان الدراسة: شعبة أورام الرئة في مشفى البيروني الجامعي.

مدة الدراسة: دراسة تحليلية راجعة تشمل الفترة الواقعة من 1 \ 2011 حتى 12 \ 2012.

مجموعة الدراسة: جميع مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المعالجين بالعلاج المتمم الكيماوي الشعاعي ابتداء من 1 \ 2011 حتى 12 \ 2012 في وحدة أورام الرئة في مشفى البيروني الجامعي .

❖ معايير الإدخال :

المرضى المثبت لديهم سريريا أو باثولوجياً ورم رئة غير صغير الخلايا مرحلة III: T3 N1 – T1-3 N2 الذين تلقوا العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي .

❖ معايير الاستبعاد:

تم استبعاد كل مريض لديه مرض مرافق قد يؤدي للوفاة بغض النظر عن سرطان الرئة (قصور كلوي مزمن، تشمع كبد، قصور قلب، حادث وعائي دماغي)، كما خرج من الدراسة المرضى الذين تعرضوا لحدث طارئ أدى لوفاة غير ناتجة عن السرطان.

❖ معايير الرفض :

○ مرضى NSCLC الذين لم يتلقوا العلاج المتمم أو الغير معالجين بالجراحة.

○ المرضى مع انصباب جنب خبيث .

مواد الدراسة: تم تحديد نوع الورم ومرحلته والعلاج المقرر لكل مريض تم تشخيصه بسرطان الرئة اعتماداً " على صورة الصدر والتصوير الطبقي المحوري للصدر وأعلى البطن وتنظير القصبات وأحياناً " الخزعة الموجهة بالطبقي أو الخزعة المفتوحة بهدف التشخيص، ثم ومضان العظام والتصوير الطبقي المحوري للدماغ بهدف تحديد المرحلة . وهي جميعها إجراءات متوافرة في مشفانا وتجرى لكل مريض سرطان الرئة بغض النظر عن هذه الدراسة.

طريقة الدراسة : تم جمع المعلومات من ملفات المرضى لعامي 2011-2012 وتتضمن: الاسم - العمر عند التشخيص - الجنس - التحاليل الدموية - التصوير الطبقي المحوري والمرنان وتنظير الصدر المجرى عند التشخيص وعند كل تقييم - الحالة العامة عند التشخيص - حجم الورم T - إصابة العقد اللمفية N - التشريح النسيجي للورم - حالة التدخين - وقت التشخيص - نوع الجراحة المجراة - العلاج المشترك و زمنه - وقت النكس أو التطور - وقت الوفاة أو وقت المراجعة آخر مرة .

التحليل الإحصائي:

تم إدخال البيانات لإجراء التحليل الإحصائي باستعمال طريقة كابلان - ماير، بسبب الطبيعة الراجعة لهذه الدراسة .

النتائج:

❖ خصائص المرضى (patient characteristics):

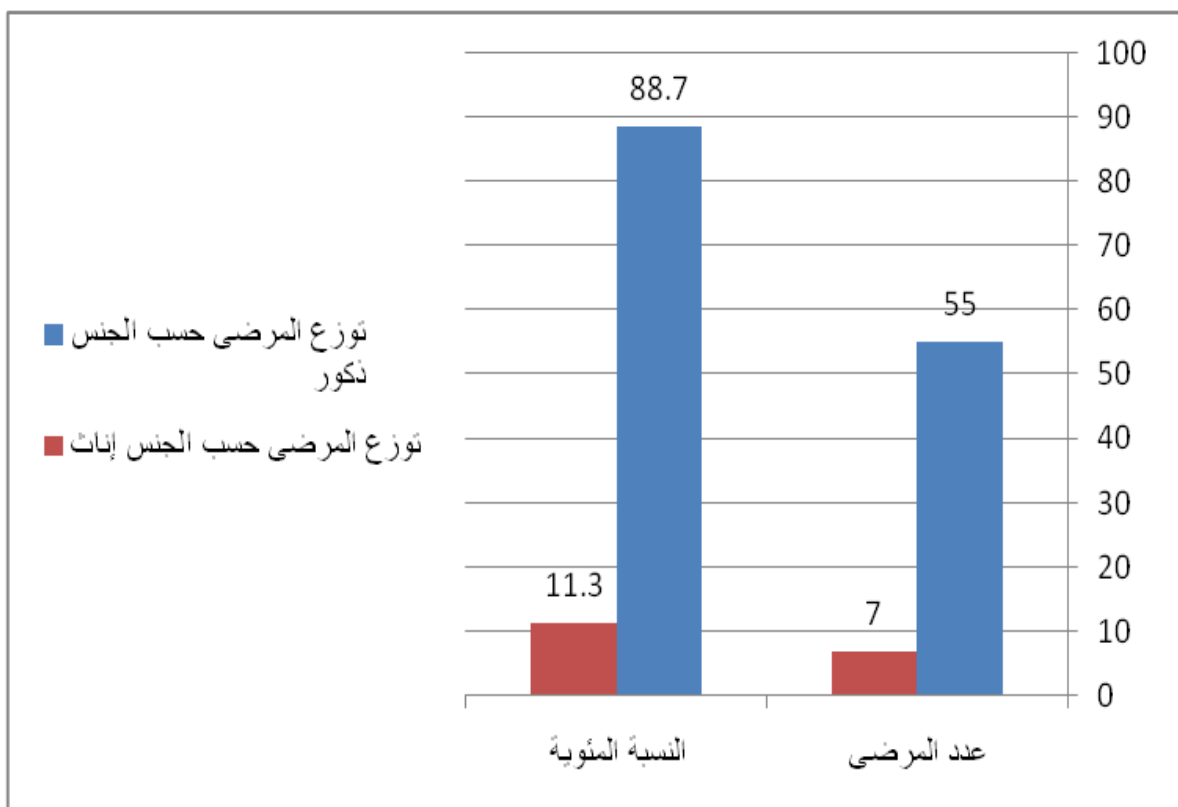
توزيع المرضى حسب الجنس:

بلغ عدد المرضى الإجمالي (62) مريض منهم 55 مريض ذكر (88.7%)، و7 مرضى إناث (11.3%). ونوضح ذلك بالجدول رقم (7).

حيث نلاحظ أن نسبة إصابة الذكور أكبر من نسبة الإصابة عند الإناث، تقريبا " بنسبة 1:8.

التوزيع حسب الجنس	الذكور	الإناث
عدد المرضى	55	7
النسبة المئوية	88.7%	11.3%

جدول (7): يبين توزيع المرضى حسب الجنس.



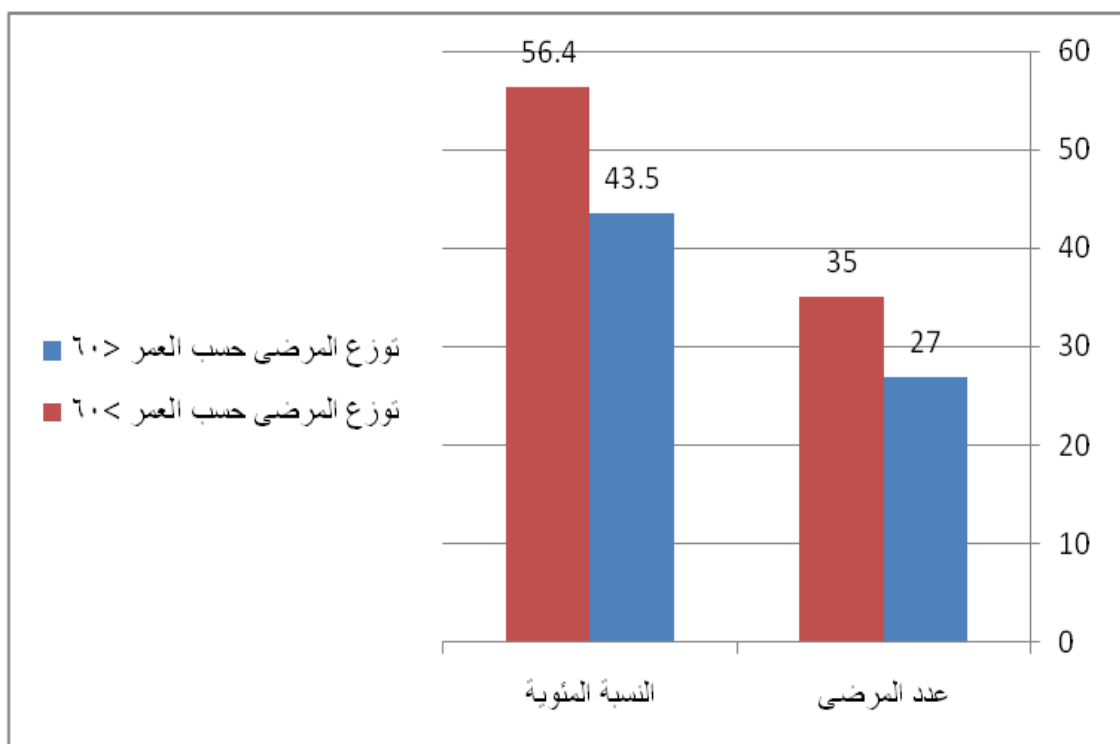
شكل (2): مخطط أعمدة يبين توزع المرضى حسب الجنس.

توزع المرضى حسب العمر:

بلغ العمر الوسطي للمرضى (61 سنة). وتراوحت الأعمار بين (45-73) سنة. معظم المرضى كانوا بأعمار فوق 50 سنة. يوضح الجدول (8) توزع المرضى بعد توزيعهم إلى مجموعتين حسب الفئة العمرية إما أكبر أو يساوي 60 سنة أو أصغر من 60 سنة.

توزع المرضى حسب العمر	أصغر من 60 سنة	أكبر من 60 سنة
عدد المرضى	27	35
النسبة المئوية	43.6%	56.4%

جدول (8): يبين توزع المرضى حسب العمر



شكل (3): مخطط أعمدة يبين توزيع المرضى حسب العمر.

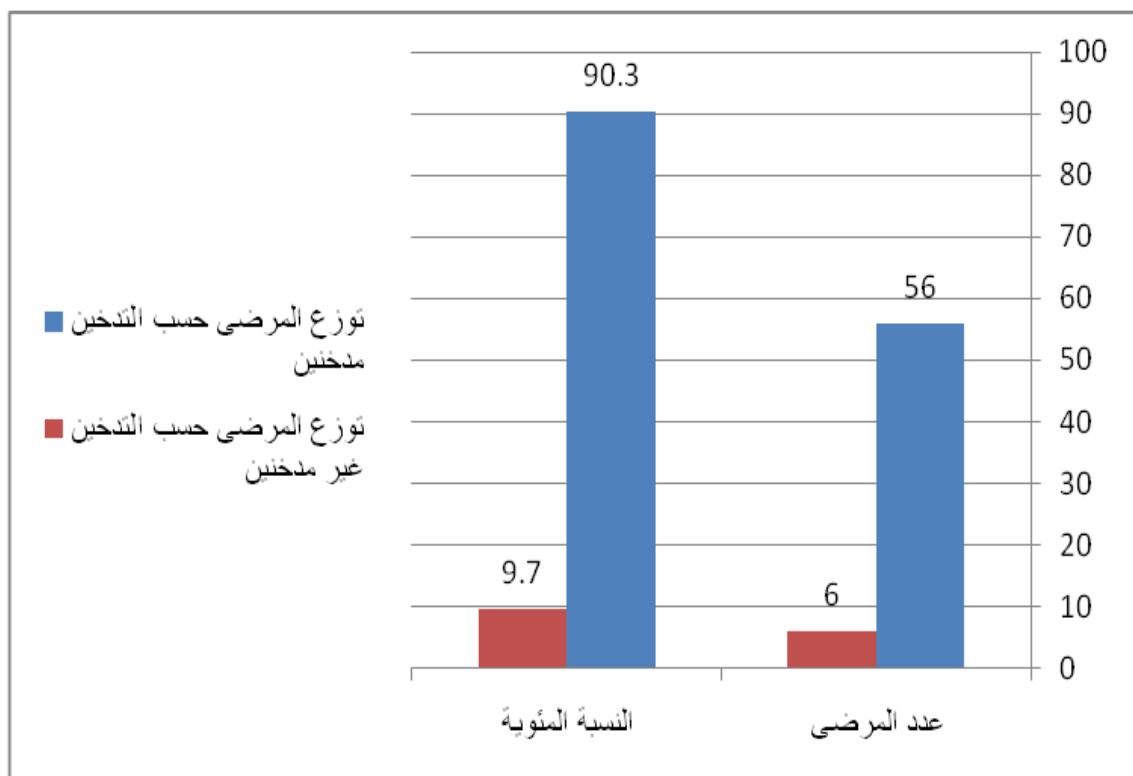
توزيع المرضى حسب التدخين:

بلغ عدد المرضى المدخنين (56) مريض (90.3%)، بينما كان عدد الغير مدخنين (6) مرضى بنسبة مئوية (9.7%). ونوضح ذلك في الجدول رقم (9).

نلاحظ أن نسبة المرضى المدخنين عالية جداً" مما يؤكد على العلاقة القوية بين الإصابة بسرطان الرئة والتدخين.

التدخين	المدخنين	غير المدخنين
عدد المرضى	56	6
النسبة المئوية	90.3%	9.7%

جدول (9): يبين توزيع المرضى حسب التدخين.



شكل (4): مخطط أعمدة يبين توزيع المرضى حسب التدخين.

توزيع المرضى حسب الحالة العامة:

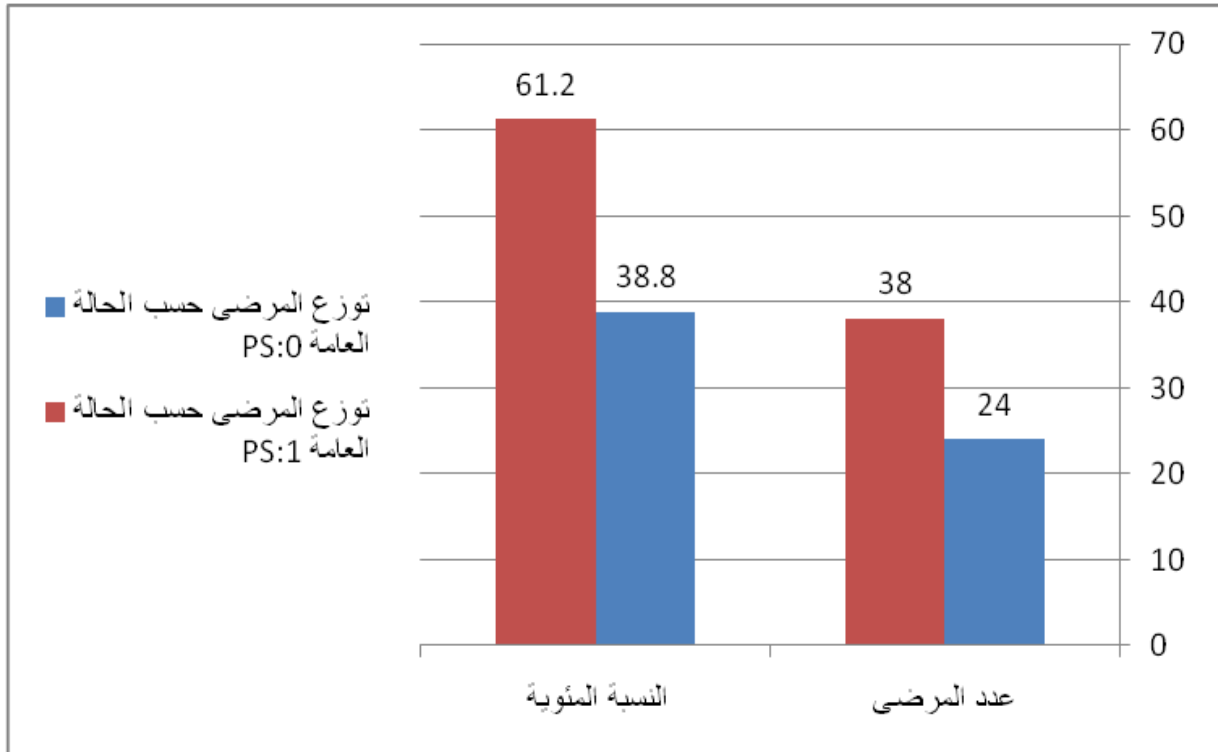
تم توزيع المرضى حسب تصنيف ECOG للحالة العامة، إما صفر (24) مريض (38.8%) أو واحد (38) مريض (61.2%). نوضح ذلك بالجدول رقم (10).

نلاحظ أن النسبة الأكبر من المرضى لديهم حالة عامة (1).

PS:1	PS:0	PS
38	24	عدد المرضى

النسبة المئوية	%38.8	%61.2
----------------	-------	-------

جدول (10): يبين التوزيع حسب الحالة العامة.



شكل (5): مخطط أعمدة يبين التوزيع حسب الحالة العامة.

توزيع المرضى حسب النمط النسيجي للورم:

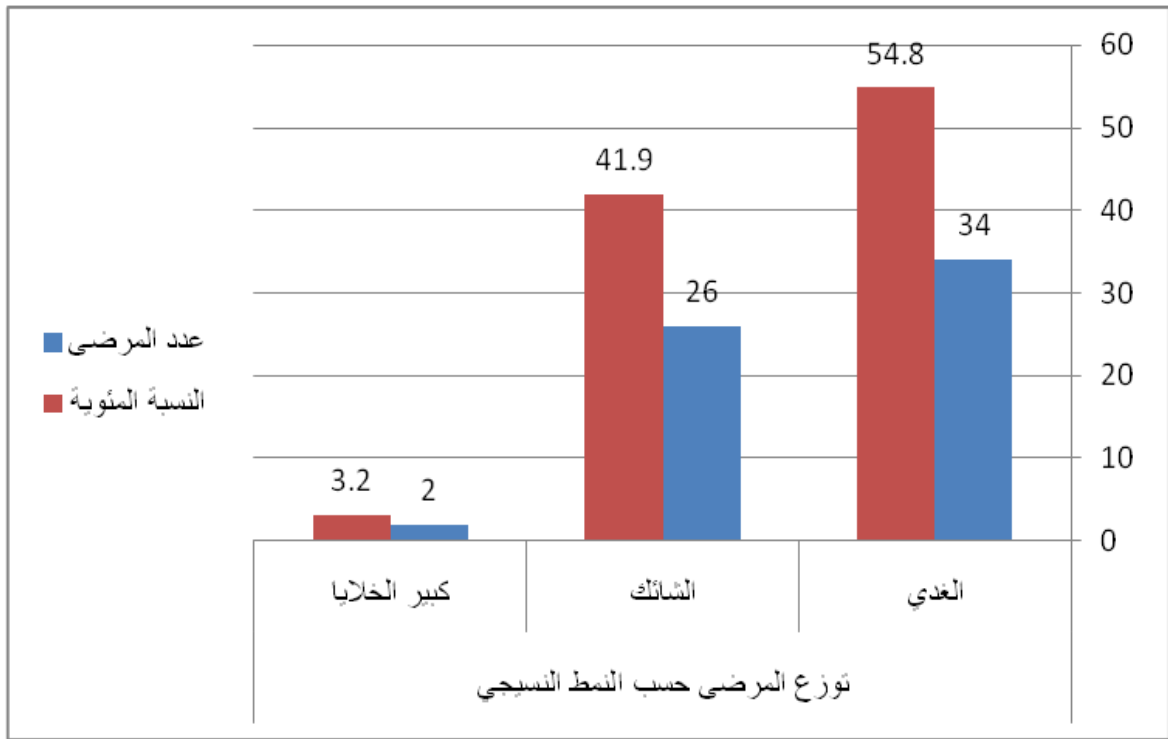
بلغ عدد المرضى المثبت لديهم وجود سرطان رئة غير صغير الخلايا من النمط النسيجي الغدي (34) مريض (54.8%)، ومن النمط الشائك كان العدد (26) مريض بنسبة (41.9%)، ومن النمط كبير الخلايا مريضين بنسبة (3.2%). نوضح ذلك بالجدول رقم (11).

نلاحظ أن النسبة الأعلى للإصابة من النمط الغدي، مع وجود نسبة قليلة من النمط كبير الخلايا.

النمط النسيجي الغدي شائك الخلايا كبير الخلايا

عدد المرضى	34	26	2
النسبة المئوية	54.8%	41.9%	3.2%

جدول (11): توزيع المرضى حسب النمط النسيجي.



شكل (6): مخطط أعمدة يبين توزيع المرضى حسب النمط النسيجي.

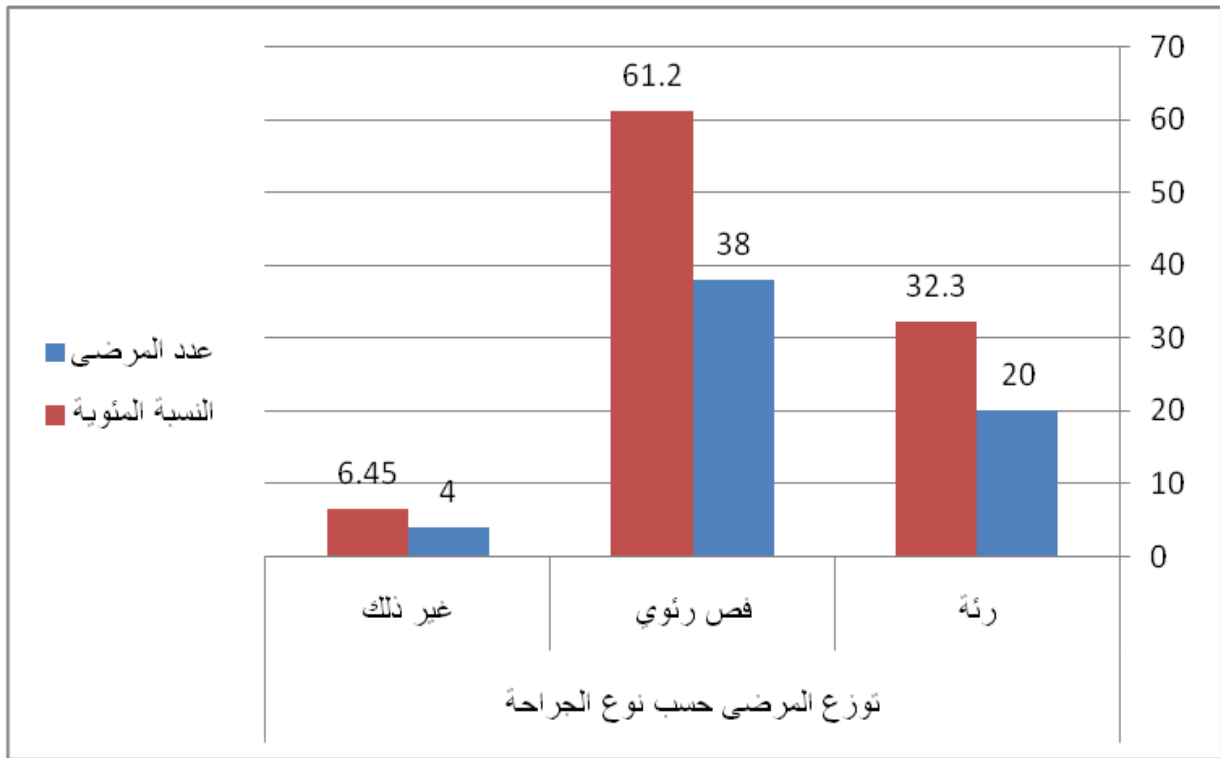
❖ خصائص العلاج (treatment characteristics):

توزيع المرضى حسب نوع الجراحة :

تم توزيع المرضى حسب نوع العمل الجراحي المجرى لهم، إما استئصال رئة تام (20) مريض (32.2%)، أو استئصال فص رئوي (38) مريض (61.2%)، أو استئصال غير ذلك (4) مريض بنسبة (6.4%). يوضح الجدول رقم (12) ذلك.

نوع الجراحة	رئة	فص رئوي	غير ذلك
عدد المرضى	20	38	4
النسبة المئوية	32.2%	61.2%	6.4%

جدول (12): يبين توزيع المرضى حسب نوع العمل الجراحي.



شكل (7): مخطط أعمدة يبين توزيع المرضى حسب نوع العمل الجراحي.

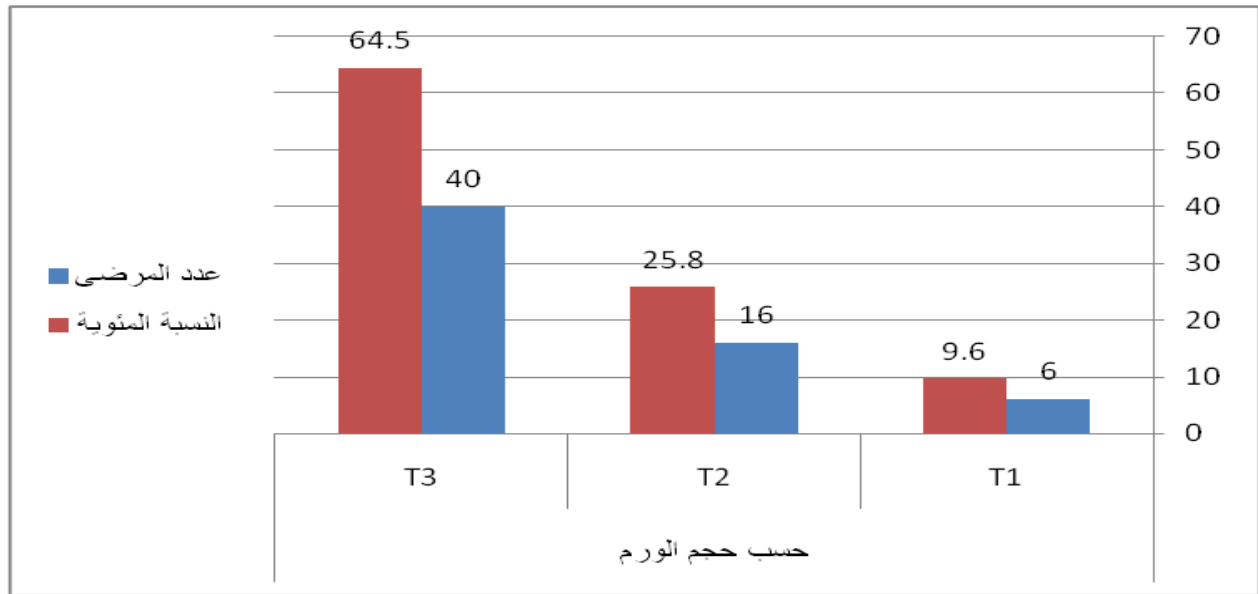
نلاحظ أن أغلب المرضى خضعوا لاستئصال فص رئوي، يليه استئصال الرئة التام، بالإضافة للاستئصال الاسفيني الذي أجري لـ (6.4%) من المرضى.

توزيع المرضى حسب حجم الورم:

بلغ عدد المرضى المشخص لهم T1 (6مرضى) بنسبة (9.6%)، والمرضى مع T2 (16) مريض بنسبة (25.8%)، أما المرضى الذين لديهم T3 فهم يشكلون الغالبية العظمى من المرضى (40) مريض بنسبة (64.5%). الجدول رقم (13) يوضح التوزيع.

حجم الورم	T1	T2	T3
عدد المرضى	6	16	40
النسبة المئوية	9.6%	25.8%	64.5%

جدول (13): توزيع المرضى حسب حجم الورم.



شكل (8): مخطط يظهر توزيع المرضى حسب حجم الورم.

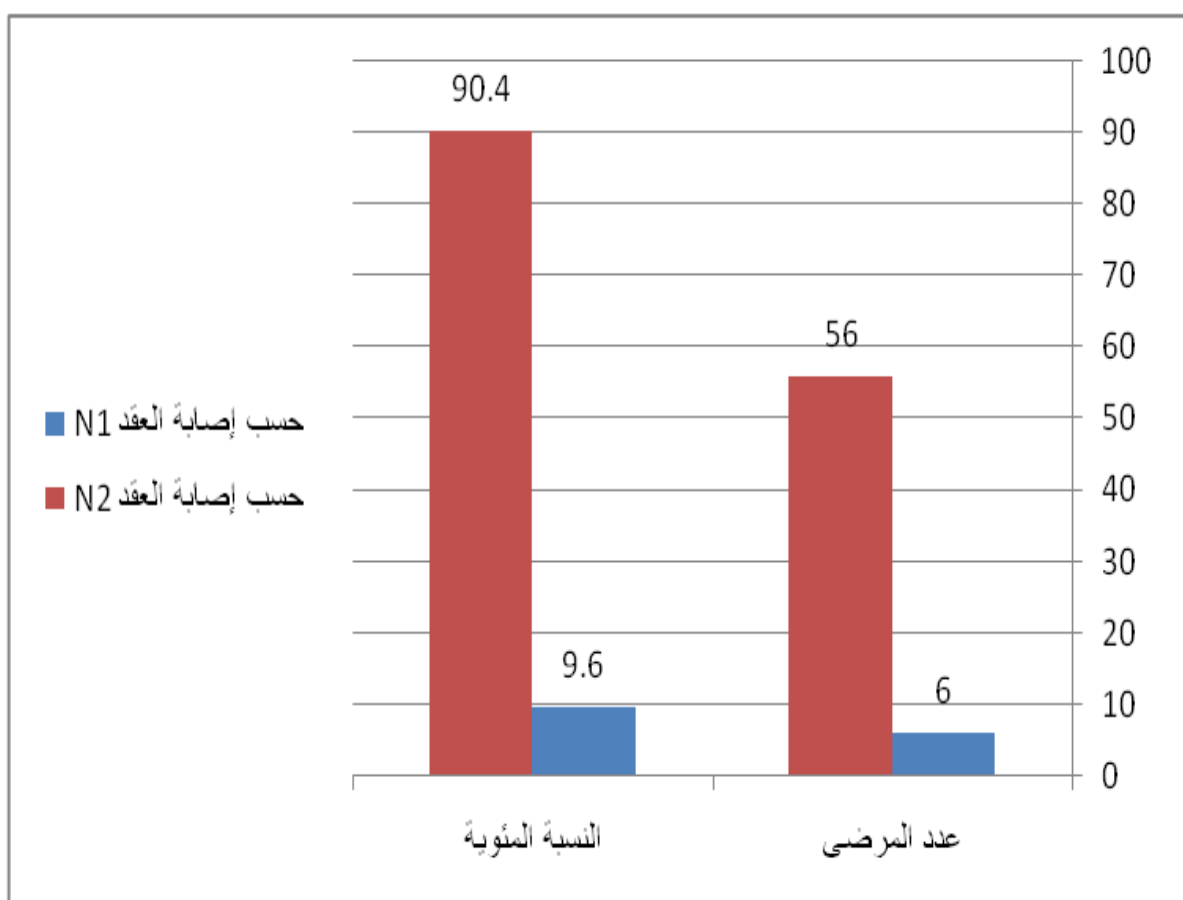
توزيع المرضى حسب إصابة العقد اللمفية:

كان عدد المرضى المشخص لهم إصابة عقد لمفية N1 (6) مرضى بنسبة 9.6%، و N2 (56) مريض بنسبة (90.4%). الجدول رقم 14 يوضح ذلك.

إصابة العقد اللمفية	N1	N2
---------------------	----	----

عدد المرضى	6	56
النسبة المئوية	%9.6	%90.4

جدول (14): التوزيع حسب إصابة العقد.



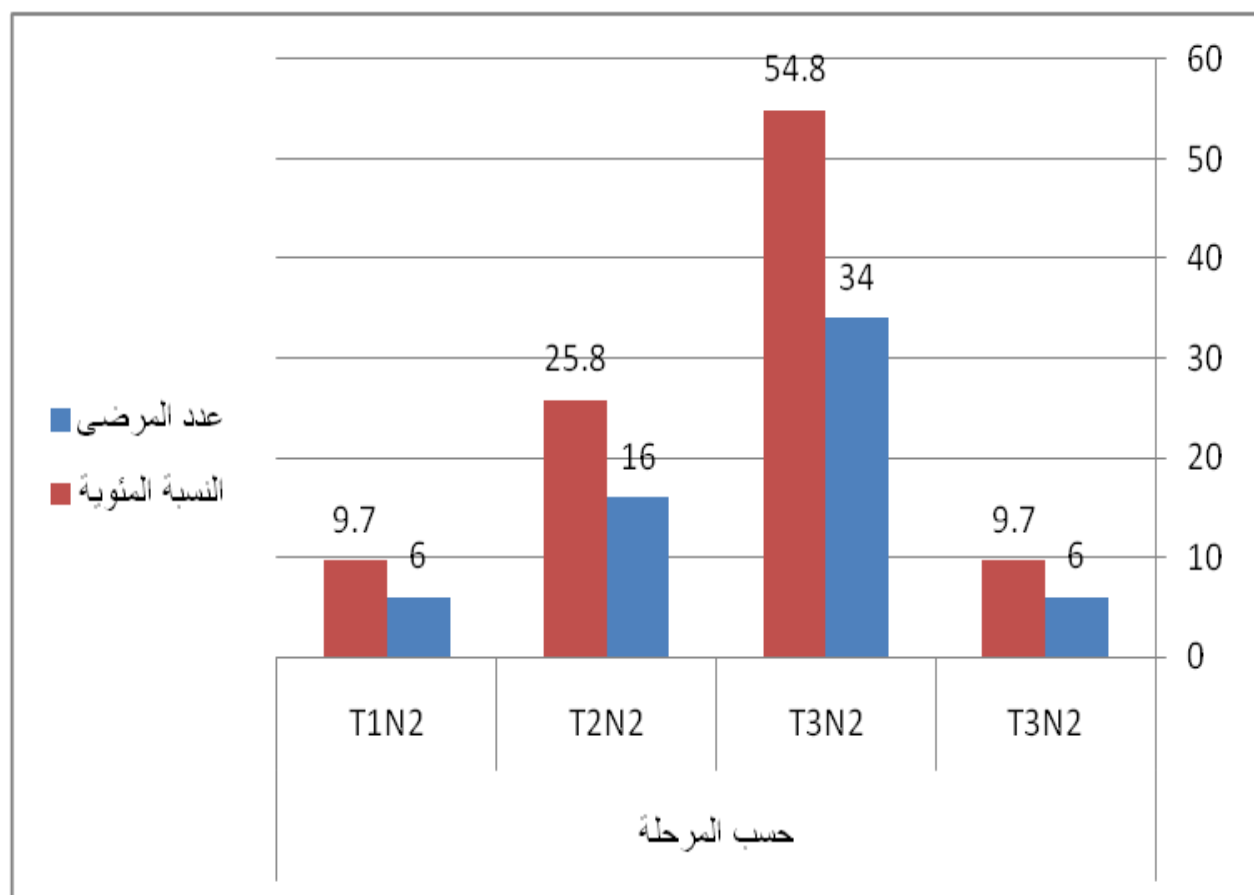
شكل (9): مخطط يوضح توزيع المرضى حسب إصابة العقد اللمفية.

التوزيع حسب التصنيف المرحلي:

توزع المرضى بالمرحلة (T3N1) كان (6) مريضى (9.7%)، وبالمرحلة (T3N2) (34) مريض (54.8%)، و(T2N2) بلغوا (16) مريض (25.8%)، أما (T1N2) فكانت (6) مريضى (9.7%). ويوضح الجدول رقم 15 ذلك.

T1N2	T2N2	T3N2	T3N1	
6	16	34	6	عدد المرضى
%9.7	%25.8	%54.8	%9.7	النسبة المئوية

جدول (15): توزيع المرضى حسب المرحلة.



شكل(10): مخطط يبين توزع المرضى حسب المرحلة.

توزع المرضى حسب المعالجة الكيماوية :

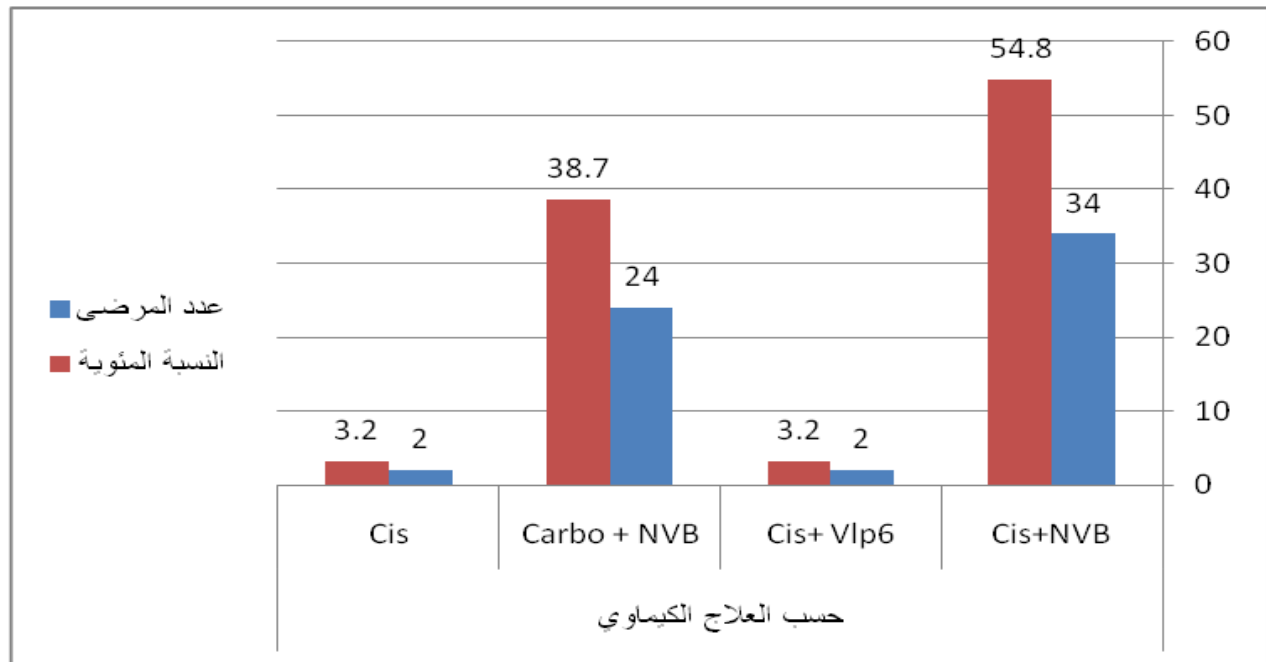
جميع المرضى تلقوا العلاج الكيماوي بشكل كامل حسب الخطة المرسومة (إما 4 جرعات أو 6 جرعات)، وتلقوا العلاج الشعاعي بجرعة وسطية حوالي 54 غري وذلك بعد انتهاء العلاج الكيماوي بحوالي ثلاثة أسابيع.

تم توزيع المرضى حسب المعالجة الكيماوية المطبقة، حيث تلقى (34) مريض Cisplatin + Venerolbine بنسبة (54.8%) بينما تلقى مريضين Cisplatin+ Vlp6 بنسبة (3.2%)، و (24) مريض تلقوا Carboplatin+Venerolbine بنسبة (38.7%)، وكان هناك مريضان تلقيا Cisplatin فقط بنسبة (3.2%). ونوضح ذلك في الجدول رقم (16).

كما نعلم أن أملاح البلاتين أساسية في معالجة ورم الرئة غير صغير الخلايا، لذلك نلاحظ وجودها ضمن كل مجموعات المعالجة.

العلاج الكيماوي	Cis+NVB	Cis+ Vlp6	Carbo + NVB	Cis
عدد المرضى	34	2	24	2
النسبة المئوية	54.8%	3.2%	38.7%	3.2%

جدول(16): توزع المرضى حسب العلاج الكيماوي.



شكل (11): مخطط يبين التوزيع حسب العلاج الكيميائي.

البقيا و النكس:

تم إدخال 62 مريض حسب معايير الاشتمال في الدراسة، لكن استبعد منهم 9 مرضى من نسبة البقيا بسبب وجود أمراض قلبية مشاركة قد تكون سبب في الوفاة بدون وجود الورم، ومريض لم يتابع العلاج الشعاعي بسبب الرغبة في متابعة العلاج في محافظة أخرى، أما المرضى الباقين (6) مرضى فلم يراجعوا المشفى منذ انتهاء آخر جرعة في المعالجة ولم يتمكن من التواصل معهم.

تم حساب البقيا منذ تشخيص المرض، وكذلك الزمن اللازم للنكس تم حسابه منذ بداية التشخيص.

- متوسط مدة المتابعة كان (18) شهر (3 - 20 شهر).

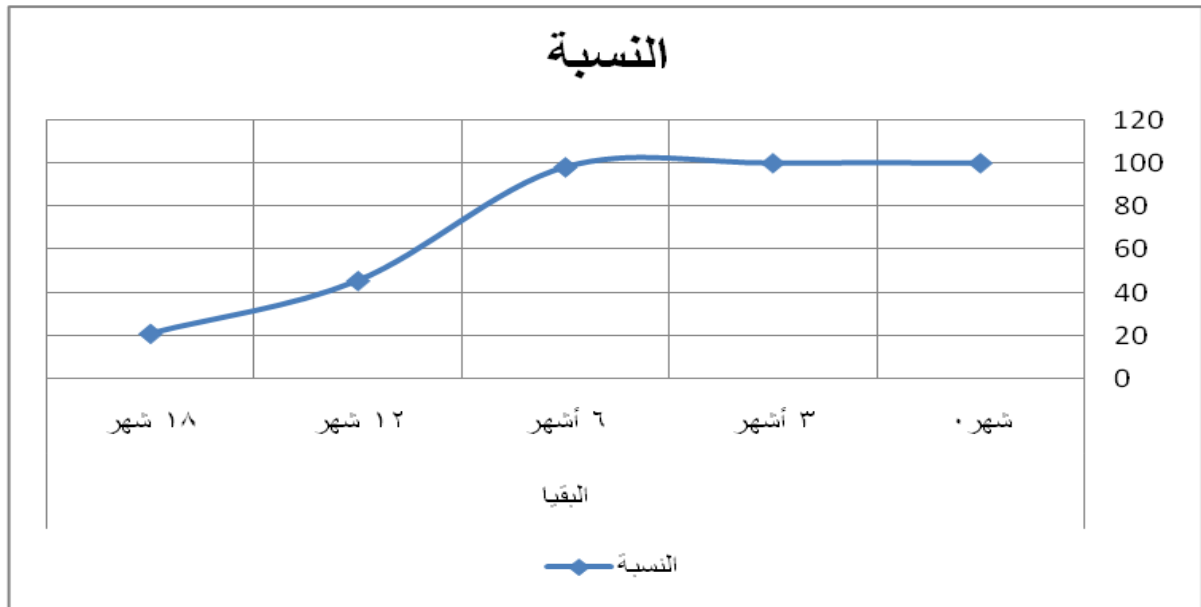
- كانت البقيا (O.S):

■ خلال 12 شهر: 45.3%. (Pv= 0.07)

■ خلال 18 شهر: 20.7%. (Pv=0.1)

- أما نسبة النكس كانت: 56.4%. (Pv=0.5)

- متوسط الزمن للنكس: 10 أشهر.

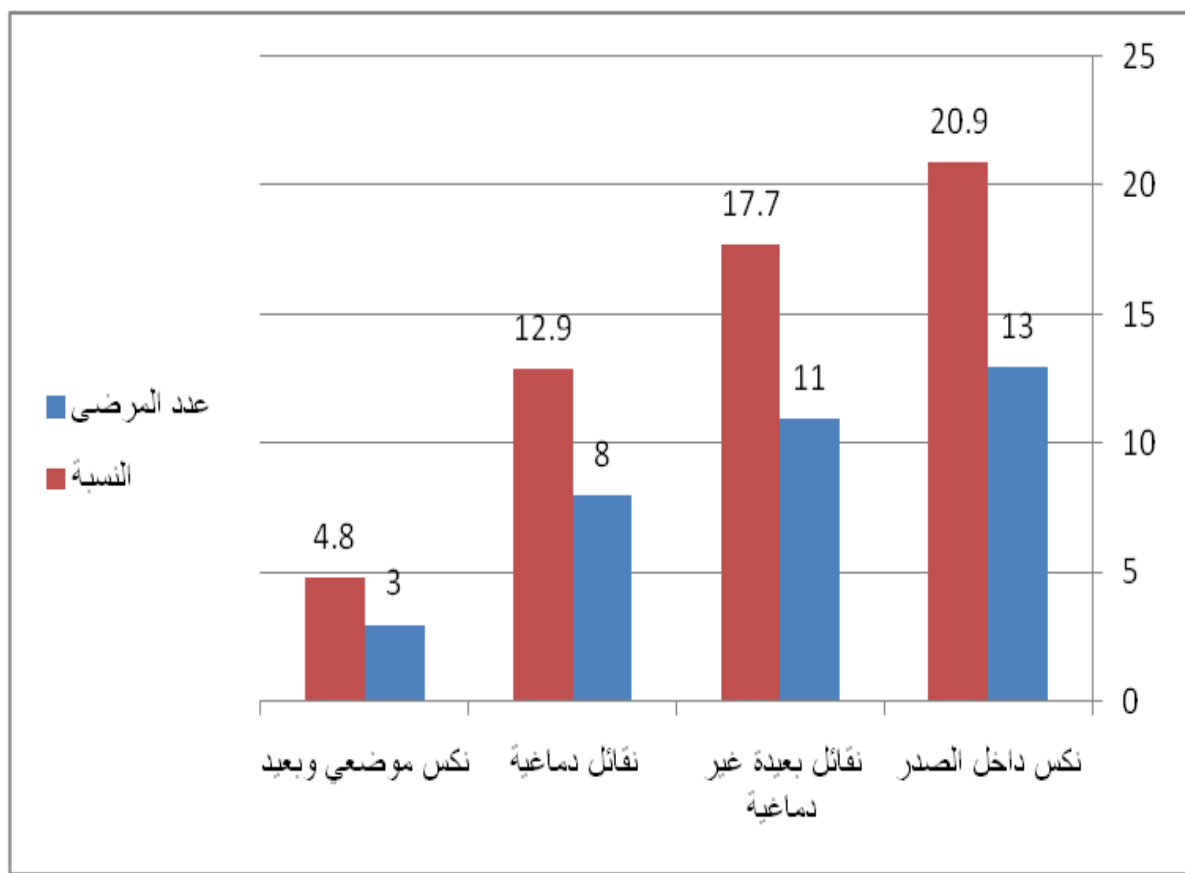


شكل (12): مخطط بياني يوضح نسبة البقية خلال 18 شهر حسب كابلان ماير.

كان توزع المرضى بالنسبة لمكان النكس كما يلي: نكس داخل الصدر (LRR) بالمرتبة الأولى بنسبة (20.9%) (13 مريض)، نقائل بعيدة بدون وجود نقائل دماغية بنسبة (17.7%) (11 مريض)، نقائل دماغية بنسبة (12.9%) (8 مريض)، نكس بالموقع البدئي مع نقائل بعيدة بنسبة (4%) (3 مريض).

النكس	نكس داخل الصدر	نقائل بعيدة دون دماغية	نقائل دماغية	نكس موضعي مع نقائل بعيدة
عدد المرضى	13	11	8	3
النسبة المئوية	20.9%	17.7%	12.9%	4.8%

جدول (17): يبين توزع المرضى الناكسين.



شكل (13): مخطط يوضح نمط النكس.

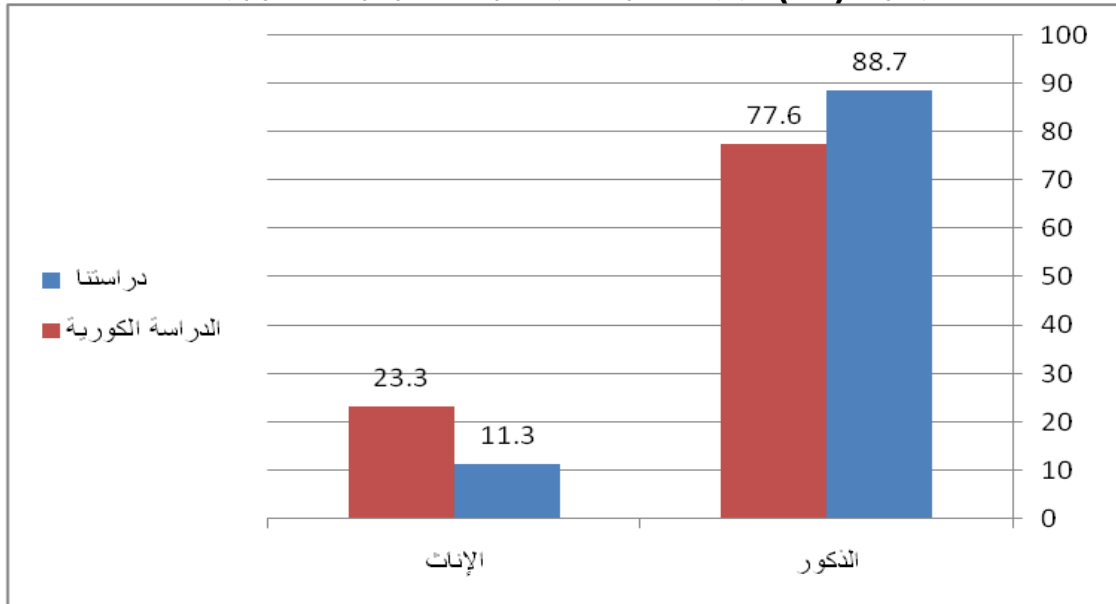
المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

تمت مقارنة دراستنا مع دراسة lee وزملائه (100) التي أجريت في سيول – كوريا، ونشرت عام 2014. بلغ عدد المرضى الكلي 78 مريض منهم 30 مريض تلقى العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي، وكانت نسبة المرضى بالمرحلة III (23 مريض بنسبة 56%).

تمت المقارنة بالنسبة للعمر عند الإصابة وحسب جنس المرضى ومعدل البقيا والنكس الموضعي والبعيد للورم، كما يبين الجدول (18)، والشكلين رقم (14-15).

الدراسة الكورية	دراستنا	
62	61	العمر الوسطي
%23.3 : 77.6	%11.3 : 88.7	إصابة الذكور للإناث
خمس سنوات:	سنة: %45.3	معدل البقيا
%55.2	سنة ونصف: %20.7	
%40	%56.4	النكس
%7	%20.9	النكس الموضعي
%20	%30.6	النكس البعيد
%13	%4.8	النكس البعيد والموضعي

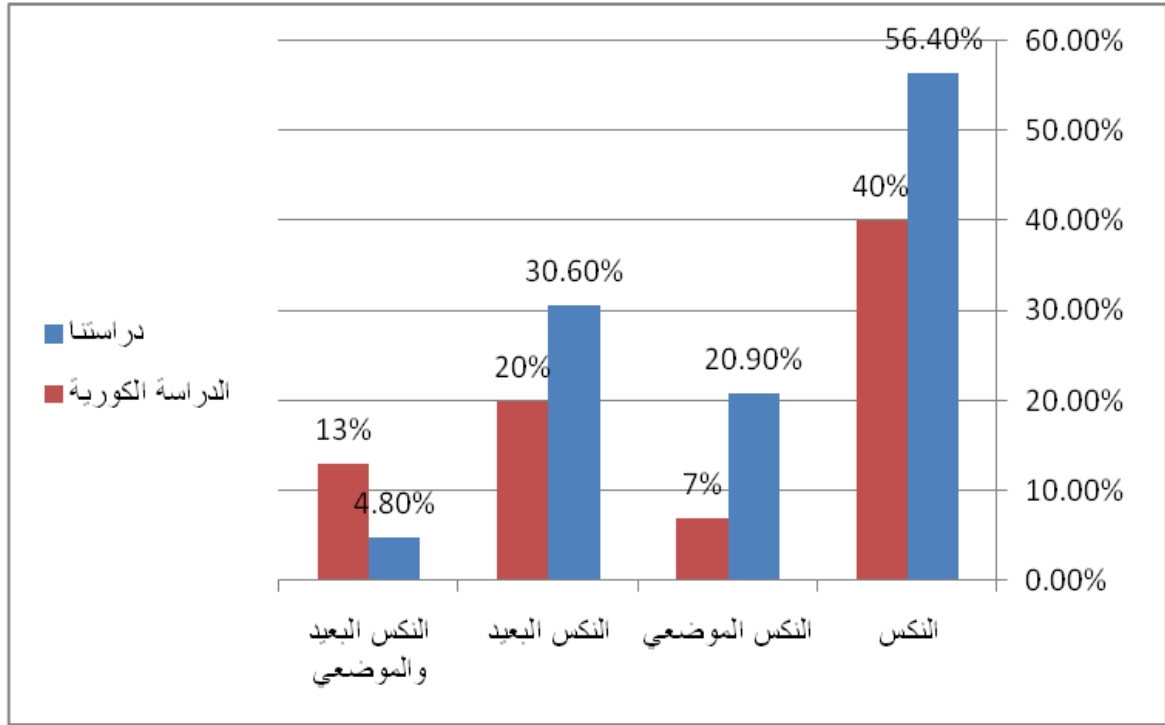
جدول (18): يبين مقارنة بين دراستنا ودراسة كورية.



شكل (14): مقارنة نسبة إصابة الذكور والإناث في دراستنا ودراسة Lee

نلاحظ من الجدول (18) وجود تقارب بالعمر الوسطي للإصابة بين الدراستين.

كما نلاحظ من الشكل رقم (14) أن نسبة إصابة الذكور هي الأعلى في الدراستين. أما بالنسبة لمعدل البقيا نلاحظ الفرق بين الدراستين رغم كون الدراسة الكورية حددت البقيا لمدة خمس سنوات بالمقارنة مع دراستنا (سنة ونصف تقريبا) إلا أننا نلاحظ أن نسبة البقيا لمدة سنة في دراستنا ضئيلة ومقاربة لنسبة البقيا لمدة خمس سنوات في الدراسة الكورية (55.2% Vs 45.3%) ($Pv=0.15$) علما أن نسبة المرضى بالمرحلة الثالثة في الدراسة الكورية 56% من العدد الكلي لذلك من الممكن أن يكون معدل البقيا لدى هذه المجموعة أقل من معدل البقيا الكلي. وقد يعود سبب الاختلاف بمعدل البقيا لعدم التزام مرضانا بالخطة العلاجية المخطط لها بالإضافة لعدم توافر الأدوية في فترات مختلفة مما اضطر إلى تأخير العلاج أو تغيير الدواء المطبق.



شكل (15): مخطط يوضح الفرق بالنكس بين دراستنا والدراسة الكورية.

يوضح لنا الشكل رقم 15 الفرق بنسبة النكس وتوضع النكس موضعيا" و كنفائل بعيدة، نلاحظ أن نسبة النكس لدينا أكبر من الدراسة الكورية (56.4% Vs 40%) ($Pv=0.005$).

لكن نلاحظ أن النسبة الأكبر من النكس في دراستنا وفي الدراسة الكورية كانت لصالح النفاثل البعيدة (30.6%Vs 20%) ($Pv=0.02$). يليها النكس داخل الرئوي بنسبة (20.9%Vs 7%) ($Pv=0.005$). أما بالنسبة للنكس داخل الرئوي مع وجود نفائل بعيدة فقد كانت النسبة أعلى في الدراسة الكورية (13%Vs 4.8) ($Pv=0.001$). نلاحظ أن الضبط الموضعي للورم أفضل من الضبط البعيد نسبيا"، قد يعود ذلك إلى طبيعة الأدوية المستخدمة في العلاج الكيماوي وعدم الالتزام بها، من ناحية. ومن ناحية أخرى قد يعود السبب إلى الضبط الموضعي للورم بشكل أفضل بسبب استخدام العلاج الشعاعي على سرير الورم والعقد اللمفية N2.

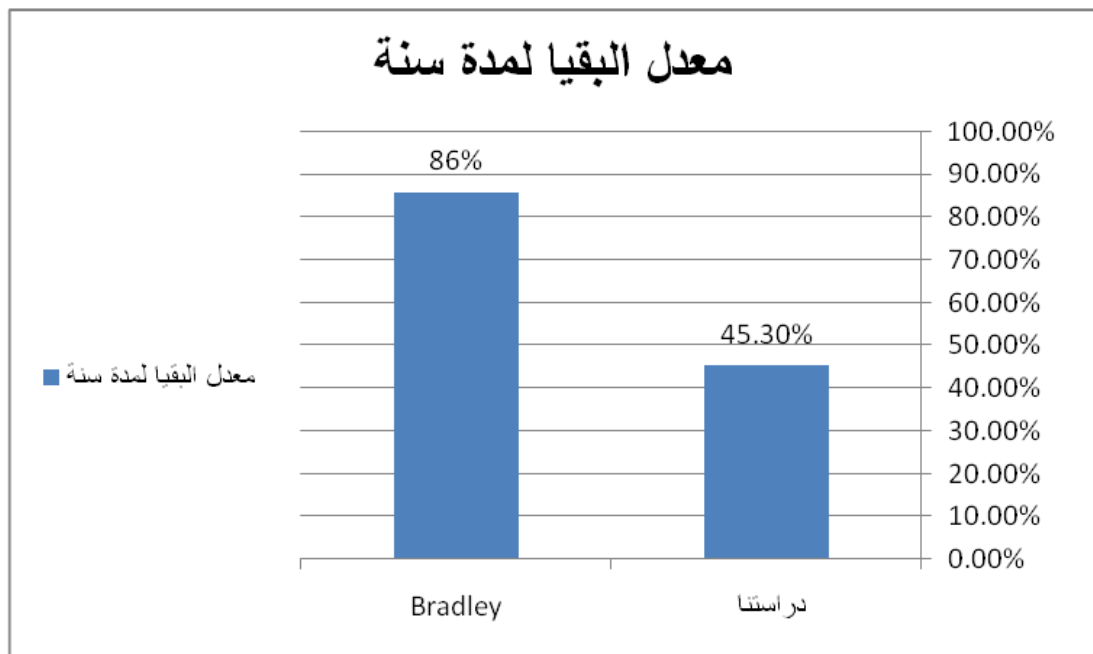
كما تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Bradley وزملائه (101) المجراة في أمريكا والتي نشرت في عام 2005، من حيث عدد المرضى ومعدل البقيا والضبط الموضعي والبعيد للورم. ونوضح ذلك في الجدول رقم (19).

Bradley (101) 2005

دراستنا

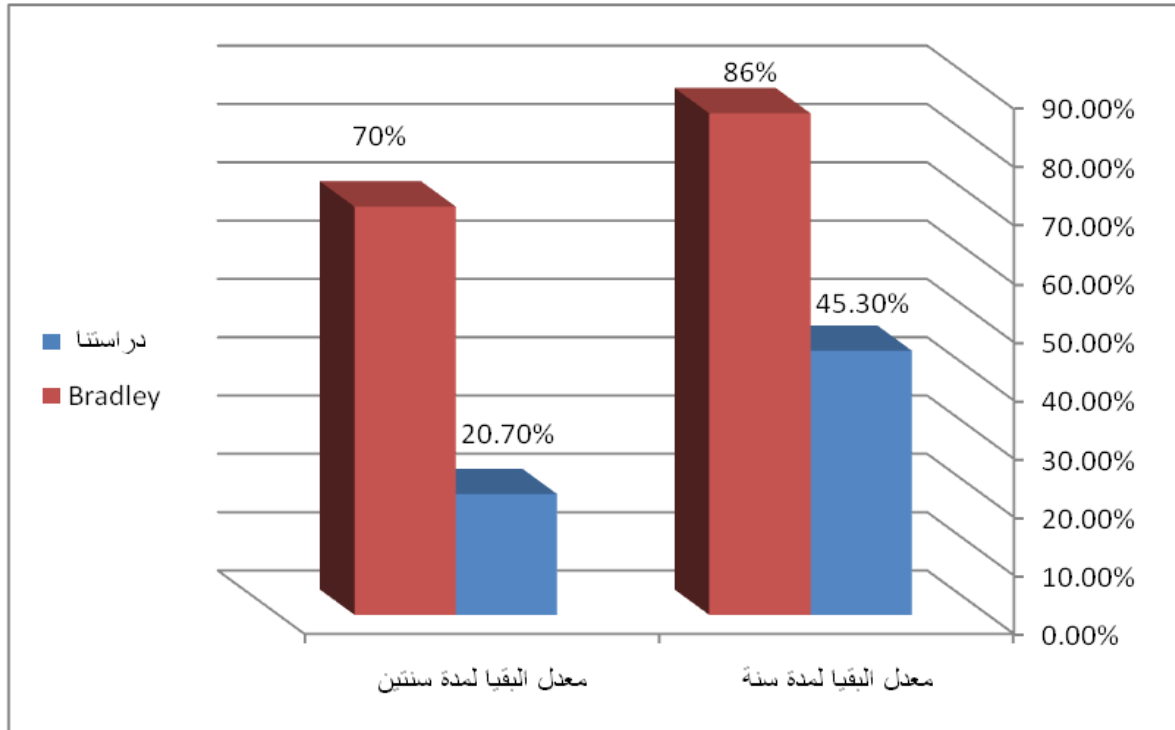
عدد المرضى	62	88
معدل البقيا	سنة: 45.3%	سنة: 86%
	سنة ونصف: 20.7%	سنتين: 70%
النكس العام	56.4%	52.3%
النكس داخل الصدر	20.9%	15%
النكس الدماغي	12.9%	20%
النكس البعيد	17.7%	18%

جدول رقم (19): مقارنة دراستنا مع دراسة Bradley



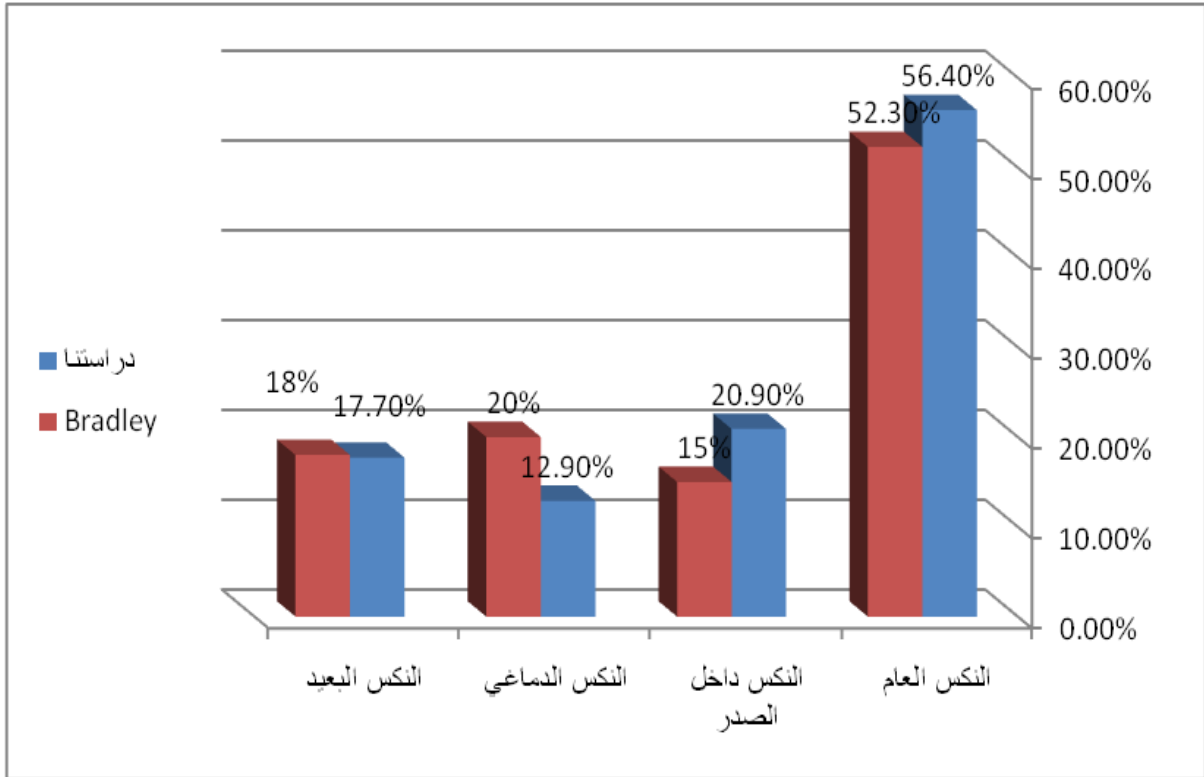
شكل 16 مقارنة نسبة البقيا لمدة سنة بين دراستنا ودراسة Bradley

نلاحظ من الشكل رقم (16 و 17) الفرق الواضح في نسبة البقيا بين دراستنا والدراسة Bradley لمدة سنة (45.3% Vs 86%) ($Pv=0.005$). ولمدة سنتين.



شكل 17 مخطط بياني يبين مقارنة نتائج البقيا بين دراستنا والدراسة Bradley

نسبة البقيا لدينا لمدة سنة حوالي نصف نسبة البقيا في دراسة Bradley، بينما تنخفض نسبة البقيا لدينا لمدة سنة ونصف إلى 20.7% وهنا نشاهد اختلاف كبير عن النسبة العالمية وقد يكون ذلك الاختلاف بسبب صغر حجم العينة، أو الاختلاف الجغرافي في مراكز إجراء الدراستين.



شكل (18): مخطط بياني لمقارنة نسبة النكس بين دراستنا ودراسة Bradley

نلاحظ من المخطط السابق أنه رغم اختلاف نسبة البقيا بين الدراستين إلا أن نسبة النكس متساوية بين الدراستين (52.3% Vs 56.4%) ($Pv=0.5$).

كما نلاحظ أن نسبة توزع النكس بين الدراستين متساوية، حيث النكس داخل الصدر (15% Vs 20.9%)، والنكس الدماغى (20% Vs 12.9%)، أما النقايل البعيدة (18% Vs 17.7%).

كما تمت مقارنة دراستنا بدراسة Keller وزملائه (102) التي نشرت عام 2000 في مجلة The New England Journal of Medicine، ستم مقارنة نتائج نسبة البقيا وتوزع النكس بين الدراستين.

Keller 2000

دراستنا

246 (145 مريض S.III)

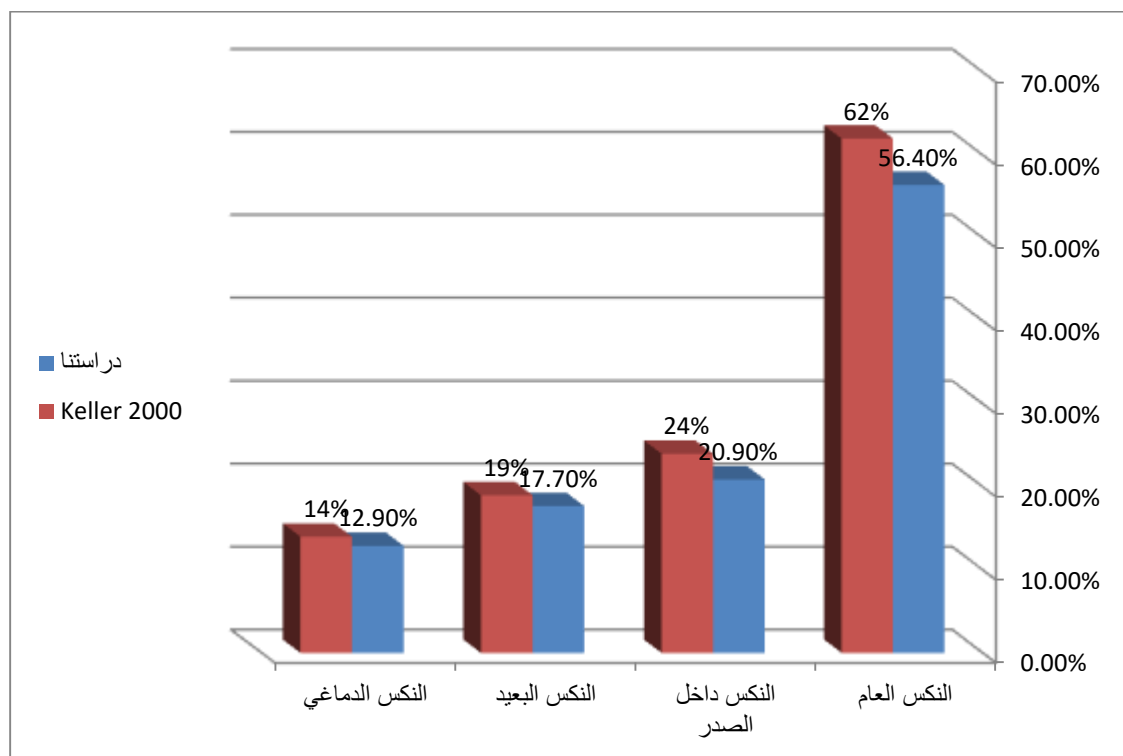
62

عدد المرضى

نسبة البقيا	لسنة: 45.3%	ل3سنوات: 50%
النكس العام	56.4%	62%
النكس داخل الصدر	20.9%	24%
النكس البعيد	17.7%	19%
النكس الدماغى	12.9%	14%

جدول (20): مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Keller

نلاحظ من الجدول السابق أن نسبة البقيا في دراستنا لمدة سنة مقارنة لنسبة البقيا في دراسة كيلر لمدة ثلاثة سنوات، وهذا يتماشى مع المقارنة مع باقي الدراسات العالمية الأمر الذي يؤكد أن نسبة البقيا عند مرضى ورم الرئة المرحلة الثالثة المعالج بالعلاج المتمم الكيماوي الشعاعى في مركزنا قليلة جدا" ولا تتطابق مع النتائج العالمية.



شكل (19) مخطط مقارنة نسبة النكس مع توزع النكس بين دراستنا ودراسة Keller

بينما نلاحظ من الشكل 19 أن نسبة النكس وتوزع النكس متساو بين الدراستين علماً أن الدراسة العالمية أجريت على عدد كبير من المرضى، يشكل المرضى بالمرحلة III حوالي (145) من مجموعة الدراسة كاملة ، لذلك لا يمكن الأخذ بنتائج المقارنة بسبب الفرق بحجم العينة وخصائص المرضى المشتملين بالدراسة ونوع العلاج المطبق للمرضى.

الاستنتاج:

تطبيق العلاج المتمم الكيماوي الشعاعي لم يحسن معدل البقيا لدى المرضى في دراستنا، لكنه ساهم في الضبط الموضوعي والبعيد للورم بالمقارنة مع الدراسات العالمية.

التوصيات:

١. البحث عن الأسباب المؤدية إلى اختلاف نسب البقيا لدينا عن النسب العالمية، وإيجاد الحلول المناسبة لتحسين نسبة البقيا عند مرضانا.
٢. تطبيق العلاج الكيماوي الشعاعي المتمم لمرضى ورم الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة III لتقليل نسب النكس الموضوعي والبعيد ، حيث أن نتائج النكس لدينا مشابهة للنتائج العالمية.
٣. محاولة نشر الوعي عن مخاطر التدخين وارتباطه الوثيق بسرطان الرئة.
٤. تبرز دائماً الحاجة إلى إيجاد أرشيف منظم و مؤتمت للمشافي الجامعية، لربط كافة الأقسام السريرية والتشخيصية بهدف الحصول على المعلومات السريرية الخاصة بكل مريض عند الحاجة، وتوثيق كافة المعلومات الخاصة بالمريض وسهولة الحصول عليها ولتحسين نتائج الدراسات التالية. في حال كونها دراسات راجعة.

ملحق رقم 1

ملحق بالتعاريف

: TNM

6th Edition T/M Descriptor	7th Edition T/M	N0	N1	N2	N3
T1 (≤2 cm)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (<2-3 cm)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (≤5 cm)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (<5-7 cm)	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 cm)	T3	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 invasion		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (same lobe nodules)		IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 extension	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (ipsilateral lung)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (pleural effusion)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (contralateral lung)		IV	IV	IV	IV
M1 (distant)	M1b	IV	IV	IV	IV

الضبط الموضعي LRC : هو التحرر من أي نكس في موقع الورم البدئي أو العقد اللمفية الناحية . وباقي النكس اعتبر أنه نقائل بعيدة .

التدخين : - مدخن حالي : (لازال يدخن حتى وقت التشخيص – أو اقلع خلال سنة من التشخيص) .

- غير مدخن : > ١٠٠ سيجارة خلال فترة الحياة .
- مدخن سابق : متوقف عن التدخين قبل سنة من التشخيص .

ملحق رقم 2

مقياس منظمة الصحة العالمية للحالة العامة (ECOG):

الدرجة	الحالة العامة
0	يعمل بكامل طاقته، وقادرة على الاستمرار في أداء كل ما قبل المرض دون قيود
1	لا يستطيع إجراء نشاطات مرهقة جسدياً، لكنه قادر على القيام بالأعمال الخفيفة وذات الطبيعة المستقرة؛ مثل الأعمال المنزلية الخفيفة وعمل المكتب.
2	قادر على الحركة وقادر على الاعتناء بنفسه، ولكنه غير قادر على القيام بنشاطات العمل في أغلب الساعات.
3	قادر على الاعتناء بنفسه بشكل محدد، مقيد بالفرش أو الكرسي أكثر من نصف ساعات المشي.
4	عاجز تماماً، لا يستطيع حتى الاعتناء بنفسه، مقيد بالسرير.
5	ميت

ملحق رقم 3

استبيان البحث

الاسم

العمر عند التشخيص

زمن التشخيص

الجنس ☐ ذكر ☐ أنثى

PS ☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 عند التشخيص

حجم الورم ☐ T1 ☐ T2 ☐ T3 ☐ T4

إصابة العقد اللمفية ☐ N0 ☐ N ☐ N2

المرحلة السريرية

التشريح النسيجي ☐ غدي ☐ شائك ☐ غير ذلك ☐

التدخين ☐ مدخن ☐ غير مدخن ☐ مدخن سابق ☐

نوع الجراحة ☐ استئصال فص ☐ استئصال رئة ☐ غير ذلك ☐

العلاج المشترك

زمن العلاج المشترك

وقت النكس / التطور ☐ نكس ☐ تطور ☐

وقت الوفاة / آخر مراجعة ☐ وقت الوفاة ☐ آخر مراجعة ☐

المراجع (References):

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics,2015. CA Cancer J Clin2015;65:5-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2015.
3. Cancer.net, Lung Cancer: Statistics;Approved by the Cancer.Net Editorial Board, 06/2014. <http://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer/statistics>.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2014. Bethesda,MD: National Cancer Institute;2014. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/.
5. Johnson DH, Schiller JH, Bunn PA, Jr. Recent clinical advances in lung cancer management. J Clin Oncol2014;32:973-982. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24567433>.

6. Reck M, Heigener DF, Mok T, et al. Management of Non-small-cell lung cancer: recent developments. *Lancet* 2013;382:709-719. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23972814>.
7. Forde PM, Ettinger DS. Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther* 2013;13:745-758. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23773106>.
8. Ettinger DS. Ten years of progress in non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:292-295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393190>.
9. <http://emedicine.medscape.com/article/279960-clinical>. Updated: Jun 6, 2014.
10. U.S. National Institutes of Health. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011.
11. World Cancer Report 2014.
12. SEER Cancer Statistics Review 1975-2011 National Cancer Institute.
13. American Cancer Society, Surveillance Research, 2015.
14. S.Suleiman, M.Bachour, 2008 Epidemiology of Lung Cancer Statistics Study (2005-2008), Al-Bairouni University Hospital, 05/2009.
15. M.Bachour;2009 Epidemiology of Lung Cancer Statistics Study, Al-Bairouni University Hospital, 05/2010.

16. Blackstock AW, Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. *J ClinOncol*. 2007; 25: 4146-4152.
17. Garfinkel I. Trends in cigarette smoking in the US. *prev med* 1997;26:447.
18. *Centers for Disease Control and Prevention. Tobacco use among adults—United States, 2005.MMWR2006; 55:1145–1148.*
19. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. (ed2010/07/30). Atlanta (GA): U.S.Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention(US);2004.
20. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rded: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-29S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.
21. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009386>.
22. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens Part E: tobacco, arecanut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol* 2009;10:1033-1034. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>.
23. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36:1048-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690135>.

24. National Cancer Institute. Cigarette Smoking and Cancer. Questions and Answers.
25. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 60:277.
26. Tarrazo-Antelo AM, Ruano-Ravina A, AbalArca J, Barros-Dios JM. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: *Nutr Cancer*. 2014;66(6):1030-7.
27. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK. Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC, Lyon, France 2004.
28. [Seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf) (Accessed on February 25, 2015).
29. Washington manual of oncology, Govindan, Lippincott Williams, 2008.
30. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/American thoracic society/European respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011;6:244-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252716>.
31. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:647-667. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22929121>.

32. Husain AN, ColbyTV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1317-1331. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19653732>.
33. Rekhtman N, Ang DC, Sima CS, et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011;24:1348-1359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21623384>.
34. Ordonez NG. Thyroid transcription factor-1 is a marker of lung and thyroid carcinomas. *Adv Anat Pathol* 2000;7:123-127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10721419>.
35. NCCN Guidelines 4.2015, Non-Small Cell Lung Cancer.
36. Herbst RS (2004). "Review of epidermal growth factor receptor biology". *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 59 (2 Suppl): 21–6.
37. Hirsch FR, Bunn PA, Jr. EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol* 2009;10:432-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410185>.
38. Olaussen K, Dunant A, Fouret P, Brambilla E, André F, Haddad V et al. (Sep 2006). "DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy". *The New England Journal of Medicine* 355 (10): 983–91.
39. Slebos RJ, Hruban RH, Dalesio O, et al. Relationship between K-ras oncogene activation and smoking in adenocarcinoma of the human lung. *J*

Natl Cancer Inst 1991;83:1024-1027. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2072410>.

40. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 1990;323:561-565. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199829>.
41. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005;23:5900-5909. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16043828>.
42. Isla D, Sarries C, Rosell R, Alonso G, Domine M, et al. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel- cisplatin- treated advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1194-203.
43. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Lung Cancer. Updated 02/06/15.
44. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56:2107.
45. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest* 1997; 111:877.
46. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004; 23:330.

47. National Institute of Health. Medline Plus. Lung Cancer. Updated 08/31/14.<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007270>.
48. Cancer Facts and Figures 2013. American Cancer Society.
49. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:22.
50. Winston W Tan, MD, FACP; Chief Editor: Jules E Harris, MD. et al. Non-Small Cell Lung Cancer Clinical Presentation. Medscape Updated: Mar 13, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/279960-clinical#a0256>.
51. Winston W Tan, MD, FACP; Chief Editor: Jules E Harris, MD. et al. Non-Small Cell Lung Cancer workup. Medscape Updated: Dec 22, 2014.
52. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. Nov 2 2011;306(17):1865-73.[Medline].
53. Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. Dec 9 2013.
54. Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12:97.
55. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, Morgan AM, Aldrich MC, Massion PP, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *JAMA*. Sep 24 2014;312(12):1227-36.

56. Erkiliç S, Ozsaraç C, Küllü S. Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer. Comparison of smear and modified cell block methods. *ActaCytol.* Nov-Dec 2003;47(6):1023-7.
57. Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(1):263–268.
58. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy.* 2005;37(9):833–839.
59. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 suppl):131S–148S.
60. Kim K, Rice TW, Murthy SC, et al. Combined bronchoscopy, mediastinoscopy, and thoracotomy for lung cancer: who benefits? *J ThoracCardiovasc Surg.* 2004;127(3):850–856.
61. Chusteka Z. Test all adenocarcinomas, new lung cancer guidelines say. *Medscape Medical News* [serial online]. April 5, 2013; Accessed April 16, 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/781998>.
62. American Joint Committee on Cancer. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. Chicago, Ill: Springer; 2010:Chapter 25.
63. Porcel JM, Light RW. Thoracentesis. PIER, American College of Physicians, 2004. Accessed online October 28, 2014, at: <http://pier.acponline.org>.

64. Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132(3 suppl):161S–177S.
65. Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. Clin Chest Med 1993; 14:111.
66. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1993; 68:378.
67. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;32(3 suppl):108S–130S.
68. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005; 237:395.
69. Midthun, DE, Swensen, SJ, Jett, JR, et al. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. Lung Cancer 2003; 41:40S.
70. Rigler LG. An overview of cancer of the lung. Semin Roentgenol 1977; 12:161.
71. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, et al. CT of the solitary pulmonary nodule. AJR Am J Roentgenol 1980; 135:1.
72. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. Radiology 1986; 160:319.

73. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:782.
74. Courtesy of Paul Stark, MD.
75. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010.
76. Howington JA, Blum MG, Chang AC, et al. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e278S-313S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649443>.
77. Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, et al. Optimal management of elderly cancer patients: usefulness of the Comprehensive Geriatric Assessment. *Clin Interv Aging* 2014;9:1645-1660. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25302022>.
78. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for Resectional surgery: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e166S-190S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649437>.
79. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e369S-399S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649447>.

80. American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell.) Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates by Stage. 04/30/2014.
81. American Cancer Society. (2012, October 12). Lung Cancer (Non-Small Cell). Atlanta, GA: American Cancer Society.
82. Jahan TM, Dubey S, Gottschalk AR, et al. Lung: nonsmall cell. Ko, A. H., Dollinger, M., & Rosenbaum, E. (2008). *Everyone's Guide to Cancer Therapy: How Cancer is Diagnosed, Treated and Managed Day to Day*. (5th Edition). Kansas City: Andrews McMeel Publishing. pp: 671-682.
83. Schrump DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. (2011). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. (9th Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 75: pp. 799-847.
84. Eaby-Sandy B. Lung cancer. Yarbrow, CH, Wujcicki D, & Holmes Gobel B. (eds.). (2011). *Cancer Nursing: Principles and Practice*. (7th Edition). Sudbury, MA: Jones and Bartlett. 59: pp. 1424-57.
85. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118:257-262.
86. Cataldo KA, Jalal SM, Law ME, et al. Detection of t(2;5) in anaplastic large cell lymphoma: comparison of immunohistochemical studies, FISH, and RT-PCR in paraffin-embedded tissue. *Am J SurgPathol* 1999;23:1386-1392.
87. Groome, PA, Bolejack, V, Crowley, JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694. Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

88. Brundage, M., MacKillop, W.. Lung cancer. Gospodarowicz, M. K., O'Sullivan, B., Sobin, L. H., et al. (Eds.). (2006). *Prognostic Factors in Cancer*. (3rd Edition). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.. 19:159 – 163.
89. Rubins J, Unger M, Colice GL, et al. (2007) *Follow-up and surveillance of the lung cancer patient following curative intent therapy: ACCP evidence-based clinical practice guideline (2nd edition) Chest 132(suppl 3):355S–367S*.
90. Guideline] Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J MolDiagn*. Apr 4 2013;[Medline].
91. [Guideline] Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J ThoracOncol*. Apr 2 2013;[Medline].
92. [Guideline] Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med*. Apr 3 2013;[Medline].
93. Chustecka Z. FDA approves companion genetic diagnostic test for Tarceva in NSCLC. *Medscape Medical News* [serial online]. May 14, 2013;Accessed May 27, 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/804156>.

94. Sause W, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:198-205.
95. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* May 2008;83(5):584-94. Updated: Jun 6, 2014.
96. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* Jan 22 2004;350(4):351-60. Updated: Jun 6, 2014
97. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J ClinOncol.* 1996;14:1065-1070.
98. Albain KS, Crowley J, Turrisi AT III, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J ClinOncol.* 2002;20(16):3454-3460.
99. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(6):442- 450.
100. Hyo Ch L, Yeon SK, Se JO, et al. The single institutional outcome of postoperative radiotherapy and concurrent chemoradiotherapy in resected non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol J* 2014;32(3):147-155.

101. *Bradley D, Rebecca P, Mary V G, et al.* Phase II Trial of Postoperative Adjuvant Paclitaxel/Carboplatin and Thoracic Radiotherapy in Resected Stage II and IIIA Non–Small-Cell Lung Cancer: Promising Long-Term Results of the Radiation Therapy Oncology Group—RTOG 9705.

102. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al. RANDOMIZED TRIAL OF POSTOPERATIVE ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH COMPLETELY RESECTED STAGE II OR IIIA NON–SMALL-CELL LUNG CANCER. The New England Journal of Medicine.

فهرس الملقات

رقم الملحق	اسم الملحق	رقم الصفحة
ملحق 1	ملحق بالتعاريف	58
ملحق 2	مقياس منظمة الصحة العالمية للحالة العامة (ECOG)	59
ملحق 3	استبيان البحث	60

فهرس الجاهل

رقم الجدول	عنوان الجدول	الصفحة
1	متوقع حدوث سرطان الرئة حسب الجنس والفئات العمرية لعام 2015	3
2	حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني الجامعي لعام 2008-2009	4
3	مقدار كثافة الأنسجة المختلفة في الجسم شعاعيا"	18
4	كيفية متابعة عقيدة رئوية حسب الحجم	20
5	تصنيف أورام الرئة الحديث حسب AJCC	22
6	التصنيف التشريحي لسرطان الرئة	22
7	توزع المرضى حسب الجنس	38
8	توزع المرضى حسب العمر	39
9	توزع المرضى حسب التدخين	40
10	توزع المرضى حسب الحالة العامة	41
11	توزع المرضى حسب النمط النسيجي للورم	42
12	توزع المرضى حسب العمل الجراحي	43
13	توزع المرضى حسب حجم الورم	44
14	توزع المرضى حسب إصابة العقد اللمفية	45
15	توزع المرضى حسب المرحلة	46
16	توزع المرضى حسب نمط العلاج الكيماوي	47
17	توزع المرضى حسب النكس	49
18	مقارنة دراستنا مع دراسة LEE	51

53	مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Bradley	19
56	مقارنة نتائج دراستنا مع دراسة Keller	20

فهرس الأشكال

الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
3	مخطط نسبة الأورام في مشفى البيروني الجامعي	1
38	توزع المرضى حسب الجنس	2
39	توزع المرضى حسب العمر	3
40	توزع المرضى حسب التدخين	4
41	توزع المرضى حسب الحالة العامة	5
42	توزع المرضى حسب النمط النسيجي للورم	6
43	توزع المرضى حسب العمل الجراحي	7
44	توزع المرضى حسب حجم الورم	8
45	توزع المرضى حسب إصابة العقد اللمفية	9
46	توزع المرضى حسب المرحلة	10
48	توزع المرضى حسب نمط العلاج الكيماوي	11
49	نسبة البقيا لمدة سنة ونصف	12
50	مخطط يوضح توزع النكس	13
51	مقارنة الإصابة لدى الذكور والإناث بين دراستنا ودراسة Lee	14
52	مقارنة الفرق في النكس بين دراستنا ودراسة Lee	15
54	مقارنة نسبة البقيا لمدة سنة بين دراستنا ودراسة Bradley	16
54	مخطط بياني يبين مقارنة نتائج البقيا بين دراستنا والدراسة Bradley	17

55	مقارنة النكس بين دراستنا ودراسة Bradley	18
56	مخط مقارنة نسبة النكس وتوزعه بين دراستنا ودراسة Keller	19

فهرس المحتويات

الموضوع	الصفحة
الدراسة النظرية	1
وبائيات سرطان الرئة	2
المؤهبات والمسببات	5
التصنيف النسيجي لورم الرئة	6
التشخيص، التقييم، المتابعة	9
التصنيف المرحلي لورم الرئة	20
المبادئ الأساسية في العلاج الجراحي	23
المبادئ الأساسية في العلاج الكيماوي والشعاعي	23
العلاج الهدي في سرطان الرئة غير صغير الخلايا	25
الإنذار والبقيا في سرطان الرئة غير صغير الخلايا	26
النكس	28
الإمراضية الجينية والجزيئية	28
الدراسة العملية	34
المشكلة العلمية في البحث	35
أهداف البحث	36

طرق الدراسة	36
التحليل الإحصائي	37
النتائج	38
المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية	50
التوصيات	57
الملاحق	58
المراجع	61
فهرس الملحقات والأشكال والجداول	75