الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم طب الأورام

تقييم معدل البقيا والاستجابة السريرية عند مرضى ورم الرئة صغير الخلايا

Study of Survival Rate and Clinical Response in Patients with Small Cell Lung Cancer

رسالة مقدمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية الفرعية في طب الأورام

إعداد طالبة الدراسات العليا

د. ريما إيليا شاهين

إشراف

م.د. نسرين خازم

العام الدراسي

2023

القرار الصادر عن لجنة الحكم

شكر وتقدير

عندما رسمت خطواتي الأولى كانت صحة الإنسان وحياته هدفي الأسمى الذي أسعى له بمهنة من أنبل المهن على وجه الأرض، وها أنا أنهي خطواتي الأولى لأبدأ بإتمام رسالة سامية ترسم البسمة على وجوه الناس.

وفي النهاية أتوجه بالشكر والتقدير إلى جميع الأساتذة والمدرسين والمشرفين في قسم الأورام الذين قدموا لنا العون في سنين دراستنا وكانوا لنا الداعمين في إنجاز هذا العمل وأخصّ بالذكر:

المشرفة على هذا البحث، **الدكتورة الفاضلة م.د. نسرين خازم** التي عودتنا العطاء في التعليم، والدقة في المعلومة وكانت خير داعم لهذا المجهود بمتابعتها المستمرة ونصائحها القيمة.

الإهداء

إلى الإنسان النبيل والقلب الكبير، المضحي والمعطي بلا حدود، الذي أدين له بكل ما أحمله من قيم، حكمته منارة دربي ودافعي إلى النجاح، مهندس حياتي ومثلي الأعلى

والدي الحبيب

إلى القلب الدافئ والروح التي عاشت بها روحي، ينبوع الحب والحنان، الملاك الساهر الذي يرّف على سريري، والأمل الذي يضيء طريقي، إلى أجمل كلمة نطقت بها شفاهي، أمي

والدتي العظيمة

إلى من يجري دمه في عروقي، السابق في حمل رسالة العلم والتعليم، الداعم لخطواتي بنصحه وإرشاده، صاحب النوايا الصادقة، مع رفيقة دربه الحبيبة وابنته الغالية اللتين زادتا نور العائلة بوجودهما وبسمتهما

رامي. . .شذا. . . .ماريتا

إلى توأم روحي ومثل الفخر والنجاح، النجم الذي سطع في سماء عائلتنا بطموحه وذكائه الذي فاقه عمراً، إلى سندي الثاني في الحياة، مع شريكة حياته طبيبتنا الغالية التي نورت عائلتنا

حنّا. . . .جوليانا

إلى صديقة العمر، الأخت التي لم تلدها أمي، راحة قلبي، التي وقفت بجانبي وأنستني تعب السنين

رين

إلى من شاركوني حلمي وأملي، وسرنا سوياً في طريق العلم والمعرفة، إلى الذين أفرح بوجودهم وتزول همومي بمجالستهم، من تربطني بهم ذكريات لا تزول

شذى. . . .مرح

إلى من كانوا عوناً لي في رحلة بحثي، من هانت سنين الاختصاص بوجودهم

زملائي زميلاتي

إلى ينابيع العلم الغزيرة المتمثلة بأساتذتنا الكرام، إلى كل من ساندني بمسيرتي هذه ولو باليسير

أساتذتي. . . .أهلي

شكراً من القلب

الفهرس

الجزء التمهيدي 1
1- المقدّمة 1
2- المشكلة البحثية والتساؤلات 1
3- هدف البحث وأهميته 2
4- حدود البحث 2
5- مناهج البحث وأدواته 2
6-. طريقة العمل 3
7-الدراسات المرجعية 4
8- مكونات البحث 5
الجزء الأول: القسم النظري 7
1- الفصل الأول: ورم الرئة صغير الخلاياSCLC 8
1-1- مقدّمة 8
1-2- وبائيات 9
1-2-1- في الولايات المتحدة الأمريكية 9
1-2-2- عالمياً 9
1-2-3- الوبائيات المتعلقة بالجنس والعمر 10
1-3- عوامل الخطر 10
1-4- علم الأمراض (Pathology) 11
1-5- الواسمات الورمية 13
1-6- الشذوذات الجينية 14
1-7- التظاهر السريري 15
1-8- المتلازمات نظيرة الورمية 17
1-9- تشخيص سرطان الرئة 18
1-9-1- التقييم الشعاعي 19
1-9-2- التقييم المخبري 21
1-9-3- أخذ العيّنات Sampling 22
1-9-3-1- العيّنات المأخوذة من الورم البدئي 23
1-9-3-2- العيّنات المأخوذة من الأماكن المشتبهة بأنّها نقائل 24

1-9-4- التقييم الأولي 24
1-9-4-1- الموجودات النسيجية 24
1-9-4-2- تحديد المرحلة Staging 25
1-9-4-3- تقييم الحالة الوظيفية للمريض Performance Status (PS) 29
1-10- العوامل الإنذارية 29
2- الفصل الثاني: المعالجة، النكس، الإنذار 30
2-1- المعالجة 30
2-1-1- المرحلة المحدودة LS 30
2-1-1-1- أنماط علاج المرحلة الأولى (T0 T1 T2, N0) 30
2-1-1-2- أنماط علاج المرحلة الثانية والثالثة 32
2-1-2- المرحلة المنتشرة ES 37
2-2- المتابعة بعد المعالجة 41
2-3- اعتبارات خاصّة 41
2-4- إنذار ورم الرئة صغير الخلايا SCLC 42
2-5- النكس في ورم الرئة صغير الخلايا SCLC 43
الجزء الثاني: القسم العملي 46
1- الفصل الأول: مخطط البحث 47
1-1- المقدّمة 47
1-2- أهداف البحث 47
1-3- عينة البحث 47
1-4- معايير القبول والاستبعاد 48
1-5- مواد وطرائق البحث 48
1-6- الطرق الإحصائية المتبعة 49
1-7- الموافقة المستنيرة 50
1-8- الإستمارة 51
1-9- الاعتبارات الأخلاقيّة 52
2- الفصل الثاني: نتائج الدراسة 53
2-1- توزّع عينة البحث 53
2-1-1- توزّع عينة البحث وفقاً لعمر المرضى 53

2-1-2- توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المرضى 53
2-1-3- توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين 54
2-1-4- توزّع عينة البحث وفقاً للحالة العامة للمرضى PS 54
2-1-5- توزّع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لوجود النقائل 54
2-1-6- توزّع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لموقع النقائل الحشوية 55
2-1-7- توزّع عينة البحث وفقاً للخط العلاجي البدئي 56
2-2- التحليل الاستدلاليّ 56
2-2-1- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر 56
2-2-1-1- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم 56
2-2-1-2- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لجنس المرضى 58
2-2-1-3- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لحالة التدخين 59
2-2-1-4- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS 60
2-2-1-5- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي 61
2-2-2- تقييم النكس 62
2-2-2-1- تقييم موقع النكس بعد 6 أشهر 62
2-2-3- تقييم معدّل البقيا بعد ستة أشهر (6-month-survival) 63
2-2-3-1- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم 63
2-2-3-2- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS 64
2-2-3-3- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي 66
2-2-3-4- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي..... 68
3- الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية 69
3-1- نسبة الانتشار وفقاً لعمر المرضى 69
3-2- نسبة الانتشار وفقاً لجنس المرضى 69
3-3- نسبة الانتشار وفقاً لحالة التدخين 70
3-4- نسبة الانتشار وفقاً للحالة العامة للمرضى PS 70
3-5- نسبة الانتشار للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لوجود النقائل 70
3-6- نسبة الانتشار للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لموقع النقائل الحشوية 70
3-7- نسبة الانتشار وفقاً للخط العلاجي البدئي 71
3-8- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم 72

3-9- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لجنس المرضى... 72

3-10- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لحالة التدخين 73

3-11- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى 73

3-12- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي 73

3-13- تقييم النكس 74

3-14- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم 75

3-15- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى 75

3-16- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي 76

3-17- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي PCI..... 76

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات 78

4-1- الاستنتاجات 78

4-2- صعوبات البحث 79

4-3- التوصيات 79

المراجع 81

Abstract 91

فهرس الأشكال

الشكل (1): صورة بسيطة للصدر تُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة (السهم) **19**

الشكل (2): تصوير مقطعي محوري للصدر يُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة **20**

الشكل (3): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث **51**

الشكل (4): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث **52**

الشكل (5): منحني البقيا لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً لمرحلة الورم **64**

الشكل (6): منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً للحالة العامة للمرضى PS **65**

الشكل (7): منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً للخط العلاجي البدئي **67**

الشكل (8): منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي PCI **68**

فهرس الجداول

الجدول (1): تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO للأورام الغدية الصماوية 2022 **12**

الجدول (2): النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة [38] **26**

الجدول (3): مراحل سرطان الرئة وفقاً لتصنيف TNM " النسخة الثامنة" [38] **28**

الجدول (4): تقييم الحالة الوظيفية للمريض PS **29**

الجدول (5): توزّع عينة البحث وفقاً لعمر المرضى **53**

الجدول (6): توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المرضى **53**

الجدول (7): توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين **54**

الجدول (8): توزّع عينة البحث وفقاً للحالة العامة PS **54**

الجدول (9): توزّع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لوجود نقائل **55**

الجدول (10): توّزع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لموقع النقائل الحشوية **55**

الجدول (11): توزّع عينة البحث وفقاً للخط العلاجي البدئي **56**

الجدول (12): معايير الاستجابة المتبعة في الدراسة RECIST **57**

الجدول (13): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم **58**

الجدول (14): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لجنس المرضى **58**

الجدول (15): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لحالة التدخين **59**

الجدول (16): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS **60**

الجدول (17): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر للمرحلة المحدودة LS وفقاً للخط العلاجي البدئي **61**

الجدول (18): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للخط العلاجي البدئي **62**

الجدول (19): تقييم موقع النكس بعد 6 أشهر **63**

الجدول (20): تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم **64**

الجدول (21): تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS **65**

الجدول (22): تقييم معدّل البقيا للمرحلة المحدودة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي 66

الجدول (23): تقييم معدّل البقيا للمرحلة المنتشرة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي 67

الجدول (24): تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي PCI 68

قائمة الاختصارات

ACCP: American College of Clinical Pharmacy

ACTH: Adrenocorticotropic Hormone

ALT: Alanine Aminotransferase

AST: Aspartate Aminotransferase

BM: Brain Metastases

CAV: Cyclophosphamide + Doxorubicin + Vincristin

CBC: Complete Blood Count

CXR: Chest X-Ray

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

EP: Etoposide and Platins

ES-SCLC: Extensive Stage- Small Cell Lung Cancer

FNA: Fine Needle Aspiration

GGT: Gamma-Glutamyl Transferase

LDH: Lactate Dehydrogenase

LS-SCLC: Limited Stage- Small Cell Lung Cancer

MRI: Magnetic Resonance Imaging

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer

OS: Overall Survival

PCI: Prophylactic Cranial Irradiation

PDL-1: Programmed Death Ligand -1

PET-CT: Positron Emission Tomography

PFS: Progression Free Survival

PTHrP: Parathyroid Hormone related Protein

RB1: Retinoblastoma Gene1

RT: Radiotherapy

SCLC: Small Cell Lung Cancer

SIADH: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion

SRS: Stereotactic Radiosurgery

SVC: Superior Vena Cava

TLS: Tumor Lysis Syndrome

TNM: Tumor Nodes Metastases

WBRT: Whole Brain Radiation Therapy

WHO: World Health Organsation

الملخَّص

خلفية البحث: يُعَدُّ سرطان الرئة صغير الخلايا من أشيع الأورام المسببة للوفاة وقد يكون ذلك بسبب نقص الخيارات العلاجية. وإنّ العلاج الكيم يائِي الجهازي هو حجر الأساس لكلا مرحلتي المرض المحدود والمنتشر . كما شهدت إضافة العلاج الشعاعي القحفي أو الصدري إلى العلاج الكيم يائِي تحسّن ضئيل في معدّ ل الحياة حوالي 5% تقريباً [4].

هدف البحث: تقييم معدّل البقيا والاستجابة السريرية على مدى ستة أشهر عند مرضى ورم الرئة صغير الخلايا سواء المرحلة المحدودة أو المرحلة المنتشرة وموضع النكس عند كليهما.

مواد البحث وطرائقه: دراسة حشدية مستقبلية مكوّنة من 150 مريض مشخص لهم سرطان الرئة صغير الخلايا المعالجين في مشفى البيروني الجامعي بدمشق ، سوريا. بالمدّة الممتدة بين شهري آب 2021 وآب 2022، تمّ جمع البيانات التي تضمنت العمر ، الجنس، التدخين، الحالة العامة، والمرحلة (محدودة أو منتشرة)، وتمّ متابعة المرضى لمدة ستة أشهر، ثمّ تمّ تقييم معدّل البقيا والاستجابة السريرية لديهم.

النتائج: دُرست حالة 150 مريض وتمّ متابعتهم لمدة 6 أشهر، إذ قُيِّمت الاستج ابة السريرية وعلاقتها مع مرحلتي الورم المحدودة والمنتشرة ، وارتباطها بجنس المرضى ، إذ لوحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الاستجابة والجنس المذكر، ولوحظ وجود علاقة إحصائية مهمة بين الاستجابة لمرضى المرحلة المحدودة والخط العلاجي البدئي (علاج كيميائي بالتزامن مع العلاج الشعاعي الصدري). وقُيِّم معّدل البقيا بعد 6 أشهر وكان 90.67%، وقد أُحصيت هذه النتائج وتم ربطها مع الدراسات.

الخلاصة: إنّ سرطان الرئة صغير الخلايا من أشيع الأورام المسببة للوفاة ، وإنّ العلاج الكيم يائِي الجهازي هو حجر الأساس لكلا مرحلتي المرض المحدود والمنتشر .

الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة صغير الخلايا ، المرحلة المحدودة، المرحلة المنتشرة، الاستجابة السريرية لمدة ستة أشهر، النكس لمدة ستة أشهر ، البقيا لمدة ستة أشهر .

الجزء التمهيدي

1- المقدمة

يمثّل سرطان الرئة صغير الخلايا (SCLC: Small Cell Lung Cancer) 13% من كل أورام الرئة ويحدث بشكل أكبر عند المدخنين. ويتميز عن سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC: Non Small Cell Lung Cancer)– بوقت النمو والتضاعف السريع، والتطوّر المبكر للانتقالات المنتشرة.

بالرغم من استجابته العالية للعلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي، ينكس SCLC خلال 14_15 شهراً عند مرضى المرحلة المحدودة(LS: Limited Stage) وخمسة إلى ستة أشهر عند مرضى المرحلة المنتشرة (ES:Extensive Stage). إنّ العديد من هؤلاء المرضى مرشحين للعلاج الجهازين الإضافي [1].

2- المشكلة البحثية والتساؤلات

ازدياد معدلات الإصابة بسرطان الرئة صغير الخلايا SCLC بسبب ارتفاع عدد المدخنين مما شكّل ازدياداً في نسبة الوفيات.

يحاول البحث الإجابة عن التساؤلات التالية:

1) تقييم الاستجابة السريرية للمرضى بعد 6 أشهر وهل هناك علاقة بين الاستجابة ومرحلة الورم؟
2) هل هناك علاقة بين الاستجابة وجنس المرضى؟
3) هل هناك علاقة بين الاستجابة والحالة العامة البدئية للمرضى؟
4) هل هناك علاقة بين الاستجابة والخط العلاجي البدئي؟
5) تقييم معدّل البقيا للمرضى بعد 6 أشهر وهل هناك علاقة بين البقيا ومرحلة الورم؟
6) هل هناك علاقة بين البقيا والحالة العامة البدئية للمرضى؟
7) هل هناك علاقة بين البقيا والخط العلاجي البدئي؟

3- هدف البحث وأهميته

تقييم معدّل البقيا والاستجابة السريرية على مدى ستة أشهر عند مرضى ورم الرئة صغير الخلايا SCLC سواء المرحلة المحدودة أو المرحلة المنتشرة وموضع النكس عند كليهما.

4- حدود البحث

الحد الزماني: من آب 2021 حتى آب 2022.

الحد المكاني: مشفى البيروني الجامعي بدمشق.

5- مناهج البحث وأدواته

- **تصميم البحث:** دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study).
- **مكان البحث:** عيادة وشعبة أورام الرئة في مشفى البيروني الجامعي بدمشق.
- **مدة البحث:** آب 2021- آب 2022.

وأجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

معايير القبول: جميع مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا الذين يحققون المعايير التالية :

- السرطان مثبت نسيجياً وبالتلوينات المناعية.
- التصنيف المرحلي: المرحلة المحدودة والمرحلة المنتشرة.
- غير خاضعين لأية معالجة سابقة.

المرضى الذين أتمّوا ستة أشهر كاملة من المتابعة.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الخاضعين لمعالجة سابقاً.
- وجود إصابة خبيثة سابقة باستثناء أورام الجلد القاعدية المعالجة .
- وجود مرض مرافق قد يؤدي إلى الوفاة بغض النظر عن سرطان الرئة ، مثل: قصور كلوي مزمن ، تشمع كبد ، قصور قلب، حادث وعائي دماغي.
- مريض حدث لديه طارئ أدى للوفاة غير سرطان الرئة.
- المرضى الذين لم نتمكن من استكمال التواصل معهم بمدّة الدراسة.

6- طريقة العمل

كان المرضى جميعهم في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء ، وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية كما هو موضح لاحقاً في الشكل (3).

كان مصدر المعلومات التشريح المرضي والاستجواب والفحص السريري للمرضى ونتائج التحاليل المخبرية ونتائج التصوير الشعاعي وملفات المرضى في مشفى البيروني الجامعي ، والتواصل الهاتفي بمدّة المتابعة مع المريض أو ذويه.

تمّ جمع المعلومات وفقاً لاستمارة البحث كما هو موضح لاحقاً في الشكل (4) لضبط معايير القبول والاستبعاد .

تمّ تحديد مرحلة الورم وفقاً لنظام (TNM: Tumor Nodes Metastases) الإصدار الثامن كما موضح في الجدولين (2، 3)[38] ، ثمّ قسّمت المرحلة لسهولة الدراسة إلى مرحلتين محدودة ومنتشرة وفقاً لنظام (VALSG: Veterans Adminsration Lung Cancer Group).

ثمّ تمّ تقسيم العينة إلى ذراعين:

الذراع الأول: مرضى المرحلة المحدودة.

الذراع الثاني: مرضى المرحلة المنتشرة.

بعد تحديد المرحلة يتمّ اتخاذ القرار العلاجي.

تمّت متابعة كل مريض لمدّة ستة أشهر كاملة، وتوثيق النتائج لتقييم الاستجابة السريرية لكلا مرحلتي الورم وتحديد موقع النكس إن وجد، وكذلك توثيق النتائج كبقاء على قيد الحياة أو وفاة، وقمنا بحساب معدّل البقيا لمدّة ستة أشهر لدى أفراد الدراسة جميعهم.

7- الدراسات المرجعية

لقد سجلت دراستان تحليليتان كبيرتان فائدة استخدام العلاج الكيميائي المشارك مع العلاج الشعاعي على الصدر، فالدراسة الأولى Persons et al، وجدت أنّ إضافة العلاج الشعاعي على الصدر كان مرتبط بتحسن مطلق في الاستجابة بنسبة 23% (نسبة الاستجابة لمدة سنتين 47% مقابل 24%) [62]. وتشير البيانات إلى أنّ العلاج الشعاعي المتزامن قد يكون أكثر فعالية من العلاج المتسلسل .

في دراسة يابانية Yasuchi et al تمّت المقارنة بين الأنظمة العلاجية في تجربة أدخلت مرضى إما LS-SCLC أو ES-SCLC إدخالاً عشوائياً إلى العلاجات الكيميائية (EP: Etoposide and Platin) أو (CAV:Cyclophosphamide and Doxorubicin and Vincristin) أو CAV بالتناوب مع EP [50]. فكانت معدّلات الاستجابة للعلاج الكيميائي الأولي عند مرضى المرحلة المحدودة أعلى بشكل ملحوظ معEP (77%) وEP\CAV (88%) مقارنةً مع CAV (51%) ، وكان معدّل البقيا (OS:Overall Survival) متشابهاً في أذرع العلاج الثلاثة جميعها: EP 11.7 شهراً و EP\CAV 11.8 شهراً و CAV 12.4 شهراً .

في دراسة كورية منشورة في 5 شباط 2022 Lim et al,Radiation Oncology مشابهة لدراستنا، درست تأثير التشعيع القحفي في سرطان الرئة صغير الخلايا ، ومن بين 107 مرضى LS-SCLC تلقى 24% منهم (PCI:Prophylactic Cranial Irradiation) و122 مريض ES-SCLC تلقى 14% منهم PCI، فكانت معدلات البقيا على قيد الحياة لمدة عامين للمرضى الذين تلقوا PCI وأولئك الذين لم يتلقوا (50% و 29%) (P=0.018) على التوالي. ومع ذلك، لم يكن هناك فرق كبير في PCI عند ES-SCLC (P=0.336).

8- مكونات البحث

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري، ويتحدّث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكوّن هذا الجزء من فصلين :

- **الفصل الأول:** مقدّمة عن ورم الرئة صغير الخلايا SCLC، الوبائيات المتعلقة به ، عوامل الخطر ، الأعراض وطرق التشخيص.
- **الفصل الثاني:** طرق العلاج لكلا مرحلتي الورم المحدودة والمنتشرة ، الإنذار ، والنكس وعلاجه.

الجزء الثاني: يتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها بمدّة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث، ويتكوّن هذا الجزء من خمسة فصول :

- **الفصل الأول هدف البحث وطريقة إجراؤه** : ويحوي خلفية البحث وأهميته ، هدف البحث ، مواد وطرق البحث(تصميم الدراسة- عينة البحث- معايير الاشتمال والاستبعاد- طريقة العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة والاعتبارات الأخلاقية والاستمارة التي استخدمت في البحث .
- **الفصل الثاني نتائج البحث:** ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا .

- **الفصل الثالث مناقشة النتائج:** ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا .
- **الفصل الرابع المقارنة مع الدراسات العالمية :** وقد نستعرض مقارنة بين نتائج دراستنا ونتائج الدراسات العالمية المشابهة.
- **الفصل الخامس الاستنتاجات والتوصيات:** ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الأول

القسم النظري

الفصل الأول: ورم الرئة صغير الخلايا SCLC

1-1- مقدّمة

يمثّل سرطان الرئة صغير الخلايا SCLC 13% من كل أورام الرئة و يحدث بشكل أكبر عند المدخنين. ويتميز عن سرطان الرئة غير صغير الخلايا NSCLC بوقت النمو والتضاعف السريع، والتطوّر المبكر للانتقالات المنتشرة. بالرغم من استجابته العالية للعلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي، ينكس (SCLC) خلال 14_15 شهراً عند مرضى المرحلة المحدودة LS وخمسة إلى ستة أشهر عند مرضى المرحلة المنتشرة ES. إنّ العديد من هؤلاء المرضى مرشحين للعلاج الجهازين الإضافي[1].

تُشخّص معظم سرطانات الرئة في مرحلةٍ متقدّمةٍ، ما يؤدّي إلى سوء الإنذار . ومن ثُمّ، فإنّ هنالك حاجةٌ واضحةٌ إلى تشخيص سرطان الرئة في مرحلةٍ مبكرةٍ قابلةٍ للعلاج . بالإضافة إلى ذلك، كان معظم المرضى الذين أصيبوا بسرطان الرئة مدخنين ولديهم أذياتٍ قلبية ورئوية مرتبطة بالتدخين، ما يجعل العلاجات الجراحية أو العلاجية متعددة الوسائل خياراتٍ أقلّ قابليةً للتطبيق .

غالبًا ما يكون سرطان الرئة مخاتلاً، ولا يُعطي أعراضاً حتى يتقدّم المرض تقدماً كبيراً. في حوالي 7-10% من الحالات، يتمُّ تشخيص سرطان الرئة بالصدفة في مرضى غيرِ عرضيين، عندما تكشف صورة الصدر الشعاعية المجراةُ لأسبلب أخرى عن المرض [2].

نظراً لأهميّة المرحلة في عملية اتخاذ القرار العلاجي، يجب تحديدُ المرحلة (staging) لجميع المرضى بشكلٍ مناسبٍ لتقييم امتداد المرض. نظراً لأنّ معظم سرطانات الرئة لا يمكن علاجها بالطرق العلاجية المتاحة حالياً، فإنّ التطبيق المناسب للرعاية التلطيفية الماهرة هو جزءٌ مهمٌّ من علاج مرضى سرطان الرئة .

1-2- وبائيات

1-2-1- في الولايات المتحدة الأمريكية

يُعتبر سرطان الرئة عند كلا الجنسين السبب الأكثر شيوعاً للوفاة بالسرطان. على الرغم من أنّه تُشخّص أقل من نصف عدد حالات سرطان الرئة الجديدة كل عام مقارنة بسرطان الثدي لدى النساء الأمريكيات، فإنّ عدد النساء اللواتي يتوفين بسبب سرطان الرئة كل عام يزيد عن ضعف عدد النساء اللواتي يتوفين بسبب سرطان الثدي [1-2-3].

انخفض معدل الإصابة بسرطان الرئة صغير الخلايا SCLC بالسنوات القليلة الماضية، إذ انخفضت معدلات التدخين[3] . كان سرطان الرئة صغير الخلايا SCLC يمثّل 20-25% من حالات سرطان الرئة جميعها التي شُخِّصت حديثاً. وهي تضم الآن حوالي 14% فقط من سرطانات الرئة جميعها [4]. فإنّ تقديرات سرطان الرئة بشكل عام في الولايات المتحدة لعام 2021 هي 235.760 حالة جديدة و 131.180 حالة وفاة [3].

1-2-2- عالمياً

يُعدُّ سرطان الرئة الورم الخبيث الأكثر شيوعاً بين الرجال (في أوروبا، يأتي سرطان الرئة بالمرتبة الثانية بعد سرطان البروستات [3]) وخامس أكثر السرطانات شيوعاً عند النساء. على الرغم من انخفاض معدل الإصابة بسرطان الرئة في الولايات المتحدة، إلا أنّه يتزايد بوتيرة عالية في البلدان الناميّ بسبب الانتشار المتزايد لتعاطي التبغ. وفقاً لإحصائيات منظمة الصحة العالمية WHO ، تحدث سنوياً حوالي 2.09 مليون حالة إصابة جديدة بسرطان الرئة و 1.76مليون حالة وفاة بسبب سرطان الرئة في جميع أنحاء العالم [5] .

عموماً ، اتبعت الاتجاهات العالمية لسرطان الرئة الاتجاهات السائدة في التدخين، مع تأخّر عدة عقود . انخفض معدّل الإصابة بسرطان الرئة في العديد من البلدان، بما في ذلك الولايات المتحدة، كندا ، المملكة المتحدة ، وأستراليا بعد انخفاض معدّل التدخين . ومع ذلك، يستمرُّ حدوث سرطان الرئة بين النساء في الزيادة في أجزاء عدّة

من العالم، على الرغم من أنّهُ قد بدأ في الاستقرار في الولايات المتحدة. وتجدرُ الإشارة إلى أنّهُ على الرغم من م عدّل التدخين المنخفض للغاية، فإنّ الإناث الصينيات أكثر عرضةً للإصابة بسرطان الرئة من الإناث الأوروبيات.

1-2-3- الوبائيات المتعلقة بالجنس والعمر

كما هو الحال مع الأنماط النسيجية المرضيّة الأخرى لسرطان الرئة، تحدث معظم حالات SCLC لدى الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 60-80 عاماً.

انخفض معدل الإصابة بسرطان الرئة بشكل عام خلال العقدين الماضيين لدى كل من الرجال والنساء الذين تتراوح أعمارهم بين 30 و 54 عاماً في جميع الأجناس والمجموعات العرقية. لكن انخفض معدّل الإصابة بشكل أكثر عند الرجال. ونتيجة لذلك أصبحت معدّلات الإصابة بسرطان الرئة لدى النساء الأصغر سناً أعلى منها لدى الرجال الأصغر سناً. على سبيل المثال في العرق الأبيض غير اللاتيني وذوي الأصول الإسبانية الذين تتراوح أعمارهم بين 44 و 49 عاماً ارتفعت نسبة الإناث إلى الذكور للإصابة بسرطان الرئة من 0.88 خلال – 1999 1995إلى 1.17 خلال 2010 -2014 [6].

يمكن تفسير هذا الانعكاس جزئياً بزيادة معدّلات تدخين السجائر لدى النساء المولودات منذ عام 1965 . ومع ذلك فإنّ الاختلاف في معدّلات التدخين في تلك الفئة العمرية قد تضاءل، فإنّ المعدّلات لدى النساء عموماً لم تتجاوز المعدّلات لدى الرجال، لذلك قد تكون هناك عوامل أخرى قد تؤدّي أثراً، على سبيل المثال، قد تكون النساء أكثر عرضة للتأثيرات المسرطنة للتدخين [6].

1-3- عوامل الخطر

إنّ عامل الخطر الأساسي للإصابة بسرطان الرئة هو تدخين السجائر، والذي يُقدَّرُ أنّهُ مسؤولٌ عن حوالي 80 – 90% من سرطانات الرئة جميعها. بالمقارنة مع غير المدخنين، يبلغ احتمال إصابة المدخنين بسرطان الرئة

20 ضعفاً. يسبب التدخين أذيةً في DNA خلايا الظهارة القصبية . هنالكَ أكثرُ من 20 عاملٍ مسرطنٍ معروفٍ في دخان السجائر. لا يبدو أن النيكوتين هو عاملٌ مسرطنٌ بحدّ ذاته ، ولكنّهُ يقودُ إلى إدمان التدخين .

إنّ السبب الرئيسي لسرطان الرئة صغير SCLC وغير صغير الخلايا NSCLC هو تدخين التبغ. إنّ سرطان الرئة صغير الخلايا وسرطان الرئة شائك الخلايا لهما أقوى ارتباط بالتبغ من بين كل الأنماط النسيجية لسرطان الرئة [7–8]. فإن 98% تقريباً من مرضى SCLC لديهم قصة تدخين. يجب تشجيع مرضى SCLC على إيقاف التدخين لأنّ الإقلاع عن التدخين يرتبط بتحسن البقيا [9].

العلاج الشعاعي (RT:Radiotherapy) هو ثاني أهمُّ سببٍ لحدوث سرطان الرئة بعد التدخين . يمكن أن يزيد من خطر الإصابة بسرطان الرئة في المرضى الذين عولجوا من أورامٍ خبيثةٍ أخرى . وقد أُثبت هذا الخطر المتزايد في المرضى الذين عولجوا من لمفوما هودجكين وسرطان الثدي . أدّى تحسينُ تقنيات العلاج الشعاعي وتقليلُ كمية الأشعّة التي تتعرّض لها الأنسجة السليمة المحيطة بالإصابة إلى تقليل التسرطن الناتج عن العلاج الشعاعي .

تحدث أنماط سرطان الرئة جميعها بوتيرة متزايدة عند عمال مناجم اليورانيوم ، ولكن SCLC أكثر شيوعاً. يزداد معدّل الإصابة بسرطان الرئة لدى هؤلاء الأفراد إذا كانوا يدخنون التبغ أيضاً. قد سجل التعرّض لغاز الرادون أيضاً وهو غاز خامل ينتج عن تدرك اليورانيوم إلى حدوث SCLC .

يمكن أن تؤثّر العوامل الوراثية على كلٍّ من خطر الإصابة بسرطان الرئة والإنذار . على الرغم من أنّ الأساس الجيني لسرطان الرئة لا يزالُ بحاجةٍ لمزيدٍ من التوضيح، إلا أنّ هناك خطراً عائلياً واضحاً . تُشيرُ الأدلّة الوبائية إلى أنّ العديد من العوامل الغذائية (مضادات الأكسدة، الخضروات) قد تقلّل من خطر الإصابة بسرطان الرئة، ولكنّ دورَ هذه العوامل غيرُ مثبتٍ جيدًا. لم تنجح محاولات تأكيد هذه النتائج الوبائية وتقليل حدوث سرطان الرئة في المرضى المعرضين لمخاطر عالية.

1-4- علم الأمراض (Pathology)

إنّ SCLC هي كارسينوما غدية عصبية عالية الدرجة مصرّفة مع أورام أخرى من منشأ غدي عصبي[10] .

تصرّف الأورام الغدية الصماوية حسب منظمة الصحة العالمية في 2022، حيث تصرّف حسب تقييمها بالدرجات ومعدّل الانقسام إلى:

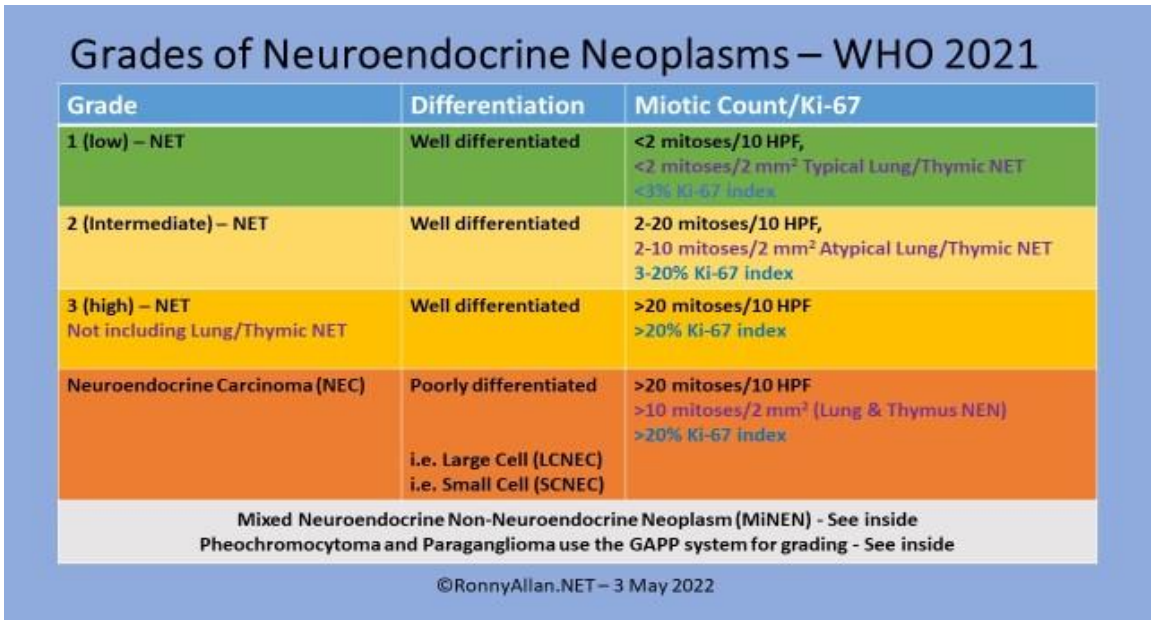
1) الأورام الغدية الصماوية الدرجة الأولى G1 مع معدّل انقسام Ki67< 3% وأقل من انقسامين في الساحة البصرية.

2) الأورام الغدية الصماوية الدرجة الثانية G2 مع معدّل انقسام Ki67=3-20% و2-20 انقسام في الساحة البصرية.

3) الأورام الغدية الصماوية الدرجة الثالثة G3 مع معدّل انقسام Ki67 > 20% وأكثر من 20 انقسام في الساحة البصرية.

4) الأورام الغدية الصماوية الدرجة الثالثة مع خلايا كبيرة مع معدّل انقسام Ki67 > 20% والخلايا غير متمايزة.

الجدول (1) [10]: تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO للأورام الغدية الصماوية 2022



يبدو أنّ العديد من السرطانات الغدية العصبية ذو الخلايا الكبيرة لها سلوك بيولوجي مشابه لورم الرئة صغير الخلايا SCLC والذي يدعمه التعبير الجيني المشترك دعماً متكرراً والأشكال البروتينية.

يعتمد تشخيص ورم الرئة صغير الخلايا SCLC اعتماداً أساسياً على الفحص المجهري الضوئي. يتميز سرطان الرئة صغير الخلايا بخلايا خبيثة صغيرة" زرقاء "تبلغ ضعف حجم الخلايا اللمفاوية. تكون السيتوبلاسما متناثرة وتحتوي الأشكال النووية على كروماتين مبعثر بدون نويّات مميزة. على عكس خلايا السرطان الغدي العصبي ذو الخلايا الكبيرة التي تتميز بوجود نويّات بارزة ونموذج كروماتين حبيبومي أكثر وكميات متغيرة من السيتوبلاسما.

إنّ معدّلات الانقسام العالية والنخر الخلوي للخلايا الورمية أمر شائع في ورم الرئة صغير الخلايا SCLC. أدّت هذه النتائج إلى فرضية أنّ العوامل المسرطنة الرئوية تحدث في خلية جذعية متعددة القدرات بإمكانها التمايز بطرق عديدة.

1-5- الواسمات الورمية

قد تكون بعض الواسمات الحيوية الجزيئية خاصة التي من الممكن استهدافها، مفيدة لتوجيه العلاج في المستقبل. ولكن لا توجد واسمات جزيئية موصى بها لاختيار العلاج لورم الرئة صغير الخلايا SCLC خارج التجارب السريرية، على عكس ورم الرئة غير صغير الخلايا NSCLC التي تُدمج فيها الواسمات الحيوية مثل طفرات (EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor) للعلاجات الهدفية ورابطة موت الخلايا المبرمج 1 (PDL-1: Programmed Death Ligand -1)للعلاجات المناعية في الممارسة السريرية [11].

يمكن العثور على علامة واحدة أو أكثر من علامات تمايز الغدد الصم العصبية في حوالي 75% من ورم الرئة صغير الخلايا SCLC [11]. على عكس الورم الغدي العصبي ذو الخلايا الكبيرة ، فإنّ إثبات التظاهرات الكيميائية المناعية ليست شرطاً أساسياً لتشخيص سرطان الرئة صغير الخلايا[12].

تنتج مجموعة أخرى من المرضى أجساماً مضادّة ذاتيةً تتفاعل مع كل من خلايا SCLC والجهاز العصبي المركزي أو الوصل العصبي العضلي. يمكن أن تسبب هذه الأجسام المضادة الذاتية المتلازمات التنكسية المخيخية أو متلازمة لامبرت إيتون أو الوهن العضلي. SCLC هو الورم الأكثر شيوعاً المرتبط بمتلازمات نظيرة ورمية عصبيةٍ[12] . يمكن أن تنتج خلايا SCLC أيضاً عدد من هرمونات عديدة الببتيد تتضمن الفازوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار البولي) و(ACTH: Adrenocorticotropic Hormone).مما يؤدي إلى متلازمات الغدد الصم العصبيةٍ نظيرة الورمية المختلفة.

1-6- الشذوذات الجينية

يحدث تطوّر كل من ورم الرئة صغير الخلايا SCLC وورم الرئة غير صغير الخلايا NSCLC من خلال تحفيز التكاثر وتشكّل الطفرات التي تتمّ على مدار سنوات، والتي تنتج في الغالب عن التعرّض للتبغ والمواد المسرطنة الأخرى. تمّ اكتشاف عيوب جينية متعددة، بعضها مميٍّ وربما متورّط في تشكيل الورم، والبعض الآخر قد يكون أحداثاً عشوائيةً أو ثانويةً. جُمعت الخصائص الأكثر شيوعاً لورم الرئة صغير الخلايا SCLC، وتمّت مراجعتها مؤخراً [13-14]:

1) تمّ اكتشاف طفرة P53 في جميع أورام الرئة صغير الخلايا SCLC تقريباً (75% حتى 98% اعتماداً على التقارير السابقة)[15-16].

2) فقدان وظيفة جين الورم الأرومي الشبكي (RB1:Retinobastoma Gene 1) عند 13q14 موجود بصورة منتشرة تقريباً في ورم الرئة صغير الخلايا SCLC [17-18]. على سبيل المثال 60% تقريبلًمن خلايا SCLC لها نسخ غير قابلة للكشف، في حين أنّ 40% لديها منتج جيني شاذ.

3) يتم تضخيم أفراد عائلة MYC في حوالي 20% من ورم الرئة صغير الخلايا SCLC [19-20]. قد تكون الأورام التي يتم تضخيمها بواسطة MYC أكثر حساسية للعلاج الهدفي بناءاً على البيانات قبل السريرية والتحليل الراجع للبيانات السريرية[21-22].

4) تشير دراسة حديثة أحادية المركز إلى أنّ بعض الأنماط الجينية للسلالة الجرثومية (خاصةً التبدلات في جينات إصلاح الحمض النووي) قد تساهم أيضاً في تطوّر الورم بالإضافة إلى التبغ[23].

1-7- التظاهر السريري [24]

ينشأ ورم الرئة صغير الخلايا SCLC عادةً في الطرق الهوائية المركزية، ويرتشح إلى الطبقة تحت المخاطية ويضيق تدريجياً لمعة القصبات من خلال الانتشار الخارجي أو داخل القصبات. العرض الأكثر شيوعاً هو كتلة سريّة كبيرة مترافقة مع ضخامة عقد لمفية منصفيّة. تشمل التظاهرات السريرية المحتملة السعال، ضيق التنفس، فقدان الوزن والوهن. ويعتبر النفث الدموي والالتهاب الرئوي التالي للانسداد أقل شيوعاً من السرطانات الشائكة بسبب نمط النمو تحت المخاطي المنتشر على عكس نمط النمو داخل اللمعة. تنمو أورام الرئة صغيرة الخلايا عادةً بسرعة وتنتقل للعقد اللمفاويّة المنصفيّة في وقت مبكر نسبياً في سير المرض. وقد يكون لدى المرضى عند التقييم أوراماً كبيرة داخل الصدر وبذلك يكون تمييز الورم البدئي والانتقالات إلى العقد اللمفيّة أمراً مستحيلاً.

يمكن أن يسبب انضغاط البنى المنصفية أعراضاً متنوعة بما في ذلك:

- انسداد الوريد الأجوف العلوي (SVC).
- بحة في الصوت نتيجة انضغاط العصب الحنجري الراجع.
- شلل نصف الحجاب الحاجز نتيجة انضغاط العصب الحجابي.
- عسرة بلع نتيجة انضغاط المري.
- الصرير نتيجة انضغاط الطرق الهوائية الكبرى.

يسبب ورم الرئة صغير الخلايا SCLC انسداد الوريد الأجوف العلوي أكثر من ورم الرئة غير صغير الخلايا NSCLC. ويتظاهر المرضى بتورم في الوجه والطرفين العلويين ويمكن أن يطوّرون صريراً بسبب الوذمة الحنجرية أو يعانون من الصرداع، الدوخة والأعراض العصبية الأخرى بسبب الوذمة الدماغية. يمكن أن تحدث بحة الصوت في البداية بسبب انضغاط العصب الحنجري الراجع الأيسر بكتلة منصفيّ متضمنة النافذة الأبهرية الرئوية (أي الورم البدئي أو انتقالات العقد اللمفية). يؤدّي انضغاط العصب الحجابي إلى شلل نصف الحجاب الحاجز في الجهة المماثلة، مما يساهم في ضيق التنفس. فضلاً عن انضغاط المري إلى عسرة بلع وألم في أثناء البلع، ويمكن أن يؤدّي انضغاط القصبات الرئيسيّ والرغامى إلى تضيّق شديد في التنفس وصرير أو وزيز.

يعاني 70% من المرضى تقريباً من المرض النقائلي، إنّ ورم الرئة صغير الخلايا SCLC لديه ميل خاص للانتقال إلى الكبد، الدماغ، الغدتين الكظريتين، العظام، نقي العظام. تعتمد الأعراض على مكان الانتقال. يمكن أن يحدث اضطراب الوظيفة العصبيّ بسبب النقائل الدماغية أو انضغاط النخاع الشوكي. إنّ المرضى الذين يشكون من نقائل دماغية عرضية يطوّرون ارتفاع التوتر داخل القحف نتيجة للتأذي الكتلي والوذمة الوعائية، تشمل الأعراض الشائعة للنقائل الدماغية مايلي:

- الصداع وعادة مايكون أسوأ في الصباح.
- كلام غير واضح.
- تشوش رؤية.
- رهاب الضوء.
- الغثيان.
- الإقياء.
- التخليط الذهني.
- الأعراض الموضّعة مثل ضعف الأطراف.

يعدّ انضغاط النخاع الشوكي حالة إسعافية في طب الأورام. ويعدّ الكشف المبكر عن ا لنقائل الفقرية والمحيطة بالنخاع الشوكي أمراً مهماً لأنّ التأخّر في التشخيص والمعالجة يؤدي في كثير من الأحيان إلى فقدان دائم في الوظيفة العصبية. وفي حال ظهور اضطراب الوظيفة العصبية، يمكن أن يتطوّر بسرعة (خلال ساعات) ليسبب شلل رباعي أو شلل نصفي اعتماداً على موقع الآفة. تتضمن الأعراض الأخرى للانتقالات البعيدة: الألم العظمي نتيجة النقائل العظمية، اليرقان والألم البطني أو في الربع العلوي الأيمن للبطن نتيجة النقائل الكبدية.

1-8- المتلازمات نظيرة الورمية

توجد المتلازمة نظيرة الورمية عند 10% من مرضى سرطان الرئة [24]، وهي عبارة عن أعراض ليست ناجمة عن الغزو المباشر للورم أو النقائل، وإنّما ناجمة عن إفراز الورم لمواد هي المسؤولة عن هذه الأعراض، وتشمل مايلي:

1) **فرط كالسيوم الدم:** قد ينتج عن النقائل العظمية أو بشكل أقل شيوعاً عن إفراز الورم للبروتين المتعلق بهرمون جارات الدرق (PTH rP: Parathyroid Hormone related Protein) ، الكالسيتريول أو السيتوكينات الأخرى، بما في ذلك عوامل تنشيط ناقضات العظم . في إحدى الدراسات التي شملت 1149 حالة سرطان رئة ، عانى 6% من المرضى من فرط كالسيوم الدم ، من بين هؤلاء كان السرطان صغير الخلايا SCLC مسؤول عن 15% من الحالات [24].

2) **متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار (SIADH: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion)**: غالباً ماتنتج عن SCLC وتؤدّي إلى نقص صوديوم الدم بسبب إفراز الورم لهرمون ADH. تتظاهر المتلازمة لدى حوالي 10% من مرضى ورم الرئة صغير الخلايا [25]. يمثّل SCLC مايقارب 75% من جميع حالات SIADH المرتبطة بالخباثة[25] .

3) **التظاهرات العصبيّة:** إنّ سرطان الرئة هو أشيع أنواع السرطانات المترافقة بأعراض عصبيّة نظيرة ورمّيّة. عادةً ما تحدث بالترافق مع ورم الرئة صغير الخلايا SCLC. يعتقد أن التظاهرات العصبيّة نظيرة الورميّة متواسطة مناعياً، وقد تمّ تحديد الأضداد الذاتيّة في عدد من الحالات.

4) **التظاهرات الدموية:** يظهر عدد من الشذوذات الدموية لدى مرضى سرطان الرئة ، منها:

- فقر الدم.
- كثرة الكريات البيض.
- كثرة الصفيحات.
- اضطرابات فرط تخثر الدم : متلازمة تروسو (التهاب الوريد الخثري السطحي المهاجر)، الخثار الوريدي العميق والانصمام الخثاري، تخثّر الدم المنتشر داخل الأوعية، اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري وغير الخثاري [26].

5) **الاعتلال العظمي الضخامي:** يعرف بوجود تبقرط وتكاثر سمحاقي للعظام الأنبوبية مترافق بسرطان الرئة أو أمراض الرئة الأخرى. سريرياً، يتميّ باعتلال مفصلي متناظر مؤلم يشمل عادةً الكاحلين، الركبتين، المعصمين، والمرفقين. قد تتأثّ أيضاً عظام الأمشاط، الأسناع، والسلاميات. يظهر التصوير الشعاعي للعظام الطويلة (أي الظنبوب والشظيّة) ارتكاساً سمحاقياً. قد تختفي أعراض هذه المتلازمة بعد استئصال الورم. بالنسبة للمرضى غير القادرين على الجراحة، فإنّ العلاج المعتاد هو بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أوالبيسفوسفونات[26].

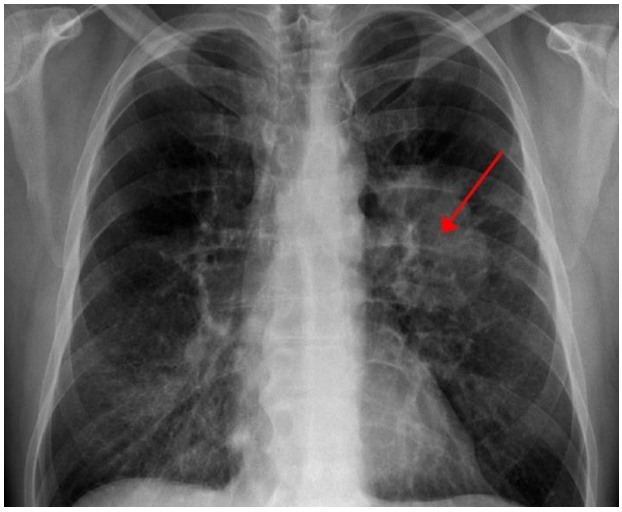
1-9- تشخيص سرطان الرئة

يجب أن يخضع أي مريض مشتبه بإصابته بسرطان الرئة لتقييم سريري، مخبري، شعاعي، يشمل إجراء طبقي محوري للصدر مع الحقن الوريدي لمادة ظليلة وتقييم نسيجي. بالاعتماد على التقييم المبدئي، فإنّ معظم المرضى قد يحتاجون مزيداً من الصور الشعاعيّ كالمسح بـ (PET-CT:Positron Emission Tomography) لكامل الجسم، ومضان عظام، طبقي محوري ماسح لكل الجسم أو طبقي محوري للدماغ فقط.

إنّ الهدف الرئيسي من القصّة المرضيّ، الفحص السريري، التقييم المخبري، والتصوير الشعاعي هو تحديد الآفة الهدفيّ لأخذ العيّنات النسيجيّ منها. إنّ أخذ العيّنات النسيجيّ هو أمر ضروري لأنّ المعلومات النسيجيّ مطلوبة لتأكيد التشخيص وتحديد المرحلة.

1-9-1- التقييم الشعاعي

1) **صورة الصدر الشعاعية البسيطة (CXR:Chest X-Ray)**: هي أول فحص شعاعي يتمّ طلبه عند المريض المشتبه بالخباثة. عندما يكون الورم واضحاً بشكل تام ومقاساً على CXR، فإنّه أحياناً يمكن الاعتماد على الصورة البسيطة لتقييم الاستجابة على العلاج. ومن الموجودات المرضيّ التي يمكن مشاهدتها: عقدة رئوية، كتلة، ارتشاح، زيادة عرض منصف، انخماص، كبر في حجم السرّة الرئوية، وانصباب جنب. أظهرت الدراسات المحكمة العشوائيّ (RCTs) أنّ الاعتماد على CXR كاختبار مسح لسرطان الرئة لم يسهم في تقليل الوفيات السرطانيّ[27].

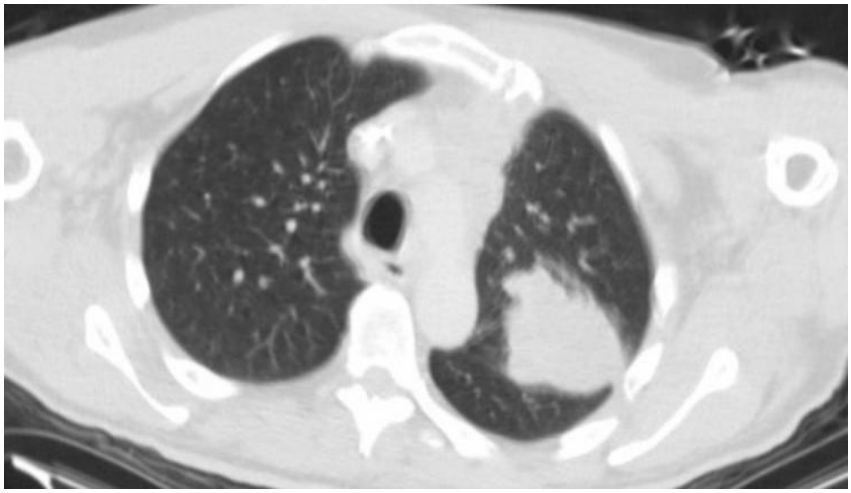


الشكل (1): صورة بسيطة للصدر تُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة (السهم)

2) **التصوير المقطعي المحوسب للصدر (CHEST CT)**: يجب أن يجري لجميع المرضى المشتبهين بسرطان الرئة تصويراً بالطبقي المحوري مع حقن المادة الظليلة يشمل البطن، الكبد، والكظرين. إنّ التصوير بالطبقي

المحوري كما يُظهر الشكل(2) ضروري من أجل تحديد مرحلة السرطان (Staging) في نظام TNM لتحديد المرحلة حيث يتيح هذا الإجراء مايلي:

- توضيح خصائص الورم البدئي وتحديد علاقته مع جدار الصدر والبنى المنصفيّ.
- تحديد العقد اللمفيّ المنصفيّ المتضخمة والمشتبهة بالإصابة الخبيثة.
- يكشف الآفات في كل من الرئة المقابلة، جدار الصدر، أو أعلى البطن المشتبهة كنقائل ورميّ.



الشكل (2): تصوير مقطعي محوري للصدر يُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة

يتطلب معظم المرضى استقصاءات شعاعية إضافية، كالمسح الكامل للجسم بالبيتسكان PET–CT، طبقي محوري للدماغ، تصوير بالرنين المغناطيسي (MRI: Magnetic Resonance Imaging)، ومضان عظام.

توجد النقائل الدماغية بنسبة 10–15% من المرضى عند التشخيص، وقد تكون مخفية في 5%من المرضى [28]. وبالتالي يجب طلب التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ في المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض وكذلك في أولئك الذين يتظاهرون بأعراض عصبيّ[28]. تحتوي النقائل العظميّ لورم الرئة صغير الخلايا SCLC على مكونات حالّة للعظم، وبانية للعظم، ويتفوّق ومضان العظام عن الصورة الشعاعية البسيطة في تحرّي الآفات البانية للعظم. لذلك يجب أن يُجرى ومضان العظام عند مرضى SCLC جميعهم عند التشخيص أو أثناء المتابعة، إذا تطوّرت أعراض جديدة متعلقة بالعظام، أو إذا كان مستوى الكالسيوم أو الفوسفاتاز القلوية في الدم مرتفعاً. لا يزال

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET-CT قيد التقييم من أجل تحديد مرحلة سرطان الرئة صغير الخلايا[29-30].

لا توصي الكليّة الأمريكيّة لأطباء الصدر (ACCP: American College of Clinical Pharmacy) بمسح PET في تحديد المرحلة الروتيني لورم الرئة صغير الخلايا، على الرغم من أنّ إرشادات الشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN: National Comprehensive Cancer Network) توصي بمسح PET-CT في حالة الاشتباه بمرض محدود المرحلة أو مرض نقائلي[31]. في الدراسات الصغيرة غير الخاضعة للرقابة، أظهر مسح PET-CT دقّة جيّدة 83-99% في تحديد المرحلة المنتشرة مقابل المرحلة المحدودة[29]. ينبغي أن يتمّ تأكيد الآفات المشتبهة شعاعياً بأخذ خزعات منها[32]، إلّا في الحالات التي تقدّم فيها الصّور الشعاعية بمفردها دليلاً كافياً على أنّ الآفات المشتبهة تمثّل نقائل من سرطان رئة بدئي.

1-9-2- التقييم المخبري

يجب أن يخضع المرضى المشتبهين بسرطان الرئة جميعهم لتقييم مخبري يشمل إجراء التحاليل المخبرية المصلية التالية: تعداد عام وصيغة(CBC:Complete Blood Count)، شوارد، كالسيوم وفوسفاتاز قلوية، ألبومين، ناقلات الأمين(AST-ALT: Asparate Transaminase- Alanine Transaminase) ، بيليروبين كلي، ووظائف كليّة[29-33].

إنّ الغاية من التحاليل المخبرية هو تحديد الاضطرابات التي قد تشير إلى مرض شديد موضعياً أو إلى وجود نقائل إلى أعضاء مختلفة. قد يكون الاضطراب في وظائف الكبد ناجماً عن نقائل كبدية ويدفع ذلك إلى مزيد من الاستقصاءات كالتصوير بالطبقي المحوري للبطن مع حقن المادة الظليلة أو إجراء إيكو للبطن مع التركيز على الكبد. ويمكن أن ينجم ارتفاع الكالسيوم عن نقائل من سرطان الرئة إلى العظام، ويدفع ذلك إلى إجراء مسح عظمي

بالومضان. وقد يكون ارتفاع الكالسيوم تظاهراً نظير ورمي لسرطان الرئة البدئي. وكذلك قد يكون ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ناجماً عن نقائل كبدية أو عظمية.

في حال وجود ارتفاع مرافق في (GGT: Gamma-Glutamyl Transferase) غاما-غلوتاميل ترانسببتيداز، يجب أن يدفع ذلك إلى تحرّي وجود نقائل كبدية، أما في حال عدم وجود ارتفاع في GGT فلا بدّ من استبعاد وجود نقائل عظمية بالمسح العظمي الومضاني. قد يحدث فقر الدم بسبب النقائل ويتطلب مزيداً من الاستقصاءات. إذ ينتقل SCLC بنسبة 5-10% من المرضى إلى نقي العظم منذ البداية [33]. ولا يتمّ إجراء خزعة نقي عظم بشكل روتيني لمرضى ورم الرئة صغير الخلايا SCLC ما لم تُحدَّد الشذوذات في فحص CBC أو فحص لطاخة الدم المحيطية مما يزيد من احتمال الانتشار إلى نقي العظم.

تُعدّ هذه الاختبارات مهمة أيضاً لتقييم وظائف الأعضاء قبل البدء بالعلاج. تقدّم اللاكتات ديهيدروجيناز المصلية LDH ومستويات الصوديوم أيضاً معلومات تنبؤية. قد تشير ارتفاع مستويات حمض البول واضطراب وظائف الكلية إلى احتمالية الإصابة بمتلازمة الانحلال الورمية بعد العلاج. لم تظهر الواسمات الورمية المصلية فائدة سريرية عند مرضى سرطان الرئة ولم يوصى بالاستخدام الروتيني لها[34].

1-9-3- أخذ العيّنات Sampling

لا يمكن تشخيص سرطان الرئة أو تحديد مرحلته بدقةٍ بالاعتماد على الطرق التشخيصية غير الغازية لوحدها. إنّ التشخيص النسيجي بالاعتماد على تقرير التشريح المرضي للعيّنات المأخوذة هو أمر ضروري. من المهم التأكيد على فكرة أن العيّنة النسيجية يجب أن تؤخذ من الموضع الذي يعطي أكبر قدر من المعلومات عن نوع الورم ومرحلته السريرية، حيث أنّ الخزعة من الورم البدئي تكون تشخيصية فقط، في حين أنّ الخزعة من أماكن مشتبهة بحدوث انتقال إليها كالعقد اللمفية أو الجنب تكون مشخصة وقادرة على تحديد المرحلة السريرية للورم (Staging).

يكون سرطان الرئة صغير الخلايا SCLC عادةً مركزياً ويمكن بسهولة أخذ خزعة عبر منظار القصبات.

إنّ فائدة التنظير تكمن في الرؤية المباشرة للورم، مما يسمح بأخذ خزعة مباشرة إضافة للفحص الخلوي للغسالة القصبية. بالنسبة للأورام التي لا يمكن تشخيصها بالخزعة عبر القصبات، فإنّ الخزعة بالإبرة العريضة TRUE–CUTعبر الصدر عن طريق الجلد الذي يتمّ إجراؤه تحت توجيه التصوير المقطعي المحوسب (CT) هو حل بديل[35] .

1-9-3-1- العيّنات المأخوذة من الورم البدئي[35-36]

هنالك عدّة طرق لأخذ عينات للدراسة الباثولوجية (النسيجية والخلوية) للورم البدئي في الرئة وتشمل :

- الخزعة النسيجية المباشرة في أثناء التنظير القصبي (بالمنظار المرن أو الصلب).
- الخزعة النسيجية العمياء في أثناء التنظير القصبي (الخزعة عبر القصبات) (TBB: Transbronchial biopsy).
- رشف العقد عبر القصبات (TBNA: Transbronchial needle aspiration).
- الغسالة القصبية (Bronchial washing).
- الغسالة السنخية القصبية (BAL: Bronchoalveolar lavage).
- الفرشاة القصبية (Bronchial brush).
- الخزعة أو الرشف بالإبرة عبر الجلد الموجّه بالطبقي المحوري.
- الخزعة الجراحية الاستئصالية.

يعتمد اختيار طريقة أخذ العيّنة على موقع الورم، أمان الطريقة، توفرها، سهولتها، خبرة الطبيب بإجرائها، ودقتّها التشخيصية. وفي المرضى ذوي الحالة العامة السيئّة أو مع أمراض لا تسمح بأخذ عيّنات نسيجية غازية قد يكون إجراء دراسة خلوية على القشع مفيداً خاصة في الأورام المركزية.

1-9-3-2- العيّنات المأخوذة من الأماكن المشتبهة بأنّها نقائل

- بزل أو استئصال عقدة لمفية محيطية.
- بزل جنب وخزعة جنب.
- تنظير منصف واستئصال العقد اللمفية المتضخمة.
- خزعة من نقيلة عظمية، كبدية، أو كظرية.

بزل الجنب: يؤدّي وجود انصباب الجنب الورمي في سرطان الرئة صغير الخلايا(SCLC) إلى ارتفاع مرحلة الورم إلى المرض المنتشر. من أجل تحديد المرحلة بدقةٍ، يجب بزل انصباب الجنب بحثاً عن وجود خلايا خبيثة إذا لم يتم تحديد وجود أماكن انتقال بعيدة. إنّ بزل الجنب العلاجي يؤمّن تخفيفاً للأعراض، في حال وجود انصباب جنب غزير مترافق بأعراض. يمكن مشاركة بزل الجنب مع إيثاق الجنب لمنع نكس الانصباب العرضي في المرضى الذين يعانون من مرض مقاوم، أو ناكس، أو غير مستجيب على العلاج.

1-9-4- التقييم الأولي

إنّ القضايا الرئيسية الثلاثة عند تقييم مريض سرطان الرئة هي:

معرفة النمط النسيجي، ومرحلة المرض، والحالة الوظيفية للمريض.

تُعدّ هذه المشعرات ضرورية لتحديد العلاج المناسب للمريض.

1-9-4-1- الموجودات النسيجية

يكون سرطان الرئة صغير الخلايا SCLC عادةً مركزياً، وينشأ في المناطق المحيطة بالقصبة. ويعتقد أنّ هذه الأورام تتطوّر من خلايا كولشيتسكي الغدديّة الصماويّة، وتتكوّن من صفائح صغيرة، خلايا مدورة أو مغزلية ذات نوى داكنة، هيولى ضئيلة، كروماتين نووي حبيبي دقيق (منظر ملح وفلفل) مع نواة غير واضحة[37].

إنّ التلوينات المناعية تكون إيجابية للكروموغرانين، الانزيم النوعي للخلايا العصبية NSE،CD56، السينابتوفيسين، لكنّها ليست شرطاً مطلقاً للتشخيص. يُدبّر مرضى النمط النسيجي المختلط SCLC/NSCLC وفقاً للارشادات نفسها الخاصة بمرضى ورم الرئة صغير الخلايا SCLC [28].

1-9-4-2- تحديد المرحلة Staging

المرض المحدود والمرض المنتشر: لا يزال تعديل النظام ذي المرحلتين الذي قُدِّم بالأصل من قبلVALSG لاستخدامه في التجارب السريرية في أواخر العام 1950 مستخدم على نطاق واسع في تحديد مرحلة مرضى ورم الرئة صغير الخلايا SCLC بسبب بساطته وفائدته السريرية[38].

- المرحلة المحدودة LS-SCLC: المرحلة الأولى إلى الثالثة يكون الورم فيها محصوراً بنصف صدر وحيد وتكون العقد المحيطية قابلة لأن تتضمن منفذ معالجة شعاعية واحد يتوافق مع (مراحل الورم- العقدة- النقائلTNM) من Stages I-IIIB (T any ,N any, M0) ويستثنى T3-4 بسبب وجود عقيدات رئوية متعددة ممتدة جداً، أو بسبب وجود حجم ورم/عقد كبير جداً بحيث لا يمكن حصره في مجال شعاعي مقبول.
- المرحلة المنتشرة ES-SCLC: المرحلة الرابعة يكون الورم فيها خارج حدود المرض المحدود بما في ذلك الانتقالات البعيدة، انصباب التامور الورمي، أو الانصباب الجنبي، وارتشاح العقد فوق الترقوة والسريّة في الجهة المقابلة، (Stage IV(T any,N any, M 1a\b\c أوT3-4 بسبب وجود عقيدات رئوية متعددة ممتدة جداً، أو حجم ورم/عقد كبير جداً بحيث لا يمكن حصره في مجال شعاعي مقبول.

بالمقارنة مع تحديد المرحلة وفقاً ل TNM :اعتُمد تاريخياً على التصنيف المرحلي للمرضى وبالتالي الاستئصال الجراحي للتأكيد، فإن النظام المبسط أعلاه وظيفي أكثر، حيث 90% تقريباً من مرضى SCLC يأتون بورم متقدّم موضعياً (35-40%) أو نقائلي (60-65%) وهذا غير قابل للاستئصال الجراحي. يحمل هذا النظام المبسط المكوّن من مرحلتين أهمية تنبؤية وتأثيرات على العلاج تأثيراً مشابهاً إلى تحديد المرحلة وفق TNM .

نظراً لأنّ مرضى المرحلة المحدودة LS مرشّحون للعلاج الكيميائي الشعاعي، والعلاج الكيميائي، بينما هؤلاء المرضى ذوي المرحلة المنتشرة ES يتعالجون بالعلاج الكيميائي والمناعي والأشعة التلطيفية أو كما هو محدّد سريرياً. تُصنّف مرحلة سرطان الرئة صغير الخلايا SCLC وفقاً لنظام تصنيف تحديد المرحلة TNM الإصدار الثامن [38] الموضح في الجدول (2) التالي.

الجدول (2): النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة [38]

	T: الورم البدئي
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي أو الورم مثبت بوجود خلايا خبيثة في القشع أو الغسالة القصبية ولكنّه غير مشاهد تصويرياً أو بالتنظير القصبي
T0	لا دليل على وجود ورم بدئي
Tis	سرطان لابد (في الموضع)
T1	القطر الأعظمي للورم ≤ 3سم محاط بنسيج رئوي أو جنب حشويّة دون دليل تنظيري على غزو أكثر من القصبات الفصية (أي ليس في القصبات الرئيسية).
T1a(mi)	سرطان غدي غازٍ بالحد الأدنى
T1a	القطر الأعظمي للورم ≤ 1 سم
T1b	القطر الأعظمي للورم > 1سم و لكن ≤ 2 سم
T1c	القطر الأعظمي للورم > 2سم و لكن ≤ 3 سم
T2	القطر الأعظمي للورم > 3سم ولكنه ≤ 5 سم أو أن الورم يملك أحد الخصائص التالية : • إصابة القصبة الرئيسية بغض النظر عن البعد عن المهماز الرئيسي ولكن دون إصابة المهماز • غزو للجنب الحشويّة • الترافق مع انخماص أو ذات رئة بعد انسدادية تمتد إلى منطقة السرة ، يشمل كامل الرئة أو جزء منها
T2a	القطر الأعظمي للورم > 3سم و لكن ≤ 4 سم
T2b	القطر الأعظمي للورم > 4سم و لكن ≤ 5 سم
T3	5سم ولكنه ≤ 7 سم أو الورم الذي يترافق مع عقدة (أو عقيدات) ورمية >القطر الأعظمي للورم في نفس الفص الذي يتواجد فيه الورم البدئي ، أو الورم الذي يغزو بشكلٍ مباشرٍ أياً من البنى التالية: جدار الصدر (بما في ذلك الجنب الجدارية وأورام التلم العلوي)، العصب الحجابي، التامور الجداري.

T4	7سم أو الورم الذي يترافق مع عقدة (أو عقيدات) ورمية في فص مختلف >القطر الأعظمي للورم عن الفص الذي يتواجد فيه الورم البدئي لكن بنفس الجهة ، أو الورم الذي يغزو بشكلٍ مباشرٍ أياً من البنى التالية: الحجاب الحاجز، المنصف، القلب، الأوعية الكبيرة، الرغامى، العصب الحنجري الراجع، المري، جسم الفقرات، المهماز.
N: إصابة العقد اللمفية الناحية	
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية.
N0	لا يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية.
N1	نقائل إلى العقد اللمفية حول القصبية و /أو السرية بنفس الجهة والعقد اللمفية ضمن الرئوية ويشمل ذلك الغزو المباشر.
N2	نقائل إلى العقد اللمفية المنصفية بنفس جهة الورم البدئي و /أو العقد تحت المهماز
N3	نقائل إلى العقد اللمفية المنصفية أو السرية في الجهة المقابلة ، العقد اللمفية الرقبية أو فوق الترقوة بنفس الجهة أو بالجهة المقابلة.
M: النقائل البعيدة	
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة
M1a	عقدة رئوية منفصلة في فص بالجهة المقابلة ، الورم مع عقدة جنبية أو تامورية ، انصباب جنب أو تامور خبيث
M1b	نقيلة خارج صدرية مفردة
M1c	نقائل خارج صدرية متعددة في عضو أو أكثر من الجسم

بعد أن يتمّ تحديد حالة الورم البدئي من حيث حجمه و موقعه، حالة العقد اللمفية المصابة، و وجود نقائل ورمية، يصبح بالإمكان تحديد مرحلة سرطان الرئة. هنالك عدة مراحل كما هو موضح في الجدول (3)

الجدول (3): مراحل سرطان الرئة وفقاً لتصنيف TNM " النسخة الثامنة" [38]

المرحلة (Stage)	T	N	M
السرطان الخفي	Tx	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a–c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a–c	N2	M0
	T2a–b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a–c	N3	M0
	T2a–b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

1-9-4-3- تقييم الحالة الوظيفية للمريض Performance Status (PS)

Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status

الجدول (4): تقييم الحالة الوظيفية للمريض PS [40]

Performance status (PS)	الوصف
0	نشيط بالكامل، لا وجود لقيود على حالة الأداء الوظيفي
1	تقييد النشاط البدني الشاق، نشاط حركي كامل وقدرة على تنفيذ النشاطات الخفيفة
2	قدرة على القيام بالنشاطات الذاتية، ولكن عدم القدرة على القيام بأي نشاط عمل. تحدّد حتى أكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ
3	قدرة على أي رعاية ذاتية محدودة ، تحدّد في الحركة على السرير أو الكرسي أكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ
4	معاق تماماً، لا يمكنه القيام بأي رعاية ذاتية، محدد تماماً في السرير أو الكرسي

1-10- العوامل الإنذارية

المرض ذو المرحلة المنتشرة، (3-4)PS، فقدان الوزن، والعلامات المرتبطة بشدّة المرض مثل اللاكتات ديهيدروجيناز LDH هي أهمّ عوامل الإنذار السلبية . يرتبط الجنس المؤنث، والعمر الأقل من 70 عاماً، وLDH الطبيعي، والمرض ذي المرحلة الأولى هي عوامل إنذار جيدة في المرضى ذوي المرحلة المحدودة . يعدُّ العمر الأصغر، (0-2)PS الجيد، ومستوى الكرياتينين الطبيعي ، LDH الطبيعي، والموقع النقائلي المفرد عوامل إنذارية جيدة في المرضى ذوي المرحلة المنتشرة [29-40].

الفصل الثاني: المعالجة، النكس، الإنذار

2-1- المعالجة

2-1-1- المرحلة المحدودة LS

يتكوّن المعيار الحالي لرعاية مرضى LS-SCLC الذي يرتشح بالعقد اللمفاوية من أربعة دورات من العلاج الكيميائي (نموذجياً السيسبلاتين إضافة إلى الإيتوبوسايد EP) المتشارك مع العلاج الشعاعي الصدري المتزامن أثناء الجزء المبكّر من المعالجة الكيميائية (بدءاً من الدورة الأولى أو الثانية من العلاج الكيميائي)، ويوصى بتشعيع القحف الوقائي PCI عموماً للمرضى الذين يحققون استجابة تامة أو تراجع واضح في الورم عند الانتهاء من العلاج الكيميائي.

نادراً ما يعيش مرضى ورم الرئة صغير الخلايا SCLC أكثر من بضعة أشهر دون معالجة، حتّى في حالة المرض الموضّع. ومع ذلك، فإنّ SCLC يستجيب بشكل كبير لكلّ من العلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي. تختلف النتائج مع المعالجة اختلافاً كبيراً تبعاً لامتداد المرض. بالنسبة لمرضى LS-SCLC المعالجين بالعلاج الكيميائي الشعاعي و PCI تكون معدّلات الاستجابة الكلية 80-90%، بما في ذلك معدّلات الاستجابة التامة 50-60%، ومتوسط البقيا حوالي 17 شهراً، ومعدّل البقيا لمدة خمس سنوات حوالي 20% [40-41].

2-1-1-1- أنماط علاج المرحلة الأولى (T0 T1 T2, N0):

1) العلاج الجراحي: يقترح الاستئصال الجراحي للمرضى الذين يتظاهرون بعقيدات رئوية مفردة التي شُخِّصت على أنّها ورم رئة صغير الخلايا، والذين ليس لديهم دليل على ارتشاح عقدي سرّي أو منصفي، ولا وجود للنقائل البعيدة، ولا مضادات استطباب للجراحة. لا توجد تجارب سريرية تقارن مقارنةً مباشرةً بين نمط الطريقة المشاركة بين العلاج الجراحي وبين العلاج الكيميائي الشعاعي وحده. وإنّ البيانات التي تقترح فائدة الجراحة في مرضى المرحلة المحدودة LS-SCLC تأتي من مشروع دراسة سرطان الرئة التابع للجمعية الدولية لدراسة سرطان الرئة

(IASLC) [43] . تضمنت قاعدة بيانات هذه الدراسة أكثر من 8000 حالة من 349 حالة ورم رئة صغير الخلايا (4%)تمّ فيها استئصال الورم وتصنيفه باثولوجياً. كان معدّل البيانات لمدة خمس سنوات لمرضى المرحلة المرضية Stage I,II,III SCLC (48، 39، 15) بالمئة على التوالي . وعلى العكس، تشير الادّلة من التجارب السريرية المتعدّدة إلى أنّ العلاج غير الجراحي (العلاج الكيميائي الشعاعي) في مرضى LS-SCLC يؤدّي إلى معدّل بقيا لمدة خمس سنوات من 26 إلى 34 بالمئة في المرحلة Stage III SCLC بشكل أساسي.

ومن مجموعة البيانات المكوّنة من 29.994 مريض من المراحل السريرية الأولى إلى الثالثة من ورم الرئة صغير الخلايا SCLC، تمّت مقارنة 2089 مريض ممّن خضعوا للجراحة مع المرضى غير الخاضعين للجراحة، فنتج عن هذا التحليل ضعف معدّل البقيا OS لمرضى N0 المعالجين بالجراحة: 38 شهراً مقابل 22 شهراً. أثبت تحليلهم أيضاً أنّ فوائد الجراحة لم تظهر إلا عند إجراء استئصال R0 (دون وجود بقايا ورمية بعد الجراحة). وأنّ استئصال الفص الرئوي كان متفوّقاً على الاستئصال تحت الفصي واستئصال الرئة، وأنّه ينبغي النظر في العلاج الكيميائي المساعد بعد نتيجة الاستئصال R0 [44].

2) العلاج الكيميائي بعد الجراحة: اقتُرح العلاج الكيميائي المساعد للمرضى الذين خضعوا للاستئصال الكامل لورم الرئة صغير الخلايا، ويكون النظام العلاجي نفسه بالنسبة للمرضى الذين لا يخضعون للجراحة.

لا توجد تجارب سريرية معشّاة قارنت بين الجراحة وحدها وبين الجراحة متبوعة بالعلاج الكيميائي المساعد أو العلاج الكيميائي الشعاعي. لكن اقترحت الدراسات القائمة على المراقبة العلاج الكيميائي المساعد. ففي دراسة أجريت على أكثر من 1500 مريض مشخص لهم SCLC N0,M0, PT1-2 ، شهد المرضى الذين تلقوّا العلاج الكيميائي المساعد (مع أو دون العلاج الشعاعي) تحسّناً في معدّل البقيا لمدة خمس سنوات مقارنة بمن يخضعون للجراحة وحدها 53% مقابل 40 % على التوالي [45]. وفي دراسة أخرى مؤلفة من 119 مريض خضعوا للاستئصال الجراحي لورم الرئة صغير الخلايا ، تلقّى 112 منهم علاجاً كيميائياً أيضاً، كانت معدّلات البقيا لمدة خمس سنوات

لأولئك المشخصين المرحلة I,II,III:51,28,19 بالمئة على التوالي [46]. على عكس نتائج الدراسات السابقة التي أظهرت معدّل البقيا لمدة خمس سنوات 1% بين المرضى الذين عولجوا بالجراحة وحدها [47].

3) العلاج الشعاعي المساعد عند تحديد وجود ارتشاح عقدي في الجراحة: اقترحت البيانات الراجعة لـ 3017 مريض مشخص لهم مرحلة محدودة LS-SCLC والمسجلين في قاعدة البيانات الوطنية للسرطان أنّ العلاج الشعاعي على الصدر بعد الجراحة (RT) كان مرتبطاً بفائدة معدّل بقيا لمدة خمس سنوات بين هؤلاء المصابين بـ N2 التشريحي (أي وجود ارتشاح عقدي) 29% مقابل 19%، ولكن ليس الدرجة الأقل من الارتشاح العقدي [48].

2-1-1-2- أنماط علاج المرحلة الثانية والثالثة

1) العلاج الكيميائي: الإيتوبوسايد مع السيسبلاتين هو النظام الأساسي للعلاج الكيميائي عند مرضى المرحلة المحدودة LS-SCLC بالمشاركة مع العلاج الشعاعي على الصدر المتزامن المبكّر (RT). استخدمت الدراسات الأولية لنمط العلاج المشارك عند مرضى LS-SCLC أنظمة العلاج الكيميائي مثل السيكلوفوسفاميد والدوكسوروبيسين والفنكرستين(CAV) ، بالتتابع مع العلاج الشعاعي على الصدر. واستخدمت الدراسات اللاحقة EP في منهج متسلسل مشابه وأظهرت استجابة جيدة ومعدّلات بقيا مع سمية مقبولة نسبياً [49]. ثمّ تمّت المقارنة بين هذه الأنظمة في تجربة أدخلت مرضى إما LS-SCLC أو ES-SCLC مرحلة محدودة أو مرحلة منتشرة بشكل عشوائي إلى العلاجات الكيميائية EP أو CAV أو CAV بالتناوب مع EP [50]. فكانت معدّلات الاستجابة للعلاج الكيميائي الأولي عند مرضى المرحلة المحدودة أعلى بشكل ملحوظ معEP (77%) و EP\CAV (88%) مقارنةً مع CAV (51%) ، وكان معدّل البقياOS متشابهاً في جميع أذرع العلاج الثلاثة : EP 11.7 شهراً و EP\CAV 11.8 شهراً و CAV 12.4 شهراً .

اعتمد العديد من أطباء الأورام بناءً على هذه الدراسات EP بوصفه معياراً للعلاج لأنّه أدّى إلى انخفاض السميّة النقويّة، وكان من الأسهل مشاركته مع العلاج الشعاعي على الصدر عند مرضى LS-SCLC نظراً لانخفاض السمية المخاطية و الرئويّة.

تمّت مقارنة EP مع نظام علاجي آخر معتمد على المواد المؤلكلة: السيكلوفوسفاميد، الإيبيروبيسين، والفنكرستين ل 214 مريض مشخص لهم LS-SCLC ، إذ أُعطي العلاج الشعاعي على الصدر (RT)42 غراي بين الدورتين الثالثة والرابعة من العلاج الكيميائي [51] . فكان معدّل البقيا(OS) أفضل بشكل ملحوظ في المرضى الذين وُضعوا علىEP حيث بلغ متوسط البقيا 14.5 شهراً مقابل 9.7 شهراً، و معدّلات البقيا لمدة سنتين 25% مقابل 8 % في ذراعي EP وCAV على التوالي. ولم يكن هناك فرق بين الذراعين في عدد المرضى الذين تلقوا العلاج الشعاعي على الصدر، أو التشعيع القحفي الوقائي، أو الخط الثاني من العلاج الكيميائي للنكس.

تؤكّد هذه الدراسات بشكل عام على أن الإيتوبوسايد مع البلاتين هو النظام العلاجي المفضّل لمرضى المرحلة المحدودة.

كثيرا ما يُستبدل الكاربوبلاتين بالسيسبلاتين لتقليل خطر السمية غير الدموية مثل الغثيان والإقياء، والتسمم الأذني، و الاعتلال العصبي، والاعتلال الكلوي، ومع ذلك نظراً لإمكانية الشفاء المحتملة والعدد الصغير نسبياً من مرضىLS-SCLC الذين قيّموا حتى الآن، يبقى السيسبلاتين هو المركب المعياري، مع اقتصار استخدام الكاربوبلاتين على المرضى الذين لديهم مضادات استطباب أو عدم تحمّل للسيسبلاتين.

قارنت الدراسات التحليلية التي شملت 663 مريض في أربعة تجارب بين فعالية النظم العلاجية المعتمدة على السيسبلاتين وبين النظم العلاجية المعتمدة على الكاربوبلاتين في ورم الرئة صغير الخلايا [52]. فكانت نسبة الاستجابة ومعدّل البقيا الخالية من المرض(PFS)، و معدّل البقيا(OS) عموماً متشابهة مع النظم العلاجية المعتمدة على السيسبلاتين والكاربوبلاتين في كلا مرضى المرحلة المحدودة LS والمرحلة المنتشرة ES [52].

لكن كانت السمية الدموية كما هو متوقع أكثر مع الكاربوبلاتين، بينما كانت السمية غير الدموية أكثر مع السيسبلاتين. تقترح هذه البيانات إمكانية استبدال الكاربوبلاتين بأمان بالسيسبلاتين عند الضرورة دون التأثير على الفعالية العلاجية.

أمّا الأنظمة العلاجية الحاوية على الإرينوتيكان: كانت التأثيرات الحاصلة الأكثر تواتراً في ذراع EP هي الدرجة الثالثة إلى الرابعة من حمى نقص العدلات 20% مقابل 4% ونقص العدلات 97% مقابل 36% هي الأكثر شيوعاً. على العكس من ذلك، كانت الدرجة الثالثة إلى الرابعة من نقص الشهية 6% مقابل 11% والإسهال 1% مقابل 8% أكثر شيوعاً في مجموعة إرينوتيكان مع سيسبلاتين. على الرغم من بعض السمية العالية ل EP في هذه الدراسة، فإنّ التجارب الأخرى التي أُجريت على السكان الغربيّن، لم تُظهر مثل هذه النسب العالية من حمى نقص العدلات مع هذا النظام العلاجي [53-54].

فإنّ السمية المعدية المعوية في التجربة المرتبطة بالإرينوتيكان مزعجة للمرضى أكثر من السمية الدموية التي لوحظت مع الإيتوبوسايد، يستخدم على هذا النحو EP نموذجياً. الأنظمة العلاجية الحاوية على الباكليتاكسيل: دُرست هذه الأنظمة بشكل متسلسل، قبل العلاج الشعاعي على الصدر، بالتزامن مع العلاج الشعاعي،و في أنظمة أكثر تعقيداً. لا يزال استخدام الأنظمة الحاوية على الباكليتاكسيل تجريبية.

المركبات الحديثة: قُيِّمت العديد من المركبات الحديثة عند مرضى ورم الرئة صغير الخلايا SCLC، وتمّ اختبار معظم هذه المركبات عند مرضى المرحلة المنتشرة على الرغم من إدخال العديد منها في أنظمة مشتركة للمرحلة المحدودة.

تشمل الأمثلة: تيرابازامين [55]، التاليدومايد [56]، الفانديتانيب [57]، البيفاسيزوماب [58] ، التاموكسيفين [59]، ولقاح السل Bec2/BCG [60]. ليس لأي من هذه المركبات دور عند مرضى المرحلة المحدودة خارج التجارب السريرية.

إنّ العديد من الدراسات التي تقيّم العلاج المناعي في ورم الرئة صغير الخلايا مازالت جارية. لقد ثبت أنّ إضافة الاتيزوليزوماب Atezolizomab أو الدورفولوماب Durvalumab، وهي مثبطات رابطة –1 للموت الخلوي المبرمج إلى كاربوبلاتين والإيتوبوسايد يحسّن معدّل البقيا عند مرضى المرحلة المنتشرة، ولكن لم تُثبت هذه الفائدة عند مرضى المرحلة المحدودة لحد الآن[53-61].

فائدة العلاج الشعاعي RT: إنّ إضافة العلاج الشعاعي على الصدر إلى العلاج الكيميائي أدّى إلى تحسّن طفيف ذي دلالة إحصائية في البقيا مقارنة مع استخدام العلاج الكيميائي لوحده، على الرغم من أنّ النمط المشارك يرتبط بزيادة السمية. ولقد سجلت دراستان تحليليتان كبيرتان فائدة استخدام العلاج الكيميائي المشارك مع العلاج الشعاعي على الصدر.

إنّ الدراسة الأولى تضمنت 11 دراسة معشاة، إذ وجدت أنّ إضافة العلاج الشعاعي على الصدر كان مرتبطاً بتحسّن مطلق في السيطرة الموضعية بنسبة 23% (نسبة السيطرة الموضعية لمدة سنتين 47% مقابل 24%) [62]. كما اختلفت نظم العلاج الكيميائي بين الدراسات، وكذلك جرعات العلاج الشعاعي على الصدر . بينما وجدت الدراسة التحليلية الثانية المؤلفة من 13 تجربة معشاة (بما في ذلك 11 دراسة تم تقييمها في الدراسة التحليلية المشار إليها سابقاً) أنّ استخدام العلاج الكيميائي المشارك مع العلاج الشعاعي على الصدر أدّى إلى فائدة مطلقة للبقيا بنسبة 5.4% في ثلاثة سنوات [63]. ووجدت الدراسة الراجعة ل 8600 مريض بعمر 70 سنة ومافوق تمّ علاجهم بين 2003 و 2011 أنّ إضافة العلاج الشعاعي إلى العلاج الكيميائي كان مرتبطاً بتحسّن معدّل البقيا 15.7% فائدة مطلقة في ثلاث سنوات [64]. تدعم البيانات بالنتيجة كلاً من 60 إلى 70 غراي يومياً أو 45 غراي مرتين يومياً، مع إمكانية زيادة الجرعة إلى 60 غراي يومياً في مرضى محددين.

دُرست الأنماط المتسلسلة والمتزامنة والمتناوبة جميعها التي تدمج العلاج الشعاعي على الصدر مع العلاج الكيميائي في تجارب تثبت فائدة البقيا للعلاج الشعاعي الكيميائي على العلاج الكيميائي وحده [65-66].

تُعدُّ الانماط المتسلسلة والمتزامنة أكثر استخداماً لأنّها قادرة على إعطاء دورات علاج كيميائي متعددة دون انقطاع. لكن ارتبطت النظم العلاجية المتزامنة أو المتناوبة بمزيد من السمية (تثبيط نقي العظم، التهاب المري، التهاب الرئة) عند مقارنتها مع العلاج المتسلسل[62]. وتُعدُّ هذه السمية المتزايدة مقبولة بناءً على تحسّن النتائج مع الأنظمة المتزامنة[67] .

لذلك تُشير البيانات بالنتيجة إلى أنّ العلاج المتزامن قد يكون أكثر فعالية من العلاج المتسلسل. إذ أظهرت التجارب عموماً فائدة في البقيا عند تلقي العلاج الشعاعي على الصدر في وقت مبكّر، والمرضى الذين تلقّوا العلاج الكيميائي المعتمد على السيسبلاتين، وكلا ذراعي العلاج المبكر والمتأخر معدّلات عالية مشابهة عند المرضى الذين يتلقّون جرعات كاملة من العلاج الكيميائي [67-68-69]. يعتبر تلقّي العلاج الشعاعي RT على الصدر المتزامن في وقت مبكر (في الدورة 1 أو2) مع العلاج الكيميائي هو المعيار الحالي للعلاج. هل هناك فائدة للجراحة في المرضى الذين حقّقوا استجابة جيدة بعد العلاج؟... على الرغم من أنّ بعض البيانات الملاحظة تشير إلى فائدة ممكنة في مجموعات محددة [70-71]، اقترحت تجربة عشوائية أنّ هذا العلاج لم يحسّن النتائج [72]. ومن بين 146 مريض مشخص لهمLS-SCLC ، يُعتبر الاستئصال الجراحي بعد العلاج الكيميائي البدئي مناسباًباستخدام CAV، حقّق أولئك الذين حوّلوا للجراحة مقابل المراقبة نفس معدل البقيا لمدة عامين 20%. لذلك لا تدعم هذه النتائج إضافة الاستئصال الرئوي إلى العلاج الكيميائي الشعاعي لورم الرئة صغير الخلايا SCLC.

2) تشعيع القحف الوقائي PCI: أثبت التشعيع القحفي الوقائي (PCI) بعد العلاج الكيميائي أنّه يقلل من حدوث النقائل الدماغية العرضية (BM:Brain Metastases) ويزيد معدّل البقيا في مرضىLS-SCLC [73-74]. على هذا النحو، فإنّ PCI هو المعيار العلاجي لمعظم مرضى المرحلة المحدودة الذين يحققون استجابة تامة أو جزئية بعد العلاج[75]. لكن المرضى المشخص لهم مرحلة أولى من المرض يكون خطر النقائل الدماغية منخفضاً

والفوائد النسبية لPCI أقل وضوحاً [76-77]. لذلك يجب مناقشة تطبيق PCI لهذه المجموعة مع المريض واتخاذ القرار على أساس فردي [75].

2-1-2- المرحلة المنتشرة ES

الخيار المفضل هو مركبات البلاتين والإيتوبوسايد إضافةً للعلاج المناعي . إذ يظهر النظام العلاجي المكون من السيسبلاتين والإيتوبوسايد PE في تجارب عشوائية متعددة فعاليةً على الأقل كالأنظمة العلاجية القديمة مثل سيكلوفوسفاميد و دوكسوروبيسين و فنكرستين (CAV) أو سيكلوفوسفاميد و إيبيروبيسين و فنكرستين (CEV) ولديه سمية أقل [78-79].

الأتيزوليزوماب (Atezolizomab) والدورفولوماب (Durvalumab) هي أضداد وحيدة النسيلة بشروية ضد رابطة-1 للموت الخلوي المبرمج (PDL-1) التي تحسّن من معدّل البقيا عند مشاركتها مع مركبات البلاتين والإيتوبوسايد في أثناء المعالجة والاستمرار به بوصفه علاج صيانة [80-81]. تبين أنّ الجسم المضاد لبروتين الموت الخلوي المبرمج 1 (PD1) وهو البيمبروليزوماب (Pembrolizomab) يحسّن البقيا الخالية من التطور الورمي (PFS)لكن فائدة البقيا غير ملاحظة [82].

تشير المقارنة بين التجارب لفعّالية وسميّة متشابهة بين الدورفولوماب Durvalumab والاتيزوليزوماب Atezolizomab عند مشاركتهم مع العلاج الكيميائي. فإذا تمّ اختيار اتيزوليزوماب، يستخدم (CE: Cisplatin and Etoposide)– بوصفه نظام علاجي كيميائي مشارك لأنّه لم تُقيّم الاتيزوليزوماب بالاشتراك مع PE ويمكن مشاركة الدورفولوماب معPE أو CE [83]. وعلى الرغم من التقدّمات التي لوحظت عند إضافة العلاج المناعي إلى العلاج الكيميائي في بداية المعالجة، إلّا أنّ العلاج المناعي بوصفه صيانة لم يظهر فوائد عن الذين تمّ علاجهم بالعلاج الكيميائي وحده. ففي دراسة CHECKMATE 451 التي قيّمت علاج الصيانة عند مرضى المرض المستقر

أو المستجيب بعد العلاج الكيميائي البدئي، لم يحسّن أي من ذراعي العلاج المناعيNivolumab وحده أو Nivolumab بالمشاركة مع Ipilimumab البقيا بالمقارنة مع الدواء الغفل [84].

في تجربة معشاة مؤلّفة من 403 مريض مشخص لهم حديثاً ورم رئة صغير الخلايا منتشر المرحلة تمّ إعطاء المرضى الكاربوبلاتين والإيتوبوسايد إمّا مع الأتيزوليزوماب أو مع دواء غفل لمدة أربعة دورات، تبع ذلك علاج الصيانة باستخدام الأتيزوليزوماب أو الدواء الغفل [80–85]. وعند المتابعة لمدة 23 شهر، كان معدّل البقيا لمجموعة الاتيزوليزوماب مقابل مجموعة الدواء الغفل 12.3 شهراً و 10.3 شهراً على التوالي. كانت معدّلات السميّ لأيّ درجة متشابهة بين المجموعتين، كما كانت درجات السميّ من الدرجة الثالثة والتي حدثت في 85% من المرضى في كل مجموعة.

خيارات العلاج الأقل تفضيلاً:

يكون العلاج الكيميائي وحده مناسباً عند المرضى غير المتحمّلين للعلاج المناعي وقد يتمّ إعطاءهم البلاتين والإيتوبوسايد. تتضمن مضادات استطباب العلاج المناعي وجود مرض مناعي ذاتي فعّال أو الاستخدام المتزامن لمثبطات المناعة.

مدّة المعالجة: المدّة المثلى للعلاج الكيميائي البدئي لمرضى ورم الرئة صغير الخلايا هو إعطاء أربعة إلى ستة دورات. وعندما يتمّ إعطاء اتيزوليزوماب Atezolizomab أو دورفولوماب Durvalumab فإنّها تعطى حتى تطوّر المرض أو تطور سميّ غير مقبولة نتيجة العلاج.

المتابعة بعد العلاج: بعد إدخال العلاج البدئي يجب تقييم الاستجابة باستخدام التصوير الطبقي المحوري (CT) للصدر والبطن والحوض مع الحقن الوريدي، إضافة لتصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي (MRI) لتحديد دور التشعيع القحفي الوقائي. يعتمد العلاج التالي على الاستجابة السريرية.

متابعة العلاج عند تحقيق استجابة أو في حالة المرض المستقر: قد يكون لكلّ من العلاج الشعاعي على الصدر (RT) والتشعيع القحفي الوقائي (PCI) دوراً في مرضى ES–SCLC مع استجابة جيدة للعلاج الكيميائي البدئي. توجد تجارب سريرية تحدّد التسلسل الأمثل لهذه العلاجات.

العلاج الشعاعي على الصدر عند وجود مرض متبقي في الرئة: يعتبر وجود أو غياب مرض صدري عاملاً يجب أن يُؤخذ بالحسبان عند اتخاذ القرار بإعطاء العلاج الشعاعي الصدري أم لا. لا يوجد دليل على أنّ العلاج الشعاعي على الصدر يحسّن البقيا عند عدم وجود بقايا ورمية في الرئة بواسطة التصوير الطبقي المحوري(CT) ، لكن يقترح العلاج الشعاعي على الصدر للذين يحققون استجابة للعلاج الجهازي البدئي ولديهم بقايا ورمية محددة في الصدر.

إنّ أساس التوصيات هو تحسين البقيا الكلية (OS) الملاحظة مع العلاج الشعاعي على الصدر (RT) بعد إعطاء العلاج الكيميائي البدئي في هذه المجموعة الفرعية، لكنّ التجارب التي قيّمت إعطاء العلاج المناعي الكيميائي في الخط الأول لم تسمح بتشعيع الصدر.

التجربتان العشوائيتان التاليتان توضيحيتان:

التجربة الأولى: تمّ علاج مرضى المرحلة المنتشرة ES–SCLC في تجربة أوروبية متعددة المراكز مبدئياً بأربعة إلى ستة دورات من العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين[86]. بعد ذلك، تمّ تعيين 498 مريض لديهم على الأقل بعض الاستجابة للعلاج الكيميائي (كامل، جزئي، أو أقل من جزئي في 5% و 70% و 24% على التوالي) بشكل عشوائي إلى العلاج الشعاعي على الصدر 30 غراي في 10 أجزاء إضافةً للعلاج الشعاعي القحفي PCI أو العلاج الشعاعي القحفي PCI دون العلاج الشعاعي على الصدر . بالنسبة للذين تمّ اختيارهم عشوائياً لكلا PCI وRT الصدري، جُمِعَ بين العلاجين في 88% من الحالات، كانت نقطة النهاية الأساسية في التجربة هي معدّل البقيا الكلي OS. بالنسبة للمجموعة بأكملها، لم تكن التحسنات فيOS ذات دلالة إحصائية عند إعطاء العلاج الشعاعي على الصدر بالمقارنة مع المعالجة الكيميائية وحدها 33% مقابل 28% ولكن في تحاليل ثانوية، فقد

تباعدت منحنيات البقيا بعد متابعة أطول، وكان معدّل البقيا لاحقاً أفضل عند من تلقى العلاج الشعاعي على الصدر RT (معدّل بقيا لمدة سنتين OS 13% مقابل 3%)، وكانت البقيا الخالية من التطوّر الورمي(PFS) أفضل للمرضى الذين تلقّوا العلاج الشعاعي على الصدر RT 24% مقابل 7% في ستة أشهر.

التجربة الثانية: عالجت التجربة الثانية 206 مريض مصاباً بورم رئة صغير الخلايا المنتشر بثلاثة دورات من السيسبلاتين والإيتوبوساي PE [87]، ثمّ إعطاء 109 مريض لديهم استجابة تامة واستجابة جزئية في الرئة بشكل عشوائي للعلاج الشعاعي على الصدر 54 غراي في 36 جزء على مدار 18 يوم إضافةً للعلاج الكيميائي اليومي بجرعة منخفضة أو إلى أربعة دورات إضافية من PE بدون RT. وبذلك زاد RT على الصدر معدّل البقيا الكلي OS بصورة ملاحظة مقارنةً بالعلاج الكيميائي (متوسط 17 شهراً مقابل 11 شهراً ومعدّل البقيا لمدة خمسة سنوات 9% مقابل 4%).

التشعيع القحفي الوقائي PCI: تمّ إثبات أنّ PCI بعد العلاج الكيميائي يقلّل من حدوث النقائل الدماغية العرضية، على الرغم من أنّ التأثير على معدّل البقيا غير مؤكد. فشلت تجربة يابانية مرحلة ثالثة Phase III في مرضى ES– SCLC بمقارنة مراقبة PCI بتصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي MRI مقابل مراقبة MRI في إظهار اختلاف في PFS أو OS بين الاستراتيجيتين، ومن ثمّ يمكن اعتبار المتابعة بالرنين المغناطيسي كبديل عن تشعيع القحف الوقائي عند مرضى المرحلة المنتشرة، لكن لم يتمّ إنشاء بيانات لمرضى المرحلة المحدودة وعلاوةً على ذلك، من غير المعروف كيف يمكن ترجمة هذه النتائج إلى مرضى غير آسيويين [88]. وفي تجربة أجرتها المنظمة الأوروبية لأبحاث علاج السرطان EORTC المرحلة الثالثة PhaseIII تلقى جميع المرضى بدائيً أربع إلى ست دورات من العلاج الكيميائي. عند انتهاء العلاج الكيميائي البدئي، كان مايقارب 75% من المرضى لديه مرض متبقي في الصدر و70% لديه دليل متبقي للمرض النقائلي. لم يتمّ تصوير المرضى بشكل روتيني لتحديد وجود أو عدم وجود

نقائل دماغية بعد العلاج الكيميائي وقبل التشعيع القحفي الوقائي. كان الهدف الأساسي للدراسة هو منع تطوّر نقائل دماغية عرضية.

لذلك تمّ اختيار 286 مريض لديه استجابة للعلاج الكيميائي وذلك بشكل عشوائي إلى PCI أو للمتابعة دون PCI. انخفضت نسبة حدوث النقائل الدماغية العرضية بشكل ملاحظ عند المرضى الذين تلقوا PCI في عام واحد (15% مقابل 40% دون PCI) وارتفع متوسط البقيا عند المرضى الذين تلقوا PCI 6.7 شهراً مقابل 5.4 شهراً كما زاد معدّل البقيا لمدة عام ازدياداً كبيراً. إنّ تأثير PCI لمرضى المرحلة المنتشرة غير مؤكد، بالنظر إلى الاختلافات بين هاتين التجربتين [89].

2-2- المتابعة بعد المعالجة

يتمّ متابعة المرضى عادةً الذين حققوا ثبات في المرض أو استجابة بعد العلاج البدئي كل ثلاثة أشهر خلال العامين الأول والثاني ، وكل ستة أشهر خلال العام الثالث. يتمّ إجراء الفحص السريري والتقييم المخبري والتصوير الطبقي المحوري (CT) للصدر والبطن والحوض في كل زيارة. يتمّ تقييم الدماغ بالتصوير بالرنين المغناطيسي كل ثلاث إلى أربع أشهر خلال السنة الأولى وكل ستة أشهر خلال السنة الثانية [88].

2-3- اعتبارات خاصة

1) متلازمة الانحلال الورمية TLS : على الرغم من أنّ هذه المتلازمة نادرة في SCLC ،إلا أنّ المرضى المشخصين بكتلة ضخمة أو مرحلة متقدمة، أو الذين لديهم قصور كلوي سابق، أو ارتفاع لاكتات ديهيدروجيناز في الدم LDH، أو فرط حمض البول بالدم، يمكن تصنيفهم بأنّهم معرضون لخطر متوسط لحدوث TLS لذلك يتوجب الوقاية تجنباً لحدوث اختلاطات هذه المتلازمة [90-91].

2) متلازمة انسداد الوريد الأجوف العلوي SVC: إنّ إدخال العلاج الكيميائي إضافة للعلاج المناعي هو العلاج المفضل بدلاً من العلاج الشعاعي (RT) بالنسبة لمعظم مرضى SCLC مع أعراض انسداد الوريد الأجوف

العلوي(SVC). تكون عادةً الاستجابة السريرية للعلاج الكيميائي وحده سريعة، لكن قد تكون المعالجة داخل الوعائية أو العلاج الشعاعي مطلوبة للمرضى الذين يعانون من انسداد الوريد الاجوف المهدّد للحياة أو الذين لا يستجيبون للعلاج الجهازي.

3) وجود نقائل دماغية: يمكن علاج مرضى المرحلة المنتشرة ES مع وجود نقائل دماغية بالعلاج الكيميائي البدئي إذا كان المرض داخل القحف لا عرضي ومع RT على كامل الدماغ (Whole Brain Radiation WBRT:Therapy) عند الانتهاء من العلاج الكيميائي، لكن يتم تدبير مرضى النقائل الدماغية العرضية عادةً بالعلاج الشعاعي على كامل الدماغ (WBRT) متبوعاً بالعلاج الجهازي البدئي. على الرغم من أنّ الجراحة الشعاعية التجسيمية (SRS: Stereotactic Radiosurgery) غالباً ما يتمّ اختيارها لأورام النسج الأخرى مع عدد صغير ومحدود من النقائل الدماغية، أما (WBRT) يفضّل لمرضى SCLC وأيّ درجة من المرض داخل القحف بسبب ميل SCLC للنكس داخل القحف، ورغم ذلك هناك اهتمام في تقييمSRS كبديل فعال [92-93]، على سبيل المثال في دراسة حشدية شملت 710 مرضى مشخص لهم ورم رئة صغير الخلايا مع نقائل دماغية والذين تلقوا الخط الأول من SRS كان متوسط معدّل البقيا 8.5 شهراً ومتوسط المدة لتطوّر المرض في الجهاز العصبي المركزي 8.1 شهراً. قد تكون هناك احتمالية حدوث استجابة داخل القحف بالنسبة لأنظمة علاجية معينة خاصة الحاوية على مركبات البلاتين. في إحدى الدراسات الصغيرة التي أجريت على المرضى الذين تلقوا الخط الأول من سيكلوفوسفاميد ودوكسوروبيسين وإيتوبوسايد، كانت نسبة الاستجابة داخل القحف 27% فقط مقارنة بنسبة استجابة جهازية 73% [94].

2-4- إنذار ورم الرئة صغير الخلايا SCLC

يبلغ متوسط البقيا الكلي 20 شهراً للمرحلة المحدودة LS-SCLC مع معدّلات بقيا ل 5 سنوات < 15%، في حين يبلغ متوسط البقيا لمرضى المرحلة المنتشرة ES-SCLC حوالي 8 إلى 13 شهراً من بداية التشخيص

الأصلي. يعيش أقل من 5% لأكثر من عامين. قد يتحسّن إنذار المرض مع نماذج العلاج الحديثة المتضمّنة العلاج المناعي في الخط الأمامي وعلاج الخط التالي مع مزيد من البحث [94].

2-5- النكس في ورم الرئة صغير الخلايا SCLC

إنّ متوسط البقيا لمرضى ورم الرئة صغير الخلايا الناكسين يتراوح بين شهرين إلى ستة أشهر. أهم العوامل التي تؤثر على الإنذار: الحالة العامة –امتداد الورم (محدود أم منتشر)، ووقت النكس بعد الخط الأول من العلاج [95]. تؤمّن معظم المركبات أو الأنظمة العلاجية معدّلات استجابة منخفضة أقل من 10% بالنسبة للمرض المقاوم (أي لا توجد استجابة أولية) أو النكس المقاوم (البقيا الخالية من التطور الورمي أقل من 3 أشهر بدءاً من اليوم الأخير من العلاج البدئي). ومع ذلك، بالنسبة للنكس الحساس (وقت النكس أكثر من ثلاثة أشهر بدءاً من اليوم الأخير للعلاج الهدئي) فإنّ معدّل الاستجابة 25% تقريباً [96] .

معالجة المرضى الناكسين خلال ستة أشهر من العلاج:

تنطبق خطة العلاج أدناه على مرضى المرض المقاوم البدئي والناكس المقاوم إضافةً لمرضى النكس الحساس أي النكس بعد 90 يوم إلى 6 أشهر من نهاية العلاج البدئي لأنّ طرق العلاج هي ذاتها. إن العلاج الكيميائي أحادي المركب هو العلاج الأساسي الثاني بعد العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين والعلاج المناعي. إنّ Camptothecin أو Lubrinectedin هما الخط المفضّل على الرغم من وجود بدائل أيضاً. يرتبط Lurbinectedinمع سمية أخفض عند الاختيار بينه وبين Camptothecin على الرغم من عدم توفرّه على نطاق واسع حتى الآن.

1) **Lubrinectedin**: هو مركب مؤلكل حصل على موافقة من جمعية الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لمرضى ورم الرئة صغير الخلايا النقائلي عند تطوّر المرض على أو بعد العلاج الكيميائي المعتمد على البلاتين [97] .

2) Camptothecins:

Topotecan: لقد ثبت أنّه يزيد معدّل البقيا مقارنة مع الرعاية الداعمة الأفضل (BSC) وينتج عنه أعراض أقلّ نسبةً للعلاجات المتعددة [98-99]. تمّت الموافقة عليه من قبل (FDA) من أجل النكس الذي يحصل بعد 45 يوم من إتمام العلاج الكيميائي. يحتوي التوبوتيكان أيضاً على نشاط ضدّ النقائل الدماغية. إنّ السمية البدئية له هي سمية دموية ومعظم المرضى يطورون درجة ثالثة أو رابعة من نقص العدلات، و قد يحدث فقر دم أو نقص صفيحات.

Irinotecan: قيّمت ثلاث تجارب سريرية صغيرة الإرينوتيكان كبديل للتوبوتيكان من أجل معالجة الخط الثاني وحققت معدّلات استجابة تتراوح من 16% – 47% [100-101]، على سبيل المثال، في إحدى الدراسات تمّ علاج 44 مريض 17 منهم لديه نكس حساس و 27 منهم لديه نكس مقاوم للعلاج باستخدام إرينوتيكان 125 مغ/م^2 أسبوعياً لأربعة مرات مع استراحة أسبوعين [101]، فكان معدّل الاستجابة الكلي 16%، وكان معدّل الاستجابة عند مرضى النكس المقاوم للعلاج 4%، بينما معدّل الاستجابة عند مرضى النكس الحساس 35% مع متوسط بقيا 6.8 أشهر.

حيث تشمل السميّة البدئية للإرينوتيكان الإسهال ونقص العدلات .

معالجة المرضى الناكسين بعد ستة أشهر من العلاج:

بالنسبة لمرضى النكس المتأخر (على الأقل ستة أشهر بعد إتمام العلاج الكيميائي)، الذين يتلقون المعالجة المناعية، لا توجد دراسات تعيد إدخال العلاج الكيميائي البدئي. يتمّ إعادة إدخال المعالجة الأصلية المعتمدة على البلاتين مع إضافة العلاج المناعي وذلك اعتماداً على فائدة إضافة العلاج المناعي في الخط الأول (شرط المحافظة على حالة أداء جيدة عند المريض)، وذلك بالنسبة للمرضى الذين لم يتلقوا العلاج المناعي. إذ تأتي أهمية إعادة إدخال النظام العلاجي المعتمد على البلاتين في دراسة راجعة ل 81 مريض تلقوا الخط الثاني للمعالجة الكيميائية لورم الرئة صغير الخلايا الذي نكس بعد 90 يوم (نكس حساس) [102]، تمّ علاج 67 مريض من بين هؤلاء من خلال إعادة إدخال الأنظمة العلاجية المعتمدة على البلاتين، و14 مريض مع أنظمة علاجية أخرى. فكان متوسط

البقيا الخالية من التطوّر الورمي قبل المعالجة للخط الثاني 182 يوم في مجموعة إعادة المعالجة ذاتها و 197 يوم في المجموعة الصغيرة دون إعادة المعالجة ذاتها، وكان متوسط البقيا الخالية من التطور الورمي PFS 5.1 شهراً في مجموعة إعادة المعالجة و 3.4 شهراً في مجموعة عدم إدخال المعالجة ذاتها، وكان متوسط البقيا 10.7 و 8.2 شهراً على التوالي. ومع ذلك، فإنّ هذه الاختلافات لم تكن ذات دلالة إحصائية.

مدة المعالجة: لم تُحدَّد المدة المثلى لعلاج الخط الثاني بوضوح، فإنّ الأسلوب الشائع والنهج المقبول هو متابعة العلاج حتى تطوّر المرض أو حدوث سمية غير مقبولة .

يكون العلاج التالي أقل فعالية بشكل عام ولكنّه يمكن أن يؤمّن تلطيفاً ملاحظاً للعديد من المرضى. إنّ السيطرة على الأعراض وتحسين نوعية الحياة هي من الأهداف الأساسية للعلاج. والفوائد الأخرى تشمل احتمالية البقيا الطويلة و زيادة المدة لتطور الورم [98-103-104]. تُقدَّم المعالجة التلطيفية للأعراض عند المرضى الذين يشكون من حالة أداء وظيفية ضعيفة PS(3-4). تعتمد خيارات العلاج على ما تلقاه المريض سابقاً، أظهرت عدد من المركبات الأخرى بما في ذلك :التاكسانات، الفينورلبين، الجيمسيتابين،التيموزولوميد نشاطاً عند مرضى ورم الرئة صغير الخلايا، مع معدّلات استجابة بين المرضى الذين عولجوا سابقاً بالترتيب من 20-30% للتاكسانات و 10- 15%للمركبات الأخرى.

الجزء الثاني

القسم العملي

الفصل الأول: مخطط البحث

1-1- المقدّمة

يبقى سرطان الرئة السبب الأشيع للوفاة المرتبط بالسرط ان في الولايات المتحدة الامريكية [1]. يشكل سرطان الرئة صغير الخلايا SCLC 13% تقريبًا من السرطانات جميعها [2-103]. ويعتبر ورم الرئة صغير الخلايا مرض فريد يتميز عن ورم الرئة غير صغير الخلايا NSCLC بميله لتشكيل النقائل المبكّرة وشدّة حساسيته للمعالجة الكيميائية الجهازية السامة خلوياً. ونتيجة لذلك، نسبة البقيا لخمس سنوات تبقى ضئيلة حوالي 6% [104-105]. على الرّغم من نشر العديد من الدراسات المستندة إلى السكان حول وبائيات وإنذار سرطان الرئة حول العالم ، فما زالت الدراسات في سوريا قليلةً حول هذا الموضوع . كانت هذه الدراسة انطلاقاً من ضرورة التعرّف على إنذار مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا في المرضى المعالجين في مشفى البيروني الجامعي في دمشق .

1-2- أهداف البحث

الهدف الرئيسي : تقييم معدّل البقيا والاستجابة السريرية لمدة ستة أشهر عند مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا المعالجين في مشفى البيروني الجامعي في دمشق، ومقارنتها بالنسب العالمية.

الأهداف الثانوية: دراسة خصائص سرطان الرئة صغير الخلايا لمرضانا، ومقارنتها مع الدراسات العالمية من حيث:

- انتشار السرطان وفقاً لجنس المرضى.
- انتشار التدخين وفقاً لجنس المرضى.
- تقييم الاستجابة السريرية للمرضى وفقاً للتدخين، للجنس، الحالة العامة، مرحلة الورم، الخط العلاجي البدئي.
- تحديد موقع النكس إن وجد وفقاً لمرحلة الورم.
- تقييم البقيا للمرضى وفقاً لمرحلة الورم، الحالة العامة، الخط العلاجي البدئي.

1-3- عينة البحث

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم حديثاً ورم رئة صغير الخلايا والمعالجين في مشفى البيروني الجامعي بدمشق خلال الفترة ما بين شهري آب 2021 وآب 2022.

1-4- معايير القبول والاستبعاد

1- معايير القبول: جميع مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا الذين يحققون المعايير التالية:

- السرطان مثبت نسيجياً وبالتلوينات المناعية.
- التصنيف المرحلي: المرحلة المحدودة والمرحلة المنتشرة.
- غير خاضعين لأية معالجة سابقة.
- المرضى الذين أتمّوا ستة أشهر كاملة من المتابعة.

2- معايير الاستبعاد:

- المرضى الخاضعين لمعالجة سابقاً.
- وجود إصابة خبيثة سابقة باستثناء أورام الجلد القاعدية المعالجة.
- وجود مرض مرافق قد يؤدي إلى الوفاة بغض النظر عن سرطان الرئة ، كقصور كلوي مزمن، تشمع كبد، قصور قلب، حادث وعائي دماغي.
- مريض حدث لديه طارئ أدى للوفاة غير سرطان الرئة.
- المرضى الذين لم نتمكن من استكمال التواصل معهم خلال فترة الدراسة.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 150 مريض بتشخيص سرطان رئة صغير الخلايا

1-5- مواد وطرائق البحث

- **تصميم البحث:** دراسة حشدية مستقبلية (prospective cohort study).
- **مكان البحث:** عيادة وشعبة أورام الرئة في مشفى البيروني الجامعي بدمشق.
- **مدة البحث:** آب 2021- آب 2022.

كان المرضى جميعهم في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء، وقد أُخِذت موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية كما هو موضح في الشكل (3).

كان مصدر المعلومات التشريح المرضي والاستجواب والفحص السريري للمرضى ونتائج التحاليل المخبرية ونتائج التصوير الشعاعي وملفات المرضى في مشفى البيروني الجامعي ، والتواصل الهاتفي خلال فترة المتابعة مع المريض أو ذويه.

جُمِعت المعلومات وفقاً لاستمارة البحث المبينة في الشكل (4) لضبط معايير القبول والاستبعاد . وحُدِّدت مرحلة الورم وفقاً لنظام TNM لتحديد المرحلة الإصدار الثامن (الجدول 2 والجدول 3)[38]، ثمّ قسّمت لسهولة الدراسة وفقاً لنظام VALSG إلى مرحلتين محدودة ومنتشرة . ثمّ قُسِّمت العينة إلى ذراعين: الذراع الأول :مرضى المرحلة المحدودة، والذراع الثاني :مرضى المرحلة المنتشرة. بعد تحديد المرحلة يتمّ اتخاذ القرار العلاجي.

قد تمّت متابعة كل مريض لمدّة ستة أشهر كاملة ، وتوثيق النتائج لتقييم الاستجابة السريرية لكلا مرحلتي الورم وتحديد موقع النكس إن وجد ، وكذلك توثيق النتائج كبقاءٍ على قيد الحياة أو ووفاة ، وقمنا بحساب معدّل البقيا لمدّة ستة أشهر لدى جميع أفراد الدراسة.

1-6- الطرق الإحصائية المتبعة

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) (النسخة 23) (IBM Corporation, Armonk, New York, USA) وكذلك برنامج Excel 2010. تمّ اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من 0.05 (P value < 0.05) هامّةً إحصائياً.

1- الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

- للمتغيرات الفئوية: قمنا بالاعتماد على التكرار ، النسب المئوية والأشكال البيانية (Pie chart) و (Bar chart).
- للمتغيرات المتواصلة: تمّ استخدام مقاييس النزعة المركزية (المتوسط الحسابي والانحراف المعياري، المجال).

2- الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical):

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية : تمّ اختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع (Chi – square test) و التعبير عنه ب. " X^2" للمتغيرات الفئوية . تمّ استخدام طريقة Kaplan–Meier لحساب معدّل البقيا لمدّة ستة أشهر(6–month–survival) بفواصل ثقة 95% (95% CI) لدى المرضى جميعهم، ثمّ لدى المرضى وفقاً لكلّ مما يلي :

- المرحلة الورمية
- الحالة العامة
- الخط العلاجي البدئي

نعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث .

1-7- الموافقة المستنيرة

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن تقييم معدل البقيا والاستجابة السريرية لمدة ستة أشهر عند مرضى ورم الرئة صغير الخلايا وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك ، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالية فالشكل (3) التالي يوضح ذلك.

أنا الدكتورة ريما شاهين طالبة دراسات عليا اختصاص طب أورام في كلية الطب البشري في جامعة دمشق.
انّ موافقتكم على الاشتراك في بحثنا هذا تعني تزويدنا بالمعلومات الخاصة بمرضكم لملء استبيان خاص بالبحث، مع التأكيد على أنّ هذه البيانات ستبقى سريّة، ولا يمكن لأحد الاطّلاع عليها.
كما سيتم ترميز المشاركين و المشاركات (إعطاؤهم أرقام دون ذكر أسماء).
انّ المشارك لن يحصل على أية تعويضات أو مقابل مادي، كما أنّ رفض المشاركة ليس له أية تبعات، و سينال حقه من العناية الطبية اللازمة.
وعليه فانّ المشاركة ليست إلزامية ولك الحرية الكاملة في اختيار المشاركة من عدمها، ولك حق الانسحاب متى تشاء.
يرجى تسجيل الاسم مع التوقيع أسفل الاستمارة في حال الموافقة على المشاركة في البحث.

لقد قرأت الاستمارة الخاصة بالموافقة المستنيرة، وأوافق طوعاً على الاشتراك في هذا البحث كمشارك، وأدرك أنّني أملك حق الاستفسار عن أي تفصيل مع ضرورة الاجابة، كما وأملك حق الانسحاب في أي وقت أشاء وأنّ ذلك لن يعرضني لأي ضرر، وعليه أوقع.
الرقم المتسلسل للمشارك:
التوقيع:
التاريخ:
اسم الباحث: د. ريما شاهين
توقيع الباحث:
_____

الشكل (3): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

1-8- الاستمارة

استمارة البحث العلمي الخاص بتقييم معدّل البقيا والاستجابة السريرية لدى مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا في مشفى البيروني الجامعي في دمشق موضحة في الشكل (4) التالي.

هوية المريض

الاسم: الجنس: تاريخ الولادة: رقم الاضبارة:

التقييم القاعدي عند أول زيارة

-تاريخ التشخيص/ / :

-تاريخ بداية العلاج الكيماوي/ / :

-البروتوكول العلاجي الذي تلقاه المريض في الخط الأول:

-الحالة العامة للمريض:

-مرحلة المرض:

-النمط النسيجي:

-هل يوجد نقائل:

-عدد النقائل:

-نوع النقائل:

-التقييم بعد ستة أشهر من بداية العلاج:

-مكان النكس:

-النتيجة بعد ستة أشهر: بقاء على قيد الحياة أو وفاة

الشكل (4): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

1-9- الاعتبارات الأخلاقيّة

تقتضي أخلاقيات البحث العلميّ احترام حقوق الآخرين وآرائهم وكراماتهم سواء أكانوا من الزملاء الباحثين أمّ من المشاركين في البحث أم من المستهدفين في البحث . وتبنى مبادئ أخلاقيات البحث العلميّ عامةً على (قيمة العمل الإيجابيّ) و(تجنّب الضرر). وهاتان القيمتان كانتا ركيزتي الاعتبارات الأخلاقيّة خلال عملية البحث . وفي بحثنا هذا قمنا بالالتزام بالاعتبارات الأخلاقيّة من المصداقيّة والثقة وسريّة المعلومات .

الفصل الثاني: نتائج الدراسة

2-1- توزّع عينة البحث

2-1-1- توزّع عينة البحث وفقاً لعمر المرضى

بلغ متوسّط عمر مرضى ورم الرئة للمرحلة المحدودة LS في البحث عند التشخيص 51.5 سنة بانحراف معياري قدرهُ 18.3 ومجالٍ تراوح ما بين 33-75 سنة. كما بلغ متوسّط عمر مرضى ورم الرئة للمرحلة الم نتشرة ES في البحث عند التشخيص 61.79 سنة بانحراف معياري قدرهُ 11.35 ومجالٍ تراوح ما بي ن30-79سنة. حيث يوضّح الجدول (5) توزّع عينة البحث وفقاً لعمر المرضى.

الجدول (5): توزّع عينة البحث وفقاً لعمر المرضى

الفئة العمرية (سنة)	عدد مرضى المرحلة LSالمحدودة	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة ESالمنتشرة	النسبة المئوية
39 – 30	1	%25	9	%6.16
49 – 40	1	%25	14	%9.59
59 – 50	1	%25	24	%16.44
69 – 60	0	%0	54	%36.99
79 – 70	1	%25	45	%30.82

2-1-2- توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المرضى

يوضّح الجدول (6) توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المرضى.

الجدول (6): توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المرضى

الجنس	عدد مرضى المرحلة LSالمحدودة	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة ESالمنتشرة	النسبة المئوية
ذكر	3	%75	103	%70.55
أنثى	1	%25	43	%29.45

2-1-3- توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين

بلغ عدد مرضى المرحلة المحدودة LS المدخنين 3 مرضى بنسبة 75% وغير المدخنين مريض واحد فقط بنسبة 25%. في حين بلغ عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES المدخنين 133 مريض بنسبة 91.10% وغير المدخنين 13 مريض بنسبة 8.90%. يوضّح الجدول (7) توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين.

الجدول (7): توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين

حالة التدخين	عدد مرضى المرحلة المحدودة LS	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES	النسبة المئوية
مدخن	3	%75	133	%91.10
غير مدخن	1	%25	13	%8.90

2-1-4- توزّع عينة البحث وفقاً للحالة العامة للمرضى PS

يوضّح الجدول (8) توزّع عينة البحث وفقاً للحالة العامة PS.

الجدول (8): توزّع عينة البحث وفقاً للحالة العامة PS

الحالة العامة PS	عدد مرضى المرحلة المحدودة LS	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES	النسبة المئوية
Poor (3-4)	0	0%	30	20.55%
Good (0-2)	4	100%	116	79.45%

2-1-5- توزّع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لوجود النقائل

بلغ عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES 146 مريض في دراستنا ، منهم 65 مريض لديه نقائل عند بداية التشخيص (44.52%)، و81 مريض ليس لديه نقائل عند التشخيص (55.48%). يوضّح الجدول (9) توزّع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لوجود نقائل.

الجدول (9): توزّع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لوجود نقائل

حالة النقائل	عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES	النسبة المئوية
نقائل عند التشخيص	65	44.52%
دون نقائل عند التشخيص	81	55.48%

2-1-6- توزّع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لموقع النقائل الحشوية

كان أشيع موقع للنقائل الحشوية في بداية التشخيص في دراستنا هو الكبد ، حيث بلغ عدد مرضى النقائل الكبدية 15 مريض (23.08%)، ثم شغلت النقائل العظمية المرتبة الثانية من حيث الشيوع ، حيث بلغ عدد المرضى 12 مريض (18.46%)، وشغلت النقائل الدماغية المرتبة الثالثة من حيث الشيوع بعدد 11 مريض (16.92%). فيوضّح الجدول (10) توزّع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لموقع النقائل الحشوية.

الجدول (10): توّزع عينة البحث للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لموقع النقائل الحشوية

مكان النقيلة	عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES	النسبة المئوية
كبدية	15	%23.08
عظمية	12	%18.46
دماغية	11	%16.92
كظرية	9	%13.85
كبدية وعظمية معاً	8	%12.30
كبدية ودماغية معاً	5	%7.69
كبدية وارتشاح نقوي	3	%4.62
كبدية وبنكرياسية	1	%1.54
ارتشاح نقوي	1	%1.54

2-1-7- توزّع عينة البحث وفقاً للخط العلاجي البدئي

بالنسبة لمرضى المرحلة المحدودة LS، تلقّى ثلاث منهم فقط Chemo + RT بوصفه خط علاجي بدئي (75%) أي علاج كيميائي متزامن مع العلاج الشعاعي على الصدر ، وEP لوحده مريض واحد فقط (25%). أمّا بالنسبة لمرضى المرحلة المنتشرة ES، كان هناك 131 مريض عولجوا بالخط العلاجي البدئي EP (89.73%)، وCAV15 مريض (10.27%). يوضّح الجدول (11) توزّع عينة البحث وفقاً للخط العلاجي البدئي.

الجدول (11): توزّع عينة البحث وفقاً للخط العلاجي البدئي

الخط العلاجي البدئي	عدد مرضى المرحلة المحدودةLS	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة المنتشرةES	النسبة المئوية
Chemo + RT	3	%75	0	%0
EP	1	%25	131	%89.73
CAV	0	%0	15	%10.27

2-2- التحليل الاستدلاليّ

2-2-1- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر

2-2-1-1- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم

بعد متابعة ستة أشهر لمرضى دراستنا، وبعد تقييم الاستجابة حسب معايير RECIST لتقييم استجابة الأورام الصلبة حيث تمّ اعتبار المريض المستجيب هو الذي حقّق إمّا استجابة تامة CR أو استجابة جزئية PR أو ثبات المرض SD، والمريض الناكس من حصل لديه تقدّم بالمرض PD ولم يحقق معايير الاستجابة أو ثبات المرض . يوضّح الجدول (12) معايير الاستجابة المتبعة في الدراسة RECIST.

الجدول (12): معايير الاستجابة المتبعة في الدراسة RECIST

الاستجابة التامة CR Complete response	اختفاء جميع الآفات المشتبهة
الاستجابة الجزئية PR Partial response	انخفاض بنسبة 30% على الأقل في مجموع القطر الأعظمي للآفات المشتبهة
تقدّم المرض PD Progressive disease	زيادة بنسبة 20% على الأقل في مجموع القطر العظمي للآفات المشتبهة ، مع الأخذ بعين الاعتبار أصغر قطر أعظمي تمّ تسجيله منذ بدء العلاج أو ظهور آفة جديدة أو أكثر
المرض الثابت SD Stable disease	لا يوجد انخفاض كاف بحجم الآفات المشتبهة تحقق معايير الاستجابة الجزئية ولا زيادة بحجم الآفات تحقق معايير المرض المتقدم ، مع الأخذ بعين الاعتبار أصغر قطر أعظمي معيار للمقارنة منذ بدء العلاج

حيث بلغ عدد المرضى المستجيبين على الخط العلاجي البدئي 78 مريض من عينة الدراسة الإجمالية ، وكان عدد المرضى الناكسين 55 مريض، في حين توفي 14 مريض من العينة . بالنسبة للمرحلة المحدودة LS بلغ عدد المرضى المستجيبين 3 مريض (75%)، والناكسين مريض واحد فقط (25%). أمّا بالنسبة للمرحلة المنتشرة ES كان عدد المرضى المستجيبين 75 مريض (58.14%)، بينما عدد المرضى الناكسين 54 مريض (41.86%). وبذلك لم يكن هناك دلالة إحصائية هامة في دراستنا بالنسبة لاستجاب ة المرضى وفقاً للمرحلة . حيث يوضّح الجدول (13) تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم.

الجدول (13): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم

حالة الاستجابة	عدد مرضى المرحلة المحدودةLS	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة المنتشرةES	النسبة المئوية
مستجيب	3	%75	75	%58.14
ناكس	1	%25	54	%41.86
P-Value	0.5 غير هام إحصائياً			
X^2	0.455			

2-2-1-2- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لجنس المرضى

بالنسبة للمرحلة المحدودة LS، بلغ عدد المستجيبين الذكور 3 مرضى (75%)، بينما بلغ عدد المستجيبين الإناث ولا مريضة، فكانت نسبة الاستجابة للمرحلة المحدودة للمرضى الذكور أعلى بفارق هام إحصائياً في دراستنا .

أما بالنسبة للمرحلة المنتشرة ES، بلغ عدد المستجيبين الذكور 43 مريض (33.33%)، بينما عدد المستجيبين الإناث 32 مريضة (24.81%)، فكانت نسبة الاستجابة للمرحلة المنتشرة عند الذكور أعلى بفارق هام إحصائياً .

يوضّح الجدول (14) تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لجنس المرضى.

الجدول (14): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لجنس المرضى

حالة الاستجابة	عدد مرضى المرحلة المحدودةLS	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة المنتشرةES	النسبة المئوية
مستجيب ذكر	3	%75	43	%33.33
ناكس ذكر	0	%0	43	%33.33
مستجيب أنثى	0	%0	32	%24.81
ناكس أنثى	1	%25	11	%8.53
P-Value	*0.046 هام إحصائياً		*0.008 هام إحصائياً	
X^2	*4		*7.023	

2-2-1-3- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لحالة التدخين

بالنسبة للمرحلة المحدودة LS، بلغ عدد المدخنين المستجيبين 3 مريض (75%)، بينما عدد غير المدخنين المستجيبين ولا مريض ، وعدد المرضى المدخنين الناكسين ولا مريض ، وغير المدخنين الناكسين مريض واحد فقط (25%). فكانت هناك نسبة استجابة عند المدخنين أعلى بفارق هام إحصائياً من غير المدخنين.

بالنسبة للمرحلة المنتشرة ES، بلغ عدد المرضى المدخنين المستجيبين 69 مريض (53.49%)، بينما عدد المرضى غير المدخنين المستجيبين 6 مرضى (4.65%)، وعدد المرضى المدخنين الناكسين 47 مريض (36.43%)، وعدد المرضى غير المدخنين الناكسين 7 مرضى (5.43%). ولم يكن هناك دلالة إحصائية مهمة. يوضّح الجدول (15) تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لحالة التدخين.

الجدول (15): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لحالة التدخين

حالة الاستجابة	عدد مرضى المرحلة LSالمحدودة	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة ESالمنتشرة	النسبة المئوية
المدخن المستجيب	3	%75	69	%53.49
المدخن الناكس	0	%0	47	%36.43
غير المدخن المستجيب	0	%0	6	%4.65
غير المدخن الناكس	1	%25	7	%5.43
P-Value	*0.046 هام إحصائياً		0.356 غير هام إحصائياً	
X^2	*4		0.853	

2-2-1-4- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS

بالنسبة للمرحلة المحدودة، كان عدد المرضى المستجيبين وبحالة عامة جيدة PS(0-2) ثلاثة مرضى فقط (75%)، وعدد المرضى الناكسين وبحالة عامة جيدة PS(0-2) مريض واحد فقط (25%)، من ثمّ لا يمكن تقييم الدلالة الإحصائية لذلك. أما بالنسبة للمرحلة المنتشرة، كان عدد المرضى المستجيبين وبحالة عامة جيدة PS(0-2) 62 مريض (48.06%)، وعدد المرضى المستجيبين وبحالة عامة ضعيفة PS(3-4) 13 مريض (10.08%)، بينما كان عدد المرضى الناكسين وبحالة عامة جيدة PS(0-2) 39 مريض (30.23%)، وعدد المرضى الناكسين وبحالة عامة سيئة PS(3-4) 15 مريض (11.63%) ، وبذلك لم يكن هناك علاقة مهمة إحصائياً للاستجابة وفقاً للحالة العامة للمرضى في دراستنا . يوضّح الجدول (16) تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS.

الجدول (16): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS

حالة الاستجابة	عدد مرضى المرحلة المحدودة LS	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES	النسبة المئوية
مستجيب Good (0-2)	3	%75	62	%48.06
ناكس Good (0-2)	1	%25	39	%30.23
مستجيب Poor (3-4)	0	%0	13	%10.08
ناكس Poor (3-4)	0	%0	15	%11.63
P-Value	لا يمكن تقييمها إحصائياً		0.156 غير هام إحصائياً	
X^2	لا يمكن تقييمها إحصائياً		2.015	

2-2-1-5- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي

بالنسبة للمرحلة المحدودة ، كان عدد المرضى المستجيبين للخط العلاجي Chemo + RT ثلاثة مرضى فقط (75%)، وعدد المرضى الناكسين على الخط العلاجي EP مريض واحد فقط (25%)، وبذلك كانت نسبة الاستجابة للخط العلاجي Chemo + RT أعلى بفارق هام إحصائياً . يوضّح الجدول (17) تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر للمرحلة المحدودة LS وفقاً للخط العلاجي البدئي.

بالنسبة للمرحلة المنتشرة ، كان عدد المرضى المستجيبين للخط العلاجي EP 71 مريض (94.67%)، بينما عدد المرضى الناكسين على هذا الخط العلاجي 46 مريض (85.19%)، وكان عدد المرضى المستجيبين للخط العلاجي CAV أربعة مرضى فقط (5.33%)، بينما عدد المرضى الناكسين على هذا الخط العلاجي 8 مريض (14.81%)، وبذلك لم يكن هناك علاقة مهمة إحصائياً في دراستنا . يوضّح الجدول (18) تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للخط العلاجي البدئي.

الجدول (17): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر للمرحلة المحدودة LS وفقاً للخط العلاجي البدئي

LSالمرحلة المحدودة	عدد المرضى المستجيبين	النسبة المئوية	عدد المرضى الناكسيين	النسبة المئوية
Chemo + RT	3	%100	0	%0
EP	0	%0	1	%100
P-Value	*0.046 هام إحصائياً			
X^2	*4 هام إحصائياً			

الجدول (18): تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للخط العلاجي البدئي

ESالمرحلة المنتشرة	عدد المرضى المستجيبين	النسبة المئوية	عدد المرضى الناكسيين	النسبة المئوية
EP	71	%94.67	46	%85.19
CAV	4	%5.33	8	%14.81
P-Value	0.067 غير هام إحصائياً			
X^2	3.345			

2-2-2- تقييم النكس

2-2-2-1- تقييم موقع النكس بعد 6 أشهر

بالنسبة للمرحلة المحدودة ، بعد تقييم 6 أشهر كان عدد المرضى الناكسين مريض واحد فقط ، وكان أشيع موقع للنكس هو النكس الكبدي.

بالنسبة للمرحلة المنتشرة ، كان عدد المرضى الناكسين 54 مريض، وكان أشيع موقع للنكس هو النكس الكبدي، حيث بلغ عدد المرضى الناكسين في الكبد 19 مريض (35.19%)، بينما شغل الدماغ المرتبة الثانية من حيث الشيوع، حيث بلغ عدد المرضى 17 مريض (31.48%)، أما بقية مواقع النكس فكانت للعظام ومن ثم الارتشاح الرقوي الموقع الأقل شيوعاً في دراستنا . يوضّح الجدول (19) تقييم موقع النكس بعد 6 أشهر.

الجدول (19): تقييم موقع النكس بعد 6 أشهر

موقع النكس	مرضى المرحلة المحدودةLS	النسبة المئوية	مرضى المرحلة المنتشرةES	النسبة المئوية
الكبد	1	%100	19	%35.19
الدماغ	0	%0	17	%31.48
العظام	0	%0	13	%24.07
ارتشاح نقوي	0	%0	5	%9.26

2-2-3- تقييم معدّل البقيا بعد ستة أشهر (6-month-survival)

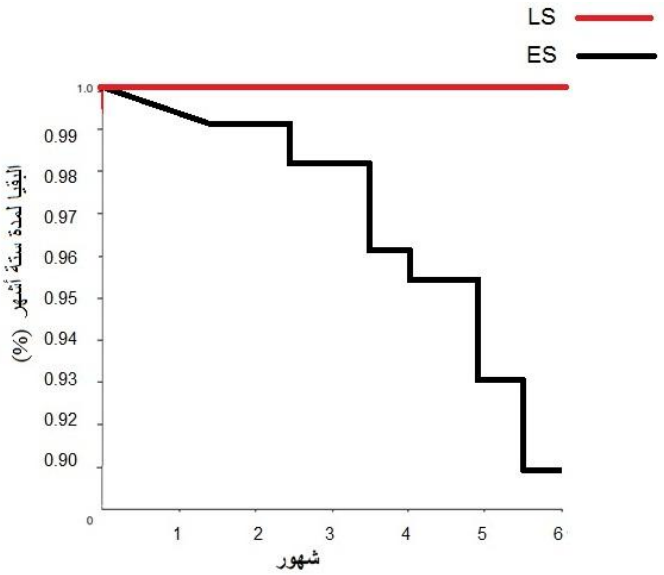
من بين مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا SCLC البالغ عددهم 150 مريض في هذه الدراسة ، حدثت الوفاة خلال ستة أشهر من المتابعة 14 مريض، أي أكمل 136 مريض (90.67%) مدّة المتابعة دون حدوث وفاة. وبالتالي يكون معدّل البقيا لمدة ستة أشهر (6-month-survival): 90.67%.

2-2-3-1- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم

من بين مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا المرحلة المحدودة LS البالغ عددهم أربعة مرضى فقط ، لم تحدث الوفاة عند أي منهم وتابع الجميع فترة المتابعة ، فكان معدّل البقيا لمدة ستة أشهر (6-month-survival): 100%. ومن بين مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا المرحلة المنتشرة ES البالغ عددهم 146 مريض، حدثت الوفاة لدى 14 مريض، أي أكمل 132 مريض (90.41%) مدّة المتابعة دون حدوث وفاة . وبالتالي يكون معدّل البقيا لمدة ستة أشهر (6-month-survival): 90.41%. وبذلك لم يكن هناك علاقة إحصائية هامة لتقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم. ويوضّح الجدول (20) تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم والشكل (5) منحني البقيا لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan-Meier) وفقاً لمرحلة الورم.

الجدول (20): تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم

حالة البقيا	عدد مرضى المرحلة المحدودة LS	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES	النسبة المئوية
حي	4	%100	132	%90.41
وفاة	0	%0	14	%9.59
P-Value	0.515 غير هام إحصائياً			
X^2	0.423			



الشكل (5): منحني البقيا لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً لمرحلة الورم

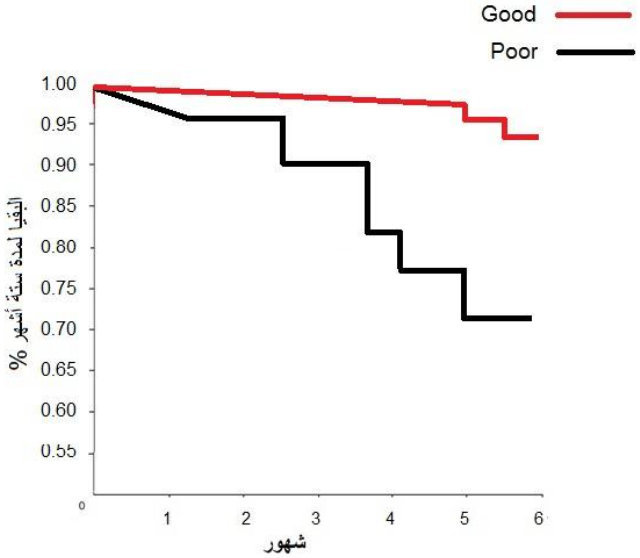
2-2-3-2- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS

بالنسبة للمرحلة المحدودة ، بعد متابعة ستة أشهر للمرضى لم تحصل الوفاة عند أي منهم وكان المرضى جميعهم حالتهم العامة جيدة (0–2)PS. وبالنسبة لمرضى المرحلة المنتشرة وبعد متابعة ستة أشهر ، حدثت الوفاة لدى 14 مريض وكان 5 مرضى منهم حالتهم العامة جيدة (0–2)PS، و 9 مرضى حالتهم العامة ضعيفة (3–4)PS. بينما تابع 132 مريض دون حدوث وفاة ، وكان 111 مريض منهم حالته العامة جيدة (0–2)PS، و 21 مريض حالته العامة ضعيفة (3–4)PS. وبذلك كان هناك معدّل بقيا أعلى بفارق مهم إحصائياً عند مرضى الحالة

العامة الجيدة بالمقارنة مع الحالة العامة الضعيفة في دراستنا . حيث يوضّح الجدول (21) تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS أما الشكل (6) منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً للحالة العامة للمرضى PS.

الجدول (21): تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى PS

الحالة العامة	عدد مرضى المرحلة المحدودةLS	النسبة المئوية	عدد مرضى المرحلة المنتشرةES	النسبة المئوية
حي Good (0-2)	4	100%	111	%84.09
حي Poor (3-4)	0	0%	21	%15.91
وفاة Good (0-2)	0	%0	5	%35.71
وفاة Poor (3-4)	0	%0	9	%64.29
P-Value	غير ممكن حسابها إحصائياً		*0 هام إحصائياً	
X^2	غير ممكن حسابها إحصائياً		*18.145	



الشكل (6): منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً للحالة العامة للمرضى PS

2-2-3-3- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي

بالنسبة للمرحلة المحدودة ، بعد متابعة ستة أشهر للمرضى لم تحصل الوفاة عند أي منهم ، أي أكمل جميع المرضى الذين تلقوا العلاج البدئي مدّة المتابعة دون حدوث وفاة . يوضّح الجدول (22) تقييم معدّل البقيا للمرحلة المحدودة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي.

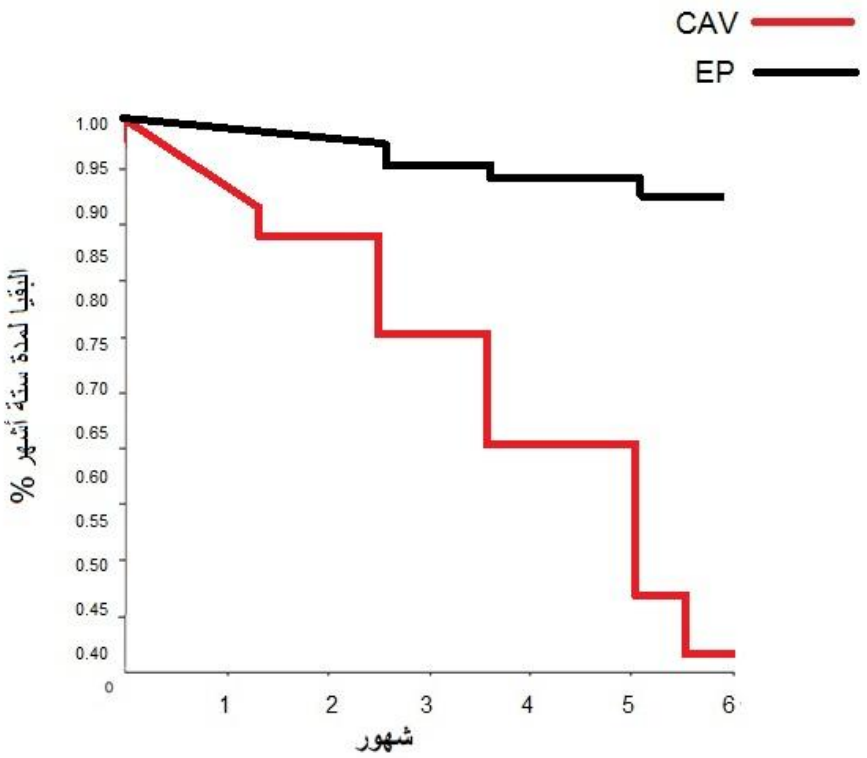
الجدول (22): تقييم معدّل البقيا للمرحلة المحدودة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي

المرحلة المحدودة LS	عدد الأحياء	النسبة المئوية	عدد الوفيات	النسبة المئوية
Chemo + RT	3	%75	0	%0
EP	1	%25	0	%0

بالنسبة لمرضى المرحلة المنتشرة وبعد متابعة ستة أشهر ، حدثت الوفاة لدى 14 مريض وكان 5 مرضى منهم تلقوا الخط العلاجي البدئي EP، و9 مرضى تلقوا الخط العلاجي البدئي CAV. بينما تابع 132 مريض دون حدوث وفاة، وكان 126 مريض منهم تلقوا الخط العلاجي البدئي EP، و6 مرضى تلقوا الخط العلاجي البدئي CAV . وبذلك كان هناك معدّل بقيا أعلى بفارق مهم إحصائياً عند المرضى الذين تلقوا الخط العلاجي البدئي EP بالمقارنة مع CAV. ويوضّح الجدول (23) تقييم معدّل البقيا للمرحلة المنتشرة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي والشكل (7) منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan-Meier) وفقاً للخط العلاجي البدئي.

الجدول (23): تقييم معدّل البقيا للمرحلة المنتشرة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي

المرحلة المنتشرة ES	عدد الأحياء	النسبة المئوية	عدد الوفيات	النسبة المئوية
EP	126	95.45%	5	%35.71
CAV	6	%4.55	9	%64.29
P-Value	*0 هام إحصائياً			
X^2	*49.003			



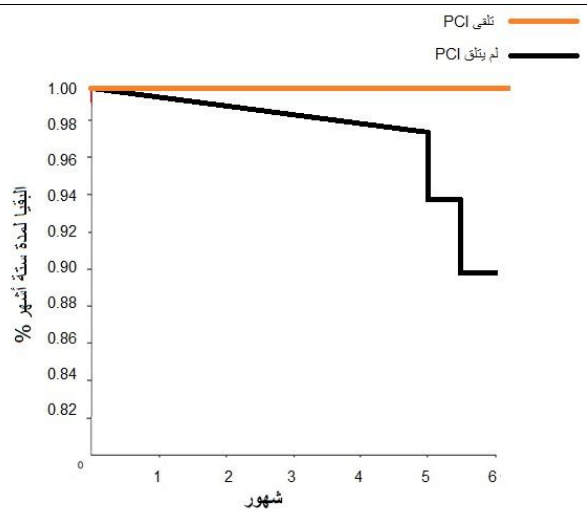
الشكل (7): منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً للخط العلاجي البدئي

2-2-3-4- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي

كان عدد مرضى المرحلة المنتشرة المستجيبين والذين تلقوا تشعيع قحفي وقائي PCI بمدّة متابعتنا لهم 30 مريض، لم تحدث الوفاة لدى أي منهم ، بينما بلغ عدد المرضى الذين لم يتلقوا التشعيع القحفي الوقائي PCI 45 مريض، حدثت الوفاة لدى 5 منهم، أي أكمل 40 مريض منهم فترة المتابعة دون حدوث الوفاة . وبذلك لم يكن هناك علاقة إحصائية هامة وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي . ويوضّح الجدول (24) تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي PCI والشكل (8) منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي PCI.

الجدول (24): تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي PCI

حالة البقيا	PCI تلقى	النسبة المئوية	PCIلم يتلقَ	النسبة المئوية
حي	30	%100	40	%88.89
وفاة	0	%0	5	%11.11
P-Value	0.059 غير هام إحصائياً			
X^2	3.571			



الشكل (8): منحني البقيا للمرحلة المنتشرة لمدّة ستة أشهر (اختطاط Kaplan–Meier) وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي PCI

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية

3-1- نسبة الانتشار وفقاً لعمر المرضى

بلغ عدد مرضى المرحلة المحدودة LS_SCLC أربعة مرضى فقط بنسبة 2.67%، وعدد مرضى المرحلة المنتشرة ES-SCLC 146 مريض بنسبة 97.33%. وبالاعتماد على التصنيف المرحلي لنظام VALSG، إنّ 90% من مرضى SCLC يأتون بورم متقدم موضعياً (35-40%) أو نقائلي (60-65%) [38].

بلغ متوسط عمر مرضى المرحلة المحدودة LS-SCLC عند التشخيص 51.5 سنة بانحراف معياري قدره 18.3 ومجال تراوح ما بين 33-75 سنة. كما بلغ متوسط عمر مرضى المرحلة المنتشرة ES-SCLC عند التشخيص 61.79 سنة بانحراف معياري قدره 11.35 ومجال تراوح ما بين 30-70 سنة. ومن المعروف أنّ سرطان الرئة يحدث بصورة رئيسية عند الأفراد ما بين 50-70 سنة وعلى الأخصّ ورم الرئة صغير الخلايا تحدث معظم حالاته بين 60-80 سنة. لكن في دراستنا كان لدينا أعمار أقل من 39 سنة عند التشخيص وربّما يعود ذلك لارتفاع نسبة التدخين في بلادنا عند الشباب .

3-2- نسبة الانتشار وفقاً لجنس المرضى

في دراستنا شكّل الذكور غالبية مرضى المرحلة المحدودة LS-SCLC (75%) بواقع 3 مرضى، في حين شكّلت الإناث (25%) بواقع مريضة واحدة . أمّا بالنسبة للمرحلة المنتشرة ES-SCLC شكّل أيضاً الذكور غالبية المرضى (70.55%) بواقع 103 مريض، في حين شكّلت الإناث (29.45%) بواقع 43 مريضة. إنّ حدوث ورم الرئة صغير الخلايا بشكل عام أشيع عند الذكور منه عند الإناث . وحالياً، ينخفض معدّل الإصابة بشكل أكثر عند الرجال في الولايات المتحدّة ودول أوروبا الشمالية والغربية مع ملاحظة ازدياد في معدّل الحدوث عند النساء وخاصّة في أعمار صغيرة [6].

3-3- نسبة الانتشار وفقاً لحالة التدخين

بلغ عدد مرضى المرحلة المحدودة LS-SCLC المدخنين غالبية المرضى (75%) بواقع 3 مرضى، وغير المدخنين (25%) بواقع مريض واحد فقط . أمّا بالنسبة للمرحلة المنتشرة ES-SCLC بلغ عدد المرضى المدخنين غالبية المرضى (91.10%) بواقع 133 مريض، وغير المدخنين (8.90%) بواقع 13 مريض. إنّ عامل الخطر الأساسي للإصابة بسرطان الرئة هو تدخين السجائر . وإنّ 98% تقريباً من مرضى SCLC لديهم قصة تدخين [9].

3-4- نسبة الانتشار وفقاً للحالة العامة للمرضى PS

بلغ عدد مرضى المرحلة المحدودة LS-SCLC الذين راجعوا بحالة عامة جيدة عند التشخيص كل المرضى 100% بواقع 4 مرضى. بينما بلغ عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES-SCLC الذين راجعوا بحالة عامة جيدة غالبية المرضى (79.45%) بواقع 116 مريض، بينما الذين راجعوا بحالة عامة ضعيفة (20.55%) بواقع 30 مريض. يعتبر العمر الأصغر ، الحالة العامة الجيدة والموقع النقائلي الوحيد من العوامل التنبؤية الجيدة عند مرضى المرحلة المنتشرة.

3-5- نسبة الانتشار للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لوجود النقائل

بلغ عدد مرضى المرحلة المنتشرة ES-SCLC 146 مريض، وشكّل غالبية المرضى الذين راجعوا عند التشخيص أنّه لا توجد نقائل حشوية (55.48%) بواقع 81 مريض، بينما كان (44.52%) عند التشخيص لديه نقائل حشوية بواقع 65 مريض. إذ إنّ 90% تقريباً من مرضى SCLC يأتون بورم متقدم موضعياً (35-40%) أو نقائلي (60-65%) وهذا غير قابل للاستئصال الجراحي [38].

3-6- نسبة الانتشار للمرحلة المنتشرة ES وفقاً لموقع النقائل الحشوية

كان أشيع موقع للنقائل الحشوية في بداية التشخيص في دراستنا هو الكبد ، إذ بلغ عدد مرضى النقائل الكبدية 15 مريض (23.08%)، ثم شغلت النقائل العظمية المرتبة الثانية من حيث الشيوع ، حيث بلغ عدد المرضى

12 مريض (18.46%)، وشغلت النقائل الدماغية المرتبة الثالثة من حيث الشيوع بعدد 11 مريض (16.92%)، والنقائل الكظرية كانت موجودة عند 9 مرضى (13.85%)، والنقائل الكبدية والعظمية معاً عند 8 مرضى (12.30%)، والنقائل الكبدية والدماغية معاً عند 5 مرضى (7.69%)، النقائل الكبدية مع وجود ارتشاح نقوي عند 3 مرضى (4.62%)، أمّا النقائل الكبدية والبنكرياسية معاً و الارتشاح النقوي لوحده كان عند مريض واحد فقط لكل منهما بنسبة 1.54% لكل منهما . يعاني 70% من المرضى تقريباً من المرض النقائلي ، وإنّ SCLC لديه ميل خاص للانتقال إلى الكبد، الدماغ، الغدتين الكظريتين، العظام ونقي العظام. وتوجد النقائل الدماغية بنسبة 10–15% من المرضى عند التشخيص ، وقد تكون مخفية في 5% من المرضى [28]. ينتقل SCLC بنسبة 5–10% من المرضى إلى نقي العظم منذ البداية ، ولا يتمّ إجراء خزعة نقي عظم بشكل روتيني للمرضى ما لم تُحدَّد الشذوذات في فحص CBC أو فحص لطاخة الدم المحيطية مما يزيد من احتمال الانتشار إلى نقي العظم .

3–7– نسبة الانتشار وفقاً للخط العلاجي البدئي

بالنسبة لمرضى المرحلة المحدودة LS، تلقّى ثلاث منهم فقط Chemo + RT بوصفه خط علاجي بدئي (75%)، و EP لوحده مريض واحد فقط (25%). أمّا بالنسبة لمرضى المرحلة المنتشرة ES، كان هناك 131 مريض عولجوا بالخط العلاجي البدئي EP (89.73%)، و CAV 15 مريض (10.27%). إنّ الإيتوبوسايد مع السيسبلاتين EP هو النظام الأساسي للعلاج الكيميائي عند مرضى المرحلة المحدودة LS–SCLC بالمشاركة مع العلاج الشعاعي على الصدر المتزامن المبكر (أي بدءاً من الدورة الأولى أو الثانية من العلاج الكيميائي). والخيار المفضل للمرحلة المنتشرة ES–SCLC هو مركبات البلاتين والإيتوبوسايد EP إضافة للعلاج المناعي، حيث يظهر النظام العلاجي EP في تجارب عشوائية متعددة الفعالية منها الأنظمة العلاجية القديمة مثل CAV أو CEV ولديه سمية أقل [78]–[79].

3-8- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم

بعد متابعة ستة أشهر لمرضى دراستنا ، وبعد تقييم الاستجابة حسب معايير RECIST لتقييم استجابة الأورام الصلبة حسب الجدول (12)، بلغ عدد المرضى المستجيبين على الخط العلاجي البدئي 78 مريض من عينة الدراسة الإجمالية، وكان عدد المرضى الناكسين 55 مريض، في حين توفي 14 مريض من العينة . بالنسبة للمرحلة المحدودة LS بلغ عدد المرضى المستجيبين 3 مريض (75%)، والناكسين مريض واحد فقط (25%). أمّا بالنسبة للمرحلة المنتشرة ES كان عدد المرضى المستجيبين 75 مريض (58.14%)، بينما عدد المرضى الناكسين 54 مريض (41.86%). وبذلك لم يكن هناك دلالة إحصائية هامة في دراستنا بالنسبة لاستجابة المرضى وفقاً للمرحلة . ولقد سجلت دراستان تحليليتان كبيرتان فائدة استخدام الع لاج الكيميائي المشارك مع العلاج الشعاعي على الصدر ، فالدراسة الأولى Persons et al، وجدت أنّ إضافة العلاج الشعاعي على الصدر كان مرتبط بتحسن مطلق في الاستجابة بنسبة 23% (نسبة الاستجابة لمدة سنتين 47% مقابل 24%) [62]. وتشير البيانات إلى أنّ العلاج الشعاعي المتزامن قد يكون أكثر فعالية من العلاج المتسلسل .

3-9- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لجنس المرضى

في دراستنا، بالنسبة للمرحلة المحدودة LS، بلغ عدد المستجيبين الذكور 3 مرضى (75%)، بينما بلغ عدد المستجيبين الإناث ولا مريضة ، فكانت نسبة الاستجابة للمرحلة المحدودة للمرضى الذكور أعلى بفارق هام إحصائياً في دراستنا . بالنسبة للمرحلة المنتشرة ES، بلغ عدد المستجيبين الذكور 43 مريض (33.33%)، بينما عدد المستجيبين الإناث 32 مريضة (24.81%)، فكانت نسبة الاستجابة للمرحلة المنتشرة عند الذكور أعلى بفارق مهم إحصائياً. ولم يكن هناك دراسة عالمية قارنت استجابة المرضى وفقاً للجنس .

3-10- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً لحالة التدخين

في دراستنا، بالنسبة للمرحلة المحدودة LS، بلغ عدد المدخنين المستجيبين 3 مريض (75%)، بينما عدد غير المدخنين المستجيبين ولا مريض ، وعدد المرضى المدخنين الناكسين ولا مريض ، وغير المدخنين الناكسين مريض واحد فقط (25%). فكانت هناك نسبة استجابة عند المدخنين أعلى بفارق مهم إحصائياً من غير المدخنين . بالنسبة للمرحلة المنتشرة ES، بلغ عدد المرضى المدخنين المستجيبين 69 مريض (53.49%)، بينما عدد المرضى غير المدخنين المستجيبين 6 مرضى (4.65%)، وعدد المرضى المدخنين الناكسين 47 مريض (36.43%)، وعدد المرضى غير المدخنين الناكسين 7 مرضى (5.43%). ولم يكن هناك دلالة إحصائية مهمة. وأيضاً لم يكن هناك دراسة مماثلة لدراستنا قارنت بين الاستجابة وحالة التدخين عند المرضى .

3-11- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى

في دراستنا، بالنسبة للمرحلة المحدودة، كان عدد المرضى المستجيبين وبحالة عامة جيدة PS(0-2) ثلاثة مرضى فقط (75%)، وعدد المرضى الناكسين وبحالة عامة جيدة PS(0-2) مريض واحد فقط (25%)، وبالتالي لا يمكن تقييم الدلالة الإحصائية لذلك . أمّا بالنسبة للمرحلة المنتشرة، كان عدد المرضى المستجيبين وبحالة عامة جيدة PS(0-2) 62 مريض (48.06%)، وعدد المرضى المستجيبين وبحالة عامة ضعيفة PS(3-4) 13 مريض (10.08%)، بينما كان عدد المرضى الناكسين وبحالة عامة جيدة PS(0-2) 39 مريض (30.23%)، وعدد المرضى الناكسين وبحالة عامة سيئة PS(3-4) 15 مريض (11.63%) ، وبذلك لم يكن هناك علاقة مهمة إحصائياً للاستجابة وفقاً للحالة العامة للمرضى في دراستنا ، وقد يعود ذلك بأنّ غالبية مرضى الدراسة كانت حالتهم العامة جيدة.

3-12- تقييم الاستجابة بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي

في دراستنا ، بالنسبة للمرحلة المحدودة ، كان عدد المرضى المستجيبين للخط العلاجي Chemo + RT ثلاثة مرضى فقط (75%)، وعدد المرضى الناكسين على الخط العلاجي EP مريض واحد فقط (25%)، وبذلك

كانت نسبة الاستجابة للخط العلاجي Chemo + RT أعلى بفارق هام إحصائياً بالمقارنة مع الخط العلا جي EP لوحده. بالنسبة للمرحلة المنتشرة، كان عدد المرضى المستجيبين للخط العلاجي EP 71 مريض (94.67%)، بينما عدد المرضى الناكسين على هذا الخط العلاجي 46 مريض (85.19%)، وكان عدد المرضى المستجيبين للخط العلاجي CAV أربعة مرضى فقط (5.33%)، بينما عدد المرضى الناكس ين على هذا الخط العلاجي 8 مريض (14.81%)، وبذلك لم يكن هناك علاقة مهمة إحصائياً في دراستنا . في دراسة يابانية Yasuchi et al تمّت المقارنة بين الأنظمة العلاجية في تجربة أدخلت مرضى إما LS-SCLC أو ES-SCLC دخولاً عشوائياً إلى العلاجات الكيميائية EP أو CAV أو CAV بالتناوب مع EP [50]. فكانت معدّلات الاستجابة للعلاج الكيميائي الأولي عند مرضى المرحلة المحدودة أعلى بشكل ملحوظ معEP (77%) و EP\CAV (88%) مقارنةً مع CAV (51%) ، وكان معدّل البقياOS متشابهاً في أذرع العلاج الثلاثة جميعها: EP 11.7 شهراً و EP\CAV 11.8 شهراً و CAV 12.4 شهراً . فلعتمد العديد من أطباء الأورام بناءً على هذه الدراسات EP(Etoposide+Platin) كمعيار للعلاج لأنّه أدّى إلى انخفاض السميّة النقويّة، وكان من الأسهل مشاركته مع العلاج الشعاعي على الصدر عند مرضى LS-SCLC نظراً لانخفاض السمية المخاطية و الرئوية.

3-13- تقييم النكس

بالنسبة للمرحلة المحدودة ، بعد تقييم 6 أشهر كان عدد المرضى الناكسين مريض واحد فقط ، وكان أشيع موقع للنكس هو النكس الكبدي . بالنسبة للمرحلة المنتشرة، كان عدد المرضى الناكسين 54 مريض، وكان أشيع موقع للنكس هو النكس الكبدي ، إذ بلغ عدد المرضى الناكسين في الكبد 19 مريض (35.19%)، بينما شغل الدماغ المرتبة الثانية من حيث الشيوع ، حيث بلغ عدد المرضى 17 مريض (31.48%)، أما بقية مواقع النكس فكانت للعظام ومن ثم الارتشاح النقوي الموقع الأقل شيوعاً في دراستنا . ينكس SCLC خلال 14-15 شهراً عند مرضى المرحلة المحدودة وخمسة إلى ستة أشهر عند مرضلا المرحلة المنتشرة.

3-14- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم

من بين مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا SCLC البالغ عددهم 150 مريض في هذه الدراسة ، حدثت الوفاة خلال ستة أشهر من المتابعة 14 مريض، أي أكمل 136 مريض (90.67%) مدّة المتابعة دون حدوث وفاة. وبالتالي يكون معدّل البقيا لمدة ستة أشهر (6-month-survival): 90.67%.

من بين مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا المرحلة المحدودة LS البالغ عددهم أربعة مرضى فقط ، لم تحدث الوفاة عند أي منهم وتابع الجميع مدّة المتابعة، فكان معدّل البقيا لمدة ستة أشه ر (6-month-survival) 100%. أمّا مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا المرحلة المنتشرة ES البالغ عددهم 146 مريض، حدثت الوفاة لدى 14 مريض، أي أكمل 132 مريض (90.41%) مدّة المتابعة دون حدوث وفاة. ومن ثمّ يكون معدّل البقيا لمدة ستة أشهر (6-month-survival): 90.41%. وبذلك لم يكن هناك علاقة إحصائية هامة لتقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً لمرحلة الورم . وذلك مشابهاً لدراسة Persons et al السابقة المجراة ولكن كان الفرق أنها درست حالة المرضى لمدة 12 شهر. يبلغ متوسط البقيا الكلي 20 شهراً للمرحلة المحدودة LS-SCLC مع معدّلات بقيا ل 5 سنوات < 15%، في حين يبلغ متوسط البقيا لمرضى المرحلة المنتشرة ES-SCLC حوالي 8 إلى 13 شهراً من بداية التشخيص الأصلي. يعيش أقل من 5% لأكثر من عامين. قد يتحسّن إنذار المرض مع نماذج العلاج الحديثة المتضمّنة العلاج المناعي في الخط الأمامي وعلاج الخط التالي مع مزيد من البحث [94].

3-15- تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للحالة العامة للمرضى

في دراستنا، بالنسبة للمرحلة المحدودة، بعد متابعة ستة أشهر للمرضى لم تحصل الوفاة عند أي منهم وكان جميع المرضى حالتهم العامة جيدة (0-2)PS. أمّا بالنسبة لمرضى المرحلة المنتشرة وبعد متابعة ستة أشهر ، حدثت الوفاة لدى 14 مريض وكان 5 مرضى منهم حالتهم العامة جيدة (0-2)PS، و 9 مرضى حالتهم العامة ضعيفة (3-4)PS. بينما تابع 132 مريض دون حدوث وفاة ، وكان 111 مريض منهم حالته العامة جيدة (0-2)PS، و

21 مريض حالته العامة ضعيفة (3–4)PS. وبذلك كان هناك معدّل بقيا أعلى بفارق مهم إحصائياً عند مرضى الحالة العامة الجيدة بالمقارنة مع الحالة العامة الضعيفة في دراستنا . يعدُّ العمر الأصغر ، الحالة العامة الجيدة والموقع النقائلي الوحيد من العوامل التنبؤية ا لجيدة عند مرضى المرحلة المنتشرة [94].

3–16– تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر وفقاً للخط العلاجي البدئي

في دراستنا ، بالنسبة للمرحلة المحدودة ، بعد متابعة ستة أشهر للمرضى لم تحصل الوفاة عند أي منهم ، أي أكمل جميع المرضى الذين تلقوا العلاج البدئي مدّة المتابعة دون حدوث وفاة . بالنسبة لمرضى المرحلة المنتشرة وبعد متابعة ستة أشهر ، حدثت الوفاة لدى 14 مريض وكان 5 مرضى منهم تلقوا الخط العلاجي البدئي EP، و9 مرضى تلقوا الخط العلاجي البدئي CAV. بينما تابع 132 مريض دون حدوث وفاة ، وكان 126 مريض منهم تلقوا الخط العلاجي البدئي EP، و6 مرضى تلقوا الخط العلاجي البدئي CAV . وبذلك كان هناك معدّل بقيا أعلى بفارق مهم إحصائياً عند المرضى الذين تلقوا الخط العلاجي البدئي EP بالمقارنة مع CAV. وفي دراسة Persons et al، بالنسبة للمرحلة المحدودة توفي أكثر من 43% من المرضى بعد متابع ة 12 شهر بعد التشخيص ووجدوا أن نوع العلاج الذي تلقاه المرضى كان مرتبطاً بشكل كبير بخطر الوفاة ، وهذا غير مشابه لدراستنا التي تضمنت حجم عينة صغير لمرضى المرحلة المحدودة . أمّا بالنسبة لمرضى المرحلة المنتشرة توفي 72% بعد 12 شهر من التشخيص ، حيث وجدوا أن نمط الع لاج أيضاً كان مرتبطاً ارتباطاً كبيراً بخطر الوفاة وكان عدد المرضى الذين تلقوا علاج شعاعي فقط أو لم يتلقوا أي علاج كان معدّل البقيا لديهم منخفضاً بالمقارنة مع المرضى الذين تلقوا علاج كيميائي [106].

3–17– تقييم معدّل البقيا بعد 6 أشهر للمرحلة المنتشرة ES وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي PCI

في دراستنا ، كان عدد مرضى المرحلة المنتشرة المستجيبين الذين تلقوا تشعيع قحفي وقائي PCI بمدّة متابعتنا لهم 30 مريض، لم تحدث الوفاة لدى أي منهم ، بينما بلغ عدد المرضى الذين لم يتلقوا التشعيع القحفي

الوقائي PCI 45 مريض، حدثت الوفاة لدى 5 منهم، أي أكمل 40 مريض منهم مدّة المتابعة دون حدوث الوفاة . وبذلك لم يكن هناك علاقة إحصائية هامة وفقاً للتشعيع القحفي الوقائي . في تجربة أجرتها المنظمة الأوروبية لأبحاث علاج السرطان EORTC المرحلة الثالثة PhaseIII تلقى المرضى جميعهم بدايةً أربع إلى ست دورات من العلاج الكيميائي. عند انتهاء العلاج الكيميائي البدئي، كان مايقارب 75% من المرضى لديه مرض متبقي في الصدر و70% لديه دليل متبقي للمرض النقائلي. لم يُصوّر المرضى تصويراً روتينياً لتحديد وجود أو لا وجود لنقائل دماغية بعد العلاج الكيميائي وقبل التشعيع القحفي الوقائي . كان الهدف الأساسي للدراسة هو منع تطوّر نقائل دماغية عرضية.

لذلك تمّ اختيار 286 مريض لديه استجابة للعلاج الكيميائي وذلك بصورة عشوائية إلى PCI أو للمتابعة دون PCI. انخفضت نسبة حدوث النقائل الدماغية العرضية بشكل ملاحظ عند المرضى الذين تلقوا PCI في عام واحد (15% مقابل 40% دون PCI) وارتفع متوسط البقيا عند المرضى الذين تلقوا PCI 6.7 شهراً مقابل 5.4 شهراً كما زاد معدّل البقيا لمدة عام بشكل كبير . إنّ تأثير PCI لمرضى المرحلة المنتشرة غير مؤكد، بالنظر إلى الاختلافات بين هاتين التجربتين [89].

وفي دراسة كورية منشورة في 5 شباط 2022 Lim et al,Radiation Oncology مشابهة لدراستنا ، درست تأثير التشعيع القحفي في سرطان الرئة صغير الخلايا ، ومن بين 107 مرضى LS-SCLC تلقى 24% منهم PCI و 122 مريض ES-SCLC تلقى 14% منهم PCI، فكانت معدلات البقيا على قيد الحياة لمدة عامين للمرضى الذين تلقوا PCI وأولئك الذين لم يتلقوا (50% و 29%) (P=0.018) على التوالي. ومع ذلك، لم يكن هناك فرق كبير في PCI عند ES-SCLC (P=0.336)، وهذا كان مشابه لدراستنا ، وبذلك حديثاً ربما يعتبر MRI مفيداً لمرضى LS-SCLC ولكن ليس لمرضى ES-SCLC وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات ذات حجم عينة كبير للتحقق من الارتباط الإنذاري لل PCI [107].

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات

4-1- الاستنتاجات

1) يراجع مرضانا المشفى بمراحل أكثر تقدّماً ، حيث كانت نسبة مرضى المرحلة المحدودة 2.67% بينما مرضى المرحلة المنتشرة كانت النسبة 97.33%.

2) شكّل الذكور غالبية المرضى في كلا مرحلتي الورم ، المرحلة المحدودة كانت النسبة 75%، وفي المرحلة المنتشرة كانت النسبة 70.55%.

3) بلغ عدد المدخنين النسبة الأكبر لمرضانا ، إذ في المرحلة المحدودة 75% وفي المرحلة المنتشرة 91.10%.

4) نوعية الحياة كانت أفضل لمرضانا وكان معظمهم حالته العامة جيدة ، في المرحلة المحدودة 100% من المرضى بحالة عامة جيدة، وفي المرحلة المنتشرة 79.45% من المرضى حالتهم العامة جيدة.

5) شكّل غالبية مرضانا في المرحلة المنتشرة عدم وجود نقائل حشوية عند بداية التشخيص 55.48%.

6) كان أشيع موقع للنقائل الحشوية في مرضانا عند بداية التشخيص هو الكبد بنسبة 23.08%.

7) كان أشيع خط علاجي تلقاه مرضانا في المرحلة المحدودة هو Chemo+RT بنسبة 75%، وفي المرحلة المنتشرة EP بنسبة 89.73%.

8) لم يُلحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الاستجابة ومرحلة الورم.

9) لوحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الاستجابة والجنس المذكر ، ولا سيما أن غالبية مرضانا كانوا ذكور .

10) لم يُلحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الاستجابة للمرحلة المنتشرة وحالة التدخين .

11) لم يُلحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الاستجابة والحالة ال عامة للمرضى ولاسيما أن أغلب مرضانا راجعونا بحالة عامة جيدة.

12) لوحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين الاستجابة عند مرضى المرحلة المحدودة والخط العلاجي البدئي Chemo+RT، ولم نجد هكذا علاقة عند مرضى المرحلة المنتشرة.

13) لوحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين البقيا والحالة العامة الجيدة للمرضى .

14) لوحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين البقيا والخط العلاجي البدئي المكون من مركبات البلاتين والإيتوبوسايد .

15) لم يُلحظ وجود علاقة مهمة إحصائياً بين البقيا عند مرضى المرحلة المنتشرة والتشعيع القحفي الوقائي وقد ي عود ربما ذلك لطرق التشعيع القحفي المتبعة لدينا .

16) كان غالبية المرضى المتوفين حالتهم العامة ضعيفة (3-4)PS، والعمر الأكبر من 65 سنة، والجنس المذكر ، المرحلة المنتشرة النقائلية.

4-2- صعوبات البحث

1) تمّت دراستنا في مركز واحد وبذلك كان هناك صعوبة في جمع عينات مرضى ا لمرحلة المحدودة LS-SCLC بسبب تشخيص الورم في مراحل متقدّمة.

2) لم نستطع دراسة علاقة الاستجابة السريرية والبقيا بالمقارنة بين مركبات البلاتين Cisplatin و Carboplatin، وذلك بسبب وجود فترات انقطاع أحد الدوائين في المشفى وعدم الاستمرار به طول فترة العلاج .

3) كان هناك صعوبة بالتواصل مع أقارب المرضى المتوفين وأخذ المعلومات اللازمة منهم .

4) تأخر المرضى أحياناً بإحضار الصور والتحاليل المخبرية في الوقت المناسب للتقييم وبالتالي التأخّر في متابعتهم.

4-3- التوصيات

1) إيجاد الوسائل الكفيلة لنشر التوعية للإقلاع عن التدخين كونه السبب الأول المسؤول عن سرطان الرئة.

2) إعداد برامج للتعريف عن الأعراض العامة والصدرية التي قد تكون ناتجة عن سرطان الرئة والتي يجب عدم إهمالها أو الاستهانة بها.

3) توعية الأشخاص عاليي الخطورة لسرطان الرئة لمراجعة الطبيب عند ظهور أعراض صدرية جديدة لم تكن موجودة سابقاً وذلك بهدف الكشف المبكر عن السرطان.

4) يفضل البدء بالعلاج الشعاعي المبكر المتزامن مع العلاج الكيميائي في المرحلة المحدودة لأنّه يزيد البقيا الخالية من التطور الورمي.

5) كانت دراستنا في مركز واحد لذلك تمّ التوصل لنتائج متواضعة ويوصى بتوسيع الدراسة لتشمل عدداً أكبر من المراكز.

6) إجراء المزيد من الدراسات حول مجموعة المرضى الناكسين وتحديد آلية المقاومة .

7) متابعة مرضى هذه الدراسة لمدة ثلاث سنوات لتحديد نسبة البقيا لمدة ثلاث سنوات عند مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا المعالجين في المشفى.

8) وضع بروتوكول خاص وموحد للعلاج الشعاعي والكيميائي إضافةً للتشعيع القحفي الوقائي لمرضى المرحلة المحدودة والمنتشرة لسرطان الرئة صغير الخلايا في عيادة أورام الرئة في مشفى البيروني الجامعي بدمشق .

المراجع

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan. 71 (1):7-33
2. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol. 2006 Oct 1. 24(28):4539-44
3. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. Available at https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2021/cancer-facts-and-figures-2021.pdf. Accessed: February 2, 2021
4. Small Cell Lung Cancer Treatment (PDQ®): Health Professional Version. National Cancer Institute. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65909/#CDR0000062945__1. December 28, 2020; Accessed: February 2, 2021
5. World Health Organization. Cancer fact sheet no. 297. Available at http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/. 12 September 2018; Accessed: April 3, 2020
6. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. N Engl J Med. 2018 May 24. 378 (21):1999-2009
7. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Med Assoc. 1950 May 27. 143(4):329-36

8. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel KH, Johnen G,et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. Int J Cancer. 2012 Sep 1. 131(5):1210-9
9. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ. 2010 Jan 21. 340:b5569
10. https://www.google.com/search?q=who+classification+of+lung+neuroendocrine+tumor+2022&client=ms-android-samsung-rev2&hl=en
11. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/6
12. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/7
13. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/8
14. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/10
15. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/9
16. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/14
17. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/15
18. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/16
19. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/17

20. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/18

21. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/19

22. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/23

23. https://med.alimed.app/contents/pathobiology-and-staging-of-small-cell-carcinoma-of-the-lung/abstract/24

24. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. Lung Cancer 2004; 43:301.

25. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. Lung Cancer 2010; 68:111

26. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. Clin Rheumatol 2004; 23:330

27. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2013 May. 143(5 Suppl):e78S-92S

28. [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. Version 3.2020 — February 5, 2020; Accessed: April 3, 2020

29. [Guideline] Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Evans WK, for the Lung Cancer Disease Site Group. 18-fluorodeoxyglucose positron

emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a clinical practice guideline. Toronto, Ontario: Cancer Care Ontario

30. Thomson D, Hulse P, Lorigan P, Faivre-Finn C. The role of positron emission tomography in management of small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011 Aug. 73(2):121-6

31. [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf. Version 3.2020 — February 5, 2020; Accessed: April 3, 2020

32. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132:178S

33. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:320

34. Tamura M, Oda M, Tsunezuka Y, et al. Chest CT and serum vascular endothelial growth factor-C level to diagnose lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer. Chest 2004; 126:342

35. Paone G, Nicastri E, Lucantoni G, et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. Chest 2005; 128:3551

36. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:982

37. Zakowski MF. Pathology of small cell carcinoma of the lung. Semin Oncol

38. Goldstraw et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer . Journal of Thoracic Oncology 2016; 11;39

39. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. Cancer 2009;115:2721-2731. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19402175

40. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. J Clin Oncol 1990;8:1563-1574Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2167954

41. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/1

42. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/2

43. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/3

44. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/4

45. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/5

46. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/6

47. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/7

48. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/8

49. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/9

50. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/10

51. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/11

52. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/14

53. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/19

54. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/20

55. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/27

56. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/28

57. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/29

58. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/30

59. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/33

60. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/34

61. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/35

62. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/36

63. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/37
64. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/38
65. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/53
66. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/56
67. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/57
68. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/59
69. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/61
70. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/68
71. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/69
72. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/70
73. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/71
74. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/72
75. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/42

76. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/73
77. https://med.alimed.app/contents/limited-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/74
78. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/4
79. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/6
80. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/12
81. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/13
82. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/14
83. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761069s018lbl.pdf
84. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/16
85. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/17
86. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/29
87. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/30
88. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/32
89. https://med.alimed.app/contents/prophylactic-cranial-irradiation-for-patients-with-small-cell-lung-cancer/abstract/9

90. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/33

91. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/34

92. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/37

93. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/38

94. https://med.alimed.app/contents/extensive-stage-small-cell-lung-cancer-initial-management/abstract/43

95. https://med.alimed.app/contents/treatment-of-refractory-and-relapsed-small-cell-lung-cancer/abstract/1

96. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Small cell lung cancer. v1.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf (Accessed on June 21, 2016)

97. Lurbinectedin for injection. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213702s000lbl.pdf (Accessed on June 18, 2020).

98. https://med.alimed.app/contents/treatment-of-refractory-and-relapsed-small-cell-lung-cancer/abstract/5

99. https://med.alimed.app/contents/treatment-of-refractory-and-relapsed-small-cell-lung-cancer/abstract/6

100. https://med.alimed.app/contents/treatment-of-refractory-and-relapsed-small-cell-lung-cancer/abstract/12

101. https://med.alimed.app/contents/treatment-of-refractory-and-relapsed-small-cell-lung-cancer/abstract/14

102. https://med.alimed.app/contents/treatment-of-refractory-and-relapsed-small-cell-lung-cancer/abstract/15

103. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol

104. American Cancer Society. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2014. [cited 2015 Feb 8]. Cancer facts & figures 2014 [PDF on the Internet] Report No.: 500814. Available from

105. Gaspar LE, McNamara EJ, Gay EG, Putnam JB, Crawford J, Herbst RS, et al. Small-cell lung cancer: prognostic factors and changing treatment over 15 years. Clin Lung Cancer.

106. Cancer J. 2014 ; 20(2): 97–104. doi:10.1097/PPO.0000000000000039

107. Lim et al. Radiation Oncology (2022) 17:26 https://doi.org/10.1186/s13014-022-01994-8

Abstract

Research Background: Small cell lung cancer is the most common cause of death, and this may be due to a lack of treatment options.. The addition of cranial or thoracic radiotherapy to chemotherapy also witnessed a slight improvement in the life rate, about 5%.

Research Objective: To study the survival rate and clinical response over a period of six months in patients with small cell lung cancer, whether the limited stage or the extensive stage, and the site of recurrence in both.

Research Materials and Methods: A progressive cohort study of 150 patients diagnosed with small cell lung cancer admitted to Al-Bayrouni University Hospital in Damascus, Syria during 2021 . Data were collected that included age, sex, smoking, performance status, and stage (limited or extensive). Patients were followed up for six months, then their survival rate and clinical response were evaluated.

Results: The case of 150 patients was studied and they were followed up for 6 months, where the clinical response was evaluated and its relationship with the limited and extensive tumor stages, as a statistically significant relationship was observed between the response and the male sex. A statistically significant relationship was observed between the response of patients with limited stage and the initial treatment line.The survival rate was evaluated after 6 months and was 90.67%, these outcomes were tallied and correlated with the studies

Conclusion: Small cell lung cancer is the most common cause of death, Systemic chemotherapy is the cornerstone of both stages of limited and extensive disease.

Keywords: small cell lung cancer, limited stage, extensive stage, clinical response for six months, recurrence for six months, survival for six months.

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education

Damascus University

Faculty of medicine

Department oncology

Study of Survival Rate and Clinical Response in Patients with Small Cell Lung Cancer

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of The Requirements for The Degree of Master in Oncology Medicine

By:

Dr. Rima Elia Shahin

Supervisor:

M.D. Nissren Khazem

Faculty of Medicine

Damascus University

2023