الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

قسم الأورام

مشفى البيروني الجامعي

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في طب الأورام والعلوم السرطانية

عنوان البحث:

العوامل الإنذارية لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم المعالجين في مشفى البيروني الجامعي

Prognostic factors in patients with advanced Non-Small Cell Lung Cancer treated at AL-Bairouni university hospital

برئاسة وإشراف

أ.د ماهر سيفو

إعداد

طالب الدراسات العليا

د.موفق فايز العتر

فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع
1	الفهرس
3	ملخص البحث
5	الدراسة النظرية
6	الوبائيات
11	التصنيف النسيجي
12	عوامل التأهب
13	الأعراض والعلامات والإجراءات التشخيصية
17	التصنيف المرحلي لسرطان الرئة
22	المبادئ الأساسية في العلاج الكيماوي والشعاعي لسرطان الرئة المتقدم والنقيلي
23	العلاج الهدفي في سرطان الرئة غير صغير الخلايا
25	الأشواط العلاجية لدى المرضى النقائليين
26	الإنذار والبقيا في سرطان الرئة غير صغير الخلايا
28	المسح
28	البقيا
29	الدراسة العملية
30	خلفية البحث
31	أهداف البحث
33	طرق الدراسة

التحليل الإحصائي	34
النتائج	36
المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية	47
الخلاصة	50
التوصيات	50
الملاحق	51
المراجع	56

ملخص البحث:

خلفية الدراسة: بحثت سلسلة من الدراسات السابقة الخصائص الأساسية للمرضى كعوامل إنذارية و علاقتها بالبقيا بشكل عام في مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم، و لكن جمهرة المرضى في تصميم الدراسات والاستنتاجات المختلفة كانت في كثير من الأحيان غير متجانسة للغاية، مما يجعل القدرة لتقييم الإنذار ضمن العوامل المختلفة صعبة. هدفنا في هذه الدراسة تحديد العوامل الإنذارية المرتبطة بمعدل البقيا الكلية.

المرضى والطرائق: تم دراسة ملفات 356 مريضاً مشخص لهم سرطان رئة غير صغير الخلايا من المرحلة IIIB و IV، راجعوا مشفى البيروني الجامعي في الفترة ما بين كانون الثاني 2013 و كانون الأول 2014، دخل الدراسة 217 مريضاً حققوا معايير الاشتمال. تم تحديد وسطي معدل البقيا الكلية باستخدام طريقة كابلان مايير، و تم تحديد العوامل الإنذارية باستخدام نموذج كوكس للأخطار .

النتائج: بعد تقييم 217 مريض. وسطي معدل البقيا الكلية 7.9 شهر. أظهر التحليل uni–variate للتعرف على العوامل الإنذارية، أن الحالة العامة هي من العوامل المهمة في تحديد البقيا (p=<0.001)، كما أظهر أيضا أن نقص الوزن (p=<0.001)، مستوى الخضاب (p=<0.001) و المرحلة عند التشخيص (p=<0.001) بالإضافة لعدد الأعضاء المصابة (p=0.02) تعتبر عوامل إنذارية مستقلة تلعب دورا في تحديد معدل البقيا الكلية. و أظهر التحليل multi–variate أن معدل البقيا الكلية يتأثر بشكل سلبي عندما يكون المريض نقائلي 0.545=HR (0.377–0.788)(p=0.001), و عند وجود نقص وزن (0.914–3.015)HR=1.66 (p=0.0096) و حالة سريرية سيئة عند التشخيص (p=007)(0.54–0.65).HR=0.19

الاستنتاج: النتائج التي توصلنا إليها في هذه الدراسة يمكن أن تشكل قاعدة معلومات تفسر الاختلاف في نتائج المعالجة لمختلف مرضى سرطان الرئة المتقدم، نتائجنا تشجع على أن علاج كل مريض يجب أن يكون بشكل شخصي بعد الاستناد على العوامل الإنذارية التي لديه.

Abstract:

Background: A series of earlier studies have investigated baseline characteristics as prognostic factors for the overall survival in advanced NSCL patients. Patient populations in different studies and conclusions drawn were often highly heterogeneous, making a robust evaluation of the prognostic utility of the different factors difficult. We aim to identify prognostic factors related to OSR.

Patients and Methods: Out of 356 studied files for patients with stage IIIb/IV NSCLC who went to AlBairouni University hospital between January 2013 and December 2014, 217 patients were accepted. Median OSR was determined using the Kaplan-Meier method and prognostic factors were determined in a Cox Proportional Hazard model.

Results: After evaluation 217 patients, the median overall survival rat(mOSR) was 7.9 months. Uni-variate analyses of potential prognostic factors for patient with advanced NSCLC cancer(stage IIIB/IV) showed that the performance status of the patient at diagnosis is an important determinant for predicting survival (P<0.0001), However, Weight loss (P<0.0001), Hemoglobin level (P<0.0001) and stage at diagnosis(P<0.0001) as well as Sites of metastasis (P=0.02) provide additional independent information for predicting overall survival rate.

Muti-variate analysis showed that OSR was affected negatively by stage at diagnosis HR=0.545(0.377-0.788)(P=0.001) and if the patient had Weight loss HR=1.66 (0.914-3.015)(P=0.0096) and bad performance status at diagnosis HR=0.19(0.54-0.65)(P=0.007).

Conclusion: Findings of the study may form a foundation for the growing corpus of knowledge explaining the out-come differences in treatment of patients with advanced NSCLC cancer,potentially helping to create tailored counseling and personalized treatment approaches for the vulnerable group.

الدراسة النظرية

الوبائيات:

يعتبر سرطان الرئة السرطان الأكثر شيوعاً عند الرجال وفي المرتبة الثانية من حيث الشيوع عند النساء، ويأتي بالمرتبة الأولى كالسرطان المسبب للوفيات في الولايات المتحدة الأمريكية[1]، حيث يشكل 13,2% من مجموع السرطانات و25,9% من الوفيات المرتبطة بالسرطان[2].

	Common Types of Cancer	Estimated New Cases 2017	Estimated Deaths 2017
1.	Breast Cancer (Female)	252,710	40,610
2.	**Lung and Bronchus Cancer**	**222,500**	**155,870**
3.	Prostate Cancer	161,360	26,730
4.	Colon and Rectum Cancer	135,430	50,260
5.	Melanoma of the Skin	87,110	9,730
6.	Bladder Cancer	79,030	16,870
7.	Non-Hodgkin Lymphoma	72,240	20,140
8.	Kidney and Renal Pelvis Cancer	63,990	14,400
9.	Leukemia	62,130	24,500
10.	Endometrial Cancer	61,380	10,920

In 2017, it is estimated that there will be 222,500 new cases of lung and bronchus cancer and an estimated 155,870 people will die of this disease.

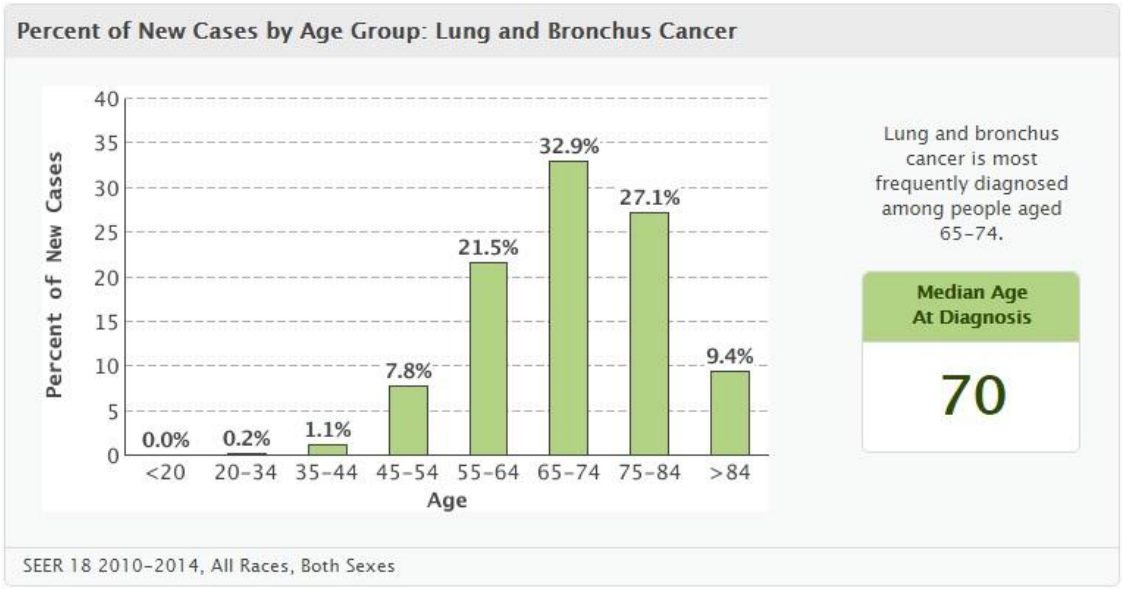
جدول 1: ترتيب أنواع السرطان وفق عدد لحالات الجديدة

تقريباً 6,4% من الرجال و النساء سيشخص لهم سرطان رئة في نقطة معينة من حياتهم وفقاً لبيانات 2012–2014 في الولايات المتحدة الأمريكية[3].

استناداً إلى إحصاء حالات الإصابة و الوفاة بين 2012–2014 بلغت نسبة الإصابة 55,8 بالـ 100,000 بالسنة والوفيات 44,7 بالـ 100,000 (رجالاً ونساءاً) وهذه الأرقام معدلة حسب العمر age-adjusted.[3]

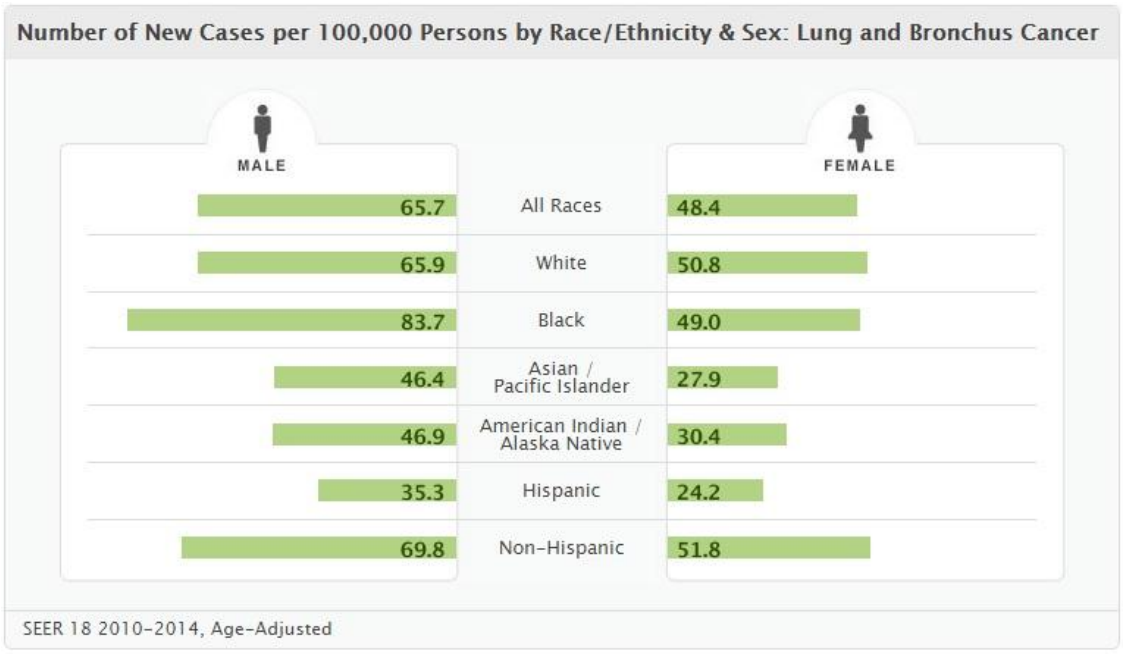
و وفقاً لمنظمة الصحة العالمية يعد سرطان الرئة مسؤولاً عن 155.870 حالة وفاة في 2017، و هي نسبة مرتفعة جداً حيث تفوق مجموع نسب الوفيات المرتبطة بسرطانات البروستات و الثدي و المستقيم و الكولون مجتمعة[4].

يقدر العمر الوسطي عند التشخيص بـ 70 سنة وتبلغ ذروة الحالات الجديدة في الفئة العمرية بين 65 و74 سنة وتبلغ 32,9% تتناقص بعدها لتبلغ 9,4% عند الأشخاص>84 سنة و قبلها 1,1% عند الأشخاص <45 سنة[3].



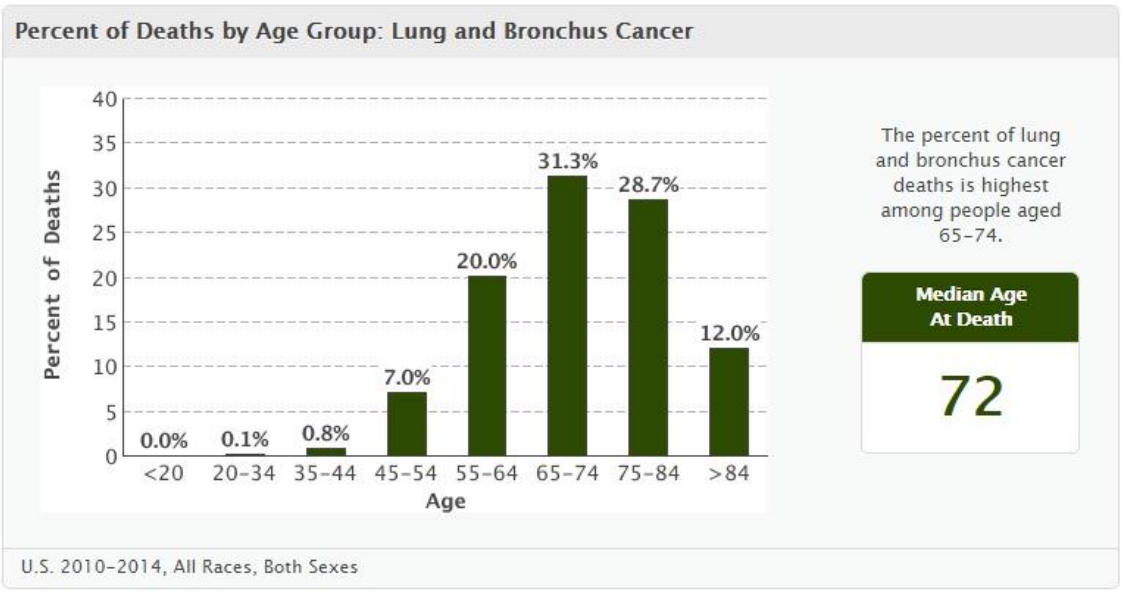
شكل 1: نسبة حالات الوقوع وفقاً للفئات العمر

وتختلف نسب الوقوع حسب العرق/الإثنية و الجنس[3].



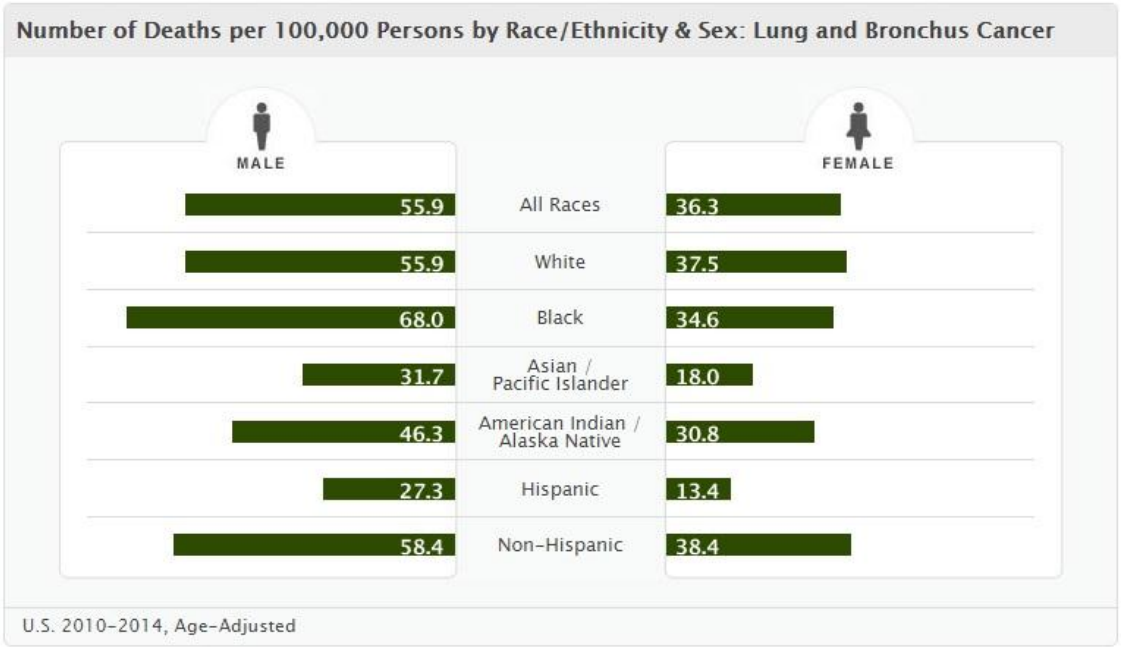
شكل 2: توزع حالات الوقوع حسب الجنس والإثنية

كما هو الحال في نسبة حالات الوقوع كذلك الأمر بالنسبة لحالات الوفيات حسب الفئة العمرية حيث يقدر العمر الوسطي عند الوفاة بـ 72 سنة و نجد النسبة الأعلى في الفئتين 65- 74 بـ 31,3% و75-84 و تبلغ 28,7%[3].



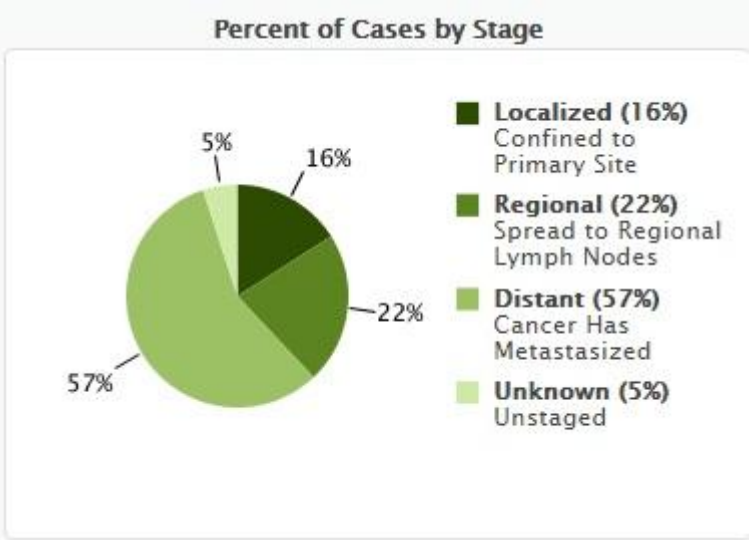
شكل 3: توزع الوفيات وفقاً للفئات العمرية

كما تتباين أيضاً نسب الوفيات وفقاً للعرق/ الإثنية والجنس.



شكل 4: توزع نسب الوفيات حسب الجنس والإثنية

يصعب تشخيص سرطان الرئة في مراحله الباكرة و يبدو ذلك جلياً من توزع المراحل عند التشخيص، حيث يشخص سرطان الرئة الموضع (المحدد بمكان الإصابة) عند 16% من المرضى، و الناحي (انتشار إلى العقد اللمفية) عند 22%، بينما البعيد (نقائل) عند 57%، أما غير المعروف (غير محدد المرحلة بعد) عند 5%.

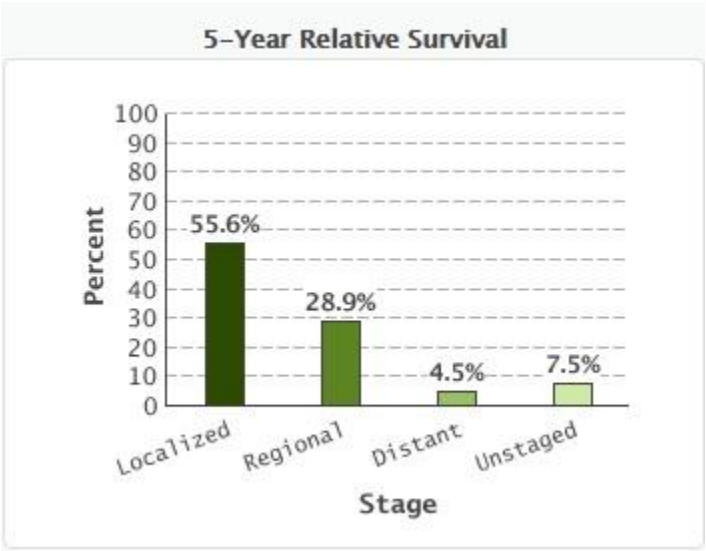


شكل 5: نسب الوقوع وفق المرحلة

قدر عدد الأشخاص المصابين بسرطان الرئة والقصبات على قيد الحياة في الولايات المتحدة عام 2014 بـ 527,228 مصاب، و يبدو واضحاً من نسب الوفيات المرتفعة الإنذار السيء لسرطان الرئة، فوفقاً لبيانات الـ SEER بين 2007 و2013 تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات 18,1%.

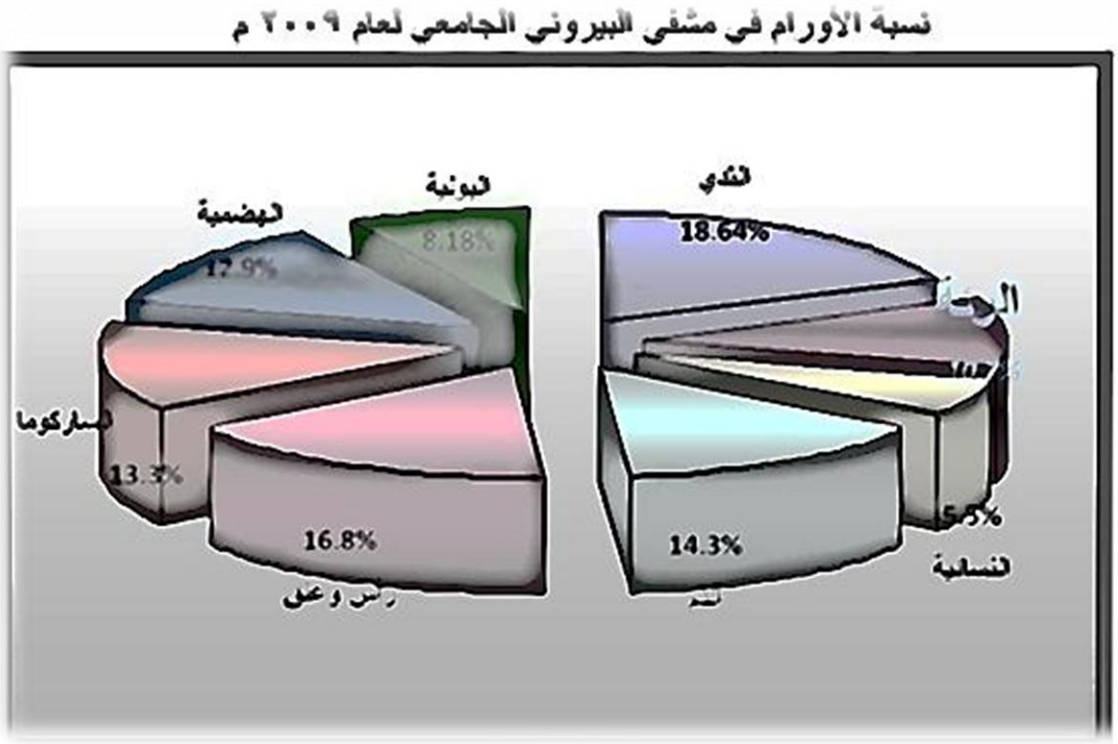
شكل 6: نسبة البقيا لمدة خمس سنوات

تختلف نسب البقيا لخمس سنوات وفقاً للمرحلة عند التشخيص حيث تبلغ 55,6% في الموضع، و28,9% في الناحي، بينما تبلغ في البعيد 4,5%، وغير المعروف 7,5%.



شكل 7: نسب البقيا لخمس سنوات وفق المرحلة عند التشخيص

أما بالنسبة لمشفى البيروني الجامعي الذي أجريت فيه دراستنا فقد أجريت دراستين إحصائيتين حول وبائيات سرطان الرئة عند المرضى الذين راجعوا المشفى للمرة الأولى في عامي 2008 و2009. حيث بلغ إجمالي عدد مرضى الأورام الذين راجعوا المشفى لأول مرة 9115 مريضاً، كانت نسبة مرضى سرطان الرئة10,7% منهم للعام 2009[5].



شكل 8: مخطط يبين نسبة الأورام في مشفى البيروني الجامعي.

بينما بلغت نسبة حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني لعام 2008(6.7%) و يبين الجدول (2) بعض القيم الإحصائية في تلك الدراستين[6،5]:

– جدول (1) – يبين حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني الجامعي لعامي2008 و2009

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

أما بالنسبة لسرطان الرئة غير صغير الخلايا موضوع الدراسة الحالية فما زال يشكل تقريباً 80–85% من سرطانات الرئة بشكل عام[7]، أما في مشفى البيروني الجامعي فقد بلغت نسبته في عام 2008 (81.7%) و في عام 2009 (79.1%)[6،5].

التصنيف النسيجي[8]:

تندرج معظم سرطانات الرئة ضمن تصنيفين كبيرين هما سرطان رئة غير صغير الخلايا وسرطان رئة صغير الخلايا هذا بالإضافة لنسبة قليلة من السرطانات الأخرى كالساركومات والكارسينوئيد.

سرطان الرئة صغير الخلايا Small Cell Carcinoma:

تبلغ نسبته حوالي 10–15% من سرطانات الرئة، يتوضع بشكل مركزي و لا يتكهف، يتطور بسرعة و نقائله مبكرة، حيث أن 70% ممن يشخص لهم سرطان رئة صغير الخلايا يكون لديهم نقائل بعيدة عند التشخيص.

سرطان الرئة غير صغير الخلاياNon Small Cell:

و يشكل حوالي 85% من سرطانات الرئة، و يندرج ضمنه عدة أنماط هي:

النمط كبيرالخلايا (Large Cell Carcinoma):

و يشكل حوالي 5–10%، و يعطي نقائل مبكرة.

النمط شائك الخلايا (Squamous Cell Carcinoma):

تبلغ نسبته 20-25%، مركزي غالباً، نموه بطيء ونقائله متأخرة، كما أنه قد يتنخر أو يتكهف، و يرتبط بشدة بالتدخين.

النمط الغدي (Adenocarcinoma):

تبلغ نسبته 40-50%. توضعه محيطي غالباً، و في الطرق الهوائية الصغيرة نسيجياً، لذلك ليس من السهل أن يكتشف بواسطة الفحص الخلوي للقشع، أو تنظير القصبات في المراحل الباكرة.

يصيب النساء بشكل أكبر من الرجال و تزداد معدلات حدوثه، كذلك يعتبر من السرطانات التي تحدث بنسبة عالية عند الأشخاص غير المدخنين، ويملك ميلاً قوي للانتقالات، و تعتبر الانتقالات الدماغية الأكثر شيوعاً.

<u>عوامل التأهب:</u>

التدخين: يتهم بـ 90% من سرطانات الرئة لذا يعد من أهم المؤهبات لها[9].

و تقدر خطورة الإصابة بسرطان الرئة عند مدخن حالي بمعدل 40/باكيت سنة بـ 20ضعف قياساً بشخص غير مدخن أبداً.

و بناء على ذلك العمل على التوعية ضد البدء بالتدخين يعتبر أفضل وسيلة للوقاية من سرطان الرئة بالإضافة إلى التشجيع على إيقاف التدخين، حيث أن خطورة الإصابة بسرطان الرئة تنخفض تدريجياً عند المنقطعين عن التدخين لتصل إلى ضعف الخطورة خلال 15 سنة و تبقى ثابتة قياساً بغير المدخنين[10].

و يعد الورم شائك الخلايا و الورم صغير الخلايا هما النمطان الأكثر ارتباطاً من الناحية السببية بالتدخين حيث أن 98% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا لديهم قصة تدخين[11،12].

المعالجات الشعاعية السابقة: أثبتت الدراسات زيادة خطورة الإصابة بسرطان الرئة عند النساء اللواتي تلقين علاج شعاعي تالي لإستئصال ثدي تام[13].

و كذلك زادت الخطورة عند مرض هودجكن الذين عولجوا شعاعياً[14،15].

غاز الرادون: يعتبر حالياً ثاني أشيع سبب لسرطان الرئة غير صغير الخلايا بعد التدخين[16].

الأمراض الرئوية المزمنة: كالنفاخ الرئوي والإصابات السلية المزمنة و التهاب القصبات المزمن و كلها تزيد من خطورة الإصابة[17].

الحمية الغذائية: لم تحدد حتى الآن بشكل واضح تماماً أهمية هذه العوامل في زيادة أو إنقاص الخطورة لكن نقص تناول مضادات الأكسدة عموماً يزيد من خطورة الإصابة[18].

العوامل الجينية: لم يحسم دورها بوضوح في زيادة التأهب للإصابة لكن البحث يجري عن أسباب متعلقة بخلل في نظام اصلاح الـDNA بعد حصول الأذية بالتعرض لأحد العوامل المؤهبة[19].

<u>الأعراض والعلامات والإجراءات التشخيصية:</u>

- **الأعراض والعلامات:**[20]

يكتشف سرطان الرئة عادةً بعمر بين 65–70 سنة، و سرطان الرئة من السرطانات التي يصعب الكشف عنها بشكل مبكر، و غالباًما يراجع المرضى المشخصين بمراحل باكرة بآفات غير عرضية، تكون قد كشفت صدفة بالاستقصاءات.

النسيج الرئوي لايحوي أليافاً حسية عصبية لذلك غالباً ما تكشف معظم سرطانات الرئة عند حدوث انضغاط موضعي ناتج عن الورم أو عن امتداد مباشر للورم أو انتقال بعيد.

تقسم الأعراض إلى:

- أعراض ناجمة عن نمو الورم موضعياً و الانتشار داخل الصدر.
- أعراض الانتقالات البعيدة.
- أعراض جهازية غير نوعية: أو متلازمات نظيرة ورمية.

أعراض وعلامات متعلقة بنمو الورم موضعياً و الانتشار داخل الصدر:

السعال و الوزيز الموضع و النفث دموي و أعراض و علامات انسداد الطرق الهوائية و التهاب الرئة غالبا ما تترافق مع الآفات المركزية[21–22].

أما الأورام ذات التوضع المحيطي فتكون على الأرجح غير عرضية عندما يكون الورم غير منتشر، لكن قد يحدث سعال و ألم صدري نتيجة التهاب الجنب[23].

تترافق إصابة العصب الحجابي مع فواق مبكر ويؤدي لاحقاً إلى شلل و ارتفاع نصف الحجاب الحاجز مما يؤدي لحدوث زلة تنفسية.

تتظاهر إصابة العصب الحنجري الراجع ببحة في الصوت أما الضغط على المري فيتظاهر بصعوبة في البلع.

تعتبر متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي شائعة جداً وتحدث بسبب غزو الورم للوريد الأجوف العلوي أو الضغط الخارجي عليه أو قد يحدث أيضاً بسبب حدوث خثار داخل تجويف الوريد. يشكل سرطان الرئة 60–95% من أسباب هذه المتلازمة، و في 85% من الحالات يكون الورم البدئي في الرئة اليمنى في الفص العلوي الأيمن أو جذر القصبة الرئيسية اليمنى[24].

تتظاهر متلازمة بانكوست الناتجة عن الأورام القمية باعتلال الضفيرة العضدية السفلية ومتلازمة هورنر و بالألم الكتفي، و ربما تصبح ظاهرة بسبب الغزو الموضعي للضفيرة العضدية السفلية (الجذور العصبية للظهرية الأولى والرقبية الثامنة) و الضلع الأول أو الثاني أو الفقرات أو جذور عصبية أخرى.

الأعراض المرتبطة بالانتقالات البعيدة:

تشكل أورام الرئة الانتقالية عند التشخيص حوالي 30–40% من أورام الرئة غير صغير الخلايا و60% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا. و أشيع الانتقالات تكون للجملة العصبية المركزية والعظام والكظر والكبد.

تشمل الأعراض العصبية كل من:

- الصداع الغير النوعي و هو العرض الغالب ويحدث بنسبة 40% من المرضى.
- التغيرات بالحالة الذهنية و نراها عند 30–35% من المرضى[25].
- الاختلاجات المعممة أو الموضعة و نراها عند 10–20% من المرضى[26–29] و نكاد نراها فقط في الانتقالات فوق الخيمة[27].
- الاضطرابات العصبية البؤرية و تشاهد عند 20–30% من المرضى و تختلف حسب موقع الآفة.
- الحوادث الوعائية الدماغية تحدث عند 5–10% من المرضى نتيجة النزف ضمن النقيلة أو فرط التأهب الخثاري، أو الضغط على الشرايين أو غزوها من قبل النقائل أو حتى نتيجة الصمات الورمية[30،31].

أما الانتقالات لفوق الجافية و الحبل الشوكي فتبدو على شكل تظاهرات عصبية مفردة (وحيدة) لسرطان الرئة[32].

الأعراض والعلامات غير النوعية والمتلازمات نظيرة الورمية:

يعتبر القهم وفقدان الوزن والتعب والحمى وفقر الدم من أشيع الأعراض و العلامات السريرية غير النوعية.

أما بالنسبة للمتلازمات نظيرة الورمية فيعتبر من أهمها[33]:

- الإفراز غير الملائم للـ ADH: تترافق غالباً مع سرطان الرئة صغير الخلايا.
- فرط كالسيوم الدم: تترافق غالباً مع سرطان الرئة شائك الخلايا.
- الاعتلال المفصلي العظمي الرئوي الضخامي: تترافق غالباً مع سرطان الرئة الغدي.
- فرط التخثر: تترافق غالباً مع سرطان الرئة الغدي.
- التثدي عند الرجال: تترافق غالباً مع سرطان الرئة كبير الخلايا.

- **الفحص السريري**[34]:

يعتبر من الأركان الأساسية قبل التشخيص و بعده خاصة للكشف عن الاضطرابات المرافقة مثل انضغاط الأجوف العلوي أو وجود انصباب جنبي أو تاموري أو أعراض عصبية تشير لانتقالات دماغية أو انضغاط النخاع الشوكي.

- **التقييم المخبري**[35]:

1) تعداد الكريات البيض و الصيغة و الخضاب و الصفيحات: لنفي أي ارتشاح في نقي العظم.
2) معايرة الكلس والفوسفاتاز القلوية: حيث يعتبر ارتفاعها مؤشراً لوجود نقائل العظمية، حتى دون وجود أعراض كالألم العظمي.
3) معايرة شوارد الدم: حيث تشير إلى أعراض متلازمات نظيرة ورمية.
4) معايرة الـ LDH المصلي: حيث أن ارتفاعها مؤشر على كبر حجم الورم وله إنذار سيء.
5) الوظائف الكبدية والكلوية.

- **الإجراءات التشخيصية:**

الصورة البسيطة[15،36]:

بالرغم من انخفاض حساسيتها نوعيتها إلا أنها ما تزال مفضلة كإجراء بدئي بسبب توافرها الواسع و رخص ثمنها و جرعتها الشعاعية المنخفضة، خاصة بوجود آفة رئوية >5ملم مترافقة مع علامات واضحة كالانخماص الرئوي، أو ذات رئة بعد الانسداد، انصباب جنبي، ائتكال أضلاع.

الطبقي المحوري CT[37]:

بحساسية تتراوح بين 51–95% تبقى التقنية الغير غازية الأكثر فعالية للتقييم في حال الشك بوجود سرطان الرئة و إصابة المنصف، خاصة مع تطور هذه التقنية باستخدام تقنيات التصوير عالي الدقة Super high– (resolution scanning techniques).

لكن تكمن المشكلة في تقييم العقد المنصفية التي يبلغ حجمها <1سم التي لا يمكن نفي وجود انتقالات مجهرية إليها باستخدام هذه التقنية، و يبقى استقصاء العقد المنصفية بتنظير المنصف مع أخذ خزعات أو التجريف الجراحي هو الوسيلة المشخصة الأكيدة الوحيدة في هذا السياق.

الرنين المغناطيسي MRI: و هو المفضل لنفي النقائل دماغية.

ومضان العظام: لنفي وجود نقائل عظمية خاصة في الحالات المتقدمة أو بوجود آلام عظمية.

التصوير بالإصدار البوزيتروني المحثوثPET-SCAN[38]:

يمكن لهذه التقنية كشف الآفات بين 5-8 ملم. كما يعتبر استقصاءاً نوعياً لتقييم العقد اللمفية المنصفية والنقائل البعيدة، ويفضل مشاركته مع الطبقي المحوري للمنصف للحصول على تقييم تشريحي ووظيفي للآفات المشتبهة، وله أهمية كبيرة في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا حيث أضبح من المعايير الأساسية في المتابعة، بالإضافة إلى أن له قيمة إنذارية مستقلة في هذه الأورام.

تظهر النتائج الإيجابية الكاذبة في أغلب الأحيان بسبب وجود مرض التهابي سليم (إنتان) مثل الخراجات والورم الحبيبي الفعال بالإضافة إلى حالات نقص الأكسجة كتلك الموجودة بعد العلاج الشعاعي[39]،أما النتائج السلبية الكاذبة فتظهر في الأورام ذات الاستقلاب المنخفض للغلوكوز مثل الكارسينوما القصبية السنخية والكارسينوئيد وفي الأورام الصغيرة.

الفحص الخلوي للقشع[40]:

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

الرشف بالإبرة الدقيقة FNA[41]:

يمكن استخدام الخزعة الموجهة بالطبقي عبر جدار الصدر باستخدام الـ FNA للمواقع سهلة الوصول في الرئة والمنصف والبطن وخلف البريتوان، كما تعتبر من أهم التطبيقات في تقييم ضخامة العقد اللمفاوية المنصفية خصوصاً في المستويات (2-3-4-7-10).

بالرغم من النوعية العالية التي تبلغ 96-100% إلا أن حساسيتها منخفضة 14-50%، لذلك فإن النتائج السلبية الكاذبة تتطلب تأكيد جراحي حاسم.

تنظير القصبات بالألياف البصرية[42]:

يبقى من الاختبارات البسيطة مع نوعية يمكن أن تقترب من 100% لكن حساسيته فقط 10-15%. يمكن أن نصل لدقة بالتشخيص تصل لـ 90% في الآفات التي يمكن أن ترى بواسطة تنظير القصبات، وهو يمكّن من رؤية الشجرة الرغامية القصبية حتى الأقسام الثانية أوالثالثة منها، وأيضاً يمكّن من الحصول على عينة نسيجية من الآفات الموجودة، في الآفات المركزية يمكن رفع النتائج التشخيصية لأكثر من 90% باستخدام الغسيل والمسح بالفرشاة (Washing-Brushing) المترافق مع خزعة باستخدام الـ FNA. أما في الآفات المحيطية التي

لا ترى بواسطة تنظير القصبات يمكن أن تقارب بواسطة الدراسات الخلوية للمسحة والغسيل القصبي الحويصلي الرئوي اللذان يعطيان نتائج تشخيصية في 50–60% من المرضى[43].

تنظير المنصف[44،45]:

يبقى الوسيلة الأكثر دقة خاصة في تقييم العقد اللمفاوية العلوية والمتوسطة وحول الرغامى وتحت التفرع الرغامي، حيث يمكن من تقييم العقد التي تبدو سليمة (<1سم) بالوسائل التشخيصية الشعاعية بينما تكون مصابة مجهرياً، أو نفي إصابة العقد التي تبدو بالتصوير الشعاعي متضخمة ضخامة ارتكاسية أو مفرطة التصنع دون وجود خلايا خبيثة.

بزل الجنب:

يغير وجود انصباب الجنب الخبيث من مرحلة الورم[46]، لذلك في حال عدم وجود أي دليل على وجود نقائل بعيدة فإنه في حال وجود انصباب جنب يجب استقصاؤه بالبزل، وفي حال تعذر إجراء البزل يجب استقصاؤه بتنظير الجنب حيث أن كل انصباب يعد خبيثاً إلا إذا تحقق به كل مما يلي[47]:

1. سلبية الخلايا الشاذة بسائل البزل لثلاث فحوص متكررة على الأقل.
2. السائل غير مدمى.
3. السائل غير نتحي.

<u>التصنيف المرحلي لسرطان الرئة[48]:</u>

يتم تصنيفه وفق المنظومة TNM (T= Tumor, N= Node, M= Metastases) وللتقييم المرحلي الدور الأساسي في تحديد علاج وإنذارسرطان الرئة غير صغير الخلايا.

يظهر الجدول (3) هذا التصنيف حيث تم تطويره من قبل الرابطة الدولية لدراسة أورام الرئة (IASLC) واعتمد من قبل اللجنة المشتركة الأمريكية للأورام (AJCC) في إصدارها السابع لتصنيف أورام الرئة لعام 2010 و قد نشر الإصدار الثامن و سوف يبدأ العمل به في كانون الثاني من العام 2018 [49]:

– جدول (2) – يبين تصنيف أورام الرئة حسب الإصدار السابع ل AJCC

T (الورم البدئي)	
T_x	لا يمكن تقييم الورم البدئيأو أن الورم تم استقصاؤه من خلال تواجد الخلايا الخبيثة بالقشع أو الغسالة القصبية ولكنه لا يشاهد على التصوير الشعاعي أو التنظير القصبي.

T_0	لا دليل على وجود ورم.
T_{is}	كارسينوما لابدة (في الموضع)
T_1	الورم≤3سمبقطره الأعظمي، محاط بنسيج رئوي أو بالجنب الحشوية دون غزو أبعد من القصبات الفصية (وليس الرئيسية) بتنظير القصبات.* T_{1a} الورم بقطر أعظمي ≤2سم T_{1b} الورم بقطر أعظمي >2سم ولكنه ≤3سم
T_2	الورم الذي يحقق أي من الصفات التالية بالنسبة للحجم والامتداد: الورم بقطر أعظمي >3سم ولكنه ≤7سم الورم يغزو القصبة الرئيسية ولكنه يبعد عن التفرع الرغامي 2سم أو أكثر. الورم يغزو الجنب الحشوية. الورم يترافق مع انخماص أو انسداد رئوي يمتد حتى السرة الرئوية ولكنه لا يشمل كامل الرئة T_{2a} الورم بقطره الأعظمي >3سم ولكنه ≤5سم T_{2b} الورم بقطره الأعظمي >5سم ولكنه ≤7سم
T_3	الورم الذي يحقق أي من الصفات التالية بالنسبة للحجم والامتداد: الورم بقطره الأعظمي >7سم. الورم الذي يغزو إحدى البنى التالية: الجنب الجدارية، جدار الصدر (ويتضمن ذلك أورام الثلم العلوي)، الحجاب الحاجز، العصب الحجابي، الجنب المنصفية، التامور الجداري أو يصيب القصبة الرئيسية على بعد<2سم من التفرع الرغامي ولكن دون إصابته. الورم الذي يترافق مع انخماص أو انسداد يشمل كامل الرئة. وجود عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في نفس الفص الرئوي.
T_4	الورم بأي حجم يصيب إحدى البنى التالية: المنصف، القلب، الأوعية الدموية الكبيرة، الرغامى، العصب الحنجري الراجع، المري، جسم الفقرات والتفرع الرغامي.

	وجود عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في فص مختلف في نفس الرئة المصابة.
N (العقد الناحية)	
N_x	لا يمكن تقييم حالة العقد
N_o	عقد سليمة
N_1	عقد حول القصبات في الجهة الموافقة و/أو عقد سرية موافقة حتى لو كانت الإصابة بالغزو المباشر من الورم البدئي
N_2	عقد منصفية موافقة و/أو عقد تحت التفرع الرغامي
N_3	عقد منصفية مقابلة أو سرية مقابلة أو أخمعية موافقة أو مقابلة أو عقد فوق ترقوية موافقة أو مقابلة
M	**النقائل البعيدة** ⟸
M_o	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة M_{1a}– عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في الجهة المقابلة وجود انصباب جنبي أو تاموري خبيث.** M_{1b} – نقائل بعيدة

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

** معظم حالات انصباب الجنب (والتامور) في أورام الرئة تكون ناجمة عن الورم، ولكن عند مجموعة قليلة من المرضى يكون الفحص الخلوي لسائل الجنب (أو لسائل التامور) سلبي الخلايا الشاذة في عدة فحوصات، وكما يكون السائل غير مدمى وغير نتحي. هذا الأمر يملي كون الانصباب ليس له علاقة بالورم ونتيجة لذلك يجب أن يستبعد الانصباب هنا كمعيار للتصنيف ويندرج المريض هنا تحت زمرة M_0.

التصنيف المرحلي:

– جدول (3) – يبين التصنيف المرحلي لسرطان الرئة

المرحلة	T_x	N_o	M_o
Stage 0	T_{is}	N_o	M_o
Stage IA	T_1	N_o	M_o
Stage IB	T_{2a}	N_o	M_o
Stage IIA	T_{2b}	N_o	M_o
	T_1	N_1	M_o
	T_{2a}	N_1	M_o
Stage IIB	T_{2b}	N_1	M_o
	T_3	N_o	M_o
Stage IIIA	T_{1-2}	N_2	M_o
	T_3	N_{1-2}	M_o
	T_4	N_{0-1}	M_o
Stage IIIB	T_{1-2}	N_3	M_o
	T_3	N_3	M_o
	T_4	N_{2-3}	M0
Stage IV	Any T	Any N	M_{1a}
	Any T	Any N	M_{1b}

جدول (4) : الفروقات بين الإصدارين 7 و 8 حسب ال AJCC

Descriptor	**7th Edition T/N/M**	**8th Edition T/N/M**
T component		
0 cm (pure lepidic adenocarcinoma ≤3 cm in total size)	T1a if ≤2 cm; T1b if >2–3 cm	Tis (AIS)
≤0.5 cm invasive size (lepidic predominant adenocarcinoma ≤3 cm total size)	T1a if ≤2 cm; T1b if >2–3 cm	T1mi
≤1 cm	T1a	T1a
>1–2 cm	T1a	T1b
>2–3 cm	T1b	T1c
>3–4 cm	T2a	T2a
>4–5 cm	T2a	T2b
>5–7 cm	T2b	T3
>7 cm	T3	T4
Bronchus <2 cm from carina	T3	T2
Total atelectasis/pneumonitis	T3	T2
Invasion of diaphragm	T3	T4
Invasion of mediastinal pleura	T3	–
N component		
No assessment, no involvement, or involvement of regional lymph nodes	NX, N0, N1, N2, N3	No change
M component		
Metastasis within the thoracic cavity	M1a	M1a
Single extrathoracic metastasis	M1b	M1b
Multiple extrathoracic metastasis	M1b	M1c

المبادئ الأساسية في العلاج الكيميائي والشعاعي لسرطان الرئة المتقدم والانتقالي:[50]

1-في المراحل المتقدمة موضعياً و غير القابلة للجراحة (المرحلة IIIb): يقسم المرضى المصنفين ضمن المرحلة IIIb إلى قسمين:

1) T4 N2-3.
2) T1-3 N3

تعتبر الجراحة غير مستبطة في هاتين الحالتين بعد تأكيد حالة العقد بالخزعة أو الـ PET، و تعتبر المعالجة المتزامنة الشعاعية مع الكيميائية يتلوها شوطين من العلاج الكيميائي هي السبيل العلاجي الأمثل.

و حاليا تم إضافة **Durvalumab** (the anti-programmed death ligand 1 antibody) 10 ملغ كل أسبوعين لمدة 12 شهر في حال عدم وجود تطور بعد شوطين أو أكثر من العلاج و الحالة العامة (0-1). فلقد تبين أن الزمن اللازم لتطور المرض كان 16.8 شهرا مقابل 5.6 عند المرضى الذين لم يتلقوه الدواء[51].

-أهم بروتوكلات العلاج الشعاعي الكيماوي المتزامن:

Cisplatin 50 mg/m2 on days 1, 8, 29, and 36; etoposide 50 mg/m2 days 1–5; concurrent thoracic RT

Cisplatin 100 mg/m2 days 1 and 29; vinblastine 5 mg/m2/weekly **x** 5 concurrent thoracic RT

Carboplatin AUC 5 on day 1, pemetrexed 500 mg/m2 on day 1 every 21 (days) for 4 cycles; concurrent thoracic RT (nonsquamous)

Cisplatin 75 mg/m2 on day 1, pemetrexed 500 mg/m2 on day 1 every 21 days) for 3 cycles; concurrent thoracic RT (nonsquamous) ±additional 4 cycles of pemetrexed 500 mg/m2

Paclitaxel 45–50 mg/m2 weekly; carboplatin AUC 2, concurrent thoracic RT ± additional 2 cycles of paclitaxel 200 mg/m2 and carboplatin AUC 6

Consolidation Therapy :

Durvalumab 10 mg/kg IV every 2 weeks for up to 12 monthsh

2-ورم الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة النقائلية IV:

تعتبر المعالجة الهدفية الخط الأول حاليا لدى المرضى النقائليين . لذلك يستطب إجراء الاختبارات الجزيئية التالية في حال كان النمط النسيجي غير شائك الخلايا (EGFR mutation /ALK /ROS1/ BRAF/ PD-L1/)[52,53,54,55,56,57] كما تؤكد توصيات ال NCCN حاليا على إجراء ملف جزيئي كامل (broad molecular profiling) لاكتشاف تغيرات جينية أخرى مثل[58,59]:

(High-level MET amplification or MET exon skipping mutation 14/ RET rearrangements/ HER2)

أما في حال كان النمط النسيجي شائك الخلايا فيستطب إجراء (EGFR mutation /ALK) في حال كان المريض غير مدخن أو الخزعة صغيرة أو النمط النسيجي مختلط. كما يستطب إجراء باقي الاختبارات الجزيئية و PD-L1. و يتم تقييم الاستجابة باجراء الطبقي المحوري مع أو بدون حقن كل (6-12) أسبوع أثناء العلاج.

<u>الأدوية الهدفية:</u>

Sensitizing EGFR Mutation	First-line therapy Afatinib Erlotinib Gefitinib Osimertinib Subsequent therapy Osimertinib
ALK Rearrangement	First-line therapy Alectinib Ceritinib Crizotinib Subsequent therapy Alectinib Brigatinib Ceritinib

ROS1 Rearrangement	First-line therapy Ceritinib Crizotinib
BRAF V600E Mutation	First-line therapy Dabrafenib/trametinib Subsequent therapy Dabrafenib/trametinib
PD-L1 Expression	First-line therapy Pembrolizumab Subsequent therapy Atezolizumab Nivolumab Pembrolizumab
High-level MET amplification or MET exon 14 skipping mutation	Crizotinib
RET rearrangements	Cabozantinib Vandetanib
HER2 mutations	Ado-trastuzumab emtansine9

أما في حال كانت الاختبارات سلبية و ال PD-L1>50% نلجأ للعلاج الكيماوي أما المعالجة الشعاعية فتعتبر تلطيفية. وتقوم المعالجة الكيميائية على دوائين أحداهما هو أحد أملاح البلاتين (سيسبلاتين أو كاربوبلاتين) الذي تبين أنه يطيل البقيا ويحسن ضبط الأعراض كما يحسن نوعية الحياة[60]. والثاني أحد أدوية الجيل الثالث (فينورلبين، جمسيتابين، باكليتاكسيل، دوسيتاكسيل والبيميتريكسد) حيث أن هذه المشاركة حسنت البقيا الكلية 25-35% وأطالت الزمن للنكس إلى (4- 6) أشهر. ومتوسط البقيا (8-10) أشهر، و البقيا لمدة سنة (30- 40 %)، و البقيا سنتين (10- 15%)[61]. و يتم اختيار البروتوكول العلاجي المناسب استناداً لعدة عوامل هي حالة المريض العامة الـ PS والسمية الدوائية لكل من الأدوية.

في حال عدم حدوث استجابة لا حاجة لإعطاء أكثر من أربعة أشواط علاجية، بينما يمكن المتابعة حتى ستة أشواط في حال حدوث استجابة جزئية أو تامة، و لا يوجد مايثبت أن إعطاء أكثر من ستة أشواط يفيد في تحسين البقيا الإجمالية إلا قليلاً بينما قد يفيد في إطالة الفترة الحرة من المرض لكن عدداً كبيراً من المرضى لن يتحمل الآثار الجانبية، أما عند حدوث استجابة جزئية أو ثبات الآفة فمن المبرر إعطاء جرعات صيانة باستخدام البيميتريكساید أو الأفاستين أو سويا أو الجمسايتبين(Category 2B) في حال كان النمط النسيجي أدينوكارسينوما بعد إنهاء الـ 6 أشواط [62,63,64] . و تم حذف الإريلوتنيب من التوصيات في المعالجة الداعمة لدى المرضى الذين (لديهم نمط غير شائك الخلايا و الحالة العامة 0–2 و ليس لديهم طفرة EGFR) حسب نتائج دراسة IUNO[65] .أما في حال كان النمط النسيجي شائك الخلايا فيمكن إعطاء الجمسايتبين أو الدوسيتاكسل (Category 2B) [64].

في حال المرضى>70 سنة مع حالة عامة متدنية (PS>2) يمكن المعالجة بدواء وحيد من أدوية الجيل الثالث: gemcitabin,Venorelbin,Paclitaxel أو إعطاء المعالجات الهدفية، حيث أنها أدت لنتائج أفضل من الناحية التلطيفية مقارنة بإعطاء المعالجةالداعمة فقط[66].

<u>الأشواط العلاجية لدى المرضى النقائليين:</u>

<u>للنمط الغدي:</u>

<u>Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 0–1)</u>	**<u>Adenocarcinoma, Large Cell, NSCLC NOS (PS 2)</u>**
• **Bevacizumab/carboplatin/paclitaxel** • **Bevacizumab/carboplatin/pemetrexed** • **Bevacizumab/cisplatin/pemetrexed** • **Carboplatin/albumin–bound paclitaxel** • **Carboplatin/docetaxel** • **Carboplatin/etoposide** • **Carboplatin/gemcitabine** • **Carboplatin/paclitaxel** • **Carboplatin/pemetrexed** • **Cisplatin/docetaxel** • **Cisplatin/etoposide** • **Cisplatin/gemcitabine** • **Cisplatin/paclitaxel** • **Cisplatin/pemetrexed** • **Gemcitabine/docetaxel** • **Gemcitabine/vinorelbine** **Pembrolizumab/carboplatin/pemetrexed**	• **Albumin–bound paclitaxel** • **Carboplatin/albumin–bound paclitaxel** • **Carboplatin/docetaxel** • **Carboplatin/etoposide** • **Carboplatin/gemcitabine** • **Carboplatin/paclitaxel** • **Carboplatin/pemetrexed** • **Docetaxel** • **Gemcitabine** • **Gemcitabine/docetaxel** • **Gemcitabine/vinorelbine** • **Paclitaxel** • **Pemetrexed**

<u>للنمط شائك الخلايا:</u>

Squamous Cell Carcinoma (PS 0–1)	Squamous Cell Carcinoma (PS 2)
• Carboplatin/albumin–bound paclitaxel • Carboplatin/docetaxel • Carboplatin/gemcitabine • Carboplatin/paclitaxel • Cisplatin/docetaxel • Cisplatin/etoposide • Cisplatin/gemcitabine • Cisplatin/paclitaxel • Gemcitabine/docetaxel Gemcitabine/vinorelbine	• Albumin–bound paclitaxel • Carboplatin/albumin–bound paclitaxel • Carboplatin/docetaxel • Carboplatin/etoposide • Carboplatin/gemcitabine • Carboplatin/paclitaxel • Docetaxel • Gemcitabine • Gemcitabine/docetaxel • Gemcitabine/vinorelbine • Paclitaxel

<u>الإنذار والبقيا في سرطان الرئة:</u>[67]

جدول (5) البقيا الكلية لـ 5 سنوات (%)

الإنذار: البقيا الكلية لـ 5 سنوات (%)							
المرحلة	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
سريرياً	50	36	25	19	7	2	2
نسيجياً	73	58	46	36	24	9	–

❖ ***<u>تتدخل مجموعة من العوامل في الإنذار من أهمها:</u>***

1–العمر: المرضى ذوي الأعمار المتقدمة غالباً ما يكونون ذوي حالة عامة سيئة، وفي معظم الأحيان لديهم أمراضية مشاركة أخرى مما يستدعي إنقاص مقدارالجرعة الكيماوية (العمر أقل من 60 سنة يحمل إنذارا أفضل).

2–المرحلة: تعتبر المرحلة المشعر الإنذاري الأهم لسرطان الرئة. عادة المراحل الباكرة تحمل إنذاراً أفضل من المراحل المتقدمة[68].

3إصابة العقد اللمفية: إصابة العقد تدخل ضمن التصنيف المرحلي لسرطان الرئة، موقع العقد اللمفية المصابة لها تأثير على الإنذار والبقيا. بشكل عام، إصابة العقد بالمستوى N1 أفضل إنذاراً من N2،N3.[69]

4–الاستئصال الجراحي: الاستئصال التام لورم الرئة أفضل إنذاراً من الاستئصال غير التام.[70]

5-فقدان الوزن: يعتبر فقد الوزن لأكثر من 10% من وزن الجسم خلال ثلاثة أشهرقبل التشخيص من عوامل الإنذار السيئة.[71]

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

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

فرط التعبيرية في المورثات الورمية السائدة مثل (erb-b2, c-myc ,KRAS) تترافق مع إنذار سيء. [72]

أما وجود طفرة بمستقبل عامل النمو البشروي (EGFR) عند مرضى سرطان الرئة الغدي يحمل إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات التيروزينكيناز.[72]

بعض المرضى لديهم التحام بين ALK-EML4، هؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات الـ ALK.[73]

بعض المرضى لديهم طفرة BRAF V600E, هؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات الـ BRAF(Dabrafenib/trametinib).[74]

بعض المرضى لديهم تراتبية جين ROS-1, هؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات التيروزين كيناز (Crizotinib،Ceritinib).[75]

بعض المرضى لديهم فرط تعبيرية PDL-1 وهؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة المناعية ب الببروزيلوماب.[76]

بعض المرضى لديهم تراتبية جينRET, هؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات التيروزين كيناز (Cabozantinib ,Vandetanib).[77,78]

بعض المرضى لديهم تضخيم جين MET, هؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات التيروزين كيناز (Crizotinib).[79]

بعض المرضى لديهم طفرة HER2 ,هؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بالهرسيبتين أماستزين.[80]

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

9-الحالة العامة: العديد من الدراسات تعتبر الحالة العامة العامل الإنذاري والتنبؤي الأقوى. حيث أن الحالة العامة السيئة تترافق مع خطورة عالية لحدوث المضاعفات المتعلقة بالمعالجة.[81]

10-النقائل: وجود النقائل البعيدة تعتبر عامل إنذاري هام، من حيث العدد والموقع، تعتبر النقائل العظمية والكظرية أفضل إنذاراً من غيرها.[82]

11- الجنس: الإناث أفضل إنذار من الرجال. [83]

المسح:

جميع الجمعيات ,The NCCN, ACS, U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) American College of Chest Physicians, European Society for Medical Oncology (ESMO), and other organizations توصي باستخدام الطبقي المحوري بجرعة منخفضة(low-dose CT) لدى المرضى الذين يعانون من عوامل عالية الخطورة: المدخنين الحاليين أو السابقين مع قصة 30 سنة أو أكثر من التدخين (المدخن السابق توقف عن التدخين قبل 15 عاما) و العمر بين (55-74) و لا يوجد لديهم سرطان رئة. [84،85]

فلقد أظهرت الدراسات أنه خفض نسبة الوفيات لديهم بنسبة 20%.[86]

البقيا Survival :

الوقت الممتد من اليوم الأول من العلاج الكيماوي و حتى وفاة المريض لأي سبب كان.

الدراسة العملية

خلفية البحث العلمي:

أظهرت الإحصائيات المجراة في الولايات المتحدة الأمريكية في العام 2014 بأن سرطان الرئة يشكل 13.2% من مجموع السرطانات(1)، و يشكل 1.35 مليون حالة من 10.9 مليون حالة جديدة في الولايات المتحدة الأمريكية. و يحتل المركز الأول عند الذكور والثاني عندالإناث بعد سرطان الثدي(2)، كما و يشغل المركز الأول بين أسباب الوفيات السرطانية، (الذكور33% والإناث 28%)، و يقدر حدوث سرطان الرئة ب 222,500 حالة جديدة 155,870 وفاة خلال عام 2017 في الولايات المتحدة الأميريكية (3).

يتم تشخيص 65% من الحالات بشكل متأخر و في مراحل متقدمة و غير قابلة للإستئصال الجراحي ولا للشفاء و يكون العلاج هنا تلطيفي فقط. وما يزال الإنذار سيء جدا حيث تتراوح البقيا لخمس سنوات بعد الإستئصال الجراحي بين 15-25%(4).

أجريت دراستين إحصائيتين في مشفى البيروني الجامعي حول وبائيات سرطان الرئة عند المرضى الذين راجعوا المشفى للمرة الأولى في عامي 2008 و 2009 . حيث بلغ إجمالي عدد مرضى الأورام الذين راجعوا مشفى البيروني لأول مرة 9115 مريض، شكل مرضى سرطان الرئة نسبة 10,5% منهم للعام 2009 (6-5).

ويشكل سرطان الرئة غير صغير الخلايا 75-85%من حالات سرطان الرئة ، و أكثر من 65% منهم يراجعون بمرض متقدم أو نقيلي ويكون العلاج هنا تلطيفي غير شافي .

حاليا يعتبر العلاج الهدفي هو الخط الأول لدى المرضى النقائليين[52,53,54,55,56,57]. و في حال عدم تحمل العلاج الهدفي أو عدم وجود استطباب له نعتمد على المعالجة الكيميائية، وتبقى المعالجة الشعاعية للعلاج التلطيفي ويجب أن تقوم المعالجة الكيميائية على دوائين إحداهما هو احد أملاح البلاتين (سيسبلاتين أو كاربوبلاتين) والثاني أحد أدوية الجيل الثالث (فينوريلبين، جمسيتابين،باكليتاكسيل ، دوسيتاكسيل و البيميتريكسيد) و تلعب حالة المريض العامة الـ PS والسمية الدوائية لكل من الأدوية الدور الأساسي باختيار البروتوكول العلاجي المناسب (9-8).

حسب آخر تحديث للتصنيف المرحلي حسب AJCC تم تحديد مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة IIIb:في حال$T_4N_2M_0$، أو $T_{any}N_3M0$، أما المرحلة IVافهي $T_{any}N_{any}M_1$[48]، وهما الفئتان اللتان ستدرس عوامل الخطورة فيهما.

مبررات مشروع البحث:

الحاجة الملحة لوجود دراسة محلية في مشفى البيروني الجامعي تلقي المزيد من الضوء على العوامل الإنذارية لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا من المرحلة IIIB /IV من حيث (النمط النسيجي – المرحلة عند التشخيص–العمر–الجنس–التدخين–نقص الوزن أكثر من 5% خلال الأشهر الثلاثة السابقة للعلاج–مستوى الخضاب–عدد الأعضاء المصابة–الحالة الأدائية (performance status (PS) و معدل البقيا الكلية OSR و هذا يؤدي إلى تحسين المعارف عن المرض و العلاج، و بالتالي إلى تحسين طرائق تدبير هؤلاء المرضى وتحسين نوعية الحياة لديهم .

أهداف البحث:

الهدف الرئيسي : تحديد العلاقة بين العوامل الإنذارية(نقص الوزن أكثر من 5% خلال الأشهر الثلاثة السابقة للعلاج–مستوى الخضاب –الحالة الأدائية (performance status (PS) و معدل البقيا الكلية OSR .

الهدف الثانوي: تحديد العلاقة بين العوامل الإنذارية(النمط النسيجي – المرحلة عند التشخيص–العمر–الجنس–التدخين–عدد الأعضاء المصابة) و معدل **البقيا الكلية OSR .**

الفرضية البحثية:

من المفترض وجود ارتباط بين عوامل إنذارية لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا من المرحلة IIIB /IV من حيث (النمط النسيجي – المرحلة عند التشخيص–العمر–الجنس–التدخين–نقص الوزن أكثر من 5% خلال الأشهر الثلاثة السابقة للعلاج–مستوى الخضاب–عدد الأعضاء المصابة– الحالة الأدائية performance status (PS) و معدل البقيا الكلية OSR .

السؤال البحثي:

هل هناك ارتباط بين العوامل الإنذارية التالية(النمط النسيجي – المرحلة عند التشخيص–العمر–الجنس–التدخين–نقص الوزن أكثر من 5% خلال الأشهر الثلاثة السابقة للعلاج–مستوى الخضاب–عدد الأعضاء المصابة – الحالة الأدائية (performance status (PS) لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا من المرحلة IIIB /IV) و متوسط معدل البقيا OSR؟

تصميم البحث وطرائقه:

1- تعاريف عملية في الدراسة:

- **TNM**: نظام التقييم المرحلي لأورام الرئة غير صغير الخلايا.

- **ECOG:** تقييم الحالة العامة وفق منظمة الصحة العالمية
- **معايير recist:** تقييم استجابة الورم للعلاج الكيماوي وفق الجمعية الأميريكية.
- معدل **البقيا:** الوقت الممتد من اليوم الأول للعلاج الكيماوي و حتى تاريخ الوفاة لأي سبب كان.
- **التدخين:** مدخن حالي :(لازال يدخن حتى وقت التشخيص – أو اقلع خلال سنة من التشخيص).
  غير مدخن :< 100 سيجارة خلال فترة الحياة.
  مدخن سابق: متوقف عن التدخين قبل سنة من التشخيص.

2 – تصميم الدراسة :

نوع الدراسة : دراسة إحصائية راجعة (**retrospective study**).

3– مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي .

زمن الدراسة : **من بداية 4 \ 2016 حتى نهاية 4 \ 2017 أي 12 شهر**.

4– مجموعة الدراسة :

جميع المرضى المراجعين لمشفى البيروني الذين يحققون معايير الاشتمال وغير مستبعدبين بمعايير الاستبعاد ضمن الفترة الواقعة بين كانون الثاني 2013 و كانون الأول 2014.

<u>إجراءات الدراسة:</u>

- ❑ لدى قبول المريض في الدراسة تم تسجيل مايلي:

1. القصة سريرية شاملة.
2. نتيجة الطبقي محوري للصدر والبطن ومرنان دماغ (أو طبقي محوري متعدد الشرائح للدماغ مع الحقن) والاستقصاءات الشعاعية اللازمة الأخرى.
3. تعبئة المعلومات الشخصية والطبية بالاستمارة الخاصة بالدراسة (الملحق نهاية المخطط).

<u>مواد الدراسة:</u>

جميع التحاليل الدموية والاستقصاءات الشعاعية (طبقي محوري – مرنان – ومضان عظام –ايكو....) والتشريح المرضي المتوفرة في مشفى البيروني الجامعي.

حجم العينات وطريقة أخذ العينة:

جميع المرضى الذين حققوا معايير الاشتمال وغير مستبعدين بمعايير الاستبعاد و بلغ عددهم 217 مريضاً ومريضة.

معايير الاشتمال:

جميع المرضى المشخص لهم سرطان رئة غير صغير الخلايا الذين يحققون المعايير التالية:

1 –وجود إثبات نسيجي مؤكد.

2–التصنيف المرحلي :من المرحلة IIIb و المرحلة IV.

معايير الاستبعاد:

1. وجود خباثة مرضية أخرى.
2. عدم توفر المعلومات المطلوبة للدراسة كتاريخ التشخيص، تاريخ الوفاة، عدم تواصل المريض مع الطبيب .
3. وجود عوامل نفسية أو عائلية أو اجتماعية أو جغرافية تعيق المريض من الالتزام بمواعيد زيارة المستشفى.

خطة العمل:

1) تمت مراجعة أضابير المرضى حيث تم دراسة جميع مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعيا (IIIb) و الانتقالي والذين حققوا معايير الاشتمال بنفس الفترة الزمنية للدراسة حيث وجد لدينا 217 .

2) تم تعبئة المعلومات الشخصية والطبية بالاستمارة الخاصة بالدراسة .

3) تم تدوين نوع الاستقصاءات الشعاعية المجراة لكل مريضة لتحري أماكن النقائل (تصوير طبقي محوري، مرنان دماغ، ومضان عظام، إيكو بطن،PET/CT)

4) تم تقدير حالة المريض السريرية عند تشخيص النقائل تبعا لتصنيف (ECOG).

5) تم تدوين تاريخ تشخيص المرض، و تاريخ الوفاة رغم المعالجة من أجل حساب معدل البقيا الكلية.

7) أخيرا تم دراسة علاقة معدل البقيا الكلية مع مختلف العوامل المذكورة أعلاه .

محددات الدراسة :

1) أجريت الدراسة في مركز واحد، مع عدد نسبي قليل للمرضى.

2) لم يتم الأخذ بالحسبان العلاج الذي تلقاه المرضى سواء كيماوي أو شعاعي كيماوي متزامن أو هدفي.

القوانين والأساليب الإحصائية المستخدمة:

استخدمت الاحصاءات الوصفية لوصف خصائص المرضى و الورم، قمنا بحساب معدلات البقيا (بدون ترقي) لكل من مجموعات الدراسة باستخدام منحنيات البقيا لكابلان مايير وطبقنا اختبار(Log–Rank test) لتقييم الفروق في معدلات البقيا لكل عامل من العوامل المدروسة و استخدام نموذج كوكس للأخطار النسبية (Proportional Hazards Models–Cox) لتحديد العوامل المتعلقة بترقي المرض لدى المرضى.

الفروق عند عتبة الدلالة P–value أقل أو تساوي 0,05 اعتبرت هامة إحصائيا، تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي SPSS(version 22) وبإشراف اختصاصي مستقل بتحليل البيانات.

<u>النتائج:</u>

أولا: خصائص العينة المدروسة:

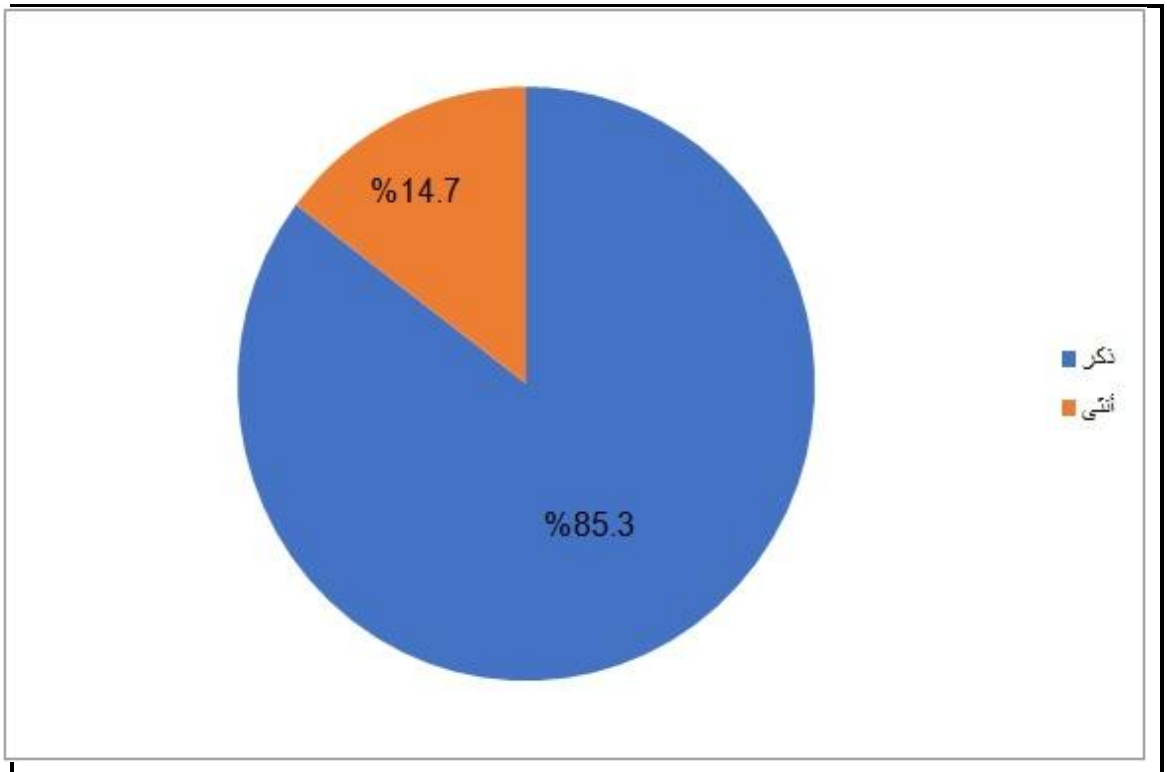
من أصل 365 مريضاً دخلوا مشفى البيروني مصابين بسرطان رئة من المرحلة IIIB وIV دخل الدراسة 217 مريضاً ومريضة حققوا معايير الاشتمال.

يظهر الجدول رقم 7 الخصائص الديموغرافية للمرضى المشاركين في الدراسة. نلاحظ من الجدول ما يلي:

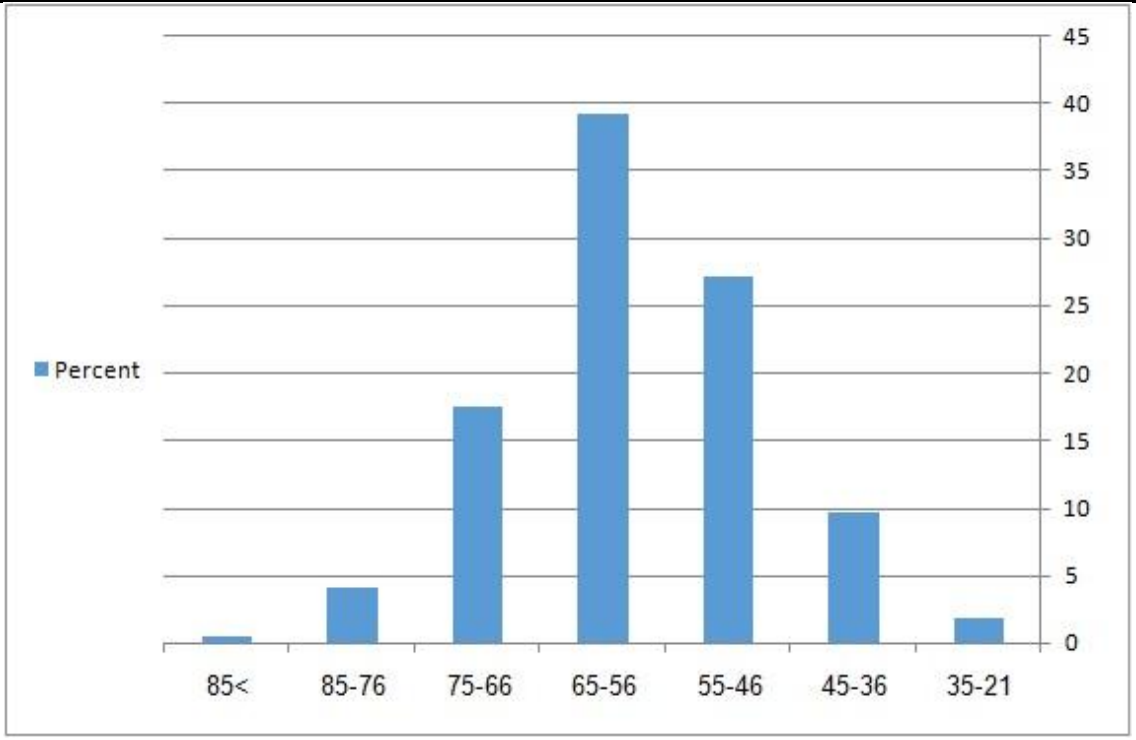
- معظم المرضى المشاركين في الدراسة كانوا من الذكور (85% تقريبا)، (الشكل رقم 8).
- معظم مرضى سرطان الرئة المدروسين (ما يقارب 80%) تراوحت أعمارهم بين 46 و75 سنة عند الاصابة بالسرطان (الشكل رقم 9).
- بلغت نسبة المدخنين 72.4% بين المرضى (الشكل رقم 10).

الجدول رقم 6: الخصائص الديموغرافية للمرضى المشاركين في الدراسة			
		التكرار	%
الجنس	اناث	32	14.75
	دكور	185	85.25

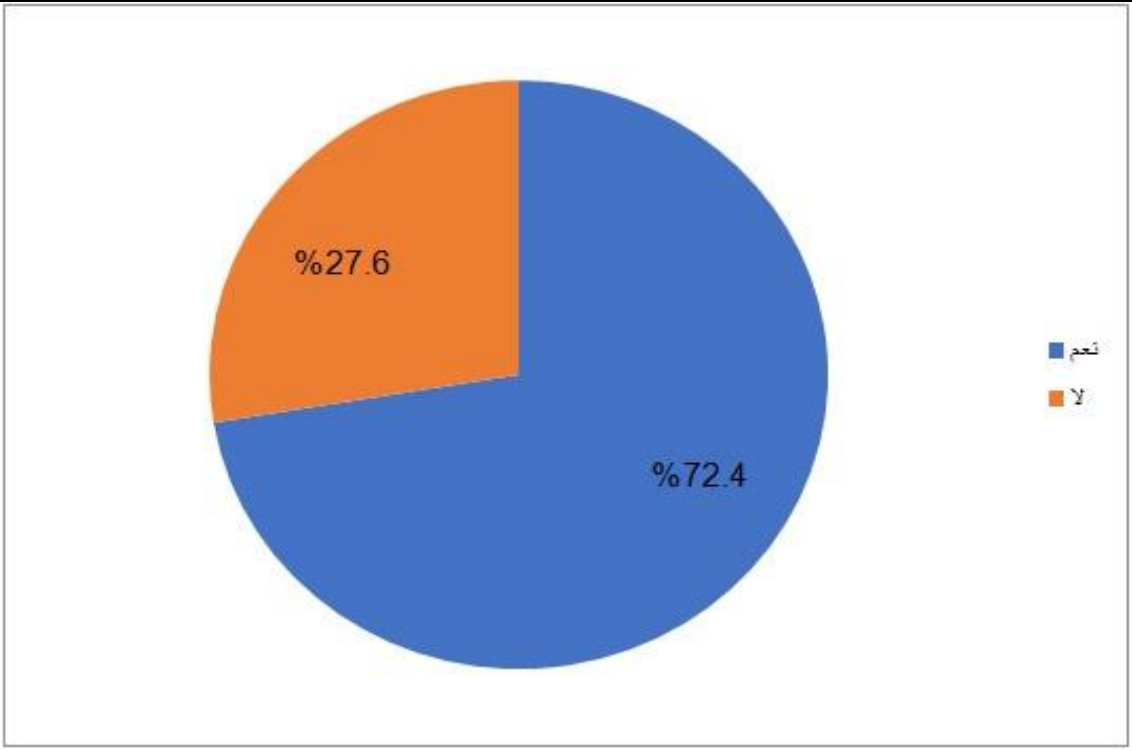
العمر عند الإصابة	35-21	4	1.8
	45-36	21	9.7
	55-46	59	27.2
	65-56	85	39.2
	75-66	38	17.5
	85-76	9	4.1
	85<	1	0.5
التدخين	لا	60	27.6
	نعم	157	72.4



الشكل رقم 9: توزع المرضى بحسب الجنس



الشكل رقم 10: توزع المرضى بحسب العمر عند الإصابة (سنة)

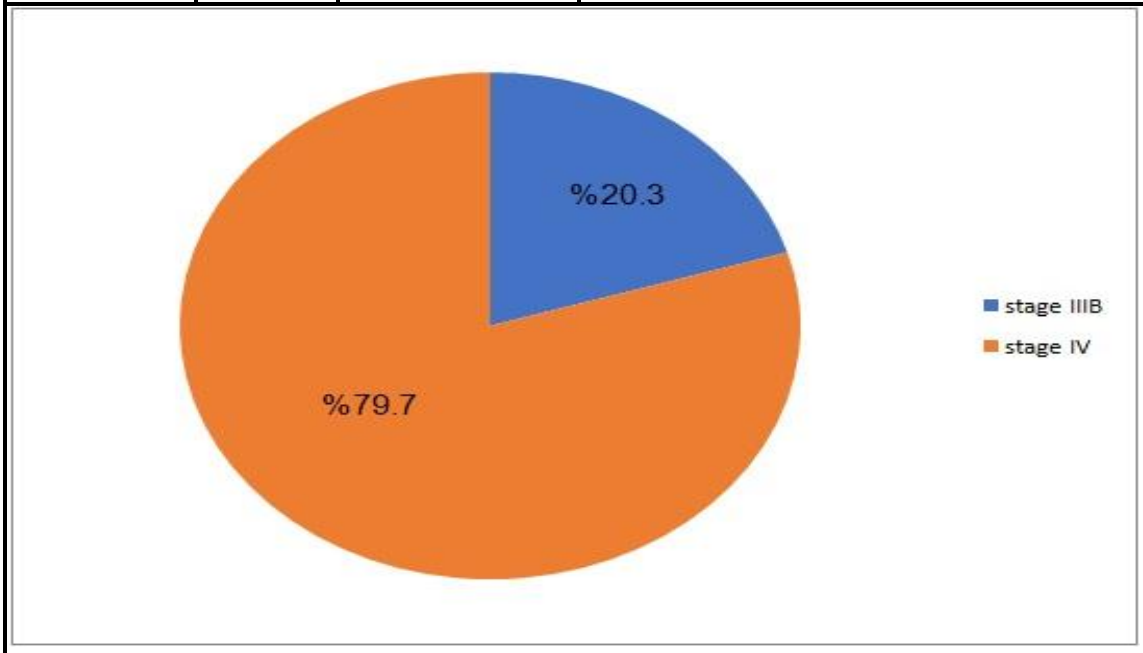


الشكل رقم 10: التدخين عن المرضى

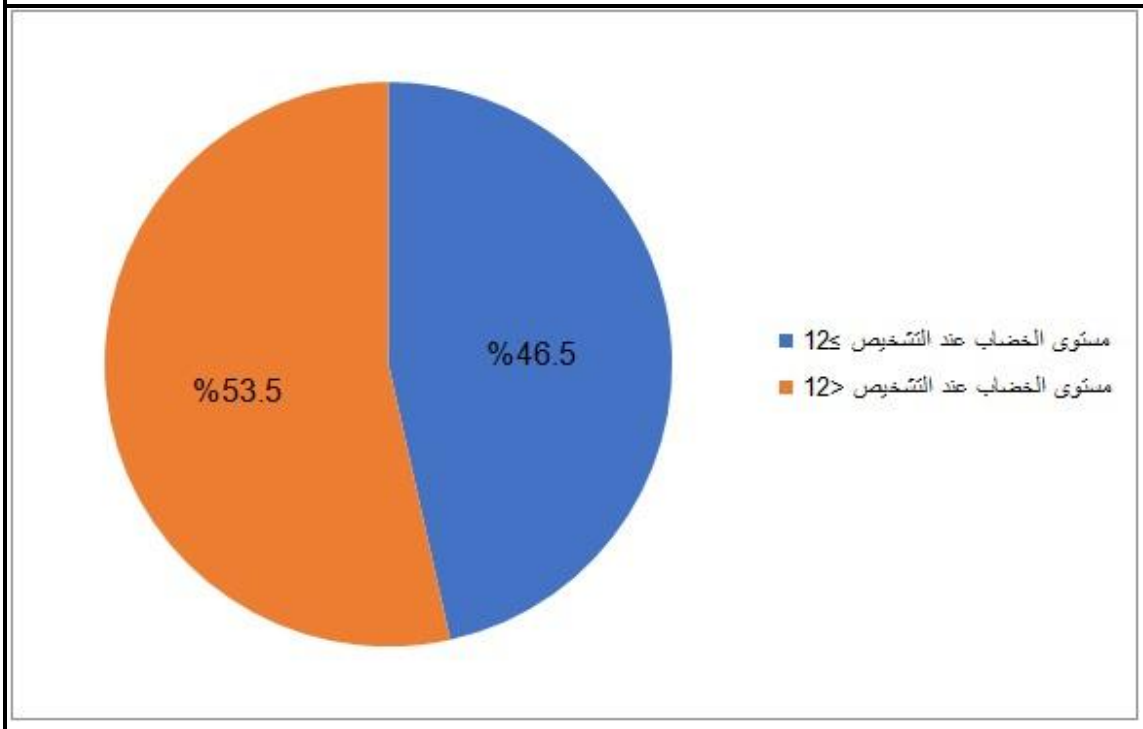
أما الجدول رقم 7 فيظهر خصائص سرطان الرئة.

الجدول رقم 7: خصائص سرطان الرئة			
		التكرار	%
T	1	7	3.57
	2	60	30.61
	3	62	31.63
	4	67	34.18
N	0	13	7.39
	1	17	9.66
	2	96	54.55
	3	50	28.41
M	0	45	20.74
	1	172	79.26
انتقالات جهازية	رئوية	60	34.88
	كبدية	25	14.53
	كظرية	21	12.21
	عظمية	53	30.81
	دماغية	13	7.55
مستوى الخضاب عند التشخيص	≤12	101	46.5
	>12	116	53.5
الحالة العامة	0	10	4.6
	1	85	39.17
	2	82	37.79
	3	31	14.3
	4	12	5.5
النمط النسيجي	adk	112	51.61
	scc	86	39.63
	large	9	4.15
	large/NE	2	0.92
	nsclc	6	2.76
	adk/scc	2	0.92

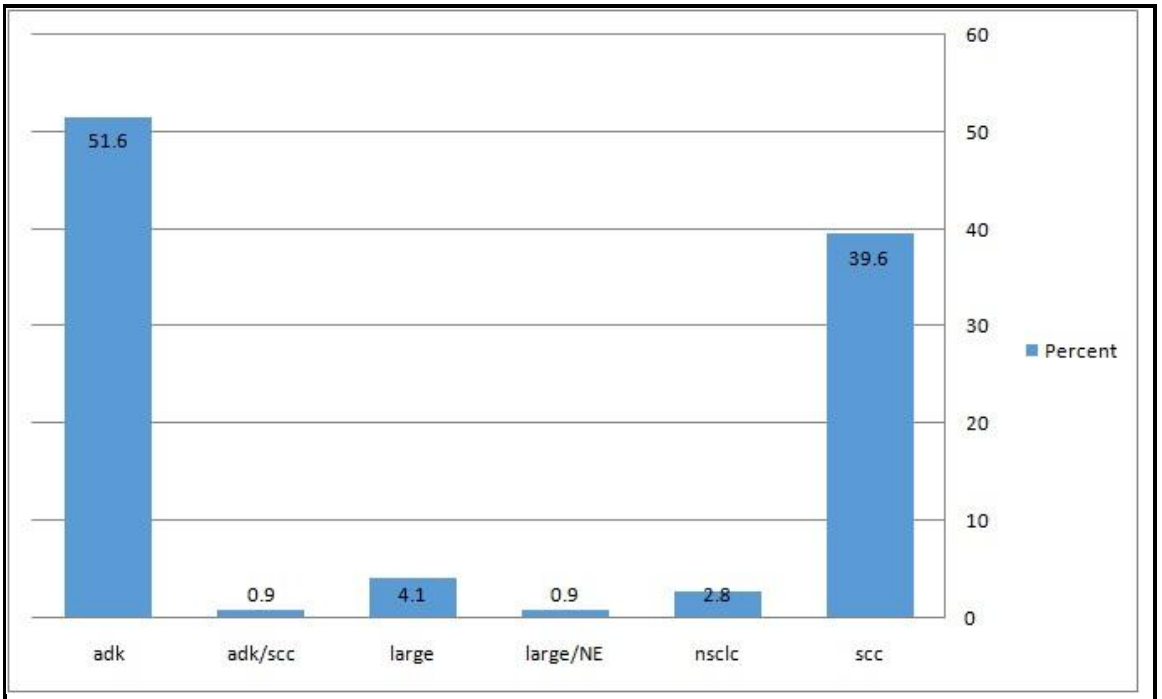
فقدان الوزن عند التشخيص	نعم	155	55.3
	لا	97	44.7
المرحلة	IIIB	45	20.74
	IV	172	79.26



الشكل رقم 12: توزع المرضى بحسب مرحلة الورم



الشكل رقم 13: توزع المرضى حسب مستوى الخضاب



الشكل رقم 14: النمط النسيجي للورم الرئوي عند مرضى الدراسة

بعد إجراء منحيات البقيا ل كابلان–مايير تم إجراء اختبار Long–Ranke لتقييم الفروق في معدلات البقيا تبعا للعوامل الإنذارية المدروسة، ويظهر الجدول رقم 9 العوامل المتعلقة بمعدل البقيا عند مرضى سرطان الرئة. نلاحظ من الجدول ما يلي:

- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين مستوى الخضاب و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية أقل من 0.0001).
- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائيا بين نقص الوزن و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية أقل من 0.0001).
- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائيا بين الحالة العامة و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية أقل من 0.0001).
- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائيا بين مرحلة الورم و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية أقل من 0.0001).
- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين عدد الأعضاء المصابة عند تشخيص سرطان الرئة و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية 0.03).
- لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين التدخين و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية 0.267).

- لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين الجنس و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية 0.551).
- لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين العمر و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية 0.751).
- لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين النمط النسيجي و معدل البقيا (درجة الأهمية الإحصائية 0.751).

ثانيا : وسطي معدل البقيا الكلية تبعا لمختلف العوامل الانذارية (الوسطي مقدر بالأشهر)

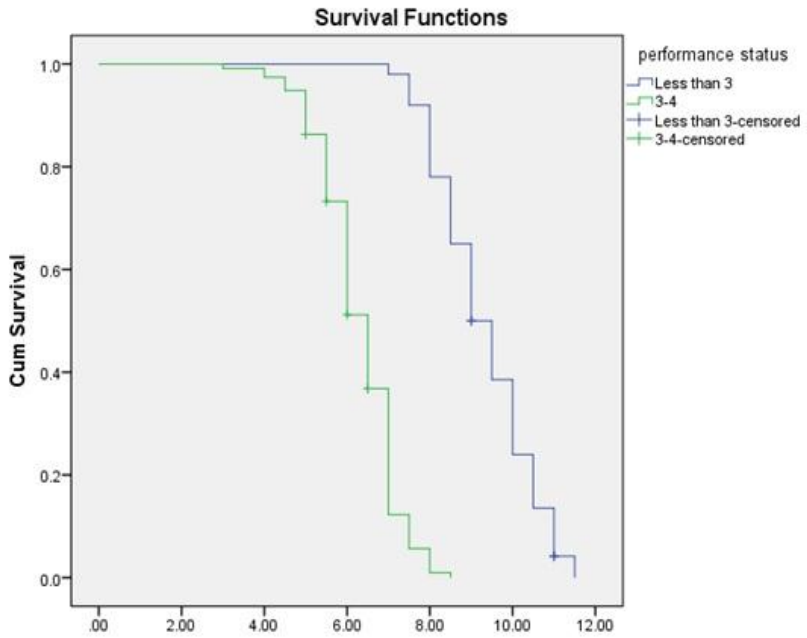
بلغ وسطي البقيا في مجمل العينة 7.9 شهر

الجدول (8) وسطي معدل البقيا الكلية (median OSR) تبعا لمختلف العوامل الانذارية مقدر بالأشهر:

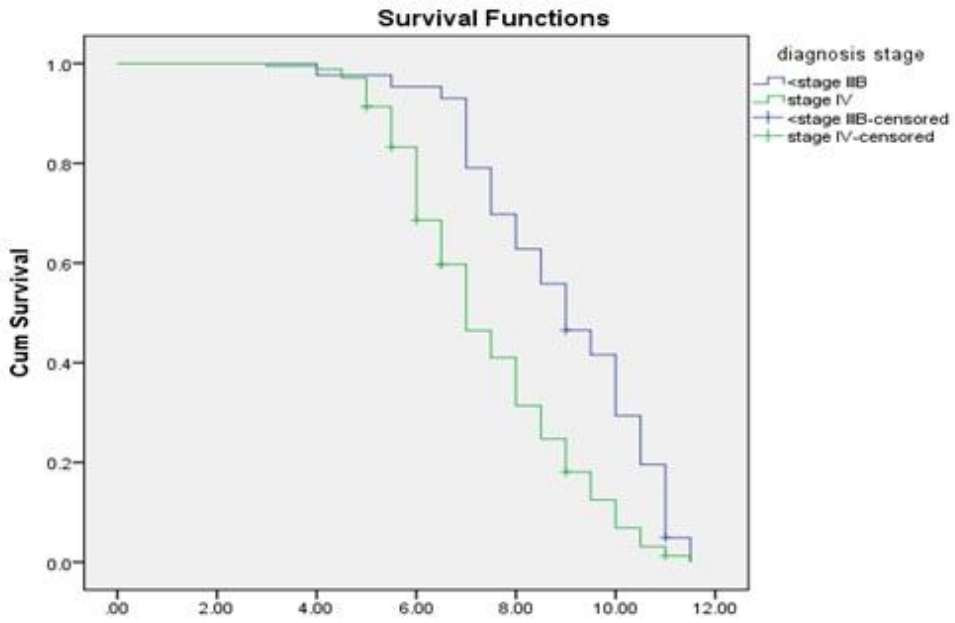
	وسطي(Q3-Q1)	P-value
الحالة السريرية*		0.0001>
0,1,2	9,3(8-10)	
3,4	6(5-7)	
العمر		0.734
60>	8(6-9)	
60≤	7.6(6-9)	
المرحلة		0.0001>
IIIB	10(7-10)	
IV	7.4(6-8)	
نفص الوزن		0.0001>
نعم	6,4(5-7)	
لا	9.3(8-10)	
مستوى الخضاب		0.0001>
12≤	9.2(5-7)	
12>	6.3(5-7)	

النمط النسيجي للورم		0.751
الغدي	(6-9)7.6	
أخرى	(6-9)7.8	
عدد الأعضاء المصابة		0.03
واحد	(6-9)8	
اثنان أو أكثر	(6-8)7.2	
الجنس		0.551
ذكور	(6-9)7.7	
إناث	(7-8)8	
التدخين		0.267
نعم	(6-9)7.6	
لا	(6-9)8.5	

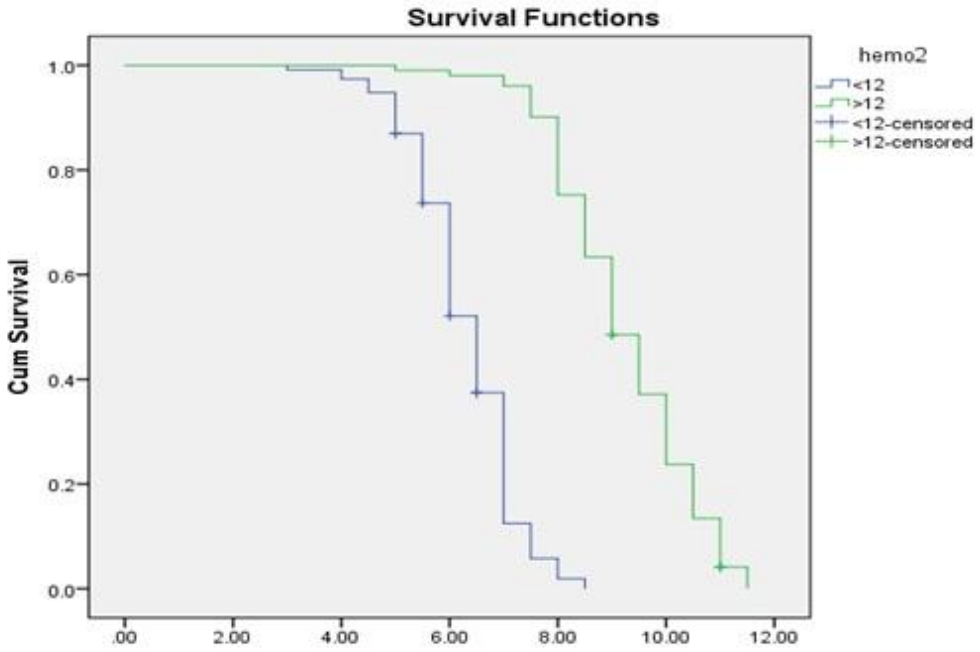
*تم تقييم الحالة السريرية حسب ECOG scale



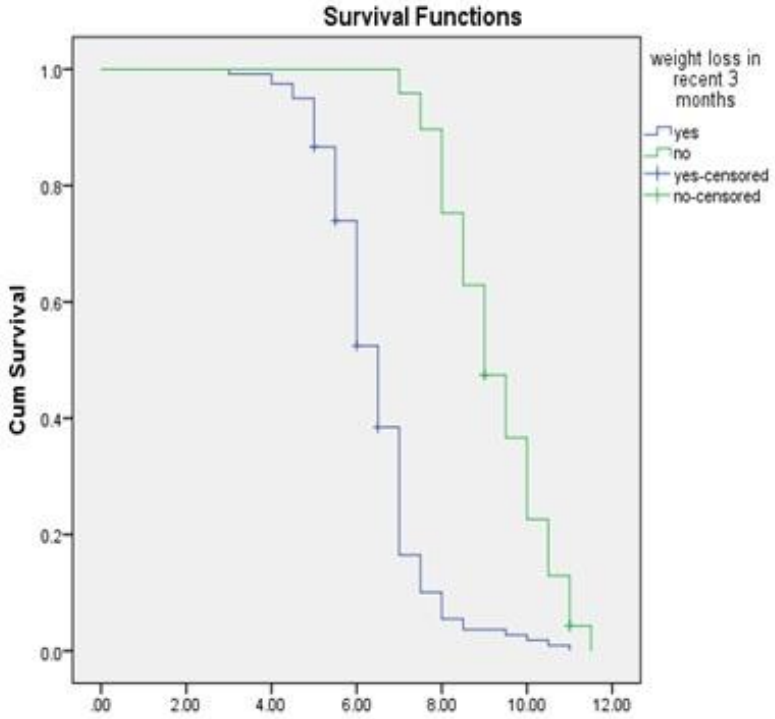
الشكل رقم (15) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan-Meier curve بحسب الحالة العامة للمريض(PS).



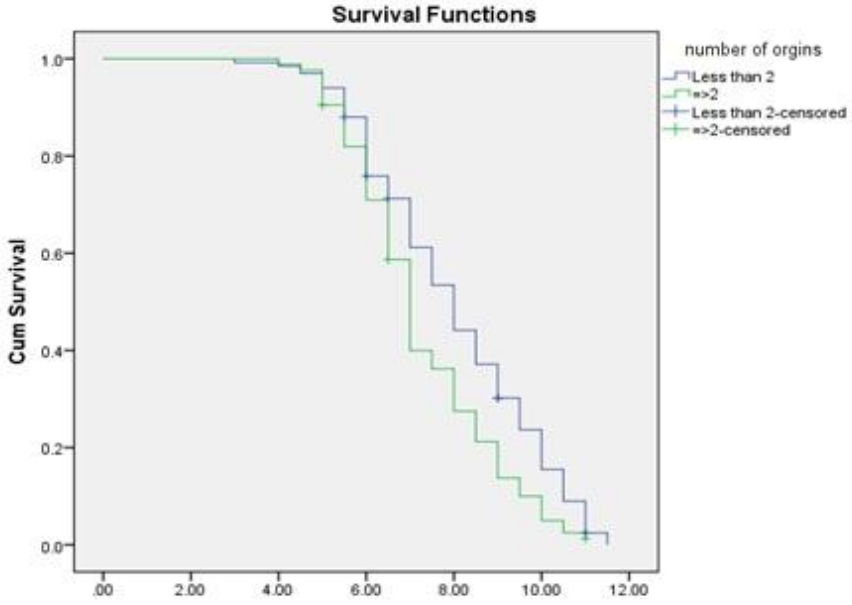
الشكل رقم (16) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan–Meier curve بحسب المرحلة عند التشخيص(Stage).



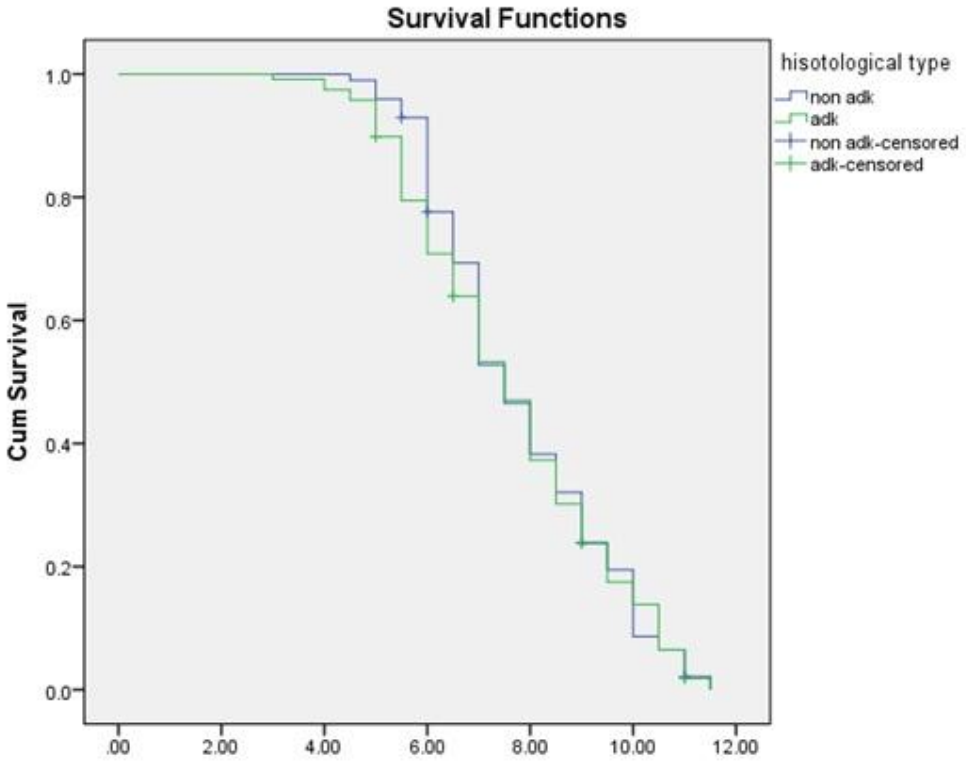
الشكل رقم (17) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan–Meier curve بحسب مستوى الخضاب عند التشخيص (Hb).



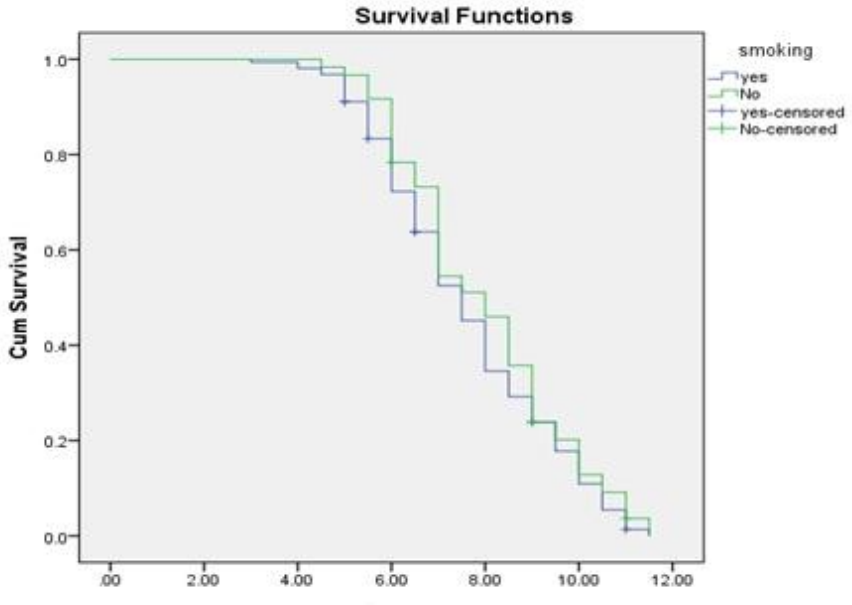
الشكل رقم (18) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan–Meier curve بحسب وجود نقص وزن قبل 3 أشهر من التشخيص.



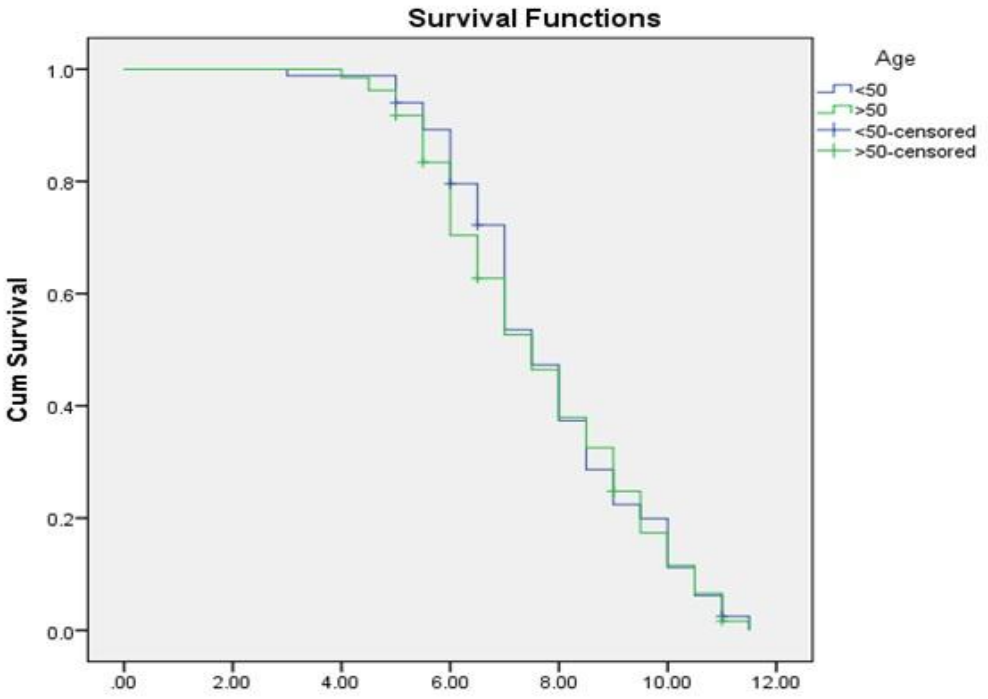
الشكل رقم (19) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan–Meier curve بحسب عدد الأعضاء المصابة عند التشخيص.



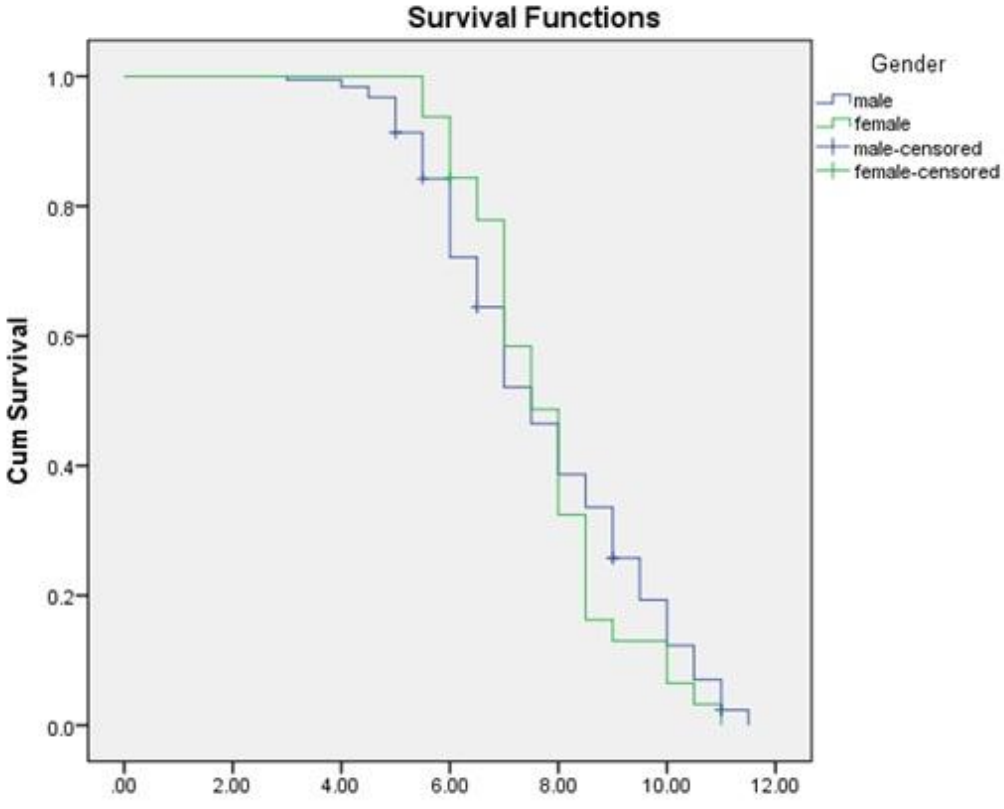
الشكل رقم (20) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan–Meier curve بحسب النمط النسيجي للورم(Histology).



الشكل رقم (21) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan–Meier curve بحسب وجود تدخين.



الشكل رقم (22) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan–Meier curve بحسب العمر.



الشكل رقم (23) منحنى البقيا بدون ترقي لكابلان مايير Kaplan–Meier curve بحسب الجنس.

ثالثا:عامل الخطورة لكل عامل انذاري له علاقة بمعدل البقيا الكلية:

الجدول رقم(9) يوضح عامل الخطورة لكل عامل انذاري

	عامل الخطورة HR (95% من مجال الثقة)	P-value
الحالة السريرية (4,3 مقابل 2,1,0)	0.190 (0.65-0.54)	0.007
العمر ≥60 بمقابل <60	0.379 (1.11-0.70)	0.715
مستوى الخضاب ≤12 مقابل >12	1.864 (5.327-0.652)	0.245
نفص الوزن نعم مقابل لا	1.660 (3.015-0.914)	0.0096
المرحلة IIIB مقابل IV	0.545 (0.788-0.377)	0.001

أظهر التحليل Cox regression أن كل من الحالة العامة و المرحلة و نقص الوزن عند الإصابة بسرطان الرئة لها علاقة مع معدل البقيا الكلي (OSR) أما باقي العناصر لم يكن لها تأثير.

المناقشة:

لا يزال يعتبر إنذار مرضى سرطان الرئة المتقدم سيئا. وقد بحثت سلسلة من الدراسات السابقة الخصائص الأساسية للمرضى كعوامل إنذارية و علاقتها بالبقيا بشكل عام في مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم، و لكن جمهرة المرضى في تصميم الدراسات والاستنتاجات المختلفة كانت في كثير من الأحيان غير متجانسة، مما يجعل القدرة لتقييم الإنذار ضمن العوامل المختلفة صعبة [87]. وقد أظهرت معظم التجارب الكبيرة المرحلة الثالثة متوسط البقيا الكلية من 8 إلى 10 أشهر[88]. في دراستنا كان معدل البقيا الكلية في مجمل العينة 7.9 شهر، و كما هو متوقع، كانت النتيجة لدينا أقل من متوسط البقيا الكلية التي تحققت مع استخدام الأدوية الجديدة والعلاجات الهدفية، والتي غير متوفرة على نطاق واسع في سوريا و غيرها من البلدان النامية. هذه الحقيقة، إلى جانب عدم توفر الاختبارات الجزيئية و القدرة على تحمل تكاليفها المرتفعة، جعل من المهم جدا بالنسبة لنا النظر في المتغيرات الإنذارية السريرية والمرضية، والتي قد تساعدنا في علاج مرضانا وتخصيص أفضل المصادر المتاحة لدينا.

تمت مقارنة دراستنا مع دراسة **Salah Abbasi and Ahmed Badheeb** [89]، التي أجريت في الأردن، ونشرت في 2011، و دراسة **Pirker** و زملائه في أوروبا و نشرت عام 2012[90]. وتمت المقارنة من حيث المرحلة، و عدد المرضى، وعوامل الخطورة المتعلقة بمتوسط البقيا الكلية المدروسة وفق دراستنا حيث أنه تنوعت عوامل الخطورة المدروسة في الدرسات المذكورة وفقاً للتحليل أحادي المتغير، وعوامل الخطورة وفقاً للتحليل متعدد المتغيرات.

جدول رقم 10: المقارنة من حيث عدد المرضى و المرحلة

	دراستنا	الدراسة الأردنية	دراسة **Pirker**
المرحلة	IIIB/IV	IIIB/IV	IIIB/IV
عدد المرضى	217	270	1125

من ناحية عوامل الخطورة وفقاً للتحليل أحادي المتغير:

جدول 11: مقارنة عوامل الخطورة وفقاً لتحليل Long-Ranke

	Median OSR (months)			p value		
	دراستنا	الأردنية	**Pirker**	دراستنا	الأردنية	**Pirker**
Sex(Female vs. male)	8/7.7	8.3/8.2	12.7/9.3	0.551	0,59	<0.001
Age (<60 vs. ≥60)	8/7.6	8.6/8	10.5/10	0.734	0.016	0.64

<0.001	0.79	0.267	26.9/18	8.1/8.5	7.6/8.5	Smoking (current vs. Never or former)
–	0.89	<0.001	–	8.3/8.2	6.4/9.3	Weight loss(Yes vs. no)
<0.001	0.31	0.751	12.4/8.8	8.1/8.4	7.6/7.8	Histology(Ade vs. others)
–	0.41	<0.001	–	8.1/10.2	9.2/6.3	Hb(≥12 vs. <12)
<0.001	0.68	0.03	12.4/8.1	8.2/8.7	8/7.2	Sites of metastasis(Single vs. Two or more)
<0.001	0.25	<0.001	12.5/5.9	8.7/8.3	9.3/6	PS(0,1,2 vs. 3,4)
0.19	0.075	<0.001	11.2/10.3	8.1/11.2	10/7.4	Stage(IIIB vs. IV)

نلاحظ من الجدول رقم(11) ما يلي:

1- من أهم العوامل الإنذارية التي تلعب دورا في تحديد معدل البقيا الكلية هي الحالة العامة للمريض عند التشخيص (p=<0.001)، وهذا ما يتوافق مع الدراسة الأوروبية(Pirker p=<0.001)، بينما لم يكن لها أهمية إحصائية بالدراسة الأردنية (p=0.25).

2- كذلك يعتبر نقص الوزن أكثر من 5% خلال 3 أشهر قبل التشخيص من أهم العوامل الإنذارية التي تلعب دورا في تحديد معدل البقيا الكلية(p=<0.001)، بينما لم يكن لها أهمية إحصائية بالدراسة الأردنية (p=0.89) و لم يدرس في دراسة Pirker .

3- كذلك يعتبر مستوى الخضاب من العوامل الإنذارية المهمة التي تلعب دورا في تحديد معدل البقيا الكلية(p=<0.001)، بينما لم يكن لها أهمية إحصائية بالدراسة الأردنية (p=0.41)، و لم يدرس هذا العامل في دراسة Pirker.

4- كذلك يعتبر عدد الأعضاء المصابة عند التشخيص من العوامل الإنذارية المهمة التي تلعب دورا في تحديد معدل البقيا الكلية(p=<0.001)، وهذا ما يتوافق مع دراسة Pirker (p=<0.001)، بينما لم يكن لها أهمية إحصائية بالدراسة الأردنية (p=0.68).

5- إن المرحلة عند التشخيص من العوامل الإنذارية المهمة التي تؤثر على معدل البقيا الكلية في دراستنا (p=<0.001)، بينما لم يكن له تأثير في الدراسة الأردنية (P=0.075) و دراسة Pirker (p=0.19).

6- إن عمر المريض عند التشخيص لم يؤثر على معدل البقيا الكلية في دراستنا (P=0,734)، و كذلك لم يكن له تأثير في دراسة Pirker (p=64)، بينما كان له أهمية إحصائية في الدراسة الأردنية (P=0.016).

7- إن جنس المريض لم يؤثر على معدل البقيا الكلية في دراستنا (P=0.551)، و كذلك لم يكن له تأثير في الدراسة الأردنية(P=0.59) و بينما كان له أهمية إحصائية في دراسة Pirker (p=<0.001).

8- إن النمط النسيجي للمريض عند التشخيص لم يؤثر على معدل البقيا الكلية في دراستنا (P=0.751)، و هذا ما يتوافق مع الدراسة الأردنية (P=0.367) بينما كان له أهمية في دراسة Pirker (p=<0.001).

9- إن التدخين لم يؤثر على معدل البقيا الكلية في دراستنا (P=0.267)، و كذلك لم يكن له تأثير في الدراسة الأردنية(P=0.79)، بينما كان له أهمية إحصائية في دراسة Pirker (p=<0.001).

بالنسبة للتحليل متعدد المتغيرات:

جدول 12: مقارنة عوامل الخطورة وفقاً لتحليل Cox regression

	HR			p value		
	دراستنا	الأردنية	**Pirker**	**دراستنا**	الأردنية	**Pirker**
Age (<60 vs. ≥60)	0.37	0.61	0.85	0.715	0.003	0.042
Weight loss(Yes vs. no)	1.66	–	–	0.0096	–	–
PS(0,1,2 vs. 3,4)	0.190	–	1.26	0.007	–	<0.001
Hb(≥12 vs. <12)	1.864	–	–	0.245	–	–
Stage(IIIB vs. IV)	0.545	–	–	0.001	–	–
Sex(Female vs. male)	–	–	0.84	–	–	0.046
metastasis(Single vs. Two or more)	–	–	1.31	–	–	<0.001

نلاحظ من الجدول رقم (12) ما يلي:

أكدت دراستنا أهمية كل من العوامل الإنذارية التالية:

الحالة العامة الجيدة (The HR=0.19(95% CI,0.652-0.65), p=0.007) و هذا يتوافق مع الدراسة الأوروبية (Pirker) و عدم وجود نقص الوزن (The HR=1.66(95% CI,0.914-3.015), p=0.0096) و عدم وجود نقائل عند التشخيص(The HR= 0.545(95% CI,0.377-0.788), p=0.001) ترتبط بتحسن النتائج، بينما لم تظهر أي قيمة إحصائية لباقي العناصر المدروسة.

بينما أثبتت دراسة Pirker و زملائه أن الحالة العامة الجيدة(p=<0.001)، الجنس الإنثوي(p=0.046)، عمر ≥ 65 عاما(p=0.042)، و عضو واحد مصاب (p=<0.001) ترتبط مع تحسن النتائج. بالإضافة إلى ذلك

أكدت الدراسة الأردنية أن العمر ≥ 65 (p=0.002)) يرتبط مع تحسن النتائج، بينما لم تظهر أي قيمة إحصائية لباقي العناصر المدروسة.

الخلاصة :

يشكل هذا التحليل الراجع لخصائص المرضى خط الأساس كمؤشرات إنذارية و علاقتها بالبقيا. وبالتالي فإن الدراسة تؤكد أن هذه الخصائص، بما في ذلك الحالة العامة، نقص الوزن، مستوى الخضاب، المرحلة عند التشخيص، عدد الأعضاء المصابة، تؤثر كعوامل إنذارية مستقلة مع معدل البقيا الكلية بشكل عام.

أما نتائج ال Cox تشير إلى أن معدل البقيا الكلية مرتبط بالحالة العامة للمريض، بالإضافة إلى نقص الوزن و المرحلة عند التشخيص. أما بقية العوامل فلم تلعب دورا كبيرا في تحديد معدل البقيا.

التوصيات:

- إجراء مراجعات منهجية ودراسات متعددة المراكز لدراسة حجم عينة أكبر و توصيف عوامل إنذارية أكثر لتحديد أهمية علاقتها في معدل البقيا الكلية عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بالمقارنة بالخطوط العلاجية.
- الأخذ بعين الاعتبار تصنيف المريض تبعا للعوامل المدروسة بشكل فردي لتحديد العوامل التي تؤثر على معدل البقيا لديه تمهيدا للبدء بالمعالجة.

ملحق رقم 1

التصنيف التشريحي / المجموعات الإنذارية TNM:

السرطانة الخفية	T_x	N_o	M_o
Stage O	T_{is}	N_o	M_o
Stage IA	T_1	N_o	M_o
Stage IB	T_{2a}	N_o	M_o
Stage IIA	T_{2b}	N_o	M_o
	T_1	N_1	M_o
	T_{2a}	N_1	M_o
Stage IIB	T_{2b}	N_1	M_o
	T_3	N_o	M_o
Stage IIIA	T_{1-2}	N_2	M_o
	T_3	N_{1-2}	M_o
	T_4	N_{0-1}	M_o
Stage IIIB	T_{1-2}	N_3	M_o
	T_3	N_3	M_o
	T_4	N_{2-3}	M0
Stage IV	Any T	Any N	M_{1a}
	Any T	Any N	M_{1b}

ملحق رقم 2

مقياس منظمة الصحة العالمية للحالة العامة (ECOG):

الدرجة	الحالة العامة
0	يعملبكاملطاقته،وقادرعلىالاستمرارفيأداءكلماقبلالمرضدونقيود.
1	لا يستطيع إجراء نشاطات مرهقة جسدياً، لكنه قادر على القيام بالأعمال الخفيفة وذات الطبيعة المستقرة، مثل الأعمال المنزلية الخفيفة وعمل المكتب.
2	قادر على الحركة وقادر على الاعتناء بنفسه،ولكنه غير قادر على القيام بنشاطات العمل في أغلب الساعات.
3	قادر على الاعتناء بنفسه بشكل محدد، مقيد بالفراش أو الكرسي أكثر من نصف ساعات المشي.
4	عاجز تماماً، لايستطيع حتى الاعتناء بنفسه، مقيد بالسرير.
5	ميت

ملحق رقم 3

استمارة البحث العلمي

البيانات الشخصية	
اسم المريض\ة :	**الجنس : ذكر □ أنثى □**
العمر وسنة الميلاد :	**العمل :**
رقم الإضبارة :	**المحافظة:**
مدخن: لا □ نعم □ : باكيت/سنة	**عدد الأعضاء المصابة: 1 □ 2 أو أكثر □**
القصة العائلية: لا □ نعم □	**وجود نقص وزن: لا □ نعم □**
مستوى الخضاب عند التشخيص: ≤12 12 <	
الحالة الأدائية عند التشخيص: 0 1 2 3 4	

البيانات المتعلقة بالإصابة السرطانية		
تاريخ الإصابة :	**تصنيف TNM عند التشخيص : M : N : T :** **المرحلة :** IV IIIB	
النمط النسيجي: الكارسينوما الغدية	**كارسينوما شائكة الخلايا**	**كارسينوما كبيرة الخلايا**
أخرى		
تاريخ الوفاة:		

ملحق رقم 4

نموذج الموافقة المستنيرة

- ✓ **أنا الطبيب موفق فايز العتر (طالب الدراسات العليا بقسم الأورام في جامعة دمشق ، أزاول تدريبي السريري في مشفى البيروني الجامعي) أجري دراسة حول العوامل الإنذارية لدى مرضى أورام الرئة غير صغيرة الخلايا المتقدم موضعيا و النقائلي في مشفى البيروني الجامعي. أدعوك للتسجيل ضمن هذه الدراسة، ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك .**
- ✓ **لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية :**
- ✓ **في حال موافقتك على الاشتراك بهذه الدراسة سيتم إجراء مجموعة من الاستقصاءات الشعاعية والتحاليل المخبرية .**
- ✓ **هذه التحاليل والاستقصاءات تجري بشكل روتيني لكل مرضى سرطان الكلية رائق الخلايا المراجعين للمشفى سواء كانوا مشاركين بالدراسة أو غير مشاركين .**
- ✓ **سيتم الاطلاع على ملفك الطبي من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى .**
- ✓ **لن يتم نشر أي معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي .**
- ✓ **يمكنك الانسحاب من الدراسة بأي وقت دون أن يتغير التدبير الطبي اللازم لحالتك الصحية ودون أن يترتب عليك أية تكاليف .**
- ✓ **أخيرا يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك خلال إقامتك بالمشفى وسيتم اعتماد الخطة العلاجية المتبعة تقليديا في المشفى .**
- ✓ **في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة :**
- ✓ **لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة ، لذلك أعلن موافقتي على الاشتراك بالدراسة .**
- ✓
- ✓ **اسم المشارك :**
- ✓ **توقيع المشارك :**
- ✓ **التاريخ : \ \ 201**

ملحق رقم 5

معيارتقييم الاستجابة في الأورام الصلبة Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)

RECIST guideline, version 1.1	
الآفات المستهدفةTarget lesions	
الاستجابة التامة CR	اختفاء كل الآفات المستهدفة وتراجع في قياس المحور القصير لكل العقد اللمفية المصابة حتى ≥ 10 ملم
الاستجابة الجزئية PR	تراجع ≤ 30 % من طول القطر الأعظمي للآفة المستهدفة مقارنة مع الطول القاعدي
المرض المترقي PD	زيادة ≤ 20 % (بحيث تكون 5 ملم على الأقل) من طول أكبر أقطار الآفة المستهدفة مقارنة بأصغر ذروة لأطول قطر مسجل سابقا أو ظهور آفة جديدة يتم اكتشافها عن طريق FDG-PET
ثبات الآفة الورمية SD	بين الاستجابة جزئية و ترقي للمرض Neither PR nor PD
الآفات غير المستهدفة Non-target lesions	
الاستجابة التامة CR	اختفاء كل الآفات غير المستهدفة ومستويات طبيعية للواسمات الورمية
استجابة غيركاملة IR ثبات الآفة الورمية SD	بقاء واحد أو أكثر من الإفات غير المستهدفة و \ أو بقاء مستويات الواسمات الورمية أعلى من الحدود الطبيعية
المرض المترقي PD	ظهور آفة جديدة أو أكثر أو ترقي صريح واضح في حال كانت الآفة قابلة للقياس ، الزيادة في المستوى الكلي ، أو تفاقم أساسي في الآفة غير المستهدفة ،حتى في حال كانت الآفة الأساسية SD أو PR في حال الورم غير القابل للقياس ، فإن الزيادة في المظاهر الورمية المثبتة القابلة للمقارنة بشكل كبير يستلزم ترقيها ليبرهن على وجود مرض مترقي PD (مثال : ترقي انصباب الجنب من قليل إلى كبير الكمية ، أو تحول الإصابة العقدية من موضعية إلى منتشرة
CR: complete response; IR: incomplete response; PD: progressive disease; SD: stable disease	

المراجع (References):

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2017.
3. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017
4. World Cancer Report 2014.
5. S.Suleiman, M.Bachour, 2008 Epidemiology of Lung Cancer Statistics Study (2005-2008), Al-Bairouni University Hospital, 05/2009.
6. M.Bachour;2009 Epidemiology of Lung Cancer Statistics Study, Al-Bairouni University Hospital, 05/2010.
7. Blackstock AW, Govindan R. Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non small-cell lung cancer. *J ClinOncol.* 2007; 25: 4146-4152.
8. Seer.cancer.gov/csr/1975_2004/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf (Accessed on February 25, 2015).
9. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123:21S.
10. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328:1519.
11. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e1S-29S.
12. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J 1976;2:1525-1536.
13. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens Part E: tobacco, arecanut, alcohol, coal smoke, and salted fish. Lancet Oncol 2009;10:1033-1034.
14. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol2007;36:1048-1059.
15. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Lancet Oncol 2005; 6:773.

16. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rded: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2013;143:e1S-29S.
17. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibro singalveolitis. A population-based cohort study. Am J RespirCrit Care Med 2000; 161:5Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277.
18. Tarrazo-Antelo AM, Ruano-Ravina A, AbalArca J, Barros-Dios JM. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk:Nutr Cancer. 2014;66(6):1030-7.
19. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK. Pathology and Genetics:Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, IARC, Lyon, France 2004.
20. American Cancer Society. Signs and Symptoms of Lung Cancer. Updated 02/06/15.
21. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer 1985; 56:2107.
22. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. Chest 1997; 111:877.
23. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. ClinRheumatol 2004; 23:330.
24. National Institute of Health. Medline Plus. Lung Cancer. Updated 31/08/14.
25. Clouston PD, DeAngelis LM, Posner JB. The spectrum of neurological disease in patients with systemic cancer. Ann Neurol 1992; 31:268.
26. Forsyth PA, Posner JB. Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. Neurology 1993; 43:1678.
27. Coia LR, Aaronson N, Linggood R, et al. A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:223.
28. Cohen N, Strauss G, Lew R, et al. Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. J Clin Oncol 1988; 6:1621.
29. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. Neurology 1996; 46:985.
30. Posner JB. Neurologic Complications of Cancer, FA Davis, Philadelphia 1995.

31. Nutt SH, Patchell RA. Intracranial hemorrhage associated with primary and secondary tumors. Neurosurg Clin N Am 1992; 3:591.

32. Cancer Facts and Figures 2013. American Cancer Society.

33. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes.Orphanet J Rare Dis 2007; 2:22.

34. Winston W Tan, MD, FACP; Chief Editor: Jules E Harris, MD. et al. Non-Small Cell Lung Cancer Clinical Presentation. Medscape Updated: Mar 13, 2015.

35. Winston W Tan, MD, FACP; Chief Editor: Jules E Harris, MD. et al. Non-Small Cell Lung Cancer workup. Medscape Updated: Dec 22, 2014.

36. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. Nov 2 2011;306(17):1865-73.[Medline].

37. Pinsky P, Gatsonis C, et al. Overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer. *JAMA Intern Med*. Dec 9 2013.

38. Pöttgen C, Levegrün S, Theegarten D, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvantchemoradiotherapy. Clin Cancer Res 2006; 12:97.

39. Deppen SA, Blume JD, Kensinger CD, Morgan AM, Aldrich MC, Massion PP, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. JAMA. Sep 24 2014;312(12):1227-36.

40. Erkiliç S, Ozsaraç C, Küllü S. Sputum cytology for the diagnosis of lung cancer. Comparison of smear and modified cell block methods. ActaCytol. Nov-Dec 2003;47(6):1023-7.

41. Eloubeidi MA, Cerfolio RJ, Chen VK, Desmond R, Syed S, Ojha B. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node in patients with suspected lung cancer after positron emission tomography and computed tomography scans. Ann Thorac Surg. 2005;79(1):263-268.

42. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, Jacobsen GK, Clementsen P. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. Endoscopy. 2005;37(9):833-839.

43. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest.2007;132(3 suppl):131S-148S.

44. Kim K, Rice TW, Murthy SC, et al. Combined bronchoscopy, mediastinoscopy, and thoracotomy for lung cancer: who benefits? J ThoracCardiovasc Surg. 2004;127(3):850-856.

45. Chustecka Z. Test all adenocarcinomas, new lung cancer guidelines say. *Medscape Medical News* [serial online]. April 5, 2013;Accessed April 16, 2013.

46. American Joint Committee on Cancer. Lung. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC Cancer Staging Handbook*. 7th ed. Chicago, Ill: Springer; 2010:Chapter 25.

47. Porcel JM, Light RW. Thoracentesis.PIER, American College of Physicians, 2004. Accessed online October 28, 2014.

48. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual,7th ed. New York: Springer;2010.

49. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, 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. J Thorac Oncol 2016;11:39-51.

50. NCCN Guidelines 4.2017, Non-Small Cell Lung Cancer.

51. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer [article and supplementary appendix published online ahead of print September 8, 2017]. N Engl J Med 2017.

52. Cardarella S, Ortiz TM, Joshi VA, et al. The introduction of systematic genomic testing for patients with non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2012;7:1767-1774.

53. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. J Thorac Oncol 2015;10:768-777.

54. Sun JM, Lira M, Pandya K, et al. Clinical characteristics associated with ALK rearrangements in never-smokers with pulmonary adenocarcinoma. Lung Cancer 2014;83:259-264.

55. Thunnissen E, Bubendorf L, Dietel M, et al. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations. Virchows Arch 2012;461:245-257.

56. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417:949-954.
57. Ribas A. Releasing the brakes on cancer immunotherapy. N Engl J Med 2015;373:1490-1492.
58. Drilon A, Wang L, Hasanovic A, et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013;3:630-635.
59. Cappuzzo F, Bemis L, Varella-Garcia M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer. N Engl JMed 2006;354:2619-2621.
60. NEJM 2006; 355:2524. http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/4/755.full.
61. JCO 2006;26:863. http://jco.ascopubs.org/content/26/6/863.abstract.
62. Rittmeyer A. Quality of Life in Patients with NSCLC Receiving Maintenance Therapy. Cancers (Basel) 2015;7:950-962.
63. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, et al. PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2013;31:4349-4357.
64. Perol M, Chouaid C, Perol D, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2012;30:3516-3524.
65. Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study).
66. JCO 2000;18;2095.
67. American Cancer Society.Lung Cancer (Non-Small Cell.) Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates by Stage. 04/30/2014.
68. American Cancer Society. (2012, October 12). Lung Cancer (Non-Small Cell). Atlanta, GA: American Cancer Society.
69. Jahan TM, Dubey S, Gottschalk AR, et al. Lung: nonsmall cell. Ko, A. H., Dollinger, M., & Rosenbaum, E. (2008). *Everyone's Guide to Cancer Therapy: How Cancer is Diagnosed, Treated and Managed Day to Day*. (5th Edition). Kansas City: Andrews McMeel Publishing. pp: 671-682.

70. Schrump DS, Carter D, Kelsey CR, et al. Non-small cell lung cancer. DeVita VT Jr, Lawrence TS, & Rosenberg SA. (2011). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. (9th Edition). Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. 75: pp. 799-847.

71. Eaby-Sandy B. Lung cancer. Yarbro, CH, Wujcki D, & Holmes Gobel B. (eds.). (2011). *Cancer Nursing: Principles and Practice*. (7th Edition). Sudbury, MA: Jones and Bartlett. 59: pp. 1424-57.

72. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. J Clin Oncol 2005;23:5900-5909.

73. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signalingpathway in lung cancers. Int J Cancer 2006;118:257-262.

74. Cataldo KA, Jalal SM, Law ME, et al. Detection of t(2;5) in anaplastic large cell lymphoma:comparison of immunohistochemical studies, FISH, and RT-PCR in paraffin-embedded tissue. Am J SurgPathol 1999;23:1386-1392.

75. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open- label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2017 Sep 8. [Epub ahead of print].

76. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-label, multicenter, phase II study of ceritinib in patients with non-small-cell lung cancer harboring ROS1 rearrangement. J Clin Oncol 2017.

77. Reck M, Rodriguez Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD L1 positive non small cell lung cancer. N Engl J Med 2016;375:1823-1833.

78. Drilon A, Rekhtman N, Arcila M, et al. Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. Lancet Oncol 2016;17:1653-1660.

79. Lee SH, Lee JK, Ahn MJ, et al. Vandetanib in pretreated patients with advanced non-small cell lung cancer-harboring RET rearrangement: a phase II clinical trial. Ann Oncol 2017;28:292-297.

80. Camidge RD, Ou S-HI, Shapiro G, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer. J Clin Oncol2014;32(Suppl 5): Abstract 8001.

81. Li BT, Shen R, Buonocore D, et al. Ado-trastuzumab emtansine in patients with HER2 mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. J Clin Oncol2017;35:Abstract 8510.

82. Groome, PA, Bolejack, V, Crowley, JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. J ThoracOncol 2007; 2:694. Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.

83. Brundage, M., MacKillop, W.. Lung cancer. Gospodarowicz, M. K., O'Sullivan, B., Sobin, L. H., et al. (Eds.). (2006). *Prognostic Factors in Cancer*. (3rd Edition). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.. 19:159 – 163.

84. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. Radiology 2011;258:243-253.

85. Moyer VA, Force USPST. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2014;160:330-338.

86. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011;365:395-409.

87. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress :Chest 2002;122:1037–57.

88. M. A. Socinski, D. E.Morris, G. A.Masters, and R. Lilenbaum,"Chemotherapeutic management of stage IV non-small celllung cancer," Chest, vol. 123, supplement 1, pp. 226S–243S,2003.

89. Salah Abbasi and Ahmed Badheeb. Prognostic Factors in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Patient Characteristics and Type of Chemotherapy. Lung cancer International Volume 2011; 152125.

90. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Prognostic factors in patients with advanced non-small cell lung cancer: Data from the phase III FLEX study. lung cancer 2012 Aug;77(2):376-82.