



الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

قسم الأورام

مشفى البيروني الجامعي

بحث علمي لنيل درجة ماجستير
في طب الأورام والعلوم السرطانية

عنوان البحث:

تحديد المجموعات الفرعية لمرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا من المرحلة
IV/IIIB ذوي الخطورة العالية لحدوث نقائل دماغية في مشفى البيروني الجامعي.

Identification of Subgroup Patients With Stage IIIB/IV Non-
Small Cell Lung Cancer at Higher Risk for Brain Metastases at
Al-Bairouni Hospital

برئاسة وإشراف

أ.د ماهر سيفو

إعداد

طالب الدراسات العليا

د. علي محمد محمد

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 13,3% من مجموع السرطانات و26,8% من الوفيات المرتبطة بالسرطان⁽²⁾.

Common Types of Cancer	Estimated New Cases 2015	Estimated Deaths 2015
1. Breast Cancer (Female)	231,840	40,290
2. Lung and Bronchus Cancer	221,200	158,040
3. Prostate Cancer	220,800	27,540
4. Colon and Rectum Cancer	132,700	49,700
5. Bladder Cancer	74,000	16,000
6. Melanoma of the Skin	73,870	9,940
7. Non-Hodgkin Lymphoma	71,850	19,790
8. Thyroid Cancer	62,450	1,950
9. Kidney and Renal Pelvis Cancer	61,560	14,080
10. Endometrial Cancer	54,870	10,170

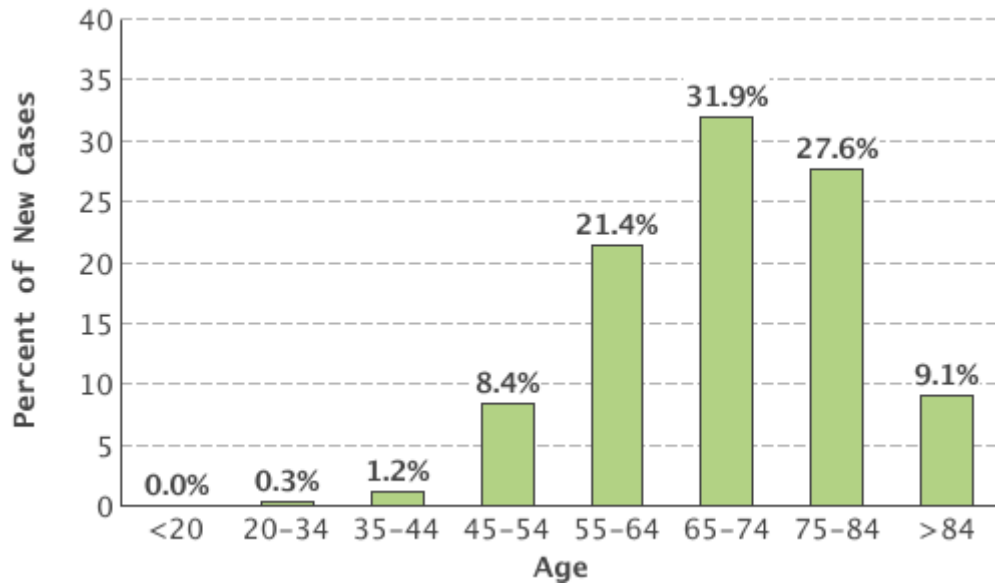
جدول 1: ترتيب أنواع السرطان وفق عدد لحالات الجديدة

تقريباً 6,6% من الرجال والنساء سيُشخص لهم سرطان رئة في نقطة معينة من حياتهم وفقاً لبيانات 2008–2012 في الولايات المتحدة الأمريكية⁽³⁾.

استناداً إلى إحصاء حالات الإصابة والوفاة بين 2008–2012 بلغت نسبة الإصابة 58,7 بالـ 100,000 بالسنة والوفيات 47,2 بالـ 100,000 (رجالاً ونساءً) وهذه الأرقام معدلة حسب العمر age-adjusted⁽³⁾.

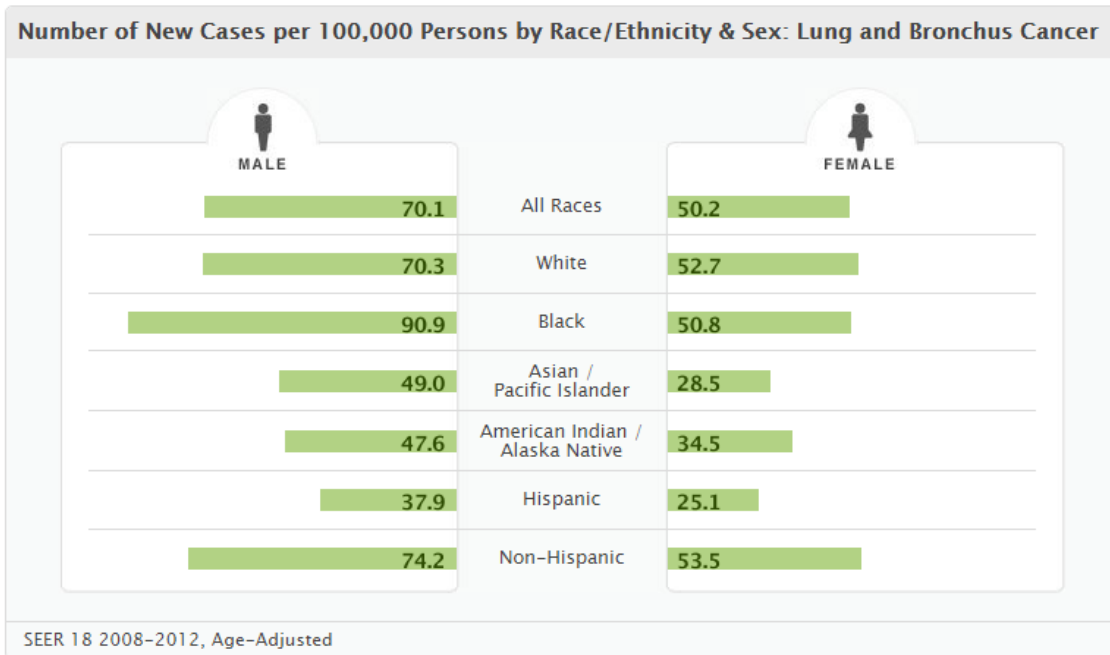
ووفقاً لمنظمة الصحة العالمية يعد سرطان الرئة مسؤولاً عن 1.59 مليون حالة وفاة في 2012، وهي نسبة مرتفعة جداً حيث تعادل مجموع نسب الوفيات المرتبطة بسرطانات البروستات والثدي والمستقيم والكولون مجتمعة⁽⁴⁾.

يقدر العمر الوسطي عند التشخيص بـ 70 سنة وتبلغ ذروة الحالات الجديدة في الفئة العمرية بين 65 و 74 سنة وتبلغ 31,9% تتناقص بعدها لتبلغ 9,1% عند الأشخاص <84 سنة وقبلها 1,5% عند الأشخاص >45 سنة⁽³⁾.



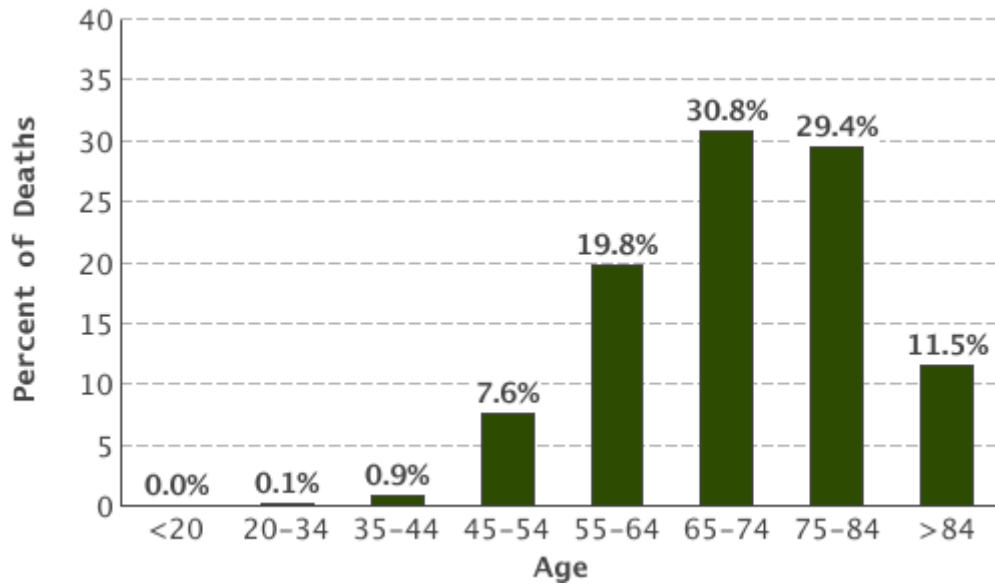
شكل 1: نسبة حالات الوقوع وفقاً للفئات العمرية

وتختلف نسب الوقوع حسب العرق/الإثنية والجنس⁽³⁾.



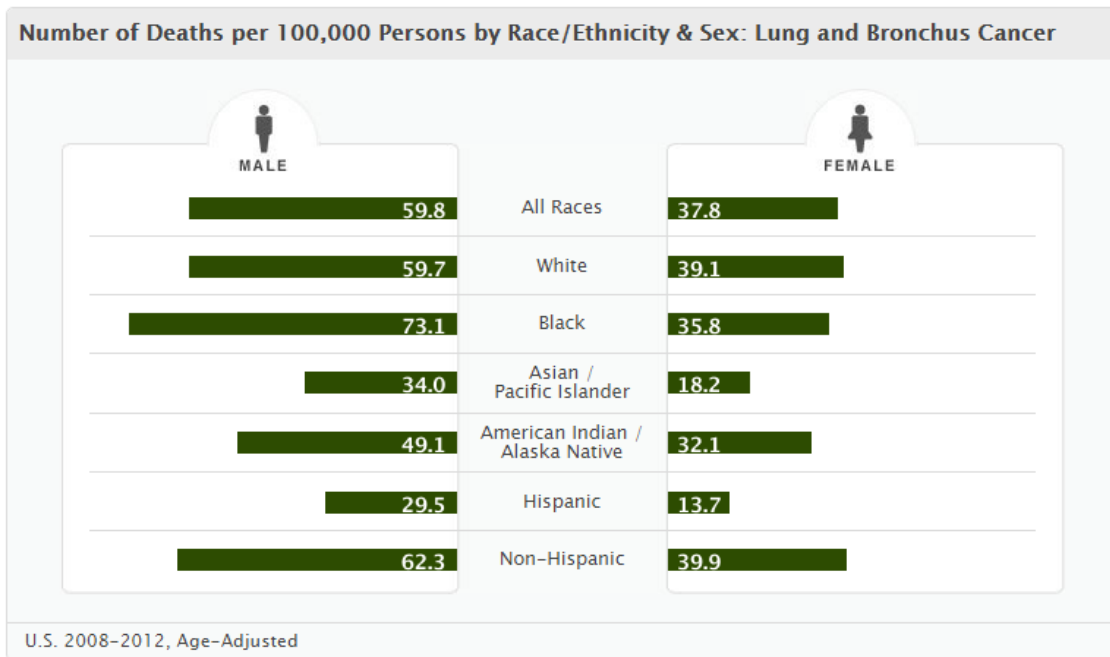
شكل 2: توزيع حالات الوقوع حسب الجنس والإثنية

كما هو الحال في نسبة حالات الوقوع كذلك الأمر بالنسبة لحالات الوفيات حسب الفئة العمرية حيث نجد النسبة الأعلى في الفئتين 65-74 بـ 30,8% و 75-84 وتبلغ 29,4%⁽³⁾.



شكل 3: توزيع الوفيات وفقاً للفئات العمرية

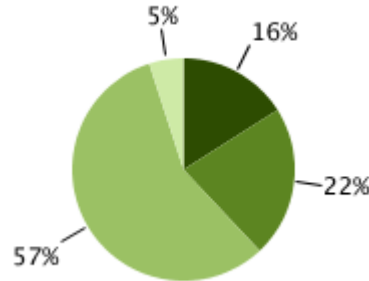
كما تتباين أيضاً نسب الوفيات وفقاً للعرق/ الإثنية والجنس.



شكل 4: توزيع نسب الوفيات حسب الجنس والإثنية

يصعب تشخيص سرطان الرئة في مراحله الباكرة ويبدو ذلك جلياً من توزيع المراحل عند التشخيص، حيث يشخص سرطان الرئة الموضع (المحدد بمكان الإصابة) عند 16% من

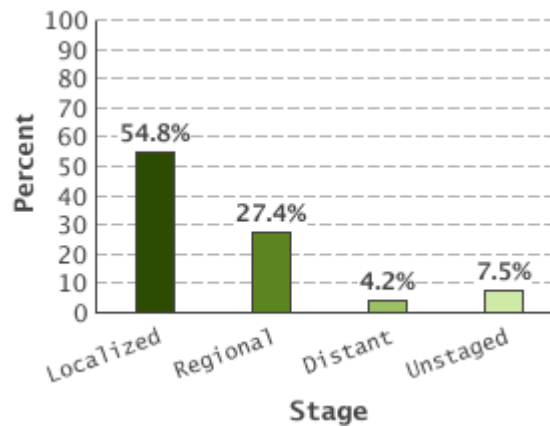
المرضى، والناحي (انتشار إلى العقد اللمفية) عند 22%، بينما البعيد (نقائل) عند 57%، أما غير المعروف (غير محدد المرحلة بعد) عند 5%.



شكل 5: نسب الوقوع وفق المرحلة

قدر عدد الأشخاص المصابين بسرطان الرئة والقصابات على قيد الحياة في الولايات المتحدة عام 2012 بـ 408,808 مصاب، ويبدو واضحاً من نسب الوفيات المرتفعة الإنذار السيء لسرطان الرئة، فوفقاً لبيانات الـ SEER بين 2005 و 2011 تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات 17,4%.

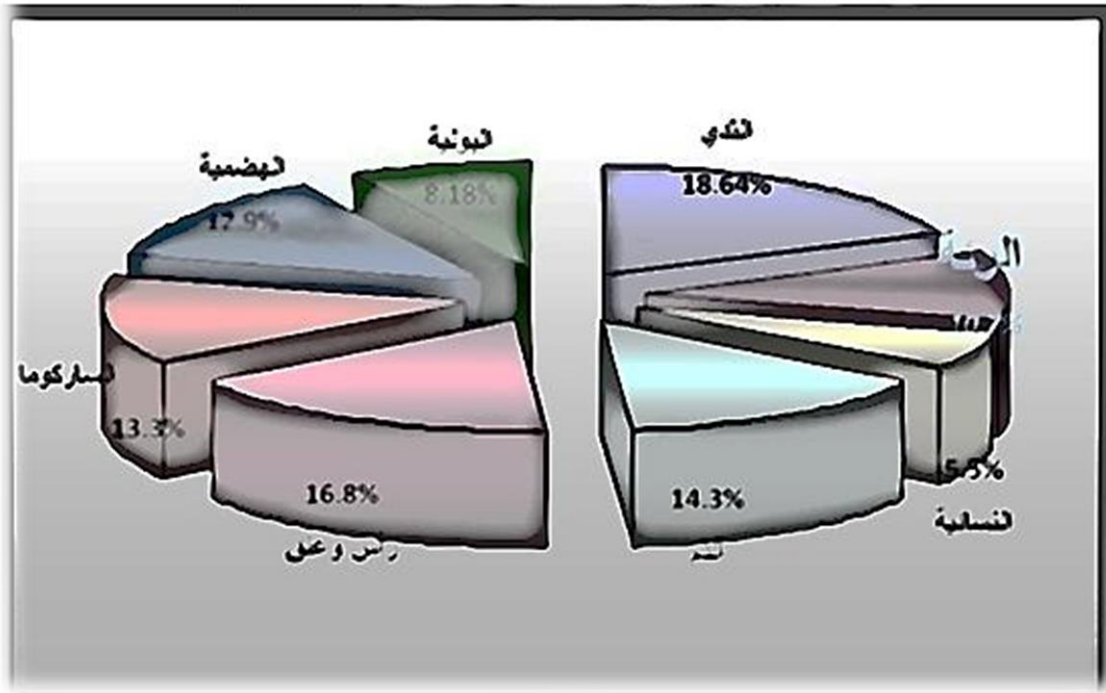
تختلف نسب البقيا لخمس سنوات وفقاً للمرحلة عند التشخيص حيث تبلغ 54% في الموضع، و 27,4% في الناحي، بينما تبلغ في البعيد 4,7%، وغير المعروف 7,5%.



شكل 6: نسب البقيا لخمس سنوات وفق المرحلة عند التشخيص

أما بالنسبة لمشفى البيروني الجامعي الذي أجريت فيه الدراسة فقد أجريت دراستين إحصائيتين حول وبائيات سرطان الرئة عند المرضى الذين راجعوا المشفى للمرة الأولى في عامي 2008 و 2009. حيث بلغ إجمالي عدد مرضى الأورام الذين راجعوا المشفى لأول مرة 9115 مريضاً، كانت نسبة مرضى سرطان الرئة 10,7% منهم للعام 2009⁽⁵⁾.

نسبة الأورام في مشفى البيروني الجامعي لعام ٢٠٠٩ م



شكل 7: مخطط يبين نسبة الأورام في مشفى البيروني الجامعي.

بينما بلغت نسبة حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني لعام 2008 (6.7%) ويبين الجدول (2) بعض القيم الإحصائية في تلك الدراستين (6٠5):

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

- جدول (2) - يبين حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني الجامعي لعامي 2008 و2009

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%) وفي عام 2009 (79.1%) (6٠5).

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 والكارسينويد.

سرطان الرئة صغير الخلايا Small Cell Carcinoma:

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

سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non Small Cell:

ويشكل حوالي 85% من سرطانات الرئة، ويندرج ضمنه عدة أنماط هي:

النمط كبير الخلايا (Large Cell Carcinoma):

ويشكل حوالي 5-10%، ويعطي نقائل مبكرة.

النمط شائك الخلايا (SCC):

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

النمط الغدي (ADK):

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

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

عوامل التأهب:

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

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

وبناء 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 وتبقى ثابتة قياساً بغير المدخنين(10).

ويعد الورم شائك الخلايا والورم 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).

وكذلك 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 والتهاب القصبات المزمن وكلها 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 الـ DNA بعد حصول الأذية بالتعرض لأحد العوامل المؤهبة(19).

الأعراض والعلامات والإجراءات التشخيصية:

■ الأعراض والعلامات:(20)

يكتشف سرطان الرئة عادةً بعمر بين 65-70 سنة، وسرطان الرئة من السرطانات التي يصعب الكشف عنها بشكل مبكر، وغالباً ما يراجع المرضى المشخصين بمراحل باكراً بأفات غير عرضية، تكون قد كشفت صدفة بالاستقصاءات.

النسيج الرئوي لا يحوي 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 والانتشار داخل الصدر.
- أعراض الانتقالات البعيدة.
- أعراض جهازية غير نوعية: أو متلازمات نظيرة ورمية.

أعراض وعلامات متعلقة بنمو الورم موضعياً والانتشار داخل الصدر:

السعال والوزيز الموضع والنفث دموي وأعراض وعلامات انسداد الطرق الهوائية والتهاب الرئة غالباً 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 وألم صدري نتيجة التهاب الجنب (23).

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

تتظاهر إصابة العصب الحنجري الراجع ببحّة 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، وفي 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 وبالألم الكتفي، وربما تصبح ظاهرة بسبب الغزو الموضعي للضفيرة العضدية السفلية (الجذور العصبية للظهرية الأولى والرقبية الثامنة) والصلع 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. وأشيع الانتقالات تكون للجذلة العصبية المركزية والعظام والكظر والكبد.

تشمل الأعراض العصبية كل من:

- الصداع الغير النوعي وهو العرض الغالب ويحدث بنسبة 40% من المرضى.
- التغيرات بالحالة الذهنية ونراها عند 30-35% من المرضى (25).
- الاختلاجات المعممة أو الموضعية ونراها عند 10-20% من المرضى (26-29) ونكاد نراها فقط في الانتقالات فوق الخيمة (27).
- الاضطرابات العصبية البؤرية وتشاهد عند 20-30% من المرضى وتختلف حسب موقع الآفة.
- الحوادث الوعائية الدماغية تحدث عند 5-10% من المرضى نتيجة النزف ضمن النخيلة أو فرط التأهب الخثاري، أو الضغط على الشرايين أو غزوها من قبل النقائل أو حتى نتيجة الصمات الورمية (30-31).

أما الانتقالات لفوق الجافية والحبل 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 والعلامات 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 شائع 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 وبعده 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 والصيغة والخضاب والصفائح: لنفي أي ارتشاح في نقي العظم.
- 2) معايرة الكلس والفوسفاتاز القلوية: حيث يعتبر ارتفاعها مؤشراً لوجود نقائل العظمية، حتى دون وجود أعراض كالآلم 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 والكلى.

■ الإجراءات التشخيصية:

الصورة البسيطة^(36,15):

بالرغم من انخفاض حساسيتها نوعيتها إلا أنها ما تزال مفضلة كإجراء بدئي بسبب توافرها الواسع ورخص ثمنها وجرعتها الشعاعية المنخفضة، خاصة بوجود آفة رئوية <5 ملم مترافقة

مع علامات واضحة كالانخماص الرئوي، أو ذات رئة بعد الانسداد، انصباب جنبي، انتكال أضلاع.

الطبقي المحوري CT⁽³⁷⁾:

بحساسية تتراوح بين 51-95% تبقى التقنية الغير غازية الأكثر فعالية للتقييم في حال الشك بوجود سرطان الرئة وإصابة 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، ويبقى استقصاء العقد المنصفية بتنظير المنصف مع أخذ خزعات أو التجريف الجراحي هو الوسيلة المشخصة الأكيدة الوحيدة في هذا السياق.

الرنين المغناطيسي MRI: وهو المفضل لنفي النقائل دماغية.

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

التصوير بالإصدار البوزيتروني المحثوث PET-SCAN⁽³⁸⁾:

يمكن لهذه التقنية كشف الآفات بين 5-8 ملم. كما يعتبر استقصاءً 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 أصبح 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 والكارسينويد 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 يمكن من رؤية الشجرة الرغامية القصبية حتى الأقسام الثانية أو الثالثة منها، وأيضاً يمكن 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 القسبي 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 الفرع الرغامى، 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.

التصنيف المرحلي لسرطان الرئة⁽⁴⁸⁾:

يتم تصنيفه وفق المنظومة TNM (T= Tumor, N= Node, M= Metastases) وللتقييم المرحلي الدور الأساسي في تحديد علاج وإنذار سرطان 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:

TNM7

T (الورم البدئي)	
T _x	لا يمكن تقييم الورم البدئي أو 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 لابتدة (في الموضع)
T ₁	الورم ≥ 3 سم بقطره الأعظمي، محاط بنسيج رئوي أو بالجانب الحشوية دون غزو أبعد من القصبات الفصية (وليس الرئيسية) بتنظير القصبات.* T _{1a} الورم بقطر أعظمي ≥ 2 سم T _{1b} الورم بقطر أعظمي < 2 سم ولكنه ≥ 3 سم
T ₂	الورم الذي يحقق أي من الصفات التالية بالنسبة للحجم والامتداد: الورم بقطر أعظمي < 3 سم ولكنه ≥ 7 سم الورم يغزو القصبة الرئيسية ولكنه يبعد عن التفرع الرغامي 2 سم 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 < 3 سم ولكنه ≥ 5 سم

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 التلم 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، الرغامي، 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 ₀	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 أحمعية موافقة أو مقابلة أو عقد فوق ترقوية موافقة أو مقابلة
M ← النقائل البعيدة	
M ₀	لا يوجد نقائل بعيدة
M ₁	يوجد نقائل بعيدة

M _{1a} - عقيدة أو عقيدات ورمية منفصلة في الجهة المقابلة
وجود انصباب جنبي أو تاموري خبيث.**
M _{1b} - نقائل بعيدة

– جدول (3) – يبين تصنيف أورام الرئة حسب الإصدار السابع ل AJCC

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

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

التصنيف المرحلي:

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

– جدول (4) – يبين التصنيف المرحلي لسرطان الرئة

المبادئ الأساسية في العلاج الكيميائي والشفاعي لسرطان الرئة المتقدم والانتقالي:⁽⁴⁹⁾

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

(1) T4 N2-3

(2) T1-3 N3

تعتبر الجراحة غير مستببة في هاتين الحالتين بعد تأكيد حالة العقد بالخرعة أو الـ PET، وتعتبر المعالجة المتزامنة الشعاعية مع الكيميائية يتلوها 4 أشواط من العلاج الكيميائي هي السبيل العلاجي الأمثل.

2- ورم الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة النقائلية IV:

تعتبر المعالجة الكيميائية هنا حجر الأساس في العلاج، أما المعالجة الشعاعية فتعتبر تلطيفية. وتقوم المعالجة الكيميائية على دوائين أحدهما هو أحد أملاح البلاتين (سيسبلاتين أو كاربوبلاتين) الذي تبين أنه يطيل البقاء ويحسن ضبط الأعراض كما يحسن نوعية الحياة⁽⁵⁰⁾. والثاني أحد أدوية الجيل الثالث (فينورلبيين، جمسيتابين، باكليتاكسيل، دوسيتاكسيل والبيميتريكسد) حيث أن هذه المشاركة حسنت البقاء الكلية 25-35% وأطالت الزمن للنكس إلى (4-6) أشهر. ومتوسط البقاء: (8-10) أشهر، والبقاء لمدة سنة: (30-40%)، والبقاء سنتين: (10-15%)⁽⁵¹⁾.

ويتم 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، ولا يوجد ما يثبت أن إعطاء أكثر من ستة أشواط يفيد في تحسين البقاء الإجمالية إلا قليلاً بينما قد يفيد في إطالة الفترة الحرة

من المرض لكن عدداً كبيراً من المرضى لن يتحمل الآثار الجانبية، أما عند حدوث استجابة جزئية أو ثبات الأفة فمن المبرر إعطاء جرعات صيانة باستخدام البيميتريكسايد أو الإيرلوتينيب بعد إنهاء الـ 6 أشواط (52).

في حال المرضى <70 سنة مع حالة عامة متدنية ($PS > 2$) يمكن المعالجة بدواء وحيد من أدوية الجيل الثالث: Paclitaxel Venorelbine, gemcitabine, أو إعطاء المعالجات الهدفية، حيث أنها أدت لنتائج أفضل من الناحية التلطيفية مقارنة بإعطاء المعالجة الداعمة فقط (53).

الإنذار والبقيا في سرطان الرئة: (54)

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

جدول (5) البقا الكلية لـ 5 سنوات (%)

❖ تتدخل مجموعة من العوامل في الإنذار من أهمها:

العمر: المرضى ذوي الأعمار المتقدمة غالباً ما يكونون ذوي حالة عامة سيئة، وفي معظم الأحيان لديهم أمراضية مشاركة أخرى مما يستدعي إنقاص مقدار الجرعة الكيماوية.

المرحلة: تعتبر المرحلة المشعر الإنذاري الأهم لسرطان الرئة. عادة المراحل الباكرة تحمل إنذاراً أفضل من المراحل المتقدمة (55).

إصابة العقد اللمفية: إصابة العقد تدخل ضمن التصنيف المرحلي لسرطان الرئة، موقع العقد اللمفية المصابة لها تأثير على الإنذار والبقيا. بشكل عام، إصابة العقد بالمستوى N1 أفضل إنذاراً من N2، N3 (56).

الاستئصال الجراحي: الاستئصال التام لورم الرئة أفضل إنذاراً من الاستئصال غير التام (57).

فقدان الوزن: يعتبر فقد الوزن لأكثر من 10% من وزن الجسم خلال ستة أشهر من عوامل الإنذار السيئة (58).

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

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 وتقريباً بكل مرضى الورم صغير الخلايا.

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

أما وجود طفرة بمستقبل عامل النمو البشري (EGFR) عند مرضى سرطان الرئة الغدي يحمل إنذاراً أفضل، وتنبئ باستجابة جيدة على المعالجة بمثبطات التيروسين كيناز. (59)

بعض المرضى لديهم التحام بين ALK-EML4، هؤلاء المرضى يحملون إنذاراً أفضل بالاستجابة على العلاج بمثبطات ال-ALK. (60)

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

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. (61)

النقائل: وجود النقائل البعيدة تعتبر عامل إنذاري هام، من حيث العدد والموقع، تعتبر النقائل العظمية والكظرية أفضل إنذاراً من غيرها. (62)

النكس:

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

1- الاستئصال الجراحي غير الكامل للورم:

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

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

3- الإنزراع في جدار الصدر بعد الخزعات التشخيصية.

النقائل الدماغية:

تعد النقائل الدماغية من المضاعفات المتكررة لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي، وتتضمن التدابير العلاجية لهؤلاء المرضى الاستئصال الجراحي، العلاجات الشعاعية أو المعالجة الجهازية. كما تعد أحد القضايا الهامة المتعلقة بالممارسة السريرية نظراً للأثر السلبي الواضح لأعراضها على نوعية حياة المرضى والتدهور السريع الذي تسببه لحالتهم الصحية. في حال عدم معالجتها فإن إنذار مرضى النقائل الدماغية ضعيف للغاية ويتراوح متوسط البقاء بين شهر إلى شهرين.⁽⁶³⁾

لوحظت زيادة بنسبة 20-40% في نسبة حدوث النقائل الدماغية عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا خلال السنوات القليلة الماضية⁽⁶⁴⁾ وتعزى هذه الزيادة بشكل كبير للتقدم الحاصل في تقنيات التصوير الشعاعي وزيادة مدة البقاء نتيجة استخدام العلاجات الحديثة.

لمدة طويلة اعتبر تشعيع الدماغ بالكامل (WBRT) حجر الأساس في المعالجة، وتعد فعالة من ناحية السيطرة الموضعية وإطالة البقاء من 4-6 أشهر⁽⁶⁵⁾، مع تحسن أو على الأقل ثبات في الأعراض، لكنها غالباً ما تُحد نتيجة نسب الإمراضية العالية والتأثيرات الجانبية الواضحة. في حال وجود نقيلة إلى ثلاث نقائل دماغية فإن العلاج الأمثل قد يكون الـ gamma knife أو الجراحة الشعاعية أو الاستئصال الجراحي، الذي يطيل البقاء.

بالنسبة للمعالجة الكيماوية فإن فعاليتها في معالجة مرضى النقائل الدماغية محدودة للغاية، وتشير النتائج المأخوذة من عدد من الدراسات إلى نسب استجابة تتراوح بين 15 إلى 30%⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾.

في دراستين اعتمدتا مشاركة ثلاثية باستخدام أحد أملاح البلاتين تم تسجيل نسب استجابة بلغت 50% للآفات داخل القحف^(71,72). من المثير للانتباه أن معدلات الاستجابة التي تم الحصول عليها عند استخدام المعالجة الكيماوية في حالات الانتقالات الدماغية تقارن بتلك عند استخدامها للإصابة خارج الدماغ^(66,69,70,73). لكن متوسط البقاء بقي ضعيفاً ويتراوح بين 4-6 أشهر.

تعد النقائل الدماغية عند المرضى الذين لديهم طفرة EGFR حساسة للعلاج بالـ geitinib والـ erlotinib، وقد تشكل مجموعة فرعية ذات إنذار جيد مقارنة ببقية الحالات التي لا تحمل هذه الطفرة، وقد يكون لمثبطات التيروسين كيناز دور في تدبير بعض المرضى المنتقلين بعناية⁽⁷⁴⁾.

يختلف إنذار مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا ذوي النقائل الدماغية بشكل كبير، أشار أحد التحليلات المتعدد المتغيرات على 1833 مريضاً إلى أن العمر، والحالة العامة PS وفق كارنوفسكي، ووجود النقائل الجهازية غير الدماغية، وعدد النقائل الدماغية تعد عوامل مستقلة من ناحية التأثير على البقاء، حيث تراوح معدل البقاء بين 3 إلى 15 شهراً في مجموعات فرعية صُنفت على أساس هذه العوامل⁽⁷⁵⁾، وذلك بناء على جدول التقييم الإنذاري (جدول 6).

عامل الخطورة	النقاط		
	0	0,5	1,0
العمر	60<	60-50	50>

الحالة العامة (كارنوفسكي)	70>	80-70	100-90	
وجود نقائل جهازية	موجودة	-	غير موجودة	
عدد النقائل الدماغية	3<	3-2	1	
المجموع				

جدول (6)

ويحسب معدل البقيا الوسطي بالشهور وفق الآتي: المجموع 1-0 = 3,0، المجموع 1,5-
2,0 = 5,5، المجموع 2,5 - 3 = 9,4، المجموع 3,5 - 4,0 = 14,8.

تستند الفرضية التي تقول بأن التشعيع الوقائي للقحف يمكن أن يحسن البقيا إلى الافتراض بأن النكس الدماغى المعزول عادة ما يتلو معالجة سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعياً، وهو ما يمكن تجنبه بشكل فعال بتطبيق جرعات وقائية من المعالجة الشعاعية.

قد يكون الدماغ الموقع الأول للنكس بعد المعالجة المحددة لسرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعياً، وغالباً ما يكون الموقع الوحيد لفشل المعالجة.

يمكن الافتراض بأن تشعيع القحف الوقائي يمكن أن يحسن البقيا فقط إذا كانت المعالجة الجهازية والموضعية فعالة بشكل كاف لاستبعاد الدماغ كموقع أساسي للنكس السريري⁽⁷⁶⁾.

من هنا تبرز أهمية الكشف المبكر عن النقائل الدماغية وتحديد عوامل الخطورة لحدوثها مما يمكن مستقبلاً من تصميم دراسات سريرية لعلاجها وتحديد أفضل النماذج العلاجية للوقاية منها.

ملخص البحث

غاية البحث: تعتبر النقائل الدماغية من الأعراض الشائعة لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا، وغالباً ما تسيء بشكل كبير للإنذار، ومؤخراً حصل تحسن مقبول فيما يتعلق بالبقاء ونوعية حياة المرضى نتيجة لتطور أكثر من وسيلة لمعالجة هذه الحالات. يعتمد اختيار نمط المعالجة بشكل كبير على عدد النقائل والأعراض المرافقة لها والحالة العامة للمريض، لذلك فإن الكشف المبكر عنها يعد ذا أهمية كبيرة. سعينا في هذه الدراسة إلى عزل العوامل المرافقة لحدوث هذه النقائل وتحديد المجموعات الفرعية ذات الخطورة الأعلى لحدوثها.

الطرائق واختيار المرضى: تم دراسة ملفات 356 مريضاً مشخصاً لهم سرطان رئة غير صغير الخلايا من المرحلة IIIB وIV، راجعوا مشفى البيروني الجامعي في الفترة ما بين أيار 2014 وأيار 2015، دخل الدراسة 217 مريضاً وحققوا معايير الاشتمال.

النتائج: عانى 99 مريضاً (45,62%) من نقائل دماغية خلال مسيرة مرضهم، وأظهر التحليل أن المرضى الأصغر من 60 عاماً، والمرضى من النمط النسيجي ADK كانوا الأكثر عرضة لتطور نقائل دماغية ($OR=2.25$, 95% CI=1.27-3.99, $P=0.005$)، و ($OR=2.44$, 95% CI=1.32-4.55, $P=0.005$ على التوالي)، ولوحظ بأن المرضى المشخص لهم أدينوكارسينوما بأعمار صغيرة كان لديهم ميل أعلى لتطور نقائل دماغية من مرضى السرطانة شائكة الخلايا بأعمار إصابة أعلى ($OR=6.80$, 95% CI= 2.83-16.33, $P<0.0001$) بل وتراوح معدل حدوث النقائل الدماغية عند المجموعات الفرعية بين 0% و77%.

الاستنتاج: وجدنا بأن المجموعة الفرعية من مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا والمتمثلة بالإناث المشخص لهم كارسينوما من النمط الغدي بأعمار أصغر من 60 سنة هي المجموعة ذات الخطورة الأعلى لتطور نقائل دماغية، وهذه النتائج قد تساعد مستقبلاً في الكشف المبكر عن النقائل الدماغية وتسهيل تصميم دراسات متعمقة أكثر لوضع وسائل للوقاية من تطور هذه النمط من النقائل، والأخذ بعين الاعتبار التشيع الوقائي للدماغ عند هذه المجموعات.

Purpose: Brain metastases (BM), a common occurrence in non-small cell lung cancer (NSCLC), usually lead to a poor prognosis. Recently, the selection of treatment modalities for BM has modestly improved patient survival and quality of life. Treatment choice is largely based on the number of BM, the presence of BM-related symptoms, and performance status. Therefore, early BM detection is crucial. In this study, we aimed to elucidate the factors associated with BM and identify subgroups of patients at higher risk for BM.

Methods and Patients: Out of 356 studied files for patients with stage IIIb/IV NSCLC who went to AlBairouni University hospital between May 2014 and May 2015, 217 patients were accepted.

Results: 99 patients (45,62%) experienced brain mets during the course of their disease. The analysis showed that patients younger than 60 years, and patients with ADK have a higher trend to develop brain mets (OR=2.25, 95% CI=1.27-3.99, P=0.005, and OR=2.44, 95% CI=1.32-4.55, P=0.005) and it was noticed that younger patients with ADK have a higher incidence than scc patients, and the real incidence of brain mets in subgroups differed really widely and ranged between 0% to 77%.

Conclusion: We found that subgroups of NSCLC patients characterized by younger age, female gender and adenocarcinoma are at higher risks for BM. These findings might be helpful to detect BM earlier and facilitate the design of clinical trials aiming at their prevention, and take in consideration prophylactic cranial irradiation in these patients.

خلفية البحث العلمي:

يعتبر سرطان الرئة السبب الأول للوفيات المرتبطة بالمرض عند كل من الرجال والنساء ليس فقط في الولايات المتحدة الأمريكية إنما في معظم البلدان. يقدر عدد الحالات الجديدة من سرطان الرئة والقصبات التي سيتم تشخيصها في عام 2015 بحوالي 221.200 حالة جديدة (115.610 عند الذكور و105.950 عند الإناث). وعدد حالات الوفاة تقدر بحوالي 158.040 حالة (86.380 عند الذكور و71.660 عند الإناث)⁽¹⁾. فقط 17,4% من جميع مرضى سرطان الرئة يعيشون 5 سنوات أو أكثر بعد التشخيص⁽²⁾.

سرطان الرئة غالباً ما يكون مخادعاً، لا تنتج أعراضه إلا في المراحل المتقدمة. عند التشخيص البدئي: 16% من المرضى لديهم مرض موضع، 22% لديهم نقائل ناحية، 57% لديهم مرض منتشر، و5% منهم غير محدد المرحلة⁽¹⁾.

سرطان الرئة غير صغير الخلايا يشكل 85% من أورام الرئة، و يصنف من مرحلة I إلى مرحلة IV، المرحلة IIIb من المرض المتقدم موضعياً تتكون من مجموعة متغايرة من المرضى حسب اختلاف حجم الورم وموقعه وموقع العقد اللمفية المصابة، أما المرحلة IV فتدل على وجود نقائل سواء للرئة المقابلة أو الجنب أو نقائل للأعضاء الأخرى.

مرضى المرحلة IV-IIIb عادة تكون معالجتهم دوائية مع وجود خيار للجراحة أحياناً.

بسبب أهمية المرحلة في تحديد خطة العلاج لجميع المرضى يجب أن يخضعوا لتقييم دقيق وكامل. تم تطوير عدة عناصر لمعالجة هذا المرض، من بين معظم المقاربات العلاجية المعالجة الكيماوية الشعاعية، والمعالجة الثلاثية التي تتضمن الجراحة والعلاج الكيماوي الشعاعي⁽⁷⁷⁾.

حسب آخر تحديث للتصنيف المرحلي حسب AJCC تم تحديد مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة IIIb: في حال $T_4N_2M_0$ ، أو $T_{any}N_3M_0$ ، أما المرحلة IV فهي $T_{any}N_{any}M_1$ ⁽⁴⁹⁾، وهما الفئتان اللتان ستدرس عوامل الخطورة لحدوث نقائل دماغية فيهما.

تعد النقائل الدماغية من المضاعفات المتكررة لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا النقائلي، وتتضمن التدابير العلاجية لهؤلاء المرضى الاستئصال الجراحي، العلاجات الشعاعية أو المعالجة الجهازية. كما تعد أحد القضايا الهامة المتعلقة بالممارسة السريرية نظراً للأثر السلبي

الواضح لأعراضها على نوعية حياة المرضى والتدهور السريع الذي تسببه لحالتهم الصحية، وفي حال عدم معالجتها فإن إنذار مرضى النقائل الدماغية ضعيف للغاية ويتراوح متوسط البقاء بين شهر إلى شهرين.⁽⁷⁸⁾

لوحظت زيادة بنسبة 20-40% في نسبة حدوث النقائل الدماغية عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا خلال السنوات القليلة الماضية وتعزى هذه الزيادة بشكل كبير للتقدم الحاصل في تقنيات التصوير الشعاعي وزيادة مدة البقاء نتيجة استخدام العلاجات الحديثة.⁽⁷⁹⁾

تستند الفرضية التي تقول بأن التشعيع الوقائي للقحف يمكن أن يحسن البقاء إلى الافتراض بأن النكس الدماغى المعزول عادة ما يتلو معالجة سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعياً، وهو ما يمكن تجنبه بشكل فعال بتطبيق جرعات وقائية من المعالجة الشعاعية.

قد يكون الدماغ الموقع الأول للنكس بعد المعالجة المحددة لسرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعياً، وغالباً ما يكون الموقع الوحيد لفشل المعالجة.

يمكن الافتراض بأن تشعيع القحف الوقائي يمكن أن يحسن البقاء فقط إذا كانت المعالجة الجهازية والموضعية فعالة بشكل كاف لاستبعاد الدماغ كموقع أساسي للنكس السريري.⁽⁸⁰⁾

من هنا تبرز أهمية الكشف المبكر عن النقائل الدماغية وتحديد عوامل الخطورة لحدوثها مما يمكن مستقبلاً من تصميم دراسات سريرية لعلاجها وتحديد أفضل النماذج العلاجية للوقاية منها.

أهداف البحث:

الهدف الأولي: تحديد عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث النقائل الدماغية عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا وتحديد المجموعات الفرعية من المرضى الأكثر عرضة لها.

المواد والطرق ومكان الدراسة:

1. تصميم الدراسة: دراسة حشدية مستقبلية وحيدة المركز
2. مكان الدراسة: مشفى البيروني الجامعي
3. مدة الدراسة: من 2014/5/19 حتى 2015/5/30

إجراءات الدراسة:

□ 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 نهائية المخطط).

مواد الدراسة:

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 وبلغ 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 حتى المرحلة IV.
- 3-وجود آفة قابلة للقياس والتقييم.

معايير الاستبعاد:

1. عدم موافقة المريض.
2. وجود عوامل نفسية أو عائلية أو اجتماعية أو جغرافية تعيق المريض من الالتزام بمواعيد زيارة المستشفى.

طرائق الدراسة:

بعد قبول المريض الدخول بالدراسة تم ما يلي:

- أخذ قصة سريرية كاملة مع قصة عائلية وسوابق مرضية.
- فحص سريري كامل مع التدقيق على الفحص العصبي والأعراض والعلامات العصبية في حال وجودها.
- تأكيد التشخيص بإعادة قراءة الخزعة وإجراء التلوينات المناعية.
- إجراء: تعداد وصيغة، وظائف كلية، وظائف كبد، وبقية الفحوص المخبرية حسب الحالة.
- فحوص شعاعية: طبقي محوري للصدر والبطن والحوض مع حقن، طبقي محوري للدماغ مع حقن أو مرنان دماغ، ومضان عظام.
- تحديد المرحلة السريرية والخطة العلاجية.
- تم متابعة المريض كل 3 أشهر بشكل أساسي مع تقييم العلاج بأخذ قصة سريرية للأعراض والعلامات وإجراء فحص عصبي مع طبقي محوري للدماغ مع الحقن أو مرنان دماغ مع الحقن عند الضرورة إضافة للفحوص الشعاعية المطلوبة للتقييم.
- عند كل زيارة للمريض لتلقي الجرعات حسب الخطة العلاجية تم إجراء تقييم عصبي للمريض والسؤال عن ظهور أي أعراض عصبية جديدة.
- في حال ظهور أعراض أو علامات عصبية جديدة لدى المريض تم إجراء تقييم عصبي مع الفحوصات الشعاعية المطلوبة للتأكد من وجود نقائل دماغية.
- في حال تشخيص نقائل دماغية للمريض/المريضة يتم تحديد موقعها وعددها والمدة الزمنية الفاصلة بين التشخيص وظهور النقائل مع توثيق الجنس والعمر والنمط تحت النسيجي لسرطان الرئة المشخص.

القوانين والأساليب الإحصائية المستخدمة:

- تم تلخيص المتغيرات الفئوية المدروسة باستخدام أدوات الاحصاء الوصفي المناسبة: التكرارات والتكرارات النسبية (النسبة المئوية).
- استخدم اختبار كاي مربع Chi-square test لدراسة العوامل المتعلقة بالانتقال الدماغي. واستخدم الاختبار الدقيق لفisher Fisher's exact test: لدراسة العوامل المتعلقة بالانتقال الدماغي عندما لا تكون شروط استخدام اختبار Chi-square محققة.
- التحليل متعدد المتغيرات multivariate logistic regression لدراسة حدوث الانتقال الدماغي بعد الأخذ بالاعتبار عوامل الخطر المختلفة.
- الفروق عند عتبة الدلالة 0.05 اعتبرت هامة إحصائياً.
- تم التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Stata (version 6.0) وبإشراف اختصاصي مستقل بتحليل البيانات.

النتائج:

خصائص العينة المدروسة

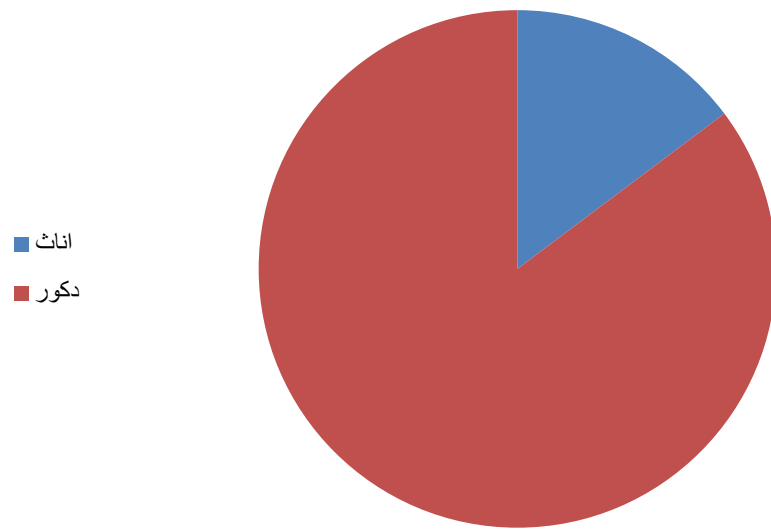
من أصل 356 مريضاً دخلوا مشفى البيروني مصابين بسرطان رئة من المرحلة IIIB و IV دخل الدراسة 217 مريضاً ومريضة حققوا معايير الاشتمال.

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

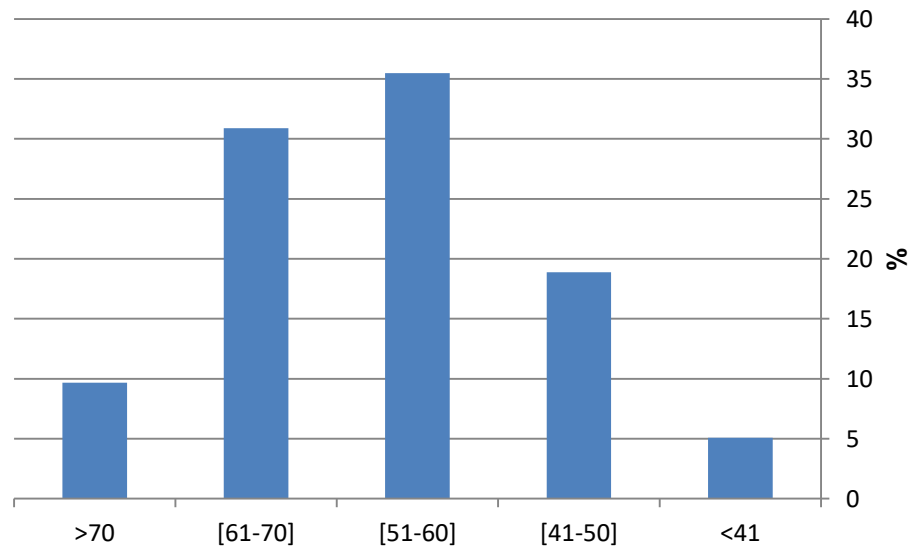
- معظم المرضى المشاركين في الدراسة كانوا من الذكور (85% تقريباً)، (الشكل رقم 8).
- معظم مرضى سرطان الرئة المدروسين (أكثر من 65%) تراوحت أعمارهم بين 51 و 70 سنة عند الإصابة بالسرطان (الشكل رقم 9).
- بلغت نسبة المدخنين أكثر من 70% بين المرضى (الشكل رقم 10).

الجدول رقم 7: الخصائص الديموغرافية للمرضى المشاركين في الدراسة			
%	التكرار		
14.75	32	اناث	الجنس
85.25	185	ذكور	
5.07	11	<41	العمر عند الإصابة
18.89	41	[41-50]	
35.48	77	[51-60]	
30.88	67	[61-70]	
9.68	21	>70	
16.59	36	لا	التدخين
10.6	23	سابق	
72.81	158	نعم	

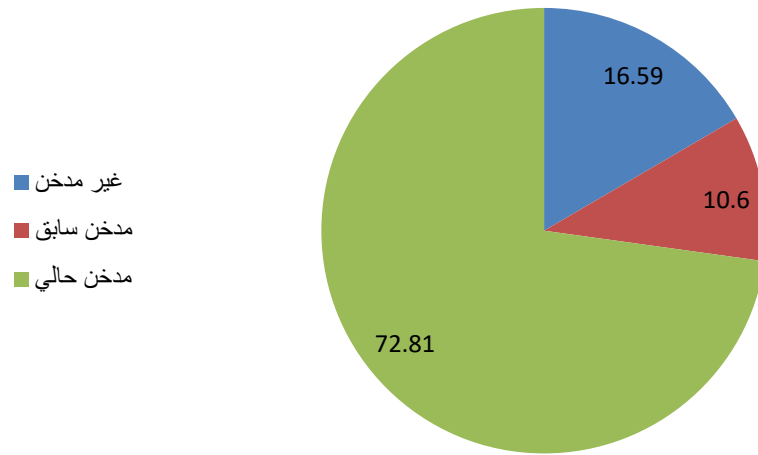
الشكل رقم 8: توزيع المرضى بحسب الجنس



الشكل رقم 9: توزيع المرضى بحسب العمر عند الإصابة (سنة)



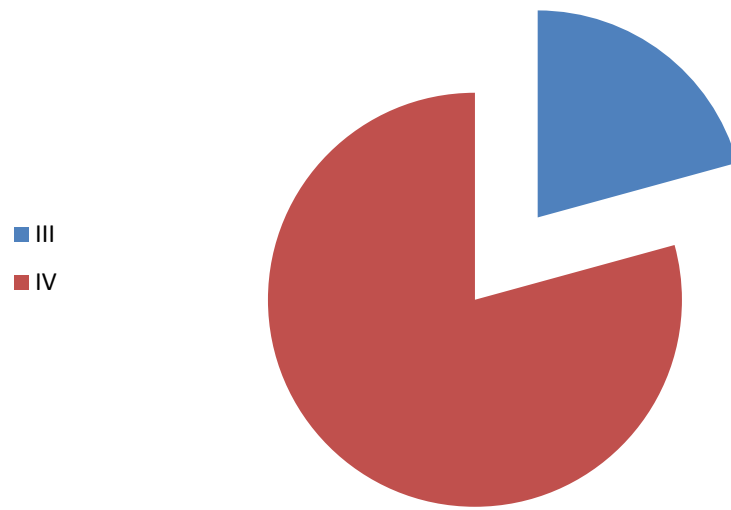
الشكل رقم 10: التدخين عن المرضى



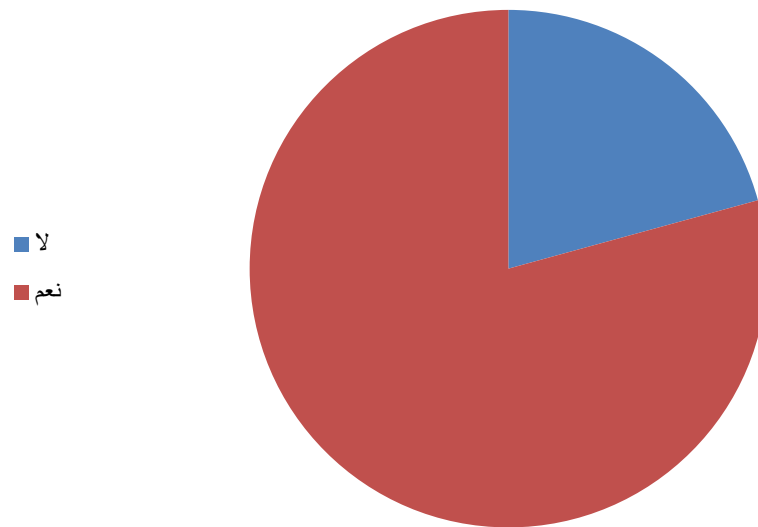
أما الجدول رقم 8 فيظهر خصائص سرطان الرئة.

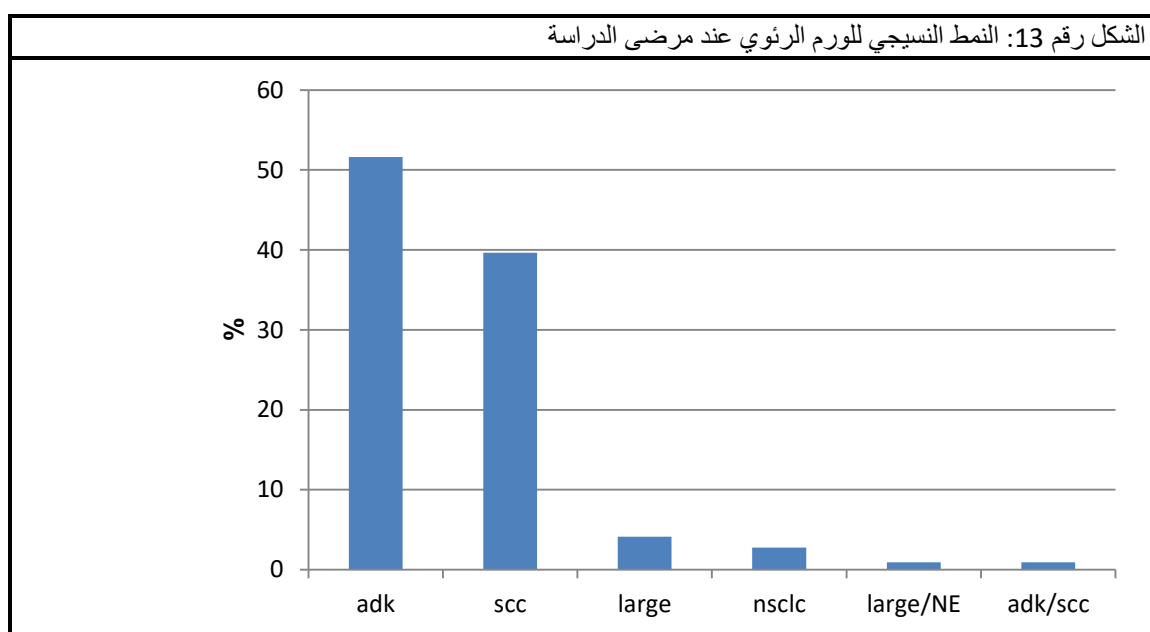
الجدول رقم 8: خصائص سرطان الرئة			
%	التكرار		
3.57	7	1	T
30.61	60	2	
31.63	62	3	
34.18	67	4	
7.39	13	0	N
9.66	17	1	
54.55	96	2	
28.41	50	3	
20.74	45	0	M
79.26	172	1	
29.95	65	رئوية	انتقالات جهازية
12.44	27	كبدية	
10.14	22	كظرية	
26.73	58	عظمية	
45,62		دماغية	
20.74	45	III	المرحلة
79.26	172	IV	
4.15	9	0	الحالة العامة
41.47	90	1	
40.09	87	2	
14.29	31	3	
51.61	112	adk	النمط النسيجي
39.63	86	scc	
4.15	9	large	
0.92	2	large/NE	
2.76	6	nsclc	
0.92	2	adk/scc	
0.48	1	0	الدرجة
3.83	8	1	
49.28	103	2	
43.54	91	3	
2.87	6	4	

الشكل رقم 11: توزيع المرضى بحسب مرحلة الورم



الشكل رقم 12: النقائل الجهازية عند المرضى



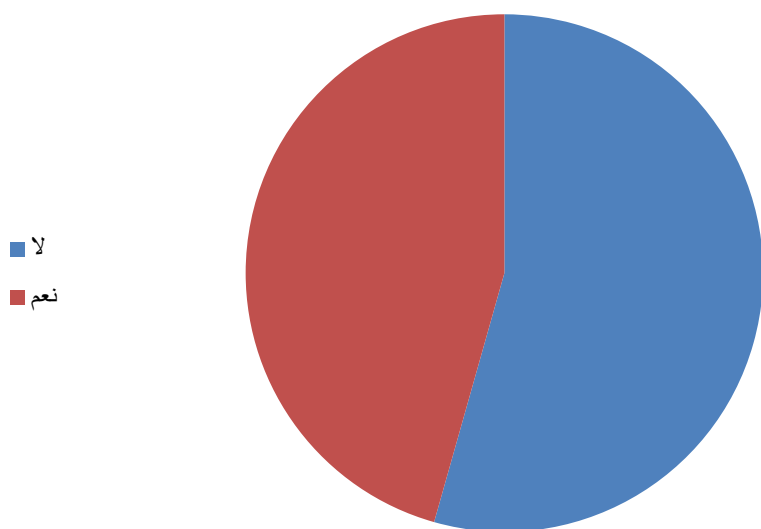


يظهر الجدول رقم 9 خصائص الانتقال الدماغى، حيث بلغ معدل حدوث انتقال دماغى عند مرضى سرطان الرئة فى المرحلة الثالثة والرابعة 45.62%، وتوضع الانتقال فى المخ الأيسر فى معظم الحالات (22% تقريباً). تراوحت الفترة بين التشخيص والنكس الدماغى بين 0 و 24 شهراً، ولاحظنا أن معظم الحالات (70% تقريباً) كان الانتقال الدماغى متزامناً مع تشخيص سرطان الرئة.

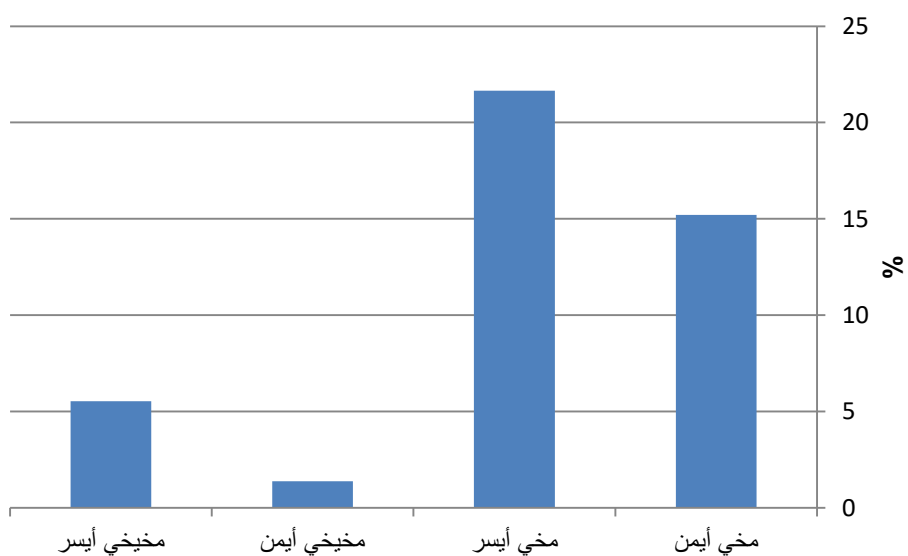
الجدول رقم 9: خصائص الانتقال الدماغى			
النتقال دماغى	لا	نعم	التكرار النسبى
	118	99	54.38
			45.62
مكان الانتقال الدماغى	مخى أيمن	مخى أيسر	مخى أيمن
	33	47	15.21
			21.66
			1.38
			5.53
الفترة بين التشخيص والنكس الدماغى (بالأشهر)	0	1	2
	68	1	1.01
			1.01
			3.03
			1.01
			3.03
			2.02
			1.01

5.05	5	8	
6.06	6	9	
1.01	1	10	
2.02	2	11	
2.02	2	12	
1.01	1	13	
1.01	1	14	
1.01	1	24	
52.94	9	سلبي	EGFR
47.06	8	ايجابي	

الشكل رقم 14: الانتقال الدماغى عند مرضى الأورام الرئوية المشاركين فى الدراسة

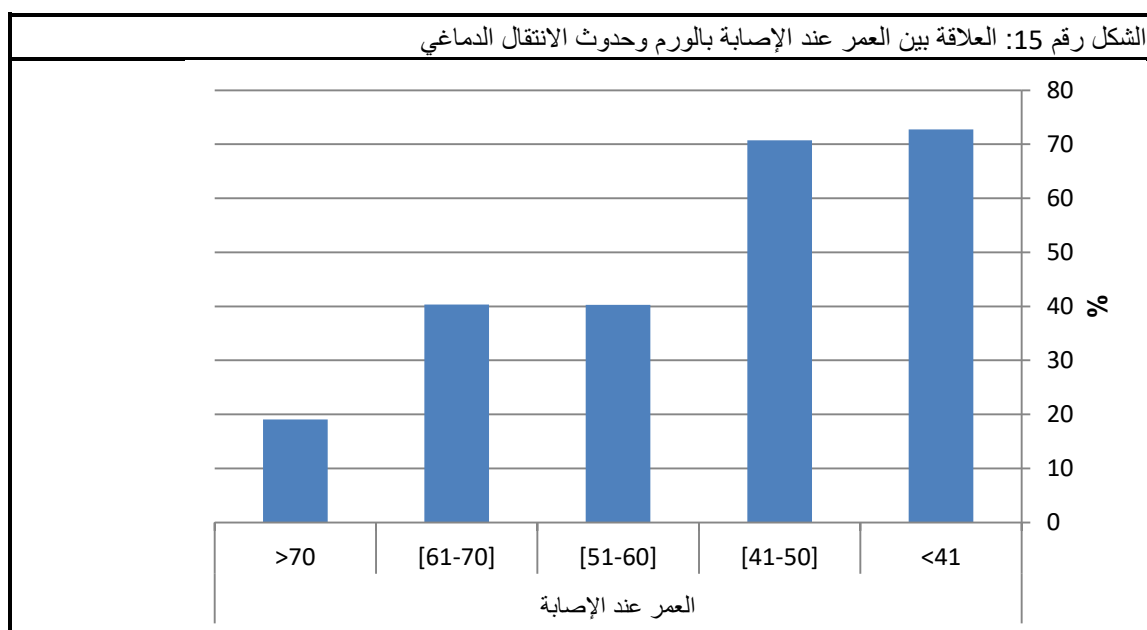


مكان الانتقال الدماغى



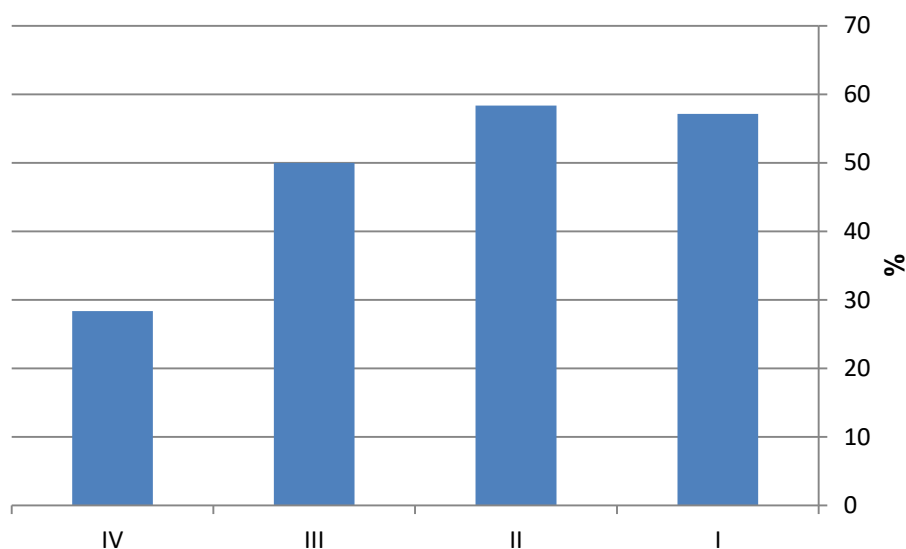
تم استخدام تحليل أحادي المتغير لدراسة عوامل الخطورة الفردية المتعلقة بالانتقال الدماغية، ويظهر الجدول رقم 10 العوامل المتعلقة بحدوث انتقال دماغي عند مرضى سرطان الرئة. نلاحظ من الجدول ما يلي:

- لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين الجنس والانتقال الدماغي (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من 0.05).
- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين العمر عند تشخيص سرطان الرئة وحدوث الانتقال الدماغي (درجة الأهمية الإحصائية 0.0001). معدل حدوث الانتقال الدماغي أعلى عندما يتم تشخيص سرطان الرئة في عمر أصغر من 40 سنة (73%) منه عندما يتم تشخيصه في عمر أكبر من 70 سنة (19%)، (الشكل رقم 15).



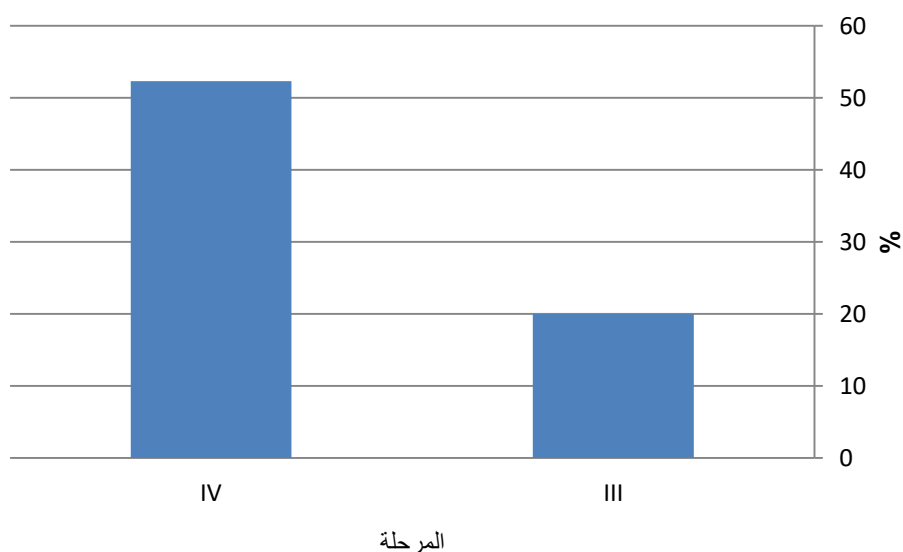
- لم نلاحظ وجود علاقة هامة إحصائياً بين التدخين والانتقال الدماغي (درجة الأهمية الإحصائية أكبر من 0.05).
- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين حجم الورم وحدوث الانتقال الدماغي (درجة الأهمية الإحصائية 0.005). معدل حدوث الانتقال الدماغي أعلى عندما يكون حجم الورم أقل من 4 (50% على الأقل) منه عندما يكون 4 (28%)، (الشكل رقم 16).

الشكل رقم 16: العلاقة بين حجم الورم وحدوث الانتقال الدماغي

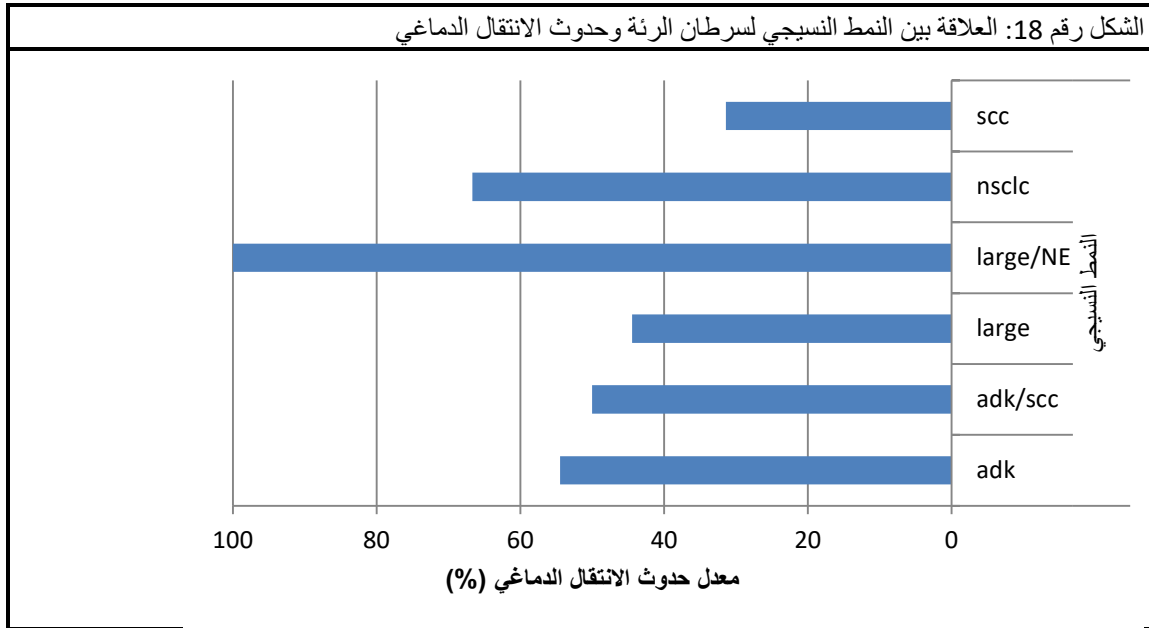


- معدل حدوث الانتقال الدماغي أعلى عند عدم وجود إصابة عقدية (77% على الأقل) منه عند وجود إصابة عقدية، وكان هذا الفرق على حدود درجة الأهمية الإحصائية (درجة الأهمية الإحصائية 0.083).
- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائية بين وجود نقائل جهازية وحدوث الانتقال الدماغي (درجة الأهمية الإحصائية 0.0001). معدل حدوث الانتقال الدماغي أعلى عند وجود نقائل جهازية (52%) منه عند عدم وجودها (20%).
- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائية بين مرحلة الورم وحدوث الانتقال الدماغي (درجة الأهمية الإحصائية 0.0001). معدل حدوث الانتقال الدماغي أعلى عندما يكون سرطان الرئة في المرحلة الرابعة (52%) منه عندما يكون في المرحلة الثالثة (20%)، (الشكل رقم 17).

الشكل رقم 17: العلاقة بين مرحلة الورم وحدوث الانتقال الدماغي

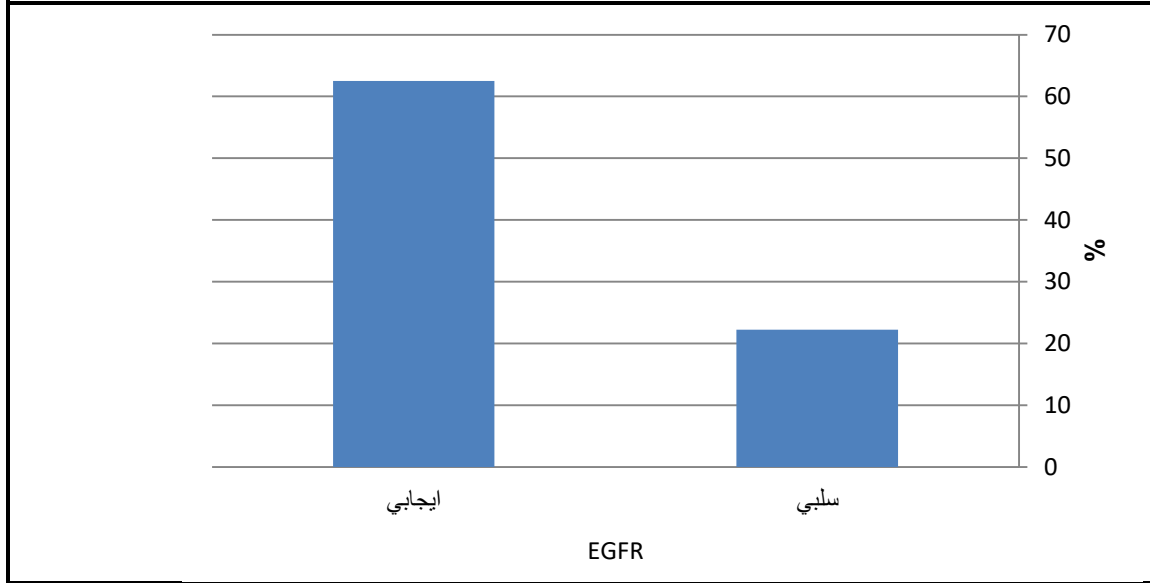


- لاحظنا وجود علاقة هامة إحصائياً بين النمط النسيجي لسرطان الرئة وحدوث الانتقال الدماغي (درجة الأهمية الإحصائية 0.005). بلغ معدل حدوث الانتقال الدماغي 100% (2 من أصل 2) عندما يكون سرطان الرئة من النمط large/NE و 67% (4 من أصل 6) عندما يكون سرطان الرئة من النمط nsc lc، و 55% تقريباً عندما يكون سرطان الرئة من النمط adk، وكان أقل أورام الرئة انتقالاً إلى الدماغ النمط scc (31%)، (الشكل رقم 18).



- معدل حدوث الانتقال الدماغي أعلى بثلاثة أضعاف تقريباً عندما يكون الـ EGFR ايجابياً منه عندما يكون سلبياً (63% مقابل 22%)، ولكن لم يصل ذلك الفرق إلى درجة الأهمية الإحصائية، بسبب قلة عدد الحالات التي تم فيها تحديد طفرة الـ EGFR (درجة الأهمية الإحصائية 0.12) (الشكل رقم 19).

الشكل رقم 19: العلاقة بين مستقبلات EGFR وحدوث الانتقال الدماغي



الجدول رقم 10: العوامل المتعلقة بحدوث انتقال دماغي عند مرضى سرطان الرئة.

	انتقال دماغي				
	نعم	لا			
0.539	13	19	N	اناث	الجنس
	40.62	59.38	%		
	86	99	N	ذكور	
	46.49	53.51	%		
0.0001	8	3	N	<41	العمر عند الإصابة
	72.73	27.27	%		
	29	12	N	[41-50]	
	70.73	29.27	%		
	31	46	N	[51-60]	
	40.26	59.74	%		
	27	40	N	[61-70]	
	40.3	59.7	%		
	4	17	N	>70	
	19.05	80.95	%		

0.112	19	17	N	لا	التدخين
	52.78	47.22	%		
	6	17	N	سابق	
	26.09	73.91	%		
	74	84	N	نعم	
	46.84	53.16	%		
0.005	4	3	N	1	T
	57.14	42.86	%		
	35	25	N	2	
	58.33	41.67	%		
	31	31	N	3	
	50	50	%		
	19	48	N	4	
	28.36	71.64	%		
0.083	10	3	N	0	N
	76.92	23.08	%		
	8	9	N	1	
	47.06	52.94	%		
	38	58	N	2	
	39.58	60.42	%		
	24	26	N	3	
	48	52	%		
0.0001	9	36	N	0	M
	20	80	%		
	90	82	N	1	
	52.33	47.67	%		
0.0001	9	36	N	3	المرحلة
	20	80	%		

	90	82	N	4	
	52.33	47.67	%		
0.328	5	4	N	0	الحالة العامة
	55.56	44.44	%		
	36	54	N	1	
	40	60	%		
	40	47	N	2	
	45.98	54.02	%		
	18	13	n	3	
	58.06	41.94	%		
0.005	61	51	n	Adk	النمط النسيجي
	54.46	45.54	%		
	1	1	n	adk/scc	
	50	50	%		
	4	5	n	Large	
	44.44	55.56	%		
	2	0	n	large/NE	
	100	0	%		
	4	2	n	Nsclc	
	66.67	33.33	%		
	27	59	n	Scc	
	31.4	68.6	%		
0,588	2	6	n	1	الدرجة
	25	75	%		
	47	56	n	2	
	45.63	54.37	%		
	44	47	n	3	
	48.35	51.65	%		

	3	3	n	4	
	50	50	%		
0.12	2	7	n	سلبي	EGFR
	22.22	77.78	%		
	5	3	n	ايجابي	
	62.5	37.5	%		

يظهر الجدول رقم 11 نتائج التحليل أحادي المتغير وفقاً لمتغيرات محددة هي الجنس، والعمر، والتدخين، والنمط النسيجي مقسماً إلى ثلاث فئات هي شائك الخلايا SCC، والغدي ADK، وغير صغير الخلايا الغير مصنف بطريقة أخرى NSCLC NOS.

جدول 11: نتائج التحليل أحادي المتغير				
p value	[95% Conf. Inter]		OR	
0.18	1.36	0.20	0.52	Sex (Female vs. male)
0.005	3.99	1.27	2.25	Age (<60 vs. ≥60)
0.484	1.80	0.29	0.72	Smoking (Never vs. ever)
				Histology (Ref: SCC)
0.005	4.51	1.32	2.44	Adenocarcinoma
0.039	9.43	1.06	3.16	NSCLC-NOS

ويظهر من الجدول أن كلاً من العمر ($P=0,005$; $CI=0,20-1,36$) والنمط النسيجي الغدي ($P=0,005$; $CI=1,32-4,51$) والنمط غير صغير الخلايا الغير مصنف بطريقة أخرى ($P=0,039$; $CI=1,06-9,43$) كل منها يعد عاملاً مستقلاً لحدوث النقائل الدماغية.

التحليل متعدد المتغيرات multivariate logistic regression

الجدول رقم 12: التحليل متعدد المتغيرات لحدوث الانتقال الدماغى عند مرضى سرطان الرئة.				
P value	[95% Conf. Interval]	Odds Ratioنسبة الأرجحية		عامل الخطر
	Reference	1	الاناث	الجنس
0.157	[4.74;0.78]	1.92	الذكور	
	Reference	1.00	<41	العمر عند الإصابة
0.71	[3.55;0.16]	0.74	[41-50]	
0.04	[0.93;0.05]	0.21	[51-60]	
0.045	[0.96;0.05]	0.21	[61-70]	
0.006	[0.49;0.01]	0.08	>70	

المرحلة	III	1.00	Reference	
	IV	4.15	[9.44;1.82]	0.001

أظهر التحليل متعدد المتغيرات أن كل من عمر المريض عند الإصابة بسرطان الرئة ومرحلة الورم هي عوامل خطر مستقلة لحدوث انتقال دماغي. لقد وجدنا أن خطر حدوث انتقال دماغي يتناقص مع تقدم عمر المريض عند تشخيص الإصابة، فمثلاً، إن خطر حدوث انتقال دماغي عند مريض أصيب بسرطان الرئة في عمر أكبر من 70 سنة هو أقل بنسبة 92% (أي 1-0.08) من خطر حدوث الانتقال الدماغي عند مريض أصيب بسرطان الرئة في عمر أقل من 41 سنة وذلك مهما كان جنس المريض أو مرحلة الورم. كما وجدنا أن ورم الرئة في المرحلة الرابعة يزيد من احتمال حدوث انتقال دماغي بحوالي أربعة أضعاف من ورم الرئة في المرحلة الثالثة وذلك مهما كان جنس المريض أو عمره عند الإصابة (نسبة الأرجحية تساوي 4.15).

توزيع النمط النسيجي لسرطان الرئة المنتقل الى الدماغ بحسب الجنس والعمر

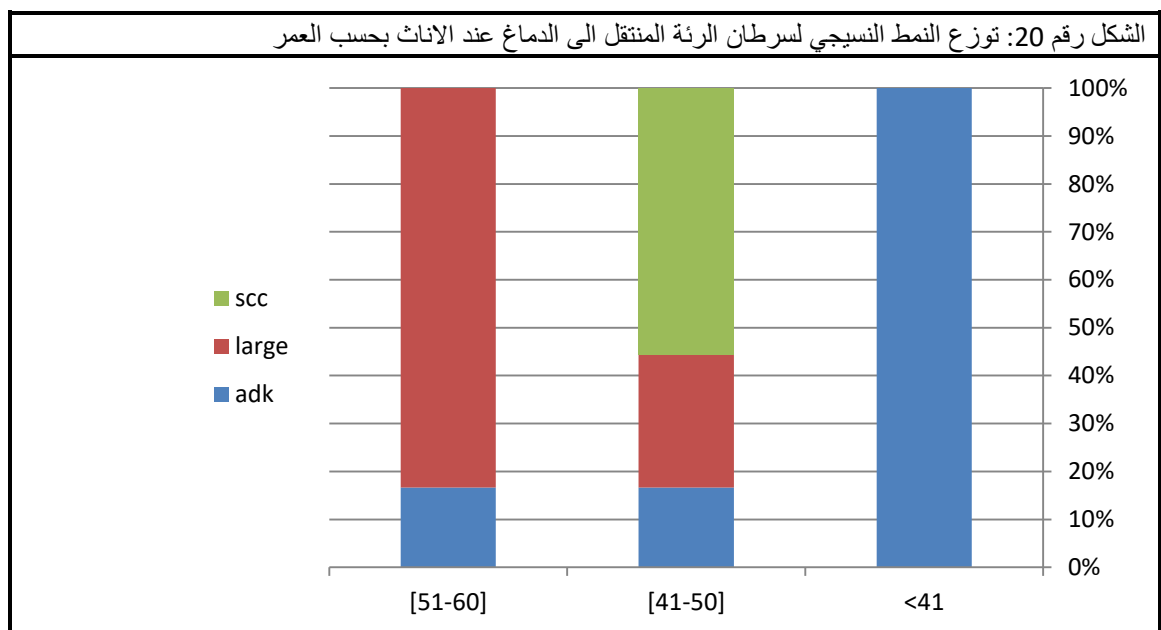
لاحظنا أن 6 حالات من أصل 10 حالات من adk (أي 60%) أصابت الإناث في عمر أقل من 41 سنة (الجدول رقم 13)، (الشكل رقم 20).

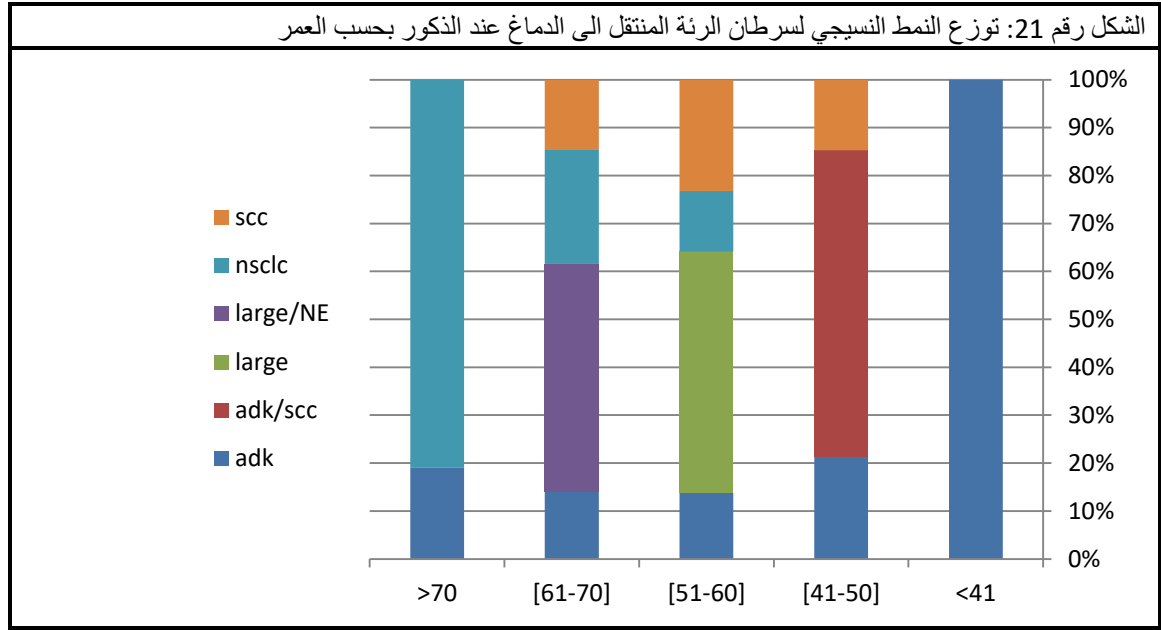
الجدول رقم 13: توزيع النمط النسيجي لسرطان الرئة المنتقل الى الدماغ عند الاناث بحسب العمر					
		العمر			
النمط النسيجي		<41	[41-50]	[51-60]	المجموع
Adk	N	6	3	1	10
	%	60	30	10	100
Large	N	0	1	1	2
	%	0	50	50	100
ScC	N	0	1	0	1
	%	0	100	0	100

أما عند الذكور، فقد وجدت معظم حالات adk عند الأعمار بين 41 و50 سنة (33%)، وكان scC أكثر شيوعاً لديهم وخاصة لدى الفئة العمرية بين 51 و60 سنة (12 حالة من أصل 26 أي 46%)، (الجدول رقم 14)، (الشكل رقم 21).

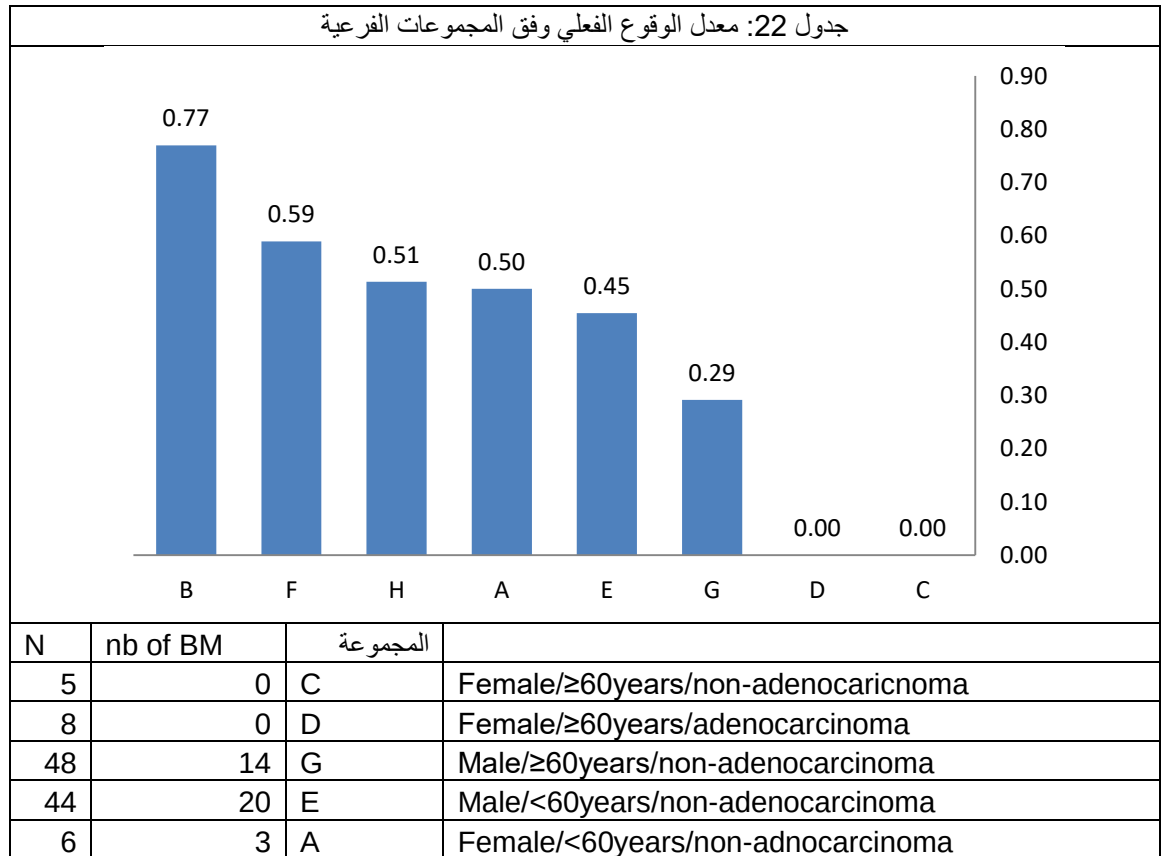
الجدول رقم 14: توزيع النمط النسيجي لسرطان الرئة المنتقل الى الدماغ عند الذكور بحسب العمر						
		العمر				
النمط النسيجي		<41	[41-50]	[51-60]	[61-70]	>70
Adk	N	2	17	14	15	3
	%	3.92	33.33	27.45	29.41	5.88

1	0	0	0	1	0	N	adk/scc
100	0	0	0	100	0	%	
2	0	0	2	0	0	N	Large
100	0	0	100	0	0	%	
2	0	2	0	0	0	N	large/NE
100	0	100	0	0	0	%	
4	1	2	1	0	0	N	Nsclc
100	25	50	25	0	0	%	
26	0	8	12	6	0	N	Scc
100	0	30.77	46.15	23.08	0	%	





لتحديد المجموعات الفرعية ذات الخطورة الأعلى لحدوث نقائل دماغية، تم تحديد معدل الوقوع الفعلي للنقائل الدماغية عند المرضى ذوي الخصائص السريرية والنسجية المشتركة من حيث الجنس والعمر والنمط النسيجي، فمن حيث أن معدل حدوث النقائل الدماغية العام بلغ 45,62%، إلا أن التحليل أظهر أن هنالك تغييراً كبيراً في معدل الحدوث عند هذه المجموعات تراوح بين 0% و 77%، كما يظهر الشكل 22.



37	19	H	Male/≥60 years/adenocarcinoma
56	33	F	Male/<60years/adenocarcinoma
13	10	B	Female/<60/adenocarcinoma

وأظهر التحليل أيضاً أن المرضى الأصغر عمراً (>60 سنة) من النمط الغدي، والنمط غير صغير الخلايا NOS الأكبر من 60 عاماً، هم أكثر عرضة بشكل ملحوظ لتطور نقائل دماغية في مرحلة معينة من مرضهم مقارنة بالمرضى الأكبر عمراً والمصابين بالنمط شائك الخلايا SCC (OR=6,80; P<0,0001; 95% CI=2,83-16,33) و (OR=10,28; P=0,011; 95% CI=1,71-61,83 على الترتيب)، جدول 15.

جدول 15: التحليل وفقاً للعمر والنمط النسيجي				
p value	[95% Conf. Inter]		OR	
-	-		1	≥60 yrs and SCC
0.013	8.77	1.29	3.36	<60 yrs and SCC
0.011	61.83	1.71	10.28	≥60 yrs and NSCLC-NOS
0.054	17.31	0.98	4.11	<60 yrs and NSCLC-NOS
0.022	7.68	1.18	3.00	≥60 yrs and Adenocarcinoma
<0.0001	16.33	2.83	6.80	<60 yrs and Adenocarcinoma

المناقشة والمقارنة:

وفقاً للدراسات العالمية فإن معدل حدوث النقائل الدماغية عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بشكل غير انتقائي unselective يتراوح بين 30 – 50%،⁸¹⁻⁸³ وقد أظهرت هذه الدراسة أن المعدل المذكور عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا من المرحلة IIIB/IV في مشفى البيروني الجامعي يقع قريباً من الحد الأعلى لهذا المجال وبلغ 45,62%، لكن الدراسة أظهرت أن هنالك تغييراً كبيراً في معدل الحدوث الفعلي وذلك عند تقسيم المرضى إلى مجموعات فرعية بناء على خصائص سريرية ونسجية مختلفة حيث تراوح بين 0% - 77%، ووجدت النسبة الأعلى من النقائل عند المجموعة التي تضم النساء المشخص لهن سرطان رئة من النمط الغدي بعمر >60 سنة.

تمت مقارنة دراستنا مع دراسة Hsiao وزملائه⁽⁸⁴⁾، التي أجريت في تايبيه، تايوان ونشرت في 13 آب 2013، وتمت المقارنة من حيث عدد المرضى، والمرحلة، ومعدل حدوث النقائل الدماغية غير الانتقائي، وعوامل الخطورة الفردية وفقاً للتحليل أحادي المتغير، وعوامل الخطورة وفقاً للتحليل متعدد المتغيرات، وأخيراً معدل حدوث النقائل عند مجموعات فرعية صُنفت بناء على عوامل سريرية ونسجية مختلفة.

دراسة Hsiao	دراستنا	المرحلة	
IIIB/IV	IIIB/IV	عدد المرضى	
482	217	كلي	
271	185	ذكور	
211	32	إناث	
%36	%45,62	معدل حدوث النقائل غير الانتقائي	

جدول رقم 16: المقارنة من حيث عدد المرضى ونسبة النقائل

من ناحية عوامل الخطورة وفقاً للتحليل أحادي المتغير:

جدول 17: مقارنة عوامل الخطورة وفقاً للتحليل أحادي المتغير						
p value		[95% Conf. Inter]		OR		
hsiao	دراستنا	Hsiao	دراستنا	Hsiao	دراستنا	
<0,001	0.18	1.61-3.44	0.20 - 1,36	2,35	0.52	Sex (Female vs. male)
<0,001	0.005	1.53-3.39	1.27 - 3,99	2,28	2.25	Age (<60 vs. ≥60)
<0,001	0.484	1.47-3.17	0.29 - 1,80	2,16	0.72	Smoking (Never vs. ever)
						Histology (Ref: SCC)
0,001	0.005	1.68-6.57	1.32 - 4,51	3,32	2.44	Adenocarcinoma
0,195	0.039	0.73-4.52	1.06 - 9,43	1,82	3.16	NSCLC-NOS

نلاحظ من الجدول أنه وفي دراستنا يعتبر العمر والنمط النسيجي من عوامل الخطورة المستقلة لحدوث انتقال دماغي، أما الجنس والتدخين فلم نجد علاقة هامة إحصائياً مع النقائل الدماغية، أما في دراسة Hsiao et al، فقد وجدوا بالإضافة للعمر والنمط النسيجي علاقة هامة إحصائياً للجنس مع النقائل الدماغية، وربما هذا عائد إلى صغر حجم عينة الإناث في دراستنا 32، مقابل 211 في دراسة Hsiao.

بالنسبة للتحليل متعدد المتغيرات:

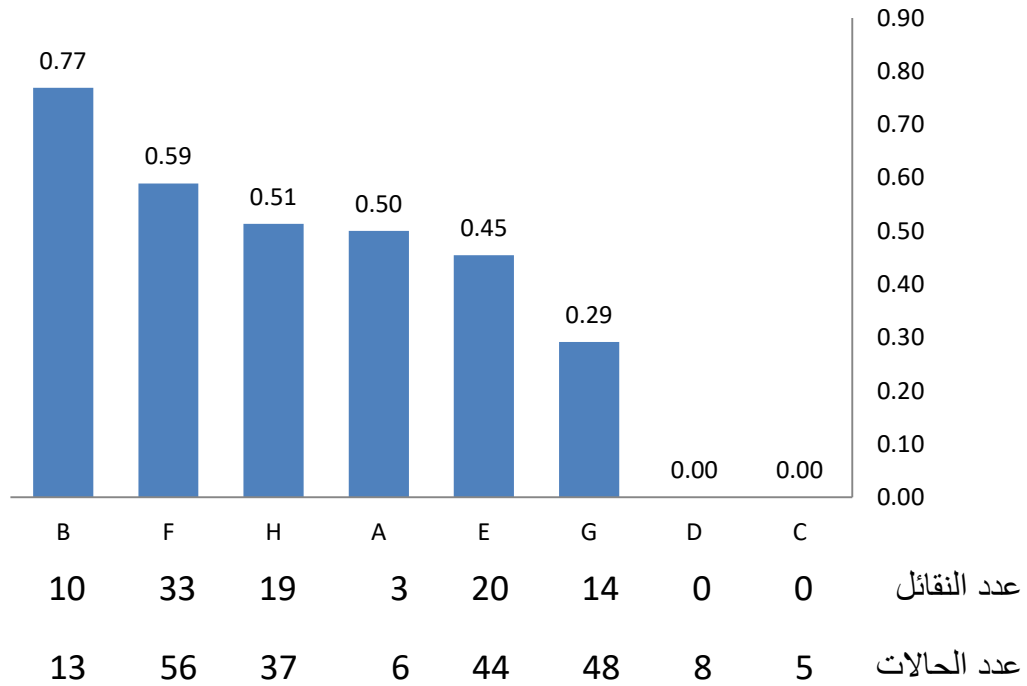
p value		[95% Conf. Inter]		OR		
Hsiao	دراستنا	Hsiao	دراستنا	Hsiao	دراستنا	
-	-	-	-	1	1	≥60 yrs and SCC
0,613	0.013	0.33-6.46	1.29 - 8,77	1,47	3.36	<60 yrs and SCC
0,316	0.011	0.57-5.61	1.71 - 61,83	1,79	10.28	≥60 yrs and NSCLC-NOS
0,179	0.054	0.68-7.79	0.98 - 17,31	2,30	4.11	<60 yrs and NSCLC-NOS
0,015	0.022	1.21-5.97	1.18 - 7,86	2,69	3.00	≥60 yrs and Adenocarcinoma
<0.0001	<0.0001	2.97-15.94	2.83 - 16-33	6,88	6.80	<60 yrs and Adenocarcinoma

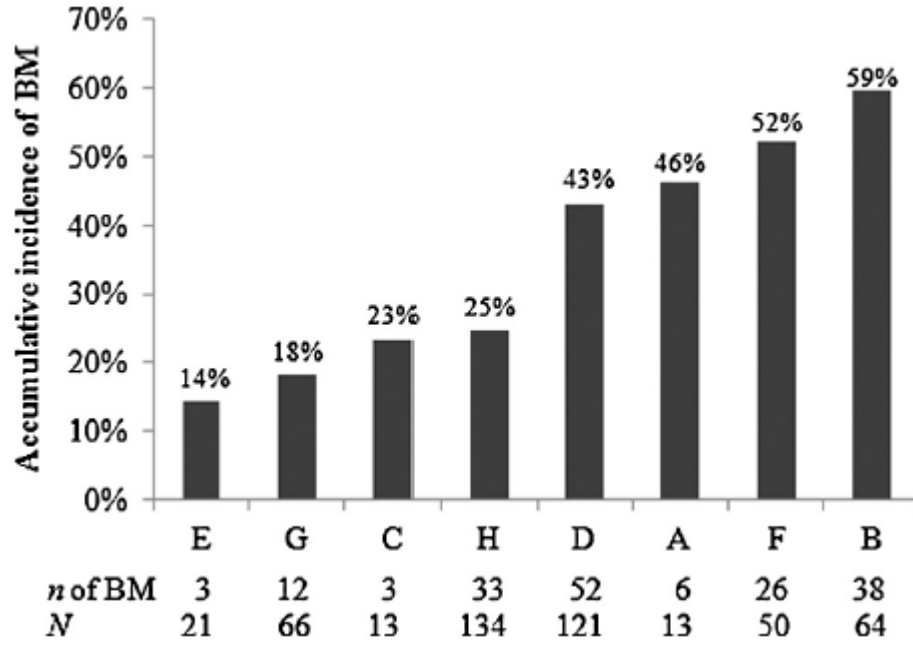
جدول رقم 18: المقارنة من ناحية التحليل متعدد المتغيرات

من الجدول نلاحظ أنه في كلا الدراستين كانت مجموعة المرضى المشخص لهم أدينوكارسينوما بعمر أصغر من 60 سنة كانوا عاليي الخطورة لحدوث نقائل دماغية بشكل واضح أما بقية المجموعات فكان هنالك اختلاف بين الدراستين خاصة في مجموعة المرضى المشخص لهم سرطان غير صغير الخلايا NOS بعمر أكبر من 60 سنة.

من حيث معدل حدوث النقائل الفعلي عند المجموعات الفرعية وفقاً للعمر (>أو< من 60) والجنس (ذكر، أنثى) والنمط النسيجي (غدي أو غير غدي):

المجموعة	خصائص المجموعة
C	Female/≥60years/non-adenocarcinoma
D	Female/≥60years/adenocarcinoma
G	Male/≥60years/non-adenocarcinoma
E	Male/<60years/non-adenocarcinoma
A	Female/<60years/non-adnocarcinoma
H	Male/≥60 years/adenocarcinoma
F	Male/<60years/adenocarcinoma
B	Female/<60/adenocarcinoma





بالمقارنة نجد أنه أيضاً وفي كلا الدراستين كانت المجموعة الأعلى خطورة هي الإناث المشخص
لهن أدينوكارسينوما بعمر أصغر من 60 سنة.

التوصيات:

- إجراء مراجعات منهجية ودراسات متعددة المراكز لتحديد عوامل الخطورة لحدوث النقائل الدماغية عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا وتحديد المجموعات الفرعية المرشحة لإجراء تشخيص وقائي للقحف نظراً لوجود فروقات كبيرة بين معدل الحدوث العام ومعدل الحدوث الفعلي عند بعض الفئات من المرضى.
- الأخذ بعين الاعتبار التشخيص الوقائي للقحف عند هذه الفئات العالية الخطورة خاصة النساء المصابات بالأدينوكارسينوما بعمر >60 سنة عند الإصابة.
- نشر الوعي حول أهمية الكشف المبكر وعلاج سرطان الرئة خاصة عند النساء في المناطق النائية.

ملحق رقم 1

ملحق بالتعاريف

:TNM

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

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

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

- غير مدخن: > 100 سيجارة خلال فترة الحياة.
- مدخن سابق: متوقف عن التدخين قبل سنة من التشخيص.

ملحق رقم 2

مقياس منظمة الصحة العالمية للحالة العامة (ECOG):

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

ملحق رقم 3

الاستبيان:

استمارة مرضى دراسة

البيانات الشخصية	
اسم المريض:	الجنس: ذكر ☐ أنثى ☐
العمر وسنة الميلاد:	العمل:
رقم الإضبارة:	السكن:
مدخن: لا ☐ نعم ☐	الوزن: باكيت/سنة

البيانات المتعلقة بالإصابة السرطانية	
تاريخ الإصابة:	تصنيف TNM عند التشخيص: T: N: M: المرحلة:
الحالة العامة PS: 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐	النمط النسيجي:
مكان الانتقال: دماغي ☐ رئوي ☐ كبدي ☐ كظري ☐ عظمي ☐ متعدد ☐	

البيانات المتعلقة بالمعالجة	
الخط العلاجي الذي تم تقريره	
التقييم بعد 3 جرعات كيميائية من المعالجة: استجابة تامة ☐ استجابة جزئية ☐ ثبات الحالة الورمية ☐ ترقى للمرض ☐ نسبة الاستجابة في حال كونها جزئية:	
نتيجة مرنان الدماغ أو الطبقي المحوري للدماغ مع الحقن:	
التقييم بعد 6 جرعات كيميائية من المعالجة: استجابة تامة ☐ استجابة جزئية ☐ ثبات الحالة الورمية ☐ ترقى للمرض ☐ نسبة الاستجابة في حال كونها جزئية:	
نتيجة مرنان الدماغ أو الطبقي المحوري للدماغ مع الحقن:	
الإجراء بعد انتهاء العلاج: ☐ مراقبة ☐ خط كيميائي آخر	
الفترة بين انتهاء العلاج وآخر تقييم:	
الفترة بين انتهاء العلاج والنكس الدماغي:	
الفترة بين التشخيص الأولي والنكس الدماغي:	
النكس: ☐ موضعي فقط ☐ بعيد ☐ دماغي	
عدد النقائل في حال النكس الدماغي:	
الفترة الخالية من المرض:	
ملاحظات إضافية:	

ملحق رقم 4

الموافقة المستنيرة:

استمارة الموافقة المستنيرة على المشاركة ببحث تحديد المجموعات الفرعية لمرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا من المرحلة V/IIIB ذوي الخطورة العالية لحدوث نقائل دماغية

- ✓ أنا الطبيب علي محمد محمد (طالب الدراسات العليا بقسم الأورام في جامعة دمشق , أزالول تدريبي السريري في مشفى البيروني الجامعي) أجري دراسة حول تحديد عوامل الخطورة لتطور نقائل دماغية عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا. أدعوك للتسجيل ضمن هذه الدراسة، حيث سأستعرض وأفسر لك المعلومات المتعلقة بهذه الدراسة.
- ✓ يعد دخولك بهذه الدراسة طوعاً، ففي حال رفضك للانضمام لا يؤثر ذلك على نوعية العناية الطبية التي تتلقاها في مشفى البيروني الجامعي. كما يمكنك الانسحاب من الدراسة حتى ولو كنت قد وافقت مسبقاً على الاشتراك بها.
- ✓ يعد ورم الرئة غير صغير الخلايا من الأورام الشائعة، وتعد النقائل الدماغية إحدى الاختلاطات المهمة لهذه الحالة، لذا فإن الاستقصاء عنها والكشف المبكر لها يعد من الأهمية بمكان لتحديد العلاج الأمثل للمرضى، لذا بالاشتراك بهذه الدراسة سيتم القيام بمجموعة من الإجراءات بهدف تشخيصها أو الكشف المبكر عنها، حيث أنه وفي أول زيارة عند التشخيص سيتم إجراء فحص شعاعي (مرنان أو طبقي محوري للدماغ مع الحقن)، وبكل زيارة سيتم استجواب المريض وفحصه سريرياً بشكل كامل وأخذ عينات دموية للفحص. وبعد تلقي 3 جرعات يتم تقييم الاستجابة شعاعياً بالطبقي المحوري مع حقن مادة ظليلة (يتم طلب أي إجراء تشخيصي سواء أكان دموي أو شعاعي أو جراحي في أي وقت يكون ذلك مستطباً) ففي حال كانت الاستجابة تامة توقف المعالجة بعد 6 جرعات كاملة بعد إجراء التقييم وبحول المريض للمراقبة
- ✓ تعد المعلومات الشخصية المتعلقة بمرضى هذه الدراسة معلومات سرية، ولضمان ذلك سيتم وسم مرضى هذه الدراسة بأرقام معينة للتعرف عليهم بحيث لا يمكن تفسيرها إلا من قبل الأطباء القائمين على هذه الدراسة. سيتم نشر نتائج هذه الدراسة ومناقشتها ولكن قبل ذلك سيتم إعلان المريض على النتائج المتعلقة به.
- ✓ للاستفسار عن أي شيء في أي وقت حتى ولو بعد بدء الدراسة يمكنك سؤال الطاقم الطبي في مشفى البيروني الجامعي. كما يمكنك التواصل معي على رقم الجوال 0988020369.
- ✓ لقد قرأت المعلومات السابقة (أو قرأت لي)، كما كان لي الفرصة للاستفسار عن أي سؤال أريده وتمت إجابتي بشكل وافي. وأوافق على تسجيلي في هذه الدراسة بشكل طوعي، كما أنني مدرك لحقي في الانسحاب منها بأي وقت دون أن يؤثر ذلك على العناية الطبية التي أتلقيها في مشفى البيروني الجامعي.

توقيع المريض

✓ اسم المريض

في / /

المراجع (References):

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.
2. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures, 2015.
3. <http://seer.cancer.gov/?site=%2Fstatfacts%2Fhtml%2Flungb.html>
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; 123:215.
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, 3rded: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S-29S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.
12. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;2:1525-1536. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1009386>.
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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891056>.
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 Epidemiol* 2007;36:1048-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690135>.
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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.
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. *Clin Rheumatol* 2004; 23:330.
24. National Institute of Health. Medline Plus. Lung Cancer. Updated 08/31/14. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/007270>.
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. <http://emedicine.medscape.com/article/279960-clinical#a0256>.
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. Chusteka Z. Test all adenocarcinomas, new lung cancer guidelines say. *Medscape Medical News* [serial online]. April 5, 2013;Accessed April 16, 2013. Available at <http://www.medscape.com/viewarticle/781998>.
 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, at:<http://pier.acponline.org>.
 48. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer;2010.
 49. NCCN Guidelines 4.2015, Non-Small Cell Lung Cancer.
 50. NEJM 2006; 355:2524. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/19/4/755.full>
 51. JCO 2006;26:863. <http://jco.ascopubs.org/content/26/6/863.abstract>
 52. paramount lancet oncol 2012;13:247.
[http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(12\)70063-3/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70063-3/abstract)
 53. JCO 2000;18;2095.
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB4QFjAAahUKEwj74OWQgPnHAhUGOxQKHT5RB_E&url=http%3A%2F%2Fjco.aascopubs.org%2Fcontent%2F18%2F10%2F2095.full.pdf&usg=AFQjCNETqa6e1tvmYBQxCpxXDaLJ355AiQ&sig2=7h8uTHoZ0XAiOXIN-LKWDw
 54. American Cancer Society. Lung Cancer (Non-Small Cell.) Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates by Stage. 04/30/2014.
 55. American Cancer Society. (2012, October 12). Lung Cancer (Non-Small Cell). Atlanta, GA: American Cancer Society.

56. 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.
57. 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.
58. Eaby-Sandy B. Lung cancer. Yarbrow, CH, Wujcki D, & Holmes Gobel B. (eds.). (2011). *Cancer Nursing: Principles and Practice*. (7th Edition). Sudbury, MA: Jones and Bartlett. 59: pp. 1424-57.
59. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118:257-262.
60. 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.
61. Groome, PA, Bolejack, V, Crowley, JJ, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Validation of the Proposals for Revision of the T, N, and M Descriptors and Consequent Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors. *J Thorac Oncol* 2007; 2:694. Copyright © 2007 Lippincott Williams & Wilkins.
62. 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.
63. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 48(2), 384–394.
64. Wen PY, MB P, Loeffler J. *Metastatic Brain Cancer*. Wen PY, MB P, Loeffler J (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA (2010).
65. Sheehan JP, Sun MH, Kondziolka D, Flickinger J, Lunsford LD. Radiosurgery for non-small cell lung carcinoma metastatic to the brain: long-term outcomes and prognostic factors influencing patient survival time and local tumor control. *J. Neurosurg.* 97(6), 1276–1281(2002).
66. Alberola V, Camps C, Provencio M *et al.*; Spanish Lung Cancer Group. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: a Spanish Lung Cancer Group Phase III randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 21(17), 3207–3213(2003).
67. Bearz A, Garassino I, Tiseo M *et al.* Activity of pemetrexed on brain metastases from non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 68(2), 264–268(2010).
68. Cortes J, Rodriguez J, Aramendia JM *et al.* Front-line paclitaxel/cisplatin-based chemotherapy in brain metastases from non-small-cell lung cancer. *Oncology* 64(1), 28–35(2003).
69. Lee DH, Han JY, Kim HT *et al.* Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. *Cancer* 113(1), 143–149(2008).

70. Moscetti L, Nelli F, Felici A *et al.* Up-front chemotherapy and radiation treatment in newly diagnosed nonsmall cell lung cancer with brain metastases: survey by Outcome Research Network for Evaluation of Treatment Results in Oncology. *Cancer* 109(2), 274–281(2007).
71. Bernardo G, Cuzzoni Q, Strada MR *et al.* First-line chemotherapy with vinorelbine, gemcitabine, and carboplatin in the treatment of brain metastases from non-small-cell lung cancer: a Phase II study. *Cancer Invest.* 20(3), 293–302(2002).
72. Fujita A, Ohkubo T, Hoshino H *et al.* Phase II study of cisplatin, ifosfamide, and irinotecan with rhG-CSF support in patients with stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 89(6), 1008–1012(2003).
73. Scagliotti GV, De Marinis F, Rinaldi M *et al.*; Italian Lung Cancer Project. Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 20(21), 4285–4291(2002).
74. Porta R, Sánchez-Torres JM, Paz-Ares L, *et al.* Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation. *Eur Respir J* 2011; 37:624.
75. Sperduto PW, Kased N, Roberge D, *et al.* Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol* 2012; 30:419. *From: Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: An accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. J Clin Oncol* 2012; 30:419. Reprinted with permission. Copyright © 2012 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
76. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition Copyright ©2008 Lippincott Williams & Wilkins.. Chapter 75, page 833.
77. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1996;14:1065-1070.
78. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 48(2), 384–394.
79. Wen PY, MB P, Loeffler J. *Metastatic Brain Cancer.* Wen PY, MB P, Loeffler J (Eds). Lippincott Williams and Wilkins, PA, USA (2010).
80. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition Copyright ©2008 Lippincott Williams & Wilkins.. Chapter 75, page 833.
81. Sorensen JB, Hansen HH, Hansen M, Dombernowsky P. Brain metastases in adenocarcinoma of the lung: frequency, risk groups, and prognosis. *J Clin Oncol* 1988;6:1474–80.
82. Robnett TJ, Machtay M, Stevenson JP, Algazy KM, Hahn SM. Factors affecting the risk of brain metastases after definitive chemoradiation for locally advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:1344–9.
83. Ceresoli GL, Reni M, Chiesa G, Carretta A, Schipani S, Passoni P, *et al.* Brain metastases in locally advanced nonsmall cell lung carcinoma after multimodality treatment: risk factors analysis. *Cancer* 2002;95:605–12.
84. Identification of Subgroup Patients With Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer at Higher Risk for Brain Metastases

Lung Cancer 2013 Aug 13;[EPub Ahead of Print], S-H Hsiaoa, C-L Chunga, Y-T Chouc, H-L Leed, S-E Line, HE Liuf. *Lung Cancer* 82 (2013) 319– 323. www.elsevier.com/locate/lungcan

فهرس الملحقاا

رقم الملحق	اسم الملحق	رقم الصفحة
ملحق 1	ملحق بالاعاريف	48
ملحق 2	مقياس منظمة الصحة العالمية للحالة العامة (ECOG)	49
ملحق 3	اسابيان البحث	50
ملحق 4	نمواج الموافقة المستنيرة	51

فهرس الجداول

الصفحة	عنوان الجدول	رقم الجدول
2	ترتيب أنواع السرطان وفق عدد لحالات الجديدة	1
6	حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني الجامعي لعامي 2008 و 2009	2
15	يبين تصنيف أورام الرئة حسب الإصدار السابع ل AJCC	3
15	التصنيف التشريحي لسرطان الرئة	4
18	البقايا الكلية لـ 5 سنوات (%)	5
21	التقييم الإنذاري	6
27	الخصائص الديموغرافية للمرضى المشاركين في الدراسة	7
30	خصائص سرطان الرئة في العينة المدروسة	8
32	خصائص الانتقال الدماغي في العينة المدروسة	9
37	العوامل المتعلقة بحدوث انتقال دماغي عند مرضى سرطان الرئة	10
40	نتائج التحليل أحادي المتغير	11
40	التحليل متعدد المتغيرات لحدوث الانتقال الدماغي عند مرضى سرطان الرئة	12
41	توزع النمط النسيجي لسرطان الرئة المنتقل الى الدماغ عند الاناث بحسب العمر	13
41	توزع النمط النسيجي لسرطان الرئة المنتقل الى الدماغ عند الذكور بحسب العمر	14
44	التحليل وفقاً للعمر والنمط النسيجي	15
45	المقارنة من حيث عدد المرضى ونسبة النفاث	16
45	مقارنة عوامل الخطورة وفقاً للتحليل أحادي المتغير	17
45	المقارنة من ناحية التحليل متعدد المتغيرات	18

فهرس الأشكال

الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
3	نسبة حالات الوقوع وفقاً للفئات العمرية	1
3	توزع حالات الوقوع حسب الجنس والإثنية	2
4	توزع الوفيات وفقاً للفئات العمرية	3
4	توزع نسب الوفيات حسب الجنس والإثنية	4
5	نسب الوقوع وفق المرحلة	5
5	نسب البقيا لخمس سنوات وفق المرحلة عند التشخيص	6
6	مخطط يبين نسبة الأورام في مشفى البيروني الجامعي	7
28	توزع المرضى بحسب الجنس في العينة المدروسة	8
28	توزع المرضى بحسب العمر عند الإصابة	9
29	التدخل عن المرضى	10
31	توزع المرضى بحسب مرحلة الورم	11
31	النقائل الجهازية عند المرضى	12
32	النمط النسيجي للورم الرئوي عند مرضى الدراسة	13
33	الانتقال الدماغي عند مرضى الأورام الرئوية المشاركين في الدراسة	14
34	العلاقة بين العمر عند الإصابة بالورم وحدث الانتقال الدماغي	15

35	العلاقة بين حجم الورم وحدوث الانتقال الدماغي	16
35	العلاقة بين مرحلة الورم وحدوث الانتقال الدماغي	17
36	العلاقة بين النمط النسيجي لسرطان الرئة وحدوث الانتقال الدماغي	18
37	العلاقة بين مستقبلات EGFR وحدوث الانتقال الدماغي	19
42	توزيع النمط النسيجي لسرطان الرئة المنتقل الى الدماغ عند الاناث بحسب العمر	20
43	توزيع النمط النسيجي لسرطان الرئة المنتقل الى الدماغ عند الذكور بحسب العمر	21
43	معدل الوقوع الفعلي وفق المجموعات الفرعية	22

فهرس المحتويات

الموضوع	الصفحة
الدراسة النظرية	1
الوبائيات	2
التصنيف النسيجي	7
عوامل التأهب	7
الأعراض والعلامات والإجراءات التشخيصية	8
التصنيف المرحلي لسرطان الرئة	13
المبادئ الأساسية في العلاج الكيماوي والشعاعي لسرطان الرئة المتقدم والنقيلي	16
العلاج الهدي في سرطان الرئة غير صغير الخلايا	17
الإنذار والبقيا في سرطان الرئة غير صغير الخلايا	18
النكس	19
النقائل الدماغية	19
الدراسة العملية	22
خلفية البحث	23
أهداف البحث	24
طرق الدراسة	26
التحليل الإحصائي	26
النتائج	27
المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية	44

التوصيات	47
الملاحق	48
المراجع	52
فهرس الملحقات والأشكال والجداول	57