



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة وعلم الصحة

دراسة انتشار طفرة EGFR عند مرضى سرطان
الرئة غير صغيرة الخلايا ودراسة الاستجابة على
المعالجة الهدفية.
(دراسة مستقبلية)

*Incidence of EGFR (epidermal growth
factor receptor) mutation in non-
small cell lung cancer patients and
response to targeted therapy.*

بحث أعد لنيل شهادة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد الطالبة: إيمان بسام جاموس

إشراف الأستاذ الدكتور:
زهير الشهابي

العام الدراسي 2021 م

الملخص Abstract

أهم المشاكل الصحية العالمية وأهم المواضيع التي تركز عليها الهيئات العلمية في مختلف دول العالم هو موضوع سرطان الرئة بسبب نسبة الحدوث والوفيات المرتفعة، وتقدر منظمة الصحة العالمية نسبة الوفيات بسرطانات الرئة بثلاث الوفيات المرتبطة بالسرطانات عموماً .

تم إنجاز البحث على قسمين... قسم نظري تم التطرق فيه بشكل أساسي حول طفرة مستقبل عامل النمو الغشائي البطني EGFR: هو بروتين سكري يمتلك مستقبل خارج خلوي لنمو الغشاء البطني ومستقبل داخلي للتيروزين كيناز الذي ينظم مسارات الإشارة للتحكم بالنمو الخلوي وطفرة EGFR إيجابية غالباً عند المرضى وتعتبر من أهم التغيرات الجينية في أورام الرئة غير صغيرة الخلايا وأغلب المصابين بالطفرة هم غير المدخنين والمرضى ذوي الطفرة الإيجابية يستفيدون على العلاج الهديفي أكثر من العلاج الكيميائي بينما السليبيون فرصتهم بالعلاج الكيميائي أكبر. حيث تم تحديد عدد من مثبطات التيروسين كيناز التي تمتلك فعالية ضد الأورام والتي تمت الموافقة عليها من قبل منظمة الغذاء والدواء الأميركية بناء على تجارب سريرية عدة أجريت عليها ومن هذه المثبطات : ERLOTINIB, GEFITINIB . تم في القسم النظري استعراض أنماط سرطان الرئة وأنواعه والوبائيات فاعتمدت على الدراسات الإحصائية حول وبائيات سرطان الرئة للمرضى المراجعين لمشفى البيروني الجامعي في دمشق بين أعوام 2008 إلى 2017 وتم إنجاز جداول بيانية حول توزع الأورام في مشفى البيروني لعام 2017 تبين حدوث سرطان الرئة مع دراسة وتبيان عوامل الخطورة الرئيسية في حدوثه وأعراضه وعلاماته والإجراءات التشخيصية بطرق متعددة (التصوير البسيط والمحوري والبوزيتروني، الفحص الخلوي للقصع والرشف والتنظير والتشريح المرضي) موضحةً من خلال جداول تصنيفية مرحلية لسرطان الرئة وطرق العلاج المتنوعة.

شمل القسم الثاني الدراسات العلمية التي ركزت على المشكلة العلمية في البحث ومبرراته معتمدين على الأهداف من خلال البحث والنتائج التطبيقية المتوقعة منه باتباعنا الخطوات الأساسية التي تم اعتمادها للمرضى المراجعين في مشفى البيروني 2012 إلى 2017 ومن خلال معايير قبول المرضى، عددهم، حجم العينة، طرق الدراسة ونقاط التقويم (أي العينة من المرضى المتابعين بدون انقطاع) وضعنا جداول حول مقارنة الاستجابة بين المرضى حسب الخط العلاجي للوصول لنتائج التحليل الإحصائي من خلال النسب المئوية في الجداول المرفقة في البحث معتمدين على التوزع العمري للمرضى والدراسات المقارنة مع الدراسات العالمية

وخاصة فيما يتعلق بمعدل حدوث الطفرة عند بعض الشعوب كما هو موضح في البيانات والجدول وتوصلنا إلى توصيات هامة بسبب اعتماد البحث على العمل الميداني واللقاءات والإطلاع على الأبحاث الأخيرة في المشافي.

ننوه في النهاية بأن سرطان الرئة ازداد التركيز عالمياً عليه وازدادت المحاولات في تحسين هذا الواقع سواء بالجهد المبذول لزيادة الوعي الصحي أو بتطوير وسائل الكشف المبكر أو بتجربة معالجات جديدة له أن هذا المرض من أهم المشاكل الصحية عالمياً.

الإهداء

إلى من رباني على حب العلم صغيرةً ، وحقق الله حلمه وأنا كبيرة...
إلى من أطلق علي لقب "الدكتورة" منذ نعومة أظفاري وحييت وأنا أسعى ل تحقيق
أمنيته...

إلى روح جدي وجدتي رحمهم الله

"علي و هو لا"

إلى من لا مثيل له .. داعمي الأول وسراج حياتي الذي لا ينطفئ ...
إلى من غرس في قلبي حب العلم و المعرفة .. إلى العقل الراجح ...
إلى من أحمل اسمه بكل فخرٍ والذي

"د. بسام "

إلى ومضة النور في عمري...

إلى ملاكي الحارس التي رعتني دوماً بالصلاة والدعاء...
إلى من كانت ضحكتها تبدد همومي وتحيي الأمل والتفاؤل بقلبي والذتي

" نبيل "

إلى اللذين قضيت معهم أجمل أيام طفولتي وشبابي ...

إلى من كانوا سبباً في نجاحي وفي قوتي واصراري...

توأمي روعي

" إنا و أذينة "

إلى من رافقني في رسالتي ووضع بصمته لتكتمل حروف الرسالة

"عبود"

إلى أخي الغالي

"راكان خوري"

أود أن أخص بالشكر وجزيل التقدير لأستاذي ومشرفي الدكتور
" د.زهير الشهابي "

فائق الشكر والامتنان إلى الأستاذ الدكتور
"د.محمد هارون" عميد كلية الصيدلة

والشكر موصولاً لأساتذتي الكاترة في جامعة المنارة

كما أتقدم بالشكر إلى الأساتذة الكاترة في لجنة الحكم

والشكر الجزيل لكل من ساهم في إنجاز هذا البحث

" الفهرس "

- التلخيص
- الإهداء
- الفهرس ----- 1

- *الدراسة النظرية* ----- 2
- مقدمة ----- 3
- الوبائيات ----- 6
- عوامل الخطورة ----- 8
- دور الوراثة في تطور NSCLC ----- 9
- السرطانة الغدية الرئوية ----- 9
- الاجراءات التشخيصية ----- 10
- التغيرات الوراثة في خلايا السرطان ----- 14
- دور نقص اصلاح ال DNA في تطور ال NSCLC ----- 14
- العلاج ----- 17
- طفرة مستقبل عامل النمو الغشائي البطني EGFR ----- 19
- انتشار طفرة ال EGFR ----- 20
- مثبطات التيروسين كيناز ----- 21
- دواء ال Gefitinib و ال Erlotinib ----- 22

- *الدراسة العملية* ----- 24
- التوصيات ----- 41
- المراجع ----- 42

أولاً

الدراسة النظرية

المقدمة

يعتبر سرطان الرئة أحد أهم المشاكل الصحية العالمية من حيث نسب الحدوث والوفيات المرتفعة، مما يجعله أحد أهم المواضيع التي تركز عليها برامج الهيئات الصحية في مختلف الدول. ولقد ازداد التركيز عالمياً على محاولة تحسين هذا الواقع سواء بالجهد المبذول لزيادة الوعي الصحي، محاولة تطوير وسائل النخل والكشف المبكر، أو بالجهد المبذول في مجال البحث العلمي لتطوير المعالجات المستخدمة، أو تجربة معالجات جديدة في سرطان الرئة.

لسرطان الرئة نمطان رئيسيان هما:

• سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC) Non-Small Cell Lung Cancer

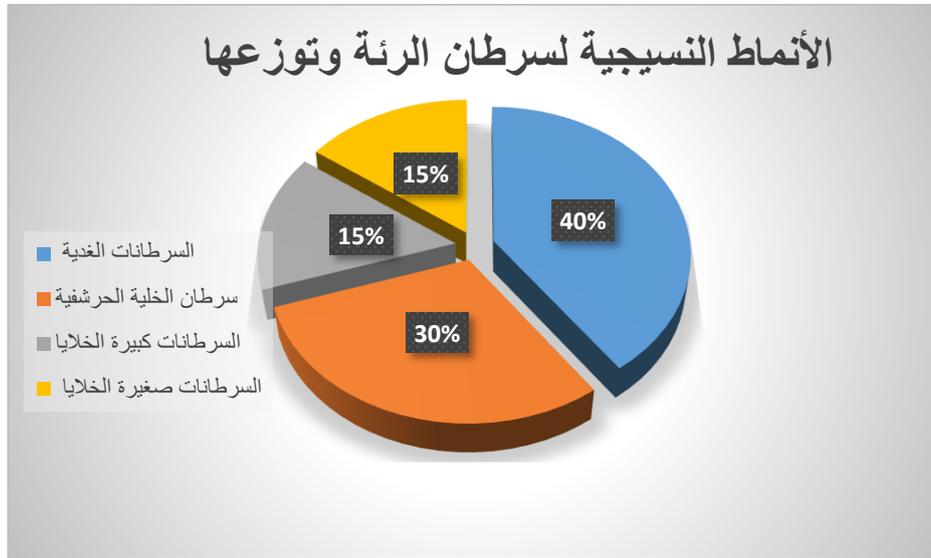
وهو النمط الأكثر شيوعاً حيث يشكل 85% من مجمل سرطانات الرئة، ويتميز بقدرته على الانتشار لمختلف أنحاء الجسم ولكن بسرعة أقل من النمط اللاحق ومعدل البقاء فيه لفترة 5 سنوات حوالي 17.3% (1).

كما أنه يتمايز من الناحية النسيجية إلى 3 أصناف وذلك حسب نوع الخلايا التي ينشأ منها الورم وبالتالي يقسم إلى: سرطانة حرشفية، غدية، وكبيرة الخلايا. وهذه هي الأنواع الأشيع كما أن هناك أنواع أخرى غير شائعة مثل كارسينويد، كارسينوما غير متميزة، كارسينوما سنخية (2).

• سرطان الرئة صغير الخلايا (SCLC) Small Cell Lung Cancer

ويدعى أيضاً (Oat Cell Cancer) ويشكل حوالي 14% من مجمل سرطانات الرئة، ويتميز بسرعة نموه وقدرته العالية على إعطاء النقائل لأعضاء الجسم الأخرى. ويعتبر التدخين سببه الأساسي، ويتصف بكونه ورم مركزي حيث ينشأ في القصبات ويتجه نحو مركز الرئتين، مع معدل بقيا لا يتجاوز 6.2% لمدة 5 سنوات. ويمتلك هذا النمط حساسية عالية للعلاج البدئي الكيماوي والشعاعي

ولكن في نهاية المطاف سيحدث النكس عند معظم المرضى ويموتون كنتيجة لذلك. (3, 4)



سرطان الرئة غير صغير الخلايا NSCLC

هو أي نوع سرطان بشروي رئوي غير كارسينوما صغيرة الخلايا (SCLC)، وهو تشكل تقريبا نسبة 85% من سرطانات الرئة (5, 6) وهذا النوع من السرطان غير حساس نسبيا للعلاج الكيميائي مقارنة بسرطان الرئة صغير الخلايا. يتم علاج المرضى جراحيا أولا (عندما يكون ذلك ممكنا)، والعلاج الكيميائي يستخدم إما قبل الجراحة بهدف تصغير الورم (neoadjuvant chemotherapy) أو بعد الجراحة (adjuvant chemotherapy).

جميع الأنواع تحدث على أرضية تغيرات نسيجية رئوية غير طبيعية ويمكن ان تكون أكثر من نمط خلوي. (7) السرطانة غير حرشفية الخلايا تشكل تقريبا نصف سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا. ويقسم من الناحية النسيجية الى عدة أنواع:

1- السرطانات الغدية (Adenocarcinoma): توضعها غالبا محيطي وفي القصبات الهوائية الصغرى.

2- السرطانات شائكة الخلايا (Squamous carcinoma) تنشأ من النهاية القريبة للقصبات الفصية، او تظهر بشكل عقيدات صغيرة تحت الجنب في محيط الرئة.

3- السرطانات كبيرة الخلايا (Large cell carcinoma) معظمها غير متمايز.

4- السرطانات السنخية (Bronchoalveolar) نادرة الحدوث، لها شكلان مخاطي وغير مخاطي إنذارها جيد في المراحل المبكرة.

5- السرطانات الغدية الحرشفية (Squamous adenocarcinoma) تواجدها عادة محيطي وتشبه سريريا السرطانات الغدية.

6- السرطانات متعددة الاشكال (Pleomorphic) تتميز بوجود خلايا عملاقة وخلايا متعددة النوى ومغزلية. وجميعها ذات خباثة شديدة وتكشف بمراحل متقدمة.

7- السرطانات من نمط الغدة اللعابية (Salivary gland type)

8- السرطانات الغدية الكيسية (Adenoid cystic) وهي نمط عالي الخباثة تتواجد في القصبة الرئيسية او الكبيرة. وتنشأ من الغدد في الطبقة تحت الغشاء المخاطي.

مع ملاحظة أن الأنواع الثلاثة الأولى هي الأشيع والأهم.

عالمياً سرطان الرئة عند غير المدخنين هو غالباً غير صغير الخلايا NSCLC وغالبيتهم سرطانات غدية adenocarcinoma. (8)

يوجد حالات نادرة نسبياً يتشارك فيها سرطان الرئة صغير الخلايا وغير صغير الخلايا معاً. وبهذه الحالة يصنف الورم على أنه combined small cell lung carcinoma (c-SCLC). (9) وهي تعامل عادة مثل سرطان الرئة صغير الخلايا. (10)

الوبائيات :EPIDEMIOLOGY:

يعتبر سرطان الرئة هو الرائد في وفيات السرطان مع ما يقرب من 1.6 مليون حالة وفاة في جميع أنحاء العالم كل عام (11)، وتقدر منظمة الصحة العالمية نسبة الوفيات المرتبطة بسرطانات الرئة بثلاث الوفيات المرتبطة بالسرطانات عموماً، وهي نسبة مرتفعة جداً حيث تعادل مجموع نسب الوفيات المرتبطة بسرطانات الثدي والكولون والمستقيم والبروستات مجتمعين. (12) كما تقدر هذه المنظمة وقوع مليون إصابة جديدة سنوياً حول العالم، 80-90% منها مرتبط بالتدخين كسبب مؤهب. (13)

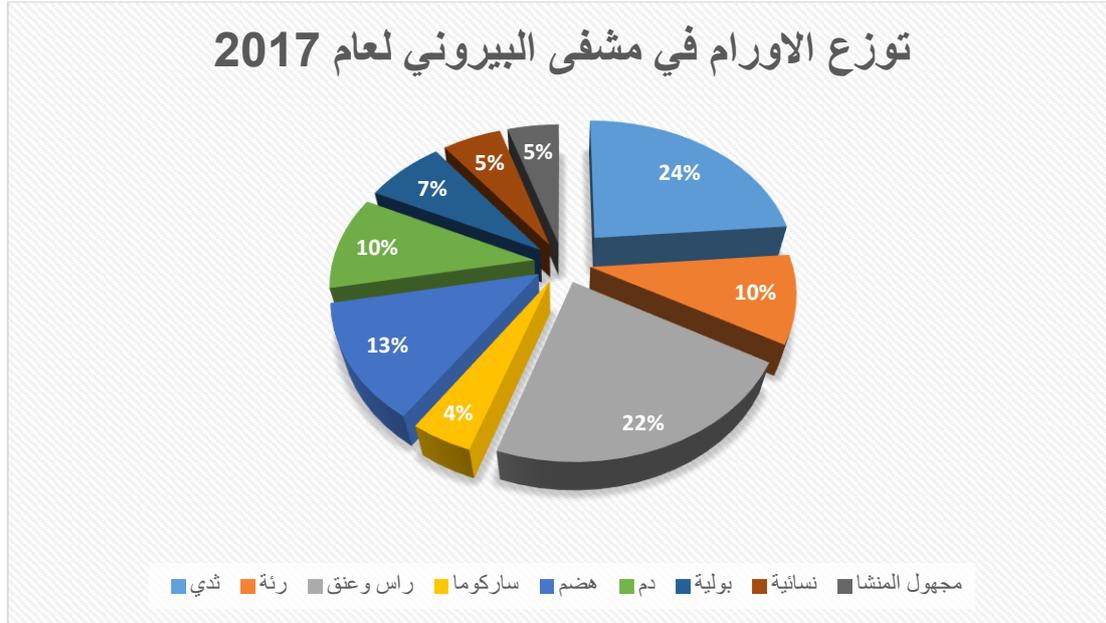
كما سجلت نسبة الإصابة بسرطان الرئة 14% من عدد الحالات الجديدة السرطانية في العالم في عام 2011. لكنه يشكل 27% من أسباب الوفيات في العالم. (14)

في مشفى البيروني الجامعي بدمشق توجد دراستان إحصائيتان حول وبائيات سرطان الرئة للمرضى المراجعين للمشفى للمرة الأولى في عامي 2008 و2009. ففي عام 2009 بلغ إجمالي عدد المرضى الذين راجعوا مشفى البيروني لأول مرة 9115 مريض، شكل مرضى سرطان الرئة نسبة 10,5% منهم (15).

الجدول والمخطط التالي يبين توزيع المرضى في مشفى البيروني لعام 2017:

النوع	ثدي	رئة	رأس و عنق	ساركوما	هضم	دم	بولية	نسانية	مجهول المنشأ
العدد	1940	785	1803	342	1035	842	609	454	397
النسبة	24%	10%	22%	4%	13%	10%	7%	5%	5%

توزع الاورام في مشفى البيروني لعام 2017



عند مقارنة نسبة حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني لعام 2008 (6,7%) مع تلك النسبة لعام 2009 (10,7%) نلاحظ تباين كبير بين هاتين النسبتين، ويفسر ذلك بكون جمع وتنسيق المعلومات الإحصائية في مشفى البيروني أخذ مكانته من ناحية الاهتمام والمتابعة بشكل متزايد ومواكب لتطور البحث العلمي الأكاديمي في مشفى البيروني وقسم الأورام في جامعة دمشق. وهنا نورد جدول يوضح في بعض القيم الإحصائية في هاتين الدراستان إضافة للأعوام 2012, 2013, 2016, 2017: (15, 16)

2017	2016	2013	2012	2009	2008	
785	655	528	897	875	658	عدد الحالات الجديدة من مرضى سرطان الرئة
10 %	8.28%	10.19%	10.57%	10.70%	6.70%	نسبة الحدوث بالنسبة لباقي السرطانات

جدول يبين حدوث سرطان الرئة في مشفى البيروني الجامعي.

ملاحظة هامة: أعداد المرضى في الأعوام 12, 13, 16, 17 لا تمثل العدد الحقيقي للمرضى بسبب إنشاء أكثر من مركز للمعالجة الكيميائية بالمحافظات .

كما أننا نلاحظ وجود 5% من المرضى صنفوا مجهول المنشأ وذلك عند القبول الأولي فيما بعد يدرس المريض ويحال الى القسم المتخصص. عوامل الإنذار السيء تتضمن: الجنس (ذكر)، التقدم بالسن، سوء الحالة العامة، العرق الأفريقي والأمريكي. (17)

لوحظ تناقص نسبة السرطانات كبيرة الخلايا والسرطانات صغيرة الخلايا مقابل زيادة في نسبة السرطانات الغدية الرئوية بشكل عام. (17)

عوامل الخطورة : (18)

عوامل الخطورة الرئيسية في سرطان الرئة غير صغير الخلايا هي:

1. التدخين والتدخين السلبي : التدخين هو عامل الخطر الرئيسي لسرطان الرئة. (19) ويعتبر السبب المهيمن في حدوث سرطان الرئة صغير الخلايا وكذلك سرطان الرئة غير صغير الخلايا، حيث أنه المسؤول عن 80-90% من الإصابات (20)، ويقدر ان 80% من وفيات سرطان الرئة عند الرجال و75% من وفيات سرطان الرئة عند النساء تعزى الى التدخين. وهناك تناسب طردي ما بين زيادة عدد اللقافات اليومي والاصابة بسرطان الرئة وكذلك الامر بالنسبة لعدد سنوات التدخين والبدء بالتدخين بسن مبكرة ودرجة استنشاق الدخان حيث أن دخان السجائر يحتوي على اكثر من 6000 عنصر، العديد منها يؤدي الى تلف الحمض النووي. (21)، وتبين أن معدل الإصابة ينقض بتناسب طردي مع عدد سنوات إيقاف التدخين. (22)
- ومن بين جميع الأنماط النسيجية لسرطانات الرئة فإن الورم صغير الخلايا والورم شائك الخلايا هما النمطان الأكثر ارتباطاً من الناحية السببية بالتدخين حيث أن 98% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا لديهم قصة تدخين (20, 22).
2. الرادون والتعرض للغبار الاشعاعي.
3. الأسبستوس (بالتآزر مع التدخين).

4. الأمراض الرئوية الإنسدادية المزمنة، التليف الرئوي.
5. الزرنيخ، النيكل، الكروم، الكادميوم.
6. الفحوم الهيدروجينية العطرية (Polycyclic aromatic hydrocarbons)

إن لمضادات الاكسدة (فيتامين E, C، السيلينيوم، اشباه الكاروتين....) شأن هام في الحماية من السرطان ولاسيما الرئة فهي تقوم بكنس الجذور الحرة التي ينتجها التدخين.

دور الوراثة في تطور NSCLC (18)

يطور 10-15% من المدخنين فقط سرطان رئة، لكن الآلية الوراثية والحساسية تجاه التدخين كمادة مسرطنة غير معروفة حتى الان.

الأقارب من الدرجة الأولى لمريض سرطان الرئة ترتفع لديهم نسبة الإصابة 2-3 أضعاف.

الأشخاص المصابين المدخنون بمتلازمة لي فروميني (طفرة في الجين P53) ترتفع نسبة الإصابة لديهم ثلاث اضعاف عن المدخنين الغير مصابين بالمتلازمة. (29)

السرطانة الغدية الرئوية Lung Adenocarcinoma

هي سرطانة الرئة الأشيع عند غير المدخنين، (23) ويشكل حوالي 40% من سرطانات الرئة، توضعها غالبا محيطي في الرئة مقارنة مع صغيرة الخلايا وشائكة الخلايا اللتان يتوضعان غالبا بشكل مركزي. (24, 25)

استجابة هذه السرطانة للعلاج الشعاعي ضعيفة ونلجأ للجراحة أولاً إذا كانت ممكنة ثم العلاج الكيميائي المتمم، أو نبدأ مباشرة بالعلاج الكيميائي أو الهديفي بحال وجود استنطاب كإيجابية EGFR .

أظهرت الدراسات الأخيرة الحديثة أن نسبة حدوث الآفات المحيطة والمركزية هي 1:1 بالنسبة للغدية والحرشفية. (17)

الأعراض والعلامات:

أعراض سرطانة الرئة الغدية مشابهة لأعراض العديد من الأمراض الرئوية المزمنة ولكن أزمان الأعراض وتداخلها قد يكون إشارة لوجود المرض. بعض الأعراض توجه الى محدودية الورم (بدايته) منها: السعال المزمن والنفث الدموي، ألم في الصدر، زلة تنفسية، ألم صدري، نقص وزن، فقدان شهية. (26)

وبعضها الآخر يدل على انتشار المرض مثل: تعب ووهن عام شديدين، عسرة بلع، تورم في الوجه أو الرقبة، التهابات مستمرة أو متكررة مثل التهاب الشعب الهوائية أو ذات رئة. (5) (26, 27)

أما العلامات فتشمل (في الحالات المتقدمة من المرض): آلام العظام، أعراض عصبية مثل صداع، ضعف عام، دوام، اختلال التوازن، تخليط ذهني.... اليرقان، بروز كتل قريبة من سطح الجلد، خدر أطراف بسبب متلازمة Pancoast، غثيان إقياء امساك (بسبب فرط كلس الدم). (26, 27)

هناك أعراض تشير الى تقدم شديد للورم مثل: زلة تنفسية شديدة، متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي، عسرة البلع، قشع غزير، وهن وسوء حالة عامة شديد، بحة الصوت. (27)

الإجراءات التشخيصية: (29,30,31)

الصورة البسيطة:

تظهر صورة الصدر البسيطة العقيدات أو الكتل الرئوية، أو علامات نقص الحجم الرئوي مما يشير إلى وجود انسداد قصبي، كما تظهر وجود التخرب العظمي.

الطبقي المحوري:

وهو الاستقصاء الأفضل للتقييم في حال الشك بوجود سرطان رئة، تصل حساسية هذا الاستقصاء إلى حوالي 90%، ونوعيته تصل حتى 80-90%. يمكن تحسين دقة التشخيص للطبقي المحوري، وبشكل خاص بالنسبة للآفات المحيطية الصغيرة، باستخدام تقنيات التصوير عالي الدقة - Super high-resolution scanning techniques⁽³²⁾.

على الرغم من أهمية تقييم العقد اللمفية المنصفية بشكل بدئي، فإن الطبقي المحوري يعتبر غير موثوق لنفي وجود الإصابة المنصفية؛ وبشكل عام فإن العقد اللمفية المنصفية تعتبر غير مصابة إذا كان حجمها أصغر من 1 سم (على الطبقي المحوري)، وإن أي عقدة أكبر من ذلك يشتبه بكونها خبيثة؛ على الرغم من أن ضخامة العقد اللمفية يمكن أن تشاهد في سياق اختلاطات النمو الورمي الموضعي، وبشكل مشابه فإن العقد الأصغر من 1 سم لا تنفي تماماً وجود بؤر من الخباثة في حالة الكتل المركزية أو الكبيرة نسبياً (15%) من الحالات تكون العقد مصابة دون ضخامة أكبر من 1 سم).

وبذلك فإن حجم العقد اللمفية لا ينفي ولا يؤكد تماماً وجود نقائل إليها؛ وبالتالي يبقى استقصاء العقد المنصفية بتنظير المنصف مع أخذ خزعات أو التجريف الجراحي هو الوسيلة المشخصة الأكيدة الوحيدة في هذا السياق.

التصوير البوزيتروني PET-SCAN:

يعتبر استقصاءً نوعياً لتقييم العقد اللمفية المنصفية والنقائل البعيدة، ويفضل مشاركته مع الطبقي المحوري لتقييم المنصف للحصول على تقييم تشريحي

ووظيفي للآفات المشتبهة، مع التأكيد على استخدامه لدى التقييم البدني للحالة للاستفادة من المقارنة التي يمكن إجراؤها لتقييم الاستجابة أو التطور الورمي للإصابة البدئية أو العقدية أو للنقائل البعيدة. (33)

الفحص الخلوي للقشع:

تعتبر حساسية هذا الاستقصاء حوالي 22-98%. القيمة التشخيصية لفحص القشع تكون أكبر في الآفات ذات التوضع المركزي، وخاصة عند فحص أكثر من عينة للقشع. (34)

الرشف بالإبرة الدقيقة عبر الجلد:

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

تنظير القصبات:

تنظير القصبات بالألياف البصرية (FOP) Fiber-optic Bronchoscopy يمكن أن يجرى مع أو بدون تسكين وبإمراضية قليلة، وهو يمكّن من رؤية الشجرة الرغامية القصبية حتى الأقسام الثانية أو الثالثة منها، وأيضاً يمكّن من الحصول على عينة نسيجية من الآفات الموجودة، وبشكل عام فإن دقة أخذ غسالة قصبية مع خزعة من الآفات المشاهدة تتجاوز 90%

تنظير المنصف:

يعتبر تنظير المنصف الوسيلة الأكثر دقة خاصة في تقييم العقد اللمفية في المنصف العلوي، حيث يمكننا من أخذ خزعات من تلك العقد التي تبدو

بالتصوير الشعاعي غير متضخمة, والتي قد تكون مصابة بخلايا مجهرية، وأحياناً بعض العقد التي تبدو بالتصوير الشعاعي متضخمة قد تكون ذات ضخامة ارتكاسية أو مفرطة التصنع دون وجود خلايا خبيثة.

بزل الجنب:

يغير وجود انصباب الجنب الخبيث مرحلة الورم من النمط المحدد إلى المنتشر، لذلك في حال عدم وجود أي دليل على وجود نقائل بعيدة فإنه في حال وجود انصباب جنب يجب استقصاؤه بالبزل، وفي حال تعذر إجراء البزل يجب استقصاؤه بتنظير الجنب, حيث أن كل انصباب يكون خبيثاً ما عدا إذا حقق الشروط الثلاثة التالية مجتمعة وهي: سلبية الخلايا الشاذة بسائل البزل لثلاث فحوص متكررة على الأقل, وكون السائل غير مدمى, وغير نتحي.

التشريح المرضي:

وهو الأهم في وضع التشخيص النهائي. وبحال الشك نقوم بإجراء التلوينات المناعية الخاصة بالرئة وهي:

بشكل عام:

- CK7+, CK20- وذلك في 80% من أورام الرئة البدئية السرطانات الغدية:
- TTF-1+ في 70% من الحالات
- Napsin A+ في أكثر من 80% من الحالات
- علامات الميزوتليوما سلبية
- (calretinin, WT1, CK 5/6, D2-40)

السرطانات شائكة الخلايا:

• p63+, p40+

• CK5/6 وهو إيجابي في كل من الشائكة و الميزوتليوما

التغيرات الوراثية في خلايا السرطان: (35,40)

هناك عدة تغيرات جينية قد تحدث في الخلايا السرطانية . وتشمل هذه التغيرات :

الطفرات – الطفرة هي تغيير في سلسلة الحمض النووي الذي يشكل الجين, او إعادة ترتيب تسلس الحمض النووي – وهذا التغيير يؤدي عادة الى تضخيم انتاج نسخ الجين وبالتالي زيادة بعدد الخلايا , وهذا شائع في الخلايا السرطانية .

هناك أيضا أنماط مختلفة من الطفرات , تشمل :

1. الطفرات النقطية : يتم فيها استبدال احدى القواعد فقط .
2. الحذف: يتم فقدان قطعة من المادة الجينية .
3. الادراج: يتم إضافة قطعة من المادة الجينية .

دور نقص اصلاح ال DNA في تطور NSCLC:

النقص في اصلاح ال DNA هو السبب الأهم في نشوء السرطانات.(35) عندما يحدث خطأ في اصلاح ال DNA فان هذا الخطأ يتضاعف مع تكرار استنساخ ال DNA ويؤدي الى نشوء طفرات وتعديلات جينية تغير من طبيعة الخلية .

النقص في اصلاح ال DNA الناتج عن التغيرات الجينية (الطفرات) يؤدي الى نقص او صمت المورثات الكابحة للأورام وتوقفها عن عملها مما يساعد على ظهور السرطان. (40)

وهذا نشاهده بشكل كبير في سرطان الرئة غير صغير الخلايا، يوجد على الأقل تسع جينات كابحة للأورام (جينات اصلاح) تعمل عادة بشكل دقيق ومتناسب فيما بينها، في السرطان يحدث كبت لهذا العمل عن طريق *promoter hypermethylation*.

و الجدول التالي يبين هذه الجينات (40)

Epigenetic promoter methylation in DNA repair genes in NSCLC			
Gene	Frequency of hyper-(or hypo-) methylation	DNA repair pathway	Ref.
NEIL1	42%	base excision repair	[22]
WRN	38%	homologous recombinational repair, nonhomologous end joining, base excision repair	[23]
MGMT	13% - 64%	direct reversal	[22][24][25]
ATM	47%	homologous recombinational repair	[26]
MLH1	48% - 73%	mismatch repair	[26][27]
MSH2	42% - 63%	mismatch repair	[26][27]
BRCA2	42%	homologous recombinational repair	[28]
BRCA1	30%	homologous recombinational repair	[28]
XRCC5 (Ku80)	20%	non-homologous end joining	[28]
FEN1	100%	hypomethylated (increased expression) microhomology-mediated end joining	[29]

التصنيف المرحلي الحديث TNM 8 (18)

T (primary tumor)	
To	لا دليل على وجود الورم
Tis	الورم موضعي
T1	الورم اصغر او يساوي 3 سم
T1mi	كارسينوما غدية مع غزو بسيط
T1a	ورم سطحي منتشر في القصبات الهوائية المركزية
T1a	الورم 1سم
T1b	ورم يقيس 1-2سم
T1c	الورم يقيس 2-3سم
T2	الورم يقيس 3-5 سم او إصابة غشاء الجنب الحشوي , القصبات الهوائية الرئيسية (ماعدا الرغامى) , انخماص الفص الرئوي
T2a	الورم يقيس 3-4سم
T2b	الورم يقيس 4-5 سم
T3	الورم يقيس 5-7 سم , او إصابة جدار الصدر , التامور , العصب الحجابي او وجود عقد مصابة في نفس الفص الرئوي
T4	الورم يقيس اكثر من 7سم , او غزو المنصف , الحجاب الحاجز , القلب , الاوعية الكبيرة , العصب الحنجري الراجع , الرغامى , القصبة الهوائية الرئيسية , المري , العمود الفقري , او وجود عقد مصابة بأكثر من فص رئوي .
N (regional lymph nodes)	
No	لا يوجد عقد مصابة
N1	عقد حول القصبات في الجهة الموافقة و/او عقد سرية او رئوية موافقة
N2	عقد منصفية موافقة و/او عقد تحت التفرع الرغامى
N3	عقد منصفية مقابلة او سرية مقابلة او اخمعية موافقة او مقابلة او فوق ترقوية موافقة او مقابلة
M (distant metastasis)	
Mo	لا نقائل بعيدة
M1a	انصباب جنب او تامور خبيث او وجود عقيدات جنبية او تامورية او عقيدات ورمية في الجهة المقابلة
M1b	نقيلة وحيدة خارج الصدر
M1c	عدة نقائل خارج الصدر (لجهاز او اكثر بالجسم)

T/M	Subcategory	No	N1	N2	N3
T1	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1	M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
	M2b	IVA	IVA	IVA	IVA
	M3c	IVB	IVB	IVB	IVB

جدول يبين التصنيف المرحلي لسرطان الرئة 2018

معدلات البقاء لمدة خمس سنوات:

معدلات البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات بالنسبة للمراحل من الأول للرابع تتناقص بشكل كبير بسبب تقدم المرض (advanced).

المعدل (36): للمرحلة الأولى 47%
للمرحلة الثانية 30%
للمرحلة الثالثة 10%
للمرحلة الرابعة 1%

العلاج:

يعتمد علاج المرضى المصابين بسرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا NSCLC على الخصائص الجزيئية للورم ومرحلة الورم وتقييم الحالة العامة للمريض.

أولاً: العلاج الجراحي:

هي العلاج المختار لمرضى المراحل المبكرة I، II ونفضله عند المرضى الذين يكون الورم لديهم محدود بنصف الصدر ويمكن استئصاله بالكامل.

ان للمعالجة المتممة (كيميائية) فائدة كبيرة في المرحلة II A وكذلك المعالجة الشعاعية او الكيميائية المتممة في N1, T3 لها فائدة كبيرة . أما في حال N2 فان الإنذار سيء حتى وان تمكنا من اجراء استئصال كامل للورم.

يعتمد استئطاب الجراحة على مرحلة الورم أولا والحالة العامة للمريض والقلبية ودراسة وظائف الرئة ثانيا.

ولا تستطب الجراحة في المرحلة IIIB مع N3 مع غزو البنى الأساسية كالأوعية وفي حال كون المرحلة IV .

بحال ورم قابل للجراحة مع نقيلة دماغية أو كظرية وحيدة قابلة للجراحة فان العلاج جراحي للموضعين (الورم والنقيلة). (37)(62)

ثانيا: العلاج الشعاعي:

تستخدم المعالجة الشعاعية بشكل كبير في علاج NSCLC. وتعديل الخطة العلاجية حسب حالة الورم ويجب الانتباه الى جرعات تحمل الانسجة المجاورة للورم كالمرى والقلب والنخاع الشوكي والرئة المقابلة.

تطبق المعالجة الشعاعية الخارجية غالبا باستخدام المسرع الخطي 3D، ويوجد معالجة أخرى تسمى brachytherapy والتي تقوم على زرع منبع مشع ضمن الورم عبر التنظير القصي.

ثالثا: العلاج الكيميائي:

ويستطب بحال النكس على العلاجات السابقة او تقدم المرض او تشاركي مع الأشعة، او كعلاج متمم او neoadjuvant .

يعتمد العلاج الكيميائي على البلاتين بالدرجة الأولى بالمشاركة مع taxanes أو Gemcitabine أو vinorelbine أو Pemetrexed . جميع الدراسات أثبتت ان المعالجة الوحيدة او المشاركة بين دوائين فعالة ولم تثبت فائدة العلاج بأكثر من دوائين معا. (14)

تستخدم المعالجة الكيميائية قبل الجراحة أو الأشعة neoadjuvant بهدف تصغير الورم البدئي كي يصبح قابلاً للجراحة أو للتشعيع، كما انها اثبتت فعالية في تحسين البقيا دون نكس. كما تستخدم في علاج المراحل I، II، IIIA بعد الجراحة adjuvant وقد حسنت البقيا بشكل كبير.

تستخدم المعالجة الكيميائية إما بشكل تشاركي مع الأشعة أو بشكل متتابع كيميائي ثم شعاعي، وقد أثبتت الدراسات العالمية أن العلاج التشاركي يحقق بقيا أطول. (14, 17)

رابعاً: العلاج الهدي:

العلاجات الهدي لديها حساسية عالية تجاه الورم فهي تستهدف جزيء معين في الخلية وتثبط إشارته ومن أهم هذه العلاجات مثبطات التيروزين كيناز التي تستخدم بحال إيجابية طفرة EGFR.

طفرة مستقبل عامل النمو الغشائي البطني EGFR

مستقبل عامل نمو البشرة هو بروتين سكري عبر الغشاء يمتلك مستقبل خارج خلوي لنمو الغشاء البطني ومستقبل داخلي للتيروزين كيناز الذي ينظم مسارات الإشارة للتحكم بالنمو الخلوي. (38)

طفرة ال EGFR إيجابية غالباً عند المرضى: غير المدخنين، الاناث، والاورام من النوع النسيجي أدينوكارسينوما. هذه الخصائص ترجح إجراء التحليل الوراثي لطفرة EGFR والذي يحدد المريض الذي سيستجيب على العلاج الهدي (TKIs). (39) حيث حسنت مثبطات التيروزين كيناز البقيا لسنة لدى المرضى بنسبة 15% (38) كما حسنت نوعية الحياة والإنذار عند هؤلاء المرضى. (40)

تعتبر طفرة **EGFR** من أهم التغيرات الجينية في أورام الرئة غير صغير الخلايا. قليل من هذه الطفرات وليست جميعاً ذات علاقة بالتدخين. وهذه الفئة تملك إنذار سيء. أغلب المصابين بالطفرة غير مدخنين. (40)

يجب أن تتم دراسة الطفرات والتحري عنها بهدف رفع عدد المرضى المستجيبين على العلاج المضاد للطفرة عبر مثبطات التيروسين كيناز. وبهدف تحسين نوعية الحياة وتحسين الإنذار عند هؤلاء المرضى. (40)

تتواجد هذه الطفرة على أربع اكسونات هي 18,19,20,21.

الطفرات الحساسة على مثبطات التيروسين كيناز الخاصة ب **EGFR** الأكثر شيوعاً تتضمن حذف 19 exon, وطفرة L858R point. (41) هما علامة تنبؤية للاستجابة للعلاج بمثبطات التيروسين كيناز وبالتالي يجب اختبارها خاصة في **NSCLC**.

ارتبطت حالات الطفرات الكلاسيكية (**KRAS, EGFR, ALK,**) مع غير المدخنين. بينما تبين وجود ترابط ما بين الطفرات النادرة والتدخين. (42)

تبين أيضاً بأن المرضى الذين لديهم طفرات كلاسيكية لديهم فرصة أعلى للبقاء مع المقارنة مع المرضى بالطفرات النادرة. (42)

أيضاً مع التنويه بأن قابلية الاستجابة للعلاج مع الطفرات الكلاسيكية أكبر بكثير من الطفرات النادرة بنسبة (71% مقابل 37%) وأيضاً لديهم إنذار أعلى للبقاء 12 شهر بدلاً من 6.2 شهر. (40)

انتشار طفرة ال **EGFR**

لوحظ وجود طفرات في الجزء داخل الخلايا ل **EGFR** عند 43-89% من حالات **NSCLC** (43). ربع حالات **NSCLC** لديها طفرات **EGFR** ويتفاعل

فيها التيروسين كيناز وهذه الطفرة تحدث زيادة في عدد نسخ DNA الطافر بنسبة 75% من الحالات (44، 45)، بينما 50% من الحالات تترافق بزيادة عدد المستقبلات EGFR (46، 47). وهناك ارتباط كبير بين مدى تضخيم طفرة EGFR وعدوانية الورم (48).

وفقاً لدراسة أجريت في Quest Diagnostics Nichols Institute في الشهر الخامس 2012 كانت نسبة طفرة ال EGFR عند القوقازيون 10-15% والأسويون 40% (49)

المرضى ذوي طفرة ايجابية يستفيدون على العلاج الهديفي أكثر من العلاج الكيميائي بينما السلبيون فرصتهم بالعلاج الكيماوي أكبر. (41)

مثبطات التيروسين كيناز TKI:

يستهدف العلاج الهديفي جزيء معين في الخلية له دور في نمو الورم هذه الأهداف تقع عادة في الخلايا الورمية، مما يلغي التأثيرات الجانبية السمية. على الرغم من ان بعض العوامل تستهدف خلايا أخرى غير ورمية لوجود المستقبل فيها. وبالتالي فان العلاجات الهديفية لديها حساسية عالية تجاه الورم.

التيروسين كيناز هي الأنزيمات المسؤولة عن تفعيل العديد من البروتينات من خلال إضافة مجموعة فوسفاتية (فسفرة) الى البروتين مما يؤدي الى تفعيل عدة إشارات في الخلية. مثبطات التيروسين كيناز تعمل على منع عملية الفسفرة وبالتالي توقف نمو الخلية السرطانية. (50)

بعض مثبطات التيروسين كيناز هي عبارة عن مستحضرات دوائية تستخدم حالياً بمعالجة الأورام، كالأدوية التي تستهدف مستقبل عامل النمو البطاني EGFR وتثبط اشارتها.

من المعروف من حوالي عام 1990 بأن عدم انتظام التيروسين كيناز يلعب دور مفتاحي وأساسي في نشوء الأورام.

لذلك تطور مبدأ تثبيط هذه التيروسين كيناز بشكل خاص ومحدد. وذلك للحد من تطور السرطانات والعمل على علاجها. (50)

تستخدم في معالجة سرطان الرئة المتقدم والبنكرياس والمستقيم والكولون والكلية والدم إضافة الى سرطان الراس والعنق.

وهي تتضمن مضادات وحيدة النسيلة مثل cetuximab ومثبطات التيروسين كيناز مثل gefitinib. أدت قدرة مثبطات EGFR على منع مسارات جزيئية محددة تقود التقسيم الخلوي غير الخاضع للسيطرة في السرطان الى انخفاض معدل حدوث الاضرار المرتبطة عادة بالعلاج الكيميائي التقليدي السام للخلايا. (51)

ومع ذلك فان التأثيرات الجانبية الجلدية شائعة عند استخدام مثبطات EGFR وذلك بسبب ان مستقبل ال EGFR يتواجد بشكل كبير في الجلد والهيكل العضلي. ومن اهم التأثيرات الجانبية لمثبطات EGFR:

- طفح جلدي (حطاطي)
- تغير في طبيعة فروة الراس وشعر الوجه وأو نمو الرموش
- الداحس مع او بدون الأورام الحبيبية القيحية
- توسع الشعيرات الدموية. (51)

تم تحديد عدد من مثبطات التيروسين كيناز التي تمتلك فعالية ضد الأورام وتمت الموافقة عليها من قبل منظمة الغذاء والدواء الامريكية بناء على تجارب السريرية عدة أجريت عليها. من هذه المثبطات:

Imatinib, gefitinib, erlotinib, neratinib, lapatinib, sorafenib.....

دواء Gefitinib

هو دواء يستخدم في علاج بعض أنواع سرطان الرئة وغيرها، وهو مثبط ل EGFR يقوم بقطع الإشارات التي يفعلها مستقبل EGFR في الخلايا

المستهدفة وبالتالي فهو فعال فقط في حالة السرطان مع إيجابية طفرة EGFR.

وهذه الطفرة تتواجد غالبا في سرطان الرئة غير صغير الخلايا وتحديدا الورم الغدي وأكثر شيوعا عند الاسيويين من النساء وغير المدخنين مما يجعل استفادتهم على الدواء أفضل.

وهو دواء فموي عيار 250ملغ. نال موافقة FDA لعلاج مرضى سرطانة الرئة NSCLC إيجابي طفرة EGFR. حيث انه اثبت فعالية ونسبة استجابة أفضل ب 20% من العلاج الكيميائي الثنائي المعتمد على البلاتين (ii)

دواء Erlotinib:

هو دواء بيولوجي يعطى كعلاج هدفي لأنواع معينة من السرطانات، ينتمي الى مجموعة مثبطات التيروسين كيناز، يرتبط بمستقبلات عوامل النمو الموجودة على سطح الخلايا السرطانية ويوقف نشاط التيروسين كيناز وهكذا يتوقف نمو الخلية السرطانية.

وهو دواء فموي يتواجد بثلاث جرعات 25,100,150، بحال سرطان الرئة يعطى 150 ملغ يوميا على معدة فارغة.

ثانياً

الدراسة العملية

المشكلة العلمية في البحث:

سرطان الرئة غير صغير الخلايا وهو النمط الأكثر شيوعاً حيث يشكل 85% من مجمل سرطانات الرئة، ويتميز بقدرته على الانتشار لمختلف أنحاء الجسم واستجابته الضعيفة نسبياً على العلاج الكيميائي. مما جعل انظار الباحثين تتجه للبحث عن علاجات هدفية تستهدف مستقبلات معينة في الخلية السرطانية.

تطور الفهم البيولوجي للخلايا الورمية واكتشاف العديد من الطفرات والجينات الورمية أدى الى تطوير ادوية هدفية أكثر فعالية من العلاج الكيميائي واقل سمية.

في العقد الماضي تم اكتشاف وتحديد طفرة (Driver) الجزيئية، وتم تطوير مثبطات التيروسين كيناز لاستهداف طفرات جزيئية محددة. (15)

من العلاجات الهدفية التي وافقت عليها FDA في NSCLC هي التي تستهدف التغيرات الجينية EGFR،ALK وطرق تحاليلها.

طفرة EGFR موجودة عند 25% من مرضى NSCLC بشكل عام (عند القوقازيين 10-15% والآسيويين 40%) (49) وأكثر شيوعاً في الإناث غير المدخنات من أصل آسيوي، وعند المرضى من النوع الغدي، ويتم علاجهم بمثبطات التيروسين كيناز مثل: gefitinib, erlotinib

تم اجراء الدراسة بذراع وحيدة على 149 مريض من مراجعي مشفى البيروني خلال عدة سنوات، المرضى يعانون من سرطان رئة غير صغير الخلايا متقدم موضعياً او انتقالي لديهم طفرة EGFR إيجابية. تلقوا دواء gefitinib عيار 250 ملغ يوميا، ودواء erlotinib لكن لم نتابع هذا الدواء لعدم توفره بالمشفى حينها. وتابعت الدراسة إعطاء المريض الدواء لمدة ستة أشهر .

مبررات البحث:

سرطان الرئة هو السبب الأول لوفيات السرطان في العالم ومعظم مرضى سرطان الرئة يشخصون في مراحل متقدمة (Stage IV) مع معدل بقيا 1% لمدة خمس سنوات⁽⁵²⁾. العلاج الكيميائي المتشارك القائم على البلاتين هو الخط الأول ل NSCLC النقيلي⁽⁵³⁾ وإن معدل الاستجابة العام (التام والجزئي) المتدني عند مرضى النمط المنتشر والذي يتراوح ما بين 15-30% فقط⁽⁵³⁾ يتناسب مع معدل البقيا القصير لهذه الفئة من المرضى، حيث أن معدل البقيا الوسطي هو أحد عشر شهراً مع معدل بقيا لا يتجاوز 5% لمدة سنة واحدة فقط،⁽⁵³⁾ والمرضى الناكسين على الخط الأول ينتقلون الى الخط الثاني الكيماوي مع معدل استجابة منخفض اقل من 25%⁽⁵²⁾⁽⁵⁴⁾. وبالتالي فإنه وبهذه الحالة يجب التركيز على الدواء الأكثر فعالية أي الدواء الذي يحافظ على أطول فترة خالية من الأعراض, والأقل سمية دوائية ممكنة مع أفضل نوعية حياة, ومن هنا فإن العلاج بدواء وحيد هدفي هو المفضل على العلاج الكيميائي.

أظهرت الدراسات العالمية ان NSCLC هو مرض يحمل الكثير من الطفرات الجينية⁽⁵⁵⁾. مما جعل العلاجات الهدفية تتطور بشكل كبير مع تحديد المستقبلات الخاصة بها، مبدئياً هذه العلاجات تستخدم للمرض NSCLC المتقدم والنقيلي، لكن للأسف فشلوا في تحسين (PFS) معدل البقيا دون نكس و(OS) معدل البقيا⁽⁵⁶⁾⁽⁵⁷⁾.

EGFR ينتمي الى عائلة ERBP وهي مستقبلات مرتبطة بشكل وثيق بالتيروزين كيناز, وعند حدوث طفرة في EGFR يتفعل التيروسين كيناز بشكل كبير ويتطور NSCLC , عندما فشل العلاج الهدفي للطفرة بتحسين PFS و OS توجهت الأنظار نحو مثبطات التيروسين كيناز⁽⁵⁸⁾.

اثبتت الدراسات العالمية ان مثبطات التيروسين كيناز حسنت وبشكل كبير معدلات البقيا حيث استمرت الدراسات بمختلف المراحل من 2004-2015

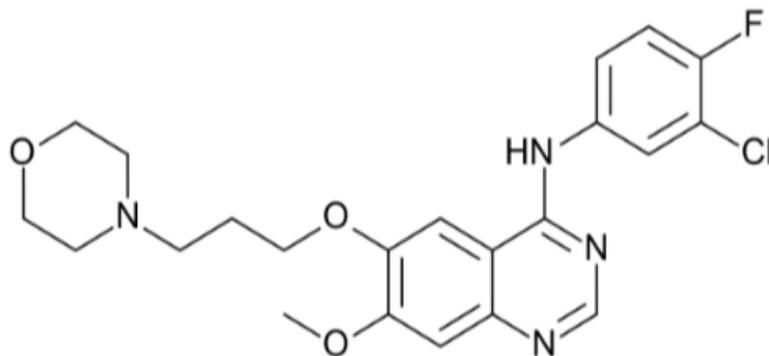
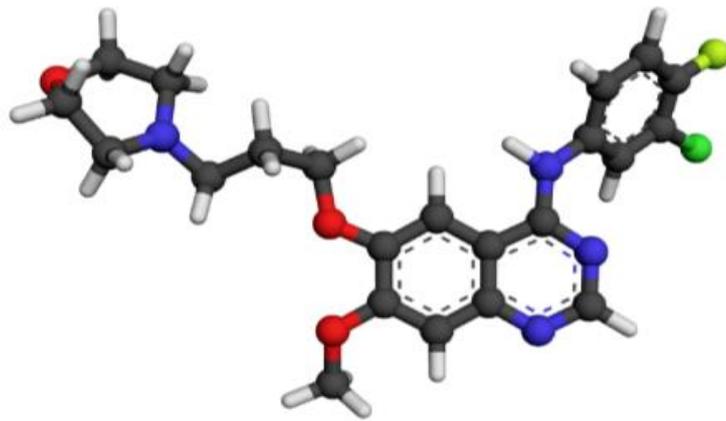
واظهرت ان Gefitinib , Erlotinib أعطت نتائج واستجابات كبيرة عند مرضى السرطانات الرئوية الغدية مع طفرة EGFR إيجابية (59, 60, 61).

استجابة الورم الغدي مع طفرة EGFR إيجابية بشكل عام تجاه مثبطات التيروسين كيناز تصل 65-90% (46, 62). على الرغم من ذلك في حالات NSCLC قد لا تظهر زيادة في (OS) معدل البقاء على قيد الحياة (45, 63).

Gefitinib هو جزيء صغير يعطى عن طريق الفم يثبط التيروسين كيناز داخل الخلايا الذي تفعله EGFR, وتمت الموافقة عليه من قبل FDA كخط ثاني وثالث بداية ثم كخط اول في NSCLC (64)

وهو يعطي نتائج جيدة على مستوى الاستجابة خاصة بحال طفرة EGFR على الاكسون 19-21 (60).

بنية جزيء Gefitinib



هدف البحث:

الهدف الأول: حساب معدل حدوث طفرة EGFR عند مرضى سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا . ودراسة علاقة التدخين والجنس والعمر بإيجابية الطفرة.

ان اكتشاف طفرة EGFR أحدث تغييرا كبيرا ومهما عند مرضى الرئة غير صغير الخلايا. وهذه الطفرة غير مدروسة بعد في بلدنا سوريا.

الهدف الثاني: تقييم الاستجابة على المعالجة الهدفية. وقياس الاستجابة على العلاج (نسبة الاستجابة الملاحظة Objective Response Rate) ومقارنته بنتائج الدراسات العالمية.

النتائج التطبيقية المتوقعة من البحث:

النتيجة المتوقعة هو تقدير معدل حدوث طفرة EGFR عند مرضى سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا .

وتقدير الاستجابة العلاجية على المعالجة الهدفية Gefitinib وبالتالي تحديد هل يعتبر أفضل استخدامه كخط اول افضل ام كخط ثاني في علاج سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا (NSCLC) الانتقالي والمتقدم موضعيا.

المرضى والطرائق " And Patients :"Methods

مدة البحث:

تم إدخال المرضى المصابين بسرطان الرئة غير صغيرة الخلايا (NSCLC) المراجعين لمشفى البيروني الجامعي للأعوام 2012,2013,2016,2017

معايير قبول المرضى:

- 1- مرضى سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا .
- 2- السرطان متقدم موضعياً أو انتقالي.
- 3- حالة عامة 0-1-2.
- 4- تحديد الخط العلاجي الذي خضع له المريض.

معايير استبعاد المرضى من الدراسة:

- 1- مرضى سرطانة الرئة صغيرة الخلايا.
- 2- حالة عامة سيئة <2 .

حجم العينة:

عدد المرضى الداخلين بالدراسة 149مريض.

طريقة الدراسة:

تمت عملية جمع البيانات الخاصة بالدراسة وفقا لما يلي:

1-المعلومات الشخصية والديموغرافية والاجتماعية والاقتصادية وذلك عبر الاستبيان الخاص بالدراسة الذي تم ملؤه بناء على المعلومات المتوفرة بإضبارة المريض.

2-تحديد مرحلة الورم ونمطه النسيجي.

3-التأكد من استيفاء باقي الشروط.

4-العينة خضعت لاختبار جيني لمعرفة ايجابية طفرة ال EGFR.

5-في حال ايجابية الطفرة تم اعطاء مثبطات التيروسين كيناز (TKIs).
انقسم المرضى الى ثلاث انواع

A.مرضى تلقوا Gefitinib كخط اول

B.مرضى تلقوا Gefitinib كخط ثاني

C.مرضى تلقوا Gefitinib كخط ثالث

والسبب في ذلك ان دواء Gefitinib حصل على موافقة FDA كخط اول في 13 تموز من عام 2015 لعلاج مرضى NSCLC المتقدم موضعيا والانتقالي والذين لديهم طفرة EGFR ايجابية (64).

لم يدرس دواء erlotinib لعدم توفره بالمشفى فترة الدراسة.

نقطة التقييم أو النتيجة الرئيسية:

تم حساب معدل حدوث طفرة ال EGFR، حيث دخل الدراسة 149 مريض تبين أن 48 منهم ايجابي الطفرة، اي بنسبة 32.2%، ودراسة التدخين والعمر والجنس وعلاقتهم بالطفرة .

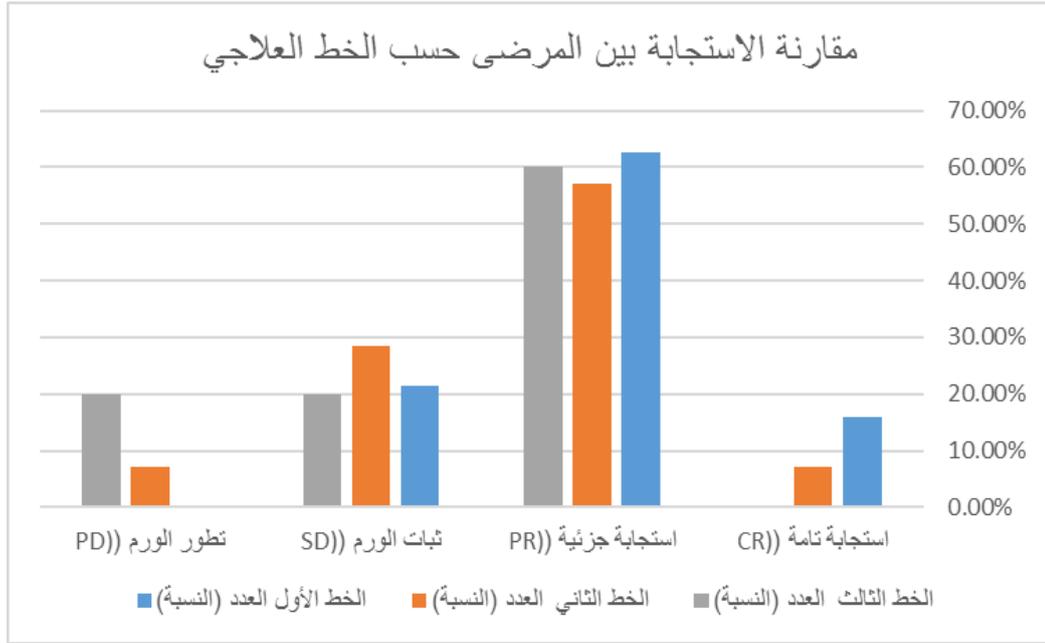
نقطة التقييم أو النتيجة الثانوية:

تم دراسة خصائص المرضى الداخليين بالدراسة وتبين ان نسبة غير المدخنين بلغت 63%. ونسبة الاناث 25.5%, متوسط عمر العينة 58 سنة ومن ثم تم احتساب معدل الاستجابة الملاحظ Objective Response (ORR) Rate لمدة ستة أشهر وكانت النتيجة

- 37.22% لمرضى الخط الأول
- 34% لمرضى الخط الثاني
- 14% لمرضى الخط الثالث

تم استبعاد المرضى المنقطعين عن العلاج لتجنب تشتت النتائج والحصول على ادق النتائج. وتم حساب الاستجابة كنسبة مئوية وتوزعت استجابة المرضى كالتالي :

الخط الثالث	الخط الثاني	الخط الأول	نمط الاستجابة الأولية
العدد (النسبة)	العدد (النسبة)	العدد (النسبة)	
0(0%)	1(7.17%)	3(16%)	استجابة تامة (CR)
3(60%)	8(57.14%)	11(62.6%)	استجابة جزئية (PR)
1(20%)	4(28.58%)	4(21.4%)	ثبات الورم (SD)
1(20%)	1(7.17%)	0(0%)	تطور الورم (PD)

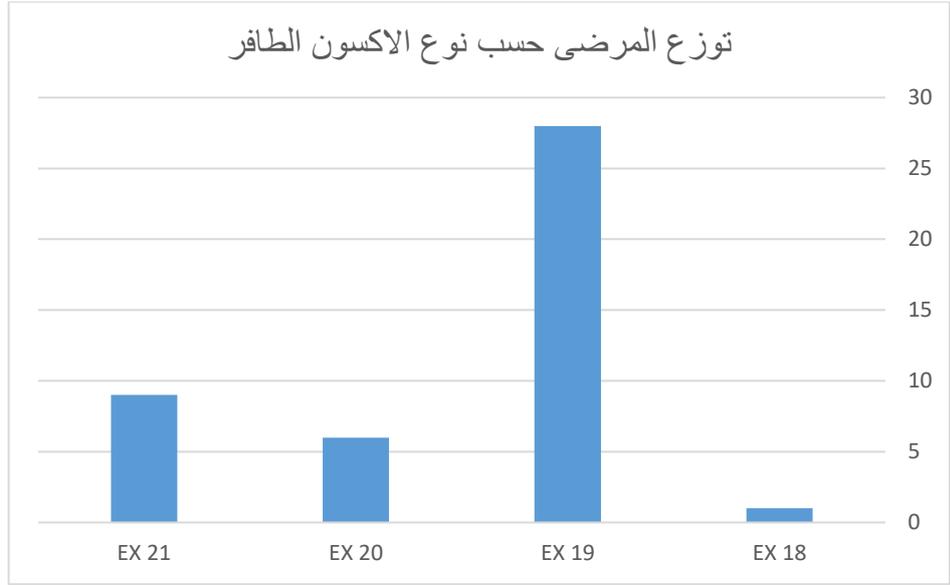


التحليل الإحصائي للنتائج:

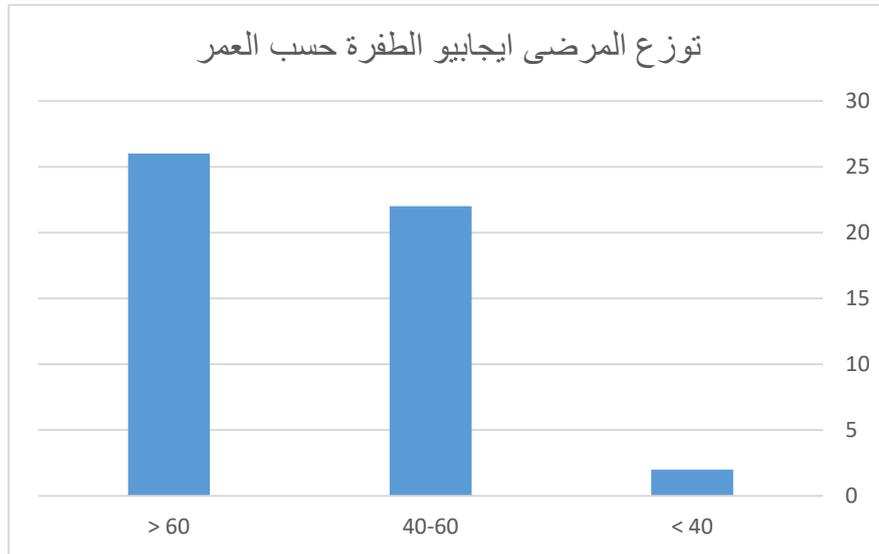
تم استخدام اختبار تحليل التباين ومقارنة المتوسطات عن طريق برنامج spss الإحصائي، تم تحديد نسبة الاستجابة كنسبة مئوية مع تحديد مجالات الموثوقية (Confidence Interval) (95%) التابعة لها وتبين ما يلي:

طفرة مستقبل عامل النمو الغشائي البطاني			
		Frequency	Percent
Valid	سلبي	101	67.8
	إيجابي	48	32.2
	Total	149	100.0

لدى دراسة معدل حدوث الطفرة تبين ان النسبة 32.2% , تمت دراسة توزيع المرضى الايجابيين حسب نوع الطفرة (الاكسون المصاب) وكانت النتيجة ان الاكسون 19 هو الأكثر توترا وكان عدد المرضى 28 بنسبة مئوية 58.33% . ثم الاكسون 21 وكان عددهم 9 مرضى ثم الاكسون 20 بعدد مرضى 6 وأخيرا الاكسون 18 بعدد مرضى 1.



كما درسنا توزع العمر عند المرضى ايجابيي الطفرة حيث قمنا بتوزيع المرضى ضمن ثلاث مجموعات عمرية: أصغر من 40 سنة وكان عددهم 2 مريض، بين ال 40-60 سنة وكان عددهم 22 , أكبر من 60 سنة وكان عددهم 26 مريض



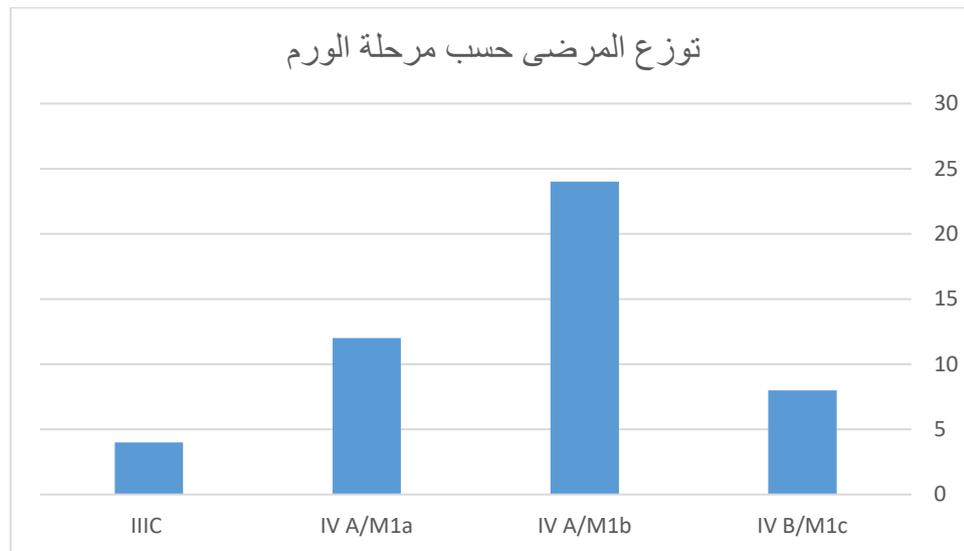
المرضى ايجابيي الطفرة عددهم 48 انقسموا الى 20 مريض تلقوا دواء gefitinib خط اول و 20 مريض تلقوا الدواء خط ثاني و 8 مريض تلقوه

خط ثالث. لم يتسنى لنا دراسة دواء erlotinib لعدم توفره بالمشفى اثناء الدراسة.

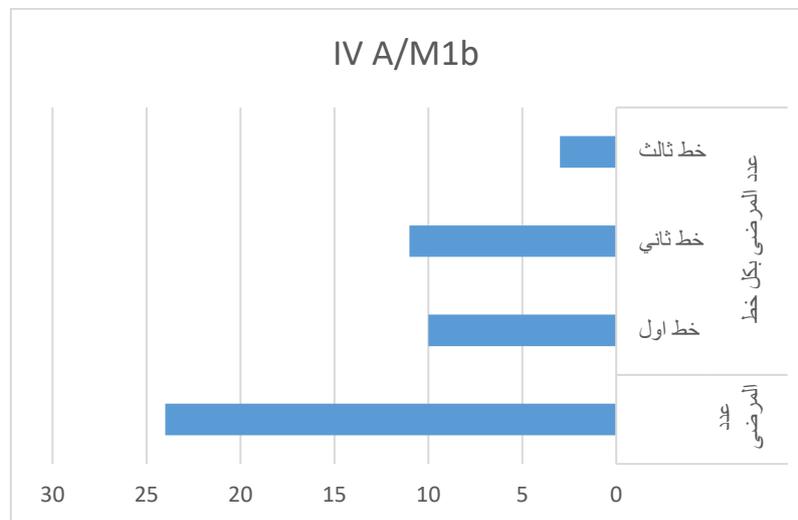
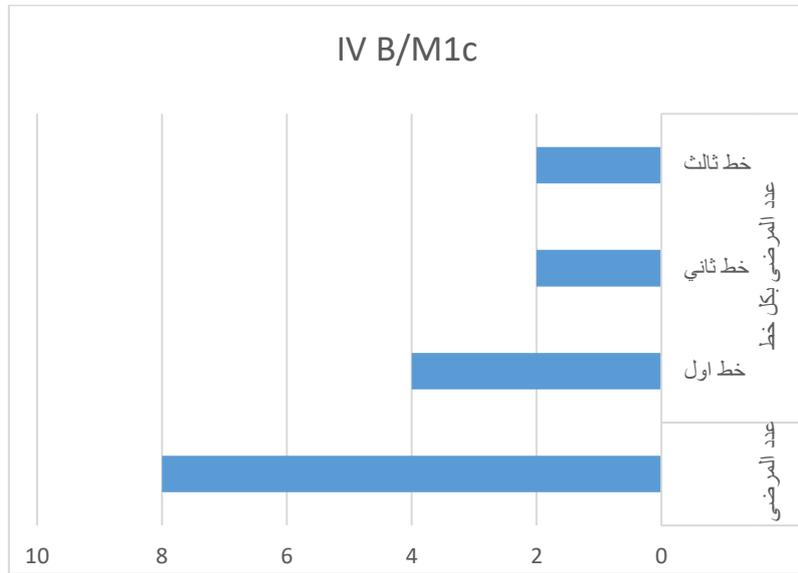
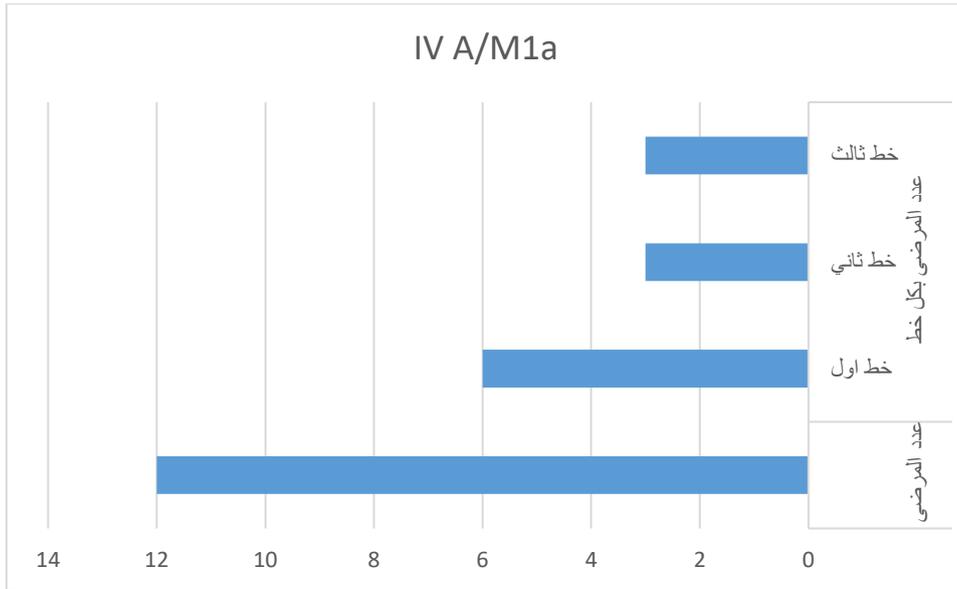
تم دراسة مرحلة الورم عند المرضى وتوزعهم حسب الخطوط العلاجية و صنفوا ضمن الجدول التالي :

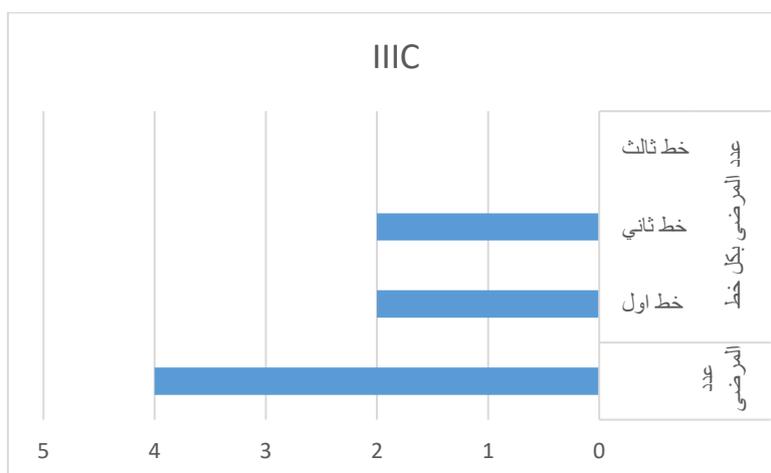
المرحلة	عدد المرضى	عدد المرضى بكل خط		
		خط اول	خط ثاني	خط ثالث
IV B/M1c	8	4	2	2
IV A/M1b	24	10	11	3
IV A/M1a	12	6	3	3
IIIc	4	2	2	0

وبالتمثيل البياني نجد ان المرضى من المرحلة الرابعة مع نقيلة وحيدة خارج الصدر هم الشريحة الأكبر بين المرضى



كما صنف المرضى حسب الخط العلاجي الذي تلقوه بكل مرحلة وتوزعوا حسب المخططات التالية:





لدى دراسة المرضى الذين تلقوا الدواء كخط اول تم استبعاد مريضين لانقطاعهم عن العلاج، تبين ان معدل الاستجابة الملاحظ 37.22% (الملاحظ سريريا وشعاعيا) بمعدل ثقة 95% ودرجة حرية 17 وذلك ضمن مجال تباين يتراوح ما بين (23.22-51.21).

$$p \text{ value} = 0.0001$$

	t	df	Sig. (2-tailed)	Test Value = 0		
				Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
الاستجابة كخط اول	5.612	17	.000	37.22222	23.2288	51.2157

لدى دراسة المرضى الذين تلقوا الدواء كخط ثاني تم استبعاد ست مرضى لانقطاعهم عن العلاج. تبين ان معدل الاستجابة الملاحظ 34.28% بمعدل ثقة 95% ودرجة حرية 13 وذلك ضمن مجال تباين يتراوح ما بين (20.75-47.81).
 $p \text{ value} = 0.0001$.

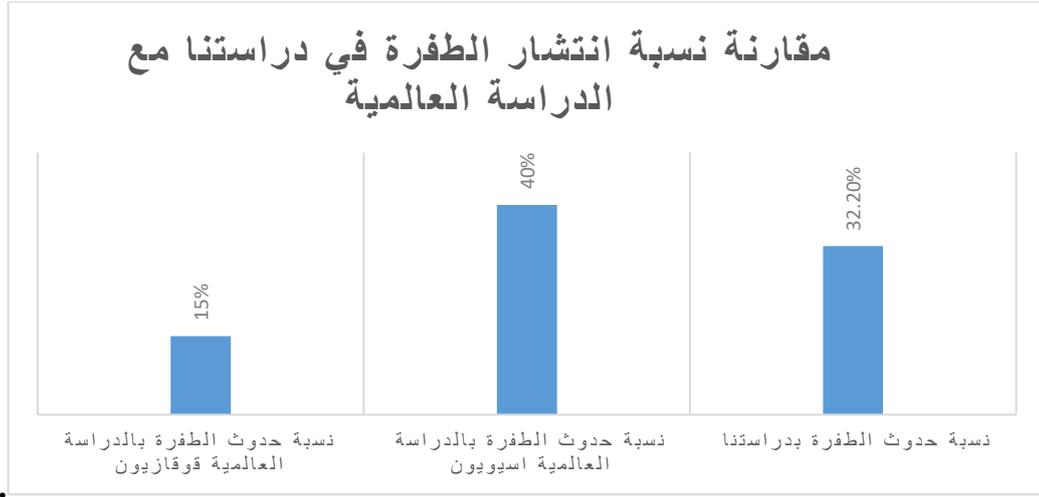
Test Value = 0						الاستجابة كخط ثاني
of the Difference		Mean Difference	Sig. (2- tailed)	df	t	
Upper	Lower					
47.8198	20.7517	34.28571	0.000	13	5.473	

لدى دراسة المرضى الذين تلقوا الدواء كخط ثالث تم استبعاد ثلاث مرضى لانقطاعهم عن العلاج. تبين ان معدل الاستجابة الملاحظ 14% بمعدل ثقة 95% ودرجة حرية 4 وذلك ضمن مجال تباين يتراوح ما بين (-2.05- 25.9). P value= 0.03 .

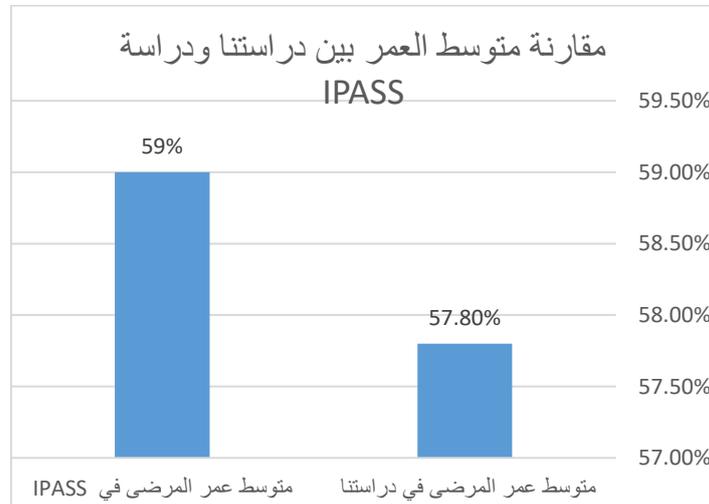
Test Value = 0						الاستجابة كخط ثالث
95% Confidence Interval of the Difference		Mean Difference	Sig. (2- tailed)	df	t	
Upper	Lower					
25.9419	2.0581	14.00000	0.031	4	3.255	

المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

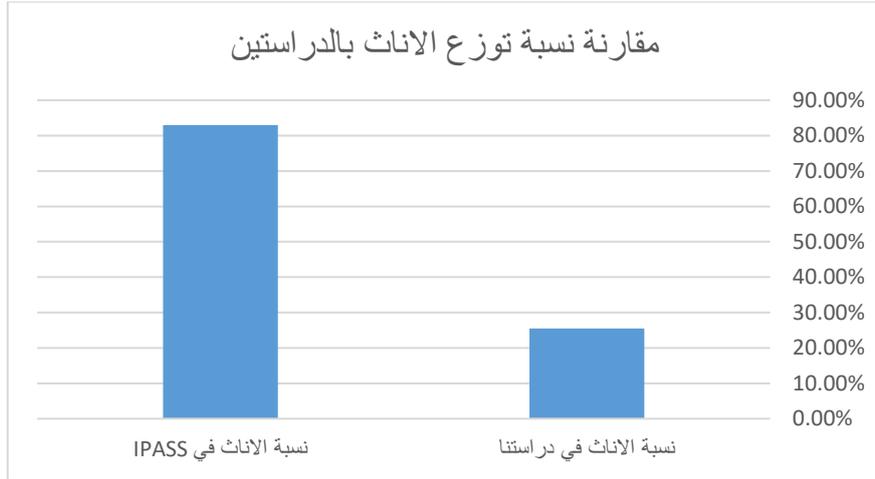
كان معدل حدوث الطفرة لدينا كانت 32.2% بينما وفقاً لدراسة أجريت في Quest Diagnostics Nichols Institute في الشهر الخامس 2012 كانت نسبة طفرة ال EGFR عند القوقازيين 10-15% والأسويين 40% (44) وهذه النسبة تختلف تماماً عن النسبة في شرق أوروبا وآسيا



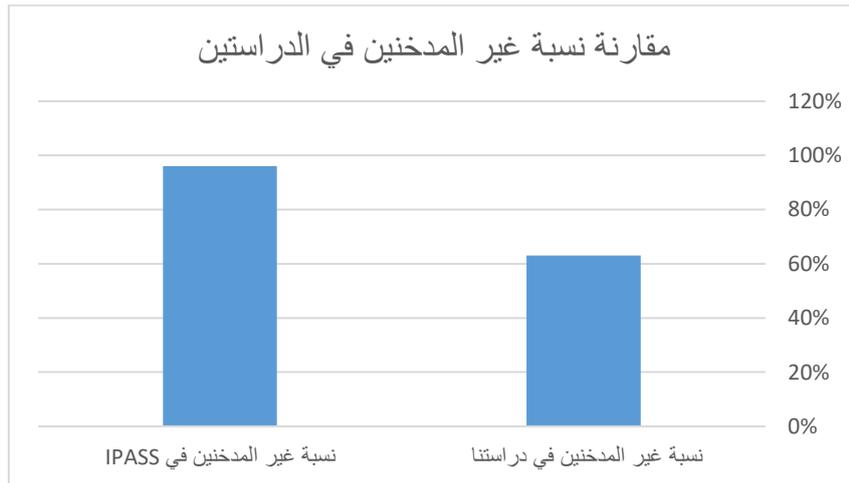
حصل دواء Gefitinib على موافقة جمعة الدواء والغذاء كعلاج خط اول اعتمادا على دراسة IPASS والتي اجريت على 186 مريض من العرق الاسيوي وكان متوسط أعمارهم 59 سنة بينما متوسط اعمار دراستنا 57.8 سنة. وهذه النتيجة متقاربة نوعا ما.



كما تم دراسة توزيع المرضى حسب الجنس في كلا الدراستين وكانت النتيجة ان نسبة الاناث في دراسة IPASS 83% وفي دراستنا 25.5% نلاحظ وجود فرق بين النتيجتين كبير وقد يعزى ذلك لعوامل بيئية ووراثية. ولانخفاض نسبة الاناث المدخنات في مجتمعنا مقارنة بالمجتمعات الغربية.



كما درست علاقة التدخين في إيجابية الطفرة لدى المرضى وتبين ان نسبة غير المدخنين في IPASS 96% وفي دراستنا 63.1%، نلاحظ ان نسبة غير المدخنين في الدراسة العالمية اكبر، وقد يكون سبب ذلك ان عدد المرضى الداخليين بالدراسة لديهم اكبر، وبالتالي ستكون النتائج ادق .
ونلاحظ ان نسبة غير المدخنين لدينا عالية وهذا يتماشى مع كون الطفرة إيجابية عند غير المدخنين اكثر.



تمت دراسة الحالة العامة للمرضى في كلا الدراستين وكانت حالة عامة 0-1 بنسبة 94% في دراسة IPASS وكذلك في دراستنا 93%، نلاحظ تقارب النتائج بين الدراستين .

وتابعت الدراسة تقييم نسبة الاستجابة على المعالجة الهدفية وتبين ان نسبة الاستجابة على Gefitinib 67% لمتوسط فترة علاج 9.8 شهر مقابل Carbo+Taxol 41% متوسط فترة علاج 5.5 شهر في دراسة IPASS التي اعتمدت على المقارنة بين خطين علاجيين. بينما في دراستنا كانت نسبة الاستجابة على الخط الأول 37.22%، وعلى الخط الثاني 34%، وعلى الخط الثالث 14% لمتوسط فترة علاج 6 أشهر واعتمدت دراستنا على تقييم الاستجابة على الدواء (دراسة بذراع وحيد).

نلاحظ وجود فرق احصائي واضح بين الدراستين والسبب يعود الى ان عدد المرضى في دراسة IPASS اكبر 3.9 ضعف حيث انها اعتمدت على جمع المعلومات من عدة مراكز. انقطاع عدد من المرضى او عدم انتظام جرعاتهم لاسباب قاهرة انعكس سلبا على الاستجابة لدينا.

ومما سبق نجد ان تطبيق الدواء كخط ثالث لا يعطي نتائج مرضية كإعطائه خط اول او ثاني، واعطائه كخط اول يعطي استجابة أفضل من إعطائه كخط ثاني.

التوصيات:

- 1- العلاج بمثبطات التيروسين كيناز بحال إيجابية طفرة EGFR يعطي افضل نتائج عند استخدامه كخط اول
- 2- لوحظ اثناء جمع المعلومات للدراسة انه لم يتم تسجيل أي تأثيرات جانبية سمية للدواء استدعت إيقافه, لذا اقترح اجراء دراسة لاحقة تقارن بينه وبين العلاج الكيميائي من حيث الفعالية والسمية.
- 3- نتائج الدراسة هي نتائج مبدئية حيث ان انشاء عدة مراكز للعلاج الكيميائي في المحافظات, وانقطاع عدد من المرضى وعدم قدرتهم على مراجعتنا بشكل منظم انعكس سلبا على التقييم, وانقسام المرضى الى عدة خطوط علاجية أدى الى ضعف بالنتيجة.
- 4- يجب متابعة الدراسة لسنوات لاحقة لجمع عدد أكبر من المرضى والمعلومات والحصول على نتائج ادق. وذلك من حيث حدوث طفرة EGFR في سوريا ومقارنتها بالدول المجاورة, ومن حيث تقييم الاستجابة على المعالجة الهدفية.
- 5- لم تتطرق الدراسة لتوزع حدوث الطفرة في سوريا ضمن المحافظات لذا يقترح اجراء دراسات مستقبلية تتعلق بذلك.

References

1. *Thoracic Surgery*, Prof. Nezar Abbas, Damascus University Publications ,2009.
2. "Non-Small Cell Lung Cancer Treatment". National Cancer Institute. Retrieved 2017-12-04-
3. Seham Solaiman, Marwan Bachour , - Lung cancer treatment, Lung Unite, Al-Bairouni University Hospital,2008.
4. *Washington Manual of Oncology*, Govindan Lippincott Williams, 2008.
5. *Non-Small Cell Lung Cancer at eMdicine*.
6. *What is Non-Small Cell Lung Cancer?* WWW.cancer.org.
7. "Non-small cell lung cancer treatment –National Cancer Institute". Retrieve 2008-10-19.
8. Hanna, Nasser (2007). "Lung Cancer in the Never Smoker Population". *Hematology-Oncology. Medscape*.
9. Travis, William D; Brambilla, Elisabeth; Muller-Hermelink, H Konrad; et al., eds. (2004). *Pathology and Genetics of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (PDF)*. World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: IARC Press. ISBN 92-832-2418-3. Archived from the original (PDF) on 23 August 2009. Retrieved 27 March 2010.
10. Simon GR, Turrisi A (September 2007). "Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition)". *Chest*. 132 (3 Suppl): 324S–339S. doi:10.1378/chest.07-1385. PMID 17873178. Archived from the original on 2013-01-12.
11. Diese Studienergebnisse von Zoltán Lohinai (National esLung enzentrum Koranyiin Budapest) und Mir Alireza Hoda (Labor für Translationale Thorakale Onkologie, Klinische Abteilung für Thoraxchirurgie) sowie weiterer Studien-MitarbeiterInnen wurden kürzlich in der renommierten Zeitschrift der „International Association for the Study of Lung Cancer“ (IASLC, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25664625>)
12. *Concise Manual of Hematology and Oncology*, Berger, Engelhardt, Henb, Mertelsmann, Springer Pub.,2008
13. Vincent T. Devita, Jr . Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg *Principles and Practice of Oncology* .2008;37:947
14. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Non-small cell lung cancer*. v 3.2011. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf
15. Kastan MB (2008). "DNA damage responses: mechanisms and roles in human disease: 2007 G.H.A. Clowes Memorial Award Lecture". *Mol. Cancer Res*. 6 (4): 517–24. doi:10.1158/1541-7786.MCR-08-0020 . PMID 18403632 –
16. S. Suleiman, M. Bachour;2008 *Epidemiology of Lung Cancer statistics study (2005-2008)*, AL-Bairouni University Hospital,05/2009
17. "Non-Small Cell Lung Cancer – Wikipedia " De-m Wikipedia. Org

18. *Oncology Board Review. Blueprint Study Guide and Q&A. Second Edition, www.demosmedical.com, Copyright © 2018 Springer Publishing Company, (10) Non-Small Cell Lung Cancer. Manali Bhavé and Gregory P. Kalemkerian*
19. "Non-Small Cell Lung Cancer Risk Factors". www.cancer.org
20. Giovino GA. *Epidemiology of tobacco use in the United States. Oncogene 2002; 21:7326*
21. Liu X, Conner H, Kobayashi T, Kim H, Wen F, Abe S, Fang Q, Wang X, Hashimoto M, Bitterman P, Rennard SI (2005). "Cigarette smoke extract induces DNA damage but not apoptosis in human bronchial epithelial cells". *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 33 (2): 121-9. doi:10.1165/rcmb.2003-0341OC. PMID 15845867
22. WYNDER EL, GRAHAM EA. *Tobacco smoking as a possible etiologic factor in branchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. J Am Med Assoc. May 27 1950;143(4):329-36*
23. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. *Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. BMJ. Jan 21 2010;340: b5569*
24. Subramanian, J.; Govindan, R. (2007). "Lung Cancer in Never Smokers: A Review". *Journal of Clinical Oncology.* 25(5): 561-70. doi:10.1200/JCO.2006.06.8015. PMID 17290066.
25. Mitchell, Richard Sheppard; Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson. "morphology of adenocarcinoma". *Robbins Basic Pathology (8th ed.)*. Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7.
26. Travis, William D.; Travis, Lois B.; Devesa, Susan S. (1995). "Lung cancer". *Cancer.* 75 (1 Suppl): 191-202. doi:10.1002/1097-0142(19950101)75:1+ <191: AID-CNCR2820751307>3.0.CO;2-Y. PMID 8000996
27. "Non-Small Cell Lung Cancer Signs and Symptoms". www.cancer.org. Retrieved 2017-12-04.
28. "Non-small cell lung cancer". *University of Maryland Medical Center*. Retrieved 2017-12-04.
29. Wolf P, Hu YC, Doffek K, Sidransky D, Ahrendt SA (2001). "O (6)-Methylguanine DNA methyltransferase promoter hypermethylation shifts the p53 mutational spectrum in non-small cell lung cancer". *Cancer Res.* 61 (22): 8113- 7. PMID 11719438.
30. *Washington manual of oncology, Govindan, Lippincott Williams, 2008.*
31. Vincent T. Devita, Jr. Smauel Hellman, Steven A. Rosenberg. *Principles and practice of oncology.* 2005;31:925.
32. Finkelstein SE, Summers RM, Nguyen DM, et al. *Virtual bronchoscopy for evaluation of malignant tumor of the thorax. J thorac Cardiovasc Surg 2002;123; 123:967.*
33. Luketich JD, Friedman DM, Meltzar CC, et al. *The role of Positron Emission Tomography in evaluating mediastinal lymph node metastases in Small Cell Lung Cancer. Clin lung 2001; 2:229.*
34. petty TL. *Sputum cytology for the detection of early lung cancer. Curr opin pulm Med 2003; 9:309.*

35. Harper JW, Elledge SJ (2007). "The DNA damage response: ten years after". *Mol. Cell.* 28 (5): 739–45. doi: 10.1016/j.molcel.2007.11.015. PMID 18082599
36. "Non-Small Cell Lung Cancer Survival Rates, by Stage". www.cancer.org. Retrieved 2017-12-04.
37. *Surgical Management of NSCLC With Solitary Hematogenous Metastases, In Vivo.* 2017 May-Jun ;31(3):451-454
38. *Journal of Thoracic Disease, Vol 2, No 1, March 2010. (Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update)* Gillian Bethune¹, Drew Bethune², Neale Ridgway³, Zhaolin Xu¹
39. Jackman DM, Miller VA, Cioffredi LA, et al. Impact of epidermal growth factor receptor and KRAS mutations on clinical outcomes in previously untreated non-small cell lung cancer patients: Results of an online tumor registry of clinical trials. *Clin Cancer Res.* 2009; 15:5267-5273
40. O'Hagan, Heather M.; Mohammad, Helai P.; Baylin, Stephen B. (2008). Lee, Jeannie T, ed. "Double Strand Breaks Can Initiate Gene Silencing and SIRT1-Dependent Onset of DNA Methylation in an Exogenous Promoter CpG Island". *PLoS Genetics.* 4 (8): e1000155. doi: 10.1371/journal.pgen.1000155. PMC 2491723. PMID 18704159
 41. Jänne PA, Johnson BE. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutations on the outcome of patients with non-small cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res.* 2006;12(14Suppl):4416s-4420s
 42. Somatic Mutation Spectrum of Non-Small-Cell Lung Cancer in African Americans. A Pooled Analysis *Journal of Thoracic Oncology*® Volume 10, Number 10, October 2015
43. Gupta R, Dastane AM, Forozan F, Riley-Portuguez A, Chung F, Lopategui J, et al. Evaluation of EGFR abnormalities in patients with pulmonary adenocarcinoma: the need to test neoplasms with more than one method. *Mod Pathol* 2009;22: 128-33.
44. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118:257-62. 45- Suzuki M, Shigematsu H, Hiroshima K, Iizasa T, Nakatani Y, Minna JD, et al. Epidermal growth factor receptor expression status in lung cancer correlates with its mutation. *Hum Pathol* 2005;36:1127-34
45. Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol* 2008;21:S16-22.
46. Li AR, Chitale DA, Riely GJ, Pao W, Miller VA, Zakowski MF, et al. EGFR mutations in lung adenocarcinomas: clinical testing experience and relationship to EGFR gene copy number and immunohistochemical expression. *J Mol Diagn* 2008;10:242-8.
47. Sholl LM, Yeap BY, Iafrate AJ, Holmes-Tisch AJ, Chou YP, Wu MT, et al. Lung adenocarcinoma with EGFR amplification has distinct clinicopathologic and molecular features in never-smokers. *Cancer Res* 2009;69:8341-48.
48. Quest Diagnostics Nichols Institute. Performance characteristics refer to the analytical performance of the test. Content reviewed 05/2012

49. Tyrosinkinase-Inhibitor-Wikipedia. *De.m.wikipedia.org*.
50. literature review current through : Aug 2018./This topic last up dated: Jun ,11,2018
51. Weiss JM, Stinchcombe TE. Second-Line Therapy for Advanced NSCLC. *Oncologist* 2013;18:947
52. Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer, Jyoti Malhotra, Salma K. Jabbour, Joseph Aisner . Submitted Nov 04, 2016. Accepted for publication Feb 22, 2017. doi: 10.21037/tlcr.2017.03.01 View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/tlcr.2017.03.01>
- 54- Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for secondline treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665-73.
53. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348:124-8
54. Davies AM, Mudad R, Moon J, et al. Phase II trial of autologous cancer vaccine, CG8123 (GVAX), in patients with advanced bronchioloalveolar carcinoma (BAC): a Southwest Oncology Group Study. *J Thorac Oncol* 2007;2:S461
55. Nokihara H, Katakami N, Hida T, et al. Phase I/II study of tecemotide cancer immunotherapy for Japanese patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015;33:abstr 3036.
56. Inamura K, Ninomiya H, Ishikawa Y, Matsubara O. Is the epidermal growth factor receptor status in lung cancers reflected in clinic-pathologic features? *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:66-72.
57. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutation in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004;350:2129-39
58. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004;304:1497-500.
- 61- Pao W, Miller V, Zakowski MF, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and correlate with sensitivity of tumors to gefitinib (Iressa) and erlotinib (Tarceva). *Proc .Natl Acad Sci USA* 2004;101:13306-11.
59. Nikolova T, Christmann M, Kaina B (2009). "FEN1 is overexpressed in testis, lung and brain tumors". *Anticancer Res.* 29 (7): 2453-9. PMID 19596913
60. Sholl LM, Yeap BY, Iafrate AJ, Holmes-TischAJ, Chou YP, Wu MT, et al. Lung adenocarcinoma with EGFR amplification has distinct clinicopathologic and molecular features in never-smokers. *Cancer Res* 2011;69:8341-48.
61. FDA Approval of Gefitinib for the Treatment of Patients with Metastatic EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. from clincancerres.aacrjournals.org . © 2016 American Association for Cancer Research.