الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الجراحة

تأثير المعالجة الكيميائية قبل الجراحة على سير العمل الجراحي وعلى حدوث الاختلاطات والوفيات الباكرة عند المصابين بسرطان الرئة

رسالة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في الجراحة الصدرية

إعداد

الطالب: تمام محمد حسن

إشراف

الدكتور: نزار عبّاس (أستاذ في قسم الجراحة بكلية الطب بجامعة دمشق)

2021

فهرس المحتويات

قائمة الجداول 5
الملخص باللغة العربية.....8
المقدمة.....10
المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة.....13
إصابة العقد المنصفية N2.....15
دور الجراحة في المرحلة IIIaN2 من سرطان الرئة.....17
المراحل الباكرة من سرطان الرئة غير صغير الخلايا.....23
استئصال الرئة التام.....25
دور التصوير الومضاني بقذف البوزيترون (PET) في تقييم الاستجابة للعلاج السابق للجراحة.....29
الاستجابة النسيجية الكاملة بعد المعالجة السابقة للجراحة.....31
تغير وظائف الرئة بعد المعالجة السابقة للجراحة 33
الاختلاطات والوفيات بعد المعالجة السابقة للجراحة.....35
أهمية البحث وأهدافه.....40
المرضى وطريقة الدراسة.....41
النتائج.....44
معلومات العينة الإجمالية.....44
نتائج المقارنة بين مجموعتي الدراسة.....51
دراسة مرضى استئصال الرئة 64
دراسة مرضى استئصال الفصين.....66
دراسة مرضى استئصال الفص.....68
دراسة مرضى الاستئصال الأصغر.....70

المناقشة.....71

أولاً: إجمالي المرضى.....71

1- من حيث الحدوث والوفيات.....71

2- توزع المرضى حسب الجنس.....72

3- توزع المرضى حسب عادة التدخين.....73

4- توزع المرضى حسب العمر.....74

5- توزع المرضى حسب المنطقة الجغرافية ووقت المراجعة.....75

6- توزع المرضى حسب الأعراض.....75

7- توزع المرضى حسب الدراسة النسيجية.....77

8- توزع المرضى حسب المراحل الورمية والإنذار.....78

9- الكشف المبكر عن سرطان الرئة.....80

10-توزع مرضى المرحلة IV حسب النقائل.....81

11-توزع المرضى حسب طريقة العلاج.....82

12-توزع مرضى الجراحة حسب حجم الاستئصال.....83

ثانياً: مقارنة خياري المعالجة.....85

1- توزع المرضى حسب الجنس.....85

2- توزع المرضى حسب العمر.....86

3- توزع المرضى حسب عادة التدخين.....87

4- توزع المرضى حسب جهة الإصابة وتوضع الورم.....87

5- توزع المرضى حسب الأعراض.....88

6- توزع المرضى حسب وظائف الرئة.....88

7- توزع المرضى حسب الدراسة النسيجية.....89

8- توزع المرضى حسب التقييم المرحلي السريري.....90

9- توزع المرضى حسب حجم الاستئصال.....91

10- توزع المرضى حسب سير العمل الجراحي.....93

11- توزع المرضى حسب المتابعة بعد الجراحة.....93

12- توزع المرضى حسب الدراسة النسيجية للعينة المستأصلة.....94

13- توزع مرضى العلاج الكيماوي حسب نوعية العلاج المعطى.....96

14- توزع المرضى حسب التقييم المرحلي النسيجي.....97

15- توزع المرضى حسب الاختلاطات والوفيات.....98

الخاتمة.....101

قائمة المراجع.....102

ملحق 1: استمارة البحث العلمي.....112

ملحق 2: قائمة الاختصارات 115

الملخص باللغة الإنكليزية.....116

قائمة الجداول

الجدول (1): مقارنة بين دراستي EORTC 08941 وَ INT 0139.....19

الجدول (2): مقارنة بين الإصدارين السابع والثامن من تصنيف TNM 21

الجدول (3): توزع المرضى حسب الجنس: 43

الجدول (4): توزع المرضى حسب التدخين:.....43

الجدول (5): علاقة التدخين بالجنس.....44

الجدول (6): توزع المرضى حسب العمر:.....44

الجدول (7): توزع المرضى حسب أعوام الدراسة:.....45

الجدول (8): توزع المرضى حسب الجهة والتوضع:.....46

الجدول (9): توزع المرضى حسب الأعراض:.....46

الجدول (10): توزع المرضى حسب تاريخ بدء الأعراض:.....47

الجدول (11): توزع المرضى حسب طريقة الحصول على الخزعة:.....47

الجدول (12): توزع المرضى حسب النوع النسيجي للخزعة المأخزدة:.....48

الجدول (13): تصنيف مرضى المرحلة IV حسب العضو المصاب بالنقائل:.....49

الجدول (14): توزع المرضى حسب الجنس:.....50

الجدول (15): توزع المرضى حسب العمر:.....50

الجدول (16): توزع المرضى حسب التدخين:.....51

الجدول (17): توزع المرضى حسب الجهة:.....51

الجدول (18): توزع المرضى حسب توضع الورم:.....52

الجدول (19): توزع المرضى حسب الأعراض:.....52

الجدول (20): توزع المرضى حسب تاريخ بداية الأعراض:.....53

الجدول (21): توزع المرضى حسب نتائج وظائف الرئة:.....53

الجدول (22): توزع المرضى حسب غازات الدم الشرياني:.....54
الجدول (23): توزع المرضى حسب طريقة الحصول على الخزعة:.....54
الجدول (24): توزع المرضى حسب التشريح المرضي الأولي.....55
الجدول (25): توزع المرضى حسب المرحلة الورمية السريرية قبل العلاج الكيماوي:.....55
الجدول (26): توزع المرضى حسب المرحلة الورمية السريرية بعد العلاج الكيماوي:.....56
الجدول (27): تغير المرحلة الورمية السريرية بعد العلاج الكيماوي السابق للجراحة.....56
الجدول (28): توزع المرضى حسب حجم الاستئصال:.....57
الجدول (29): توزع المرضى حسب سير الجراحة:.....58
الجدول (30): توزع المرضى حسب الأزمنة:.....58
الجدول (31): توزع المرضى حسب الحاجة لنقل الدم:.....59
الجدول (32): توزع المرضى حسب إعادة القبول في المشفى:.....59
الجدول (33): توزع المرضى حسب جذرية الاستئصال:.....59
الجدول (34): توزع المرضى حسب التشريح المرضي النهائي:.....60
الجدول (35): توزع المرضى حسب المرحلة الورمية النسيجية:.....61
الجدول (36): الفارق بين المرحلة الورمية السريرية والنسيجية بين جميع المرضى.....61
الجدول (37): توزع المرضى حسب الاختلاطات والوفيات الباكرة:.....62
الجدول (38): دراسة مرضى استئصال الرئة.....64
الجدول (39): دراسة مرضى استئصال الفصين.....65
الجدول (40): دراسة مرضى استئصال الفص.....67
الجدول (41): دراسة مرضى الاستئصال الأصغر.....69
الجدول (42): مقارنة الدراسات حسب حجم الاستئصال.....82
الجدول (43): مقارنة الدراسات حسب نسبة الذكور.....83

الجدول (44): مقارنة الدراسات حسب العمر.....84
الجدول (45): مقارنة الدراسات حسب نسبة استئصال الرئة.....89
الجدول (46): توزع الاختلاطات حسب Roberts.....97

الملخّص

- **خلفية البحث:** يحتل سرطان الرئة المرتبة الأولى عالمياً من حيث نسبة الحدوث والوفيات، وذلك بسبب التشخيص المتأخر وتطور نقائل بعيدة. وتلعب المعالجة الكيماوية دوراً هاماً في تدبير المرضى، سواءً أُعطيت قبل الجراحة أو بعدها. بالرغم من كل المزايا المثبتة للمعالجة الكيماوية السابقة للجراحة في تحسين نسبة البقيا وإمكانية تحملها بشكل أفضل من المعالجة الكيماوية المتممة، إلا أن هناك دراسات قليلة حول مساوئ هذه المقاربة من حيث زيادة نسبة الاختلاطات والوفيات بعد الجراحة. تم الحصول على أفضل النتائج بعد إعطاء المعالجة الكيماوية عند مرضى الاستجابة النسيجية الكاملة وعند مرضى انخفاض مرحلة العقد. **هدف البحث:** يهدف البحث إلى مقارنة نتائج الجراحة بعد العلاج الكيماوي مع نتائج الجراحة لوحدها عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا، وذلك لمعرفة تأثير المعالجة الكيماوية على سير العمل الجراحي وعلى حدوث الاختلاطات والوفيات الباكرة بعد الجراحة. **المرضى وطريقة الدراسة:** دراسة مستقبلية حشدية شملت جميع مرضى سرطان الرئة البدئي غير صغير الخلايا المراجعين لشعبة الجراحة الصدرية في مستشفى الأسد الجامعي خلال الفترة الممتدة بين بداية عام 2017 ونهاية عام 2020. وتم تقسيم المرضى الخاضعين لجراحة بقصد الشفاء إلى مجموعتين: 1- 58 مريض تلقوا العلاج الكيماوي ثم خضعوا للجراحة. 2- 126 مريض خضعوا للجراحة مباشرة دون علاج كيماوي سابق. **النتائج:** شملت الدراسة 864 مريض مصاب بسرطان رئة بدئي بمختلف المراحل، منهم 21.6% فقط في المراحل (I,II,IIIa). وكانت مجموعتي الدراسة متشابهتين من حيث العمر والجنس وعادة التدخين، إذ شكل الذكور أكثر من 80% من المرضى وكان العمر الوسطي 58 سنة ونسبة المدخنين 78%. وكان توضع الورم مركزي عند 76.7% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي مقابل 44.4% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها. وكان ترتيب العمليات من حيث الشيوع في مجموعة العلاج الكيماوي (استئصال الرئة 41.7%، استئصال فص 36.7%، استئصال فصين 13.3%) بينما في مجموعة الجراحة لوحدها كان الترتيب (استئصال الفص 56.3%، استئصال الفصين 22.2%، استئصال الرئة 12.7%). وجدت التصاقات وتليف شديد بين عناصر السرة عند 36.7% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 11.1% من مرضى الجراحة لوحدها ($P<0.001$). استغرقت الجراحة وسطياً 3.06 ساعة

عند مرضى العلاج الكيماوي مقابل 2.71 ساعة (P=0.004). وكذلك كان زمن بقاء المفجر أكبر في مجموعة العلاج الكيماوي (5.35 يوم مقابل 4.67 يوم، P=0.14)، وزمن الإقامة في المشفى بعد الجراحة (6.25 يوم مقابل 5 يوم، P=0.02). وتم نقل دم أثناء الجراحة عند 33.3% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 24.6% من مرضى الجراحة لوحدها (P=0.16). وتم إعادة القبول في المشفى عند 8.3% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 3.2% من مرضى الجراحة لوحدها. تم الوصول إلى استئصال كامل (R0) عند 80.8% من مرضى العلاج الكيماوي و 91.3% من مرضى الجراحة لوحدها. وكانت نتائج التشريح المرضي النهائي والمرحلة الورمية النسيجية متشابهة بين المجموعتين. حدثت اختلاطات باكرة بعد الجراحة عند أقل من 20% من المرضى وكانت المجموعتان متشابهتين من حيث نسبة الاختلاطات ككل. وبالتفصيل كانت نسبة كل من التسريب الهوائي المديد والناسور القصبي الجنبي والنزف وتقيّح الجنب أكثر في مجموعة العلاج الكيماوي، إلا أن الانخماص الرئوي والاختلاطات القلبية كانت أكثر عند مرضى الجراحة لوحدها. وتم تسجيل حالة وفاة واحدة خلال فترة الإقامة في المشفى أو خلال 30 يوم من الجراحة، وكانت في مجموعة الجراحة لوحدها.

الخلاصة: بلغت نسبة الاستجابة عند المعالَجين كيماوياً قبل الجراحة 12.9%. وهي نسبة متدنّية بالمقارنة مع النسب العالمية بسبب عدم توفر الأدوية المناسبة في الوقت المناسب. تزيد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة من صعوبة العمل الجراحي وزمن الجراحة والحاجة لنقل الدم والمكث في المشفى، وذلك بسبب التليف الناجم عن الاستجابة للعلاج وما ينجم عن ذلك من صعوبة في تجريف المنصف وتحرير عناصر السرة الرئوية. لم يثبت ارتفاع نسبة حدوث الاختلاطات والوفيات الباكرة بعد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة بالمقارنة مع الجراحة لوحدها. للمعالجة الكيماوية تأثير هام على حدوث الناسور القصبي الجنبي بعد استئصال الرئة التام، وخاصة بالجهة اليمنى، ولذلك يوصى بالحذر الشديد عند اتخاذ قرار استئصال الرئة اليمنى بعد المعالجة الكيماوية. مع الأخذ بعين الاعتبار أن هذا الاختلاط قابل للشفاء بالعلاج المحافظ عند تشخيصه بشكل باكر.

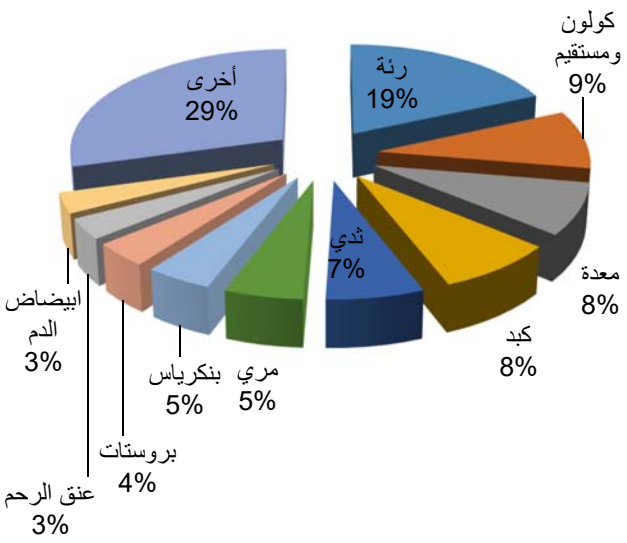
الكلمات المفتاحية: سرطان الرئة غير صغير الخلايا، المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة، الاستئصال الرئوي، الاختلاطات والوفيات الباكرة.

المقدمة

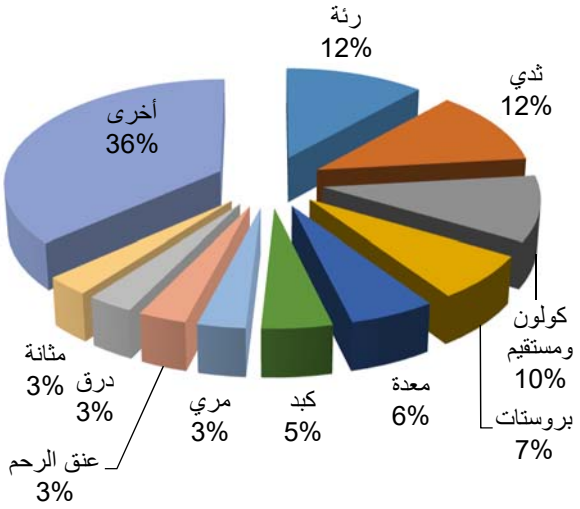
تشير التقارير السنوية الأخيرة لمنظّمة الصحّة العالمية (WHO) إلى تصدّر سرطان الرئة قائمة الأورام الخبيثة عند الإنسان بنسبة تتراوح بين 12-15% من مجموعها العام.[1] وهو ثاني أكثر السرطانات المشخّصة في الولايات المتّحدة الأمريكية بعد سرطان الثدي بما يقدر بـِ 222.520 حالة جديدة يتم تشخيصها كل سنة.[2]

بالإضافة لكونه السبب الأكثر شيوعاً للوفيات المتعلّقة بالسرطان بنسبة تقارب 20%،[1] كما تصل هذه النسبة إلى 27% في الولايات المتّحدة الأمريكية.[2] الناس الذين يموتون من سرطان الرئة أكثر من أولئك الذين يموتون من سرطان الثدي والبروستات والكولون والمستقيم مجتمعين، كما أن عدد النساء اللاتي يمُتْنَ من سرطان الرئة كل سنة يفوق عدد النساء اللاتي يمُتْنَ من سرطان الثدي.[2]

الوفيات: 9.6 مليون وفاة



الحدوث: 18.1 مليون حالة جديدة



الشكل (1): نسبة الحدوث والوفيات السرطانية حسب منظمة الصحة العالمية

التقرير السنوي الصادر عن الوكالة الدولية لبحوث السرطان التابعة لمنظمة الصحة العالمية عام 2019 والمتضمن البيانات الإحصائية عن السرطان في العالم لعام 2018، يعرض واقع هذا المرض في الجمهورية العربية السورية بالقياس والتشابه مع الدول المجاورة التي تملك سجلاً وطنياً للسرطان نظراً لعدم وجود مثل هذا السجل في سوريا.[3]

يبين التقرير أن عدد سكان سوريا عام 2018 حوالي 18.3 مليون نسمة موزّعين بشكل متساوي بين الجنسين تقريباً مع أرجحيّة خفيفة للذكور (9.23 مليون للذكور مقابل 9.05 مليون للإناث)، ويبيّن أن عدد الإصابات الجديدة بالسرطان حوالي 23 ألف إصابة جديدة منها حوالي 10.3 ألف عند الرجال وَ 12.8 ألف عند النساء. كما يقدر عدد الوفيات بسبب السرطان بحوالي 14 ألف وفاة منها 6.95 ألف عند الرجال وَ 7.01 ألف عند النساء. يبيّن التقرير توزّع الأورام حسب العضو المصاب وحسب الجنس، ويظهر الأورام الخمسة الأكثر شيوعاً حيث يأتي الثدي في المرتبة الأولى بمعدل (21.3%) من المجموع العام للأورام والرئة بالمرتبة الثانية بمعدل (9.3%) بفارق كبير عن أورام الثدي خلافاً لوضعها العالمي إذ تكون النسبة متشابهة بينهما.

كما يتضمن التقرير تصنيفاً للوفيات السرطانية وفقاً لجهة الإصابة، وتعود الرئة هنا إلى صدارة أسباب الوفيات السرطانية بمعدل (15%) يليها الثدي بمعدل (13.8%)، وتقترب هنا من الوضع العالمي لأسباب الوفيات السرطانية.

يبلغ عدد الإصابات الجديدة بسرطان الرئة عام 2018 وفقاً للتقرير 2144 إصابة، منها 1552 عند الرجال بمعدل (15%) من مجموع الأورام ويحتلّ المرتبة الأولى، أما عند النساء فيبلغ عدد الإصابات 592 بمعدل (4.6%) من مجموع الأورام عند النساء ويأتي في المراتب الأخيرة، حيث يتصدّر سرطان الثدي هذه المجموعة بنسبة (38.5%).

يشكّل سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC) 80% تقريباً من كل سرطانات الرئة. يستمر الإنذار سيئاً لسرطان الرئة، حيث تشكل نسبة البقيا لخمس سنوات حوالي 15% فقط.[4]

بالرغم من أن أهم عامل إنذاري في سرطان الرئة هو قابليته للاستئصال عند التشخيص، إلا أن معظم المرضى لا يزالون يُشخَّصون بشكل متأخر بعد أن فقدوا فرصة الشفاء بالاستئصال الجراحي الجذري. وهذا هو الوضع بالرغم من

أن حوالي 90% من مرضى سرطان الرئة يكون لديهم أعراض متعدّدة ومتنوّعة لحظة التشخيص. يعزى التأخير في التشخيص والمعالجة إلى عدة عوامل تتعلّق بالمريض والطبيب وأنظمة الرعاية الصحية، وإن أحد أسباب تأخير التشخيص هو تفسير المريض الخاطئ للأعراض، وغالباً ما تكون هذه الأعراض موجودة لفترة طويلة دون أن يتم اعتبارها كمصدر للتهديد وبدون طلب رأي الطبيب. وقد يكون سرطان الرئة متوقعاً، ولكن يتم اعتباره غير قابل للشفاء، مما قد يؤخّر التواصل مع الطبيب الاختصاصي.[5]

يعتبر مرضى المراحل I,II,IIIa مرشّحين للاستئصال الجراحي الكامل بقصد الشفاء، إلا أن المرضى الذين يشخّصون بهذه المرحلة يشكّلون 35% فقط من كل حالات سرطان الرئة، وبالرغم من الاستئصال الجراحي الكافي فإن نسبة هامة من هؤلاء المرضى سيموتون من نكس المرض بعد الاستئصال الجراحي.

يتراوح معدل البقيا لخمس سنوات ما بين 57-67% بالنسبة لمرضى المرحلة I، وما بين 35-40% بالنسبة لمرضى المرحلة II، وفقط 25% عند مرضى المرحلة IIIa الخاضعين للاستئصال الجراحي الجذري.[6,7]

إن أكثر الأسباب شيوعاً للوفاة بعد الاستئصال الجراحي الجذري لسرطان الرئة هو تطوّر نقائل بعيدة لاحقاً، ويُعتقد أن حدوث النكس في أعضاء بعيدة ناجم عن وجود انتقالات مجهرية خفيّة غير مكتشفة في فترة التقييم المرحلي السابق للجراحة. يمكن للاجتثاث المبكّر لهذه الانتقالات المجهرية باستخدام المعالجة الكيماوية أن يُترجم نظرياً إلى إنقاص حدوث النقائل البعيدة، وبالتالي تحسين نسبة البقيا.

يمكن لهذه المعالجة الكيماوية أن تُعطى إما قبل الجراحة (معالجة سابقة للجراحة neo-adjuvant) أو بعد الجراحة (معالجة متمّمة adjuvant). وقد أظهرت مؤخراً العديد من الدراسات المعشّاة والتحاليل التلوية تحسّن في نسبة البقيا الإجمالية (overall survival ‘OS”) عند إعطاء المعالجة الكيماوية المتمّمة المعتمدة على البلاتين (platinum) عند مرضى المراحل الباكرة من سرطان الرئة غير صغير الخلايا.[8,9,10,11] وقد قادت هذه النتائج إلى اعتماد الجراحة والمعالجة الكيماوية المتمّمة على أنها العلاج المعياري الجديد عند مرضى مُنتقين، كما يعتبر إعطاء المعالجة الكيماوية قبل الجراحة مقاربة بديلة عن المعالجة الكيماوية المتمّمة بعد الجراحة.

المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة

تم تقديم مصطلح المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة لأول مرة من قبل Frei وزملائه في بداية ثمانينيات القرن الماضي للإشارة إلى الاستراتيجية الخاصة من استخدام المعالجة الكيماوية في أبكر وقت ممكن.[12]

منذ ذلك الوقت تم البدء بإعطاء المعالجة الكيماوية أو الشعاعية أو كليهما لتخفيض كتلة الورم الكبيرة أو لتعقيم العقد المنصفية في محاولة لتحسين النتائج بعد الاستئصال الجراحي.[7]

تمتلك المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة العديد من المزايا التي تتفوق بها على الجراحة المباشرة المتبوعة بالعلاج الكيماوي المتمّم، وأهم هذه المزايا:[13]

1- تقدم معالجة جهازية للانتقالات المجهرية الخفيّة في أبكر وقت ممكن، مما يحسّن من نسبة البقيا الإجمالية ونسبة البقيا الخالية من الورم بالمقارنة مع المعالجة الموضعيّة لوحدها.
2- بالإضافة لتأثيرها الجهازي تمتلك المعالجة الكيماوية فعالية سامّة للخلايا على مستوى الورم البدئي، مما يتسبب بتراجع في كتلة الورم سريرياً – وحتى نسيجياً – مع إمكانية تعقيم العقد المنصفية، وبالتالي تخفيض المرحلة الورمية وتقليل خطورة انتشار الورم أثناء العمل الجراحي. مما قد يسمح نظرياً بإجراء استئصالات أصغر وأكثر جذريّةً.
3- يُعتقد أن قدرة تحمّل المرضى للمعالجة الكيماوية السابقة للجراحة أفضل مقارنةً مع المعالجة المتمّمة بعد الجراحة مما يزيد من نسبة مطاوعة المرضى للعلاج. إذ يكون 45-60% فقط من المرضى قادرين على إكمال المعالجة الكيماوية المتمّمة بعد الجراحة من دون تخفيض الجرعة أو تأخير في إعطائها.[14] بينما أظهرت معظم دراسات الطور II على المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة أنه تم إعطاء كامل المعالجة الكيماوية المخطّط لها عند أكثر من 80% من المرضى.[15]
4- كذلك تسمح المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة بتقييم داخل الأحياء (in-vivo) لحساسية الورم للمعالجة الكيماوية.

5- إنقاص خطورة تطوّر مقاومة للدواء.

6- انتقاء المرضى المستجيبين، إذ أن المرضى الذين يترقّى الورم لديهم بالرغم من المعالجة الكيماوية لن يستفيدوا من الجراحة.

7- قد تكون المعالجة الكيماوية أكثر فعالية عندما تكون التروية الدموية للورم لا تزال سليمة قبل الاستئصال الجراحي.[14]

8- تقديم فرصة لتطبيق استراتيجيات الإقلاع عن التدخين وإعادة تأهيل الرئة قبل الجراحة.

تتضمن المساوئ الكامنة للمعالجة الكيماوية السابقة للجراحة:[16]

1- تأخير في إجراء الجراحة الشافية، وفي حال عدم استجابة الورم للمعالجة الكيماوية فقد يصبح غير قابل للاستئصال الجراحي.

2- انخفاض بدقّة التقييم المرحلي، حيث يمكن إجراء تقييم مرحلي سريري فقط.

3- زيادة نسبة المراضة والوفيات الجراحية بعد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة.

إصابة العقد المنصفية N2

يتظاهر ثلث مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا تقريباً بمرض متقدّم موضعياً (مرحلة III)، وعادةً بإصابة العقد اللمفاوية المنصفية بنفس الجهة (N_2).[17]

لا يزال التدبير الأمثل لمرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة $IIIaN_2$ موضع جدل. إذ أن المعالجة الموضعية لوحدها تؤدي إلى نسب عالية من نكس المرض وبقيا إجمالية منخفضة، وقد قادت هذه النتائج السيئة إلى تطوير المعالجة متعدّدة الوسائط، متضمّنةً العلاج الكيماوي السام للخلايا، العلاج الشعاعي، الجراحة، والآن المعالجة المناعية والهدفية. حاولت العديد من الدراسات في العقود الثلاثة الأخيرة اعتماد التشارك الأمثل والتوقيت الأمثل لهذه الوسائط العلاجية المتنوعة بهدف تحسين نسبة البقيا الإجمالية عند هؤلاء المرضى.[18] ولكن حتى يومنا هذا لا يوجد إجماع واضح حول التدبير الأمثل لهؤلاء المرضى. كما أن دور الجراحة في هذه المرحلة لا يزال مُبهماً، ويُعزى هذا الإبهام إلى كون المرحلة IIIa مرض غير متجانس. حيث تشكل هذه المرحلة منطقة رمادية بين المراحل الباكرة لسرطان الرئة والتي تعتبر قابلة للاستئصال تقنياً مع نتائج طويلة الأمد جيدة، وبين المراحل المتقدمة والتي نادراً ما يجرى لها جراحة.

ونظراً لعدم التجانس هذا، يمكن تقسيم المرحلة $IIIaN_2$ إلى خمس مجموعات:[19]

$IIIa_0$: T_3N_1 أو $T_4N_{0,1}$ ، بدون إصابة عقد منصفية.

$IIIa_1$: انتقالات عقدية مُكتشَفة صدفة خلال الفحص النسيجي النهائي للعينة المستأصلة.

$IIIa_2$: انتقالات عقدية (لمحطّة واحدة) مُكتشَفة أثناء الفتح الجراحي.

$IIIa_3$: انتقالات عقدية (لمحطّة واحدة أو عدة محطّات) مُكتشَفة خلال التقييم المرحلي السابق للجراحة [تنظير منصف، EUS، EBUS، PET scan].

$IIIa_4$: إصابة عقدية N_2 متعدّدة المحطّات بشكل كتلي أو مثبّتة.

ومن وجهة نظر واقعية يمكن تقسيم هذه المرحلة إلى ثلاث فئات رئيسية:

- أورام N2 غير قابلة للاستئصال.
- أورام N2 يمكن استئصالها.
- أورام N2 مُكتشَفة بعد الاستئصال.

وبشكل مختصر فإن حدود الفئة الأولى تبدو شخصيّة، إذ أن تعريف قابلية الاستئصال يعتمد على خبرة ومهارة الجراح. وفي الواقع يتّفق معظم أطباء أورام الرئة السريريون على ما الذي يشكل أورام N2 غير قابلة للاستئصال، وذلك عند تواجد أي تشارك مما يلي: إصابة عقد لمفية كتلية، خارج العقد، متثبتة، متعدّدة المحطات.

إن الحدود الإنذارية للمجموعتين الأخرتين مبهمة، إذ أنها تتغيّر بشكل مستمر بناءً على تقنيات الاستقصاء الجديدة، وفي الواقع فإن الفئة الأخيرة (أورام N2 مكتشفة بعد الاستئصال) تنجم حالياً عن الموجودات المكتشفة صدفة أثناء فتح الصدر أو بالفحص النسيجي النهائي للعينة المستأصلة جراحياً رغم التقييم المرحلي الدقيق قبل العلاج بما فيها التصوير الطبقي المحوري الروتيني والتصوير بقذف البوزيترون وتنظير المنصف الانتقائي.

إن إضافة الرشافة بالإبرة الدقيقة الموجّهة بالإيكو عبر المري (EUS) أو عبر القصبات (EBUS) إلى خطّة المقاربة يمكن أن يخفّض بشكل كبير من نسبة المرضى الذين يُكتشَف عندهم إصابة N2 أثناء الجراحة بشكل غير متوقع،[20] بالإضافة إلى تحسين الإنذار الإجمالي بعد الجراحة لهذه الفئة (السلبية الكاذبة) بسبب ظاهرة هجرة المراحل المعروفة بظاهرة Will Roger.[21] وبناءً على ذلك فإن التطبيق الروتيني لهكذا تقييم مرحلي شديد سيغير أيضاً الصورة المُبهمة لما يُسمّى مرض N2 أصغري، مما يقدم رؤية جديدة لدور الجراحة كخطّ أول.

دور الجراحة في المرحلة IIIaN2 من سرطان الرئة

إن الهدف النهائي لكل مداخلة جراحية في سرطان الرئة غير صغير الخلايا – سواءً في المراحل الباكرة أو المتقدمة موضعياً – هو الوصول إلى الاستئصال الجذري (R_0) بناءً على المعايير المنشورة من قبل ورشة عمل الرابطة الدولية لدراسة سرطان الرئة (IASLC).[22] وتتضمّن هذه المعايير:

1- استئصال كامل عيانيّاً.
2- إثبات حواف الاستئصال الحرّة في تقرير التشريح المرضي.
3- التجريف المنهجي للعقد (أو على الأقل منهجياً حسب الفص) متضمناً 6 محطات (3 منها منصفية تشمل دائماً المحطّة تحت المهماز "7").
4- عدم وجود أي ارتشاح خارج المحفظة للعقد المجرّفة بشكل منفصل، أو على حواف عينة الرئة المستأصلة.
5- سلبية العقد اللمفاوية المنصفية العلوية.

وبدون أدنى شك، فمن الصعب تحقيق هذه المعايير بعد المعالجة السابقة للجراحة – وخصوصاً الكيماوية الشعاعية – إذ أن تليّف المنصف قد يجعل تجريف العقد المنصفية صعباً تقنياً.

منذ أن نشر كل من Roth[23] و Rosell[24] دراستيهما العشوائية التي تقارن الجراحة المسبوقة بالعلاج الكيماوي مع الجراحة لوحدها في حالات سرطان الرئة غير صغير الخلايا مرحلة $IIIaN_2$ القابل للاستئصال وأظهروا تفوق مجموعة المعالجة السابقة للجراحة (معدل فترة البقيا 8 أشهر عند مرضى الجراحة لوحدها مقارنةً مع 26 شهر عند مرضى المعالجة الكيماوية والجراحة [$P<0.001$])، منذ ذلك الوقت أصبحت هذه الاستراتيجية معتمدة لمعالجة هؤلاء المرضى. ولكن هل هناك أية مجموعة فرعية من مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا مرحلة $IIIaN_2$ يمكن أن تجرى لديهم الجراحة مباشرةً دون معالجة كيماوية أو كيماوية – شعاعية سابقة للجراحة؟

إن تشخيص إصابة العقد المنصفية N_2 قد يتم بإحدى حالتين:

الحالة الأولى: أثناء العمل الجراحي، حيث تُكتشف الانتقالات إلى العقد المفاوية المنصفية خلال الاستئصال الرئوي.

الحالة الثانية: خلال الدراسة الورمية السابقة للجراحة.

تم مراجعة التدبير خلال الجراحة لمرضى سرطان الرئة مع إصابة N_2 مفاجِئة بشكل مثالي من قبل F.Detterbeck.[25] ويمكن تحديد ثلاثة أنماط مختلفة من إصابة N_2 المفاجئة، مع اختلاف الإنذار فيما بينها بعد العمل الجراحي:

1- إصابة N_2 غير المتوقّعة: حيث تكتشف أثناء العمل الجراحي عند مرضى مدروسين جيداً قبل الجراحة.
2- إصابة N_2 المهمَلة: حيث يشتبه بإصابة N_2 بالصور (PET, CT)، ولكن بالرغم من ذلك يخضعون للاستئصال الجراحي دون استقصاءات أكثر للتصنيف المرحلي.
3- إصابة N_2 غير المدروسين جيداً: حيث يوجد اشتباه خفيف بإصابة N_2، مثل: الأورام مركزية التوضع، ضخامة العقد السرية N_1، أو سرطان الرئة كبير الحجم (< 3 سم)، والذين لا يخضعون لإجراءات غازية من أجل التصنيف المرحلي (EBUS، أو تنظير المنصف)، وبالرغم من ذلك يوجد احتمال 20% بإصابة N_2 في هذه الحالة بالرغم من سلبية الإصابة المنصفية على الطبقي المحوري و PET.

سيكون الاستئصال الرئوي غير جذري عند ثُلث مرضى N_2 المهملة ورُبع مرضى N_2 غير المدروسين جيداً، مع نسبة بقيا لخمس سنوات منخفضة جداً (~ 4%) عند مرضى الاستئصال غير الجذري.[26،27] وكذلك فعند مرضى الاستئصال الجذري يؤثر نمط N_2 على البقيا، حيث تكون نسبة البقيا لخمس سنوات 22، 35، 44% عند مرضى N_2 المهملة، غير المدروسين جيداً وغير المتوقعة على الترتيب.

يوجد خياران في تدبير مرضى N_2 المكتشفة أثناء الجراحة. إما الاستمرار بالاستئصال الرئوي أو الاكتفاء بفتح الصدر الاستقصائي بدون استئصال. ولاختيار الخيار الأفضل يجب أن نأخذ بعين الاعتبار النقاط التالية:

- إن نسبة وفيات فتح الصدر الاستقصائي مشابهة للاستئصال الرئوي (~ 4%).[28]

- بالرغم من أن نوعية الحياة القريبة تنخفض بعد الاستئصال الرئوي، إلا أنها تعود إلى الخط القاعدي بعد مرور 6 أشهر.[29]
- فقط 50% من المرضى الذين تَقرّر إغلاق الصدر لديهم بعد اكتشاف إصابة N_2 مفاجئة أثناء فتح الصدر سيُكملون برنامج المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة والاستئصال الرئوي بعدها.

الحالة الثانية من تشخيص إصابة العقد المنصفية N_2 هي أثناء التقييم المرحلي السريري. هل بإمكاننا الذهاب مباشرةً إلى الجراحة في هذه الحالة؟

قبل الإجابة على هذا السؤال يجب تقييم دور الجراحة في تدبير مرضى سرطان الرئة مع إصابة N_2.

تم إجراء دراستين عشوائيتين متعدّدة المراكز لتقييم مزايا الجراحة في هذه العينة من المرضى.

أُجريَت الأولى من قبل المنظمة الأوربية لبحوث وعلاج السرطان (EORTC).[30] في هذه الدراسة تم توزيع المرضى عشوائياً بعد المعالجة الكيماوية إما للعلاج الشعاعي أو للجراحة. لم يُلاحَظ أية فروقات إحصائية في نسبة البقيا الإجمالية ونسبة البقيا الخالية من المرض بين المجموعتين. ولكن إذا قمنا بتحليل أفضل للنتائج فيمكننا ملاحظة أنه تم الوصول للاستئصال الجذري عند أقل من 50% من مجموعة الجراحة. وبالتالي فإذا انتقينا فقط مجموعة المرضى مع الاستئصال الجذري فسيظهر الفرق في البقيا جليّاً بين المجموعتين (نسبة البقيا لخمس سنوات عند مرضى الجراحة 27% مقارنةً مع 14% عند مجموعة العلاج الشعاعي).

تم إجراء الدراسة الأخرى متعددة المراكز في الولايات المتحدة الأمريكية (INT 0139).[31] وفيها تم انتقاء مرضى المرحلة $IIIaN_2$ القابلين للاستئصال فقط. بعد المعالجة الكيماوية تم توزيع المرضى عشوائياً إما لمعالجة شعاعية وبعدها جراحة أو معالجة شعاعية نهائية، وتم ملاحظة الفروق بين المجموعتين في نسبة البقيا الخالية من المرض ولكن ليس في نسبة البقيا الإجمالية. إلا أنه تم تسجيل نسبة وفيات 26% بعد استئصال الرئة التام، وهذا قد يكون له تأثير على النتائج. وقد أظهر تحليل أعمق للبيانات وجود فرق إحصائي في نسبة البقيا الإجمالية عندما ندرس فقط مرضى استئصال

الفص مقارنةً مع مجموعة المرضى بدون جراحة (نسبة البقيا لخمس سنوات 36% مقابل 18%، P=0.002). كما أظهرت هذه الدراسة إنذار أحسن عند المرضى الذين حدث لديهم انخفاض المرحلة المنصفية، مع نسبة بقيا لخمس سنوات 41% عند مرضى ypN_0.

وقد أظهرت هاتين الدراستين وجود مجموعتين محدودتين من المرضى لديهم إنذار جيد، وهما:

- مرضى مع استجابة كاملة للعلاج الكيماوي السابق للجراحة.
- مرضى مع انخفاض المرحلة المنصفية (ypN_{0-1}).

الجدول (1): مقارنة بين دراستي EORTC 08941 وَ INT 0139

الدراسة		EORTC 08941		INT 0139	
		الجراحة	العلاج الشعاعي	الجراحة	العلاج الشعاعي
العلاج السابق للجراحة		كيماوي	كيماوي	كيماوي وشعاعي	كيماوي وشعاعي
نسبة الاستئصال الجذري		%50	ــــــــــــ	%71	ــــــــــــ
نسبة الوفيات	الإجمالية	%3.9	%1	%5	%2
	بعد الفص	%0		%1	
	بعد الرئة	%6.9		%26	
فترة البقيا الوسطية (بالأشهر)		16.4	17.5	23.6	22.2
نسبة البقيا الإجمالية لخمس سنوات		%15.7	%14	%27	%20
نسبة البقيا الخالية من المرض		سنتين 27%	سنتين 20%	5 سنوات 22%	5 سنوات 11%*

* فيما يتعلق بالبقيا، فقط نسبة البقيا الخالية من المرض في دراسة INT 0139 كانت هامة إحصائياً (P=0.017).

بعد هذه النتائج فإن خوارزمية العلاج الأفضل في العقود الأخيرة لمرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا مع إصابة العقد المنصفية N_2 المشخّصة سريرياً تتألف من معالجة سابقة للجراحة (إما كيماوية أو كيماوية شعاعية) وبعدها إعادة تقييم لإصابة العقد المنصفية. في حال انخفاض المرحلة المنصفية (ypN_{0-1}) يُعتبر الاستئصال الرئوي أفضل خيار إذا كان بالإمكان إجراء استئصال كامل. في حال بقاء إصابة في العقد المنصفية بعد المعالجة السابقة للجراحة تعتبر الجراحة عندها غير مستطبة. ولكن هل هناك أي مرضى يمكن أن يستفيدوا من الجراحة في مجموعة مرضى N_2 المتبقية بعد العلاج الكيماوي السابق للجراحة؟

في العام 2008 قام Cerfolio[32] بنشر دراسته على مرضى المرحلة $IIIaN_2$ الذين أُجريَت لهم الجراحة بعد المعالجة الكيماوية. وقد اكتشف نسبة بقيا لخمس سنوات تصل حتى 42% في مجموعة فرعية مُنتقاة من المرضى مع إصابة عقدية منصفية متبقية في محطة منصفية وحيدة. وفي مراجعة لاحقة وجد Decaluwe[33] نتائج مشابهة عند المرضى المعالَجين بالجراحة بعد المعالجة الكيماوية.

عند وجود إصابة عقد منصفية متبقية ypN_2 في عدة محطات تكون نسبة البقيا لخمس سنوات منخفضة (7.1%)، وبالمقابل تصل هذه النسبة لـِ 37% عند وجود إصابة عقدية منصفية متبقية ypN_2 في محطة وحيدة، وهي نسبة لا تختلف إحصائياً عن مرضى ypN_1 (40.6%، P=0.89). وهذا المفهوم الجديد نسبياً لإصابة العقد المنصفية وحيدة أو متعددة المحطات مع اختلاف في الإنذار تم تأكيده في آخر إصدار من توصيف العقد اللمفاوية (N) في تصنيف (TNM) الإصدار الثامن.[34] يظهر الجدول التالي مقارنة بين الإصدارين السابع[35] والثامن[34] للتصنيف المرحلي (TNM) لسرطان الرئة.

الجدول (2): مقارنة بين الإصدارين السابع والثامن من تصنيف TNM

تصنيف TNM	الإصدار السابع		الإصدار الثامن	
	حجم الورم	المرحلة الورمية	حجم الورم	المرحلة الورمية
$T_{1a}N_2M_0$	≥ 2 سم	IIIa	≥ 1سم	IIIa
$T_{1b}N_2M_0$	3–2.1 سم	IIIa	2-1.1 سم	IIIa
$T_{1c}N_2M_0$	———	IIIa	3 –2.1 سم	IIIa
$T_{2a}N_2M_0$	5-3.1 سم	IIIa	4-3.1 سم	IIIa
$T_{2b}N_2M_0$	7-5.1 سم	IIIa	5-4.1 سم	IIIa
$T_3N_1M_0$	> 7سم	IIIa	7-5.1 سم	IIIa
$T_3N_2M_0$	> 7سم	IIIa	7-5.1 سم	IIIb
$T_4N_{0-1}M_0$	لا تعريف	IIIa	> 7سم	IIIa
$T_4N_2M_0$	لا تعريف	IIIb	> 7سم	IIIb
$T_{1-2}N_3M_0$	———————	IIIb	———————	IIIb
$T_{3-4}N_3M_0$	———————	IIIb	———————	IIIc

المراحل الباكرة من سرطان الرئة غير صغير الخلايا

إن الدلائل الإرشادية الحالية للشبكة الوطنية الشاملة للسرطان (NCCN) بالنسبة لمرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا في مراحله (II,III) بدون إصابة عقد منصفية توصي بالاستئصال الجراحي الجذري متبوعاً بالمعالجة الكيماوية المتمّمة، إلا أنه يمكن اعتماد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة المتبوعة بالاستئصال الجراحي كاستراتيجية بديلة.[36]

حاول Brandt وزملاؤه تسليط الضوء على المقارنة بين المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة والمتمّمة لمرضى المراحل من Ib وحتى المرحلة III بدون إصابة عقد منصفية (N_2)، وذلك من خلال إجراء دراسة راجعة على مرضى سرطان الرئة مرحلة M_0 , N_{0-1} , cT_{2-4}. ولم يجدوا أي فارق هام إحصائياً في نسبة البقيا الإجمالية (OS) وفي نسبة البقيا الخالية من المرض (DFS) بين مجموعتي الدراسة.[37]

تعتبر دراسة NATCH الدراسة الوحيدة طور III التي تسمح بإجراء مقارنة مباشرة بين المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة والمتمّمة.[38] وتم فيها توزيع مرضى سرطان الرئة مرحلة I وحتى IIIa (N_{0-1}) بشكل عشوائي إلى إحدى أذرع الدراسة التالية:

- جراحة متبوعة بالعلاج الكيماوي المتمم.
- علاج كيماوي متبوع بالجراحة.
- جراحة لوحدها.

وفي النهاية لم تجد هذه الدراسة أي فرق في نسبة البقيا الخالية من المرض (DFS) بين أذرع الدراسة الثلاثة. ويمكن تفسير هذه النتائج لأن 75% من المرضى كانوا ضمن المرحلة I، حيث لا يوجد دور للمعالجة الكيماوية في علاج هذه المرحلة. ولكن عند إجراء تحليل للمجموعات الفرعية من المرضى بمراحل ورمية أعلى وجدت فائدة من المعالجة الكيماوية عند مرضى المرحلة III (T_3N_1) بغض النظر عن إعطائها قبل أو بعد الجراحة.[38]

نشر Lim وزملاؤه تحليل تلوي يدرس المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة أو المتمّمة بالمقارنة مع الجراحة لوحدها في محاولة لاستخلاص مقارنة مباشرة بين خيارات المعالجة الكيماوية قبل وبعد الجراحة.[39] وقد لخّصوا بيانات 32 دراسة تشمل أكثر من 10.000 مريض، منها 22 دراسة على المعالجة المتمّمة والباقي على المعالجة السابقة للجراحة. إلا أن تحليلهم فشل في إيجاد أي فارق في نسبة البقيا الإجمالية أو نسبة البقيا الخالية من المرض بين خيارات المعالجة.

بالرغم من عدم إثبات فائدة المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة على مستوى البقيا بالمقارنة مع المعالجة الكيماوية المتمّمة، إلا أن هناك فوائد أخرى للمعالجة السابقة للجراحة وخاصة أنها قابلة للتحمّل أكثر من المعالجة المتمّمة، كما أنها تتيح إمكانية مراقبة الاستجابة للمعالجة الكيماوية وإيقاف أو تغيير المعالجة في حال عدم وجود استجابة.

إن الاختلاف في تحمّل المعالجة الكيماوية كان واضحاً في دراسة NATCH التي أظهرت أن 90% من مجموعة المعالجة السابقة للجراحة قد أكملوا ثلاث جرعات من المعالجة الكيماوية بالمقارنة مع 61% فقط من مجموعة المعالجة التالية للجراحة.[38] وبشكل مشابه فإن مرضى المعالجة السابقة للجراحة في دراسة Brandt وزملائه كانوا أكثر قدرة على إكمال المعالجة الكيماوية بالمقارنة مع المعالجة المتممة (78% مقابل 63%) وكذلك كانوا أقل عرضة لحالات السميّة الشديدة من العلاج (15% مقابل 38%).[37]

استئصال الرئة التام

عند التفكير باستئصال الرئة التام يتبادر إلى الذهن الأسئلة التالية:

1- ما هي نسبة الخطورة العالمية لاستئصال الرئة.
2- هل تؤثر جهة الاستئصال على النتائج.
3- هل لا نزال ننصح بإجراء استئصال الرئة التام بعد العلاج الكيماوي.
4- هل من المنطقي إعطاء المريض علاج كيماوي سابق للجراحة إذا كان استئصال الرئة التام متوقّعاً.

بعد صدور أول تقرير حول استئصال الرئة التام من أجل سرطان الرئة من قبل Graham عام 1933 أصبح استئصال الرئة التام هو العلاج المعياري لسرطان الرئة بحلول أربعينيات القرن الماضي. إلا أن المحافظة على البارانشيم الرئوي أصبح أمراً مرغوباً به، ومؤخّراً انخفضت نسبة إجراء استئصال الرئة التام كثيراً بالمقارنة مع بقيّة الاستئصالات الرئوية، لكنها لا تزال تُجرى عند 10-30% من المرضى الذين يخضعون لاستئصال رئوي بقصد الشفاء من سرطان الرئة البدئي.[40]

وقد حسّنت تطوّرات العناية ما حول العمل الجراحي من النتائج الجراحية للاستئصالات الرئوية، لكن لا يزال استئصال الرئة التام يترافق مع نسبة إمراضية مرتفعة بالمقارنة مع استئصال الفص.[41] تتراوح نسبة الوفيات الحالية لاستئصال الرئة التام بين 5% وَ 12%.[42-50] ولكن توجد بيانات قليلة في الأدب الطبي حول خطورة استئصال الرئة اليمنى مقارنةً باستئصال الرئة اليسرى.

في دراسة على 197 مريض كان Wahi وزملاؤه أول من سجل ترافق استئصال الرئة اليمنى مع نسبة وفيات (12%) أعلى منها في اليسرى (1%)، مع نسبة وفيات إجمالية (7%).[42] وكذلك فقد وجد Au وزملاؤه زيادة هامة في نسبة وفيات استئصال الرئة اليمنى مقارنةً مع اليسرى عند كبار السن (37% مقابل 6%. P=0.001).[51]

وقد ركزت تقارير سابقة على القصور التنفسي، ARDS، الناسور القصبي الجنبي، وتناذر الوذمة الرئوية بعد استئصال الرئة التام مقارنةً باستئصال الفص. وتلعب نفس هذه العوامل دوراً في زيادة نسبة وفيات استئصال الرئة اليمنى مقارنةً باليسرى.

وهذا الأمر مرتبط باستئصال كمية أكبر من النسيج الرئوي (مقارنةً مع استئصال الرئة اليسرى) مما يتسبّب بإضافة جهد على القلب الأيمن. بالإضافة إلى ذلك، وبسبب التروية الدموية المحدودة للقصبة الرئيسية اليمنى فإنها أكثر عرضةً للانفتاح مقارنةً بالقصبة الرئيسية اليسرى. عند المرضى الذين تلقوا معالجة كيماوية سابقة للجراحة فإن هناك عوامل إضافية قد تزيد خطورة أذية الرئة، وتتضمن هذه العوامل: تجريف عقد منصفية أشد وانسمام رئوي من أدوية العلاج الكيماوي كالميتومايسين.

ولكن هل هذا يعني أن نتوقف عن استئصال الرئة اليمنى، مع العلم أن الكلية الأمريكية لطب الصدر (ACCP)[52] توصي بتجنّب استئصال الرئة التام بعد العلاج الكيماوي و/أو الشعاعي؟ الجواب بالطبع: لا. لأنها تشكل الخيار الوحيد المتاح عند بعض المرضى إذا أردنا إجراء استئصال كامل للورم. إلا أنه توجد عدة خيارات يمكن النظر فيها لتقليل احتمالية الوفيات بعد استئصال الرئة اليمنى المجراة في سياق المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة وتتضمن:

- استخدام الاستئصال بطريقة الكم (sleeve) أو إعادة التصنيع القصبي الوعائي بدلاً من استئصال الرئة التام عند إمكانية ذلك.
- تجنب أدوية العلاج الكيماوي المعروفة بسميتها الرئوية.
- تجنب الأكسجين الذي قد يتفاعل مع الأدوية لزيادة الأذية الرئوية.
- طمر جذمور القصبة الرئيسية في كل استئصالات الرئة اليمنى بنسيج حيوي.
- استخدام الستيروئيدات بشكل وقائي.
- تجنب فرط حمل السوائل، بالرغم من أن العلاقة بين فرط السوائل والوذمة بعد استئصال الرئة لا يزال غير واضح.

لقد برز سؤال حول ما إذا كان استئصال الرئة التام مقبولاً عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بعد العلاج الكيماوي السابق للجراحة عندما أظهرت عدة دراسات منشورة نسبة وفيات عالية جداً.

في العام 2001 أظهرت دراسة راجعة حول الإمراضية بعد العلاج الكيماوي السابق للجراحة في مركز الأورام بنيويورك[53] نسبة وفيات إجمالية بعد استئصال الرئة 11.3%، ولكن النسبة كانت 23.9% بعد استئصال الرئة اليمنى. ومؤخراً فقد نشر Doddoli وزملاؤه[54] دراسة راجعة على 100 عملية استئصال رئة بعد علاج كيماوي وسجل نسبة وفيات بعد 30 يوم وبعد 90 يوم 12% و 21% على الترتيب. وكانت الأسباب المؤدية للوفاة في كل هذه الدراسات هي القصور التنفسي (المترافق أحياناً مع ARDS) وتقيح الجنب (مع أو بدون ناسور). وبسبب هذه النتائج فغالباً ما يتم اعتبار استئصال الرئة بعد العلاج الكيماوي (وخاصة في الجهة اليمنى) عملية خطيرة. وقد اقترح مؤخراً أن المرضى الذين لا يزالون بحاجة استئصال رئة تام بعد العلاج الكيماوي قد يكون من الأفضل إعطاؤهم علاج كيماوي شعاعي نهائي.[55]

وكانت تجارب مؤلفين آخرين مختلفة تماماً، حيث وجد Leo وزملاؤه[56] نسبة وفيات 3% لاستئصال الرئة التام بعد العلاج الكيماوي، بينما سجل Stamatis وزملاؤه[57] نسبة وفيات 7.2% لحالات استئصال الرئة التام بعد العلاج الكيماوي والشعاعي. ومن الجدير بالملاحظة أن هؤلاء المؤلفين سجلوا نسبة 8% لحدوث الناسور القصبي الجنبي.

في دراسة من مركز وحيد سجل Darling وزملاؤه 11 دراسة على 187 مريض تقارن بين استئصال الرئة اليمنى واليسرى مع أو بدون علاج كيماوي سابق للجراحة. وكانت خطورة الوفاة أعلى في استئصال الرئة اليمنى وترافقت بزيادة في نسبة حدوث BPF.

وقد أوضح تحليل تلوي زيادة خطورة المراضة والوفيات في استئصالات الجهة اليمنى بغض النظر عن استخدام العلاج الكيماوي السابق للجراحة.[58]

وقد سجل Chi-Fu Yang وزملاؤه نتائج مشابهة من حيث نسبة الوفيات بعد الجراحة، ولكن بدون فرق في نسبة البقيا طويلة الأمد بين الجهة اليمنى واليسرى. مما يقترح أن تأثير جهة الاستئصال موجود فقط في الفترة الباكرة بعد العمل الجراحي.[59]

لذلك عندما يتم التفكير باستئصال الرئة اليمنى بعد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة فإن وجود عقد لمفية منصفية إيجابية (N_2) متبقية بعد العلاج يجب أن يمنع الاستئصال بسبب الإمراضية الكبيرة بعد الجراحة ونسبة البقيا طويلة الأمد المنخفضة. وهذا السبب لوحده – فوق كل الأسباب الأخرى – يعتبر مبرراً لإجراء إعادة تقييم منصفي غازي قبل التفكير بالاستئصال.

دور التصوير الومضاني بقذف البوزيترون (PET) في تقييم الاستجابة للعلاج السابق للجراحة

يملك التصنيف المرحلي للأورام أهمية علاجية وإنذارية، وقد ثبت أن التصوير الومضاني بقذف البوزيترون الموسوم بالغلوكوز المشع (FDG-PET) أداة هامة في وضع التصنيف المرحلي السريري لسرطان الرئة غير صغير الخلايا ويؤدي إلى رفع أو خفض المرحلة الورمية أو تغيير في خطة المعالجة عند 25-52% من المرضى.[60-65]

وقد أظهرت عدة دراسات أن إجراء (FDG-PET) قبل المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة لا يحسن التصنيف المرحلي فحسب، وإنما قد يقدم أيضاً معلومات تتعلق بالإنذار،[66-70] وقد وجدت هذه الدراسات ترابط هام بين قيمة القبط المعياري (SUV) للغلوكوز المشع مع نسبة البقيا الإجمالية، إذ أن القبط العالي للغلوكوز المشع كان يترافق مع نتائج سيئة.

وصفت معظم هذه الدراسات فائدة (FDG-PET) قبل البدء بالمعالجة، سواءً الجراحة أو العلاج الكيماوي السابق للجراحة. في حين سجلت بعض الدراسات مؤخراً استخدام PET لمراقبة المعالجة أو إعادة التصنيف المرحلي بعد الانتهاء من المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة، وقد ركزت هذه الدراسات على مقارنة نتائج PET بعد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة مع نتائج التشريح المرضي بعد الجراحة.[71-73] وقد أظهرت النتائج الأولية لدراسة Hoekstra وزملائه[74] و Hellwig وزملائه[75] أن انخفاض استقلاب الورم المشاهد على PET له قيمة إنذارية هامة.

من المعروف أن التقييم التشريحي لاستجابة الورم للمعالجة غير دقيق، فحتى بعد التقلّص الكبير في حجم الورم قد تبقى بعض المجموعات الخلوية المقاوِمة، ومن جهة أخرى فقد تكون الكُتل المتبقية نخرية بالكامل دون وجود خلايا ورمية فعّالة فيها. لذلك يحسّن FDG-PET من تقييم حيوية الورم المتبقية نظراً للمعلومات الاستقلابية الإضافية التي يقدّمها. وتعتبر المعايير التالية مثالية للتفريق بين مرضى الإنذار الجيد ومرضى الإنذار السيء بناءً على التغيّرات في قيمة قبط الغلوكوز (SUV):

- استجابة كاملة (CR_{met}): لا يوجد أي قبط موضعي متبقي للغلوكوز، أو انخفاض في متوسط القبط أكثر من 80% في كل تظاهرات الورم.
- استجابة جزئية (PR_{met}): انخفاض في قيمة قبط الغلوكوز بين 0-80%.
- تفاقم المرض (PD_{met}): ظهور انتقالات جديدة أو آفات رئوية أو منصفية جديدة أو زيادة في النشاط الاستقلابي للتظاهرات الورمية الموجودة مُسبقاً.

يملك FDG-PET المجرى بعد الانتهاء من المعالجة السابقة للجراحة دقّة عالية في كشف بقايا حيّة في الورم البدئي (حساسية 94.5% ونوعية 80%) ودقّة جيدة في تقييم العقد اللمفية (حساسية 77%، نوعية 68%).[76]

ونعتبر أن قبط الورم للغلوكوز عاد إلى طبيعته عندما تكون SUV_{avg} أقل من 2.5%. وتم اختيار هذه العتبة لأن المعالجة الكيماوية أو الشعاعية غالباً ما تتسبب بتبدلات ارتكاسية في النسيج (التهاب، إصلاح خلوي)، والتي قد تترافق مع تعزيز لقبط الغلوكوز المشعّ وبالتالي تعطي نتائج إيجابية كاذبة. وتم التغلب على هذه المعضلة باحترام الفترة الفاصلة بين نهاية المعالجة وتصوير PET بفترة أسبوعين بعد المعالجة الكيماوية وثلاثة أسابيع بعد المعالجة الشعاعية.

قد تظهَر موجودات سلبية كاذبة إذا كان عدد الخلايا الحيّة صغير، ونسبة الورم إلى الخلفية النسيجية المحيطة منخفضة جداً بحيث لا تسمح برؤية الورم على PET. وهذا يفسر لماذا تنخفض دقة كشف الورم بعد البدء بالمعالجة كما ذكرها Ruy وزملاؤه.[77]

وجد Cerfolio وزملاؤه أنه يمكن توقّع الاستجابة النسيجية الكاملة بحساسية 90% ونوعية 100% عندما تنخفض قيمة SUV لأكثر من 80%.[73] في حين أن الإنذار سيء عند المرضى الذين يُظهرون تفاقم المرض اعتماداً على معايير PET، حتى لو كان الورم قابلاً للاستئصال الجراحي.[76]

الاستجابة النسيجية الكاملة بعد المعالجة السابقة للجراحة

إن أول خطوة في علاج سرطان الرئة هي تحديد مرحلة الورم، لوضع الخطة العلاجية المناسبة وتقييم الإنذار المستقبلي.

يعتبر التصنيف المرحلي السريري cTNM المجرى قبل البدء بالعلاج هام وحيوي في تحديد خيارات المعالجة وفي تقييم نتائج هذه الخيارات.

أما التصنيف المرحلي النسيجي pTNM فإنه يُجرى بناءً على الموجودات النسيجية بعد الجراحة، ويقدّم المعلومات الأكثر دقة للوصول إلى النتائج النهائية ولتوقع الإنذار.

ويُستخدم التصنيف المرحلي ypTNM بعد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة.[78]

يجب أن تهدف المعالجة السابقة للجراحة في المراحل المتقدمة موضعياً إلى:

- زيادة نسبة الاستئصال الكامل (R_0).
- إنقاص نسبة استئصال الرئة التام.
- زيادة البقيا الإجمالية والبقيا الخالية من المرض.
- تجنب أي تأخير في إجراء الجراحة.
- تقليل نسبة المراضة والوفيات الجراحية.
- الحصول على أفضل النتائج، وهي: المعالجة الكاملة للورم.[79،80]

وتم الحصول على أفضل النتائج بعد المعالجة السابقة للجراحة عند المرضى الذين حققوا استجابة نسيجية كاملة ($_pCR$). وبالرغم من أنه يتم تصنيف هؤلاء المرضى من قِبَل بعض المؤلفين كمرحلة (0)، إلا أنهم غير معرّفين جيداً في الإصدار الثامن من تصنيف TNM. حيث تُعطى هذه المرحلة (T_0N_0) للكارسينوما في الموضع C_{is} بدون نقائل للعقد اللمفية أو للأعضاء البعيدة.

بالرغم من أن المعالجة السابقة للجراحة تُحدِث تخفيض في المرحلة الورمية عند 40-60% من المرضى إلا أن نسبة الاستجابة النسيجية الكاملة تتراوح بين 4-34%.[80-86] وأحد أهم أسباب هذا الاختلاف في نسبة pCR بين الدراسات هو تعريف ما الذي يمثّل استجابة نسيجية كاملة، وقد يكون السبب الآخر هو الاختلاف في نظام المعالجة السابقة للجراحة بين الكيماوية أو الكيماوية الشعاعية حسب الدراسات.

وقد وجد Kayawake وزملاؤه أن الكارسينوما شائكة الخلايا تترافق مع استجابة نسيجية كاملة أكثر من الكارسينوما الغدية، دون معرفة آلية هذا الاختلاف.[87]

سجل Melek وزملاؤه أن نسبة البقيا لخمس سنوات عند مرضى الاستجابة النسيجية الكاملة كانت 72.2%، وحدث نكس عند هؤلاء المرضى بنسبة 23.6%،[88] والتي كانت بمعظمها على شكل نقائل بعيدة أكثر من كونها نكس موضعي، وغالباً ما يكون توضع هذه الانتقالات في الدماغ، وعلى الأغلب يلعب الحاجز الوعائي الدماغي دوراً في منع الأدوية الكيماوية من الوصول إلى الدماغ.[89]

في حين كانت نسبة البقيا لخمس سنوات بعد المعالجة السابقة للجراحة 63.2%، 60.5%، 51.1% عند مرضى المراحل I_a ، I_b ، II على الترتيب. وفي مرضى المراحل الباكرة I_a ، I_b بدون معالجة سابقة للجراحة كانت نسبة البقيا الإجمالية بعد الجراحة 82.6%، 70.3% على الترتيب. وبالرغم من أن المراحل متشابهة إلا أن نسبة البقيا كانت أسوأ في تصنيف ypTNM منها في تصنيف pTNM.

حسب الإصدار الثامن من التصنيف المرحلي وجدت نسبة البقيا لخمس سنوات ممتازة (90%) عند المجموعة الفرعية I_{a1}، أي عندما يكون قطر الورم أقل من 1 سم. ولكي يتم اعتبار مرضى الاستجابة النسيجية الكاملة في المرحلة (0) فيجب أن تكون نسبة البقيا لديهم أفضل من المرحلة I_{a1}، ومن المتوقع أن تكون نسبة النكس أقل، ولذلك فإن نسبة البقيا 70% مع وجود نسبة نكس 23% يجعل مرضى الاستجابة الكاملة أسوأ من مرضى المرحلة I_a ومشابه لمرضى المرحلة I_b، وبالتالي فمن الخطأ تصنيفهم كمرحلة (0).

تغيّر وظائف الرئة بعد المعالجة السابقة للجراحة

يعتمد قرار إجراء الجراحة بعد المعالجة الكيماوية أو الكيماوية الشعاعية على عدّة عوامل تقيّم مخاطر هذه الجراحة بالمقارنة مع مزاياها. ومن هذه العوامل التي تتنبأ بخطورة الجراحة:

- الحالة العامة للمريض قبل الجراحة.
- العمر.
- اختبارات وظائف الرئة.
- الوظيفة القلبية.
- الأمراض المرافقة الموجودة عند المريض.

تُعتبر الرئة هدفاً شائعاً لسميّة المعالجة الكيماوية، وإن السمية الرئوية المُحدَثة بالـ Bleomycin هي اختلاط معروف جيداً، وتحدث بنسبة 5-10% من المرضى مع نسبة وفيات 1%.[90] وقد تم توثيق تأثيرات جانبية على وظائف الرئة للعديد من الأدوية الكيماوية الأخرى، ولكن آلية حدوث هذه السميّة ومدّتها وشدّتها لا يزال غير معروف، وتتضمّن هذه الأدوية: Mitomycin-C[91]، Gemcitabine[92]، Cisplatin.[92،93]

بالرغم من أن نسبة حدوث سمية رئوية هامة سريرياً منخفضة عند معظم الأدوية (أقل من 5%)،[94] إلا أن اختبارات وظائف الرئة تقدّم فرصة لكشف السمية الرئوية المترافقة مع الأدوية قبل أن تتظاهر سريرياً.[95]

أظهرت دراسة Leo وزملائه أن جزء هام من المرضى المرشحين لاستئصال الرئة التام (40%) كان لديهم أذية بارانشيمية منتشرة وقت الجراحة وأن انتشار غاز أحادي أكسيد الكربون Dlco كان متضرراً عند هؤلاء المرضى وكانت هذه الأذية أكثر شيوعاً عند المرضى الذين تلقوا معالجة كيماوية سابقة للجراحة بالمقارنة مع المرضى الذين خضعوا للجراحة مباشرةً (70% مقابل 10%).[96] وأظهرت الدراسة النسيجية لهذه الأذية الرئوية المنتشرة وجود تشارك بين الإصابات الرئوية المزمنة وتحت الحادة، وأكثرها شيوعاً كان ذات الرئة المتعضّية الناجم عن التهاب القصيبات

الشعرية الانسدادي (BOOP).وقد بيّنت دراسات سابقة أن المعالجة الكيماوية تزيد من تواجد الخلايا الالتهابية والانترلوكينات في الغسالة القصبية السنخية،[93] وكذلك تزداد الاستجابة الالتهابية الجهازية مقارنةً مع المرضى الذين لم يخضعوا للمعالجة الكيماوية السابقة للجراحة.[97] وبوجود هذه الأرضية يمكن للشدّة الجراحية أن تُزيد من الأذية الخلالية، مما يُدخل المريض في قصور تنفسي حاد أو ARDS.

نظرياً يمكن أن تتم معاكسة هذه الحدثية الالتهابية باستخدام الستيروئيدات أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، إلا أن هذه الأدوية يتم تجنبها عادةً بعد استئصال الرئة التام بسبب تأثيراتها السلبية على النزف وعلى اندمال الجذمور القصبي.

أظهر Rivera وزملاؤه أن المعالجة الكيماوية المعتمدة على Gemcitabine تُسبب انخفاض في قيمة Dlco عند 15% من المرضى، إلا أن هذا الانخفاض لم يترافق مع زيادة في الخطورة الجراحية.[98] وعلى العكس من ذلك فقد وجد كل من Cerfolio وزملائه،[99] وَ Leo وزملائه،[100] أن الاختلاطات التنفسية ترتبط مباشرةً بانخفاض قيمة Dlco، وخاصةً عندما تنخفض بقيمة 8% أو أكثر، بالرغم من أن هذا الانخفاض غالباً ما يكون تحت سريري. وإذا لوحظ هذا الانخفاض فيمكن لتأجيل الجراحة لمدة 3-4 أسابيع أن يسمح بشفاء الالتهاب الرئوي.

على عكس سعة الانتشار فإن حجوم الرئة تتحسن غالباً، وذلك لأن مرضى سرطان الرئة عادةً ما يوقفون التدخين قبل البدء بالمعالجة الكيماوية، وكذلك بسبب تخفيف الانسداد الناجم عن استجابة الورم للعلاج الكيماوي.

الاختلاطات والوفيات بعد المعالجة السابقة للجراحة

إن الدلائل الإرشادية لكل من شبكة السرطان الوطنية الشاملة في أمريكا (NCCN)[36] والرابطة الأمريكية لأطباء الصدر[101] والجمعية الأوربية لطب الأورام[102]، كلها توصي بالمعالجة متعددة الوسائط لمرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا المتقدم موضعياً باستخدام المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة لوحدها أو بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية كأفضل طريقة – أو على الأقل كأحد الخيارات البديلة للمعالجة المتممة – في المرحلة III_a القابل للجراحة. وذلك لأن هذه المعالجة السابقة للجراحة تعطي نسبة بقيا – على الأقل – مماثلة للمعالجة المتممة،[38،39] بالإضافة لأنها تسمح بتقييم الاستجابة للعلاج وكذلك يتحملها المرضى بشكل أفضل، إذ تعطى الجرعات الكيماوية كاملةً لمعظم المرضى.

إلا أن أحد التأثيرات السلبية المفترضة للمعالجة السابقة للجراحة هو الزيادة المحتملة في الاختلاطات والوفيات بعد الجراحة، وخاصة بعد استئصال الرئة التام. وقد ركزت معظم الدراسات التي تطرقت لموضوع العلاج الكيماوي السابق للجراحة على مزايا هذه المقاربة وأهميتها على نسبة البقيا عند مرضى سرطان الرئة، بينما قلّة من الدراسات درست مساوئ هذه المقاربة وتأثيرها على زيادة الاختلاطات والوفيات بعد الجراحة وعلى صعوبة العمل الجراحي.[31،103،104،105،106] وتقسم الاختلاطات بعد الجراحة إلى:

- اختلاطات مهدّدة للحياة: تتطلّب إما إعادة تنبيب، قلب النظم، جراحة إسعافية، أو نقل إلى العناية المشددة.
- اختلاطات كبيرة: وهي التي تُطيل من فترة الاستشفاء ولكنها غير مهددة للحياة (الانخماص الرئوي، التسرع فوق البطيني، التهاب القصبات).
- اختلاطات صغيرة: وهي التي تتطلّب معالجة، لكنها لا تُطيل فترة الإقامة في المشفى.

وفي الواقع تترافق المعالجة الكيماوية مع تغيرات بنيوية في الرئة مما ينقص من سعة الانتشار والتي بدورها تهيء لحدوث اختلاطات تنفسية بعد الجراحة، لأنها تفاقم الأذية الناجمة عن تهوية رئة واحدة وعن زيادة الضغط وحمل السوائل.[96،99،100،106] ونذكر من الاختلاطات الجراحية بعد الاستئصال الرئوي:

التسريب الهوائي (الناسور السنخي الجنبي): وهو أكثر الاختلاطات شيوعاً بعد الاستئصال الرئوي الانتقائي، وبالتعريف هو اتصال بين البارانشيم الرئوي بعد القصبة القطعية مع جوف الجنب، ويعتبر التسريب الهوائي مديداً في حال استمر أكثر من 5 أيام.

القصور التنفسي الحاد: يعرّف على أنه اعتماد المريض على المنفسة لمدة أكثر من 12 ساعة بعد الجراحة، أو إعادة التنبيب من أجل السيطرة على التهوية.

متلازمة العسرة التنفسية الحادة ARDS: هجمة حادة من القصور التنفسي، مترافقة مع ارتشاحات ثنائية الجانب على صورة الصدر البسيطة وارتفاع في الضغط الرئوي الإسفيني أكثر من 20.

ذات الرئة: تعرّف بوجود ثلاثة معايير على الأقل من المعايير التالية:

- ارتشاحات رئوية مستمرة على صورة الصدر البسيطة.
- حرارة أكثر من 38 درجة مئوية.
- تعداد الكريات البيض أكثر من 10 آلاف/ملم^3، أو أقل من 3 آلاف/ملم^3.
- مفرزات قيحية.
- توثيق وجود عضويات دقيقة في القشع أو الغسالة القصبية.

وتزداد نسبة حدوثها بعد الانخماص الرئوي، التدخين، الاستشفاء السابق للجراحة، وفي حالات ضعف المناعة المرافق للعلاج الكيماوي السابق للجراحة.

الانخماص الرئوي: معظم الحالات تكون تحت قطعية ولا تشكل خطورة على المريض، إلا أن الانخماصات القطعية أو الأكبر قد تشكل خطورة وتحتاج عادةً تنظير قصبات. وتزداد في حالات عدم التسكين الجيد، ضعف السعال، عدم ثباتية جدار الصدر، وبعد عمليات تصنيع القصبات (Sleeve resection).

الصمّة الرئوية: يجب أن توثَّق بومضان التهوية / التروية، أو تصوير الأوعية بالطبقي المحوري.

انصباب الجنب الكيلوسي: تزداد نسة حدوثه عند إصابة العقد المنصفية وعند إجراء تجريف منصف واسع، وخصوصاً بعد المعالجة الكيماوية والشعاعية السابقة للجراحة.

نتاج عالي للمفجر: من الشائع حدوث انصباب تحت تأثير ودي بعد الاستئصال الرئوي، وخصوصاً بعد تجريف المنصف الواسع.

وذمة الرئة: تحدث بسبب تمدد الرئة وتفريغها من الهواء أثناء الجراحة، المناورات الجراحية على الرئة، الرض الضغطي والحجمي من المنفسة، وكذلك أذية النزح اللمفاوي بسبب تجريف المنصف والعلاج الكيماوي والشعاعي السابق للجراحة.

الناسور القصبي الجنبي: يزداد في حال التشعيع السابق للجراحة، المرضى السكريين، أذية التروية الدموية القصبية أثناء تجريف العقد اللمفية الجائر.

تقيّح الجنب: أهم عوامل الخطورة هو استئصال الرئة التام مع ناسور قصبي جنبي، وعند المرضى المضعفين مناعياً.

قام Brunelli وزملاؤه[107] بإجراء تحليل راجع لِـ 52982 استئصال رئوي تشريحي كبير من أجل سرطان رئة بدئي مسجّلة في قاعدة بيانات الرابطة الأوربية لجراحة الصدر ESTS، من عام 2007 وحتى نهاية العام 2017، من 270 مركز في 25 دولة أوربية. (6587 استئصال رئة تام، 46395 استئصال فص). ومن بين هؤلاء المرضى تم إعطاء المعالجة السابقة للجراحة عند 5143 مريض (9.7%)، منهم 8.2% من كل مرضى استئصال الفص وَ 20% من كل مرضى استئصال الرئة التام.

عند تحليل نتائج مرضى استئصال الفص وجدت اختلاطات قلبية تنفسية عند 16% من مرضى المعالجة السابقة للجراحة مقابل 12% من مرضى الجراحة لوحدها ($p<0.0001$)، وكانت نسبة الوفيات خلال 30 يوم 1.9% مقابل 2% عند

مرضى الجراحة لوحدها (p=0.73). وكانت نسبة الاختلاطات القلبية التنفسية في مجموعة المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة أخفض مقارنةً مع مجموعة المعالجة الكيماوية الشعاعية (16% مقابل 19%. P=0.022). إلا أن نسبة الوفيات خلال 30 يوم (1.7% مقابل 2.5%) ونسبة الناسور القصبي الجنبي (0.4% مقابل 0.6%) والتسريب الهوائي المديد (9% مقابل 9.8%) كانت متشابهة بين هاتين المجموعتين الفرعيتين من مجموعة المعالجة السابقة للجراحة.

عند تحليل نتائج مرضى استئصال الرئة التام وجدت اختلاطات قلبية تنفسية عند 21% من مرضى المعالجة السابقة للجراحة مقابل 18% من مرضى الجراحة لوحدها (p=0.03)، وكانت نسبة الوفيات خلال 30 يوم 5.2% مقابل 5.3% عند مرضى الجراحة لوحدها (p=0.86). نسبة الوفيات الإجمالية كانت مضاعفة تقريباً بعد استئصال الرئة اليمنى مقارنةً باليسرى (9.5% مقابل 4.7%)، وبين المرضى الذين تلقّوا معالجة سابقة للجراحة كانت نسبة وفيات استئصال الرئة اليمنى ضعف الرئة اليسرى (7.4% مقابل 3.6%) وكذلك نسبة حدوث الناسور القصبي الجنبي (2.8% مقابل 1.2%). وعند مقارنة مرضى العلاج السابق للجراحة الكيماوي والشعاعي مع مرضى العلاج الكيماوي لوحده، كانت نسبة الاختلاطات القلبية الرئوية متشابهة (25% مقابل 20%) وكذلك نسبة الناسور القصبي الجنبي (2.8% مقابل 1.6%)، إلا أن نسبة الوفيات كانت مضاعفة. (8.9% مقابل 4.5%. p=0.007).

تتوافق نتائج Brunelli مع الدراسات السابقة التي لم تجد أي فارق في نسبة الوفيات التالية للجراحة بين مرضى المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة والمرضى الذين خضعوا للجراحة مباشرةً.[14،37،38،108] ومع ذلك ففي الجمهرة الحديثة الممثلة بدراسة Brunelli كانت نسبة الوفيات خلال 30 يوم أقل بكثير من تلك المسجلة في مراجعة منهجية حديثة ضمّت دراسات خلال فترة زمنية أكثر من 25 سنة.[103] وكانت نسبة الوفيات خلال 30 يوم 11% و 5% بعد استئصال الرئة اليمنى واليسرى التالية للعلاج السابق للجراحة ، في حين كانت هذه النسبة 7.4% و 3.6% على الترتيب في دراسة Brunelli.

كما تختلف موجودات Brunelli عن تلك المسجلة في تحليل راجع حديث لقاعدة البيانات الوطنية الأمريكية للسرطان والذي أظهر زيادة في نسبة الوفيات خلال 30 يوم (3% مقابل 2.6%، P<0.01) وخلال 90 يوم (6.5% مقابل

1.9%، P<0.01) بعد المعالجة السابقة للجراحة.[109] إلا أن تلك الدراسة التي شملت حوالي 10.000 مريض تلقوا المعالجة السابقة للجراحة كان فيها نسبة كبيرة من المرضى الذين تلقوا معالجة شعاعية بالإضافة إلى الكيماوية (62% مقابل 22% في تحليل Brunelli). وهذا الفارق يعكس الميول المختلفة في المعالجة السابقة للجراحة بين أوربا وأمريكا الشمالية، حيث تفضل أوربا المعالجة الكيماوية لوحدها وخاصة قبل استئصال الرئة التام.[110]

نسبة حدوث BPF الإجمالية في دراسة Brunelli كانت منخفضة نسبياً (0.4% بعد استئصال الفص، 1.9% بعد استئصال الرئة). وهذه الموجودات أقل نوعاً ما من تلك المسجلة مؤخراً من تحليل لبيانات كبيرة مستخدمةً قاعدة البيانات الفرنسية والتي شملت حوالي 5000 استئصال رئوي،[111] وكانت نسبة حدوث BPF 3% بعد استئصال الرئة التام. ولم يتمكن المؤلفون من إيجاد أي ترابط بين العلاج الكيماوي السابق للجراحة وحدوث BPF، وهذا يتوافق مع دراسة Brunelli. بالرغم من نسبة الحدوث المنخفضة فقد وجد Brunelli أن خطورة BPF كانت أعلى بعد استئصال الرئة اليمنى التالي للمعالجة السابقة للجراحة مقارنةً بالجهة اليسرى. وتؤكد هذه الموجودات تقارير سابقة تحلّل العلاقة بين الجهة وحدوث BPF، لكنها تضيف معلومات حول الترافق بين هذا الاختلاط والمعالجة الكيماوية السابقة للجراحة.[58،112]

قد يكون الاستئصال الرئوي بعد المعالجة السابقة للجراحة صعباً جداً ويحمل إمكانية خطورة عالية بسبب التليّف الذي ينجم غالباً كاستجابة للعلاج. قد تكون الحدود الفاصلة بين الأنسجة مطموسة بسبب تليّف المنصف، وهذا الأمر مهم خاصة في حال حدوث استجابة في العقد اللمفية لأن هذه العقد على علاقة صميمة مع الشريان الرئوي وفروعه، مما يجعل الجراحة تشكل تحدّي كبير. بسبب هذا التليف المترقي فغالباً ما يؤخذ المرضى إلى غرفة العمليات بعد 3-5 أسابيع من تاريخ إنهاء آخر جرعة. ومن الأهمية بمكان السيطرة على الشريان مركزياً قبل البدء بالاستئصال عند المرضى الذين تلقّوا علاجاً سابقاً للجراحة.

يجب أن تجرى هذه الاستئصالات من قبل جراح خبير بالتعامل مع الاستئصالات المعقّدة بحيث نتجنّب استئصال الرئة التام غير الضروري.

أهمية البحث وأهدافه

تأتي أهمية هذا البحث لأن سرطان الرئة لا يزال يمثّل أسوأ أنواع السرطان من حيث نسبة الحدوث والوفيات على مستوى العالم، وتُشخَّص معظم حالاته بمراحل متأخرة بسبب الغزو الموضعي أو الانتقالات البعيدة. كما أن المعالجة الموضعية لوحدها تؤدي إلى نسب عالية من النكس وبقيا إجمالية منخفضة، مما قاد إلى تطوير المعالجة متعددة الوسائط متضمّنةً: العلاج الكيماوي السام للخلايا، العلاج الشعاعي، الجراحة، وحالياً المعالجة المناعية.

ويهدف بحثنا إلى المقارنة بين نتائج الجراحة بعد العلاج الكيماوي ونتائج الجراحة المباشرة عند مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا، ودراسة تأثير العلاج الكيميائي قبل الاستئصال الجراحي على سير العمل الجراحي وعلى حدوث الاختلاطات والوفيات الباكرة بعد الجراحة. وذلك من حيث النتائج السريرية والاختلاطات الباكرة ونسبة الوفيات ومدى صعوبة العمل الجراحي.

ففي هذه الدراسة عملنا على تقييم جميع المرضى قبل الجراحة وبعدها وتسجيل الصعوبات التي اعترضتنا أثناء العمل الجراحي مع تقييم الاختلاطات التالية للجراحة عند كلتا المجموعتين.

وبالتالي نصل إلى جواب السؤال الأساسي للبحث، وهو: هل نطبّق العلاج الكيماوي قبل الجراحة في مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا أم نتّجه إلى الجراحة مباشرةً في المراحل القابلة للاستئصال الجراحي؟

.

المرضى وطريقة الدراسة

الدراسة مستقبلية، وهي عبارة عن دراسة حشدية (Cohort study)، تشمل جميع مرضى سرطان الرئة البدئي غير صغير الخلايا المقبولين في شعبة الجراحة الصدرية في مستشفى الأسد الجامعي التابع لجامعة دمشق للدراسة أو المعالجة الجراحية على مدى أربع سنوات خلال الفترة الممتدة ما بين بداية العام 2017 ونهاية العام 2020. حيث بلغ العدد الإجمالي 864 مريض، بعد استبعاد حالات سرطان الرئة الثانوي وسرطان الرئة صغير الخلايا. تم الحصول على المعلومات المتعلقة بالمرضى من خلال المتابعة اليومية أثناء وجودهم في المشفى للدراسة وبعد الجراحة وخلال فترة المتابعة، وتم توثيقها في الأضابير الرسمية وسجلات العمليات وسجلات واستمارات المتابعة ثم إعادة جمعها وتحليلها.

حيث تم تقسيم المرضى إلى أربع مجموعات رئيسية:

1- مرضى استئصال الرئة (41 مريض).

2- مرضى استئصال الفص (92 مريض).

3- مرضى استئصال الفصين (35 مريض).

4- مرضى الاستئصال الأصغر (قطعة أو إسفيني) (8 مرضى).

بحيث نحصل على مجموعات متجانسة نوعاً ما في حجم الاستئصال والمرحلة الورمية لمقارنة نتائج خيارات المعالجة، وبالتالي تخفيف الانحياز الذي يمكن أن يحصل من الفرق في المرحلة الورمية عند مرضى الدراسة. ولذلك تم تقسيم كل مجموعة من هذه المجموعات الرئيسية إلى مجموعتين فرعيتين:

أ- مرضى خضعوا للاستئصال الجراحي بعد المعالجة الكيماوية.

ب- مرضى خضعوا للاستئصال الجراحي مباشرةً بدون العلاج الكيماوي.

واستثنينا من الدراسة مرضى الفتح الاستقصائي (أي فتح الصدر وإغلاقه بدون استئصال جراحي للورم بسبب عدم قابليته للاستئصال أو بسبب اكتشاف نقائل جنبية عند فتح الصدر) وعددهم 4 مرضى من مجموعة العلاج الكيماوي و 4 مرضى من مجموعة الجراحة لوحدها.

في حين بقي 680 مريض لم يخضعوا للجراحة بقصد الشفاء بسبب تقدم المرحلة الورمية لديهم أو بسبب عدم كفاية الوظيفة القلبية التنفسية.

وقد تم التقسيم بهدف دراسة تأثير إعطاء العلاج الكيميائي قبل الجراحة على سير العمل الجراحي وعلى حدوث الاختلاطات والوفيات الباكرة التالية للجراحة، وذلك من خلال:

- زمن العمل الجراحي.
- حجم النزف أثناء الجراحة (الحاجة لنقل الدم).
- الصعوبات التي نواجهها أثناء الجراحة (مثل صعوبة عزل الأوعية وربطها، صعوبة عزل القصبة وخياطتها، وصعوبة تجريف العقد اللمفاوية الملتصقة على عناصر السرة، وصعوبة تحرير الالتصاقات الجنبية).
- الحاجة للبقاء في العناية المشددة والدعم التنفسي.
- زمن بقاء المفجر .
- زمن الإقامة في المشفى.
- الاختلاطات والوفيات الباكرة بعد الجراحة.

وتم إجراء الجراحة لكلتا المجموعتين من قبل نفس الفريق الجراحي والذي يتضمن (الأستاذ المشرف والباحث والمساعدين).

تمت دراسة جميع المرضى وفق الاستمارة المرفقة في نهاية البحث، والتي ركزت على المعلومات التالية:

- التقييم السريري الوظيفي للمرضى قبل الجراحة (الحالة العامة، وظائف الرئة، الدراسة الدموية، الدراسة القلبية .....).

- وجود آفات مرافقة للسرطان.
- تقييم المرحلة الورمية قبل وبعد الجراحة.
- استطباب العلاج الكيماوي قبل الجراحة ودوره في خلق الفرصة الجراحية.
- جذرية الاستئصال الجراحي.
- حالة العقد اللمفاوية قبل وبعد الجراحة.

النتائج

تألّفت العينة المدروسة من 864 مريض مصاب بسرطان الرئة غير صغير الخلايا، خضع منهم 58 مريض للجراحة بعد العلاج الكيماوي و126 مريض آخرين خضعوا للجراحة مباشرة بدون معالجة كيماوية، في حين بقي 680 مريض بدون جراحة بقصد الشفاء بسبب تقدم مرحلة الورم لديهم أو بسبب عدم كفاية الوظيفة القلبية التنفسية لتحمّل الجراحة.

معلومات العينة الإجمالية

شملت الدراسة 718 مريض (83%) و 146 مريضة (17%).

الجدول (3): توزع المرضى حسب الجنس:

	العدد	النسبة
ذكور	718	%83
إناث	146	%17
المجموع	864	%100

معظم المرضى كانوا مدخنين و10% كانوا مدخنين سابقاً في حين كان 11% من المرضى فقط غير مدخنين.

الجدول (4): توزع المرضى حسب التدخين:

	العدد	النسبة
مدخن	684	%79
مدخن سابقاً	82	%10
غير مدخن	98	%11

وكانت نسبة الذكور المدخنين أعلى من الإناث المدخنات، وكذلك كمية التدخين الوسطية عند الذكور كانت أعلى من الإناث.

الجدول (5): علاقة التدخين بالجنس

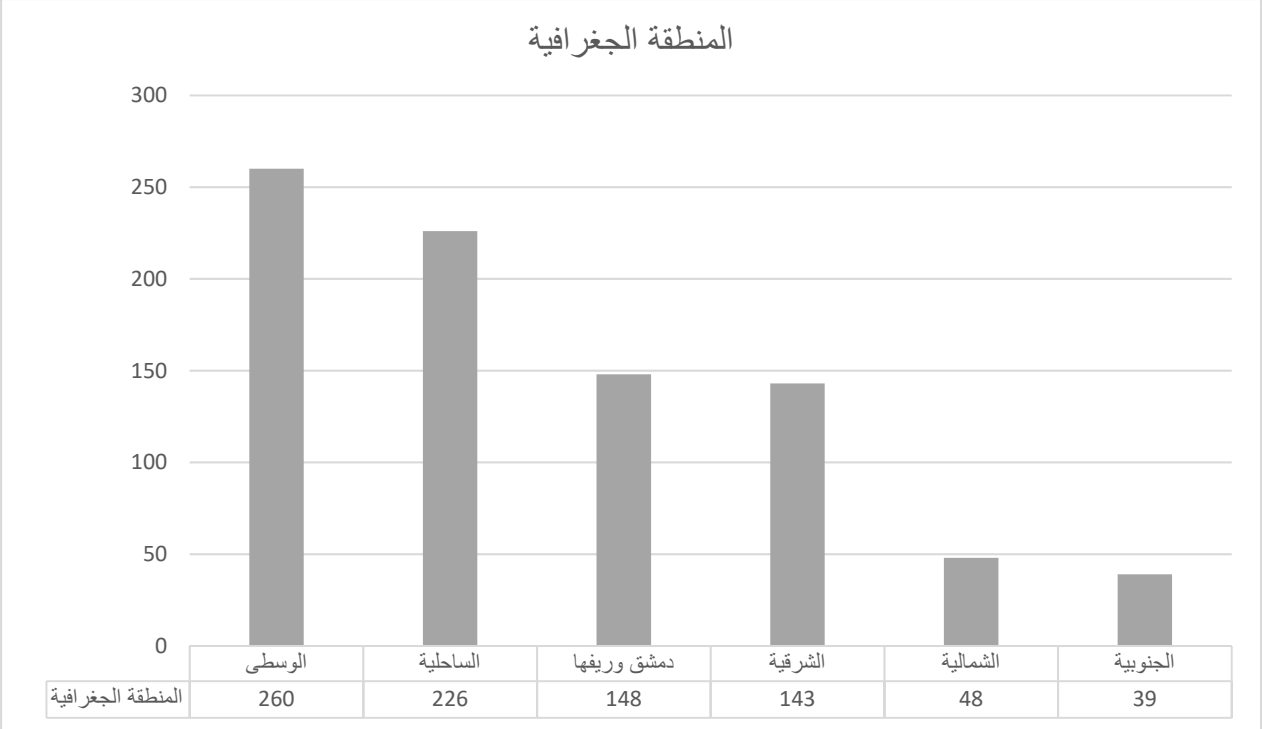
	مدخن	وسطي التدخين	مدخن سابقاً	غير مدخن
ذكور	%84	55 باكيت/سنة	%10.5	%5.5
إناث	%56	44 باكيت/سنة	%5	%39

يتراوح عمر المرضى بين 18-89 سنة. متوسط العمر: 59.6 سنة. العمر الوسطي: 60 سنة. وتشكل الشريحة العمرية 51-70 سنة ثُلثي مرضى الدراسة.

الجدول (6): توزع المرضى حسب العمر:

الفئات العمرية	مجموع المرضى	النسبة	ذكور	النسبة	إناث	النسبة
40 سنة أو أقل	33	%3.8	21	%2.9	12	%8.2
41-50 سنة	135	%15.6	104	%14.5	31	%21.2
51-60 سنة	280	%32.4	240	%33.5	40	%27.4
61-70 سنة	298	%34.5	253	%35.2	45	%30.8
أكبر من 70 سنة	118	%13.6	100	%13.9	18	%12.3
المجموع	864	%100	718	%100	146	%100

النسبة الأكبر (56.2%) من المرضى المراجعين لمركزنا خلال فترة الدراسة كانوا من المنطقة الساحلية و الوسطى.



الشكل (2): توزع المرضى حسب المناطق الجغرافية

كان عدد الحالات المراجعة سنوياً في ازدياد خلال فترة الدراسة، إذ كان أقلها في العام 2017 وأكثرها في العام 2019.

الجدول (7): توزع المرضى حسب أعوام الدراسة:

العام	المعالجة الكيماوية	الجراحة المباشرة	بدون جراحة	المجموع	النسبة
2017	22	35	97	154	%17.8
2018	12	37	157	206	%23.8
2019	9	37	220	266	%30.8
2020	15	17	206	238	%27.6
المجموع	58	126	678	864	%100

توزع المرضى بشكل متساوي من حيث جهة توضع الورم، في حين كان توضّع الورم مركزياً عند أكثر من ثلثي المرضى.

الجدول (8): توزع المرضى حسب الجهة والتوضع:

الجهة	مركزي	محيطي	المجموع	النسبة
اليمنى	318	161	479	%55
اليسرى	268	117	385	%45
المجموع	586	278	864	%100
النسبة	%68	%32	%100	

الغالبية العظمى من المرضى (92 %) تظاهروا بأعراض سريرية صريحة في مقدمتها السعال، كما هو مبين في الجدول رقم (9)، وعند معظم المرضى كان هناك تشارك بين أكثر من عرض.

الجدول (9): توزع المرضى حسب الأعراض:

العرض	العدد	النسبة
سعال	561	%65
أعراض عامة	393	%45.5
نفث الدم	304	%35
ألم صدري	239	%27.5
زلة تنفسية	212	%24.5
أعراض غزو موضعي	86	%10
كشف بالصدفة	68	%8
أعراض نقائل بعيدة	46	%5

وكان التأخر في التشخيص والمعالجة هو السِمة الغالبة عند معظم المرضى، حيث تجاوز الوقت الضائع 4 أشهر منذ بداية ظهور الأعراض وحتى التشخيص عند 70% من المرضى.

الجدول (10): توزع المرضى حسب تاريخ بدء الأعراض:

بدء الأعراض	العدد	النسبة
شهر أو أقل	117	%13.5
3-2 شهر	142	%16.5
6-4 شهر	222	%25.7
أكثر من 6 أشهر	383	%44.3

تم الحصول على خزعة نسيجية عند 692 مريض، وتنوّعت طرق الحصول على الخزعة، وكان أكثرها شيوعاً تنظير القصبات ثم الخزعة بالإبرة عبر جدار الصدر.

الجدول (11): توزع المرضى حسب طريقة الحصول على الخزعة:

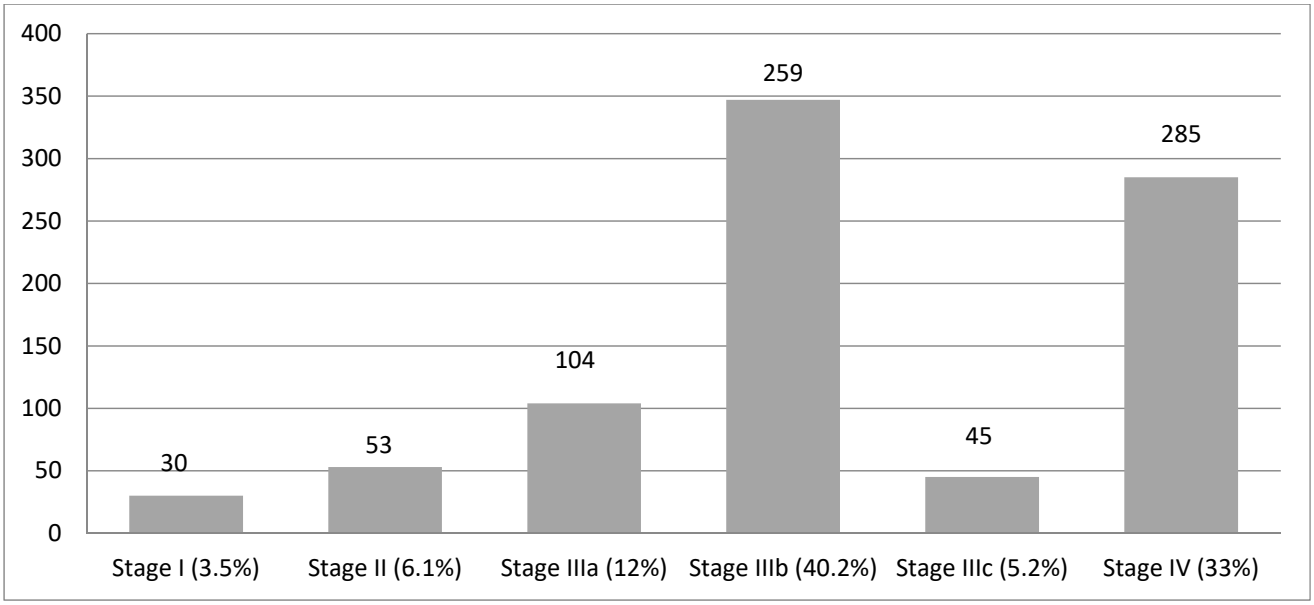
طريقة الحصول على الخزعة	العدد	النسبة
تنظير القصبات	274	%39.6
خزعة عبر جدار الصدر	226	%32.7
خزعة عقدة فوق الترقوة	53	%7.6
تنظير المنصف	48	%6.9
تنظير الصدر	36	%5.2
خزعة من نقيلة بعيدة	22	%3.2
خزعة مجمدة أثناء الجراحة	19	%2.8
أخرى	14	%2

تم الحصول على التشخيص النسيجي للخزعة المأخوذة وقت التشخيص عند 595 مريض. وشكّلت الكارسينوما الغدية أكثر الأنواع النسيجية شيوعاً تليها الكارسينوما شائكة الخلايا.

الجدول (12): توزع المرضى حسب النوع النسيجي للخزعة المأخوذة:

النوع النسيجي	العدد	النسبة
كارسينوما غدية	249	%41.8
كارسينوما شائكة الخلايا	230	%38.7
كارسينوما غير صغيرة الخلايا	65	%10.9
كارسينوما كبيرة الخلايا	28	%4.7
ورم غدي صماوي	12	%2
أخرى	11	%1.9
المجموع	595	%100

ولدى إجراء التقييم المرحلي السريري عند التشخيص شكلت المراحل المتقدمة غير القابلة للجراحة (IIIb,IIIc,IV) أكثر من ثلاثة أرباع المرضى، في حين كان الورم بالمراحل الباكرة (I,II) عند أقل من 10% من المرضى.



الشكل (3): توزع المرضى حسب التصنيف المرحلي السريري الأولي عند القبول

وعند تصنيف مرضى المرحلة IV حسب العضو الذي انتقل إليه الورم شكّل الجنب أكثر الأعضاء التي حدثت فيها نقائل تلتها الرئة المقابلة، في حين وجدت نقائل في أكثر من عضو عند 41 مريض.

الجدول (13): تصنيف مرضى المرحلة IV حسب العضو المصاب بالنقائل:

العضو	الجنب	الرئة	الدماغ	العظام	الكبد	الكظر	العقد اللمفية	التامور	الجلد	الكلية	أكثر من عضو
العدد	83	66	50	46	33	22	16	9	6	2	41

نتائج المقارنة بين خياري المعالجة

شكل الذكور أكثر من 80% من المرضى في كل من مجموعتي الدراسة

الجدول (14): توزع المرضى حسب الجنس:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
ذكور	48	%83.3	101	%80.2	149	%81.2
إناث	10	%16.7	25	%19.8	35	%18.8
المجموع	58	%100	126	%100	184	%100

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.6

تراوحت أعمار المرضى في مجموعة العلاج الكيماوي بين 39 سنة وَ 89 سنة، وفي مجموعة الجراحة لوحدها ما بين 23 سنة وَ 84 سنة. ولكن بالمتوسط كان مرضى العلاج الكيماوي أصغر سناً بقليل من مرضى الجراحة لوحدها.

الجدول (15): توزع المرضى حسب العمر:

	العلاج الكيماوي	الجراحة المباشرة	الإجمالي
متوسط العمر	56.77 ± 9.16	57.67 ± 11.57	57.88 ± 10.84
العمر الوسطي	57	59	58
المدى	39-89 (50سنة)	23-84 (61 سنة)	23-89 (66 سنة)

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.6

نسبة المدخنين متشابهة بين المجموعتين إلا أن كمية التدخين كانت أشد عند مرضى مجموعة العلاج الكيماوي.

الجدول (16): توزع المرضى حسب التدخين:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
مدخن	46	%78.4	98	%77.8	144	%78
مدخن سابقاً	5	%8.3	10	%7.9	15	%8.1
غير مدخن	7	%13.3	18	%14.3	25	%14
كمية التدخين	58.2 باكيت/سنة		51.1 باكيت/سنة		53.4 باكيت/سنة	

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.85

تواجد الورم في مجموعة العلاج الكيماوي في الرئة اليسرى أكثر من الرئة اليمنى (58.3% مقابل 41.7%) بينما كانت هذه النسبة معكوسة في مجموعة الجراحة لوحدها.

الجدول (17): توزع المرضى حسب الجهة:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
يمنى	24	%41.7	74	%58.7	98	%53.2
يسرى	34	%58.3	52	%41.3	86	%46.8

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.08

معظم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي كان الورم لديهم مركزي التوضع، في حين توزع مرضى مجموعة الجراحة لوحدها بشكل متساوي تقريباً بين التوضع المركزي والمحيطي للورم.

الجدول (18): توزع المرضى حسب توضع الورم:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
مركزي	45	%76.7	56	%44.4	101	%54.8
محيطي	13	%23.3	70	%55.6	83	%45.2

الفرق هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.00004

تنوعت الأعراض السريرية التي تظاهر فيها المرضى في كلتا المجموعتين، وكان السعال هو العرض الأكثر شيوعاً تلاه نفث الدم عند كلتا المجموعتين.

الجدول (19): توزع المرضى حسب الأعراض:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة	P value
سعال	43	%71.7	85	%67.5	128	%68.8	0.56
نفث الدم	28	%46.7	57	%45.2	85	%45.7	0.85
زلة تنفسية	13	%22	26	%20.6	39	%21.1	0.83
ألم صدري	17	%28.3	31	%24.6	48	%25.8	0.58
أعراض عامة	21	%35	34	%23	55	%29.6	0.26
أعراض غزو موضعي	2	%3.3	0	%0	2	%1.1	0.1
كشف بالصدفة	7	%11.7	19	%15.1	26	%14.0	0.53

تم توزيع المرضى حسب تاريخ ظهور الأعراض لديهم إلى مجموعة تشخيص باكر (أقل من 3 أشهر) ومجموعة تشخيص متوسط (3-6 أشهر) ومجموعة تشخيص متأخر (أكثر من 6 أشهر). وكان نصف مرضى الجراحة المباشرة ضمن فئة التشخيص الباكر في حين أكثر من نصف مرضى مجموعة العلاج الكيماوي كانوا من فئة التشخيص المتأخر.

الجدول (20): توزع المرضى حسب تاريخ بداية الأعراض:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
باكر	2	%3.3	62	%49.2	64	%34.4
وسط	26	%45	42	%33.3	68	%37.1
متأخر	30	%51.7	22	%17.5	52	%28.5

الفرق هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.000015

كانت وظائف الرئة متشابهة تقريباً بين المجموعتين، إلا أن حجم الزفير القسري خلال الثانية الأولى المتوقع بعد الاستئصال كان أعلى عند مرضى الجراحة لوحدها. وكذلك كانت قياسات غازات الدم الشرياني متشابهة بين المجموعتين.

الجدول (21): توزع المرضى حسب نتائج وظائف الرئة:

	العلاج الكيماوي	الجراحة المباشرة	الإجمالي	P value
FEV1 لتر	0.61 ± 2.46	0.74 ± 2.53	0.69 ± 2.51	0.56
FVC لتر	0.86 ± 3.43	0.88 ± 3.65	0.88 ± 3.58	0.15
% FEV1/FVC	10 ± 72.6	11 ± 69.2	11 ± 70.3	0.06
ppoFEV1 لتر	1.65	1.85	1.72	

الجدول (22): توزع المرضى حسب غازات الدم الشرياني:

	العلاج الكيماوي	الجراحة المباشرة	الإجمالي	P value
PaO2	17.33 ± 83.58	23.46 ± 84.42	21.05 ± 84.06	0.58
PaCO2	5.33 ± 36.19	5.97 ± 36.38	5.67 ± 36.30	0.64
PH	0.05 ± 7.41	0.06 ± 7.42	0.06 ± 7.41	0.81
% SaO2	2.08 ± 95.67	2.50 ± 95.66	2.31 ± 95.66	0.83

تم استخدام طرق متنوعة من أجل الحصول على الخزعة النسيجية لإثبات التشخيص قبل العمل الجراحي، وأكثرها استخداماً تنظير القصبات حيث استخدم عند ثلثي مرضى العلاج الكيماوي تقريباً، في حين تم اللجوء إلى الخزعة المجمدة عند ربع مرضى الجراحة لوحدها من أجل تأكيد التشخيص أثناء العمل الجراحي قبل إجراء الاستئصال الرئوي.

الجدول (23): توزع المرضى حسب طريقة الحصول على الخزعة:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
تنظير القصبات	36	%61.7	34	%37.4	70	%38.2
جدار الصدر	21	%36.7	33	%36.3	54	%29.6
نقائل بعيدة	1	%1.6	2	%1.6	3	%1.6
خزعة مجمدة	0	%0	21	%23	21	%11.3

الجدول (24): توزع المرضى حسب التشريح المرضي الأولي

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
شائك الخلايا	35	%60	49	%39.1	84	%45.7
غدي	19	%33.3	32	%25.3	51	%28
غير صغير الخلايا	3	%5	19	%14.9	22	%11.8
غدي صماوي	1	%1.7	9	%6.9	10	%5.4
أخرى	0	%0	17	%13.8	17	%9.1

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.21

تم إجراء تقييم مرحلي سريري للمرضى عند التشخيص ثم إعادة التقييم المرحلي لمرضى العلاج الكيماوي بعد الانتهاء من جرعات العلاج وقبل إجراء الجراحة. وفي التقييم المرحلي الأولي شكلت المراحل المتأخرة (III,IV) أكثر من 95% من مرضى العلاج الكيماوي في حين توزع المرضى عند إعادة التقييم بعد الانتهاء من أشواط العلاج الكيماوي بين المراحل الورمية بشكل مشابه تقريباً لمرضى مجموعة الجراحة لوحدها.

الجدول (25): توزع المرضى حسب المرحلة الورمية السريرية قبل العلاج الكيماوي:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
I	0	%0	25	%19.9	25	%13.7
II	2	%3.3	33	%26	35	%19
IIIa	16	%28.3	65	%51.6	81	%44
IIIb	38	%65	0	%0	38	%20.6
IV	2	%3.3	3	%2.4	5	%2.7

الفرق هام إحصائياً بين المجموعتين. P<0.00001

الجدول (26): توزع المرضى حسب المرحلة الورمية السريرية بعد العلاج الكيماوي:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
0	1	%1.7	0	%0	1	%0.5
Ia	3	%5.2	8	%6.4	11	%6
Ib	8	%13.8	17	%13.5	25	%13.6
IIa	2	%3.5	5	%4	7	%3.8
IIb	24	%41.4	28	%22	52	%28.3
IIIa	20	%34.4	65	%51.6	85	%46.2
IV	0	%0	3	%2.4	3	%1.6

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.12

وقد حصل انخفاض في المرحلة الورمية السريرية بعد المعالجة الكيماوية عند 89.5% من المرضي في حين حدثت استجابة جزئية عند البقية دون أن تغير من مرحلة الورم سريرياً.

الجدول (27): تغير المرحلة الورمية السريرية بعد العلاج الكيماوي السابق للجراحة

انخفاض المرحلة	52	%89.5
عدم تغير في المرحلة	6	%10.5
المجموع	58	%100

شكل استئصال الفص أكثر العمليات شيوعاً في مرضى مجموعة الجراحة لوحدها في حين احتل استئصال الرئة المرتبة الأولى في مرضى مجموعة العلاج الكيماوي.

الجدول (28): توزع المرضى حسب حجم الاستئصال:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
رئة	25	%41.7	16	%12.7	41	%22
فص	21	%36.7	71	%56.3	92	%50
فصين	7	%13.3	28	%22.2	35	%19.4
أصغر	1	%1.7	7	%5.6	8	%4.3
استقصائي	4	%6.7	4	%3.2	8	%4.3

الفرق هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.00013

وجدت التصاقات شديدة عند الفتح الجراحي بين الرئة وجدار الصدر وكذلك في سرة الرئة حيث كانت الحدود الفاصلة بين الأنسجة مطموسة عند أكثر من نصف مرضى العلاج الكيماوي، بينما واجهتنا صعوبات مشابهة عند ربع مرضى الجراحة لوحدها. وانعكس ذلك على زمن العمل الجراحي، حيث استغرقت العملية زمناً وسطياً أكبر عند مرضى العلاج الكيماوي، وكذلك كان زمن بقاء مفجر الصدر وزمن الإقامة في المشفى بعد العملية أكبر في مرضى العلاج الكيماوي. كما كانت الحاجة لنقل الدم أثناء الجراحة أكبر عند مرضى العلاج الكيماوي.

الجدول (29): توزع المرضى حسب سير الجراحة:

	العلاج الكيماوي		الجراحة لوحدها		الإجمالي		P- value
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
بدون صعوبات	24	%40	94	%74.6	118	%63.4	
التصاقات شديدة بين الرئة والجنب	16	%26.7	21	%16.7	37	%19.9	0.11
التصاقات شديدة بين عناصر السرة	22	%36.7	14	%11.1	36	%19.0	0.00004

الجدول (30): توزع المرضى حسب الأزمنة:

	العلاج الكيماوي	الجراحة المباشرة	P value
زمن الجراحة / ساعة	3.06 ± 0.84	2.72 ± 0.67	0.004
زمن بقاء المفجر / يوم	5.35 ± 3.59	4.67 ± 2.52	0.14
الإقامة في المشفى / يوم	6.05 ± 3.45	5.00 ± 3.45	0.02

الجدول (31): توزع المرضى حسب الحاجة لنقل الدم:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
لا حاجة	38	%66.7	95	%75.4	133	%72.6
نقل وحدة	12	%20	20	%15.9	32	%17.2
نقل وحدتين	7	%11.7	10	%7.9	17	%9.1
نقل 3 وحدات	0	%0	1	%0.8	1	%0.5
نقل 4 وحدات	1	%1.7	0	%0	1	%0.5

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.16

احتاج مرضى العلاج الكيماوي لإعادة القبول في المشفى بعد التخريج بنسبة أكبر من مجموعة الجراحة لوحدها. وتم الوصول للاستئصال الجذري الكامل (R0) عند مجموعة الجراحة لوحدها أكثر من مجموعة العلاج الكيماوي.

الجدول (32): توزع المرضى حسب إعادة القبول في المشفى:

العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
5	%8.3	4	%3.2	9	%4.8

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.12

الجدول (33): توزع المرضى حسب جذرية الاستئصال:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
R0	42	%87.5	105	%94.6	147	%92.5
R1	6	%12.5	5	%4.5	11	%6.9
R2	0	%0	1	%0.9	1	%0.6

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.17

عند دراسة نتيجة التشريح المرضي للعينة المستأصلة كان توزع الأنواع النسيجية متشابهاً بين المجموعتين، ويتصدر القائمة النوع شائك الخلايا يتلوه النوع الغدي حيث يشكلان لوحدهما أكثر من ثلاثة أرباع المرضى. ويوجد توافق بالنتائج بين التشريح المرضي الأولي والتشريح المرضي النهائي عند 76% من المرضى وعدم توافق عند 24%.

الجدول (34): توزع المرضى حسب التشريح المرضي النهائي:

	العلاج الكيماوي	النسبة	الجراحة المباشرة	النسبة	الإجمالي	النسبة
شائك الخلايا	29	%50	60	%47.6	89	%47.8
غدي	17	%29.3	35	%27.8	52	%28
غير صغير الخلايا	2	%3.5	4	%3.2	6	%3.2
غدي صماوي	0	%0	9	%7.1	9	%4.8
أخرى	2	%3.5	7	%5.6	9	%4.8
لا يوجد	7	%12	11	%8.7	20	%10.8
لا يوجد ورم	1	%1.7	0	%0	1	%0.5

الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين. P=0.21

عند دراسة التقييم المرحلي النسيجي للورم المستأصل لوحظ توزع مرضى المجموعتين بشكل متشابه تقريباً على المراحل الورمية المختلفة، وكان التقييم المرحلي النسيجي متوافقاً مع التقييم المرحلي السريري عند 40% من المرضى، في حين كانت المرحلة النسيجية أخفض عند 40% أخرى من المرضى ولوحظ ارتفاع المرحلة عند 20% الباقين.

الجدول (35): توزع المرضى حسب المرحلة الورمية النسيجية:

المرحلة الورمية النسيجية:	العلاج الكيماوي		الجراحة لوحدها	
	العدد	النسبة	العدد	النسبة
Stage I	13	%25	38	%33.9
Stage II	17	%32.7	35	%31.3
Stage IIIa	14	%27	31	%27.7
Stage IIIb	4	%7.7	4	%3.6
Stage IV	2	%3.8	3	%2.7
لا يوجد ورم	مريضينT0N0M0	%3.8	مريض T_{is}N0M0	%0.8

الجدول (36): الفارق بين المرحلة الورمية السريرية والنسيجية بين جميع المرضى

انخفاض المرحلة	68	%40.7
عدم تغير في المرحلة	65	%38.9
ارتفاع المرحلة	34	%20.4
المجموع	167	%100

حدثت اختلاطات باكرة بعد الجراحة عند أقل من 20% من المرضى وكانت المجموعتان متشابهتين من حيث نسبة الاختلاطات كَكُلّ. وبالتفصيل كانت نسبة كل من التسريب الهوائي المديد والناسور القصبي الجنبي والنزف وتقيح الجنب أكثر في مجموعة العلاج الكيماوي، إلا أن الانخماص الرئوي والاختلاطات القلبية كانت أكثر عند مرضى الجراحة لوحدها. وكان الفارق بين المجموعتين هام إحصائياً فقط بالنسبة للناسور القصبي الجنبي. وتم تسجيل حالة وفاة واحدة خلال فترة الإقامة في المشفى أو خلال 30 يوم من الجراحة، وكانت هذه الحالة في مجموعة الجراحة لوحدها.

الجدول (37): توزع المرضى حسب الاختلاطات والوفيات الباكرة:

الاختلاطات	العلاج الكيماوي		الجراحة لوحدها		الإجمالي		P-value
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
لا يوجد	48	%80	103	%81.7	151	%81.2	
انخماص رئوي	1	%1.7	4	%3.2	5	%2.7	0.55
تسريب هوائي مديد	5	%8.3	6	%4.8	11	%5.9	0.33
جوف جنبي متبقي	3	%5	2	%1.6	5	%2.7	0.18
ريح صدرية بعد التخريج	0	%0	3	%2.4	3	%1.6	0.23
انصباب جنب	0	%0	1	%0.8	1	%0.5	0.49
نزف	3	%5	4	%3.2	7	%3.8	0.54
قصور تنفسي	0	%0	1	%0.8	1	%0.5	0.49
إعادة تنبيب	0	%0	1	%0.8	1	%0.5	0.49
احتشاء عضلة قلبية	0	%0	1	%0.8	1	%0.5	0.49
رجفان أذيني	0	%0	3	%2.4	3	%1.6	0.23
بطء نبض	0	%0	1	%0.8	1	%0.5	0.49
قصور كلوي	0	%0	1	%0.8	1	%0.5	0.49
ذات رئة	1	%1.7	2	%1.6	3	%1.6	0.97
ناسور قصبي جنبي	2	%3.3	0	%0	2	%1.1	0.039
تقيح جنب	1	%1.7	0	%0	1	%0.5	0.15
الوفيات	0	%0	1	%0.8	1	%0.5	0.49

الجدول (38): دراسة مرضى استئصال الرئة

مرضى استئصال الرئة	العلاج الكيماوي (25 مريض)		الجراحة لوحدها (16 مريض)		P-value
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
استئصال موسع	8	%32	1	%6.25	0.006
المرحلة السريرية					
I	2	%8	0	%0	0.32
II	6	%24	2	%12.5	
IIIa	17	%68	14	%87.5	
زمن الجراحة (ساعة)	2.74		2.87		0.5
نقل الدم	7	%28	6	%37.5	0.4
الصعوبات الجراحية					
التصاقات محيطية	4	%16	2	%12.5	0.4
التصاقات مركزية	10	%40	5	%31.3	0.34
قبول مديد بالعناية	3	%12	4	%25	0.3
مفجر الصدر	11-2 (4.4)		6-2 (3.7)		0.04
الاستشفاء	11-3 (5.4)		8-3 (4.9)		0.01
إعادة القبول في المشفى	3	%12	0	%0	0.005
جذرية الاستئصال					
R0	18	%85.7	14	%93.3	0.63
R1	3	%14.3	1	%6.7	

الاختلاطات					
لا يوجد	21	%84	12	%75	0.26
ناسور قصبي جنبي	2	%8	0	%0	0.002
ذات رئة	1	%4	1	%6.25	0.6
نزف	1	%4	3	%18.75	0.31
احتشاء عضلة قلبية	0	%0	1	%6.25	0.31
التشريح المرضي					
شائك الخلايا	10	%47.6	11	%73.4	0.21
غدي	8	%38.1	2	%13.3	
أخرى	3	%14.3	2	%13.3	
المرحلة النسيجية					
I	5	%23.8	2	%13.3	0.69
II	6	%28.6	5	%33.4	
IIIa	8	%38.1	6	%40	
IIIb	2	%9.5	2	%13.3	

الجدول (39): دراسة مرضى استئصال الفصين

مرضى استئصال الفصين	العلاج الكيماوي (7 مرضى)		الجراحة لوحدها (28 مريض)		P-value
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
استئصال موسع	1	%14.2	2	%7.1	0.14
Sleeve	2	%28.6	3	%10.6	0.21
المرحلة السريرية					
I	1	%14.2	3	%10.7	0.15
II	4	%57.2	8	%28.6	
IIIa	2	%28.6	17	%60.7	
زمن الجراحة	4.25		3.05		0.002
نقل الدم	4	%57.2	9	%32.1	0.4
الصعوبات الجراحية					
التصاقات محيطية	3	%42.9	8	%28.6	0.4
التصاقات مركزية	3	%42.9	4	%14.2	0.008
قبول مديد بالعناية	2	%28.6	3	%10.6	0.12
مفجر الصدر	8.2 يوم		5.57 يوم		0.04
الاستشفاء	9 يوم		6.2 يوم		0.001
إعادة القبول في المشفى	2	%28.6	0	%0	0.005
R0	5	%100	23	%88.5	0.32
R1	0	%0	2	%7.7	0.06
R2	0	%0	1	%3.8	0.08

الاختلاطات					
لا يوجد	4	%57.8	21	%75	0.26
انخماص رئوي	1	%14.2	2	%7.1	0.17
تسريب هوائي مديد	1	%14.2	2	%7.1	0.17
نزف	1	%14.2	1	%3.6	0.09
جوف جنبي متبقي	2	%28.6	0	%0	0.002
رجفان أذيني	0	%0	1	%3.6	0.6
قصور كلوي	0	%0	1	%3.6	0.6
ذات رئة	0	%0	1	%3.6	0.6
التشريح المرضي النهائي					
شائك الخلايا	3	%60	16	%61.6	0.56
غدي	2	%40	7	%26.9	
أخرى	0	%0	3	%11.5	
المرحلة النسيجية					
I	2	%40	8	%30.8	0.46
II	1	%20	7	%26.9	
IIIa	0	%0	4	%15.4	
IIIb	2	%40	7	%30.8	

الجدول (40): دراسة مرضى استئصال الفص

مرضى استئصال الفص	العلاج الكيماوي (21 مريض)		الجراحة لوحدها (71 مريض)		P-value
	العدد	النسبة	العدد	النسبة	
استئصال موسع	2	%9.5	4	%5.6	0.14
Sleeve	1	%4.8	3	%4.2	0.53
المرحلة السريرية					
I	6	%28.6	17	%23.9	0.15
II	10	%47.6	19	%26.8	
IIIa	5	%23.8	32	%40.1	
IV	0	%0	3	%4.2	
زمن الجراحة	3.25		2.67		0.002
نقل الدم	8	%38.1	16	%22.5	0.3
التصاقات محيطية	8	%38.1	11	%15.5	0.04
التصاقات مركزية	8	%38.1	5	%7	0.007
قبول مديد بالعناية	2	%9.5	7	%9.8	0.67
مفجر الصدر	5.6 يوم		4.77 يوم		0.004
الاستشفاء	6.05 يوم		4.8 يوم		0.0001
الخروج مع مفجر جوال	0	%0	3	%4.2	0.03
إعادة القبول في المشفى	0	%0	4	%5.6	0.02
R0	17	%85	62	%98.5	0.32
R1	3	%15	1	%1.5	0.04

الاختلاطات						
لا يوجد	18	%85.7	58	%81.7	0.56	
انخماص رئوي	0	%0	2	%2.8	0.17	
تسريب هوائي مديد	4	%19	4	%5.6	0.12	
جوف جنبي متبقي	1	%4.8	2	%2.8	0.29	
انصباب جنب	0	%0	1	%1.4	0.32	
نزف	1	%4.8	0	%0	0.26	
قصور تنفسي	0	%0	1	%1.4	0.32	
إعادة تنبيب	0	%0	1	%1.4	0.32	
رجفان أذيني	0	%0	2	%2.8	0.24	
بطء نبض	0	%0	1	%1.4	0.32	
وفيات	0	%0	1	%1.4	0.32	
التشريح المرضي النهائي	شائك الخلايا	6	%30	21	%33.3	0.59
	غدي	12	%60	30	%47.7	
	أخرى	2	%10	12	%19	
المرحلة النسيجية	0	1	%5	1	%1.6	0.46
	I	4	%20	19	%30.2	
	II	7	%35	16	%25.4	
	IIIa	3	%15	13	%20.6	
	IIIb	4	%20	11	%17.4	
	IV	1	%5	3	%4.8	

الجدول (41): دراسة مرضى الاستئصال الأصغر

مرضى الاستئصال الأصغر		العلاج الكيماوي (1 مريض)		الجراحة لوحدها (7 مرضى)	
		العدد	النسبة	العدد	النسبة
المرحلة السريرية	I	0	%0	3	%42.9
	II	0	%0	1	%14.2
	IIIa	1	%100	3	%42.9
زمن الجراحة		3.5		2.29	
نقل الدم		1	%100	0	%0
التصاقات محيطية		1	%100	0	%0
التصاقات مركزية		0	%0	1	%14.2
مفجر الصدر		5 يوم		3.29 يوم	
الاستشفاء		6 يوم		3.71 يوم	
R0		1	%100	6	%85.7
R1		0	%0	1	%14.3
لا يوجد اختلاطات		1	%100	7	%100
التشريح المرضي النهائي	شائك الخلايا	0	%0	3	%42.8
	غدي	1	%100	2	%28.6
	أخرى	0	%0	2	%28.6
المرحلة النسيجية	I	0	%0	3	%42.9
	II	0	%0	1	%14.2
	IIIa	1	%100	3	%42.9

المناقشة

أولاً: إجمالي المرضى

1- من حيث الحدوث والوفيات:

من المقدر أن حوالي 2.09 مليون حالة سرطان رئة جديدة حدثت عام 2018 على مستوى العالم، مما يجعله الأول في التصنيف بين كل أنواع السرطان.[113] وبلغ عدد حالات سرطان الرئة المسجلة في نفس العام في الولايات المتحدة الأمريكية 121.680 حالة عند الرجال وَ 112.350 حالة عند النساء بمجموع 234.030 حالة، وهو ما يعادل 641 حالة سرطان رئة تشخّص كل يوم، وهو يشكّل 14% من كل السرطانات الجديدة عند الرجال وَ 13% من كل السرطانات الجديدة عند النساء في الولايات المتحدة الأمريكية.[2] وفي دراستنا تم تسجيل 864 حالة سرطان رئة خلال مدّة الدراسة التي أجريت في مركز وحيد على مدى أربع سنوات، وشكل سرطان الرئة النسبة الأكبر من خباثات الصدر مجتمعة (61.6% منها) في دراسة مشابهة أجريت في مركزنا ونشرت عام 2013.[114] وتعكس هذه الأرقام الأهمية الكبيرة التي يحتلها سرطان الرئة من حيث نسبة حدوثه.

تعتبر نسبة الوفيات مشعر أهم من نسبة الحدوث عند دراسة السرطان، لأنها أقل تأثراً بالانحيازات الناجمة عن التغيرات في ممارسات كشف السرطان.[115] لا يزال سرطان الرئة هو السبب الأول للوفيات السرطانية، حيث سُجل في العام 2016 عدد وفيات بسرطان الرئة أكثر من سرطان الثدي والبروستات والكولون والمستقيم واللوكيميا مجتمعين. وفي العام 2016 وجد Jeon وزملاؤه أن عدد الوفيات الناجمة عن سرطان الرئة في الولايات المتحدة الأمريكية أكثر بـِ 20% عند الرجال (80.775) مقارنةً بالنساء (68.095). إلا أن هذا النموذج من المتوقع أن ينعكس بحلول العام 2045 إذا ما استمر نموذج التدخين الحالي.[116]

2- توزع المرضى حسب الجنس:

بلغ عدد الذكور المصابين في دراستنا 718 مريض بنسبة 83% من مجمل المرضى، وبلغ عدد الإناث 146 مريضة بنسبة 17%، وهذه النسب مشابهة للدراسة المُجراة في مركزنا عام 2013، حيث كانت النسب (85.1% مقابل 14.9%).[114] بينما كانت هذه النسبة 71% عند الذكور وَ 29% عند الإناث من أصل عينة مؤلفة من 1.35 مليون إصابة بسرطان الرئة حول العالم في دراسة Danny R. Youlden وزملائه.[117] وكانت النسبة في دراسة Sawabata وزملائه 63.2% عند الذكور وَ 36.8% عند الإناث في عينة مؤلفة من 11663 مريض سرطان رئة مأخوذة من 253 مركزاً يابانياً في عام 2004 .[118] ومن الملاحظ أن نسبة الإناث في دراستنا أخفض من الدراسات العالمية، وهي مشابهة لمعظم الدول النامية مثل إيران والجزائر والهند وكينيا حيث تبلغ نسبة الإصابة فيها 2-3 / 100.000 نسمة، وهذا الأمر مرتبط مع تدخين السجائر.[117]

وعلى سبيل المثال فإن حدوث سرطان الرئة عند النساء في أوربا في ازدياد خلال القرن 21، وفي العام 2017 تجاوزت نسبة وفيات سرطان الثدي لأول مرة، إذ سجل 14.6 مقابل 14 حالة وفاة لكل 100.000 شخص بسبب زيادة انتشار التدخين بين النساء في أوربا.[119] بينما في البلدان النامية ـ وخاصة في آسيا ـ فإن تلوّث الهواء داخل المنازل والتعرّض المهني يلعب دوراً أكبر في سرطان الرئة عند النساء.[120]

هناك بيانات متضاربة فيما يتعلق باحتمال كون النساء أكثر قابلية لتطوير سرطان الرئة من الرجال،[121] كما ذكرت نسبة أعلى من سرطان الرئة عند النساء غير المدخنات بالمقارنة بالرجال غير المدخنين حيث تشكل النساء غير المدخنات والمصابات بسرطان الرئة حول العالم حوالي 50% من النساء المصابات بسرطان الرئة بشكل عام، بينما لا تتجاوز نسبة الرجال غير المدخنين 20%. وكذلك وجد كل من Patel وزملائه وَ Planchard وزملائه نسبة أعلى من طفرات EGFR عند مرضى NSCLC النساء، بالإضافة إلى نسبة أعلى من السرطانة الغدية ذات المظاهر المضغية عند النساء.[122,123]

كما وجد Klingerman وزملاؤه دوراً للهرمونات الأنثوية في تشكل سرطان الرئة، حيث وجدت مستقبلات الاستروجين ـ والتي تكون غير موجودة في النسيج الرئوي الطبيعي ـ بنسبة عالية من سرطان الرئة الغدي عند النساء.[121] وقد وجد North وزملاؤه أن الاستراديول يحرض نمو خلايا السرطان الغدي الأنثوي وليس الذكري في الزجاج، كما أظهرت المركبات المضادة للاستروجين تأثيراً مضاداً للأورام في الزجاج.[124] وبالمجمل فإن لدى النساء بعض عوامل الخطورة الفردية لحدوث سرطان الرئة مقارنةً مع الرجال، وأورام الرئة عند النساء لديها سلوك نسيجي مختلف ونتائج وإنذار مختلف بالمقارنة مع سرطان الرئة عند الرجال.

3- توزع المرضى حسب عادة التدخين:

يعتبر تدخين التبغ أكبر عامل خطورة في تطور سرطان الرئة، حيث يعزى حوالي 90% من حالات سرطان الرئة إلى التدخين، وأصبحت هذه العلاقة مثبتة منذ منتصف القرن العشرين حيث أُثبِت أن الخطورة لتطور سرطان رئة أعلى بـِ 20-30 ضعف عن غير المدخنين.[117] وفي دراستنا بلغت نسبة المدخنين 89% من إجمالي المرضى، وشكل المدخنون 94.5% من المرضى الذكور وَ 61% من المرضى الإناث. كما أن مدة وشدة التدخين كانت أكبر عند الرجال مقارنةً بالنساء حيث بلغت كمية التدخين الوسطية 55 باكيت/سنة عند الرجال المدخنين مقابل 44 باكيت/سنة عند النساء المدخنات. وفي الدراسة المجراة في مركزنا عام 2013 بلغت نسبة المدخنين الإجمالية 87.5% وبنسبة 92.1% عند الرجال و 61.5% عند النساء،[114] في حين أن هذه النسبة في الولايات المتحدة الأمريكية هي 92% عند الرجال و80% عند النساء وتصبح هذه النسبة في أوربا 92% عند الرجال و 72% عند النساء.[125] ونلاحظ أن نسبة الرجال المدخنين والمصابين بسرطان الرئة في دراستنا قريب من نسبته في الولايات المتحدة وأوربا، في حين أن نسبة النساء أخفض بشكل ملحوظ عن أوربا والولايات المتحدة.

ومع الأهمية الكبيرة التي لاحظناها للتدخين كمسبب لسرطان الرئة إلا أنه ليس السبب الوحيد. إذ يشكل سرطان الرئة عند غير المدخنين حوالي 10-15% من حالات سرطان الرئة في الولايات المتحدة الأمريكية،[126] ويحتل الترتيب السابع في أسباب الوفيات السرطانية.[124] وهو يحدث بشكل أساسي عند النساء وعند الفئات العمرية الأصغر ويكون

غالباً من نمط السرطان الغدي وغالباً مع طفرات جينية محددة مثل طفرة EGFR وطفرة ELM4-ALK التي تستجيب بشكل جيد على العلاج الهدفي.[127,128] ومن العوامل التي تلعب دوراً في حدوث سرطان الرئة عند غير المدخنين نذكر التدخين السلبي، تلوث الهواء المنزلي، التلوث البيئي، التعرض المهني، وأشعة الرادون بالإضافة إلى العوامل الوراثية، إذ أظهرت بعض الدراسات زيادة في خطورة الإصابة بسرطان الرئة بمقدار 2-4 أضعاف عند أقارب الدرجة الأولى لمرضى سرطان الرئة.[129,130] ولذلك فقد أوضح بعض الخبراء أن سرطان الرئة عند غير المدخنين يجب أن يعتبر كمرض مختلف عن سرطان الرئة عند المدخنين.[131]

4- توزع المرضى حسب العمر:

يترافق التقدم في العمر مع تطور السرطان بشكل عام بسبب العوامل البيولوجية مثل أذية DNA مع مرور الزمن، ووفقاً لذلك يُقدَّر العمر الوسطي عند تشخيص سرطان الرئة بـِ 70 سنة لكل من الرجال والنساء، وتُشخَّص 90% من الحالات عند مرضى بأعمار فوق 55 سنة.[2] قمنا بتقسيم مرضانا إلى مجموعات عمرية تضم كل منها عشر سنوات وبشكل مماثل لدراسة Sawabata، وتراوحت أعمار المرضى بين 18-89 سنة وكان العمر الوسطي للإصابة 60 سنة. وكانت النسبة الأكبر لحدوث سرطان الرئة في الشريحة العمرية 61-70 سنة تلتها الشريحة العمرية 51-60 سنة، حيث تشكل هاتان الشريحتان حوالي ثلثي مرضى الدراسة، بينما في دراسة Sawabata كانت النسبة الأكبر من المرضى ضمن الشريحة العمرية 70-79 سنة (39.3%) تلتها الشريحة العمرية 60-69 سنة (31.8%).[118]

ونلاحظ أن العمر الوسطي للمرضى والشريحة العمرية الأكبر للإصابة في دراستنا أقل بـِ 10 سنوات منها في الدراسات الأمريكية وفي دراسة Sawabata اليابانية، وقد يكون هذا الفارق مرتبطاً بمأمول الحياة المنخفض في بلادنا مقارنةً مع اليابان والولايات المتحدة الأمريكية. ولكن النتيجة المشتركة بين كل الدراسات هي أن سرطان الرئة يصيب الأعمار المتقدمة بشكل أكبر.

وبالرغم من ذلك يشاهد سرطان الرئة عند البالغين الشباب حيث كان 20% تقريباً من مرضانا بعمر 50 سنة فما دون، وقد أثبتت الدراسات المجراة على هذه الشريحة من المرضى أن معظمهم يكونون من النساء ولديهم نمط نسيجي سرطان غدي ويكونون غير مدخنين ويتظاهرون بمراحل متقدمة أكثر من المرض.[132]

5- توزع المرضى حسب المنطقة الجغرافية ووقت المراجعة:

نلاحظ من الشكل (2) أن حوالي ثلثي المرضى المراجعين للمركز هم من المناطق الوسطى والساحلية مع انخفاض نسبة المراجعين من المناطق الشرقية والشمالية والجنوبية والتي كانت خاضعة لسيطرة التنظيمات الإرهابية خلال فترة الدراسة.

ومن الجدول (7) نلاحظ توزع المرضى بشكل متقارب على سنوات الدراسة الأربع، مع انخفاض واضح في عدد العمليات المجراة خلال العام 2020 بسبب توقف إجراء العمليات الباردة في المستشفى أثناء تفشي وباء كورونا خلال هذا العام.

6- توزع المرضى حسب الأعراض:

توزّعت الإصابات بشكل متساوٍ تقريباً بين الجهتين اليمنى (55%) واليسرى (45%)، بينما كان أكثر من ثلثي المرضى لديهم توضّع مركزي للورم (68%) مقابل (32%) كان توضّع الورم لديهم محيطياً.

إن الظهور المتأخر للأعراض هو السير الطبيعي لسرطان الرئة، وعادةً ما تكون هذه الأعراض غير نوعية. كما أن الأعداد المتزايدة من حالات سرطان الرئة عند المرضى المسنين والذين لديهم عدة عوامل إمراضية مرافقة قد تؤخّر التشخيص، كما أن هذه العوامل الإمراضية المرافقة قد تتطلب استقصاءات خاصة مما قد يؤخّر البدء بمعالجة سرطان الرئة.

كان معظم المرضى في دراستنا عرضيّين لحظة التشخيص وعند غالبيتهم كان هناك تشارك بين أكثر من عرض. والسعال هو العرض الأكثر شيوعاً بنسبة 65% من المرضى، وهذا يتوافق مع كون أكثر من ثُلثي المرضى لديهم توضّع مركزي للورم . يتلو السعال من حيث الشيوع الأعراض العامة كالوهن العام ونقص الشهية ونقص الوزن والترفّع الحروري والتعرّق عند 45.5% من المرضى، ثم نفث الدم عند 35% من المرضى وبعدها الألم الصدري 27.5% والزلة التنفسية 24.5%. وتظاهر الورم بأعراض غزو موضعي في الحالات المتقدمة مثل بحّة الصوت أو عسرة البلع أو تناذر انسداد أجوف علوي عند 10% من المرضى. وكشف الورم بالصدفة عند 68 مريض (8%) لدى إجراء صورة صدر في سياق دراسة مرض آخر أو أثناء التحضير لجراحة أخرى. وفي 5% من المرضى ظهرت أعراض نقائل بعيدة - وغالباً عصبية - كالصداع والخزل الشقي والنوبات الصرعية وآلام العمود الفقري واضطرابات التوازن....

وتتوافق هذه النتائج مع معظم الدراسات التي تناولت هذا الموضوع مع بعض الاختلافات في ترتيب الأعراض من حيث الشيوع، إلا أن السعال كان العرض الأكثر شيوعاً في كل الدراسات، حيث سجل David E. Midthun وزملاؤه[133] تظاهر السعال بنسبة 50-75% من المرضى، وكانت نسبته أيضاً 75% من المرضى في دراسة Mark W. Onaitis.[134] ومن الواضح أن هذه الأعراض غير نوعية لسرطان الرئة، إلا أن ظهورها وبخاصة في حال اجتماع أكثر من عرض يجب أن يستدعي مزيداً من الدراسة، والذي يدفعنا للتركيز أكثر على هذه النقطة هو كون 30% فقط من مرضانا تم تشخيصهم خلال الأشهر الثلاثة الأولى من ظهور الأعراض وبالتالي أخذوا الفرصة المُثلى للعلاج. في حين تأخر التشخيص والعلاج إلى أكثر من أربعة أشهر وحتى العامين عند أكثر من ثلثي المرضى مما تسبب في تقدم مرحلة الورم وفقدان قابليته للشفاء.

إن أحد أسباب تأخّر التشخيص هو تفسير المريض الخاطئ للتغيرات الصحية و الأعراض، وغالباً ما تكون الأعراض موجودة لفترة طويلة دون أن يتم اعتبارها كمصدر للتهديد وبدون طلب رأي الطبيب، وقد يكون سرطان الرئة متوقعاً ولكن يتم اعتباره غير قابل للشفاء مما قد يؤخر التواصل مع الطبيب.[135] تتضمن التوصيات الوطنية السويدية لمرضى سرطان الرئة:[136]

- فترة الانتظار قبل رؤية الاختصاصي أقل من سبعة أيام.
- الفترة الفاصلة بين أول زيارة لاختصاصي الرئة وحتى تحديد خطة المعالجة أقل من 21 يوم.
- وأقل من 10 أيام من تحديد الخطة العلاجية وحتى البدء بالمعالجة.

بسبب الوضع الاقتصادي الراهن يمكن أن تمتد فترات الانتظار لإجراء صورة الطبقي المحوري إلى عدة أسابيع، وتحدث فترات تأخير إضافية بسبب الحاجة إلى إعادة تنظير القصبات من أجل الحصول على خزعات نسيجية كافية من أجل التقييم النسيجي. ويمكن أن تتراوح فترات الانتظار لتنظير القصبات وحتى صدور نتيجة التشريح المرضي إلى 2-3 أسابيع.

يمكن لهذا التشخيص أن يوضع بشكل أسرع في حال وجود تسهيلات لإجراء قبول مشفى في وحدات تشخيصية تخصّصية بسرطان الرئة حيث يمكن لكل مريض أن يحظى باستشارة طبيب صدرية، طبيب أشعة، طبيب تشريح مرضي، طبيب أورام وجرّاح صدر. يمكن لهذه الرعاية المعقّدة فقط أن تقصّر فترات التأخير الناجمة عن إرسال المريض من طبيب إلى آخر، في بلدنا يوجد نقص في هكذا مراكز تشخيصية تخصّصية. يوجد بعض الشعب الصدرية القادرة على تحقيق هذه الشروط، إلا أنه - ولسوء الحظ - لا يسمح العدد المحدود من الأسرّة في الشعبة بهذه الخدمة لكل مرضى سرطان الرئة. وبشكل مماثل فإن وقت الانتظار للقبول في شعبة الجراحة الصدرية بالنسبة للمرضى المُبرمَجين للعلاج الجذري يمكن أن يمتد من 2-4 أسابيع، والذي قد يتسبب - في بعض الحالات الطويلة - بإعادة كل إجراءات التشخيص المجراة سابقاً.

7- توزع المرضى حسب الدراسة النسيجية:

من الأهمية بمكان الإثبات النسيجي للورم وتحديد نوعه أثناء دراسة المريض لوضع التشخيص والتقييم المرحلي للورم، وتم في دراستنا الحصول على الخزعة النسيجية بطرق متنوعة. وأكثرها شيوعاً عبر تنظير القصبات (حوالي 40% من المرضى) وخاصة للآفات مركزية التوضع، ويتلوه خزعة بالإبرة عبر جدار الصدر موجهة بالتصوير الطبقي المحوري عند ثلث المرضى وخاصة للآفات محيطية التوضع. وتم أخذ الخزعة النسيجية من نقائل عند عدد هام من

المرضى مثل خزعات من نقائل إلى العقد فوق الترقوة أو خزعات من نقائل إلى العقد المنصفية عبر تنظير المنصف أو خزعات من نقائل جنبية عبر تنظير الصدر. كما تم وضع التشخيص النسيجي عند إجراء خزعات من نقائل بعيدة عند 3.2% من المرضى. كذلك تم وضع التشخيص النسيجي بعد فتح الصدر باستخدام الخزعات المجمّدة أثناء الجراحة لكتلة رئوية غير مشخّصة سابقاً عند 2.8% من المرضى وخصوصاً مرضى المراحل الباكرة كالعقيدة الرئوية المفردة.

لاحظنا في دراستنا تقارب نسبة شيوع السرطانة شائكة الخلايا والسرطانة الغدية (حوالي 40% لكل منهما)، ويتوافق هذا مع التصنيف النسيجي لأورام الرئة المجرى من قبل Travis وَ Brambella وزملائهما والمعتمَد من قبل منظمة الصحة العالمية،[137] حيث كان النوع شائك الخلايا والنوع الغدي هما النمطان النسيجيان الأكثر شيوعاً. وقد لاحظوا في دراستهم أن الكارسينوما الغدية تفوّقت على شائكة الخلايا عند الرجال في أماكن محددة حول العالم هي الولايات المتحدة الأمريكية وكندا بالإضافة إلى الصين واليابان. وكانت الكارسينوما الغدية هي الأكثر شيوعاً عند النساء حول العالم باستثناء بولندا وإنكلترا حيث تفوّقت الكارسينوما شائكة الخلايا. وكانت الكارسينوما الغدية مسيطرة بشكل كبير في بعض دول آسيا كاليابان 72% وكوريا 65% وسينغافورا 61%. بينما نجد في دراسة Thomas W. Shields أن الكارسينوما شائكة الخلايا هي الأكثر شيوعاً في أوربا ومعظم الدول حول العالم، ولكن النمط الغدي هو الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة الأمريكية واليابان.[138] ويوافقه في ذلك David E. Midthun وزملاؤه.[133]

8- توزع المرضى حسب المراحل الورمية والإنذار:

يمثل سرطان الرئة السبب الأول للوفيات السرطانية حول العالم بما يقدر بحوالي 1.2 مليون وفاة كل عام. وتشكّل محاولات تحسين نسبة البقيا تحدّياً كبيراً لعلم الأورام الحديث باعتبار أن نسبة البقيا لخمس سنوات لا تتجاوز 15% لكل المراحل مجتمِعة مع أقل من 7% من المرضى لا يزالون على قيد الحياة بعد 10 سنوات من التشخيص. ويراجع الغالبية العظمى من المرضى في المراحل المتقدمة موضعياً أو مع نقائل بعيدة مع إنذار سيء جداً.

بلغت نسبة الإصابات المتقدمة في دراستنا 78.5% سواءً بالغزو الموضعي (45.4%) أو بالنقائل البعيدة (33%) مع التشارك بينهما في 26% من الحالات. في حين شكّلت المراحل الباكرة (الأولى والثانية) نسبة بسيطة فقط 9.6% من المرضى.

وهذا الواقع أسوأ من النسب العالمية حيث يشكل مرضى المرحلة الأولى 10-15% من مجمل المرضى، ومرضى المرحلة الثانية 5-10%، في حين يشكل كل من مرضى المرحلتين الثالثة والرابعة 35-40% من مجموع المرضى.

كما قامت Rebeca وزملاؤها بدراسة عن إحصائيات السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية نشرت عام 2019 تُبيّن توزّع مرضى السرطان على المراحل الورمية خلال الفترة ما بين عام 2008 وَ 2014، ووجدت نسبة 17% من مرضى سرطان الرئة يتم تشخيصهم بمراحل موضّعة، وحوالي 23% يكون الورم لديهم متقدّم بشكل ناحي وَ 60% من المرضى ترافق تشخيص سرطان الرئة لديهم مع نقائل بعيدة. كما أظهرت هذه الدراسة نسبة البقيا لخمس سنوات حسب مرحلة الورم، فبينما وصلت نسبة البقيا في المراحل الموضّعة إلى 56% كانت هذه النسبة لا تتجاوز 30% في مرضى المراحل الناحية وتتدنى لتصل حتى 5% فقط في مرضى النقائل البعيدة. وذلك بمعدل نسبة بقيا لخمس سنوات حوالي 19% في مجمل المراحل.[2]

وفي دراسة منظمة الصحة العالمية[117] فقد تراوحت نسبة البقيا لخمس سنوات بين 6.8% في كل من بولندا والنرويج إلى 7.7% في بريطانيا وحوالي 15% في فرنسا وصولاً لأفضل النتائج المسجلة في كندا والولايات المتحدة الأمريكية حوالي 16%، ولكن النتيجة الأفضل حول العالم سجلت في اليابان وكانت حوالي 20.7% عند الرجال وَ 27% عند النساء. وفي دراسة Sawabata وزملائه[118] وفيها متابعة النتائج لِـ 11663 مريض أجريت لهم جراحة جذرية لسرطان الرئة فقد كانت البقيا الإجمالية لخمس سنوات 69.6% وكانت في المرحلة Ia 86.8% وفي المرحلة Ib 73.9% وفي المرحلة IIa وَ IIb بلغت (61.6%، 49.8%) على التوالي، وفي المراحل IIIa وَ IIIb فكانت (40.9% وَ 27.8%) على الترتيب وفي المرحلة IV بلغت 7.9%.

ويُعزى الانخفاض الكبير في نسبة المرضى المراجعين بمراحل باكرة إلى تأخّر التشخيص الناجم عن أسباب متنوعة يعود معظمها إلى طبيعة المرض، حيث يتأخر ظهور الأعراض السريرية كثيراً ولعدة أشهر عن البداية الحقيقية للورم، وتتأخر كذلك الأعراض النوعية كنفث الدم والأعراض المزعجة التي تدفع إلى مراجعة الطبيب كالألم، ويكون السعال غير نوعي لأن معظم المرضى يعانون منه أصلاً كونهم مدخنين ولديهم درجة ما من التهاب القصبات المزمن. يضاف إلى ذلك تعذّر وصول المرضى إلى المراكز المتخصّصة في الوقت المناسب بسبب وجود قسم كبير منهم في مناطق سيطرة الإرهاب أثناء فترة الدراسة المجراة خلال فترة الحرب العدوانية على سوريا، ومنع هؤلاء من السفر والمغادرة إلى مناطق سيطرة الدولة مما تسبب بارتفاع نسبة الحالات المتقدمة الفاقدة لفرص العلاج الجذري الشافي.

9- الكشف المبكر عن سرطان الرئة:

كل هذه الأسباب دفعت الباحثين للبحث عن طُرق جديدة لكشف سرطان الرئة قبل ظهور أعراضه السريرية، مثل تحري الخلايا الورمية في القشع أو في غسالة القصبات أو تحري الواسمات الورمية، ولكن هذه الطرق ما تزال غير نوعية ومحدودة الفائدة جداً. ولذلك بقيت الوسائل الشعاعية مثل صورة الصدر البسيطة والتصوير الطبقي المحوري للصدر - والتي تستند إلى فكرة أن العلامات الشعاعية لسرطان الرئة تسبق الأعراض السريرية بفترات طويلة تصل إلى عدة أشهر - هي الأساس الأهم للمسح والكشف المبكر عن سرطان الرئة، خاصة في المجموعات ذات الخطورة المرتفعة.

اعتُمدت الصورة البسيطة الدورية كل أربعة أو ستة أشهر في الربع الأخير من القرن الماضي كوسيلة أساسية لمسح المجموعات ذات الخطورة العالية من المدخنين خاصةً، وساعدت في تحسين التشخيص المبكر لسرطان الرئة إلى حد ما، ولكنها بقيت قاصرة في الكثير من الحالات كالعقيدات الأصغر من 1 سم أو القريبة من المنصف أو الموجودة خلف ظل القلب ولذلك لم تساعد كثيراً في تخفيض نسبة الوفيات المرتبطة بسرطان الرئة ولم تحقق الفائدة المرجوة منها، فتم التراجع عنها كوسيلة للمسح الجماعي مقابل التصوير الطبقي المحوري للصدر.

يعتبر التصوير الطبقي المحوري للصدر بجرعات خفيفة من التعرض الشعاعي هو الوسيلة الأهم في الوقت الراهن في برامج المسح والكشف المبكر عن سرطان الرئة الذي تعتمده المؤسسات العلمية الكبرى في مجال السرطان مثل جمعية

السرطان الأمريكية وجمعية أطباء الصدر الأمريكية وشبكة السرطان الوطنية وغيرهم، حيث وضعت هذه المؤسسات الدليل الموحد لبرامج المسح المعتمدة على التصوير الطبقي المحوري خفيف الجرعة الشعاعية والذي يحدّد شروط الفئات المرشَّحة للاستفادة وطريقة المسح على النحو التالي:

1- العمر بين 55 وَ 74 سنة، بشرط عدم وجود أي عرض أو علامات لسرطان الرئة وذلك لأن ذروة الإصابة بسرطان الرئة تقع ضمن هذا المجال، فالإصابات غير شائعة قبل سن الخمسين وأسباب الوفيات الشائعة بعد سن 74 لا تتضمن سرطان الرئة.
2- المدخنون حصراً، سواءً كانوا مستمرين بالتدخين عند قبولهم في برنامج المسح بشرط موافقتهم على الإقلاع عن التدخين، أو المدخنين سابقاً الذين توقفوا عن التدخين خلال السنوات الخمس عشرة الأخيرة.
3- عدم اعتبار الانضمام والانخراط في برامج المسح بديلاً عن التوقف عن التدخين يسمح بالاستمرار به أو العودة إليه، وضرورة الالتزام بهذه القاعدة بشكل مطلق.
4- عدم وجود أمراض وحالات أخرى مرافقة مثل الحاجة والاعتماد على الأوكسجين المنزلي، أو وجود أجسام معدنية طبية دائمة مزروعة في الصدر أو الظهر.
5- إجراء التصوير الطبقي للصدر مرة واحدة في السنة من عمر 55 حتى نهاية عمر 74 سنة.

ولقد أثبتت الدراسات الصادرة من المؤسسات المعتمدة لهذا البرنامج في المسح انخفاض نسبة الوفيات المرتبطة بسرطان الرئة حتى 20% بين أفراد هذه المجموعات ذات الخطورة العالية، وذلك بفضل التشخيص المبكّر الذي يسمح بتطبيق علاج جراحي جذري وشافي.[139]

10- توزع مرضى المرحلة IV حسب النقائل:

كُشفت نقائل بعيدة عند ثلث مرضى الدراسة وتنوعت الأعضاء البعيدة التي أصيبت بهذه النقائل، وكانت على التسلسل من حيث الشيوع:

الجنب (29.2%)، الرئة المقابلة (23.2%)، الدماغ (17.6%)، العظام (16.2%)، الكبد (11.6%)، الكظر (7.7%)، العقد اللمفية " عنق وتحت الإبط" (5.6%)، أخرى " جلد وكلية " (2.8%)، مع إصابة أكثر من عضو عند (14.4%).

11- توزع المرضى حسب طريقة العلاج:

طُبّق العلاج الجراحي الجذري المباشر عند 126 مريض (14.6%)، منهم 3.5% في المرحلة الأولى وَ 6.1% في المرحلة الثانية، وهي نسبة قليلة جداً بالمقارنة مع نظيرتها في الدراسة المحلية قبل سنوات الحرب ومع الدراسات العالمية المشابهة، حيث تتراوح هذه النسبة بين 25-30% من المجموع العام للمرضى.[1،2،114] والسبب في ذلك هو التشخيص المتأخر الناجم عن تعذّر وصول المرضى إلى المراكز المتخصصة في الوقت المناسب بسبب وجودهم في مناطق سيطرة الإرهاب الساخنة ومنعهم من السفر والمغادرة إلى مناطق سيطرة الدولة.

كما أُجريَت الجراحة لاحقاً عند 58 مريض (6.9%) في المرحلة III بعد خضوعهم للعلاج الكيماوي قبل الجراحة بنظام Neo-adjuvant chemotherapy من أصل 451 مريض أدرجوا ضمن هذا البرنامج (12.9%) وهي نسبة قليلة أيضاً بالمقارنة مع الدراسات المشابهة حيث تصل هذه النسبة إلى (64-84%)،[13،72،140-145]والسبب في ذلك هو الانقطاع المتكرر عن المعالجة بسبب انقطاع الأدوية بحكم الحصار المفروض على سورية خلال سنوات الحرب.

ففي دراسة Laura Bonanno وزملائه تم تقييم المرضى بعد إعطاء ثلاث جرعات من العلاج الكيماوي، حيث لوحظ حدوث استجابة جزئية عند 62% من المرضى واستقرار المرض عند 28% بينما حدث ترقي للمرض عند 10% من المرضى. تم إجراء الجراحة الجذرية عند 64% من المرضى.[144] وفي دراسة XUE-FEI HU وزملائه تم تسجيل استجابة شعاعية موضوعية عند 75.9% من المرضى بعد إتمام العلاج الكيماوي السابق للجراحة (8.9% استجابة كاملة و 67% استجابة جزئية)، كما حدث انخفاض في مرحلة إصابة العقد (N downstaging) عند 60.6% من المرضى، وترافق ذلك مع تحسن واضح في البقيا مقارنةً مع المرضي الذين بقي لديهم إصابة عقد منصفية.[141]

المعالجة التلطيفية غير الشافية الدوائية والشعاعية والجراحية طبقت عند الغالبية العظمى من المرضى 78.5% بحكم إصاباتهم المتقدمة بالغزو الموضعي للأعضاء الحيوية 45.4% وبالانتقالات البعيدة 33%، وهي نسبة مرعبة ومرتفعة جداً بالمقارنة مع نظيرتها في الدراسات العالمية المشابهة وفي الدراسة المحلية في نفس المركز قبل سنوات الحرب، حيث تراوحت هذه النسبة بين 60-65%.[1،2،13،114،146] والسبب في ذلك هو التأخر الكبير في مراجعة المشفى عند 70% من المرضى إلى ما بعد أربعة أشهر وحتى العامين من بداية ظهور الأعراض، بسبب وجودهم في مناطق الإرهاب الساخنة والمنع القسري للمغادرة باتجاه مناطق سيطرة الدولة. وبالمقارنة مع الدراسة المجراة في مشفانا عام 2013 نلاحظ أن نسبة المرضى المراجعين بمراحل متقدمة غير جراحية كانت 62%،[114] وهي مماثلة للنسب العالمية ولكنها أخفض منها في دراستنا، وذلك لأن تلك الدراسة أجريت بشكل راجع قبل فترة الحرب على سوريا. تظهر معظم الدراسات العالمية نسبة تأخير في وضع التشخيص، إلا أنها تبقى أقل منها في دراستنا، حيث أظهرت دراسة Tevfik Özlü أن المرضى انتظروا 30 يوم وسطياً بعد بداية الأعراض وقبل رؤية الطبيب، وكان الزمن الفاصل بين زيارة اختصاصي الصدرية وبداية العلاج 30 يوم وسطياً.[147]

12- توزع مرضى الجراحة حسب حجم الاستئصال:

تم في دراستنا إجراء الجراحة بقصد الشفاء عند 184 مريض، وتم الاكتفاء بفتح الصدر الاستقصائي عند 8 مرضى بسبب الغزو الشديد للمنصف ووجود انزراعات جنبية غير مكتشفة سابقاً عند 5 مرضى منهم. وبعد استبعاد هؤلاء المرضى يتبقى لدينا 176 مريض أُجريَت لهم جراحة جذرية بقصد الشفاء، وشكّل استئصال الفص الرئوي العملية الجراحية الأكثر تطبيقاً في دراستنا بنسبة 52.3%.

ولفهم موقفنا بالنسبة لما يجري عالمياً قُمنا بالمقارنة مع الإحصاء السنوي للجمعية الأوربية للجراحة الصدرية ESTS عام 2019 والذي يعكس خبرة أعضائها التي تضم 268 مركزاً للجراحة الصدرية في عدة دول من بينهم فرنسا وبريطانيا وإيطاليا وألمانيا وهولندا وبلجيكا وهنغاريا بالإضافة إلى تركيا وبعض المراكز الأمريكية وبعض المراكز البرازيلية.[148] كذلك قمنا بالمقارنة مع الدراسة المجراة في مركزنا عام 2013، [114]وفق الجدول التالي:

الجدول (42): مقارنة الدراسات حسب حجم الاستئصال

العملية	عدد العمليات الإجمالي	استئصال فص	استئصال فصين	استئصال رئة	استئصال أصغر	استئصال مع تصنيع قصبي
دراستنا 2021	176	92	36	40	8	8
النسبة المئوية	%100	%52.3	%20.2	%23	%4.5	%6.2
ESTS 2019	81533	%71.9	%4.2	%8.9	%14.5	%3.6
دراسة 2013	621	%36.9	%26.2	%25.5	%6.2	%5.6

ونلاحظ في دراستنا ازدياد نسبة استئصال الفصين واستئصال الرئة مقارنةً مع النسب الأوربية بالإضافة إلى النسبة الأقل من الاستئصال القطعي والإسفيني، وذلك بسبب ازدياد نسبة الحالات المتقدمة التي تم علاجها جراحياً في دراستنا. في حين تكون نسب المراحل الباكرة في الدراسات الأوربية أكبر، ويؤيد ذلك النسبة العالية من الاستئصال القطعي والإسفيني لديهم (14.5%)، كما أن 27.5% من كل عمليات الاستئصال الرئوي لعلاج سرطان الرئة البدئي أجريت بالتنظير (VATS).

ثانياً: مقارنة خياري المعالجة

- مجموعة المرضى الذين تلقوا علاجاً كيماوياً قبل الجراحة (58 مريض).
- مجموعة المرضى الذين أجروا الجراحة مباشرةً (126 مريض).

1- توزع المرضى حسب الجنس:

شكل الذكور النسبة العظمى في كلتا المجموعتين 83.3% من مجموعة العلاج الكيماوي وَ 80.2% من مجموعة الجراحة لوحدها دون وجود فارق هام إحصائياً بين المجموعتين (P=0.6). كذلك لم يكن هناك فرق إحصائي هام من حيث الجنس بين مجموعتي المرضى في الدراسات العالمية، ولكن مع رجحان أقل للذكور بالنسبة للإناث عند مجموعتي المرضى في الدراسات الأوربية وتقارب في النسبة بينهما في الدراسات الأمريكية، في حين لاحظنا سيطرة واضحة للذكور في كلتا المجموعتين في دراستنا.

الجدول (43): مقارنة الدراسات حسب نسبة الذكور

الدراسة	بلد الدراسة	سنة الدراسة	مجموعة العلاج الكيماوي	مجموعة الجراحة لوحدها	P - value
Yendamuri [109]	الولايات المتحدة	2017	%53.8	%48.3	0.11
Evans [149]	الولايات المتحدة	2009	%49.9	%49.5	0.86
Nagai [150]	اليابان	2002	%64.5	%67.7	0.83
Brunelli (ESTS)[107]	المملكة المتحدة	2019	%69	%67	*
Milman [151]	الولايات المتحدة	2009	66.7%	76.7%	0.55
دراستنا	سوريا	2021	%83.3	%80.2	0.6

* الاختلاف المعياري = 5% (غير هام إحصائياً).

2- توزع المرضى حسب العمر:

تراوح عمر المرضى الذين تلقوا علاجاً كيماوياً في دراستنا بين 39 سنة وَ 89 سنة بعمر وسطي 57 سنة، وكان متوسط الأعمار 56.77 سنة مع انحراف معياري 9.16 سنة. بينما تراوحت أعمار المرضى الذين خضعوا للجراحة مباشرةً بين 23 سنة وَ 84 سنة بعمر وسطي 59 سنة، وكان متوسط الأعمار 57.67 سنة مع انحراف معياري 11.57 سنة. أي أن مرضى مجموعة العلاج الكيماوي كانوا أصغر سناً نسبياً من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها، ولكن هذا الفارق لم يكن هام إحصائياً (P=0.6). ونتوافق بذلك مع دراسة Nagai وزملائه اليابانية،[150] في حين كان مرضى العلاج الكيماوي أصغر بفارق هام إحصائياً من مرضى الجراحة لوحدها في كل من الدراسات الأمريكية ودراسة Brunelli من قاعدة بيانات الرابطة الأوربية لجراحة الصدر ESTS.[107]

الجدول (44): مقارنة الدراسات حسب العمر

الدراسة	مجموعة العلاج الكيماوي	مجموعة الجراحة لوحدها	P - value
Yendamuri et.al.	9.8 ± 60.9	10.6 ± 65.9	< 0.001
Evans et.al.	63	68	< 0.001
Nagai et.al.	59	61	0.37
ESTS	8.9 ± 61.6	9.4 ± 65.0	*
Milman et.al.	11 ± 60.9	9.9 ± 58.7	0.43
دراستنا	9.16 ± 56.77	11.57 ± 57.67	0.6

*. الاختلاف المعياري = 37% (هام إحصائياً)

3- توزع المرضى حسب عادة التدخين:

في حين كانت نسبة المدخنين 89% من إجمالي المرضى في دراستنا فإن نسبة المدخنين كانت أقل عند المرضى الذين خضعوا للاستئصال الجراحي. مما يدل على أن النسبة الأعلى من المدخنين كانت عند المرضى غير الجراحيين وأن التدخين يرتبط بمراحل متقدمة من المرض أو بتدني في الوظيفة القلبية التنفسية التي تمنع إجراء الجراحة.

ففي مجموعة العلاج الكيماوي كانت نسبة المدخنين 78.4% ونسبة المدخنين سابقاً 8.3% ونسبة غير المدخنين 13.3%، في حين كانت هذه النسب في مجموعة الجراحة لوحدها 77.8% وَ 4.9% وَ 14.3% على الترتيب. وكانت كمية التدخين الوسطية عند مرضى العلاج الكيماوي أكبر منها عند مرضى الجراحة لوحدها 58.2% باكيت/سنة مقابل 51.1 باكيت/سنة. إلا أن هذه الفوارق كانت غير هامة إحصائياً بين المجموعتين (P= 0.85).

وفي دراسة Evans وزملائه كانت نسبة المدخنين عند مرضى العلاج الكيماوي 95.87% مقابل 96.27% عند مرضى الجراحة لوحدها (P= 0.79)، وكانت كمية التدخين متشابهة بين المجموعتين: 40 باكيت/سنة (P= 0.83).[149]

نستنتج مما سبق أن مجموعتي الدراسة لدينا كانتا متجانستين من حيث العمر والجنس وعادة التدخين.

4- توزع المرضى حسب جهة الإصابة وتوضع الورم:

تواجد الورم في مجموعة العلاج الكيماوي في الرئة اليسرى أكثر من الرئة اليمنى (58.3% مقابل 41.7%) بينما كانت هذه النسبة معكوسة في مجموعة الجراحة لوحدها. وبالرغم من هذا الفارق الواضح بين المجموعتين إلا أنه لم يكن هام إحصائياً (P=0.08).

ولكن عندما ندرس توضع الورم نلاحظ أن معظم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي (76.7%) كان الورم لديهم مركزي التوضع مقابل (23.3%) لديهم توضع محيطي للورم، في حين كان الرجحان قليلاً نحو التوضع المحيطي عند مرضى الجراحة المباشرة (55.6% مقابل 44.4%) وهذا فارق هام جداً بين المجموعتين (P= 0.00004).

5- توزع المرضى حسب الأعراض:

في كلتا المجموعتين كان السعال هو العرض الأكثر شيوعاً تلاه نفث الدم، واختلف ترتيب بقية الأعراض بين المجموعتين ولكن بفوارق غير هامة إحصائياً. إلا أن الفارق كان كبيراً وهاماً إحصائياً من حيث تاريخ بداية الأعراض، حيث أن حوالي نصف مرضى العلاج الكيماوي كان لديهم تشخيص متأخر لأكثر من 6 أشهر من تاريخ بداية الأعراض في حين راجع نصف مرضى الجراحة المباشرة خلال الأشهر الثلاثة الأولى من تاريخ بداية الأعراض (P=0.000015).

6- توزع المرضى حسب وظائف الرئة:

أظهر قياس وظائف الرئة نتائج متقاربة من حيث حجم الزفير القسري خلال الثانية الأولى وفي السعة الحيوية القسرية بين مجموعتي الدراسة إلا أن النسبة بين هذين الحجمين (FEV1/FVC) كان أعلى قليلاً عند مرضى العلاج الكيماوي (72.6% ± 10%) مقابل (69.2% ± 11%) عند مرضى الجراحة لوحدها بفارق إحصائي هام نوعاً ما (P= 0.06). في حين كانت قياسات غازات الدم الشرياني متشابهة بين المجموعتين بفارق إحصائي لا يذكر (P> 0.5).

كذلك فقد وجد Evans وزملاؤه أن الحجوم الرئوية عند مرضى المعالجة الكيماوية (FVC=88.56%,FEV1=80.94%) كانت أفضل منها عند مرضى الجراحة المباشرة (FVC=86.23%,FEV1=79.59%) إلا أن الفارق بين المجموعتين كان غير هام إحصائياً (P=0.32 , P= 0.12) على التوالي. في حين كانت سعة انتشار غاز أحادي أكسيد الكربون Dlco أخفض عند مجموعة العلاج الكيماوي (71.93%) مقارنةً بمجموعة الجراحة المباشرة (73.52%)، ولكن الفارق أيضاً كان غير هام إحصائياً (P=0.13).[149]

وأظهرت دراسة Milman وزملائه نتائج مشابهة من حيث سعة الانتشار، إذ كانت أخفض عند مرضى العلاج الكيماوي (71.8% ± 22.5%) مقارنةً بمرضى الجراحة المباشرة (78.7% ± 21.4%) وكان الفارق أيضاً غير هام إحصائياً

(P= 0.43). في حين كان الفارق واضحاً في حجم الزفير القسري بين المجموعتين P= 0.02 (86.2% ± 21.8% عند مرضى العلاج الكيماوي مقابل 68.8% ± 19.3% عند مرضى الجراحة لوحدها).[151]

وتتوافق هذه النتائج مع دراسات كل من Rivera [98]، Cerfolio [99]، Leo[100] التي وجدت انخفاض في Dlco عند مرضى العلاج الكيماوي على عكس حجوم الرئة التي تتحسن غالباً لأن مرضى سرطان الرئة عادةً ما يوقفون التدخين قبل البدء بالمعالجة الكيماوية، وكذلك بسبب تخفيف الانسداد الناجم عن استجابة الورم للعلاج الكيماوي.

في دراستنا كانت نسبة حجم الزفير القسري في الثانية الأولى المتوقّع بعد الجراحة عند مجموعة العلاج الكيماوي (67.07% ± 14.2%) أقل منها عند مرضى الجراحة المباشرة (73.12% ± 17.1%) وكان الفارق بينهما هام إحصائياً (P= 0.01). وكذلك وجد Brunelli وزملاؤه نتائج مشابهة في مرضى قاعدة بيانات ESTS، إلا أن الفارق كان أقل من دراستنا ولكن لا يزال هام إحصائياً (الاختلاف المعياري = 11%).[107]

7- توزع المرضى حسب الدراسة النسيجية:

قمنا في دراستنا بإثبات النوع النسيجي للورم قبل الجراحة عند كل مرضى مجموعة العلاج الكيماوي، في حين تم وضع التشخيص النسيجي أثناء الفتح الجراحي عند 23% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها وذلك باستخدام الخزعة المجمّدة السريعة لكتلة رئوية غير مشخّصة مُسبقاً، وخصوصاً مرضى المراحل الباكرة كالعقيدة الرئوية المفردة. وكان تنظير القصبات هو الوسيلة التشخيصية المُستخدَمة للحصول على الخزعات عند حوالي ثلثي مرضى مجموعة العلاج الكيماوي وهذا يتوافق مع التوضع المركزي للورم عند أكثر من ثلثي مرضى هذه المجموعة، واستُخدمت الإبرة الموجهة بالطبقي المحوري عبر جدار الصدر للحصول على الخزعة عند بقيّة المرضى. في حين استُخدمت هاتان الطريقتان بنسب متشابهة تقريباً عند مرضى مجموعة الجراحة لوحدها.

وكان الورم شائك الخلايا هو النوع الأكثر شيوعاً في مجموعتي الدراسة ويتلوه الورم الغدي، في حين تمّ وضع تشخيص ورم رئة غير صغير الخلايا دون إمكانية تحديد نوعه بدقة عند 5% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي وعند 15% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها. وكان الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين (P= 0.21).

بينما في دراسة Yendamuri وزملائه كان هذان النوعان متعاكسين بالترتيب، حيث كان الورم الغدي هو الأكثر شيوعاً عند المجموعتين (49.4% عند مرضى العلاج الكيماوي، 62.2% عند مرضى الجراحة لوحدها) ويتلوه الورم شائك الخلايا بنسبة 32.3% وَ 26.9% على الترتيب، وكان هذا الفارق هاماً إحصائياً (P< 0.001).[109] وكذلك الأمر في دراسة Nagai وزملائه في اليابان، فقد كان السرطان الغدي هو النوع النسيجي عند حوالي ثلثي المرضى في كلتا المجموعتين ولكن الفارق كان غير هام إحصائياً (P= 0.8).[150] أما Milman وزملاؤه فقد توافقت دراستهم مع دراستنا، حيث تم تشخيص الورم شائك الخلايا عند ثلثي مرضى مجموعة الجراحة لوحدها وعند ثلاثة أرباع مرضى مجموعة العلاج الكيماوي.[151]

8- توزع المرضى حسب التقييم المرحلي السريري:

عند دراسة المرحلة الورمية السريرية وجدنا فارق هام إحصائياً بين مجموعتي الدراسة، إذ أن أكثر من 95% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي كانوا في المرحلتين III , IV. في حين شكلت هاتان المرحلتان أقل من ثلثي مرضى مجموعة الجراحة لوحدها (P< 0.00001). ولكن عند مقارنة المرحلة الورمية بعد إعطاء المعالجة الكيماوية وقبل إجراء الجراحة كانت المجموعتان متجانستين تقريباً (P=0.12). وهذا يقلّل من انحياز المرحلة الورمية على نتائج الدراسة.

في دراسة Yendamuri وزملائه المجراة على مرضى من قاعدة بيانات السرطان الوطنية الأمريكية NCDB شكّلت المرحلتان الورميتان I , II أقل من نصف مرضى مجموعة العلاج الكيماوي في حين كانت تشكل 80% من مجموعة مرضى الجراحة لوحدها، وكان الفارق بين المجموعتين هام إحصائياً (P< 0.001) وبالتالي سيكون له تأثير على نتائج الدراسة كون المجموعتين غير متجانستين. وكذلك فقد شكلت المرحلتان III , IV نسبة 90% من مرضى مجموعة

العلاج الكيماوي في دراسة Milman وزملائه مقابل 30% فقط من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها، وهذا أيضاً كان له تأثير سلبي على نتائج الدراسة، إذ لاحظوا أن نسبة النكس البعيد (وليس الموضعي) كانت أكبر عند مرضى مجموعة العلاج الكيماوي مقارنةً مع مرضى مجموعة الجراحة لوحدها وبفارق إحصائي هام (P = 0.001). في حين شملت دراسة Nagai وزملائه مرضى المرحلة $IIIaN_2$ فقط، فقد كان معظم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي ضمن المرحلة T_2N_2 بينما توزع مرضى الجراحة لوحدها بشكل متقارب بين المرحلتين T_1N_2 وَ T_2N_2، ولكن الفارق بين المجموعتين لم يكن هاماً إحصائياً (P= 0.33).

9- توزع المرضى حسب حجم الاستئصال:

شكل استئصال الفص في دراستنا أكثر العمليات شيوعاً بنسبة 50% يتلوه استئصال الرئة ثم استئصال الفصين بنسبة 22% وَ 19.4% على التوالي. وعند مقارنة مجموعتي الدراسة نلاحظ أن استئصال الرئة كانت أكثر العمليات المجراة عند مرضى مجموعة العلاج الكيماوي بنسبة 40% من المرضى (منهم 11.7% تم الاستئصال لديهم من داخل التامور)، بينما أجريت عند 12.7% فقط من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها (منهم 0.8% فقط من داخل التامور). في حين شكل استئصال الفص أكثر العمليات المجراة عند مرضى مجموعة الجراحة لوحدها بنسبة 56.3% (منهم 3.4% مع تصنيع قصبي) مقابل 36.7% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي (منهم 1.6% مع تصنيع قصبي). وكان الفارق بين المجموعتين كبير وهام إحصائياً (P=0.00013). ويُعزى هذا الفارق إلى كون معظم مرضى مجموعة العلاج الكيماوي لديهم ورم مركزي كبير، وبالرغم من تصغير حجم الورم بعد المعالجة الكيماوية إلا أن ذلك لم يؤدي إلى تصغير في حجم الاستئصال.

وكذلك فقد شكل استئصال الرئة 17.5% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي في دراسة Yendamuri وزملائه مقابل 6.9% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها، وكان هذا الفارق هام إحصائياً أيضاً (P= 0.001). وفي دراسة Nagai وزملائه تم إجراء استئصال الرئة عند 6.5% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي مقابل 16% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها.

وفي دراسة Evans وزملائه تم إجراء استئصال الفص عند 90% من مرضى الجراحة لوحدها منهم 1.86% مترافقة مع تصنيع قصبي مقابل 81% من مرضى العلاج الكيماوي منهم 5.14% مترافقة مع تصنيع قصبي، في حين شكل استئصال الرئة 5.4% من مرضى الجراحة المباشرة منهم 1.3% من داخل التامور مقابل 14.7% من مرضى العلاج الكيماوي منهم 3.3% من داخل التامور، وكان الفارق بين المجموعتين هام إحصائياً (P<0.0001). كما أجريت الجراحة بالتنظير عند 30% من مرضى الجراحة لوحدها مقابل 10% من مرضى العلاج الكيماوي (P<0.001). والجدول التالي يوضح مقارنة نسبة عمليات استئصال الرئة بين دراستنا والدراسات العالمية.

الجدول (45): مقارنة الدراسات حسب نسبة استئصال الرئة

الدراسة	مرضى العلاج الكيماوي	مرضى الجراحة لوحدها	P- value
Yendamuri[109]	%17.5	%6.9	<0.001
Nagai[150]	%6.5	%16	----
Evans[149]	%14.7	%5.4	<0.001
Brunelli[107]	%25.6	%11	----
Alifano[152]	%32.9	%10.5	----
Melek[88]	%17.5	%12.3	0.007
دراستنا	%40	%12.7	<0.001

ونلاحظ من الجدول أن استئصال الرئة يجرى عند مرضى مجموعة العلاج الكيماوي أكثر من مجموعة الجراحة لوحدها في معظم الدراسات وبفارق هام إحصائياً، وهذا يتوافق مع دراستنا. ولكن نسبة استئصال الرئة لدينا أكبر بكثير من الدراسات العالمية، ويعكس ذلك زيادة نسبة الحالات المتقدمة التي تم علاجها جراحياً في دراستنا وهذا ما يؤكد على أهمية التشخيص المبكّر.

10- توزع المرضى حسب سير العمل الجراحي:

عند دراسة سير العمل الجراحي والمتابعة بعد الجراحة في دراستنا نلاحظ أن العمل الجراحي تطلّب وقتاً أطول في مجموعة العلاج الكيماوي وبزمن وسطي 3.06 ساعة بانحراف معياري 0.84 ساعة، مقارنةً مع زمن العمل الجراحي في مجموعة الجراحة لوحدها والبالغ 2.72 ساعة وسطياً وبانحراف معياري 0.67 ساعة. وكان الفارق هام إحصائياً بين المجموعتين (P= 0.004). وذلك بسبب اختلاطات المعالجة الكيماوية وتأثيراتها على جسم المريض، حيث وُجِدت التصاقات شديدة بين الرئة وجدار الصدر وتطلّب تحريرها وقتاً أطول مع الاضطرار للدخول من خارج الجنب عند بعض المرضى، بالإضافة لوجود تليّف والتصاقات شديدة في سرة الرئة مما تسبب بصعوبات شديدة في تحرير عناصر السرة الرئوية وبالتالي زيادة في زمن الجراحة. ففي مجموعة العلاج الكيماوي وُجدت التصاقات شديدة بين الرئة وجدار الصدر عند 26.7% من المرضى مقابل 16.7% من مرضى الجراحة لوحدها (P=0.11)، كما وُجد تليف في المنصف والتصاقات في سرة الرئة وبين فروع الأوعية الرئوية عند 36.7% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي مقابل 11.1% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها وبفارق إحصائي هام جداً (P=0.00004). كذلك انعكست هذه الصعوبات على حدوث النزف أثناء الجراحة عند تسليخ العناصر والحاجة لنقل الدم أثناء العملية، حيث تم نقل الدم عند 33.3% من مرضى العلاج الكيماوي منهم 13.3% احتاجوا نقل أكثر من وحدة دم. بينما تم نقل دم عند 24.6% من مرضى الجراحة لوحدها منهم 8.7% احتاجوا نقل أكثر من وحدة دم ولكن هذا الفارق بين المجموعتين لم يكن هام إحصائياً (P=0.16). وهي نتائج مشابهة لدراسة Evans وزملائه الذين سجلوا نقل دم عند 17.7% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 7.9% من مرضى الجراحة لوحدها وكان هذا الفارق هام إحصائياً (P< 0.0001).

11- توزع المرضى حسب المتابعة بعد الجراحة:

كما أن صعوبات التسليخ وتحرير الالتصاقات تسبّبت بنزح مصلي أكبر وتسريب هوائي بارانشيمي أكثر عند مرضى العلاج الكيماوي مما تسبّب بزيادة في زمن بقاء مفجر الصدر بعد العملية وزمن الاستشفاء بعد العمل الجراحي. حيث

بقي مفجر الصدر لمدة 5.35 يوم وسطياً عند مرضى العلاج الكيماوي مقارنةً بـِ 4.67 يوم عند مرضى الجراحة لوحدها. ولكن الفارق لم يكن هام إحصائياً (P=0.14).

على عكس فترة الإقامة في المشفى، حيث بقي المريض في المشفى لمدة 6 أيام وسطياً في مجموعة العلاج الكيماوي مقارنةً بـِ 5 أيام وسطياً عند مرضى الجراحة المباشرة وكان هذا الفارق هام إحصائياً (P= 0.02). وبالمقارنة مع دراسة Evans وزملائه كان وسطي فترة الإقامة في المشفى بعد الجراحة 6.85 يوم عند مرضى العلاج الكيماوي مقابل 6.84 يوم عند مرضى الجراحة لوحدها بدون فارق هام إحصائياً (P= 0.055).[149] وتم تعريف فترة الإقامة المديدة في المستشفى عندما تتجاوز 14 يوم، وسُجِّلت عند 8.2% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 7.2% من مرضى الجراحة لوحدها. ولكن الفارق أيضاً لم يكن هام إحصائياً (P=0.31). وفي دراسة Melek وزملائه كانت فترة الإقامة الوسطية في المستشفى 7.8 يوم عند مرضى العلاج الكيماوي مقابل 6.8 يوم عند مرضى الجراحة لوحدها، ولكن الفارق أيضاً كان غير هام إحصائياً (P= 0.1).[88]

بعد التخريج تم إعادة القبول في المشفى عند 9 مرضى خلال فترة 10-30 يوم من التخريج، منهم 4 مرضى من مجموعة الجراحة المباشرة (3.2%) وكلهم بسبب ريح صدرية تم تدبيرها بوضع مفجر صدر. والبقية (5 مرضى) من مجموعة العلاج الكيماوي (8.3%) بأسباب متنوعة (أعراض إنتانية، بقاء جوف جنبي، ناسور قصبي جنبي، تقيح جنب). ولكن الفارق بين مجموعتي الدراسة من حيث إعادة القبول لم يكن هاماً إحصائياً (P= 0.12).

12- توزع المرضى حسب الدراسة النسيجية للعينة المستأصلة:

تم الوصول إلى استئصال كامل (R0) في دراستنا عند 80.8% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي مقابل 91.3% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها، في حين وجدت إصابة مجهرية في حواف القطع (R1) عند 11.5% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي مقابل 4.3% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها، وتم إجراء فتح استقصائي دون استئصال عند 7.7% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي مقابل 3.5% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها، وكان سبب عدم إجراء الاستئصال لديهم وجود انزراعات ورمية على الجنب و النسيج الرئوي عند 5 مرضى وبسبب

الارتشاح الشديد بعناصر المنصف الحيوية عند 3 مرضى (قوس الأبهر والرغامى والأذينة اليسرى). ولكن الفارق بين مجموعتي الدراسة بما يخصّ جذرية الاستئصال لم يكن هاماً إحصائياً (P=0.17). وتعتبر هذه النتائج ممتازة في حال المقارنة مع الدراسات العالمية، إذ تم الوصول إلى الاستئصال الكامل في دراسة Nagai وزملائه عند 65% فقط من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي وعند 77% فقط من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها، وتم إجراء فتح استقصائي عند 19% من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي مقابل 0% من مرضى مجموعة الجراحة لوحدها.[150] وفي دراسة Doddoli وزملائه تم الوصول إلى استئصال كامل عند 85.5% من المرضى وتم إجراء فتح صدر استقصائي عند 6% من المرضى.[54]

وعند دراسة النوع النسيجي في العينة المستأصَلة بعد الجراحة كان السرطان شائك الخلايا هو النوع الأكثر شيوعاً عند كلتا المجموعتين (58% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 52.3% من مرضى الجراحة لوحدها) يتلوه الورم الغدي (34% مقابل 30.4%)، وكان الفارق غير هام إحصائياً بين المجموعتين (P=0.21). وأيضاً في دراسة Melek وزملائه كان سرطان الرئة شائك الخلايا هو أكثر الأنواع شيوعاً في كلتا المجموعتين (57.2% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 45.8% من مرضى الجراحة لوحدها) يتلوه الورم الغدي (26.7% مقابل 36.2%).[88]

ولاحظنا في دراستنا توافق في النتائج بين التشريح المرضي الأولي للخزعة المأخوذة قبل الجراحة والتشريح المرضي النهائي للعينة المستأصلة بعد الجراحة عند 76% من المرضى، بينما أظهر 24% من المرضى تغير في النوع النسيجي، ومعظم هذه الحالات كان لديهم تبدل بين النوع الشائك والنوع الغدي. ويعود عدم التوافق هذا إلى كون الخزعات المأخوذة قبل الجراحة صغيرة، وقد لا يتمكن المشرّح المرضي من تحديد النوع بدقة ويكتفي بذكر "ورم رئة غير صغير الخلايا" وخصوصاً في حالات أخذ العينة أثناء الجراحة بالخزعة المجمدة حيث تعطى النتيجة إما سرطان غير صغير الخلايا أو فقط خباثة غير محددة.

13- توزع مرضى العلاج الكيماوي حسب نوعية العلاج المعطى:

بالنسبة لمجموعة العلاج الكيماوي فقد تلقّى المرضى 3-4 جرعات كيماوية في 73.2% من الحالات، وأعطيت أكثر من 4 جرعات عند 26.7% من الحالات.

لا يوجد أي إجماع – في حال عدم وجود أي سمّية تُسبب إيقاف الجرعة – حول ما إذا كان من الأفضل تحديد عدد ثابت من أشواط العلاج الكيماوي المعطاة قبل الجراحة أو أن المريض يجب أن يستمر بالمعالجة حتى الوصول إلى أفضل استجابة.

في حال اختيار عدد ثابت من الأشواط فإن القاعدة الحالية تقول أن نستخدم فترة العلاج المستخدمة لنفس النظام الدوائي المعطى في إطار العلاج المتمم بعد الجراحة، وهو عادةً أربعة أشواط. بالرغم من أن أنظمة العلاج المعتمدة على الـ Cisplatin قد تم دراستها بشكل مكثف واعتبرت هي المعيار بالعلاج إلا أنه لا يوجد أي إجماع حول الأدوية الأفضل لمشاركة الـ Cisplatin. كما لا توجد أية معطيات تظهر أن استخدام أنظمة العلاج التي تستبدل الـ Cisplatin بالـ Carboplatin لديها نتائج مشابهة من حيث الفعالية والسمية.

في دراستنا تلقى مريضان فقط (3.3%) علاجاً شعاعياً بالإضافة للعلاج الكيماوي قبل الجراحة. إن هدف العلاج الشعاعي السابق للجراحة هو تحسين نسبة البقيا الإجمالية (OS) من خلال تخفيض النكس الموضعي للورم. إن تقليل النكس الموضعي قد يكون الهدف الأساسي في حالات يكون فيها الفشل الموضعي للورم يؤثر فيها على نوعية الحياة، مثل تناذر بانكوست.

لقد أظهرت دراسة Thomas M وزملائه أن إضافة العلاج الشعاعي إلى العلاج الكيماوي لم تحسّن نسبة البقيا مقارنةً بالعلاج الكيماوي لوحده، حتى لو كانت نسبة الاستجابة النسيجية الكاملة (pCR) أعلى. هناك اقتراح بأن معدلات الاستئصال غير الكامل قد تنخفض عند بعض المرضى المُنتقين بعد العلاج الكيماوي والشعاعي بالمقارنة مع الخبرة السابقة في أورام الثلم العلوي.[153]

وعند إعادة التقييم المرحلي السريري بعد الانتهاء من العلاج الكيماوي وجدنا انخفاض في المرحلة الورمية عمّا كانت عليه وقت التشخيص عند 89.5%من المرضى، مع استقرار المرض دون تغير المرحلة الورمية عند 10.5% من المرضى.

وبالمقارنة مع دراسة Nagai وزملائه تم الحصول على استجابة للعلاج الكيماوي عند 28% من المرضى واستقرار المرض عند 41% فيما ترقى المرض عند 31% من المرضى. وسجل Doddoli وزملائه نسبة استجابة جزئية عند 50% من المرضى بعد العلاج الكيماوي.[54] وفي دراسة Alifano وزملائه حدثت استجابة سريرية للعلاج الكيماوي عند 53.4% من المرضى واستقرار المرض دون تغير المرحلة عند البقية (46.6%).[152]

14- توزع المرضى حسب التقييم المرحلي النسيجي:

عند إجراء التقييم المرحلي النسيجي لاحظنا تشابه بين مجموعتي الدراسة في نسبة المرضى في كل مرحلة مع ملاحظة استجابة نسيجية كاملة عند مريضين من مرضى مجموعة العلاج الكيماوي (3.8%)، ووصلت هذه النسبة إلى 17% من المرضى في دراسة Melek وزملائه[88] وإلى 16% في دراسة Doddoli وزملائه،[54] وتراوحت هذه النسبة بين 4% وَ 34% وفق عدة دراسات.

إن أحد أهم أسباب الاختلافات في نسبة الاستجابة النسيجية الكاملة pCR بعد المعالجة السابقة للجراحة هو تعريف ما الذي يمثّل استجابة كاملة، وقد يكون السبب الآخر هو خيار المعالجة الكيماوية أو الكيماوية الشعاعية كمعالجة سابقة للجراحة. عند تقييم النوع النسيجي للورم فقد وجدت بعض الدراسات أن نسبة الاستجابة النسيجية الكاملة pCR كانت أعلى عند مرضى الكارسينوما شائكة الخلايا SCC.[87]

كذلك فقد وجدنا في دراستنا توافق بين التقييم المرحلي السريري والنسيجي عند 38.9% من المرضى، في حين كانت المرحلة النسيجية أخفض من السريرية عند 40.7%، والباقي (20.4%) شوهد لديهم مراحل ورمية نسيجية أعلى مما كانوا عليه بالتقييم المرحلي السريري.

15- توزع المرضى حسب الاختلاطات والوفيات:

لا يزال هناك خلاف حول ما إذا كان المريض الذي يتلقى علاجاً قبل الجراحة معرّض لخطورة ووفيات أكثر كنتيجة لهذه المعالجة، في حين أنه يوجد اتفاق بأن هؤلاء المرضى يحتاجون اختيار دقيق من أجل ترشيحم لعلاجات إضافية.

لاحظنا في دراستنا حدوث تسريب هوائي مديد عند 8.3% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 4.8% من مرضى الجراحة لوحدها. كما لوحظ بقاء جوف جنبي عند 5% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 1.6% من مرضى الجراحة لوحدها. وسجل حدوث نزف بعد الجراحة عند 5% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 3.2% من مرضى الجراحة لوحدها. وبالنسبة لذات الرئة فقد كانت النسبة متساوية بين المجموعتين (1.7% مقابل 1.6%)، وحدثت حالة تقيح جنب واحدة بعد استئصال رئة في مجموعة العلاج الكيماوي. كما سجل حدوث حالتي ناسور قصبي جنبي بعد استئصال الرئة التام عند مرضى العلاج الكيماوي (3.2%) دون تسجيل أية حالة عند مرضى الجراحة لوحدها، وبفارق هام إحصائياً بين المجموعتين (P=0.039). وهو الاختلاط الوحيد الذي أظهر فارق إحصائي هام بين مجموعتي الدراسة من بين كل الاختلاطات المذكورة. وتم تدبير كل من هاتين الحالتين بشكل محافظ عبر تفجير الصدر وذلك بفضل المتابعة والتشخيص الباكر لهذا الاختلاط. وعلى العكس من ذلك فقد وجدنا أن حالات الانخماص الرئوي كانت أكثر حدوثاً عند مرضى الجراحة لوحدها (3.2% مقابل 1.7% عند مرضى العلاج الكيماوي)، وكذلك لم تسجل أية حالة اختلاط قلبي عند مرضى العلاج الكيماوي في حين سجلت حالات اختلاطات قلبية (رجفان أذيني، احتشاء عضلة قلبية، بطء نبض) عند مرضى الجراحة لوحدها بنسبة (2.4%، 0.8%، 0.8% على الترتيب). وكذلك الأمر بالنسبة لانصباب الجنب وحدوث ريح صدرية بعد التخريج وإعادة التنبيب والقصور الكلوي، كلها حدثت عند مرضى الجراحة لوحدها وبنسب متدنية دون تسجيل أية حالة عند مرضى العلاج الكيماوي ودون أن يكون لهذا الفارق أهمية إحصائية. أما بالنسبة للوفيات بعد الجراحة فقد سجلت حالة وفاة واحدة فقط في مجموعة الجراحة لوحدها وبنسبة 0.8% دون تسجيل أية حالة وفاة عند مرضى العلاج الكيماوي.

وبشكل مشابه لدراستنا سجل Milman[151] حالتي وفاة (4.7%) في مجموعة الجراحة لوحدها دون تسجيل أية حالة وفاة عند مرضى العلاج الكيماوي، وكذلك كانت اللانظميات القلبية والاختلاطات الرئوية واختلاطات المفاغرة القصبية أكثر حدوثاً عند مرضى الجراحة لوحدها، في حين حدث تسريب هوائي مديد عند 23.8% من مرضى العلاج الكيماوي مقابل 14% من مرضى الجراحة لوحدها، ولكن كل هذه الفروق بين المجموعتين لم تكن هامة إحصائياً.

في دراسة Evans وزملائه[149] ترافق العلاج الكيماوي السابق للجراحة مع نسبة أعلى لاستئصال الرئة، الاستئصال بطريقة الكم، استئصال الفصين وكذلك لحالات فتح الصدر الثاني. المرضى في مجموعة العلاج الكيماوي السابق للجراحة كانوا أكثر احتياجاً لتنظير القصبات من أجل الانخماص الرئوي (P= 0.0033) وكان لديهم نسبة أعلى من إنتانات الجروح (P= 0.0002) وأذية العصب الحنجري الراجع (P<0.0001) ونقل الدم أثناء أو بعد العمل الجراحي (P< 0.0001). وكانت نسبة الناسور القصبي الجنبي أكثر بثلاثة أضعاف (P= 0.067) ولكن لم يلاحظ أي اختلاف في نسبة ذات الرئة، تقيح الجنب، إنتان الدم، أو الاختلاطات القلبية. ولم يلاحظ أي فرق في نسبة الوفيات وفترة الإقامة في المشفى (6.8 يوم). وكانت نسبة المرضى الذين احتاجوا إقامة أطول متشابهة (7.2% و 8.2% "P= 0.3").

وبالمقارنة مع دراسة Brunelli[107] المجراة على مرضى قاعدة بيانات ESTS كانت نسبة الاختلاطات القلبية الرئوية بعد استئصال الفص أعلى في مجموعة العلاج الكيماوي بالمقارنة مع مجموعة الجراحة لوحدها (16% مقابل 14%. P<0.001). إلا أن نسبة الوفيات كانت متشابهة (1.9% مقابل 2.0%. P= 0.73) وكذلك كان حدوث الناسور القصبي الجنبي وتسريب الهواء المديد متشابه بين المجموعتين (0.5% مقابل 0.4%. P= 0.87 وَ 9.2% مقابل 9.9%. P=0.27 على الترتيب). كما كانت نسبة الاختلاطات القلبية الرئوية بعد استئصال الرئة أعلى في مجموعة العلاج الكيماوي بالمقارنة مع مجموعة الجراحة لوحدها (21% مقابل 18%. P=0.03). إلا أن نسبة الوفيات كانت أيضاً متشابهة (5.2% مقابل 5.3%. P= 0.86) وكذلك كان حدوث الناسور القصبي الجنبي متشابه بين المجموعتين (1.8% مقابل 1.4%. P= 0.44).

في دراسة Roberts وزملائه[106] لم تسجل أية حالة وفاة بين مجموعتي الدراسة. وقد قسّم الاختلاطات إلى:

- اختلاطات مهدّدة للحياة: تتطلب إما إعادة تنبيب، قلب النظم، جراحة إسعافية، أو نقل إلى العناية المشددة.
- اختلاطات كبيرة: وهي التي تطيل من فترة الاستشفاء ولكنها غير مهددة للحياة
- اختلاطات صغيرة: وهي التي تتطلب معالجة، لكنها لا تطيل فترة الإقامة في المشفى.

وقد لخص الفروق في الاختلاطات بين مجموعتي الدراسة في الجدول التالي:

الجدول (46): توزع الاختلاطات حسب Roberts

	مع علاج كيماوي	بدون علاج كيماوي	P- value
الاختلاطات المهددة للحياة	26.5%	6%	0.0036
الاختلاطات الكبيرة	47.1%	19.4%	0.0037
إعادة التنبيب	17.6%	3%	0.0039
خزع الرغامى	11.8%	0%	0.0042

وكان أكثر اختلاط مهدد للحياة للعلاج الكيماوي هو فشل الاستجابة للصادات عند مرضى ذات الرئة.[106]

وفي دراسة Doddoli وزملائه[54] تم دراسة خطورة النزف والناسور القصبي وخطورة الإنتان الرئوي. وكانت نسبة الوفيات 9% (8% لاستئصال الفص، 9% لاستئصال الرئة)، 14% لاستئصال الرئة اليمنى. وتم إعادة فتح الصدر عند 4 مرضى (3 ناسور قصبي، 1 نزف). ومن حيث النزف تم نقل الدم لنصف المرضى. حدث ذات رئة عند 20% من المرضى، وأدّت للوفاة عند 3 مرضى، وكانت أكثر حدوثاً عند المرضى المسنين. نسبة حدوث الناسور القصبي الجنبي كانت هامة 15% (23% من مرضى استئصال الرئة اليمنى) وهي أعلى منها بعد الجراحة النظامية بدون علاج كيماوي سابق للجراحة (7.4%). وحدثت هذه الحالات كلها بالرغم من إجراءات طمر الجذمور القصبي.

ونلاحظ في دراستنا قلة الاختلاطات والوفيات بعد الاستئصال الرئوي سواءً بالجراحة المباشرة أو بعد العلاج الكيماوي مما يعكس زيادة خبرة مركزنا في التعامل مع هذه الحالات بما يتوافق مع أفضل المراكز العالمية.

الخاتمة

(الاستنتاجات والتوصيات)

1) بلغت نسبة الاستجابة عند المعالَجين كيماوياً قبل الجراحة 12.9%، وهي نسبة متدنّية بالمقارنة مع النسب العالمية (64-84%) بسبب عدم توفر الأدوية المناسبة في الوقت المناسب.
2) تزيد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة من صعوبة العمل الجراحي وزمن الجراحة والحاجة لنقل الدم والمكث في المشفى، وذلك بسبب التليف الناجم عن الاستجابة للعلاج الكيماوي وما ينجم عن ذلك من صعوبة في تجريف المنصف وتحرير عناصر السرة الرئوية.
3) لم يثبت ارتفاع نسبة حدوث الاختلاطات والوفيات الباكرة بعد المعالجة الكيماوية السابقة للجراحة بالمقارنة مع الجراحة لوحدها. وهي مقاربة للنسب العالمية الأوربية والأمريكية.
4) للمعالجة الكيماوية تأثير هام على حدوث الناسور القصبي الجنبي بعد استئصال الرئة التام، وخاصة بالجهة اليمنى، ولذلك يوصى بالحذر الشديد عند اتخاذ قرار استئصال الرئة اليمنى بعد المعالجة الكيماوية. مع الأخذ بعين الاعتبار أن هذا الاختلاط قابل للشفاء بالعلاج المحافظ عند تشخيصه بشكل باكر.

المراجع

1- World Health Organization. Global Health Observatory. Geneva: World Health Organization; 2018. **who.int/gho/database/ en/.** Accessed June 21, 2018.
2- Rebecca L. Siegel; Kimberly D. Miller; Ahmedin Jemal, Cancer Statistics, 2019: **CA CANCER J CLIN** 2019;69:7–34.
3- Global Cancer Statistics 2018: **GLOBOCAN/Syrian Arab Republic**. The global cancer observatory May-2019.
4- Patricia M. de Groot, Carol C. Wu, Brett W. Carter, Reginald F. Munden. The epidemiology of lung cancer. **Transl Lung Cancer Res** 2018;7(3):220-233.
5- Corner, J Hopkinson, D Fitzsimmons, S Barclay, M Muers. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? **Thorax** 2005;60:314–319
6- Jeffrey D. Bradley; Ramaswamy Govindan. Induction and Adjuvant Therapy for Operable Non-Small Cell Lung Cancer. **Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery**, Volume 1, 3rd Edition, Churchill Livingston Elsevier 2008:781-789.
7- Lingling Du; Ramaswamy Govindan; Saiama N Waqar. Adjuvant Chemotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. **Schields' General Thoracic Surgery**, Thomas W. Schields, (et. al.) 8th edition. Wolters Kluwer 2009; chapter 98; 2532-2545.
8- Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected nonsmall-cell lung cancer**. N Eng J Med** 2004; 350:351–360.
9- Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. Role of adjuvant chemotherapy in patients with resected nonsmall-cell lung cancer: reappraisal with a meta-analysis of randomized controlled trials. **J Clin Oncol** 2004; 22:3860–3867.
10- Winton T, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected nonsmall-cell lung cancer. **N Eng J Med** 2005; 352:2589–2597.
11- Douillard J, Rosell R, Delena M, et al. ANITA: phase III adjuvant vinorelbine and cisplatin versus observation in completely resected (stage I-III) nonsmall-cell lung cancer patients: final results after 70-month median follow-up . **J Clin Oncol** 2005; 23 (Suppl):16s; abstract 7013.
12- Frei E III. Clinical cancer research: an embattled species. **Cancer** 1982; 50:1979–1992.
13- Jafri & Mills: Neoadjuvant chemotherapy in lung cancer. 10.2217/THY.10.82 © 2011 **Future Medicine Ltd Therapy** (2011) 8(1), 23–31.
14- Sarah Burdett. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. Published online February 25, 2014 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
15- Berghmans T, Paesmans M, Meert AP, et al. Survival improvement in resectable nonsmall-cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature**. Lung Cancer** 2005; 49:13–23.
16- Robinson L, Ruckdeschel J, Wagner H, et al. Treatment of nonsmall cell lung cancer-stage IIIA. ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). **Chest** 2007; 132:243S–265S.

17- Cancer Research UK. Available at: http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/lungcancer/.
18- Johnson DH, Rusch VW, Turrisi T. Scalpels, beams, drugs and dreams: challenges of stage IIIA-N2 nonsmall-cell lung cancer. **J Natl Cancer Inst** 2007; 99:415–418.
19- Van Meerbeeck JP, Surmont V. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments**. Lung Cancer** 2009; 65:257–267.
20- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2007;32:1—8.
21- Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. **N Engl J Med** 1985;312:1604—8.
22- Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P, International Association for the Study of Lung Cancer Staging C. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. **Lung Cancer**. 2005;49:25-33.
23- Roth JA, Atkinson EN, Fossella F et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. **Lung Cancer** 21(1), 1–6 (1998).
24- Rosell R, Gomez-Codina J, Camps C et al. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. **N. Engl. J. Med**. 330(3), 153–158 (1994).
25- Detterbeck F. What to do with 'surprise' N2?: intraoperative management of patients with non-small-cell lung cancer**. J. Thorac. Oncol**. 3(3), 289–302 (2008).
26- Suzuki K, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Takahashi K, Nishiwaki Y. The prognosis of surgically resected N2 non-small-cell lung cancer: the importance of clinical N status. **J. Thorac. Cardiovasc. Surg.** 118(1), 145–153 (1999).
27- Regnard JF, Magdeleinat P, Azoulay D et al. Results of resection for bronchogenic carcinoma with mediastinal lymph node metastases in selected patients. **Eur. J. Cardiothorac. Surg.** 5(11), 583–586 (1991).
28- Kiser A, Detterbeck FC. General aspects of surgical treatment. In: Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: an Evidence Based Guide. Detterbeck F, Rivera MP, Socinski MA, Rosenman JG (Eds). **WB Saunders, PA, USA**, 133–147 (2001).
29- Dales RE, Belanger R, Shamji FM, Leech J, Crepeau A, Sachs HJ. Quality-of-life following thoracotomy for lung cancer. **J. Clin. Epidemiol**. 47(12), 1443–1449 (1994).
30- Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. **J. Natl Cancer Inst.** 99(6), 442–450 (2007).
31- Albain KS, Swann RS, Rusch VW et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a Phase III randomized controlled trial. **Lancet** 374(9687), 379–386 (2009).
32- Cerfolio RJ, Maniscalco L, Bryant AS. The treatment of patients with stage IIIA non-small-cell lung cancer from N2 disease: who returns to the surgical arena and who survives. **Ann. Thorac. Surg**. 86(3), 912–920 (2008).
33- Decaluwe H, De Leyn P, Vansteenkiste J et al. Surgical multimodality treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. **Eur. J. Cardiothorac. Surg**. 36(3), 433–439 (2009).

34- Asamura H, Chansky K, Crowley J et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer**. J. Thorac. Oncol.** 10(12), 1675–1684 (2015).
35- Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. **J. Thorac. Oncol**. 4(7), 792–801 (2009).
36- National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer (Version 5.2019). Accessed July 1, 2019. Available online: **https://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/PDF/nscl.pdf.**
37- Brandt WS, Yan W, Zhou J, et al. Outcomes after neoadjuvant or adjuvant chemotherapy for cT2-4N0-1 non-small cell lung cancer: A propensity-matched analysis. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2019;157:743-753.e3.
38- Felip E, Rosell R, Maestre JA, et al. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage nonsmall-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2010;28:3138-45.
39- Lim E, Harris G, Patel A, et al. Preoperative versus postoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: systematic review and indirect comparison meta-analysis of randomized trials. **J Thorac Oncol** 2009;4:1380-8.
40- De Perrot M, Licker M, Robert J, et al. Incidence, risk factors and management of bronchopleural fistulae after pneumonectomy. **Scand J Thorac Cardiovasc Surg** 1999;33:171– 4.
41- Wada H, Nakamura T, Nakamoto K. Thirty day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1998;115:70 –5.
42- Wahi R, McMurtrey MJ, DeCaro LF, et al. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy. **Ann Thorac Surg** 1989;48:33–7.
43- Swartz DE, Lachpapelle K, Sampalis J, et al. Perioperative mortality after pneumonectomy: analysis of risk factors and review of the literature. **Can J Surg** 1997;40:437– 44.
44- Bernard A, Deschamps C, Allen MS, et al. Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2001;121:1076 – 82.
45- Nagasaki F, Flehinger BJ, Martini N. Complications of surgery in the treatment of carcinoma of the lung**. Chest** 1982;1:25–9.
46- Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty day operative mortality for surgical resection in lung cancer**. J Thorac Cardiovasc Surg** 1983;86:654 – 8.
47- Kohman LJ, Meyer JA, Ikins PM, et al. Random versus predictable risks of mortality after thoracotomy for lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1986;91:551– 4.
48- Roxburgh JC, Thompswon J, Goldstraw P. Hospital mortality and long- term survival after pulmonary resection in the elderly**. Ann Thorac Surg** 1991;51:800 –3.
49- Alexiou C, Beggs D, Rogers M, et al. Pneumonectomy for non-small cell lung cancer: predictors of operative mortality and survival. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery** 2001;20:476 – 80.
50- Harpole DH, deCamp MM, Daley J, et al. Prognoistic models of thirty-day mortality and morbidity after major pulmonary resection. **J Thorac Cardiovasc Surg** 1999;117:969 –79.
51- Au J, el-Oakley R, Cameron EW. Pneumonectomy for bronchogenic carcinoma in the elderly. **Eur J Cardiothorac Surg** 1994;8:247–50.

52- Robinson LA, Ruckdeschel JC, Wagner H, Stevens CW. Treatment of nonsmall cell lung cancer stage IIIA. **Chest** 2007;132:243—65.
53- Martin J, Ginsberg RJ, Abolhoda A, et al. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy. **Ann Thorac Surg** 2001;72:1149–54.
54- Doddoli C, Barlesi F, Trousse D, et al. One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for nonsmall cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2005;130:416–25.
55- Meyerson S. Induction therapy for stage IIIA (N2) lung cancer. In: Ferguson M, ed. **Difficult decisions in thoracic surgery**. New York, NY: Springer; 2007:88–93.
56- Leo F, Solli P, Veronesi G, et al. Does chemotherapy increase the risk of respiratory complications after pneumonectomy? **J Thorac Cardiovasc Surg** 2006;132:519–23.
57- Stamatis G, Djuric D, Eberhardt W, et al. Postoperative morbidity and mortality after induction chemoradiotherapy for locally advanced lung cancer: an analysis of 350 operated patients**. Eur J Cardiothorac Surg** 2002;22:292–7.
58- Darling GE, Abdurahman A, Yi QL, et al. Risk of a right pneumonectomy: role of bronchopleural fistula. **Ann Thorac Surg** 2005;79:433–7.
59- Chi-Fu Jeffrey Yang, Shivani A. Shah, et al. Right-Sided Versus Left-Sided Pneumonectomy After Induction Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. **Ann Thorac Surg** 2019.
60- Schrevens L, Lorent N, Dooms C, Vansteenkiste J. The role of PET scan in diagnosis, staging, and management of non-small cell lung cancer. **Oncologist** 2004;9:633–43.
61- Pieterman RM, Van Putten JW, Meuzelaar JJ, Mooyaart EL, Vaalburg W, Koeter GH, et al. Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. **N Engl J Med** 2000;343:254–61.
62- Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, McKenzie AF, Matthews JP, et al. 18F-FDG-PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. **J Nucl Med** 2001;42:1596–604.
63- Hoekstra CJ, Stroobants SG, Hoekstra OS, Vansteenkiste J, Biesma B, Schramel FJ, et al. The value of [18F]fluoro-2-deoxyD-glucose positron emission tomography in the selection of patients with stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer for combined modality treatment. **Lung Cancer** 2003;39:151–7.
64- Eschmann SM, Friedel G, Paulsen F, Budach W, Harer-Mouline C, Dohmen BM, et al. FDG-PET for staging in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) scheduled for neoadjuvant radio-chemotherapy. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** 2002;29:804–8.
65- Schmucking M, Baum RP, Griesinger F, Presselt N, Bonnet R, Przetak C, et al. Molecular whole-body cancer staging using positron emission tomography: consequences for therapeutic management and metabolic radiation treatment planning. **Recent Results Cancer Res** 2003;162:195–202.
66- Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi M, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. **J Nucl Med** 2002;43:39–45.
67- Higashi K, Ueda Y, Yagishita M, Arisaka Y, Sakurai A, Oguchi M, et al. FDG-PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer. **J Nucl Med** 2000;41:85–92.

68- Jeong HJ, Min JJ, Park JM, Chung JK, Kim BT, Jeong JM, et al. Determination of the prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. **Nucl Med Commun** 2002;23:865–70.
69- Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallires E, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. **Clin Cancer Res** 2000;6:3837–44.
70- Higashi K, Ueda Y, Ayabe K, Sakurai A, Seki H, Nambu Y, et al. FDG-PET in the evaluation of the aggressiveness of pulmonary adenocarcinoma: correlation with histopathologic features. **Nucl Med Commun** 2000;21:707–14.
71- Port JL, Kent MS, Korst RJ, Keresztes R, Levin MA, Altorki NK. Positron emission tomography scanning poorly predicts response to preoperative chemotherapy in non-small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg** 2004;77:254–9.
72- Pottgen C, Levegrun S, Theegarten D, Marnitz S, Grehl S, Pink R, et al. Value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography/computed tomography in non-small-cell lung cancer for prediction of pathologic response and times to relapse after neoadjuvant chemoradiotherapy. **Clin Cancer Res** 2006;12: 97–106.
73- Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg** 2004;78:1903–9.
74- Hoekstra CJ, Stroobants SG, Smit EF, Vansteenkiste J, van Tinteren H, Postmus PE, et al. Prognostic relevance of response evaluation using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2005;23:8362–70.
75- Hellwig D, Graeter TP, Ukena D, Georg T, Kirsch CM, Schafers HJ. Value of F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography after induction therapy of locally advanced bronchogenic carcinoma. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2004;128:892–9.
76- Susanne Martina Eschmann & Godehard Friedel et. al. 18F-FDG PET for assessment of therapy response and preoperative re-evaluation after neoadjuvant radio-chemotherapy in stage III non-small cell lung cancer. **Eur J Nucl Med Mol Imaging** (2007) 34:463–471.
77- Ruy JS, Choi N, Fischman AJ, Lynch TJ, Mathisen DJ. FDG-PET in staging and restaging non-small cell lung cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy: correlation with histopathology. **Lung Cancer** 2002;35:179–87.
78- Goldstraw P. IASLC Staging Handbook in Thoracic Oncology. 1st edn. Orange Park, FL: **EditorialRx Press**, 2009.
79- Song WA, Zhou NK, Wang W, Chu XY, Liang CY, Tian XD et al. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials. **J Thorac Oncol** 2010;5:510–16.
80- De Pauw R, van Meerbeeck JP. Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of nonsmall-cell lung cancer. **Curr Opin Oncol** 2007;19:92–7.
81- Cerfolio RJ, Bryant AS, Winokur TS, Ohja B, Bartolucci AA. Repeat FDG-PET after neoadjuvant therapy is a predictor of pathologic response in patients with non-small cell lung cancer. **Ann Thorac Surg** 2004;78:1903–9.
82- Mouillet G, Monnet E, Milleron B, Puyraveau M, Quoix E, David P et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell

lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. **J Thorac Oncol** 2012;7:841–9.

83- Chen AM, Jahan TM, Jablons DM, Garcia J, Larson DA. Risk of cerebral metastases and neurological death after pathological complete response to neoadjuvant therapy for locally advanced non-small cell lung cancer: clinical implications for the subsequent management of the brain. **Cancer** 2007;109:1668–75.

84- Coroller TP, Agrawal V, Narayan V, Hou Y, Grossmann P, Lee SW et al. Radiomic phenotype features predict pathological response in nonsmall cell lung cancer. **Radiother Oncol** 2016;119:480–6.

85- Depierre A, Milleron B, Moro SD, Chevret S, Quoix E, Lebeau B et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. **J Clin Oncol** 2002;20:247–53.

86- Betticher DC, Hsu Schmitz SF, Totsch M, Hansen E, Joss C, von Briel C et al. Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study. **Br J Cancer** 2006;94:1099–106.

87- Hidenao Kayawake et. al. Non-small cell lung cancer with pathological complete response: predictive factors and surgical outcomes. **General Thoracic and Cardiovascular Surgery**. 2019. doi.org/10.1007/s11748-019-01076-9).

88- Hu¨seyin Melek et. al. Pathological complete response after neoadjuvant/induction treatment: where is its place in the lung cancer staging system? **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery** 0 (2019) 1–8

89- Marulli G, Verderi E, Zuin A, Schiavon M, Battistella L, Perissinotto E, et al. Outcomes and prognostic factors of non-smallcell lung cancer with lymph node involvement treated with induction treatment and surgical resection. **Interact Cardiovasc Thorac Surg**. 2014;19:256–62.

90- Horning SJ, Adhikari A, Rizk N, Hoppe RT, Olshen RA. Effect of treatment for Hodgkin's disease on pulmonary function. Results of a prospective study. **J Clin Oncol** 1994; 12:297–305.

91- Castro M, Veeder MH, Mailliard JA, Tazelaar HD, Jett JR. A prospective study of pulmonary function in patients receiving mitomycin. **Chest** 1996;109:939–44.

92- Maas KW, van der Lee I, Bolt K, Zanen P, Lammers JW, Schramel FM. Lung function changes and pulmonary complications in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with gemcitabine/cisplatin as part of combined modality treatment. **Lung Cancer** 2003;41:345–51.

93- Bhalla KS, Wilczynski SW, Abushamaa AM, et al.Pulmonary toxicity of induction chemotherapy prior to standard or high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support. **Am J Respir Crit Care Med** 2000;161:17–25.

94- McDonald S, Rubin P, Phillips TL, et al. Injury to the lung from cancer therapy: clinical syndromes, measurable endpoints, and potential scoring systems. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 31:1187-1203.

95- Cooper JA [r, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease: part 1. Cytotoxic drugs. **Am Rev Respir Dis** 1986; 133:321-340.

96- Francesco Leo. Structural lung damage after chemotherapy Fact or fiction? **Lung Cancer** 67 (2010) 306–310.

97- Endo S, Sato Y, Hasegawa T, Tetsuka K, Otani S, Saito N, et al. Preoperative chemotherapy increases cytokine production after lung cancer surgery. **Eur J Cardiothorac Surg** 2004;26:787–91.
98- Rivera MP, Detterbeck FC, Socinski MA, et al. Impact of preoperative chemotherapy on pulmonary function tests in resectable early-stage non-small cell lung cancer. **Chest** 2009;135:1588–95.
99- Robert J. Cerfolio. Changes in Pulmonary Function Tests After Neoadjuvant Therapy Predict Postoperative Complications. **Ann Thorac Surg**. 2009;88:930–6.
100- Leo F, Solli P, Spaggiari L, et al. Respiratory function changes after chemotherapy: an additional risk for postoperative respiratory complications? **Ann Thorac Surg** 2004;77:260–5.
101- Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, Kim AW, Michaud GC, Balekian AA et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. **Chest** 2013;143(5 Suppl): e314S–40S.
102- European Society of Medical Oncology guidelines **(https://www.esmo.org/Guidelines/Lung-and-Chest-Tumours).**
103- Kim AW, Boffa DJ, Wang Z, Detterbeck FC. An analysis, systematic review, and meta-analysis of the perioperative mortality after neoadjuvant therapy and pneumonectomy for non-small cell lung cancer. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2012;143:55–63.
104- Thomas M, Ru¨be C, Hoffknecht P, Macha HN, Freitag L, Linder A et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. **Lancet Oncol** 2008;9:636–48.
105- Krasna MJ. COUNTERPOINT: pneumonectomy after chemoradiation: the risks of trimodality therapy. **J Thorac Cardiovasc Surg** 2009;138: 295–9.
106- Roberts JR, Eustis C, Devore R, Carbone D, Choy H, Johnson D. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung carcinoma. **Ann Thorac Surg** 2001;72:885–8.
107- Alessandro Brunelli. Morbidity and mortality of lobectomy or pneumonectomy after neoadjuvant treatment: an analysis from the ESTS database. **European Journal of Cardio-Thoracic Surgery** 0 (2019) 1–7.
108- Boffa D, Fernandez FG, Kim S, Kosinski A, Onaitis MW, Cowper P et al. Surgically managed clinical stage IIIA—clinical N2 lung cancer in the Society of Thoracic Surgeons database. **Ann Thorac Surg** 2017;104: 395–403.
109- Yendamuri S, Groman A, Miller A, Demmy T, Hennon M, Dexter E et al. Risk and benefit of neoadjuvant therapy among patients undergoing resection for non-small-cell lung cancer. **Eur J Cardiothorac Surg** 2018;53: 656–63.
110- Seder CW, Salati M, Kozower BD, Wright CD, Falcoz PE, Brunelli A et al. Variation in pulmonary resection practices between the Society of Thoracic Surgeons and the European Society of Thoracic Surgeons general thoracic surgery databases. **Ann Thorac Surg** 2016;101: 2077–84.
111- Pforr A, Page` s PB, Baste JM, Thomas P, Falcoz PE, Lepimpec Barthes F et al. A Predictive score for bronchopleural fistula established using the French database Epithor. **Ann Thorac Surg** 2016;101:287–93.

112-Deschamps C, Bernard A, Nichols FC 3rd, Allen MS, Miller DL, Trastek VF et al. Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence. **Ann Thorac Surg** 2001;72:243–7.

113-Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [Cited 5 Nov 18.] Available from URL: https://gco.iarc.fr/today.

114-Nizar Abbas; Issam Alkhayer. The Epidemiology of Lung Cancer (16 Years' Experience of Alassad University Hospital in Damascus). **Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies – Health Sciences Series** Vol. (35) No. (2) 2013.

115-Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? **JAMA**. 2000;283:2975-2978.

116-Jeon J, Holford TR, Levy DT, et al. Smoking and lung cancer mortality in the United States from 2015 to 2065: a comparative modeling approach [published online ahead of print October 9, 2018]. **Ann Intern Med. https://doi. org/10.7326/M18-1250.**

117-Danny, R. Youlden; Susanna, M. Cramb; Peter, D. Richard: **lung cancer: epidemiology and carcinogenesis. General thoracic surgery**, Vol 2, 7th edition, Lippincott Williams&Wilkins 2009: 1281-1298.

118-Noriyoshi Sawabata; Etsou Miyaoka; et al. Japanese Lung Cancer Registry Study of 11663 Surgical Cases 2004. **Journal of thoracic oncology**, volume 6, Number 7, July 2011:1229-1235.

119-Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. **Ann Oncol** 2017;28:1117-23.

120-Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. **Adv Exp Med Biol** 2016;893:1-19.

121-Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. **AJR Am J Roentgenol** 2011;196:287-95.

122-Patel JD. Lung cancer in women**. J Clin Oncol** 2005;23:3212-8.

123-Planchard D, Loriot Y, Goubar A, et al. Differential expression of biomarkers in men and women. **Semin Oncol** 2009;36:553-65.

124-North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what is new? **Semin Thorac Cardiovasc Surg** 2013;25:87-94.

125-Yi-Long Wu; Qing Zhau. Lung Cancer Management in the Asia-Pacific Region: What is the difference Compared with the United States and Europe? Results of the Asia Pacific Lung Cancer Conference. **Journal of Thoracic Oncology**, Volume 2, Number 6, June 2007:574-576.

126-Pelosof L, Ahn C, Gao A, et al. Proportion of NeverSmoker Non-Small Cell Lung Cancer Patients at Three Diverse Institutions. **J Natl Cancer Inst** 2017;109(7).

127-Okazaki I, Ishikawa S, Ando W, et al. Lung Adenocarcinoma in Never Smokers: Problems of Primary Prevention from Aspects of Susceptible Genes and Carcinogens. **Anticancer Res** 2016;36:6207-24.

128-Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. **J Clin Oncol** 2007;25:472-8.

129-Coté ML, Kardia SL, Wenzlaff AS, et al. Risk of lung cancer among white and black relatives of individuals with early-onset lung cancer. **JAMA** 2005;293:3036-42.

130-Schwartz AG, Ruckdeschel JC. Familial lung cancer: genetic susceptibility and relationship to chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med** 2006;173:16-22.

131-Jong-Myon Bae. Necessity of Epigenetic Epidemiology Studies on the Carcinogenesis of Lung Cancer in Never Smokers: **J Prev Med Public Health** 2018;51:263-264

132-Arnold BN, Thomas DC, Rosen JE, et al. Lung Cancer in the Very Young: Treatment and Survival in the National Cancer Data Base. **J Thorac Oncol** 2016;11:1121-31.

133-David E. Midthun; James R. Jett; et al. Overview of the Risk Factors, Pathology and Clinical Manifestations of Lung Cancer. **Uptodate 2012**.

134-Mark W. Onaitis; Thomas A. Damico. Diagnosis and Staging of Lung Cancer. **Pearson's Thoracic & Esophageal Surgery**, Volume 1, 3rd Edition, Churchill Livingston Elsevier 2008:751-763.

135-MALIN LO ¨ VGREN; et al. Time spans from first symptom to treatment in patients with lung cancer-The influence of symptoms and demographic characteristics. **Acta Oncologica**, 2008; 47: 397405.

136-Hillerdal G. Recommendations from the Swedish Lung Cancer Study Group: Shorter waiting times are demanded for quality in diagnostic work-ups for lung care. **Swed Med J** 1999; / 96: / 4691.

137-Travis WB. Brambilla E; Muller-Hermilink HK; et al. Pathology & Genetics: Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.**Lyon: IARC**; 2004.

138-Thomas W Shields. Pathology of Carcinoma of the Lung, **General Thoracic Surgery**, Vol2, 7th Edition, Lippincott Williams& Wilkins 2009: 1311-1337.

139-Richard Wender; et al. American Cancer Society Lung Cancer Screening Guidelines. **CA CANCER J CLIN** 2013;63:106–117.

140-Christoph Pottgen, Thomas Gauler, Alexander Bellendorf. Standardized Uptake Decrease on [18F]-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography After Neoadjuvant Chemotherapy Is a Prognostic Classifier for Long-Term Outcome After Multimodality Treatment: Secondary Analysis of a Randomized Trial for Resectable Stage IIIA/B Non–Small-Cell Lung Cancer. **journal of clinical oncology**. volume 34 • number 21 • july 20, 2016.

141-XUE-FEI HU , LIANG DUAN , GE-NING JIANG, CHANG CHEN and KE FEI. Surgery following neoadjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer patients with unexpected persistent pathological N2 disease. **MOLECULAR AND CLINICAL ONCOLOGY** 4: 261-267, 2016.

142-Pless M, Stupp R, Ris HB, et al; Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: A phase 3 randomised trial. **Lancet** 386:1049- 1056, 2015.

143-Xiaoliang Zhao, Yanjun Su, Jian You, Liqun Gong. Combining antiangiogenic therapy with neoadjuvant chemotherapy increases treatment efficacy in stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer without increasing adverse effects. **Oncotarget**, Vol. 7, No. 38. August 23, 2016.

144-Laura Bonanno, Giulia Zago, Giuseppe Marulli. Radiological response and survival in locally advanced non-small-cell lung cancer patients treated with three-drug induction

chemotherapy followed by radical local treatment. **OncoTargets and Therapy** 2016:9 3671–3681.

145-Jun Zhu, Hai-ping Zhang, Sen Jiang and Jian Ni. Neoadjuvant chemotherapy by bronchial arterial infusion in patients with unresectable stage III squamous cell lung cancer. **Ther Adv Respir Dis** 2017, Vol. 11(8) 301–309.

146-SEER stat fact sheets: lung and bronchus http://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb. html.

147-Tevfik Özlü; Yılmaz Bülbül; Funda Öztuna; Gamze Çan. Time Course from First Symptom to the Treatment of Lung Cancer in the Eastern Black Sea Region of Turkey. **Med Princ Pract** 2004;13:211–214.

148-Alessandro Brunelli; Dirk Van Raemdonck; et al. Lung resection for primary lung cancer: Types of procedures (total 81533). **Database Annual report** 2019:39.

149-Nathaniel R. Evans; et al. The Impact of Induction Therapy on Morbidity and Operative Mortality after Resection of Primary Lung Cancer. **J thorac cardiovasc surg** 2010; 139:991-6.

150-Kanji Nagai; et al. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non–small cell lung cancer (JCOG 9209). **J Thorac Cardiovasc Surg** 2003;125:254-60.

151-Steven Milman; et al. The Incidence of Perioperative Anastomotic Complications After Sleeve Lobectomy Is Not Increased After Neoadjuvant Chemoradiotherapy. (**Ann Thorac Surg** 2009;88:945–51).

152-Marco Alifano; et al. Pneumonectomy After Chemotherapy: Morbidity, Mortality, and Long-Term Outcome. (**Ann Thorac Surg** 2008;85:1866–73).

153-Thomas M. Rube C. Hoffknecht P. et al. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non–small-cell lung cancer. **Lancet Oncol**. 2008; 9: 636-648.

الملحق 1

استمارة البحث العلمي

تأثير المعالجة الكيميائية قبل الجراحة على سير العمل الجراحي وعلى حدوث الاختلاطات والوفيات الباكرة عند مرضى سرطان الرئة

أولاً: المعلومات الشخصية:

اسم المريض: **الجنس: ذكر أنثى** **العمر:** **المهنة:**

السكن: **الهاتف:**

تاريخ الدخول: **تاريخ الخروج:** **رقم الإضبارة:**

التدخين: نعم لا مدخن سابق كمية التدخين: .... باكيت في السنة.

الكحول: نعم لا بالمناسبات

ثانياً: السوابق المرضية:

COPD **تدرّن سكري أمراض قلبية ارتفاع توتر شرياني آفات كلوية أخرى**

ثالثاً: الأعراض والعلامات السريرية:

1- **أعراض صدرية: سعال نفث دم ألم صدري زلة تنفسية**
2- **أعراض غزو موضعي: بحة صوت هورنر انضغاط أجوف علوي اندحاق حجاب**
3- **أعراض عامة: نقص وزن نقص شهية وهن عام**
4- **أعراض نقائل بعيدة**
5- **لا عرضي (مشخص صدفة)**
6- **بداية ظهور الأعراض منذ ..... شهر**

رابعاً: الدراسة الشعاعية:

1- **صورة الصدر البسيطة و الطبقي المحوري:**

كثافة سرية كثافة محيطية عقيدة رئوية مفردة انصباب جنب ضخامات عقدية منصفية
ضخامات عقدية سرية غزو موضعي نقائل بعيدة

2- MRI**الدماغ**
3- **ومضان عظام:**
4- PET scan:

خامساً: الدراسة الوظيفية:

1- **وظائف الرئة:** FEV1 ..... FVC.....

2- **غازات الدم الشرياني:** .... PaO2 ..... PaCO2..... PH ..... SaO2 .....HCO3

3- **الدراسة القلبية: - تخطيط قلب:**

- إيكو قلب:

- قثطرة قلبية:

سادساً: دراسة التنظير والخزعات:

نتيجة التنظير القصبي:

طريقة الحصول على الخزعة:

عبر تنظير القصبات عبر جدار الصدر عبر تنظير المنصف

خزعة مفتوحة عبر تنظير الجنب طريقة أخرى.

النوع النسيجي للورم: شائكة الخلايا غدية أخرى:

سابعاً: التقييم المرحلي Staging قبل الجراحة:

- IA - IB -IIA -IIB -IIIA -IIIB -IIIC -IV

الورم (T):

العقد اللمفية (N): لايوجد سرية منصفية الجهة المقابلة خارج الصدر

نقائل بعيدة: لا يوجد عظام دماغ رئة كبد كظر جنب أماكن أخرى .....

ثامناً:التقييم بعد العلاج الكيماوي:

1- التقييم المرحلي الجديد:

- IA - IB -IIA -IIB -IIIA -IIIB -IV

2- تراجع المرحلة (N): جزئي تام - دون تغيير زيادة الحجم

3- الاستجابة للعلاج الكيماوي (T): تامة جزئية استقرار المرض تفاقم الحالة.

4 - زمن التأخير من بداية العلاج الكيماوي وحتى وقت الجراحة

تاسعاً: الموجودات الجراحية:

زمن العمل الجراحي: ..... ساعة

حجم الاستئصال: قطعة جزئي فص فصين رئة Sleeve

فتح استقصائي(بسبب:.....) استئصال موسع (جدار صدر ، تامور، .....)

الحاجة لنقل الدم أثناء الجراحة: نعم (عدد الوحدات:.....) لا

الاختلاطات أثناء الجراحة: .....

عاشراً:التقييم بعد الجراحة:

1- **فترة الإقامة في العناية المشددة: مراقبة فقط مع تنبيب ومنفسة**
2- **زمن بقاء المفجر:**
3- **الخروج من المشفى مع مفجر جوال:**
4- **زمن الإقامة في المستشفى:**
5- **إعادة القبول خلال الشهر الأول.**
6- **جذرية الاستئصال:** -R2 -R1 -R0
7- **التقييم المرحلي النهائي** pTNM:

- IA - IB -IIA -IIB -IIIA -IIIB -IV

8- **التشريح المرضي النهائي:**

حادي عشراً: الاختلاطات الباكرة بعد الجراحة:

اختلاط رئوي

- **نزف وتعويض الدم**
- **تسريب مديد > 5 أيام**
- **انخماص رئوي احتاج تنظير قصبات مرن**
- **ذات رئة**
- **ARDS**
- **ناسور قصبي جنبي**
- **صمة رئوية**
- **جوف جنبي متبقي**
- **إعادة تنبيب**
- **خزع رغامى**
- **اختلاطات أخرى**
- **اختلاطات إنتانية (تقيح جنب، إنتان جرح،.....)**
- **فتح صدر ثاني بسبب نزف أو غيره**

قلبي وعائي

- **عدم انتظام أذيني احتاج علاجاً دوائياً**
- **عدم انتظام بطيني احتاج علاجاً دوائياً**
- **احتشاء عضلة قلبية**
- **خثار وريدي عميق**
- **اختلاطات قلبية وعائة أخرى**

اختلاطات متفرقة:

- **قصور كلوي حديث تطلب علاجاً أو ارتفاع أرقام الكرياتينين > ضعفين قبل الجراحة**
- **انصباب جنب كيلوسي عولج بشكل محافظ.**
- **انصباب كيلوسي تطلب فتح صدر**
- **اختلاطات أخرى احتاجت إعادة الجراحة أو تخدير عام.**

ثاني عشراً: الوفيات بعد الجراحة:

ضمن المشفى خلال شهر من الجراحة سبب الوفاة:

الملحق 2

قائمة الاختصارات

ACCP	American College of Chest Physicians
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BOOP	Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia
BPF	BronchoPleural Fistula
Cis	Carcinoma in situ
CR	Complete Response
CT	Computerized Tomography
DFS	Disease Free Survival
DLCO	Diffusing Capacity for Carbon Monoxide
DNA	DeoxyriboNucleic Acid
EBUS	Endobronchial Ultrasound
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ELM4-ALK	Echinoderm Microtubule-Associated Protein-Like4-Anaplastic
EORTC	Lymphoma Kinase
ESTS	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EUS	European Society of Thoracic Surgeons
FDG-PET	Endoscopic Ultrasound
FEV1	FluoroDeoxyGlucose -Positron Emission Tomography
FVC	Forced Expiratory Volume in The First Second
NATCH	Forced Vital Capacity
NCCN	International Association for the Study of Lung Cancer
NCDB	Neo-adjuvant Versus Adjuvant Taxol/Carbo Hope
NSCLC	National Comprehensive Cancer Network
OS	National Cancer Database
PaCO2	Non-Small-Cell Lung Carcinoma
PaO2	Overall Survival
pCR	Partial Pressure of Carbon Dioxide
PD	Partial Pressure of Oxygen
PET	Pathological Complete Response
PH	Progressive Disease
ppoFEV1	Positron Emission Tomography
PR	Potential of Hydrogen
SaO2	Predicted Postoperative Forced Expiratory Volume in The First Second
SCC	Partial Response
SUV	Arterial Oxygen Saturation
TNM	Squamous Cell Carcinoma
VATS	Standardized Uptake Value
WHO	Tumor, Nodes, Metastases
	Video-Assisted Thoracoscopic Surgery
	World Health Organization

Abstract

Background: Lung cancer is the most common cancer in term of incidence and is the leading cause of cancer mortality worldwide, due to late diagnosis and the development of distant metastases. Chemotherapy plays an important role in patient management, whether given before or after surgery. Despite all the proven advantages of preoperative chemotherapy in improving survival and better tolerance than adjuvant chemotherapy, there are few studies on the disadvantages of this approach in terms of increased rate of complications and mortality after surgery. The best results were obtained in patients with complete pathological response and in patients with nodal downstage.

Objectives: The study aims to compare the results of surgery after chemotherapy with the results of surgery alone in patients with non-small cell lung cancer, in order to know the effect of chemotherapy on the operation process and on the occurrence of early complications and mortality after surgery.

Methods: This is a prospective cohort study that included all patients with primary non-small-cell lung cancer referred to the Thoracic Surgery Department at Al-Assad University Hospital during the period between the beginning of 2017 and the end of 2020. The patients undergoing surgery for recovery were divided into two groups: 1- 58 patients who received chemotherapy and then underwent surgery, 2- 126 patients who underwent surgery directly without previous chemotherapy.

Results: The study included 864 patients with primary lung cancer of all stages, of whom only 21.9% were in stages (I, II, and IIIa). The two study groups were similar in terms of age, gender and smoking habit. More than 80% of the patients were males, the median age was 58 years, and 78% of patients were smokers. The tumor was centrally located in 76.7% of patients in the chemotherapy group, compared to 44.4% of patients in the surgery group alone. The order of operations in terms of frequency was in the chemotherapy group (pneumonectomy 41.7%, lobectomy 36.7%and bilobectomy 13.3%), while in the surgery alone group the order was (lobectomy 56.3%, bilobectomy 22.2% and pneumonectomy 12.7%). Adhesions and severe fibrosis between hilar elements were found in 36.7% of chemotherapy patients compared to 11.1% of patients with surgery alone (P<0.001). On average, the surgery took 3.06 hours for chemotherapy patients versus 2.71 hours (P=0.004). On average, the surgery took 3.06 hours for chemotherapy patients versus 2.71 hours (P=0.004). The chest tube remains more in the chemotherapy group (5.35 days versus 4.67 days, P=0.14), and also the length of stay after surgery (6.25 days versus 5 days, P=0.02). Blood was transfused during surgery in 33.3% of chemotherapy patients compared to 24.6% of patients with surgery alone (P = 0.16). And readmission to the hospital was 8.3% of chemotherapy patients compared to 3.2% of patients with surgery alone. Complete resection (R0) was reached in 80.8% of chemotherapy patients and 91.3% of patients with surgery alone. Final histopathological findings and pathological stage were similar between the two groups. Early postoperative complications occurred in less than 20% of patients and the two groups were similar in terms of the proportion of complications as a whole. In

detail, the proportion of prolonged air infusion, bronchopleural fistula, hemorrhage and pyothorax were more in the chemotherapy group, but atelectasis and cardiac complications were more in patients with surgery alone. One death was recorded during the hospital stay or within 30 days of surgery, and it was in the surgery alone group. **Conclusion**: The response rate for those treated with chemotherapy before surgery was 12.9%.which is low compared to the international rates because prober medications are not available at the right time. Preoperative chemotherapy increases the difficulty of the operation, the time of surgery, the need for blood transfusions and the length of stay at the hospital. This is due to fibrosis caused by response to chemotherapy and the resulting difficulty in dissection of the pleura and mediastinum. An increased incidence of early complications and mortality has not been demonstrated after neoadjuvant chemotherapy compared to surgery alone. It has a significant role on bronchopleural fistula after pneumonectomy, especially on the right side. Therefore, extreme caution is recommended when deciding to do right pneumonectomy after chemotherapy. Considering that this complication is curable with conservative treatment when diagnosed early.

Key words: non-small cell lung cancer, neo-adjuvant chemotherapy, lung resection, early morbidity and mortality.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Surgery

Effect of Neo-adjuvant Chemotherapy on the Operation Process and Early Complications and Mortality in Patients with Lung Cancer

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirement for the degree of Ph.D. in Thoracic Surgery

By:

Student: Tammam Mohammad Hasan

Supervisor:

Dr. Nizar Abbas. Professor. Faculty of medicine – Damascus University.

2021