جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

العلاقة بين الموجودات التنظيرية والتشريحية المرضية في سرطان القصبات

Relation between bronchoscopy and histology findings in lung cancer

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصية في الأمراض الصدرية

بإشراف
الأستاذة الدكتورة
لينا الحفار

برئاسة
الأستاذ الدكتور
رائد أبو حرب

إعداد طالب الدراسات العليا
د. منير الطريف

2017 م

فهرس المحتويات

العنوان :	**رقم الصفحة :**
الملخّص	5
Abstract	6
الفصل الأول : المقدّمة النظريّة	7
مقدمة	8
وبائيات سرطان الرئة	9
عوامل الخطر	11
التقييم الأولي	12
التقييم السريري	13
التقييم المخبري	16
التقييم الشعاعي	17
أخذ العينات	18
التنظير القصبي	19
التصنيف النسيجي لسرطان الرئة	23
التصنيف المرحلي لسرطان الرئة	29
الفصل الثاني : الدراسة العمليّة	32
خلفية البحث و أهميته	33
هدف البحث	33
عينة البحث	34
مواد و طرق إجراء البحث	34
النتائج	42
المناقشة و المقارنة بالنتائج العالمية	58
الاستنتاجات	62
التوصيات	63
المراجع	64

فهرس الجداول

رقم الجدول : **رقم الصفحة :**

الجدول (1) : تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لسرطان الرئة 2015 24

الجدول (2) :النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة 29

الجدول (3) : مراحل سرطان الرئة وفقاً لتصنيف TNM "النسخة الثامنة" 31

الجدول (4) : طريقة تصنيف الأورام المشاهدة تنظيرياً بحسب موقعها في الشجرة الرغامية القصبية 37

الجدول (5) : توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية 42

الجدول (6) : توزع مرضى البحث حسب الجنس 43

الجدول (7) : توزع مرضى البحث حسب حالة التدخين 44

الجدول (8) : معدل مشاهدة الموجودات التنظيرية عند مرضى البحث 46

الجدول (9) : توزع مرضى البحث حسب تصنيف الأورام إلى مشاهدة تنظيرياً و غير مشاهدة تنظيرياً 47

الجدول (10) : موقع الأورام المشاهدة تنظيرياً في الشجرة الرغامية القصبية 48

الجدول (11) : موقع الأورام غير المشاهدة تنظيرياً في الرئتين 49

الجدول (12) : توزع مواقع الإصابة بسرطان الرئة تشريحياً عند أفراد البحث 50

الجدول (13) : طرق أخذ العينات للدراسة الباثولوجية 51

الجدول (14) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة عند مرضى البحث 52

الجدول (15) : حدوث الأنماط النسيجية لسرطان الرئة حسب تصنيف الأورام إلى مشاهدة و غير مشاهدة تنظيرياً 54

الجدول (16) : مقارنة الأنماط النسيجية مع الموجودات التنظيرية 57

الجدول (17) : مقارنة بين نتائج دراستنا و نتائج بعض الدراسات العالمية المشابهة 61

فهرس الأشكال

رقم الشكل : **رقم الصفحة :**

الشكل (1) : معدل الوفيات الناجمة عن السرطان في الولايات المتحدة عند كل من الذكور و الإناث منذ عام 1930 حتى عام 2010 9

الشكل (2) : صورة بالتنظير القصبي لورم في القصبة الرئيسية اليمنى غير جراحي 21

الشكل (3) : المنظار الليفي المرن المستخدم في بحثنا 35

الشكل (4) : بعض موجودات التنظير القصبي 36

الشكل (5) : نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث 40

الشكل (6) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث 41

الشكل (7) : توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية 42

الشكل (8) : توزع المرضى في عينة البحث حسب الجنس 43

الشكل (9) : توزع مرضى البحث حسب حالة التدخين 44

الشكل (10) : توزع مرضى البحث وفقاً لمشاهدة الورم بالتنظير القصبي 47

الشكل (11) : التوزع التشريحي للإصابة بسرطان الرئة عند مرضى البحث 50

الشكل (12) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة عند مرضى البحث 53

الشكل(13) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في الأورام المشاهدة تنظيرياً 55

الشكل (14) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في الأورام غير المشاهدة تنظيرياً 55

الملخّص

الهدف : أُجري هذا البحث من أجل الربط بين موجودات التنظير القصبي المرن عند المرضى المُشخّص لهم سرطان رئة مع الموجودات النسيجية التشريحية المرضية .

المواد و الطرق : دراسة مستقبلية ، أُجريت في شعبة الأمراض الصدرية ، في مشفيي الأسد و المواساة الجامعيين ،في دمشق ، سوريا ، خلال عام 2015 م .
شملت الدراسة 110 مرضى مع تشخيص أكيد لسرطان الرئة مُثبت بالتشريح المرضي .
تم تصنيف الموجودات التنظيرية إلى أورام مُشاهدة تنظيرياً و أورام غير مُشاهَدة تنظيرياً ، و تم تقييم وجود أذية مخاطية أو وجود مفرزات . صُنفت الأورام المُشاهدة تنظيرياً بحسب موقعها في الشجرة القصبية . و تم تصنيف المرضى حسب النمط النسيجي لسرطان الرئة.

النتائج : كانت أشيع الموجودات التنظيرية هي كتلة داخل قصبية (53.6%) و ارتشاح بالمخاطية (41%) . تم وضع التشخيص النسيجي عند جميع المرضى ، و كانت الأنماط النسيجية الأكثر شيوعاً هي السرطان شائك الخلايا عند 40 مريض (36.4%) ، السرطان الغدي (adenocarcinoma) عند 36 مريض (33%) ، سرطان صغير الخلايا عند 14 مريض (12.7%) ، سرطان غيرمتمايز عند 13 مريض (11.8%) ، كارسينوئيد عند 4 مرضى (3.5%) ، و سرطان كبير الخلايا عند 3 مرضى (2.7%) .
شوهد 48.5% من الأورام المشاهدة تنظيرياً في القصبات العلوية .
أشيع ما تظاهر السرطان شائك الخلايا (40 مريض) هو على شكل كتلة ضمن القصبات (في 70%) ، ارتشاح في المخاطية (في 40%) ، تضيق في اللمعة القصبية (في 10%) ، أو على شكل انضغاط خارجي للقصبية (في 7.5%) .

الخلاصة : أظهرت نتائج دراستنا أن الكتلة ضمن القصبات هي الموجود التنظيري الأكثر ترافقاً مع سرطان الرئة . أشيع شكل يتظاهر فيه سرطان الرئة صغير الخلايا هو الكتلة ضمن القصبات و الارتشاح المخاطي ، في حين يغدو تضيق اللمعة القصبية ، الانضغاط الخارجي ، الأذية المخاطية ، و وجود مفرزات قصبية موجوداتٍ شائعةٍ في السرطان الغدي .

كلمات مفتاحية : سرطان الرئة ، التنظير القصبي ، النمط النسيجي للسرطان .

Abstract

Aim : This study was aimed to compile fiberoptic bronchoscopy findings in patients diagnosed with lung cancer and to correlate those with histopathological findings .

Materials and Methods : This was a prospective study conducted in Respiratory Department at Al-mwasat and Al-Assad University Hospitals Damascus , Syria , during 2015. The study enrolled 110 patients with a confirmed diagnosis of lung cancer by histopathological evaluation . The endoscopic findings were classified as endoscopically visible tumor , and endoscopically invisible tumor, patients were assessed for mucosal injury, as well as the presence of secretion . The visible tumors were also classified according to their location in the tracheobronchial tree . Patients were classified according to the histopathological type of lung cancer .

Results : Endobronchial mass (53.6%) and mucosal infiltration (41%) were the main endoscopic findings. The histological type was determined in all cases, the most prevalent types being squamous carcinoma, in 40 (36.4%), adenocarcinoma, in 36 (33%), small cell carcinoma, in 14 (12.7%), poorly differentiated carcinoma in 13 (11.8%) , carcinoid in 4 (3.5%) and large cell carcinoma, in 3 (2.7%).
(48.5%) of the visible tumors were at the upper bronchi.
Squamous cell carcinoma **(n = 40)** was most commonly visualized as an endobronchial mass **(in 70%),** mucosal infiltration **(in 40 %),** luminal narrowing **(in 10%),** or external compression **(in 7.5%) .**

Conclusion : Our results show that an endobronchial mass is the most common bronchoscopic finding that is suggestive of malignancy. Mucosal infiltration and an endobronchial mass were the most common findings in small cell carcinoma . In adenocarcinoma, luminal narrowing, external compression, mucosal injury, and endobronchial secretion prevail.

Keywords: Lung cancer , Bronchoscopy , cancer histopathological type

أولاً ـ المُقدّمة النظريّة

❖مقدمة

سرطان الرئة بالتعريف هو الخباثة التي تنشأ في الطرق الهوائية و البرانشيم الرئوي .

يعتبر سرطان الرئة من أشيع الخباثات التي تصيب الإنسان عالمياً،وسبباً هاماً للوفيات ، فهو يحتل المرتبة الأولى في الوفيات السرطانية على مستوى العالم .
غالباً ما يُشخّصُ في مراحل متأخرةٍ و يملكُ إنذاراً سيئاً من دون المعالجة المكثفة العنيفة . لذلك، يعتبر من أهم المشاكل الطبية التي تشكل تحدياً للطبيب و للمريض .

إن التشخيص الباكر لهذا المرض قد يكون له دور في تحسين الإنذار .
يلعب التنظير القصبي دوراً هاماً في تشخيص سرطان الرئة و تحديد المرحلة الورمية . بالإضافة إلى كونهِ إجراءٌ آمنٌ ، سهل نسبياً ، جيد التحمّل من قبل المريض ، يتطلب حداً أدنى من التخدير، و يسمح باستكشاف الشجرة الرغامية القصبية حتى تفرعها السادس أحياناً ، فإنه يتيح للمنظّر أخذ عيناتٍ لغرض التشخيص النسيجي الذي هو ركنٌ أساسيّ في التشخيص و تحديد المرحلة و الإنذار .

أصدرت منظمة الصحة العالمية في عام 2015 تحديثاً على التصنيف النسيجي لسرطان الرئة .

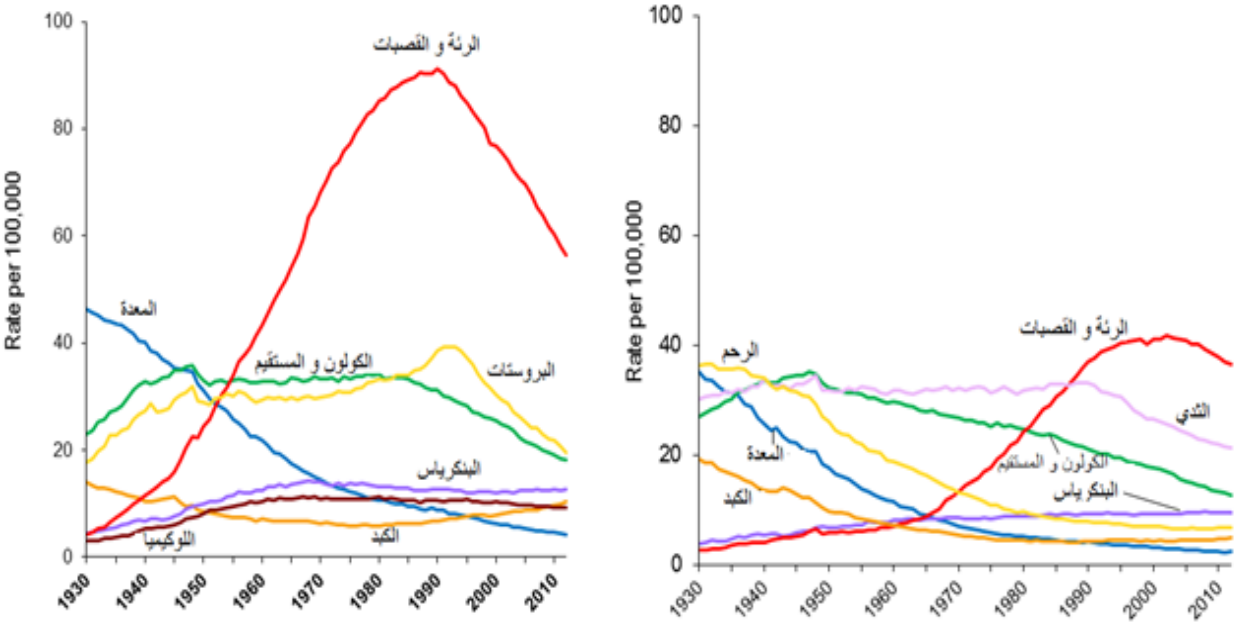
أجري هذا البحث لمعرفة نسب شيوع أنماط سرطان الرئة في سوريا ، و الربط ما بين النمط النسيجي و موجوداته التنظيرية ، و بالتالي معرفة طبيعة و خصائص الأنماط النسيجية المتعلقة بموقعها و علاقتها مع الشجرة القصبية .

❖وبائيات سرطان الرئة

- **في الولايات المتحدة الأمريكية :**

إنّ سرطان الرئة هو ثاني أشيع سرطان عند الرجال بعد سرطان البروستات و ثاني أشيع سرطان بعد سرطان الثدي عند النساء . يعد سرطان الرئة السبب الأول للوفيات السرطانية عند الذكور متجاوزاً سرطان البروستات و كذلك هو السبب الأول للوفيات السرطانية عند الإناث متجاوزاً سرطان الثدي كما هو موضح في الشكل (1) الذي يظهر معدل الوفيات السرطانية في الولايات المتحدة الأمريكية منذ عام 1930 حتى عام 2010 .

في عام 2010 ، في الولايات المتحدة ، تم تشخيص 223 ألف حالة سرطان رئة و تم تسجيل 157 ألف حالة وفاة بسبب هذا المرض[1].



(A) معدل الوفيات من السرطان عند الإناث في US (B) معدل الوفيات من السرطان عند الذكور في US

الشكل (1) : معدل الوفيات الناجمة عن السرطان في الولايات المتحدة عند كل من الذكور و الإناث منذ عام 1930 حتى عام 2010

المصدر : المركز الوطني لإحصاءات الصحة ، Centers for Disease Control and Prevention

- **عالمياً :**

سرطان الرئة هو السرطان الأكثر تشخيصاً على مستوى العالم و تستمر معدلات حدوثه بالازدياد ، و كذلك هو أكثر السرطانات إحداثاً للوفيات [2].

أشارت الإحصائيات إلى حدوث 1.8 مليون حالة جديدة من سرطان الرئة حول العالم في عام 2012 ، و هو ما يشكل 13% من العبء السرطاني العالمي . و قدر عدد الوفيات العالمية في عام 2012 ب 1.6 مليون حالة .

تشير التقديرات أنه بحلول عام 2030 سيصل معدل الوفيات السنوية عالمياً من هذا المرض إلى 10 ملايين شخص .

يحدث سرطان الرئة بشكل رئيسي عند الأفراد بعمر ما بين 40 – 70 سنة ، و يكون احتمال حدوث هذا السرطان منخفضاً جداً في الأعمار الأصغر من 39 سنة عند كل من الذكور و الإناث، [3].

إن حدوث سرطان الرئة بشكلٍ عامٍ أشيع عند الذكور منه عند الإناث . و حالياً يتناقص معدل الحدوث عند الذكور في الولايات المتحدة و دول أوروبا الشمالية و الغربية مع ملاحظة ازدياد في معدل الحدوث عند النساء و خاصةً في أعمارٍ صغيرةٍ .

ففي المملكة المتحدة – التي يشكل سرطان الرئة فيها ثالث أشيع سرطان – أشارت الإحصائيات في عام 2014 إلى حدوث 46400 حالة سرطان رئة جديدة منها 24700 عند الذكور (53%) و 21700 عند الإناث (47%) و بالتالي كان معدل ذكور/إناث : 10/11 [4] .

أي أن هنالك 78 حالة سرطان رئة جديدة لكل 100 ألف ذكر و 66 حالة لكل 100 ألف أنثى في المملكة المتحدة .

❖عوامل الخطر

تترافق العديد من العوامل البيئية و تلك المتعلقة بنمط الحياة مع التطور اللاحق لسرطان الرئة ، و يعتبر التدخين (السجائر،الأركيلة) أهمها على الإطلاق .

- التدخين :

يسبب التدخين 80- 90 % من سرطانات الرئة . و هنالك علاقة واضحة متعلقة بالجرعة بين عدد السجائر المدخنة باليوم و حدوث سرطان الرئة .
يسبب التدخين أذيةً في DNA خلايا الظهارة القصبية . هنالك أكثر من 20 عامل مسرطن معروف في دخان السجائر . لا يبدو أن النيكوتين هو عامل مسرطن بحد ذاته ، و لكنه يقود إلى إدمان التدخين . يعتمد خطر تطور سرطان قصبي على مقدار الاستهلاك الكلي من التدخين خلال الحياة . يزداد الخطر النسبي مع ازدياد كل من عدد السجائر التي يتم تدخينها في اليوم الواحد و كذلك مع طول فترة التدخين . من العوامل الأخرى التي تلعب دوراً في تطور سرطان رئة عند المدخنين [5] :

- العمر عند البدء بالتخين
- درجة الاستنشاق
- محتوى السجائر من القطران و النيكوتين
- استخدام السجائر غير المفلترة

يزداد خطر سرطان الرئة عند مدخني السيجار و الغليون بالاعتماد على عادة الاستنشاق . إن تأثير تدخين السجار و الغليون على خطر حدوث سرطان قصبي مماثل لتأثير تدخين السجائر العادية .

- المسرطنات البيئية و المهنية :

يزداد خطر حدوث سرطان الرئة عند التعرض لعوامل بيئية و مهنية مسرطنة خاصةً بالتشارك مع التدخين ، و من هذه العوامل : التعرض للأسبستوز ، الرادون ، الهييدروكربونات ، الكادميوم ، كلورميتيلالإيتر (خاصةً سرطان الرئة صغير الخلايا) ، النيكل ، و الزرنيخ غير العضوي[6].

إن التعرض للهواء الملوث يسهل عمل المواد المسرطنة السابقة ، و لا يبدو أنه مسرطنٌ بحدّ ذاته.

❖التقييم الأولي :

إن القضايا الرئيسية الثلاثة عند تقييم المريض المشتبه بإصابته بسرطان الرئة هي :

- معرفة النمط النسيجي (صغير الخلايا أو غير صغير الخلايا)
- مرحلة المرض
- الحالة الوظيفية للمريض

تعد هذه المشعرات ضروريةً لتحديد العلاج المناسب للمريض .

إن التشخيص النسيجي أمرٌ ضروري لتحديد ما إذا كان سرطان الرئة هو صغير الخلايا (SCLC) أم سرطان رئة غير صغير الخلايا (NSCLC) ، و كذلك الأمر من أجل استبعاد احتمال أن المرض يمثل انتقالاً رئوياً من سرطانٍ بدئيٍّ في مكانٍ آخرَ من الجسم . إن هذه المعلومات هي في غاية الأهمية لوضع خطة المعالجة .

إن تحديد مرحلة سرطان الرئة غير صغير الخلايا هو أمرٌ حيويٌّ لتحديد المعالجة المناسبة عند المريض القابل للاستئصال الجراحي و تجنب الجراحة عند المريض بمرحلةٍ متقدمةٍ من السرطان [7] ، حيث يتم استخدام نظام (TNM) الذي يعتمد على الورم ، إصابة العقد اللمفية ، و النقائل.

كذلك من المهم تحديد المرحلة عند مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا بالاعتماد على تصنيفه إلى محدود (محصور في إحدى الرئتين) أو منتشر (تتجاوز إصابته الرئة) [8].
يلعب هذا التصنيف دوراً هاماً في اتخاذ القرار العلاجي حيث يستفيد مرضى الشكل المحدود من العلاج الشعاعي بالإضافة إلى العلاج الكيماوي الجهازي .

يترافق علاج سرطان الرئة - سواءٌ بالجراحة ، العلاج الكيماوي ، العلاج الشعاعي ، أو بمشاركة هذه العلاجات بسميةٍ كبيرةٍ . قد لا يكون المريض المصاب بأذيةٍ هامةٍ ناجمةٍ عن سرطان الرئة أو الحالات المرضية المصاحبة قادراً على تحمّل الاستئصال الجراحي أو العلاج الكيماوي المكثف البديل عن الجراحة . لذلك من الهام جداً تقييم الحالة العامة و الأداء الوظيفي للمريض قبل اتخاذ القرار العلاجي .

❖التشخيص

يجب أن يخضع أي مريضٍ مشتبهٍ بإصابته بسرطان الرئة لتقييمٍ سريريٍّ ، تقييمٍ مخبري ، تقييمٍ شعاعيٍّ يشمل إجراء طبقي محوري للصدر مع الحقن الوريدي لمادةٍ ظليليةٍ ، و تقييمٍ نسيجيّ .

بالاعتماد على التقييم المبدئي ، فإن معظم المرضى قد يحتاجون مزيداً من الصور الشعاعية كالمسح بال PET-scan لكامل الجسم ، ومضان عظام ، طبقي محوري ماسح لكل الجسم أو طبقي محوري للدماغ فقط .

إن الهدف الرئيسي من القصة المرضية ، الفحص السريري ، التقييم المخبري ، و التصوير الشعاعي هو تحديد الآفة الهدفية لأخذ العينات النسيجية منها . أخذ العينات النسيجية هو أمرٌ ضروريٌّ لأن المعلومات النسيجية مطلوبة لتأكيد التشخيص و تحديد المرحلة .

❖التقييم السريري

تهدف القصة المرضية و الفحص السريري إلى تحديد الأعراض أو العلامات السريرية التي تقترح مرضاً موضعاً أو مع انتقالات ، تقييم الحالة الصحية الرئوية ، تحديد الأمراض الهامة المرافقة ، و معرفة الحالة الصحية العامة .

▪ القصة المرضية :

يكون سرطان الرئة عادةً مخاتلاً ، لا يُعطي أعراضاً حتى يصبح في مرحلةٍ متقدمةٍ .
يتظاهر مرضى سرطان الرئة بطرقٍ عديدةٍ مختلفةٍ ، حيث يتم تشخيص غالبية الحالات كنتيجةٍ للاستقصاءات التي تُجرى عند حدوث عرضٍ تنفسيٍّ جديدٍ أو بسبب تدهور الحالة التنفسية الموجودة مسبقاً . في ما يقارب 7 – 10 % من الحالات ، يُشخَّص سرطان الرئة عند مرضى لا عرضيين عندما تُظهر صورة الصدر البسيطة المجراة لسببٍ آخر وجود المرض .
قد يطوّرُ المرضى أعراضاً عامةً للخباثةِ كالتعب و الوهن العام ، نقص الشهية و نقص الوزن .
يمكن أن يُكشف سرطان الرئة بسبب ظهور أعراض الانتقالات البعيدة و هذه المجموعة من المرضى تحملُ الإنذار الأسوأ .

تنجم أعراض و علامات سرطان الرئة عن الورم البدئي ، الانتشار الناحي ، النقائل البعيدة أو إنتاج الهرمونات المنتبذة .

السعال هو أشيع عرض يتظاهر به سرطان الرئة [9] و موجود عند 50-75% من المرضى . و من الأعراض التنفسية الأخرى الزلة التنفسية ، الألم الصدري ، و نفث الدم . سُجِّلَ نفث الدم على أنه أكثر الأعراض التي تدفع المريض بسرعةٍ إلى طلب المساعدة الطبية [10] .

- **الأعراض الناجمة عن الورم البدئي :**

تختلف هذه الأعراض وفقاً لموقع الورم البدئي . يكون الورم عند حوالي ثلاثة أرباع مرضى سرطان الرئة في الطرق الهوائية المركزية – و يكون غالباً سرطان شائك الخلايا أو صغير الخلايا - ينتج عن هذه الأورام أعراض سعال ، زلة تنفسية ، ذات رئة تالية للانسداد ، وزيز و نفث دموي إما لوحدها أو مجتمعة . في حين أن الأورام المحيطية - التي تكون في الغالب سرطان غدي (adenocarcinoma) أو سرطان كبير الخلايا - فإنها تُعطي أعراض سعال و زلة تنفسية لكن بشكل أقل من الأورام المركزية ، بإمكانها أن تتسبب في أعراض انصباب جنب و ألم شديد بسبب الارتشاح في الجنب الجدارية أو جدار الصدر .

- **الأعراض الناجمة عن الانتشار الناحي :**

تشمل هذه الأعراض انسداد الوريد الأجوف العلوي ، شلل العصب الحنجري الراجع و بالتالي بحة صوت ، شلل العصب الحجابي و بالتالي شلل الحجاب الحاجز، انضغاط الضفيرة الودية و حدوث متلازمة هورنر أو انضغاط الضفيرة العضدية (بسبب ورم بانكوست) و ما ينتج عنه من ألم عصبي في الطرف العلوي الموافق .

- **الأعراض الناجمة عن النقائل البعيدة :**

يتظاهر حوالي ثلث مرضى سرطان الرئة بسبب النقائل خارج الصدر . ينجم عنها أعراض عامة كنقص الشهية و نقص الوزن ، و كذلك أعراض حسب المنطقة التي وصلت إليها النقائل ، مثلاً تعطي النقائل إلى الجهاز العضلي الهيكلي – التي أشيع ما تكون في السرطان صغير الخلايا و السرطان كبير الخلايا - أعراضاً كالألم العظمي ، الكسور المرضية أو انضغاط النخاع الشوكي . تعطي النقائل إلى الجملة العصبية المركزية أعراضاً كالصداع ، تغير الحالة العقلية ، الاختلاج ، التهاب السحايا ، الغثيان و الإقياء . من الشائع حدوث نقائل إلى العقد اللمفية الرقبية و الغدة الكظرية و لكنها عادةً لا تسبب أعراضاً ، كذلك الأمر بالنسبة للنقائل إلى الكبد حيث لا تحدث الأعراض إلا إذا كانت تلك النقائل كبيرة الحجم .

- **المتلازمات نظيرة الورمية :**

تحدث عند 10-20% من المرضى . معظمها ناجم عن سرطان الرئة صغير الخلايا (SCLC) و منها : فرط كلس الدم ، التبقرط ، متلازمة الإفراز غير الملائم ل ADH ، و متلازمة كوشينغ.

الفحص السريري :

في حوالي ثلثي المرضى ، لا يشخص السرطان إلا بعد بلوغه مرحلةً متقدمةً و يكون المريض قد فقد وزنه و بدت عليه علامات الشدة التنفسية . و مع ذلك ، يساعد الفحص السريري الدقيق في تقديم أدلةٍ تساهم في الكشف المبكر عن المرض .

- **فحص الجهاز التنفسي :**

تتباين الموجودات السريرية بفحص الجهاز التنفسي بالاعتماد على موقع و انتشار الورم . يمكن للأورام ذات التوضع المركزي أن تسد الطرق الهوائية و تسبب انخماصاً بأحد الفصوص الرئيسية أو بكامل الرئة مع غيابٍ في الأصوات التنفسية بالجهة المصابة . قد تسبب الأورام المحيطية انخماصاً في القطعات الفصية و تُعطي أصميةً بالقرع أو خفوتاً بالأصوات التنفسية . قد يظهر الفحص السريري علاماتٍ لتناذر انصباب جنب .

- **فحص باقي أعضاء الجسم :**

العقد اللمفية فوق الترقوة : يشير وجودة ضخامةٍ في هذه العقد إلى انتقال سرطاني إليها و هو أمرٌ هامٌ في تحديد المرحلة

متلازمة هورنر : (هبوط جفن ، تقبض حدقة ، غؤور مقلة ، و نقص تعرق أحادي الجانب) تشير إلى إصابة الضفيرة الودية الرقبية بسبب ورم في قمة الرئة (ورم بانكوست) .

متلازمة انضغاط الأجوف العلوي : (حس امتلاء في الرأس ، توسع أوردة العنق ،دوران جانبي على الوجه و أعلى الصدر ، وذمة وجه و أطراف علوية ، تبيغ وجه ، زلة تنفسية ، سعال) تشير إلى انسداد العود الوريدي إلى القلب عبر الوريد الأجوف العلوي بسبب انضغاطه أو ارتشاحه بورم رئوي أو عقد لمفية منصفية .

اضطراب في الفحص العصبي : قد يشير إلى وجود نقائل دماغية محتملة أو تظاهر لمتلازمة نظير ورمية .

❖التقييم المخبري

يجب أن يخضع جميع المرضى المشتبهين بسرطان الرئة لتقييم مخبري يشمل إجراء التحاليل المخبرية المصلية التالية :

تعداد عام و صيغة (CBC) ، شوارد ، كالسيوم و فوسفاتاز قلوية ، ألبومين ، ناقلات الأمين (ALT ، AST) ، بيليروبين كلي ، و وظائف كلية [11] .

إن الغاية من التحاليل المخبرية هو تحديد الاضطرابات التي قد تشير إلى مرضٍ شديدٍ موضياً أو إلى وجود نقائل إلى أعضاء مختلفة .

- قد يكون الاضطراب في وظائف الكبد ناجماً عن نقائل كبدية و يدفع ذلك إلى مزيدٍ من الاستقصاءات كالتصوير بالطبقي المحوري للبطن مع حقن المادة الظليلية أو إجراء إيكو للبطن مع التركيز على الكبد .

- يمكن أن ينجم ارتفاع الكالسيوم عن نقائل من سرطان الرئة إلى العظام ، و يدفع ذلك إلى إجراء مسح عظمي بالومضان . و قد يكون ارتفاع الكالسيوم تظاهراً نظير ورمي لسرطان الرئة البدئي .

- كذلك قد يكون ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ناجماً عن نقائل كبدية أو عظمية . في حال وجود ارتفاع مرافق في gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) ، يجب أن يدفع ذلك إلى تحري وجود نقائل كبدية ، أما في حال عدم وجود ارتفاع في GGT فلا بدّ من استبعاد وجود نقائل عظمية بالمسح العظمي الومضاني .

- قد يحدث فقر الدم بسبب النقائل و يتطلب مزيداً من الاستقصاءات

لم تُظهر الواسماتالورمية المصلية فائدةً سريريةً عند مرضى سرطان الرئة و لم يوصى بالاستخدام الروتيني لها [12] .

❖التقييم الشعاعي

: CXR

إن صورة الصدر البسيطة (CXR) هي أول فحصٍ شعاعيّ يتم طلبه عند المريض المشتبه بالخباثة . تقترح الموجودات المرضية على CXR وجود سرطان رئة ، ولكنها لا تساعد في تحديد النوع النسيجي . عندما يكون الورم واضحاً بشكلٍ تامٍ و مقاساً على CXR ، فإنه أحياناً يمكن الاعتماد على الصورة البسيطة لتقييم الاستجابة على العلاج . من الموجودات المرضية التي يمكن مشاهدتها : عقدة رئوية ، كتلة ، ارتشاح ، زيادة في عرض المنصف ، انخماص ، كبر في حجم السرة ، و انصباب جنب . أظهرت الدراسات المحكمة العشوائية (RCTs) أن الاعتماد على CXR كاختبار مسح لسرطان الرئة لم يسهم في تقليل الوفيات السرطانية [13] .

:Chest CT

يجب أن يجري جميع المرضى المشتبهين بسرطان الرئة تصويراً بالطبقي المحوري مع حقن المادة الظليلة يشمل البطن ، الكبد ، و الكظرين . إن التصوير بالطبقي المحوري ضروريّ من أجل تحديد مرحلة السرطان (staging) في نظام TNM لتحديد المرحلة حيث يُتيحُ هذا الإجراء ما يلي :

- توضيح خصائص الورم البدئي و تحديد علاقته مع جدار الصدر و البنى المنصفية .
- تحديد العقد اللمفية المنصفية المتضخمة و المشتبهة بالإصابة الخبيثة .
- يكشف الآفات في كلٍّ من الرئة المقابلة ، جدار الصدر ، أو أعلى البطن المشتبهة كنقائل ورمية .

يتطلب معظم المرضى استقصاءاتٍ شعاعيةٍ إضافيةٍ ، كالمسح الكامل للجسم بال PET-scan ، طبقي محوري للدماغ ، تصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) ، و ومضان عظام .

ينبغي أن يتم تأكيد الآفات المشتبهة شعاعياً بأخذ خزعاتٍ منها [14] ، إلا في الحالات التي تقدم فيها الصور الشعاعية بمفردها دليلاً كافياً على أن الآفات المشتبهة تمثل نقائل من سرطان رئة بدئي .

❖أخذ العينات (Sampling)

لا يمكن تشخيص سرطان الرئة أو تحديد مرحلته بدقةٍ بالاعتماد على الطرق التشخيصية غير الغازية لوحدها . التشخيص النسيجي بالاعتماد على تقرير التشريح المرضي للعينات المأخوذة هو أمرٌ ضروريٌّ . من الهام التأكيد على فكرة أن العينة النسيجية يجب أن تؤخذ من الموضع الذي يعطي أكبر قدرٍ من المعلومات عن نوع الورم و مرحلته السريرية ، حيث أن الخزعة من الورم البدئي تكون تشخيصيةً فقط و في حين أن الخزعة من أماكنَ مشتبهةٍ بحدوث انتقال إليها كالعقد اللمفية أو الجنب تكون مشخصةً و قادرةً على تحديد المرحلة السريرية للورم(staging).

العينات من الورم البدئي [16] [15] **:**
هنالك عدة طرقٍ لأخذ عيناتٍ للدراسة الباثولوجية (النسيجية و الخلوية) للورم البدئي في الرئة و تشمل :

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

يعتمد اختيار طريقة أخذ العينة على موقع الورم (ذو توضع مركزي أو محيطي) ، أمان الطريقة ، توفرها ، سهولتها ، خبرة الطبيب بإجرائها ، و دقتها التشخيصية . في المرضى ذوي الحالة العامة السيئة أو مع أمراضٍ مرافقةٍ لا تسمح بأخذ عيناتٍ نسيجيةٍ غازيةٍ قد يكون إجراء دراسة خلوية على القشع مفيداً خاصةً في الأورام المركزية .
في سرطان الرئة غير صغير الخلايا ، تملك عينات الدراسة الخلوية دوراً مماثلاً لعينات الدراسة النسيجية لتشخيص السرطان ، و لكنها إيجابية فقط في 20-25% من مرضى سرطان الرئة المثبت (أي أنها تملك نوعيةً عاليةً و حساسيةً منخفضةً) [17] .

العينات من الأماكن المشتبهة بأنها نقائل :

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

❖التنظير القصبي (Bronchoscopy)

أول مرةٍ استخدم فيها التنظير القصبي كان في عام 1887 من قبل Gustav Killian في ألمانيا [18] . و قد اقتصر استخدامه في البداية على الإجراءات العلاجية كاستئصال الجسم الأجنبي المستنشق و توسيع التضيات الناجمة عن الإصابة بالسل .

تم تطوير المنظار الليفي المرن في ستينيات القرن الماضي من قبل S.Ikeda[19] و أصبح الاستقصاء الأساسي في تقييم المرضى المشتبهين بسرطان الرئة ، و أصبح يستخدم كأداةٍ تشخيصيةٍ للحصول على عينات نسيجية لتحديد النمط النسيجي للسرطان .

كذلك ، يلعب التنظير القصبي دوراً في تحديد مرحلة السرطان و في الإجراءات العلاجية .

إنه إجراءٌ مريحٌ نسبياً ، آمنٌ ، و سهل التحمّل من قبل المريض . و نظراً لكونه يتطلبُ حداً أدنى من التخدير ، فيمكن تصنيفهُ كإجراءٍ يجرى على المرضى الخارجيين ، و قد حلّ بشكلٍ شبهِ كاملٍ مكان التنظير الصلب في التقييم الأوليّ .

تمكّنُ مرونة المنظار القصبي الليفي المرن الطبيبَ المنظّرَ من استقصاء القصبات الهوائية حتى انقسامها السادس . بالإضافة لذلك ، فإن المنظر بإمكانه مباشرةً تقييم تفاصيل المخاطية كاللون و التوعية .

مضادات الاستطباب النسبية للتنظير القصبي قليلة و تتضمن [20]:

- نقص الأكسجةالمعنّد (إشباع الأكسجين أقل من 90%) بالرغم من العلاج الداعم بالأكسجين .
- FEV1 أقل من 40% من المتوقع .
- الأهبة العالية للنزف (و خاصةً تعداد صفيحات أقل من 50000/ملم^3) .
- اليوريميا ، ارتفاع توتر الشريان الرئوي ، متلازمة انسداد الأجوف العلوي (SVCO) .
- احتشاء عضلة قلبية حديث (يجب الانتظار 4 – 6 أسابيع) .

التنظيرُ القصبي إجراءٌ آمنٌ مع معدل حدوث اختلاطات 0.12% و معدل وفيات 0.04% [21].

يسبب المنظارُ عند جميع المرضى ازدياداً مؤقتاً في الانسداد الهوائيّ ، ما قد ينجم عنه فرط ثاني أكسيد الكربون [22] . يزيدُ التخديرُ غيرُ المناسبِ بالبنزوديازيبينات و الأفيونات من احتمال الاختلاطات التنفسية ، لذلك يجب أن يتم تقييم المرضى مرتفعي الخطورة بقياس غازات الدم الشريانية قبل الإجراء [23] .

ينبغي تزويد المريض بالأكسجين أثناء الإجراء و مراقبة الإشباع الأكسجيني . يجب استخدام المراقبة القلبية عند المرضى مع سوابق داء قلبي إقفاري و أن تكون متطلبات الإنعاش القلبي الرئوي قريبةً .

الفائدة التشخيصية للتنظير القصبي في سرطان الرئة:

تعتمد الفائدة التشخيصية المتوقعة من التنظير القصبي على موقع و توزع الورم . يقدم التنظير الفائدة التشخيصية الأكبر في الآفات ذات التوضع المركزي ضمن القصبات (> 90%) ، في حين تكون الآفات الصغيرة ذات التوضع المحيطي أكثر صعوبةً ما لم تُستخدم تقنيات خاصة .

لم يتم الإجابة بشكلٍ قاطعٍ بعدْ عن السؤال حول أيّ مجموعة من التداخلات النسيجية و الخلوية تقدم الفائدة التشخيصية الأمثل و لكن ربما يعتمد ذلك على الخبرة الفردية المتوفرة في كلّ مركزٍ طبيٍّ . تشملُ التقنياتُ الروتينية الغسالة القصبية ، الفرشاة القصبية ، الخزعات ، بزل العقد عبر القصبات (TBNA) (transbronchial needle aspiration) ، و الغسالة السنخية القصبية (broncho-alveolar lavage) [24] .

تشاهد أكثر من 70% من سرطانات الرئة بالتنظير القصبي و بالرغم من أن الفائدة التشخيصية تعتمد على خبرة المنظر ، فإنه يمكن تحقيق دقة تشخيصية عالية بأخذ ما بين 3-5 خزعات ، ويمكن وضع التشخيص في أكثر من 60% من الحالات بمشاركة الفرشاة ، الخزعة ، و الغسالة القصبية . عندما يكون الورم ذا توضعٍ داخل الجدار القصبي (intramural) أكثر من كونه ضمن لمعة القصبات (endobronchial) ، تنخفض الفائدة التشخيصية إلى 55% ، و تنخفض أكثر من ذلك عندما يكون الورم غير مرئيّ بالنسبة للمنظر [25] .

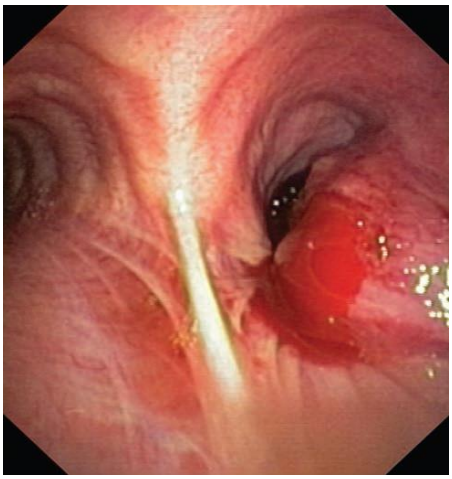
الآفات المشاهدة ضمن القصبات :

يمكن أن تتظاهر الأورام المركزية بأحد الأشكال التالية :

- آفة كتلية متنبتة ، مع انسدادٍ تامٍ أو جزئيٍّ للمعة القصبات .
- كأورام حول قصبية (peribronchial) مع ضغطٍ خارجيٍّ على الطرق الهوائية .
- كورمٍ مرتشحٍ تحت المخاطية .

تكون التغيرات في الأورام حول القصبية أو الارتشاح تحت المخاطية خفيفةً و لذلك على المنظّر أن يكون دقيقاً و ماهراً في استقصاء الطرق الهوائية لكشف التغيرات كالحمامى ، فقدان العلامات القصبية ، أو وجود عقيدات على سطح المخاطية .

يتم عادةً أخذ العينات من الآفات المركزية بالخزعات القصبية ، الغسالة القصبية ، و الفرشاة القصبية .
الفائدة التشخيصية للخزعات القصبية هي الأعلى في الأورام المتبرعمة ضمن القصبات و تقدر بحوالي 90% [25] ، و في هذه الحالة تكون 3- 4 خزعات كافيةً لوضع التشخيص . و يجب أن يتم أخذ الخزعات من مناطق الورم التي تبدو viable .
في الآفات تحت المخاطية ، يمكن استخدام TBNA بإدخال الإبرة في الطبقة تحت المخاطية بشكلٍ مائلٍ . في الآفات حول القصبية و الضغط الخارجي ، يجب أن تعبر الإبرة جدار القصبة وصولاً إلى الآفة [26] .
قد تفشل أحياناً الخزعات المأخوذة من ورمٍ مرئيٍّ ضمن القصبات في تحقيق التشخيص النسيجي ، و يكون مرد ذلك إلى وجود سطح نخري للورم و عدم أخذ الخزعات من المكان المناسب .
يلعب التنظير القصبي دوراً في تحديد قابلية الأورام المركزية للاستئصال الجراحي و ذلك من خلال عدة معطيات و فوجود شلل في الحبال الصوتية ، ورم على حساب المهماز ، أو ورم في قصبة مركزية على بعد أقل من 2 سم (الشكل 2) من المهماز يستبعد احتمال العلاج الجراحي .



الشكل (2) : صورة بالتنظير القصبي لورم في القصبة الرئيسية اليمنى غير جراحي

الآفات المحيطية :

قد يكون التنظير القصبي طبيعياً في أورام الرئة المحيطية ، أو قد يكون هنالك علامات غير مباشرة تدل على وجود آفةٍ محيطيةٍ و من هذه العلامات :

- خروج مفرزات (مصلية و مخاطية أو قيحية) من فوهة إحدى القصبات .
- تضيق متراكز في فوهة إحدى التفرعات القصبية القطعية .

يتم عادةً أخذ العينات من الآفات المحيطية بمشاركة الغسالة القصبية ، الفرشاة ، الخزعة عبر القصبات (transbronchial biopsy) و بزل العقد عبر القصبات (TBNA) .

تعتمد الفائدة التشخيصية للتنظير القصبي في أورام الرئة المحيطية على عدة عوامل :

- حجم الآفة .
- بعد الآفة عن السرة .
- العلاقة بين الآفة و القصبة .

تتراوح الفائدة التشخيصية للتنظير القصبي في الآفات الأصغر من 3 سم ما بين 14-50% و عندما تكون الآفة أكبر من 3 سم تتراوح ما بين 46 – 80% [27] .

يُنبئ وجود علامة قصبية على الطبقي المحوري بفائدة تشخيصية أعلى للتنظير القصبي في أورام الرئة المحيطية .

تحمل الخزعات عبر القصبية خطراً لحدوث ريح صدرية أو نزف و لكنها نادراً ما تحدث .

في الحلات التي لا يمكن فيها أخذ خزعات قصبية ، فإن الغسالة القصبية تلعب دوراً تشخيصياً هاماً [28] ، و تزيد مشاركة الغسالة مع بقية الإجراءات من الفائدة التشخيصية .

❖التصنيف النسيجي لسرطان الرئة

التصنيف الأكثر شيوعاً لسرطان الرئة بشكلٍ عامٍ هو تقسيمه إلى فئتين رئيسيتين :

- سرطان الرئة صغير الخلايا (small cell lung cancer) **(SCLC)**
- سرطان الرئة غير صغير الخلايا (non-small cell lung cancer) **(NSCLC)**

يشكل السرطان غير صغير الخلايا **(NSCLC)** حوالي 85 % من جميع سرطانات الرئة .
و أشيع أنماطه هو السرطان شائك الخلايا ، السرطان الغدي (adenocarcinoma) ، السرطان كبير الخلايا .

في حين أن سرطان الرئة صغير الخلايا يشكل 10-15 % من سرطانات الرئة .

أصدرت منظمة الصحة العالمية (WHO) عام 2015 [29] تحديثاً في تصنيف سرطان الرئة .
يوضح الجدول (1) التصنيف الجديد للأورام الظهارية .

الجدول (1) : تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لأورام الرئة 2015 [29]
الأورام الظهارية
- السرطان الغدي (adenocarcinoma) : • عنبي (Acinar) • حليمي (papillary) • حرشفي (lepidic) • صلب (solid) • غرواني (colloid) • آفات غازية بشكل طفيف • آفات ما قبل غازية (pre-invasive)
- السرطان شائك الخلايا (Squamous cell carcinoma) • سرطن متقرن (Keratinizing) • سرطان غير متقرن (Non-keratinizing) • آفات ما قبل غازية (سرطان شائك الخلايا لابد)
- الأورام الصماوية العصبية (Neuroendocrine tumors) : • السرطان صغير الخلايا • الكارسينوئيد • سرطان صماوي عصبي كبير الخلايا • آفات ما قبل غازية
- السرطان كبير الخلايا (Large cell carcinoma)
- Adenosquamous carcinoma
- Sarcomatoid carcinomas • السرطان عديد الأشكال (pleomorphic) • سرطان الخلايا العرطلة (Giant cell carcinoma)
- الأورام من نمط الغدة اللعابية (Salivary gland-type tumors) • Mucoepidermoid carcinoma • Adenoid cystic carcinoma • Epithelial-myoepithelial carcinoma • Pleomorphic adenoma
- سرطانات أخرى غير مصنفة
- Papillomas
- Adenomas

سرطان الرئة صغير الخلايا (Small cell carcinoma) (SCLC)

يشكل حوالي 15% من جميع السرطانات القصبية .

سريرياً : يُبدي SCLC علاقةً قويةً مع التدخين و نادراً ما يحدث عند غير المدخنين [30].
يتظاهر عادةً في الطرق الهوائية المركزية ، غازياً الطبقة تحت المخاطية ، و يسد بشكل تدريجي اللمعة القصبية من خلال الانتشار الخارجي أو ضمن القصبي . أشيع تظاهر له هو على هيئة كتلة سرية كبيرة مع ضخامة عقد لمفية منصفية .
يمكن في بعض الأحيان أن يتظاهر على شكل عقدةٍ محيطيةٍ ، و لا يكون البزل بالإبرة الرفيعة (FNA) لهذه العقدة المحيطية دائماً مفيداً في التشخيص ، حيث أن الدراسة الخلوية قد لا تميز بشكلٍ كافٍ سرطان الرئة صغير الخلايا عن الكارسينوئيد النمطي أو غير النمطي أو عن الأورام الصماوية العصبية جيدة التمايز . و في هذه الحالة ، يوصى بتقييم الإصابة المنصفية و الاستئصال الجراحي .

كذلك ، يمكن أن يتظاهر السرطان صغير الخلايا بإحدى المتلازمات نظيرة الورمية و يعتبر ذلك علامةً إنذاريةً سيئةً .

هو النمط النسيجي الأسوأ إنذاراً و حيث يتظاهر حوالي 70% من المرضى في وقتٍ تكون فيه النقائل قد حدثت ، و يميل هذا السرطان للانتقال إلى الكبد ، الكظر ، نقي العظام ، و الدماغ .

نسيجياً : يوضع تشخيص SCLC بشكلٍ رئيسيٍّ بالاعتماد على الفحص بالمجهر الضوئي ، حيث يتميز بوجود خلايا خبيثة "زرقاء" صغيرة بحجم يماثل ضعفي حجم الخلايا اللمفاوية .
تكون السيتوبلازما قليلة و تشمل المظاهر النووية كروماتينمتناثر بدقةٍ من دون نويات واضحة [31].

ضمن تصنيف WHO لعام 2015 ، يُصنّف سرطان الرئة صغير الخلايا ضمن قائمة الأورام الصماوية العصبية .

سرطان الرئة شائك الخلايا (Squamous cell carcinoma)

كان هذا النمط النسيجي من سرطان الرئة هو الأشيع في جميع الدراسات حتى منتصف الثمانينات من القرن الماضي ، و حالياً يشكل حوالي 25-30% من سرطانات الرئة و قد أصبح السرطان الغدي (adenocarcinoma) هو النمط النسيجي الأكثر شيوعاً حالياً .

سريرياً : يرتبط هذا النمط النسيجي بقوةٍ بالتدخين ، و أكثر ما يشاهد عند الرجال .

تاريخياً ، طالما كانت غالبية حالات السرطان شائك الخلايا (60 -80%) مركزية التوضع حيث يمكن أن تصاب القصبات الرئيسة ، القصبات الفصية أو القصبات القطعية.
حالياً ، تشير الدراسات إلى ازدياد الآفات ذات التوضع المحيطي [32]. قسم صغير من هذه الأورام يترافق مع الندبات أو كهوف التوسع القصبي .
يمكن أن تظهر السرطانات شائكة الخلايا المركزية و المحيطية نخراً مركزياً شديداً ينجم عنه تكهف ، حيث يشاهد التكهف في هذا النمط النسيجي أكثر من بقية الأنماط . هو النمط النسيجي الأكثر ترافقاً مع فرط كلس الدم .

الآفات جيدة التمايز تنمو بشكلٍ أبطأ و تكون أقل ميلاً لإعطاء نقائل خارج الصدر .
بينما تكون السرطانات سيئة التمايز أكثر عنفاً ، و ذات ميلٍ كبيرٍ لإعطاء نقائل خارج الصدر .
ما تزال العلاقة بين التمايز و الإنذار غير أكيدةٍ .

نسيجياً : تنشأ هذه الخباثة ضمن الطبقة الظهارية للجدار القصبي و تتطور خلال عدة مراحل من الحؤول الشائك (squamous metaplasia) إلى سرطان لابد (In Situ).
يوضع التشخيص النسيجي للسرطان شائك الخلايا جيد التمايز بالاعتماد على دلائل إنتاج الكيراتين من الخلايا الورمية (يتميز بوجود " اللآلئ القرنية") ، في حين أن السرطان سيئ التمايز قد يبدي تلوناً للكيراتين . يمكن تشخيص سرطان الرئة شائك الخلايا بالدراسة الخلوية (cytology) لأنه يملكُ ميلاً للتقشّر .

تحت المجهر الضوئي ، تظهر خلايا ذات نوى كبيرة و غير منتظمة و كروماتين نووي خشن مع نويات كبيرة . تنتظم الخلايا على شكل صفائح و يعتبر وجود الجسور بين الخلايا مشخصاً.

السرطان الغدي (Adenocarcinoma) [33]

هذا النمط النسيجي حالياً هو النمط الأكثر شيوعاً لسرطان الرئة في الولايات المتحدة و يشكل 35-40% من سرطانات الرئة ،

سريرياً : هو النمط النسيجي الأكثر مشاهدةً عند النساء و كذلك عند غير المدخنين .
يتظاهر هذا النمط من سرطان الرئة بمظاهر متعددةٍ . يكون عادةً ذا توضعٍ محيطيٍّ ضمن الرئة ، و في بعض الأحيان على أماكن الندبات ، الجروح أو الالتهابات السابقة .

يعتبر هذا النمط من سرطان الرئة أسوأ إنذاراً من السرطان شائك الخلايا – في ذات المرحلة الورمية - .

نسيجياً : ينشأ السرطان الغدي من الغدد المخاطية القصبية ، و فيه تشكلٌ للغدد و إنتاجٌ للموسين (mucin) . يمكن التعرف على إنتاج الموسين بالتلوين mucicarmineأو تلوين acid-Schiff الدوري .

يقسم تصنيف WHO السرطان الغدي إلى عدة أنماط منها:

1- عنبي (Acinar)
2- حليمي (papillary)
3- حرشفي (lepidic)
4- صلب (solid)
5- غرواني (colloid)

السرطان السنخي القصبي (Bronchoalveolar carcinoma) هو نوعٌ مميزٌ من السرطان الغدي يملكُ تظاهراً كلاسيكياً كمرضٍ رئويٍّ خلاليٍّ على صورة الصدر .
ينشأ السرطان السنخي القصبي من الخلايا الرئوية نمط II و ينمو على طول الحواجز السنخية.
قد يتظاهر هذا النوع من السرطان الغدي على شكل عقيدة محيطية وحيدة ، مرضٍ متعدد البؤر، أو على شكل ذات رئة مترقية بسرعة . من الموجودات المميزة المشاهدة عند المرضى المصابين بالشكل المتقدم من السرطان السنخي القصبي هو القشع المائي الغزير .

سرطان الرئة كبير الخلايا (Large cell carcinoma) :

سريرياً : تشكل هذه المجموعة تقريباً 5% من سرطانات الرئة و هو أقل أنماط السرطان غير صغير الخلايا شيوعاً . يتظاهر بشكلٍ نموذجيٍّ ككتلةٍ محيطيةٍ كبيرةٍ على صور الصدر .

نسيجياً : يملك صفائح من خلايا لا نمطية مع نخر بؤري ، تكون الخلايا كبيرة مع نويات بارزة من دون دلائل على تقرُّن (كما في السرطان شائك الخلايا النموذجي) أو دلائل على التشكل الغدي (كما في السرطان الغدي النموذجي) .

العديد من الأورام التي صنفت سابقاً على أنها سرطان رئة كبير الخلايا و تم تصنيفها حالياً على أنها سرطان غدي غير متمايز أو سرطان شائك الخلايا بعد تطور تقنيات التلوين المناعي النسيجي ، المجهر الالكتروني ، و الأضداد وحيدة النسيلة .

السرطان الغدي الصماوي كبير الخلايا (Large cell neuroendocrine carcinoma) هو أحد أشكال السرطان كبير الخلايا و يملك مظاهر صماوية عصبية أصبح حالياً يصنف ضمن فئة الأورام الصماوية العصبية و يحمل إنذاراً أسوأ من السرطان كبير الخلايا .

❖التصنيف المرحلي لسرطان الرئة

يتم تصنيف مرحلة سرطان الرئة وفقاً لنظام تصنيف المرحلة TNM الإصدار الثامن [34] الموضح في الجدول (2) .

الجدول (2) (a) : النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة [34]	
T: Primary tumor	
Tx	Primary tumor cannot be assessed or tumor proven by presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma in situ
T1 T1a(mi) T1a T1b T1c	Tumor ≤ 3 cm in greatest dimension surrounded by lung or visceral pleura without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus) Minimally invasive adenocarcinoma Tumor ≤1 cm in greatest dimension Tumor >1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension Tumor >2 cm but ≤ 3 cm in greatest dimension
T2 T2a T2b	Tumor >3 cm but ≤ 5 cm or tumor with any of the following features : - Involves main bronchus regardless of distance from the carina but without involvement of the carina - Invades visceral pleura - Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, involving part or all of the lung Tumor >3 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension Tumor >4 cm but ≤ 5 cm in greatest dimension
T3	Tumor >5 cm but ≤ 7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in the same lobe as the primary tumor or directly invades any of the following structures: chest wall (including the parietal pleura and superior sulcus tumors), phrenic nerve, parietal pericardium
T4	Tumor >7 cm in greatest dimension or associated with separate tumor nodule(s) in a different ipsilateral lobe than that of the primary tumor or invades any of the following structures: diaphragm, mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, and carina
N: Regional lymph node involvement	
Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
N2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
N3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Distant metastasis	
M0	No distant metastasis
M1 M1a M1b M1c	Distant metastasis present Separate tumor nodule(s) in a contralateral lobe; tumor with pleural or pericardial nodule(s) or malignant pleural or pericardial effusion Single extrathoracic metastasis Multiple extrathoracic metastases in one or more organs

الجدول (2) (b): النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة	
T : الورم البدئي	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي أو الورم المثبت بوجود خلايا خبيثة في القشع أو الغسالة القصبية و لكنه غير مشاهد تصويرياً أو بالتنظير القصبي
T0	لا دليل على وجود ورم بدئي
Tis	سرطان لابد (في الموضع)
T1	القطر الأعظمي للورم ≤ 3سم محاط بنسيج رئوي أو جنب حشوية دون دليل تنظيري على غزو أكثر من القصبات الفصية (أي ليس في القصبات الرئيسية) .
T1a(mi)	سرطان غدي غازٍ بالحد الأدنى
T1a	القطر الأعظمي للورم ≤ 1 سم
T1b	القطر الأعظمي للورم > 1سم و لكن ≤ 2 سم
T1c	القطر الأعظمي للورم > 2سم و لكن ≤ 3 سم
T2	القطر الأعظمي للورم > 3سم و لكن ≤ 5 سم أو أن الورم يملك أحد الخصائص التالية : - إصابة القصبة الرئيسية بغض النظر عن البعد عن النهماز الرئيسي و لكن دون إصابة المهماز - غزو للجنب الحشوية - الترافق مع انخماص أو ذات رئة بعد انسدادية تمتد إلى منطقة السرة ، يشمل كامل الرئة أو جزء منها
T2a	القطر الأعظمي للورم > 3سم و لكن ≤ 4 سم
T2b	القطر الأعظمي للورم > 4سم و لكن ≤ 5 سم
T3	القطر الأعظمي للورم > 5سم و لكن ≤ 7 سم أو الورم الذي يترافق مع عقدة (أو عقيدات) ورمية في نفس الفص الذي يتواجد فيه الورم البدئي ، أو الورم الذي يغزو بشكلٍ مباشرٍ أياً من البنى التالية : جدار الصدر (بما في ذلك الجنب الجدارية و أورام الثلم العلوي) ، العصب الحجابي ، التامور الجداري
T4	القطر الأعظمي للورم > 7سم أو الورم الذي يترافق مع عقدة (أو عقيدات) ورمية في فص مختلف عن الفص الذي يتواجد فيه الورم البدئي لكن بنفس الجهة ، أو الورم الذي يغزو بشكلٍ مباشرٍ أياً من البنى التالية : الحجاب الحاجز ، المنصف ، القلب ، الأوعية الكبيرة ، الرغامى ، العصب الحنجري الراجع ، المري، جسم الفقرات ، المهماز .
N: إصابة العقد اللمفية الناحية	
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية
N0	لا يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية
N1	نقائل إلى العقد اللمفية حول القصبية و/أو السرية بنفس الجهة و العقد اللمفية ضمن الرئوية و يشمل ذلك الغزو المباشر .
N2	نقائل إلى العقد اللمفية المنصفية بنفس جهة الورم البدئي و/أو العقد تحت المهماز
N3	نقائل إلى العقد اللمفية المنصفية أو السرية في الجهة المقابلة ، العثد اللمفية الرقبية أو فوق الترقوة بنفس الجهة أو بالجهة المقابلة
M: النقائل البعيدة	
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة
M1a	عقدة رئوية منفصلة في فص بالجهة المقابلة ، الورم مع عقدة جنبية أو تامورية ، انصباب جنب أو تامور خبيث
M1b	نقيلة خارج صدرية مفردة
M1c	نقائل خارج صدرية متعددة في عضو أو أكثر من الجسم

بعد أن يتم تحديد حالة الورم البدئي من حيث حجمه و موقعه ، حالة العقد اللمفية المصابة ، و وجود نقائل ورمية ، يصبح بالإمكان تحديد مرحلة سرطان الرئة .

حيث بالنسبة للسرطان غير صغير الخلايا هنالك عدة مراحل كما هو موضح في الجدول (3) .

الجدول (3) : مراحل سرطان الرئة وفقاً لتصنيف TNM " النسخة الثامنة"			
المرحلة	T	N	M
السرطان الخفي	Tx	N0	M0
المرحلة 0	Tis	N0	M0
المرحلة IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
المرحلة IA2	T1b	N0	M0
المرحلة IA3	T1c	N0	M0
المرحلة IB	T2a	N0	M0
المرحلة IIA	T2b	N0	M0
المرحلة IIB	T1a–c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
المرحلة IIIA	T1a–c	N2	M0
	T2a–b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
المرحلة IIIB	T1a–c	N3	M0
	T2a–b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
المرحلة IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
المرحلة IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
المرحلة IVB	Any T	Any N	M1c

ثانياً ـ الدراسة العمليّة

خلفيّة البحث و أهميّته:

نظراً لأن سرطان الرئة يحملُ إنذاراً سيئاً ، فإن التشخيص المبكّر له يلعب دوراً هاماً في زيادة البقيا عند مرضى سرطان الرئة .
تساهم العديد من الطرق في عملية التشخيص الباكر . و من أشيع الطرق المستخدمة هي الاختبارات التصويرية (صورة الصدر البسيطة و الطبقي المحوري) ، و تنظير القصبات بالمنظار الليفي المرن .
حالياً ، يعتبر تنظير القصبات بالمنظار الليفي المرن الطريقة الأوليّة لتقييم الشجرة الرغامية القصبية عند المرضى المشتبه لديهم بوجود سرطان رئة . فبالإضافة إلى كون هذا الإجراء يسمح برؤية الآفات ، فإنه أيضاً يتيح جمع عينات لإجراء الدراسة الخلوية (بالغسالة القصبية و الفرشاة القصبية) و عينات للدراسة النسيجية (بالخزعات القصبية و الخزعات عبر القصبية) .
قد يواجه الأطباء الذين يقومون بالتنظير القصبي صعوباتٍ في توصيف الآفات المشاهدة ضمن القصبات . هذه الآفات التي قد تتراوح ما بين فقدان اللمعان الطبيعي لمنطقة معينةٍ إلى أورام كبيرة متنبتةٍ تغلقُ اللمعة القصبية .
إن توصيف الموجودات التنظيرية هو أمرٌ شخصيٌّ ، و قد تتباين تقارير التنظير القصبي في توصيف الآفات ، حيث أن نفس الآفة قد يتم التعبير عنه بكلماتٍ و توصيفاتٍ مختلفةٍ بين الأطباء المنظرين .
لذلك كان الهدف من هذا البحث هو مراجعة و دراسة موجودات التنظير القصبي عند عينة من مرضى سرطان الرئة المثبت نسيجياً و تحديد العلاقة بين هذه الموجودات التنظيرية و موجودات التشريح المرضي .

السؤال البحثي :

هل يمكن استنباط النمط النسيجي لسرطان الرئة من خلال المنظر العياني المُشاهَد بتنظير القصبات ؟

الفرضية البحثية :

يُفتَرض أن هناك علاقة بين المنظر العياني المُشاهد بالتنظير القصبي لدى مرضى سرطان الرئة و النوع النسيجي المرافق .

هدف البحث :

- دراسة الموجودات المشاهدة بالتنظير القصبي الليفي المرن لسرطان الرئة .
- دراسة التوزع التشريحي لسرطان الرئة ضمن الرئتين .
- دراسة نسب و توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة لدى مرضانا .
- العلاقة بين الموجودات التنظيرية و النمط النسيجي لسرطان الرئة .

عينة البحث :

المرضى المثبت لديهم بالتشريح المرضي تشخيص سرطان رئة بدئي من مراجعي مستشفيي الأسد و المواساة الجامعيين بعمر يتجاوز 18 سنة و من الجنسين ، على مدى عام كامل في الفترة الممتدة ما بين شهر أيلول 2014 و حتى شهر أيلول 2015.

يستبعد من الدراسة :
المرضى الذين كانت نتائج الدراسة الخلوية و النسيجية النهائية سلبية لسرطان الرئة ، مرضى النقائل الرئوية من مصدر بدئي آخر في الجسم ، المرضى الذين خضعوا سابقاً لأي تداخل جراحي على الرئتين ، و المرضى الذين رفضوا الدخول في البحث أو غادروا المشفى قبل اكتمال الإجراءات التشخيصية .

فشملت عينة البحث النهائية 110 مرضى مع سرطان رئة مشخص نسيجياً .

مواد و طرق إجراء البحث :

نمط الدراسة : حشدية مستقبلية
مكان الدراسة : مشفيي المواساة و الأسد الجامعيين في دمشق ، سوريا .
زمن الدراسة : أيلول 2014 – أيلول 2015

شمل هذا البحث 131 مريضاً مع شكٍ سريري و شعاعي عالٍ بوجود سرطان رئوي بدئي .

خضع جميع المرضى لتقييم سريري تضمّن أخذ قصة مرضية مفصّلة شملت الأعراض و الشكايات التنفسية و العامة التي يعاني منها المريض و تم تسجيل المعلومات المتعلقة بالعمر ، الجنس ، السوابق المرضية ، العادات الشخصية (كحول / تدخين) في الاستمارة الخاصة بكل مريض .
بالنسبة للتدخين تم تصنيف المرضى إلى 3 فئات :
- غير مدخن (never - smoker)
- مدخن سابق (ex-smoker) : مضى على ترك التدخين أكثر من 12 شهر .
- مدخن حالي (current smoker)

و تم احتساب كمية التدخين بواحدة (باكيت/سنة) و هي حاصل ضرب عدد الباكيتات المدخنة يومياً بعدد سنوات التدخين ، حيث أن الباكيت = 20 سجارة .

و كذلك خضع المرضى لإجراء فحص سريري دقيق للجهاز التنفسي و كذلك بقية أعضاء الجسم و توثيق الموجودات المرضية في الاستمارة .

تم تأكيد وجود آفة مشتبهة بسرطان الرئة شعاعياً من خلال إجراء صورة صدر بسيطة (CXR) و طبقي محوري للصدر (chest CT scan) مع حقن مادة ظليلة لجميع المرضى المشمولين في البحث .

كان الإجراء الأولي لتشخيص المرض هو إجراء تنظير قصبات لجميع المرضى المشتبهين بسرطان الرئة . و تم باستخدام المنظار الليفي المرن :Pentax VB-1830T2 (الشكل 3) .

الشكل (3) : المنظار الليفي المرن المستخدم في بحثنا

حيث يجري التنظير القصبي بعد التخدير الموضعي للأنف و البلعوم الفموي و الحنجرة باستخدام مخدر موضعي على شكل بخاخ (Lidocaine 10%) و على شكل محلول(Lidocaine2%) (الجرعة القصوى 20 مل) . عند الضرورة تم تركين المرضى بإعطاء 2.5 مغ أو 5 مغميدازولام .
خلال الإجراء يتم تزويد المريض بالأكسجين عبر قنية أنفية و مراقبة إشباع الأكسجين طيلة فترة التنظير القصبي .
يتم الدخول بالمنظار من إحدى فوهتي الأنف أو عبر الفم ، و المريض بوضعية الاستلقاء الظهري الكامل أو بوضعية نصف الاستلقاء .
يتم أثناء التنظير استقصاء الحنجرة ، الحبال الصوتية ، الرغامى ، المهماز الرئيسي ، و كامل الشجرة القصبية ، و عند مشاهدة آفة مشتبهة ضمن القصبات يتم أخذ عينات منها للدراسة النسيجية (خزعات قصبية) بالملقط الخازع بالرؤية المباشرة - تراوح وسطياً عدد الخزعات المأخوذة من 3- 6 خزعات - ، و تحفظ العينات مباشرةً في وعاء يحوي فورمالين سائل . بعد ذلك ، يتم أخذ عينات للدراسة الخلوية (غسالة قصبية) بحقن 20-30 مل من محلول سالين الفيزيولوجي العقيم في القصبة المشتبهة ثم يعاد سحبها عبر ماص المفرزات لتحفظ في وعاء خاص عقيم .
و عند عدم مشاهدة آفة عيانياً ، تم أخذ خزعات عبر قصبية (transbronchial biopsies) من الأماكن المشتبهة شعاعياً بالإضافة إلى الغسالة القصبية من القصبة المشتبهة.

بعد أن يتم أخذ العينات ، يُسحب المنظار و يتم تسجيل التنظير على شريط فيديو، و كتابة تقرير مفصل بالإجراء و بالموجودات التنظيرية .

لم يطور أي من المرضى في هذه الدراسة اختلاطات خطيرة أثناء التنظير القصبي أو في الفترة الحادة التالية للإجراء .

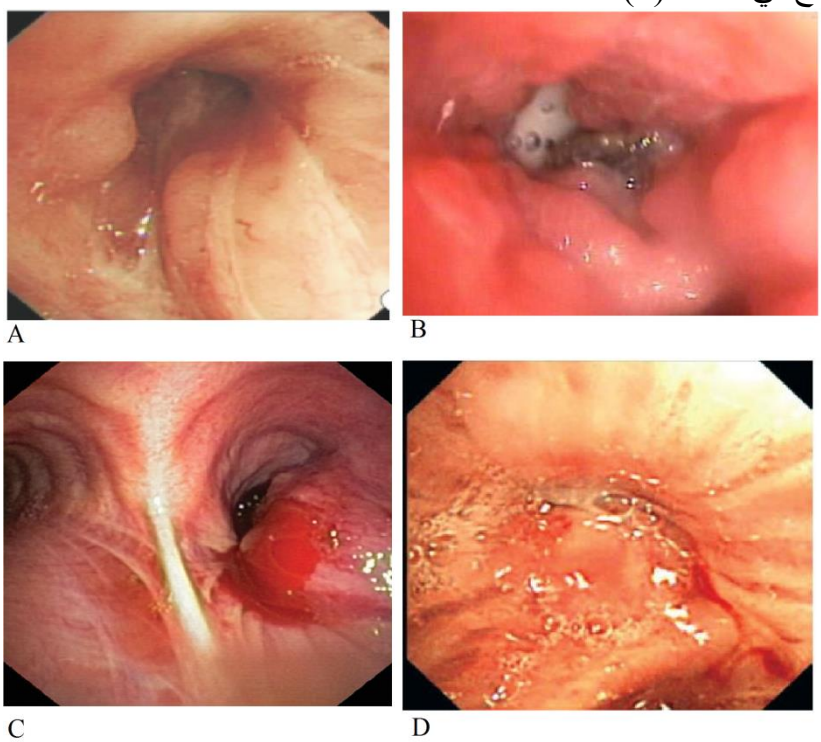
قمنا بتصنيف الموجودات التنظيرية إلى موجودات تنظيرية طبيعية ، أورام مشاهدة تنظيرياً ، و أورام غير مشاهدة تنظيرياً .

- **التنظير القصبي الطبيعي** : المقصود به أن كلاً من الحنجرة ، الحبال الصوتية ، الرغامى، و كامل الشجرة القصبية طبيعية و دون موجودات مرضية .

- **الأورام المُشاهَدَة تنظيرياً** : تشمل أي نمو ورمي داخل القصبات على شكل :
  - تنبت أو تبرعم أو انسداد تام للفوهة القصبية (و تم العبير عنه بمصطلح " كتلة ضمن القصبات ").
  - الارتشاح ، عدم الانتظام ، أو وجود تشكلات عقيدية في المخاطية .

- **الأورام غير المُشاهَدَة تنظيرياً** : و يقصد بها تلك التي يكون فيها التنظير القصبي طبيعياً أو تترك موجودات تنظيرية مرضية تدل بشكل غير مباشر على نمو ورمي خارج القصبات مثل :
  - التضيق المتراكز للقصبة الهوائية
  - علامات تدل على انضغاط خارجي للشجرة القصبية
  - ازدياد في عرض المهاميز (الرئيسي أو الثانوية)
  - خروج مفرزات من الفوهة القصبية

كما هو موضح في الشكل (4) .



الشكل (4) : بعض موجودات التنظير القصبي : A : علامات انضغاط خارجي B : منظر عقيدي في المخاطية مع خروج مفرزات C : ورم متبرعم في القصبة الرئيسية اليمنى D : انسداد في قصبة الفص السفلي الأيسر

قمنا بتصنيف الأورام المُشاهدة تنظيرياً بحسب موقعها في الشجرة الرغامية القصبية كما هو موضح في الجدول (4) .

الجدول (4) : تصنيف الأورام المشاهدة تنظيرياً بحسب موقعها في الشجرة الرغامية القصبية
ورم على حساب القصبة الرئيسة اليمنى
ورم على حساب الفص العلوي الأيمن
ورم على حساب الفص المتوسط
ورم على حساب الفص السفلي الأيمن
ورم على حساب القصبة الرئيسية اليسرى
ورم على حساب الفص العلوي الأيسر
ورم على حساب الفص السفلي الأيسر

بالنسبة للآفات المحيطية على الطبقي المحوري للصدر و التي كانت فيها نتيجة الدراسة الباثولوجية للعينات المأخوذة تنظيرياً سلبية ، تم تأكيد التشخيص النسيجي بإجراء خزعة عبر جدار الصدر موجهة بالطبقي المحوري .

الآفات المحيطية المشتبهة بالخباثة التي كانت فيها نتيجة التنظير القصبي و الخزعة عبر جدار الصدر الموجهة بالطبقي المحوري سلبيةً ، تم تأكيد التشخيص النسيجي فيها بإجراء خزعة رئة مفتوحة جراحياً .

الأورام المركزية في القصبات الرئيسية القريبة من المهماز الرئيسي أو التي تكتنفه تحمل خطراً عالياً للنزف ، فتمت إحالتها إلى جراح الصدر و تم وضع التشخيص النسيجي بخزعات جراحية مأخوذة بالتنظير الصلب .

و كذلك أجري تنظير المنصف و خزعة الجنب عندما كان ذلك ضرورياً لأجل التشخيص .

تم إرسال العينات المأخوذة أثناء التنظير القصبي إلى قسم التشريح المرضي في كل من مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين لإجراء الدراسة النسيجية و الخلوية .

تم تثبيت بالفورمالين و الدمج بمكعبات البارافين ، استخدم التلوين الروتيني للخزعات الاعتيادية بالهيماتوكسيلين أيوزين H&E و عند الحاجة أجريت التلوينات المناعية باستخدام " أضداد من شركة Dako® " ، Bio-sp و تم تصنيف الخباثات الرئوية إلى الأنماط النسيجية وفقاً لتصنيف WHO[29] ، و تم تصنيف نتيجة الدراسة الخلوية للغسالة القصبية إلى :

- غسالة إيجابية الخلايا الشاذة
- غسالة سلبية الخلايا الشاذة

بعد صدور نتيجة التشريح المرضي تم استبعاد 21 مريض من الدراسة ، حيث أشارت النتائج لديهم إلى وجود آفات حميدة وتم نفي وجود سرطان الرئة ، أو لكون الخباثة الرئوية هي انتقال من سرطان بدئي آخر. لتكون بذلك عينة البحث النهائية مكونة من 110 مرضى مثبت لديهم بالتشريح المرضي وجود سرطان رئة بدئي .

<u>قمنا بدراسة ما يلي :</u>

- ☒ الأنماط النسيجية الأشيع لسرطان الرئة مع نسب حدوثها .
- ☒ الموجودات المشاهدة بالتنظير القصبي لسرطان الرئة .
- ☒ التوزع التشريحي لسرطان الرئة في الرئتين .
- ☒ العلاقة بين الموجودات التنظيرية و النمط النسيجي لسرطان الرئة .

الطرق الإحصائية المتبعة :

لتوصيف العينة ، قمنا بالاعتماد على النسب المئوية و الأشكال البيانية (Pie chart) (Bar chart) في المتغيرات الوصفية ، بالنسبة للمتغيرات الكمية تم استخدام مقاييس التشتت (المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري ، المجال) .

تم استخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) و كذلك برنامج Excel 2010

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

اختبار كاي مربع (chi-square) المعدَل (وجود تكرارات أقل من 5) لمعرفة وجود علاقة الموجودات التنظيرية و النمط النسيجي لسرطان الرئة .

تم استخدام مستوى الأهمية 5% ويقابله فاصل ثقة (CI) 95% .

ونعرض فيما يلي نموذجاً لكل من الموافقة المستنيرة و الاستمارة التي استُخدمت في البحث:

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن العلاقة بين الموجودات العيانية المُشاهدة بتنظير القصبات و النمط النسيجي لسرطان الرئة وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك ، لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعناية المعلومات التالية :

- في حال موافقتك على الاشتراك سيتم إجراء تنظير قصبات و أخذ خزعات نسيجية و غسالة قصبية أو سنخية للدراسة النسيجية و الخلوية .
- ان هذه الاستقصاءات تجرى بشكل روتيني لجميع المرضى المقبولين في المشفى في هذه الحالة المرضية .
- سوف يساعد ذلك على اتخاذ القرار المناسب لعلاجك .
- سيتم الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المشفى .
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي .
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن تؤثر على تدبير مرضك .
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.
- لقد قرأت المعلومات الواردة اعلاه وكان لدي الفرصة لاطرح الاسئلة وحصلت على اجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة

اسم المشارك أو من ينوب عنه : .....

توقيع المشارك أو من ينوب عنه : .....

اسم الباحث : د . منير الطريف

توقيع الباحث : .....

الشكل (5) : نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة
استمارة بحث علمي

الموجودات التنظيرية في سرطان القصبات

د. منير الطريف

الاسم :	العمر :	الجنس :
المهنة :	مكان الإقامة:	رقم الهاتف :
السوابق المرضية :	التدخين :	الكحول :
الأعراض و موجودات الفحص السريري :		
الموجودات الشعاعية : CXR : CT الصدر :		
الموجودات التنظيرية :		
طرق أخذ العينات للدراسة الباثولوجية :		
تقرير التشريح المرضي :		
التشخيص النهائي :		

الشكل (6) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

النتائج :

بلغ العدد الكلي لأفراد هذا البحث 110 مرضى سرطان رئة مثبت بالتشريح المرضى .

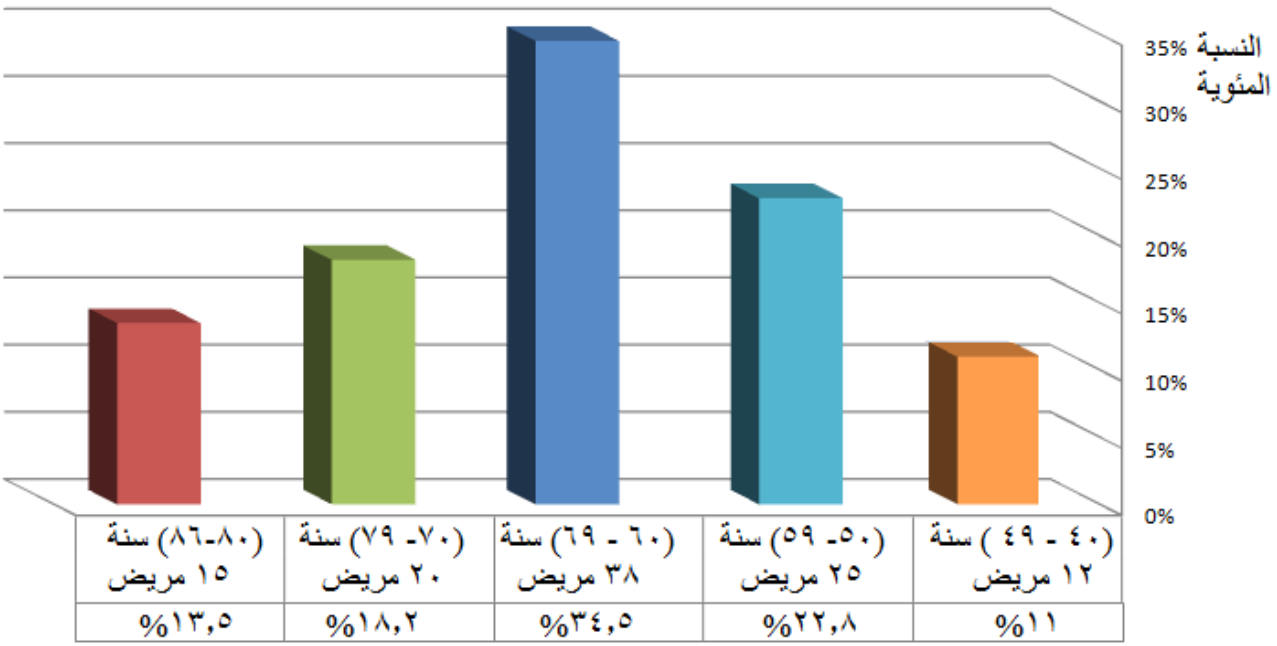
توزع المرضى في عينة البحث حسب العمر :

تراوحت أعمار المرضى في بحثنا هذا ما بين 41 – 86 سنة أي بمجال : 45 سنة .

بلغ متوسط العمر لأفراد البحث 58.6 ± 10.2 سنة .

أغلب المرضى (%) كانوا في العقدين السادس و السابع من العمر . و يُظهر كل من الجدول (5) و الشكل (7) توزع المرضى حسب الفئات العمرية .

الجدول (5) : توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية		
الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
40 – 49 (سنة)	12 مريض	%11
50 – 59 (سنة)	25 مريض	%22.8
60 – 69 (سنة)	38 مريض	%34.5
70 – 79 (سنة)	20 مريض	%18.2
80 – 86 (سنة)	15 مريض	%13.5
(41 -86) سنة	**110 مرضى**	**%100**



الشكل (7) : توزع مرضى البحث حسب الفئات العمرية

- **توزع المرضى في عينة البحث حسب الجنس :**

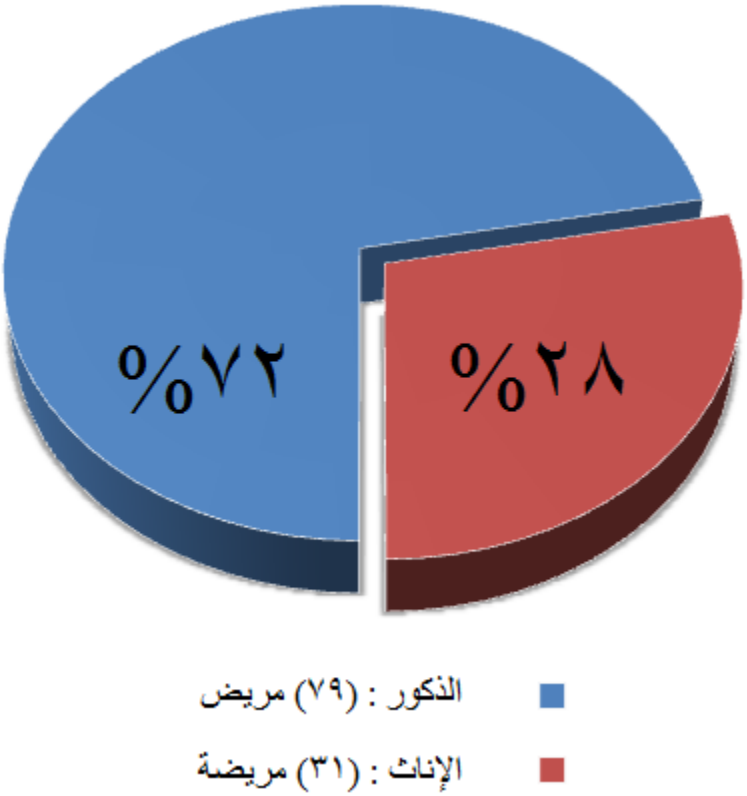
بلغ عدد الذكور في عينة البحث 79 مريضاً أي بنسبة 72 % من مجمل المرضى

بلغ عدد الإناث في عينة البحث 31 مريضةً أي بنسبة 28 % من مجمل المرضى

أي كان معدل ذكور/إناث : (1/2.54) .

كما هو موضح في الجدول (6) و الشكل (8)

الجدول (6) : توزع مرضى البحث حسب الجنس			
الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية	نسبة ذكور/إناث
الذكور	79 مريض	%72	2.54
الإناث	31 مريضة	%28	
العدد الكلي	110 حالة سرطان رئة	%100	



الشكل (8) : توزع المرضى في عينة البحث حسب الجنس

- **توزع المرضى في عينة البحث حسب التدخين :**

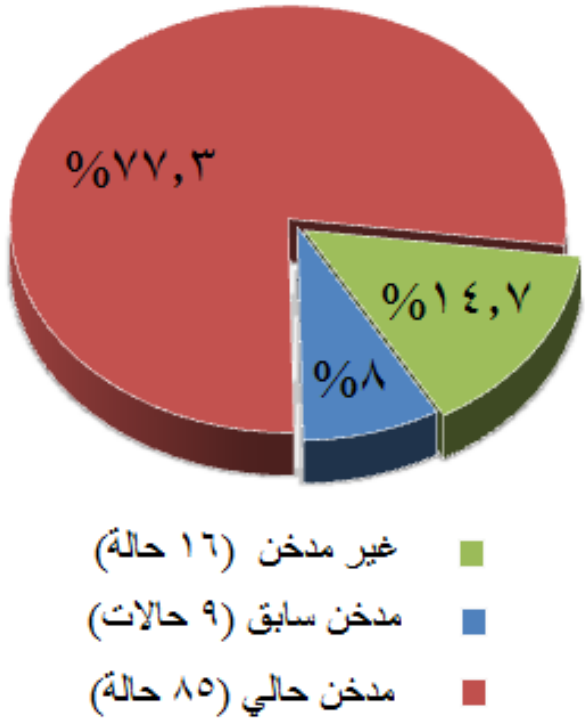
بلغ عدد المدخنين الحاليين في البحث 85 مريضاً بنسبة 77.3 % من مجمل العينة .

بلغ عدد المدخنين السابقين في البحث 9 مرضى أي بنسبة 8% من مجمل العينة .

بلغ عدد غير المدخنين في البحث 16 مريض أي بنسبة 14.7% من مجمل العينة .

كما هو موضح في الجدول (7) و الشكل (9) .

الجدول (7) : توزع مرضى البحث حسب حالة التدخين		
حالة التدخين	عدد المرضى	النسبة المئوية
غير مدخن	16 مريض	%14.7
مدخن سابق	9 مرضى	% 8
مدخن حالي	85 مريض	%77.3



الشكل (9) : توزع مرضى البحث حسب حالة التدخين

- **الموجودات التنظيرية لدى مرضى البحث :**

قمنا بتوثيق الموجودات المشاهدة بالتنظير القصبي لدى جميع أفراد عينة البحث ، و قمنا بحساب معدل حدوث كل شذوذ تنظيري عند جميع المرضى .

أبدى أغلب مرضى سرطان الرئة في دراستنا (106 مرضى) (96.4%) وجود شذوذ واحد على الأقل مشاهداً بالتنظير القصبي ، في حين كان التنظير القصبي طبيعياً تماماً لدى 4 مرضى فقط (3.6%) .

كذلك ، أبدى غالبية المرضى ذوي الموجودات التنظيرية الشاذة وجود أكثر من شذوذٍ مترافقٍ . يلخص الجدول (8) مجموعة الموجودات التنظيرية المشاهدة لدى مرضى البحث .

إن أكثر الموجودات التنظيرية مشاهدةً عند مرضى سرطان الرئة في دراستنا هو وجود كتلة ضمن القصبات (برعم متنبت ، برعم لاطئ ، انسداد في فوهة قصبية) حيث شوهد عند 59 مريض (53.6%) ، تلاه مشاهدة ارتشاح في المخاطية القصبية عند 45 مريض(41%) و يعبر هذان الموجودان التنظيريان عن الأورم المشاهدة تنظيرياً.

في حين كانت أكثر الموجودات التنظيرية التي تعبر عن ورمٍ غير مشاهدٍ تنظيرياً هي :

- ملاحظة زيادةٍ في عرض المهماز الرئيسي عند 19 مريض (17.3%) .
- انضغاط خارجي للقصبة عند 17 مريض (15.5%) .
- تضيق في اللمعة القصبية عند 13 مريض (11.8%).

ترافقت الأورام المشاهدة بالتنظير القصبي و تلك غير المشاهدة بالتنظير القصبي مع شذوذاتٍ في المخاطية كان أشيعها هو ملاحظة احتقان في المخاطية حيث شوهد عند 57 مريض (52%) و حدوث وذمة في المخاطية عند 19 مريض (17.3%) .
كانت الشذوذات المخاطية هي الموجود التنظيري الوحيد المشاهد عند 3 مرضى (2.7%) من مرضى سرطان الرئة في دراستنا .

كذلك ، لوحظ وجود مفرزات قصبية متنوعة (مصلية و مدماة ، قيحية ، مخاطية ، مختلطة) عند 45 مريض من عينة الدراسة (42%) .

الجدول (8) : معدل الموجودات التنظيرية عند مرضى البحث		
الموجودات التنظيرية	**عدد الحالات**	**النسبة المئوية**
كتلة ضمن القصبات	59	%53.6
ارتشاح في المخاطية القصبية	45	%41
تضيق في اللمعة القصبية	13	%11.8
انضغاط خارجي للقصبة	17	%15.5
زيادة عرض المهماز الرئيسي	19	%17.3
شلل حبل صوتي	3	%2.7
تنظير طبيعي	4	%3.6
احتقان في المخاطية	57	%52
وذمة في المخاطية	19	%17.3
وجود مفرزات قصبية	45	%41

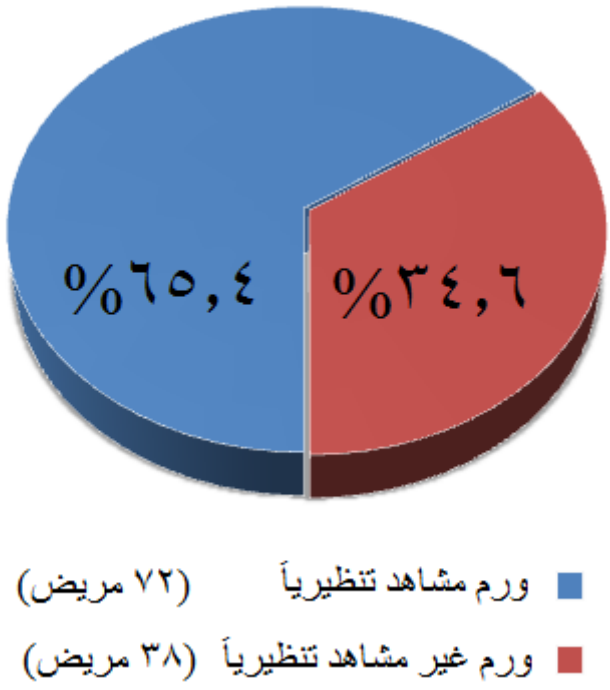
- **تصنيف المرضى حسب الموجودات التنظيرية :**

بلغ عدد حالات ورم الرئة المشاهد بالتنظير القصبي : 72 حالة أي بنسبة 65.4% .

بلغ عدد حالات ورم الرئة غير المشاهد تنظيرياً : 38 حالة أي بنسب 34.6% .

كما هو موضح في الجدول (9) و الشكل (10) .

الجدول (9) : توزع مرضى البحث حسب تصنيف الأورام إلى مشاهدة تنظيرياً و غير مشاهدة تنظيرياً		
الموجودات التنظيرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
أورام مشاهدة تنظيرياً	72 مريض	%65.4
أورام غير مشاهدة تنظيرياً	38 مريض	%34.6
مجموع المرضى	110	%



الشكل (10) : توزع مرضى البحث وفقاً لمشاهدة الورم بالتنظير القصبي

- **موقع الأورام المشاهدة تنظيرياً :**

أثناء التنظير القصبي بالمنظار الليفي المرن ، تمت مشاهدة 72 ورماً داخل القصبات .
و كانت الأورام على حساب قصبة الفص العلوي الأيمن هي أكثر الأورام المشاهدة تنظيرياً في عينة البحث 20 مريض (27.5%) ، تلاها الأورام على حساب قصبة الفص السفلي الأيمن 15 مريض (21%) ، و قصبة الفص العلوي الأيسر 15 مريض (21%) .

يوضح الجدول (10) المواقع التشريحية للأورام المشاهدة تنظيرياً

الجدول (10) : موقع الأورام المشاهدة تنظيرياً في الشجرة الرغامية القصبية		
موقع الورم	عدد الحالات	النسبة المئوية
ورم على حساب القصبة الرئيسة اليمنى	5 مرضى	%7
ورم على حساب الفص العلوي الأيمن	20 مريض	%27.5
ورم على حساب الفص المتوسط	5 مرضى	%7
ورم على حساب الفص السفلي الأيمن	15 مريض	%21
ورم على حساب القصبة الرئيسية اليسرى	3 مرضى	%4.2
ورم على حساب الفص العلوي الأيسر	15 مريض	%21
ورم على حساب الفص السفلي الأيسر	9 مرضى	%12.3
العدد الكلي	**72 مريض**	**%100**

- **موقع الأورام غير المشاهدة تنظيرياً :**

أثناء التنظير القصبي بالمنظار الليفي المرن ، بلغ عدد الأورام التي لم تشاهد 38 ورماً .
و بعد ربط الموجودات الشعاعية و التنظيرية ، كانت توزع هذه الأورام في الرئتين على الشكل التالي :
الأورام على حساب الفص العلوي الأيمن هي الأشيع 14 مريض (36.8%) ، تليها الأورام على حساب الفص المتوسط 10 مرضى (26.3%) .

يوضح الجدول (11) المواقع التشريحية للأورام غير المشاهدة تنظيرياً

الجدول (11) : موقع الأورام غير المشاهدة تنظيرياً في الرئتين		
موقع الورم	عدد الحالات	النسبة المئوية
ورم على حساب الفص العلوي الأيمن	14 مريض	%36.8
ورم على حساب الفص المتوسط	10 مرضى	%26.3
ورم على حساب الفص السفلي الأيمن	7 مرضى	%18.4
ورم على حساب الفص العلوي الأيسر	4 مرضى	%10.5
ورم على حساب الفص السفلي الأيسر	3 مرضى	% 7
العدد الكلي	**38 مريض**	**%100**

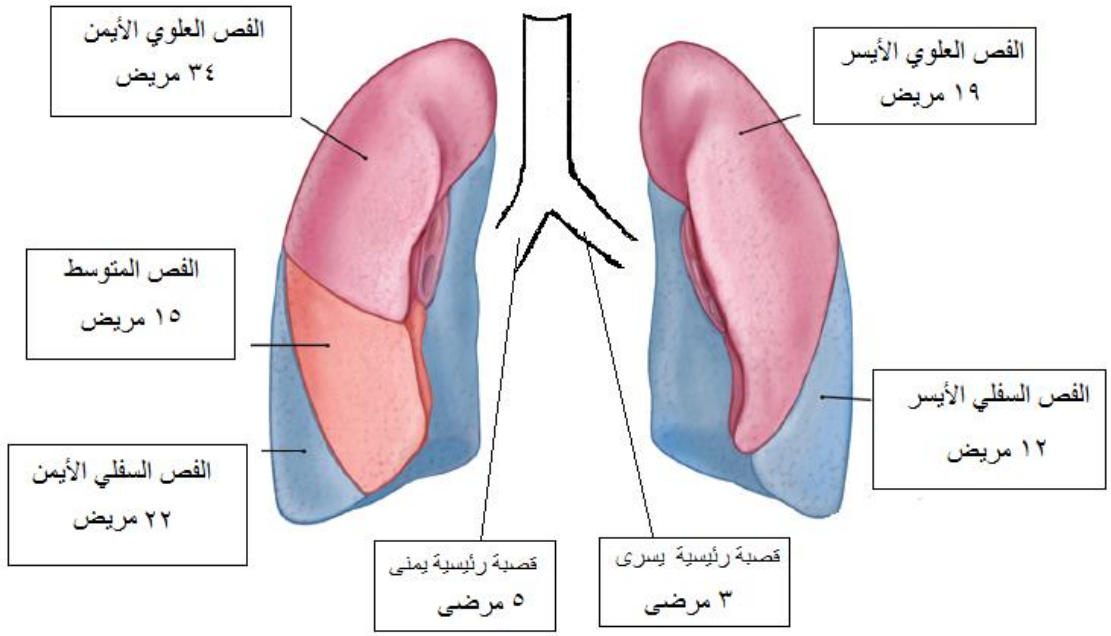
- **توزع مرضى البحث حسب موقع الآفة بعد ربط الموجودات الشعاعية و التنظيرية :**

عند مقارنة الموجودات الشعاعية على الطبقي المحوري للصدر و نتائج التنظير القصبي كان توزع حدوث سرطان الرئة بين الرئتين كما يلي :

76 حالة سرطان رئة في الرئة اليمنى (69%)
34 حالة سرطان رئة في الرئة اليسرى (31%)

أكثر فصوص الرئتين إصابةً هو الفص العلوي الأيمن 34 مريض (%) .
و يوضح الجدول (12) و الشكل (11) توزع موقع الإصابة بالسرطان في كلتي الرئتين .

الجدول (12) : توزع مواقع الإصابة بسرطان الرئة تشريحياً عند أفراد البحث		
موقع السرطان	عدد الحالات	النسبة المئوية
القصبة الرئيسية اليمنى	5 مرضى	%4.5
الفص العلوي الأيمن	34 مريض	%31
الفص المتوسط	15 مريض	%13.5
الفص السفلي الأيمن	22 مريض	%20
القصبة الرئيسية اليسرى	3 مرضى	%2.7
الفص العلوي الأيسر	19 مريض	%17.3
الفص السفلي الأيسر	12 مريض	%11
جميع المرضى	**110 مرضى**	**%100**



الشكل (11) التوزع التشريحي للإصابة بسرطان الرئة عند مرضى البحث

- **طرق أخذ العينات للتشخيص الخلوي و النسيجي :**

أجري التنظير القصبي لدى جميع أفراد عينة البحث البالغ عددهم 110 مرضى ، تم أخذ غسالة قصبية في جميع الحالات .
تم إجراء الخزعات القصبية المباشرة عند 68 مريض .
تم إجراء الخزعات عبر القصبية (TBB) عند 35 مريض
تم وضع التشخيص عند 5 مرضى بإجراء خزعة عبر جدار الصدر موجهة بالطبقي المحوري .
أجريت خزعة الجنب عند 6 مرضى سرطان رئة مترافق مع انصباب جنب ورمي .
تم اللجوء إلى الخزعة الجراحية المفتوحة لوضع التشخيص النسيجي عند مريضين من مرضى البحث .
أجري التنظير الصلب تحت التخدير العام لوضع التشخيص النسيجي عند 4 حالات كان الورم فيها كبيراً و محتقناً و قريباً من المهماز الرئيسي .

كما هو موضح في الجدول (13) .

الجدول (13) : طرق أخذ العينات للدراسة الباثولوجية		
الطريقة	عدد المرضى	النسبة المئوية
خزعة قصبية	68	%62
غسالة قصبية	110	%100
خزعة عبر قصبية	35	%32
خزعة عبر جدار الصدر موجهة بالطبقي المحوري	5	%4.5
خزعة جنب	6	%5.5
خزعة رئة مفتوحة	2	%1.8
تنظير صلب	4	%3.6

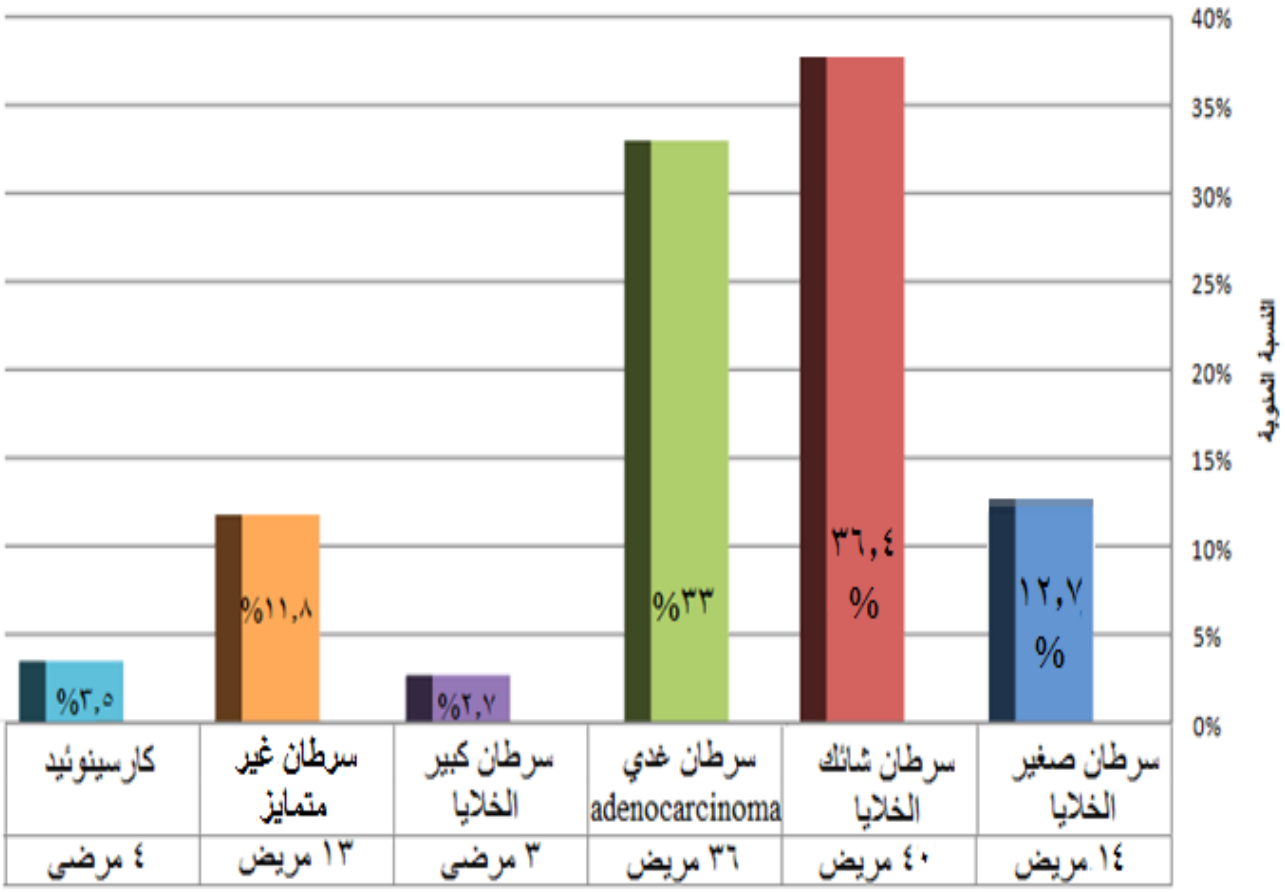
- **توزع الأنماط النسيجية لدى مرضى البحث :**

أظهرت نتائج الدراسة النسيجية و الخلوية للعينات المأخوذة أن النمط النسيجي الأكثر شيوعاً لسرطان الرئة في بحثنا هو السرطان شائك الخلايا حيث تم تشخيصه لدى 40 مريض (بنسبة 36.4%) ، يليه السرطان الغدي (adenocarcinoma) لدى 36 مريض (أي بنسبة 33%)، السرطان صغير الخلايا لدى 14 مريض (12.7%) ، السرطانغير المتمايز لدى 13 مريض (11.8%) ، و الكارسينوئيد لدى 4 مرضى (3.5%) .

كما هو موضح في الجدول (14) و الشكل (12) .

الجدول (14) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة عند مرضى البحث		
النمط النسيجي	عدد المرضى	النسبة المئوية
سرطان صغير الخلايا (Small cell carcinoma)	14 مريض	%12.7
سرطان شائك الخلايا (Squamous cell carcinoma)	40 مريض	%36.4
سرطان غدي (Adenocarcinoma)	36 مريض	%33
سرطان كبير الخلايا (Large cell carcinoma)	3 مرضى	%2.7
كارسينوما غيرمتمايزة (Un differentiated carcinoma)	13 مريض	%11.8
كارسينوئيد (Carcinoid)	4 مرضى	%3.5
جميع الحالات	**110 مرضى**	**%100**

ملاحظة:بسبب صغر حجم العينة لم نستطع إجراء التلوينات المناعية لمعرفة نمط السرطان غير المتمايز(كبير...غدي...شائك).



الشكل (12) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة عند مرضى البحث

- **مقارنة الأنماط النسيجية لسرطان الرئة مع الموجودات التنظيرية :**

بلغ عدد حالات سرطان الرئة المشاهدة بالتنظير القصبي 72 مريض ، و كان أشيع الأنماط النسيجية عند هؤلاء المرضى هو السرطان شائك الخلايا (34 مريض ، 47.25%) ، يليه السرطان الغدي (adenocarcinoma) (15 مريض ، 20.8%) ، ثم السرطان صغير الخلايا (11 مريض ، 15.3%) ، سرطان غير متمايز (8 مرضى 11.2%) ، و الكارسينوئيد (4 مرضى ، 4.5%) . كما هو موضح في الجدول (15) و الشكل (13) .

بلغ عدد حالات سرطان الرئة غير المشاهدة بالتنظير القصبي 38 مريض ، و كان أشيع الأنماط النسيجية عند هؤلاء المرضى هو السرطان الغدي (21 مريض ، 55.3%) ، السرطان شائك الخلايا (6 مرضى و 15.8%) ، سرطان غير متمايز (5 مرضى ، 13.2%) ، سرطان كبير الخلايا (3 مرضى ، 7.9%) ، و السرطان صغير الخلايا (3 مرضى ، 7.9%) . كما هو موضح في الجدول (15) و الشكل (14) .

الجدول (15) : حدوث الأنماط النسيجية لسرطان الرئة حسب تصنيف الأورام إلى مشاهدة و غير مشاهدة تنظيرياً

النمط النسيجي لسرطان الرئة	ورم مشاهد تنظيرياً		ورم غير مشاهد تنظيرياً		جميع المرضى	
	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية	عدد المرضى	النسبة المئوية
سرطان صغير الخلايا (Small cell carcinoma)	11	%15.3	3	%7.9	14	%12.5
سرطان شائك الخلايا (Squamous cell carcinoma)	34	%47.2	6	%15.8	40	%36.4
سرطان غدي (Adenocarcinoma)	15	%20.8	21	%55.3	36	%33
سرطان كبير الخلايا (Large cell carcinoma)	0	%0	3	%7.8	3	%2.7
كارسينوماغير متمايزة (un differentiated carcinoma)	8	%11.2	5	%13.2	13	%11.8
كارسينوئيد (Carcinoid)	4	%5.5	0	%0	4	%3.5
جميع المرضى	**72**	**%100**	**38**	**%100**	**110**	**%100**

عند المقارنة من الناحية الإحصائية بين النمط النسيجي للسرطان و موقعه بالنسبة للقصبات (مشاهد تنظيرياً أو غير مشاهد) باستخدام اختبار كاي مربع :

- مقارنة صغير الخلايا و السرطان الغدي :

$X^2 = 4.12$, DF=1 , P=0.042

- مقارنة شائك الخلايا و السرطان الغدي :

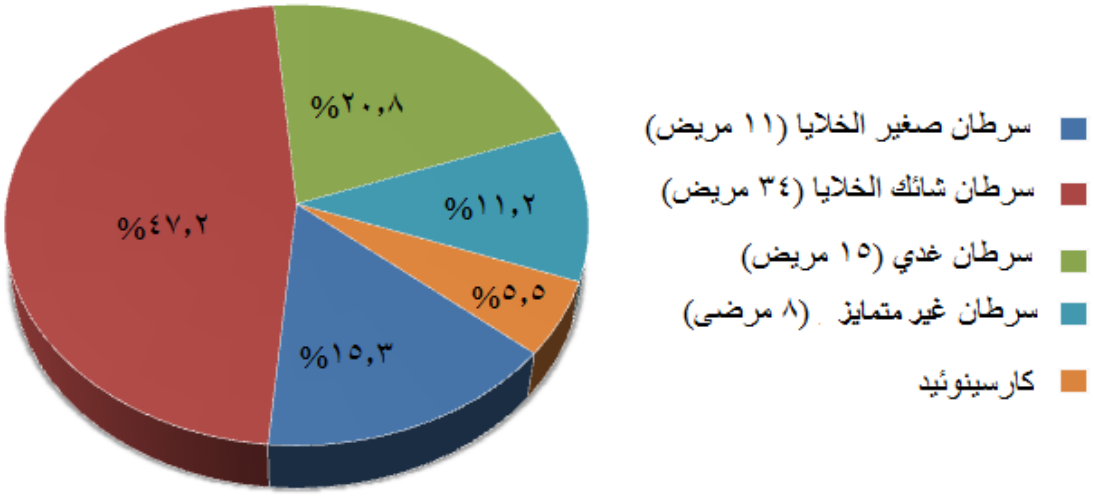
$X^2 = 13.699$, DF=1 , P=0.0002

إن قيمة (P value) أصغر من 0.05 و بالتالي الفرق هام إحصائياً و بالتالي يمكن القول أن كل من السرطان شائك الخلايا و السرطان صغير الخلايا يملك ميلاً لإصابة القصبات المركزية بالمقارنة مع السرطان الغدي الذي يميل للتوضع المحيطي .

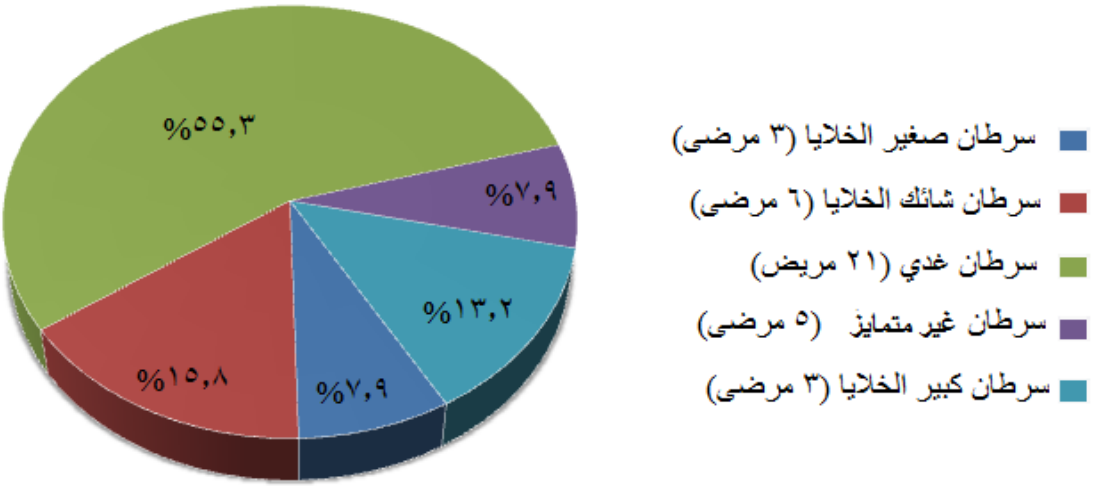
- مقارنة صغير الخلايا و شائك الخلايا :

$X^2 = 0.019$, DF=1 , P=0.889

إن قيمة (P value) أكبر من 0.05 و بالتالي لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين السرطان شائك الخلايا و صغير الخلايا فيما يتعلق بإصابة القصبات المركزية .



الشكل(13) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في الأورام المشاهدة تنظيرياً



الشكل (14) : توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في الأورام غير المشاهدة تنظيرياً

- **الموجودات التنظيرية لدى الأنماط النسيجية الأشيع :**

- **السرطان شائك الخلايا :**

بلغ عدد مرضى السرطان شائك الخلايا 40 مريض مشكلاً نسبة 36.4% من جميع حالات سرطان الرئة في عينة البحث ، بلغ عدد حالات الورم المشاهد تنظيرياً 34 مريض ، في حين بلغ عدد حالات الورم غير المشاهد تنظيرياً 6 مرضى .

تظاهر السرطان شائك الخلايا تنظيرياً على شكل كتلة ضمن القصبات في 28 حالة (70%) ، ارتشاح ضمن المخاطية القصبية في 16 حالة (40%) ، تضيق في اللمعة القصبية في 4 حالات (10%) ، انضغاط خارجي للقصبة 3 حالات (7.5%) ، زيادة في عرض المهماز الرئيسي 6 حالات (15%) . و ترافق مع مشاهدة مفرزات قصبية عند 20 حالة (50%) ، احتقان في المخاطية القصبية لدى 22 حالة (55%) ، ووذمة في المخاطية القصبية عند 7 حالات (17.5%) .

- **السرطان الغدي (adenocarcinoma) :**

بلغ عدد مرضى السرطان الغدي 36 مريض مشكلاً نسبة 32.8% من جميع حالات سرطان الرئة في عينة البحث ، بلغ عدد حالات الورم المشاهد تنظيرياً 15 مريض ، في حين بلغ عدد حالات الورم غير المشاهد تنظيرياً 21 مريض .

تظاهر السرطان الغدي تنظيرياً على شكل كتلة ضمن القصبات في 15حالة (41.6%) ، ارتشاح ضمن المخاطية القصبية في 11 حالة (30.5%) ، تضيق في اللمعة القصبية في 6 حالات (16.6%) ، انضغاط خارجي للقصبة 9 حالات (25%) ، زيادة في عرض المهماز الرئيسي 7 حالات (19.5%). و ترافق مع مشاهدة مفرزات قصبية عند 17 حالة (47.2%)، احتقان في المخاطية القصبية لدى 23 حالة (64%) ، وذمة في المخاطية القصبية عند 8 مرضى (22.2%) و كان التنظير القصبي طبيعياً عند مريض واحد (2.7%).

- **السرطان صغير الخلايا :**

بلغ عدد مرضى السرطان صغير الخلايا 14 مريض مشكلاً نسبة 12.7% من جميع حالات سرطان الرئة في عينة البحث ، بلغ عدد حالات الورم المشاهد تنظيرياً 11مريض ، في حين بلغ عدد حالات الورم غير المشاهد تنظيرياً 3 مرضى .

تظاهر السرطان صغير الخلايا تنظيرياً على شكل كتلة ضمن القصبات في 9 حالات (64.2%) ، ارتشاح ضمن المخاطية القصبية في 8 حالات (57%) ، ، انضغاط خارجي للقصبة عند مريضين (14.3%) ، زيادة في عرض المهماز الرئيسي 4 حالات (28.5%) . و ترافق مع مشاهدة مفرزات قصبية عند 4 حالات (28.5%) ، احتقان في المخاطية القصبية لدى 10 حالات (71.5%) ، و وذمة في المخاطية عند 3 مرضى (21.4%).

يلخص الجدول (16) النتائج السابقة .

الجدول (16) : مقارنة الأنماط النسيجية مع الموجودات التنظيرية						
الموجودات التنظيرية	النمط النسيجي					
	سرطان شائك الخلايا (40 مريض)		سرطان صغير الخلايا (14 مريض)		سرطان غدي (adenocarcinoma) (36 مريض)	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
كتلة ضمن القصبات	28	%70	9	%64.2	15	%41.6
ارتشاح في المخاطية القصبية	16	%40	8	%57	11	%30.5
تضيق في اللمعة القصبية	4	%10	0	%0	6	%16.6
انضغاط خارجي للقصبة	3	%7.5	2	%14.3	9	%25
زيادة عرض المهماز الرئيسي	6	%15	4	%28.5	7	%19.5
وجود مفرزات قصبية	20	%50	4	%28.5	17	%47.2
احتقان في المخاطية	22	%55	10	%71.5	23	%64
وذمة في المخاطية	7	%17.5	3	%21.4	8	%22.2
تنظير طبيعي	0	%0	0	%0	1	%2.7

المناقشة و المقارنة بالدراسات العالمية :

أجري هذا البحث لدراسة العلاقة بين الموجودات المُشاهدة عيانياً بالتنظير القصبي عند مرضى سرطان الرئة و النمط النسيجي للسرطان .

شمل البحث 110 مرضى بتشخيص سرطان رئة مثبت نسيجياً .

أظهرت دراستنا أن معدل حدوث سرطان الرئة عند الذكور أكثر من الإناث و أن نسبة الذكور/الإناث هي 1/2.54 .
إن هذه النسبة قريبة من النسب المنشورة في الأدب الطب العالمي ، و هذا يعكس ازدياداً في معدل حدوث سرطان الرئة عند الإناث ، قد يكون ناجماً عن ارتفاع معدل التدخين عند الإناث في مجتمعنا . في منتصف القرن الماضي كانت نسبة الحدوث ذكور/إناث هي 1/10 [35] .
في حين أشارت دراسة أجريت في البرازيل عام 2012[36] (M. Rabahi, et al) أن نسبة ذكور/إناث هي 1/1.47 ، و اشارت دراسة رومانية أجريت عام 2013 (M. Olaru, et al) [37] أن نسبة ذكور/إناث هي 1/3 ، و في دراسة هندية عام 2016 (U. Kakodkar, et al)[38] بلغت نسبة ذكور/إناث 1/2.55 .

الفئة العمرية الأكثر إصابةً بسرطان الرئة في دراستنا هي بين 50- 70 سنة (العقدين السادس و السابع) و بلغ متوسط العمر لمرضى سرطان الرئة 58.6 سنة .
جميع المرضى في بحثنا كانوا بعمر أكبر من 40 سنة ، و من المعروف في الأدب الطبي أن معدل حدوث سرطان الرئة في الأعمار الأصغر من 40 سنة هو 5% [39] .

85.3% من مرضى سرطان الرئة في بحثنا هم مدخنون (حاليون و سابقون) و بالتالي فإن التدخين ما يزال هو عامل الخطر الأهم لدوث سرطان الرئة في مجتمعنا .

في دراستنا ، كانت الرئة اليمنى أكثر إصابةً بسرطان الرئة من الرئة اليسرى حيث وجد 76 حالة سرطان في الرئة اليمين (69%) و 34 حالة سرطان في الرئة اليسار (31%) .
و إن حوالي نصف حالات سرطان الرئة (48.3%)- دون احتساب إصابة القصبات الرئيسية - كانت متوضعةً في الفصوص العلوية من الرئتين .

إن هذا التوزع التشريحي لإصابة الرئتين في دراستنا يتوافق مع ما هو منشور عالمياً كالدراسة البرازيلية [36]، في حين أن الدراسة الرومانية [37] أظهرت أن 70 % من الحالات تحدث في الرئة اليمين ، إلا أن أكثر الفصوص إصابةً كانت الفص المتوسط و السفلي الأيسر ، و قد فسروا هذا التوزع المختلف لأشيع مناطق الرئة إصابةً بقلة العدد في عينة دراستهم .

أظهرت دراستنا أن سرطان الرئة شائك الخلايا هو النمط النسيجي الأشيع حيث تواجد عند 40 مريض (36.4%) ، السرطان الغدي (adenocarcinoma) عند 36 مريض (33%) ، سرطان صغير الخلايا عند 14 مريض (12.7%) ، سرطان سيء التمايز عند 13 مريض (11.8%) ، كارسينوئيد عند 4 مرضى (3.5%) ، و سرطان كبير الخلايا عند 3 مرضى (2.7%) .
يتوافق هذا التوزع في أنماط سرطان الرئة مع ما هو مذكور في الأدب الطبي كدراسة (M. Rabahi, et al) [36]،(M. Olaru, et al) [37]، و [38](U. Kakodkar, et al).
تشير بعض الدراسات حالياً إلى ارتفاع معدل حدوث السرطان الغدي و أنه في بعضها كان السرطان الأكثر شيوعاُ حيث أشار (Shields , et al) [40] إلى أن 30-50% من سرطانات الرئة هي سرطان غدي ، 20-35% هي سرطان شائك الخلايا .

أكثر الموجودات التنظيرية مشاهدةً عند مرضى سرطان الرئة في دراستنا هو وجود كتلة ضمن القصبات (برعم متنبت ، برعم لاطئ ، انسداد في فوهة قصبية) حيث شوهد عند 59 مريض (53.6%) ، تلاه مشاهدة ارتشاح في المخاطية القصبية عند 45 مريض(41%) و يعبر هذان الموجودان التنظيريان عن الأورم المشاهدة تنظيرياً. في حين كانت أكثر الموجودات التنظيرية التي تعبر عن ورمٍ غير مشاهدٍ تنظيرياً هي زيادةعرض المهماز الرئيسي عند 19 مريض (17.3%) .انضغاط خارجي للقصبة عند 17 مريض (15.5%) .تضيق في اللمعة القصبية عند 13 مريض (11.8%).
ترافقت الأورام المشاهدة بالتنظير القصبي و تلك غير المشاهدة بالتنظير القصبي مع شذوذاتٍ في المخاطية كان أشيعها هو ملاحظة احتقان في المخاطية حيث شوهد عند 57 مريض (52%) و حدوث وذمة في المخاطية عند 19 مريض (17.3%) .
كانت الشذوذات المخاطية هي الموجود التنظيري الوحيد المشاهد عند 3 مرضى (2.7%) من مرضى سرطان الرئة في دراستنا . كذلك ، لوحظ وجود مفرزات قصبية متنوعة (مصلية و مدماة ، قيحية ، مخاطية ، مختلطة) عند 45 مريض من عينة الدراسة (42%) . و كانت موجودات التنظير القصبي طبيعيةً عند 4 مرضى (3.6%) .
تتفق دراستنا مع الدراسات العالمية في هذه النتائج ، أشار [38](U. Kakodkar, et al) إلى أن أشيع الموجودات التنظيرية في سرطان الرئة هي : كتلة ضمن القصبات 56% ، ارتشاح بالمخاطية 34% ، تضيق باللمعة القصبية30% و كان التنظير طبيعياُ في 3.8% (4 مرضى مريض سرطان غدي ، مريضين سرطان كبير الخلايا و مريض سرطان غير متمايز) .
و أظهرت دراسة (M. Rabahi, et al) أن الكتلة ضمن القصبات شكلت 64% من الموجودات التنظيرية و الارتشاح في المخاطية 35% من الحالات .

بلغت نسبة الأورام المشاهدة تنظيرياً في بحثنا 65.4% ، و هي نسبة قريبة من الدراسات العالمية ، فقد أشارت دراسة [36] (M. Rabahi, et al)إلى أن نسبة الأورام المشاهدة بالتنظير القصبي هي 70.5% ، و في دراسة (M. Olaru, et al) [37]كانت النسبة 65.4%، و في دراسة [38](U. Kakodkar, et al) بلغت النسبة 56% .

في الأورام المشاهدة تنظيرياً ، كان أشيع الأنماط النسيجية عند هؤلاء المرضى هو السرطان شائك الخلايا (34 مريض ، 47.25%) ، يليه السرطان الغدي (adenocarcinoma) (15 مريض ، 20.8%) ، ثم السرطان صغير الخلايا (11 مريض ، 15.3%) ، سرطان غير المتمايز (8 مرضى 11.2%) ، و الكارسينوئيد (4 مرضى ، 4.5%)

في الأورام غير المشاهدة تنظيرياً ، كان أشيع الأنماط النسيجية عند هؤلاء المرضى هو السرطان الغدي (21 مريض ، 55.3%) ، السرطان شائك الخلايا (6 مرضى و 15.8%) ، سرطان غير متمايز (5 مرضى ، 13.2%) ، سرطان كبير الخلايا (3 مرضى ، 7.9%) ، و السرطان صغير الخلايا (3 مرضى ، 7.9%) .

إن نتائج دراستنا على توافق مع معظم الدراسات العالمية [36][37][41] التي أكدت على أن النمط النسيجي لسرطان الرئة المشاهد بالتنظير القصبي هو السرطان شائك الخلايا و أن النمط النسيجي الأشيع لسرطان الرئة غير المشاهد بالتنظير القصبي هو السرطان الغدي .
في الدراسة الهندية [38]، كان النمط النسيجي الأشيع لسرطان الرئة في الأورام غير المشاهدة تنظيرياً هو السرطان سيء التمايز ، و قد فسروا ذلك بأن التشخيص الباثولوجي في هذه المجموعة من المرضى قد تم بأغلبه بالاعتماد على الفرشاة القصبية و الغسالة القصبية و التي يكون فيها تركيز الخلايا أقل من الخزعة النسيجية ، و بالتالي لا يمكن تحديد التشخيص الخلوي بدقة .

أشيع ما تظاهر به السرطان شائك الخلاياهو على شكل كتلة ضمن القصبات (في 70%)، ارتشاح في المخاطية (في 40%) ، تضيق في اللمعة القصبية (في 10%) أو على شكل انضغاط خارجي للقصبية (في 7.5%) .
أشيع شكل يتظاهر فيه سرطان الرئة صغير الخلايا هو الكتلة ضمن القصبات (64.2%) ، الارتشاح المخاطي (57%) ، زيادة في عرض المهماز الرئيسي لدى (28.5%) .
في حين يغدو تضيق اللمعة القصبية (16.6%) ، الانضغاط الخارجي (25%) ، الأذية المخاطية (64%) ، و وجود مفرزات قصبية (47.2%) موجوداتٍ شائعةٍ في السرطان الغدي بالإضافة إلى تظاهره على شكل كتلة ضمن القصبات (في 44.4%).
كذلك أظهرت دراستنا أن 78.5% من حالات سرطان الرئة صغير الخلايا ، 85 % من حالات سرطان الرئة شائك الخلايا ، 100% من حالات الكارسينوئيدكانت أورام مشاهدة تنظيرياً ، 58.3% من حالات السرطان الغدي (adenocarcinoma) ، 100% من حالات سرطان الرئة كبير الخلايا هي أورام غير مشاهدة تنظيرياً .
أي أن كلاً من السرطان صغير الخلايا و شائك الخلايا هي أورام مركزية بالدرجة الأولى ، في حين أن السرطان الغدي و السرطان كبير الخلايا هي أورام محيطية بالدرجة الأولى .
و بالتالي تؤكد دراستنا على أن موقع الورم قد يشكل دليلاً على النمط النسيجي .

و تتفق دراستنا بذلك مع معظم ما نشر في الأدب الطبي [36][37][38][41] حول العلاقة بين الطبيعة النسيجية لسرطان الرئة و مكان توضعه بالنسبة للقصبات و ما ينتج عن ذلك من موجوداتٍ تنظيريةٍ .

يلخص الجدول (15) مقارنةً بين نتائج دراستنا و نتائج بعض الدراسات العالمية المشابهة .

الجدول (15) : مقارنة بين نتائج دراستنا و نتائج بعض الدراسات العالمية المشابهة				
المتغير	دراستنا 2017	الدراسة البرازيلية 2012 **(M. Rabahi, et al)** [36]	الدراسة الرومانية 2013 **(M. Olaru, et al)** [37]	الدراسة الهندية 2016 **(U. Kakodkar, et al)** [38]
حجم العينة و طريقة الدراسة	110 مرضى دراسة مستقبلية	212 مريض دراسة راجعة	64 مريض دراسة راجعة	206 مرضى دراسة مستقبلية
حدوث السرطان : ذكور/إناث	1/2.54	1/1.47	1/3	1/2.55
النمط النسيجي الأكثر شيوعاً لسرطان الرئة	شائك الخلايا (36.4%) سرطان غدي (33%) صغير الخلايا (12.7%) غيرمتمايز (11.8%) كارسينوئيد (3.5%) كبير الخلايا (2.7%)	شائك الخلايا (39%) سرطان غدي (21%) صغير الخلايا (12%) غير متمايز (6%) كبير الخلايا (1%)	شائك الخلايا (55%) صغير الخلايا(30%) سرطان غدي(10%) كبير الخلايا (5%)	شائك الخلايا (33%) غير متمايز (32%) سرطان غدي (20.4%)
الرئة الأكثر إصابةً بسرطان الرئة	الرئة اليمنى : 69% الرئة اليسرى 31: % أكثر الفصوص إصابة هي الفصوص العلوية في الرئتين	الرئة اليمنى :68% الرئة اليسرى :32% أكثر الفصوص إصابة هو الفص العلوي الأيمن و الفص العلوي الأيسر	الرئة اليمنى :70% الرئة اليسرى :30% أكثر الفصوص إصابة هو المتوسط و الفص السفلي الأيسر	-
أشيع الموجودات التنظيرية عند مرضى سرطان الرئة	كتلة ضمن القصبات 53.6% ارتشاح بالمخاطية 41% زيادة عرض المهماز 17.3% تضيق اللمعة القصبية 11.8% انضغاط خارجي 15.5% التنظير الطبيعي : 3.6%	كتلة ضمن القصبات 64% ارتشاح بالمخاطية35% زيادة عرض المهماز19% تضيق اللمعة القصبية 13% انضغاط خارجي18%	كتلة ضمن القصبات 54.6% ارتشاح بالمخاطية 45.4%	كتلة ضمن القصبات 56% ارتشاح بالمخاطية 34% تضيق باللمعة القصبية30% تنظير طبيعي: 3.8%
معدل الأورام المشاهدة تنظيرياً	%65.4	%70.5	%65.6	%56
أشيع الأورام المشاهدة بالتنظير القصبي	شائك الخلايا (47.2%) سرطان غدي (20.8%) صغير الخلايا (15.3%)	شائك الخلايا (45%) سرطان غدي(16%) صغير الخلايا(16%)	شائك الخلايا صغير الخلايا	شائك الخلايا (43.5%) غير متمايز (25%) سرطان غدي (15.6%) صغير الخلايا (9.5%)
أشيع الأورام غير المشاهدة بالتنظير القصبي	سرطان غدي (55.3%) شائك الخلايا (15.8%) غير متمايز (13.2%) صغير الخلايا (7.9%)	سرطان غدي (39%) شائك الخلايا (23%) صغير الخلايا (10%)	السرطان الغدي	غير متمايز (40.7%) سرطان غدي (26.4%) شائك الخلايا (19.8%)

الاستنتاجات :

- يصيب سرطان الرئة المرضى بأعمار متقدمةٍ خاصةً في العقدين السادس و السابع .

- في دراستنا حدث سرطان الرئة عند الرجال أكثر من النساء و كانت نسبة ذكور/إناث للإصابة بسرطان الرئة هي 1/2.54 .

- يصيب السرطان الرئة اليمنى أكثر من الرئة اليسرى و هنالك ميل لإصابة الفصوص العلوية .

- أشيع نمط نسيجي لسرطان الرئة في دراستنا هو السرطان شائك الخلايا حيث شكل 36.4% من الحالات ، يليه السرطان الغدي (adenocarcinoma) 33% ، السرطان صغير الخلايا 12.7% ، السرطان غير المتمايز 11.8% ، الكارسينوئيد 3.5% ، السرطان كبير الخلايا 2.7% .

- أكثر الموجودات التنظيرية مشاهدةً عند مرضى سرطان الرئة في هذا البحث هو الكتلة ضمن القصبات (53.6%) ، الارتشاح في المخاطية (41%) .

- بلغت نسبة الأورام المشاهدة تنظيرياً في بحثنا 65.4% .

- يصيب حوالي نصف الأورام المشاهدة تنظيرياً القصبات العلوية .

- أشيع ما تظاهر السرطان شائك الخلايا (40 مريض) هو على شكل كتلة ضمن القصبات (في 70%) ، ارتشاح في المخاطية (في 40%) ، تضيق في اللمعة القصبية (في 10%) ، أو على شكل انضغاط خارجي للقصبية (في 7.5%) .

- أشيع شكل يتظاهر فيه سرطان الرئة صغير الخلايا هو الكتلة ضمن القصبات و الارتشاح المخاطي

- تضيق اللمعة القصبية ، الانضغاط الخارجي ، الأذية المخاطية ، و وجود مفرزات قصبية هي الموجودات التنظيرية الأشيع في السرطان الغدي

- ولاننسى طبعاً العلاقة الوثيقة للسرطان الرئوي مع التدخين

التوصيات :

- ضرورة التأكيد على أن التدخين عو عامل الخطر الأكثر ترافقاً مع سرطان الرئة في مجتمعنا ، و تكثيف الجهود للتقليل من هذا العامل .

- نؤكد على أن التنظير القصبي بالمنظار الليفي المرن هو الوسيلة التشخيصية الأولى لتشخيص سرطان الرئة .

- ضرورة الاشتباه بسرطان الرئة في الآفات التي تصيب الرئة اليمنى و خاصةً الفصوص العلوية في السياق السريري الذي يحمل عوامل الخطر لسرطان الرئة .

- أن يكون هذا البحث منطلقاُ لاعتماد معايير موحدة في توصيف الموجودات التنظيرية التي تقترح سرطان رئة .

- نوصي بضرورة استخدام وسائل التشخيص الحديثة كالتصوير الصدوي عبر المنظار القصبي عند أخذ الخزعات من الآفات غير المرئية لزيادة الفائدة التشخيصية و تقليل الاختلاطات .

- إجراء دراسات مستقبلية لمقارنة الفائدة التشخيصية لكل من طرائق أخذ العينات بالتنظير القصبي (الخزعة القصبية ، الغسالة القصبية ، الخزعة عبر القصبات) في كلٍ من الأورام المشاهدة بالتنظير و تلك غير المشاهدة تنظيرياً .

المراجع

1. American Cancer Society Inc : Global cancer facts & figures , 3rdedn. Atlanta , United States of America ; 2015 .
2. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. Available at http://globocan.iarc.fr/Default.aspx.
3. Husain AN : The Lung . In : Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease . 9 thedn . Edited by Kumar V , Abbas AK , Aster JC . Philadelphia : Saunders Elsevier Inc ; 2015 ; 712-721 .
4. Data were provided by the Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit, Health Intelligence Division, Public Health Wales on request, June 2016. Similar data can be found here: http://www.wcisu.wales.nhs.uk .
5. Ginsberg RJ, Kris MG, Armstrong JG. Cancer of the lung: non-small cell lung cancer. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology, 4th, DeVita S, Hellman S, Rosenberg SA (Eds), Lippincott, Philadelphia 1993. p.673.
6. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, et al. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. J Natl Cancer Inst 2007; 99:920.
7. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003; 123:147S.
8. Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. Lung Cancer 1989; 5:119.
9. Corner J, Hopkinson J, Fitzsimmons D, Barclay S, Muers M. Is late diagnosis of lung cancer inevitable? Interview study of patients' recollections of symptoms before diagnosis. *Thorax*. 2005 Apr. 60(4):314-9
10. Colice GL: Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in a patient with a normal radiograph. *Chest* 1997; 111:877-884.
11. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Am J RespirCrit Care Med 1997; 156:320.
12. Tamura M, Oda M, Tsunezuka Y, et al. Chest CT and serum vascular endothelial growth factor-C level to diagnose lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer. Chest 2004; 126:342.
13. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013 May. 143(5 Suppl):e78S-92S
14. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132:178S.

15. Paone G, Nicastri E, Lucantoni G, et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. Chest 2005; 128:3551.
16. Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. Am J RespirCrit Care Med 2006; 174:982.
17. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132:131S.
18. KilIian G. UeberdirecteBronchoscopie. MMW 1898; 27: 844–847.
19. Ohata M. History and Progress of Bronchology in Japan. JJSB 1998; 20: 539–546.
20. Barle´si F, Doddoli C, Greillier L, et al. Bronchoscopy in the diagnosis of lung cancer: an evaluation of current practice. Rev Mal Respir 2006; 23: 17–26.
21. Becker HD, Shirakawa T, Tanaka F, et al. Transbronchial lung biopsy in the immunocompromised patient. EurRespir Mon 1998; 9: 193–208.
22. Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, et al. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosing and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002; 23: 137–158.
23. El-Bayoumi E, Silvestri GA. Bronchoscopy for the diagnosis and staging of lung cancer. SeminRespirCrit Care Med. 2008; 29: 261–270.
24. Gasparini S, Ferrety M, Such E, et al. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses: experience with 1027 consecutive cases. Chest 1995; 108: 131–137.
25. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. 2003 Jan. 123(1 Suppl):115S-128S.
26. Dasgupta A, Mehta AC. Transbronchial needle aspiration: An underused diagnostic technique. Clin Chest Med 1999; 20: 39–51.
27. Govert JA, Dodd LG, Kussin PS, et al. A prospective comparison of fiberoptictransbronchial needle aspiration and bronchial biopsy for bronehoscopically visible lung carcinoma. Cancer 1999; 87: 129–134
28. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. Chest 2003; 123: 115S–128S.
29. Travis et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification . Journal of Thoracic Oncology ® • Volume 10, Number 9, September 2015.
30. Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. J ClinOncol 2006; 24:4526.
31. Junker K, Wiethege T, Müller KM. Pathology of small-cell lung cancer. J Cancer Res ClinOncol 2000; 126:361.
32. Funai K, Yokose T, Ishii G, et al: Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J SurgPathol*27:978, 2003.

33. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J ThoracOncol 2011; 6:244.
34. Goldstraw et al . The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer . Journal of Thoracic Oncology 2015 . Vol. 11 No. 1
35. Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. J Bras Pneumol. 2006;32(3):221-7.
36. Marcelo FouadRabahi, et al . Fiberoptic bronchoscopy findings in patients diagnosed with lung cancer . J Bras Pneumol. 2012;38(4):445-451
37. M. OLARU , et al . A combined imagistic and morphological approach of lung tumors . *Rom J MorpholEmbryol*2013, 54(4):1067–1074
38. Uday C. Kakodkar, Akashdeep Singh Arora , RohitVadala .Diagnostic yield of various bronchoscopic techniques for evaluation of lung cancer.J. Evolution Med. Dent. Sci./ eISSN- 2278-4802, pISSN- 2278-4748/ Vol. 5/ Issue 43/ May 30, 2016
39. Jamnik S, Uehara C, da Silva VV. Location of lung carcinoma in relation to the smoking habit and gender. J Bras Pneumol. 2006;32(6):510-4.
40. Shields TW. Pathology of Carcinoma of the lung. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, editors. General Thoracic Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 1249-68.
41. Buccheri G, Barberis P, Delfino MS. Diagnostic, morphologic, and histopathologic correlates in bronchogenic carcinoma. A review of 1,045 bronchoscopic examinations. Chest 1991;99(4):809–14.