الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

دور خزعة الرئة عبر القصبات في تشخيص أورام الرئة المحيطية

The Value of Transbronchial Lung Biopsy in the Diagnosis of Peripheral Lung Tumours

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير في الأمراض الصدرية

بإشراف

الأستاذ الدكتور

محمود باكير

برئاسة

الأستاذ الدكتور

حسام الدين شبلي

إعداد

طالب الدراسات العليا

الدكتور معد ياسين

جامعة دمشق ٢٠١٣ م

عوامل الخطورة والتظاهرات السريرية لسرطان الرئة

مقدمة: يعتبر سرطان الرئة من أكثر السرطانات شيوعاً في جميع أنحاء العالم، ويقدر عدد الحالات الجديدة والوفيات في عام ٢٠٠٨ بـ ١٦٠٠٠٠٠ و ١٣٨٠٠٠٠ على التوالي [1].

ازداد كل من التواتر المطلق والنسبي لسرطان الرئة بشكل دراماتيكي. على سبيل المثال فإن معدل الوفاة بالنسبة لسرطان الرئة والمعدل بحسب العمر مشابه لمعدل الوفاة بالنسبة لسرطان البنكرياس قبل عام ١٩٣٠ بالنسبة للرجال وقبل عام ١٩٦٠ بالنسبة للنساء [2]. أصبح سرطان الرئة في عام ١٩٥٣ السبب الأكثر شيوعاً للوفيات الناجمة عن السرطان عند الرجال، كما أصبح في عام ١٩٨٥ السبب الرئيسي للوفيات الناجمة عن السرطان عند النساء. بدأت وفيات سرطان الرئة تنخفض عند الرجال، مما يعكس الانخفاض في معدل التدخين [3]. يبدو أن معدل الوفيات عند النساء قد وصل لمرحلة الثبات على الرغم من أن نصف وفيات سرطان الرئة تقريباً تحدث الآن عند النساء.

يشير تعبير سرطان الرئة، أو السرطانة قصبية المنشأ، إلى الخباثات التي تنشأ في الطرق الهوائية أو البرانشيم الرئوي. تصنف حوالي ٩٥% تقريباً من السرطانات الرئوية كسرطانة رئة صغيرة الخلايا (SCLC) أو سرطانة رئة غير صغيرة الخلايا (NSCLC). هذا التمييز أساسي من أجل تحديد المرحلة، المعالجة، الإنذار. تشكل الأنماط الخلوية الأخرى حوالي ٥% من الخباثات التي تنشأ على حساب الرئة.

عوامل الخطورة: يترافق عدد من العوامل المتعلقة بنمط الحياة والعوامل البيئية بالتطور اللاحق لسرطان الرئة، والتي يعتبر التدخين العامل الأكثر أهمية بينها.

التدخين: إن عامل الخطورة الرئيسي لتطور سرطان الرئة هو تدخين السجائر، الذي يقدر بأنه مسؤول تقريباً عن ٩٠% من جميع حالات سرطان الرئة [4]. تشمل العوامل التي تزيد خطر تطور سرطان الرئة عند المدخنين درجة التدخين والتعرض للعوامل المسرطنة الأخرى مثل الأسبستوز.

إذاً الجوانب الأكثر أهمية للوقاية من سرطان الرئة هي تجنب التدخين ومحاولة إيقافه في حال البدء به. ينخفض خطر تطور سرطان الرئة عند الأشخاص الذين يوقفون التدخين تدريجياً إلى أن يستقر، ويبقى حوالي ضعفي الخطر عند شخص لم يدخن أبداً [5].

المعالجة الشعاعية: تزيد المعالجة الشعاعية من خطورة الإصابة بسرطان رئوي بدئي ثانٍ عند المرضى الذين عولجوا لخباثات أخرى. فقد أظهرت إحدى الدراسات أن هناك خطورة زائدة للإصابة بسرطان رئوي لدى النساء المدخنات اللواتي تلقين معالجة شعاعية تالية لاستئصال الثدي بسبب سرطاني [6]. وكان خطر الإصابة بالسرطان أكبر في الرئة الموافقة. وبشكلٍ مشابه ترافقت أيضاً المعالجة الشعاعية للمفوما هودجكن مع زيادة خطورة الإصابة بسرطانٍ رئوي [7,8]. أدى تحسن تقنيات المعالجة الشعاعية إلى تخفيض مقدار الجرعة الشعاعية بالنسبة للأنسجة السليمة. ويعتقد بأن المعدات الحديثة وتخطيط الجرعة تنقص بشكل هام من خطورة الإصابة بسرطان رئوي ثانوي.

العوامل الأخرى: هناك عدد من العوامل الأخرى التي قد تؤثر على خطر نشوء سرطان رئوي:

- **السموم البيئية:** تشمل التدخين السلبي، التعرض للأسبستوز، الرادون، المعادن (الزرنيخ، الكروم، النيكل)، الإشعاع المؤيِّن، والهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات [4].
- **التليف الرئوي:** أظهرت دراسات متعددة أن خطر الإصابة بسرطان الرئة يزداد حوالي سبعة أضعاف لدى المرضى المصابين بتليف رئوي [9].
- **الإنتان بـ HIV:** يبدو أن هناك زيادة في حدوث سرطان الرئة لدى المرضى المصابين بـ HIV بالمقارنة مع الأشخاص الغير المصابين به.
- **العوامل الوراثية:** يمكن أن تؤثر العوامل الوراثية على كل من خطورة الإصابة بسرطان الرئة وإنذاره. على الرغم من أن الأساس الوراثي لسرطان الرئة لا يزال بحاجة لتوضيح، إلا أن هناك إثبات واضح على وجود خطر عائلي.
- **العوامل الغذائية:** لقد أشارت الدلائل الوبائية إلى أن العديد من العوامل الغذائية (مضادات الأكسدة، الخضروات الصليبية، الإستروجينات النباتية) تنقص من خطورة الإصابة بسرطان الرئة، إلا أن دور هذه العوامل لم يثبت بشكلٍ كامل. إن المحاولات الرامية إلى إثبات هذه الموجودات الوبائية وإلى إنقاص حدوث سرطان الرئة عند المرضى ذوي الخطورة العالية لم تكن ناجحة.

المسح: يستند تشخيص سرطان الرئة بشكل رئيسي على تقييم الأشخاص العرضيين. لم يستخدم مسح سرطان الرئة بشكل واسع، وذلك لأن صورة الصدر الشعاعية وفحص خلوية القشع لم تنقص الوفيات الناجمة عن سرطان الرئة. أظهرت دراسات مستقبلية مراقبة أن نسبة كبيرة من السرطانات الرئوية المكتشفة بالمسح عبر CT هي أورام بمرحلة مبكرة، وتمتاز بإنذار جيد. أدت هذه الموجودات إلى إجراء تجربة National Lung Screening Trial العشوائية التي قارنت

المسح عبر CT مع صورة الصدر الشعاعية [10]. أظهرت هذه التجربة ٢٠% انخفاضاً في الوفيات الناجمة عن سرطان الرئة عند المدخنين بشدة الذين تم مسحهم سنوياً لمدة ثلاث سنوات.

التظاهرات السريرية: يكون لدى معظم المرضى المصابين بسرطان الرئة داء متقدم عند التظاهر السريري. وهذا يعكس البيولوجيا الهجومية للداء، الغياب المتكرر للأعراض حتى يصبح الداء متقدماً موضعياً أو انتقالياً، وعدم وجود اختبار مسح فعال.

قد تنجم الأعراض من التأثيرات الموضعية للورم، من الانتشار الموضعي أو البعيد، أو من تأثيرات بعيدة ليس لها علاقة بالنقائل (متلازمة نظيرة ورمية). يوجد تقريباً لدى ثلاثة أرباع المرضى عرضاً أو أكثر عند التشخيص.

التأثيرات داخل الصدر للسرطان: هناك مدى واسع من الأعراض الناجمة عن التأثيرات داخل الصدر. الأعراض الأكثر شيوعاً هي السعال، نفث الدم، ألم الصدر، والزلة التنفسية.

السعال: يوجد السعال لدى ٥٠ إلى ٧٥% من مرضى سرطان الرئة عند القدوم إلى الطبيب، ويحدث بشكل أكثر شيوعاً عند المرضى المصابين بكارسينوما صغيرة الخلايا وشائكة الخلايا بسبب ميلها لإصابة الطرق الهوائية المركزية [11,12]. يجب أن يثير البدء الحاد للسعال عند مدخن أو مدخن سابق الشك بوجود سرطان الرئة. قد يكون الثر القصبي أو السعال المنتج لكميات كبيرة من المفرزات المخاطية قليلة اللزوجة مظهراً للسرطانة القصبية السنخية، ويشير عادةً إلى داءٍ متقدم. غالباً ما تسبب كل من السرطانة الرئوية غير صغيرة الخلايا والسرطانة الرئوية صغيرة الخلايا ذات رئة تالية للانسداد. من ناحية أخرى فإن التوسع القصبي غير شائع، وذلك لأن سرطان الرئة يتطور بسرعة كبيرة نسبةً لتطور التوسع القصبي. على النقيض من ذلك فإن الأورام بطيئة النمو مثل الكارسينوئيد والأورام العابية هي أكثر احتمالاً لأن تتظاهر بتوسع قصبي.

النفث الدموي: سجل النفث الدموي لدى ٢٥ إلى ٥٠% من المرضى الذين شخص لديهم سرطان رئة، على الرغم من أن التهاب القصبات هو السبب الأكثر شيوعاً لهذا العرض [11,12]. يمكن لأي مقدار من النفث الدموي أن يكون مقلقاً للمريض، وقد تسبب الكميات الكبيرة من النفث الدموي الاختناق. إن احتمال سرطان الرئة عند المريض الذي لديه نفث دموي يختلف من ٣ إلى ٣٤% في الدراسات المختلفة بحسب عمر المريض وقصة التدخين [13]. يمكن للتنظير القصبي أن يشخص سرطان الرئة لدى ٥% من المرضى المدخنين الذين لديهم نفث دموي وصورة صدر طبيعية [14].

الألم الصدري: يشكو حوالي ٢٠% من المرضى الذين لديهم سرطان رئة من ألم صدري [12,15]. من الممكن أن يكون الألم الصدري متغاير تماماً في طبيعته، وهو أكثر شيوعاً لدى الشباب بالمقارنة مع الأكبر سناً. يتظاهر الألم نموذجياً في نفس الجانب من الصدر حيث الورم البدئي. قد يحدث ألم كليل مستمر بسبب الامتداد الورمي إلى المنصف أو الجنبة أو جدار الصدر، لكن وجود الألم لا يستبعد بالضرورة قابلية الورم للاستئصال. على الرغم من أن الألم الجنبي قد ينجم عن الإصابة الجنبية المباشرة، فقد تسبب ذات الرئة الانسدادية أو الصمة الرئوية المرتبطة بحالة فرط الخثار ألماً صدرياً.

الزلة التنفسية: الزلة التنفسية هي عرض شائع عند المرضى المصابين بسرطان رئة وقت التشخيص. تحدث تقريباً في ٢٥% من الحالات [11,12]. قد تنجم الزلة التنفسية عن انسداد في الطرق الهوائية خارجي أو داخل اللمعة، ذات رئة انسدادية أو انخماص، صمات ورمية، ريح صدرية، انصباب جنب، وانصباب تاموري مع سطام. قد يسبب الانسداد الجزئي للقصبة وزيز موضع يسمع من قبل المريض أو من قبل الطبيب بالإصغاء، في حين يمكن أن ينجم الصرير عن انسداد طرق هوائية أكبر.

قد تكون وظائف الرئة مفيدة عند المريض الذي لديه زلة تنفسية ناجمة عن سرطان الرئة، حيث أنها قد تظهر تسطح العروة حجم – جريان الزفيرية و/أو الشهيقية بسبب وجود الورم في الرغامى نفسها، انضغاط خارجي، أو شلل بالحبل الصوتي.

يمكن أن ينجم الشلل وحيد الجانب للحجاب الحاجز عن أذية العصب الحجابي. من الممكن أن يكون المرضى لا عرضيين أو قد يعانون من زلة تنفسية. في إحدى الدراسات كان سرطان الرئة الورم الأكثر شيوعاً الذي يصيب العصب الحجابي، على الرغم من أن الخباثة مسؤولة فقط عن ٤% من المرضى الذين يتظاهرون بشلل حجابي [16].

الضباح: يشمل التشخيص التفريقي للضباح المستمر عند مدخن سرطان الحنجرة وسرطان الرئة. ينجم الضباح عند المرضى المصابين بسرطان رئة عن إصابة العصب الحنجري الراجع خلال مسيره تحت قوس الأبهر عائداً إلى الحنجرة [17,18].

الإصابة الجنبية: يصنف الورم الممتد إلى الجنبة الحشوية T2، والممتد إلى الجنبة الجدارية T3، في حين يصنف سرطان الرئة في حال وجود الخلايا الورمية في سائل الجنب M1a (المرحلة ٤) بحسب نظام التصنيف TNM النسخة السابعة. يمكن أن تتظاهر الإصابة الجنبية على شكل ثخانة جنبية من دون انصباب. يعتبر المرضى الذين لديهم انصبابات خبيثة غير قابلين للشفاء،

ويتم علاجهم بشكل تلطيفي. على الرغم من أن الانصبابات الجنبية الخبيثة يمكن أن تسبب زلة تنفسية وسعال، فإن ربع المرضى تقريباً الذين لديهم سرطان رئة مع نقائل جنبية هم لا عرضيون [19]. وعلى الرغم من أن الانصباب الجنبي الخبيث يستبعد القدرة على إجراء استئصالٍ شافٍ، فإن الانصبابات الجنبية عند المرضى المصابين بسرطان رئة ليست جميعها خبيثة. قد يحدث انصباب جنبي سليم عند مريض لديه سرطان رئة قابل للاستئصال بسبب حدوث انسداد لمفاوي، التهاب رئة تالي للانسداد، أو انخماص. يجب إثبات أو استبعاد وجود الورم عند المريض الذي لديه انصباب جنب بحيث لا تضيع فرصة الاستئصال الشافي. أظهرت الدراسات أن ٥ إلى ١٤% من المرضى الذين لديهم سرطانة رئة غير صغيرة الخلايا وانصباب جنب وحيد الجانب يكون لديهم داء قابل للاستئصال [20,21]. يجب أن يتلو تنظير الصدر الجراحي أو تنظير الجنب الطبي اثنين أو ثلاثة فحوص خلوية سلبية من أجل إجراء تقييم إضافي للحيز الجنبي قبل الاستئصال الجراحي للآفة البدئية.

تكون الانصبابات الخبيثة نموذجياً نتحية، وقد تكون مصلية أو مصلية دموية أو دموية بشكل عياني. إن جدوى الفحص الخلوي لسائل الجنب بعد بزل جنب وحيد عند المرضى الذين أثبت لديهم وجود إصابة جنبية هي ٦٠%، وترتفع الجدوى التشخيصية إلى ٨٥% عند إجراء ثلاثة بزول للجنب [22]. قيمت دراسة مستقبلية الجدوى التشخيصية للفحص الخلوي لحجوم مختلفة من سائل الجنب: ١٠ مل، ٦٠ مل، أكثر أو يساوي ١٥٠ مل [23]. كانت حساسية تشخيص الخباثة بالنسبة لحجم ١٠ مل أخفض بالمقارنة مع الحجوم الأكبر. أضافت خزعة الجنب المغلقة القليل لجدوى الفحص الخلوي. إن الفحص الخلوي المتكرر لسائل الجنب مع أو بدون إجراء خزعة جنب عند مريض لديه خباثة محتملة هو إجراء مناسب إذا كان الفحص الأولي سلبياً.

بمتابعة سير الداء فإن ١٠ إلى ١٥% تقريباً من المرضى المصابين بسرطان رئة سوف يتطور لديهم انصبابات جنبية خبيثة [24].

متلازمة الوريد الأجوف العلوي: يسبب انسداد الوريد الأجوف العلوي أعراضاً تضم بشكل شائع حس امتلاء بالرأس وزلة تنفسية. السعال والألم وعسرة البلع هي أعراض أقل شيوعاً. تضم الموجودات الفيزيائية توسع أوردة العنق، بروز الأوردة في الصدر، وذمة بالوجه، ومظهر تفشغي. تظهر صورة الصدر نموذجياً عرض بالمنصف أو كتلة سرية يمنى. يمكن للتصوير الطبقي المحوسب أن يحدد السبب، مستوى الانسداد، ودرجة النزح الوريدي الرادف [25]. متلازمة الوريد الأجوف العلوي أكثر شيوعاً عند المرضى الذي لديهم سرطان رئة صغير الخلايا.

تزول الأعراض لدى معظم مرضى متلازمة الوريد الأجوف العلوي الثانوية لسرطان الرئة بعد معالجة الورم المنصفي.

متلازمة بانكوست: تسبب سرطانات الرئة الناشئة في الثلم العلوي متلازمة بانكوست المميزة التي تتظاهر بألم (عادةً في الكتف، وأقل شيوعاً في الساعد والكتف والأصابع)، متلازمة هورنر، تخرب عظمي، وضمور في عضلات اليد.

تنجم متلازمة بانكوست بشكل أكثر شيوعاً عن سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا (عادةً شائكة الخلايا)، ونادراً عن سرطانة الرئة صغيرة الخلايا.

النقائل خارج الصدر: يمكن لسرطان الرئة أن ينتشر لأي جزء من الجسم. قد يؤدي الانتشار النقيلي إلى ظهور الأعراض التي يأتي بها المريض، وقد يحدث لاحقاً خلال سير المرض. المواقع الأكثر شيوعاً للنقائل البعيدة هي الكبد، الغدد الكظرية، العظام، والدماغ.

الكبد: النقائل الكبدية العرضية غير شائعة باكراً خلال سير المرض. قد تكشف النقائل الكبدية اللاعرضية من خلال شذوذات الخمائر الكبدية أو CT أو PET. لقد تم اكتشاف وجود نقائل كبدية عبر التصوير الطبقي المحوسب لدى ٣% تقريباً من المرضى الذين كان لديهم سرطانة رئة غير صغيرة الخلايا قابلة للاستئصال من النواحي الأخرى في الصدر [26]. يكتشف PET أو PET-CT نقائل غير متوقعة في الكبد أو الغدد الكظرية لدى حوالي ٤% من المرضى [27,28]. إن حدوث النقائل الكبدية أعلى بكثير لاحقاً خلال سير المرض. أظهرت دراسات ما بعد الوفاة أن النقائل الكبدية تكون موجودة لدى أكثر من ٥٠% من المرضى المصابين سواء بسرطانة رئة غير صغيرة الخلايا أو سرطانة رئة صغيرة الخلايا [29,30].

العظم: النقائل من سرطان الرئة إلى العظم كثيراً ما تكون عرضية. يعاني المرضى الذين لديهم نقائل عظمية عادةً من ألم في الظهر أو الصدر أو الأطراف مع مستويات عالية من الفوسفاتاز القلوية في المصل. قد ترتفع مستويات الكالسيوم بالمصل بسبب وجود داء عظمي واسع. يكون لدى حوالي ٢٠% من المرضى المصابين بسرطانة رئة غير صغيرة الخلايا نقائل عظمية عند التظاهر السريري [31]. المظهر الحال للعظم أكثر شيوعاً من المظهر الباني، والمواقع الأكثر شيوعاً للإصابة هي الأجسام الفقرية. النقائل العظمية أكثر شيوعاً في سرطانة الرئة صغيرة الخلايا، ومن الممكن أن توجد لدى ٣٠ إلى ٤٠% من المرضى [32]. حسن PET و PET-CT من القدرة على اكتشاف النقائل في أعضاء عديدة من ضمنها العظام مع حساسية أفضل من التصوير الطبقي المحوسب وومضان العظام [33].

الكظر: الغدد الكظرية هي موقع شائع للنقائل، لكنها نادراً ما تكون عرضية. يحدث الشك عادةً بوجود نقيلة كظرية عندما تكتشف كتلة وحيدة الجانب خلال إجراء التصنيف المرحلي عند مريض لديه سرطان رئة معروف أو مشتبه بوجوده. فقط جزء من الكتل الكظرية المكتشفة أثناء التصنيف المرحلي تمثل نقائل. تم إثبات هذا الأمر بدراسة شملت ٣٣٠ مريض لديهم سرطانة رئة غير صغيرة الخلايا قابلة للجراحة، لدى ٣٢ مريض منهم (١٠%) كتلة كظرية معزولة [34]. فقط ٨ من أصل ٣٢ كان لديهم آفة خبيثة، أما البقية فكان لديهم آفات سليمة (غدوم، فرط تنسج عقيدي، كيسات نزفية). بشكل معاكس التصوير السلبي لا يستبعد النقائل الكظرية. بينت دراسة لمجموعة من المرضى لديهم سرطانة رئة صغيرة الخلايا أن ١٧% من الخزع الكظرية أظهرت إصابة نقيلية على الرغم من أن التصوير الطبقي المحوسب كان طبيعياً [35]. إن انخفاض نوعية التصوير الطبقي المحوسب الأولي المحدد لآفة كظرية خلق مشكلةً لدى المرضى الذين لديهم سرطان رئة قابل للاستئصال من النواحي الأخرى. في هذه الحالة فإن PET قد يكون مفيد بشكلٍ خاص في تمييز الكتلة الكظرية السليمة من الخبيثة [36]. الإجراءات الأخرى التي قد تكون مفيدة في استبعاد النقائل تشمل المرنان المغناطيسي المتماشي مع غدوم سليم أو خزعة بالإبرة سلبية. إن إصابة الغدد الكظرية أكثر شيوعاً لدى المرضى المصابين بداء منتشر بشكل واسع. تم اكتشاف في دراسات ما بعد الوفاة نقائل في الغدد الكظرية لدى حوالي ٤٠% من المرضى المصابين بسرطان رئة [29].

الدماغ: تشمل التظاهرات العصبية لسرطان الرئة النقائل والمتلازمات نظيرة الورمية. تشمل الأعراض الناجمة عن نقائل الجملة العصبية المركزية الصداع، الإقياء، فقد الساحة البصرية، الخزل الشقي، إصابة عصب قحفي، والاختلاجات. إن تواتر النقائل الدماغية لدى المرضى المصابين بسرطانة رئة غير صغيرة الخلايا أكبر ما يكون مع السرطانة الغدية وأقل ما يكون مع السرطانة شائكة الخلايا. يزداد خطر النقائل الدماغية مع زيادة حجم الورم البدئي ووجود إصابة على مستوى العقد المجاورة [37]. قد يكون الاستئصال التتابعي ممكناً لدى المرضى الذين لديهم سرطانة رئة غير صغيرة الخلايا قابلة للجراحة في الصدر ونقيلة دماغية وحيدة. توجد النقائل الدماغية لدى حوالي ٢٠ إلى ٣٠% من المرضى الذين لديهم سرطانة رئة صغيرة الخلايا عند التظاهر السريري [38]. يحدث النكس في الدماغ من دون علاج شعاعي لدى حوالي نصف المرضى خلال سنتين. أظهرت التجارب العشوائية أن تواتر النقائل الدماغية يمكن أن ينقص بشكل هام بإجراء تشعيع القحف الوقائي.

المتلازمات نظيرة الورمية: التأثيرات نظيرة الورمية للورم هي تأثيرات بعيدة ليس لها علاقة بالغزو المباشر أو الانسداد أو النقائل.

فرط كالسيوم الدم: قد ينجم فرط كلس الدم لدى المرضى المصابين بسرطان رئة عن النقائل العظمية أو بشكل أقل شيوعاً عن الإفراز الورمي للبروتين المرتبط بهرمون جارات الدرق (PTHrP)، الكالسيتريول، أو السيتوكينات الأخرى من ضمنها العوامل المنشطة لناقضات العظم. كانت نسبة فرط الكالسيوم بالدم في إحدى الدراسات التي شملت ١١٤٩ حالة سرطان رئة ٦% [39]. من بين الذين لديهم فرط كالسيوم بالدم كانت السرطانة شائكة الخلايا، السرطانة الغدية، وسرطان الرئة صغير الخلايا مسؤولة عن ٥١%، ٢٢%، و١٥% من الحالات على التوالي. معظم المرضى المصابين بفرط الكالسيوم بالدم كان لديهم مرض متقدم (مرحلة ٣ أو ٤) وبقيا لعدة أشهر وسطياً [39]. تشمل أعراض فرط الكالسيوم بالدم قهم، غثيان، إقياء، إمساك، وسن، بوال، عطاش، وتجفاف. التخليط الذهني والسبات والقصور الكلوي والكلاس الكلوي هي تظاهرات متأخرة. يحتاج المرضى العرضيون الذين لديهم مستوى الكالسيوم بالمصل ١٢ ملغ/دل أو أكثر إلى معالجة بالإماهة والبيسفوسفونات [40].

متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH): كثيراً ما تنجم هذه المتلازمة عن سرطانة الرئة صغيرة الخلايا، وتؤدي إلى نقص صوديوم الدم. تحدث هذه المتلازمة لدى حوالي ١٠% من المرضى الذين لديهم سرطانة رئة صغيرة الخلايا [41,42]. إن سرطانة الرئة صغيرة الخلايا مسؤولة عن حوالي ٧٥% من جميع حالات SIADH المرتبطة بالخباثة.

تتعلق شدة الأعراض بدرجة نقص صوديوم الدم وبسرعة الانخفاض في صوديوم المصل. تشمل الأعراض قهم، غثيان، وإقياء. يمكن أن تحدث الوذمة الدماغية في حال كان نقص صوديوم سريعاً. تشمل الأعراض الناجمة عن الوذمة الدماغية هياج، تململ، تغيرات بالشخصية، تخليط، سبات، اختلاجات، وتوقف تنفس.

يتركز علاج SIADH على علاج الخباثة. سوف يزول نقص الصوديوم لدى معظم المرضى المصابين بسرطانة الرئة صغيرة الخلايا خلال أسابيع من البدء بالعلاج الكيماوي. يمكن علاج نقص الصوديوم المزمن بتسريب السيروم الملحي الطبيعي حتى السواء الحجمي، تحديد السوائل وdemeclocycline، أو مضادات مستقبلات vasopressin. يمكن علاج نقص الصوديوم الشديد والحاد بالتسريب الحذر للسيروم الملحي مفرط التوتر (٣%)، بحيث يتم التصحيح بمعدل ١ إلى ٢ ميلي مول/ليتر بالساعة دون أن يتجاوز ٨ إلى ١٠ ميلي مول/ليتر خلال ٢٤ ساعة [43].

المتلازمات العصبية: إن سرطان الرئة هو السرطان الأكثر ترافقاً مع المتلازمات العصبية نظيرة الورمية. تترافق هذه المتلازمات نموذجياً مع سرطانة الرئة صغيرة الخلايا. يعتقد بأن المتلازمات العصبية نظيرة الورمية متواسطة مناعياً، حيث تم تحديد الأضداد الذاتية في عدد من الحالات.

تتضمن هذه التظاهرات العصبية المتنوعة متلازمة إيتون – لامبرت (LEMS)، الرنح المخيخي، اعتلال عصبي حسي، التهاب الدماغ الحوفي، التهاب الدماغ والنخاع، اعتلال عصبي ذاتي، واعتلال الشبكية [44].

الأكثر شيوعاً من بين هذه التظاهرات هي متلازمة إيتون – لامبرت التي تشاهد لدى ٣% تقريباً من المرضى المصابين بسرطانة الرئة صغيرة الخلايا [45]. تسبق الأعراض العصبية لمتلازمة إيتون – لامبرت تشخيص سرطانة الرئة صغيرة الخلايا في أكثر من ٨٠% من الحالات بأشهر إلى سنوات غالباً.

إن حوالي ٧٠% من المرضى الذين لديهم سرطانة رئة صغيرة الخلايا ومتلازمة عصبية نظيرة ورمية مرافقة يكونون بالمرحلة المحدودة للمرض [46]. إن اكتشاف أضداد ذاتية نظيرة ورمية لدى المرضى الذين يتظاهرون بمتلازمة عصبية يجب أن يقود إلى تقييم وجود خباثة. يستطب إجراء تصوير طبقي محوسب للصدر لدى المدخنين الحاليين أو السابقين الذين يشتبه عندهم بوجود متلازمة عصبية نظيرة ورمية. إذا كان التصوير الطبقي المحوسب للصدر سلبياً، حينئذٍ قد يكون PET مفيداً في تحديد موقع الورم. تتطلب حتى الشذوذات البسيطة في الرئتين أو المنصف خزعة في هذه الحالة [47].

لا تتحسن المتلازمات العصبية نظيرة الورمية عادةً بالمعالجة المثبطة للمناعة. من ناحية أخرى قد تستقر الأعراض في حال استجابة الورم المسبب للعلاج.

التظاهرات الدموية: يشاهد عدد من التظاهرات الدموية لدى المرضى المصابين بسرطان الرئة. تشمل هذه التظاهرات ما يلي:

- **فقر الدم:** فقر الدم شائع عند المرضى المصابين بسرطان الرئة، ويمكن أن يساهم في حدوث التعب والزلة التنفسية. على سبيل المثال في إحدى الدراسات كان الخضاب لدى ٤٠% من المرضى غير المعالجين أقل أو يساوي ١٢ غ/دل، بينما حدوث فقر الدم كان ٨٠% عند المرضى الذين يتلقون علاج كيماوي [48].
- **كثرة الكريات البيض:** في إحدى الدراسات كانت كثرة الكريات البيض المترافقة مع الورم موجودة لدى حوالي ١٥% من المرضى المصابين بسرطان الرئة. كان لدى جميع المرضى

تقريباً سرطانة رئة غير صغيرة الخلايا. ويعتقد بأن كثرة الكريات البيض ناجمة عن فرط إنتاج العامل المنبه لمستعمرة المحببات [49]. تترافق كثرة الكريات البيض المرافقة لسرطان الرئة مع إنذار سيء، كما تترافق أيضاً مع فرط كلس الدم [39,49].

- **كثرة الصفيحات:** كثرة الصفيحات شائعة، وقد توجد لدى ١٤% من المرضى المصابين بسرطان الرئة عند التظاهر السريري [50]. لقد تم تحديد كثرة الصفيحات عند التظاهر السريري كمؤشر مستقل لقصر البقيا [51].
- **كثرة الأيوزينيات:** إن كثرة الأيوزينيات في النسج أو الدم نادرة، لكنها سجلت لدى المرضى المصابين بسرطانة كبيرة الخلايا.
- **اضطرابات فرط الخثورية:** هناك العديد من اضطرابات فرط الخثورية التي ترافقت مع سرطان الرئة والخباثات الأخرى. تتضمن هذه الاضطرابات:
  - متلازمة تروسو (التهاب الوريد الخثاري السطحي الهاجر).
  - الخثار الوريدي العميق والانصمام الخثاري.
  - اعتلال خثري داخل وعائي منتشر.
  - اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري.
  - اعتلال الأوعية الدقيقة اللاخثاري.

الاعتلال المفصلي العظمي الضخامي: يتصف الاعتلال المفصلي العظمي الضخامي (HPO) بوجود تبقرط أصابع وتكاثر سمحاقي للعظام الأنبوبية مترافقةً مع سرطان الرئة أو داء رئوي آخر. يتسم HPO سريرياً باعتلال مفصلي مؤلم متناظر يصيب عادةً الكاحلين، الركبتين، المعصمين، والمرفقين. قد تصاب أيضاً السلاميات والأسناع والأمشاط. تظهر الصورة الشعاعية للعظام الطويلة (الظنبوب والشظية) عند المرضى المصابين بالاعتلال المفصلي العظمي الضخامي تشكل عظمي جديد سمحاقي مميز. يظهر ومضان العظام أو PET نموذجياً قبط منتشر من قبل العظام الطويلة. قد تزول أعراض HPO بعد استئصال الورم. بالنسبة للمرضى الغير مرشحين لإجراء عمل جراحي فإن المعالجة الاعتيادية تكون باستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية أو البيسفوسفونات [52].

التهاب العضلات العديد والتهاب الجلد والعضلات: إن التهاب العضلات العديد والتهاب الجلد والعضلات هما شكلان مختلفان للاعتلال العضلي الالتهابي، ويتظاهر كلاهما سريرياً بضعف عضلي. قد تكون هذه الاعتلالات الالتهابية هي العرض الذي يتظاهر به المريض المصاب بسرطان الرئة أو تتطور لاحقاً خلال سير المرض. تشمل المواقع البدئية الشائعة الأخرى

المترافقة مع هذه الاضطرابات بالإضافة إلى سرطان الرئة المبيض، عنق الرحم، البنكرياس، المثانة، والمعدة.

متلازمة كوشينغ: يمكن أن يسبب الإنتاج المنتبذ للكورتيكوتروبين الكظري (ACTH) متلازمة كوشينغ. يتظاهر المرضى نموذجياً بضعف عضلي، فقد وزن، فرط توتر شرياني، شعرانية، وترقق عظام. يوجد عادةً قلاء ناقص البوتاسيوم وفرط سكر الدم.

متلازمة كوشينغ شائعة نسبياً لدى المرضى المصابين بسرطانة الرئة صغيرة الخلايا وأورام الكارسينوئيد ضمن الرئة، بالإضافة إلى الخباثات خارج الصدر [53]. يبدو أن لدى المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ وسرطانة رئة صغيرة الخلايا إنذاراً أسوأ من المرضى الذين لديهم سرطانة رئة صغيرة الخلايا من دون متلازمة كوشينغ [53-55].

التظاهرات الشعاعية والموجودات التنظيرية لسرطان الرئة

التظاهرات الشعاعية لسرطان الرئة:

التظاهرات الشعاعية بحسب النمط الخلوي:

السرطانة الغدية:

تشكل السرطانة الغدية ٣١% من جميع السرطانات الرئوية، متضمنةً السرطانة القصبية السنخية [56]. تتوضع السرطانة الغدية نموذجياً بشكل محيطي، وتقيس أقل من ٤ سم قطراً [57]. تتكهف فقط في ٤% من الحالات [58]. تشاهد الإصابة السرية أو الإصابة السرية والمنصفية في ٥١% من الحالات على صورة الصدر الشعاعية [59]. لقد تم وصف بحسب دراسة حديثة مظهران مميزان على CT: إما كثافة زجاج مغشى موضعة وتنمو ببطء (زمن التضاعف أكثر من سنة) أو كتلة صلبة تنمو بسرعة (زمن التضاعف أقل من سنة) [60].

السرطانة القصبية السنخية:

تصنف كنمط فرعي للسرطانة الغدية، وتمثل ٢ إلى ١٠% من جميع أنماط السرطانات الرئوية البدئية. هناك ثلاثة مظاهر مميزة: المظهر الأكثر شيوعاً هو عقيدة أو كتلة رئوية معزولة في ٤١% من الحالات، وفي ٣٦% من الحالات يكون هناك داء منتشر أو متعدد المراكز، وأخيراً في ٢٢% من الحالات يكون هناك تصلد برانشيمي موضع [61]. يعتبر وجود مناطق شبيهة بالفقاعات ضمن الكتلة علامة مميزة على CT [62]. اعتلال العقد اللمفاوية السرية والمنصفية غير شائع [63]. يجب أن يزيد مظهر التصلد المحيطي مع عقيدات مرافقة في نفس الفص أو في فصوص أخرى من احتمالية السرطانة القصبية السنخية [64].

السرطانة الغدية الشائكة:

تمثل ٢% من جميع السرطانات الرئوية [56]. يتظاهر هذا النمط بشكل نموذجي على شكل عقيدة محيطية معزولة. يكون القياس من ١ إلى ٣ سم في أكثر من نصف الحالات، ويحدث التكهف في ١٣% من الحالات. يشاهد دليل على وجود ندبات بارانشيمية أو تليف في أو بجوار الورم في ٥٠% من الحالات [65].

السرطانة شائكة الخلايا:

تمثل السرطانة شائكة الخلايا ٣٠% من جميع السرطانات الرئوية [56]. تتوضع هذه الأورام في معظم الأحيان بشكل مركزي ضمن الرئة وقد تنمو ليزيد قطرها عن ٤ سم بشكل كبير [57]. يشاهد التكهف في ٨٢% من الحالات [58]. تسبب بشكل شائع انخماص رئوي فصي أو قطعي نتيجة توضعها المركزي [66].

سرطانة الرئة صغيرة الخلايا:

تمثل سرطانة الرئة صغيرة الخلايا (SCLC) ١٨% من جميع السرطانات الرئوية [56]. تتظاهر غالباً بسرة ضخمة وبكتل من العقد اللمفاوية المنصفية [68-67]. يمكن أن تتظاهر على شكل كتلة بارانشيمية معزولة في ٤١% من الحالات بواسطة CT [68]، والتي نادراً جداً أن تتكهف [58]. تمثل هذه السرطانة النهاية الخبيثة لطيف السرطانات الرئوية العصبية الصماوية، في حين تعتبر أورام الكارسينوئيد النموذجية النهاية الأكثر سلامة [67]. تعتبر الكتلة المجاورة أو المتوضعة في السرة مظهر مميز لـ SCLC، وقد يظهر الورم بوضوح غزواً منصفياً [57].

ورم الكارسينوئيد:

يمثل ورم الكارسينوئيد ١% من جميع السرطانات الرئوية [56]. تميل أورام الكارسينوئيد اللانموذجية لأن تكون أكبر (نموذجياً أكبر من ٢,٥ سم عبر CT)، في حين غالباً ما تترافق أورام الكارسينوئيد النموذجية مع نمو داخل قصبي وذات رئة انسدادية [67]. يميل الكارسينوئد للتوضع المركزي أكثر من المحيطي، ويشاهد التكلس في ٢٦ إلى ٣٣% [69]. البقيا لخمس سنوات بالنسبة للكارسينوئيد النموذجي هي ٩٥% مقابل ٥٧ إلى ٦٦% بالنسبة للكارسينوئيد اللانموذجي [69].

السرطانة كبيرة الخلايا:

تمثل السرطانة كبيرة الخلايا ٩% من جميع السرطانات الرئوية [56]. السرطانة كبيرة أو ضخمة الخلايا هي سرطانة غير صغيرة الخلايا سيئة التمايز (NSCLC)، وتشخص نسيجياً بعد استبعاد التمايز الشائك أو السرطاني الغدي [56]. يمكن أن تنمو بسرعة جداً لتصل إلى أحجام كبيرة [70]، لكنها تنتقل باكراً إلى المنصف والدماغ [71].

تجب ملاحظة أنه يبدو هناك تغيراً يحدث في انتشار الأنماط النسيجية الموصوفة سابقاً. فقد بينت دراستان كبيرتان أن انتشار السرطانة الغدية يصل إلى ٧٨% و ٥٨%، في حين كانت السرطانة شائكة الخلايا مسؤولة فقط عن ٤% و ١١% على التوالي [72,74].

الموجودات الشعاعية بحسب التوضع:

الأورام المحيطية: يتظاهر حوالي ٢٠ إلى ٣٠% من جميع سرطانات الرئة على شكل عقيدة رئوية معزولة (SPN) [75]. تبلغ نسبة الخباثة بالنسبة للعقيدة الرئوية المعزولة المكتشفة على صورة الصدر الشعاعية حوالي ٥٠%: ٤٠% من الحالات تكون عبارة عن سرطانات رئوية بدئية و ١٠% تكون نقائل معزولة [76]. إن حوالي ٨٨% من حالات العقيدة الرئوية المعزولة تكون قابلة للاستئصال الجراحي، مع نسبة بقيا لمدة خمس سنوات تصل إلى ٥٠% [75]. لذلك فإن الاكتشاف المبكر والتقييم الصحيح لمثل هذه العقيدات له الأهمية الأكبر.

١. العقيدات السليمة:

صورة الصدر الشعاعية: هناك العديد من الموجودات التي تمكن من تصنيف العقيدة كآفة سليمة. هذه الموجودات هي:

١. العمر أقل من ٣٥ سنة ولا توجد قصة تدخين أو قصة خباثة خارج الصدر [77].
٢. المقارنة مع الصور القديمة وإثبات عدم وجود نمو خلال سنتين على الأقل [78].
٣. احتواء العقيدة على كثافة شحمية أو نمط سليم للتكلس كالتكلس البؤري المركزي أو بشكل الفوشار أو الصفيحي أو المنتشر [79].

تجدر الإشارة إلى أن التكلس اللامتراكز أو المرقط يشاهد في ١٠% تقريباً من السرطانات الرئوية [77]. إن وجود قصة مناسبة كالحمى أو الألم الصدري قد يعزز من احتمالية وجود آفة سليمة كذات رئة بؤرية أو احتشاء متظاهر على شكل عقيدة رئوية معزولة. يجب إعادة إجراء صورة الصدر الشعاعية بعد حوالي ٢ إلى ٦ أسابيع لتقييم زوال العقيدة [77].

التصوير الطبقي المحوسب مع التعزيز وقياس الكثافة: يمتلك التصوير الطبقي المحوسب قدرة أكبر على اكتشاف التكلس والشحم ضمن العقيدات. إن حوالي ٢٢ إلى ٣٨% من العقيدات الغير متكلسة على صورة الصدر الشعاعية تبدو متكلسة بالتصوير الطبقي المحوسب [77]. فقط أنماط مميزة من التكلس مثل المركزي أو المنتشر أو الصفيحي أو بشكل الفوشار تعتبر مؤشرات للسلامة [79]. أظهرت إحدى الدراسات أن وجود الشحم أو التكلس أو مشاركة بينهما أدى إلى تحديد ٣٠ إلى ٤٧ مريض (٦٤%) لديه ورم عابي على

التصوير الطبقي المحوسب ذو المقاطع ٢ ملم [80]. من جانبٍ آخر فإن ثلث الأورام العابية في هذه الدراسة لم تكن تحتوي لا شحم ولا تكلس مما أدى إلى تقييم غير نهائي. يمكن أن تستخدم أيضاً التغيرات في الكثافة على التصوير الطبقي المحوسب بعد حقن المادة الظليلة في تفريق العقيدات البرانشيمية السليمة عن الخبيثة. في دراسة حديثة لـ ٣٥٦ عقيدة (٣ إلى ٤٠ ملم) لا تحوي شحم أو تكلس كان التعزيز أقل من ١٥ HN بعد حقن المادة الظليلة مؤشر قوي للسلامة [81].

٢. العقيدات الخبيثة:

إن زيادة قطر العقيدة عن ٣ سم تترافق مع نسبة خباثة تتراوح من ٩٣ إلى ٩٩% [82]. إذا كانت العقيدة شويكية فإن ٨٨ إلى ٩٤% من الحالات سوف تكون خبيثة [85-83]، على الرغم من أن ١١% من العقيدات الخبيثة لها حواف واضحة [75]. ينبغي أن لا ينظر لوجود التكلس في عقيدات شويكية وأكبر من ٣ سم كمؤشر للسلامة.

٣. عقيدات غير محددة:

ينبغي عدم استخدام صغر الحجم كمؤشر لاستبعاد الخباثة. أظهرت الدراسات أن واحدة من أصل سبع عقيدات اصغر من ١ سم تكون خبيثة [82]. وفي دراسة حديثة لعقيدات مستأصلة عبر الجراحة باستخدام تنظير الصدر المساعد بالفيديو تبين أن ٣١% من العقيدات الأصغر من ١ سم عند مرضى ليس لديهم خباثة معروفة كانت خبيثة [86]. التكهف والتفصص ليست مؤشرات لصالح الخباثة، وذلك لأن الحبيبومات والأورام العابية يمكن لها أن تعطي نفس هذه المظاهر [75].

الأورام المركزية: تتظاهر الأورام المركزية شعاعياً غالباً على شكل كتلة سرية أو انخماص وتصلد الرئة ما بعد الورم مع فقد حجمي مرافق. قد يشاهد ارتسام قصبي هوائي على التصوير الطبقي المحوسب [57]. قد يكون تمييز الأورام المركزية عن الانخماص البعيد صعباً لكنه يصبح أسهل بعد حقن المادة الظليلة متبوعاً بالتصوير الطبقي المحوري الفوري عند مستوى الآفة. تتعزز الرئة بشكلٍ واضح في حين يتأخر تعزيز الورم ويكون بحده الأدنى. يشاهد الاختلاف الأكثر وضوحاً بين الاثنين بعد حقن المادة الظليلة بـ ٤٠ ثانية إلى دقيقتين [87]. قد يكون أيضاً تفريق الأورام الرئوية المركزية عن الكتل المنصفية صعباً. في دراسة لـ ٩٠ كتلة رئوية مركزية ومنصفية كانت الموجودة الوحيدة والأكثر فائدة على التصوير الطبقي المحوسب في التمييز بين الاثنتين هي الحدود الفاصلة بين الرئة والكتلة. إن عدم الانتظام والعقيدية وتشوك الحواف بين الكتلة والرئة المحيطة كان مؤشراً دائماً تقريباً إلى أن الكتلة قد نشأت في الرئة، أما

الحواف الملساء فكانت مؤشراً إلى أن الكتلة منصفية. الاستثناء الواضح لما ذكر كان لمفوما هودجكن التي قد تتجاوز أحياناً الجنبة وتغزو الرئة مؤديةً إلى كتلة سيئة الحواف تقلد الكتلة الرئوية [88]. يمكن للمظاهر التالية أن تثير الشك بورم ساد عندما تترافق مع ذات رئة:

- العلامة S لغولدن والتي تشير إلى انحراف لشق حول كتلة ورمية مركزية.
- ذات رئة مقتصرة على فص واحد (أو أكثر في حال كانت مرتبطة بقصبة مسدودة مشتركة)، خاصةً إذا كان العمر أكثر من ٣٥ سنة وترافقت مع فقد حجمي أو قصبات مليئة بالمخاط من دون وجود ارتسام قصبي هوائي [57].
- ذات رئة موضعة تستمر لأكثر من أسبوعين أو تنكس في نفس الفص.

الضخامة السرية موجودة شائعة لدى المرضى المصابين بسرطان الرئة [57]. في سلسلة **Mayo Clinic** كان لدى ٣٨% من مرضى سرطان الرئة كتلة سرية أو كتلة حول السرة [90]. في دراسة أكثر حداثة تبين وجود سرطانة قصبية لدى ١٤ من أصل ٢٥ مريض أجري لهم CT بسبب سرة غير طبيعية [91]. إن وجود كتلة ورمية أو عقد لمفية متضخمة سوف يعطي سرة كثيفة. يمكن القول بشكل عام أنه كلما كان المظهر فصيصياً أكثر كلما كان اعتلال العقد اللمفية هو الأكثر احتمالاً [57].

الموجودات التنظيرية لسرطان الرئة:

يعتبر التنظير القصبي وسيلة تشخيصية وعلاجية مهمة في العديد من الأمراض الصدرية. ومازالت هذه الوسيلة في تطور مستمر، ويضاف إليها العديد من الاستطبابات. يسمح التنظير القصبي برؤية مباشرة للشجرة الرغامية القصبية ورؤية الشذوذات التي قد تكون موجودة فيها كالأورام أو الآفات الحبيبومية. يمكن أخذ خزعات من الآفات المشتبهة داخل القصبات. تتراوح حساسية الكشف عن التبدلات العيانية للسرطان القصبي عبر المنظار القصبي الليفي المرن بين ٦٠ – ٧٠% خاصةً في الآفات التي يتجاوز قطرها ٢ سم. وتقدر نسبة الاختلاطات بـ ٠,١% والوفيات بـ ٠,٤%.

التنظير القصبي الطبيعي هو الأكثر مصادفةً مع السرطانة الغدية وبنسبة أقل مع بقية الأنماط النسيجية. تسمك الغشاء المخاطي الناجم عن الارتشاح الورمي تحت المخاطية هو الأكثر تصادفاً مع السرطانة صغيرة الخلايا. الانضغاط الخارجي ناجم إما عن النسيج الورمي المحيط بالقصبة أو النقائل إلى العقد اللمفية. التبرعم أكثر مصادفة مع السرطانة شائكة الخلايا. يشير ازدياد عرض المهماز الرغامي أو شلل الحبل الصوتي إلى إصابة العقد اللمفية المنصفية.

الجدول التالي يلخص أهم الموجودات العيانية للتنظير القصبي الليفي المرن:

الموجودات العيانية للتنظير القصبي	الأنماط النسيجية الأكثر ترافقاً
تنظير قصبي طبيعي	السرطانة الغدية
تبرعم أو عدة تبرعمات	السرطانة شائكة الخلايا
ارتشاح جدار القصبة	السرطانة صغيرة الخلايا
ازدياد عرض المهماز الرغامي أو أحد تفرعاته	السرطانة الغدية – السرطانة صغيرة الخلايا
انضغاط خارجي	السرطانة صغيرة الخلايا – السرطانة شائكة الخلايا
نزف قصبي	السرطانة الغدية
شلل حبل صوتي	السرطانة شائكة الخلايا

الجدول (١): يلخص الموجودات العيانية التنظيرية لسرطان الرئة

المقاربة التشخيصية لعقيدة رئوية معزولة

مقدمة: تعد العقيدة الرئوية المعزولة SPN (يشار إليها أيضاً بآفة العملة النقدية) مشكلة سريرية شائعة [92]. إن انتشار العقيدة الرئوية المعزولة بحسب الدراسات المجراة لمسح سرطان الرئة، والتي أدرجت الأشخاص ذوي الخطورة العالية للإصابة بأورام الرئة، تراوح من ٨ إلى ٥١% [93]. تكتشف عادةً بالصدفة على صورة الصدر الشعاعية أو التصوير المقطعي المحوسب للصدر [94]. السؤال الأهم الذي يتلو اكتشاف العقيدة الرئوية المعزولة يتعلق بطبيعتها فيما إذا كانت خبيثة أم سليمة، لأن التدبير يختلف تبعاً لذلك.

التعريف: العقيدة الرئوية المعزولة هي آفة متوضعة ضمن البرانشيم الرئوي ومحاطة به. القياس الذي تصبح العقيدة عنده كتلة مختلف عليه، على الرغم من أن القياس المستخدم عادةً هو ٣ سم [95,96].

التشخيص التفريقي: يمكن تصنيف أسباب العقيدة الرئوية المعزولة إلى أسباب خبيثة وسليمة. يختلف التواتر المقدر لكل سببية بشكل كبير بين الدراسات، مما يعكس الاختلافات في المجموعات المدروسة، المنهجيات المستخدمة، وعمر الدراسة [96-102]. على سبيل المثال، سجل تواتر أعلى للسببيات الخبيثة بين العقيدات المستأصلة في الدراسات الحديثة، ربما نتيجة تحسن التوقع ما قبل العمل الجراحي للعقيدات الخبيثة، والتي تحتاج إلى استئصال.

السببيات الخبيثة: الأسباب الشائعة للعقيدة الرئوية المعزولة هي السرطان الرئوي البدئي، الكارسينوئيد، والنقائل الرئوية.

- **السرطان الرئوي البدئي:** من الممكن أن تتظاهر جميع الأنماط النسيجية للسرطان الرئوي البدئي على شكل عقيدة رئوية معزولة. النمط النسيجي الذي أكثر ما يتظاهر كعقيدة رئوية معزولة هو السرطانة الغدية (متضمنةً السرطانة القصبية السنخية)، تليها السرطانة شائكة الخلايا والسرطانة كبيرة الخلايا. تشترك كل من السرطانة الغدية والسرطانة كبيرة الخلايا في الميل للنشوء كآفة محيطية، في حين تتظاهر السرطانة شائكة الخلايا في أكثر الأحيان كآفة مركزية. في إحدى المراجعات كانت معظم حالات العقيدة الرئوية الخبيثة سرطانة غدية (٥٠%) وسرطانة شائكة الخلايا (٢٠ إلى ٢٥%)، في حين أن كل من الأنماط التشريحية المرضية الأخرى كان مسؤولاً عن أقل من ١٠% من الحالات [103]. نادراً ما تتظاهر اللمفومات الخبيثة على شكل عقيدة رئوية معزولة.

- **أورام الكارسينوئيد:** تميل أورام الكارسينوئيد لأن تكون آفات داخل قصبية متوضعة مركزياً. من جانبٍ آخر فإن ٢٠% تقريباً من هذه الأورام تنشأ في المحيط وتتظاهر على شكل عقيدة رئوية معزولة. هذه الأورام تكون عادةً واضحة الحدود شعاعياً بشكل جيد.
- **السرطان النقيلي:** تشمل الخباثات الخارج رئوية الأكثر شيوعاً في إحداث عقيدة رئوية معزولة ناجمة عن الانتقال الميلانوما، الساركومات، وسرطانة الكولون، الثدي، الكلية، والخصية [104]. احتمالية النقيلة هي تقريباً ٢٥% عندما تكتشف العقيدة الرئوية المعزولة على الصورة الشعاعية للصدر لمريض لديه قصة خباثة خارج رئوية [105]. تتظاهر معظم النقائل على شكل عقيدات رئوية متعددة.

السببيات السليمة: تشمل الأسباب الشائعة الأورام الحبيبية الإنتانية والأورام العابية. وتشمل الأسباب الأقل شيوعاً الخراجات الرئوية، التهابات الأوعية، وداء الخيطاوات.

- **الحبيبومات الإنتانية:** تسبب الحبيبومات الإنتانية تقريباً ٨٠% من العقيدات السليمة [94,100,101]. الفطور المتوطنة (مثال داء النوسجات، الفطار الكرواني) والمتفطرات (سواء المتفطرات السلية أو غير السلية) هي الأسباب المعروفة الأكثر شيوعاً للحبيبومات الإنتانية التي تتظاهر كعقيدة رئوية معزولة. عندما يتظاهر داء المتفطرات غير السلية على شكل عقيدة محيطية معزولة فإن سبب العقيدة لا يحدد عادةً إلا بعد استئصال الآفة بافتراض أنها سرطان رئوي بدئي [106]. يمكن كذلك أن يتظاهر الإنتان بالمتكيس الرئوي الكاريني لدى المرضى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب كعقيدة رئوية معزولة، والتي من الممكن أن تتكهف [107].
- **الأورام العابية:** تعتبر الأورام العابية عادةً أورام رئوية سليمة. تسبب تقريباً ١٠% من العقيدات السلمية [94,100,101]. تتظاهر الأورام العابية نموذجياً في الأعمار المتوسطة، تنمو ببطء على مدى سنوات، ومتغايرة نسيجياً. قد نجد غضروف (مع تكلسات متناثرة)، شحم، عضلات، ورم مخاطي، أورمات ليفية [108]. المظهر المميز للورم العابي على الصورة الشعاعية للصدر هو عقيدة رئوية معزولة مع تكلس بشكل الفشار، على الرغم من أن هذا النموذج يشاهد في أقل من ١٠% من الحالات. التصوير الطبقي المحوري عالي الدقة للآفة مفيد بشكل خاص لأنه قد يظهر البؤر الشحمية أو التكلس المتناوب مع الشحم، الأمر الذي يعتبر مشخص عملياً للورم العابي [109].
- **داء الخيطاوات:** الإحتشار الرئوي بالدودة القلبية الكلبية، ديروفيلاريا إيميتس، هو سبب نادر لكن معروف بشكل جيد للعقيدة الرئوية المعزولة [110,111]. الكلب هو الثوي الحيواني الاعتيادي، لكن يمكن للذئب والقيوط والثعلب أن تأوي هذه المتعضية. تنتقل هذه المتعضية

إلى الإنسان عن طريق البعوض (الزاعجة، الأنوفيلة، الباعضة، المزازة) الذي يبتلع الدم الحاوي على المكروفيلاريا من الكلاب المصابة [112]. تنتقل اليرقات في الإنسان إلى الرئتين (اليرقات تكون ميتة لأن الإنسان ليس الثوي المناسب لهذه المتعضية)، حيث تؤدي المستضدات الناجمة عن المتعضية الميتة إلى حدوث التهاب باطنة الشريان واستجابة حبيبومية. العلامة النموذجية للديروفيلاريا إيميتس التي تصيب الرئتين هي عقيدة غير متكلسة مرتكزة على الجنب [110]. قد لا يكون من الممكن تمييز داء الخيطاوات الرئوي عن الأسباب الأخرى للعقيدة الرئوية المعزولة، لذلك غالباً ما يتم استئصال الآفة باعتبارها سرطان رئوي بدئي. عندما يوضع التشخيص فلا حاجة هناك لأي معالجة إضافية.

المقاربة العامة: المقاربة المثالية للعقيدة الرئوية المعزولة سوف تؤدي إلى استئصال نهائي لجميع العقيدات الخبيثة، في حين أنها تجنب استئصال جميع العقيدات السليمة التي لا تحتاج لمعالجة. لكن لسوء الحظ لا توجد وسائل لتحقيق مثل هذه الإستراتيجية. تميل المقاربات التي تزيل معظم العقيدات الخبيثة إلى استئصال متكرر للعقيدات السليمة، في حين أن المقاربات التي لا تزيل معظم العقيدات السليمة تميل لأن تبقي بعض العقيدات الخبيثة دون استئصال. المقاربة الأولى مفضلة عادةً لسببين:

- معدل البقيا لخمس سنوات قد يصل إلى ٧٠ – ٨٠% عند المرضى الذين استؤصل لديهم سرطان رئوي غير صغير الخلايا بالمرحلة A1 (T0N0M0) [113-116]، في حين أن السرطان الرئوي الغير مستأصل هو غالباً قاتل.
- معدل الوفيات الجراحية هو أقل من ١% عند المرضى الذين لديهم عقيدات سليمة أو سرطان رئوي بمرحلة باكرة [94-117].

يخضع المرضى الذين لديهم عقيدة رئوية معزولة لتقييم تشخيصي. تستخدم أثناء التقييم المظاهر السريرية والشعاعية وأحياناً النماذج الكمية لتحديد احتمال أن تكون العقيدة خبيثة. حالما يتم تحديد احتمال أن تكون العقيدة خبيثة، ينبغي حينها اختيار التدبير الأولي. هناك العديد من المقاربات المنطقية للتدبير الأولي للعقيدة الرئوية المعزولة مع وجود اختلافات هامة بين المؤسسات. عندما يكون القرار مبهماً، يجب حينها أخذ خيار المريض بالنسبة للتدبير الأولي بعين الاعتبار [118,119].

التقييم التشخيصي:

المظاهر السريرية: المظاهر السريرية المترافقة مع زيادة احتمالية أن تكون العقيدة الرئوية المعزولة خبيثة تتضمن العمر المتقدم ووجود عوامل الخطورة.

- **عمر المريض:** يزداد احتمال خباثة العقيدة الرئوية الوحيدة بازدياد عمر المريض [97,99,120]. على سبيل المثال رتبت إحدى الدراسات نسبة العقيدات الخبيثة تبعاً لعمر المريض كما يلي: ٣%عند المرضى الذين أعمارهم بين ٣٥ و٣٩ سنة، ١٥% بين ٤٠ و٤٩ سنة، ٤٣% بين ٥٠ و٥٩ سنة، و٥٠% وأكثر بعمر ٦٠ سنة وما فوق [99]. وجدت دراسة أخرى بشكل مشابه أن العقيدات الخبيثة أكثر شيوعاً لدى المرضى بعمر خمسين سنة وما فوق مقارنةً مع المرضى الذين أعمارهم أقل من خمسين سنة (٦٥% مقابل ٣٣%) [97]. على الرغم من هذا الترافق بين العمر والخباثة فإنه يجب أن لا نفترض تلقائياً أن العقيدة الرئوية الوحيدة سليمة لدى المريض الشاب [120].
- **عوامل الخطورة:** إن احتمالية السرطان الرئوي هي دائماً مدعاةٌ للقلق عند اكتشاف عقيدة رئوية معزولة لدى مريض مدخن، وذلك بسبب العلاقة القوية بين التدخين والسرطان الرئوية البدئي. ينبغي أخذ عوامل الخطورة الأخرى لسرطان الرئة بعين الاعتبار (مثل التعرض للأسبستوز، القصة العائلية، خباثة مشخصة سابقاً) عند تقييم المريض الذي لديه عقيدة رئوية معزولة [121].

المظاهر الشعاعية: المظاهر الشعاعية التي يمكن أن تستخدم لتحديد فيما إذا كانت العقيدة الرئوية المعزولة خبيثة هي الحجم، الحواف، التكلس، الكثافة، النمو، مظهر الزجاج المغشى، والفعالية الاستقلابية.

- **الحجم:** الآفات الأكبر هي أكثر احتمالاً لأن تكون خبيثة من الآفات الأصغر. بينت إحدى الدراسات أن احتمالية الخباثة هي ٠,٢% بالنسبة للعقيدات الأصغر من ٣ ملم، ٠,٩% للعقيدات من ٤ إلى ٧ ملم، ١٨% للعقيدات من ٨ إلى ٢٠ ملم، ٥٠% للعقيدات الأكبر من ٢٠ ملم [122,123].
- **الحواف:** تميل حواف الآفات الخبيثة لأن تكون مشرشرة وغير منتظمة، في حين غالباً ما تكون حواف الآفات السليمة واضحة وملساء.
- **التكلس:** إن وجود التكلس لا يستبعد الخباثة. على سبيل المثال، التكلس اللامتراكز (التكلس اللامتناظر) يجب أن يثير الشك حول نشوء كارسينوما في آفة حبيبومية قديمة (كارسينوما ندبية). توجد نماذج محددة من التكلس توجه بقوة لاحتمال سلامة العقيدة الرئوية المعزولة.

تشمل هذه النماذج التكلس بشكل الفوشار، التكلس الصفائحي (المتراكز)، التكلس المركزي، والتكلس المتجانس المنتشر.

- **الكثافة:** لا تتماشى الكثافة الزائدة للعقيدة الرئوية المعزولة مع الخباثة. على سبيل المثال، قامت إحدى الدراسات بقياس كثافة ٥٨ عقيدة خبيثة و٣٣ عقيدة سليمة باستخدام التصوير الطبقي المحوسب [124]. جميع العقيدات الخبيثة كانت أقل من ١٤٧ وحدة هونسفيلد، ومعظم العقيدات السليمة كانت أكثر من ١٦٤ وحدة هونسفيلد. على الرغم من أن قياس الكثافة كان يعتبر في وقتٍ ما تقنية واعدة، إلا أنه لم يعد يستخدم كجزء من التقييم الروتيني للعقيدة الرئوية المعزولة.
- **النمو:** إن مراجعة الدراسات التصويرية المتوفرة السابقة هي عنصر هام جداً في التقييم التشخيصي. يتراوح زمن التضاعف الحجمي للآفات الخبيثة بين ٢٠ و ٤٠٠ يوم، حيث أن التضاعف الحجمي لعقيدة يتوافق مع زيادة بمقدار ٣٠% تقريباً في قطرها [94,96,115,125]. لذلك فإن العقيدة الرئوية المعزولة التي يزداد حجمها بسرعة كبيرة جداً أو تبقى مستقرة لفترة طويلة هي على الأرجح سليمة. يختلف زمن التضاعف الحجمي للعقيدة الخبيثة أيضاً بحسب مظهرها على التصوير الطبقي المحوسب. على سبيل المثال، بينت إحدى الدراسات أن العقيدات الموصوفة على شكل زجاج مغشى، زجاج مغشى مع مكون تكثفي، أو تكثف تمتلك زمن تضاعف حجمي ٨١٣، ٤٥٧، ١٤٩ يوم على التوالي [122,126].
- **مظهر الزجاج المغشى:** كثيراً ما تكون العقيدة الرئوية الوحيدة التي تمتلك مظهر الزجاج المغشى خبيثة. الدراسات المعمولة على هذه العقيدات تشير إلى أن نسبة ٢٠ إلى ٦٠% تقريباً هي خبيثة [103]. النمط النسيجي النموذجي للعقيدة الخبيثة التي تأخذ مظهر الزجاج المغشى هو الكارسينوما القصبية السنخية. غالباً ما يكون نمو الكارسينوما القصبية السنخية التي تأخذ مظهر الزجاج المغشى بطيئاً، بحيث قد يكون هذا الاستقرار الظاهري مضللاً أحياناً.

الطرق الكمية: تستخدم الطرق الكمية (المبنية على فرضية Bayes) النسب الاحتمالية لتقدير احتمالية خباثة العقيدة [94,127]. تعرف النسب الاحتمالية بأنها حاصل قسمة انتشار موجودة مميزة بين الأشخاص المصابين بعقيدة خبيثة على انتشار نفس الموجودة بين جميع المرضى المصابين بعقيدة سليمة.

لتقدير احتمالية الخباثة تحدد النسب الاحتمالية في البداية لحجم العقيدة، عمر المريض، قصة التدخين، والانتشار الكلي للخباثة ضمن المجموعة [128]. تحسب أرجحية الخباثة بعدها من

خلال ضرب النسب الاحتمالية. في النهاية تحسب احتمالية الخباثة من خلال أرجحية الخباثة. تم تعديل هذه الطريقة في تقدير احتمالية الخباثة لاحقاً لتشمل نسب احتمالية أكثر، مستخدمةً بذلك سمات سريرية وشعاعية أكثر [129].

التدبير: ينبغي اتخاذ قرار التدبير الأولي حالما يتم تقييم احتمالية خباثة العقيدة الرئوية الوحيدة. هناك اختلاف كبير بين المؤسسات فيما يتعلق بالتدبير الأولي المثالي للعقيدة الرئوية الوحيدة. من جانب آخر هناك إجماع على أن التدبير يجب أن يبنى على أساس فردي وأن يراعي خيار المريض.

اختيار استراتيجية التدبير: ينبغي استئصال العقيدة التي تنمو بوضوح على الصور الشعاعية المتتابعة [103]. يمكن اعتبار العقيدة التي تبقى مستقرة لأكثر من سنتين سليمة ما لم تأخذ مظهر الزجاج المغشى، حيث يجب في هذه الحالة متابعتها لفترة أطول. بالنسبة للعقيدات الأخرى التي لا تحقق هذه المعايير فالمقاربات التالية تعتبر مقبولة:

- العقيدة ذات الاحتمال المنخفض للخباثة يمكن متابعتها بالتصوير الطبقي المحوسب التتابعي.
- العقيدة الأصغر من ١ سم وذات الاحتمال المتوسط للخباثة يمكن متابعتها بالتصوير الطبقي المحوسب التتابعي.
- العقيدة التي حجمها ١ سم أو أكبر وذات احتمال متوسط للخباثة يجب تقييمها بالتصوير الطبقي بالإصدار البوزيتروني (FDG-PET). العقيدات السلبية بالتصوير السابق يمكن متابعتها بالتصوير الطبقي المحوسب التتابعي، في حين العقيدات الإيجابية يجب استئصالها. ينبغي أخذ عينة من العقيدة في حال عدم توفر التصوير الطبقي بالإصدار البوزيتروني.
- العقيدة ذات الاحتمالية العالية للخباثة ينبغي استئصالها.

يعتمد تصنيف الاحتمالية إلى منخفضة، متوسطة، أو عالية على الانطباع الإجمالي للطبيب بعد أخذ جميع المظاهر الشعاعية والسريرية بعين الاعتبار (مع أو بدون الاستعانة بالطرق الكمية).

التصوير الطبقي المحوسب التتابعي: تعتبر العقيدة التي تبقى مستقرة لمدة سنتين أو أكثر على صورة الصدر الشعاعية عادةً سليمة. من جانب آخر هناك العديد من الحجج التي استخدمت للاعتراض على هذا الممارسة، تشمل التالي:

- إن مدة السنتين كقيمة حدية هي اعتباطية. بينت دراسة راجعة صغيرة أن القيمة التوقعية الإيجابية لعدم وجود نمو واضح على صورة الصدر الشعاعية خلال فترة سنتين هي فقط ٦٥% بالنسبة لآفة سليمة [94,130,131]. كما بينت أنه يمكن لأنماط خلوية معينة (السرطانة القصبية السنخية والكارسينوئيد) أن تحافظ على حجم ثابت لمدة سنتين أو أكثر [94].
- التصوير الطبقي المحوسب له أفضلية على صورة الصدر الشعاعية، حيث أنه يكتشف النمو بسهولة أكبر. بتفصيلٍ أكثر، إن نمواً بمقدار ٣ – ٥ ملم ضروري لاكتشافه على صورة الصدر الشعاعية، بالمقارنة مع ٠,٥ ملم فقط على التصوير الطبقي المحوسب عالي الدقة [94].
- يجب استخدام استراتيجيات مختلفة بالنسبة للعقيدات ذات الأحجام المختلفة. ٥٠% تقريباً من المدخنين الأكبر من ٥٠ سنة لديهم عقيدة واحدة على الأقل [122,132]. بالإضافة لذلك فإن ١٠% تقريباً من هؤلاء المرضى يطورون عقيدات جديدة خلال فترة سنة واحدة. الغالبية العظمى من هذه العقيدات تكون صغيرة ومن غير المحتمل أن تكون خبيثة [122,123,132]. لذلك فإن المقاربة التقليدية بإجراء تصوير طبقي محوسب كل ثلاثة شهور خلال السنة الأولى ومن ثم كل ست شهور خلال السنة الثانية هي مقاربة غير ضرورية وغير عملية.

التوصيات التالية، المقترحة من قبل جمعية فلايشنر، أوصت بإجراء التصوير الطبقي المحوسب بتواتر يختلف تبعاً لحجم العقيدة وخطورة الإصابة بسرطان الرئة [122]. سيتم اعتبار المرضى الذين ليس لديهم قصة تدخين أو عوامل خطورة أخرى منخفضي الخطورة، فيما عدا ذلك فالمرضى لديهم خطورة عالية. الزمن يشير إلى الفترة من الاكتشاف الأولي للعقيدة:

- بالنسبة للعقيدات الأصغر من ٤ ملم، إذا كان المريض منخفض الخطورة فلا حاجة لإجراء تصوير طبقي محوسب تتابعي. أما إذا كان المريض عالي الخطورة يجب إجراء تصوير طبقي محوسب بعد ١٢ شهر دون متابعة إضافية في حال بقيت العقيدة ثابتة.
- بالنسبة للعقيدات من ٤ إلى ٦ ملم، إذا كان المريض منخفض الخطورة يجب إجراء تصوير طبقي محوسب بعد ١٢ شهر دون متابعة إضافية في حال بقيت العقيدة ثابتة. أما إذا كان المريض عالي الخطورة يجب إجراء تصوير طبقي محوسب بعد ٦ إلى ١٢ شهر ثم بعد ١٨ إلى ٢٤ شهر إذا بقيت العقيدة ثابتة.
- بالنسبة للعقيدات من ٦ إلى ٨ ملم، إذا كان المريض منخفض الخطورة يجب إجراء تصوير طبقي محوسب بعد ٦ إلى ١٢ شهر ثم بعد ١٨ إلى ٢٤ شهر إذا بقيت العقيدة ثابتة. أما إذا

كان المريض عالي الخطورة يجب إجراء تصوير طبقي محوسب بعد ٣ إلى ٦ أشهر ثم بعد ٩ إلى ١٢ شهر ثم بعد ٢٤ شهر إذا بقيت العقيدة ثابتة.

- بالنسبة للعقيدات الأكبر من ٨ ملم، يجب إجراء تصوير طبقي محوسب بعد ٣ أشهر ثم بعد ٩ أشهر ثم بعد ٢٤ شهر إذا بقيت العقيدة ثابتة بغض النظر عن مستوى الخطورة.

هذه التوصيات غير مطبقة بالنسبة للمرضى الشباب (أقل من ٣٥ سنة)، أو المرضى الذين لديهم خباثة خارج الصدر أو حمى غير مفسرة [122].

التصوير الاستقلابي: يمكن للتصوير الطبقي المحوري بالإصدار البوزيتروني باستخدام فلوروديوكسيغلوكوز ١٨ (FDG-PET) أن يميز بين الآفات الخبيثة والسليمة لأن السرطانات فعالة استقلابياً وتلتقط FDG بشكل كبير. يستطب هذا التصوير عند المرضى الذي لديهم عقيدة رئوية وحيدة بحجم ١ سم أو أكبر وذات احتمالية متوسطة للخباثة، خاصةً إذا كان لدى المريض خطورة جراحية مرتفعة.

يكون التصوير غير طبيعي لدى حوالي ٩٥% من المرضى الذين لديهم عقيدة خبيثة (الحساسية)، ويكون طبيعياً لدى ٧٨% من المرضى الذين لديهم عقيدة سليمة (النوعية) [133]. بالنتيجة فإن التصوير السلبي سوف يستبعد السرطان بشكلٍ دقيق في معظم الحالات (قيمة توقعية سلبية عالية)، لكن التصوير الإيجابي سوف يظهر العقيدات الإنتانية، الإلتهابية، أو الحبيبومية كآفات خبيثة بتواتر مهم (قيمة توقعية إيجابية سيئة) [134].

تجدر الإشارة إلى أن الأورام ذات الفعالية الاستقلابية المنخفضة (الأورام القصبية السنخية، الكارسينوئيد، وبعض السرطانات الغدية جيدة التمايز) والآفات الصغيرة (وجود كتلة مهمة من الخلايا الخبيثة الفعالة استقلابياً هو أمر مطلوب لكشفها من قبل PET) وفرط سكر الدم غير المضبوط الذي يسبب إعاقة لقبط FDG قد تعطي نتائج سلبية كاذبة [134].

يقدم FDG-PET كذلك معلومات مفيدة في تحديد المرحلة في حال كانت العقيدة خبيثة.

أخذ عينة من العقيدة: من الضروري استشارة طبيب الرئة لتحديد فيما إذا كانت هناك حاجة لأخذ عينة من العقيدة أو استئصالها والطريقة الأنسب لمثل هذا الإجراء في حال لم تقدم المظاهر السريرية والشعاعية والطرق الكمية معلومات كافية تثبت طبيعة الآفة. يمكن أخذ العينة من العقيدة من خلال الطرق الهوائية (تنظير قصبي ليفي) أو من خلال جدار الصدر (خزعة أو رشف بالإبرة الرفيعة عبر جدار الصدر). يعتمد اختيار طريقة أخذ العينة على حجم العقيدة، موقع العقيدة، الإجراء المتوفر، الخبرة الموجودة.

التنظير القصبي: يعتبر التنظير القصبي طريقة معقولة للتقييم التشخيصي للكتل والعقيدات المركزية الكبيرة، إلا أنه أقل فائدة بكثير بالنسبة للعقيدات الرئوية الوحيدة الصغيرة. عند إجراء التنظير القصبي فإن جمع العينة يتم من خلال إما غسل الطرق الهوائية الواصلة إلى الآفة أو الأخذ المباشر للعينة من الآفة عن طريق الفرشاة أو الخزعة عبر القصبات. يصعب غالباً مع جميع هذه التقنيات على من يقوم بالتنظير القصبي أن يكون متأكداً من الموقع المثالي للمنظار القصبي ومن إدخال الفرشاة أو الملقط ضمن الآفة بعينها.

كنتيجة فإن جدوى التنظير القصبي في تشخيص العقيدة الرئوية الوحيدة هي أقل من التقنيات الأخرى، خاصةً إذا كانت العقيدة صغيرة. أظهرت مراجعة شاملة لدراسات اختبرت جدوى التنظير القصبي في تشخيص سرطان الرئة المحيطي باستخدام الغسالة أو الفرشاة أو الخزعة أن الحساسية الإجمالية ٦٩% [135]، في حين كانت الجدوى التشخيصية بالنسبة للآفات الأصغر من ٢ سم باستخدام الفرشاة أو الخزعة ٣٣%، أما الآفات الأكبر من ٢ سم فكانت ٦٢%.

يعتبر الحجم القليل للمادة المأخوذة عبر التنظير من العوامل المحددة، لذلك تمت دراسة العديد من المقاربات الهادفة إلى تحسين القدرة التشخيصية:

- يمكن للتنظير الشعاعي أو الإيكو داخل القصبي أن يساعد في تحديد موقع الآفة بدقة أكبر وبالتالي زيادة القدرة التشخيصية للخزعة عبر القصبات (إلى أكثر من ٧٠%) [136-139]. لسوء الحظ فإن هذه التقنيات بحاجة إلى أدوات إضافية وخبرة، وهي غير متوفرة بشكل واسع.
- يستلزم التنظير القصبي الموجه كهرطيسياً (ENB) قثطاراً خاصاً مزوداً بمسبار حسي يتم إدخاله ضمن قناة العمل لمنظار قصبي عادي. يتم إدخال المسبار عبر الطرق الهوائية البعيدة إلى ما وراء الجيل الثالث للطرق الهوائية موجهاً بنظام توجيه كهرطيسي. إن هذا يسمح بأخذ عينات من الكتل الرئوية المحيطية أو المناطق غير الطبيعية حتى ولو لم تكن متاحة للتنظير القصبي العادي بشكل مباشر.

الرشف بالإبرة عبر الجلد: يمكن إجراء الرشف بالإبرة عبر الجلد لعقيدة رئوية وحيدة عن طريق جدار الصدر إما باستخدام التنظير الشعاعي أو التصوير الطبقي المحوري المحوسب لتوجيه إدخال الإبرة ضمن الآفة. إن الجدوى التشخيصية لهذه الوسيلة أفضل من التنظير القصبي الليفي، لأن موضع الإبرة يكون أكثر موثوقية. في تحليل جمعي لـ ٦٥ دراسة تم اكتشاف الخباثة من خلال الرشف بالإبرة عبر الجلد بحساسية ونوعية ٩٠% و٩٧% على التوالي [140]. إن معدل الإيجابية الكاذبة كان منخفضاً، مما يشير إلى أن النتيجة الإيجابية هي مؤشر موثوق

للخباثة، لكن النتيجة السلبية ذات قيمة محدودة في استبعاد الخباثة. الجدوى التشخيصية الإجمالية للرشف بالإبرة عبر الجلد تكون أعلى عندما يكون أخصائي الفحص الخلوي موجوداً أثناء القيام بالإجراء ليعاين العينات المأخوذة [141,142].

يفيد التحديد الدقيق لموضع الإبرة بشكلٍ خاص في تقييم العقيدة الرئوية الوحيدة الصغيرة. بينت إحدى الدراسات القديمة أن الجدوى التشخيصية للرشف بالإبرة عبر الجلد كانت حوالي ٦٠% بالنسبة للعقيدات الأصغر من ٢ سم [143]. وهذا ما أكدته إحدى الدراسات الأكثر حداثة التي بينت أن الجدوى التشخيصية ٦٤% بالنسبة للعقيدات الأصغر من ٣ سم [144]. كانت الحساسية والنوعية للرشف بالإبرة عبر الجلد لمثل هذا العقيدات في هذه الدراسة ٦٧% و١٠٠% على التوالي.

يمكن الرشف بالإبرة عبر الجلد من الحصول على مادة للفحص الخلوي لكنه لا يمكن من الحصول على خزعة نسيجية، وبالتالي فهو يفيد في إثبات الخباثة أكثر مما يفيد في إثبات تشخيص مرض سليم. حيث أن إثبات الخباثة يتطلب فقط اكتشاف وجود خلايا خبيثة أما الحالة الأخيرة فتتطلب عادةً تقييم البناء النسيجي [125].

يمكن أن يختلط الرشف بالإبرة عبر الجلد بحدوث ريح صدرية، والتي قد تكون هامة سريرياً عند مرضى النفاخ. النزف اختلاط أقل حدوثاً.

الخزعة بالإبرة عبر الجلد: هناك عدد متزايد من المراكز التي تجري الخزعة بالإبرة عبر الجلد للحصول على خزعة نسيجية وبالتالي تحسين الجدوى التشخيصية للعقيدات السليمة. في هذا الإجراء يتم الحصول على خزعة نسيجية باستخدام إبرة قاطعة. يتم الوصول إلى تشخيص نهائي باستخدام هذا الإجراء لدى حوالي ٩٧% من المرضى الذين لديهم عقيدة رئوية خبيثة أو سليمة [145].

يبدو أن إختلاطات الخزعة بالإبرة عبر الجلد تكون أكثر حدوثاً لدى المدخنين، المرضى المصابين بالداء الرئوي الانسدادي المزمن، والمرضى الذين أعمارهم بين ٦٠ إلى ٦٩ سنة. وهي تشمل النزف والريح الصدرية التي تحدث في ١% و١٥% من الخزعات على التوالي [146]. تتطلب حوالي ٤٤% من حالات الريح الصدرية تفجير الصدر.

تمت مقارنة الخزعة بالإبرة عبر الجلد مع الرشف بالإبرة عبر الجلد. يبدو أن الإجراءين يكتشفان الخباثة بحساسية متشابهة، لكن الخزعة بالإبرة عبر الجلد هي أكثر احتمالاً لتحديد تشخيص نوعي لآفات غير خبيثة [140].

الخزعة الجراحية: يستطب الاستئصال الجراحي للعقيدة إذا نمت بوضوح على الصور الشعاعية المتتالية، احتمالية الخباثة عالية (تبعاً للسمات السريرية والشعاعية)، FDG-PET إيجابي، أو تم إثبات خباثة العقيدة من خلال أخذ عينة. يمكن إجراء الاستئصال من خلال بضع الصدر أو تنظير الصدر (تدعى أيضاً الجراحة الصدرية بمساعدة الفيديو أو VATS) إذا كانت الآفة قريبة من الجنبة بما يكفي لإجراء الاستئصال عبر VATS [147,148]. حيث يحل VATS بالنسبة لمثل هذه الآفات محل بضع الصدر الذي لديه مراضة عالية (متلازمة الألم التالي لبضع الصدر). VATS هو إجراء آمن إذا تم بأيدي خبيرة، ومن الممكن أن يجرى يومياً في العديد من المراكز. كما حل VATS محل الخزعة أو الرشف بالإبرة عبر الجلد كوسيلة لأخذ العينة في العديد من المراكز الطبية، لكن الدراسات الحديثة أظهرت أن تقريباً ٥٠% من العقيدات المستأصلة من خلال VATS هي آفات سليمة. هذه النسبة عالية جداً وتستدعي تقييم أكثر صرامة قبل العمل الجراحي.

المقاربة التشخيصية لعقيدات رئوية متعددة

مقدمة: يمكن تحديد سببية العقيدات الرئوية المتعددة عادةً من خلال القصة والفحص السريري الشاملين، إلا أنه قد تكون هناك أحياناً حاجة لإجراء اختبارات إضافية من أجل التشخيص كالتصوير والخزعة.

التشخيص التفريقي:

العقيدات الخبيثة مقابل السليمة: قد تنجم العقيدات الرئوية المتعددة عن أمراض خبيثة أو سليمة. يمكن للسمات التالية أن تساعد لدى المرضى المصابين بخباثة معروفة في تمييز فيما إذا العقيدات الرئوية المتعددة هي أكثر احتمالاً لأن تكون خبيثة أو سليمة:

- العقيدات الرئوية المتعددة التي يزيد قطرها عن أو يساوي ١ سم أو المكتشفة عن طريق الصورة الشعاعية العادية تكون ناجمة بشكل أكثر شيوعاً عن خباثة نقيلية لعضو صلب [149,150].
- العقيدات الرئوية المتعددة التي يقل قطرها عن ٥ ملم والمتوضعة بجوار الجنبة الحشوية أو شق بين الفصوص والمكتشفة صدفةً هي أكثر احتمالاً لأن تكون آفات سليمة مثل حبيبومات، ندبات، أو عقد لمفية داخل برانشيمية [151-149].

خلافاً لما سبق فإن العقيدات الرئوية المتعددة لدى المرضى المصابين بخباثة معروفة والتي يزيد قطرها عن ٠,٥ سم هي أكثر احتمالاً لأن تكون خبيثة [149].

الأمراض الخبيثة: تختلف العقيدات الناجمة عن خباثة نقيلية لعضو صلب في الحجم والتوضع. تميل هذه العقيدات لأن تتوضع في القاعدتين وتحت الجنب. قد تبدو العقيدات المتوضعة تحت الجنب وكأنها متوضعة بشكل مركزي على الصورة الشعاعية العادية في حال كانت مجاورة لشق بين فصي، حتى لو كانت تشريحياً متوضعة في محيط القطعة أو الفص الرئوي. تكون الآفات النقيلية عادةً مدورة ذات حدود واضحة، لكن قد تكون النقائل التي تميل للنزف (السرطانة المشيمائية، سرطانة الخلية الكلوية، الميلانوما، السرطانة الدرقية، ساركوما كابوزي) ذات حدود غيمية غير واضحة. يحدث التكهف في أقل من ٥% من الآفات الخبيثة، ويميل للحدوث أكثر في السرطانة شائكة الخلايا.

يمكن أن تظهر لمفوما لا هودجكن أحياناً على شكل عقيدات رئوية متعددة. تنشأ هذه العقيدات عادةً من النسيج اللمفاوي المرافق للقصبات (BALT)، وتميل لإصابة الفصوص السفلية، وأحياناً تكون محاطة بهالة من الزجاج المغشى أو تحتوي ارتسام قصبي هوائي. التكهف يحدث في أقل

من ٤% من هذه العقيدات [152]. قد لا توجد عقد لمفية سرية أو منصفية متضخمة، خاصةً إذا نكست اللمفوما خارج المكان المشعع سابقاً [153].

قد تتظاهر ساركوما كابوزي لدى مرضى الإيدز على شكل عقيدات رئوية متعددة بتوزع حول قصبي وعائي. يميل حجم هذه العقيدات لأن يتجاوز ١ سم عند التشخيص [154,155].

يعتبر التصوير الطبقي المحوسب وسيلة حساسة لكشف النقائل الرئوية لأنه يكتشف الآفات الأصغر من ٥ ملم، المتوضعة تحت الجنب، المخفية بسبب التراكيب القلبية المنصفية، أو المغطاة بقبة الحجاب على الصورة الشعاعية العادية [156,157]. من جانبٍ آخر يفتقد التصوير الطبقي المحوسب للنوعية خاصةً لدى البالغين الأكبر سناً، إلا أنها تزداد لدى الأطفال، ربما لأن البالغين الأكبر سناً كثيراً ما يظهر لديهم حبيبومات أو عقد لمفية داخل برانشيمية.

الأمراض السليمة: تشمل الأمراض السليمة التي قد تسبب عقيدات رئوية متعددة الإنتانات، الحالات الالتهابية الغير إنتانية، التشوهات الشريانية الوريدية، وتغبرات الرئة.

الإنتان: هناك العديد من الحالات الإنتانية التي تؤدي بشكل مميز إلى حدوث عقيدات رئوية متعددة:

- **الخراجات:** قد يطور المرضى المصابون بتجرثم الدم خراجات رئوية متعددة. الاستنشاق المتكرر يمكن أن يؤدي أيضاً إلى خراجات متعددة. تكون هذه الآفات نموذجياً مدورة، قطرها من ٠,٥ إلى ٣ سم، محددة بشكل واضح، وذات توزع مرتبط بالجاذبية مع ميل للتوضع في القاعدتين الرئويتين، المناطق الخلفية من الفصوص العلوية، المناطق الإبطية من الفصوص العلوية، والقطع العلوية من الفصوص السفلية. قد تتطور الخراجات الرئوية المتعددة إلى كهوف سميكة الجدار إذا خرج الحطام النخري المركزي عبر اتصال قصيبي.
- **الصمات الإنتانية:** قد يولد التهاب الوريد الخثري الإنتاني أو تجرثم الدم صمات إنتانية تبدو نموذجياً بشكل عقيدات مدورة أو ذات شكل اسفيني مع ميل للتوضع في محيط الفصوص السفلية [158]. التكهف شائع ويؤدي عادةً إلى آفات رقيقة الجدار. تظهر إعادة التركيب متعددة المستويات نموذجياً أن معظم الأوعية المغذية المحتملة تسير حول العقيدة بدلاً من أن تخترقها [159].
- **الفطور:** قد تنجم العقيدات الرئوية المتعددة عن إنتان فطري مثل داء النوسجات، الفطار الكرواني، داء المستخفيات. يكون داء الرشاشيات محتملاً لدى المرضى مضعفي المناعية. يتراوح قطر العقيدات الناجمة عن الإنتان الفطري عادةً بين ٠,٥ إلى ٣ سم، وليس لها ميل

للتوضع في منطقة محددة من الرئتين. تكون العقيدات في داء الرشاشيات الغازي هي الموجودة المسيطرة في ٩٠% من الحالات، وتكون محاطة بهالة من الزجاج المغشى ناجمة عن النزف الموضعي (علامة الهالة) في ٦٠% من المرضى الذين لديهم عقيدات. تتطور هذه العقيدات إلى التكهف في حوالي ٢٠% معطيةً علامة الهلال، والتي تكون عادةً انعاكساً لحالة الشفاء من نقص العدلات [164-160 ,154]. قد تبقى العقيدات في داء النوسجات ثابتة الحجم لعدة سنين وقد تتكلس [165,166]. يمكن لداء المستخفيات أن يسبب عقيدات متعددة يقل قطرها عن ١ سم عند المرضى المصابين بالإيدز أو أحياناً عقيدات أكبر أو كتل حتى عند أسوياء المناعة [154].

- **جانبية المناسل:** جانبية المناسل الفسترمانية هي دودة مثقوبة متوطنة في أجزاء من الصين وكوريا واليابان والفيليبين وتايوان. يكتسب الإنسان الإنتان من خلال تناول السرطان المائي أو جراد البحر الطازج غير المطبوخ الذي يأوي الطفيلي بالمرحلة اليرقية [167]. تنفذ اليرقة عبر جدار الأمعاء وتهاجر ضمن الجوف البريتواني. على الرغم من أن بعض الديدان الفتية قد تهاجر إلى مواقع خارج رئوية، فإن معظم الديدان النامية تنفذ عبر الحجاب وتهاجر ضمن البرانشيم الرئوي. يتكون المظهر الشعاعي النموذجي لجانبية المناسل من كهوف متعددة مع ظلال رفيعة محيطة بها، غالباً متوضعة في المناطق الرئوية السفلية والمتوسطة [168,169]. قد نجد عقيدات غير متكهفة. كما قد يظهر التصوير الطبقي المحوسب أيضاً ظلال خطية مجاورة للعقيدات أو التصلدات. هذه الظلال تمثل السبل المحفورة [170,171].
- **الإنتان بالمتفطرات:** يمكن للسل أو المتفطرات اللانموذجية أن تسبب عقيدات متعددة تكون أكبر من العقيدات الصغيرة الدخنية المميزة للانتشار الدموي. يتجاوز قطر هذه العقيدات ٥ ملم، وقد تكون نتيجة الانتشار داخل القصبي للمرض. يمكن لبؤر سيمون دموية المنشأ في مرحلة التفعيل للسل التالي للبدئي، والتي تبقى هاجعة لسنوات، أن تنمو وتعطي عقيدات أكبر في الفصوص العلوية وفي القطعة القمية للفصوص السفلية. إجمالاً فإن العقيدات المتعددة الناجمة عن الإنتان بالمتفطرات هي نادرة نسبياً بالمقارنة مع المظاهر الشعاعية الأخرى المميزة للسل والإنتان بالمتفطرات اللانموذجية [172].

الحالات الإلتهابية الغير إنتانية: قد تنجم العقيدات الرئوية المتعددة عن عدد من الحالات الإلتهابية. الأكثر شيوعاً هو الورام الحبيبي مع إلتهاب أوعية (كان يدعى سابقاً الورام الحبيبي لواغنر)، الذي قد يسبب آفات متعددة مدورة تختلف بالحجم من ٠,٥ إلى ١٠ سم. يمكن أن تكون هذه الآفات غيمية أو واضحة الحدود، وكثيراً ما تترافق مع مناطق من التصلد. يحدث التكهف في أقل من نصف المرضى ويسبب جدار سميك مع حواف داخلية غير منتظمة [173,174]. يمكن أن تشاهد آفات مشابهة في إلتهاب المفاصل الرثياني، الورام الحبيبي شبيه

اللمفاوي، الداء النشواني، والساركوئيد، على الرغم أن التكهف أقل حدوثاً في هذه الأمراض [175]. قد تتكلس العقيدات النشوانية أو تتعظم بشكل منتشر.

التشوهات الشريانية الوريدية الرئوية: تتكون التشوهات الشريانية الوريدية الرئوية (AVM) من اتصالات شاذة بين الشرايين والأوردة الرئوية، وقد تتظاهر كعقيدات رئوية معزولة أو متعددة. لقد قدر بأن ٣٠% من التشوهات الشريانية الوريدية تحدث كعقيدات متعددة، وأن نصف هذه الحالات تكون مترافقة مع توسع الشعيرات النزفي الوراثي (متلازمة ويبر – أوسلر – ريندو) [176,177]. تكون العقيدات عادةً واضحة الحدود، مدورة، بيضوية، أو ظلال متعددة الحلقات يتراوح قطرها من ١ إلى ٥ سم، مع تفضيل الثلثين المتوسط والسفلي من الرئة.

تغبرات الرئة: قد يتطور كل من التغبر الرئوي لعمال الفحم والسيليكوز إلى تليف كتلي مترقي أو كتل متكومة معطيةً مظهر عقيدات رئوية متعددة، يتراوح حجمها من ١ إلى ١٠ سم، وعادةً ما تتوضع في الفصوص العلوية [178,179]. يكون نمط الظلال العقيدية الصغيرة واضحاً في العادة، ونجد في ٥% من الحالات ضخامة عقد لمفية مرافقة متكلسة بشكل قشرة البيضة. إن التكلس والتكهف بالنسبة لهذه العقيدات غير اعتيادي، وفي حال حدوثها يكون هناك شك بوجود سل مرافق. يمكن أن يتظاهر الداء الرئوي المرافق للبيريليوم بعقيدات رئوية متعددة، ويقلد المظهر الشعاعي للساركوئيد. إن داء كابلان هو ترافق التهاب المفاصل الرثياني مع التغبر الرئوي الذي يتظاهر على شكل عقيدات رئوية متعددة [178].

التقييم التشخيصي:

التصوير الطبقي المحوسب: التصوير الطبقي المحوسب الحلزوني هو الأداة التشخيصية الأولية المفضلة عندما تكتشف عقيدات رئوية متعددة على الصورة الشعاعية العادية. هدفه التحديد الأدق لحجم وشكل وموقع العقيدات.

حسن التصوير الطبقي المحوسب الحلزوني بشكل واضح من قيمة هذا التصوير في تقييم العقيدات الرئوية بالمقارنة مع التصوير الطبقي المحوسب العادي:

- يكتشف التصوير الطبقي المحوسب الحلزوني حتى ٤٠% عقيدات أكثر من التصوير الطبقي المحوسب العادي بسبب إمكانية إجرائه مع حبس النفس المستمر مما ينقص من النتائج السلبية الكاذبة [182-180]. مع التصوير الطبقي المحوسب العادي قد تغفل العقيدات الأكبر من ٢ سم المتوضعة في القاعدتين بسبب الحركة الحجابية التي يمكن أن تتجاوز ٨ سم.

- يسهل قياس كثافة العقيدات من خلال التصوير الطبقي المحوسب الحلزوني بسبب إمكانية إعادة تصميم المقاطع بشكل راجع بفواصل ١ إلى ٢ ملم مما يمكن من إزالة التأرجح الحجمي الجزئي. يزيد هذا الأمر من القدرة على اكتشاف الشحم أو الكالسيوم في العقيدات. يمكن ضمان دقة قيم التوهين بالتصوير الطبقي المحوسب في حال كان عرض اللاقط أقل من نصف قطر العقيدة [180].
- يمكن وصف الكتل الرئوية المركبة، كالتشوهات الشريانية الوريدية أو الانخماصات المدورة، بشكل أفضل من خلال العرض الحجمي ثلاثي الأبعاد لمجموعة المعلومات الحلزونية. تسهل إعادة التركيب ثلاثية الأبعاد المعززة بمادة ظليلة أو غير المعززة للتشوهات الشريانية الوريدية تحليل التركيب المعقد والقيام بإجراءات التصميم منافسةً بذلك التصوير الوعائي الظليل.
- يمكن إظهار المرضيات حول الحجاب بشكل أفضل من خلال إعادة تنسيق الصور في المستويات الإكليلية والسهمية، والتي تخلو من الحركة التنفسية والمظاهر الخادعة المشاهدة في التصوير الطبقي المحوسب العادي [182].
- يزيد الإظهار السينمائي التتابعي والسريع للمقاطع المتعددة للتصوير الطبقي المحوسب الحلزوني من قدرة الشعاعي على اكتشاف العقيدات المحيطية الصغيرة بحجم ١ إلى ٢ ملم. كما يفعل قناة معالجة الحركة في الجهاز البصري البشري مما يساعد الشعاعي في تفريق التراكيب الأنبوبية (الأوعية الدموية) عن التراكيب الكروية (الأورام) [183].
- سمح تطور التصوير الطبقي المحوسب الحلزوني متعدد الشرائح ومتعدد القنوات ومتعدد اللواقط بالحصول على حتى ٣٢٠ شريحة متزامنة. هذا يقصر بدوره من الزمن اللازم للحصول على الشرائح (يزيد من الحجم المصور في وحدة الزمن)، ويسمح بإعادة التنسيق في عدة مستويات وبجودة عالية، كما يسمح بإعطاء حجوم ثلاثية الأبعاد [184].

التقييم: حالما يتم وصف العقيدات من خلال التصوير الطبقي المحوسب الحلزوني، ينبغي أخذ هذه المعلومات الشعاعية ضمن سياق القصة والفحص السريري. هذا عادةً يكون كافي لتضييق التشخيص التفريقي وتحديد فيما إذا كان من الممكن متابعة العقيدات أم هناك حاجة لأخذ عينة منها.

التصوير الطبقي المحوسب التتابعي: يمكن متابعة العقيدات الرئوية المتعددة بالتصوير الطبقي المحوسب التتابعي إذا كان لدى الطبيب الثقة بأن المرض السليم هو السببية المحتملة. على سبيل المثال، المريض الذي لديه آفات رئوية متكهفة بوجود زروع دموية إيجابية لن يحتاج لإجراء خزعة ما لم يكن التطور الشعاعي متعارض مع السير السريري بعد البدء بالمعالجة

المضادة للميكروبات. بشكل مشابه يمكن تشخيص الورام الحبيبي المترافق مع التهاب أوعية عادةً من دون إثبات نسيجي عند مريض لديه عقيدات متكهفة متعددة، اسطوانات كريات حمراء في البول، واختبار إيجابي للأضداد المضادة للبروتيناز (c-ANCA). من الممكن متابعة هؤلاء المرضى بالتصوير الطبقي المحوسب التتابعي للتحقق من تحسن العقيدات مع معالجة المرض المسبب.

أخذ عينة نسيجية: يبرر أخذ عينة نسيجية في حال كانت الموجودات السريرية والشعاعية ترجح احتمال الخباثة أو في حال بقاء سبب العقيدات الرئوية المتعددة غير واضح. أشيع الخباثات التي تتظاهر على شكل عقيدات رئوية خبيثة تشمل الأورام البدئية للخصية، المبيض، الكلية، الثدي، والقناة الشرجية، بالإضافة إلى الميلانوما والساركومات من أنسجة مختلفة [185]. يسبب عدد من الأورام الأخرى أيضاً نقائل رئوية متعددة، لكنها تحدث عادةً بعد الاكتشاف والمعالجة الأولية للورم البدئي. تشمل طرق أخذ العينة الخزعة بالإبرة عبر جدار الصدر والموجهة بالتصوير الطبقي المحوسب، الخزعة عبر القصبات، والخزعة الرئوية الجراحية عبر تنظير الصدر أو بضع الصدر. يعتمد اختيار التقنية المناسبة على موقع وحجم الآفة، بالإضافة إلى الخبرة المتوفرة في المركز الطبي.

خزعة الرئة عبر القصبات (TBB)

مقدمة:

خزعة الرئة عبر القصبات إجراء آمن وفعال يفيد في تشخيص طيف واسع من الأمراض الرئوية الموضعة والمنتشرة. استخدم هذا الإجراء لأول مرة في عام ١٩٦٥ من قبل أندرسون بواسطة منظار القصبات الصلب. وازداد انتشار هذا الإجراء بشكل واسع من بعد استخدامه عبر منظار القصبات المرن في أوائل سبعينيات القرن الماضي.

الاستطبابات:

إن قياس ملقط الخزعة المستخدم بشكلٍ شائع لإجراء TBB عبر منظار القصبات المرن عادةً ما يكون ٣ ملم أو أقل في جميع الأقطار. بسبب هذا القياس المحدود فإن العينة النسيجية المأخوذة عبر هذا الإجراء لا تزيد أقطارها عادةً عن ٢ إلى ٣ ملم. على الرغم من الحجم الصغير تقدم TBB معلومات هامة عن المرضيات المتوضعة ما بعد الطرق الهوائية الغضروفية، والتي قد تشمل الطرق الهوائية الصغيرة للشجرة القصبية البعيدة، الحيز السنخي، الجملة الوعائية، والتراكيب اللمفاوية المحيطة مباشرةً بالأسناخ [186]. الأمراض الرئوية التي تتطلب فحص أجزاء كبيرة من النسيج الرئوي لتقييم تجانس أو تغايرية مناطق مختلفة من الرئة المصابة (مثل العديد من الأمراض الرئوية الخلالية البدئية) تكون غير ملائمة عادةً للتشخيص بواسطة TBB، لذلك يجب التفكير بإجراء خزعة الرئة من خلال تنظير الصدر بمساعدة الفيديو في حال كانت هذه الأمراض محتملة بقوة. تفيد TBB بشكل عام في تشخيص العديد من الأمراض الرئوية الإنتانية والخلالية والخبيثة.

الأمراض الخلالية:

تمتلك TBB حساسية عالية في تشخيص الساركوئيد الذي يصيب الرئة. حتى في المرحلة الأولى فإن TBB قد تكون إيجابية لدى ٥٠ إلى ٨٠% من المرضى الخاضعين لهذا الإجراء [187]، على الرغم من أن الجدوى التشخيصية تزداد مع زيادة الشذوذات الشعاعية للبرانشيم الرئوي. حتى يكون أخذ العينات مثالياً بالنسبة للساركوئيد اقترح أخذ أربع عينات على الأقل قبل إنهاء الإجراء [187]. تمتلك TBB جدوى تشخيصية عالية في أمراض رئوية خلالية أخرى مثل PLCH، الداء البروتيني السنخي الرئوي، ذات الرئة الشحمانية، ذات الرئة بالحمضات، التهاب الرئة المحرض بالأدوية [186].

الأمراض الإنتانية:

يعد تشخيص مرض رئوي إنتاني عند ثوي مضعف مناعياً استطباباً شائعاً لـ TBB. تتراوح الحساسية بالنسبة للسببيات الإنتانية من ٨١ إلى ٩٠% [188]. على الرغم من أن فعالية الغسالة القصبية السنخية مماثلة غالباً لفعالية TBB في تشخيص السببيات الإنتانية عند المرضى مضعفي المناعة، إلا أنه في معظم الدراسات يكون هناك عدد قليل من المرضى الذين يوضع التشخيص لديهم بواسطة TBB بينما تكون الغسالة القصبية السنخية سلبية. بالمقارنة كذلك مع الغسالة القصبية السنخية فإن TBB تزيد الجدوى التشخيصية للسببيات الغير إنتانية لدى المرضى مضعفي المناعة (تزداد الجدوى من ٣١ إلى ٤٠,٤% على التوالي) [189]. تمتلك BAL عادةً حساسية ممتازة للإنتان بالمتكيس الجيروفيزي لدى المرضى المصابين بمرحلة متقدمة من الإيدز، خاصةً عندما تشارك مع التلوين بالأضداد التألقية المناعية وحيدة النسيلة [190]. أيضاً عندما تجرى الغسالة القصبية السنخية من عدة فصوص وبشكل موجه فإن الجدوى التشخيصية تكون مشابهة للجدوى التي يتم الحصول عليها عندما تضاف TBB إلى الإجراء حتى بوجود وقاية بالبينتاميدين [190]. من جانبٍ آخر فإن حساسية BAL قد تكون أقل عند المرضى مضعفي المناعة والغير مصابين بالإيدز. تزيد إضافة TBB إلى تشخيص ذات الرئة بالمتكيس لدى المرضى المصابين بالسرطان أو الذين أجري لهم زرع نقي العظم أو يتلقون معالجة مثبطة للمناعة الحساسية التشخيصية من ٨٢ إلى ٩٢% [191].

الأمراض الورمية:

تستخدم TBB بشكل شائع لتشخيص العقيدات والكتل الرئوية. تبلغ الجدوى التشخيصية الإجمالية لـ TBB بالنسبة للآفات المحيطية ٥٧%، على الرغم من أن الجدوى بالنسبة لعقيدة محددة ترتبط بالحجم والموقع وعدد الأجزاء النسيجية التي تم أخذها. تزداد الحساسية التشخيصية مع زيادة حجم العقيدة، حيث أنها تعادل ٣٤% بالنسبة للعقيدات الأصغر من ٢ سم و ٦٣% بالنسبة للعقيدات الأكبر من ٢ سم. يزيد وجود طريق هوائي مؤدي إلى العقيدة على التصوير الطبقي المحوسب للصدر (علامة القصبة إيجابية) الجدوى التشخيصية من ٢٥ إلى ٦٣% [192]. تزداد الجدوى التشخيصية للعقيدات الرئوية مع زيادة عدد الأجزاء النسيجية المأخوذة. بينت الدراسة التي أجراها Popovich وزملاؤه أن حساسية الخزعة الأولى ٤٥%، في حين تصل حساسية الخزعة السادسة إلى ٧٠% [193]. لاحظ المؤلفون أن الحساسية تستمر بالازدياد مع تكرار أخذ العينات حتى نصل إلى عشر خزعات نسيجية، عندها تصل الحساسية

التشخيصية للحد الأقصى، إلا أنه لا يوجد اتفاق واسع على هذه الممارسة [193]. إن حساسية TBB في الخباثات ذات التوزع المنتشر (مثل السرطانة القصبية السنخية) عادةً جيدة [194].

مراقبة زرع الرئة:

تعتبر TBB الأداة التشخيصية الرئيسية في تقييم وجود رفض للطعم الخيفي عند المرضى بعد زرع الرئة [195]. على الرغم من اختلاف استراتيجيات المراقبة بين العديد من المؤسسات، فإن معظمها يجري شكل ما من المراقبة المعتمدة على TBB، بالإضافة إلى الخزعات التشخيصية خلال فترات انخفاض الوظيفة الرئوية لدى متلقي الزرع [195]. تصل حساسية TBB في حالات رفض الطعم الخيفي إلى ٩٤% عندما تؤخذ عشر خزعات أو أكثر [196]، على الرغم من أن معظم المؤسسات لا تقوم بأخذ هذا العدد من الخزعات عند إجراء التنظير القصبي بهدف المراقبة.

مضادات الاستطباب:

إن مضادات استطباب TBB مشابهة عموماً لمضادات استطباب التنظير القصبي. إن مضادات الاستطباب المطلقة قليلة وتشمل الحالة الربوية، نقص الأكسجة الشديد، والحالات القلبية الوعائية الغير مستقرة. تم أجراء مسح حديث لـ ١٥٨ طبيب رئة في أمريكا الشمالية، وذلك للتعرف على ملاحظاتهم حول مضادات الاستطباب النسبية لـ TBB [197]، والتي شملت: نقص الصفيحات، فرط التوتر الرئوي، اليوريميا، نقص الأكسجة، والأدوية المضادة للصفيحات والتخثر.

نقص الصفيحات:

رأى حوالي ٧٠% من الأطباء أن تعداد الصفيحات حتى ٥٠٠٠٠ كان كافياً لإجراء TBB بأمان [197]. هناك معلومات قليلة حول المضاعفات النزفية لـ TBB عند مرضى نقص الصفيحات.

فرط التوتر الرئوي:

اعتبر ٦٥% من الأطباء الذين تم مسحهم التوتر الشرياني الرئوي الوسطي(MPAP) الذي يزيد عن ٤٠ ملم زئبقي مضاد استطباب لـ TBB، في حين اعتبر ٢٥% منهم القيم ما بين ٢٥ و٤٠ هي مضاد استطباب لـ TBB [197]. تشير التوصيات الحديثة للجمعية الصدرية البريطانية (BTS) إلى أنه يجب توخي الحذر عند إجراء TBB لدى مرضى فرط التوتر الشرياني الرئوي [194].

اليوريميا:

تؤثر اليوريميا سلباً على وظيفة الصفيحات مؤديةً إلى اضطراب تجمع الصفيحات وتطاول زمن النزف [197]، وقد تزيد خطر النزف عند المرضى الخاضعين لـ TBB. أشار بعض المؤلفين إلى أن إعطاء الفازوبرسين أرجنين المأشوب قد ينقص من حجم النزف عند مرضى اليوريميا.

نقص الأكسجة:

ليس هناك مستوى معين من التزويد بالأوكسجين يعتبر مضاد استطباب مطلق لـ TBB، على الرغم من أن ٣٧% من أطباء الرئة الذين تم مسحهم أشاروا إلى أن الحاجة من الأوكسجين المستنشق التي تزيد عن ٦٠% (FiO2) كانت مضاد استطباب لـ TBB [197]. توصي BTS بتزويد الأوكسجين للحفاظ على إشباع أوكسجين الدم أكثر من ٩٠% وذلك للتقليل من خطر اللانظميات القلبية أثناء وبعد التنظير القصبي [194].

العوامل المضادة للصفيحات والمضادة للتخثر:

إن استخدام العوامل المضادة للصفيحات والمضادة للتخثر شائع بين المرضى المحولين لإجراء التنظير القصبي. توصي BTS بإيقاف الوارفارين لثلاثة أيام قبل إجراء التنظير القصبي أو إعطاء فيتامين K قبل الإجراء [194]. كما تشير التوصيات الحالية إلى أن مستوى النسبة المعدلة العالمية ١,٥ هو مستوى آمن لمعظم الإجراءات الجراحية [198]. ينبغي إيقاف الهيبارين عند المرضى المميعين به لمدة ست ساعات قبل التنظير القصبي، ومن الممكن إعادته بعد ١٢ ساعة من الإجراء. كان يعتبر استخدام الأسبرين سابقاً مضاد استطباب لـ TBB، إلا أن تجربة كبيرة متعددة المراكز أظهرت عدم وجود اختلاف في النزف التالي لـ TBB لدى ٢٨٥ مريض يأخذون الأسبرين بالمقارنة مع ٩٣٢ مريض لا يأخذونه [200]. وصلت نسبة حدوث نزف هام في دراسة متابعة لاختبار تأثير الكلوبيدوغريل على حدوث النزف أثناء إجراء TBB حتى ٨٩% بالمقارنة مع ٣,٤% لدى مجموعة الشاهد [201]. كانت نسبة حدوث نزف هام بعد إجراء TBB في عدد قليل من المرضى يأخذون كل من الأسبرين والكلوبيدوغريل ١٠٠% [201].

اعتبارات إجرائية:

:TBB

تجرى TBB بشكل أكثر شيوعاً عبر التنظير القصبي المرن تحت التهدئة الواعية. تفيد الدراسة الدقيقة للتصوير الطبقي المحوسب قبل التنظير القصبي في تحديد القطعة الرئوية الأفضل لإجراء الخزعة. إن استخدام التنظير الشعاعي ليس ضرورياً في الأمراض الرئوية المنتشرة، على الرغم من أن خطر الريح الصدرية الهامة قد ينخفض. أما في الداء الموضع المرئي على صورة الصدر الشعاعية فإن استخدام التنظير الشعاعي أثناء الإجراء قد يزيد بشكل هام الجدوى التشخيصية للدراسة.

بعد الفحص الدقيق للطرق الهوائية يتم إدخال ذروة المنظار ضمن قصبة القطعة الرئوية المعنية، ثم يتم تمرير الملقط الرئوي ضمن قناة المنظار. حالما تتم رؤية الملقط وهو يدخل قصبة القطعة الرئوية يجب حينها تفعيل وحدة التنظير الشعاعي لرؤية الملقط وهو يدخل القطع البعيدة للرئة. ينبغي لأخذ خزعة من الأجزاء المحيطية للرئة دفع الملقط بلطف في الموقع المغلق حتى نشعر بوجود مقاومة. عندها نقوم بسحب الملقط ١ سم تقريباً ونعطي الأمر بفتحه. نقوم بدفع الملقط باتجاه المنطقة التي شعرنا عندها بالمقاومة ثم نطلب إغلاق الملقط. يتم بعدها سحب الملقط بضغط مستمر وثابت للسماح بأخذ العينة من البرانشيم الرئوي المحيط. تتم مراقبة عملية أخذ العينة من البرانشيم الرئوي عبر التنظير الشعاعي. فإذا كانت هناك مقاومة شديدة أو انسحاب واسع للبرانشيم الرئوي أثناء أخذ العينة ينبغي حينها فتح الملقط لتحرير النسيج الرئوي ثم إعادة أخذ الخزعة. حالما يتم أخذ الخزعة نقوم بسحب الملقط من قناة المنظار القصبي وتوضع الخزعة في الفورمالين.

توجد مدرستان فيما يتعلق بالتدبير الأفضل للطرق الهوائية بعد أخذ العينة. المدرسة الأولى توصي باستخدام تقنية الحشر، حيث يتم حشر ذروة المنظار بشكل ثابت ضمن القصبة تحت القطعية التي تم أخذ العينة عبرها وذلك لمراقبة النزف. يعتقد بأن إبقاء المنظار بهذه الوضعية يسمح بالسيطرة على نزف محتمل من خلال الرشف المستمر لإزالة الدم خارج الأوعية وبالتالي منع وصوله إلى باقي أقسام الرئة. يسمح كذلك الرشف المستمر بتقييم مقدار النزف الحاصل، كما يمارس انخماص الطرق الهوائية الناجم عنه تأثير الدكّة. عندما يخف النزف يمكن عندها سحب ذروة المنظار ببطء من موقع الانحشار لمراقبة القطعة النازفة، وكذلك لتسهيل إعادة الحشر مرة أخرى عند الضرورة في حال استمرار النزف. إن سيئة هذه المناورة أنها لا تسمح لمن

يقوم بالتنظير القصبي برؤية الطرق الهوائية، بسبب الدم الذي يحجب الرؤية عبر المنظار، كما أنها لا تسمح كذلك بتقييم فعالية الحشر في عزل القطعة النازفة.

في الإستراتيجية البديلة تسحب ذروة المنظار من القطعة المعنية بحيث يمكن لمن يقوم بالتنظير القصبي أن يراقب خروج الدم من الرئة البعيدة. يتم رشف الدم بحركة نحو الأمام والخلف لتنظيف الطرق الهوائية والحفاظ على الرؤية. تسمح تقنية الرشف هذه بتقييم أكثر شمولية لحجم النزف وتسرب محتمل للدم إلى أجزاء أخرى من الرئة. لا توجد معلومات حالياً تدعم أفضلية أي من المقاربتين.

التحسين المثالي لجدوى الخزعة:

أجريت العديد من الدراسات لتحري الطريقة الأفضل لزيادة الجدوى التشخيصية للخزعة سواء من حيث عدد العينات المأخوذة أو سمات هذه العينات. إن عدد العينات النسيجية اللازمة لتحسين الحساسية للحد الأفضل يعتمد على المرض المسبب. أظهرت معظم الدراسات أن المجال من ٤ إلى ١٠ عينات هو المجال الذي يمكن أن يعطي حساسية قصوى لهذا الإجراء [187,193,196]. توصي BTS بأخذ ٤ إلى ٦ عينات عند المرضى الذين لديهم داء رئوي منتشر و٧ إلى ٨ عينات عند المرضى الذين لديهم داء رئوي موضع [194].

أجريت دراسات عديدة لتحديد الحجم المثالي لملقط الخزعة من أجل إجراء TBB. لم يثبت وجود اختلاف واضح يتعلق بحجم العينات النسيجية أو الحساسية التشخيصية بين الملقط الصغير والكبير، على الرغم من أن إحدى الدراسات التي استخدمت ملقط كبير من نمط الأليكيتر أظهرت جدوى منخفضة بالمقارنة مع الملقط الصغير أو الكبير. يعزى سبب الجدوى المنخفضة إلى صعوبة مرور الملقط الكبير إلى ما بعد مهاميز الطرق الهوائية الصغيرة [202,203]. اختبرت دراسة أخرى حجم ونوعية العينات النسيجية المأخوذة عبر ملقط مدور صغير أو ملقط بيضوي متوسط أو ملقط مدور كبير. إن حجوم العينات النسيجية كانت متساوية عند استخدام ملقط متوسط أو كبير، وكانت أكبر من العينات المأخوذة عبر ملقط صغير. من ناحية أخرى كانت نوعية العينات أفضل عند استخدام الملقط البيضوي محدثاً تخرباً أقل وغشاء قاعدي أكثر سلامة بالتشريح المرضي [204]. إن الملاقط الأكبر لا تظهر ميزة إضافية فيما يتعلق بنوعية الخزعة، إلا أنها تعيق الرشف الفعال للمفرزات.

الرعاية بعد الإجراء:

يجب مراقبة المرضى بعد إجراء TBB في وحدة مشابهة لتلك التي يراقب بها المرضى بعد التهدئة الواعية [194]. يمكن للمرضى ضمن المشفى استئناف العلاج بمضادات التخثر كالهيبارين أو الإنوكساپارين بعد ١٢ ساعة من الإجراء.

المضاعفات:

إن التنظير القصبي مع TBB هو إجراء آمن. تحدث المضاعفات لدى ٥ إلى ٩% من الحالات [205]. المضاعفات الرئيسية التي تحدث بسبب إجراء TBB هي الريح الصدرية والنزف. تحدث الريح الصدرية لدى ١ إلى ٦% من المرضى الخاضعين لهذا الإجراء [205,206]. تشمل الأعراض ألم صدري، نفث دموي، وقصر النفس. إن الحاجة لإجراء صورة شعاعية للصدر بعد TBB هي موضع خلاف. في إحدى الدراسات التي أجريت لتحديد نسبة حدوث الريح الصدرية بعد TBB، تم اكتشاف ريح صدرية لدى ١٠ من أصل ٢٥٩ مريض خضع لهذا الإجراء، طور ٧ منهم أعراض تتماشى مع الريح الصدرية. كان لدى المرضى الثلاثة الغير عرضيين ريح صدرية صغيرة لم تتطلب أي مداخلة إضافية، في حين أن أربعة من المرضى السبعة العرضيين كانت لديهم ريح صدرية كبيرة احتاجت لإجراء تفجير صدر. تتناسب شدة الأعراض مع حجم الريح الصدرية. استنتج المؤلفون أنه ليس من الضروري إجراء صورة شعاعية روتينية بعد TBB عند المرضى القادرين على وصف الأعراض بعد الخزعة [206]. لم يؤدي استخدام التنظير الشعاعي أثناء إجراء TBB إلى انخفاض نسبة حدوث الريح الصدرية [194]، على الرغم من أن مسحاً لـ ٣٢٨ طبيب صدرية في المملكة المتحدة أظهر انخفاضاً هاماً في حدوث الريح الصدرية التي تحتاج إلى تفجير صدر بالنسبة للذين يستخدمون التنظير الشعاعي بشكل روتيني [207]، لكن لم يلاحظ وجود فرق هام في العدد الإجمالي لحالات الريح الصدرية بين المجموعتين (٠,٨٦% مقابل ١,١٥%) [207]. سجل حدوث نزف هام (أي أكثر من ٥٠ مل من الدم) لدى ٢ إلى ٩% من المرضى الخاضعين لـ TBB [205]. لم تنشر دراسات عشوائية بخصوص التدبير المثالي للنزف المرتبط بـ TBB، على الرغم من اقتراح العديد من التوصيات من قبل خبراء معروفين. Zavala أول من وصف تقنية الحشر عام ١٩٧٦ [208]، حيث توضع نهاية المنظار ضمن القطعة القسمية المراد خزعها. يتم تمرير الملقط المستخدم من أجل أخذ الخزعة ضمن قناة العمل للمنظار القصبي ثم يتم إدخاله ضمن القطعة القسمية المعنية وتؤخذ الخزعة. يتم بعدها سحب الملقط وتترك نهاية المنظار في مكانها لعزل القطعة القسمية ومنع تسرب الدم إلى باقي الشجرة القصبية. يتم رشف الدم لفترة خمس دقائق للسماح بتخثر الدم. بعدها يتم سحب

المنظار بحذر من القطعة القسمية كي يمكن ملاحظة أي نزف إضافي [208]. كما ذكر سابقاً لا توجد معلومات تشير إلى أن تقنية الحشر تنقص من حدوث النزف الهام أو مضاعفات مرتبطة به.

من الوسائل العلاجية المقترحة الأخرى استخدام السيروم الملحي البارد من خلال قناة العمل للمنظار القصبي الموضوع بوضعية الحشر. حيث يتم حقن ٢٠ مل من السيروم الملحي البارد ويوقف الرشف لعدة دقائق للسماح للماء البارد بتحريض تقبض وعائي موضعي. إذا كانت الدفعة الأولى غير ناجحة يتم رشف السائل وتعطى دفعة ثانية مع إيقاف الرشف أيضاً لعدة دقائق. إذا كانت هذه العملية غير ناجحة نعطي ٢٠ مل من الإبينيفرين ١:٢٠٠٠٠ [194]، ويوضع المريض بحيث تكون الرئة النازفة للأسفل لمنع وصول الدم إلى الرئة السليمة. تتم باستخدام هذه الإجراءات السيطرة على معظم النزوف المتعلقة بإجراء TBB. يكون النزف أحياناً شديداً بما يكفي لوضع عائق داخل قصبي.

الخلاصة:

TBB هي أداة تشخيصية آمنة ومفيدة لطبيب الرئة المتدرب بشكل مناسب. هناك عدد كبير من الأمراض الرئوية الإنتانية والخبيثة والإلتهابية القابلة للتشخيص عن طريق هذه الوسيلة. المضاعفات نادرة ويمكن عادةً تدبيرها بسهولة من قبل الطبيب المتدرب بشكل جيد.

الدراسة العملية

خلفية البحث وأهميته:

الورم الرئوي المحيطي بالتعريف هو كل ورم رئوي يكون مرئياً على صورة الصدر الشعاعية لكنه غير مرئي بالتنظير القصبي الليفي المرن الواصل إلى مستوى القصبات تحت القطعية.

وعلى الرغم من أن التنظير القصبي الليفي المرن أداة تشخيصية مفيدة ومثبتة الفعالية بشكل جيد في مجال الأورام الرئوية إلا أنه لا يزال دور هذه الوسيلة في تشخيص أورام الرئة المحيطية موضع بحث. تمت سابقاً مشاركة العديد من الإجراءات التشخيصية المجراة عبر التنظير القصبي الليفي المرن بهدف تشخيص الخباثات الرئوية كالخزعة القصبية والفرشاة القصبية والغسالة القصبية. واجتماع هذه التقنيات أدى إلى قيمة تشخيصية جيدة في مجال أورام الرئة المحيطية إلا أنها ذات تكلفة مادية عالية وتستهلك وقتاً طويلاً. وقد استخدم التنظير الشعاعي على نطاق واسع بهدف زيادة الإمكانية التشخيصية للتنظير القصبي في مجال الأورام الرئوية المحيطية إلا أنه غير متوفر في العديد من المراكز الصدرية. وعلى الرغم من أن الرشافة بالإبرة الرفيعة أو الخزعة عبر جدار الصدر والموجهة بالتصوير الطبقي المحوري تقدم معدلات تشخيصية عالية للعقيدات الخبيثة تتراوح من ٧٠ – ٩٠% [213,216,217] إلا أن كلا الإجراءين يحملان خطراً عالياً لحدوث المضاعفات كالريح الصدرية والنزف الرئوي بمعدل حدوث ٢٥ – ٣٥% و ٥ – ١٠% على التوالي.

وانطلاقاً من المعطيات السابقة كان من المهم إيجاد وسيلة تحقق معدل تشخيصي جيد لهذه الأورام ومن دون الاستعانة بالتنظير الشعاعي وتحمل معدل وقوع منخفض للمضاعفات وذات تكلفة مادية منخفضة نسبياً ولا تستهلك الكثير من الوقت.

إن خزعة الرئة عبر القصبات هي إجراء بسيط يتم عبر المنظار القصبي الليفي المرن بهدف أخذ عينات من النسيج الرئوي. فإذا تم إثبات وجود قيمة تشخيصية جيدة لهذا الإجراء في مجال الأورام الرئوية المحيطية مع مضاعفات قليلة فإنه سوف يسمح باختصار الوقت وتجنب التكلفة المادية الإضافية والمضاعفات الخطيرة للعديد من الإجراءات التشخيصية الأخرى كالخزعة المأخوذة عبر الفتح الجراحي مثلاً [218,219]. وبالتالي نحن نهدف من خلال هذا البحث إلى تقييم حساسية TBB في تشخيص أورام الرئة المحيطية، وتحديد العوامل المؤثرة في الجدوى التشخيصية، بالإضافة إلى تحديد نسبة المضاعفات.

هدف البحث:

تقييم دور خزعة الرئة عبر القصبات الغير موجهة بالتنظير الشعاعي في تشخيص أورام الرئة المحيطية.

طرق الدراسة:

١. **اختيار مرضى الدراسة:** تم إجراء دراسة مستقبلية على عينة مكونة من ٧٧ مريض قبلوا في مستشفى المواساة والأسد الجامعي بين عامي ٢٠١١ و ٢٠١٢ باشتباه ورم رئوي محيطي.
تم اختيار المرضى بناءً على معايير الاشتمال التالية:

- وجود آفة رئوية على صورة الصدر الشعاعية (عقدية أو كتلية، وحيدة أو متعددة).
- الآفة الرئوية غير مرئية بالتنظير القصبي الليفي المرن.

في حين تم استبعاد المرضى في الحالات التالية:

- عدم تعاون المريض.
- قصور تنفسي شديد.
- المرضى الذين أثبتت لديهم الطبيعة غير الورمية للآفة الرئوية.

٢. **طريقة أخذ العينة:** بعد تحديد موقع الآفة بدقة عبر التصوير الطبقي المحوري للصدر تم إجراء التنظير القصبي عبر الأنف تحت التخدير الموضعي. استخدمت كميات إضافية من الكزيلوكائين Xylocaine ١% أثناء التنظير لتثبيط منعكس السعال. وبعد إجراء فحص دقيق للطرق الهوائية تم إدخال نهاية المنظار القصبي في القصبة تحت القطعية المؤدية إلى الآفة المعنية. ومن ثم تم إدخال الملقط المناسب عبر المنظار القصبي ودفع بلطف باتجاه المحيط، وعند الإحساس بوجود مقاومة تم سحب الملقط لمسافة واحد سنتيمتر تقريباً ثم فتح ودفع باتجاه منطقة المقاومة مرة أخرى وأغلق. تم سحب الملقط تحت ضغط ثابت ومستمر للسماح بانتزاع الخزعة من البرانشيم الرئوي المحيط. وأخذت من أربع إلى ست خزعات، وغمرت مباشرةً في الفورمالين. أجريت صورة شعاعية بسيطة للصدر بعد التنظير القصبي بهدف التحري عن وجود ريح صدرية. تم إرسال الخزعات إلى مخبر التشريح المرضي وقورنت نتيجتها مع نتيجة الخزعة المأخوذة عبر جدار الصدر أو الخزعة الجراحية المفتوحة. تم تأكيد التشخيص لدى ٧٢ مريض، بينما تم استبعاد باقي المرضى من الدراسة لكون أثبتت لديهم تشاخيص أخرى.

٣. **الدراسة الإحصائية:** تم حساب حساسية خزعة الرئة عبر القصبات في تشخيص أورام الرئة المحيطية بتقسيم عدد المرضى الذين شخص لديهم المرض بواسطة خزعة الرئة عبر القصبات على العدد الإجمالي للمرضى الذين أثبت لديهم هذا التشخيص في النهاية. وتم استخدام اختبار كاي مربع لتقييم العلاقة بين الحساسية التشخيصية لخزعة الرئة عبر القصبات وحجم وموقع الآفة المحيطية ضمن الفصوص والأثلاث الرئوية.

النتائج:

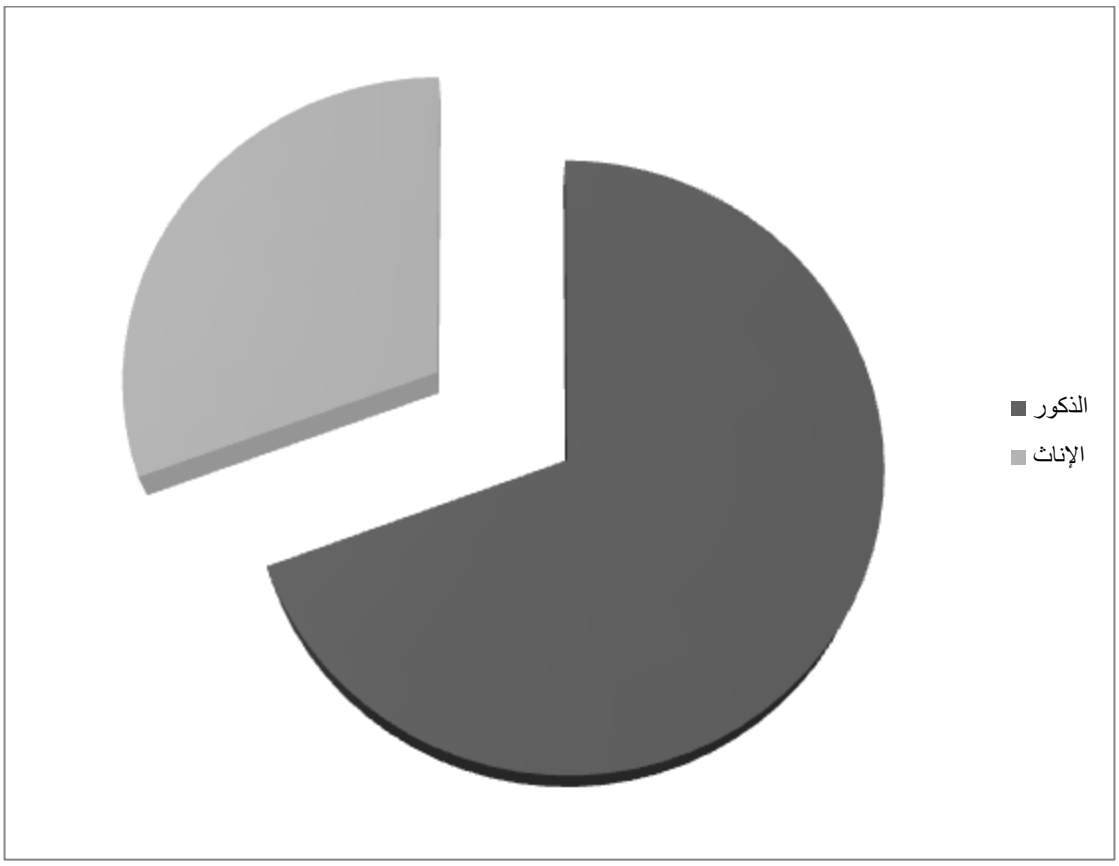
١. دراسة الورم الرئوي المحيطي من الناحية السريرية والشعاعية والنسيجية:

I. توزع مرضى العينة حسب العمر والجنس:

أبدت العينة التوزع التالي للمرضى بحسب الجنس:

الجنس	عدد المرضى	النسبة المئوية
الذكور	50	%69.4
الإناث	22	%30.6
المجموع	72	%100

الجدول رقم (١): توزع مرضى العينة حسب الجنس



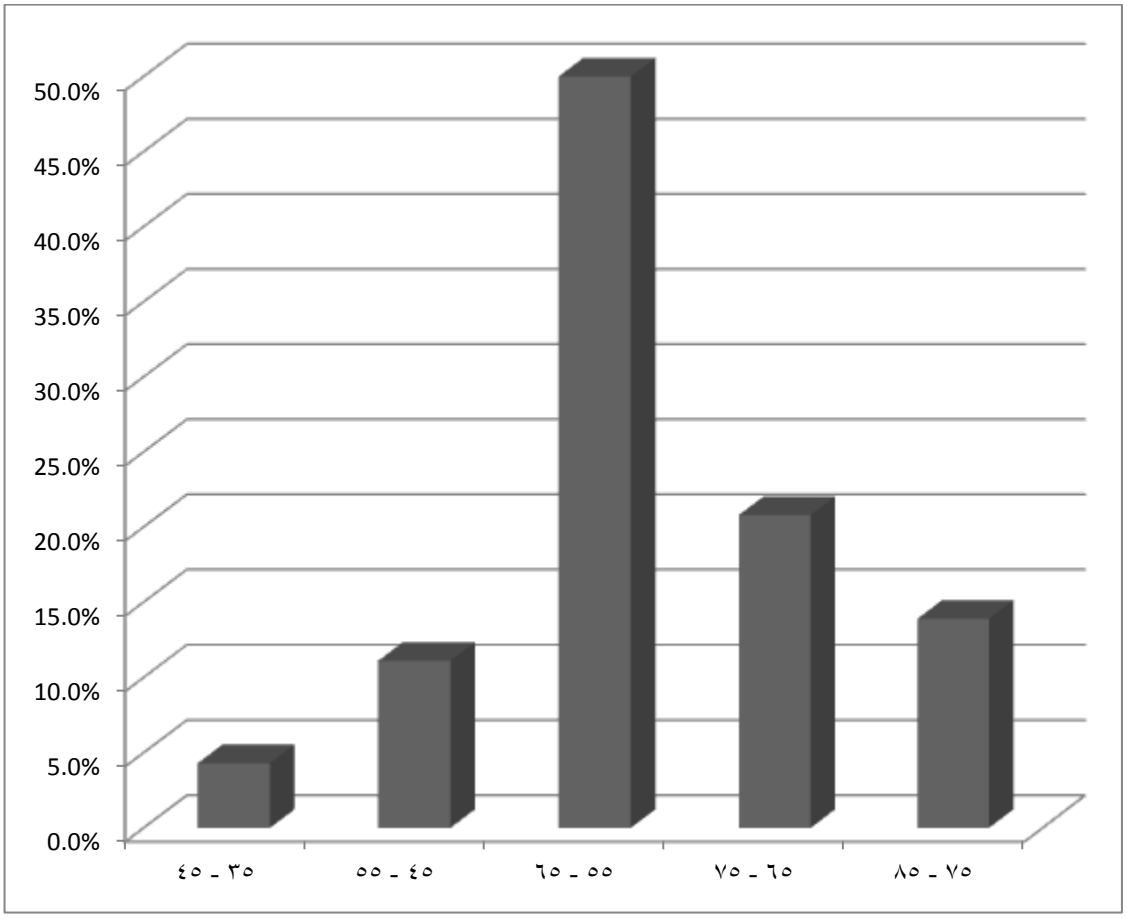
المخطط البياني رقم (١): توزع مرضى العينة حسب الجنس

بلغت نسبة إصابة الذكور ٦٩,٤% ونسبة إصابة الإناث ٣٠,٦%. اي أن نسبة إصابة الذكور إلى النساء بلغت تقريباً (١:٣). وهذه النسبة تتفق مع نسبة إصابة الرجال إلى النساء عند مرضى سرطانات الرئة عموماً بحسب الدراسات العالمية.

تم توزيع مرضى العينة على خمس فئات عمرية متساوية، مقدار كل فئة عشر سنوات، وذلك بهدف دراسة توزع العينة بحسب العمر. فحصلنا على النتائج التالية:

الفئة العمرية	عدد المرضى	النسبة المئوية
35 – 45	3	%4.2
45 – 55	8	%11.1
55 – 65	36	%50
65 – 75	15	%20.8
75 – 85	10	%13.9
المجموع	72	%100

الجدول رقم (٢): توزع مرضى العينة حسب العمر



المخطط البياني رقم (٢): توزع مرضى العينة حسب العمر

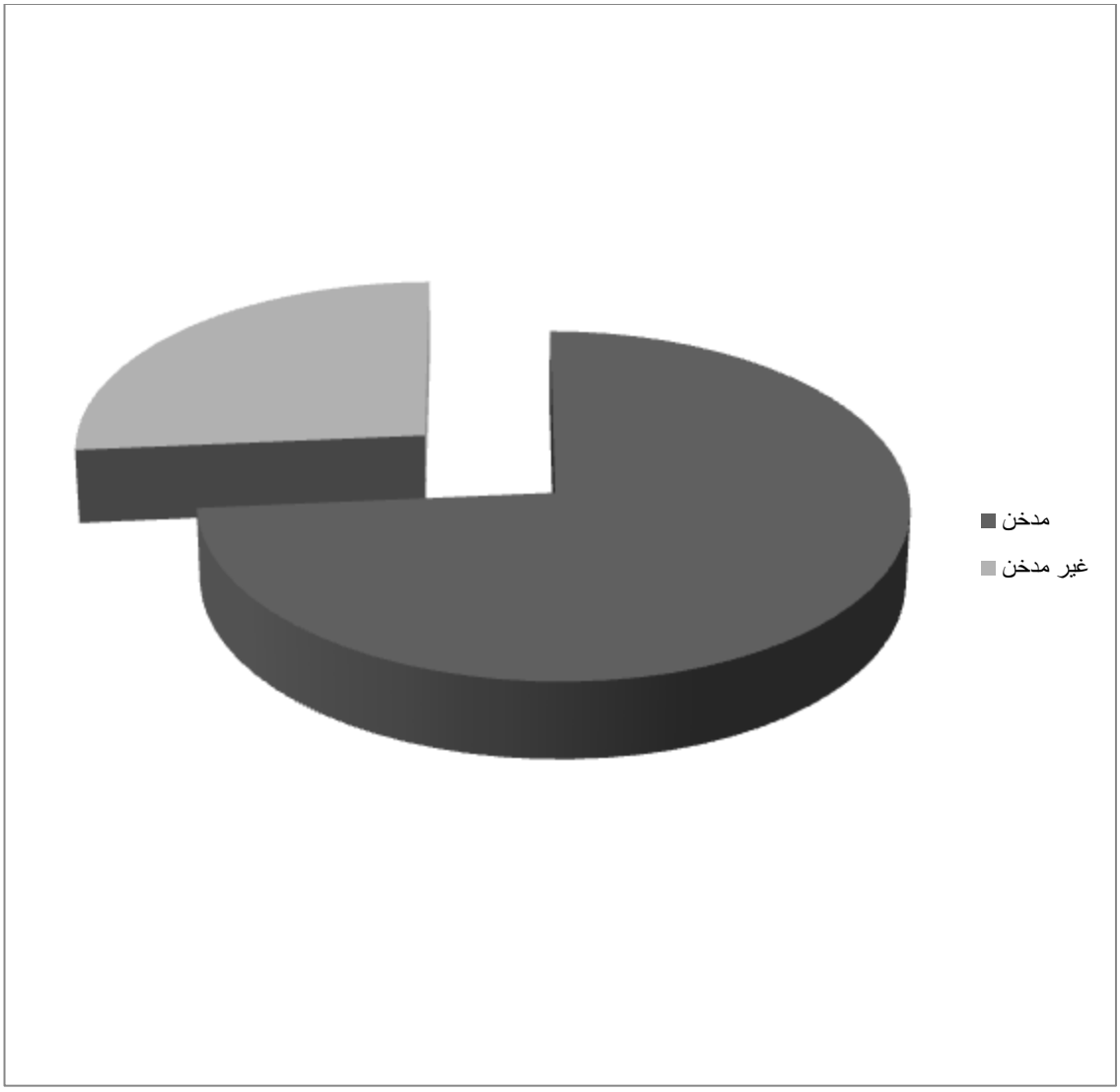
سجلت الفئة العمرية ٥٥ – ٦٥ أعلى نسبة حدوث للأورام الرئوية المحيطية، حيث بلغت النسبة ٥٠%.

II. نسبة انتشار التدخين لدى مرضى العينة:

أبدت العينة النسب التالية لانتشار التدخين بين مرضى الدراسة:

	عدد المرضى	النسبة المئوية
مدخن	53	%73.6
غير مدخن	19	%26.4
المجموع	72	%100

الجدول رقم (٣): نسب انتشار التدخين بين مرضى العينة



المخطط البياني رقم (٣): نسب انتشار التدخين بين مرضى العينة

بلغت نسبة المدخنين ٧٣,٦% من مجمل مرضى العينة. وتشير هذه النسبة المرتفعة إلى الدور الهام الذي يلعبة التدخين في إمراضية الأورام الرئوية المحيطية.

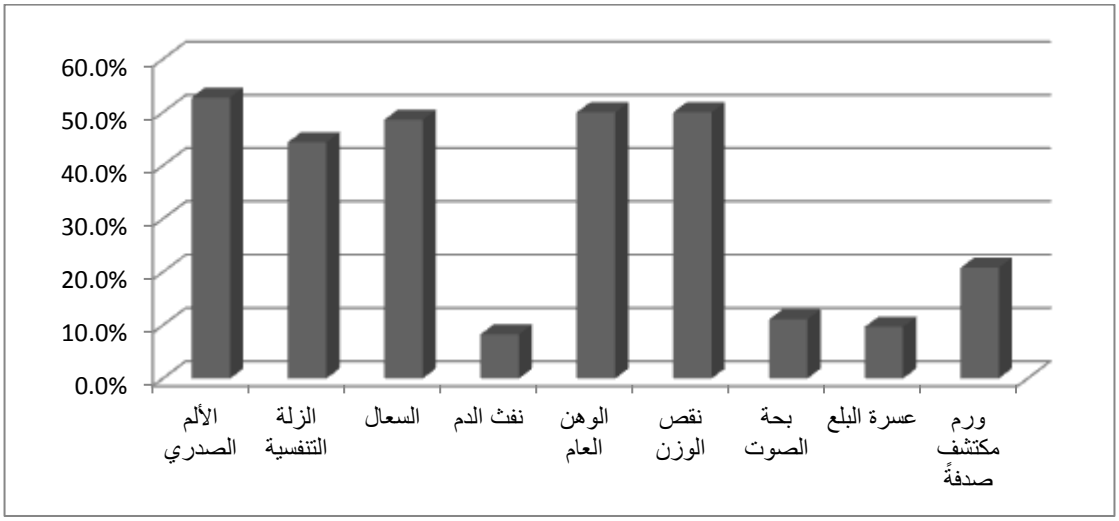
III. دراسة التظاهرات السريرية عند مرضى العينة:

تراوحت التظاهرات السريرية عند مرضى العينة بين اكتشاف الآفة الرئوية صدفةً (غالباً أثناء إجراء صورة شعاعية بسيطة للصدر لأغراض أخرى) وبين زمرة متنوعة من الأعراض والعلامات السريرية.

يوضح الجدول التالي أهم التظاهرات السريرية والنسبة المئوية لكل منها عند مرضى العينة.

التظاهر السريري	عدد المرضى	النسبة المئوية
الألم الصدري	38	%52.8
الزلة التنفسية	32	%44.4
السعال	35	%48.6
نفث الدم	6	%8.3
الوهن العام	36	%50
نقص الوزن	36	%50
بحة الصوت	8	%11.1
عسرة البلع	7	%9.7
ورم مكتشف صدفةً	15	%20.8

الجدول رقم (٤): التظاهرات السريرية لدى مرضى العينة



المخطط البياني رقم (٤): التظاهرات السريرية لدى مرضى العينة

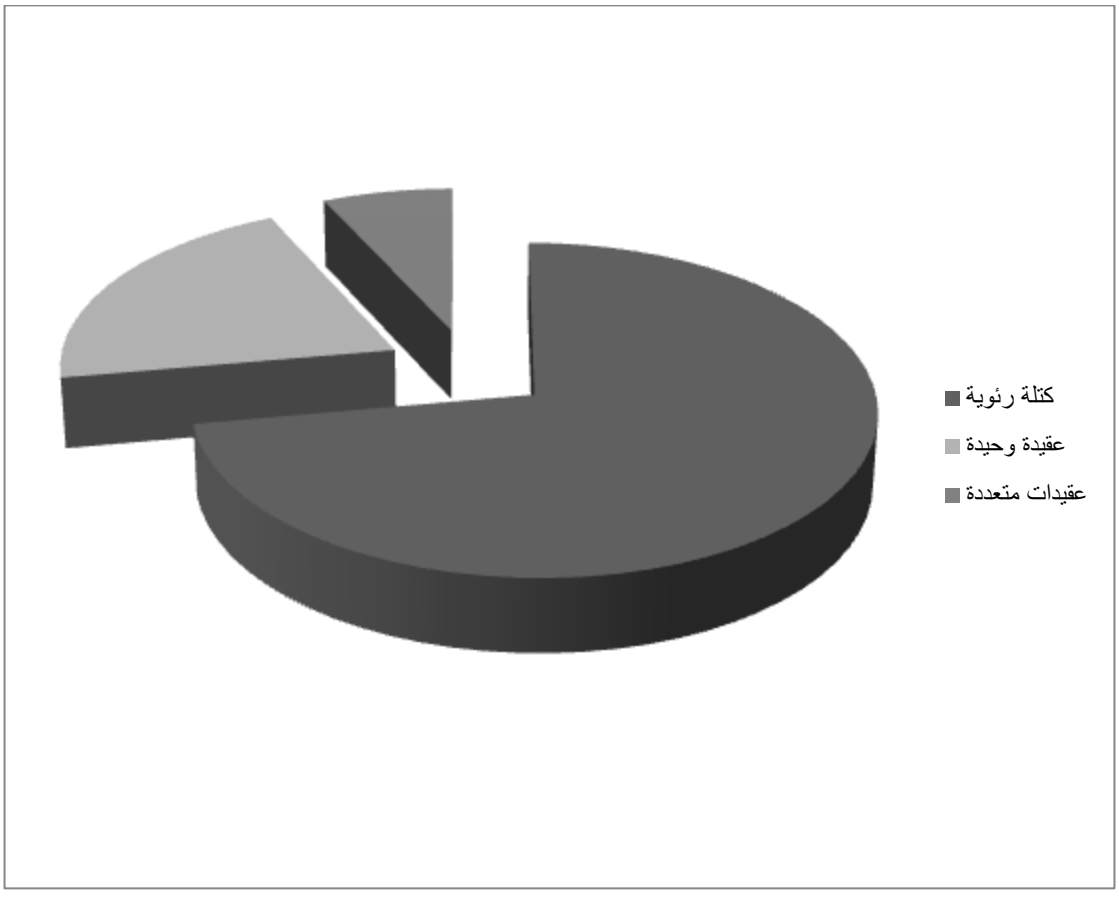
الأعراض السريرية الأكثر شيوعاً لدى مرضى مرضى العينة كانت: الألم الصدري (٥٢,٨%) والأعراض العامة (٥٠%) والسعال (٤٨,٦) والزلة التنفسية (٤٤,٤).

IV. توزع مرضى العينة بحسب حجم الكثافات الشعاعية وعددها:

يمكن تصنيف الكثافات الشعاعية المشاهدة بصورة الصدر البسيطة والتصوير الطبقي المحوري للصدر لدى مرضى العينة بحسب الحجم والعدد كما يلي:

الكثافة الشعاعية	عدد المرضى	النسبة المئوية
كتلة رئوية	52	%72.2
عقيدة وحيدة	15	%20.8
عقيدات متعددة	5	%7
المجموع	72	%100

الجدول رقم (٥): الكثافات الشعاعية لدى مرضى العينة



المخطط البياني رقم (٥): الكثافات الشعاعية لدى مرضى العينة

شكلت الكتلة الرئوية النسبة العظمى من الكثافات الشعاعية لدى مرضى العينة، حيث بلغت نسبتها (٧٢,٢%). في حين بلغت نسبة العقيدة الرئوية الوحيدة (٢٠,٨%) ونسبة العقيدات المتعددة (٧%).

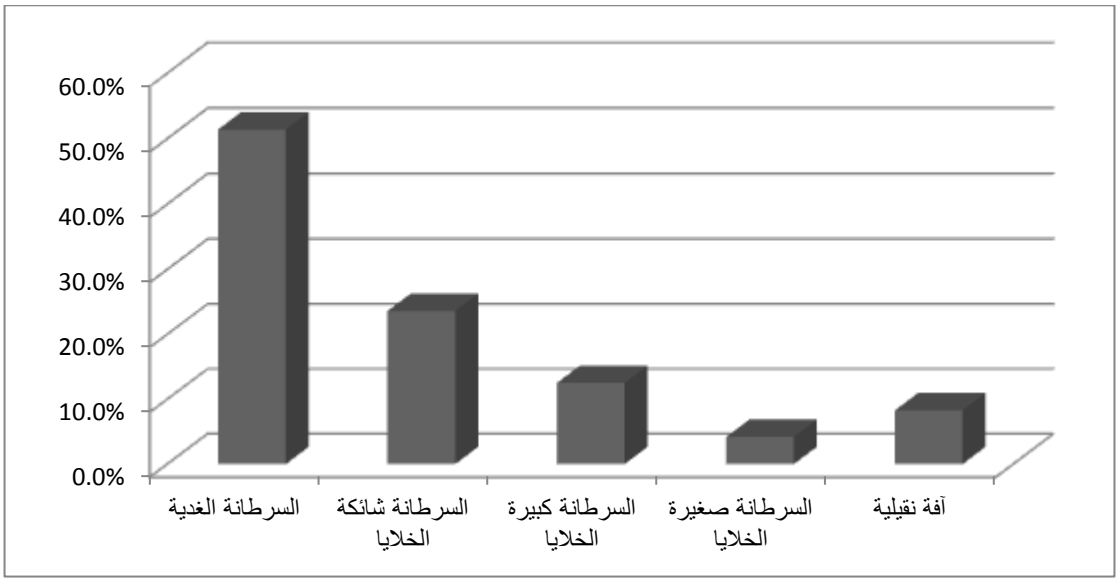
V. توزع مرضى العينة بحسب النمط التشريحي المرضي:

أجري لجميع مرضى العينة صورة صدر بسيطة، تصوير طبقي محوري للصدر، وتنظير قصبي مع خزعة عبر القصبات. وكانت الوسيلة المتبعة للوصول إلى التشخيص النهائي هي خزعة الرئة عبر جدار الصدر أو الخزعة الجراحية المفتوحة.

أبدت العينة التوزع التالي للأنماط التشريحية المرضية للسرطان الرئوي المحيطي:

النمط التشريحي المرضي	عدد المرضى	النسبة المئوية
السرطانة الغدية	37	%51.4
السرطانة شائكة الخلايا	17	%23.6
السرطانة كبيرة الخلايا	9	%12.5
السرطانة صغيرة الخلايا	3	%4.2
آفة نقيلية	6	%8.3
المجموع	72	%100

الجدول رقم (٦): الأنماط التشريحية المرضية لدى مرضى العينة



المخطط البياني رقم (٦): الأنماط التشريحية المرضية لدى مرضى العينة

شكلت السرطانة الغدية النمط التشريحي المرضي الأكثر شيوعاً لدى مرضى العينة، حيث بلغت نسبتها (٥١,٤%)، تلتها السرطانة شائكة الخلايا بنسبة (٢٣,٦%)، ثم السرطانة كبيرة الخلايا بنسبة (١٢,٥%)، ومن ثم الآفات النقيلية (٨,٣%). وكانت النسبة الأقل هي للسرطانة صغيرة الخلايا حيث بلغت (٤,٢%).

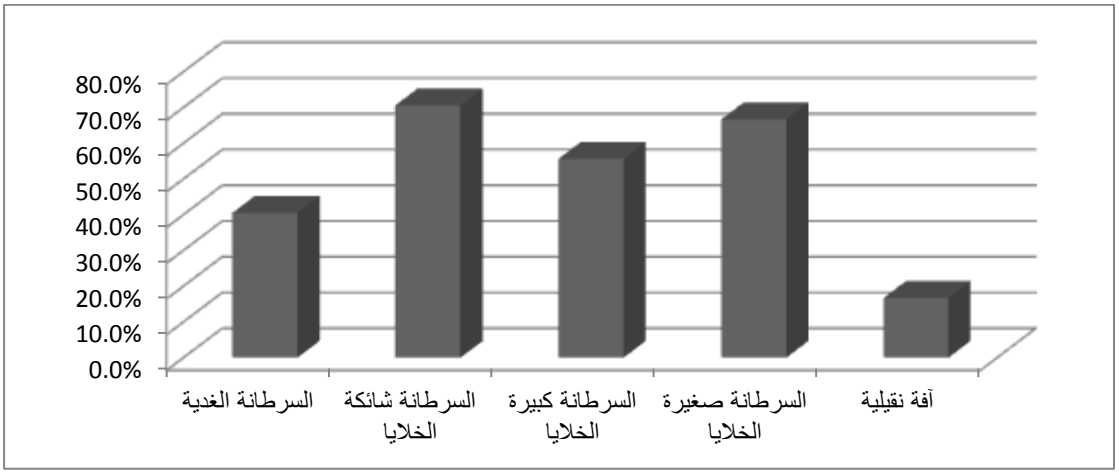
٢.حساب الحساسية التشخيصية الإجمالية وبحسب النمط التشريحي المرضي:

بلغ عدد المرضى الذين شخص لديهم سرطان رئوي عبر إجراء الخزعة عبر القصبات ٣٥ مريض. أي أن الحساسية الإجمالية لهذه الوسيلة بلغت ٤٨,٦%.

تم حساب الحساسية التشخيصية لهذه الوسيلة لكل نمط تشريحي مرضي. فكانت النتائج كالتالي:

النمط التشريحي المرضي	عدد المرضى إيجابيي التشخيص	عدد المرضى الإجمالي	النسبة المئوية
السرطانة الغدية	15	37	%40.5
السرطانة شائكة الخلايا	12	17	%70.6
السرطانة كبيرة الخلايا	5	9	%55.6
السرطانة صغيرة الخلايا	2	3	%66.7
آفة نقيلية	1	6	%16.7
Chi-Sq = 7.268, DF = 4, P-Value = 0.122			

الجدول رقم (٧): الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب النمط التشريحي المرضي



المخطط البياني رقم (٧): الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب النمط التشريحي المرضي

كانت الحساسية التشخيصية للسرطانة شائكة الخلايا هي الأعلى، حيث بلغت (٧٠,٦%). تلتها السرطانة صغيرة الخلايا بنسبة (٦٦,٧%) ثم السرطانة كبيرة الخلايا بنسبة (٥٥,٦%) ثم السرطانة الغدية بنسبة (٤٠,٥%). في حين كانت الحساسية الأقل هي للآفات النقيلية حيث بلغت (١٦,٧%).

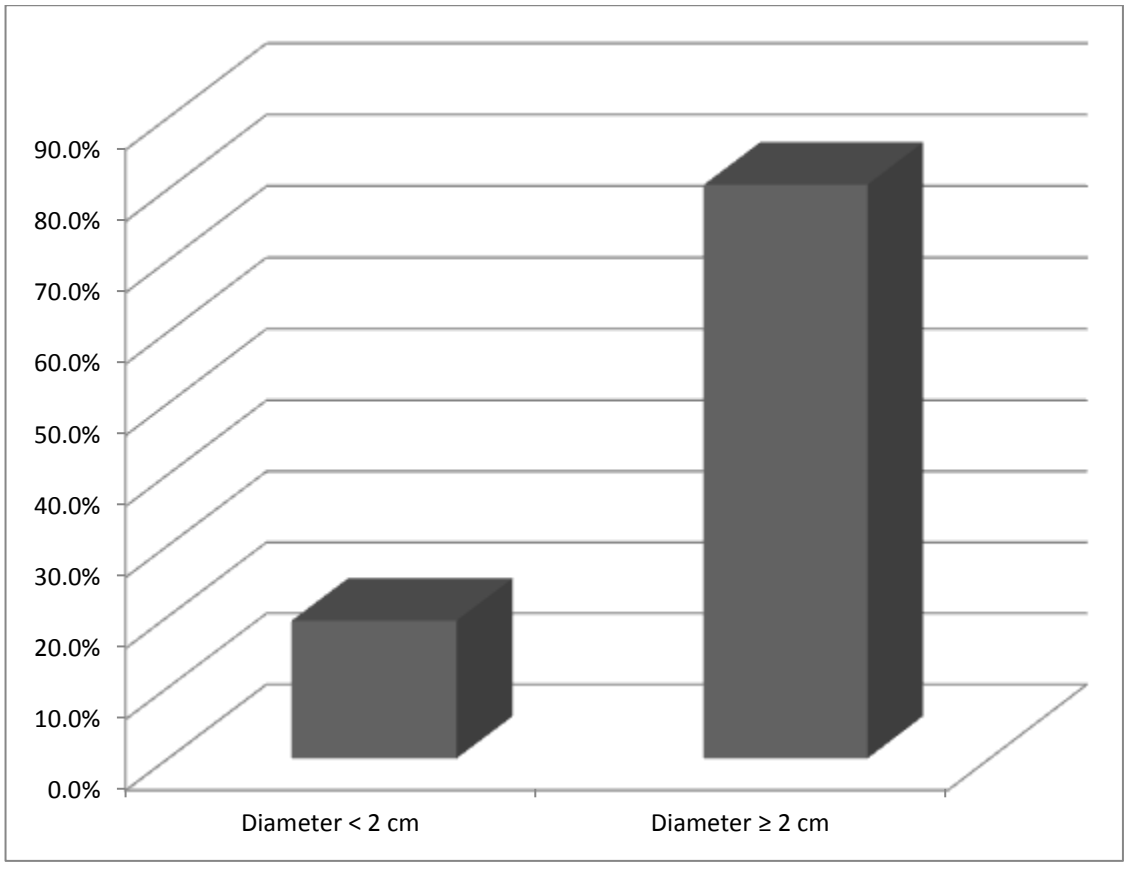
٣.دراسة العلاقة بين حجم وموقع الآفة المحيطية والحساسية التشخيصية لـ TBB:

I. حجم الآفة المحيطية:

تم تقسيم العينة إلى مجموعتين بحسب حجم الكثافة الشعاعية (القطر الأعظمي) كما يلي:

حجم الكثافة	عدد المرضى	النسبة المئوية
القطر أقل من ٢ سم	14	%19.4
القطر أكبر أو يساوي ٢ سم	58	%80.6
المجموع	72	%100

الجدول رقم (٨): توزع مرضى العينة بحسب حجم الكثافة الشعاعية



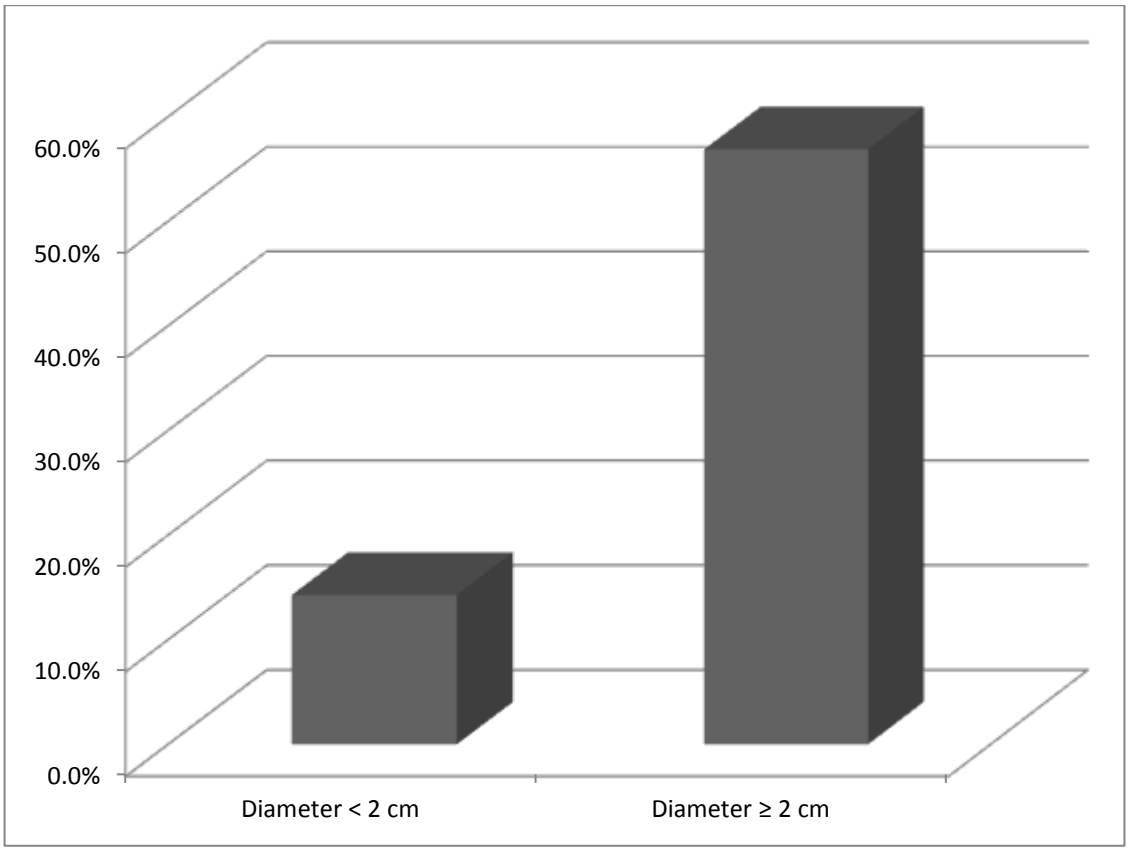
المخطط البياني رقم (٨): توزع مرضى العينة بحسب حجم الكثافة الشعاعية

كانت معظم الكثافات الشعاعية لدى مرضى العينة بقطر أعظمي أكبر أو يساوي ٢ سم، حيث بلغت نسبتها ٨٠,٦%.

تم حساب الحساسية التشخيصية لهذه الوسيلة لكل مجموعة، فكانت النتائج كالتالي:

حجم الكثافة	عدد المرضى إيجابيي التشخيص	عدد المرضى الإجمالي	النسبة المئوية
القطر أقل من ٢ سم	2	14	%14.3
القطر أكبر أو يساوي ٢ سم	33	58	%56.9
المجموع	35	72	%48.6
Chi-Sq = 8.197, DF = 1, P-Value = 0.004			

الجدول رقم (٩): الحساسية التشخيصية للخزعة عبرالقصبات بحسب حجم الكثافة الشعاعية



المخطط البياني رقم (٩): الحساسية التشخيصية للخزعة عبرالقصبات بحسب حجم الكثافة الشعاعية

كانت الحساسية التشخيصية بالنسبة للعقيدات ذات القطر الأعظمي الأصغر من ٢ سم (١٤,٣%)، في حين بلغت الحساسية التشخيصية بالنسبة للآفات ذات القطر الأعظمي الأكبر أو يساوي ٢ سم (٥٦,٩%). الأمر الذي يشير إلى الدور الهام الذي يلعبه حجم الآفة المحيطية في الحساسية التشخيصية للخزعة عير القصبات.

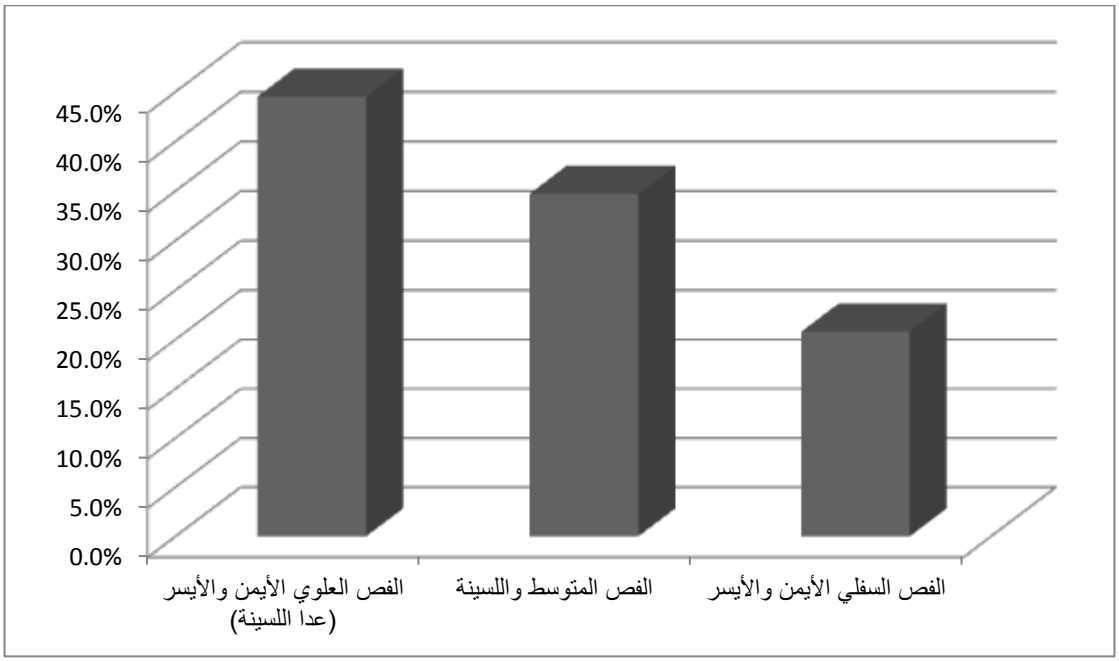
II. موقع الآفة المحيطية:

a. ضمن الفصوص الرئوية:

تم تقسيم العينة إلى ثلاث مجموعات بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الفصوص الرئوية كما يلي:

موقع الكثافة الشعاعية	عدد المرضى	النسبة المئوية
الفص العلوي الأيمن والأيسر (عدا اللسينة)	32	%44.5
الفص المتوسط واللسينة	25	%34.7
الفص السفلي الأيمن والأيسر	15	%20.8
المجموع	72	%100

الجدول رقم (١٠): توزع مرضى العينة بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الفصوص الرئوية



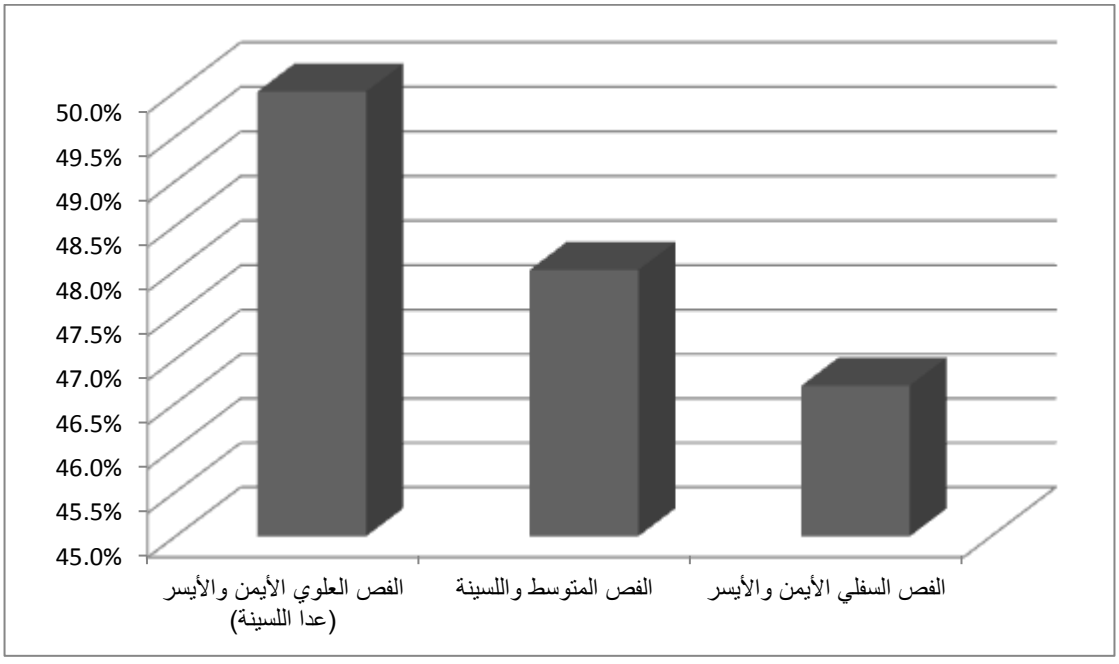
المخطط البياني رقم (١٠): توزع مرضى العينة بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الفصوص الرئوية

توضع القسم الأكبر من الآفات المحيطية في الفصين العلويين الأيمن والايسر (عدا اللسينة) بنسبة (٤٤,٥%). في حين كانت نسبة الآفات المتوضعة في الفص المتوسط واللسينة (٣٤,٧%) وفي الفصين السفليين الأيمن والأيسر (٢٠,٨%).

تم حساب الحساسية التشخيصية لهذه الوسيلة لكل مجموعة، فكانت النتائج كالتالي:

موقع الكثافة الشعاعية	عدد المرضى إيجابيي التشخيص	عدد المرضى الإجمالي	النسبة المئوية
الفص العلوي الأيمن والأيسر (عدا اللسينة)	16	32	%50
الفص المتوسط واللسينة	12	25	%48
الفص السفلي الأيمن والأيسر	7	15	%46.7
Chi-Sq = 0.051, DF = 2, P-Value = 0.975			

الجدول رقم (١١): الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الفصوص الرئوية



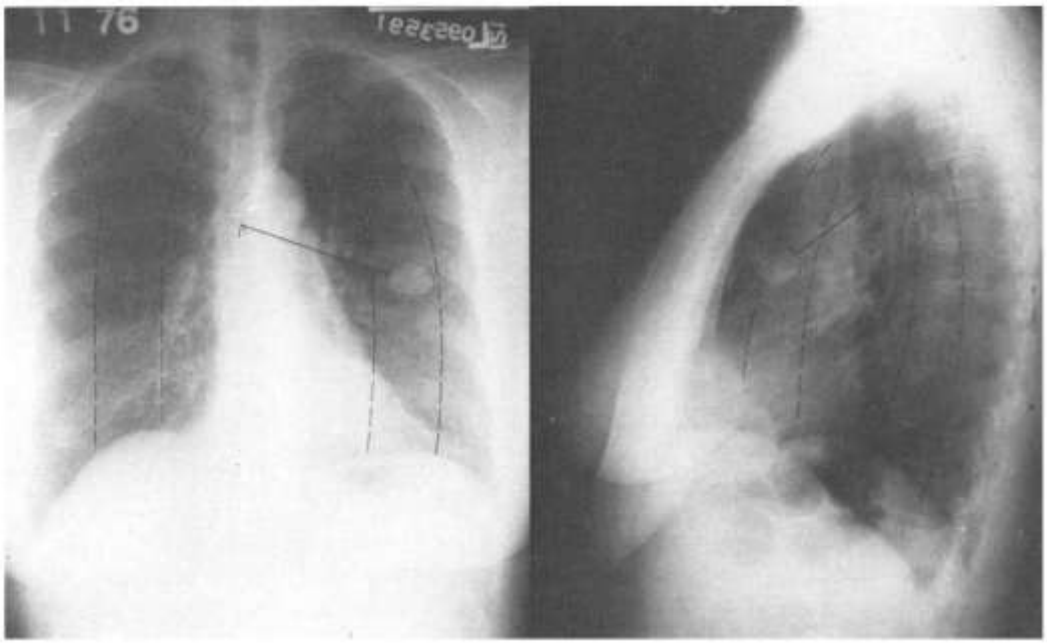
المخطط البياني رقم (١١): الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الفصوص الرئوية

بلغت حساسية الخزعة عبر القصبات في تشخيص الآفات المتوضعة في الفصين العلويين الأيمن والأيسر (عدا اللسينة) (٥٠%). في حين كانت الحساسية التشخيصية بالنسبة للآفات

المتوضعة في الفص المتوسط واللسينة (٤٨%) والفص السفلي الأيمن والأيسر (٤٦,٧%). إلا أن هذا الاختلاف ليس هاماً من الناحية الإحصائية (**P-Value = 0.975**).

b.ضمن الأثلاث الرئوية:

تم تقسيم الرئة إلى أثلاث بهدف إيجاد طريقة معيارية تحدد موقع الكثافة لدى المرضى ذوي القياسات المختلفة للصدر، كما في الشكل التالي:

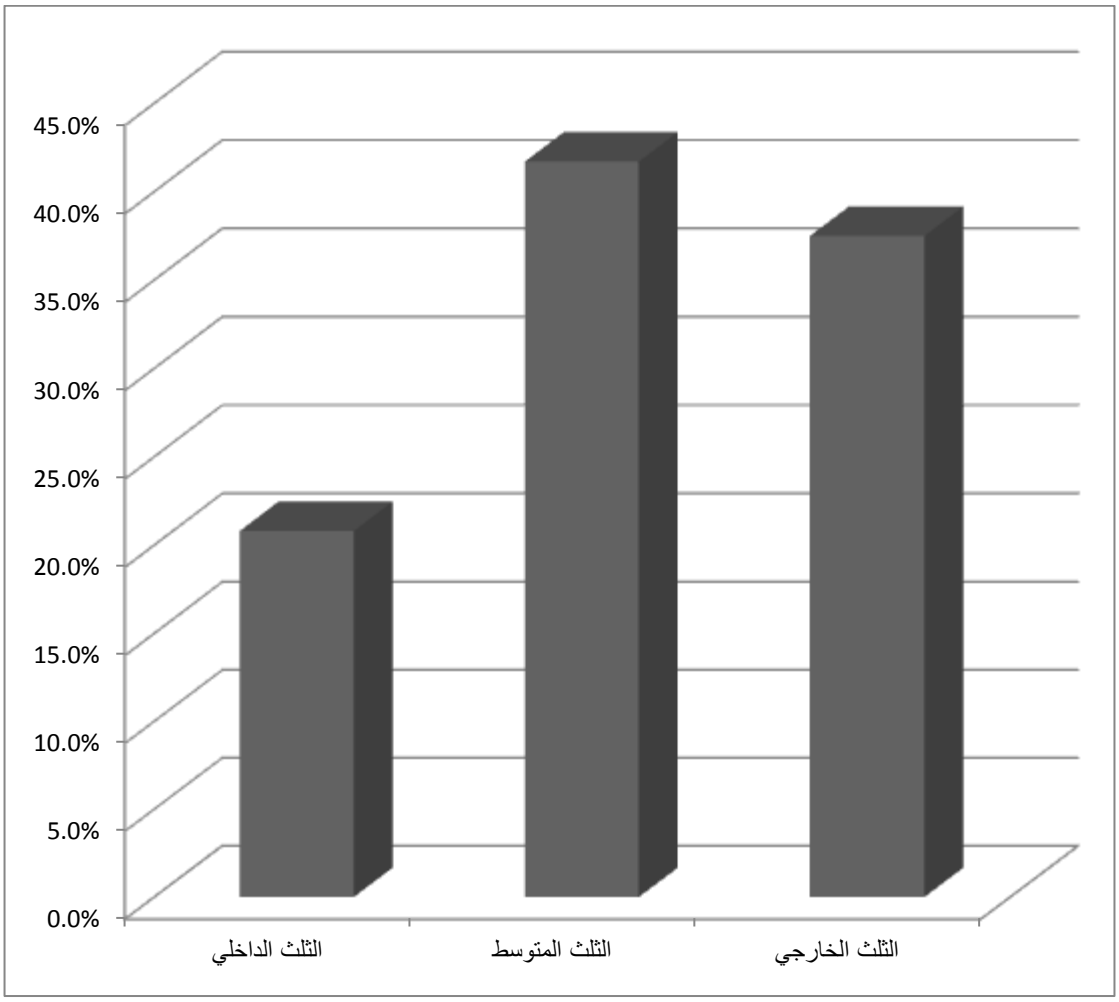


الشكل رقم (١): الأثلاث الرئوية بالمنظر الخلفي الأمامي والجانبي

تم تقسيم العينة إلى ثلاث مجموعات بحسب موقع الكثافة ضمن الأثلاث الرئوية كما يلي:

موقع الكثافة الشعاعية	عدد المرضى	النسبة المئوية
الثلث الداخلي	15	%20.8
الثلث المتوسط	30	%41.7
الثلث الخارجي	27	%37.5
المجموع	72	%100

الجدول رقم (١٣): توزع مرضى العينة بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الأثلاث الرئوية



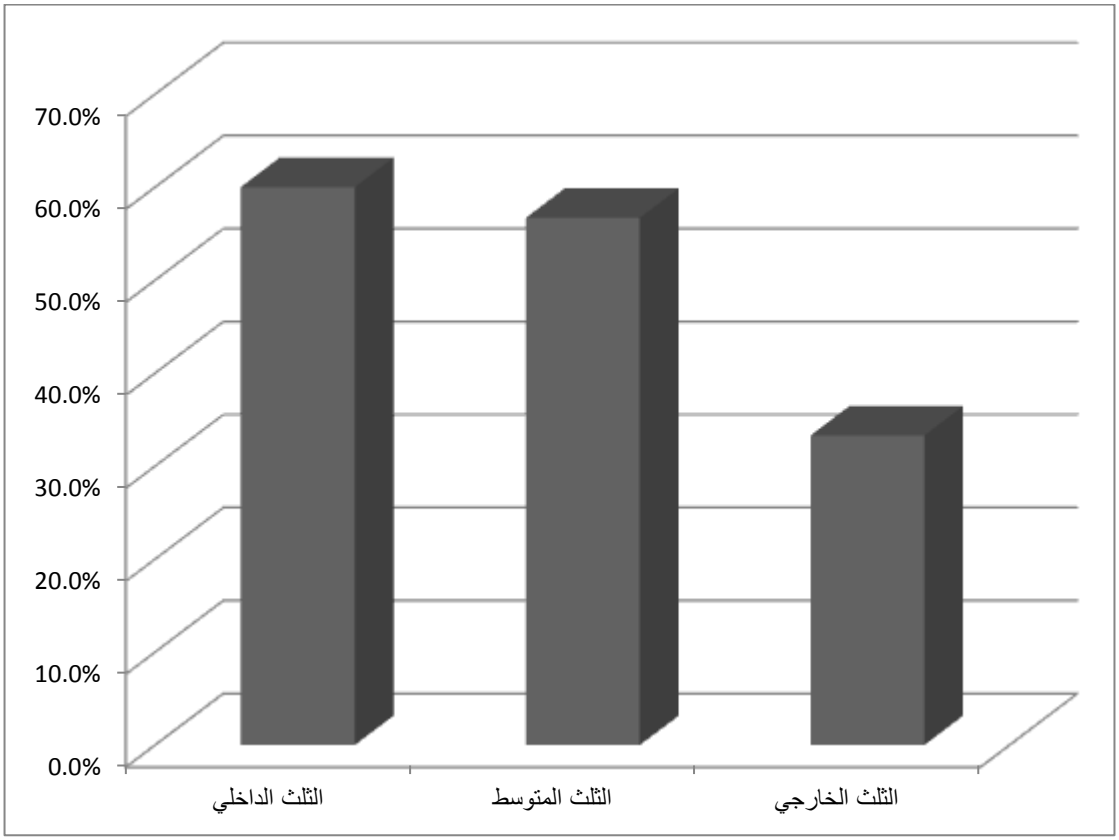
المخطط البياني رقم (١٣): توزع مرضى العينة بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الأثلاث الرئوية

توضع القسم الأكبر من الآفات المحيطية في الثلث المتوسط بنسبة (٤١,٧%). في حين كانت نسبة الآفات المتوضعة في الثلث الخارجي (٣٧,٥%) وفي الثلث الداخلي (٢٠,٨%).

تم حساب الحساسية التشخيصية لهذه الوسيلة لكل مجموعة، فكانت النتائج كالتالي:

موقع الكثافة الشعاعية	عدد المرضى إيجابيي التشخيص	عدد المرضى الإجمالي	النسبة المئوية
الثلث الداخلي	9	15	%60
الثلث المتوسط	17	30	%56.7
الثلث الخارجي	9	27	%33.3
Chi-Sq = 4.081, DF = 2, P-Value = 0.130			

الجدول رقم (١٤): الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الأثلاث الرئوية



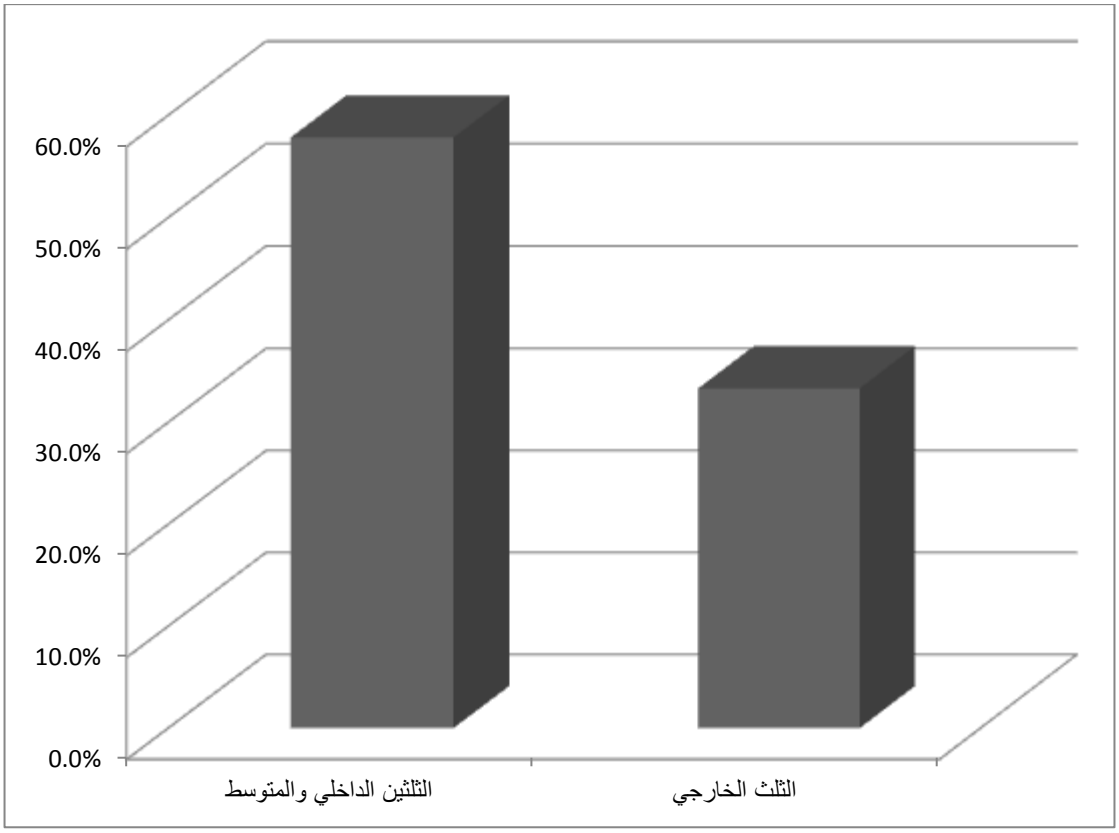
المخطط البياني رقم (١٤): الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب موقع الكثافة الشعاعية ضمن الأثلاث الرئوية

كانت الحساسية التشخيصية بالنسبة للآفات المتوضعة في الثلث الداخلي هي الأعلى، حيث بلغت (٦٠%). تلتها الآفات المتوضعة في الثلث المتوسط، حيث بلغت الحساسية (٥٦,٧%). في حين كانت الحساسية التشخيصية بالنسبة للآفات المتوضعة في الثلث الداخلي هي الأقل (٣٣,٣%). إلا أن هذا الاختلاف لم يكتسب أهمية إحصائية (**P-Value = 0.130**).

تم جمع الآفات الموجودة في الثلثين الداخلي والمتوسط في مجموعة واحدة ومن ثم حساب الحساسية التشخيصية لهذه الوسيلة لكل من المجموعتين، فكانت النتائج كالتالي:

موقع الكثافة الشعاعية	عدد المرضى إيجابيي التشخيص	عدد المرضى الإجمالي	النسبة المئوية
الثلثين الداخلي والمتوسط	26	45	%57.8
الثلث الخارجي	9	27	%33.3
Chi-Sq = 4.036, DF = 1, P-Value = 0.045			

الجدول رقم (١٥): مقارنة الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات لمجموع الآفات في الثلثين الداخلي والمتوسط مع الثلث الخارجي



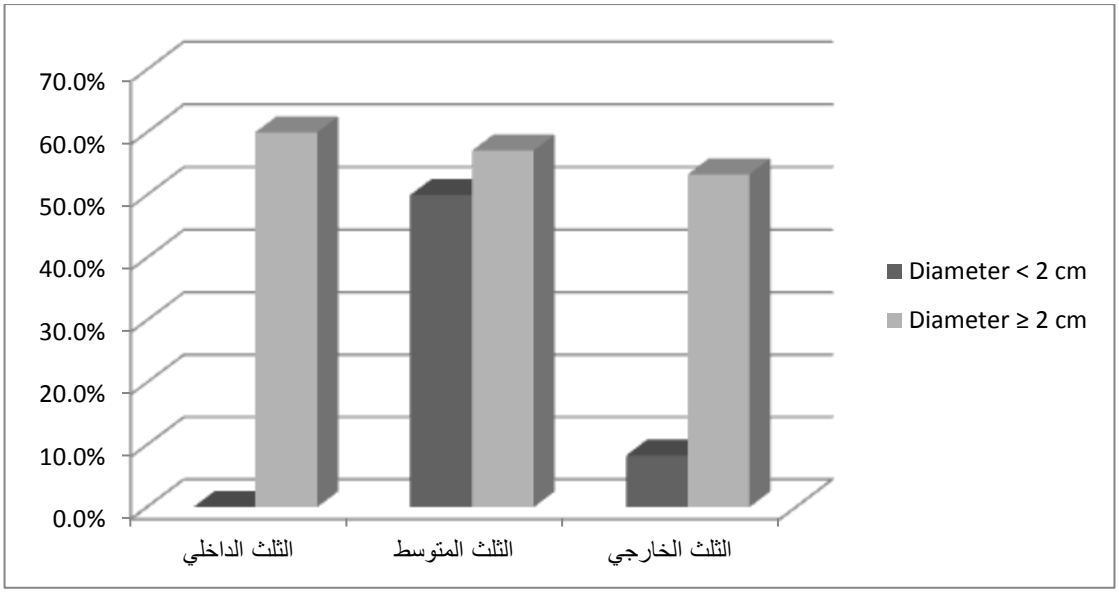
المخطط البياني رقم (١٥): مقارنة الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات لمجموع الآفات في الثلثين الداخلي والمتوسط مع الثلث الخارجي

بلغت الحساسية التشخيصية بالنسبة لمجموع الآفات المتوضعة في الثلثين الداخلي والمتوسط (٥٧,٨%). وهي أعلى كذلك من الحساسية بالنسبة للآفات المتوضعة في الثلث الخارجي (٣٣,٣%)، إلا أن هذا الاختلاف اكتسب أهمية إحصائية (**P-Value = 0.045**).

تم حساب الحساسية التشخيصية لهذه الوسيلة بحسب حجم وموقع الكثافة الشعاعية ضمن الأثلاث الرئوية، فكانت النتائج كالتالي:

موقع الكثافة الشعاعية	القطر أقل من ٢ سم			القطر أكبر أو يساوي ٢ سم		
	عدد المرضى إيجابيي التشخيص	عدد المرضى الإجمالي	النسبة المئوية	عدد المرضى إيجابيي التشخيص	عدد المرضى الإجمالي	النسبة المئوية
الثلث الداخلي	0	0	-	9	15	%60
الثلث المتوسط	1	2	%50	16	28	%57.1
الثلث الخارجي	1	12	%8.3	8	15	%53.3
				Chi-Sq = 0.137, DF = 2, P-Value = 0.934		

الجدول رقم (١٦): الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب حجم وموقع الكثافة الشعاعية ضمن الأثلاث الرئوية



المخطط البياني رقم (١٦): الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب حجم وموقع الكثافة الشعاعية ضمن الأثلاث الرئوية

كانت الحساسية التشخيصية بالنسبة للآفات ذات القطر الأكبر أو يساوي ٢ سم والمتوضعة في الثلث الخارجي (٥٣,٣%) أقل بالمقارنة مع الثلث المتوسط (٥٧,١%) والداخلي (٦٠%)، إلا أن هذا الاختلاف لم يكن ذو أهمية إحصائية (**P-Value = 0.934**).

٤. حساب نسبة المضاعفات:

تحمل جميع المرضى هذه الإجراء بشكل جيد. ولم تحدث مضاعفات خطيرة كالنفث الدموي الكتلي. حدثت ريح صدرية لدى مريضين فقط، وتراجعت عفوياً دون الحاجة لإجراء تفجير صدر. أي أنه بحسب هذه الدراسة بلغت نسبة المضاعفات التالية لإجراء TBB (٢,٨%) وهي أقل بكثير من نسبة المضاعفات التالية لإجراء الخزعة عبر جدار الصدر TTNA التي تصل بحسب بعض الدراسات العالمية إلى (٣٥%). مما يشير إلى أن TBB هي وسيلة تشخيصية أكثر أماناً بوضوح من TTNA في تشخيص الأورام الرئوية المحيطية.

المناقشة:

- أظهرت الدراسة أن إصابة الرجال بالأورام الرئوية المحيطية أعلى من إصابة النساء، حيث بلغت النسبة التقريباً (١:٣). وهذه النسبة تتفق مع نسبة إصابة الرجال إلى النساء عند مرضى سرطانات الرئة عموماً بحسب الدراسات العالمية.
- إن أكثر فئة عمرية تشخص لديها ورم رئوي محيطي هي بين ٥٥ – ٦٦ سنة، حيث بلغت نسبة الإصابة ضمن هذه الفئة ٥٠% من مرضى العينة. وهذه النتائج تتفق مع الدراسات العالمية التي تذكر أن قمة حدوث سرطان الرئة هي بالعقدين السادس والسابع من العمر.
- إن نسبة انتشار التدخين بين مرضى العينة كانت ٧٣,٦%، وهذا يشير إلى الدور الهام الذي يلعبه التدخين في حدوث سرطان الرئة المحيطي. وهذه النتيجة تتفق مع الدراسات العالمية التي تؤكد على أهمية دور التدخين في إمراضية سرطان الرئة عموماً.
- الألم الصدري كان العرض السريري الأكثر شيوعاً لدى مرضى العينة (٣٨%). ويمكن تفسير هذه النتيجة بالتوضع المحيطي للورم. في حين كانت الأعراض العامة في المرتبة الثانية من حيث الشيوع (٣٦%) والسعال بالمرتبة الثالثة (٣٥%) والزلة التنفسية بالمرتبة الرابعة (٣٢%).
- التظاهر الأكثر شيوعاً للكثافة الشعاعية لدى مرضى العينة كان على شكل كتلة رئوية. وهذا ينسجم مع حقيقة أن معظم مرضى العينة كانوا عرضيين عند التشخيص.
- السرطانة الغدية كانت النمط التشريحي المرضي الأكثر شيوعاً لدى مرضى العينة. وهذه النتيجة تنسجم مع الدراسات العالمية التي تشير إلى أن السرطانة الغدية تميل للنشوء المحيطي بشكل رئيسي، فضلاً عن أنها أكثر الأنماط التشريحية المرضية لسرطان الرئة شيوعاً.
- بلغت حساسية الخزعة عبر القصبات في تشخيص الأورام الرئوية المحيطية حتى من دون الاستعانة بالتنظير الشعاعي (٤٨,٦%). وهذه القيمة مساوية أو أعلى من القيم الناتجة عن دراسات سابقة تمت باستخدام التنظير الشعاعي لأخذ الخزعة الرئوية (٤٠%)، وهي أعلى من بعض القيم الناتجة عن دراسات تمت من دون استخدام التنظير الشعاعي (٢٨%) [220]. يمكن أن نعزو ذلك إلى تحسن الخبرة في إجراء TBB، بالإضافة إلى توفر التصوير الطبقي المحوسب للصدر لجميع المرضى مما ساهم في إعطاء معلومات أكثر دقة عن موقع الورم الرئوي المحيطي. وعلى الرغم من وجود اختلاف بالحساسية التشخيصية بحسب النمط التشريحي المرضي، إلا أن هذا الاختلاف ليس ذو أهمية إحصائية.

- يتضح من نتائج هذه الدراسة أن حجم العقيدة يلعب دوراً هاماً في الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات. حيث بلغت الحساسية بالنسبة للعقيدات ذات القطر الأعظمي الأصغر من ٢ سم (١٤,٣%)، في حين كانت الحساسية بالنسبة للعقيدات ذات القطر الأعظمي الأكبر أو يساوي ٢ سم (٥٦,٩%). من العوامل التي يمكن أن تشرح الجدوى التشخيصية المنخفضة للعقيدات الصغيرة هي العلاقة ما بين التشريح القصبي والعقيدة المحيطية. حيث تبين أنه كلما ازداد حجم العقيدة كلما ازداد عدد القصبات الواصلة إليها. فعندما تصل العقيدة إلى حجمٍ معين يكون معه هناك أكثر من قصبة واحدة واصلة إلى هذه العقيدة فإن الجدوى التشخيصية للخزعة عبر القصبات تكون أفضل. لذلك فإن TBB تعتبر وسيلة قيمة لتشخيص الآفات الرئوية المحيطية التي يزيد قطرها الأعظمي عن أو يساوي ٢ سم.
- على الرغم من أن حساسية الخزعة عبر القصبات كانت أعلى في تشخيص الأورام الرئوية المحيطية المتوضعة في الفص العلوي الأيمن والأيسر (عدا اللسينة) (٥٠%) بالمقارنة مع الفص المتوسط واللسينة (٤٨%) والفص السفلي الأيمن والأيسر (٤٦,٧%)، إلا أن هذا الاختلاف لم يكن هاماً من الناحية الإحصائية.
- إن حساسية الخزعة عبر القصبات كانت أعلى في تشخيص الأورام الرئوية المحيطية المتوضعة في الثلث الداخلي (٦٠%) والمتوسط (٥٦,٧%) من الرئة بالمقارنة مع الثلث الخارجي (٣٣,٣%). وعلى الرغم من أن هذا الاختلاف اكتسب أهمية إحصائية عند جمع الآفات المتوضعة في الثلثين الداخلي والمتوسط ومقارنتها مع الثلث الخارجي، إلا أن النتائج بينت أن هذا الاختلاف مرتبط مباشرةً بحجم الآفة المحيطية وليس بموقعها ضمن الأثلاث الرئوية.
- بلغت نسبة المضاعفات التالية لإجراء TBB (٢,٨%) وهي أقل بكثير من نسبة المضاعفات التالية لإجراء الخزعة عبر جدار الصدر TTNA التي تصل بحسب بعض الدراسات العالمية إلى (٣٥%). مما يشير إلى أن TBB هي وسيلة تشخيصية أكثر أماناً بوضوح من TTNA في تشخيص الأورام الرئوية المحيطية.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

تمت مقارنة النتائج التي حصلنا عليها بدراستنا السريرية مع دراسة عالمية أجريت على ١٠٧ مرضى شخص لديهم ورم رئوي محيطي. نشرت هذه الدراسة في مجلة Chung Gung medical journal عام ٢٠٠٠ بعنوان:

The Value of Transbronchial Lung Biopsy in the Diagnosis of Peripheral Lung Tumors According to Cell Type

النمط التشريحي المرضي	الحساسية بحسب النمط		الحساسية الإجمالية	
	دراستنا	الدراسة العالمية	دراستنا	الدراسة العالمية
السرطانة الغدية	%40.5	%50.9	%48.6	%54.2
السرطانة شائكة الخلايا	%70.6	%61.5		
السرطانة كبيرة الخلايا	%55.6	%72.7		
السرطانة صغيرة الخلايا	%66.7	%100		
آفة نقيلية	%16.7	%12.5		

الجدول (١٧): مقارنة الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات بحسب النمط التشريحي المرضي بحسب دراستنا مع دراسة عالمية أجريت على ١٠٧ مريض شخص لديهم ورم رئوي محيطي

نلاحظ من الجدول السابق أن الحساسية التشخيصية الإجمالية لـ TBB أتت أقل لكنها مقاربة للحساسية التشخيصية الإجمالية بحسب الدراسة العالمية المذكورة.

كما تمت مقارنة النتائج المتعلقة بأهمية حجم العقيدة وموقعها في الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات مع نتائج دراسة عالمية أخرى أجريت على ٩٧ مريض شخص لديهم وجود آفة رئوية محيطية. نشرت هذه الدراسة في مجلة Chest عام ١٩٧٩بعنوان:

Diagnostic Accuracy in Peripheral Lung Lesions

حجم الآفة	الحساسية بحسب الحجم		الحساسية الإجمالية	
	دراستنا	الدراسة العالمية	دراستنا	الدراسة العالمية
القطر أقل من ٢ سم	%14.3	%28	%48.6	%56
القطر أكبر أو يساوي ٢ سم	%56.9	%64		

الجدول (١٨): مقارنة حساسية الخزعة عبر القصبات بحسب حجم الآفة بحسب دراستنا مع دراسة عالمية أجريت على ٩٧ مريض شخص لديهم وجود آفة رئوية محيطية

موقع الكثافة الشعاعية	الحساسية التشخيصية	
	دراستنا	الدراسة العالمية
الفص العلوي الأيمن والأيسر (عدا اللسينة)	%50	%57
الفص المتوسط واللسينة	%48	%48
الفص السفلي الأيمن والأيسر	%46.7	%68
الثلث الداخلي	%60	%87
الثلث المتوسط	%56.7	%56
الثلث الخارجي	%33.3	%44

الجدول (١٩): مقارنة حساسية الخزعة عبر القصبات بحسب موقع الآفة ضمن الفصوص الرئوية بحسب دراستنا مع دراسة عالمية أجريت على ٩٧ مريض شخص لديهم وجود آفة رئوية محيطية

موقع الكثافة الشعاعية	القطر أقل من ٢ سم		القطر أكبر أو يساوي ٢ سم	
	الحساسية التشخيصية		الحساسية التشخيصية	
	دراستنا	الدراسة العالمية	دراستنا	الدراسة العالمية
الثلث الداخلي	-	-	%60	%87
الثلث المتوسط	%50	%37	%57.1	%59
الثلث الخارجي	%8.3	%23	%53.3	%58

الجدول (٢٠): مقارنة حساسية الخزعة عبر القصبات بحسب موقع الآفة ضمن الأثلاث الرئوية بحسب دراستنا مع دراسة عالمية أجريت على ٩٧ مريض شخص لديهم وجود آفة رئوية محيطية

نلاحظ من الجداول السابقة أن نتائج دراستنا أتت متوافقة مع نتائج الدراسة العالمية المذكورة فيما يتعلق بالدور الهام الذي يلعبه حجم الآفة المحيطية في تحديد الحساسية التشخيصية للخزعة عبر القصبات. أما فيما يتعلق بأهمية دور موقع الآفة فإنا نجد بحسب الدراسة العالمية أن هناك انخفاض تدريجي ولكنه غير هام إحصائياً بالحساسية التشخيصية بالانتقال من الآفات المحيطية المتوضعة بالثلث الداخلي باتجاه الثلث الخارجي. إلا أنه عندما تم جمع الآفات المتوضعة بالثلثين المتوسط والخارجي فإن الزيادة بالحساسية التشخيصية للآفات المتوضعة بالثلث الداخلي اكتسبت أهمية إحصائية. وبحسب الدراسة العالمية فإن هذه الزيادة بالحساسية التشخيصية ناجمة بشكل جزئي عن الحجوم الأكبر للآفات المتوضعة ضمن الثلث الداخلي حيث أن جميع الآفات كانت بقطر يزيد عن ٢ سم. أما بالنسبة لأهمية موقع الآفة ضمن الفصوص الرئوية فإن الحساسية التشخيصية للآفات المتوضعة ضمن الفصين السفليين بحسب الدراسة العالمية كانت أعلى من باقي الفصوص إلا أن هذه الزيادة بالحساسية التشخيصية كانت غير هامة إحصائياً.

الخلاصة:

تم تقييم ٧٧ آفة رئوية محيطية باستخدام خزعة الرئة عبر القصبات المجراة عبر التنظير القصبي المرن. تم إثبات الطبيعة الورمية للآفات الرئوية المحيطية لدى ٧٢ مريض. كانت الجدوى التشخيصية الإجمالية للخزعة عبر القصبات بالنسبة للمرضى المصابين بأورام رئوية محيطية ٤٨,٦%. كانت السمة الأهم التي ترافقت مع تشخيص تشريحي مرضي إيجابي هي حجم الآفة. الجدوى كانت ١٤,٣% عندما كان القطر أقل من ٢ سم بالمقارنة مع ٥٦,٩% عندما كان القطر أكبر من ٢ سم. الجدوى كانت متشابهة بالنسبة للآفات المتوضعة في الثلثين الداخلي والمتوسط من الرئة، في حين شخصت آفات الثلث الخارجي بنسبة أقل بسبب الحجوم الأقل لهذه الأورام. لم يكن هناك اختلافاً هاماً في الجدوى التشخيصية بالنسبة لتوضع الآفات المحيطية ضمن الفصوص الرئوية. نستنتج أن الخزعة الرئوية عبر القصبات هي إجراء تشخيصي معقول بالنسبة للآفات المحيطية التي يزيد قطرها عن ٢ سم، لكن يجب استخدام اجراءات تشخيصية أخرى بالنسبة للآفات التي يقل قطرها عن ٢ سم.

Abstract:

Seventy seven consecutive peripheral lung lesions were evaluated by transbronchial lung biobsy (TBB) performed through flexible fiberoptic bronchoscopy. Of 77 patients, 72 patients were proven to have peripheral lung tumours. The overall diagnostic accuracy of TBB for patients with peripeheral lung tumours was 48.6% percent. The most important characteristic associated with a positive histopathologic diagnosis was size of the lesion; the yield was 14.3% percent when the diameter was < 2.0 cm compared to 56.9% percent if the diameter was > 2.0 cm. The diagnostic yield was similar for lesions located in the inner and middle third of the lung; outer one-third lesions were correctly diagnosed less frequently, related to the smaller size of these tumours. There was no significant difference in diagnostic yield for the location of peripheral lesions in the lung lobes. We conclude that TBB is a reasonable diagnostic procedure for peripheral lesions > 2.0 cm in diameter, but that alternative procedures should be used for lesions under 2.0 cm in diameter.

الاستنتاجات Conclusions:

١. لقد استطاع التنظير القصبي عبر إجراء الـ TBB أن يضع التشخيص النهائي لأورام الرئة المحيطية في حوالي نصف الحالات تقريباً (٤٨,٦%). ومنه نستنتج أن التنظير القصبي لا يزال يعتبر وسيلة فعالة في تشخيص أورام الرئة المحيطية.

٢. بلغت نسبة المضاعفات التالية لإجراء الخزعة عبر القصبات (٢,٨%). وبالتالي فإن الخزعة عبر القصبات هي وسيلة آمنة في تشخيص أورام الرئة المحيطية.

٣. إن شيوع هذه الأورام عند المدخنين والمتقدمين بالعمر يشير إلى أهمية استقصاء كافة المرضى المدخنين الذين يراجعون بعرض أو علامة قد تشير للإصابة بورم رئوي خاصةً لدى المتقدمين بالعمر منهم، وذلك بهدف الكشف الباكر وتحسين البقيا.

٤. المريض كان يراجع الطبيب بمرحلة متأخرة في معظم الحالات. ومنه نستنتج أهمية البحث عن وسائل فعالة لمسح سرطان الرئة، وبالتالي الكشف الباكر عن هذا المرض الخطير وتقليل الوفيات الناجمة عنه.

التوصيات Recommendations:

١. نقترح اعتبار TBB الإجراء التشخيصي الأول لدى المرضى الذين لديهم آفة رئوية محيطية يزيد قطرها الأعظمي أو يساوي ٢ سم. أما بالنسبة للعقيدات الرئوية التي يقل قطرها عن ٢ سم ونظراً لانخفاض الحساسية التشخيصية للتنظير القصبي في مثل هذه الحالات فإن الإجراء التشخيصي الأول هو الخزعة عبر جدار الصدر.

٢. نشر التوعية الواسعة حول الأخطار التي يتعرض لها المدخن بسبب هذه العادة السلبية من خلال وسائل الإعلام والطاقم الطبي وذلك لتجنب حدوث هذا المرض القاتل. كما نقترح إنشاء برنامج طبي لمتابعة المرضى المدخنين بشكل مستمر مع مراقبة تطور أي عرض جديد أو تغير في الشكاوى، وذلك بهدف التشخيص الباكر لهذا المرض وتحسين البقيا.

٣. نظراً لأن معظم حالات الدراسة تم اكتشافها بالمراحل المتأخرة لذلك نقترح القيام بدراسات أوسع بهدف إيجاد وسائل مسح فعالة تساهم في الكشف الباكر عن سرطان الرئة وتقليل الوفيات الناجمة عنه.

٤. نقترح القيام بدراسات أوسع تتم بها مشاركة الخزعة عبر القصبات مع إجراءات تشخيصية أخرى كالغسالة القصبية السنخية بهدف دراسة أهمية هذه المشاركة في تحسين الجدوى التشخيصية للتنظير القصبي في تشخيص الأورام الرئوية المحيطية.

REFERENCES:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61:69.
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60:277.
3. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1672.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123:21S.
5. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328:1519.
6. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26:392.
7. Hodgson DC, Koh ES, Tran TH, et al. Individualized estimates of second cancer risks after contemporary radiation therapy for Hodgkin lymphoma. Cancer 2007; 110:2576.
8. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Lancet Oncol 2005; 6:773.
9. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:5.
10. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. N Engl J Med 2011; 365:395.
11. Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. Chest 1974; 65:299.
12. Chute CG, Greenberg ER, Baron J, et al. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. Cancer 1985; 56:2107.
13. Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest 1997; 112:440.
14. Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. Chest 1997; 111:877.
15. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, et al. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. Chest 2000; 117:354.
16. Piehler JM, Pairolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84:861.
17. Ramadan HH, Wax MK, Avery S. Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. Otolaryngol Head Neck Surg 1998; 118:199.
18. Chen HC, Jen YM, Wang CH, et al. Etiology of vocal cord paralysis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2007; 69:167.
19. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. Am J Med 1977; 63:695.
20. Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. Chest 1978; 74:640.

21. Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, et al. Prospective comparison of radiologic, thoracoscopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 1999; 68:1154.
22. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60:158.
23. Swiderek J, Morcos S, Donthireddy V, et al. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. Chest 2010; 137:68.
24. Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. Clin Chest Med 1998; 19:351.
25. Eren S, Karaman A, Okur A. The superior vena cava syndrome caused by malignant disease. Imaging with multi-detector row CT. Eur J Radiol 2006; 59:93.
26. Hillers TK, Sauve MD, Guyatt GH. Analysis of published studies on the detection of extrathoracic metastases in patients presumed to have operable non-small cell lung cancer. Thorax 1994; 49:14.
27. van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet 2002; 359:1388.
28. De Wever W, Vankan Y, Stroobants S, Verschakelen J. Detection of extrapulmonary lesions with integrated PET/CT in the staging of lung cancer. Eur Respir J 2007; 29:995.
29. Stenbygaard LE, Sørensen JB, Olsen JE. Metastatic pattern at autopsy in non-resectable adenocarcinoma of the lung--a study from a cohort of 259 consecutive patients treated with chemotherapy. Acta Oncol 1997; 36:301.
30. Jereczek B, Jassem J, Karnicka-Młodkowska H, et al. Autopsy findings in small cell lung cancer. Neoplasma 1996; 43:133.
31. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. Chest 2003; 123:137S.
32. Schumacher T, Brink I, Mix M, et al. FDG-PET imaging for the staging and follow-up of small cell lung cancer. Eur J Nucl Med 2001; 28:483.
33. Cheran SK, Herndon JE 2nd, Patz EF Jr. Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. Lung Cancer 2004; 44:317.
34. Oliver TW Jr, Bernardino ME, Miller JI, et al. Isolated adrenal masses in nonsmall-cell bronchogenic carcinoma. Radiology 1984; 153:217.
35. Pagani JJ. Normal adrenal glands in small cell lung carcinoma: CT-guided biopsy. AJR Am J Roentgenol 1983; 140:949.
36. Erasmus JJ, Patz EF Jr, McAdams HP, et al. Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. AJR Am J Roentgenol 1997; 168:1357.
37. Mujoomdar A, Austin JH, Malhotra R, et al. Clinical predictors of metastatic disease to the brain from non-small cell lung carcinoma: primary tumor size, cell type, and lymph node metastases. Radiology 2007; 242:882.
38. Doyle TJ. Brain metastasis in the natural history of small-cell lung cancer: 1972-1979. Cancer 1982; 50:752.
39. Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. Lung Cancer 2004; 43:301.

40. Thomas L, Kwok Y, Edelman MJ. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. Curr Treat Options Oncol 2004; 5:51.
41. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1986; 4:1191.
42. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. Lung Cancer 2010; 68:111.
43. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356:2064.
44. Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis 2007; 2:22.
45. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newsom-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with small cell lung cancer. A prospective survey of 150 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54:764.
46. Sillevis Smitt P, Grefkens J, de Leeuw B, et al. Survival and outcome in 73 anti-Hu positive patients with paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy. J Neurol 2002; 249:745.
47. Younes-Mhenni S, Janier MF, Cinotti L, et al. FDG-PET improves tumour detection in patients with paraneoplastic neurological syndromes. Brain 2004; 127:2331.
48. Kosmidis P, Krzakowski M, ECAS Investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we learned from the European Cancer Anaemia Survey (ECAS)? Lung Cancer 2005; 50:401.
49. Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H, et al. Tumor-related leukocytosis is linked with poor prognosis in patients with lung carcinoma. Cancer 2001; 92:2399.
50. Hamilton W, Peters TJ, Round A, Sharp D. What are the clinical features of lung cancer before the diagnosis is made? A population based case-control study. Thorax 2005; 60:1059.
51. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, et al. Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. Respiration 2004; 71:170.
52. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. Clin Rheumatol 2004; 23:330.
53. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:4955.
54. Delisle L, Boyer MJ, Warr D, et al. Ectopic corticotropin syndrome and small-cell carcinoma of the lung. Clinical features, outcome, and complications. Arch Intern Med 1993; 153:746.
55. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, et al. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1992; 10:21.
56. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Amer J Respir Crit Care Med 1997; 156: 320–332.

57. Armstrong P. Neoplasms of the lungs, airways and pleura. In: Armstrong P, Wilson AG, Dee P, Hansell DM, eds. Imaging of Diseases of the Chest. 3rd edition. London, Mosby (Harcourt), 2000; pp. 305–401.
58. Chaudhuri MR. Primary pulmonary cavitating carcinomas. Thorax 1973; 28: 354–366.
59. Woodring JH, Stelling CB. Adenocarcinoma of the lung: a tumor with a changing pleomorphic character. Am J Roentgenol 1983; 140: 657–664.
60. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. Am J Roentgenol 2000; 174: 763–768.
61. Bonomo L, Storto ML, Ciccotosto C, et al. Bronchioloalveolar carcinoma of the lung. Eur Radiol 1998; 8: 996–1001.
62. Zwirewich CV, Vedal S, Miller RR, Muller NL. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. Radiology 1991; 179: 469–476.
63. Clark LR, Stull MA, Twigg HL. Chest case of the day. Bronchoalveolar carcinoma of the lung. Am J Roentgenol 1990; 154: 1318–1319.
64. Aquino SL, Chiles C, Halford P. Distinction of consolidative bronchioloalveolar carcinoma from pneumonia: do CT criteria work? Am J Roentgenol 1998; 171: 359–363.
65. Kazerooni EA, Bhalla M, Shepard JA, McLoud TC. Adenosquamous carcinoma of the lung: radiologic appearance. Am J Roentgenol 1994; 163: 301–306.
66. Byrd RB, Miller WE, Carr DT, Payne WS, Woolner LB. The roentgenographic appearance of squamous cell carcinoma of the bronchus. Mayo Clinic Proceedings 1968; 43: 327–332.
67. Forster BB, Muller NL, Miller RR, Nelems B, Evans KG. Neuroendocrine carcinomas of the lung: clinical, radiologic, and pathologic correlation. Radiology 1989; 170: 441–445.
68. Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW Jr, Beute GH, Alpern MB. Small-cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation. Am J Roentgenol 1988; 150: 265–268.
69. Dahnert W. Chest Disorders. In: Dahnert W, ed. Radiology Review Manual. 3rd edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1996; pp. 346–346.
70. Fraser RG, Parre JAP. Diagnosis of diseases of the chest. 4th edition. Philadelphia, W.B. Saunders, 1999; pp. 1142–1143.
71. Shin MS, Jackson LK, Shelton RW Jr, Greene RE. Giant cell carcinoma of the lung. Clinical and roentgenographic manifestations. Chest 1986; 89: 366–369.
72. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99–105.
73. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996; 201: 798–802.
74. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 1998; 351: 1242–1245.
75. Viggiano RW, Swensen SJ, Rosenow EC III. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. Clin Chest Med 1992; 13: 83–95.

76. Webb WR. The solitary pulmonary nodule. In: Freundlich IM, Bragg DG, eds. A radiologic approach to diseases of the chest. Baltimore, Williams and Williams, 1997; pp. 101–108.
77. McLoud TC, Swenson SJ. Lung carcinoma. Clin Chest Med 1999; 20: 697–713.
78. Hyer JD, Silvestri G. Diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2000; 21: 95–106.
79. Webb WR. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. Am J Roentgenol 1990; 154: 701–708.
80. Siegelman SS, Khouri NF, Leo FP, Fishman EK, Braverman RM, Zerhouni EA. Solitary pulmonary nodules: CT assessment. Radiology 1986; 160: 307–312.
81. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. Radiology 2000; 214: 73–80.
82. Zerhouni EA, Stitik FP, Siegelman SS, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. Radiology 1986; 160: 319–327.
83. Westcott JL. Percutaneous transthoracic needle biopsy. Radiology 1988; 169: 593–601.
84. Huston J III, Muhm JR. Solitary pulmonary opacities: plain tomography. Radiology 1987; 163: 481–485.
85. Zerhouni EA, Boukadoum M, Siddiky MA, et al. A standard phantom for quantitative CT analysis of pulmonary nodules. Radiology 1983; 149: 767–773.
86. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, Yoo HH, Schwartz LH, Panicek DM. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. Radiology 1999; 213: 277–282.
87. Onitsuka H, TsukudaM,Araki A,Murakami J, ToriiY, Masuda K. Differentiation of central lung tumor from postobstructive lobar collapse by rapid sequence computed tomography. J Thorac Imaging 1991; 6: 28–31.
88. Woodring JH, Johnson PJ. Computed tomography distinction of central thoracic masses. J Thorac Imaging 1991; 6: 32–39.
89. Woodring JH. Determining the cause of pulmonary atelectasis: a comparison of plain radiography and CT. Am J Roentgenol 1988; 150: 757–763.
90. Byrd RB, Carr DT, Miller WE, Payne WS, Woolner LB. Radiographic abnormalities in carcinoma of the lung as related to histological cell type. Thorax 1969; 24: 573–575.
91. Webb WR, Gamsu G, Glazer G. Computed tomography of the abnormal pulmonary hilum. J Comput Assist Tomogr 1981; 5: 485–490.
92. Libby DM, Smith JP, Altorki NK, et al. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. Chest 2004; 125:1522.
93. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, et al. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132:94S.
94. Ost D, Fein AM, Feinsilver SH. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. N Engl J Med 2003; 348:2535.
95. Lillington GA, Caskey CI. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. Clin Chest Med 1993; 14:111.
96. Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR. Approach to the solitary pulmonary nodule. Mayo Clin Proc 1993; 68:378.

97. Toomes H, Delphendahl A, Manke HG, Vogt-Moykopf I. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. Cancer 1983; 51:534.
98. Ost D, Fein A. Management strategies for the solitary pulmonary nodule. Curr Opin Pulm Med 2004; 10:272.
99. Trunk G, Gracey DR, Byrd RB. The management and evaluation of the solitary pulmonary nodule. Chest 1974; 66:236.
100. Higgins GA, Shields TW, Keehn RJ. The solitary pulmonary nodule. Ten-year follow-up of veterans administration-armed forces cooperative study. Arch Surg 1975; 110:570.
101. Ray, JF, III, Lawton, BR, Magnin, GE, et al. The coin lesion story: update 1976. Chest 1976; 70:332.
102. Rubins JB, Rubins HB. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions. Chest 1996; 109:100.
103. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132:108S.
104. Seo JB, Im JG, Goo JM, et al. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. Radiographics 2001; 21:403.
105. Cahan WG, Shah JP, Castro EB. Benign solitary lung lesions in patients with cancer. Ann Surg 1978; 187:241.
106. Gribetz AR, Damsker B, Bottone EJ, et al. Solitary pulmonary nodules due to nontuberculous mycobacterial infection. Am J Med 1981; 70:39.
107. Barrio JL, Suarez M, Rodriguez JL, et al. Pneumocystis carinii pneumonia presenting as cavitating and noncavitating solitary pulmonary nodules in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 1986; 134:1094.
108. Gjevre JA, Myers JL, Prakash UB. Pulmonary hamartomas. Mayo Clin Proc 1996; 71:14.
109. Siegelman SS, Khouri NF, Scott WW Jr, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. Radiology 1986; 160:313.
110. Nicholson CP, Allen MS, Trastek VF, et al. Dirofilaria immitis: a rare, increasing cause of pulmonary nodules. Mayo Clin Proc 1992; 67:646.
111. Asimacopoulos PJ, Katras A, Christie B. Pulmonary dirofilariasis. The largest single-hospital experience. Chest 1992; 102:851.
112. Echeverri A, Long RF, Check W, Burnett CM. Pulmonary dirofilariasis. Ann Thorac Surg 1999; 67:201.
113. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. Chest 1986; 89:225S.
114. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96:440.
115. Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al. Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1981; 82:70.
116. Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. Cancer 1984; 54:1802.

117. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg 2006; 81:1013.
118. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Managing solitary pulmonary nodules. The choice of strategy is a "close call". Am Rev Respir Dis 1986; 134:453.
119. Quarterman RL, McMillan A, Ratcliffe MB, Block MI. Effect of preoperative delay on prognosis for patients with early stage non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125:108.
120. Bourke W, Milstein D, Giura R, et al. Lung cancer in young adults. Chest 1992; 102:1723.
121. Neifeld JP, Michaelis LL, Doppman JL. Suspected pulmonary metastases: correlation of chest x-ray, whole lung tomograms, and operative findings. Cancer 1977; 39:383.
122. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. Radiology 2005; 237:395.
123. Midthun, DE, Swensen, SJ, Jett, JR, et al. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography. Lung Cancer 2003; 41:40S.
124. Siegelman SS, Zerhouni EA, Leo FP, et al. CT of the solitary pulmonary nodule. AJR Am J Roentgenol 1980; 135:1.
125. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:782.
126. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. Br J Radiol 2000; 73:1252.
127. Gould MK, Sanders GD, Barnett PG, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. Ann Intern Med 2003; 138:724.
128. Cummings SR, Lillington GA, Richard RJ. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. A Bayesian approach. Am Rev Respir Dis 1986; 134:449.
129. Gurney JW, Lyddon DM, McKay JA. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part II. Application. Radiology 1993; 186:415.
130. GOOD CA, HOOD RT Jr, McDONALD JR. Significance of a solitary mass in the lung. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med 1953; 70:543.
131. Yankelevitz DF, Henschke CI. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign? AJR Am J Roentgenol 1997; 168:325.
132. Swensen SJ. CT screening for lung cancer. AJR Am J Roentgenol 2002; 179:833.
133. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. JAMA 2001; 285:914.
134. Vansteenkiste JF, Stroobants SS. PET scan in lung cancer: current recommendations and innovation. J Thorac Oncol 2006; 1:71.

135. Wallace JM, Deutsch AL. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. Chest 1982; 81:665.
136. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, et al. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases. Chest 1995; 108:131.
137. Herth FJ, Ernst A, Becker HD. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. Eur Respir J 2002; 20:972.
138. Shirakawa T, Imamura F, Hamamoto J, et al. Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions. Respiration 2004; 71:260.
139. Herth FJ, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules: a prospective trial. Chest 2006; 129:147.
140. 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.
141. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. Chest 2003; 123:115S.
142. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, et al. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: a prospective, randomized study of immediate cytologic evaluation. Chest 1997; 112:423.
143. Berquist TH, Bailey PB, Cortese DA, Miller WE. Transthoracic needle biopsy: accuracy and complications in relation to location and type of lesion. Mayo Clin Proc 1980; 55:475.
144. Larscheid RC, Thorpe PE, Scott WJ. Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. Chest 1998; 114:704.
145. Loubeyre P, Copercini M, Dietrich PY. Percutaneous CT-guided multisampling core needle biopsy of thoracic lesions. AJR Am J Roentgenol 2005; 185:1294.
146. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. Ann Intern Med 2011; 155:137.
147. Allen MS, Deschamps C, Lee RE, et al. Video-assisted thoracoscopic stapled wedge excision for indeterminate pulmonary nodules. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 106:1048.
148. Bernard A. Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery. The Thorax Group. Ann Thorac Surg 1996; 61:202.
149. Ginsberg MS, Griff SK, Go BD, et al. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients. Radiology 1999; 213:277.
150. Gross BH, Glazer GM, Bookstein FL. Multiple pulmonary nodules detected by computed tomography: diagnostic implications. J Comput Assist Tomogr 1985; 9:880.
151. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH, et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. Radiology 2010; 254:949.

152. Ooi GC, Chim CS, Lie AK, Tsang KW. Computed tomography features of primary pulmonary non-Hodgkin's lymphoma. Clin Radiol 1999; 54:438.
153. Filly R, Bland N, Castellino RA. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Radiology 1976; 120:277.
154. Edinburgh KJ, Jasmer RM, Huang L, et al. Multiple pulmonary nodules in AIDS: usefulness of CT in distinguishing among potential causes. Radiology 2000; 214:427.
155. Joshi M, Markelova N, Palacio D, Schapira RM. A patient with HIV, dyspnea, and multiple pulmonary nodules: pulmonary Kaposi sarcoma. Chest 2006; 130:1924.
156. Libshitz HI, North LB. Pulmonary metastases. Radiol Clin North Am 1982; 20:437.
157. Chang AE, Schaner EG, Conkle DM, et al. Evaluation of computed tomography in the detection of pulmonary metastases: a prospective study. Cancer 1979; 43:913.
158. Screaton NJ, Ravenel JG, Lehner PJ, et al. Lemierre syndrome: forgotten but not extinct--report of four cases. Radiology 1999; 213:369.
159. Dodd JD, Souza CA, Müller NL. High-resolution MDCT of pulmonary septic embolism: evaluation of the feeding vessel sign. AJR Am J Roentgenol 2006; 187:623.
160. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, et al. CT of invasive pulmonary aspergillosis. AJR Am J Roentgenol 1988; 150:1015.
161. Curtis AM, Smith GJ, Ravin CE. Air crescent sign of invasive aspergillosis. Radiology 1979; 133:17.
162. Gaeta M, Blandino A, Scribano E, et al. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value. J Thorac Imaging 1999; 14:109.
163. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. Radiology 1985; 157:611.
164. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. Clin Infect Dis 2007; 44:373.
165. Gurney JW, Conces DJ. Pulmonary histoplasmosis. Radiology 1996; 199:297.
166. Allen MS. Multiple benign lung tumors. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2003; 15:310.
167. Harinasuta T, Pungpak S, Keystone JS. Trematode infections. Opisthorchiasis, clonorchiasis, fascioliasis, and paragonimiasis. Infect Dis Clin North Am 1993; 7:699.
168. Kagawa FT. Pulmonary paragonimiasis. Semin Respir Infect 1997; 12:149.
169. BREM TH, COHN HA. Paragonimus westermanii. Radiology 1946; 46:511.
170. Im JG, Whang HY, Kim WS, et al. Pleuropulmonary paragonimiasis: radiologic findings in 71 patients. AJR Am J Roentgenol 1992; 159:39.
171. Martínez S, Restrepo CS, Carrillo JA, et al. Thoracic manifestations of tropical parasitic infections: a pictorial review. Radiographics 2005; 25:135.

172. Fabreguet I, Francis F, Lemery M, et al. A 76-year-old man with multiple pulmonary nodules. Chest 2009; 135:1094.
173. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. Chest 1990; 97:906.
174. Chung MP, Yi CA, Lee HY, et al. Imaging of pulmonary vasculitis. Radiology 2010; 255:322.
175. Dauber JH, Kaufman JH, Beswick DR, Rossman MD. Cavitary pulmonary sarcoidosis. Arch Intern Med 1983; 143:1058.
176. Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982-1997. Mayo Clin Proc 1999; 74:671.
177. Poole PS, Ferguson EC. Revisiting pulmonary arteriovenous malformations: radiographic and CT-imaging findings and corresponding treatment options. Contemporary Diagnostic Imaging (CDR) 2010; 8:1.
178. Stark P, Jacobson F, Shaffer K. Standard imaging in silicosis and coal worker's pneumoconiosis. Radiol Clin North Am 1992; 30:1147.
179. Bégin R, Cantin A, Massé S. Recent advances in the pathogenesis and clinical assessment of mineral dust pneumoconioses: asbestosis, silicosis and coal pneumoconiosis. Eur Respir J 1989; 2:988.
180. Costello P, Anderson W, Blume D. Pulmonary nodule: evaluation with spiral volumetric CT. Radiology 1991; 179:875.
181. Remy-Jardin M, Remy J, Giraud F, Marquette CH. Pulmonary nodules: detection with thick-section spiral CT versus conventional CT. Radiology 1993; 187:513.
182. Costello P. Spiral CT of the thorax. Semin Ultrasound CT MR 1994; 15:90.
183. Seltzer SE, Judy PF, Adams DF, et al. Spiral CT of the chest: comparison of cine and film-based viewing. Radiology 1995; 197:73.
184. Kawel N, Seifert B, Luetolf M, Boehm T. Effect of slab thickness on the CT detection of pulmonary nodules: use of sliding thin-slab maximum intensity projection and volume rendering. AJR Am J Roentgenol 2009; 192:1324.
185. Potter DA, Glenn J, Kinsella T, et al. Patterns of recurrence in patients with high-grade soft-tissue sarcomas. J Clin Oncol 1985; 3:353.
186. Leslie KO, Gruden JF, Parish JM, Scholand MB. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:407-423.
187. Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies. Am Rev Respir Dis. 1980;122:721-724.
188. Matthay RA, Farmer WC, Odero D. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy in the immunocompromised host with pulmonary infiltrates. Thorax. 1977;32:539-545.
189. Cazzadori A, Diperri G, Todeschini G, et al. Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary in immunocompromised patients. Chest. 1995;107:101-106.
190. Levine SJ, Kennedy D, Shelhamer JH, et al. Diagnosis of Pneumocystis carini pneumonia by multiple lobe site-directed bronchoalveolar lavage with immunofluorescent monoclonal antibody staining in human immunodeficiency

virus-infected patients receiving aerosolized pentamidine chemoprophylaxis. Am Rev Respir Dis. 1992;146:838-843.

191. Stover DE, Zaman MB, Hajdu SI, Lange M, Gold J, Armstrong D. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. Ann Intern Med. 1984;101:1-7.

192. Naidich DP, Sussman R, Kutcher WL, Aranda CP, Garay SM, Ettenger NA. Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation. Chest. 1988;93:595-598.

193. Popovich J Jr, Kvale PA, Eichenhorn MS, Radke JR, Ohorodnik JM, Fine G. Diagnostic accuracy of multiple biopsies from flexible fiberoptic bronchoscopy. A comparison of central versus peripheral carcinoma. Am Rev Respir Dis. 1982;125:521-523.

194. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee. British Thoracic Society Guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax. 2001;56(Suppl 1):i1-i21.

195. Glanville AR. The role of bronchoscopic surveillance monitoring in the care of lung transplant recipients. Semin Respir Crit Care Med. 2006;27:480-491.

196. Scott JP, Fradet G, Smyth RL, et al. Prospective study of transbronchial biopsies in the management of heart-lung and single lung transplant patients. J Heart Lung Transplant. 1991;10:626-636.

197. Wahidi MM, Roca AT, Hollingsworth JW, Govert JA, Feller-Kopman D, Ernst A. Contraindications and safety of transbronchial lung biopsy via flexible bronchoscopy. Respiration. 2005;72:285-295.

198. Kearon C, Hirsh J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. N Engl J Med. 1997;336:1506-1511.

199. ODonnell MJ, Kearon C, Johnson J, et al. Brief communication: Preoperative anticoagulant activity after bridging low-molecular-weight heparin for temporary interruption of warfarin. Ann Intern Med. 2007;146:184-187.

200. Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Aspirin does not increase bleeding complications after transbronchial biopsy. Chest. 2002;122:1461-1464.

201. Ernst A, Eberhardt R, Wahidi M, Becker HD, Herth FJF. Effect of routine clopidogrel use on bleeding complications after transbronchial biopsy in humans. Chest. 2006;129:734-737.

202. Loube DI, Johnson JE, Wiener D, Anders GT, Blanton HM, Hayes JA. The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy. Am Rev Respir Dis. 1993;148:1411-1413.

203. Smith LS, Seaquist M, Schillaci RF. Comparison of forceps used for transbronchial lung biopsy: bigger may not be better. Chest. 1985;87:574-576.

204. Aleva RM, Kraan J, Smith M, ten Hacken NH, Postma DS, Timens W. Quantity and morphology of bronchial biopsy specimens taken by forceps of three sizes. Chest. 1998;113:182-185.

205. Pue C, Pacht E. Complications of fiberoptic bronchoscopy at a university hospital. Chest. 1995;107:430-432.
206. Izbicki G, Shitrit D, Yarmolovsky A, et al. Is routine chest radiography after transbronchial biopsy necessary?: A prospective study of 350 cases. Chest. 2006;129:1561-1564.
207. Smyth CM, Stead RJ. Survey of flexible fiberoptic bronchoscopy in the United Kingdom. Eur Respir J. 2002;19:458-463.
208. Zavala DC. Pulmonary hemorrhage of fiberoptic transbronchial biopsy. Chest. 1976;70:584-588.
209. Zavala DC. Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients. Chest 1975;68:12-9.
210. Arrolgia AC, Matthay RA. The role of bronchoscopy in lung cancer. Clin Chest Med 1993;14:78-8.
211. Kvala PA. Bronchoscopic biopsies an d bronchoalveolar lavage. Chest Surg Clin N Am 1996;6:205-22.
212. Lam WK, So Sy, Hsu C, Yu Dy. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchial cancer: comparison of washings, brushings and biopsies in central and peripheral tumors. Clin Oncol 1983;9:35-42.
213. Milman N, Faurschou P, Munch EP, Grode G. Thransbronchial lung biopsy through the fiberoptic bronchoscope. Results and complications in 452 examinations. Respiratory Med 1994;88:749-53.
214. Wongsurakiat P, Wongbunnate S, Deiromritrutai W, Deisomritrutae W, Charoentratanakul S, Tscheikuna J, Youngchaiyud P, Pushpakom R, Maranetra N, Nana A, Chierakul N, Sakiyalak U, Ruengiam C. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage and postbronchoscopic sputum cytology in peripheral lung cancer. Respirology 1998;3:131-7.
215. Normori H, Horio H, Fuvuno G, Kobavashi R, Morinaga S, Suemasu K. Lung adenocarcinomas diagnosed by open lung or thoracoscopic vs bronchoscopic biopsy. Chest 1998;114:40-4.
216. Khouri NF, Stitik FP, Erozan YS, Gupta PK, Kim WS. Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesion. AFR 1985;144:281-7.
217. Salazar AM, Westcott JL. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 1993;14:99-110.
218. Anders GT, Johnson JE, Bush BA, Matthews JI. Transbronchial biopsy without fluoroscopy. A seven-year perspective. Chest 1988;94:557-60.
219. Govert JA, Kopita JM, Matchar D.Kussin PS, Samuelson WM. Cost-effectiveness of collecting routine cytologic specimens during fiberoptic bronchoscopy for endoscopically visible tumor. Chest 1996;109:451-6.
220. Shiner RJ, Rosenman J, Katz I, Reichart N, Hershko E, Yellin A. Bronchoscopic evaluation of peripheral lung tumours. Thorax 1988;43;887-9.

221. Wallace JM, Deutsch AL. Flexible fiberoptic bronchoscopy and percutaneous needle lung aspiration for evaluating the solitary pulmonary nodule. Chest 1982;81:665-71.
222. Swinburn CR, Veale D, Peel ET, Wadehra V, Elliott T, Sumerling M.D, Corris PA, Gipson GJ. A prospective randomized comparison of fine needle aspiration biopsy and fiberoptic bronchoscopy in the investigation of peripheral pulmonary opacities. Respir Med 1989;83:4935.