الجمهوريَّة العربيَّة السوريَّة
جامعة دمشق
كليَّة الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دراسة نسبة البقيا لمدة عام عند مرضى سرطان الرئة

Study of the survival rate for one year for lung cancer patients

بحث علمي أُعدّ لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في أمراض الجهاز التنفسي

بإشراف
المدرِّس الدكتور
حسام البردان

برئاسة
الأستاذ الدكتور
محمد شحادة آغا

إعداد طالبة الدراسات العليا
د .سالي علي حسن

2020م

فهرس المحتويات

العنوان :	الصفحة رقم :
الملخّص.....	6
Abstract	7
الفصل الأول :المقدّمة النظريّة	8
مقدمة	9
وبائيات سرطان الرئة.....	10
عوامل الخطر	12
التظاهر السريري.....	14
تشخيص سرطان الرئة.....	17
التقييم الأوّلي.....	21
التصنيف النسيجي لسرطان الرئة.....	22
تحديد المرحلة.....	26
المعالجة.....	28
الإنذار.....	31
الفصل الثاني :الدراسة العمليّة	35
خلفية البحث وأهميته.....	36
هدف البحث.....	36

عينة البحث.....	37
مواد وطرق إجراء البحث.....	38
النتائج.....	42
المناقشة والمقارنة بالنتائج العالمية.....	63
الاستنتاجات.....	69
التوصيات.....	70
المراجع.....	71

فهرس الجداول

رقم الجدول :	الصفحة رقم :
الجدول :(1) تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لسرطان الرئة..... 2015	22
الجدول :(2) النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة.....	26
الجدول :(3) مراحل سرطان الرئة وفقاً لتصنيف " TNM النسخة الثامنة ....."	27
الجدول :(4) توزّع عينة البحث وفقاً للفئات العمرية للمرضى.....	43
الجدول :(5) توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المرضى.....	44
الجدول :(6) توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين.....	45
الجدول :(7) توزّع حالة التدخين وفقاً لجنس المريض.....	46
الجدول :(8) توزّع عينة البحث وفقاً للنوع النسيجي لسرطان الرئة.....	47
الجدول :(9) توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لجنس المريض.....	48
الجدول :(10) توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين.....	49
الجدول :(11) توزّع مرضى NSCLC وفقاً لمرحلة الورم حسب تصنيف.....(TNM)	50
الجدول :(12) توزّع مرضى SCLC وفقاً لمرحلة الورم.....	51

الجدول :(13) مقارنةً معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) بين الذكور والإناث.....	53
الجدول :(14) مقارنةً معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) حسب النوع النسيجي لسرطان الرئة.....	55
الجدول :(15) مقارنةً معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) حسب التدخين.....	57
الجدول :(16) مقارنةً معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) لمرضى NSCLC حسب المرحلة.....	59
الجدول :(17) مقارنةً معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) لمرضى SCLC حسب المرحلة.....	61
الجدول :(18) نسبة البقيا لمدّة سنة لمرضى NSCLC حسب مرحلة الورم عند التشخيص في الدراسات العالمية...	68
الجدول :(19) نسبة البقيا لمدّة سنة لمرضى SCLC حسب مرحلة الورم عند التشخيص في الدراسات العالمية.....	68

فهرس الأشكال

رقم الشكل :	رقم الصفحة :
الشكل :(1) معدل الوفيات الناجمة عن السرطان في الولايات المتحدة عند كل من الذكور والإناث منذ عام 1930 حتى عام..... 2017	13
الشكل :(2) صورة بسيطة للصدر تُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة.....	17
الشكل :(3) تصوير مقطعي محوري للصدر يُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة.....	18
الشكل :(4) خوارزمية العلاج لـ NSCLC القابل للاستئصال الجراحي.....	28
الشكل :(5) خوارزمية العلاج لـ SCLC المنتشر.....(extensive stage)	30
الشكل :(6) البقيا الكلية لـ NSCLC حسب المرحلة السريرية وفقاً لتصنيف.....TNM	31
الشكل :(7) نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث.....	40
الشكل :(8) نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث.....	41
الشكل :(9) توزّع عينة البحث وفقاً للفئات العمرية للمرضى.....	43
الشكل :(10) توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المريض.....	44
الشكل :(11) توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين.....	45

الشكل :(12) توزّع حالة التدخين وفقاً لجنس المريض.....	46
الشكل :(13) توزّع عينة البحث وفقاً للنوع النسيجي لسرطان الرئة.....	47
الشكل :(14) توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لجنس المريض.....	48
الشكل :(15) توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين.....	49
الشكل :(16) توزّع مرضى NSCLC وفقاً لمرحلة الورم حسب تصنيف TNM النسخة الثامنة.....	50
الشكل :(17) توزّع مرضى SCLC وفقاً لمرحلة الورم.....	51
الشكل :(18) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لجميع مرضى سرطان الرئة في البحث...	52
الشكل :(19) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى سرطان الرئة حسب الجنس.....	54
الشكل :(20) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier للمرضى حسب النوع النسيجي.....	56
الشكل :(21) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى سرطان الرئة حسب التدخين.....	58
الشكل :(22) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى NSCLC حسب المرحلة.....	60
الشكل :(23) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى SCLC حسب المرحلة.....	62
الشكل :(24) الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في دراسة..... (Salehi et al)	64
الشكل :(25) العلاقة بين التدخين والنمط النسيجي لسرطان الرئة في الهند) دراسة Dubey et al).....	65
الشكل :(26) نسبة البقيا لمدّة سنة في الولايات المتحدة لسرطان الرئة بين عامي.....2010 – 1975	66
الشكل :(27) نسبة البقيا لمدّة سنة في المملكة المتحدة لسرطان الرئة بين عامي.....2011 – 1971	66

قائمة الاختصارات

SCLC	Small cell lung cancer
NSCLC	Non- small cell lung cancer
SCC	Squamous cell cancer
RT	Radiation therapy
HIV	Human immunodeficiency virus
SVC	Superior vena cava
CT	Computer tomography
PTH rP	Parathyroid hormone-related protein
SIADH	The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion
ADH	Antidiuretic hormone
HPO	Hypertrophic osteoarthropathy
PET	Positron emission tomography
CXR	Chest x-ray
RCTs	Randomized controlled trial*s*
MRI	Magnetic resonance imaging
CBC	Complete blood count
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate transaminase
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidase
TBB	Transbronchial biopsy
TBNA	Transbronchial needle aspiration
BAL	Bronchoalveolar lavage
WHO	World Health Organization
FNA	Fine needle aspiration
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
SUV	Standardized uptake value
FDG	Fluorodeoxyglucose

الملخّص

الخلفية :إنّ سرطان الرئة هو السبب الأكثر شيوعاً للوفيات السرطانية في جميع أنحاء العالم .من الضروري الحصول على معلومات عن وبائيات ووفيات السرطان لاستخدامها في التخطيط والأبحاث الإضافية.

الهدف :هدف هذا البحث إلى دراسة وبائيات ومعدل البقيا لمدة سنة لمرضى سرطان الرئة في دمشق.

المواد والطرق :دراسة استقبالية لحشد مكوّن من 196 مريض تم تشخيص إصابتهم بسرطان الرئة حديثاً في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعين بدمشق، سوريا خلال الفترة من آب 2019 إلى آب .2020 تمّ جمع البيانات الديموغرافية والورمية وتضمنت العمر ,الجنس ,التدخين ,النوع النسيجي ,والمرحلة حسب .TNM تمت متابعة المرضى لمدة عام واحد.تم استخدام طريقة Kaplan-Meier لحساب معدّل البقيا لمدّة عام-1) year survival)بفواصل ثقة.95%

النتائج :كان متوسط عمر المرضى 59.4 سنة) المجال(82-40 ، كان عدد الذكور 153 مريض (78%) والإناث 43 مريضة .(22%) بلغ عدد المدخنين 170 مريض (86.8%) من عينة البحث .كان النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو السرطان شائك الخلايا(39.3%) ، يليه السرطان الغدي(36.7%) ، السرطان صغير الخلايا (15.8%)، والسرطان كبير الخلايا .(2.6%) كان معدّل البقيا لمدة سنة لجميع المرضى 29.6%)فاصل ثقة .(0.36 - 0.23 :95% لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في البقيا لمدة سنة بين الذكور والإناث 30.1%) مقابل .(27.9% على الرغم من أن معدّل البقيا لمدة سنة لدى غير المدخنين كان أكبر مقارنة بالمدخنين، إلا أن الفرق لم يكن ذا دلالة إحصائية 42.3%) مقابل .(27.7% كان معدل البقيا لمدة سنة لدى مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا أقل بفارق هام إحصائياً مقارنة بالأنواع النسيجية الأخرى لسرطان الرئة .امتلك مرضى NSCLC بالمرحلة الأولى والثانية معدّل بقيا لمدّة سنة أكبر مقارنةً ببقية المراحل 80%) و 71.4%على التوالي ,(في حين امتلك المرضى في المرحلة الرابعة أسوأ بقيا لمدّة سنة .(22.2%) امتلك مرضى SCLC بمرحلة السرطان المحدود معدّل بقيا لمدّة سنة أكبر بفرق هام إحصائياً من المرضى بمرحلة الورم المنتشر 40%) مقابل.(7.7%

الخلاصة :إنّ معدل البقيا لمدة سنة لسرطان الرئة في دراستنا مماثل للدراسات العالمية، ولا يزال سرطان الرئة صغير الخلايا الصغيرة هو الأسوأ إنذاراً.تعتبر مرحلة الورم عند التشخيص أهم عامل تنبؤ للبقيا.

كلمات مفتاحية :سرطان الرئة ,الوفيات ,البقيا لمدّة سنة.

Abstract

Background: Lung cancer is the most common cause of cancer mortality worldwide. It is necessary to get information on epidemiology and mortality of the cancer to use for planning and further research.

Aim: This study aimed to investigate epidemiology and 1-year survival rate of patients diagnosed with lung cancer in Damascus.

Materials and Methods: A prospective analysis of cohort of 196 patients newly diagnosed with lung cancer at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria during the period between August 2019 – August 2020.

Demographic and tumor data were gathered and included age, gender, smoking, histological type, and TNM staging. Patients were followed up to one year. The Kaplan-Meier method was used to calculate 1-year survival rate with 95% confidence intervals .

Results: The patients mean age was 59.4 years (range 40-82), 153 patients (78%) were males and 43 (22%) were females. 170 (86.8%) patients were smokers. The most common histological type was squamous cell carcinoma (39.3%), followed by adenocarcinoma (36.7%), small cell carcinoma (15.8%), and large cell carcinoma (2.6%).

1-year survival of all patients was 29.6% (95% CI: 0.23 – 0.36). No significant difference in 1-year survival between males and females was found (30.1% vs 27.9%). Although 1-year survival rate among non-smokers was greater compared to smokers, the difference was not statistically significant (42.3% vs 27.7%). Patients with SCLC had a significantly lower 1-year survival rate compared to the other histological types of lung cancer. Stage I and II NSCLC patients had a greater 1-year survival rates (80% and 71.4% respectively), while patients with stage IV had a the worst 1-year survival (22.2%). Patients with limited SCLC have a significantly greater 1-year survival rate compared to patients with extensive SCLC (40% vs 7.7%).

Conclusion: The one-year survival rate of lung cancer in our study is comparable to global studies, the prognosis for small cell lung cancer remains the worst. Tumor stage at diagnosis is the most important prognostic factor for survival.

Keywords: Lung cancer, mortality, 1- year survival rate

أولاً - المُقدّمة النظريّة

. مقدّمة

يُشيرُ مصطلح سرطان الرئة (lung cancer) أو السرطانة القصبية (bronchogenic carcinoma) إلى الخباثات التي تنشأ في الطرق الهوائية أو البرانشيم الرئوي .يصنّف 95% من سرطانات الرئة عموماً إلى فئتين رئيسيتين ,سرطان الرئة صغير الخلايا (SCLC) وسرطان الرئة غير صغير الخلايا .(NSCLC) يمثّلُ NSCLCحوالي 85% من جميع سرطانات الرئة .من الناحية النسيجية، يتم تقسيم NSCLC أيضاً إلى سرطان غدي، سرطان شائك الخلايا(SCC) ، وسرطان كبير الخلايا .

كان سرطان الرئة كياناً نادراً في أوائل القرن العشرين ولكنّه أصبح أكثر انتشاراً منذ ذلك الحين .يأتي انتشار سرطان الرئة في المرتبة الثانية بعد سرطان البروستات لدى الرجال وسرطان الثدي لدى النساء .بحلول نهاية القرن العشرين، أصبح سرطان الرئة السبب الرئيسي للوفاة التي يُمكنُ الوقاية منها في الولايات المتحدة[1] ، ومؤخراً، تجاوز الأمراض القلبية كسببٍ رئيسيٍّ للوفيات المرتبطة بالتدخين.

إنّ سرطان الرئة هو السبب الرئيسي للوفيات المرتبطة بالسرطان لدى كلٍّ من الرجال والنساء في جميع أنحاء العالم .في عام2016 ، تسبّب المرض في ما يقرب من 158000 حالة وفاة في الولايات المتحدة ,أكثر من سرطانات الكولون والمستقيم ,الثدي ,والبروستات مجتمعةً .[1] كما أنّ أنواع سرطان الرئة قد تغيّرت أيضاً في العقود القليلة الماضية ,فقد ارتفع معدّل الإصابة بالسرطان الغدي، وانخفض معدّل الإصابة بالسرطان شائك الخلايا.

يتمُّ تشخيصُ معظم سرطانات الرئة في مرحلةٍ متقدّمةٍ، ما يؤدّي إلى سوء الإنذار .وبالتالي، فإنّ هنالك حاجةٌ واضحةٌ إلى تشخيص سرطان الرئة في مرحلةٍ مبكرةٍ قابلةٍ للعلاج .بالإضافة إلى ذلك، كان معظم المرضى الذين أصيبوا بسرطان الرئة مدخنين ولديهم أذياتٍ قلبية ورئوية مرتبطة بالتدخين، ما يجعل العلاجات الجراحية أو العلاجية متعددة الوسائل خياراتٍ أقلّ قابليةً للتطبيق.

غالبًا ما يكون سرطان الرئة مخاتلاً، ولا يُعطي أعراضاً حتى يتقدّم المرض بشكلٍ كبيرٍ .في حوالي 10%-7 من الحالات، يتمُّ تشخيص سرطان الرئة بالصدفة في مرضى غيرِ عرضيين، عندما تكشف صورة الصدر الشعاعية المجراةُ لأسبابٍ أخرى عن المرض .قد تترافقُ العديدُ من العلامات الرئوية مع NSCLC. قد تشملُ الموجوداتُ الجهازية فقد الوزن غير المبرّر والحمّى منخفضة الدرجة .

نظراً لأهميّة المرحلة في عملية اتخاذ القرار العلاجي، يجب تحديدُ المرحلة (staging) لجميع المرضى بشكلٍ مناسبٍ لتقييم امتداد المرض .يشملُ العلاج في المقام الأوّل الجراحة ,العلاج الكيميائي ,أو العلاج الشعاعي . نظراً لأنّ معظم سرطانات الرئة لا يمكن علاجها بالطرق العلاجية المتاحة حالياً، فإن التطبيق المناسب للرعاية التلطيفية الماهرة هو جزءٌ مهمٌّ من علاج مرضى سرطان الرئة .

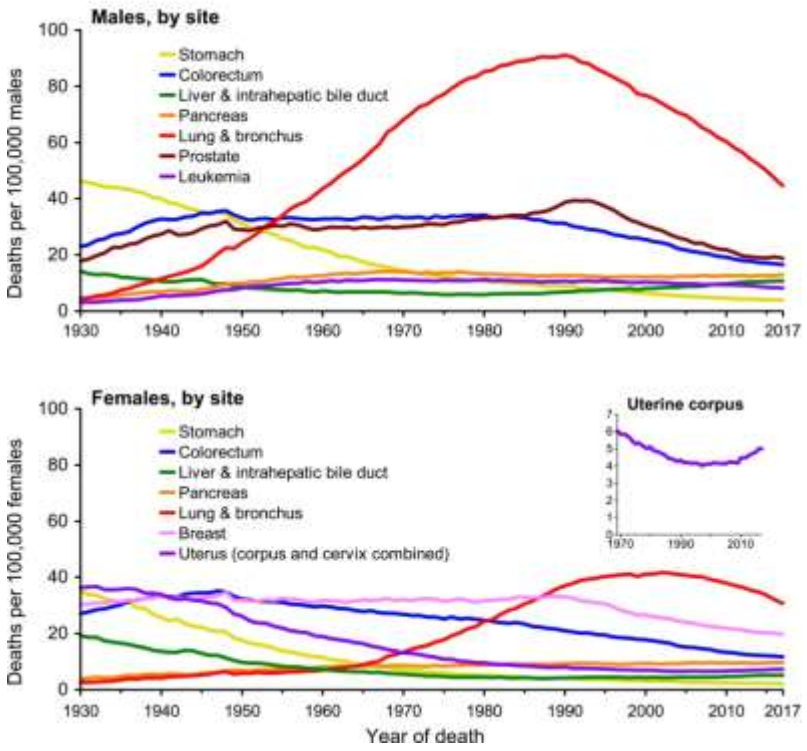
. وبائيات سرطان الرئة

. في الولايات المتحدة الأمريكية:

إنّ سرطان الرئة هو ثاني أشيع سرطان عند الرجال بعد سرطان البروستات وثاني أشيع سرطان بعد سرطان الثدي عند النساء .يُعدُّ سرطان الرئة السبب الأوّل للوفيات السرطانية عند كلٍّ من الذكور والإناث كما هو موضح في الشكل (1) الذي يُظهر معدّل الوفيات السرطانية في الولايات المتحدة الأمريكية منذ عام 1930 حتى عام 2017 [1].

تتوقّع جمعية السرطان الأمريكية أن يتمّ تشخيص 228820 حالة سرطان الرئة وقصبات في الولايات المتحدة في عام2020 ، مع وفاة 135720 حالة .[1] من المتوقع أن يكون ما يقرب من 85% من تلك الحالات هو سرطان رئة غير صغير الخلايا .(NSCLC)

تعدّ معدلات وفيات سرطان الرئة للنساء الأمريكيات من بين أعلى المعدلات في العالم .على الرغم من أنّ معدلات الوفيات في الولايات المتحدة لدى الرجال أعلى من النساء، إلا أنّ معدلات الوفيات للرجال لا تزال أقلّ من معدلات الرجال في العديد من البلدان الأخرى .[2] إنّ هذه الاتجاهات في معدّلات الوفيات في الولايات المتحدة موازيةٌ لاتجاهات انتشار التدخين على مدى الخمسين عاماً الماضية .[1]



الشكل :(1) معدل الوفيات الناجمة عن السرطان في الولايات المتحدة عند كل من الذكور والإناث منذ عام 1930 حتى عام 2017 [1]

- **عالمياً :**

إنّ سرطان الرئة هو السرطان الأكثر تشخيصاً على مستوى العالم ,وتستمرُّ معدلات حدوثه بالازدياد .في عام 2018، تمّ تشخيص ما يقدّر بنحو 2.1 مليون حالة جديدة من سرطان الرئة على مستوى العالم، وهو ما يمثّلُ حوالي 11.6% من عبء السرطان العالمي .حدث ما يقدَّر بنحو 1.76 مليون حالة وفاة بسرطان الرئة في عام 2018 [3].من بين جميع أنواع السرطان، فإنَّ سرطان الرئة لديه الآن أعلى معدّل وفيات في معظم البلدان، وتملكُ المناطق الصناعية مثل أمريكا الشمالية وأوروبا أعلى المعدلات.

توجدُ اختلافاتٌ عديدةٌ في معدّل الإصابة بسرطان الرئة حسب المنطقة الجغرافية .يحدث أعلى معدل في بولينيزيا) في المحيط الهادئ)(بمعدّل 38.1 حالة لكل 100 ألف نسمة سنوياً ,(في حين أنّ أدنى معدّل للحدوث هو في غرب إفريقيا) حوالي 1.7 حالة لكل 100 ألف نسمة من السكان سنوياً [3]. (مع زيادة التدخين في البلدان النامية، من المتوقع أن يزداد معدّل الإصابة في السنوات القليلة القادمة، لا سيّما في الصين والهند.

بشكلٍ عامٍّ، اتبعت الاتجاهات العالمية لسرطان الرئة الاتجاهات السائدة في التدخين، مع تأخّر عدة عقود . انخفض معدّل الإصابة بسرطان الرئة في العديد من البلدان، بما في ذلك الولايات المتحدة ,كندا ,المملكة المتحدة ,وأستراليا بعد انخفاض معدّل التدخين .ومع ذلك، يستمرُّ حدوث سرطان الرئة بين النساء في الزيادة

في عدّة أجزاءٍ من العالم، على الرغم من أنّهُ قد بدأ في الاستقرار في الولايات المتحدة .وتجدرُ الإشارة إلى أنّهُ على الرغم من معدّل التدخين المنخفض للغاية، فإن الإناث الصينيات أكثر عرضةً للإصابة بسرطان الرئة من الإناث الأوروبيات.

- **الوبائيات المتعلّقة بالعمر والجنس :**

يحدثُ سرطان الرئة بشكلٍ رئيسيٍّ عند الأفراد بعمر ما بين 70 – 50 سنة ,و يكونُ احتمالُ حدوث هذا السرطان منخفضاً جدّاً في الأعمار الأصغر من 39 سنة في كلي الجنسين .ثم يبدأ ببطءٍ في الارتفاع ويصلُ إلى الذروة عند الذين تزيدُ أعمارهم عن 70 سنة .يبقى خطر حدوث سرطان الرئة أعلى بين الرجال في جميع الفئات العمرية بعد عمر 40 سنة .[3]

إنّ حدوث سرطان الرئة بشكلٍ عامٍ أشيعُ عند الذكور منه عند الإناث .وحالياً ,يتناقص معدل الحدوث عند الذكور في الولايات المتحدة و دول أوروبا الشمالية والغربية مع ملاحظة ازدياد في معدل الحدوث عند النساء و خاصةً في أعمارٍ صغيرةٍ .[4]

. عوامل الخطر

على عكس العديد من الأورام الخبيثة الأخرى التي تكونُ أسبابها غيرُ معروفةٍ إلى حدٍّ كبيرٍ، من المعروف أن سرطان الرئة ناتجٌ عن تدخين التبغ في ما يصل إلى 90% من المرضى .ومع ذلك، فقد أبلغت دراستان حديثتان عن ارتفاع معدّلات الإصابة بسرطان الرئة غير صغير الخلايا لدى الأشخاص الذين لم يدخنوا مطلقاً: في دراسةٍ بالولايات المتحدة، زادت المعدّلات من 8.9% بين عامي 1995-1990 إلى 19.5% بين عامي 2013-2011، بينما أفادت دراسةٌ من المملكة المتّحدة عن زيادةٍ من 13% إلى 28% خلال فترة 6 سنوات .[5]

لا يصابُ جميعُ المدخنين بسرطان الرئة ,ولا يذكرُ جميعُ مرضى سرطان الرئة قصّة تدخينٍ، وبالتالي فإنّ العوامل الأخرى) كالاستعداد الوراثي، التعرّض للزرنيخ، التعرّض للإشعاع، وغير ذلك من المواد البيئية المسببة للسرطان (تلعب أيضاً دوراً مسبباً سواءً بشكلٍ مستقلٍّ أو بالتزامن مع التدخين .من المُحتمَل أن تُساهم العوامل الوراثية في جميع المجموعات السكانية، لكنّ مساهمة العوامل الأخرى خاصّةٌ بالسكان.[6]

- **التّدخين :**

إنّ عامل الخطر الأساسي للإصابة بسرطان الرئة هو تدخين السجائر، والذي يُقدَّرُ أنّهُ مسؤولٌ عن حوالي 80 90% -من جميع سرطانات الرئة .بالمقارنة مع غير المدخنين، يبلغ احتمال إصابة المدخنين بسرطان الرئة 20ضعفاً .يزداد احتمال الإصابة بسرطان الرئة كلما كان بدء التدخين بعمرٍ أصغر، كلما زاد عدد السجائر المدخنة يومياً، وكلما زاد عدد سنوات التدخين .[7] تشملُ العوامل الأخرى التي تزيدُ من خطر الإصابة بسرطان الرئة لدى المدخنين ,التعرّضُ لعواملَ مسرطنةٍ أخرى، مثل الأسبستوس .يزدادُ خطر سرطان الرئة عند مدخني السيجار والغليون بالاعتماد على عادة الاستنشاق .إن تأثير تدخين السيجار والغليون على خطر حدوث سرطان قصبي مماثل لتأثير تدخين السجائر العادية .

يسبب التدخين أذيةً في DNA خلايا الظهارة القصبية .هنالكَ أكثرُ من 20 عاملٍ مسرطنٍ معروفٍ في دخان السجائر .لا يبدو أن النيكوتين هو عاملٌ مسرطنٌ بحدّ ذاته ,ولكنّهُ يقودُ إلى إدمان التدخين.

وبالتالي، فإن أهمّ جوانب الوقاية من سرطان الرئة هي منعُ الناس من البدء في التدخين وحثُّ المدخنين على التوقّف .في الأشخاص الذين يقلعون عن التدخين، ينخفض خطر الإصابة بسرطان الرئة مقارنة بمن يستمرون في التدخين ,تكون الفائدة أكبر في أولئك الذين يقلعون بعمر 30 سنة .[8] بالرغم من الإقلاع عن التدخين، فإنّ خطر الإصابة بسرطان الرئة يستمرُّ في الارتفاع مع تقدّم العمر بمعدّلٍ أسرعَ من أولئك الذين لم يدخنوا أبداً [9].

- **العوامل الأخرى :**

قد يؤثّرُ عددٌ من العوامل الأخرى على خطر الإصابة بسرطان الرئة:

●**العلاج الشعاعي : (RT)**هو ثاني أهمُّ سببٍ لحدوث سرطان الرئة بعد التدخين .يمكن أن يزيد من خطر الإصابة بسرطان الرئة في المرضى الذين عولجوا من أورامٍ خبيثةٍ أخرى .وقد تمّ إثباتُ هذا الخطر المتزايد في المرضى الذين عولجوا من لمفوما هودجكين وسرطان الثدي .أدّى تحسينُ تقنيات العلاج الشعاعي وتقليلُ كمية الأشعّة التي تتعرّض لها الأنسجة السليمة المحيطة بالإصابة إلى تقليل التسرطن الناتج عن العلاج الشعاعي .

●**السموم البيئية :**تترافقُ العوامل البيئية بزيادة خطر الإصابة بسرطان الرئة .وتشملُ التدخين السلبي، الأسبستوس، الرادون، المعادن) الزرنيخ، الكروم، النيكل(، الإشعاع المؤين، والهيدروكربونات العطرية متعددة الحلقات .[7] أظهرت الدراسات أنّ السبب الأوّل لسرطان الرئة عند النساء غير المدخنات هو التعرّض لأبخرة الوقود الحيوي في الأماكن غير المهواة جيداً .[10]

●**التليّف الرئوي :**أظهرت العديد من الدراسات أنّ خطر الإصابة بسرطان الرئة يزدادُ بنحو سبعة أضعاف في مرضى التليف الرئوي .[11] يبدو أن هذا الخطر المتزايد مستقلٌّ عن التدخين.

●**الخمج بفيروس العوز المناعي البشري :(HIV)** تزدادُ نسبة الإصابة بسرطان الرئة بين الأفراد المخموجين بفيروس HIV مقارنةً بغير المخموجين .[12]

●**العوامل الوراثية** :يمكن أن تؤثّر العوامل الوراثية على كلٍّ من خطر الإصابة بسرطان الرئة والإنذار .على الرغم من أنّ الأساس الجيني لسرطان الرئة لا يزالُ بحاجةٍ لمزيدٍ من التوضيح، إلا أنّ هناك خطراً عائلياً واضحاً .

●**العوامل الغذائية :**تُشيرُ الأدلّة الوبائية إلى أنّ العديد من العوامل الغذائية) مضادات الأكسدة، الخضروات الصليبية (قد تقلّل من خطر الإصابة بسرطان الرئة، ولكنّ دورَ هذه العوامل غيرُ مثبتٍ جيدًا .لم تنجح محاولات تأكيد هذه النتائج الوبائية وتقليل حدوث سرطان الرئة في المرضى المعرضين لمخاطر عالية .كما أظهرت بعض الدراسات أن الحمية الغنية بالبيتا كاروتين (Beta-Carotene) قد تزيد من احتمال الإصابة بسرطان الرئة .[13]

. التظاهر السريري

يملكُ غالبية مرضى سرطان الرئة مرضاً متقدّماً عند التظاهر السريري .قد تنجمُ الأعراض عن تأثيراتٍ موضعيةٍ للورم، الانتشار الناحي أو البعيد، أو عن تأثيراتٍ بعيدةٍ لا علاقة لها بالنقائل) المتلازمات نظيرة الورمية .(

أشارت دراسة في عام 2015 أجريت على 2293 مريض سرطان الرئة غير صغير الخلايا إلى أنّ متوسط العمر كان 64 سنة وأنّ الأعراض الأكثر شيوعاً عند التظاهر كانت السعال ,(55%) الزلة التنفسية ,(45%) الألم(38%) ، وفقدان الوزن .[14] (36%)

- **تأثيرات السرطان داخل الصدر :**

السعال :يوجدُ السعال لدى % 75-50 من مرضى سرطان الرئة عند التظاهر ,وهو أكثرُ شيوعاً في سرطان الرئة شائك الخلايا والسرطان صغير الخلايا بسبب ميلهم إلى إصابة القصبات المركزية .[15] يجبُ أن يثير ظهورُ السعال الجديد لدى مدخّنٍ حالي أو سابقٍ الشكَّ في وجود سرطان الرئة .قد يكونُ السعال المنتج لكمياتٍ كبيرةٍ من مفرزاتٍ مخاطيةٍ رقيقةٍ سمةً من سمات السرطان القصبي السنخي وعادةً ما يُشيرُ إلى مرضٍ متقدّمٍ . قد يتسبب سرطان الرئة في حدوث ذات رئة تالية للانسداد .ومع ذلك، فإن التوسّع القصبي الناجم عن الانسداد غيرُ شائعٍ لأنَّ سرطان الرئة عادةً ما ينمو بسرعةٍ كبيرةٍ للغايةٍ تفوقُ الزمن اللازم لتطوّر التوسع القصبي . على النقيض من ذلك، فإن الأورام بطيئة النمو مثل الكارسينوئيد أو الورم المسخي غالباُ ما تؤدّي إلى توسّع قصبي.

نفث الدم :يحدثُ نفث الدم في % 50-20 من مرضى سرطان الرئة .[15] إنّ أيَّ مقدارٍ من نفث الدم قد يكونُ مزعجاً للمريض، ويمكنُ أن تؤدّي الكميات الكبيرة من نفث الدم إلى الاختناق .لدى المرضى الذين يشتكون من نفث الدم، تبلغ احتمالية الإصابة بسرطان الرئة 34%-3 في دراساتٍ مختلفةٍ اعتماداً على عمر المريض وقصّة التدخين .[16] بالنسبة للمدخنين الذين يعانون من نفث الدم وصورة صدر طبيعية، فإنّ تنظير القصبات سيشخّصُ سرطان الرئة في حوالي 5% من الحالات .[17]

الألم الصدري :يوجدُ في حوالي % 40-20 من مرضى سرطان الرئة .[15] يمكن أن يكون متغايراً تماماً في طبيعته وهو أكثر شيوعاً لدى الشباب مقارنةً بالمرضى الأكبر سناً .عادةً ما يكون الألم موجوداً في نفس جهة الإصابة من الصدر .قد يكونُ الألم ناخزاً ,مبهماً ,مستمراً ,ناجماً عن امتداد السرطان إلى المنصف ,الجنب أو جدارالصدر .إنّ وجود الألم لا يعني بالضرورة ورماً غيرَ قابلٍ للاستئصال ,فعلى الرغم من أن الألم الجنبي قد يكون ناتجاً عن إصابة جنبية مباشرة، إلا أنّ ذات الرئة الانسدادية أو الصمّة الرئوية قد تسبب أيضاً ألماً في الصدر.

الزلة التنفسية :تحدث في حوالي % 40-25 من الحالات .[15] قد تكون ناجمةً عن انضغاط خارجي للقصبة أو انسدادٍ داخل اللمعة ,ذات الرئة الانسدادية ,انخماص الرئة ,الانتشار اللمفاوي للورم ,صمة ورمية ,ريح صدرية ,انصباب الجنب ,انصباب تامور مع سطام ,أو شلل الحجاب الحاجز أحادي الجانب .

بحّة الصوت :إنّ التشخيص التفريقي لبحّة الصوت المستمرة لدى الشخص المدخن يشمل كلاً من سرطان الحنجرة وسرطان الرئة .في سرطان الرئة، تحدث بحّة الصوت بسبب إصابة العصب الحنجري الراجع على طول مساره تحت قوس الأبهر .[18]

الإصابة الجنبية :يمكن أن تتظاهر الإصابة الجنبية على شكل تسمّكٍ جنبيٍّ بدون انصباب جنب أو انصباب جنب خبيث .على الرغم من أن انصباب الجنب الخبيث يحولُ دون الاستئصال العلاجي، إلا أنّ انصباب الجنب الحميد واردُ الحدوث في سرطان الرئة ,وقد يحدث بسبب الانسداد اللمفاوي ,ذات الرئة الانسدادية ,أو الانخماص .في المرضى مع انصباب جنب، يجب تأكيد وجود الورم أو استبعاده حتى لا تفوت فرصة الاستئصال العلاجي .خلال سير المرض، يعاني ما يقرب من % 15-10 من مرضى سرطان الرئة من انصباب جنب خبيث .[19]

متلازمة الوريد الأجوف العلوي :**(SVC)** يتسبّبُ انسداد الوريد الأجوف العلوي في ظهور أعراضٍ تشمل عادةً الإحساس بالامتلاء في الرأس والزلة التنفسية .يعدُّ السعال ,الألم ,وعسرة البلع أقل تواتراً .تشمل موجودات الفحص السريري أوردة العنق المتوسعة، نمط وريدي بارز على الصدر، وذمة في الوجه، ومظهر تبيّغ .يمكن أن يحدد التصوير المقطعي المحوسب (CT) في كثير من الأحيان سبب ومستوى الانسداد ومدى التصريف الوريدي الجانبي .[20]
تعد متلازمة SVC أكثر شيوعاً في مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا .بالنسبة لمعظم مرضى متلازمةSVC الثانوية لسرطان الرئة، تختفي الأعراض بعد علاج الورم المنصفي .

متلازمة بانكوست :تسبّبُ سرطانات الرئة التي تظهرُ في الثلم العلوي متلازمة بانكوست المميزة التي تتظاهر بألم) عادة في الكتف، وأقل شيوعاً في الساعد ,الكتف ,والأصابع ,(متلازمة هورنر ,تخرّب عظمي ,وضمور عضلات اليد .تحدثُ متلازمة بانكوست بشكلٍ شائعٍ بسبب السرطان غير صغير الخلايا) عادةً شائك الخلايا (ونادراً ما يكون سببها سرطان الرئة صغير الخلايا .

- **النقائل خارج الصدر**

يُمكن أن ينتشر سرطان الرئة إلى أيّ جزءٍ من أنسجة الجسم .قد تكونُ النقائل هي عرض التظاهر أو قد تحدث لاحقًا في سياق المرض .إنّ المواقع الأكثر شيوعاً للنقائل البعيدة هي الكبد ,الكظر ,العظام ,والدماغ.

- **المتلازمة نظيرة الورمية:**

توجدُ المتلازمة نظيرة الورمية عند 10% من مرضى سرطان الرئة، وهي عبارة عن أعراضٍ ليست ناجمةً عن الغزو المباشر للورم أو النقائل، وإنّما ناجمةٌ عن إفراز الورم لموادٍّ هي المسؤولةُ عن الأعراض ,وتشملُ ما يلي:

فرط كالسيوم الدم :قد ينتجُ عن النقائل العظمية أو بشكلٍ أقلّ شيوعاً عن إفراز الورم للبروتين المتعلّق بهرمون جارات الدرق , (PTH rP)الكالسيتريول ,أو السيتوكينات الأخرى، بما في ذلك عوامل تنشيط ناقضات العظم .في إحدى الدراسات التي شملت 1149 حالة سرطان رئة، عانى 6% من المرضى من فرط كالسيوم الدم .من بين هؤلاء ,كان السرطان شائك الخلايا مسؤولاً عن 51% من حالات الارتفاع ,يليه السرطان الغدي ,(22%) و .[21] (15%) SCLC

متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإدرار : (SIADH)غالباً ما تنتجُ عن SCLC وتؤدي إلى نقص صوديوم الدم بسبب إفراز الورم لهرمون .ADH تتظاهر المتلازمة لدى حوالي 10% من مرضى SCLC.[22] SCLCيمثّل ما يقرب من 75% من جميع حالات SIADH المرتبطة بالخباثة.

التظاهرات العصبية :إنّ سرطان الرئة هو أشيع أنواع السرطانات المترافقة بأعراضٍ عصبيةٍ نظير ورميةٍ. عادةً ما تحدث بالترافق مع .SCLC يُعتقَد أنّ التظاهرات العصبية نظير الورمية متواسطةً مناعياً ,وقد تمّ تحديدُ الأضداد الذاتية في عددٍ من الحالات .

التظاهرات الدموية :يظهرُ عددٌ من الشذوذات الدموية لدى مرضى سرطان الرئة ,منها :

- فقر الدم
- كثرة الكريات البيضاء
- كثرة الصفيحات
- اضطرابات فرط تخثر الدم :متلازمة تروسو) التهاب الوريد الخثري السطحي المهاجر ,(الخثار الوريدي العميق والانصمام الخثاري ,تخثر الدم المنتشر داخل الأوعية ,اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري ,واعتلال الأوعية الدقيقة غير الخثاري.

الاعتلال العظمي الضخامي :(HPO) يُعرَّف بوجود تبقرط وتكاثر سمحاقي للعظام الأنبوبية مترافق بسرطان الرئة أو أمراض الرئة الأخرى .سريرياً، يتميز HPO باعتلال مفصلي متناظر مؤلم يشمل عادةً الكاحلين ,الركبتين ,المعصمين ,والمرفقين .قد تتأثر أيضاً عظام الأمشاط ،الأسناع، والسلاميات .يُظهر التصوير الشعاعي للعظام الطويلة) أي، الظنبوب والشظية (ارتكاساً سمحاقياً .قد تختفي أعراض HPO بعد استئصال الورم .بالنسبة للمرضى غير القادرين على الجراحة، فإن العلاج المعتاد هو بمضادات الالتهاب غير الستيرويدية أو بيسفوسفونات.[23]

. تشخيص سرطان الرئة

يجب أن يخضع أيُّ مريضٍ مشتبهٍ بإصابته بسرطان الرئة لتقييمٍ سريريٍّ ,مخبري ,شعاعيٍّ يشملُ إجراء طبقي محوري للصدر مع الحقن الوريدي لمادةٍ ظليليةٍ ,وتقييمٍ نسيجيّ.

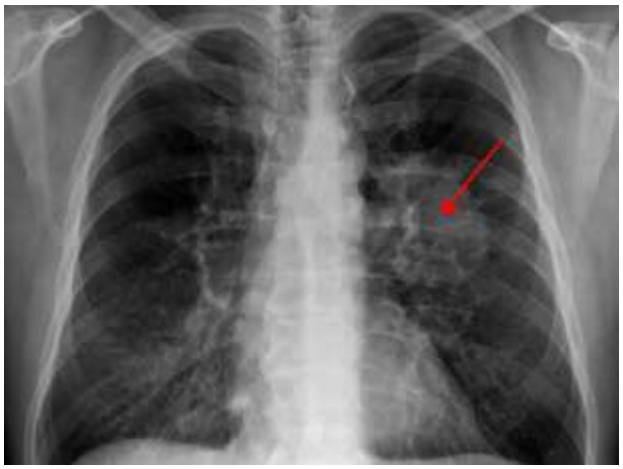
بالاعتماد على التقييم المبدئي ,فإنّ معظم المرضى قد يحتاجون مزيداً من الصور الشعاعية كالمسح بالـ scan-PETلكامل الجسم ,ومضان عظام ,طبقي محوري ماسح لكل الجسم أو طبقي محوري للدماغ فقط.

إن الهدف الرئيسي من القصة المرضية ,الفحص السريري ,التقييم المخبري ,والتصوير الشعاعي هو تحديدُ الآفة الهدفية لأخذ العينات النسيجية منها .إنّ أخذ العينات النسيجية هو أمرٌ ضروريٌّ لأن المعلومات النسيجية مطلوبةٌ لتأكيد التشخيص وتحديد المرحلة.

. التقييم الشعاعي

صورة الصدر الشعاعية البسيطة:(CXR)

هي أوّلُ فحصٍ شعاعيّ يتمُّ طلبه عند المريض المشتبه بالخباثة .تقترحُ الموجودات المرضية على CXR وجودَ سرطان رئة) الشكل ,(2 ولكنها لا تُساعد في تحديد النوع النسيجي .عندما يكونُ الورم واضحاً بشكلٍ تامٍّ ومقاساً على ,CXR فإنه أحياناً يمكن الاعتماد على الصورة البسيطة لتقييم الاستجابة على العلاج .من الموجودات المرضية التي يمكن مشاهدتها :عقدة رئوية ,كتلة) الشكل ,(2 ارتشاح ,زيادة في عرض المنصف , انخماص ,كبر في حجم السرة ,وانصباب جنب .أظهرت الدراسات المحكمة العشوائية (RCTs) أن الاعتماد على CXR كاختبار مسحٍ لسرطان الرئة لم يسهم في تقليل الوفيات السرطانية.[24]

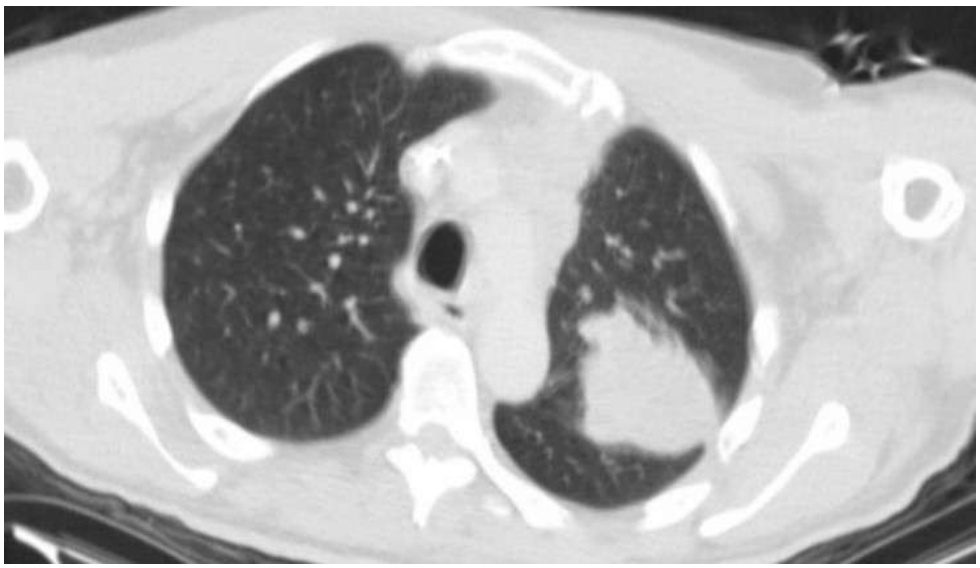


الشكل :(2) صورة بسيطة للصدر تُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة) السهم(

التصوير المقطعي المحوسب للصدر : (Chest CT)

يجب أن يُجري جميع المرضى المشتبهين بسرطان الرئة تصويراً بالطبقي المحوري مع حقن المادة الظليلة يشمل البطن ,الكبد ,والكظرين .إنّ التصوير بالطبقي المحوري) الشكل (3 ضروريّ من أجل تحديد مرحلة السرطان (staging) في نظام TNMلتحديد المرحلة حيث يُتيحُ هذا الإجراء ما يلي :

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



الشكل :(3) تصوير مقطعي محوري للصدر يُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة

يتطلّب معظم المرضى استقصاءاتٍ شعاعيةٍ إضافيةٍ ,كالمسح الكامل للجسم بالـ ,PET-scan طبقي محوري للدماغ ,تصوير بالرنين المغناطيسي ,(MRI) وومضان عظام.

ينبغي أن يتمّ تأكيد الآفات المشتبهة شعاعياً بأخذ خزعاتٍ منها ,[25] إلّا في الحالات التي تقدّم فيها الصور الشعاعية بمفردها دليلاً كافياً على أن الآفات المشتبهة تمثل نقائل من سرطان رئة بدئي .

- **التقييم المخبري**

يجب أن يخضع جميع المرضى المشتبهين بسرطان الرئة لتقييم مخبري يشمل إجراء التحاليل المخبرية المصلية التالية :تعداد عام وصيغة ,(CBC) شوارد ,كالسيوم وفوسفاتاز قلوية ,ألبومين ,ناقلات الأمين (ALT, AST),بيليروبين كلي ,ووظائف كلية .[26]

إن الغاية من التحاليل المخبرية هو تحديدُ الاضطرابات التي قد تشيرُ إلى مرضٍ شديدٍ موضعياً أو إلى وجود نقائل إلى أعضاءٍ مختلفةٍ .

- قد يكونُ الاضطراب في وظائف الكبد ناجماً عن نقائل كبدية ويدفع ذلك إلى مزيدٍ من الاستقصاءات كالتصوير بالطبقي المحوري للبطن مع حقن المادة الظليلية أو إجراء إيكو للبطن مع التركيز على الكبد .
- يمكن أن ينجم ارتفاع الكالسيوم عن نقائل من سرطان الرئة إلى العظام ,ويدفع ذلك إلى إجراء مسح عظمي بالومضان .وقد يكون ارتفاع الكالسيوم تظاهراً نظير ورمي لسرطان الرئة البدئي .
- كذلك قد يكون ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ناجماً عن نقائل كبدية أو عظمية .في حال وجود ارتفاع مرافق في ,gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) يجب أن يدفع ذلك إلى تحري وجود نقائل كبدية ,أما في حال عدم وجود ارتفاع في GGT فلا بدّ من استبعاد وجود نقائل عظمية بالمسح العظمي الومضاني .
- قد يحدث فقر الدم بسبب النقائل ويتطلب مزيداً من الاستقصاءات .

لم تُظهر الواسمات الورمية المصلية فائدةً سريريةً عند مرضى سرطان الرئة ولم يوصى بالاستخدام الروتيني لها .[27]

- **أخذ العينات(Sampling)**

لا يمكن تشخيص سرطان الرئة أو تحديدُ مرحلته بدقةٍ بالاعتماد على الطرق التشخيصية غير الغازية لوحدها . إنّ التشخيص النسيجي بالاعتماد على تقرير التشريح المرضي للعينات المأخوذة هو أمرٌ ضروريٌّ .

من الهام التأكيد على فكرة أنّ العينة النسيجية يجب أن تؤخذ من الموضع الذي يُعطي أكبر قدرٍ من المعلومات عن نوع الورم و مرحلته السريرية ,حيث أنَّ الخزعة من الورم البدئي تكون تشخيصيةً فقط ,في حين أنّ الخزعة من أماكنَ مشتبهةٍ بحدوث انتقال إليها كالعقد اللمفية أو الجنب تكون مشخصةً وقادرةً على تحديد المرحلة السريرية للورم .(staging)

العينات من الورم البدئي **:**[28] [29]

هنالك عدة طرقٍ لأخذ عيناتٍ للدراسة الباثولوجية) النسيجية والخلوية (للورم البدئي في الرئة وتشمل :

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

يعتمد اختيار طريقة أخذ العينة على موقع الورم) ذو توضع مركزي أو محيطي ,(أمان الطريقة ,توفرها , سهولتها ,خبرة الطبيب بإجرائها ,ودقتها التشخيصية .في المرضى ذوي الحالة العامة السيئة أو مع أمراضٍ مرافقةٍ لا تسمح بأخذ عيناتٍ نسيجيةٍ غازيةٍ قد يكون إجراء دراسة خلوية على القشع مفيداً خاصةً في الأورام المركزية .

في سرطان الرئة غير صغير الخلايا ,تملك عينات الدراسة الخلوية دوراً مماثلاً لعينات الدراسة النسيجية لتشخيص السرطان ,ولكنها إيجابية فقط في % 25-20 من مرضى سرطان الرئة المثبت) أي أنها تملك نوعيةً عاليةً وحساسيةً منخفضةً.[30] (

العينات من الأماكن المشتبهة بأنها نقائل :

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

• التقييم الأولي

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

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

تُعدُّ هذه المشعرات ضروريةً لتحديد العلاج المناسب للمريض .

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

إنّ تحديد مرحلة سرطان الرئة غير صغير الخلايا هو أمرٌ حيويٌّ لتحديد المعالجة المناسبة عند المريض القابل للاستئصال الجراحي وتجنّب الجراحة عند المريض بمرحلةٍ متقدمةٍ من السرطان ,[31]حيث يتمُّ استخدام نظام (TNM)الذي يعتمد على الورم ,إصابة العقد اللمفية ,والنقائل .

كذلك من المهمّ تحديدُ المرحلة عند مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا بالاعتماد على تصنيفه إلى محدودٍ)محصور في إحدى الرئتين (أو منتشرٍ) تتجاوز إصابته الرئة .[32] (يلعبُ هذا التصنيف دوراً هاماً في اتخاذ القرار العلاجي حيث يستفيد مرضى الشكل المحدود من العلاج الشعاعي بالإضافة إلى العلاج الكيماوي الجهازي .

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

. التصنيف النسيجي لسرطان الرئة

أصدرت منظّمة الصحة العالمية (WHO) عام [33] 2015 تحديثاً في تصنيف سرطان الرئة .يوضح الجدول (1)التصنيف الجديد للأورام الظهارية.

الجدول :(1) تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لسرطان الرئة[33] 2015
الأورام الظهارية

• السرطان الغدي : (adenocarcinoma)
  • عنبي(Acinar)
  • حليمي(papillary)
  • حرشفي(lepidic)
  • صلب(solid)
  • غرواني(colloid)
  • آفات غازية بشكل طفيف
  • آفات ما قبل غازية(pre-invasive)

• السرطان شائك الخلايا(Squamous cell carcinoma)
  • سرطن متقرن(Keratinizing)
  • سرطان غير متقرن(Non-keratinizing)
  • آفات ما قبل غازية) سرطان شائك الخلايا لابد(

• الأورام الصماوية العصبية : (Neuroendocrine tumors)
  • السرطان صغير الخلايا
  • الكارسينوئيد
  • سرطان صماوي عصبي كبير الخلايا
  • آفات ما قبل غازية

• السرطان كبير الخلايا(Large cell carcinoma)
• Adenosquamous carcinoma

• Sarcomatoid carcinomas
  • السرطان عديد الأشكال(pleomorphic)
  • سرطان الخلايا العرطلة(Giant cell carcinoma)

• الأورام من نمط الغدة اللعابية(Salivary gland-type tumors)
  • Mucoepidermoid carcinoma
  • Adenoid cystic carcinoma
  • Epithelial-myoepithelial carcinoma
  • Pleomorphic adenoma

• سرطانات أخرى غير مصنفة
• Papillomas
• Adenomas

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

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

يشكّل السرطان غير صغير الخلايا **(NSCLC)** حوالي 85% من جميع سرطانات الرئة .و أشيع أنماطه هو السرطان شائك الخلايا ,السرطان الغدي ,(adenocarcinoma) والسرطان كبير الخلايا .في حين أنّ سرطان الرئة صغير الخلايا يشكل % 15-10 من سرطانات الرئة.

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

يشكل حوالي 15% من جميع السرطانات القصبية.

سريرياً :يُبدي SCLC علاقةً قويةً مع التدخين ونادراً ما يحدث عند غير المدخنين .[34] يتظاهر عادةً في الطرق الهوائية المركزية ,غازياً الطبقة تحت المخاطية ,ويسدُّ بشكلٍ تدريجيٍّ اللمعة القصبية من خلال الانتشار الخارجي أو ضمن القصبي .أشيعُ تظاهرٍ لهُ هو على هيئة كتلةٍ سريةٍ كبيرةٍ مع ضخامة عقد لمفية منصفية . يمكن في بعض الأحيان أن يتظاهر على شكل عقدةٍ محيطيةٍ ,ولا يكون البزل بالإبرة الرفيعة (FNA) لهذه العقدة المحيطية دائماً مفيداً في التشخيص ,حيث أن الدراسة الخلوية قد لا تُميّزُ بشكلٍ كافٍ سرطان الرئة صغير الخلايا عن الكارسينوئيد النمطي أو غير النمطي أو عن الأورام الصماوية العصبية جيدة التمايز .وفي هذه الحالة ,يوصى بتقييم الإصابة المنصفية والاستئصال الجراحي.

كذلك ,يمكن أن يتظاهر السرطان صغير الخلايا بإحدى المتلازمات نظيرة الورمية ويعتبر ذلك علامةً إنذاريةً سيئةً .

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

نسيجياً :يوضع تشخيص SCLC بشكلٍ رئيسيٍّ بالاعتماد على الفحص بالمجهر الضوئي ,حيث يتميز بوجود خلايا خبيثة" زرقاء "صغيرة بحجم يماثل ضعفي حجم الخلايا اللمفاوية .تكون السيتوبلازما قليلة وتشمل المظاهر النووية كروماتين متناثر بدقةٍ من دون نوياتٍ واضحةٍ.[35]

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

- **سرطان الرئة شائك الخلايا(Squamous cell carcinoma)**

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

سريرياً :يرتبط هذا النمط النسيجي بقوةٍ بالتدخين ,وأكثر ما يُشاهَد عند الرجال .تاريخياً ,لطالما كانت غالبية حالات السرطان شائك الخلايا (80%- 60) مركزية التوضع حيث يمكن أن تُصاب القصبات الرئيسة , القصبات الفصية ,أو القصبات القطعية .حالياً ,تُشير الدراسات إلى ازدياد الآفات ذات التوضع المحيطي .[36] يترافقُ جزءٌ صغيرٌ من هذه الأورام مع الندبات أو كهوف التوسع القصبي .يمكن أن تُبدي السرطانات شائكة الخلايا المركزية والمحيطية نخراً مركزياً شديداً ينجم عنه تكهف ,حيث يُشاهَد التكهف في هذا النمط النسيجي أكثر من بقية الأنماط .هو النمط النسيجي الأكثر ترافقاً مع فرط كلس الدم .

الآفات جيدة التمايز تنمو بشكلٍ أبطأ وتكون أقلّ ميلاً لإعطاء نقائل خارج الصدر .بينما تكون السرطانات سيئة التمايز أكثر عنفاً ,وذات ميلٍ كبيرٍ لإعطاء نقائل خارج الصدر .ما تزال العلاقة بين التمايز والإنذار غير أكيدةٍ.

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

تحت المجهر الضوئي ,تَظهرُ خلايا ذات نوى كبيرة وغير منتظمة وكروماتين نووي خشن مع نويات كبيرة . تنتظم الخلايا على شكل صفائح ويعتبر وجود الجسور بين الخلايا مشخصاً.

- **السرطان الغدي[37] (Adenocarcinoma)**

هذا النمط النسيجي حالياً هو النمط الأكثر شيوعاً لسرطان الرئة في الولايات المتحدة ويُشكّلُ 35-40% من سرطانات الرئة .

سريرياً :هو النمط النسيجي الأكثر مشاهدةً عند النساء وكذلك عند غير المدخنين .يتظاهرُ هذا النمط من سرطان الرئة بمظاهر متعددةٍ .يكون عادةً ذا توضعٍ محيطيٍّ ضمن الرئة ,وفي بعض الأحيان على أماكن الندبات ,الجروح ,أو الالتهابات السابقة .يُعتبر هذا النمط من سرطان الرئة أسوأ إنذاراً من السرطان شائك الخلايا) في ذات المرحلة الورمية .(

نسيجياً :ينشأ السرطان الغدي من الغدد المخاطية القصبية ,وفيه تشكّلٌ للغدد وإنتاجٌ للموسين .(mucin) يمكن التعرف على إنتاج الموسين بالتلوين mucicarmine أو تلوين acid-Schiff الدوري.

يُقسّمُ تصنيف WHO السرطان الغدي إلى عدة أنماطٍ منها :

- عنبي(Acinar)
- حليمي(papillary)
- حرشفي(lepidic)
- صلب(solid)
- غرواني(colloid)

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

- **سرطان الرئة كبير الخلايا :(Large cell carcinoma)**

سريرياً :تُشكّلُ هذه المجموعة تقريباً 5% من سرطانات الرئة وهو أقلُّ أنماط السرطان غير صغير الخلايا شيوعاً .يتظاهرُ بشكلٍ نموذجيٍّ ككتلةٍ محيطيةٍ كبيرةٍ على صور الصدر .

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

تمّ حالياً تصنيفُ العديد من اللأورام التي صُنّفت سابقاً على أنها سرطان رئة كبير الخلايا بأنها سرطان غدي سيء التمايز أو سرطان شائك الخلايا بعد تطوّر تقنيات التلوين المناعي النسيجي ,المجهر الالكتروني , والأضداد وحيدة النسيلة.

السرطان الغدي الصماوي كبير الخلايا (Large cell neuroendocrine carcinoma) هو أحد أشكال السرطان كبير الخلايا ويملك مظاهر صماوية عصبية ,أصبح حالياً يصنّفُ ضمن فئة الأورام الصماوية العصبية ويحملُ إنذاراً أسوأ من السرطان كبير الخلايا.

. تحديد المرحلة(Staging)

يتمُّ تصنيف مرحلة سرطان الرئة غير صغير الخلايا وفقاً لنظام تصنيف تحديد المرحلة TNM الإصدار الثامن [38]الموضح في الجدول .(2)

الجدول :(2) النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة[38]	
T: الورم البدئي	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدئي أو الورم مثبت بوجود خلايا خبيثة في القشع أو الغسالة القصبية ولكنه غير مشاهد تصويرياً أو بالتنظير القصبي
T0	لا دليل على وجود ورم بدئي
Tis	سرطان لابد) في الموضع(
T1	القطر الأعظمي للورم3 ≤ سم محاط بنسيج رئوي أو جنب حشوية دون دليل تنظيري على غزو أكثر من القصبات الفصية) أي ليس في القصبات الرئيسية.(
T1a(mi)	سرطان غدي غازٍ بالحد الأدنى
T1a	القطر الأعظمي للورم 1 ≤ سم
T1b	القطر الأعظمي للورم1 < سم و لكن 2 ≤ سم
T1c	القطر الأعظمي للورم2 < سم و لكن 3 ≤ سم
T2	القطر الأعظمي للورم3 < سم ولكنه 5 ≤ سم أو أن الورم يملك أحد الخصائص التالية : • إصابة القصبة الرئيسية بغض النظر عن البعد عن المهماز الرئيسي ولكن دون إصابة المهماز • غزو للجنب الحشوية • الترافق مع انخماص أو ذات رئة بعد انسدادية تمتد إلى منطقة السرة ,يشمل كامل الرئة أو جزء منها
T2a	القطر الأعظمي للورم3 < سم و لكن 4 ≤ سم
T2b	القطر الأعظمي للورم4 < سم و لكن 5 ≤ سم
T3	القطر الأعظمي للورم5 < سم ولكنه 7 ≤ سم أو الورم الذي يترافق مع عقدة) أو عقيدات (ورمية في نفس الفص الذي يتواجد فيه الورم البدئي ,أو الورم الذي يغزو بشكلٍ مباشرٍ أياً من البنى التالية :جدار الصدر) بما في ذلك الجنب الجدارية وأورام الثلم العلوي ,(العصب الحجابي ,التامور الجداري .
T4	القطر الأعظمي للورم7 < سم أو الورم الذي يترافق مع عقدة) أو عقيدات (ورمية في فص مختلف عن الفص الذي يتواجد فيه الورم البدئي لكن بنفس الجهة ,أو الورم الذي يغزو بشكلٍ مباشرٍ أياً من البنى التالية :الحجاب الحاجز ,المنصف ,القلب ,الأوعية الكبيرة ,الرغامى ,العصب الحنجري الراجع , المري ,جسم الفقرات ,المهماز.
N: إصابة العقد اللمفية الناحية	
Nx	لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية
N0	لا يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية

N1	نقائل إلى العقد اللمفية حول القصبية و/أو السرية بنفس الجهة والعقد اللمفية ضمن الرئوية ويشمل ذلك الغزو المباشر.
N2	نقائل إلى العقد اللمفية المنصفية بنفس جهة الورم البدئي و/أو العقد تحت المهماز
N3	نقائل إلى العقد اللمفية المنصفية أو السرية في الجهة المقابلة ,العقد اللمفية الرقبية أو فوق الترقوة بنفس الجهة أو بالجهة المقابلة
M:النقائل البعيدة	
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة
M1a	عقدة رئوية منفصلة في فص بالجهة المقابلة ,الورم مع عقدة جنبية أو تامورية ,انصباب جنب أو تامور خبيث
M1b	نقيلة خارج صدرية مفردة
M1c	نقائل خارج صدرية متعددة في عضو أو أكثر من الجسم

بعد أن يتمّ تحديد حالة الورم البدئي من حيث حجمه وموقعه ,حالة العقد اللمفية المصابة ,ووجود نقائل ورمية , يصبح بالإمكان تحديد مرحلة سرطان الرئة .حيث بالنسبة للسرطان غير صغير الخلايا هنالك عدة مراحل كما هو موضح في الجدول .(3)

الجدول :(3) مراحل سرطان الرئة وفقاً لتصنيف " TNM النسخة الثامنة[38] **"**

المرحلة(Stage)	T	N	M
السرطان الخفي	Tx	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1a(mi) T1a	N0 N0	M0 M0
Stage IA2	T1b	N0	M0
Stage IA3	T1c	N0	M0
Stage IB	T2a	N0	M0
Stage IIA	T2b	N0	M0
Stage IIB	T1a–c T2a T2b T3	N1 N1 N1 N0	M0 M0 M0 M0
Stage IIIA	T1a–c T2a–b T3 T4 T4	N2 N2 N1 N0 N1	M0 M0 M0 M0 M0

M0 M0 M0 M0	N3 N3 N2 N2	T1a–c T2a–b T3 T4	Stage IIIB
M0 M0	N3 N3	T3 T4	Stage IIIC
M1a M1b	Any N Any N	Any T Any T	Stage IVA
M1c	Any N	Any T	Stage IVB

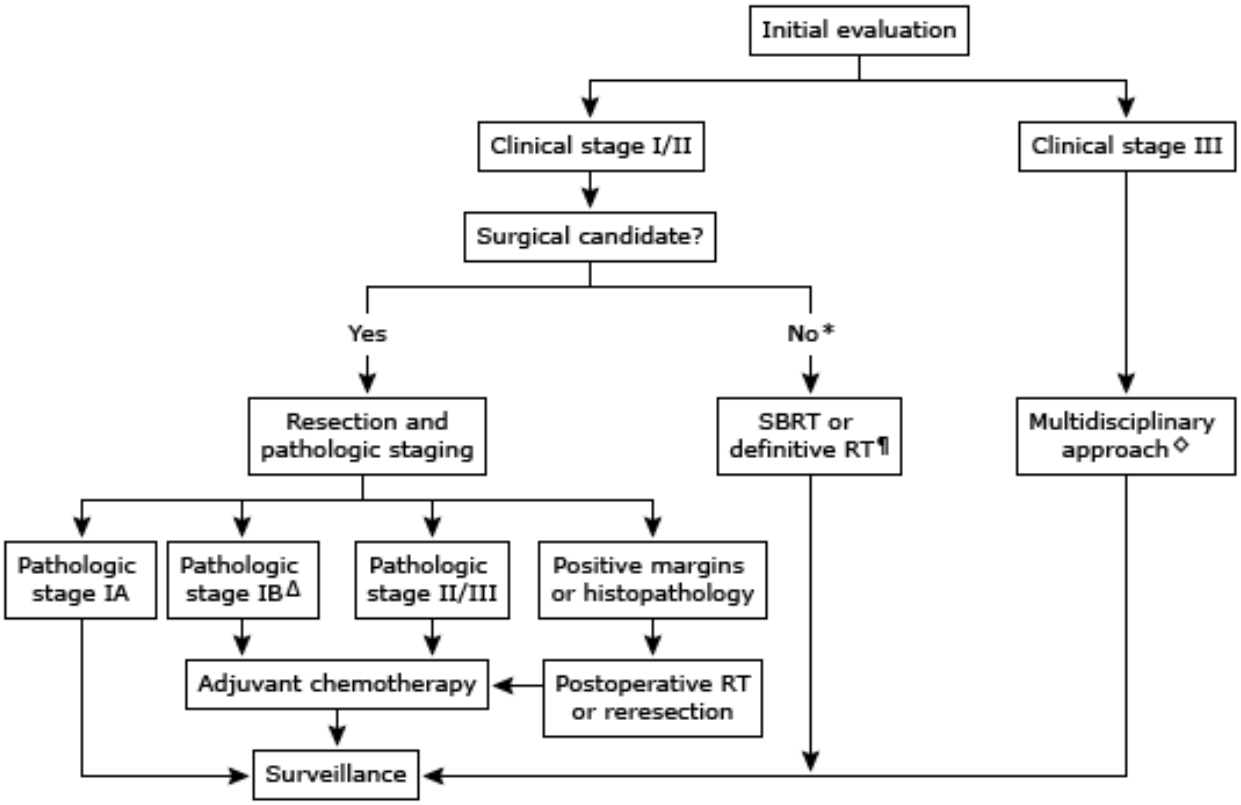
أمّا سرطان الرئة صغير الخلايا ,فيصنّف عادةً وفقاً لـ Veterans Administration Lung Study Group[39] إلى **النمط المحدود** ويكون فيه الورم محصوراً بنصف صدر وحيد ,أو **النمط المنتشر** حيث يوجد انتقال لخارج نصف الصدر المصاب.

. المعالجة

. علاج سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC)

يوفّرُ الاستئصال الجراحي أفضلَ فرصةٍ للبقيا طويلة الأمد في مرضى NSCLC القابل للاستئصال) الشكل .(4 تتضمّن معايير الملاءمة للاستئصال الجراحي للمرضى المرشحين تحديد المرحلة قبل الجراحة ,وتقييم حالة المريض الأدائية مع الأمراض المرافقة والوظيفة الرئوية للسماح بالتنبؤ بالوظيفة ما بعد الجراحة.

قد يكون المريض المصاب بسرطان رئة" قابلاً للاستئصال "بحكم وجود NSCLC قابل للإستئصال الجراحي، ولكن قد لا يكون المريض" قابلاً للجراحة "بسبب سوء وظائف الرئة أو الأمراض المرافقة .قد يوفرُ التقدّم في التقنية الجراحية، دور الاستئصال المحدود، والرعاية ما بعد الجراحية الفرصة للاستئصال الجراحي للمرضى الذين ربما لم يتم اعتبارهم في السابق مرشحين للعلاج العنيف .



الشكل :(4) خوارزمية العلاج لـ NSCLC القابل للاستئصال الجراحي

يجب معالجة مرضى NSCLC (stage I) أو (stage II) باستئصال جراحي تام كلما أمكن ذلك .يُحسّنُ العلاج الكيميائي المساعد بعد الجراحة البقيا في مرضى (stage II) وقد يكون له دور في مرضى.[40] (stage IB)

قد يكون مرضى NSCLC (stage I) أو (stage II) غير المرشحين للاستئصال الجراحي أو الذين يرفضون الجراحة مرشحين للعلاج الموضعي غير الجراحي .يمكن تطبيق العلاج الشعاعي بواسطة تقنيات التوضيع التجسيمي (stereotactic) أو الطرق التقليدية .يُعتبر الاستئصال بالترددات الراديوية والاستئصال بالتبريد بدائلاً للعلاج الشعاعي .قد يكون العلاج الضوئي الحركي (Photodynamic) مفيداً أيضاً كطريقة علاجٍ أوليةٍ في مرضى مختارين بعناية يعانون من آفات سطحية في الطرق الهوائية.[40]

بالنسبة لمرضى (stage III) المثبت باثولجياً قبل العلاج النهائي، يُفضَّل اتباع نهج مشترك باستخدام العلاج الكيميائي الشعاعي المتزامن .إنّ دور الجراحة بعد العلاج الكيميائي الشعاعي هو مجالٌ لمزيدٍ من الدراسات . قد تحتفظ الجراحة أيضاً بدور للمرضى الذين تم اختيارهم بعناية والذين يعانون من آفات T3 أو T4 وعقد لمفاوية منصفية سلبية .[40]

في مرضى (stage I) أو (stage II) سريرياً ,والذين تم توثيق إصابة العقد اللمفاوية المنصفية Stage IIIA) باثولوجياً (في التقييم النسيجي لعينة الاستئصال الجراحي، فقد ثبت أنّ العلاج الكيميائي المساعد يحسّن البقيا [40].

يتم علاج مرضى (stage IV) بشكل عام بالعلاج الجهازي أو المقاربة التلطيفية القائمة على الأعراض .في المرضى المختارين بشكلٍ مناسبٍ، قد يطيل العلاج الكيميائي و/أو العلاج الجزيئي الموجه و/أو العلاج المناعي البقيا دون التضحية بنوعية الحياة .يجب أن يسترشد العلاج في هذه الحالة بحالة الطفرة للورم كلما أمكن ذلك .قد يكون العلاج الشعاعي والجراحة مفيدًا أيضًا في تخفيف الأعراض لدى بعض المرضى.[40]

قد يستفيد مرضى (stage IV) مع نقائل معزولة) مثل الدماغ والكظر (من استئصال النقيلة وكذلك العلاج المكثّف للورم البدئي .[41]

قد تكون التدابير الملطفة الموضعية مفيدة في المرضى مع مرض رئوي خارج السيطرة .[42] يمكن تخفيف الزلة التنفسية الناجمة عن الإصابة الكبيرة للطرق الهوائية المركزية عن طريق إزالة الورم بالمنظار القصبي الصلب أو المرن باستخدام الليزر للتخثر أو العلاج بالتبريد .قد تكون الدعامات (Stents) ضروريةً للحفاظ على سالكية الطريق الهوائي والسماح بإشعاع الحزمة الخارجية .يمكن تطبيق المعالجة الكثبية (Brachytherapy) موضعياً عن طريق وضع قسطرة موجهة بواسطة تنظير القصبات، وقد تكون مفيدة في حالة المرض الناكس او المعنّد في الطرق الهوائية .عادة ما يتم اتباع هذا النهج بعد إشعاع الحزمة الخارجية الأقصى .

- **علاج سرطان الرئة صغير الخلايا[40] (SCLC)**

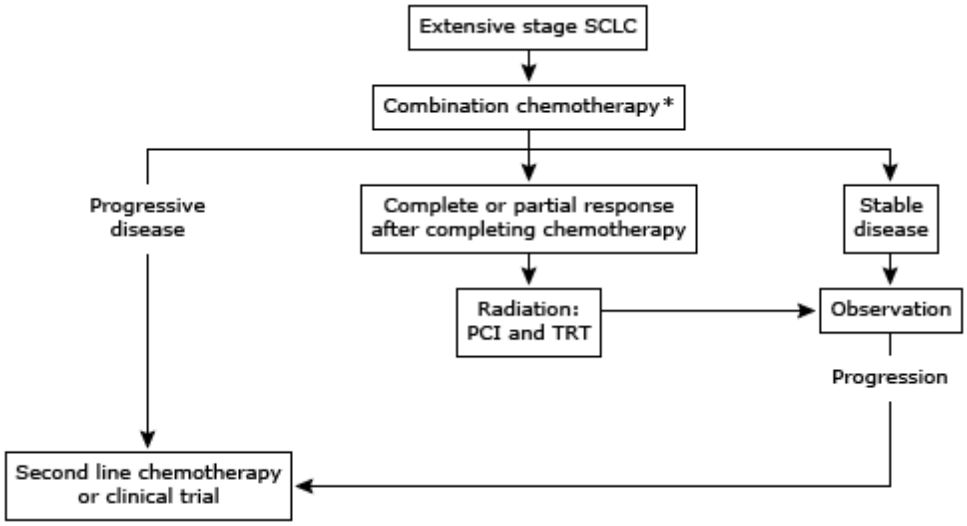
إنّ SCLC هو مرضٌ منتشرٌ في معظم المرضى عند التظاهر وهو مستجيبٌ للغاية للعلاج الكيميائي .وبالتالي فإنّ العلاج الكيميائي الشامل هو جزءٌ لا يتجزّأ من العلاج الأوّلي.

يتمُّ علاج مرضى السرطان المحدود (limited stage) بشكل أساسي بمزيجٍ من العلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي، حيث ثبت أنّ إضافة العلاج الشعاعي تطيل البقيا مقارنة بالعلاج الكيميائي وحده .

- لا يتمُّ استخدام الجراحة إلا في حالة المريض الذي يعاني من عقدة رئوية مفردة دون وجود نقائل بعيدة أو إصابة العقد اللمفاوية الناحية) نادر جداً .(

- يقلّلً التشعيع الوقائي للقحف من حدوث النقائل الدماغية ويطيل البقيا لدى مرضى السرطان المحدود الذين يستجيبون للعلاج الأولي .

بالنسبة لمرضى السرطان المنتشر(extensive stage) ، يُستخدم العلاج الكيميائي وحده كعلاجٍ أوّليٍّ) الشكل .(5قد يكون العلاج الشعاعي، بما في ذلك كلّ من تشعيع القحف الوقائي والعلاج الشعاعي الصدري، مفيداً في المرضى الذين يُبدون استجابةً كاملةً أو جزئيةً للعلاج الكيميائي الأولي .



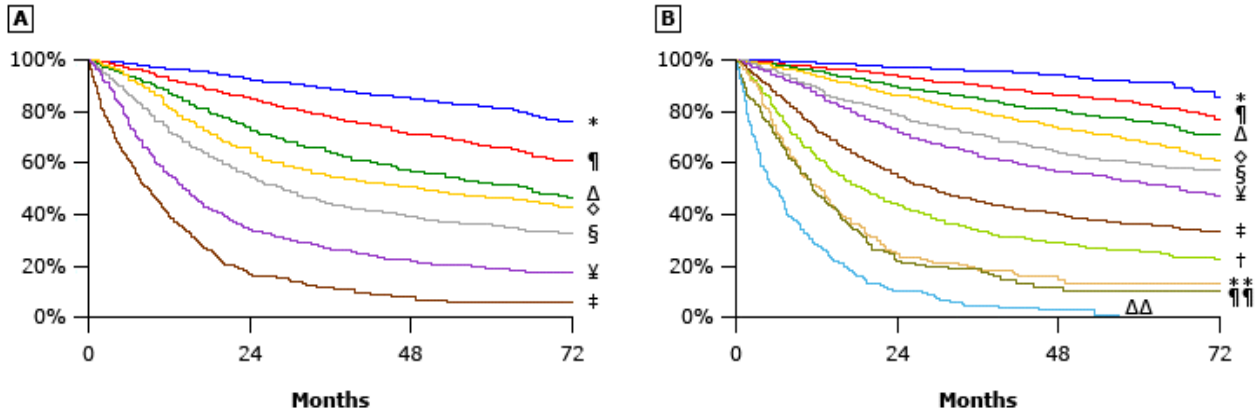
الشكل :(5) خوارزمية العلاج لـ SCLC المنتشر(extensive stage)

- **الإنذار**

- **إنذار سرطان الرئة غير صغير الخلايا(NSCLC)**

- **مرحلة المرض :(Stage)**

إنّ مرحلة TNM عند التظاهر لمرضى NSCLC هي العامل ذو التأثير الأكبر على الإنذار .ينخفض معدّل البقيا تدريجياً مع المرض الأكثر تقدّماً، وفقاً لكلّ من أنظمة تحديد المرحلة السابقة والنسخة الثامنة) [38] الشكل 6).



7th edition	Events / N	MST	24 month	60 month
* IA	1119 / 6303	NR	93%	82%
¶ IB	768 / 2492	NR	85%	66%
Δ IIA	424 / 1008	66.0	74%	52%
◇ IIB	382 / 824	49.0	64%	47%
§ IIIA	2139 / 3344	29.0	55%	36%
¥ IIIB	2101 / 2624	14.1	34%	19%
‡ IV	664 / 882	8.8	17%	6%

8th edition	Events / N	MST	24 month	60 month
* IA1	68 / 781	NR	97%	92%
¶ IA2	505 / 3105	NR	94%	83%
Δ IA3	546 / 2417	NR	90%	77%
◇ IB	560 / 1928	NR	87%	68%
§ IIA	215 / 585	NR	79%	60%
¥ IIB	605 / 1453	66.0	72%	53%
‡ IIIA	2052 / 3200	29.3	55%	36%
† IIIB	1551 / 2140	19.0	44%	26%
** IIIC	831 / 986	12.6	24%	13%
¶¶ IVA	336 / 484	11.5	23%	10%
ΔΔ IVB	328 / 398	6.0	10%	0%

الشكل :(6) البقيا الكلية حسب المرحلة السريرية وفقاً لتصنيف TNM النسخة السابعة (A) والنسخة الثامنة (B) باستخدام قاعدة البيانات الكاملة المتاحة للنسخة الثامنة [38]

- **المشعرات السريرية :**

يمكن للعوامل السريرية الأخرى الموجودة في وقت التشخيص أن تتنبّأ بالبقيا بشكلٍ مستقلٍّ عن مرحلة المرض .تمّ تحديد معظم هذه العوامل في الدراسات التي شملت في المقام الأول مرضى NSCLC المتقدّم أو غير القابل للجراحة :

- حالة الأداء الوظيفي :يترافق سوء الأداء الوظيفي وفقدان الوزن بقصر البقيا .[43] كما أن لانخفاض الشهية، وهو نذيرٌ لفقدان الوزن، آثارٌ سلبية على الإنذار.[44]
- العرق :لا يبدو أنّ العرق الأمريكي من أصل أفريقي هو مؤشرٌ مستقلٌّ لسوء البقيا .على الرغم من أنّ بعض الدراسات أشارت إلى أنّ توقعات سير المرض لدى الأمريكيين من أصل أفريقي أسوأ حتى بعد تعديل المرحلة والعلاج، أشار تحليل متعدد المتغيرات إلى أنّ الحالة الأدائية وفقدان الوزن هي المسؤولة عن هذه النتائج .[45]

- **التشريح المرضي النسيجي :**

أعطت الدراسات التي أجريت على مرضى NSCLC نتائج متضاربة حول ما إذا كان التمييز بين السرطان الغدي والسرطان شائك الخلايا يؤثّر على الإنذار .[47] [46] تشملُ العوامل الباثولوجية الأخرى التي تم ربطها بالإنذار في بعض الدراسات درجة التمايز[48] ، الغزو اللمفاوي[49] ، نقائل العقد اللمفاوية الخفية[50] ، والارتشاح اللمفاوي الورمي الشديد .[51]

يمكن أن يختلف كل نمط نسيجي في درجة تمايزه .إنّ تأثير تمايز الورم على NSCLC القابل للإستئصال غيرُ مؤكّدٍ .تشيرُ بعض الدراسات إلى أنّ الأورام ضعيفة التمايز تملكُ إنذاراً أسوأ من الأورام المتمايزة بشكل أفضل .[48] ومع ذلك، فإن هذه النتيجة لم تكن عامةً .

يحملُ غزو الأوعية اللمفاوية تأثيراً سلبياً على الإنذار .[49] في إحدى الدراسات التي أجريت على 244 مريض خضعوا لاستئصال(NSCLC (Stage I ، كان معدّل البقيا الخالية من المرض لـ 5 سنوات أعلى لدى المرضى بدون غزو الأوعية اللمفاوية 74) مقابل .[52] (54%

يمكن كشف نقائل العقد اللمفاوية الخفية بالتلوين الكيميائي النسيجي المناعي، وقد ربطت إحدى الدراسات الكبيرة وجود مثل هذه النقائل المجهرية مع نتائج أسوأ على المدى الطويل في مرضى .[50] (Stage I) كما تمّ استخدام تفاعل البوليميراز المتسلسل العكسي (RT-PCR) للكشف عن علامات الورم في العقد اللمفاوية لدى مرضى .[53] NSCLC ومع ذلك، فإن مثل هذه الدراسات محدودة بسبب نقص التوحيد المختبري وقابلية الاستنساخ.

في دراسة شملت ما يقرب من 1000 مريض NSCLC مستأصل جراحياً وتلقوا علاج كيميائي مساعد قائم على البلاتين، لوحظ ارتشاح لمفاوي شديد في 6% من الأورام وترافق بتحسن البقيا الكلية والبقيا الخالية من المرض بمتوسط متابعة لمدة ست سنوات.[51]

- **الخصائص الجزيئية**

حيث أنّ هناك علاجات جديدة موجَّهة لنوعين من سرطان الرئة غير صغير الخلايا يؤديان لتحسين الإنذار عند هؤلاء المرضى وهي :

- قد توجد عند بعض مرضى سرطان الرئة الغدي غير المدخنين طفرة بمستقبلات عامل النمو الجلدي (EGFR)، يستجيب هؤلاء المرضى عادةً لمثبطات EGFR تيروزين كيناز مثل (erlotinib, gefitinib, afatinib)، ممّا يجعل إنذار هؤلاء المرضى أفضل من إنذار مرضى السرطان الغدي الذين ليس لديهم هذه الطفرة [54].
- قد يوجد عند بعض مرضى سرطان الرئة غير المدخنين أو المدخنين سابقاً وغير المسنين التحام بين مورثتين EML4 – ALK. يستجيبُ هؤلاء المرضى على العلاج بمثبطات ALK مثل crizotinib.

- **التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني، بمفرده أو مدمجاً مع التصوير المقطعي المحوسب**

يُعدُّ PET و PET-CTمفيداً في تحديد المرحلة الأوّلي لتوضيح مواقع الإصابة الورمية .ثبت أنَّ PET-CT المتكامل يُحسّن تحديد المرحلة أكثر من المسح بـ PET وحده .[55]

يمكن قياس النشاط الاستقلابي للورم باستخدام قيمة القبط المعيارية (SUV) لتقييم قبط الورم للفلورودوكسي غلوكوز . (FDG)وجد تحليل تلوي استناداً إلى 21 دراسة بأثر رجعي شملت 2637 مريض NSCLC بمراحل من الأولى إلى الرابعة، أنّ SUV العالية ترافق بسوء الإنذار .[56] كما وجد تحليل تلوي آخر اقتصر على مرضى NSCLC (Stage I) أنّ انخفاض قبط FDG كان مترافقاً مع إنذارٍ أفضل .[57] قد يكونPET أو-(PET CT)مفيداً أيضاً في التنبؤ بالاستجابة للعلاج الكيميائي .

- **النكس بعد الاستئصال الكامل**

قد يتعرّض مرضى NSCLC الذين خضعوا لاستئصال جراحي تامّ لنكس و/أو انتقالات .تؤثّرُ عوامل متعددة على البقيا بعد نكس المرض .في دراسة شملت 1073 مريض NSCLC خضعوا لاستئصال جراحي تام ,تم تحديد النكس لدى 445 مريض .[58] (41%) كان متوسط وقت النكس بعد الجراحة 11.5 شهر، وكان متوسط البقيا بعد النكس 8.1 شهر .حدّد التحليل متعدد المتغيرات عدّة عوامل توقعت البقيا الأقصر بعد النكس .وشمل ذلك حالة الأداء الوظيفي الضعيفة، الفاصل الزمني الخالي من المرض لمدة عام واحد أو أقل، الاستخدام المسبق للعلاج الكيميائي المساعد أو العلاج الشعاعي المساعد، والنقائل البعيدة) على عكس النكس داخل الصدر وحده.)

- **إنذار سرطان الرئة صغير الخلايا(SCLC)**

إنّ أهمّ عامل إنذاري لدى مرضى SCLC هو امتداد المرض) المرحلة (عند التظاهر .بالنسبة لمرضى السرطان المحدود(limited stage) ، يتراوح متوسط البقيا من 15 إلى 20 شهر، ومعدل البقيا لـ 5 سنوات هو 10 إلى .% 13 على النقيض من ذلك، بالنسبة لمرضى السرطان المنتشر(extensive stage) ، فإن متوسط البقيا هو 8 إلى 13 شهر، ومعدل البقيا لـ 5 سنوات هو 1 إلى .% 2

تملكُ المشعرات السريرية أيضاً أهميةً إنذاريةً في مرضى .[59] SCLC يترافق سوء الأداء الوظيفي و /أو فقدان الوزن بقصر البقيا.

ثانياً – الدراسة العمليّة

خلفيّة البحث وأهميّته:

إنّ سرطان الرئة هو السرطان الأكثر تشخيصاً على مستوى العالم ,وتستمرُّ معدلات حدوثه بالازدياد .في عام 2018، تمّ تشخيص ما يقدر بنحو 2.1 مليون حالة جديدة من سرطان الرئة على مستوى العالم، وهو ما يمثل حوالي 11.6% من عبء السرطان العالمي .حدث ما يقدر بنحو 1.76 مليون حالة وفاة بسرطان الرئة في عام 2018 [3].
من بين جميع أنواع السرطان، فإنَّ سرطان الرئة لديه الآن أعلى معدّل وفيات في معظم البلدان، وتملكُ المناطق الصناعية مثل أمريكا الشمالية وأوروبا أعلى المعدلات.

في أوائل القرن العشرين ,كان سرطان الرئة كياناً نادراً ,ولكنّه أصبح أكثر انتشاراً منذ ذلك الحين .يأتي انتشار سرطان الرئة في المرتبة الثانية بعد سرطان البروستات لدى الرجال وسرطان الثدي لدى النساء .بحلول نهاية القرن العشرين، أصبح سرطان الرئة السبب الرئيسي للوفاة التي يُمكنُ الوقاية منها، ومؤخراً، تجاوز الأمراض القلبية كسببٍ رئيسيٍّ للوفيات المرتبطة بالتدخين.

على الرغم من نشر العديد من الدراسات المستندة إلى السكان حول وبائيات وإنذار سرطان الرئة حول العالم , فما زالت الدراسات في سوريا قليلةً حول هذا الموضوع ومقتصرةً على دراساتٍ وحيدة المركز .

كانت هذه الدراسة انطلاقاً من ضرورة التعرّف على إنذار سرطان الرئة في المرضى المشخصين والمعالجين في مستشفيات وزارة التعليم العالي في دمشق .

أهداف البحث :

الهدف الرئيسي :تحديد نسبة البقيا لمدة سنة عند مرضى سرطان الرئة المشخصين في مستشفيات وزارة التعليم العالي بدمشق ,ومقارنتها بالنسب العالمية.

الأهداف الثانوية :دراسة خصائص سرطان الرئة لمرضانا ومقارنتها بالدراسات العالمية من حيث:

- النوع النسيجي لسرطان الرئة

- انتشار التدخين بين مختلف أنواع سرطان الرئة
- انتشار سرطان الرئة وفقاً لجنس المرضى
- تحديد البقيا وفقاً للجنس ,التدخين ,النوع النسيجي للورم ,ومرحلة الورم

عينة البحث :

شملت الدراسة المرضى المشخص لهم سرطان رئة حديثاً في عيادة وشعبة أمراض الجهاز التنفسي في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق خلال الفترة ما بين شهري آب 2019 وآب.2020

معايير الإدخال في الدراسة:

- المرضى المشخص لهم سرطان رئة حديثاً مع تحديد النوع النسيجي ومرحلة الورم .
- المرضى الذين أتمّوا عاماً كاملاً من المتابعة .
- موافقة المريض.

معايير الاستبعاد من الدراسة :

- رفض المريض للدخول في الدراسة.
- وجود مرض مرافق قد يؤدي إلى الوفاة بغض النظر عن سرطان الرئة ,كقصور كلوي مزمن ,تشمع كبد ,قصور قلب ,حادث وعائي دماغي.
- مريض حدث لديه طارئ أدى للوفاة غير سرطان الرئة.

- المرضى الذين لم نتمكن من استكمال التواصل معهم خلال فترة الدراسة.

فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 196 مريض بتشخيص سرطان رئة

مواد وطرق البحث :

- **تصميم البحث** :دراسة حشدية استقبالية .(prospective cohort study)
- **مكان البحث** :عيادة وشعبة أمراض الجهاز التنفسي في مستشفيي الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق .
- **مدة البحث** :آب – 2019 آب.2020

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على درايةٍ تامةٍ بالإجراء ,وقد تمّ أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية) الشكل .(7

كان مصدر المعلومات في هذه الدراسة هو إضبارة المريض أثناء قبوله في المستشفى أو متابعته في العيادة الصدرية ,مراجعات المريض الدورية إلى المستشفى ,والتواصل الهاتفي خلال فترة المتابعة مع المريض أو ذويه .

تمّ جمع المعلومات وفقاً لاستمارة البحث) الشكل (8 لضبط معايير الإدخال والاستبعاد .

أثناء مراجعة المريض بأعراضٍ توحي بالخباثة فإنّه يخضع لتقييم سريري ,مخبري ,وشعاعي .حيث توثق في الإضبارة جميع المعلومات المتعلّقة بما يلي :

- العمر
- الجنس

- قصة التدخين
- المهنة والتعرّض البيئي
- السوابق المرضية ,الدوائية ,والجراحية
- السوابق العائلية
- التظاهر السريري للمريض
- نتائج الصور الشعاعية) الأشعة البسيطة أو التصوير المقطعي المحوسب(
- نتائج التحاليل المخبرية

عند الاشتباه بوجود آفةٍ رئويةٍ محتملةٍ للخباثة ,يخضع المرضى لإجراء تقييم نسيجي عبر أخذ خزعاتٍ من الآفة المشتبهة عن طريق التنظير القصبي ,الخزعة عبر جدار الصدر الموجّهة بالطبقي المحوري ,خزعة من الأماكن المشتبهة كنقائل) عقد لمفية ,عظم ,كبد ,(أو عبر خزعة الجنب في حال وجود انصباب جنب مرافق .

يتمُّ إرسال العينات النسيجية المأخوذة إلى قسم التشريح المرضي في كلٍّ من مستشفيي المواساة والأسد الجامعيين لإجراء الدراسة النسيجية .

تمّ تصنيف الخباثات الرئوية إلى الأنماط النسيجية وفقاً لتصنيف منظمة الصحّة العالمية (WHO) لعام 2015)الجدول .[33] (1

تمّ تحديد مرحلة الورم وفقاً لنظام TNM لتحديد المرحلة الإصدار الثامن) الجدول 2 والجدول .[38] (3

بعد تحديد النوع النسيجي لسرطان الرئة وتحديد المرحلة ,يتمّ اتخاذ القرار العلاجي.

تمّت متابعة كل مريض لمدّة عامٍ كاملٍ ,وتوثيق النتائج كبقاءٍ على قيد الحياة أو ووفاة ,وقمنا بحساب معدّل البقيا لمدّة عام لدى جميع أفراد الدراسة .

الطرق الإحصائية المتبعة :

أجري التحليل باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية) (SPSS النسخة IBM) (20 Corporation, Armonk, New York, USA)و كذلك برنامج . Excel 2010 تم اعتبار القيمة التنبؤية الأقل من (P value < 0.05) 0.05 هامّةً إحصائياً .

الإحصاء الوصفي:(Description Statistical)

- للمتغيرات الفئوية : قمنا بالاعتماد على التكرار ,النسب المئوية والأشكال البيانية Pie) chartو .(Bar chart)
- للمتغيرات المتواصلة :تم استخدام مقاييس النزعة المركزية) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري ,المجال.(

الإحصاء الاستدلالي : (Inferential Statistical)

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية بين الخصائص القاعدية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية : تم اختبار الفروق القاعدية في المتغيرات المرضية بين المجموعات باستخدام اختبار كاي مربع Chi – square) testو التعبير عنه ب "X^2 " للمتغيرات الفئوية .

تم استخدام طريقة Kaplan-Meier لحساب معدّل البقيا لمدّة عام (1-year survival)بفواصل ثقة (95% CI) 95% لدى جميع المرضى ,ثمّ لدى المرضى وفقاً لكلّ مما يلي :

- النوع النسيجي
- المرحلة الورمية(stage)
- الجنس
- التدخين

نعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث.

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي عن دراسة نسبة البقيا لمدة عام عند مرضى سرطان الرئة ,وندعوك للمشاركة في هذا البحث ولك مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك ,لكن قبل أن تتخذ قرارك نرجو منك أن تقرأ بعنايةٍ المعلومات التالية:

- في حال الموافقة على الاشتراك ,سيتم المتابعة من خلال الزيارات الدورية للعيادة الصدرية أو عبر الاتصال الهاتفي .
- سيتمّ الاطلاع على المعلومات من ملفك الطبي من قبل الباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.
- لن يتم نشر أية معلومات متعلقة بك ذات طابع شخصي.
- أخيراً يجب أن تعلم أن عدم موافقتك على الاشتراك في هذه الدراسة لن يؤثر على تدبير مرضك.
- في حال موافقتك على الاشتراك يرجى التوقيع أدنى هذه الورقة.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكان لدي الفرصة لأطرح الأسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذا أعلن موافقتي على الاشتراك في الدراسة .

اسم المشارك أو من ينوب عنه ..... :

توقيع المشارك أو من ينوب عنه..... :

اسم الباحث : د .سالي حسن

توقيع الباحث..... :

----------الشكل :(7) نموذج

الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

جامعة دمشق كليَّة الطب البشري قسم الأمراض الباطنة استمارة بحث علمي	

دراسة نسبة البقيا لمدّة عام عند مرضى سرطان الرئة

د .سالي حسن

الاسم :	العمر :	المهنة :
الجنس :	رقم الإضبارة :	رقم الهاتف:
التدخين:		
السوابق المرضية :		
نتيجة CT الصدر :		
النمط النسيجي لسرطان الرئة :		
المرحلة :(Stage)		
النتيجة بعد سنة من المابعة		
بقاء على قيد الحياة :	وفاة:	

الشكل :(8) نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

النتائج

• توزّع عينة البحث وفقاً لعمر المرضى

بلغ متوسّط عمر مرضى سرطان الرئة في البحث عند التشخيص 59.4 سنة بانحراف معياري قدرهُ 10.5 ومجالٍ تراوح ما بين 82 - 40 سنة .

شكّل المرضى في العقد السابع من العمر أكبر جزءٍ من المرضى ,يوضّح الجدول(4) توزّع مرضى سرطان الرئة وفقاً للفئات العمرية .

الجدول :(4) توزّع عينة البحث وفقاً للفئات العمرية للمرضى		
الفئة العمرية) سنة (	**العدد**	**النسبة المئوية**
40 – 49	26	13.3%
50 – 59	49	25%
60 – 69	71	36.2%
70 – 79	35	17.9%
≥ 80	15	7.6%

• توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المريض

يوضّح الجدول (5) توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

الجدول :(5) توزّع عينة البحث وفقاً لجنس المرضى		
الجنس	**العدد**	**النسبة المئوية**
ذكر	153	78%
أنثى	43	22%

. توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين

يوضّح الجدول (6) توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين.

الجدول :(6) توزّع عينة البحث وفقاً للتدخين		
حالة التدخين	**العدد**	**النسبة المئوية**
مدخن	170	86.8%
غير مدخن	26	13.2%

. توزّع حالة التدخين وفقاً لجنس مرضى سرطان الرئة

كان 138 من المرضى الذكور (90.2%) من المدخنين ,في حين شكّلت المدخنات 32) 74.4% مريضة (من المريضات الإناث .يوضّح الجدول (7) توزّع حالة التدخين وفقاً لجنس المريض .

الجدول :(7) توزّع حالة التدخين وفقاً لجنس المريض				
حالة التدخين	**الجنس**		**X^2- test**	**P-value**
	ذكر (153مريض)	**أنثى (43مريضة)**		
مدخن	138 (90.2%)	32 (74.4%)	7.262	0.007
غير مدخن	15 (9.8%)	11 (25.6%)		

كانت نسبة المدخنين لدى المرضى الذكور أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمريضات الإناث .

. توزّع عينة البحث وفقاً للنمط النسيجي لسرطان الرئة

كان النمط النسيجي لسرطان الرئة الأكثر شيوعاً لدى عينة البحث في دراستنا هو السرطان شائك الخلايا ,يليه السرطان الغدي ,السرطان صغير الخلايا ,ثمّ السرطان كبير الخلايا .كما هو موضّح في الجدول . (8)

الأنواع النسيجية الأخرى التي تمّ توثيقها هي :

الكارسينوما غير المصنفة 7) حالات) Adenosquamous carcinomas ,(حالتان ,(والكارسينوئيد)حالتان.(

الجدول :(8) توزّع عينة البحث وفقاً للنوع النسيجي لسرطان الرئة		
النوع النسيجي	**العدد**	**النسبة المئوية**
السرطان شائك الخلايا(Squamous cell carcinoma)	77	39.3%
السرطان الغدي(Adenocarcinoma)	72	36.7%
السرطان صغير الخلايا(Small cell carcinoma)	31	15.8%
السرطان كبير الخلايا(Large cell carcinoma)	5	2.6%
أنواع أخرى	11	5.6%

• توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لجنس المريض

يوضّح الجدول (9) توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لجنس المريض.

الجدول :(9) توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لجنس المريض				
النوع النسيجي	الجنس		X^2- test	P-value
	ذكر (153 مريض)	أنثى (43مريضة)		
السرطان شائك الخلايا	66 (43.1%)	11 (25.6%)	4.33	0.037
السرطان الغدي	54 (35.3%)	18 (41.9%)	0.623	0.429
السرطان صغير الخلايا	24 (15.7%)	7 (16.3%)	0.009	0.924
السرطان كبير الخلايا	3 (1.9%)	2 (4.6%)	0.977	0.322
أنواع أخرى	6 (3.9%)	5 (11.6%)	3.76	0.052

امتلك الذكور نسبةً أعلى من السرطان شائك الخلايا ,(p=0.037) في حين لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع بقية الأنماط النسيجية لسرطان الرئة بين الذكور والإناث .

• توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين

يوضّح الجدول (10) توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين.

الجدول :(10) توزّع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين				
النوع النسيجي	حالة التدخين		X^2- test	P-value
	مدخن (170مريض)	غير مدخن (26مريض)		
السرطان شائك الخلايا	73 (43%)	4 (15.4%)	7.17	0.007
السرطان الغدي	57 (33.5%)	15 (57.7%)	5.66	0.017

السرطان صغير الخلايا	28 (16.5%)	3 (11.5%)	0.412	0.520
السرطان كبير الخلايا	4 (2.3%)	1 (3.8%)	0.202	0.653
أنواع أخرى	8 (4.7%)	3 (11.5%)	1.987	0.158

إنّ السرطان شائك الخلايا أكثر انتشاراً لدى المدخين ,(P<0.05) والسرطان الغدي اكثر انتشاراً لدى غير المدخين ,(P<0.05) في حين لا يوجد علاقة بين بقية الأنماط النسيجية وحالة التدخين.

- **توزّع مرضى NSCLC وفقاً لمرحلة الورم**

يوضّح الجدول (11) توزّع مرضى NSCLC البالغ عددهم 154 مريض وفقاً لمرحلة الورم حسب تصنيف TNMالنسخة الثامنة .

الجدول :(11) توزّع مرضى NSCLC وفقاً لمرحلة الورم حسب تصنيف(TNM)

المرحلة(stage)	العدد	النسبة المئوية
Ia	1	0.6%
Ib	4	2.6%
IIa	6	3.9%
IIb	8	5.2%
IIIa	17	11%
IIIb	37	24%
IV	81	52.7%

• توزّع مرضى SCLC وفقاً لمرحلة الورم

يوضّح الجدول (12) توزّع مرضى SCLC البالغ عددهم 31 مريض وفقاً لمرحلة الورم.

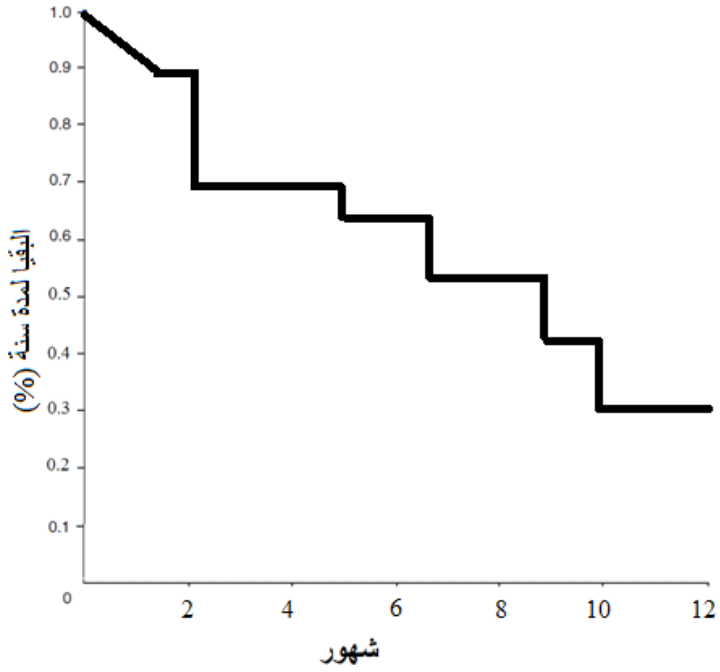
الجدول :(12) توزّع مرضى SCLC وفقاً لمرحلة الورم		
المرحلة	**العدد**	**النسبة المئوية**
محدود	5	16.1%
منتشر	26	83.9%

• معدّل البقيا لمدّة سنة لجميع مرضى سرطان الرئة

من بين مرضى سرطان الرئة البالغ عددهم 196 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 138 مريض (70.4%) أي أكمل 58 مريض (29.6%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة .وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

29.6% (فاصل ثقة(0.36 – 0.23 :95%

يوضّح الشكل (9) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لجميع مرضى سرطان الرئة في البحث.



الشكل :(9) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لجميع مرضى سرطان الرئة في البحث

. معدّل البقيا لمدّة سنة لمرضى سرطان الرئة حسب جنس المريض

من بين مرضى سرطان الرئة الذكور البالغ عددهم 153 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 107 مرضى .(69.9%) أي أكمل 46 مريض (30.1%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

(30.1%فاصل ثقة(95%: 0.23 – 0.38

من بين مريضات سرطان الرئة الإناث البالغ عددهنّ 43 مريضة في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 31 مريضة .(72.1%) أي أكملت 12 مريضة (27.9%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

(27.9%فاصل ثقة(95%: 0.16 – 0.44

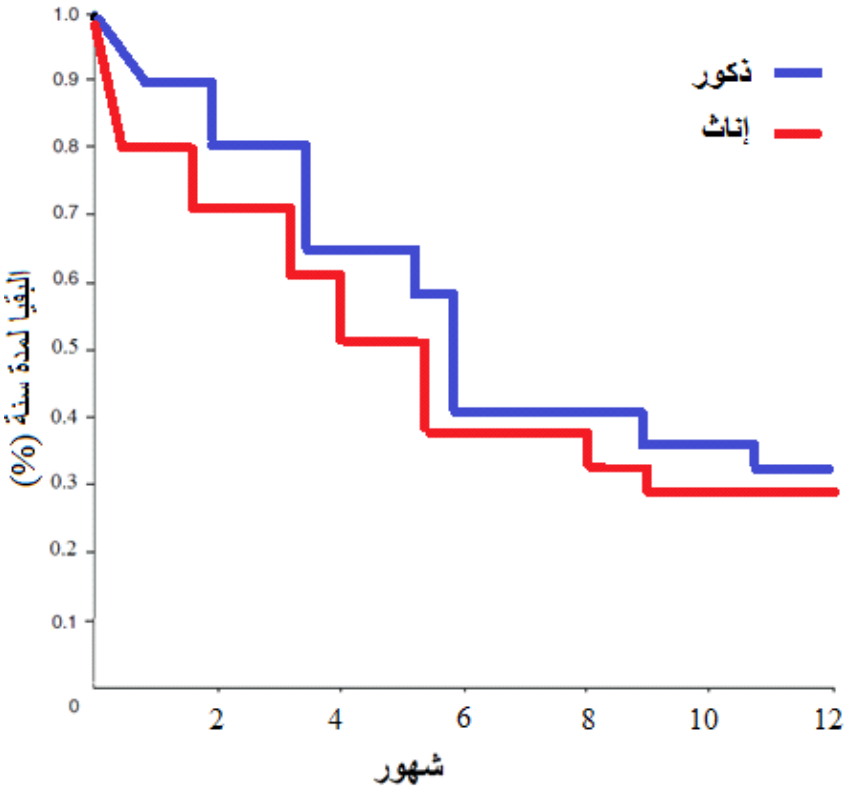
يوضّح الجدول (13) مقارنةً لمعدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) بين الذكور والإناث.

الجدول :(13) مقارنةً معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) بين الذكور والإناث				
النتائج بعد سنة من متابعة	جنس المريض		P (log-rank)	الأهمية الإحصائية
	ذكر (153 مريض)	أنثى (43 مريضة)		
وفاة	107	31	0.784	NS*
دون وفاة	46	12		
1-year survival	30.1%	27.9%		
95% CI	0.23 – 0.38	0.16 – 0.44		

*NS: إحصائياً هام غير

لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً في معدّل البقيا لسنة بين مرضى سرطان الرئة الذكور والإناث.

يوضّح الشكل (10) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier حسب جنس مرضى سرطان الرئة .



الشكل :(10) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى سرطان الرئة حسب الجنس

. معدّل البقيا لمدّة سنة لمرضى سرطان الرئة حسب النوع النسيجي

من بين مرضى سرطان الرئة شائك الخلايا البالغ عددهم 77 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 52 مريض .(67.5%) أي أكمل 25 مريض (32.5%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 32.5%فاصل ثقة(0.44 – 0.22 :95%

من بين مرضى سرطان الرئة الغدي البالغ عددهم 72 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 44 مريض .(61.1%) أي أكمل 28 مريض (38.9%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة .وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 38.9%فاصل ثقة(0.51 – 0.27 :95%

من بين مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا البالغ عددهم 31 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 27 مريض .(87.1%) أي أكمل 4 مرضى (12.9%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 12.9%فاصل ثقة(0.31 –0.04 :95%

من بين مرضى سرطان الرئة كبير الخلايا البالغ عددهم 5 مرضى في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 4 مرضى .(80%) أي أكمل مريض واحد (20%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة .وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 20%فاصل ثقة(0.7 – 0.01 :95%

يوضّح الجدول (14) مقارنةً لمعدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) حسب النوع النسيجي لسرطان الرئة.

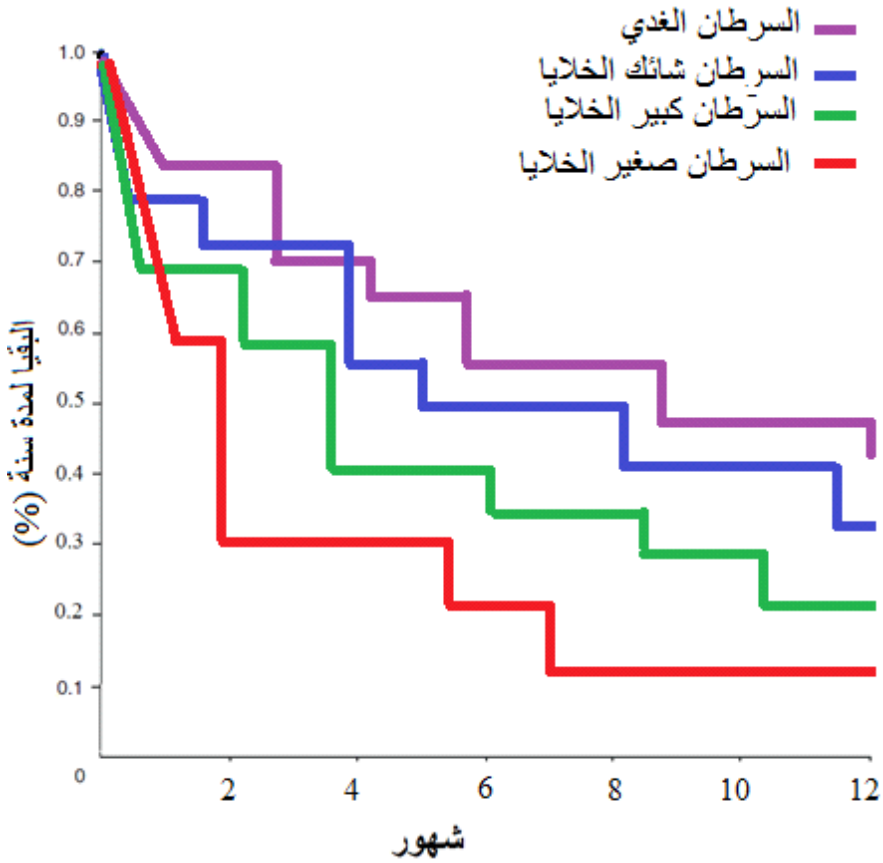
الجدول :(14) مقارنةً معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) حسب النوع النسيجي لسرطان الرئة

النوع النسيجي	وفاة	دون وفاة	1-year survival	95% CI	P (log-rank)	**الأهمية الإحصائية**
شائك الخلايا	52	25	32.5%	0.22 – 0.33	0.782	NS*
الغدي	44	28	38.9%	0.27 – 0.51	0.077	NS*
كبير الخلايا	4	1	20%	0.01 – 0.7	0.578	NS*
صغير الخلايا	27	4	12.9%	0.04 – 0.31	0.015	S*

إحصائياً هام : S * إحصائياً هام غير :NS*

امتلك مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا معدّل بقية لمدّة سنة أقل بفارق هام إحصائياً مقارنةً ببقية الأنواع النسيجية لسرطان الرئة.

يوضّح الشكل (11) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier حسب النوع النسيجي لسرطان الرئة.



الشكل :(11) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى سرطان الرئة حسب النوع النسيجي

. معدّل البقيا لمدّة سنة لمرضى سرطان الرئة حسب التدخين

من بين مرضى سرطان الرئة المدخنين البالغ عددهم 170 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 123 مريض .(72.3%) أي أكمل 47 مريض (27.7%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

27.7% (فاصل ثقة(0.35 – 0.21 :95%)

من بين مرضى سرطان الرئة غير المدخنين ا2لبالغ عددهم 26 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 15 مريض .(57.7%) أي أكمل 11 مريض (42.3%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

42.3% (فاصل ثقة(0.63 – 0.24 :95%)

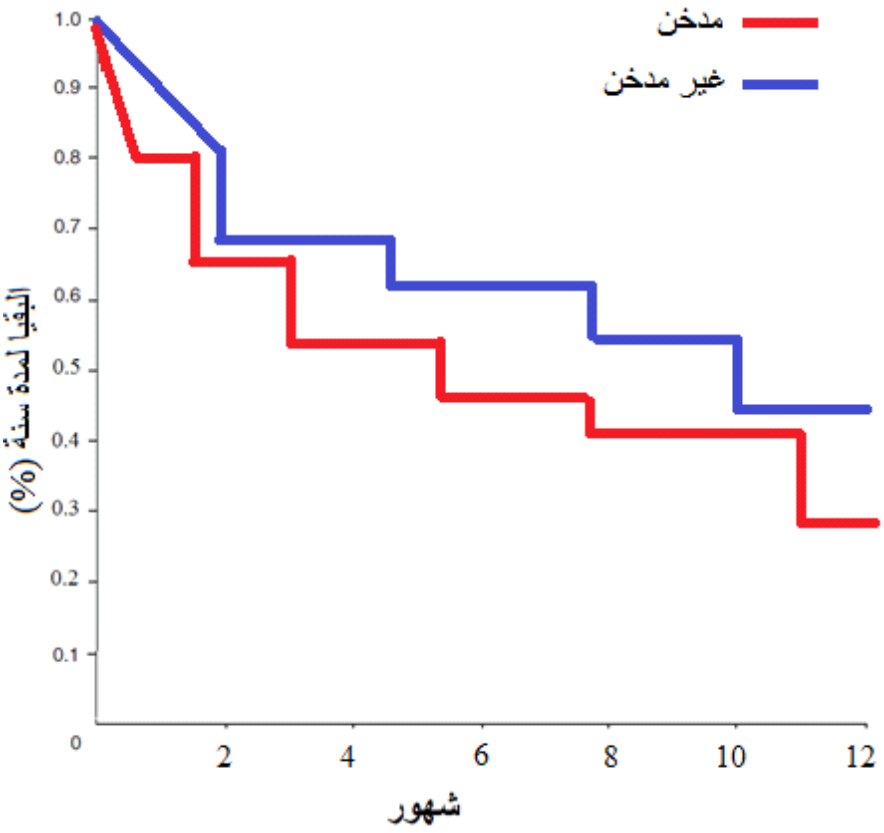
يوضّح الجدول (15) مقارنةً لمعدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) بين المدخنين و غير المدخنين.

الجدول :(15) مقارنة معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) حسب التدخين				
النتائج بعد سنة من متابعة	حالة التدخين		P (log-rank)	الأهمية الإحصائية
	مدخن (170 مريض)	غير مدخن (26 مريضة)		
وفاة	123	15	0.127	NS*
دون وفاة	47	11		
1-year survival	27.7%	42.3%		
95% CI	0.21 – 0.35	0.24 – 0.63		

*NS: إحصائياً هام غير

بالرغم من أنّ معدّل البقيا لمدّة سنة عند غير المدخنين أكبر بالمقارنة مع المدخنين إلّا أنّ الفرق لم يكن هاماً من الناحية الإحصائية .

يوضّح الشكل (12) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier حسب حالة التدخين.



الشكل :(12) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى سرطان الرئة حسب التدخين

. معدّل البقيا لمدّة سنة لمرضى NSCLC حسب المرحلة

من بين مرضى ((NSCLC stage I البالغ عددهم 5 مرضى في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى مريض واحد .(20%) أي أكمل 4 مرضى (80%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة .وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 80%فاصل ثقة(0.98 – 0.3 :95%

من بين مرضى ((NSCLC stage II البالغ عددهم 14 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 4 مرضى .(28.6%) أي أكمل 10 مرضى (71.4%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة .وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 71.4%فاصل ثقة(0.9 – 0.42 :95%

من بين مرضى ((NSCLC stage III البالغ عددهم 54 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 33 مريض .(61.1%) أي أكمل 21 مريض (38.9%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة .وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 38.9%فاصل ثقة(0.53 – 0.26 :95%

من بين مرضى ((NSCLC stage IV البالغ عددهم 81 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 63 مريض .(77.8%) أي أكمل 18 مريض (22.2%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة .وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 22.2%فاصل ثقة(0.33 – 0.14 :95%

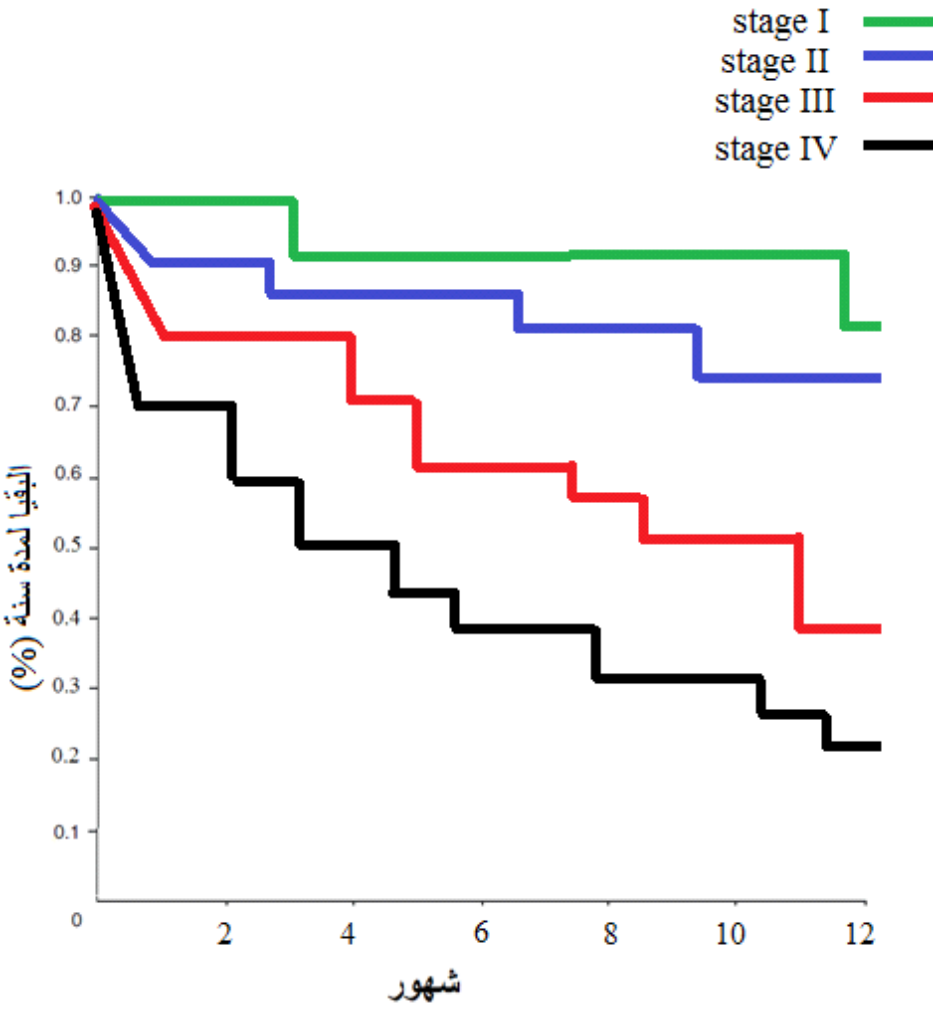
يوضّح الجدول (16) مقارنةً لمعدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) لمرضى NSCLC حسب المرحلة

الجدول :(16) مقارنة معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) لمرضى NSCLC حسب المرحلة

المرحلة	وفاة	دون وفاة	1-year survival	95% CI	P (log-rank)	**الأهمية الإحصائية**
Stage I	1	4	80%	0.3 – 0.98	0.029	S*
Stage II	4	10	71.4%	0.42 – 0.9	0.002	S*
Stage III	33	21	38.9%	0.26– 0.53	0.39	NS*
Stage IV	63	18	22.2%	0.14 – 0.33	0.0007	S*

امتلك مرضى NSCLC بالمرحلة الأولى والثانية معدّل بقيا لمدّة سنة أكبر مقارنةً ببقية المراحل ,في حين امتلك المرضى في المرحلة الرابعة أسوأ بقيا لمدّة سنة .

يوضّح الشكل (13) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى NSCLC حسب المرحلة .



الشكل :(13) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى NSCLC حسب المرحلة

. معدّل البقيا لمدّة سنة لمرضى SCLC حسب المرحلة

من بين مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا المنتشر البالغ عددهم 26 مريض في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 24 مريض .(92.3%) أي أكمل مريضين (7.7%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة. وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 7.7%فاصل ثقة(0.26 – 0.01 :95%

من بين مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا المحدود البالغ عددهم 5 مرضى في هذه الدراسة ,حدثت الوفاة خلال سنة من المتابعة لدى 3 مرضى .(60%) أي أكمل مريضين (40%) فترة المتابعة دون حدوث وفاة . وبالتالي تكون نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) هي :

) 40%فاصل ثقة(0.82 – 0.07 :95%

يوضّح الجدول (17) مقارنةً لمعدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) لمرضى SCLC حسب المرحلة

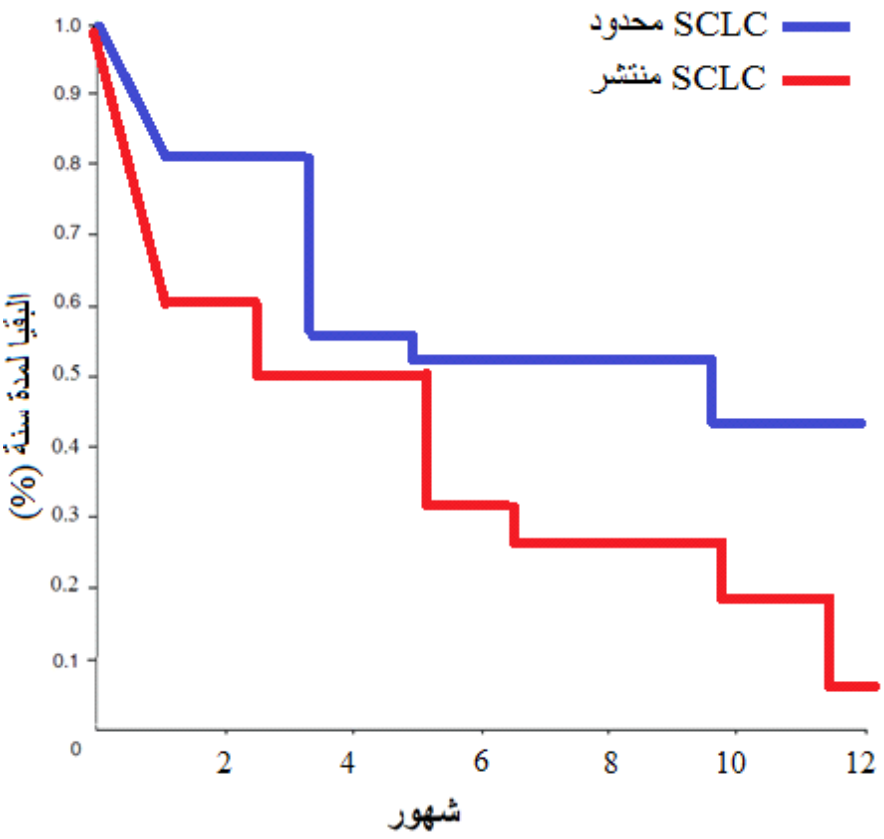
الجدول :(17) مقارنةً معدّل البقيا لمدّة سنة (1-year survival) لمرضى SCLC حسب المرحلة

النتائج بعد سنة من متابعة	مرحلة SCLC		P (log-rank)	الأهمية الإحصائية
	منتشر (26مريض)	محدود (5مرضى)		
وفاة	24	3	0.048	S*
دون وفاة	2	2		
1-year survival	7.7%	40%		
95% CI	0.01 – 0.26	0.07 – 0.82		

* S: إحصائياً هام

امتلك مرضى SCLC بمرحلة السرطان المحدود معدّل بقيا لمدّة سنة أكبر بفرق هام إحصائياً من المرضى بمرحلة الورم المنتشر .

يوضّح الشكل (14) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى SCLC حسب المرحلة.



الشكل :(14) منحني البقيا لمدّة سنة) اختطاط (Kaplan-Meier لمرضى SCLC حسب المرحلة

المناقشة والمقارنة بنتائج الدراسات العالمية

1-نسبة الانتشار وفقا لعمر المرضى

بلغ متوسّط عمر مرضى سرطان الرئة في البحث عند التشخيص 59.4 سنة بانحراف معياري قدرهُ 10.5 ومجالٍ تراوح ما بين 82 - 40 سنة .شكّل المرضى في العقد السابع من العمر أكبر جزءٍ من المرضى.

وفي دراسة [60] (Zahir et al) في إيران المنشورة عام 2012 وهي دراسة مقطعية بأثر راجع شملت 148 مريض سرطان الرئة مشخص بين عامي 2005- 1998 كان متوسط عمر المرضى المشخصين بسرطان الرئة 63±12.8 سنة .

وفي دراسة [61] (Salehi et al) وهي دراسة منشورة في عام 2020 وهي دراسة بأثر راجع شملت 939 حالة سرطان رئة مشخصة مابين عامي 2012 - 1985 ، كان متوسط عمر مرضى سرطان الرئة 66.5±12.3 . بالمقارنة مع الدراستين لم يكن هنالك فرق هام من الناحية الإحصائية . من المعروف أنّ سرطان الرئة يحدثُ بشكلٍ رئيسيٍّ عند الأفراد بعمر ما بين 70 – 50 سنة ,ويكونُ احتمالُ حدوث هذا السرطان منخفضاً جدّاً في الأعمار الأصغر من 39 سنة في كلي الجنسين .ثم يبدأ ببطءٍ في الارتفاع ويصلُ إلى الذروة عند الذين تزيدُ أعمارهم عن 70 سنة.

2-نسبة انتشار سرطان الرئة بين الجنسين

في دراستنا شكّل الذكور غالبية مرضى سرطان الرئة (78%) بواقع 153 مريض ,في حين شكّلت النساء 22%بواقع 43 مريضة .و في دراسة [60] (Zahir et al) كانت نسبة الرجال 73% و نسبة النساء 27% ،وفي حين كانت النسب في دراسة [61] (Salehi et al) للرجال 83% و النساء 17% ، دون وجود فرق هام من الناحية الإحصائية . ومن الأسباب المحتملة قلة النساء التي تراجع مشافينا مقارنة بالرجال وخاصة في المناطق النائية .إنّ حدوث سرطان الرئة بشكلٍ عامٍ أشيعُ عند الذكور منه عند الإناث .وحالياً ,يتناقص معدل الحدوث عند الذكور في الولايات المتحدة و دول أوروبا الشمالية والغربية مع ملاحظة ازدياد في معدل الحدوث عند النساء و خاصةً في أعمارٍ صغيرةٍ [4] وقد يعود هذا لشيوع التدخين بين النساء في هذه الدول مقارنة بمناطقنا.

3-علاقة سرطان الرئة مع التدخين والجنس

86.8% من مرضى البحث مدخنين .كانت نسبة المدخنين لدى المرضى الذكور أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمريضات الإناث 90.2%) مقابل .(P=0.007) (74.4%) وفي دراسة [61] (Salehi et al) كان 68.5% من مرضى البحث مدخنين وكانت نسبة الرجال 76.5% مقابل نسبة النساء 72% وفي دراسة [60] (Zahir et al) كان 65% من مرضى البحث مدخنين كلهم رجال عدا إمراة واحدة . إنّ عامل

الخطر الأساسي للإصابة بسرطان الرئة هو تدخين السجائر، والذي يُقدَّرُ أنّهُ مسؤولٌ عن حوالي 90% - 80 من جميع سرطانات الرئة و هو أشيع عند الذكور لشيوع التدخين بينهم مقارنة مع النساء.

انتشار سرطان الرئة سرطان الرئة حسب النوع النسيجي

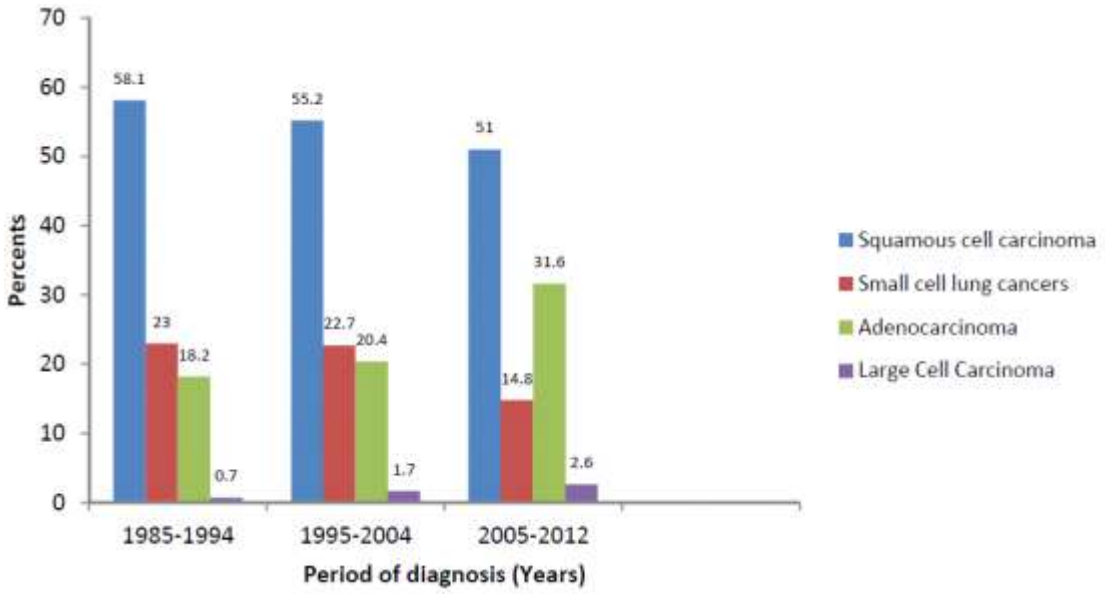
كان النمط النسيجي لسرطان الرئة الأكثر شيوعاً لدى عينة البحث في دراستنا هو السرطان شائك الخلايا (39.3%), يليه السرطان الغدي (36.7%), السرطان صغير الخلايا (15.8%), ثمّ السرطان كبير الخلايا (2.6%). امتلك الذكور نسبةً أكبر من السرطان شائك الخلايا 43.1%) مقابل (25.6%, في حين لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في توزّع بقية الأنماط النسيجية لسرطان الرئة بين الذكور والإناث.

في دراسة [62] (Walters et al) المنشورة عام 2013 والتي درست البقيا لدى مرضى سرطان الرئة في عدّة بلدان) أستراليا, كندا, الدانمارك, النرويج, السويد, والمملكة المتحدة (بين عامي 2007, – 2004 كان السرطان شائك الخلايا هو النمط الأشيع في المملكة المتحدة بنسبة 27.6%. في حين كان السرطان الغدي هو النمط النسيجي الأشيع في بقية البلدان :أستراليا (35.6%), كندا (41%), الدانمارك (35.4%), النرويج (36.5%), والسويد.(44.8%)

في دراسة [63] (Yang et al) في الولايات المتحدة الأمريكية المنشورة في عام 2005 التي أجريت على 5628مريض سرطان رئة بين عامي 2003, – 1997 كان النمط النسيجي الأكثر شيوعاً هو السرطان الغدي (45.3%), يليه السرطان شائك الخلايا (23.7%), السرطان صغير الخلايا , (11.3%) ثم السرطان كبير الخلايا .(2.8%) كان السرطان الغدي هو النمط النسيجي الأكثر شيوعاً لدى المدخنين وغير المدخنين (38.7%, 63.1%) على الترتيب .

في دراسة [60] (Zahir et al) كان النمط النسيجي لسرطان الرئة الأكثر شيوعاً هو السرطان شائك الخلايا (35%), يليه السرطان الغدي (23.5%), السرطان صغير الخلايا (22%), ثمّ السرطان كبير الخلايا (2%).

في دراسةٍ أخرى في إيران [61] (Salehi et al) كان النمط النسيجي لسرطان الرئة الأكثر شيوعاً هو السرطان شائك الخلايا (44%), يليه السرطان الغدي (18.2%), السرطان صغير الخلايا (16.8%), ثمّ السرطان كبير الخلايا (1.3%) الشكل(15) .



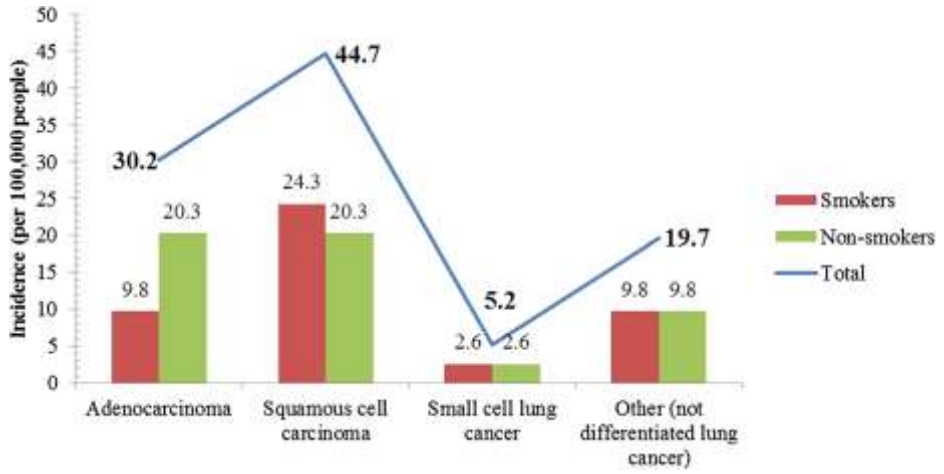
الشكل :(15) الأنماط النسيجية لسرطان الرئة في دراسة [61] (Salehi et al)

تتوافق نتائج دراستنا بشكلٍ كبيرٍ مع الدراسات المنشورة في إيران من حيث أنّ النمط النسيجي الأكثر شيوعاً هو السرطان شائك الخلايا ,ولكن أظهرت دراستنا تقارباً كبيراً في معدّل انتشار كلٍّ من السرطان شائك الخلايا والسرطان الغدي (39.3% ,36.7%) على الترتيب . وهو ما يتوافق مع الازدياد العالمي في نسبة انتشار السرطان الغدي الذي بات يشكّل النمط الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدّة الأمريكية والعديد من البلدان الغربية الأخرى .

علاقة النوع النسيجي لسرطان الرئة مع التدخين

كان السرطان شائك الخلايا أكثر انتشاراً لدى المدخنين ,(P<0.05) والسرطان الغدي اكثر انتشاراً لدى غير المدخين ,(P<0.05) في حين لم يوجد علاقة بين بقية الأنماط النسيجية وحالة التدخين .

في دراسة [64] (Dubey et al) المنشورة في عام 2016 وهي مراجعة منهجية وتحليل للبيانات المتعلّقة بسرطان الرئة في كلٍّ من الولايات المتحدة الأمريكية ,المملكة المتحدة ,الهند ,ومصر .بما يتوافق مع دراستنا , أشارت البيانات من الهند إلى شيوع السرطان شائك الخلايا لدى المدخنين والسرطان الغدي لدى غير المدخنين)الشكل .(16



الشكل :(16) العلاقة بين التدخين والنمط النسيجي لسرطان الرئة في الهند) دراسة[64] (Dubey et al

انتشار سرطان الرئة حسب المرحلة

في دراستنا ,كان أكثر من نصف مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بقليلٍ (52.7%) في المرحلة الرابعة (stage IV) عند التشخيص ,وشكّل المرضى في المرحلة الثالثة (stage III) نسبة .35% أما سرطان الرئة صغير الخلايا ,فعند التشخيص كانت غالبية المرضى (83.9%) تتظاهر بمرضٍ منتشرٍ .(extensive)

في دراسة ,[61] (Yang et al) شكّل مرضى NSCLC في المرحلة الرابعة (stage IV) نسبة ,34.9% المرحلة الثالثة (stage III) نسبة ,30.3% المرحلة الثانية (stage II) نسبة ,8.4% والمرحلة الأولى (stage I)نسبة .26.4% أما سرطان الرئة صغير الخلايا ,فعند التشخيص تظاهر 53%بمرضٍ منتشرٍ (extensive)و 47%بمرضٍ محدود.(limited)

نستنتج مما سبق أنّ مرضانا يراجعون في مراحل متقدّمة من سرطان الرئة مقارنةً بالمرضى في الدول الغربية) الولايات المتحدة (إما لقلة التوعية أو لنقص الإمكانات المادية ,كما أنه لا يوجد لدينا بروتوكولات محددة للكشف المبكر عن سرطان الرئة عند المرضى عاليي الخطورة وما لذلك من تأثيرٍ على الإنذار.

نسبة البقيا لمدة عام عند مرضى سرطان الرئة

نسبة البقيا لمدة عام عند مرضى سرطان الرئة بشكل عام

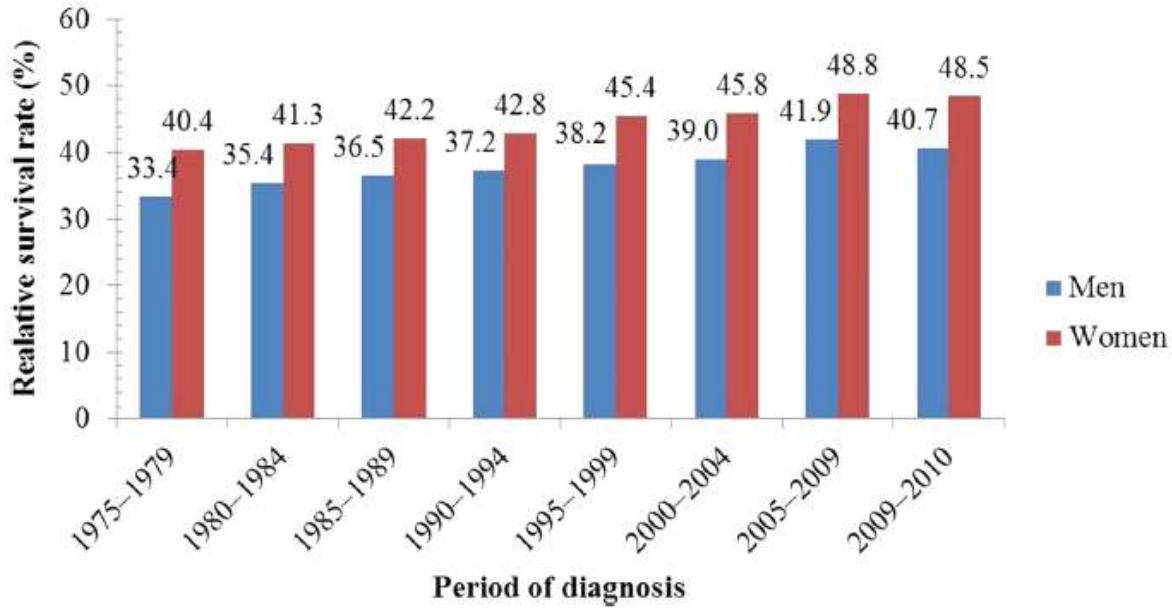
في دراستنا ,بالنسبة لجميع مرضى سرطان الرئة البالغ عددهم 196 مريض ,كانت .29.6% نسبة البقيا لمدّة عام (1-year survival) وفي دراسة [60] (Zahir et al) كان معدل البقيا لمدة عام 25% دون فارق هام من الناحية الإحصائية وفي دراسة[63] (Yang et al) ,كانت نسبة البقيا لمدة عام (1-year survival)هي

57 % ربما يعود هذا الاختلاف للنسبة القليلة من المرضى التي تراجعنا بمرحلة مبكرة قابلة للجراحة من سرطان الرئة.

2-مقارنة نسبة البقيا لمدة عام عند مرضى سرطان الرئة عند الجنسين

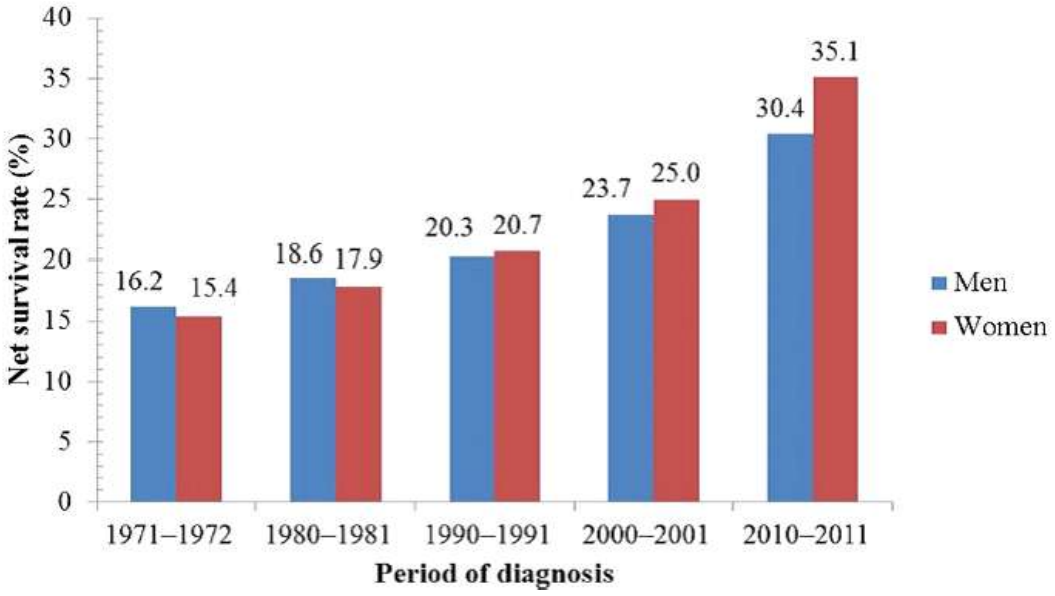
في دراستنا ,كانت نسبة البقيا لمدة عام (1-year survival)عند المرضى الذكور ,30.1% وعند المريضات الإناث 27.9% دون فارقٍ هامٍ من الناحية الإحصائية .(P=0.784) لم تجد دراسة [60] (Zahir et al) فرقاً هاماً إحصائياً في نسبة البقيا لمدّة سنة بين الذكور والإناث .عادةً ما تشير معظم الدراسات العالمية إلى نسبة بقيا أفضل عند النساء لكن دون فرق من الناحية الإحصائية .

في بيانات الولايات المتحدة الأمريكية في دراسة ,[64] (Dubey et al) والتي قيّمت البقيا لمدّة سنة بين عامي 1975 – 2010, ازدادت نسبة البقيا لمدة سنة لدى الذكور من 33.4% إلى 40.7%. وازدادت نسبة البقيا لمدّة سنة لدى الإناث من 40.4% إلى) 48.5% الشكل .(17



الشكل :(17) نسبة البقيا لمدّة سنة في الولايات المتحدة لسرطان الرئة بين عامي[64] 2010 – 1975

في بيانات المملكة المتحدة في دراسة ,[64] (Dubey et al) والتي قيّمت البقيا لمدّة سنة بين عامي – 1971 2011,ازدادت نسبة البقيا لمدة سنة لدى الذكور من 16.2% إلى 30.4%. وازدادت نسبة البقيا لمدّة سنة لدى الإناث من 15.4% إلى) 30.4% الشكل.(18



الشكل :(18) نسبة البقيا لمدّة سنة في المملكة المتحدة لسرطان الرئة بين عامي[64] 2011 – 1971

علاقة نسبة البقيا لمدة عام عند مرضى سرطان الرئة مع التدخين

بالرغم من أنّ معدّل البقيا لمدة عام (1-year survival)عند المرضى المدخنين (27.7%) كان أقل منه مقارنةً بالمرضى غير المدخنين (42.3%) ولكن لم يكن الفرق هاماً من الناحية الإحصائية (P=0.784) . لم تجد دراسة [60] (Zahir et al) فرقاً هاماً إحصائياً في نسبة البقيا لمدّة سنة بين المدخنين وغير المدخنين. في دراسة [63] (Yang et al) ,كانت نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) عند المرضى المدخنين 56% وهي أقل بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمرضى غير المدخنين .(67%) يؤدي التدخين لأمراض أخرى مرافقة لسرطان الرئة قد تساهم بزيادة نسبة الوفيات مثل ,COPD الأمراض القلبية ,وأورام الحنجرة . وبالتالي فإن التدخين لا يشكل عامل خطورة لسرطان الرئة فحسب بل هو عامل إنذار سيء عند مرضى سرطان الرئة.

علاقة نسبة البقيا لمدة عام عند مرضى سرطان الرئة مع النوع النسيجي

بالنسبة للنوع النسيجي ,كانت أعلى نسبة للبقيا لمدّة عام (1-year survival) هي للسرطان الغدي,(38.9%) يليه السرطان شائك الخلايا ,(32.5%) ثم السرطان كبير الخلايا ,(20%) وأخيراً السرطان صغير الخلايا .(12.9%)

تتوافق نتائج دراستنا مع نتائج دراسة [63] (Yang et al) ,حيث كانت أعلى نسبة للبقيا لمدّة سنة (1-year survival) هي للسرطان الغدي ,(61%) يليه السرطان شائك الخلايا ,(59%) ثم السرطان كبير الخلايا

,(54%)وأخيراً السرطان صغير الخلايا .(50%) ومن الأسباب المحتملة أن السرطان الشائك الخلايا مرتبط بشكل أكبر مع التدخين والذي يعتبر عالمة إنذارية .

علاقة نسبة البقيا لمدة عام عند مرضى سرطان الرئة حسب المرحلة

بالنسبة لمرحلة السرطان ,NSCLC امتلك المرضى بالمرحلة الأولى والثانية معدّل بقيا لمدّة سنة أكبر مقارنةً ببقية المراحل 71.4% ,80%) على الترتيب ,(في حين امتلك المرضى في المرحلة الرابعة أسوأ بقيا لمدّة سنة .(22.2%)بالنسبة لمرضى ,SCLC امتلك مرضى السرطان المحدود معدّل بقيا لمدّة سنة أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمرضى السرطان المنتشر 40%) مقابل.(P=0.048) (7.7%

يوضّح الجدول (18) نسبة البقيا لمدّة سنة لمرضى NSCLC حسب مرحلة الورم عند التشخيص في الدراسات العالمية ,والجدول (19) نسبة البقيا لمدّة سنة لمرضى SCLC حسب مرحلة الورم عند التشخيص في الدراسات العالمية .

نلاحظ من الجدول (18) أنّ نسبة البقيا لمدة سنة لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا سواء بالمراحل المبكرة القابلة للجراحة (I,II) أو المراحل المتقدمة (III,IV) تقارب النسب العالمية.
نلاحظ من الجدول (19) أنّ نسبة البقيا لمدة سنة عند مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا لدينا أقل من النسب العالمية سواءً بالمرحلة المحدودة أو المنتشرة .إنّ SCLC مستجيبٌ للغاية للعلاج الكيميائي .وبالتالي فإنّ العلاج الكيميائي الشامل هو جزءٌ لا يتجزّأ من العلاج الأوّلي.
ربّما يكون عدم توفّر العلاج الكيميائي المناسب هو أحد الأسباب وراء تراجع نسبة البقيا لمرضى SCLC في بلدنا وهو أمرٌ يحتاجُ إلى مزيدٍ من الدراسات في المستقبل .

الجدول :(18) نسبة البقيا لمدّة سنة لمرضى NSCLC حسب مرحلة الورم عند التشخيص في الدراسات العالمية				
مكان الدراسة	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
سوريا	80%	71.4%	38.9%	22.2%
كندا[60]	86.2%	79%	43.2%	16.8%
الدانمارك [60]	75%	60.8%	45%	21.4%
السويد[60]	88.8%	70.3%	47.1%	25.9%
المملكة المتحدة [60]	71.1%	58.6%	34.4%	15.5%
الولايات المتحدة [61]	Ia: 93% Ib: 86%	IIa: 82% IIb: 72%	IIIa: 62% IIIb: 44%	34%

الجدول :(19) نسبة البقيا لمدّة سنة لمرضى SCLC حسب مرحلة الورم عند التشخيص في الدراسات العالمية		
مكان الدراسة	سرطان محدود	سرطان منتشر
سوريا	40%	7.7%
كندا[60]	85.5%	18.5%
الدانمارك[60]	73.9%	22.9%
السويد[60]	88.3%	27.3%
المملكة المتحدة[60]	67.5%	18.6%
الولايات المتحدة[61]	67%	16%

الاستنتاجات

- إنّ النمط النسيجي لسرطان الرئة الأكثر شيوعاً لدى مرضى دراستنا هو السرطان شائك الخلايا ,يليه السرطان الغدي ,السرطان صغير الخلايا ,ثمّ السرطان كبير الخلايا .
- إنّ السرطان شائك الخلايا أكثر انتشاراً لدى المدخين ,والسرطان الغدي اكثر انتشاراً لدى غير المدخين ,في حين لا توجد علاقة بين بقية الأنماط النسيجية وحالة التدخين.
- يراجع مرضانا المستشفى بمراحل أكثر تقدما للورم مقارنةً بالدول المتقدمة ,حيث كان 52.7% من مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا بالمرحلة الرابعة (stage IV) عند التشخيص ,وشكّل المرضى في المرحلة الثالثة (stage III) نسبة .35% أما سرطان الرئة صغير الخلايا ,فعند التشخيص كانت غالبية المرضى (83.9%) تتظاهر بمرضٍ منتشرٍ .(extensive)
- نسبة البقيا لمدة سنة (1-year survival) لجميع مرضى سرطان الرئة هي ,29.6% وهي أقل من النسب في الدول المتقدمة.
- نسبة البقيا لمدة سنة عند الذكور هي ,30.1% وعند االإناث هي 27.9% دون فارقٍ هامٍ من الناحية الإحصائية
- بالرغم من أنّ معدّل البقيا لمدة سنة عند المرضى المدخنين (27.7%) كان أقل منه مقارنةً بالمرضى غير المدخنين (42.3%) ولكن لم يكن الفرق هاماً من الناحية الإحصائية.
- بالنسبة للنوع النسيجي ,كانت أعلى نسبة للبقيا لمدّة سنة هي للسرطان الغدي ,(38.9%) يليه السرطان شائك الخلايا ,(32.5%) ثم السرطان كبير الخلايا ,(20%) وأخيراً السرطان صغير الخلايا (12.9%)وتتوافق بذلك مع الدراسات العالمية.
- بالنسبة لمرحلة السرطان ,NSCLC امتلك المرضى بالمرحلة الأولى والثانية معدّل بقيا لمدّة سنة أكبر مقارنةً ببقية المراحل 71.4% ,80%) على الترتيب ,(في حين امتلك المرضى في المرحلة الرابعة أسوأ بقيا لمدّة سنة ,(22.2%) كانت نسبة البقيا لمدة سنة لدى مرضى NSCLC سواء بالمراحل المبكرة القابلة للجراحة (I,II) أو المراحل المتقدمة (III,IV) تقارب النسب العالمية .
- بالنسبة لمرضى ,SCLC امتلك مرضى السرطان المحدود معدّل بقيا لمدّة سنة أكبر بفارق هام إحصائياً مقارنةً بمرضى السرطان المنتشر 40%) مقابل ,(7.7% كانت نسبة البقيا لمدة سنة عند مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا لدينا أقل من النسب العالمية سواءً بالمرحلة المحدودة أو المنتشرة

التوصيات

- إيجاد الوسائل الكفيلة لنشر التوعية للإقلاع عن التدخين كونه السبب الأول المسؤول عن سرطان الرئة.
- إعداد برامج للتعريف عن الأعراض العامة والصدرية التي قد تكون ناتجة عن سرطان الرئة والتي يجب عدم إهمالها أو الاستهانة بها.
- توعية الأشخاص عاليي الخطورة لسرطان الرئة لمراجعة الطبيب عند ظهور أعراض صدرية جديدة لم تكن موجودة سابقاً وذلك بهدف الكشف المبكر عن السرطان.
- البحث عن الأسباب المؤدية لاختلاف نسب البقيا عندنا عن النسب العالمية وإيجاد الحلول المناسبة لتحسين نسبة البقيا عند مرضانا.
- متابعة مرضى هذه الدراسة لمدة خمس سنوات لتحديد نسبة البقيا لمدة خمس عند مرضى سرطان الرئة لدينا.

المراجع

1- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 Jan. 70 (1):7-30.
2- Ries L, Eisner M, Kosary C. *Cancer statistics review, 1975-2002*. National Cancer Institute.; 2005.
3- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018: Lung Cancer. International Agency for Research on Cancer. Available at http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf. Accessed: May 19, 2020.
4- Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher Lung Cancer Incidence in Young Women Than Young Men in the United States. *N Engl J Med*. 2018 May 24. 378 (21):1999-2009.
5- Nelson R. Lung Cancer Rates Surging in Never-Smokers. Medscape Medical News. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/850708. September 9, 2015; Accessed: April 13, 2020.
6- Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 1993 Mar. 14(1):1-15
7- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123:21S.
8- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328:1519.
9- Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. BMJ 2000; 321:323.
10- Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007;132:29S– 55S.
11- 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.
12- Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013 May. 143(5 Suppl):e1S-29S.
13- The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med 1994; 330:1029.
14- Kocher F, Hilbe W, Seeber A, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. Lung Cancer 2015; 87:193.

15- 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.
16- Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. Chest 1997; 112:440.
17- Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. Chest 1997; 111:877.
18- Chen HC, Jen YM, Wang CH, et al. Etiology of vocal cord paralysis. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 2007; 69:167.
19- Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. Clin Chest Med 1998; 19:351.
20- 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.
21- Hiraki A, Ueoka H, Takata I, et al. Hypercalcemia-leukocytosis syndrome associated with lung cancer. Lung Cancer 2004; 43:301.
22- 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.
23- Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy: control of pain and symptoms with pamidronate. Clin Rheumatol 2004; 23:330.
24- Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2013 May. 143(5 Suppl):e78S-92S
25- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132:178S.
26- Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156:320.
27- Tamura M, Oda M, Tsunezuka Y, et al. Chest CT and serum vascular endothelial growth factor-C level to diagnose lymph node metastasis in patients with primary non-small cell lung cancer. Chest 2004; 126:342.
28- Paone G, Nicastri E, Lucantoni G, et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. Chest 2005; 128:3551.
29- Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:982.
30- 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.

31- Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, et al. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. Chest 2003; 123:147S.
32- Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. Lung Cancer 1989; 5:119.
33- Travis et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification . J Thorac Oncol. 2015;10: 1243–1260
34- Ettinger DS, Aisner J. Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. J Clin Oncol 2006; 24:4526.
35- Junker K, Wiethege T, Müller KM. Pathology of small-cell lung cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2000; 126:361.
36- Funai K, Yokose T, Ishii G, et al: Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol* 27:978, 2003.
37- Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol 2011; 6:244.
38- Goldstraw et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer . Journal of Thoracic Oncology 2016; 11;39.
39- Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. Lung Cancer 1989; 5:119.
40- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*. 2008 May. 83(5):584-94
41- anvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: a systematic review and pooled analysis. J Clin Oncol 2008; 26:1142.
42- Kvale PA, Simoff M, Prakash UB, American College of Chest Physicians. Lung cancer. Palliative care. Chest 2003; 123:284S.
43- Kawaguchi T, Takada M, Kubo A, et al. Performance status and smoking status are independent favorable prognostic factors for survival in non-small cell lung cancer: a comprehensive analysis of 26,957 patients with NSCLC. J Thorac Oncol 2010; 5:620.
44- Hoang T, Xu R, Schiller JH, et al. Clinical model to predict survival in chemonaive patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on eastern cooperative oncology group data. J Clin Oncol 2005; 23:175.
45- Blackstock AW, Herndon JE 2nd, Paskett ED, et al. Outcomes among African-American/non-African-American patients with advanced non-small-cell lung carcinoma: report from the Cancer and Leukemia Group B. J Natl Cancer Inst 2002; 94:284.
46- Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Young WG Jr, et al. Stage I nonsmall cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. Cancer 1995; 76:787.

47- Martini N, Bains MS, Burt ME, et al. Incidence of local recurrence and second primary tumors in resected stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109:120.
48- Takise A, Kodama T, Shimosato Y, et al. Histopathologic prognostic factors in adenocarcinomas of the peripheral lung less than 2 cm in diameter. Cancer 1988; 61:2083.
49- Cagini L, Monacelli M, Giustozzi G, et al. Biological prognostic factors for early stage completely resected non-small cell lung cancer. J Surg Oncol 2000; 74:53.
50- Rusch VW, Hawes D, Decker PA, et al. Occult metastases in lymph nodes predict survival in resectable non-small-cell lung cancer: report of the ACOSOG Z0040 trial. J Clin Oncol 2011; 29:4313.
51- Brambilla E, Le Teuff G, Marguet S, et al. Prognostic Effect of Tumor Lymphocytic Infiltration in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol 2016; 34:1223.
52- Kwiatkowski DJ, Harpole DH Jr, Godleski J, et al. Molecular pathologic substaging in 244 stage I non-small-cell lung cancer patients: clinical implications. J Clin Oncol 1998; 16:2468.
53- Xi L, Coello MC, Litle VR, et al. A combination of molecular markers accurately detects lymph node metastasis in non-small cell lung cancer patients. Clin Cancer Res 2006; 12:2484.
54- D'Angelo SP, Janjigian YY, Ahye N, et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib. J Thorac Oncol 2012; 7:1815.
55- De Wever W, Ceyssens S, Mortelmans L, et al. Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. Eur Radiol 2007; 17:23.
56- Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: update of a systematic review and meta-analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol 2010; 5:612.
57- Nair VS, Krupitskaya Y, Gould MK. Positron emission tomography 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with surgically treated, stage I non-small cell lung cancer: a systematic review. J Thorac Oncol 2009; 4:1473.
58- Sugimura H, Nichols FC, Yang P, et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection. Ann Thorac Surg 2007; 83:409.
59- Sculier JP, Chansky K, Crowley JJ, et al. The impact of additional prognostic factors on survival and their relationship with the anatomical extent of disease expressed by the 6th Edition of the TNM Classification of Malignant Tumors and the proposals for the 7th Edition. J Thorac Oncol 2008; 3:457.
60- Shokouh Taghipour Zahir, Maryammosadate Mirtalebi. Survival of Patients with Lung Cancer, Yazd, Iran. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 13 (9), 4387-4391.

61- Salehi M, Salehi M, Shahidsales S, Goshayeshi G, Emadzadeh M, Seilanian Toosi M, Aledavood SA, Hoseini SS, Shojaei P. Epidemiology of lung cancer in northeast of Iran: A 25-year study of 939 patients. *Med J Islam Repub Iran.* 2020 (7 Mar);34:17.
62- Walters S, Maringe C, Coleman MP, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. Thorax 2013;68: 551–564.
63- Yang P, Allen MS, Aubry MC, Wampfler JA, Marks RS, Edell ES, Thibodeau S, Adjei AA, Jett J, Deschamps C. Clinical features of 5,628 primary lung cancer patients: experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. Chest. 2005 Jul;128(1):452-62.
64- Dubey *et al.* Epidemiology of lung cancer and approaches for its prediction: a systematic review and analysis .*Chin J Cancer (2016) 35:71.*