



الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الباطنة

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة
بالطبيقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية

**The role of bronchial washing cytology in diagnosis of
lung tumors seen in CT compared with tissue biopsy**

رسالة مقدّمة لنيل شهادة الدراسات العليا التخصصيّة في أمراض الجهاز التنفسي

إعداد طالبة الدراسات العليا
د. أماني إبراهيم بعاج

بإشراف

الدكتور: حسام البردان

المدرس الدكتور في كلية الطب
البشري - جامعة دمشق

2021 م

لجنة المناقشة

السيد الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البشري في جامعة دمشق
بعد الاطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من قبل طالبة الدراسات العليا:
أماني إبراهيم بعاج تبين أنه قد تم التقيد بكافة الملاحظات وتم إجراء كافة
التصويبات المطلوبة.

أعضاء اللجنة:

المدرس الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص الصدرية، كلية
الطب البشري، جامعة دمشق-مشرفاً
م.د حسام البردان

الأستاذ الدكتور في قسم التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة
دمشق-عضواً
أ.د إياد الشطي

المدرس الدكتور في قسم الأمراض الباطنة، اختصاص الصدرية، كلية
الطب البشري، جامعة دمشق-عضواً
م.د عمار الزين

شكر وتقدير

المدرس الدكتور حسام البردان

المشرف على هذا البحث، المدرس المتميز وصاحب الفضل الذي أعطاني الكثير من وقته ونصائحه، ولم ييخل بأي معلومة أو ملاحظة، لك مني كل التقدير والاحترام، والشكر الخالص لإشرافك على هذا البحث، مع تمنياتي بدوام الصحة والعافية والنجاح والتألق.

الأستاذ الدكتور إياد الشطي

أستاذي الكريم والذي كان لي الشرف الكبير بتواجده في لجنة الحكم والنهل من علمه الغزير وإمدادي بالملاحظات القيمة والمعلومات المفيدة بكل تواضع ورُقي وروح سامية، جُزيت عني كل خير أستاذي الفاضل.

المدرس الدكتور عمار الزين

مدرسنا المتميز والذي كان له الفضل في مسيرتنا بهذا الاختصاص كما له فضل كبير بإغناء هذا البحث بالكثير من المعلومات الدقيقة القيمة والذي استفدت من نصائحه وملاحظاته الكثير

الإهداءات

إلى قدوتي في الحياة بعد رسولي الكريم، إلى من تحارُ الكلمات في وصفها، من ضحت بالكثير وهي في مستقبل العمر لأكون وأخواتي وأخي على ما نحن عليه، من صبرت وأعطت وتفانت ولا زالت، معلمتي الأولى وصديقتي وناصحتي، بهجة روحي وسكينة نفسي، إلى من أحمد ربي دائماً أنني ابننتها وسأظل أفخر بها ما حييت ..

أمي الحبيبة .. وفاء قباني

لا حُرمتُ برّك ورضاكِ

إلى فخري وعزوتي، سندي واستقامة ظهري، إلى من تتسابق أجمل الصفات لنعته، من عرفت معه معنى الأمان والاطمئنان، ومن علمني الكثير وأرشدني للخير دائماً وكان القدوة قبل أن يكون الناصح، إلى من شق لي كل الدروب لأنتقي أفضلها، ومن لا زالت نصائحه تسبق كل خطوة في حياتي، إلى من كان نجاحي ثمرة عرق جبينه ..

أبي الغالي .. إبراهيم بعاج

بورك لي بك

إلى شقيقات الدم والروح، مؤنسات غربتي ومنبع سعادتي، من بوجودهن تُنار الأيام وتُزال وحشتها، صديقات الأوقات كلها بخُلوها ومرها، من معهن لا أعرف معنىً للضياع أو الغربة، أنتنَّ هدية خالقي ..

أخواتي: دعاء، أسيل، بسمة

معكنَّ تحلو السهرات وتعلو الضحكات

إلى من انتظرت قدومه للحياة كثيراً، وحين بُشّرنا به لم تسع فرحتي أرضٌ ولا سماء، كان مُدَلّلي الصغير والآن أصبح سنداً وعزوة، إلى من أدعو خالقي أن يجمعني به دائماً وهو بأفضل حال ..

أخي يحيى

من به سأشدُّ عضدي

إلى صديقات الدرب، من رزقني إياهنَّ خالقي ووضعهنَّ في طريقي في بداية الاختصاص، لنسير الدرب معاً، فكُنَّ الأخوات الكفاء وأدركتُ معهنَّ أني لن أضام، إلى من عرفت معهنَّ معنى الصداقة والوفاء والمحبة وكانت أيامي بوجودهنَّ تشع بالسعادة والرضا..

أخواتي: آلاء الإبراهيم، وفاء الأشقر، مروة الخليل، صفا الخليل، خزامى عرفات

إلى صديقات البيت الثاني، من عشت معهنَّ أحلى الأوقات، ودخلنَّ القلب سريعاً فكُنَّ بمثابة الأخوات، أوقن أن وجودكنَّ في حياتي لم يكن عبثاً وإنما هديةً من ربي، فشكراً له ولكن..

صديقات السكن: عفراء، أسماء، آمنة، هزار، أبرار، ولاء، عائشة، غيداء، مرام

إلى صديقات الاختصاص الجميل، من تشاركت معهنَّ أيام العمل والتعلم بحلوها ومرها، من تبادلنا معهنَّ الخبرات وتنقلنا معاً من مشفىٍ لآخر ومن قسمٍ لآخر فكان المشوار بوجودكنَّ أجمل..

نور، سالي، إسلام

إلى صديقات الزمن الجميل، اللواتي لم يغيرهنَّ الوقت ولا المسافات، لم تزل ذكرياتي معكنَّ من أجمل الذكريات، ولم يزل صدى ضحكاتنا يقرع أذناي حتى اليوم..

آلاء، ليال، تركية، سندس، شذا، براءة

وأخيراً إلى عائلتي الكبيرة الغالية، جدتي الراحلة، أعمامي وعماتي، أخوالي وخالاتي، إلى كل من كان له دور لأصل، وكل من وقف معي وساندني بدعاء أو بكلمة، إلى كل من شجعني وكان له الدور الإيجابي في مسيرتي، شكراً لوجودكم في حياتي..

مُحِبَّتْكُمْ

أماني

فهرس المحتويات

8	الملخص باللغة العربية
9	الجزء التمهيدي
9	1-المقدمة
9	2-المشكلة البحثية والتساؤلات
9	3- هدف البحث وأهميته
9	4- حدود البحث
9	5- مناهج البحث وأدواته
10	6- مكونات البحث
12	الجزء الأول: القسم النظري
13	الفصل الأول: سرطان الرئة
16	1-1- المقدمة
16	1-2- وبائيات سرطان الرئة
17	1-3- عوامل الخطر
18	1-4- أعراض سرطان الرئة
21	الفصل الثاني: أنواع سرطان الرئة ونقائله
21	2-1- أنواع سرطان الرئة
23	2-2- النقائل خارج الرئة
23	2-3- المتلازمات نظيرة الورمية
25	الفصل الثالث: تشخيص سرطان الرئة:
25	3-1- التقييم السريري
25	3-2- التقييم الشعاعي
27	3-3- التقييم المخبري
28	3-4- الوسائل التشخيصية:
29	3-4-1- الدراسة الخلوية للقصع
30	3-4-2- تنظير القصبات المرن
30	3-4-2-1- الغسالة القصبية
31	3-4-2-2- الغسالة القصبية السخية
31	3-4-2-3- الفرشاة المحمية
32	3-4-2-4- الخزعة القصبية
33	3-4-2-5- خزعة الرئة عبر القصبات
33	3-4-2-6- الرشافة بالإبرة عبر القصبات
35	3-4-3- الخزعة عبر الجلد
35	الفصل الرابع: تحديد المرحلة
37	الفصل الخامس: علاج سرطان الرئة وإنذاره
37	5-1- علاج سرطان الرئة
39	5-2- الإنذار

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

41	الجزء الثاني: القسم العملي
42	الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه
42	1-1- خلفية البحث وأهميته
43	1-2- هدف البحث
43	1-3- عينة البحث
43	1-4- مواد وطرق الدراسة
48	الفصل الثاني: النتائج
49	2-1- توزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض
50	2-2- توزع عينة البحث وفقاً للتدخين
51	2-3- توزع حالة التدخين وفقاً لجنس مرضى سرطان الرئة
52	2-4- توزع عينة البحث وفقاً لنوعية الخزعة المشخصة
53	2-5- توزع عينة البحث وفقاً للنمط النسيجي لسرطان الرئة
54	2-6- توزع النوع النسيجي وفقاً لجنس المريض
55	2-7- توزع النوع النسيجي وفقاً لحالة التدخين
56	2-8- دراسة مرضى العينة حسب مرحلة الورم التي راجع بها المريض
57	2-9- نتائج الدراسة على الغسالة القصبية
58	2-10- توزع مرضى العينة حسب إيجابية/سلبية الغسالة بالنسبة لكل نمط نسيجي لسرطان الرئة
59	2-11- إيجابية الغسالة القصبية بالمقارنة مع الموجودات التنظيرية لسرطان الرئوي
60	الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية
60	3-1- نسبة الانتشار وفقاً لعمر المرضى
61	3-2- نسبة انتشار سرطان الرئة بين الجنسين
61	3-3- علاقة سرطان الرئة بالتدخين
61	3-4- توزع مرضى العينة حسب الخزعة المشخصة
62	3-5- انتشار سرطان الرئة حسب النوع النسيجي
63	3-6- علاقة النوع النسيجي لسرطان الرئة بالتدخين
64	3-7- انتشار سرطان الرئة حسب المرحلة
64	3-8- حساسية الغسالة القصبية والدقة التشخيصية لها والعائد التشخيصي للخزعة المشخصة
66	3-9- الأنماط النسيجية لسرطان الرئة المرافقة للغسالة القصبية الإيجابية
67	3-10- إيجابية الغسالة القصبية بالمقارنة مع الموجودات التنظيرية لسرطان الرئوي
67	الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات
70	المراجع
80	الملخص باللغة الإنكليزية Abstract

فهرس الجداول

رقم الصفحة	رقم الجدول
21	الجدول (1): أعراض سرطان الرئة
30	الجدول (2): الموجودات العيانية في تنظير القصبات والنمط الأكثر ترافقاً معه
35	الجدول (3): النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة
36	الجدول (4): مراحل سرطان الرئة وفقاً لتصنيف TNM النسخة الثامنة
48	الجدول (5): توزيع عينة البحث وفقاً للتشخيص النهائي
49	الجدول (6): توزيع مرضى سرطان الرئة حسب الفئات العمرية
49	الجدول (7): توزيع المرضى حسب الجنس
50	الجدول (8): توزيع مرضى البحث وفقاً للتدخين
51	الجدول (9): توزيع حالة التدخين وفقاً لجنس المريض
52	الجدول (10): توزيع عينة البحث وفقاً لنوعية الخزعة المشخصة
53	الجدول (11): توزيع عينة البحث وفقاً للنوع النسيجي لسرطان الرئة
54	الجدول (12): توزيع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لجنس المريض
55	الجدول (13): توزيع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين
56	الجدول (14): توزيع مرضى الدراسة حسب تصنيف مرحلة الورم (staging)
57	الجدول (15): عدد الحالات الإيجابية/السلبية للغسالة القصبية والخزعة النسيجية ومدى التوافق بينهما
58	الجدول (16): توزيع المرضى إيجابي/سلبي الغسالة حسب النمط النسيجي للورم
60	الجدول (17): إيجابية/سلبية الغسالة القصبية بالمقارنة مع الموجودات التنظيرية لسرطان الرئة
65	الجدول (18): مقارنة مع الدراسات العالمية من حيث العائد التشخيصي للخزعة وحساسية الغسالة القصبية
66	الجدول (19): مقارنة مع الدراسات العالمية من حيث الحساسية والدقة التشخيصية للغسالة القصبية في تشخيص وجود ورم رئوي

فهرس الأشكال

رقم الصفحة	رقم الشكل
26	الشكل (1): صورة بسيطة للصدر تظهر كتلة مشتبهة بالسرطان في الرئة اليسرى
27	الشكل (2): تصوير مقطعي محوري للصدر يُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبهة بسرطان الرئة
46	الشكل (3): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث
47	الشكل (4): نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث
48	الشكل (5): توزيع عينة البحث وفقاً للتشخيص النهائي
49	الشكل (6): توزيع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية
50	الشكل (7): توزيع عينة البحث وفقاً لجنس المريض
50	الشكل (8): توزيع عينة البحث وفقاً للتدخين
51	الشكل (9): توزيع حالة التدخين وفقاً لجنس المريض
52	الشكل (10): توزيع عينة البحث وفقاً لنوعية الخزعة المشخصة
53	الشكل (11): توزيع عينة البحث وفقاً للنوع النسيجي لسرطان الرئة
55	الشكل (12): توزيع النوع النسيجي وفقاً لجنس المريض
56	الشكل (13): توزيع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين
57	الشكل (14): توزيع مرضى العينة حسب تصنيف الورم المرحلي (staging)
59	الشكل (15): توزيع المرضى إيجابياً/سلبياً للغسالة حسب النمط النسيجي للورم
63	الشكل (16): العلاقة بين التدخين والنمط النسيجي لسرطان الرئة في الهند (دراسة Dubey et al)

قائمة الاختصارات

RT	Radiation therapy
HIV	Human immunodeficiency virus
SCLC	Small cell lung cancer
NCSLC	Non- small cell lung cancer
PFT	Pulmonary Function Test
PTH	Parathyroid hormone
ADH	Antidiuretic hormone
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
PET	Positron emission tomography
CXR	Chest x-ray
CT	Computer tomography
RCTs	Randomized controlled trials
PET	Positron emission tomography
MRI	Magnetic resonance imaging
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate transaminase
TBNA	Transbronchial needle aspiration
EBUS	Endobronchial ultrasound
FEV1	Forced expiratory volume in one second
BAL	Bronchoalveolar lavage
WHO	World Health Organization
CI	Confidence Interval
TBLB	Transbronchial lung biopsy
EUS	Endoscopic Ultrasound
FNA	Fine Needle Aspiration
ENB	Electromagnetic navigation bronchoscopy
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
BUN	blood urea nitrogen
PC	Percutaneous
CT - TNB	CT-guided transthoracic needle BIOPSY

الملخص

الخلفية:

يعتبر سرطان الرئة من أشيع أنواع السرطانات انتشاراً وأكثرها تسبباً للوفاة حول العالم ومن المهم عند تشخيصه أن يتم اختيار الطرق الأقل غزواً وإحداثاً للاختلاطات، لذلك يتم دراسة فائدة التحري الخلوي في الغسالة القصبية في الكشف عنه، ولكن لا زالت الغسالة القصبية غير كافية وحدها لوضع تشخيص سرطان الرئة ويجب إقرانها دوماً مع الخزعة النسيجية.

الهدف:

تقييم دور الغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة ومقارنتها مع الخزعة النسيجية.

المواد والطرق:

في دراسة مقطعية مستعرضة على (100) مريض لديهم شك سريري وشعاعي لسرطان الرئة في مشافي الأسد والمواساة الجامعيين، دمشق، سوريا، خلال الفترة بين 2020-2021.

أجري للمرضى تنظير قصبات مرن وتم أخذ خزعات قصبية ممن لديهم آفات مرئية بالتنظير القصبي ومن ثم غسالة قصبية، ومن ليس لديهم آفات مرئية بالتنظير فتم أخذ غسالة قصبية فقط ووضع التشخيص النهائي للمريض إما عن طريق الخزعة عبر الجلد موجهةً بالطبقي أو عبر خزعة الرئة المفتوحة.

النتائج:

من (100) مريض تم وضع التشخيص النهائي لسرطان الرئة عند (75) مريضاً منهم عن طريق التنظير القصبي أو الخزعة عبر الجلد أو خزعة الرئة المفتوحة، وتم أخذ غسالة قصبية لجميع المرضى وجميعهم أتموا الدراسة، كان متوسط عمر المرضى 61.2 سنة، عدد الذكور 60 (80%)، وعدد الإناث 15 (20%). بلغ عدد المدخنين 63 مريضاً (84%) من عينة البحث وكان (95%) منهم من الذكور. كان النوع النسيجي الأكثر شيوعاً هو السرطان شائك الخلايا بنسبة (45.3%) يليه السرطان الغدي (37.3%) ثم صغير الخلايا (16%) فكبير الخلايا (1.3%). كان النمط شائك الخلايا أشيع عند الذكور وعند المدخنين بينما النمط الغدي كان أشيع عند الإناث وعند غير المدخنين. معظم مرضى العينة راجعوا بمراحل متأخرة غير قابلة للجراحة وذلك بنسبة (80%) للمرحلتين III، IV. كانت حساسية الغسالة القصبية في الكشف عن وجود ورم رئوي 60% والدقة التشخيصية 69% بالمقارنة مع الخزعة النسيجية.

الخلاصة:

أفضل النتائج التي يمكن أن نحصل عليها تكون عند مشاركة الغسالة القصبية مع الخزعة القصبية، بينما لم يكن للغسالة القصبية دور في تشخيص الأورام غير المرئية بالتنظير عند مقارنتها مع الخزعة عبر الجلد أو خزعة الرئة المفتوحة.

كلمات مفتاحية: سرطان الرئة، الخزعة النسيجية، الغسالة القصبية.

الجزء التمهيدي:

1- مقدمة:

يعد سرطان الرئة أشيع الأورام الخبيثة وأكثرها تسبباً للوفاة بين الرجال والنساء حول العالم، وفي كل عام يموت عدد أكبر من الأشخاص بسبب سرطان الرئة بالمقارنة مع الأسباب الثلاثة الرئيسية التالية للوفاة بالسرطان مجتمعة: سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان البروستات، لذلك كان لابد من تسليط الضوء على أهمية هذا المرض وإجراء الأبحاث حول طرق تشخيصه ودراسة مدى فعالية الغسالة القصبية في تشخيصه.

2- المشكلة البحثية والتساؤلات:

الدراسات المتوفرة في سورية على دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص سرطان الرئة قليلة وتعطي نتائج غير كافية، كما أن الوسائل التشخيصية لسرطان الرئة تعتبر وسائل غازية ولها اختلاطات متعددة أبرزها النزف والريح الصدرية، بينما الغسالة القصبية آمنة تماماً وليس لها أي اختلاطات.

3- هدف البحث وأهميته:

يهدف البحث لمعرفة دور تحري الخلايا الشاذة في الغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة ومقارنتها مع الخزعة النسيجية مع أخذ الأخيرة كاختبار تشخيصي تأكيدى، كما كان له أهداف ثانوية وهي دراسة نسبة انتشار سرطان الرئة في سوريا وفقاً للعمر والجنس والنوع النسيجي والمرحلة وعلاقة سرطان الرئة بالتدخين.

4- حدود البحث:

- ❖ لم يتم دراسة دور الغسالة القصبية في تحديد نوع الورم الرئوي وذلك بسبب عدم وجود هذا الإجراء في مختبراتنا بشكل واسع يسمح بإجراء هذه الدراسة.
- ❖ كان حجم العينة صغيراً وبالتالي لم يكن هنالك فرق إحصائي هام بين النوع النسيجي للسرطان عند الذكور والإناث، وكذلك لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين النوع النسيجي للسرطان والتدخين.

5- مناهج البحث وأدواته:

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية مستعرضة (Cross-Sectional study) للمرضى الذين لديهم شك سريري وشعاعي بسرطان الرئة ممن تم قبولهم في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق أو المراجعين لعيادات المشفيين أو قسم التنظير القصبي وذلك خلال الفترة بين شهر كانون الثاني 2020 إلى كانون الثاني 2021 وأجريت الدراسة وفق المعايير التالية:

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

معايير الاشتمال:

- المرضى المشتبه لديهم بكتلة رئوية خبيثة من الذكور والإناث.
- العمر أكبر من 14 سنة.
- موافقة المريض على الدخول في الدراسة.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تقل أعمارهم عن 14 سنة.
- وجود مضاد استطباب للخزعة كالأضطرابات النزفية، الفقاعات الرئوية المتعددة، مرضى نقص الأكسجة الشديد.
- عدم موافقة المريض على الدخول بالدراسة.
- وبالتالي كانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 100 مريض لديه شك سريري وشعاعي بسرطان الرئة وذلك اعتماداً على موقع Open Epi.

طريقة العمل:

- بعد أخذ موافقة المرضى المحققين لمعايير البحث على الاشتراك فيه تم إجراء التالي:
- عند مراجعة مريض مشتبه لديه بالخباثة يتم أخذ القصة المرضية والتقييم السريري ثم الشعاعي والمخبري.
- إجراء التنظير القصبي المرن وأخذ الخزعات القصبية ومن ثم الغسالة القصبية وانتظار النتائج.
- في حال سلبية الخزعة القصبية يتم اللجوء للخزعة الموجهة بالطبقي أو خزعة الرئة المفتوحة.
- بعد الانتهاء من جمع البيانات تم إدخالها إلى الحاسوب ودراستها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS v26 الإحصائي واستخلاص النتائج.

6- مكونات البحث:

يتكون البحث من جزأين:

الجزء الأول: وهو القسم النظري ويتحدث عن الإطار النظري لموضوع دراستنا وعن التعاريف الأساسية ليكون لدى القارئ الإلمام الكامل ويتكون هذا الجزء من خمسة فصول:

الفصل الأول: سرطان الرئة: ويتحدث عن تعريف سرطان الرئة ووبائياته وعوامل الخطر المؤهبة له وفي النهاية أعراض سرطان الرئة.

الفصل الثاني: أنواع سرطان الرئة ونقائله: ويتحدث عن أنواع سرطان الرئة ونقائله الخارج رئوية وعن المتلازمات نظيرة الورمية.

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.ب.عاج

الفصل الثالث: تشخيص سرطان الرئة: ويتحدث عن طرق تشخيص سرطان الرئة بدءاً من القصة المرضية وانتهاءً بأخذ العينات.

الفصل الرابع: تحديد مرحلة سرطان الرئة: وذلك وفقاً لنظام تحديد المرحلة TNM بالنسبة لل NSCLC وحسب النمط المحدود أو المنتشر بالنسبة لل SCLC .

الفصل الخامس: علاج سرطان الرئة وإنذاره: يتحدث عن علاج سرطان الرئة الكيماوي والشعاعي حسب المرحلة وعن إنذاره.

الجزء الثاني: ويتضمن القسم العملي وهو الإطار العملي لدراستنا والخطط التي اتبعناها خلال مدة الدراسة للوصول إلى النتائج في هذا البحث, ويتكون هذا الجزء من أربعة فصول:

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه: ويحوي خلفية البحث وأهميته، هدف البحث، مواد وطرق البحث (تصميم الدراسة - عينة البحث - معايير الاشتغال والاستبعاد - طريقة العمل) وكذلك الدراسة الإحصائية المتبعة ونموذج الموافقة المستنيرة والاستمارة التي استخدمت في البحث.

الفصل الثاني: نتائج البحث: ويحوي عرضاً للنتائج الإحصائية التي وصلنا إليها في دراستنا.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية: ويحوي مراجعة للنتائج التي توصلنا إليها في دراستنا ومقارنتها مع نتائج الدراسات العالمية المشابهة.

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات: ويحوي خلاصة ما توصلنا إليه في هذا البحث والمقترحات المستقبلية للدراسات التي قد تُجرى لاحقاً حول هذا الموضوع.

الجزء الأول: القسم النظري

الفصل الأول: سرطان الرئة:

1-1- المقدمة:

الأورام القصيبية (Bronchogenic carcinoma) هي أورام خبيثة تنشأ في الظهارة (Epithelium) القصيبية أو القصيبية حيث تبدأ بخلية ظهارية غير نموذجية في المخاطية ومع تطور المرض تصبح الخلايا اللانموذجية خلايا خبيثة وتنمو باتجاه المخاطية وبالتالي تتبارز للداخل أو باتجاه جدار القصبة نحو البرانشيم الرئوي.

يعد سرطان الرئة أشيع الأورام الخبيثة في العالم وهو السبب الأكثر شيوعاً للوفيات المرتبطة بالسرطان بين الرجال والنساء في جميع أنحاء العالم، ويعتبر مسؤولاً عن أكثر من مليون حالة وفاة سنوياً. (1) في كل عام يموت عدد أكبر من الأشخاص بسبب سرطان الرئة مقارنة بالأسباب الثلاثة الرئيسية التالية للوفاة بالسرطان مجتمعة: سرطان الثدي وسرطان القولون وسرطان البروستات. وعلى الرغم من التقدم في التقنيات الجراحية والعلاجات المشتركة، لا يزال سرطان الرئة مرضاً مخيباً للآمال. وعلى الرغم من تحسن معدل البقاء لمدة عام واحد خلال العقود القليلة الماضية، إلا أن معدل البقاء لمدة 5 سنوات ظل دون تغيير نسبياً بنسبة 12٪ إلى 16٪ خلال الثلاثين عاماً الماضية. (2)

1-2- وبائيات سرطان الرئة:

على الصعيد العالمي تم تشخيص حوالي 1.8 مليون حالة إصابة جديدة بسرطان الرئة في عام 2012، وهو ما يمثل 12.9٪ من إجمالي حالات الإصابة بالسرطان في العالم. بلغ معدل وفيات سرطان الرئة في جميع أنحاء العالم 1.59 مليون حالة وفاة في عام 2012، وهو ما يمثل 19.4٪ من إجمالي وفيات السرطان.

وفي الولايات المتحدة الأمريكية تقدر أعداد الوفيات حوالي (157300) حالة في (2010) وحوالي (221000) إصابة حديثة في عام (2010). (3)(4)

وتقدر الإحصائيات أن (215020) مريضاً شُخص لهم ورم رئة في عام 2009 في الولايات المتحدة الأمريكية والمقلق بالأمر أن 161830 مريضاً استسلموا للمرض خلال سنة. (5)(6)

وقد بدأ سرطان الرئة بالانحسار قليلاً عند الرجال في الولايات المتحدة الأمريكية في عام 1991 بسبب انخفاض نسبة المدخنين بدءاً من عام 1950 ووصلت نسبة الوفيات عند النساء شكل الهضبة بسبب ارتفاع نسبة المدخنات من النساء. (7)

يُعد التدخين عامل خطر رئيسي معروف للإصابة بسرطان الرئة، لذا فإن الاتجاهات الوبائية لسرطان الرئة وتنوعاتها تعكس الاتجاهات السابقة لتدخين السجائر إلى حد كبير.

في الولايات المتحدة، وضعت معظم الولايات تشريعات لتقييد التدخين في الأماكن العامة منذ حوالي 20 عاماً وعززت الوعي بمخاطر التدخين بين سكانها باستمرار. (8) لقد تجاوزت العديد من الولايات ذروة

الوباء المرتبط بالتبغ؛ لذلك، فإن معدلات الإصابة والوفيات بسرطان الرئة في هذه المناطق أخذت في التناقص.

وعلى مدى العقود العديدة الماضية، زاد معدل الإصابة بسرطان الرئة الغدي بسرعة أكبر من سرطان الخلايا الحرشفية لدى النساء بشكل خاص وكذلك الرجال. (9) من المحتمل أن يكون هذا الاتجاه مرتبطاً بتغيير النمط التاريخي لتعاطي التبغ أو دخان السجائر الحديثة المفطرة. (10) وتعكس الفروق بين الجنسين في أنماط وفيات سرطان الرئة أيضاً الاختلافات التاريخية بين الرجال والنساء في زيادة ونقصان تدخين السجائر خلال الخمسين سنة الماضية.

في البلدان النامية مثل الصين، ليس فقط معدل الإصابة بسرطان الرئة ولكن أيضاً معدل الوفيات يتزايد بسرعة؛ كان معدل الإصابة في المرتبة الأولى عند الرجال والثاني عند النساء؛ ومع ذلك، احتل معدل الوفيات المرتبة الأولى في كل من الرجال والنساء من التقرير السنوي للتسجيل الوطني للسرطان في الصين. (11) أصبح النوع الفرعي للسرطان الغدي هو النوع المرضي الرئيسي ليس فقط في السكان غير المدخنين ولكن أيضاً في السكان المدخنين. لذلك، قد يتغير نمط التدخين ولكنه قد يكون سبباً جزئياً للتطور المرضي لسرطان الرئة. قد تكون الإصابة بسرطان الرئة مرتبطة بتلوث الهواء الناجم عن التصنيع السريع وغير المدروس جيداً والاستخدام المتزايد المستمر للسيارات في المدن.

3-1- عوامل الخطر:

ارتبط عدد من العوامل البيئية وعوامل متعلقة بنمط الحياة بالتطور اللاحق لسرطان الرئة ومن أهمها:

التدخين - عامل الخطر الأساسي للإصابة بسرطان الرئة هو تدخين السجائر ، والذي يقدر أنه مسؤول عن حوالي 90 بالمائة من جميع سرطانات الرئة (12). إن خطر الإصابة بسرطان الرئة بالنسبة للمدخن الحالي الذي يدخن علبة واحدة يومياً لمدة 40 عاماً هو ما يقرب من 20 ضعفاً من شخص لم يدخن مطلقاً. تشمل العوامل التي تزيد من خطر الإصابة بسرطان الرئة لدى المدخنين مقدار التدخين ومدى التعرض لعوامل مسرطنة أخرى، مثل الأسبست.

ويعرف أكثر من 20 مادة مسرطنة في التدخين ولم يتبين أن مادة النيكوتين مسرطنة ولكنها المساهم الأكبر في الإدمان ويعتبر التدخين بالغليون والسيجار ذا تأثير مشابه للتدخين العادي بينما تعتبر مادة النيكوتين القابلة للمضغ والقابلة للاستنشاق (Snuff) غير مسرطنة للجهاز التنفسي وإنما مسرطنة للجهاز الهضمي.

ويقدر حوالي 25% من مرضى سرطان الرئة غير مدخنين وهذا يعزى غالباً للتدخين السلبي ومن هنا نستنتج أن التدخين السلبي يسبب حوالي (1.6- 5%) من كل سرطانات الرئة وقد بينت عدة دراسات أن زوجات المدخنين لديهن نسبة ضعفين لثلاثة أضعاف لتطوير سرطان الرئة بالمقارنة مع زوجات غير المدخنين (13) (14).

وبالتالي، فإن أهم جوانب الوقاية من سرطان الرئة هي منع الناس من البدء في التدخين وحث المدخنين على الإقلاع عن التدخين. فعند الأشخاص المقلعين عن التدخين، ينخفض خطر الإصابة بسرطان الرئة تدريجياً لمدة 15 عامًا تقريباً قبل أن يتراجع ويظل حوالي ضعف خطر الإصابة بسرطان الرئة لدى الشخص الذي لم يدخن مطلقاً⁽¹⁵⁾.

العلاج الإشعاعي - يمكن أن يزيد العلاج الإشعاعي (RT) من خطر الإصابة بسرطان الرئة البدني الثاني في المرضى الذين عولجوا من أورام خبيثة أخرى.

في النساء اللواتي يتلقين العلاج الإشعاعي بعد استئصال الثدي بسبب سرطان الثدي، يبدو أن هناك خطراً متزايداً للإصابة بسرطان الرئة بين المدخنين منهم⁽¹⁶⁾.

وكان خطر الإصابة بالسرطان أكبر في الرئة الموافقة وبشكل مشابه ترافقت المعالجة الشعاعية للمفوما هودجكن أيضاً مع زيادة خطورة الإصابة بسرطان رئوي، وأدى تحسين تقنيات المعالجة الشعاعية إلى تخفيض مقدار الجرعة الشعاعية بالنسبة للأنسجة السليمة ويعتقد أن المعدات الحديثة وتخطيط الجرعة أنقصت بشكل هام من خطورة الإصابة بسرطان رئوي ثانوي.

عوامل أخرى:

هناك عدد من العوامل الأخرى التي قد تؤثر في خطر الإصابة بسرطان الرئة:

- **السموم البيئية -** ارتبطت العوامل البيئية بزيادة خطر الإصابة بسرطان الرئة. وتشمل هذه التعرض للدخان غير المباشر، والأسبست، والرادون، والمعادن (الزرنيخ، والكروم، والنيكل)، ويعتقد أن تلوث الهواء يحرض عمل المسرطنات ولكنه ليس مسرطناً بحد ذاته⁽¹²⁾.
- **التليف الرئوي -** أظهرت العديد من الدراسات أن خطر الإصابة بسرطان الرئة يزداد بنحو سبعة أضعاف عند مرضى التليف الرئوي⁽¹⁷⁾. ويبدو أن هذا الخطر المتزايد مستقل عن التدخين.
- **عدوى فيروس العوز المناعي البشري (HIV) -** يبدو أن الإصابة بسرطان الرئة بين الأفراد المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية تزداد مقارنةً بتلك التي تظهر في الأفراد غير المصابين.
- **العوامل الوراثية -** يمكن أن تؤثر العوامل الوراثية في كل من خطر الإصابة بسرطان الرئة والتنبؤ به. على الرغم من أن الأساس الوراثي لسرطان الرئة لا يزال قيد الدراسة، إلا أن هناك إثباتاً واضحاً على وجود خطر عائلي.
- **العوامل التغذوية -** تلعب بعض العوامل التغذوية دوراً في انقاص خطورة سرطان الرئة حيث أن تناول فيتامين A يتناسب عكساً مع سرطان الرئة خاصة عند المرضى المدخنين، وإن تناول الخضار خاصة الغنية بالسيلينيوم والبيتاكاروتين لها تأثير واقٍ من سرطان الرئة⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾.

4-1- أعراض سرطان الرئة:

لسوء الحظ عادةً ما يكتشف ورم الرئة بمرحلة متأخرة وهذا ناتج عن ضعف الاختبارات الماسحة الفعالة وكذلك عن الخصوصية التي يتميز بها تشريح الجهاز التنفسي حيث أن العقيدة الرئوية تنمو لفترة

مهمة من الزمن ومن ثم تنتشر خارج الرئة بدون ان تسبب أي أعراض، لذلك فإن أغلبية المرضى يراجعون بمرحلة متقدمة وبشكل عام من كل 100 مريض شخص لهم ورم رئة فإن 20 مريضاً منهم فقط يخضع للجراحة والتي ليست من الضرورة أن تكون شافية. (20)

قد تنجم الأعراض عن تأثيرات الورم الموضعية، أو عن الانتشار الموضعي أو البعيد، أو عن تأثيرات بعيدة لا علاقة لها بالنقائل (المتلازمات نظيرة الورمية). ما يقرب من ثلاثة أرباع المرضى لديهم واحد أو أكثر من الأعراض عند التشخيص.

(1) السعال - يوجد السعال لدى 50 إلى 75% من مرضى سرطان الرئة عند التظاهر ويحدث بشكل أكثر شيوعاً في المرضى الذين يعانون من سرطان الخلايا الحشوية وسرطان الخلايا الصغيرة ، بسبب ميلهم إلى إصابة الطرق الهوائية المركزية (21)(22). ظهور السعال الجديد لدى مدخن حالي أو مدخن سابق يجب أن يثير الشك في وجود سرطان الرئة. قد يكون السعال المنتج لكميات كبيرة من المفرزات المخاطية الرقيقة سمة من سمات سرطان الخلايا القصيبية السنخية وعادة ما يشير إلى مرحلة متقدمة من المرض. غالباً ما يتسبب كل من NSCLC و SCLC في حدوث ذات رئة تالية للانسداد. ومع ذلك ، فإن توسع القصبات غير شائع لأن سرطان الرئة عادة ما يتطور بسرعة كبيرة بحيث لا يحدث توسع قصبي. على النقيض من ذلك، فإن الأورام البطيئة النمو مثل الكارسينويد والأورام العابية (hamartomas) هي الأكثر احتمالاً لأن تتظاهر بتخرب قصبي.

(2) نفث الدم - يتواجد نفث الدم بنسبة 25-50% من المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان الرئة ، على الرغم من أن التهاب القصبات الحاد هو السبب الأكثر شيوعاً لهذا العرض (21)(22). أي كمية من نفث الدم يمكن أن تكون مقلقة للمريض، وقد تؤدي الكميات الكبيرة من نفث الدم إلى الاختناق. إن احتمال سرطان الرئة عند مريض نفث دموي يختلف من 3-34% حسب عمر المريض والتدخين وذلك حسب دراسات مختلفة (23). ويمكن لتظير القصبات أن يشخص سرطان الرئة عند 5% من المرضى المدخنين الذين لديهم نفث دموي مع صورة صدر بسيطة طبيعية. (24)

(3) الألم الصدري - يتواجد الألم الصدري في حوالي 20 بالمائة من المرضى المصابين بسرطان الرئة (22)(25). يمكن أن يكون متغيراً تماماً في طبيعته وهو أكثر شيوعاً عند المرضى الأصغر سناً مقارنة بالمرضى الأكبر سناً، ويتظاهر الألم نموذجياً في نفس الجانب من الصدر حيث الورم البدئي، وقد يحدث ألم كليل مستمر بسبب امتداد الورم للمنصف أو الجنب أو جدار الصدر، لكن وجود الألم لا يستبعد بالضرورة قابلية الورم للاستئصال الجراحي. على الرغم من أن الألم الجنبى ينتج عن إصابة جنبية مباشرة، إلا أن ذات الرئة الانسدادية أو الصمة الرئوية الناتجة عن حالة فرط الخثار قد تسبب أيضاً ألماً في الصدر.

(4) الزلة التنفسية - تعتبر الزلة التنفسية من الأعراض الشائعة لدى مرضى سرطان الرئة ، وتحدث في حوالي 25 بالمائة من الحالات (21)(22). قد تنتج عن انسداد في الطرق الهوائية خارج أو داخل اللمعة، ذات رئة انسدادية أو انخماص، صمات ورمية، ريج صدرية، انصباب جنب، انصباب تامور مع سطم، وقد يسبب الانسداد الجزئي للقصبة وزيز موضع يسمع من قبل المريض أو من الطبيب في حين يمكن

أن ينجم الصرير عن انسداد طرق هوائية أكبر.

وقد تكون وظائف الرئة (PFT) مفيدة عند مرضى الزلة التنفسية الناتجة عن ورم رئة حيث أنها قد تظهر تسطح (عروة الحجم -الجريان الشهيق أو الزفير) بسبب وجود ورم في الرغامى نفسها أو شلل حبال صوتية.

(5) بحة الصوت - التشخيص التفريقي لبحة الصوت المستمرة عند المدخنين يتضمن كلاً من سرطان الحنجرة وسرطان الرئة. عند مرضى سرطان الرئة، تعود بحة الصوت إلى إصابة الورم الخبيث للعصب الحنجري الراجع على طول مساره تحت قوس الأبهر وعودته إلى الحنجرة. (26)(27).

(6) شلل الحجاب الحاجز وحيد الجانب - قد يحدث بسبب تضرر العصب الحجابي (الصورة 5). وقد يكون المرضى غير عرضيين أو يشكون من ضيق النفس. في بعض الدراسات، كان سرطان الرئة أكثر الأورام شيوعاً بإصابة العصب الحجابي، على الرغم من أن الأورام الخبيثة تمثل فقط 4 بالمائة من المرضى الذين يعانون من شلل الحجاب الحاجز (28).

(7) إصابة جدار الصدر - يقدر أن (50%) من مرضى سرطان الرئة سيشتكون من ألم صدري خلال سير المرض (29).

(8) إصابة الجنب - يمكن أن تتظاهر الإصابة الجنبية على شكل ثخانة جنبية دون انصباب، ويعتبر المرضى الذين لديهم انصبابات جنب خبيثة غير قابلين للشفاء ويتم علاجهم بشكل تلطيفي وعلى الرغم من أن الانصبابات الجنبية الخبيثة يمكن أن تسبب زلة تنفسية وسعال فإنه تقريباً ربع المرضى الذين لديهم سرطان رئة مع نقائل جنبية هم غير عرضيون. (30)

- وعلى الرغم من أن الانصباب الجنب الخبيث يحول دون الاستئصال العلاجي، إلا أنه ليست كل الانصبابات الجنبية في مرضى سرطان الرئة خبيثة. قد يحدث انصباب الجنب الحميد لدى مريض مصاب بسرطان رئة قابل للاستئصال وذلك بحالة الانسداد الليمفاوي أو الالتهاب الرئوي ما بعد الانسداد أو الانخماص. في مرضى الانصباب الجنب، يجب تأكيد وجود الورم أو استبعاده حتى لا تفوت فرصة الاستئصال العلاجي. تشير الدراسات إلى أن 5-14% من مرضى NSCLC مع انصباب جنبي مماثل لديهم قابلية للاستئصال. (31)(32)

- عادة ما يكون انصباب الجنب الخبيث نحي وقد يكون مصلي أو مصلي مدمى أو دموي بشكل كبير. يبلغ عائد الدراسة الخلوية لسائل الجنب بعد بزل جنب وحيد عند المرضى المثبت لديهم إصابة جنبية حوالي 60%، ويرتفع العائد ل 85% عند إجراء 3 بزولات للجنب وبلغت الحساسية 56% والنوعية 91% (33). في دراسة مستقبلية تم تقييم العائد التشخيصي للفحص الخلوي لحجوم مختلفة من سائل الجنب 10 مل، أكثر أو يساوي 150 مل (34)، حيث كانت حساسية تشخيص الخباثة بالنسبة لحجم 10 مل أخفض بالمقارنة مع الحجوم الأخرى الأكبر. تضيف الخزعة الجنبية المغلقة القليل إلى عائد التقييم الخلوي حيث بلغت الحساسية 53%. في حالة وجود ورم خبيث مشتبه به، وإذا كانت الدراسة الخلوية الأولية سلبية فمن المناسب تكرار الدراسة الخلوية على سائل الجنب مع أو بدون خزعة الجنب.

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

- بمتابعة سير المرضى فإن (10-15%) من المرضى المصابين بسرطان رئة سوف يتطور لديهم انصبابات جنب خبيثة (35).

(9) انسداد الوريد الأجوف العلوي - تشكل أورام الرئة (40-70%) من أسباب متلازمة الأجوف العلوي وأشيع الأورام المسببة هي من نوع صغير الخلايا تليها شائك الخلايا، حيث أن غزو الورم للمنصف أو الجهاز اللمفاوي وبالتالي تضخم العقد جانب الرغامية اليمنى والتي تضغط بدورها على الوريد الأجوف العلوي وتتضمن الأعراض والعلامات: تورم في الوجه والعنق والذراعين، دوران جانبي على الجذع العلوي والكتفين والذراعين، صداع، دوار خاصة عند الانحناء نحو الأمام، تشوش رؤية، عسرة بلع، سعال (36).

(10) إصابة القلب - بتشريح الجثة تبين أن (15%) من مرضى سرطان الرئة لديهم إصابة عضلة القلب وخاصة التامور أو اضطراب نظم فوق بطينية (37).

ويوضح الجدول (1) أهم أعراض أورام الرئة:

الجدول (1): أعراض سرطان الرئة:	
الأعراض	التواتر (%)
السعال	74-45%
نقص الوزن	68-46%
زلة تنفسية	58-37%
ألم صدري	49-27%
نفث دم	29-27%
ألم عظمي	21-20%
بحة صوت	18-8%

الفصل الثاني: أنواع سرطان الرئة ونقائله

1-2- أنواع سرطان الرئة:

تقسم أورام الرئة من الناحية التشريحية المرضية إلى أورام الرئة غير صغيرة الخلايا Non-small cell lung cancer (NSCLC) وتشكل حوالي 85% من أورام الرئة وأورام الرئة صغيرة الخلايا Small cell lung cancer (SCLC) وتشكل حوالي (15-18%)، من المهم معرفة نوع أورام الرئة عند التشخيص بسبب الاختلاف في الإنذار والعلاج ويقدر أن حوالي 10% من الأورام صغيرة الخلايا تشترك مع الأورام غير صغيرة الخلايا (38).

1-2-1- الأورام صغيرة الخلايا (SCLC):

- تترافق هذه الأورام بشدة مع التدخين وتميل للحدوث في الطرق الهوائية القريبة وسرة الرئة والمنصف وتميل للانتقالات البعيدة بمرحلة باكراً حتى قبل اكتشاف الورم (39).
- وقد تتظاهر بكتلة سرية أو كتل من العقد اللمفاوية المنصفية أو كتلة برانشيمية معزولة في 41% من الحالات بالتصوير الطبقي المحوري (40) (41) ومن النادر أن تتكشف هذه الأورام (42)
- وتمثل هذه السرطانة النهاية الخبيثة لطيف السرطانات الرئوية الغدية العصبية الصماوية في حين تعتبر أورام الكارسينويد النهاية الأكثر سلامة (40)، وتعد الكتلة المجاورة أو المتوضعة في سرة الرئة مظهراً مميزاً للورم صغير الخلايا ومن الشائع غزو المنصف (43).
- يُظهر SCLC استجابة ممتازة للعلاج الكيميائي، ولكنه تقريباً دائماً ما ينكس. متوسط البقاء للمرض المحصور في الصدر هو 4-6 أشهر دون علاج. أما بالنسبة للمرض المنتشر، يكون متوسط البقاء من 5 إلى 9 أسابيع بدون علاج.

2-1-2- الأورام غير صغيرة الخلايا (NCSLC):

- أ- أورام شائكة الخلايا (Squamous Cell Carcinoma): ترتبط بشدة بالتدخين وتميل كذلك للحدوث في الطرق الهوائية القريبة والسرة الرئوية وأقل ميلاً للانتقالات البعيدة (44)، ومن الممكن أن تنتخر وتؤدي إلى التكيف (42) كما تسبب انخماص رئوي فصوي أو قطعي بشكل شائع نتيجة توضعها المركزي (45).

- ب- الأورام الغدية (Adenocarcinoma) : أقل علاقة بالتدخين وتفضل الأماكن المحيطية (46)، تقيس عادة أقل من 4 سم قطراً وتتكيف فقط في 4% من الحالات (42)، وتشاهد الإصابة السرية والمنصفية في 51% من الحالات على صورة الصدر البسيطة (46) وقد تتظاهر بشكل زجاج مغشى موضع وينمو ببطء (زمن التضاعف أكثر من سنة) أو كتلة صلبة تنمو بسرعة (زمن التضاعف أقل من سنة) (47).

- ويدخل ضمن تصنيف السرطانة الغدية: السرطانة القصيبية السنخية (BAC) وتمثل حوالي 2-10% من جميع أنماط السرطانات الرئوية البدئية ولهذه الأورام ثلاثة مظاهر مميزة: المظهر الأكثر شيوعاً هو عقيدة أو كتلة رئوية معزولة في 41% من الحالات أو داء منتشر أو متعدد المراكز في 36% من الحالات وفي 22% من الحالات نجد تصلد برانشيمي موضع (48)، ومن غير الشائع حدوث اعتلال عقد سرية أو منصفية (49).
- ويجب أن يزيد مظهر التصلد المحيطي مع عقيدات مرافقة في نفس الفص أو في فصوص أخرى من احتمالية السرطانة القصيبية السنخية (50).

- ج- الأورام كبيرة الخلايا (Large Cell Carcinoma) : تشكل 15-20% من أورام الرئة وتميل للحدوث في الأماكن المحيطية (51)، وتعتبر سرطانة غير صغيرة الخلايا سيئة التمايز وتشخص نسيجياً

بعد استبعاد التمايز الشائك أو الغدي⁽⁵²⁾ ويمكن أن تنمو بسرعة لتصل إلى أحجام كبيرة⁽⁵³⁾، لكنها تنتقل باكراً للمصنف والدماغ⁽⁵⁴⁾.

ح- أورام الكارسينويد (**Carcinoid Tumors**) : تشكل نسبة 9% من أورام الرئة⁽⁵²⁾، وتنشأ من الخلايا الغدية العصبية مثل الأورام صغيرة الخلايا لكن تنمو ببطء ونادراً ما تعطي نقائل والعلاج جراحي غالباً⁽⁵⁵⁾ وتميل أورام الكارسينويد اللانموجية لأن تكون أكبر (أكبر من 25 سم بالطبقي المحوري) في حين غالباً ما تترافق أورام الكارسينويد النموجية مع نموذج قصبي وذات رئة انسدادية⁽⁴⁰⁾، ويميل الكارسينويد للتوضع المركزي أكثر من المحيطي ويشاهد التكلس في 26-33% من الحالات⁽⁵⁶⁾، وبالنسبة للكارسينويد النموجي فإن البقيا خمس سنوات حوالي 95% مقابل 57-66% في الكارسينويد اللانموجي⁽⁴⁵⁾.

- وتجدر الملاحظة أن هنالك تغيراً كبيراً يحدث في انتشار الأنماط النسيجية الموصوفة سابقاً، حيث بينت دراستان كبيرتان أن انتشار السرطانة الغدية يصل إلى 78%، و58% في حين كانت السرطانة شائكة الخلايا مسؤولة فقط عن 4% و11% على التوالي⁽⁵⁷⁾ (58).

2-2- النقائل خارج الرئة:

حوالي ثلث مرضى أورام الرئة يراجعون بأعراض وعلامات النقائل البعيدة⁽⁵⁹⁾.

(1) العظم أشيع مكان للانتقالات البعيدة لسرطان الرئة وأشيع العظام المصابة هي الهيكل المحوري والنهايات القريبة للعظام الطويلة والعرض الناتج عن الإصابة العظمية هو الألم وقد يحدث ألم جنبي الصفات في حالة النقائل للأضلاع⁽⁶⁰⁾.

(2) الكبد: شائع ونادراً ما يحدث اضطراب في خمائر الكبد وقد يحدث يرقان عند انسداد الطرق الصفراوية وعادةً ما تتظاهر النقائل الكبدية بوهن عام مع نقص وزن وعند وجود النقائل الكبدية يعتبر الإنذار سيئاً⁽⁶¹⁾.

(3) الغدة الكظرية والغدد اللعابية جانب الأبهري من الشائع حدوثها خاصة في أورام الرئة صغيرة الخلايا وغالباً ما تكتشف صدفة بالطبقي المحوري أثناء إجراء تصنيف مرحلي (staging) للورم ومن النادر جداً أن يحدث قصور كظر سريري⁽⁶²⁾.

(4) الدماغ: يراجع 10% من مرضى سرطان الرئة بنقائل دماغية عند التشخيص والنقائل للنخاع الشوكي أقل شيوعاً، والأعراض الناتجة هي الصداع، غثيان، إقياء، علامات عصبية بؤرية، وتشكل الرئة الموقع البدئي ل (70%) من الأورام التي تتظاهر بنقائل دماغية عرضية⁽⁶³⁾.

2-3- المتلازمات نظيرة الورمية:

هي مجموعة من الأمراض السريرية المترافقة مع الخباثات والتي لا علاقة لها بالتأثير المباشر للورم البدئي أو نقائله، تحدث هذه المتلازمات في 10% من أورام الرئة وهي غير مرتبطة بحجم الورم البدئي وقد تسبق تشخيص ورم الرئة، آلية حدوثها هي إفراز مواد فعالة بيولوجياً⁽⁶⁵⁾.

تتضمن هذه المتلازمات:

- (1) فرط كلس الدم: تتراوح نسبته من (2-6%) عند التشخيص (8-12%) خلال سير المرض وتتضمن الأعراض ما يلي: غثيان، إقياء، ألم بطني، إمساك، هياج، بوال، عطاش، تغميم وعي، وإنه أشيع ورم مرافق لفرط كلس الدم هو شائك الخلايا ولا ننسى أن النقائل العظمية قد تترافق مع فرط كلس الدم (66)، وإنه آلية حدوث فرط كلس الدم هو زيادة إنتاج الهرمون المشابه لل (PTH) (67)
- (2) متلازمة الإفراز غير الملئ لل ADH (SIADH): نجد ارتفاع ADH مع اضطراب توازن الماء عند (30-70%) من مرضى سرطان الرئة (68) ولكن ليس بالضرورة وجود أعراض، وحوالي (1-5%) من مرضى سرطان الرئة لديهم أعراض فرط ADH والناجمة عن نقص صوديوم الدم وتتضمن تغميماً في الوعي، اختلاجاً وسباتاً. (69)
- (3) متلازمة كوشينغ: زيادة إنتاج هرمون (ACTH) من بؤر منتبذة ويترافق بشكل خاص مع أورام الرئة صغيرة الخلايا (70)، ويقدر أن 50% من أورام الرئة تترافق مع زيادة (ACTH) والقليل من المرضى يصابون بمتلازمة كوشينغ وتوجد بعض حالات كوشينغ مترافقة مع مستوى (ACTH) قاعدي طبيعى. (71)
- (4) تبقرط الأصابع واعتلال المفاصل الضخامي: ويعتبر تبقرط الأصابع أشيع من اعتلال المفاصل الضخامي، ففي دراسة على (111) مريضاً وجد أن تبقرط الأصابع موجود عند 29% من مرضى سرطان الرئة وكان التبقرط أشيع عند النساء (40% مقابل 19%)، وعند مرضى سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا أكثر من صغيرة الخلايا (35% مقابل 4%) (72) ويشاهد اعتلال المفاصل الضخامي عند أقل من 5% من مرضى سرطان الرئة غير صغيرة الخلايا (73)
- (5) المتلازمات العصبية: وتتضمن هذه المتلازمات:
 - متلازمة إيتون لامبرت، الرنج المخيخي، اعتلال عصبي حسي، التهاب الدماغ والنخاع، اعتلال عصبي ذاتي، اعتلال شبكية (74)
 - الأكثر شيوعاً هي متلازمة إيتون لامبرت التي تشاهد لدى 3% تقريباً من المرضى المصابين بورم رئة صغير الخلايا (75)، وتسبق الأعراض العصبية لمتلازمة إيتون لامبرت تشخيص سرطانة الرئة صغيرة الخلايا في أكثر من (80%) من الحالات (بأشهر لسنوات).
 - وإن حوالي (70%) من المرضى الذين لديهم سرطانة رئة صغيرة الخلايا ومتلازمة عصبية نظيرة ورمية مرافقة يكونون بالمرحلة المحدودة للمرض (76)، وإن اكتشاف أضداد ذاتية نظيرة ورمية لدى المرضى الذين يتظاهرون بمتلازمة عصبية يجب أن يقود إلى تقييم وجود خباثة ويستطب إجراء تصوير طبقي محوسب للصدر لدى المدخنين الحاليين أو السابقين الذين يشتبه لديهم بوجود متلازمة عصبية نظيرة ورمية وإذا كان سلبياً فإنه قد يفيد (PET) في تحديد موقع الورم وحتى الشذوذات البسيطة في الرئتين أو المنصف تتطلب الاستقصاء. (77)
- (6) التظاهرات الدموية: وتشمل هذه التظاهرات:
 - فقر الدم: شائع وقد يسهم بالتعب والزلة التنفسية، ففي إحدى الدراسات كان الخضاب لدى 40% من المرضى غير المعالجين أقل من أو يساوي (12 غ/دل) بينما كان يحدث فقر الدم عند 80% ممن تلقوا العلاج الكيماوي. (78)
 - كثرة الكريات البيض: في إحدى الدراسات كانت كثرة الكريات البيض المترافقة مع الورم الرئوي موجودة بنسبة (15%) وكان لدى جميع المرضى تقريباً سرطانة غير صغيرة الخلايا ويعتقد أنها ناجمة عن فرط إنتاج العامل المنبه لمستعمرة المحببات وتترافق كثرة الكريات البيض مع إنذار سيء وتترافق عادة مع فرط كلس الدم.

دور التحري الخلوي للغسالة القصيبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

- كثرة الصفائح: شائعة وتوجد لدى 14% من مرضى سرطان الرئة عند التظاهر السريري⁽⁷⁹⁾.
- كثرة الأيوزينات: نادرة ولكنها سجلت حالات في أورام الرئة كبيرة الخلايا.

الفصل الثالث: تشخيص سرطان الرئة:

3-1- التقييم السريري:

جميع المرضى المشتبه لديهم بسرطان الرئة يجب أن يكون لديهم قصة سريرية كاملة ودقيقة بالإضافة إلى الفحص السريري. الغرض من القصة والفحص السريري هو تحديد الأعراض أو النتائج الجسدية التي توحى بمرض منتشر موضعياً أو له نقائل بعيدة، تقييم الحالة الصحية الرئوية، تحديد الأمراض المصاحبة الهامة، وتقييم الحالة الصحية العامة.⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾

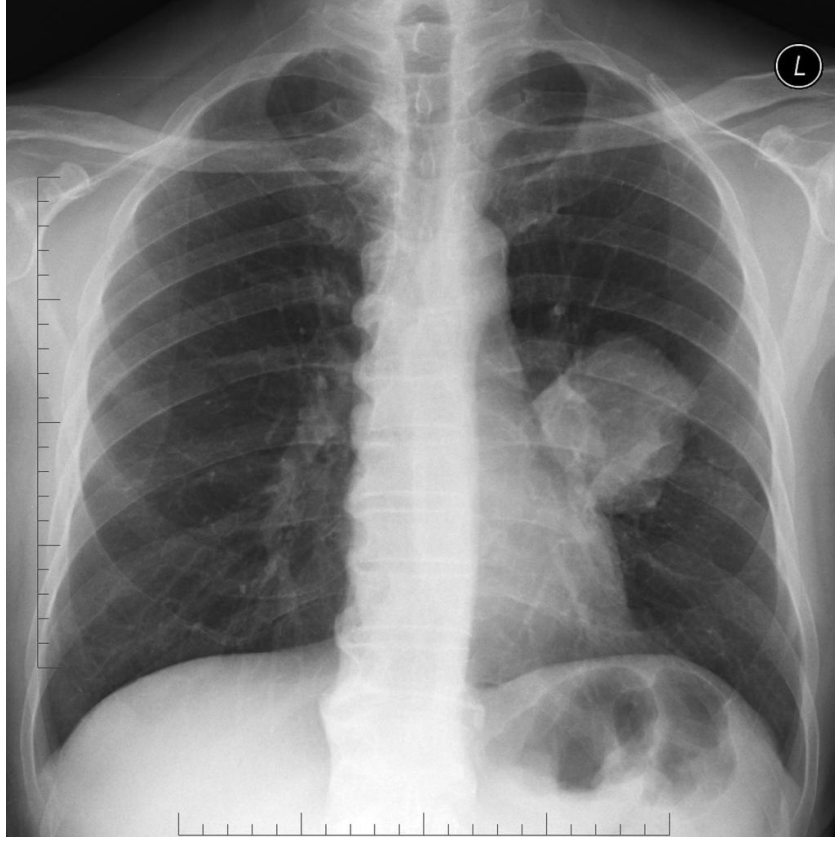
بعد أن يتم أخذ قصة سريرية كاملة من المريض وإجراء فحص سريري كامل يجب البدء بإجراء التصوير الشعاعي والفحوص المخبرية وذلك لتحديد الآفة الهدفية ولإستبعاد التشخيص التفريقية الأخرى ولتحديد الإجراء الأنسب للوصول إلى الآفة وتشخيصها.

3-2- التقييم الشعاعي:

3-2-1- صورة الصدر البسيطة CXR:

عند الشك سريرياً بسرطان الرئة، يجب أن يبدأ التقييم بتصوير شعاعي للصدر، حيث أن هذا الإجراء هو الأكثر فعالية من حيث التوافر والتكلفة ويمكن من خلاله تشخيص الكثير من الأمراض وإستبعاد أخرى دون اللجوء لغيره من الإجراءات. علاوة على ذلك، يمكن إجراء الصور الشعاعية البسيطة حتى في المرضى الذين لا يمكن نقلهم إلى جهاز الطبقي المحوري (على سبيل المثال، مرضى وحدة العناية المركزة).

ومن الموجودات المرضية التي يمكن مشاهدتها عند مرضى سرطان الرئة على صورة الصدر البسيطة: عقدة رئوية، كتلة (الشكل 1)، ارتشاح، زيادة في عرض المنصف، انخماص، ضخامة بحجم السرة، وانصباب جنب. أظهرت الدراسات المحكمة العشوائية (RCTs) أن الاعتماد على CXR كاختبار مسح لسرطان الرئة لم يسهم في تقليل الوفيات السرطانية⁽⁸²⁾.

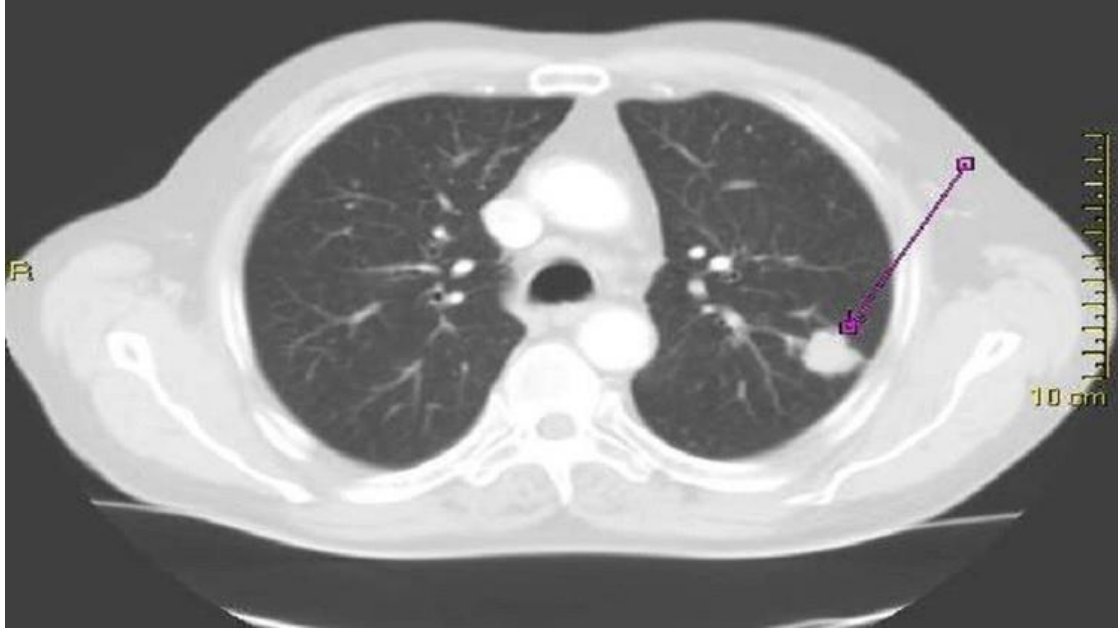


الشكل (1): صورة بسيطة للصدر تظهر كتلة مشتبهة بالسرطان في الرئة اليسرى

3-2-2- الطبقي المحوري المحوسب CT :

يجب أن يخضع جميع المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بسرطان الرئة للتصوير المقطعي المحوسب المعزز بالحقن (CT) (الشكل 2) الذي يشمل الرئتين والكبد والغدد الكظرية. يُعد التصوير المقطعي المحوسب مثالاً لتصنيف نقائل الورم (TNM):

- يمكن أن يميز الورم البدئي ويحدد علاقته بجدار الصدر والبنى المنصفية.
 - يمكنه تحديد العقد الليمفاوية المنصفية المتضخمة والمشتبه بخبائثها.
 - يمكنه الكشف عن الآفات المشتبه في الرئة المقابلة أو جدار الصدر أو الآفات البطنية العلوية.
- يحتاج معظم المرضى إلى تصوير إضافي. قد يشمل ذلك التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني لكامل الجسم (PET)، والتصوير المتكامل بالإصدار البوزيتروني / المقطعي المحوسب، والتصوير المقطعي المحوسب للدماغ، والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)، والتصوير الومضاني للعظام.
- يجب تأكيد الموجودات غير الطبيعية المشاهدة في اختبارات التصوير عن طريق فحص عينات من الأنسجة⁽⁸³⁾. الاستثناء هو عندما يقدم التصوير وحده دليلاً دامغاً على المرض النقائلي.



الشكل (2): تصوير مقطعي محوري للصدر يُظهر كتلة في الرئة اليسرى مشتبها بسرطان الرئة

3-3- التقييم المخبري:

يجب أن يخضع جميع المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بسرطان الرئة لتحاليل تعداد الدم الكامل، شوارد المصل، الكالسيوم، الفوسفاتاز القلوية، الألبومين، ALT، AST، البيليروبين الكلي، والكرياتينين (84). الغرض من الفحوص المخبرية هو تحديد الاضطرابات التي قد تنجم عن الانتشار الموضعي أو النقائلي للمرض:

- قد تكون اضطرابات وظائف الكبد ناتجة عن نقائل كبدية وبالتالي يجب أن يتم تقييم الكبد باستخدام التصوير المقطعي المحوسب المعزز بالحقن (CT) أو التصوير بالموجات فوق الصوتية.
- يمكن أن يكون ارتفاع الكالسيوم ناتجاً عن نقائل عظمية وبالتالي يجب مسح العظام بالنويدات المشعة (ومضان العظام) أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET). قد يكون أيضاً مظهرًا من مظاهر المتلازمات نظيرة الورمية للورم الأساسي.
- يمكن أن يكون ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ناتجاً عن نقائل في الكبد أو العظام. يجب أن يدفع ذلك إلى إجراء تقييم للنقائل العظمية عن طريق مسح العظم بالنويدات المشعة أو مسح PET، أو التصوير المقطعي المعزز بالحقن أو الموجات فوق الصوتية للكبد.
- يمكن أن يكون فقر الدم ناتجاً عن مرض نقلي ويتطلب تقييماً إضافياً.

3-4- الوسائل التشخيصية:

لا يمكن تشخيص سرطان الرئة أو تصنيف مرحلته بدقة من خلال الطرق غير الغازية وحدها. يتطلب التشخيص النهائي بيانات نسيجية مرضية يتم الحصول عليها من فحص العينات النسيجية بالتشريح المرضي.

قبل تطوير تقنيات الخزع غير الجراحية، كان الاستئصال الجراحي هو الطريقة الوحيدة المتاحة للحصول على تشخيص مرضي حقيقي لأورام الرئة، أما الآن ومع تطور تقنيات تنظير القصبات والخزعة عبر الجلد فلا يتم اللجوء للاستئصال الجراحي التشخيصي إلا في حال فشل هذه التقنيات.

بشكل عام، يجب أن يكون الهدف في أخذ العينات هو الموضع الذي يُعطي أكبر قدرٍ من المعلومات عن نوع الورم ومرحلته السريرية، حيث أن الخزعة من الورم البدئي تكون تشخيصية فقط، في حين أن الخزعة من أماكنٍ مشتبهةً بحدوث انتقال إليها كالعقد اللمفية أو الجنب تكون مشخصةً وقادرةً على تحديد المرحلة السريرية للورم (staging) التي ستشكل المرحلة الأعلى للمرض. مطلوب أحياناً أخذ عينات من الورم البدئي والآفة النقائلية المشتبه بها.

وهناك عدة خيارات لأخذ عينات من الورم:

- تنظير القصبات المرن التقليدي باستخدام خزعة بالملقط أو الرشافة العمياء بإبرة رفيعة عبر القصبات (TBNA) أو كليهما، ويعتبر الوسيلة الأهم في تشخيص سرطان الرئة وخاصة الأورام المرئية بالتنظير. (85)

- خزعة بالملقط باستخدام الموجات فوق الصوتية داخل القصبة Endobronchial ultrasound (EBUS)، ويتم هذا الإجراء باستخدام منظار القصبات المرن الذي يحتوي على مسبار الموجات فوق الصوتية المدمج في نهايته البعيدة. يوفر صوراً بالموجات فوق الصوتية للأنسجة المجاورة للطرق الهوائية، مما يسهل عملية الرشف بالإبرة عبر القصبات في حال وجود شذوذات مثل العقد الليمفاوية المتضخمة.

- الرشف أو الخزعة بالإبرة الموجهة بالتصوير عن طريق الجلد إما بالطبقي المحوري أو بالأموح فوق الصوتية

- خزعة بالملقط عبر تنظير القصبات الملاحي الكهرومغناطيسي (ENB)، وذلك باستخدام منظار قصبات مرن مع نظام توجيه كهرومغناطيسي. يوفر هذا الإجراء خريطة داخل القصبة تُستخدم لتوجيه قسطرة خزعة خاصة إلى الممرات الهوائية البعيدة لأخذ عينات أكثر دقة من الشذوذات المحيطة الصغيرة. تتوفر أيضاً أنظمة الملاحة غير المغناطيسية.

تميل الخزعة أو الرشف بالإبرة عن طريق الجلد الموجهة بالتصوير إلى الحصول على أعلى دقة تشخيصية. ومع ذلك، فإن تقنيات تنظير القصبات تسمح بتقييم وأخذ عينات من الغدد الليمفاوية المنصفية خلال نفس الإجراء. من بين تقنيات تنظير القصبات، يبدو أن أخذ العينات الموجهة بواسطة EBUS متفوق على أخذ عينات تنظير القصبات المرن التقليدي وذلك للآفات الصغيرة (أقل من 3 سم)، ولكنه مشابه للآفات الأكبر (86). أخذ العينات الموجه ب ENB يعتبر تقنية واحدة لأخذ عينات من الآفات المحيطة الصغيرة، عندما يتم إجراؤها من قبل طبيب أخصائي (87).

اختيار تقنية أخذ العينات يجب أن يراعي مكان الورم (مركزي أو محيطي) والسلامة والتوافر والسهولة والخبرة المحلية ودقة التشخيص. وفي نهاية المطاف يتم اللجوء لخزعة الرئة المفتوحة في حال كان التنظير القصبي سلبياً وكذلك الخزعة الموجهة بالطبقي عبر الجلد.

بالنسبة للمرضى الذين يعانون من أمراض مرافقة متعددة أو مضادات استقلاب لأخذ الخزعة الغازية ، يجب أن يوضع الفحص الخلوي للقصع بعين الاعتبار ، خاصةً للمرضى الذين يعانون من أورام مركزية. تعتبر العينات الخلوية موثوقة مثل العينات النسيجية لتشخيص NSCLC ، ولكنها إيجابية في 20 إلى 25 بالمائة فقط من المرضى المصابين بسرطان الرئة المثبت (88).

وهنا نذكر بنوع من التفصيل الوسائل التشخيصية لسرطان الرئة:

1-4-3- الدراسة الخلوية للقصع (Sputum cytology):

- هي الوسيلة الأقل غزواً في وسائل تشخيص أورام الرئة، والمرضى الذين يبدون إيجابية الخلايا الشاذة في القصع هم عادةً ذوو القصع المدمى والمرضى الذين لديهم قيم FEV1 منخفضة، حجم الورم المركزي < 2.4 سم، الأورام المركزية ومرضى الورم شائك الخلايا. (89)

- وحسب الدراسات التي عرضت في (ACCP) فإن الدراسة الخلوية للقصع مشخصة بنسبة 20% من الحالات (74% في الأورام المركزية و5% في الأورام المحيطية) وهي الخيار الأول في حالات مختارة فقط. (90)

- وفي دراسة أجراها (Boching et al) تبين أن حساسية الدراسة الخلوية في القصع تزداد مع زيادة عدد العينات المأخوذة من المريض بما يتراوح من 68% في عينة واحدة إلى 78% في عينتين و85-86% في ثلاث عينات مع العلم أن الدراسة كانت على الأورام المركزية. (91)

- لكن أغلب الدراسات التي تمت على القصع في تشخيص أورام الرئة كانت ذات نتائج متباينة بشدة. (92)

- لذلك فإن توصيات (ACCP) فيما يخص الدراسة الخلوية للقصع أن يطبق عند المرضى الذين لديهم ورم رئة مركزي التوضع مع أو بدون دليل شعاعي على وجود نقائل بعيدة مع وجود خطورة مرتفعة لإجراء الوسائل التشخيصية نصف الغازية (عبر التنظير القصبي المرن)، وينصح بإجراء دراسة خلوية للقصع على ثلاث عينات على الأقل.

2-4-3- تنظير القصبات المرن (Fibroptic bronchoscopy):

هو جهاز متوفر بعدة قياسات يتم الدخول عبر الأنف أو الفم إلى الشجرة القصبية حتى مستوى التفرع الخامس، وتم تطوير عدة تقنيات حديثة لزيادة الدقة التشخيصية للتنظير القصبي مثل التصوير بالحزم الضيقة (Narrow band Imaging) (93) والضوء الومضاني (autofluorescence) (94) أو المنظار المكبر (magnification bronchoscopes) (95) وتقنية بروب الإيكو المصغر (miniprobe) (96) ultrasound).

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

ويعتبر التنظير القصبي المرن وسيلة تشخيصية وعلاجية مهمة في العديد من الأمراض الصدرية، وما زالت هذه الوسيلة في تطور مستمر حيث تسمح برؤية مباشرة للشجرة القصبية الرغامية ورؤية الشذوذات كالأورام والآفات الحبيبية.

التنظير القصبي الطبيعي هو الأكثر مصادفة في السرطانة الغدية ونسبة أقل في بقية الأنماط النسيجية، وإن تسمك الغشاء المخاطي الناجم عن الارتشاح الورمي تحت المخاطية هو الأكثر تصادفاً في السرطانة صغيرة الخلايا، الانضغاط الخارجي ناجم إما عن النسيج الورمي أو النقائل إلى العقد اللمفاوية، التبرعم الأكثر مصادفة مع السرطانة شائكة الخلايا.

الجدول (2) يلخص أهم الموجودات العيانية للتنظير القصبي المرن:

الجدول (2): الموجودات العيانية في تنظير القصبات والنمط الأكثر ترافقاً معه	
الموجودات العيانية في تنظير القصبات	الأنماط النسيجية الأكثر ترافقاً
تنظير قصبي طبيعي	السرطانة الغدية
تبرعم أو عدة تبرعمات	السرطانة شائكة الخلايا
ارتشاح بجدار القصبة	السرطانة صغيرة الخلايا
ازدياد عرض المهماز القصبي أو تفرعاته	السرطانة الغدية، السرطانة صغيرة الخلايا
انضغاط خارجي	السرطانة صغيرة الخلايا، شائكة الخلايا
نزف قصبي	السرطانة الغدية
شلل حبل صوتي	السرطانة شائكة الخلايا

وتتضمن الوسائل التشخيصية المستخدمة في تنظير القصبات المرن:

3-4-2-1- الغسالة القصبية (Bronchial washing):

تستخدم بشكل شائع في تنظير القصبات ويتم عبر حقن (10-20سم) من السيروم الملحي الفيزيولوجي بشكل متكرر لتنظيف المفرزات والمواد المخاطية في المنطقة المصابة التي سيتم إجراء خزعة منها ويتم جمع السائل المحقون إلى علبه وإرسالها إلى مخبر التشريح المرضي لإجراء دراسة خلوية ويجب أن تتضمن العينة المسحوبة (10مل) على الأقل، يقوم بعدها مخبر التشريح المرضي بتمديد الغسالة على سلايدات وتلوينها لتحديد وجود خلايا شاذة مع محاولة معرفة نوع الخلايا الشاذة في بعض الحالات التي تكون عينة الغسالة القصبية فيها غنية بالخلايا ويجرى تثفيل للعينة في هذه الحالات لزيادة الدقة التشخيصية في معرفة نوع الخلية الشاذة.

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

وبينت أكثر الدراسات العالمية أن الغسالة القصبية لم تؤثر في الدقة التشخيصية في أورام الرئة المرئية بالتنظير مقارنة مع الخزعة القصبية⁽⁹⁷⁾،⁽⁹⁸⁾ ولكن "على الرغم من ذلك إلا أن استخدام هذا الإجراء فعال من حيث التكلفة في الفحص التشخيصي للمرضى الذين يشتبه سريريا في إصابتهم بورم رئوي خبيث".⁽⁹⁹⁾

وبناءً على توصيات الجمعية البريطانية لأمراض الصدر فإنه على الرغم من أن احتمال تشخيص نوع سرطان الرئة منخفض بالغسالة القصبية فإنه يجب أخذ غسالة قصبية وفرشاة محمية بشكل روتيني مع الخزعة القصبية عند إجراء تنظير قصبات مرن لمريض سرطان رئة⁽¹⁰⁰⁾

ويوجد عدة دراسات عالمية عن توقيت أخذ الغسالة القصبية (قبل أو بعد الخزعة القصبية)، ففي ثلاث دراسات (تايوانية، كورية، هولندية) بينت أنه لا يوجد فرق في حساسية الغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة فيما لو أخذت قبل أو بعد الخزعة القصبية⁽¹⁰¹⁾،⁽¹⁰²⁾،⁽¹⁰³⁾.

2-2-4-3- الغسالة القصبية السنخية (BAL) (Bronchoalveolar lavage):

تؤخذ عادة الغسالة القصبية السنخية التشخيصية في أمراض الرئة الخلالية وعادة من الفص المتوسط أو اللسينة، وتتم عبر وضع بروب المنظار بوضعية إسفينية/وتدية (سادة للتفرع القصبي) بمستوى التفرع الثالث أو الرابع ويتم حقن (20-60مل) سيروم فيزيولوجي (وفي بعض المراكز 100 مل أو أكثر) ومن ثم مص هذه المفرزات بهدوء لمنع الانخماص ويجب إعادة (40-70%) على الأقل من الكمية المحقونة، ولمنع منعكس السعال يجب تدفئة السائل المحقون لدرجة حرارة الغرفة⁽¹⁰⁴⁾.

وأكثر ما تستخدم الغسالة القصبية السنخية في آفات الرئة الخلالية مثل داء البروتينات السنخي، ذات الرئة الشحمانية، ذات الرئة بالأبوزينات الحادة، ونادراً ما تستخدم في أورام الرئة⁽¹⁰⁵⁾.

3-2-4-3- الفرشاة المحمية (Bronchial brushing):

- يتم استخدام الفرشاة المحمية ضمن حاوي يحميها من التلوث ويتم ادخالها عبر المنظار القصبي ومن ثم إخراجها عند المنطقة المصابة ومن ثم يتم إدخالها وإخراجها عدة مرات ضمن الغلاف المحيط بها ومن ثم سحبها لخارج المنظار وتمديد العينة على عدة سلايدات ومن ثم ارسالها لمخبر التشريح المرضي أو الزرع الجرثومي.
- تبلغ الدقة التشخيصية للفرشاة المحمية في تشخيص أورام الرئة بين (72%) في الأورام المركزية و(45%) في الأورام المحيطية.⁽¹⁰⁶⁾

4-2-4-3- الخزعة القصيبية (Bronchial biopsy):

- يتم أخذ الخزعة القصيبية عبر التقاط عينة نسيجية من آفة ورمية مرئية بالتنظير (سواء برعم ورمي أو ارتشاح بالمخاطية)، ويجب أخذ خمس خزعات على الأقل لزيادة فرصة التشخيص النسيجي. (106)
- لإجراء خزعة قصيبية صحيحة تحت الرؤية المباشرة، من المرغوب فيه أن يتم تنظيف الدم أو المخاط الذي يغطي الآفة، ويتم إجراء خزعة الملقط داخل القصبة عن طريق دفع الملقط المغلق عبر قناة المنظار مع وضع طرفه في الوضع المحايد لتجنب الضرر الداخلي لقناة المنظار وتوجيه الطرف باتجاه الموقع المستهدف. يقوم المساعد بعد ذلك بفتح الملقط ويقوم اختصاصي تنظير القصبات بدفع الفكين المفتوحين نحو الآفة قبل أن يغلق المساعد الملقط.
- ثم يقوم اختصاصي تنظير القصبات بسحب العينة. من المهم عدم تمديد الملقط بعيداً عن منظار القصبات، لأن هذا يقلل من قوته، وبالتالي يقلل من حجم العينة. عندما تكون الآفة ملاصقة لمجرى الهواء، يمكن أن يكون أخذ العينات أمراً صعباً لأن الملقط يمكن أن ينزلق بسهولة من الآفة أثناء محاولة إغلاق الفكين. غالباً ما يكون أكثر فاعلية وضع الملقط المفتوح داخل اللعنة، بالتوازي مع الآفة، ثم ثني الطرف إلى داخل الآفة بدلاً من دفعه من بعيد باتجاه الآفة. يمكن أن يكون ملقط الإبرة مفيداً أيضاً في الآفات الملاصقة لمجرى الهواء، لأن الإبرة يمكن أن تثبت في الآفة لمنع الملقط من الانزلاق عند إغلاق الفكين. في دراسات متعددة، كان العائد التشخيصي للخزعة داخل القصبة لأورام القصبة الهوائية المرئية 70% على الأقل.
- وفي عام 2011 تم إجراء دراسة في كوريا على 611 مريضاً ثبت في النهاية أنهم مصابون بسرطان الرئة وكانت نتائج الخزعة عبر تنظير القصبات إيجابية لسرطان الرئة في 492 حالة (80.5%).
- وفي دراسة أجراها (Schreiber et al) تبين أن حساسية الخزعة القصيبية في تشخيص أورام الرئة المركزية بلغت (74%) تلتها الرشفة القصيبية (59%) ومن ثم الغسالة القصيبية (48%) وبلغت الحساسية عند إشراك كل الوسائل السابقة (88%). (107)
- كما تم إجراء تحليل تلوي (meta-analysis) في الهند في عام 2017 ومن بين 7345 سجلاً، تم اختيار 9 مقالات حول الخزعة عبر تنظير القصبات و15 مقالة حول الخزعة الموجهة بالطبقي عبر الجلد. كان العائد التشخيصي المجمع باستخدام تنظير القصبات 75% (95% فاصل الثقة confidence interval [CI] [95%]، 69 - 80)، وللخزعة الموجهة بالطبقي عبر الجلد 93% (95% CI، 90 - 96). أما بالنسبة للآفات الرئوية > أو = 2 سم، كان العائد التشخيصي المجمع للخزعة الموجهة بالطبقي 92% (95% CI: 88 - 95) متفوقاً على الخزعة عبر تنظير القصبات 66% (95% CI: 55 - 76) . ومع ذلك، بالنسبة للآفات الرئوية < 2 سم ولكن > أو = 3 سم، تم تحسين العائد التشخيصي باستخدام الخزعات عبر تنظير القصبات إلى 81% (95% CI، 75 - 85).

3-4-2-5 خزعة الرئة عبر القصبات (TBLB) (Transbronchial lung biopsy) :

- تتم عبر المنظار القصبي ويمكن إجراؤها بشكل أعمى أو بتوجيه الطبقي المحوري، وتتم عن طريق وضع الطرف البعيد للمنظار بالقرب من مجرى الهواء المؤدي إلى الآفة، ثم يتم إدخال الملقط بقناة المنظار، إذا تم الإجراء بشكل أعمى يتم دفع الملقط ببطء في مجرى الهواء حتى مواجهة مقاومة (تشير المقاومة إلى أن طرف الملقط قد وصل إلى غشاء الجنب)، ثم يتم سحب الملقط للخلف بحوالي 1-2 سم ويطلب من المريض أن يأخذ نفساً عميقاً حيث يتم خلاله فتح الملقط، ثم يطلب من المريض الزفير ومن ثم يتم إغلاق الملقط، بعده يتم سؤال المريض عما إذا كان يعاني من ألم في الصدر، وإذا لم يكن كذلك يتم سحب الملقط بسرعة إلى الخلف مع أخذ عينة نسيجية بحجم 2-4 مم، أما في حال وجود ألم يتم فتح الملقط دون أخذ الخزعة، ثم يسحب حوالي 1-2 سم وتكرر العملية مرة أخرى، ذلك أن الشعور بالألم يشير إلى أن الملقط قد يكون أمسك بغشاء الجنب مما قد يزيد من خطر استرواح الصدر، أخيراً يتم جمع الخزعات في محلول ملحي وإرسالها إلى مخبر التشريح المرضي.
- معظم الدراسات بينت أن هنالك علاقة مباشرة بين عدد الخزعات والعائد التشخيصي لـ TBLB (مثال: 38% عند أخذ 1-3 خزعات، 69% عند أخذ 6-10 خزعات ($P < 0.01$)). لذلك إذا استمر الإجراء بشكل طبيعي فمن المعقول أخذ 7-8 خزعات (من نسيج صالح) للحصول على نتائج مرضية.⁽¹⁰⁸⁾
- وتزداد الدقة التشخيصية للخزعة عبر القصبات باستخدام الأمواج فوق الصوتية.⁽¹⁰⁹⁾،⁽¹¹⁰⁾

3-4-2-6 الرشفة بالإبرة عبر القصبات (Transbronchial needle aspiration) (TBNA) :

- هو إجراء يتم من أجل سحب رشفة من البنى المنصفية المجاورة للشجرة القصبية الرغامية وكذلك من الآفات داخل الطرق الهوائية أو البرانشيم الرئوي.
- اخترع (Wang) عام 1970 إبرة خاصة لهذا الإجراء يتم عبرها إجراء دراسة خلوية⁽¹¹¹⁾ وفي عام 1990 طور (Wang) إبرة أخرى لإجراء الدراسة النسيجية وهي المستخدمة حالياً.⁽¹¹²⁾
- ويتم أخذ الرشفة بعدة طرق حيث يتم تطبيق ضغط سلبي عبر سيرنغ بعد اختراق الإبرة لجدار القصبة ومن ثم تحرير الضغط السلبي وبعدها سحب القثطرة من المنظار ومن ثم تمديد العينات النسيجية على سلايدات وإرسالها لمخبر التشريح المرضي.⁽¹¹²⁾
- وجد تحليل تلوي لـ 13 دراسة أن حساسية ونوعية TBNA في تشخيص NSCLC كانت 39% و99% على التوالي.⁽¹⁵⁹⁾
- وباستخدام الرشفة بالإبرة عبر القصبات بتوجيه الأمواج فوق الصوتية (EBUS) ثم أخذ خزعات من العقد اللمفاوية بدقة أكبر وخطورة أقل،⁽¹¹³⁾،⁽¹¹⁴⁾ حيث بلغت حساسية ونوعية CP-EBUS TBNA في الكشف عن الخباثة 95% و 100% على التوالي مع دقة تشخيصية 96%.⁽¹⁶⁰⁾
- ويمكن إجراء رشفة عبر القصبات بتوجيه الإيكو (EBUS) بالمشاركة مع الرشفة عبر المري بتوجيه الإيكو (EUS-FNA) لإجراء تصنيف مرحلي (Staging) للعقد المنصفية في أورام الرئة.⁽¹¹⁵⁾،⁽¹¹⁶⁾

دور التحري الخلوي للغسالة القصيبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

- ويتم كشف العقد اللمفاوية جانب الرغامية العلوية (محطة 2) والعقد جانب الرغامى السفلية (محطة 7) والعقد السرية (محطة 10)، والعقد بين الفصوص (محطة 11) في الجانب الأيمن والأيسر وذلك عبر (EBUS-TBNA) ويتم كشف المحطة (8-9) عبر (EUS-FNA) (117)، (118).
- ومن هنا جاءت توصيات الجمعية البريطانية لأمراض الصدر في تنظيف القصبات المرن البدئي التشخيصي والعلاجي باستخدام (TBNA) لعينات من العقد اللمفاوية السرية والمنصفية التي أظهر الطبقي المحوري للصدر وجودها وفي حال عدم الوصول للتشخيص يمكن إجراء (EBUS-TBNA) (119).
- كذلك يمكن زيادة الدقة التشخيصية للخزعة القصيبية والغسالة القصيبية في الأورام القصيبية باستخدام الخزعة عبر القصبات وهذا ما وصفه (Dusgubta et al) في دراسة مستقبلية قارن فيها الدقة التشخيصية للخزعة القصيبية مع أو بدون المشاركة مع الخزعة عبر القصبات حيث زادت الدقة التشخيصية من (65%) إلى (95%). (119)

● اختلاطات تنظيف القصبات المرن:

- أثبتت الدراسات الراجعة التي أجريت على (4000) مريض أنه لا توجد نسبة وفيات أبداً وتوجد نسبة (5%) اختلاطات كبرى. (120)
- تتضمن الاختلاطات الكبرى احتشاء عضلة قلبية، ذات رئة، ريح صدرية (ويحتاج المريض للتفجير في 20% من الحالات خاصة في الخزعة عبر القصبات)، نزف رئوي يحتاج لنقل دم، اختلاجات، نشبة دماغية.
- وتتضمن الاختلاطات الصغرى نزفاً يتجاوز (50مل) ولا يحتاج المريض لنقل الدم، منعكس مبهمي، انسداد خفيف في الطرق الهوائية، اضطرابات نظم. (121)
- لذلك قبل إجراء تنظيف قصبات يجب أخذ الحيلة عند الحالات التالية:
- اضطرابات نظم خطيرة، احتشاء عضلة قلبية خلال (4-6) أسابيع الماضية، خناق صدر غير مستقر، نقص أكسجة مستمر، نقص صفيحات الدم >50 ألف / ميكرو لتر، اضطرابات تخثر، ارتفاع البولة الشديد، متلازمة انسداد الوريد الأجوف العلوي، ارتفاع التوتر الرئوي والمرضى غير المتعاونين.
- نسبة حدوث الإنتان بعد تنظيف القصبات نادرة ونسبة حدوث تجرثم دم (6.5%)، ولا يستطب إعطاء الصادات قبل التنظيف إلا عند مستأصلي الطحال أو المرضى الذين لديهم صمام صناعي أو قصة سابقة لالتهاب شغاف. (122)
- عادة ما تترافق الخزعة القصيبية والرشافة القصيبية من الأماكن القريبة بنسبة ضئيلة من النزف وغالباً لا تحتاج لأي تدخّل لإيقافه ونادراً ما تترافق الخزعة القصيبية والرشافة من الأماكن البعيدة مع ريح صدرية وتقل هذه النسبة مع استخدام الضوء الومضاني. (123)

● مضادات استطباب التنظير القصبي المرن:

ترتبط معظم مضادات استطباب تنظير القصبات المرن باحتمالية تسببه بعدم انتظام ضربات القلب أو تشنج القصبات أو نقص الأكسجة في الدم. تشمل مضادات الاستطباب نقص تروية قلبية حالي أو حديث؛ قصور القلب غير المضبوط، انخفاضاً هاماً بضغط الدم، ارتفاع ضغط الدم، بطء القلب، أو تسرع القلب؛ هجمات الربو أو مرض الانسداد الرئوي المزمن (COPD)؛ نقص الأكسجة الشديد ولا نظميات قلبية مهددة للحياة. توجد مضادات استطباب إضافية عند التخطيط للتنظيف بالفرشاة أو الخزعة أو الرشف بالإبرة، والتي ترتبط بخطر النزف. وهي تشمل تناول الحديد للعوامل المضادة للصفائح الدموية (مثل الأسبرين، كلويدوجريل)، العلاج بمضادات التخثر، نقص الصفائح، اضطراب التخثر، ارتفاع نيتروجين اليوريا في الدم (BUN)، أو ارتفاع الكرياتينين في الدم.

3-4-3- الخزعة عبر الجلد Percutaneous biopsy (PC):

يتم اللجوء للخزعة عبر الجلد بشكل أساسي عندما يمكن للتشخيص النسيجي أن يؤثر في الاستراتيجية العلاجية أو يعدل مرحلة المرض وعندما لا يمكن إثبات التشخيص بواسطة تقنيات تنظير القصبات. بالنسبة للآفات المركزية التي تحتوي على مكون داخلي للقصبات، فإن تقنيات أخذ العينات المختلفة عن طريق تنظير القصبات المرن تتمتع بدقة تشخيصية عالية، ولكن الأورام المحيطة غير المرئية داخل القصبة الهوائية يتم تشخيصها بشكل أصعب عادةً. بالنسبة لمعظم الخبراء، فإن الآفات المحيطة التي يقل قطرها عن 3 سم ولا تظهر علامة الارتسام القصبي بالتصوير المقطعي المحوسب (أي ارتسام القصبة الهوائية في الجزء القريب من الآفة)، فإنها تشخص بشكل أكثر دقة عن طريق الخزعة عبر الجلد (124) (125). تتميز الخزعة عبر الجلد بدقة عالية عندما تكون إيجابية بالنسبة للأورام الخبيثة، كما أنها قللت الحاجة إلى الإجراءات الغازية مثل خزعة الرئة الجراحية. (126)

يمكن الحصول عادةً على عينات من الآفات الرئوية الصغيرة المحيطة إما بالخزعة عبر الجلد (PC) أو الخزعة عبر القصبات. حالياً، الطريقة الأكثر دقة من طرق الخزعات عبر الجلد هي خزعة الإبرة الموجهة بالتصوير المقطعي المحوسب CT-guided transthoracic needle biopsy (CT-TNB)، وهذه الطريقة لديها حساسية تشخيصية من 82% إلى 99% (127). ومع ذلك، فإن معدل المضاعفات، مثل النزيف أو استرواح الصدر، يكون أعلى عند استخدام طريقة الخزعة عبر الجلد منه باستخدام طريقة التنظير القصبي. (128)

الفصل الرابع: تحديد المرحلة

يتم تصنيف مرحلة سرطان الرئة غير صغير الخلايا وفقاً لنظام تصنيف تحديد المرحلة TNM الإصدار الثامن (129) والموضح في الجدول (3):

الجدول (3): النسخة الثامنة من تصنيف TNM لمرحلة سرطان الرئة [129]

T : الورم البدني	
Tx	لا يمكن تقييم الورم البدني أو الورم المثبت بوجود خلايا خبيثة في القشع أو الغسالة القصبية ولكنه غير مشاهد تصويرياً أو بالتنظير القصبي
T0	لا دليل على وجود ورم بدني
Tis	سرطان لا بد (في الموضع)
T1	القطر الأعظمي للورم ≥ 3 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 للورم < 1 سم ولكن ≥ 2 سم
T1c	القطر الأعظمي للورم < 2 سم ولكن ≥ 3 سم
T2	القطر الأعظمي للورم < 3 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 للورم < 3 سم ولكن ≥ 4 سم
T2b	القطر الأعظمي للورم < 4 سم ولكن ≥ 5 سم
T3	القطر الأعظمي للورم < 5 سم ولكنه ≥ 7 سم أو الورم الذي يترافق مع عقدة (أو عقيدات) ورمية في نفس الفص الذي يتواجد فيه الورم البدني، أو الورم الذي يغزو بشكل مباشر أياً من البنى التالية: جدار الصدر (بما في ذلك الجنب الجدارية وأورام التلم العلوي)، العصب الحجابي، التامور الجداري.
T4	القطر الأعظمي للورم < 7 سم أو الورم الذي يترافق مع عقدة (أو عقيدات) ورمية في فص مختلف عن الفص الذي يتواجد فيه الورم البدني لكن بنفس الجهة، أو الورم الذي يغزو بشكل مباشر 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 البدني 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 يتم تحديد حالة الورم البدني 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 (4).

الجدول (4): مراحل سرطان الرئة وفقاً لتصنيف TNM " النسخة الثامنة" [129]			
المرحلة (Stage)	T	N	M
السرطان الخفي	Tx	N0	M0
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA1	T1a(mi)	N0	M0
	T1a	N0	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	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIIA	T1a-c	N2	M0
	T2a-b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Stage IIIB	T1a-c	N3	M0
	T2a-b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Stage IVA	Any T	Any N	M1a
	Any T	Any N	M1b
Stage IVB	Any T	Any N	M1c

أما سرطان الرئة صغير الخلايا، فيصنّف عادةً وفقاً لـ Veterans Administration Lung Study Group^[130] إلى النمط المحدود ويكون فيه الورم محصوراً بنصف صدر وحيد، أو النمط المنتشر حيث يوجد انتقال لخارج نصف الصدر المصاب.

الفصل الخامس: علاج سرطان الرئة وإنذاره:

5-1- علاج سرطان الرئة:

5-1-1- ورم الرئة صغير الخلايا (SCLC):

علاج أورام الرئة صغيرة الخلايا هو كيميائي وشعاعي (حسب الحالة):

- في الورم المحدود ضمن الصدر (Limited disease): نعطي علاجاً كيميائياً بالمشاركة مع العلاج الشعاعي أما في الورم المنتشر خارج الصدر نعطي فقط العلاج الكيميائي.
- الخط الأول من العلاج الكيميائي يتألف من مشاركة كاربوبلاتين مع إيتوبوسايد (4-6) أشواط على مدار (4-5) أشهر ونسبة الاستجابة البدئية في الورم المحدود (limited) حوالي 80% أو في الورم المنتشر (60-85%) مع نسبة هجوع تام بنسبة (20-30%) ومتوسط البقاء حوالي (6-12 شهر) مع نسبة لمدة سنتين 20% ولمدة 5 سنوات >5%⁽¹³¹⁾.
- لا يفيد العلاج الكيميائي بجراحات صيانة بعد الشوط الأول لذلك لا يكرر.
- الخط الثاني في العلاج الكيميائي هو (Topotecan).
- في حال حدوث نكس للورم خلال < 3 شهور من الخط الأول فإنه يجب إعادة كورس الخط الأول مرة أخرى ونسبة الاستجابة (50%) أما الورم الناكس خلال أقل من 3 أشهر يجب عندها إعطاء المريض الخط العلاجي الثاني.
- معدل البقاء بعد العلاج الكيميائي الثاني في الورم المحدود (12 شهر) وفي المنتشر (4 أشهر).
- الجراحة لها دور مثير للجدل في ورم الرئة صغير الخلايا حيث أن توصيات ACCP بإجراء جراحة للمرضى بمرحلة (T2, T1) (N0) (M0) وفي حالات مختارة فقط ويجب أن يتبع بعلاج كيميائي⁽¹³²⁾.
- العلاج الشعاعي: توصيات ACCP بإجراء تشعيع للقحف عند مرضى الورم المحدود أو المنتشر الذين استجابوا للعلاج الكيميائي (خط 1) لأنه يوجد نسبة تطور نقائل دماغية حوالي 60% خلال (2-3) أشهر من البدء بالعلاج الكيميائي كون هذه الأدوية تخترق الحاجز الوعائي الدماغي بشكل ضئيل.

(133)

5-1-2- أورام الرئة غير صغيرة الخلايا (NSCLC):

- يوجد عدة مبادئ في علاج أورام الرئة غير صغيرة الخلايا وهي:
 - المرحلة II, I العلاج الأساسي جراحة.
 - المرحلة III A العلاج جراحة للبعض، علاج كيميائي أو شعاعي ثم جراحة للبعض الآخر، وعلاج كيميائي/شعاعي للبعض.

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

- المرحلة III B كيميائي وشعاعي ما عدا (T4N0M0)
- المرحلة IV: العلاج داعم أو علاج كيميائي
- طبعاً العلاج الجراحي في أغلب الحالات هو استئصال فص رئوي ويتم استئصال رئة كاملة في (10-25%) من الحالات.
- في حالة ورم بانكوست: العلاج الأفضل (طبعاً بدون إصابة العقد المنصفية) هو علاج كيميائي وشعاعي ثم يليه الاستئصال الجراحي.
- العلاج ما قبل الجراحة (Neoadjuvant therapy): وهو إعطاء علاج شعاعي و/أو كيميائي قبل الجراحة حيث لها دور في تصغير الورم واستئصال النقائل المجهرية، استخدمت في المرحلة (IIIA) حيث تمت مقارنة المرضى الذين أجروا جراحة بدون شوط كيميائي قبل الجراحة مع مرضى أخذوا شوطاً قبل الجراحة وأثبتت فائدته.
- العلاج ما بعد الجراحة (Adjuvant therapy): هو إعطاء علاج كيميائي/ شعاعي بعد استئصال الورم جراحياً. إن توصيات (ACCP) هو إعطاء العلاج الكيميائي ما بعد الجراحة للمرحلة II و IIIA فقط ولا يوصي (ACCP) بإعطاء العلاج الشعاعي بعد الجراحة للمرحلة I, II, وإنما فقط للمرحلة IIIA بعد الاستئصال الجراحي الكامل حيث أثبتت أنها تنقص النكس المحلي.⁽¹³⁵⁾
- والمرحلة IIIA تقسم لأربع مراحل حسب إصابة (N2):
 - IIIa1 اكتشاف نقائل عقدية بالصدفة في التشريح المرضي
 - IIIa2 نقائل عقدية في محطة واحدة كشفت أثناء الجراحة
 - IIIa3 نقائل عقدية (محطة أو أكثر) كشفت قبل الجراحة
 - IIIa4 إصابات عقدية كتلية في عدة محطات.
- ويختلف العلاج حسب كل مرحلة حيث الجراحة ممكنة في IIIa1, IIIa2 بشرط الورم البدئي قابل للاستئصال التام، أما المرحلة IIIa3 يمكن إجراء الجراحة بالمشاركة مع العلاج الكيميائي والشعاعي وهذا يختلف حسب كل مريض وأما المرحلة IIIa4 فقط كيميائي وشعاعي⁽¹³⁶⁾
- المرحلة IIIB: العلاج كيميائي (سيسبلاتين مع إيتوبوسيد) مع علاج شعاعي مشترك.
- المرحلة IV: العلاج كيميائي بشرط الحالة العامة للمريض تسمح بذلك وإلا العلاج داعم فقط⁽¹³⁷⁾.

2-5- الإنذار:

تميل معدلات الإصابة والوفيات بسرطان الرئة إلى عكس بعضها البعض لأن معظم مرضى سرطان الرئة يموتون في النهاية بسببه.⁽¹³⁸⁾ على الرغم من التقنيات التشخيصية والوراثية الجديدة المتوفرة الآن والتطورات العديدة في التقنية الجراحية والعلاج البيولوجي، مثل العلاج المستهدف والعلاج المناعي، فإن معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات (2005-2011) لسرطان الرئة في الولايات المتحدة لا يزال مخيباً للآمال (17.4%).⁽¹³⁹⁾ الوضع العالمي أيضاً أسوأ من ذي قبل.⁽¹³⁸⁾ يتم اكتشاف معظم حالات

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

سرطان الرئة في مرحلة متقدمة ، وحقيقة أن 15% فقط من سرطانات الرئة تم اكتشافها في المراحل المبكرة قد تكون مسؤولة عن الإنذار السيئ للمرض ⁽¹⁴⁰⁾ لذلك ، فإن التشخيص المبكر عن طريق فحص السكان المعرضين للخطر باستخدام التصوير المقطعي بجرعة منخفضة والعلامات الحيوية الفعالة قد يحسن البقيا عند مرضى سرطان الرئة. ⁽¹⁴¹⁾⁽¹⁴²⁾

الجزء الثاني: القسم العملي

الفصل الأول: هدف البحث وطريقة إجرائه:

1-1- خلفية البحث وأهميته:

سرطان الرئة هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة المرتبطة بالسرطان لدى الرجال والنساء في جميع أنحاء العالم، والمسؤول عن أكثر من مليون حالة وفاة سنوياً.

حسب احصائيات منظمة الصحة العالمية فقد سجل سرطان الرئة ثاني أهم أنواع السرطان في العالم بعد سرطان الثدي بالنساء وسرطان البروستات بالرجال.

عدد المرضى الذين يموتون سنوياً بسبب سرطان الرئة أكبر من عدد المرضى الذين يموتون بسبب الأسباب الثلاثة التالية للوفاة بالسرطان مجتمعة وهي: سرطان الثدي، الكولون، البروستات.

على الرغم من أن البقاء لمدة عام قد تحسنت خلال العقود القليلة الماضية، إلا أن البقاء لمدة 5 سنوات بشكل عام بقيت دون تغيير نسبياً عند 16% - 12% على مدى السنوات ال 30 الماضية.

نظراً لأهمية هذا المرض وانتشاره الكبير محلياً وعالمياً كان لابد من تطوير الأساليب الاستقصائية للكشف عنه وربما يعتبر تنظير القصبات الأداة الأكثر قيمة لتشخيص سرطان الرئة. وقد تم تطوير تقنيات التشخيص المختلفة باستخدام تنظير القصبات الليفي المرن، من بينها الخزعة القصبية، الخزعة عبر القصبات، الرشفة بالإبرة عبر القصبات، الفرشاة المحمية والغسالة القصبية. وتعتبر الخزعة القصبية الأعلى حساسية للآفات الخبيثة داخل القصبات الهوائية.

كما تم استخدام الخزعة القصبية كاختبار تشخيصي قياسي ذهبي لتقييم فعالية التقنيات الخلوية الأخرى. وفي حال سلبيتها يتم اللجوء للخزعة الموجهة بالطبقي عبر الجلد أو خزعة الرئة المفتوحة وبالأخص في الأورام المحيطة.

وبما أن الخزعة القصبية تعتبر الأكثر غزواً من بين تقنيات التنظير القصبي المرن الأخرى كالفرشاة المحمية والغسالة القصبية وبسبب ترافقها مع معدل نزف أكثر بالمقارنة معهم، كان لابد من دراسة الحساسية والدقة التشخيصية للغسالة القصبية والفرشاة المحمية بالمقارنة مع الخزعة النسيجية وما تضيف هذه الوسائل على الخزعة النسيجية في تشخيص أورام الرئة، ولذلك كانت دراستنا التي قارنت الحساسية والدقة التشخيصية للغسالة القصبية في الكشف عن وجود سرطان الرئة بالمقارنة مع الخزعة النسيجية.

ويتم إجراء الغسالة القصبية عبر حقن (10-20) مل سيروم فيزيولوجي على الآفة الورمية (سواء برعم ورمي أو ارتشاح بالمخاطية) ومن ثم مص المفرزات وإرسالها لمخبر التشريح المرضي والذي بدوره يقوم بتنفيذ العينة وتمديدتها وتلوينها وقراءتها.

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

وفي عدة دراسات عالمية تبين أنه لا يوجد فرق فيما لو تم أخذ الغسالة القصبية قبل أو بعد الخزعة القصبية وفي دراستنا تم أخذ جميع الغسالات القصبية بعد الخزعة القصبية.

2-1- هدف البحث:

تهدف الدراسة لمعرفة دور تحري الخلايا الشاذة في الغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة ومقارنتها مع الخزعة النسيجية مع أخذ الأخيرة كاختبار تشخيصي تأكيدى.

3-1- عينة البحث:

المرضى الذين لديهم شك سريري وشعاعي بسرطان الرئة ممن تم قبولهم في مشفى الأسد والمواساة الجامعيين بدمشق أو المراجعون لعيادات المشفيين أو قسم التنظير القصبي وذلك خلال الفترة بين شهر كانون الثاني 2020 إلى كانون الثاني 2021

معايير الاشتمال:

- المرضى المشتبه لديهم بكتلة رئوية خبيثة من الذكور والإناث.
- العمر أكبر من 14 سنة.
- موافقة المريض على الدخول في الدراسة.

معايير الاستبعاد:

- المرضى الذين تقل أعمارهم عن 14 سنة.
- وجود مضاد استطباب للخزعة كالأضطرابات النزفية، الفقاعات الرئوية المتعددة، مرضى نقص الأكسجة الشديد.
- عدم موافقة المريض على الدخول بالدراسة.
- فكانت عينة البحث النهائية مؤلفة من 100 مريض لديه شك سريري وشعاعي بسرطان الرئة وذلك اعتماداً على موقع Open Epi.

4-1- مواد وطرق الدراسة:

- **نمط الدراسة:** دراسة مقطعية مستعرضة (Cross-Sectional study).
- **مكان الدراسة:** عيادة وشعبة أمراض الجهاز التنفسي بالإضافة لقسم تنظير القصبات في مستشفى الأسد والمواساة الجامعيين في دمشق.
- **مدة الدراسة:** كانون الثاني 2020 - كانون الثاني 2021

كان جميع المرضى في هذه الدراسة على دراية تامة بالإجراء وقد تم أخذ موافقتهم الخطية المستنيرة على المشاركة في البحث بعد تلقي المعلومات الكافية (الشكل 3). وكان مصدر المعلومات في هذه الدراسة هو إضبارة المريض أثناء قبوله في المشفى أو مراجعته للعيادة الصدرية أو قسم التنظير القصبي.

تم جمع المعلومات وفقاً لاستمارة البحث (الشكل 4) لضبط معايير الإدخال والاستبعاد.

مراحل العمل:

عند مراجعة مريض لديه أعراض توحى بالخباثة يتم أخذ قصة مرضية كاملة وتقييم المريض سريرياً ومن ثم شعاعياً ومخبرياً، وعند الاشتباه بوجود سرطان الرئة يخضع المريض للإجراءات التشخيصية من أجل الحصول على عينات نسيجية من الآفة المشتبهة، وأول إجراء هو التنظير القصبي المرن حيث يتم إجراؤه لجميع المرضى الذين لديهم ورم رئة مشتبه، ويتم الدخول عبر الأنف عادةً، واستخدام (10-15) مل ليدوكائين لمنع منعكس السعال. ومن أخذ خزعات قصبية (5 خزعات على الأقل) من الآفة المشاهدة سواء برعم صريح أو تبدل بالمخاطية أو غيرها وبعدها يتم أخذ الغسالة القصبية عبر حقن (10-20 مل) سيروم ملحي فزيولوجي فوق الآفة الورمية ومن ثم سحب العينة وإرسالها مع الخزعات للتشريح المرضي. وفي حال سلبية الخزعة القصبية يتم اللجوء للخزعة الموجهة بالطبقي أو خزعة الرئة المفتوحة.

الدراسة الإحصائية والطرق المتبعة:

تم تحليل النتائج على برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS وتطبيق اختبارات إحصائية هي اختبار كاي مربع للمتغيرات الاسمية واختبار Z و T للمتغيرات الرقمية واعتبار قيم $P < 0.05$ ذات أهمية إحصائية.

الإحصاء الوصفي (Description Statistical):

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

الإحصاء الاستدلالي (Inferential Statistical) :

بالنسبة لاختبار العلاقات الإحصائية قمنا باستخدام الأساليب الإحصائية التالية :

- اختبار (t – student test) و التعبير عنه ب " t " لمقارنة المتغيرات المتواصلة
 - اختبار (chi-square) و التعبير عنه ب " X^2 " لمقارنة المتغيرات الفئوية ذات التوزيع الطبيعي .
- تم حساب الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية، القيمة التنبؤية السلبية للغسالة القصبية في تشخيص وجود ورم رئوي كالتالي:

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

- الحساسية (sensitivity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات التي أظهر الاختبار أنها إيجابية إلى عدد الحالات الإيجابية فعلاً, وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على كشف الحالات المرضية في العينة المدروسة.
 - النوعية (specificity): تُعرّف بأنها نسبة عدد الحالات السلبية إلى عدد الحالات السلبية فعلاً, وهي تعبر عن مدى قدرة الاختبار على استبعاد الحالات المرضية في العينة المدروسة.
 - الإيجابية الحقيقية: تعبر عن الحالات التي أُثبتت خباثتها وترافقت مع إيجابية الغسالة القصبية.
 - الإيجابية الكاذبة: تعبر عن الحالات التي أُثبتت سلامتها من الخباثة و ترافقت مع إيجابية الغسالة القصبية
 - السلبية الحقيقية: تعبر عن الحالات التي أُثبتت سلامتها من الخباثة مع سلبية الغسالة القصبية .
 - السلبية الكاذبة: تعبر عن الحالات التي أُثبتت خباثتها مع غسالة قصبية سلبية.
 - القيمة التنبؤية السلبية (negative predictive value) (NPV): تعبر عن احتمالية أن شخصاً خالياً من المرض ونتيجة الاختبار عنده سلبية.
 - القيمة التنبؤية الإيجابية (positive predictive value) (PPV): تعبر عن احتمالية أن شخصاً مصاباً حقيقياً بالمرض ونتيجة الاختبار عنده إيجابية
 - الدقة (Accuracy): مجموع الحالات الإيجابية الحقيقية والسلبية الحقيقية نسبة للمجموع.
- نعرض فيما يلي نموذجاً للموافقة المستنيرة وللاستمارة التي استُخدمت في البحث الشكل (3)(4):

الموافقة المستنيرة:

نحن بصدد إجراء بحث علمي لدراسة دور التحري الخلوي على الغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة بالمقارنة مع الخزعات النسيجية في كل من مستشفى الأسد الجامعي والمواسة الجامعي في دمشق، وذلك من خلال إجراء تنظير قضي والحصول على الغسالة القصبية من خلاله والحصول على الخزعات النسيجية سواء بالتنظير أو خزعة موجهة بالطبقي أو الخزعة المفتوحة.

ندعوكم للمشاركة في هذا البحث ولكم مطلق الحرية في قبول أو رفض ذلك.

لكن قبل اتخاذ قراركم نرجو منكم قراءة المعلومات التالية:

سيتم الاطلاع على معلومات من الملف الطبي لمريضكم من قبل الأطباء والباحثين المشاركين في هذه الدراسة وذلك بعلم إدارة المستشفى.

لن يتم نشر أي معلومات متعلقة بالمريض ذات طابع شخصي.

في حال الموافقة على الدخول في الدراسة سيتم متابعة حالته واستخدام المعلومات الموجودة في الملف الطبي ضمن الدراسة.

إن عدم الموافقة على الدخول في الدراسة لن يؤثر في التدبير خلال إقامته بالمستشفى.

لقد قرأت المعلومات الواردة أعلاه وكانت لدي الفرصة لطرح أسئلة وحصلت على إجابات مقنعة لذلك أعلن موافقتي على دخول مريض في الدراسة.

اسم الطبيب وتوقيعه:

اسم المريض وتوقيعه:

الشكل (3): نموذج الموافقة المستنيرة المستخدمة في البحث

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الباطنة

استمارة بحث علمي

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي

بالمقارنة مع الخزعة النسيجية

الاستبيان:

- اسم المريض العمر:

- الجنس:

- التدخين:

- السوابق المرضية:

.....

- السوابق الدوائية:

.....

- الموجودات الشعاعية على صورة الصدر أو الطبقي المحوري:

.....

.....

الموجودات التنظيرية :

.....

.....

- نتيجة التحري الخلوي على الغسالة القصبية:

.....

نتيجة التشريح المرضي على الخزعة النسيجية:

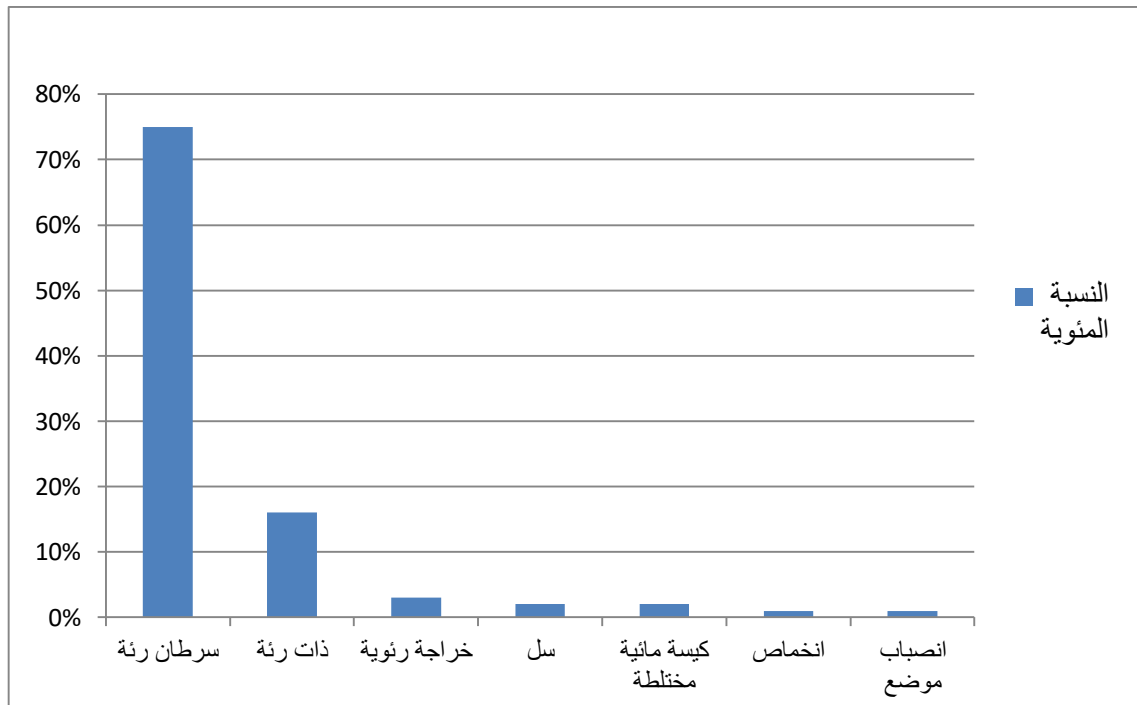
.....

الشكل (4) : نموذج الاستمارة التي استخدمت في البحث

الفصل الثاني: النتائج:

تم إثبات سرطان الرئة كتشخيص نهائي مؤكد عند 75 مريضاً من أصل 100 مريض شملتهم الدراسة وكان توزيع مرضى الدراسة حسب التشخيص النهائية كما في الجدول (5) والرسم البياني (5) :

الجدول (5): توزيع عينة البحث وفقاً للتشخيص النهائي	
التشخيص النهائي	العدد والنسبة المئوية
سرطان رئة	75
ذات رئة	16
خراجة رئوية	3
سل	2
كيسة مائية مختلطة	2
انخماص	1
انصباب موضع (ورم الشبح)	1



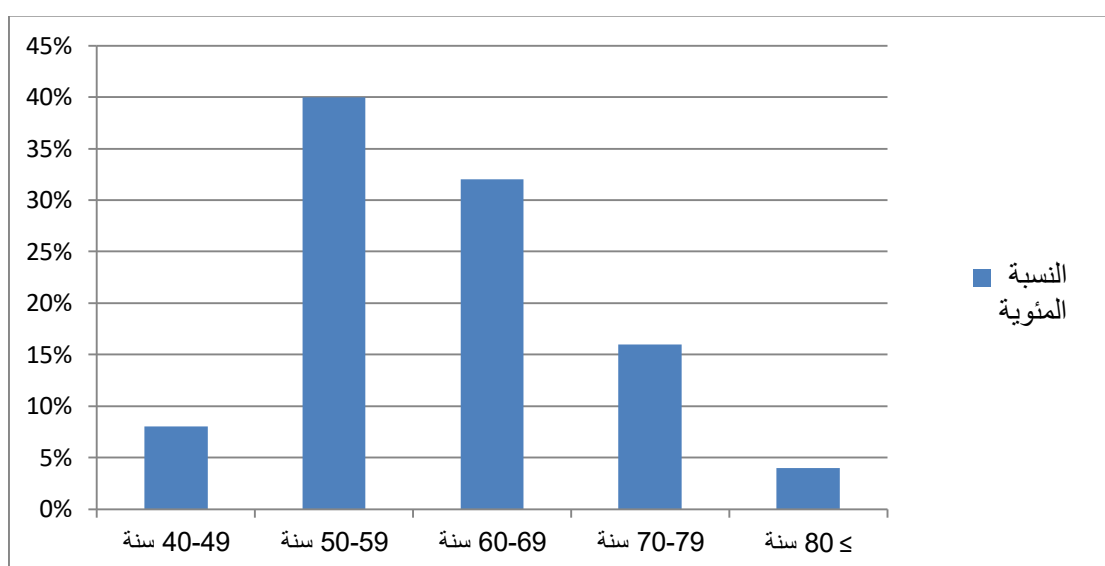
الشكل (5): توزيع عينة البحث وفقاً للتشخيص النهائي

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

بلغ متوسط عمر المرضى الذين أثبت لديهم سرطان الرئة في هذه الدراسة 61.2 سنة بانحراف معياري قدره 10.2 ومجال تراوح ما بين 42 - 91 سنة. وشكل المرضى في العقد السادس أكبر جزء من المرضى ويليه العقد السابع.

يوضح الجدول (6) والشكل (6) توزيع مرضى سرطان الرئة وفقاً للفئات العمرية.

الجدول(6): توزيع مرضى السرطان الرئوي حسب الفئات العمرية		
الفئة العمرية (سنة)	العدد	النسبة المئوية
49-40	6	8%
59-50	30	40%
69-60	24	32%
79-70	12	16%
80 ≤	3	4%

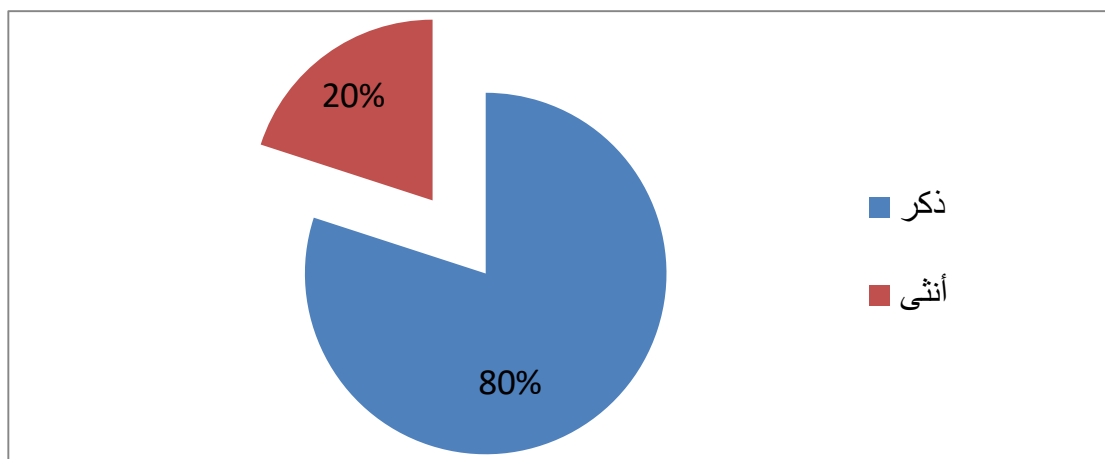


الشكل (6): توزيع مرضى السرطان الرئوي حسب الفئات العمرية

1-2- توزيع عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

يوضح الجدول (7) والشكل (7) توزيع عينة البحث وفقاً لجنس المريض:

الجدول (7) توزيع المرضى حسب الجنس:		
الجنس	العدد	النسبة المئوية
ذكر	60	80%
أنثى	15	20%



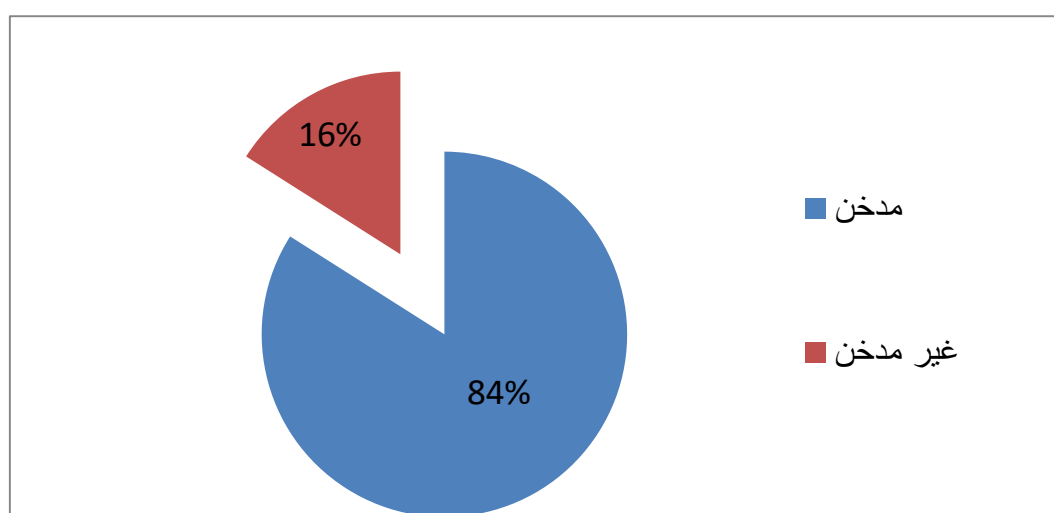
الشكل (7): توزع عينة البحث وفقاً لجنس المريض.

شكل المرضى الذكور في هذه الدراسة النسبة العظمى من مرضى سرطان الرئة (80%) بواقع 60 مريضاً، بينما شكلت النساء نسبة (20%) فقط بواقع 15 مريضة، ويعود السبب الرئيسي في ذلك لانتشار التدخين في بلدنا عند الذكور بمعدل أكبر بكثير منه عند النساء.

2-2- توزع عينة البحث وفقاً للتدخين:

كما في الجدول (8) والشكل (8):

الجدول (8): توزع مرضى البحث وفقاً للتدخين		
حالة التدخين	العدد	النسبة المئوية
مدخن	63	84 %
غير مدخن	12	16 %



الشكل (8): توزع عينة البحث وفقاً للتدخين

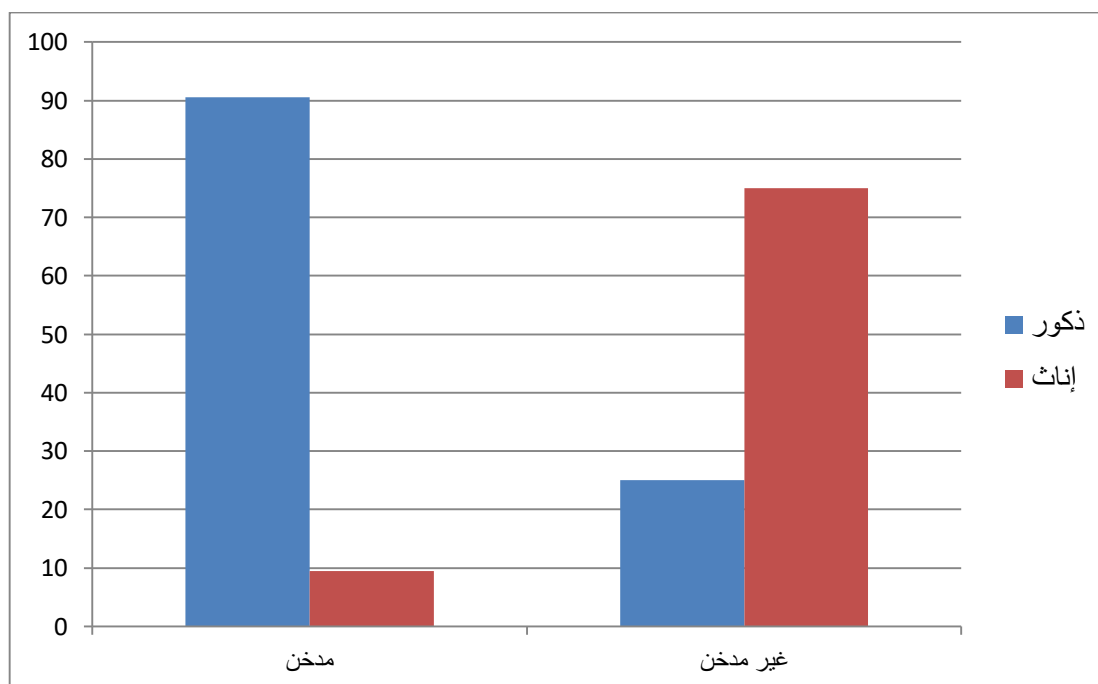
دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

شكّل المرضى المدخنون نسبة (84%) من مرضى سرطان الرئة مقابل نسبة (16%) من المرضى غير المدخنين وهذا يبيّن العلاقة الوثيقة بين التدخين وسرطان الرئة.

3-2- توزّع حالة التدخين وفقاً لجنس مرضى سرطان الرئة:

كان (57) من المرضى الذكور مدخنين (90.5%) بينما شكّلت المدخنات نسبة (9.5%) (6 مريضات) من الإناث، كما هو موضّح في الجدول (9) والشكل (9):

الجدول (9): توزّع حالة التدخين وفقاً لجنس المريض				
P-value	X ² - test	الجنس		حالة التدخين (n)
		أنثى	ذكر	
0.000	27.009	6 (9.5%)	57 (90.5%)	مدخن (63 مريض)
		9 (75%)	3 (25%)	غير مدخن (12 مريض)



الشكل (9): توزّع حالة التدخين وفقاً لجنس المريض

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

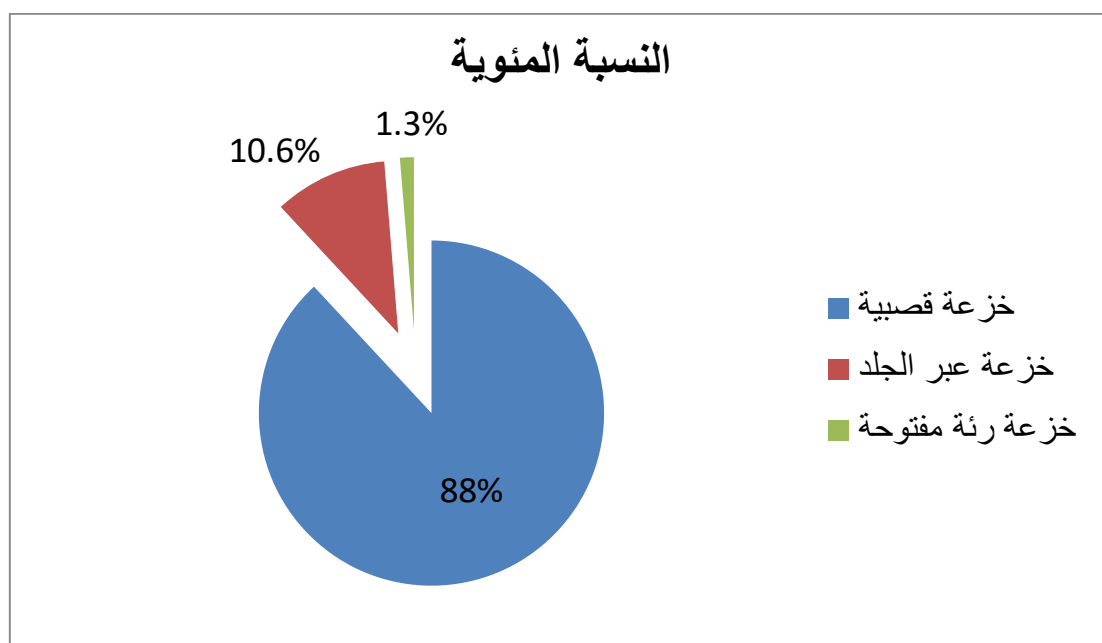
كانت نسبة المدخنين لدى المرضى الذكور أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمريضات الإناث

(P =0.000).

4-2- توزيع عينة البحث وفقاً لنوعية الخزعة المشخصة:

كما في الجدول (10) والشكل (10):

الجدول (10): توزيع عينة البحث وفقاً لنوعية الخزعة المشخصة		
النسبة المئوية من إجمالي العينات	العدد	
88%	66 من أصل 75	خزعة قصبية عبر التنظير القصبي
10.6%	8 من أصل 9	خزعة موجهة بالطبقي عبر الجلد
1.3%	1	خزعة رئة مفتوحة



الشكل (10): توزيع عينة البحث وفقاً لنوعية الخزعة المشخصة

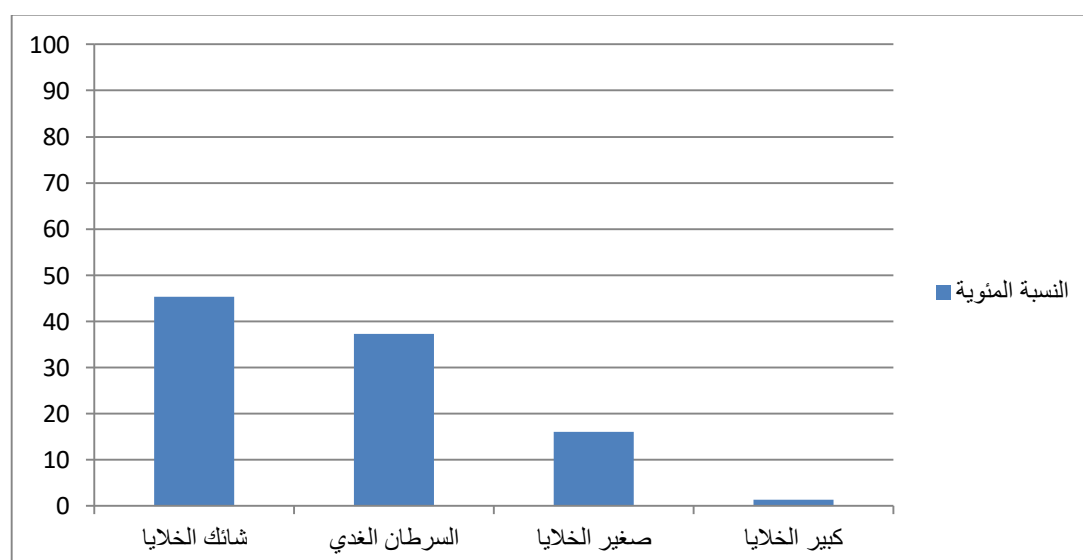
وكما نلاحظ من الجدول والشكل الترسيمي فقد تم تشخيص سرطان الرئة عن طريق الخزعة القصبية في 66 حالة أي نسبة 88% من مجمل الحالات, أما الحالات التي كان بها تنظير القصبات طبيعياً أو الخزعة القصبية غير مشخصة فقد تم اللجوء للخزعة الموجهة بالطبقي عبر الجلد وكان ذلك بـ 9 حالات تم تشخيص 8 منها أي بنسبة 10.6% من مجمل الحالات في الدراسة, بينما الحالة الوحيدة التي لم تشخص بالخزعة عبر الجلد فتم تشخيصها عن طريق خزعة الرئة المفتوحة أي بنسبة 1.3% من مجمل الحالات الـ 75.

وبالتالي كان العائد التشخيصي للخزعة القصبية في تشخيص سرطان الرئة في دراستنا 88% , أما الخزعة الموجهة بالطبقي فكان عائدها التشخيصي في دراستنا 88.8%

5-2- توزع عينة البحث وفقاً للنمط النسيجي لسرطان الرئة:

كما في الجدول (11) والشكل (11):

الجدول (11): توزع عينة البحث وفقاً للنوع النسيجي لسرطان الرئة		
النسبة المئوية	العدد	النوع النسيجي
45.3%	34	السرطان شائك الخلايا (Squamous cell carcinoma)
37.3%	28	السرطان الغدي (Adenocarcinoma)
16%	12	السرطان صغير الخلايا (Small cell carcinoma)
1.3%	1	السرطان كبير الخلايا (Large cell carcinoma)



الشكل (11): توزع عينة البحث وفقاً للنوع النسيجي لسرطان الرئة

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

تبين من الجدول والرسم التوضيحي أن النمط الأشيع الذي تم تشخيصه هو السرطان شائك الخلايا (45.3%) تلاه السرطان الغدي (37.3%) ثم السرطان صغير الخلايا (16%) يليه السرطان كبير الخلايا (1.3%).

2-6- توزيع النوع النسيجي وفقاً لجنس المريض:

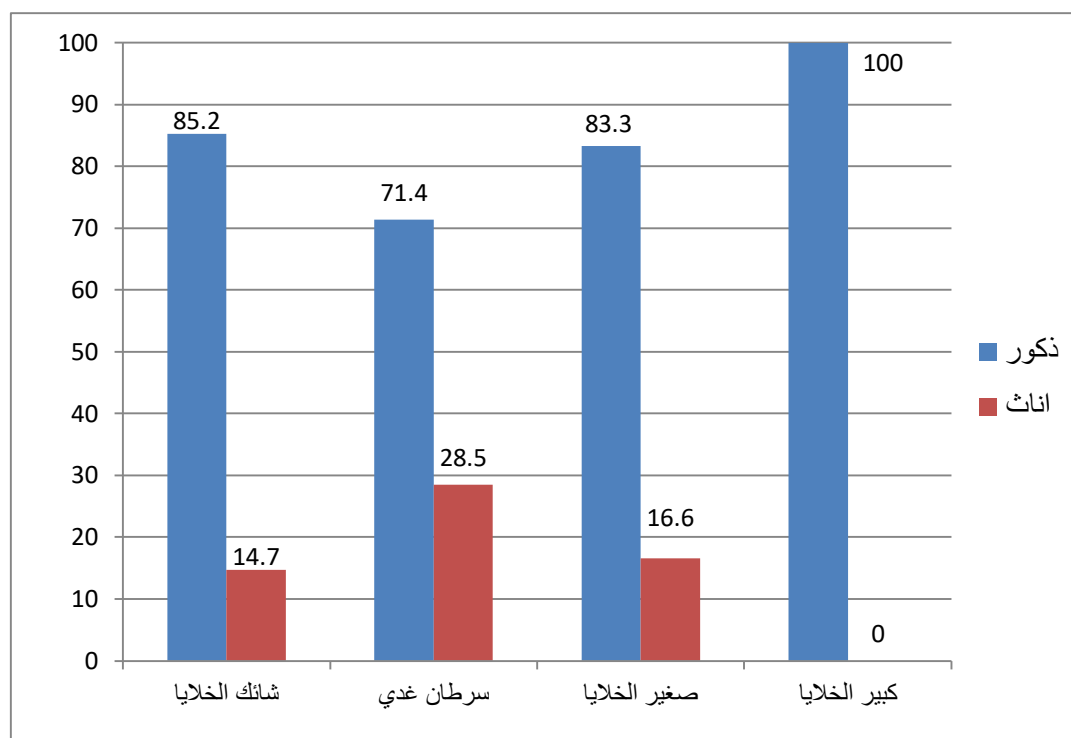
كانت نسبة السرطان شائك الخلايا عند الذكور أعلى منها عند الإناث, أما السرطان الغدي فكانت نسبته أعلى عند الإناث مقارنة بالذكور, ولم يكن هنالك فرق واضح في الأنواع الأخرى بين الذكور والإناث.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square كما في الجدول (12) والشكل (12):

الجدول (12): توزع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لجنس المريض				
P-value	X ² - test	الجنس		النوع النسيجي (n)
		أنثى (15 مريضة)	ذكر (60 مريض)	
0.297	1.089	5 (14.7%)	29 (85.2%)	السرطان شائك الخلايا (34)
0.152	2.052	8 (28.5%)	20 (71.4%)	السرطان الغدي (28)
1	0.099	2 (16.6%)	10 (83.3%)	السرطان صغير الخلايا (12)
1	0.253	0 (0%)	1 (100%)	السرطان كبير الخلايا (1)

وبالتالي لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً في النوع النسيجي للسرطان بين الذكور والإناث في دراستنا ($P > 0.05$), أي لم يكن هنالك علاقة هامة بين النوع النسيجي للسرطان والجنس.

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج



الشكل (12): توزع النوع النسيجي وفقاً لجنس المريض

2-7- توزع النوع النسيجي وفقاً لحالة التدخين:

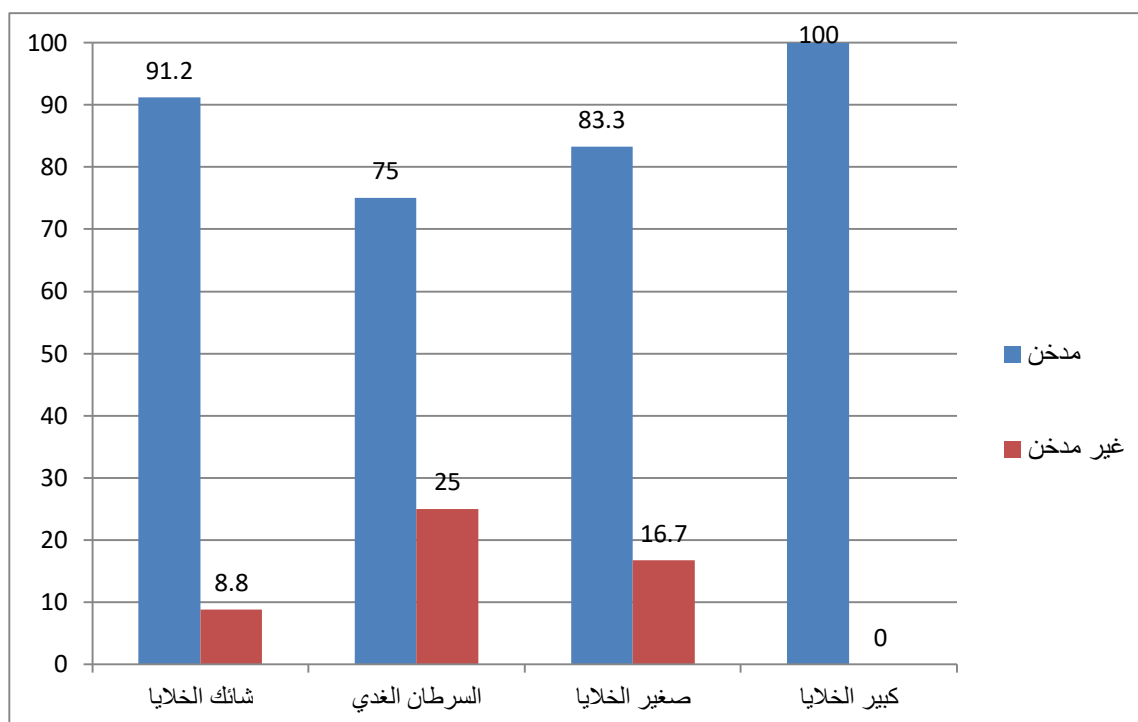
جميع أنماط سرطان الرئة كانت نسبتها أعلى عند المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين.

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذه الفروق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square كما في الجدول (13) والشكل (13):

الجدول (13): توزع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين				
النوع النسيجي (n)	حالة التدخين		X ² -test	P-value
	غير مدخن	مدخن		
السرطان شائك الخلايا (34)	3 (8.8%)	31 (91.2%)	2.383	0.123
السرطان الغدي (28)	7 (25%)	21 (75%)	2.693	0.116
السرطان صغير الخلايا (12)	2 (16.7%)	10 (83.3%)	0.005	1
السرطان كبير الخلايا (1)	0 (0%)	1 (100%)	0.193	1

وبالتالي لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين النوع النسيجي للسرطان عند المدخنين وغير المدخنين ($P > 0.05$) في دراستنا، أي لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين التدخين والنوع النسيجي لسرطان الرئة.

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.ب.عاج



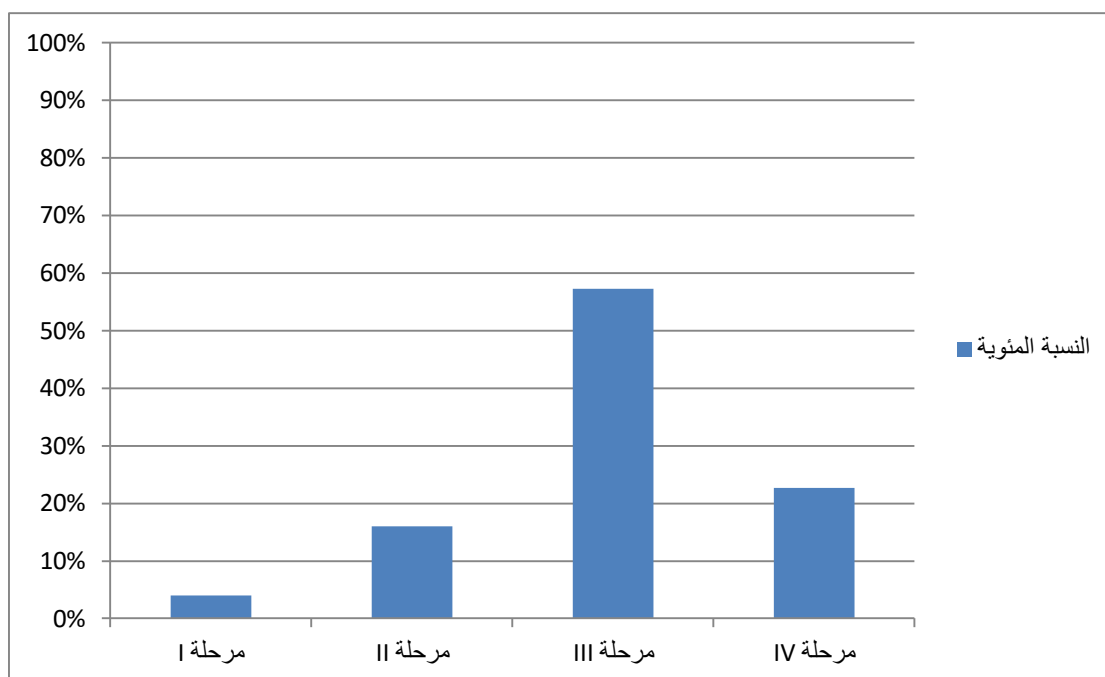
الشكل(13): توزع النوع النسيجي لسرطان الرئة وفقاً لحالة التدخين

2-8- دراسة مرضى العينة حسب مرحلة الورم التي راجع بها المريض:

كما في الجدول(14) والشكل(14):

الجدول (14): توزع مرضى الدراسة حسب تصنيف المرحلة الورمي (staging)		
المرحلة	عدد المرضى	النسبة المئوية
مرحلة I	3	4%
مرحلة II	12	16%
مرحلة III	43	57.3%
مرحلة IV	17	22.7%

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج



الشكل (14): توزع مرضى العينة حسب تصنيف الورم المرحلي (staging)

تبين من الجدول والشكل السابق أن أغلبية المرضى راجعوا بمرحلة متأخرة غير قابلة للجراحة بنسبة (IV), (III) بنسبة (57.3%), (22.7%) على التوالي, و(16%) للمرحلة II و(4%) للمرحلة I , وهذا يتوافق مع النسب العالمية التي تقول إن (15-20%) من المرضى المراجعين بورم رئوي يكونون مرشحين للجراحة.

9-2- نتائج الدراسة على الغسالة القصبية:

تمت دراسة إيجابية الغسالة القصبية بالمقارنة مع الخزعة النسيجية كما في الجدول (15):

الجدول (15): عدد الحالات الإيجابية/السلبية للغسالة القصبية والخزعة النسيجية ومدى التوافق بينهما		
الخزعة النسيجية سلبية	الخزعة النسيجية إيجابية	
1	45	الغسالة القصبية إيجابية
24	30	الغسالة القصبية سلبية

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

$$\text{النوعية} = 100 \times \frac{24}{24+1} = 96\%$$

$$\text{الحساسية} = 100 \times \frac{45}{45+30} = 60\%$$

$$\text{السلبية الكاذبة} = 100 \times \frac{30}{30+45} = 40\%$$

$$\text{الإيجابية الكاذبة} = 100 \times \frac{1}{1+24} = 4\%$$

$$\text{القيمة التنبؤية الإيجابية} = 100 \times \frac{45}{45+1} = 97.8\%$$

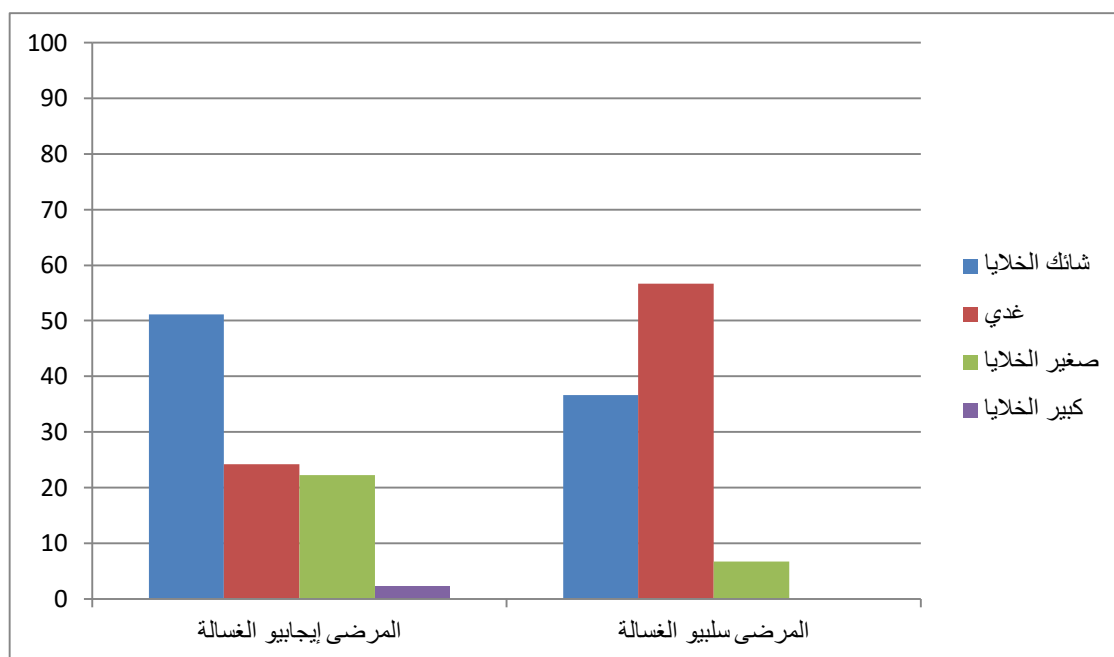
$$\text{القيمة التنبؤية السلبية} = 100 \times \frac{24}{24+30} = 44\%$$

$$\text{الدقة التشخيصية} = 100 \times \frac{45+24}{100} = 69\%$$

10-2- توزع مرضى العينة حسب إيجابية/سلبية الغسالة بالنسبة لكل نمط نسيجي لسرطان الرئة:

كما في الجدول (16) والشكل (15):

الجدول (16): توزع المرضى إيجابي/سلبية الغسالة حسب النمط النسيجي للورم:				
نوع الورم حسب الخزعة النسيجية (n)	عدد المرضى إيجابي الغسالة (45)	عدد المرضى سلبية الغسالة (30)	X ² -test	P-value
سرطان شائع الخلايا (34)	23 (51.1%)	11 (36.7%)	1.515	0.218
سرطان غدي (28)	11 (24.4%)	17 (56.7%)	7.988	0.005
سرطان صغير الخلايا (12)	10 (22.2%)	2 (6.7%)	3.241	0.108
سرطان كبير الخلايا (1)	1 (2.2%)	0 (0%)	0.653	1



الشكل (15): توزيع المرضى إيجابيو/سلبيو الغسالة حسب النمط النسيجي للورم

تبين من الجدول والشكل أن أشيع الأورام التي رافقتها غسالة قصبية إيجابية للخلايا الشاذة هو السرطان صغير الخلايا وشائك الخلايا بنسبة (83.3%) و (67.6%) على التوالي وهذه النتيجة منطقية كون هذين النمطين لديهما توضع مركزي عادةً.

وكان هنالك ارتباط هام إحصائياً بين السرطان الغدي وسلبية الغسالة القصبية ($P=0.005$), حيث في حالة السرطان الغدي تزداد السلبيات الكاذبة بفحص الغسالة مقارنة بباقي أنواع السرطان وتفسر هذه النتيجة بكون السرطان الغدي ذا توضع محيطي عادةً, أما أنواع السرطان الأخرى فلا يوجد ارتباط هام إحصائياً مع إيجابية وسلبية الغسالة القصبية.

11-2- إيجابية الغسالة القصبية بالمقارنة مع الموجودات التنظيرية للسرطان الرئوي:

نلاحظ من الجدول (17) أن نسبة السلبية الكاذبة بالغسالة القصبية كانت أعلى (88.8%) بالسرطان غير المرئي بالتنظير (المشخص بالخزعة عبر الجلد أو بخزعة الرئة المفتوحة) مقارنة بالسرطان المرئي بالتنظير (المشخص بالخزعة القصبية) (33.3%).

ولمعرفة الأهمية الإحصائية لهذا الفرق تم إجراء اختبار Pearson Chi-Square الجدول (17):

الجدول (17): إيجابية/سلبية الغسالة القصبية بالمقارنة مع الموجودات التنظيرية للسرطان الرئوي				
P-value	X ² -test	الغسالة القصبية سلبية	الغسالة القصبية إيجابية	
0.002	10.185	22 (33.3%)	44 (66.6%)	سرطان مشخص بالخزعة القصبية (مرئي بالتنظير) (n=66)
		8 (88.8%)	1 (11.1%)	سرطان مشخص بالخزعة عبر الجلد أو بخزعة الرئة المفتوحة (غير مرئي بالتنظير) (n=9)

كان هنالك علاقة هامة إحصائياً بين الموجودات التنظيرية للسرطان الرئوي وعدد الحالات الإيجابية والسلبية بالغسالة القصبية, حيث أنه في حالة السرطان المرئي بالتنظير (المشخص بالخزعة القصبية) تزداد حساسية الغسالة القصبية في تشخيص وجود السرطان وتنقص السلبية الكاذبة مقارنة بالسرطان غير المرئي بالتنظير (المشخص عن طريق الخزعة عبر الجلد أو خزعة الرئة المفتوحة). وبالتالي لم يكن للغسالة القصبية دور هام في تشخيص الأورام غير المرئية بالتنظير عند مقارنتها مع الخزعة عبر الجلد أو خزعة الرئة المفتوحة.

الفصل الثالث: المناقشة والمقارنة مع الدراسات العالمية:

شكل المرضى الذين أثبت لديهم في النهاية سرطان الرئة نسبة 75% من المرضى المشتبه لديهم بالخباثة, بينما تراوحت النسبة المتبقية وهي 25% بين التشخيص التالية مرتبة تنازلياً: ذات رئة, خراجة رئوية, سل, كيسة مائية مختلطة, انخماص وانصباب جنب موضع.

1-3- نسبة الانتشار وفقاً لعمر المرضى:

بلغ متوسط عمر مرضى سرطان الرئة في هذه الدراسة 61.2 سنة بانحراف معياري قدره 10.2 ومجال تراوح ما بين 42 - 91 سنة. وشكل المرضى في العقد السادس أكبر جزء من المرضى ويليه العقد السابع.

في دراسة (Lim et al)⁽¹⁴⁸⁾ التي أجريت في كوريا على 166 مريضاً ونشرت عام 2006 كان متوسط عمر المرضى 69 سنة ومجال (31-88) سنة.

وفي دراسة (Van der Drift et al) ⁽¹⁴⁴⁾ التي أجريت في هولندا على 221 مريض ونشرت عام 2005 كان متوسط عمر المرضى 65.6 سنة بمجال (38-88) سنة.

2-3- نسبة انتشار سرطان الرئة بين الجنسين:

شكل الذكور في هذه الدراسة غالبية مرضى سرطان الرئة (80%) بواقع 60 مريضاً، في حين شكلت النساء 20% بواقع 15 مريضة. أي كانت نسبة إصابة الرجال للنساء تقريباً (1:4).
في دراسة (Lim et al) ⁽¹⁴⁸⁾ شكل الذكور نسبة (73.5%) من مرضى سرطان الرئة.
وفي دراسة (Van der Drift et al) ⁽¹⁴⁴⁾ شكل الذكور نسبة (66.5%).
إن حدوث سرطان الرئة بشكل عام أشيع عند الذكور منه عند الإناث ويعود السبب الرئيسي في ذلك انتشار التدخين بشكل أكبر عند الرجال. وحالياً، يتناقص معدل الحدوث عند الذكور في الولايات المتحدة و دول أوروبا الشمالية والغربية مع ملاحظة ازدياد في معدل الحدوث عند النساء وخاصة في أعمار صغيرة.

3-3- علاقة سرطان الرئة بالتدخين:

كان 84% من مرضى البحث مدخنين. كانت نسبة المدخنين لدى المرضى الذكور أعلى بفارق هام إحصائياً مقارنةً بالمريضات الإناث (90.5% مقابل 9.5%) ($P=0.000$). إن عامل الخطر الأساسي للإصابة بسرطان الرئة هو تدخين السجائر، والذي يُقدَّر أنه مسؤول عن حوالي 80 - 90% من جميع سرطانات الرئة.
في دراسة (Lim et al) ⁽¹⁴⁸⁾ كانت نسبة المدخنين من مرضى سرطان الرئة (69.9%).

3-4- توزيع مرضى العينة حسب الخزعة المشخصة:

تم تشخيص غالبية المرضى في دراستنا عن طريق الخزعة عبر التنظير القصبي المرن حيث كان ذلك في (88%) من الحالات، أما المرضى الذين لديهم تنظير قصبات طبيعي أو كانت الخزعات القصيبية غير مشخصة فقد تم تشخيصهم عن طريق الخزعة الموجهة بالطبقي وشكل هؤلاء نسبة (10.6%) فقط، وكان هنالك حالة وحيدة لم ينجح التنظير القصبي ولا الخزعة عبر الجلد بتشخيصها فتم اللجوء لخزعة الرئة المفتوحة وشكلت نسبة (1.3%).
وبالتالي كان العائد التشخيصي للخزعة القصيبية في تشخيص سرطان الرئة 88%، أما الخزعة الموجهة بالطبقي فكان عائدها التشخيصي في دراستنا 88.8%.

تم إجراء تحليل تلوي (meta-analysis) في الهند ⁽¹⁵⁵⁾ (Han et al., 2018, 1) وذلك في عام 2017 وتم اختيار 9 مقالات حول إجراء التنظير القصبي و 15 مقالة حول إجراء الخزعة الموجهة بالطبقي عبر

الجلد وكان العائد التشخيصي المجمع (75%) باستخدام التنظير القصبي، و(93%) باستخدام نهج الخزعة الموجهة بالطبقي.

وفي دراسة كبيرة أجريت في فرنسا⁽¹⁵⁶⁾ (Laurent *et al.*, 2002, 62) عام 2002، وجدت أن حساسية الخزعة عبر الجلد كانت (89%) في تشخيص أورام الرئة الخبيثة. وفي هاتين الدراستين بالإضافة لمعظم الدراسات في الجدول (18) كانت النتائج قريبة جداً من نتائج دراستنا.

5-3- انتشار سرطان الرئة حسب النوع النسيجي:

أما بالنسبة للنمط النسيجي لسرطان الرئة فقد كان السرطان شائع الخلايا (SQC) هو النمط الأكثر شيوعاً حيث شكّل نسبة (45.3%) تلاه السرطان الغدي (ADC) الذي شكّل (37.3%) ثم السرطان صغير الخلايا بنسبة (SCLC) (16%) فكبيرة الخلايا (LCC) بنسبة (1.3%). شكّل الذكور النسبة الأكبر في جميع أنماط سرطان الرئة حيث ب (SQC) شكّل الذكور نسبة (85.2% مقابل 14.7% للإناث)، و ب (ADC) نسبة (71.4%) للذكور مقابل (28.5%) للإناث، وب (SCLC) نسبة (83.3%) للذكور مقابل (16.6%) للإناث، ومريض واحد لديه النمط (LCC)، ولكن ذلك لم يشكل فرقاً هاماً إحصائياً في توزع الأنماط النسيجية لسرطان الرئة بين الذكور والإناث ($P > 0.05$).

في دراسة (Fernandez-Villar a *et al.*)⁽¹⁴⁵⁾ (Fernandez-Villar *et al.*, 2006, 280) التي أجريت في إسبانيا على 75 مريضاً ونشرت عام 2006 كان النمط النسيجي الأكثر شيوعاً هو (SQC) بنسبة (37.3%)، يليه (ADC) بنسبة (26.6%)، ثم (SCLC) (25.3%)، ثم (LCC) (8%)، و (2.7%) نقائل داخل القصبة ناشئة عن سرطان الخلايا الكلووية.

وفي دراسة (M Kawaraya *et al.*)⁽¹⁴⁹⁾ (Kawaraya *et al.*, 2003, 1886) التي أجريت في اليابان على 1372 مريضاً ونشرت عام 2003 كان النوع النسيجي الأشيع هو (ADC) بنسبة (59.2%)، ثم (SQC) (23.8%)، يليه (SCLC) (10.9%)، ثم (LCC) (3.1%)، وأنواع أخرى من السرطانات في (1.6%)، وغير معروف في (1.4%).

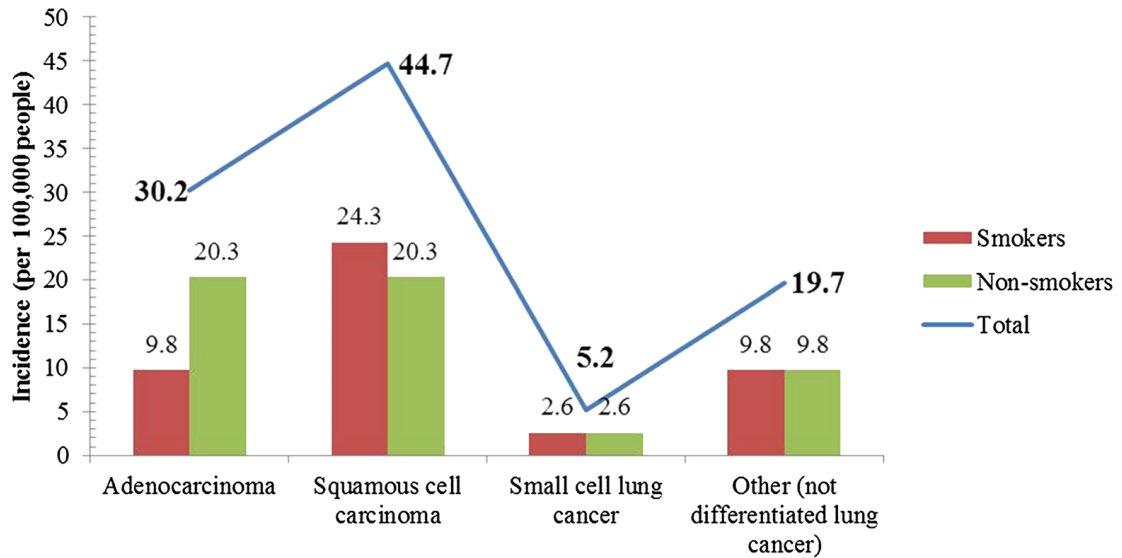
وفي دراسة (Lee *et al.*)⁽¹⁵⁰⁾ (Lee *et al.*, 2012, 5) التي أجريت في كوريا على 611 مريضاً ونشرت عام 2011، كان التوزع النسيجي لمرضى العينة (52.8%) ل (SQC)، (17.5%) ل (SCLC)، (13.4%) ل (ADC)، (0.3%) ل (LCC)، وأنواع أخرى بنسبة (5.7%).

وبالتالي كانت دراستنا تتشابه مع دراسة (Fernandez-Villar a et al) من حيث ترتيب الأنماط النسيجية حسب الشيوخ.

3-6- علاقة النوع النسيجي لسرطان الرئة مع التدخين:

جميع أنماط سرطان الرئة كانت نسبتها أعلى عند المدخنين بالمقارنة مع غير المدخنين. ولكن لم يكن هنالك فرق هام إحصائياً بين النوع النسيجي لسرطان عند المدخنين وغير المدخنين ($P > 0.05$) في دراستنا، أي لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائياً بين التدخين والنوع النسيجي لسرطان الرئة.

في دراسة (Dubey et al) ⁽¹⁵⁷⁾ (Dubey et al., 2016, 11) المنشورة في عام 2016 وهي مراجعة منهجية وتحليل للبيانات المتعلقة بسرطان الرئة في كلٍّ من الولايات المتحدة الأمريكية، المملكة المتحدة، الهند، ومصر، أشارت البيانات من الهند إلى شيوخ السرطان شائك الخلايا لدى المدخنين والسرطان الغدي لدى غير المدخنين كما في الشكل (16).



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

7-3- انتشار سرطان الرئة حسب المرحلة:

كما شكل المرضى المراجعون بمرحلة متأخرة غير قابلة للجراحة (III), (IV) نسبة (57.3%) , (22.7%) على التوالي وهذا يتوافق مع النسب العالمية التي تقول أن (15-20%) من المرضى المراجعين بورم رئوي يكونون مرشحين للجراحة.

في دراسة (Lim et al)⁽¹⁴⁸⁾ شكّل مرضى المرحلة I (22.3%), والمرحلة II (10.8%), المرحلة III (22.9%) والمرحلة IV (44%) وفقاً لتصنيف TNM.

وفي دراسة (Lee et al)⁽¹⁵⁰⁾ (Lee et al., 2012, 5) شكّل مرضى المرحلة III نسبة (39.4%) والمرحلة IV (44%).

في دراسة (Yang et al)⁽¹⁵⁸⁾ (Yang et al., 2005, 454) في الولايات المتحدة الأمريكية المنشورة عام 2005 والتي أجريت على 5628 مريضاً سرطان رئة، شكّل مرضى NSCLC في المرحلة IV نسبة (34.9%)، المرحلة الثالثة III نسبة (30.3%)، المرحلة II نسبة (8.4%)، والمرحلة I نسبة (26.4%). أما سرطان الرئة صغير الخلايا، فعند التشخيص تظاهر 53% بمرضٍ منتشرٍ (extensive) و 47% بمرضٍ محدودٍ (limited).

وبذلك كانت دراستنا تتشابه مع هذه الدراسات من حيث أن المرضى يراجعون بمراحل متقدمة غير قابلة للجراحة، وذلك إما لقلة التوعية أو لنقص الإمكانيات المادية، وكذلك بسبب عدم وجود بروتوكول للكشف المبكر عن سرطان الرئة في بلادنا.

8-3- حساسية الغسالة القصبية والدقة التشخيصية لها والعائد التشخيصي للخزعة المشخصة:

تمت مقارنة النتائج التي حصلنا عليها في دراستنا من حيث حساسية الغسالة القصبية والعائد التشخيصي للخزعة المجراة مع العديد من الدراسات العالمية كما هو في الجدول (18):

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

الجدول(18): مقارنة مع الدراسات العالمية من حيث العائد التشخيصي للخزعة وحساسية الغسالة القصبية					
مقارنة مع الدراسات العالمية	السنة	المكان	عدد المرضى	العائد التشخيصي للخزعة %	حساسية الغسالة القصبية %
دراستنا	2021	سوريا	100	خ.ق= 88 خ.ع.ج= 88.8	ك= 60 م= 66.6 غ.م= 11.1
Scriven et al ⁽¹⁴³⁾ (Scriven et al., 1999, 54)	1998		36		ك= 85
Van der Drift et al ⁽¹⁴⁴⁾ (Miep, 2005, 398)	2005	هولندا	221	82	ك= 62 م= 74 غ.م= 42
Fernandez-Villar a et al ⁽¹⁴⁵⁾ (Fernandez-Villar et al., 2006, 280)	2006	إسبانيا	75	90.7	م= 57.3
HS Lee et al ⁽¹⁴⁶⁾ (Lee et al., 2007, 280)	2006	كوريا الجنوبية	104	93.7	م= 55.8
Yigla et al ⁽¹⁴⁷⁾ (Rami et al., 1998, 170)	2006	إسبانيا	75		ك= 53.3 غ.م= 48
Lim et al ⁽¹⁴⁸⁾ (Lim et al., 2020, 2)	2019	كوريا	166	خ.ع.ج= 96	غ.م= 46.4
M Kwaraya et al ⁽¹⁴⁹⁾ (Kwaraya et al., 2003, 1886)	2003	اليابان	1372	خ.ع.ق= 76.9	غ.م= 44
Lee et al ⁽¹⁵⁰⁾ (Lee et al., 2012, 5)	2011	كوريا	611	80.5	ك= 37.8 م= 40 غ.م= 21.7
دراسة نشرت في مجلة Clinical Lung Cancer ⁽¹⁵¹⁾ (Girard et al., 2016, 14)	2016	فرنسا	2750	71.2	ك= 16.9 م= 22.9 غ.م= 2.8
Kvale ⁽¹⁵²⁾ (Kvale et al., 1976, 753)	1976	أمريكا	228	65	ك= 52.3 م= 63 غ.م= 6
خ.ق= خزعة قصبية، خ.ع.ج= خزعة عبر الجلد، خ.ع.ق= خزعة عبر القصبات، م= مرئي بالتنظير، غ.م= غير مرئي بالتنظير، ك= العدد الكلي					

كما تمت مقارنة النتائج التي حصلنا عليها بدراستنا السريرية من ناحية الحساسية والدقة التشخيصية للغسالة القصبية في تشخيص سرطان الرئة مع دراسة عالمية أجريت في تايلند على 222 مريضاً ونشرت في مجلة J Med Assoc thai عام 2004, وفي دراسة أخرى أجريت أيضاً في عام 2004 في باكستان على 73 مريضاً ونشرت في مجلة Journal of Pakistan association وكانت النتائج كما في الجدول(19):

الجدول(19): المقارنة مع الدراسات العالمية من حيث الحساسية والدقة التشخيصية للغسالة القصبية في تشخيص وجود ورم رئوي			
عدد المرضى	الحساسية	الدقة التشخيصية	
دراستنا 2021	100	60 %	69 %
دراسة تايلند ⁽¹⁵³⁾ (Liwsrisakun et al., 2004, 602)	222	70.8 %	75 %
دراسة باكستان ⁽¹⁵⁴⁾ (Ahmad et al., 2004, 6)	73	80.5 %	87.3 %

بلغت حساسية الغسالة القصبية في تشخيص وجود ورم رئوي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية (باعتبارها المعيار الذهبي للتشخيص) حوالي (60%) والدقة التشخيصية (69%), حيث كانت نتائج دراستنا متقاربة بشكل كبير من ناحية الحساسية والدقة التشخيصية مع الدراسة التي أجريت في تايلند.

9-3- الأنماط النسيجية لسرطان الرئة المرافقة للغسالة القصبية الإيجابية:

تبين في هذه الدراسة أن أشيع الأورام التي رافقتها غسالة قصبية إيجابية للخلايا الشاذة هو SQC بنسبة (51.1 %) وهذه النتيجة منطقية لكون هذا النمط شائعاً ولديه توزيع مركزي عادةً، يليه ADC بفارق هام إحصائياً (P=0.005) ومن ثم SCLC بنسب متقاربة (24.4%, 22.2%) على التوالي ويفسر ذلك شيوع نمط الورم الغدي بشكل عام ومركزية توزيع الورم صغير الخلايا.

وبالتالي كان هنالك ارتباط هام إحصائياً فقط بين السرطان الغدي وسلبية الغسالة القصبية (P=0.005) وهذا يفسره التوزيع المحيطي عادةً للسرطان الغدي وكونه يعطي تنظيراً طبيعياً في أغلب الأحيان، بينما لم يكن هنالك فارق هام إحصائياً بين باقي الأنماط وإيجابية أو سلبية الغسالة القصبية.

دور التحري الخلوي للغسالة القصبية في تشخيص أورام الرئة المشاهدة بالطبقي بالمقارنة مع الخزعة النسيجية-أ.بعاج

في دراسة فرنسا⁽¹⁵¹⁾ (Girard et al., 2016, 14) التي أجريت عام 2016 ونشرت في مجلة (Clinical Lung Cancer) كانت نسبة الغسالة القصبية الايجابية المرافقة للـ SQC 49.2%, وللـ ADC 22.3%, وللـ SCLC 10.4%, وأنواع NSCLC الاخرى 10.4% ثم نسبة 7.5% مرافقة للنقائل الرئوية.

وفي دراسة (Lee et al.)⁽¹⁵⁰⁾ (Lee et al., 2012, 5) كانت نسبة 55.8% مرافقة لـ SQC, يليه SCLC بنسبة 16.9%, ثم الـ ADC بنسبة 9.1% وأخيراً 7.3% للـ NSCLC بدون تحديد.

أما في دراسة (Lim et al.)⁽¹⁴⁸⁾ (Lim et al., 2020, 2) فكانت إيجابية الغسالة القصبية مرافقة للـ ADC بنسبة 69%, ثم الـ SQC بنسبة 24% ثم الـ SCLC بنسبة 6.5%.

حيث توافقت دراستنا مع دراسة فرنسا.

10-3- إيجابية الغسالة القصبية بالمقارنة مع الموجودات التنظيرية للسرطان الرئوي:

كانت الغسالة القصبية إيجابية في 66.6% من حالات السرطان المرئي بالتنظير (المشخص عن طريق الخزعة القصبية), وفي 11.1% من حالات السرطان غير المرئي بالتنظير (المشخص عن طريق الخزعة عبر الجلد أو خزعة الرئة المفتوحة), وهذا يشكل فرقاً هاماً إحصائياً ($P=0.002$), ويفسر ذلك بأن الأورام التي شُخصت عن طريق الخزعة الموجهة بالطبقي عبر الجلد أو بخزعة الرئة المفتوحة كانت أكثر محيطية مما أدى إلى كون التنظير القصبي طبيعياً, وتمت مقارنة هذه النتائج مع العديد من الدراسات في الجدول (18).

الفصل الرابع: الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

- أظهرت دراستنا أن التنظير القصبي المرن وعبر الخزعة القصبية وضع التشخيص النهائي لسرطان الرئة عند (88%) من مرضى العينة، أما الخزعة عبر الجلد موجهةً بالطبقي فوضعت التشخيص النهائي عند (10.6%) من مرضى العينة، وفي حالة وحيدة تم تشخيصها عن طريق خزعة الرئة المفتوحة (1.3%) من إجمالي مرضى العينة.
- إن الدقة التشخيصية للغسالة القصبية في كشف وجود ورم رئوي كانت (69%) وحساسيتها (60%) وبالتالي نستنتج أنه لا يمكننا الاعتماد على الغسالة القصبية وحدها في تشخيص أورام الرئة ويجب إشراكها دائماً مع الخزعة النسيجية.
- أفضل النتائج التي نحصل عليها تكون عند مشاركة الغسالة القصبية مع الخزعة القصبية، بينما لم يكن للغسالة القصبية دور في تشخيص الأورام غير المرئية بالتنظير عند مقارنتها مع الخزعة عبر الجلد أو خزعة الرئة المفتوحة.
- إن شيوع هذه الأورام عند المدخنين والمتقدمين بالعمر يشير إلى أهمية استقصاء كافة المرضى المدخنين الذين يراجعون بعرض أو علامة قد تشير للإصابة بورم رئوي خاصة لدى المتقدمين بالعمر منهم وذلك بهدف الكشف الباكر وتحسين البقاء.
- غالبية المرضى كانوا يراجعون بمرحلة متأخرة في معظم الحالات ومنه نستنتج أهمية البحث عن وسائل فعالة لمسح سرطان الرئة وبالتالي الكشف الباكر عن هذا المرض الخطير والإقلال من نسبة الوفيات الناجمة عنه.
- لا بد من اتباع التوصيات العلمية في تحضير العينات المأخوذة بالتنظير القصبي والتنسيق بهذا الشأن مع أطباء التشريح المرضي.
- إجراء دراسة أخرى يتم فيها اتباع الطرق العلمية في تحضير العينات مع قراءة العينات من قبل طبيب مشرح مرضي وحيد وخبير لأخذ نتائج موثوقة أكثر حول الدقة التشخيصية للغسالة القصبية.

التوصيات:

- إجراء تنظيف قصبي مرّن كإجراء أولي لأي مريض لديه ورم رئة، وإرفاق الخزعات القصبية بالغسالة القصبية، وفي حال سلبية هذا الإجراء يتم اللجوء للأساليب التشخيصية الأخرى كالخزعة عبر الجلد أو خزعة الرئة المفتوحة في نهاية المطاف، ولا يمكن الاستغناء عن الخزعة النسيجية حتى لو ترافقت بنسبة قليلة من الاختلاطات الخطيرة.
- نشر التوعية الواسعة حول أخطار التدخين من خلال وسائل الإعلام والطاقيم الطبي وذلك لتجنب حدوث هذا المرض القاتل، كما نقترح إنشاء برنامج طبي لمتابعة المرضى المدخنين بشكل مستمر مع مراقبة تطور أي عرض جديد أو تغير في الشكاوي وذلك بهدف التشخيص الباكر لهذا المرض وتحسين البقاء.
- نظراً لأن معظم مرضى الدراسة تم اكتشافهم في المراحل المتأخرة، نقترح القيام بدراسات أوسع بهدف إيجاد وسائل مسح فعالة تساهم في الكشف الباكر عن سرطان الرئة وتقليل الوفيات الناجمة عنه.
- كما نقترح إجراء دراسات أوسع في سوريا مع حجم عينة أكبر لمقارنة الخزعة القصبية مع الغسالة القصبية مع اتباع التوصيات العلمية في تحضير العينات والتنسيق مع أطباء التشريح المرضي لزيادة الدقة التشخيصية للغسالة القصبية في تشخيص الأورام الرئوية.

تمتلك هذه الدراسة بعض العيوب:

أولاً: لم يتم دراسة دور الغسالة القصبية في تحديد نوع الورم الرئوي وذلك بسبب عدم وجود هذا الإجراء في مختبراتنا بشكل واسع يسمح بإجراء هذه الدراسة.

ثانياً: كان حجم العينة صغيراً وبالتالي لم يكن هنالك فرق إحصائي هام بين النوع النسيجي للسرطان عند الذكور والإناث، وكذلك لم يكن هنالك علاقة هامة إحصائية بين النوع النسيجي للسرطان والتدخين.

المراجع

- 1- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11– 30.
- 2- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69–90.
- 3- Koyi H, Hillerdal, Branden E (2002) Aprospective study of a total material of lung cancer from a country in Sweden 1997-1999: genderm symptoms, type stage, and smoking habits. Lung cancer 36 : 9-14.
- 4- Jemal A, Siegel R, Ward E, Gaoy, Xuy, etal (2009) cancer statistics, 2009. Cancer Helin 59: 225 – 300.
- 5- Hamal A, Sicyel R, Xuj, Ward E, 2010 cancer statistics, 2010. CA cancer Jclin 60: 277-300.
- 6- Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A, cancer statistics 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer death. CA cancer death Hclin 2011, 61: 212.
- 7- Molona JR, Yong P, Cassivi SD, etal. Non small Cell lung cancer:epidemiology, risk factor, Treatment and survivorship. Mayoclinic pro 2008; 83: 379-392.
- 8- Fishman JA, Allison H, Knowles SB, et al. State laws on tobacco control–United States, 1998. MMWR CDC Surveill Summ 1999;48(3):21–40.
- 9- Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. Semin Roentgenol 2005;40(2):90–7.
- 10- Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, et al. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking.Cancer 1997;80(3):382–8.
- 11- He J, Chen WQ. Chinese cancer registry annual report 2012. Beijing (China): Military Medical Science Press; 2012.
- 12- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003; 123:21S.
- 13- Subramanian J, Govidan R, Lung cancer in never Smokers: a review. Jclin oncol 2007; 25: 561-570.
- 14- Wbbert Jo, Sood A, Hays JT, etal. Treating tobacco dependence: review of the best and latest treatment options.J thoraconcol 2007; 2: 249-256.
- 15- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004; 328:1519.
- 16- Kaufman EL, Jacobson JS, Hershtman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26:392.
- 17- 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.
- 18- Alberts WM, American College of chest physicians. Diagnosis and management of Lung cancer: ACCP evidence-based guidelines. Chest 2007; 132:15-4225.
- 19- British thorasic society guidelines: guidelines on the selection of patient with lung cancer for Surgery. Thorax; 56:89-90.
- 20- ScagliotiG, symptoms, signs and staging of lung cancer. Eur Respir Mon 2001; 17: 86-119.
- 21- Hyde L, Hyde CI. Clinical manifestations of lung cancer. Chest 1974; 65:299.

- 22- 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.
- 23- Hirshberg B, Biran I, Glazer M, Kramer MR. Hemoptysis: etiology, evaluation, and outcome in a tertiary referral hospital. *Chest* 1997; 112:440.
- 24- Colice GL. Detecting lung cancer as a cause of hemoptysis in patients with a normal chest radiograph: bronchoscopy vs CT. *Chest* 1997; 111:877.
- 25- Kuo CW, Chen YM, Chao JY, et al. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest* 2000; 117:354.
- 26- Ramadan HH, Wax MK, Avery S. Outcome and changing cause of unilateral vocal cord paralysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118:199.
- 27- Chen HC, Jen YM, Wang CH, et al. Etiology of vocal cord paralysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007; 69:167.
- 28- Piehler JM, Pairolero PC, Gracey DR, Bernatz PE. Unexplained diaphragmatic paralysis: a harbinger of malignant disease? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84:861.
- 29- Ahmann FR. Areassessment of the clinical implications of the superior vena cava syndrome. *J clin oncol* 1984; 2: 961-969.
- 30- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695.
- 31- Decker DA, Dines DE, Payne WS, et al. The significance of a cytologically negative pleural effusion in bronchogenic carcinoma. *Chest* 1978; 74:640.
- 32- Roberts JR, Blum MG, Arildsen R, et al. Prospective comparison of radiologic, thorascopic, and pathologic staging in patients with early non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1154.
- 33- Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:158.
- 34- Swidere K J, Morcos S, Donthireddy v, etal. Prospective study to determine the volume of pleural fluid required to diagnose malignancy. *Chest* 2010; 137:68.
- 35- Sahn SA, Malignancy metastatic to the pleura *clin chest Med* 1998; 19: 351.
- 36- Merchut MP. Brain metastases from undiagnosed systemic neoplasms. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1076-1080.
- 37- Bohwedder JJ, Handlery JA, Kerr D. Rapid diagnosis of lung cancer from palpable metastases by needle thrust. *Chest* 1990; 98: 1393-1396.
- 38- Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Scill SE, Adjei AA, 2008 Non small cell Lung cancer: epidemiology, risk factors treatment and survivorship. *Mayoclinic proc* 83:584-594.
- 39- Quinn Dm Cianlupi Am Brostes. The changing radiographic presentation of bronchogenic Carcinoma with reference to cell type *chest* 1996; 110: 1474.
- 40- Vincent R6, Pickren JW, lane WW. Etall. The changing histopathology of Lung cancer 197: 39: 1647-1655.
- 41- Pearlberg JL, Sandler MA, Lewis JW, Beute GH, Alpern MB. A small cell bronchogenic carcinoma: CT evaluation: *AmJ Roentgenol* 1988; 150:265-268.
- 42- Chaudhuri MR, Primary pulmonary caritating carcinoma. *Thorax* 1973; 28:354-366.

- 43- Armstrong P. Neoplasm of the lungs airways and Pleura. In: Armstrong P, Wilson AG, Deep, Hansell DM, etall. Imaging of Diseases of the chest, 3t edition, London, Mosby (Harcourt) 2000; pp.305-401.
- 44- Byrd RBm Carr DT, Miller WE. Etall. Radiographic abnormatities in carcinoma of the lung in relation to histologycal cell type. Thorax 1969. 24:573.
- 45- Byrd RB, Miller WE, Carr DT, Payne WS, Wood nelB; The reontgeno graphic appearance of squemous cell carcinoma of the bronchus. Myo clinic proceedings 1968; 43:327-332.
- 46- Woodring JH, Stelling CB. Adenocarcinoma of the lung atumor with a changing pleomorphic character. AmJ Roentgenol 1983;140:657-664.
- 47- Aokit, Nakata H, Watanabe H, etall. Evaluation of periphenal Lung adenocarcinoma.
- 48- Zwiwewich CV, Vedals, Miller RR, Muller NL, Solitary Polmanary nodules, high resolution CT andradiologic=pathologic correlation Radiology 1991; 179:469-479.
- 49- Clark LR, Stoll MA, Twigy HL, chest case of the day. Broncho alveolar carcinoma of the lung Am Jreontgenol 1990;154:1318—1319.
- 50- Aquino SL, chiles C, Halford P, Distinction of consolidative bronchoalveolar carcinoma from pueumonia. Do CT criteria work? AmJ Roentgenol 1998; 171:359-363.
- 51- Sider L. radiographic msnifestations of primary bronchgenic carcinoma L. radiographic manifestations of primary bronchogenic carcinoma. Radiul clin North Am 1990; 28:583-597.
- 52- Pretreatment evaluation of Non-small cell lung cancer. The Americam thoracic society and the European Respiratory society. Amer J Respir crit care Med 1997; 156: 320-332.
- 53- Froser RG, Parre JAP, Diagnosis of disease of The chest. 4th edition Philadelphia, W.B, saunders. 1999; PP. 1142-1143.
- 54- Shin MS, Jackson LK, Shelton RWJ, Greene RE, gaint cell carcinoma of the lung clinical and roentgenographic manifestations. Chest 1986; 89: 366-369.
- 55- Theros EG, 1976 cal's well lecture: varying manifestation of peripheral pulmonary neoplasms. AJRAMJ Roentgenol 1977; 128: 893-914.
- 56- Dahner TW, chest disorders. Im: Danher TW red. Radiology Review manual. 3rd edition, Baltimore, Wiliams and wikins, 1996; PP. 346-346.
- 57- Henschke CL, Mc cauley DI, yankelevity DF, etall. Early lung cancer Action project. Overall design and findings from base line screening. Lancet 1999; 354: 99-105.
- 58- Sones, Takashima s, LiF, etall. Mass screening for lung cancer with mobile completed tomography scanner lancet 1998; 351: 1242-1245.
- 59- Feinstein AR, symptomatic Patterns biologic behavior, and prognosis in cancer of the lung. Ann Intern Med 1964; 61: 27-43.
- 60- Feinstein AR, symptoms as an index of biological behavior and prognosis in human cancers, Nature 1966; 209: 241-245.
- 61- Feinstein AR, A new staging system for cancer and reappraisal early "treatment and "care" by radical surgery. N Eng J Med 1968; 279: 747-754.
- 62- Feinstein AR, Wells CK. Lung cancer staging. Clin chest Med 1982; 63: 291-305.
- 63- Feinstein AR, Wells CK. A clinical severity staging system for patient with lung cancer. Medicine 1990; 69: 1-33.

- 64- Oinn D, Gianlupi A, Brostes. The changing radio graphic presentation of bronchogenic carcinoma with refrence to cell type.chest 1996; 110: 1474.
- 65- Spiro SG. Bronchial tumors. In: Brewis BAL. corrin B, Geddes DM, eds. Respiratory medicine London, UK: WB saunders. 1995.
- 66- MazzanoPJ, Arroliga AC. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer corropin pulm Med 2003; 9: 313-320.
- 67- Bender RA, Hansen H. Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma. Ann Intern Med 1974; 80: 205-208.
- 68- Maurer LH, O'Donnell JF, Kennedy S, etall. Human neurophysins in carcinoma of the lung cancer treatment Rep 1983; 67: 971-976.
- 69- Moses AM, scheinman SJ. Ectopic secretion of neurogypophyseal peptides in patient with malignancy. Endocrinol Metab clin North Am 1991; 20: 489-506.
- 70- Mendelson G, Baylin SB, Ectopic hormone production biological and clinical implications. Prog clin Biol Res 1984; 142: 291-316.
- 71- Ilias K, Tropy D, Pacakk, etal. Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion. J clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4655-4962.
- 72- Sridhar KS, Lobo CF, Altman RD Digital clubbing and lung cancer. Chest 1998; 114: 1535-1537.
- 73- Parkash U. HyperTrophic pulmonary osteoarthropathy and clubbing in: Sackner MA, ed. Weekly updates; pulmonary medicine lesson 30. Princeton. NJ: Biomedica, Pulmanary medicine lesson 30. Princeton. NJ: Biomedica, 1978; 2-7.
- 74- HonnoraTJ, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. Orphanet J Rare Dis 2007; 2: 22.
- 75- Elrington GM, Murray UM, Spiro SG, New som-Davis J> Neuro logical paraneoplastic syndromes in patient with small cell lung cancer. Aprospectve survey of 150 patients.J Neurosurg psychiatry 1991; 54: 764.
- 76- Sillevs Smitt P, Grefkens J, de leeuw B, etall, survival and outcome in 73 anti Hu positive patient with paraneoplastic encephalomyelitis. L sensory neuro nopathy. J Neural 2002; 249: 745.
- 77- Younes – Mhenni S, Janier MF, Cinottil, etal. FDG-PET improves tumour detection in patient with paraneoplastic neurological syndromes. Brain 2004; 127: 2331.
- 78- Kosmidis P, KrzakowskiM, ECAS investigators. Anemia profiles in patients with lung cancer: what have we. Learned Arom the European cancer Anemia survey (ECAS) lung cancer 2005; 50: 401.
- 79- Hamilton W, Peter TJ, Round A, sharp D. What are the clinical features of lung cancer befor the diagnosis is made ? Population based case control study. Thorax 2005; 60: 1059.
- 80- Ross PJ, Ashley S, Norton A, et al. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? Br J Cancer 2004; 90:1905.
- 81- Colinet B, Jacot W, Bertrand D, et al. A new simplified comorbidity score as a prognostic factor in non-small-cell lung cancer patients: description and comparison with the Charlson's index. Br J Cancer 2005; 93:1098.

- 82- 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.
- 83- 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.
- 84- 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.
- 85- Rivera MP, DetterbeckKF, Mehta AC, American college of chest physician. Diagnosis of lung cancer *chest* 2003; 123: 129s-16s.
- 86- Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, et al. Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest* 2005; 128:3551.
- 87- Gilda TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:982.
- 88- 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.
- 89- Risse EK, van't HofMA, Vooijs GP. Relationship between patient characteristics and the sputum cytologic diagnosis of lung cancer. *Acta Cytol* 1987; 31: 159-165.
- 90- Ettinger DS, Akerley Wm Bepler G, et al. Non-small cell lung cancer clinical practice guidelines in anacology. *J Natl compare canc Netw* 2008; 6:228-269.
- 91- Bocking A, Biesterfeld Sm chatelaine B, et al. Diagnosis of bronchial carcinoma on sections of paraffin-embedded sputum; sputum; sensitivity and specificity of an alternative to routine cytology. *Actacytol* 1992; 36:37-47.
- 92- Schreiber G, Mc Crory D, performance characteristics of Jifferent modalities for diagnosis of suspected lung cancer *chest* 2003; 123: 115s-120s.
- 93- Ikeda S, Tsuboi E, Ono R, Ishikawa S. flexible bronchofiberscope. *Jap J Clin oncel*. 1971; 1: 55-65.
- 94- Herth F, Eberhard Tr, Anan tham D, Gomplmann D, Zakaria M, Ernst A. Narrow-band Imaging Bronchoscopy increases the specificity of bronchoscopy. 2009; 4: 1060-5.
- 95- Lam B, Wongm, Fung S, Lam D, Wang P. Mols T, et al.the clinical valueof autofluorescence bronchoscope for the diagnosis of lung cancer. *Eur Respir J*. 2006; 28: 915-9.
- 96- Shibuya K, Hoshino H, Chito M, Tasufuku K, lizasa T, saitohy, et al. Subepithelial vascular patterns in bronchial dyspepsia using a high magnification bronchovideoscope. *Thorax* 2002; 57; 902-7.
- 97- Fernandez – Villar Am Gonzalez A, leiro V, Represas C, Botana MI Blanco P, Mosterio M, et al. Effect of different bronchial washing sequences on diagnosis yield in Endoscopically visible lung cancer. *Arch Bronconheumol*. 2006; 42: 278-82.
- 98- LeeH, Kwons, Kim D YoonH Lee S-M, atal. Bronchial washing yield and after forceps biopsy in patient withendoscopically visible lung cancer. *Rospirology*. 2007; 12: 277-82.

- 99- van der Drift M, van der Wilt G-J, Thunnissen F, Janssen JA. Prospective Study of the Timing and Cost-Effectiveness of Bronchial Washing During Bronchoscopy for Pulmonary Malignant Tumors. *Chest*. 2005;128:394---400.
- 100- Vander Drift M, Vanderwilt G. J. Thunnissen F, Janssen JA. prospective study of the timing and cost-effectiveness of bronchial washing bronchoscope for pulmonary malignant tumors. *Chest* 2005; 128: 394-400.
- 101- Sompradeekol S, Chinnit Kitvanish U, Suthinon, Wongbunnates. difference in the yield of bronchial washing cytology before and after forceps biopsy for lung cancer diagnosis. *J Med Assoc Thai*. 2006; Nov; 89suppl 5s.37-45.
- 102- Leeh S, Kwon Sr, Kim DK, Yoon HI, Lee SM, Lee CT, Chung HS, Han SK, Shim YS, Yim II, bronchial washing yield before and after forceps biopsy inpatient with endoscopically visible lung cancer, *Respirology*, 2007; Mar; 12(2):277-82.
- 103- Vander drift MA, Vanderwilt GJ, Thanniseen FB, Janssen JP. Prospective study of timing and cost effective for pulmonary malignant tumors, *chest* 2005 Jun; 128 (1):394-400.
- 104- Bonella F, Ohshimo S, Baver P, Guzman J, Costubel U. Bronchoalveolar lavage. *EUR Respir Mon*: 2010; 48:59-72.
- 105- Wells A. the clinical utility of bronchoalveolar lavage in diffuse parenchymal lung disease. *Eur Respir rev*-2010; 19:237-41.
- 106- Gellert A, Rudd R, sinha G, Geddes D. Fibreptic bronchoscopy: effect of multiple bronchial biopsy on diagnostic yield in bronchial carcinoma. *Thorax*. 1982; 37: 684-70.
- 107- Schreiber G, Mcrory D. Performance character is tips of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Summary of published Evidence chest* 2003; 123:115s-28s.
- 108- Casoni G, Gurioti, poletti V. Transbronchial pulmonary Biopsies. *Monaldi Arch Dis* 2011; 75: 39-41.
- 109- Herth F, Eberhardt R, Becker H, Ernst A , endobronchial ultrasound-Guided Transbronchial lung biopsy in fluoroscopically invisible solitary pulmonary nodules. *Chest* 2006; 129:147-50.
- 110- Herth F, Ernst A, Becker H. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions *Eur Respir J*. 2002; 20:972-4.
- 111- Wang KP, Selcuk Zt, Erozyan. Transbronchial needle aspiration for cytological specimens. *Monaldi Arch chest Dis* 1994; 49:265-7.
- 112- Wang KP, Transbronchial needle aspiration obtain histology specimen. *Jof Bronchology*, 1994; 1:116-22.
- 113- Bugalho Am Doris M, Hanacher Jm Eberhardt tR, Herth F. Endobronchial Ultrasound Practical aspects and clinical applications. *Rev Portpneumol*. 2008; IV:55-88.
- 114- Sharma M, Arya C, somasundaram A, Rameshbabu C. techniques of linear Endobronchial ultrasound Imaging. *J Bronchol Inter-vent pulmonol*. 2010; 17:177-87.
- 115- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace MB, vansteenkiste J. silvestri GA, Invasive mediastinal staging of lung cancer. *Accp evidence based clinical practice guidelines* (2nd edition) – chest 2007; 132:202s-20s.

- 116- De lexn P, Lardinos D, van schil PE, Rami-posta R, passlick B, Zeilinski M etal. Esta guidelines for preoperative lumph nodes staging for non-smal cell lung cancer. Eur Jcardiothorac surg. 2007;32:1-2.
- 117- Detterbeck F, Boffa D, Tanove L. The new lung cancer staging system. Chest. 2009;36:260-71>
- 118- Tournoy K, Annema J, Krasnik M, Herth Fand, van Meerbeeck J, Endoscopic and endobronchial Ultra sono graphy According to the proposed lymph node Map definition in the seveth Edition of the Tumor Node Metastasis classification for lung cancer.J tharac oncol. 2009;4:4576-84.
- 119- Du Rand A, Barber P, Goldring J. Lewis R, Mandal S, Manavvar M etal. On behalf of the British thoracic society in terventional Bronchoscopy Guideline Group. British thoracic society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults thorax. 2011;66□iii1):eiii 21.
- 120- Pue C + Pacht E, complication of fiberoptic Bronchoscopy at a umixersity hospital. Chest. 1995;107:430-2.
- 121- Pereir W, Kovnat D, snider G, Prospective cooperative study of complication Allowing Flexible Fiberoptic Bronchoscope. Chest. 1978;72:813-6.
- 122- Plekker D, Koegelenberg CFN, Bolliger CT. different techniques of bronchoscopy. Eur Respir Mon 2010;48:1-17.
- 123- British Thoracic society Bronchoscopy guidelines committee, a subcommittee of the standards of care committee of the British thoracic society, British thoracic society guideline on diagnostic flexible bronchoscopy. Thorax 2001;56 suppl:i1-21.
- 124- Aristizabal JF, Young KR, Nath H. Can chest CT decrease the use of preoperative bronchoscopy in the evaluation of suspected bronchogenic carcinoma? Chest 1998;113:1244_/9.
- 125- Mazzone P, Jain P, Arroliga AC, Matthay RA. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. Clin Chest Med 2002;23:137_/58.
- 126- Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5_suppl):e142S±e165S.
- 127- Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143(5_suppl):e142S±e165S.
- 128- Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, etal. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013; 143 (5_suppl):e93S±e120S.
- 129- 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.
- 130- 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.

- 131- Albert WM. Follow up and surveillance of the patient with lung cancer what do you do after surgery? *Respirology* 2007;12:16-21.
- 132- Molina JR, Adheli AA, Jett JR, Advances in chemotherapy of Non-small cell lung cancer *Chest* 2006; 130:1211-1219.
- 133- Price A. state of the art radio therapy for lung cancer. *Thorax* 2003; 58:447-452.
- 134- Shiller Jit, Harrington D, Belani C, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced Non-small cell lung cancer. *NEng J Med* 2002; 346:92-98.
- 135- Silvestri GA, Rivera MP, Targeted therapy for the treatment of advanced Non-small cell lung cancer. *Chest* 2005; 128:3975-3984.
- 136- Visbal AL, Leight NB, Feld R, et al. Adjuvant chemotherapy for early stage Non-small cell lung cancer *Chest* 2005; 128:2933-3-2943.
- 137- Bepler G, Begim M, Simon GR Molecular analysis based treatment strategies for non small cell lung cancer control 2008; 15:130-139.
- 138- Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA, et al. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011;32(4):605-44.
- 139- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, editors. SEER Cancer statistics review, 1975-2012. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2015. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.
- 140- Ridge CA, McErlean AM, Ginsberg MS. Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radiol* 2013;30:93-8.
- 141- Eberth JM. Lung cancer screening with low-dose CT in the United States. *J Am Coll Radiol* 2015;12(12 Pt B):1395-402.
- 142- Kumar V, Becker K, Zheng HX, et al. The performance of NLST screening criteria in Asian lung cancer patients. *BMC Cancer* 2015;15(1):916.
- 143- Scriven NA, MacFarlane JT, Clelland CA. Bronchial washings: when should we do them? *Thorax*. 1999;54 Suppl:84.

- 144- van der Drift MA, van der Wilt G, Thumissen FBJM, Janssen JP. A prospective study of the timing and cost-effectiveness of bronchial washing during bronchoscopy for pulmonary malignant tumors. *Chest*. 2005;128:394-400. <https://scholar.google.com>
- 145- Fernández-Villar A, González A, Leiro V, Represas C, Botana MI, Blanco P, Mosteiro M, Piñeiro L. Influencia en la rentabilidad diagnóstica del momento de realización del aspirado bronquial en los carcinomas broncogénicos endoscópicamente visibles [Effect of different bronchial washing sequences on diagnostic yield in endoscopically visible lung cancer]. *Arch Bronconeumol*. 2006 Jun;42(6):278-82. Spanish. doi: 10.1016/s1579-2129(06)60143-2. PMID: 16827976. <https://scholar.google.com>
- 146- Lee HS, Kwon SY, Kim DK, Yoon HI, Lee SM, Lee JH, Lee CT, Chung HS, Han SK, Shim YS, Yim JJ. Bronchial washing yield before and after forceps biopsy in patients with endoscopically visible lung cancers. *Respirology*. 2007 Mar;12(2):277-82. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.01001.x. PMID: 17298463. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17298463/>

- 147- Ramí R, Duque JL, Hernández JR, Sánchez de Cos J. Grupo de Trabajo SEPAR. Normativa actualizada sobre diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1998;34:437-52. <https://www.sciencedirect.com>
- 148- Lim JH, Kim MJ, Jeon SH, Park MH, Kim WY, Lee M, Kim JH, Kim JS, Kim YS, Kim L, Lee KH, Kwak SM, Shin H, Nam HS. The optimal sequence of bronchial brushing and washing for diagnosing peripheral lung cancer using non-guided flexible bronchoscopy. Sci Rep. 2020 Jan 23;10(1):1036. doi: 10.1038/s41598-020-58010-w. PMID: 31974454; PMCID: PMC6978507. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- 149- Kawaraya M, Gemba K, Ueoka H, Nishii K, Kiura K, Kodani T, Tabata M, Shibayama T, Kitajima T, Tanimoto M. Evaluation of various cytological examinations by bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung cancer. Br J Cancer. 2003 Nov 17;89(10):1885-8. doi: 10.1038/sj.bjc.6601368. PMID: 14612897; PMCID: PMC2394452. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- 150- Lee GD, Kim HC, Kim YE, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Jeon KN, Jang IS, Lee JD, Hwang YS. Value of cytologic analysis of bronchial washings in lung cancer on the basis of bronchoscopic appearance. Clin Respir J. 2013 Apr;7(2):128-34. doi: 10.1111/j.1752-699X.2012.00293.x. PMID: 22568634. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22568634/>
- 151- Girard P, Caliandro R, Seguin-Givelet A, Lenoir S, Gossot D, Validire P, Stern JB. Sensitivity of Cytology Specimens From Bronchial Aspirate or Washing During Bronchoscopy in the Diagnosis of Lung Malignancies: An Update. Clin Lung Cancer. 2017 Sep;18(5):512-518. doi: 10.1016/j.clcc.2016.11.009. Epub 2016 Nov 21. PMID: 28007409. [https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(16\)30363-1/fulltext](https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(16)30363-1/fulltext)
- 152- Kvale PA, Bode FR, Kini S. Diagnostic accuracy in lung cancer; comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. Chest. 1976 Jun;69(6):752-7. doi: 10.1378/chest.69.6.752. PMID: 1277894. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>
- 153- Liwsrisakun C, Pothirat C, Bumroongkit C, Deesomchok A. Role of bronchial washing in the diagnosis of endoscopically visible lung cancer. J Med Assoc Thai. 2004 Jun;87(6):600-4. PMID: 15279335. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15279335>
- 154- Ahmad M, Afzal S, Saeed W, Mubarik A, Saleem N, Khan SA, Rafi S. Efficacy of bronchial wash cytology and its correlation with biopsy in lung tumours. J Pak Med Assoc. 2004 Jan;54(1):13-6. PMID: 15058635. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15058635>
- 155- Han Y, Kim HJ, Kong KA, Kim SJ, Lee SH, Ryu YJ, et al. (2018) Diagnosis of small pulmonary lesions by transbronchial lung biopsy with radial endobronchial ultrasound and virtual bronchoscopic navigation versus CT-guided transthoracic needle biopsy: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 13(1): e0191590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191590>

- 156- Laurent F, Montaudon M, Latrabe V, Bégueret H. Percutaneous biopsy in lung cancer. Eur J Radiol. 2003 Jan;45(1):60-8. doi: 10.1016/s0720-048x(02)00286-3. PMID: 12499065. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12499065/>
- 157- Dubeyet *al.* Epidemiology of lung cancer and approaches for its prediction: a systematic review and analysis. *Chin J Cancer* (2016) 35:71. <https://cancercommun.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40880-016-0135-x>
- 158- 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. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215379836>
- 159- Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. Thorax 2005;60:949.
- 160- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J cancer 2009; 45:1389.

Abstract

Background: Lung cancer is one of the most common types of cancer spreading and the one that causes death around the world and it is important when diagnosing it to choose methods that are least invasive and cause complications, so the benefit of cellular investigation in the bronchial washing in detecting malignancy is studied, but the bronchial washing is still not sufficient on its own to establish a diagnosis of the lung cancer and should always be paired with a tissue biopsy.

Aim: To evaluate the role of the bronchial washing in diagnosis of lung tumors seen in CT compared with tissue biopsy (as the gold standard).

Materials and Methods: In a prospective cohort study on (100) patients with clinical and radiological suspicion of lung cancer at Al-Assad and Al-Mouassat University Hospitals, Damascus, Syria, during the period between 2020-2021.

Patients underwent flexible bronchoscopy, bronchial biopsies and then a bronchial washing were taken from those who had visible lesions by bronchoscopy, and only bronchial washing was taken from those who didn't have visible lesions by bronchoscopy and the final diagnosis was made either through a CT-guided percutaneous biopsy or via an open lung biopsy.

Results: From (100) patients, the final diagnosis of lung cancer was made in (75) patients through bronchoscopy, percutaneous biopsy, or open lung biopsy, and a bronchial washing was taken from all patients, and all of them completed the study, the average age of the patients was 61.2 years. The number of males was 60 (80%), and females 15 (20%). The number of smokers was 63 (84%) of the study sample, and (95%) of them were males. The most common tissue type was squamous cell carcinoma (45.3%), followed by adenocarcinoma (37.3%), then small cell carcinoma (16%) and large cells carcinoma (1.3%). The squamous cell type was more common in males and smokers, while the adenocarcinoma was more common in females and non-smokers. Most of the sample patients visited with late, non-operative stages with a rate of (80%) for stages III and IV. The sensitivity of the bronchial washing in detecting the presence of a lung cancer was 60% and the diagnostic accuracy 69% compared to the histological biopsy (as the gold standard of diagnosis).

Conclusion: The best results that we can get are when a bronchial washing is combined with a bronchial biopsy, while a bronchial washing did not have a role in diagnosing invisible tumors by bronchoscopy when compared with a percutaneous biopsy or an open lung biopsy.

Key words: lung cancer, tissue biopsy, bronchial washing.

Syrian Arab Republic

Ministry Of High Education

Damascus University

Faculty Of Medicine

Department Of Internal
Medicine



The role of bronchial washing cytology in diagnosis of lung tumors seen in CT compared with tissue biopsy

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the
Specialized Higher Studies Certificate in Pulmonology

By

Dr.Amani Ibrahim Baaj

Supervisor

M.D. Hussam AL-Bardan

Faculty of Medicine

Damascus University

2021 م