

العنوان:	أورام الرئة صغيرة الخلايا: المعالجة في مركز الطب النووي خلال الفترة 1995 - 2000 دراسة راجعة
المؤلف الرئيسي:	الشريف، محمد رضوان
مؤلفين آخرين:	السعودي، محيي الدين(مشرف)
التاريخ الميلادي:	2000
موقع:	دمشق
الصفحات:	1 - 90
رقم MD:	574822
نوع المحتوى:	رسائل جامعية
اللغة:	Arabic
الدرجة العلمية:	رسالة ماجستير
الجامعة:	جامعة دمشق
الكلية:	كلية الطب البشري
الدولة:	سوريا
قواعد المعلومات:	Dissertations
مواضيع:	أمراض الرئة ، السرطان ، العلاج الكيماوي ، مرضى السرطان ، مركز الطب النووي
رابط:	<a href="http://search.mandumah.com/Record/574822">http://search.mandumah.com/Record/574822</a>

جامعة دمشق  
كلية الطب البشري  
قسم الأورام

# أورام الرئة صغيرة الخلايا

المعالجة في مركز الطب النووي

خلال الفترة 1995 - 2000

دراسة راجعة

بحث علمي أعد لنيل شهادة الماجستير  
(الدراسات العليا)  
في المعالجة الكيماوية للأورام

برئاسة وإشراف

الأستاذ الدكتور محيي الدين السعودي

إعداد

الدكتور محمد رضوان الشريف

## الإهداء:

- إلى مروح من أمر جوله الرحمة والغفران والجنة والرضوان

والدي

- إلى التي غمرتنا بحنانها ... وعانت من أجلنا ....

أمي

- إلى الأوفياء الذين وقفوا إلى جانبي في كل حين .....

إخوتي وأخواتي وخاصة أخي الدكتور أحمد

- إلى المخلصة الودودة .....

زوجتي

- إلى أملي وذخري وقلذات كبدي .....

أبنائي (سليمان ونور وبتول)

- إلى من يحبون الخير لي كما يحبونه لأنفسهم .....

أصدقائي

أهدي إليهم هذا العمل

# شكر وامتنان

إلى المشرف على هذه الرسالة الأستاذ الدكتور محي الدين السعودي المدير العام لمركز الطب النووي الذي يسعى للتطوير والتحديث في هذا المركز من خلال تشجيعه للبحث العلمي والدراسات العلمية وحثنا طلاب الدراسات العليا على حضور المحاضرات والجلسات العلمية.

وإلى لجنة الحكم الأستاذ الدكتور محمد عدنان سومان الذي يسعى دائماً لما فيه مصلحة طلاب كلية الطب وطلاب الدراسات العليا منذ كان عميداً لكلية الطب وحتى الآن لا يتوانى بأمر يعلم أن فيه مصلحة الطلاب، والأستاذ الدكتور مجدي الزين اللذين تكرما بأن يكونا حكمين لهذه الرسالة.

إلى الأطباء جميعاً وطلاب الدراسات العليا وخاصة للأخوين الطبيين عبد الرزاق نوير وبشار حمود اللذين بذلا جهداً في مساعدتي.

إلى ذلك الجندي المجهول الأخ حسيب الذي له يد بيضاء على كل من يلقي محاضرة أو يقوم بدراسة في هذا المركز وأنا من بينهم.

إلى زوجتي وصهري أبي مهند ومؤيد ابن أختي على ما بذلوه معي من جهد.

إلى الممرضات جميعاً اللاتي لهن دور في إنجاح الطبيب في عمله.

إلى العاملين في مكتب القبول الذين بذلوا جهداً في استخراج الأضابير معي من

المستودع.

# أورام الرئة صغيرة الخلايا

مقدمة:

يعتبر سرطان الرئة القاتل الأول بين الأورام كلها عند الذكور منذ سنوات عديدة، ومنذ سنة 1988 أصبح كذلك عند النساء. ولقد قتل هذا السرطان في الولايات المتحدة الأمريكية سنة 2000 حوالي (158000) إنسان أي 32% من مجموع الوفيات بسبب الأورام كلها وهو مجموع ما قتله الأورام الثلاثة التي تأتي في المقدمة بالنسبة لعدد الوفيات بعد سرطان الرئة وهي: سرطان الثدي وسرطان الكولون وسرطان البروستات مجتمعة، كما أن سرطان الرئة يأتي بالمرتبة الثانية من حيث الشيع عند الجنسين، بعد سرطان البروستات عند الذكور وبعد سرطان الثدي عند النساء. حيث شخص في الولايات المتحدة الأمريكية سنة 2000 حوالي (172000) حالة جديدة وهذا الرقم يساوي 14% من مجموع الأورام كلها التي شخصت ذلك العام، وإن معدلات الوفيات بسبب الأورام كلها قد تناقصت في العشرين سنة الماضية في الدول المتطورة باستثناء سرطان الرئة التي لازالت معدلات الوفيات بسببه بازدياد إلا في الولايات المتحدة وكندا التي بدأت تتناقص بشكل بسيط في السنوات الأخيرة ولعل السبب هو التغيير في عادة التدخين لأن التدخين مسؤول عن أكثر من 90% من أورام الرئة.

وتقسم أورام الرئة إلى قسمين مختلفين عن بعضهما في التشريح المرضي وسير المرض والإنذار والعلاج وهما: أورام الرئة صغيرة الخلايا SCLC وأورام الرئة غير صغيرة الخلايا NCLC تشكل أورام الرئة صغيرة الخلايا حوالي 18% من مجموع أورام الرئة وهي النوع الأسوأ إنذاراً، وتعتبر المعالجة الكيميائية حجر الأساس في علاج SCLC في مرحلاته المحدودة والمتقدمة، أما دور العلاج الشعاعي فهو فقط في المرحلة المحدودة وفي تطويق الأعراض في المرحلة المتقدمة، ودور الجراحة في هذه الأورام يكاد لا يذكر.

الوبائيات:

١- الجنس:

كانت نسبة حدوثه عند الذكور أكثر من ستة أضعاف حدوثه عند الإناث . وكانت ذروة حدوثه عند الذكور سنة 1984 فكان معدل الحدوث في الولايات المتحدة الأمريكية (87) إصابة من كل (100000) رجل ثم بدأت تتناقص كل سنة بمعدل 1.4 تقريباً حتى أصبحت سنة 1994 حوالي 74 إصابة من كل (100000) رجل وبلغت ذروة حدوثه عند النساء سنة 1995 حيث أصبح 43 حالة بين كل (100000) امرأة وفي بعض الدراسات أصبحت نسبة الذكور للإناث بمعدل 1.3 رجل مقابل امرأة واحدة. ولعل هذا التغيير في هذه المعدلات يعود لانتشار عادة التدخين بين الإناث وتراجع انتشارها عند الذكور. (٣، ص 1182)

٢- العمر:

يصيب سرطان الرئة أي عمر من الأعمار، ولكن بشكل أساسي يصيب الأعمار المتقدمة ومتوسط العمر حين التشخيص (60 سنة) وذروة حدوثه عند الذكور (70-74 سنة) وعند الإناث (60-69 سنة). وكانت

هذه الأعمار بازدياد في السنوات الأخيرة في الولايات المتحدة الأمريكية بسبب التغيير في عادة التدخين وتراجعها بشكل عام ولكن في هذه الأيام عادت للازدياد والانتشار من جديد وخاصة بين المراهقين وهذا يُنبئ بأن متوسط العمر عند الإصابة بهذا السرطان سوف يعود للنقصان. ( 5 ص 244 ) (2ص983)

## ٢- العرق:

معدل الإصابة في الولايات المتحدة الأمريكية عند الرجال كما يلي: عند الأمريكيين الأصليين (14) ( من كل (100000) رجل، ومن العروق الإسبانية والصينية في أمريكا (24- 53) من كل (100000) رجل، ومن الفيتناميين البيض (71-89) من كل (100000) رجل، ومن السود الأمريكيين (117) من كل (100000) رجل. وعند النساء كما يلي: من الأصول اليابانية في أمريكا ( 15) من كل (100000) امرأة، ومن العروق الإسبانية والصينية في أمريكا (16- 25) من كل (100000) امرأة، ومن الأصول الفيتنامية (13-44) من كل (100000) امرأة، ومن السود الأمريكيات (51) من كل (100000) امرأة. (6ص3)

## ٤- الجغرافية:

تعتبر اسكوتلندا أكثر المناطق إصابة في العالم ونجد معدلات الإصابة في المدن الشمالية في الولايات المتحدة الأمريكية وعلى طول الساحل الجنوبي من تكساس إلى فلوريدا أعلى منها في غيرها من مناطق الولايات المتحدة الأمريكية. (4ص91).

## ٥- البقيا:

حوالي 70% من مرض أورام الرئة صغيرة الخلايا يشخصون في مرحلة متقدمة من الورم ومتوسط البقيا عندهم أقل من سنة. أما أصحاب الورم المحدود ويشكلون من 30% -40% فإن متوسط البقيا عندهم سنتان وبشكل عام فإن الذين يعيشون (5) سنوات لا تتجاوز نسبتهم 14%. (2ص926) (6ص3).

## عوامل الخطورة:

### التدخين:

إن التدخين مسؤول عن أكثر من 90% من حالات الإصابة بأورام الرئة صغيرة الخلايا. لقد انتشرت عادة التدخين في مطلع القرن العشرين عند الذكور أولاً. ثم بدأت بالانتشار بين الإناث. وبدأت هذه العادة بازدياد منذ سنة 1900 إلى سنة 1963. ولكنها بدأت بالتراجع قليلاً ولكن بشكل أوضح عند الذكور حيث تناقص معدل المدخنين الذكور من 52% إلى 27% بينما تراجعت عند النساء من 28% إلى 23% ولكن خلال التسعينيات من القرن العشرين بدأت هذه العادة بالتفشي والانتشار بين المراهقين والمراهقات حتى وصلت نسبة المدخنين في المدارس الثانوية في الولايات المتحدة الأمريكية حوالي 36% وهذا يعني أن معدل حدوث سرطان الرئة سوف يزداد في الأعوام القادمة ومتوسط العمر عند الإصابة سوف ينقص. (2ص983)

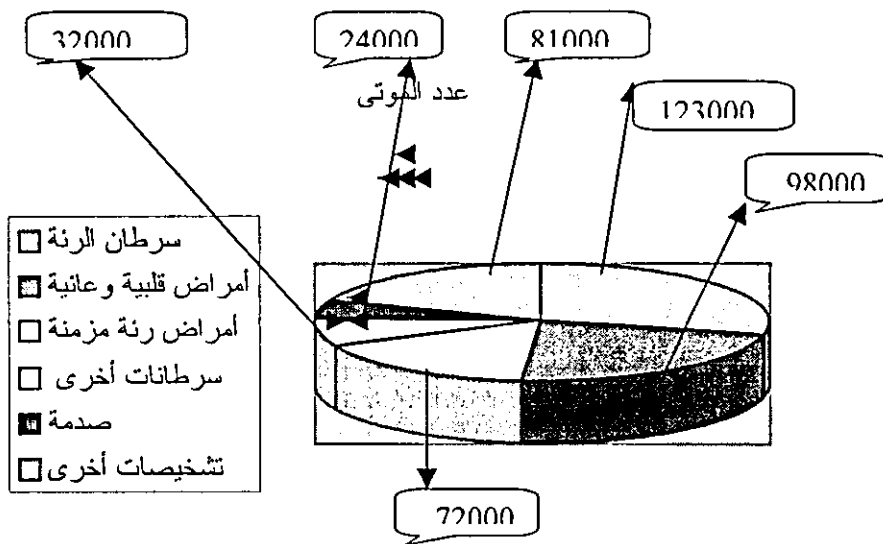
إن التبغ ودخان التبغ يحتوي على أكثر من (4000) مادة كيميائية عرف منها (53) مادة مسرطنة وأهم هذه المواد هي: مركبات النتروزأمين Nitrosamins، والبنزوبيرين (a) Benzo pyrene، والإنتراسين Dibenzoanthracene، والنيكل Nickel، والكاديوميوم Cadmium، والـpo210 والهيدرازين Hydrazine، والفينيل كلورايد. وآلية إحداث هذه المواد للسرطان هي أنها تحث الخلايا على اصطناع DNA بشكل يؤدي فيه إلى أخطاء، أو إحداث طفرات في المورثات وخاصة P53، أو عن طريق سلسلة من الحوادث تقود في نهايتها إلى نشوء الأورام. (2ص551-550-549)

وقد لوحظ أن النساء أكثر عرضة للتأثر بالفعل المسرطن للتدخين من الرجال.

إن أكثر من (60000) ستين ألف دراسة أثبتت الأثر السيء للتبغ على صحة الإنسان. ولقد بينت الإحصائيات أن حوالي (5ر2) مليون إنسان يموت سنوياً بسبب التدخين وأنه سنة 2050 سيموت في العالم أكثر من (12 مليون) إنسان بسبب التدخين معظمهم بسبب السرطانات التي يسببها التدخين وقسم من الموتى بسبب الأمراض القلبية، وقسم بسبب الأمراض التنفسية المزمنة .

وفي الولايات المتحدة الأمريكية يموت سنوياً حوالي (430,000) إنسان بسبب التدخين بأسباب مبيئة في

الشكل:



وإن الشعب الأمريكي ينفق سنوياً أكثر من خمسين بليون دولار أمريكي لعلاج الأمراض التي يسببها التدخين، ويخسر المجتمع الأمريكي أكثر من (47 بليون دولار) سنوياً بسبب نقص الفعالية عند المدخنين، ولقد بيعت في الولايات المتحدة الأمريكية سنة 1995 أكثر من (500) بليون لفافة تبغ.

ثم أن خطر التدخين ودوره كمسرطن لا يقع على المدخنين فقط ولكن على القاطنين مع المدخنين، وفي الولايات المتحدة الأمريكية يموت (3000) إنسان بسبب سرطان الرئة ليسوا من المدخنين ولكن يقطنون مع المدخنين، والقاطنون مع مدخنين تكون الخطورة عندهم أكثر بـ30% مقارنة مع القاطنين مع غير مدخنين. (4ص92-93)

وإن العوامل المسرطنة في التبغ ليست بالضرورة تكون بشكل لفافات ولكن حتى لو كانت تؤخذ عن طريق المضغ أو الاستنشاق فإن لها الخطر والضرر نفسه. (2ص553-549).

وضرر التدخين يتعلق بكمية اللفافات المستهلكة يوميا وبفترة التدخين ولقد أظهرت الدراسة التي قام بها هاموند وهورن Hammond and Horn أنه يموت (54) شخصا من بين كل (100000) شخص يدخن حوالي (10-20) لفافة تبغ يوميا، بينما يموت (217) شخصا من كل (100000) شخص يدخن حوالي (40) لفافة تبغ يوميا. (3ص1182).

وإن الذين يقلعون عن عادة التدخين يبقى الخطر عندهم نفس الخطر عند المستمرين لمدة خمس سنوات بعد الإقلاع ويبقى الخطر عندهم لمدة (10) سنوات أكبر من الخطر عند الذين لم يدخنوا أبدا، وبعد (10 سنوات) يصبح الخطر عندهم نفس الخطر عند غير المدخنين أبدا. (2ص549-553).

من كل ما سبق نرى أنه من الواجب أن توضع خطط وبرامج للناس جميعا سواء المدخنين تحضهم وتوجههم إلى ترك التدخين باكرا ما أمكن حتى يستفيدوا من زوال خطر التدخين الذي لحق بهم، أو غير المدخنين وخاصة الأولاد والمراهقين تنبههم إلى خطر التدخين القاتل للمدخنين والقاطنين معهم والخسارة لمجتمعهم بموتهم أو بنقص فعاليتهم في المستقبل تمنعهم من البدء بالتدخين.

### من عوامل الخطورة أيضاً:

الأميانت والبنزين وقطران الفحم واليورانيوم وكل هذه العوامل أكثر خطورة عند المدخنين، ومن عوامل الخطورة غاز الرادون ولقد أثبتت دراسة سويدية أن التعرض لغاز الرادون ضمن المنازل يزيد خطورة الإصابة بسرطان الرئة. (4ص93) (6ص8-9).

أما الراتب الغذائي فهو غير مؤكد حيث أن نقص فيتامين c وفيتامين E والسيلينيوم والكاروتين في الراتب الغذائي يزيد خطر الإصابة بسرطان الرئة لأن هذه المواد هي مضادات أكسدة فهي تعطل دور الجذور الحرة وتمنع تفعيل المواد المسرطنة الموجودة في التبغ أو غير التبغ مثل النيكل والكروميوم ومركبات الهيدروكربون العطرية عديدة الحلقات ومركبات الزرنيخ اللاعضوية.

ومن عوامل الخطورة أيضا الاستعداد العائلي حيث وجد أن سرطان الرئة يصيب أكثر من فرد في نفس العائلة وأن هناك عوامل معرضة لهذه الإصابة أكثر من غيرها (ولكن هذا الأمر غير متفق عليه). وكذلك وجود بعض المورثات المسؤولة عن تفعيل واستقلاب المواد الكيميائية المسرطنة الموجودة في التدخين تزيد الخطورة للإصابة بسرطان الرئة. (2ص926-927).

### البيولوجيا الجزيئية:

إن انقسام الخلايا والنمو والتكاثر الخلوي وتلف الخلايا وموتها وتجدها كل هذه العمليات منظمة ومراقبة بحيث يبقى جسم الكائن الحي متوازنا ومستقرا، وهذه المراقبة تأتي من مورثات عديدة تقسم إلى أنواع حسب مهمتها فمنها مورثات ورمية أي تحت عملية الانقسام الخلوي Qncogene ومنها ما تكبح الانقسام وتثبط التنشؤات وهي المورثات المثبطة للأورام Tumorsuppressor genes ومنها مورثات مسؤولة عن الموت الخلوي المبرمج Apoptoses. وإن الخلل في أي نوع من المورثات يؤدي إلى نشوء الورم فمثلا فرط التعبير والتضاعف في مورثات نشوء الأورام يؤدي إلى تكاثر خلوي غير منضبط، وكذلك الطفرة وتعطيل



المورثات المثبطة يؤدي إلى نشوء الورم لأن المورثات الورمية تعمل عندها دون تثبيط، وإن الخلل في مورثات الموت الخلوي المبرمج يؤدي إلى نشوء الورم لأن الخلايا عندها تحيا دون أن تموت في الوقت الذي يجب أن تموت فيه، وعندها يحدث تراكم خلوي. (2ص918-922) (6ص2-3). وإن الدراسات حول إثبات دور المورثات في أورام الرئة صغيرة الخلايا قيد البحث والدراسة، ولكن الدراسات الأولية أظهرت ما يلي:

إن التضاعف Amplification في المورثات الورمية Oncogenes مثل المورثة الورمية C-MYC الأكثر شيوعا وجدت عند مرضى SCLC، ووجودها علامة إنذار سيئة وكذلك وجد تضاعف في المورثات الورمية N-MYC - و L-MYC وأن N-MYC مسؤولة عن نشوء المقاومة الدوائية وهي علامة إنذارية سيئة ووجد أيضا تضاعف في بعض المورثات مثل C-ras و C-erb وهي تسمى أيضا HER2 ووجودها شائع أيضا في سرطان الثدي وهي علامة إنذارية سيئة. (6ص2-3).

وجرت محاولات نجحت في إيجاد دواء يعطل هذه المورثة HER2 عند مريضات سرطان الثدي وهذا الدواء هو الهيرسيبتين Herceptin وكان لهذا الدواء دور فعال في تحسين البقاء عند سرطان الثدي الذي يظهر فرط تعبير لهذه المورثة Overexpressin ومن المورثات أيضا C- fms ولكن لم يتضح دورها بعد في SCLC . وكذلك وجد أن فرط التعبير في المورثة BCL2 وهي موجودة عند 75% - 95% من سرطان الرئة صغير الخلايا وهذه المورثة مسؤولة عن تثبيط مورثات الموت الخلوي المبرمج Apoptoses gene وبذلك تتعطل عملية الموت الخلوي المبرمج ويحدث تراكم خلوي نتيجة طول حياة الخلايا وبنفس الوقت فإن فرط التعبير لهذه المورثة BCL2 يؤدي إلى تطور مقاومة للعلاج الكيماوي والعلاج الشعاعي. وتجري حاليا دراسات لإيجاد أدوية تثبط المورثة وتعطلها .

ثم إن الطفرات التي تؤدي إلى تعطيل المورثات المثبطة لنشوء الأورام Tumor suppressor genes أو فقد وحذف بعض هذه المورثات Deletion يؤدي إلى نشوء وتطور أورام الرئة صغيرة الخلايا ومن بين هذه المورثات:

مورثة ورم الأرومات الشبكية Retinoblastoma (RB) المتواجدة في الموضع 14 على الذراع الطويل للصبغي (13) (13q14) حيث إن أكثر من 60% من مرضى SCLC تكون هذه المورثة معطلة عندهم، وكذلك فقد جزء من الصبغي (3) هو الموضع (14 من الذراع القصير) (3P14-). وإن الطفرة في حارسة المورثات P53 وهي مورثة مثبطة لنشوء الأورام تقع على الذراع القصير للصبغي (17P) هذه الطفرة توجد عند 90% من مرضى SCLC وحوالي 50% من مرضى NSCLC وخاصة عند المتعرضين لدخان التبغ وغاز الرادون.

وتسمى حارسة المورثات لأنها تحافظ على سلامة المورثات كلها في مواجهة الأخطار التي تهدد الخلايا بسبب أدبيات ال DNA الناتجة عن أشعة غاما والأشعة فوق البنفسجية أو المعالجة الكيماوية أو المسرطنات وهي تؤدي وظيفة عامل نسخ تفعل تعبير Expression المورثات التي تنظم الدارة الخلوية Cell Cycle مثل p21 ومورثات الموت الخلوي المبرمج مثل BAX ومورثات إصلاح الدنا DNA مثل (

GADD45) ومورثات تكوّن الأوعية مثل ثرومبوسوندين Thrombospondin وتعتبر الـP53 أكثر المورثات الطافرة في الخلايا كلها.

وإن المورثة (HOGG1) Human 8 Oxojuanise DNA Glycosilas jenc تصحح أذيات الـDNA التأكسدية مرشحة لأن تكون متورطة في إحداث طفرات في أورام الرئة.

وإن 35% من أورام الرئة صغيرة الخلايا تُظهر بعض التغيرات في التابع الدقيق Microsatellite لبعض المواضع وقد أظهرت الدراسات أن الأورام التي تحتوي على هذه التغيرات في التابع الدقيق يكون عند المرضى الشباب وإن البقيا عندهم تكون قصيرة وأن الأورام تكون في مراحل متقدمة، وتقوم دراسات كثيرة لإمكانية الاستفادة من استخدام هذه التغيرات في التابع الدقيق في الكشف المبكر لسرطان الرئة وذلك بدراسة الـDNA الموجود في القشع أو غسالة القصبات أو في الدم (ص 918-922).

**الأعراض والعلامات:** (5، ص 245) (6، ص 4) (4، ص 94-95-96)

تعتبر أورام الرئة صغيرة الخلايا من الأورام التي تتظاهر بالأعراض سريعاً فهي أورام ليست صامتة وإن 5% فقط تكون لا عرضية، أما الغالبية العظمى فتكون عرضية منذ البداية وإن فترة تظاهر الأعراض هي قصيرة جداً لا تتجاوز 8-12 أسبوعاً أما الأعراض فهي:

#### ١- الأعراض الناتجة عن توضع الورم:

إن أورام الرئة صغيرة الخلايا تتوضع داخل القصبات ولذا فهي تعطي أعراضاً باكراً جداً وهي: ضيق النفس وهذا عرض عند 30% - 40%- السعال- الوزيز- نفث الدم- ذات رئة بسبب انسداد المجاري التنفسية تظهر عند 10% من المرضى وقت التشخيص.

#### ٢- الأعراض الناتجة عن انتشار الورم داخل جوف الصدر:

متلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي وتنتظر هذه المتلازمة بما يلي:  
( ضيق نفس- احتقان ووذمة في الوجه والعنق والطرف العلوي الأيمن وزرقة وصداع ودوار وانتفاخ أوردة جدار الصدر) .

- بحة في الصوت وذلك بسبب تخريب أو ضغط على العصب الحنجري الراجع.

- صعوبة في البلع بسبب انضغاط المري.

- صرير حنجري بسبب انضغاط القصبات الرئيسية.

- اضطراب التنفس وضيق نفس بسبب شلل العصب الحجابي.

- أعراض انصباب التامور وأعراض انصباب جنب.

- ألم صدري بسبب ارتشاح الورم في جدار الصدر.

#### ٣- الأعراض البنيوية:

التعب- الإرهاق- نقص الوزن- نقص الشهية.

#### ٤- الأعراض الناتجة عن النقائل البعيدة:

- آلام عظمية وكسور عفوية مرضية بسبب النقائل العظمية.
- أعراض عصبية بسبب النقائل الدماغية أو انضغاط الحبل الشوكي، وإن النقائل الدماغية تحدث عند ثلث المرضى تقريباً خلال سير الورم وإن 90% منهم عرضيون أي يتظاهرون بأعراض عصبية وأهم الأعراض:
  - الصداع والغثيان والقيء ونقص القدرات العقلية وأعراض حسية وحركية وأعراض عينية واختلاجات ونوب صرعية وأعراض بؤرية أخرى حسب مكان التوضع في الدماغ.
  - ألم في المراق الأيمن بسبب النقائل الكبدية.
  - ضيق نفس بسبب الصمات الورمية الوعائية.

#### ٥- أعراض المتلازمات نظيرة الورمية:

سنتكلم عنها بالتفصيل فيما بعد.

وأما العلامات فهي:

بالإصغاء نجد خفوت أصوات أو وزيز.

بالقرع قد نجد أصمية بسبب انصباب الجنب أو كتلة الورم.

بالفحص السريري: ضخامة كبدية- أو عقيدات تحت الجلد - ضخامة عقد لمفاوية - تورمات في

العظام - علامات عصبية بؤرية- زراق النهايات بسبب نقص الأكسجة- تبقراط الأصابع.

علامات المتلازمات نظيرة الورمية مثل SIADH - كوشينغ.

اضطرابات مخبرية:

تعداد الدم : قد نجد نقص صفيحات أو نقص عدلات أو نقص خضاب بسبب غزو نقي العظم.

- ارتفاع قيم الكلس والفوسفاتاز القلوية ونازعة الهدوجين اللبينية LDH وارتفاع سرعة التنتقل-

واضطراب وظائف الكبد وخمائه: SGPT، SGOT، البروبروبين -PT زمن البروثرومبين والألبومين.

التشريح المرضي: (ص91-103)

تتطور أورام الرئة من خلية جذعية لها القدرة على التمايز إلى عدة أنماط ومن الممكن أن نجد في كتلة

الورم عدة أنواع من الخلايا ولكن يكون هناك نوع مسيطر.

تقسم أورام الرئة إلى نوعين أساسيين هما أورام الرئة صغيرة الخلايا SCLC وأورام غير صغيرة

الخلايا NSCLC وهما يختلفان عن بعضهما في سير المرض وتطوره وعلاجه وإنذاره.

وتشكل أورام الرئة صغيرة الخلايا حوالي 18% من مجموع أورام الرئة وهي آفة مركزية كبيرة

تتوضع في مراكز المجاري التنفسية ويمكن أن تسدها وهي سريعة النمو حيث يمكن أن تخرب موضعياً،

وسريعة الانتقال إلى العقد اللمفاوية المنتصية، ولها القدرة الكبيرة على الانتقال إلى الأماكن البعيدة.



سرطانة صغيرة الخلايا

وتشمل أورام الرئة غير صغيرة الخلايا أنواعا نسيجية كثيرة جدا لا أريد أن أبحث فيها كلها ولكن أقف عند الأنواع الأساسية وهي:

١- السرطانة شائكة الخلايا في الرئة Squamous Cell Carcinoma: وتشكل 30% من أورام الرئة وتتميز بتوضعها المركزي وبقدرتها على الانتقال إلى العقد اللمفاوية الناحية، أما قدرتها على الانتقال للبعد فهي ضعيفة مقارنة مع باقي الأنواع، وإن الموت يكون بسبب التوضع المركزي وتأثيراته الموضعية من انسداد مجرى تنفسية كبيرة وتخریب الرئة، ويعتبر التدخين سببا رئيسيا فيه.



سرطانة شائكة الخلايا

٢- السرطانة الغدية في الرئة Adenocarcinoma: وتشكل 40% وهي تصيب المدخنين وغير المدخنين وهو النوع السائد عند النساء المصابات بأورام الرئة، وتتوضع الآفة محيطيا وبحجم صغير، ولها القدرة على الانتقال للعقد اللمفاوية الناحية وعلى الانتقال إلى الأماكن البعيدة.



سرطانة غدية

٣- سرطانة الخلايا الكبيرة Large Cell Carcinoma: وتشكل 13%- 15% وهي آفة محيطية كبيرة لها القدرة على الانتقال للعقد اللمفاوية الناحية وللأماكن البعيدة.

٤- نظير السرطاني (السرطاوي) Carcinoid: وهو نادر يتوضع داخل القصبات، سيره بطيء جدا ونقائله البعيدة قليلة ومتأخرة، يعطي أعراض متلازمات نظيرة ورمية .

أما التشريح المرضي لسرطانة الرئة صغيرة الخلايا: (5ص250) (2ص984-985)

يعتمد تشخيص SCLC أولا على المجهر الضوئي وقد صنفت منظمة الصحة العالمية WHO سنة 1981 أورام الرئة صغيرة الخلايا إلى ثلاثة أنواع: ورم الخلية الشوفانية Oat Cell والبينية Intermediate والمختلطة Mixed (صغيرة الخلايا مع شائكة أو غدية) ولكن التمييز بدقة بين الشوفانية والبينية صعب جدا، وعلى كل حال فإن أورام الرئة صغيرة الخلايا الصافية (الشوفانية والبينية) تسلك سلوكا واحدا.

وفي سنة 1988 اقترحت الجمعية العالمية لدراسة أورام الرئة International Association for the study of lung Cancer تعديلا على التصنيف السابق حيث ميز هذا التصنيف بين صغير الخلايا الصافية وهي الأكثر شيوعا و بين نوعين آخرين قليلي الشيوع هما: المختلط وهو صغير الخلايا وكبير الخلايا (6%-3%) والمركب Compind وهو صغير الخلايا مع شائك الخلايا أو غدي الخلايا يشكل (1%-3%).

- تتكون أورام الرئة صغيرة الخلايا الصافية من تجمعات خلوية بشكل كتل أو أعمدة أو صفائح تفصل بينها لحمة ليفية وعائية وتقيس الخلية حوالي (1,5-2,5) ضعف حجم الخلية اللمفاوية وهي ذات سيتوبلازما قليلة مع كروماتين نووي بشكل حبيبات دقيقة -النويات غائبة أو غير واضحة والانقسامات الخيطية ذات معدلات حدوث عالية والتنخرات ضمن تجمعات الخلايا شائعة.

- في النمط المختلط صغير وكبير الخلايا نجد خلايا صغيرة وخلايا كبيرة تظهر فيها النويات وتكون السيتوبلازما أكثر والكروماتين النووي أكثر خشونة.

- وفي النمط الثالث وهو المركب نجد بجانب الخلايا الصغيرة خلايا شائكة ويمكن أن نجد خلايا غدية أو أي نوع غير شائع من النمط غير صغير الخلايا.

- إن إنذار النمط المختلط غير متفق عليه فيما إذا كان أفضل من النمط الصافي أم أسوأ، وأما النمط المركب فمن الممكن أن يكون أفضل إنذارا حيث إنه يمكن أن يكون للجراحة فيه دور أكبر من النمط الصافي.

**وبالمجهر الإلكتروني: (٢، ص٩٨٤-٩٨٥) (٥، ص٢٥٠) (٤، ص١٢٦)**

تكون الخلايا متلاصقة بعضها إلى بعض ونسبة النواة إلى السيتوبلازما كبيرة، والكروماتين النووي ناعم، وتحتوي السيتوبلازما على حبيبات صغيرة كثيفة وهذا ما يميزها عن الكارسينويد حيث تكون الحبيبات أكبر حجماً.

- إن الحبيبات في سيتوبلازم خلايا أورام الرئة صغيرة الخلايا هي حبيبات مفرزة عصبياً وتوجد خييطات عصبية وتحتوي على أنزيمات قادرة على تحويل الحموض الأمينية غير الفعالة إلى حموض أمينية فعالة، وهذه الأنزيمات قادرة على حث الخلية على تصنيع هرمونات عديدة اليبتيديمثل الهرمون المضاد للإدرار.

## التشخيص التفريقي:

- قد يختلط تشخيص SCLC مع NSCLC وخاصة عندما تكون الخلايا الصغيرة أكبر حجماً مما ذكر، مما يصعب تمييزها عن الأورام غير صغيرة الخلايا.

- وكذلك تختلط مع الأورام ذات الخلايا الصغيرة المدورة مثل (أيونغ)

- وقد تختلط مع الأمراض التكاثرية للخلايا اللمفاوية.

- وقد تختلط مع فرط تصنع خلوي نتيجة تكاثر ظهارية القصبات بسبب التخريش المزمن .

## السير الطبيعي للمرض Pathophysiology: (ص126) ٦٠٧٥٢٩

- إن سرطان الرئة صغير الخلايا آفة مركزية تتوضع في مراكز المجاري التنفسية وترتفع تحت المخاطية وتسد لمعة القصبات وتكون كبيرة الحجم، سريعة النمو حيث تخرب موضعياً، وسريعة الانتقال إلى العقد اللمفاوية المنصفية، وكذلك لها القدرة الكبيرة على الانتقال إلى الأماكن البعيدة.

وإن كثيراً من المرضى يكون عندهم نقائل وقت التشخيص، وبشكل عام فإن أقل من (40%-30%) من

المرضى يكون الورم عندهم محدوداً، بينما (60%-70%) يكون الورم عندهم متقدماً وقت التشخيص والجدول التالي يبين النقائل في أورام الرئة صغيرة الخلايا وقت التشخيص:

التوضع	وقت	التشخيص	فحص الجثث
	كل المرضى %	موقع وحيد %	.
كبد	27-21	7-6	69
عظم	41-27	13-9	54
نقي العظم	30-15	4-2	غير محدد
كلية	31-5	11-8	65-35
دماغ	14-10	6-4	52-28
عقد منصفية	80-66	80	87-73
عقد خلف البريتوان	12-3	غير محدد	52-29
عقد فوق الترقوة	17	5	42
رئة مقابلة	12-1	4-1	27-8
انصباب جنب	16-20	7-2	30
نسيج رخوة	5	غير محدد	19

## المتلازمات نظيرة الورمية Paraneoplastic Syndroms: (ص250) (ص96-126) (ص6) (ص985-986)

تختلف نوعاً ما عن المتلازمات نظيرة الورمية المشاهدة في NSCLC حيث إننا نجد (5%) من مرضى سرطان الرئة المصابين بالتهاب مفاصل وعظام ضخامي رئوي هم مرضى سرطان رئة صغير الخلايا، بينما معظم مرضى سرطان الرئة الذين يظهرون متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد

الإيدار SIADH هم مرضى سرطان رئة صغير الخلايا SCLC ويشكل هذا الورم ٧٥ % من الأورام المسببة لهذه المتلازمة، بالرغم من أن مرضى SCSLC يظهرون ارتفاعاً في مستويات ADH إلا أن 10 % فقط منهم يظهرون متلازمة SIADH و5% فقط هم العرضيون، ونصف هذه الحالات تظهر حين التشخيص. كذلك 50 % من مرضى SCLC يظهرون ارتفاعاً في مستويات ACTH ، ومع ذلك فإن 5 % فقط يظهرون متلازمة كوشينغ ونصف هذه الحالات تكون منذ وقت تشخيص الورم . ولقد أظهرت بعض الدراسات أن أصحاب المستويات المنخفضة من صوديوم المصل والمرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ ذوو بقيا قليلة مقارنة مع غيرهم من مرضى SCLC.

**المتلازمات نظيرة الورمية العصبية:** الحسية والحركية والحسية الحركية والتهاب النخاع واستحالة المخيخ تحت الحاد واعتلال الأعصاب المناعي الذاتي ويعتقد أنها تحدث بآلية مناعية ذاتية، ومن الممكن أن تحدث هذه الأعراض قبل تشخيص الورم بعدة أشهر، وقد تكون المؤشر الأول للنكس بعد الهجوم.

ومن أكثر المتلازمات العصبية شيوعاً في SCLC هي متلازمة لامبرت إيتون LAMBERT EATON وتنتظر هذه المتلازمة بضعف عضلات دانية وخاصة الفخذ والحوض تتحسن الأعراض بعد الاستخدام المستمر للعضلة ونقص عطفها وتنتظر بعسر استقلالية العضلة وتشخص هذه الحالة بتخطيط العضل الكهربائي واختبار الادروفونيوم حيث تكون الاستجابة ضعيفة عكس الوهن العضلي الوخيم وسببها أضرار تتوجه لتعطيل الاستيل كولين المفرز من النهايات العصبية في الوصل العصبي العضلي، ومن الأعراض في الجملة العصبية الذاتية جفاف الفم وأعراض أخرى مثل عسر البلع والإطراق والشفع والعلاج هو غوانيدين Guanidin 5-10 ملغ /كغ /يوم على جرعتين ويمكن أن تزداد حتى 1 غ مرتين/يوم ومن العلاجات الأخرى الستيروئيدات القشرية. ولكن هذا العلاج الأساسي هو المعالجة الكيميائية للورم الأصلي ومن المتلازمات العصبية أيضاً الهزع المخيخي واستحالة الشبكية وعسر حركية الأمعاء. وتختلف المتلازمات نظيرة الورمية هنا عن تلك الناتجة عن الأورام الغدية الصماء حيث إن الأعراض هنا وشدتها لا علاقة لها بحجم الورم البدئي وكذلك قد لا تستجيب هذه الأعراض ولا تتحسن برغم العلاج المناسب للورم البدئي.

**التشخيص Diagnosis:** ( ٤ص٩٧-٩٩ ) (٥ص٢٣٨-٢٣٩) (٦ ص٤-١١)

### القصة المرضية:

إن معظم مرضى SCLC هم عرضيون وأقل من 5 % هم لا عرضيين وإن القصة عند مرضى SCLC قصيرة المدة حيث لا تتجاوز ٨-12 أسبوعاً وقد تكون الأعراض نتيجة توضع الورم ونموه في مكانه، أو أعراض النقائل البعيدة، أو أعراض المتلازمات نظيرة الورمية، أو أعراض بنوية. القصة استجواب المريض نتعرف على الأعراض التي يشكو منها المريض وهل السعال حديث أم قديم وهل هناك تغير في صفات السعال من زيادة تواتر واشتداد وهل هناك نفث دم أو ألم صدري أو ضيق نفس أو قصة نقص وزن أو نقص شهية أو تعب أو إعياء وغير ذلك.

## الفحص السريري الدقيق:

ملاحظة وجه المريض لكشف أعراض انضغاط الأجوف العلوي حيث يمكن مشاهدة وذمة في الوجه واحتقان وانتفاخ الرقبة وانتفاخ الوريد الوداجي والزرقة في الوجه أحيانا ووذمة في الطرف العلوي الأيمن، بالإضافة إلى فحص جدار الصدر من أجل رؤية توسع الأوعية على جدار الصدر، بالإضافة إلى ضيق النفس عند المريض و كلها تشير إلى انضغاط الأجوف العلوي.

مراقبة تنفس المريض هل هو سطحي أم عميق وهل هناك صعوبة في التنفس فيضطر المريض للسحب الضلعي أي استخدام العضلات الوربية للتنفس ومراقبة جناحي الأنف حيث يرتفعان في حال ضيق النفس الشديد.

إصغاء الصدر لكشف الكتل فيه وسماع الوزيز وأين الخفوت في الأصوات التنفسية.

وقرع الصدر لكشف انصباب الجنب أو الأصبية بسبب الكتل.

إصغاء القلب: وعدد دقات القلب وسماع الأصوات الشاذة ومراقبة نبضان الوداجي والنبض المتضارب حيث يرتفع بالشهيق وقياس الضغط لأن هذه الأمور قد تكشف انصباب التامور و سطم القلب لأنه في حال كشف سطم قلب فهذه حالة إسعافية تحتاج إلى إزالة الضغط عن القلب والعلاج التالي هو المعالجة الكيميائية أو/ والجراحية.

فحص الجملة العصبية المركزية: قد يرتفع الضغط داخل القحف بالنقائل الدماغية بسبب الكتلة بحد ذاتها أو الوذمة المحيطة بها وهذه تؤدي إلى الصداع والغثيان والإقياء ورهاب الضياء واضطراب في الرؤية وأعراض بؤرية لذلك يجب فحص العين وقدرتها البصرية، وتنظير قعر العين ويجب إجراء الفحوص العصبية اللازمة لكشف الإصابة العصبية ويتم بفحص الأعصاب القحفية والمقوية العضلية والمنعكسات العصبية والمشي والتوازن وفحص القدرات العقلية عند المريض.

وعند الشك بإصابة عصبية يجب إجراء المرنان وهو أفضل من الطبقي المحوري المحوسب.

ويجب الكشف المبكر لانضغاط الحبل الشوكي وذلك بفحص الطرفين السفليين فحصاً حسيماً وحركياً لأن أي تأخير في كشف هذا الانضغاط يؤدي إلى فقدان القدرة الحركية بشكل دائم والتطور يكون بشكل سريع جداً قد لا يتجاوز ساعات فالعرض الأول الذي ينبئ بانضغاط الحبل الشوكي هو الألم الظهرية.

لذا عند الشك بانضغاط الحبل الشوكي يجب أن يجرى الطبقي المحوري وإذا توفر المرنان فهذا أفضل للتقييم. ويجب البدء بالديكساميتازون حقناً بالوريد قبل إرسال المريض لإجراء التصوير الشعاعي وجرعة الديكساميتازون هي: (10) ملغ مباشرة ثم (4-6) ملغ فموي أو وريدي كل 6 ساعات.

وبعد تحديد مكان الإصابة بالتصوير عندها يجب البدء بالعلاج الفعال فإذا كان المريض لم يشخص له الورم بعد فعندها نستطيع بالجراحة إزالة الضغط عن الحبل الشوكي وأن نحصل على نسيج يُجرى عليه التقويم النسيجي لكشف المرض وإذا كان المريض قد شخص له الورم من قبل فعندها يكون العلاج الأمثل هو المعالجة الشعاعية دون أي تأخير.



**فحص الجهاز الهضمي:** يجب جس الكبد لأنه مكان شائع للنقائل SCLC .

وفحص العقد اللمفاوية. وخاصة فوق الترقوة وتحت الإبطين فحصاً دقيقاً فوجود العقد فوق الترقوة لا يغير المرحلة بينما وجود ضخامة عقد لمفاوية تحت إبطية فإنها تغير الورم المحدود إلى ورم متقدم.

**فحص الأطراف:** ضروري لتحري الوذمات في الطرف العلوي الأيمن التي تكون بسبب انضغاط الأجوف العلوي، وكذلك تحري الزراق في نهايات الأطراف، وتبقرط الأصابع، لأن وجود تبقرط الأصابع يستوجب إجراء صورة للصدر لأنه يكشف سرطان الرئة باكراً.

### الدراسات المخبرية:

ضرورية أثناء التشخيص و قبل العلاج وذلك لمعرفة ما إذا كان الورم محدودا حيث إن الشفاء فيه ممكن وإضافة العلاج الشعاعي للعلاج الكيميائي ضروري، وكذلك تنفيذ الدراسات المخبرية (وظائف الكلية، والكبد، والتعداد العام) قبل العلاج من أجل معرفة سلامة الأجهزة وإمكانية تحمل العلاج الكيماوي.

- تعداد: الكريات البيض والصبغة والخضاب والصفائح لأن 5-10% من مرضى SCLC يكون عندهم غزو لنقي العظم، لذلك في حال وجود اضطراب في التعداد: (نقص الصفائح >100 ألف، والخضاب >10، والمعدلات >1000) أو وجود أرومات خلايا بيض، أو أرومات كريات حمر في الدم المحيطي فإن هذا يستوجب إجراء بزل نقي وخزعة عظم لنقي أو إثبات النقائل إلى نقي العظم.

- معايرة الكلس والفوسفاتاز القلبية لأن ارتفاعهما قد يشير إلى النقائل العظمية وهذا يستوجب إجراء ومضان للعظام ولو لم توجد أعراض نقائل عظمية مثل الألم.

- معايرة شوارد الدم لأنها قد تشير إلى أعراض متلازمات نظيرة الورمية

- معايرة شاردة الصوديوم لأن نقصها مؤشر لسوء الإنذار.

- ارتفاع LDH مؤشر على كبر حجم الورم وهي علامة لسوء الإنذار .

- اضطراب وظائف الكبد قد تشير إلى النقائل الكبدية.

### تقييم وظائف الرئة (Pulmonary evaluation):

إن تقييم وظائف الرئة ضروري عند المرضى المرشحين للجراحة وذلك لتقييم خطر الجراحة عليهم.

حجم الزفير القسري في الثانية الأولى (FEV1) إن القصور التنفسي بعد الجراحة يحدث بشكل نادر إذا كان حجم الزفير القسري في الثانية الأولى بعد الجراحة < 800 مل. أما إذا كان حجم الزفير القسري في الثانية الأولى قبل الجراحة > 2 ليتر فيجب التنبيه إلى إمكانية حدوث القصور التنفسي بعد الجراحة لذا يجب اتخاذ إجراءات معينة لتفادي هذا الخطر.

ومن وظائف الرئة أيضا: قدرة الرئة على نشر أول أكسيد الكربون (DLCO) وحجم التهوية (M VV) الطوعية الأعظمي. حيث إن DLCO < 60% و MVV < 35% يزيدان من الخطورة بعد الجراحة. وكذلك ضغط الأوكسجين الشرياني  $po_2 < 60 \text{ mmHg}$  أو ضغط ثاني أكسيد الكربون الشرياني  $PCO_2 > 45 \text{ mmHg}$

أيضا يزيدان من المخاطر والوفيات بعد الجراحة. وكذلك كمية استهلاك الأوكسجين أثناء التمرين تحدد المريض الذي يتحمل إجراء جراحة على الرئة حيث وجد أنه إذا كان استهلاك الأوكسجين < 15 مل /كغ/دقيقة فإن خطورة العمل الجراحي تكون قليلة.

#### التصوير الشعاعي: (ص4ص99-101) (ص6ص9-10)

في حال الشك بسرطان رئة يجب إجراء تصوير شعاعي للصدر بالإضافة إلى التصوير لكل الأماكن المتوقع أن ينتقل إليها سرطان الرئة وذلك لوضع تقييم مرحلي دقيق للمريض.

- صورة الصدر البسيطة هي الإجراء الأول بالوضعين أمامية خلفية و جانبية. وتفيد الصورة البسيطة للصدر في تقييم الكثافة في الرئة ووجود العقد فيها وانصباب الجنب وإصابة الأضلاع وكذلك زيادة عرض المنصف التي قد توحى بضخامة عقد منصفية.

الطبقي المحوري المحوسب CT: يجب أن يجرى للصدر والبطن العلوي ويعطي معلومات أدق من الصورة البسيطة لأن الإصابة المركزية داخل القصبات قد لا تظهر بالصورة البسيطة بينما تظهر بشكل واضح في الطبقي المحوري وكذلك أورام قمة الرئة التي من الممكن أن لا تظهر بالصورة البسيطة وتظهر بوضوح بال-CT.

أما التصوير الطبقي المحوري أو المرنان للدماغ بشكل روتيني عن مرضى SCLC الذين لا يشكون من أعراض عصبية فهو محط خلاف، ولكن معظم العلماء يعتبرون أنه من الحكمة إجراء طبقي محوري للدماغ بشكل روتيني ولو بغياب الأعراض العصبية. (ص938-939).

المرنان: لا يعتبر إجراء روتينيا لتشخيص SCLC لكن يعتبر ضروريا في حال الشك بانضغاط الحبل الشوكي كما أنه يفيد في كشف النقائل إلى نقي العظم حيث إنه وسيلة غير راضئة. (ص6ص9-10)

PET Positron Emission Tomography: ما زال دوره تحت الدراسة في أورام الرئة صغيرة الخلايا أما في NSCLC فيعتبر إجراء أكثر دقة وحساسية من الطبقي المحوري حيث إن حساسيته ودقته 90% -95%. وإن الكتلة التي تقيس اسم ولم تكشف بال-PET فإن احتمال كونها خبيثة أقل من 5% ودوره ضعيف في حال انتشار الحبيومات.

أظهرت بعض الدراسات أن دقة التشخيص بواسطة (CT + PET) مجتمعين تساوي دقة الجراحة. (ص4ص99-101) (ص6ص9-10).

- تخطيط العظام الومضاني: بما أن معظم البؤر الانتقالية للعظام في أورام الرئة صغيرة الخلايا تكون من النوع الباني Osteoblast فإن دقة ومضان العظام في كشف النقائل العظمية، أكثر من الصورة الشعاعية البسيطة وهو إجراء لازم عند مرضى SCLC في حال الشكوى العظمية. أو في حال ارتفاع قيم الكالسيوم أو الفوسفاتاز القلوية ولو بدون أعراض.

بزل وخزعة نقي العظم: إجراء ضروري في حال اضطراب تعداد الدم أو وجود أشكال شاذة وأرومات للكريات البيض أو الحمر في الدم المحيطي. (ص6ص9-10).

## التشخيص النسيجي Pathological diagnosis:

فحص القشع لثلاثة أيام متتالية يفيد في الآفات المركزية وخاصة الكبيرة فهو يكشف حوالي 80% من الآفات المركزية في حين يكشف 20% من الآفات المحيطة التي حجمها أكبر من 3 سم وهو إجراء غير راضٍ وسهل ورخيص وفعال في حال الإيجابية يمكن المتابعة بإجراءات استقصائية أخرى.

- تنظير القصبات Bronchoscopy: وهو يقيد في الآفات المركزية أيضا وبما أن SCLC آفة مركزية فهو إجراء تشخيصي ممتاز لهذا الورم حيث يمكن بواسطة المنظار الإليافي المرن Flexible fiberoptic pronchoscop رؤية الورم عيانا حيث يمكن رؤية مكان الورم وبعده عن الكارينا (المهماز) وامتداده داخل القصبات ويمكن بواسطته أخذ أجزاء نسيجية للتشخيص النسيجي (خزعات وغسالة قصبية ومسحات). بينما دور تنظير القصبات في الآفات المحيطة قليل و السلبية الكاذبة يتجاوز 20% -25%. (4 ص 100).

- الخزعة بالإبرة الدقيقة عبر جدار الصدر الموجهة بالطبقي المحوري: هو إجراء اسهل من تنظير القصبات وأقل رضا منه ويحتفظ به للآفات القريبة من المحيط ولذوي الحالة العامة السيئة الذين لا يتحملون تنظير القصبات.

- تنظير الصدر المساعد بالفيديو (VATS): مفيد في الآفات المحيطة وانصباب الجنب وكتل الجنب. (4ص 101).

- تنظير المنصف Mediastinoscopy: إجراء راضٍ جداً ولكن يعتبر آمناً إذا ما أنجز بيد خبيرة ويعتبر تنظير المنصف ضرورياً جدا عندما نريد تحديد مرحلة الورم بدقة لأنه يفيد في رؤية عناصر المنصف والعقد اللمفاوية عياناً ونستطيع أن نأخذ خزعات من العقد المنصفة لأن بعض العقد التي تبدو بالتصوير الشعاعي غير متضخمة قد تكون مصابةً بخلايا ورمية مجهرية، وبعض العقد التي تظهر بالتصوير الشعاعي متضخمة تكون ضخامة ارتكاسية أو فرط تصنع دون وجود خلايا خبيثة فيها. (4ص 100-101).

- بزل الجنب: إن وجود انصباب ورمي يغير المرحلة من الورم المحدود إلى الورم المتقدم، لذا في حال عدم وجود أي دليل على النقائل البعيدة يجب إجراء بزل الجنب وتحمي الخلايا الشاذة فيه.

وإن بزل الجنب واجب عندما يكون عرضياً، وفي حال تكرار الانصباب بفترات متقاربة عندها يجب إيثار الجنب وحقن بليومايسين أو تتراسكلين أو ذرور عقيم وهو الأفضل والأكثر استخداماً في الولايات المتحدة. (2ص 939).

### - الموجودات النسيجية:

نجد تجمعات من خلايا صغيرة مدورة ونوى غامقة مع سيتوبلازم مبعثر وكروماتين نووي دقيق حبيبي، ونويّات غائبة والانقسامات داخل الخلايا كثيرة والتخرات كثيرة Necrosis.

ويوجد داخل الخلايا حبيبات مفرزة عصيباً تظهر بالمجهر الإلكتروني.

على الرغم من أن تشخيص SCLC لا يزال يعتمد أولاً على الوصف الشكلي كما ذكر سابقاً فإنه في

الحالات التي يصعب تأكيدها لأبد من جراء الدراسات الكيميائية النسيجية المناعية Immunohistochemistry.

إن أورام الرئة صغيرة الخلايا تُظهر إيجابية للكيراتين Keratin، المستضد الغشائي الظهاري Epithelial membrane antigen وفي حال عدم إيجابيتها بهذه الواسمات فإن هناك واسمات أخرى أهمها الكروموجرانين Cromogranin، نيورون سبيسفك إنولاز Neuron-specific Enolase، وليو 7 (Leu-7)، وسينابتوفيزين Synaptophysin وهذه الواسمات تشخص حوالي 75% من SCLC وهذه الواسمات ليست نوعية ولا حkra على SCLC لأن 10% - 20% من NSCLC تُظهر هذه الواسمات (ص 10-11)، (ص 984-985)

التصنيف المرحلي Staging: (2، ص 934) (5، ص 240) (6، ص 11-12) (4، ص 98).

إن الهدف من تحديد المرحلة معرفة الإنذار، وتحديد المرضى ذوي الورم المحدود في الصدر الذين يمكن لهم أن يعالجوا بمشاركة كيميائية شعاعية ومعرفة المرضى الذين يمكن أن يكون للجراحة دور في تدبيرهم مع أن 5% - 10% فقط قابلين للجراحة والهدف الأخير هو معرفة المرضى ذوي الخطر العالي للموت إذا ما عولجوا معالجة كيميائية وفق الأنظمة القاسية.

إن نظام TNM حيث إن:

T - حالة الورم -Tumor

N - حالة العقد -Node

M- النقائل -Metastas

المتبع في تصنيف كل الأورام الصلبة يعطي معلومات إنذارية هامة ويحدد خطة العلاج، وعلى كل حال فإن هذا النظام قد فشل في إعطاء معلومات إنذارية هامة في مرض SCLC وهو لا يفيد إلا في أقل من 5% منهم والتصنيف هو:

- الورم البدني T:

Tx- لا يمكن تقييم الورم البدني ولكن عرف الورم بسبب وجود خلايا شاذة في القشع أو غسالة القصبات ولم يشاهد الورم بالتصوير الشعاعي ولا بتنظير القصبات.

T0: لا يوجد ما يشير إلى الورم البدني.

Tis: كارسينوما موضعة.

T1: الورم <3 سم محاط بنسيج الرئة، أو بالوريقة الحشوية للجنب، ولا يوجد ضمن القصبية الرئيسية.

T2: حجم الورم <3 سم أو يغزو القصبية الرئيسية ويبعد عن المهماز <2 سم أو يغزو الوريقة الحشوية للجنب أو مترافق مع ذات رئة إنسدادية تمتد للسرة الرئوية ولا تشمل كامل الرئة.

T3: الورم بأي حجم كان ولكن مع غزو لجدار الصدر أو لحجاب الحاجز أو الوريقة المنصفية لغشاء الجنب أو الستامور أو الورم موجود ضمن القصبية الرئيسية ويبعد >2 سم عن المهماز دون أن يغزوه،

أو يسبب ذات رئة إنسدادية أو انخماص يشمل كامل الرئة.

T4: الورم بأي حجم كان ولكن يغزو المنصف أو القلب أو الأوعية الكبيرة أو الرغامى أو المري أو المهماز أو أجسام الفقرات، أو انصباب جنب إيجابي الخلايا الورمية، أو عدة عقيدات للورم ضمن نفس

الفص المصاب بالورم البدني.

حالة العقد اللمفاوية الناحية N:

Nx: لا يمكن تقييم العقد اللمفاوية الناحية.

N0: لا يوجد انتقال للعقد اللمفاوية الناحية.

N1: نقائل للعقد حول القصبات بجهة الإصابة/ أو العقد اللمفاوية في السرة الرئوية بنفس جهة

الإصابة أو عقد داخل الرئة على امتداد الورم البدني.

N2: انتقال للعقد اللمفاوية المنصفية بجهة الإصابة/ أو العقد اللمفاوية تحت المهماز.

N3: نقائل إلى العقد اللمفاوية المنصفية بالجهة المقابلة لجهة الإصابة، أو السرة الرئوية بعكس جهة

الإصابة، أو العقد اللمفاوية بالعضلة الأخرمية بنفس جهة الإصابة، أو بالجهة المقابلة، أو العقد فوق الترقوية

بنفس جهة الإصابة أو بالجهة المقابلة.

النقائل البعيدة M:

Mx: لا يمكن تقييم النقائل البعيدة.

M0: لا توجد نقائل بعيدة.

M1: نقائل بعيدة وتشمل العقيدات في فص غير الفص الذي يحتوي على الإصابة البدئية بنفس جهة الإصابة.

TNM	المرحلة
Tis	المرحلة صفر
T1 N0 M0	المرحلة الأولى أ
T2 N0 M0	المرحلة الأولى ب
T1 N1 M0	المرحلة الثانية أ
T2 N1 M0	المرحلة الثانية ب
T3 N0 M0	
T3 N1 M0 T1 N2 M0, T3 N2 M0	المرحلة الثالثة أ
T 1-2-3 N3M0 T4 N3 M0	المرحلة الثالثة ب
Any T, anyN, M1	المرحلة الرابعة

أما النظام المعتمد في تصنيف SCLC هو نظام المرحلتين أي النظام الذي يقسم SCLC إلى مرحلتين فقط: المرحلة المحدودة Limited Stage، والمرحلة المتقدمة Extensive Stage، وهذا النظام مقترح أولاً من Veterans Administration Lung Study Group (VALSG)، والذي يُعرّف الورم المحدود بالورم الموجود ضمن جهة واحدة من الصدر؛ (نصف الصدر) والذي يمكن أن يشمل مساحة شعاعية علاجية واحدة، وأولئك المرضى يعالجون بالمشاركة الكيميائية الشعاعية.

أما المرحلة المتقدمة فهي الأورام التي لا ينطبق عليها تعريف المرحلة المحدودة. وهناك أماكن توضع

للورم مختلف عليها هل هي ضمن الورم المحدود أم ضمن الورم المتقدم وهذه الأماكن هي:

١- انصباب الجنب في نفس جهة الإصابة.

٢- إصابة العقد فوق الترقوة سواء كانت في نفس جهة الإصابة أم بالجهة المقابلة لجهة الإصابة.

٣- إصابة العقد المنصفية في الجهة المقابلة.

- بعد الاستقصاءات الكافية نجد أن حوالي 30%- 40% من المرضى يكون الورم عندهم محدود وقت

التشخيص و60%-70% يكون الورم عندهم متقدماً وقت التشخيص.

تعتبر بعض الدراسات انصباب الجنب في جهة الإصابة من ضمن المرض المحدود، ونتائج العلاج في هذه الدراسات لأولئك المرضى لم تختلف عن نتائج العلاج لأولئك المرضى ذوي المرض المحدود دون انصباب جنب ولكن في دراستين كبيرتين شملت أكثر من 4000 مريض كانت البقية عند المرضى ذوي المرض المحدود مع انصباب جنب في نفس جهة الإصابة لا تختلف عن البقية عند المرضى ذوي الورم المتقدم (أي المرضى الذين كان عندهم توضع وحيد خارج الورم المحدود فأصبحوا ضمن الورم المتقدم) وأنهم أسوأ إنذاراً من المرضى ذوي المرض المحدود دون انصباب جنب ( $P=0.051$ ) أما إذا كان انصباب الجنب قليلاً، تم كشفه بالطبقي المحوري وبعد الفحوص الخلوية المجراة عليه كان سلبي الخلايا الشاذة ولم يكن مدمياً عندها يعتبر انصباب الجنب لا يغير شيئاً بالورم المحدود، ويعامل معاملة المرض المحدود ويعالج بالمشاركة الكيميائية والشعاعية.

وبالنتيجة فإن انصباب الجنب الخبيث بنفس جهة الإصابة يغير المرحلة من محدودة إلى متقدمة (اص

193-194).

أما بالنسبة لإصابة العقد اللمفاوية فوق الترقوة بنفس جهة الإصابة فإنها لا تغير الورم المحدود أي تعتبر أنها من ضمن الورم المحدود هذا ما أثبتته معظم الدراسات، وتعالج هذه الحالات معالجة كيميائية وشعاعية ومع ذلك فهي تحمل إنذاراً أسوأ من مرضى الورم المحدود بدون إصابة العقد. ومن النادر أن نجد إصابة العقد فوق الترقوة دون أن يكون هناك انتشار للورم في أماكن أخرى.

إن إصابة العقد المنصفية والسرة الرئوية المقابلة تعتبر من الورم المحدود إلا إذا كانت طريقة المعالجة الشعاعية وفق نظام الجرعتين يومياً فإن أولئك المرضى يُستثنون ولا يعتبرون من الورم المحدود، وذلك لتضييق الساحة الشعاعية المعرضة للأشعة مرتين يومياً، ولتقليل السمية الشعاعية.

إن المرضى الذين يعانون من أعراض انضغاط أجوف علوي يعاملون معاملة المرضى ذوي المرض المحدود ويعالجون معالجة كيميائية شعاعية والإنذار عندهم لا يختلف عن الإنذار عند المرضى ذوي المرض المحدود تماماً دون انضغاط أجوف علوي (4ص 125-126) (5ص 246) (2ص 985-987) (7ص 1-5)

المرحلة	الوصف
الورم المحدود	الورم محدود ضمن جهة واحدة من الصدر وقد يكون هناك إصابة العقد المنصفية أو السرة المقابلة أو إصابة عقد فوق الترقوة بنفس الجهة يُستثنى انصباب الجنب الخبيث.
الورم المتقدم	هو كل ما عدا الوصف السابق أو انصباب الجنب الخبيث.

وهناك تعبير آخر هو المرض المحدود جداً Very limited diseases هو الورم المحدود في نسيج الرئة فقط، وهذا

لا يتم تشخيصه إلا بعد إجراء الجراحة، والتأكد من أن الورم محدود فقط في نسيج الرئة، وإذا تم تشخيص الورم المحدود قبل الجراحة فهذا يتطلب إجراء الاستقصاءات الشعاعية كلها بالإضافة إلى تجريف للعقد المنصفية وإثبات أنها سلبية الخلايا الخبيثة، وكذلك يجب إجراء خزعة عظم ونقي عندها نقول إن الورم محدود جداً، وفي هذه الحالة فإن الجراحة تفيد على أن نتبع الجراحة بالمعالجة الكيماوية وإن متوسط البقاء عند أولئك المرضى نوي المرض المحدود جداً حسب دراسة راجعة لجامعة تورونتو University of Toronto بعد المعالجة الكيماوية والشعاعية كان 16 شهراً وكانت البقاء لمدة خمس سنوات 18% والذين خضعوا للجراحة من هؤلاء المرضى كانت البقاء عندهم أفضل حيث كانت البقاء لخمس سنوات حوالي 50%-60%.

وأخيراً فإن عدد المواضع المصابة في المرض المتقدم ذات قيمة إنذارية هامة.

### الإجراءات اللازمة للتصنيف المرحلي Staging procedures: (ص 981-987-988)

كما قلنا إن التصنيف المرحلي في SCLC الذي يقسم المرض إلى مرحلتين اثنتين فقط: الورم المحدود Limited والمتقدم Extensive ضروري جداً لاختيار الطريقة المثلى في العلاج حيث إن الورم المحدود يجب أن يعالج معالجة كيميائية شعاعية، بينما الورم المتقدم لا يعالج إلا كيميائياً لذلك لا بد من إجراء الاستقصاءات اللازمة والكافية لتحديد هذه المرحلة بشكل دقيق. ثم إن الدقة في التقييم تحدد لنا أولئك المرضى غير القادرين على تحمل العلاجات الكيماوية ذات الأنظمة القاسية لذلك لا بد مما يلي:

بمجرد وجود دليل واحد على أن الورم يمتد إلى خارج الصدر فلا داع للمتابعة بالاستقصاءات لمعرفة النقائل والتوضعات الأخرى إلا إذا كانت هناك أعراض يشكو منها المريض تتطلب علاجاً خاصاً وسريعاً مثل إصابة العظام أو الجملة العصبية المركزية.

إن الإجراءات الأولية اللازمة قبل علاج SCLC هي:

١- القصة المرضية والفحص السريري الدقيق الشامل.

٢- تعداد الدم CBC- وتحاليل وظائف الكلى والكبد LDH (نازعة الهيدروجين اللبنية) والفوسفاتاز

القلوية وشوارد الدم (البوتاسيوم، والصوديوم، والكلس).

٣- الصورة البسيطة للصدر والطبقي المحوري أفضل من التصوير الشعاعي البسيط في تحديد حجم

انتشار الورم ضمن الرئة وحالة العقد للمفاوية المنصفية، وقد يغير الطبقي المحوري المرحلة التي حددت وبالتصوير البسيط عند 82% من المرضى تقريباً، حيث إنه يغير حجم الورم وتوضعه وحالة العقد للمفاوية المنصفية، وكذلك فإن CT يظهر انصباب التامور مع أنه نادر الحدوث في SCLC وقت التشخيص. قد يظهر تسمك في غشاء التامور وهذا لا معنى هاماً له.

وإن الطبقي المحوري هو المعتمد حالياً في تقييم المرحلة قبل العلاج، وكذلك في تقييم الاستجابة بعد

العلاج وإن لم يكن دقيقاً في تقييم الاستجابة بعد العلاج وخاصة بعد العلاج الشعاعي حيث لا يستطيع CT أن يميز بين العقد الفعالة ورمياً وبين العقد التليفية بسبب العلاج الشعاعي. وإن الوسيلة الأفضل في هذه الحالة هو التقييم بواسطة Positron Emission Tomography (P E T) والذي يعتمد على قدرة النسيج على قنص المادة المستخدمة في هذه الطريقة وهي فلورودي أوكسي غليكوز Fluorodeoxyglucos وعندها يعطي

النسيج إشارة لمعاينة تناسب وشدة قبط هذه المادة وإن النسيج الخبيث يستطيع قنصها أما النسيج المتليفة غير الفعالة فلا تستطيع وبالتالي لا تعطي لمعانا أثناء التصوير.

إذا يعتبر PET وسيلة جيدة للتمييز بين البؤر الفعالة وتلك غير الفعالة.

ويعتبر أيضاً وسيلة جيدة لكشف العقدة الصغيرة الوحيدة داخل الصدر أو النقائل غير المتوقعة خارج الصدر.

وهناك أيضاً تصوير مستقبلات السوماتوستاتين Somatostatine receptor imaging وسيلة فعالة لتقييم الاستجابة بعد العلاج.

يكشف الطبقي المحوري المحوسب النقائل إلى البطن عند 35% من مرضى SCLC عند التشخيص وبواسطة CT للبطن والصدر يمكن تحديد مرحلة الورم فيما إذا كان محدوداً أو متقدماً عند حوالي 94% - 96% من المرضى.

وإن دقة الـ CT في كشف النقائل الكبدية حوالي 85%.

توجد النقائل للقطر كمكان معزول عند 8% - 11% وقت التشخيص وفي تشريح الجثث كانت نسبة النقائل إلى القطر حوالي 35% - 65%. ويعتبر الطبقي المحوري المحوسب وسيلة جيدة لكشف ضخامات القطر ولكن لا يستطيع أن يميز بين الضخامات السليمة (الغدومات Adenoma) وبين الخبيثة ويعتبر المرنان الحديث وسيلة جيدة يمكن بها التمييز بين الغدوم وبين الضخامة الخبيثة.

تبلغ نسبة النقائل الدماغية وقت التشخيص عند مرضى SCLC حوالي 10% وإن ويكشف C T للدماغ عند المرضى ذوي الأعراض العصبية نقائل دماغية عند حوالي 42% - 85% منهم أما عندما يجرى الطبقي المحوري المحوسب للدماغ عند اللا عرضيين من مرضى SCLC فإنه يكشف نقائل دماغية عند 3% - 8% فقط لذلك لا يعتبر الطبقي المحوري للدماغ إجراءً روتينياً عند مرضى SCLC الذين ليس عندهم أعراض ولا علامات عصبية في حال: كشف نقائل غير دماغية عندهم، وفي حال عدم كون المريض مرشحاً لتشعيع الصدر لأسباب تمنع تشعيع الصدر.

وعند وجود نقائل دماغية غير عرضية فإن العلاج الأمثل هو العلاج الكيماوي لأن الأشعة لا تحسن البقاء.

وعند وجود انتقال دماغي معزول فإن الإنذار في بعض الدراسات لا يختلف كثيراً عن إنذار الورم المحدود ولكن في الدراسات الأخرى كان الإنذار يختلف بشكل واضح.

أما عند المرضى المرشحين لتشعيع القحف الوقائي Prophylactic cranial irradiation فإنه يستطب إجراء التصوير الطبقي المحوري للدماغ عندهم.

إن 40% من مرضى SCLC يظهرون نقائل عظمية مثبتة بومضان العظام وقت التشخيص. وإن 10% فقط من المرضى يكون الانتقال للعظام هو المكان الوحيد للنقائل خارج الصدر؛ أي انتقالاً معزولاً. وقد يكون الانتقال للعظام لا عرضياً ولكن تكون الفوسفاتاز القلبية مرتفعة في مصلهم .

ويمكن لومضان العظام أن يكون غير مشخص بدقة للنقائل بسبب الاشتباه بأن هذه البؤر الزائدة التثبيت للكنسيوم (وهو المادة المشعة المستخدمة في تخطيط العظام الومضاني) قد تكون نتيجة التهاب مفاصل



وعظام أو بسبب الرضوض القديمة وعندها فإن الطبقي المحوري المحوسب والرنين المغناطيسي هما الوسيّلتان اللتان تزيلا الشكوك عن تلك الحالات وتبين ما إذا كان هناك نقائل للعظام أم لا.

أما النقائل لنقي العظم فتوجد عند حوالي 15% - 30% من مرضى SCLC عند التشخيص ولكن تكون مترافقةً على الأغلب مع نقائل للعظام أو للكبد ونادراً ما تكون مترافقة مع نقائل دماغية وكذلك نادراً ما يكون الانتقال لنقي العظم انتقالاً وحيداً أي لا يوجد نقائل أخرى، وهذه الحالة عند 2%- 4% فقط من المرضى لذا لا تستطب خزعة العظم والنقي روتينياً عن مرضى SCLC إلا في حال عدم وجود أي دليل يشير إلى أن الورم خارج نسيج الرئة، عندها تستطب خزعة العظم والنقي لإثبات أن الورم محدود فعلاً في نسيج الرئة فقط لأن التدبير قد يختلف، وللجراحة دور في هذه الحالة النادرة.

يستطب إجراء خزعة العظم والنقي عند وجود خلايا شاذة في الدم المحيطي أو نقص الصفيحات >100 ألف أو المعتدلات >1000 كرية. وهذ الحالات توجد عند حوالي 8%-19% من مرضى SCLC عند التشخيص.

- إن نقص الصفيحات الشديد > 50 ألف، وارتفاع LDH تنبئان عن غزو نقي العظم بالخلايا الورمية.  
- وهكذا نرى أنه إذا كان ومضان العظام طبيعياً وتعداد الدم المحيطي طبيعياً وأشكال الكريات الحمراء والبيضاء في لطاخة الدم المحيطي طبيعية فهذا يعني أن احتمال غزو النقي ضعيف جداً.  
- إن سلبية خزعة نقي العظم للخلايا الشاذة في الدراسة النسيجية التقليدية للخزعة قد تتغير وتصبح ايجابية باتباع الطرق التالية:

- 1- قد تتغير السلبية إلى ايجابية في حوالي 10% من الخزعات عند زراعتها في مزارع من بزلة نقي العظم.
- 2- وقد تتغير سلبية الخزعات إلى ايجابية عند حوالي 15%- 66% في حال استخدام التلوينات المناعية للخزعة وذلك باستخدام أضداد وحيدة النسيلة موجهة ضد SCLC ولكن هذه الإجراءات غير مجدية من ناحية عملية.
- ولا ننسى أن المرنان MRI وسيلة غير باضعة (راضة) يمكن بواسطتها كشف النقائل إلى نقي العظم.
- إن استخدام الأضداد وحيدة النسيلة الموسومة بالتكنسيوم Technetium Label monoclonal antibodies imaging طريقة حديثة تستخدم في التقييم المرحلي لأورام الرئة صغيرة الخلايا، وإن الدقة في هذه الطريقة تبلغ 90% ولكنها قليلة الجدوى في كشف النقائل الكبدية والآفات التي حجمها >2 سم.
- إن وجود مستقبلات السوماتوستاتين في SCLC أتاح استعمال التصوير الذي يعتمد على السوماتوستاتين المرسوم بالأشعة Radio labeled somatostatin analogu لكشف SCLC ولكن حساسيته لا تتجاوز 50% في كشف النقائل البعيدة.