



الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم التشريح المرضي

تنميط سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد

IASLC/ATS/ERS وعلاقته بالعوامل الإنذارية النسيجية

رسالة مقدمة لنيل شهادة الماجستير في اختصاص التشريح المرضي والخلايا المرضية

برئاسة

بإشراف

م.د. أيمن صمّون

أ.د. ليلى الحفار

مدرس في التشريح المرضي

أستاذة في التشريح المرضي

كلية الطب البشري

كلية الطب البشري

جامعة دمشق

جامعة دمشق

إعداد

زينب محسن مصطفى محمد حسن

2015 م

قرار لجنة الحكم

اجتمعت لجنة الحكم على رسالة الماجستير المقدمة من الدكتورة زينب محسن مصطفى محمد حسن، وهي بعنوان:
تنميط سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد IASLC/ATS/ERS وعلاقته بالعوامل الإنذارية النسيجية،
والمؤلفة من الأساتذة:

أ.د. محمد إباد الشطي عضواً أ.د. موسى ملحم الموسى عضواً أ.د. لينا الحفار مشرفة

وذلك في تمام الساعة العاشرة من صباح يوم الاثنين 2015/11/2.

تبين للجنة وفرة المراجع الحديثة التي قامت بدراستها وليس فقط الاطلاع على عناوينها، وكذلك الأمانة في دراسة
ست وتسعين حالة بما في ذلك المحاضرات النسيجية والأرشيف السريري، كذلك دقة الجداول والنتائج التي بنيت
عليها؛ مما يوقر تشخيصاً حديثاً لسرطان الرئة وفق تصنيف منظمة الصحة العالمية لعام 2015، والذي ينعكس
إيجاباً على خطة العلاج وإمكانية استخدام العلاجات المستهدفة.

كما أنّ اللجنة أخذت بعين الاعتبار أنها قدّمت جزءاً من هذه الرسالة في المؤتمر العلمي المشترك للرابطة السورية
لطب وجراحة الصدر والرابطة السورية لأطباء الأورام، وهو بعنوان: الجديد في سرطان الرئة من التشخيص إلى
العلاج، الذي انعقد في الشهر المنصرم، وكان قبول البحوث فيه تنافسياً، وكانت دراستها موضع تقدير من الجميع.
بناءً على ذلك قررت لجنة الحكم منح الدكتورة زينب محسن مصطفى محمد حسن طالبة الماجستير في قسم التشريح
المرضي والخلاويات المرضية في كلية الطب البشري بجامعة دمشق علامة قدرها 90 تسعون درجة.

أ.د. لينا الحفار

أ.د. موسى ملحم الموسى

أ.د. محمد إباد الشطي

قرار مجلس قسم التشريح المرضي والخلاويات المرضية

وافق مجلس القسم بجلسته رقم /28/ تاريخ 2015/11/2 على العلامة المعطاة لطالبة الدراسات العليا
الدكتورة زينب محسن مصطفى محمد حسن من قبل لجنة الحكم المؤلفة من الأساتذة:

أ.د. محمد إباد الشطي عضواً أ.د. موسى ملحم الموسى عضواً أ.د. لينا الحفار مشرفة

وهي 90 تسعون درجة فقط لا غير، وذلك على رسالة الماجستير /الدراسات العليا/ في التشريح المرضي والخلاويات
المرضية، وهي بعنوان:

تنميط سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد IASLC/ATS/ERS وعلاقته بالعوامل الإنذارية النسيجية

دمشق في 2015/11/2

تصريح

أنا الموقع أدناه زينب محسن مصطفى محمد حسن أقدم هذا البحث لنيل شهادة الماجستير في اختصاص التشريح المرضي والخلاويات المرضية، وأصرّح على مسؤوليتي الكاملة أن العمل المقدم فيما يلي من إنتاجي بالكامل، وكل المعلومات المستقاة من مصادر أخرى فيه مسندة إلى أصحابها بكل دقة، وأن الاقتباسات الحرفية من الأعمال الأخرى، إن وجدت، لا تتجاوز الحجم الأدنى الضروري للاقتباس، ومبينة بوضوح بحصرها بين علامات تنصيص («...») ومسندة صراحة إلى مصادرها.

دمشق في 2015/10/20

التوقيع: زينب محسن مصطفى محمد حسن

شكر وامتنان

الحمد لله الحليم الكريم الذي تفضّل عليّ بمنّه، وعلمني من علمه النافع، وسدّدني في كل مراحل العمل بهذا البحث؛ فتذللت برحمته كل الصعاب.

وأتوجّه بالشكر الجزيل للأستاذة الدكتورة لنا الحفّار، أستاذة في التشريح المرضي، كلية الطب البشري، جامعة دمشق؛ لقيامها متكرّمة بالإشراف على هذا البحث؛ وقد أفدت من خبرتها وحكمتها الكثير.

كما أشكر كلّ الأساتذة الكرام الذين بذلوا جهودهم لإيصال الفائدة والمعلومة القيّمة إليّ وإلى كل زملاء الاختصاص.

وكلّ الامتنان أبعثه إلى فريق العمل في مخابر التشريح المرضي من فنيين وعاملين على تعاونهم معي ولطفهم بي خلال عملي بهذا البحث.

ولا أنسى أن أشكر كل الزملاء الأعزّاء على دعمهم ومساندتهم، وأخصّ بالشكر: د. سليمان خليل، د. رهن منصور، د. ماري الياس، د. علا التباع، الذين أعانوني في تحصيل مراجع البحث وتصوير الحالات.

كما أشكر السيد عبد الرحمن نجيب الذي قدّم لي المشورة في مجال التحليل الإحصائي.

وكلّ الحب والوفاء لأفراد عائلتي الذين تحمّلوا انشغالي، وبذلوا ما في وسعهم لمساعدتي، وخصوصاً أخي الغالي حمزة الذي تكفّل بطباعة هذا البحث.

وفي الختام، تعجز الكلمات عن أداء حق المقاومين الشرفاء وعوائلهم الكريمة الصابرة المحتسبة، الذين لولا دماؤهم الزكية وتضحياتهم العظيمة ما كنت لأتمكّن من إنجاز هذا البحث؛ فجزاهم الله عني وعن الأمة جمعاء أفضل جزاء المحسنين.

إهداء

إلى النعمة العظيمة التي لن أبلغ حق شكر الله عليها ما حييت

إلى مظهر الجود والبذل والعطاء السخيّ

إلى سندي وعضدي وسرّ نجاحي

إلى مروحي التي بين جنبيّ

إلى والدَيّ المحبين

أهديكما ثواب هذا العمل المتواضع، وأسأل الله الرؤوف الرحيم أن يحفظكما بحفظه، ويتقبل إحسانكما إليّ وإلى أخويّ بأحسن القبول .

ابتنكما فريتب

المحتويات

iii	تصريح.....
v	شكر وامتنان
vii	إهداء.....
ix	المحتويات.....
xiii	قائمة الجداول
xv	قائمة الصور.....
xvii	قائمة الاختصارات.....
xix	ملخص
1	الدراسة النظرية
1	لمحة تشريحية عن الرئتين
2	لمحة عن البنية المجهرية للطرق الهوائية
3	لمحة عن البنية المجهرية للأسناخ
4	وبائيات سرطان الرئة وعوامل الخطر
4	تصنيف سرطان الرئة
5	دواعي تطوير تصنيف سرطان الرئة
8	مقارنة بين التصنيف الجديد وتصنيف WHO 2004
12	المميزات السريرية الباثولوجية لأنماط سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد
12	الآفات ما قبل الغازية Preinvasive lesions
12	فرط التنسج الغدومي اللانموذجي Atypical adenomatous hyperplasia (AAH)
13	السرطانة الغدية في الموضع Adenocarcinoma in situ (AIS)
14	السرطانة الغدية الغازية مجهرياً Minimally Invasive Adenocarcinoma(MIA)
15	السرطانة الغدية الغازية التقليدية المستأصلة جراحياً Conventional Invasive Adenocarcinoma
ix	

15	.Lepidic Predominant Adenocarcinoma (LPA)	السرطانة الغدية ذات السيطرة الحرشفية
16	.. Acinar Predominant Adenocarcinoma (APA)	السرطانة الغدية ذات السيطرة العنبيية
17	Papillary Predominant Adenocarcinoma (PPA)	السرطانة الغدية ذات السيطرة الحليمية
		السرطانة الغدية ذات السيطرة دقيقة الحليمات
17 Micropapillary Predominant Adenocarcinoma (MPA)	
18Solid Predominant Adenocarcinoma (SPA)	السرطانة الغدية ذات السيطرة الصلدة
18 Variants of Invasive Adenocarcinoma	الأنماط المغايرة لسرطانة الرئة الغدية
18 Invasive Mucinous Adenocarcinoma (IMA)	السرطانة الغدية المخاطية الغازية
19 Colloid Adenocarcinoma (CA)	السرطانة الغدية الغرائية
20 Fetal Adenocarcinoma (FA)	السرطانة الغدية الجنينية
21 Enteric Adenocarcinoma (EA)	السرطانة الغدية ذات التمايز المعوي
22Prognostic Impact	الأثر الإنذاري للتصنيف الجديد
23	الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية
24Molecular-Histologic Correlation	الترباط النسيجي الجزيئي في التصنيف الجديد
25Radiologic-Histologic Correlation	الترباط النسيجي الشعاعي في التصنيف الجديد
25 Impact on Pathologic TNM Staging	تأثير التصنيف الجديد على تحديد مرحلة الورم الباثولوجية
28	العوامل الإنذارية النسيجية في سرطانة الرئة الغدية
28 Tumor Necrosis	النخر الورمي
28 Lymphovascular Invasion	الصمات اللمفاوية والصمات الوعائية
29 Perineural Invasion	غزو أغمد الأعصاب
29Mitotic Rate	المعدل الانقسامي
29Nuclear Size	حجم النواة
30	أهداف البحث

31	الدراسة العملية
31	Materials and Methods الطرائق والمواد
31	Study Group عينة الدراسة
32	Surgical Procedure التدبير الجراحي
36	التعامل مع العينات الاستئصالية والتقييم النسيجي للحالات
36	Comprehensive Histologic Subtyping (CHS) التمثيط النسيجي الشامل
37	Predominant Subtype النمط المسيطر
37	Tumor Necrosis النخر الورمي
37	Lymphovascular Invasion الصمّات اللمفاوية والصمّات الوعائية
38	Perineural Invasion غزو أغمداد الأعصاب
38	Pleural Invasion غزو الجنب
38	Nuclear Features الصفات النووية
40	Histologic Grade الدرجة النسيجية للورم
40	Statistical Analysis التحليل الإحصائي
41	Results النتائج
41	الخصائص الديمغرافية السريرية لمرضى الدراسة
45	الدراسة الباثولوجية
45	محدّدات امتداد الإصابة الورمية والمرحلة الباثولوجية للورم
47	تنميط حالات سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد وتقييم المميزات النسيجية الباثولوجية
50	العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والمميزات السريرية الباثولوجية
66	الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية التقليدية
68	العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية التقليدية (بحسب نظامي التدرّج) والمميزات السريرية الباثولوجية
		القيمة الإنذارية للأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية بحسب التصنيف الجديد ودرجاتها النسيجية في حدوث نقائل العقد
80	اللمفاوية

83 القيمة الإنذارية للمميزات السريرية الباثولوجية في حدوث نقائل العقد اللمفاوية
86 Multivariate Analysis التحليل متعدد المتغيرات لحدوث نقائل العقد اللمفاوية
87 تقييم سرطانات الرئة الغدية متعددة البؤر
88 الأنماط المغايرة لسرطانة الرئة الغدية
91 صور مجهرية لبعض حالات الدراسة
107 Discussion المناقشة
107 نسب أنماط سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد
109 العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية
112 العوامل الإنذارية لحدوث نقائل العقد اللمفاوية
117 Summary & Conclusions الخلاصة والتوصيات
119 References المراجع
127 Appendices الملاحق
148 Abstract

قائمة الجداول

- 1 جدول . تصنيف IASLC/ATS/ERS لسرطانة الرئة الغدية في العينات الاستئصالية 7
- 2 جدول . الفروق بين السرطانة الغدية المخاطية الغازية والسرطانة الغدية غير المخاطية في الموضع (AIS)/الغازية مجهرياً (MIA)/الغازية ذات السيطرة الحرشفية (LPA) 10
- 3 جدول . مقارنة بين التصنيف الجديد وتصنيف WHO 2004 في العينات الاستئصالية 11
- 4 جدول . توزيع أنماط سرطانة الرئة الغدية على الدرجات الإنذارية حسب معدلات البقاء بعد الاستئصال 23
- 5 جدول . توزع عدد حالات سرطانة الرئة الغدية ونسبتها المئوية من مجمل حالات سرطانات الرئة المستأصلة جراحياً حسب أعوام الدراسة 33
- 6 جدول . عدد حالات سرطانة الرئة الغدية المشتملة حسب أعوام الدراسة وأسباب استبعاد باقي الحالات 34
- 7 جدول . عدد الحالات التي أجري لها تلوين مناعي ونسبتها المئوية من مجمل حالات سرطانة الرئة الغدية المشتملة بالدراسة بحسب أعوام الدراسة 35
- 8 جدول . الخصائص الديمغرافية السريرية لمرضى الدراسة 42
- 9 جدول . توزع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية 43
- 10 جدول . العلاقة بين نسبة انتشار عادة التدخين وجنس المريض 44
- 11 جدول . توزع مرضى الدراسة بحسب محددات امتداد الإصابة الورمية والمرحلة الباثولوجية للورم 46
- 12 جدول . المميزات النسيجية الباثولوجية في عينة الدراسة 48
- 13 جدول . المميزات النووية في عينة الدراسة 49
- 14 جدول . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى 51
- 15 جدول . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية 54
- 16 جدول . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ومرحلة الورم الباثولوجية 55
- 17 جدول . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية 57
- 18 جدول . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية 59
- 19 جدول . اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والدرجة الانقسامية 62
- 20 جدول . ملخص نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم دلالة الفروق في الدرجة الانقسامية بين كل نمطين من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على حدة 62
- 21 جدول . اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجة حجم النواة 63
- 22 جدول . ملخص نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم دلالة الفروق في درجة حجم النواة بين كل نمطين من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على حدة 63

- جدول 23 . اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجة وضوح النوية 64
- جدول 24. ملخص نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم دلالة الفروق في درجة وضوح النوية بين كل نمطين من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على حدة 64
- جدول 25 . اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين درجة اللانموجية النووية والأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية 65
- جدول 26 . ملخص نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم دلالة الفروق في درجة اللانموجية النووية بين كل نمطين من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على حدة 65
- جدول 27 . مقارنة توزيع حالات سرطانة الرئة الغدية التقليدية بين نظامي التدرج 67
- جدول 28 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى 69
- جدول 29 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية 72
- جدول 30 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية 74
- جدول 31 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية 77
- جدول 32 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية (متابعة) 78
- جدول 33 . التحليل أحادي المتغير لحدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً لأنماط سرطانة الرئة الغدية ودرجاتها النسيجية .. 81
- جدول 34 . التحليل أحادي المتغير لحدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً للمميزات السريرية ومحددات امتداد الإصابة الورمية 83
- جدول 35 . التحليل أحادي المتغير لحدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً للعوامل الإنذارية النسيجية 84
- جدول 36 . التحليل متعدد المتغيرات لحدوث نقائل العقد اللمفاوية 86
- جدول 37 . تقييم حالات سرطانة الرئة الغدية متعددة البؤر باعتماد أسلوب التمييز النسيجي والخلاوي الشامل 88
- جدول 38 . المميزات السريرية الباثولوجية للأنماط المغايرة لسرطانة الرئة الغدية 89
- جدول 39 . نسب أنماط سرطانة الرئة الغدية (حسب التصنيف الجديد) في بعض الدراسات العالمية 108
- جدول 40 . العلاقة بين أنماط سرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية في بعض الدراسات العالمية 110
- جدول 41 . تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً لأنماط سرطانة الرئة الغدية في بعض الدراسات العالمية 114
- جدول 42 . دلالة قيمة غاما 131
- جدول 43 . الخصائص السريرية الباثولوجية لحالات الدراسة 133
- جدول 44 . التمييز النسيجي الشامل والدرجة النسيجية لحالات سرطانة الرئة الغدية (الأنماط التقليدية منها) المشتملة بالدراسة 145

قائمة الصور

- شكل ترسمي 1. البنى الرئيسية المكونة للفصيص الرئوي. 2
- شكل ترسمي 2. البنية المجهرية للسبيل التنفسي 3
- مخطط 1. خوارزمية الترميط النسيجي الشامل للمقارنة بين الأورام المتعددة عند مرضى سرطانة الرئة الغدية متعددة البؤر 27
- مخطط 2. مجرى جمع عينة الدراسة 32
- مخطط 3. توزيع النسب المئوية لحالات سرطانة الرئة الغدية من مجمل حالات سرطانات الرئة المستأصلة جراحياً حسب أعوام الدراسة 33
- مخطط 4. عدد الحالات التي أجري لها تلوين مناعي من أصل مجمل حالات سرطانة الرئة الغدية المشتملة بالدراسة بحسب أعوام الدراسة 35
- مخطط 5. منسج يظهر التوزع الطبيعي لأعمار مرضى الدراسة 43
- مخطط 6. الفرق في نسبة انتشار عادة التدخين بين الجنسين 44
- مخطط 7. توزيع نسب الأنماط التقليدية والمغايرة لسرطانة الرئة الغدية (حسب التصنيف الجديد) المشاهدة في عينة الدراسة 47
- مخطط 8. العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى 52
- مخطط 9. العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية 55
- مخطط 10. العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية 58
- مخطط 11. العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية 60
- مخطط 12. مقارنة توزيع حالات سرطانة الرئة الغدية التقليدية بين نظامي التدرج 67
- مخطط 13. العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى 70
- مخطط 14. العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى (متابعة) 71
- مخطط 15. العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية 73
- مخطط 16. العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية 75
- مخطط 17. العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية (متابعة) 76
- مخطط 18. العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية 78
- مخطط 19. العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية (متابعة) 79
- مخطط 20. تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية بحسب الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجاتها النسيجية 82

مخطط 21 . تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً للمميزات السريرية الباثولوجية ذات الدلالة بالتحليل أحادي المتغير	85
مخطط 22 . مقارنة نسب مشاهدة العوامل الإنذارية النسيجية في أنماط سرطانة الرئة الغدية بين هذه الدراسة وبعض الدراسات العالمية..	111
مخطط 23 . مقارنة تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية بين هذه الدراسة وبعض الدراسات العالمية بحسب: A: الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية. B: وجود مركبة صلدة في الورم (SAC). C: وجود مركبة دقيقة الحليمات في الورم (MPC).	115
صورة 1. فرط تنسج غدومي لامتودجي .	91
صورة 2. سرطانة غدية ذات سيطرة حرشفية .	92
صورة 3. سرطانة غدية ذات سيطرة حرشفية .	93
صورة 4. سرطانة غدية ذات سيطرة عنيبية .	94
صورة 5. سرطانة غدية ذات سيطرة حللمية .	95
صورة 6. سرطانة غدية ذات سيطرة دقيقة الحليمات .	96
صورة 7. سرطانة غدية ذات سيطرة صلدة .	97
صورة 8. سرطانة مخاطية غازية .	98
صورة 9. سرطانة مركبة مخاطية وغير مخاطية غازية .	99
صورة 10. سرطانة غدية غرائية .	100
صورة 11. سرطانة غدية جنينية منخفضة الدرجة .	101
صورة 12. سرطانة غدية جنينية عالية الدرجة .	102
صورة 13. عوامل إنذارية نسيجية: A صمة وعائية. B صمات لمفاوية. C غزو غمد العصب. D نخر ورمي .	103
صورة 14. الصفات النووية: A انقسام شاذ (رأس السهم). B درجة انقسامية عالية .	104
صورة 15. الصفات النووية: حجم النواة .	105
صورة 16. الصفات النووية: وضوح النوية .	106
ملحق 1 . حالات السرطان الجديدة والوفيات المقدرة عالمياً حسب الجنس لعام 2012	127
ملحق 2 . نظام pTNM المرحلي بطبعته السابعة	128
ملحق 3 . محطات العقد اللمفاوية السرية والمنصفية	129
ملحق 4 . المراحل الباثولوجية لسرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا	130
ملحق 5 . غزو الجنب .	130

قائمة الاختصارات

AAH	Atypical adenomatous hyperplasia
ADC	Adenocarcinoma
AIS	Adenocarcinoma in situ
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
APA	Acinar predominant adenocarcinoma
ATS	American Thoracic Society
BAC	Bronchioloalveolar carcinoma
CA	Colloid adenocarcinoma
CDX2	Caudal-type homebox transcription factor 2
CHS	Comprehensive histologic subtyping
CI	Confidence interval
CK	Anti-cytokeratins
CT	Computed tomography
DIPNECH	Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia
DSS	Disease specific survival
EA	Enteric adenocarcinoma
EGFR	Epidermal growth factor receptor
EML4	Echinoderm microtubule-associated protein-Like 4
EML4-ALK	Echinoderm microtubule-associated protein-Like 4 - Anaplastic lymphoma kinase fusion gene
ERS	European Respiratory Society
FA	Fetal adenocarcinoma
GGO	Ground glass opacity
H-FA	High grade fetal adenocarcinoma
HPF	High power field
IASLC	International Association for the Study of Lung Cancer
IHC	Immunohistochemistry
IMA	Invasive mucinous adenocarcinoma
is	In situ
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

L-FA	Low grade fetal adenocarcinoma
LPA	Lepidic predominant adenocarcinoma
LVI	Lymphovascular emboli or invasion
M	Distant metastasis
mi	Microinvasive
MIA	Minimally invasive adenocarcinoma
MPA	Micropapillary predominant adenocarcinoma
MPC	Micropapillary component
MR	Mitotic rate
MSCT	Multi-slice spiral CT
MUC2	Mucin-2 gastrointestinal glycoprotein
N	Regional lymph node metastasis
NS	Nuclear size
NSCLC	Non-small cell lung cancer
p	pathologic
PPA	Papillary predominant adenocarcinoma
SAC	Solid adenocarcinoma component
SPA	Solid predominant adenocarcinoma
T	Extent of primary tumour
TK	Tyrosine kinase
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TTF1	Thyroid transcription factor1
VI	Vascular invasion
WHO	World Health Organizaton

ملخص

تنميط سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد IASLC/ATS/ERS وعلاقته بالعوامل الإنذارية النسيجية

إعداد: زينب محسن مصطفى محمد حسن

أهداف البحث: دراسة توزيع أنماط سرطانة الرئة الغدية في العينات الاستئصالية حسب التصنيف الجديد IASLC/ATS/ERS، وعلاقة تلك الأنماط بالعوامل الإنذارية النسيجية، وأثرها والمميزات السريرية الباثولوجية على حدوث نقائل العقد اللمفاوية.

الطرائق والمواد: شملت الدراسة 96 حالة سرطانة رئة غدية مستأصلة جراحياً دون تلقي معالجة داعمة سابقة للاستئصال، تراوحت مراحلها بين I و IV؛ طبقت معايير التصنيف الجديد وأساليب التنميط النسيجي الشامل لتحديد نمط سرطانة الرئة الغدية؛ وقيمت العوامل الإنذارية النسيجية، والصفات النووية، وحال العقد اللمفاوية المجرفة.

النتائج: كان نمط السيطرة العنبيية APA هو أشيع الأنماط (42.7%)، كما شوهدت الأنماط التالية: LPA، PPA، MPA، SPA، IMA، CA، L-FA، و H-FA؛ وكانت نسبها (3.1%، 17.7%، 11.5%، 15.6%، 4.2%، 3.1%، 1.0% و 1.0% على الترتيب).

كان هناك تفاوت في تواتر تواجد العوامل الإنذارية النسيجية التالية (الصفات اللمفاوية الوعائية، النخر الورمي وغزو الجنب) بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية، حيث شوهدت بكثرة في MPA و SPA مقارنة بـ LPA؛ والأمر ذاته تكرر عند تقييم درجات الصفات النووية التالية (حجم النواة، وضوح النوية واللامنودجية النووية)، حيث شوهدت أشد درجات تلك الصفات في MPA و SPA، بينما أبدت LPA أخف الدرجات؛ وكانت المعدلات الانقسامية عالية في MPA و SPA مقارنة بـ LPA.

بالتحليل أحادي المتغير، تبين أن حدوث نقائل العقد اللمفاوية ارتبط بدرجة هامة إحصائياً بدرجة الخطورة العالية لسرطانة الرئة الغدية، وجود مركبة دقيقة الحليمات $\leq 5\%$ ، المعدل الانقسامي العالي ($\geq 5/10$ HPF)، حجم النواة الكبير، وجود انقسامات شاذة، الموقع المركزي للورم، وعمر المريض > 56 عاماً؛ ولكن لم يكن لحدوث نقائل العقد اللمفاوية ارتباط هام بالنمط المسيطر في سرطانة الرئة الغدية.

من بين العوامل السابقة برز المعدل الانقسامي العالي ($\geq 5/10$ HPF)، الموقع المركزي للورم، وعمر المريض > 56 عاماً كعوامل إنذارية مستقلة تزيد احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية (بالتحليل متعدد المتغيرات).

الاستنتاج: من الهام تسجيل النسب المتوية للأنماط النسيجية المكونة لسرطانة الرئة الغدية وبخاصة المركبة دقيقة الحليمات، وكذلك تسجيل المعدل الانقسامي في التقرير الباثولوجي النهائي؛ وذلك لأهميتهما الإنذارية بحدوث نقائل العقد اللمفاوية.

الدراسة النظرية

لمحة تشريحية عن الرئتين [25]

تبدأ الرغامى في العنق وتنتهي بتفرعها إلى القصبتين الرئيسيتين اليمنى واليسرى. القصبه الرئيسية اليمنى تدخل الرئة خلف الشريان الرئوي الأيمن؛ في حين تعبر القصبه الرئيسية اليسرى خلف الشريان الرئوي الأيسر وتدخل الرئة تحته.

تستند الرئتان إلى الحجاب الحاجز، وتلامسان المنصف أنسياً، وتحاطان بالقفص الصدري في باقي الجهات.

الجنب الحشوية تنعكس عند سره الرئة لتشكّل الجنب الجدارية.

الشق المائل يقسم الرئتين إلى فصوص علوية وسفلية، والشق المعترض في الرئة اليمنى يفصل الفص المتوسط عن الفص العلوي.

القصبه الرئيسية: تنقسم لتعطي 5 قصبات فصية، والانقسام التالي يغذي قطع الرئة، وعددها 19 قطعة (10 منها في الرئة اليمنى والباقي في الرئة اليسرى)، وهذه القطع تشكل أصغر وحدة فصية رئوية يمكن تمييزها واستئصالها منفردة من قبل الجراح.

إنّ الانتقال من القصبات إلى القصبيات يحصل عندما يصبح قطر الطريق الهوائي 1 ملم.

القصبيات الغشائية: وهي توصيلية فقط، وتنتهي بالقصبيات الانتهائية التي تليها مباشرة القصبيات التنفسية؛ والأخيرة تحوي فتحات للأسنّاخ في جدرها، وهي توصل الغازات وتساوم في التبادل الغازي أيضاً.

الفصيص Lobule: هو جزء من الرئة محاط بحجب ليفية ترى في سطح القطع وعبر الجنب الحشوية، وكل فصيص يقيس 1-2 سم قطراً، وهو مكون من 3-10 عنبات، وتغذيه القصبيّة الغشائية.

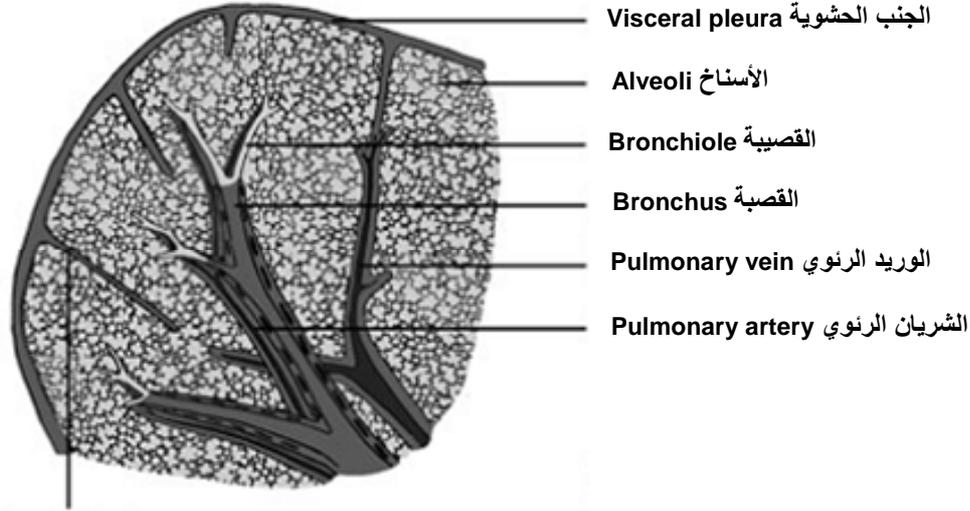
العنبه Acinus: هي الجزء من الرئة المغذّى بقصبية انتهائية واحدة، وكل عنبه تحوي 2000 سنخ تقريباً (وبذلك فإن الرئتين تحويان معاً 300 مليون سنخ). العنبات المتجاورة متداخلة، فلا يوجد حجب تفصل بينها، ويستحيل تحديدها عيانياً أو باستخدام المجهر.

الوحدة التنفسية الانتهائية Terminal respiratory unit: وهو مصطلح يطلق على عدد غير محدد من القصبيات وما تغذيه من أسنّاخ، وما يهّم المشرّحين المرضيين هو أنّه في هذه الوحدة تتوضّع خلايا كالارا والخلايا السنخية نمط II؛ وهي خلايا إيجابية لـ TTF1، الذي يعدّ جيناً نوعياً محدّداً للتمايز، ويمكن أن يتحوّل إلى جين ورمي يدعم بقاء بعض سرطانات الرئة الغدية.

الشريانان الرئويان الرئيسيان: ينشآن من تفرع الجذع الرئوي، وينقسمان إلى فروع تتبع القصبات الفصية والقطعية وتحت القطعية، وفي محيط الرئة تدخل معظم الشرايين الرئوية الصغيرة مركز العنبه مع القصبيّة الانتهائية، ثم تنقسم هذه الشرايين لتغذي الشعريات الدموية التي تشكل شبكة في جدر الأسنّاخ، ثمّ تجتمع مجدداً في محيط العنبه لتشكّل الأوردة الرئوية.

في محيط الرئة تسير الأوردة الرئوية في الحجب بين الفصيصات، في حين تسير بمحاذاة الشريان والقصبة قبل دخولهما في الفصيص الرئوي.

فيما يلي شكل ترسمي 1 يوضح البنى الرئيسية المكونة للفصيص الرئوي.



الحاجز بين الفصيصات Interlobular septum

شكل ترسمي 1. البنى الرئيسية المكونة للفصيص الرئوي.

لمحة عن البنية المجهرية للطرق الهوائية [25]

– **القصبات Bronchi:** يتكون الجدار القصبي من المخاطية، وتحت المخاطية، والقميص حول القصبي؛ وهو نسيج ضام رخو يحيط أيضاً بالشريان الرئوي المرافق للقصبة.

المخاطية: تتكوّن من البشرة القصبية التي تستند إلى الغشاء القاعدي وتحت نسيج ضام داعم غني بالإيلاستين؛ وتحتوي البشرة القصبية خلايا أسطوانية مهدبة، وخلايا مخاطية كأسية، وخلايا صماوية عصبية، وخلايا قاعدية. **تحت المخاطية:** تضم العضلات، والغدد، والغضاريف؛ ولا يوجد فاصل واضح بين المخاطية وتحت المخاطية.

– **القصبيات Bronchioles:** هنا تغيب الغضاريف والغدد المخاطية من جدار القصبية؛ الذي يتكوّن فقط من المخاطية والعضلية حولها، ويتلوها قميص من نسيج ضام يحيط بالقصبية والشريان الرئوي الصغير المحاذي لها؛ حيث يدخلان سوياً مركز العنبة الرئوية.

المخاطية في القصبيات أقل ارتفاعاً منها في القصبة؛ حيث تتناقص خلاياها طولاً لتصبح مكعبة، كما تقل الخلايا المخاطية في مخاطية القصبيات، في حين تظهر خلايا كلارا بين الخلايا المهذبة.

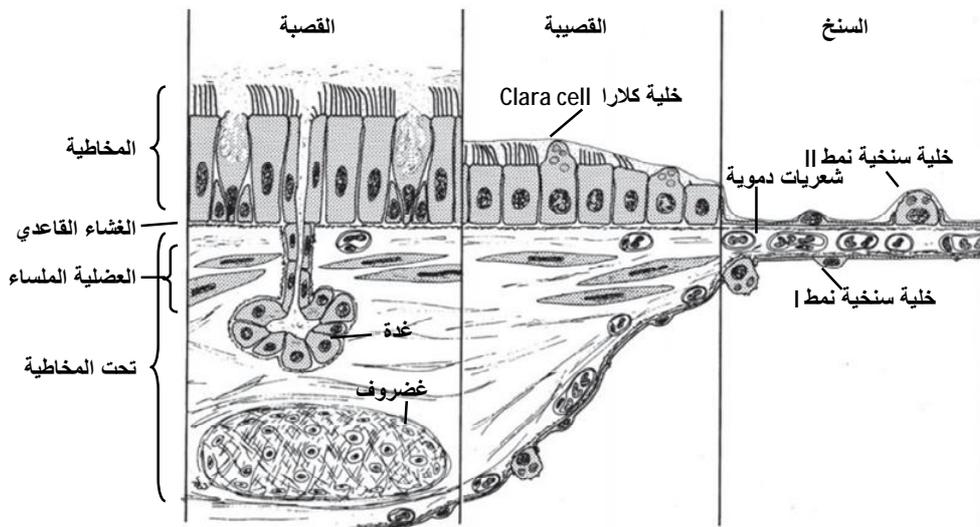
لمحة عن البنية المجهرية للأسناخ [25]

- يتكون جدار السنخ alveolus من 3 مكونات رئيسية، هي:
1. البشرة السنخية التي تستند إلى غشاء قاعدي داعم.
 2. النسيج الخلاي الغني بألياف المرين (Elastin).
 3. الشعريات الدموية.

يتألف الحاجز الهوائي الدموي (Air-blood barrier) من البشرة السنخية، والخلال، وبطانة الشعريات الدموية.

تتكون البشرة السنخية من صف واحد من نمطين أساسيين من الخلايا، هما:

1. الخلايا البشرية السنخية نمط I: وهي خلايا مسطحة رقيقة جداً، تفرش مساحة واسعة من الأسناخ، وظيفتها الأساسية تأمين غطاء كامل ولكن رقيق يمنع تسرب السوائل، وبنفس الوقت، يسهل التبادل الغازي السريع.
2. الخلايا البشرية السنخية نمط II: وهي أطول وأوفر من خلايا النمط I (تقريباً ضعفها عدداً)، ولكنها تستر 7% فقط من سطح الأسناخ. هيولها وافة فجوية أحياناً، تحوي عضيات عديدة، كما تحوي بنى صفائية مميزة تمثل الفجوات الإفرازية للسورفاكتانت. وإضافة لكونها مصدر للسورفاكتانت، فهي تشكل الخلايا المولدة التي ترمم البشرة السنخية بعد الأذية التي تصيب خلايا النمط I الرقيقة.



شكل ترسيمي 2. البنية المجهرية للسبيل التنفسي

وبائيات سرطان الرئة وعوامل الخطر

إن سرطان الرئة هو الأشيع من حيث الوقوع والوفيات بين السرطانات عالمياً [26-28]؛ مسبباً ظهور 1.8 مليون حالة جديدة (13% من إجمالي السرطانات)، ومؤدياً إلى حدوث 1.6 مليون حالة وفاة في عام 2012 (ملحق 1 يوضح حالات السرطان الجديدة والوفيات المقدرة عالمياً لعام 2012).

وهو يصيب الأعمار بين 40 إلى 70 عاماً، مع ذروة وقوع في العقدين السادس والسابع من العمر، و2% من الحالات فقط تظهر في عمر أقل من 40 عاماً [29].

يعد تدخين التبغ أهم عامل خطر للإصابة (يمكن تجنبه)؛ حيث أن أكثر من 80% من مرضى سرطان الرئة مدخنون حاليون أو سابقون. وهناك عوامل خطر أخرى للإصابة عند غير المدخنين، منها: التدخين السلبي، التعرض للأسبستوز، الزرنيخ، أشعة الرادون ... إلخ.

وبالرغم من التطورات في مجالات الجراحة والمعالجات الأخرى لا يزال إنذار سرطان الرئة سيئ جداً ودون فارق هام في معدل البقاء لـ 5 سنوات (15%)؛ ولعل من أهم أسباب ذلك هو أنّ المرض غالباً ما يكشف في مراحله المتأخرة (70% من الحالات) نتيجة غياب الأعراض السريرية في بداية المرض [30].

هذه المعلومات تؤكد الحاجة إلى تطوير وسائل تشخيصية وعلاجية جديدة.

تصنيف سرطان الرئة

يعد تصنيف الأورام ركناً هاماً في توجيه خطة معالجة المرضى، وأساساً متيناً تبني عليه الدراسات الوبائية والبيولوجية [31]. وعليه، فقد صُنّفت سرطانات الرئة البدئية، تاريخياً، إلى صغيرة الخلايا وغير صغيرة الخلايا.

تشكّل السرطانات غير صغيرة الخلايا 85% من مجمل سرطانات الرئة، وتضم 3 أنماط خلوية رئيسية [29]، هي:

- السرطانة الغدية (38%)
- السرطانة شائكة الخلايا (20%)
- السرطانة كبيرة الخلايا (3%)
- إضافة إلى أنماط أخرى (25%)

دواعي تطوير تصنيف سرطان الرئة

حصلت في العقد الأخير ففترات هامة على طريق فهم البيولوجيا الجزيئية لسرطان الرئة، وبالأخص سرطانات الرئة الغدية، وهي الأشيع بين سرطانات الرئة.

بداية، تبينت أهمية التفريق بين سرطانات الرئة الغدية والسرطانات شائكة الخلايا؛ لفعالية بعض الأدوية في علاج السرطانات الغدية، في حين أنها غير فعالة (كدواء Pemetrexed)، أو تسبب نزفاً مهدداً للحياة (كدواء Bevacizumab) في حال استخدمت في علاج السرطانات شائكة الخلايا [32].

تلا ذلك اكتشاف طفرات هامة في نشوء سرطانات الرئة الغدية [33]، يذكر منها:

- في عام 2004، اكتشفت طفرة مورثة مستقبل عامل النمو البشري (EGFR) "مستقبل تيروزين كيناز غشائي ينظم تكاثر الخلية"، وهي طفرة محفزة، تنتج مستقبل مختل يفعل إشارة التكاثر الخلوي والتحول السرطاني، وهو ذو حساسية قوية للأدوية المثبطة للتيروزين كيناز Tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

- وفي عام 2007، اكتشف إزفاء مورثة EML4 إلى مورثة ALK، الذي ينتج جينة التحامية EML4-ALK تترجم إلى بروتين ALK ذو فعالية تيروزين كيناز مختلة أيضاً، تحرض التكاثر الخلوي والتحول السرطاني؛ وقد طوّرت مثبطات ALK ذات فعالية عالية في علاج الأورام التي تملك هذا الإزفاء.

وبذلك فقد دخلت سرطانات الرئة الغدية، وبقوة، عصر المعالجة الهدفية والشخصية؛ ولا يخفى دور المشرح المرضي الهام في التنميط النسيجي الدقيق والفحص الجزيئي لهذه الأورام.

إضافة لذلك، حصلت تطورات هامة في تقنيات التشخيص الشعاعي والسريري، ساعدت في الحصول على خزعات صغيرة وعينات خلوية يعتمد عليها في وضع التشخيص النهائي في الحالات المتقدمة غير القابلة للاستئصال الجراحي، والتي تشكل النسبة الأكبر كما سبق وذكرنا، وهو ما يتطلب اهتماماً خاصاً في التعامل مع هذه العينات الصغيرة والثمينة؛ للحصول على المعلومات التشخيصية والجزيئية اللازمة في خطة العلاج [34].

أما في الحالات الباكراة القابلة للاستئصال، فقد أكدت دراسات عديدة وجود ارتباط وثيق بين النمط النسيجي لسرطانات الرئة الغدية في العينات الاستئصالية وإنذار المريض [1, 8, 9, 35]؛ ما قد ينعكس على خطة المتابعة والمعالجة الخاصة بكل مريض على حدة.

كل ما سبق من تطورات هامة تلا تصنيف منظمة الصحة العالمية لسرطان الرئة لعام 2004؛ مما حتم تضافر جهود خبراء عالميين من مختلف الاختصاصات المعنية بتشخيص وعلاج سرطان الرئة، وتضم: علم الأورام، البيولوجيا الجزيئية، الأشعة، الجراحة الصدرية والتشريح المرضي، وبدعم ثلاث هيئات أكاديمية هي الاتحاد العالمي لدراسة سرطان الرئة (IASLC)، الجمعية الصدرية الأمريكية (ATS) والجمعية التنفسية الأوروبية (ERS)، لوضع تصنيف جديد لسرطانات الرئة الغدية يلي متطلبات التشخيص والعلاج المستجدة؛ وبعد أربعة أعوام من النقاش، والمراجعة

المنهجية للأدب الطبي، واعتماد الأسلوب المسند بالدليل، نشر هذا التصنيف في عام 2011 تحت مسمى "تصنيف IASLC/ATS/ERS لسرطانة الرئة الغدية" [36].

وقد برزت أهميته في توحيد المصطلحات ومعايير التشخيص، وتطوير قواعد عمل تواكب التطورات الأخيرة في مجال سرطانة الرئة الغدية.

وقد عمدت منظمة الصحة العالمية في عام 2013 إلى مراجعة طبعها الثالثة لعام 2004 في تصنيف أورام الرئة، حيث جمعت خبراء وباحثين عالميين من مختلف الاختصاصات الطبية لتطوير التصنيف، وقد أصدرت طبعها الرابعة لتصنيف أورام الرئة في عام 2015، وتضمنت عدة تعديلات هامة، من بينها: اعتماد تصنيف IASLC/ATS/ERS في تشخيص سرطانة الرئة الغدية [37-39]، والذي سيطلق عليه في ما يلي من البحث (اختصاراً) تسمية "التصنيف الجديد".

جدول 1 يوضح الأنماط المختلفة لسرطانة الرئة الغدية في التصنيف الجديد IASLC/ATS/ERS والمصطلحات المعتمدة في العينات الاستتصالية.

جدول 1 . تصنيف IASLC/ATS/ERS لسرطانة الرئة الغدية في العينات الاستئصالية

IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma in Resection Specimens

Preinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia
Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm formerly BAC)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Minimally invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm lepidic predominant tumor with ≤ 5 mm invasion)
Nonmucinous
Mucinous
Mixed mucinous/nonmucinous
Invasive adenocarcinoma
Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with > 5 mm invasion)
Acinar predominant
Papillary predominant
Micropapillary predominant
Solid predominant with mucin production
Variants of invasive adenocarcinoma
Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
Colloid
Fetal (low and high grade)
Enteric
BAC, bronchioloalveolar carcinoma; IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society.

مقارنة بين التصنيف الجديد وتصنيف WHO 2004 [40]

جدول 3 يلخص أهم التعديلات التي أدخلت في التصنيف الجديد مقارنة بتصنيف WHO 2004.

1. إلغاء مصطلح "السرطانة القصيبية السنخية" *Bronchioloalveolar Carcinoma (BAC)*

إن استخدام هذا المصطلح يعود تاريخياً إلى العام 1960، وقد أدخل في التصنيف الأول لمنظمة الصحة العالمية لأورام الرئة. وفي تصنيفي منظمة الصحة العالمية 1999 و 2004 وُضع تعريف دقيق وصارم لهذا الورم يشترط أن تفرش الخلايا الورمية جدر الأسناخ دون أن تسبب تحزباً في بنية الأسناخ أو في غشائها القاعدي (أي دون مظاهر ارتشاح)، ودون إصابة الجنب أو وجود صمات ورمية وعائية.

إلا أن استخدام هذا المصطلح في الممارسة العملية تعدى هذا التعريف، فبات يطلق على طيف أوسع من الأورام لكل منها إنذاره الخاص [41]، وهي:

1. أورام غدية ذات مركبة حرشفية دون غزو.
2. سرطانات غدية ذات مركبة حرشفية مسيطرة غازية مجهرياً.
3. سرطانات غدية غازية ذات مركبة حرشفية مسيطرة.
4. سرطانات غدية غازية مختلطة مع مركبة حرشفية صغيرة.
5. سرطانة غدية مخاطية غازية.

وهو ما سبب ارتباكاً في الأبحاث السريرية والجزيئية التي تناولت هذا الصنف من الأورام؛ لذا تقرر إلغاء هذا المصطلح، واستخدام مصطلح "السرطانة الغدية في الموضع" بديلاً عنه، وهي إضافة جديدة إلى الآفات ما قبل الغازية.

2. إدخال مفهومين جديدين، هما:

"السرطانة الغدية في الموضع (*Adenocarcinoma In Situ (AIS)*)"

"والسرطانة الغدية الغازية مجهرياً (*Minimally Invasive Adenocarcinoma (MIA)*)"

حيث يستخدمان حصراً في العينات الاستئصالية التامة للورم؛ ويتميزان بمعدل بقيا نوعية للمرض Disease specific survival (DSS) تقارب 100%.

3. اعتماد النمط المسيطر في تنميط السرطانة الغدية الغازية

في التصنيف الجديد ألغي مصطلح "السرطانة الغدية الغازية نمط مختلط" المعتمد في تصنيف WHO 2004، واستعيض عنه باصطلاح "سرطانة غدية غازية سيطرة كذا"؛ على اعتبار أن الغالبية العظمى (90%) من

سرطانات الرئة الغدية هي خليط من أنماط نسيجية متعددة (حشافية Lepidic، عنيبية Acinar، حلبيية Papillary، دقيقة الحلبيات Micropapillary، صلبة Solid)، ولذلك فإن مصطلح نمط مختلط لا يحمل فوائد تطبيقية سريرية أو بحثية كافية.

ولتخطي هذا النقص، فقد اعتمد التصنيف الجديد أسلوب الترميط النسيجي الشامل Comprehensive histologic subtyping لاختيار نمط مسيطر واحد في كل ورم، حيث تقدر نسب كل الأنماط النسيجية المشكلة للورم بشكل كمي تقريبي semiquantitatively، وتسجل كنسبة مئوية من مضاعفات 5%؛ وبذلك يكون النمط المسيطر هو صاحب النسبة الأعلى؛ كما أوصى التصنيف بتسجيل نسب باقي الأنماط في التقرير النهائي للورم.

وقد أضيف نمط دقيق الحلبيات كنمط جديد سيى الإنذار.

4. إجراء تعديل في الأنماط المغايرة من سرطانة الرئة الغدية

فأصبحت تضم:

1. السرطانة الغدية المخاطية الغازية Invasive Mucinous Adenocarcinoma (IMA) (سابقاً كانت تصنف كـ "سرطانة قصبية سنخية نمط مخاطي"): وهي ذات مميزات سريرية، شعاعية، نسيجية وجزئية خاصة تختلف عن الأنماط غير المخاطية؛ ما دعا إلى وضعها مع الأنماط المغايرة. جدول 2 يلخص أهم هذه المميزات، ومقارنتها مع الأنماط غير المخاطية [42].
2. السرطانة الغدية الغرائية Colloid adenocarcinoma (CA).
3. السرطانة الغدية الجنينية Fetal adenocarcinoma (FA) بنمطها منخفضة وعالية الدرجة.
4. السرطانة الغدية المعوية Enteric adenocarcinoma (EA).

وقد أدمج نمط السرطانة الغدية الكيسية المخاطية Mucinous cystadenocarcinoma، المذكور في تصنيف WHO 2004، إلى النمط الغرائي.

وألغى نمطي السرطانة الغدية بخلايا الخاتم ذو الفص Signet ring adenocarcinoma، والسرطانة الغدية رائقة الخلايا Clear cell adenocarcinoma من قائمة الأنماط المغايرة؛ ويبقى استخدامهما كتوصيف خلوي من الهام ذكره (في حال وجد) في التقرير النهائي للورم، وتذكر نسبته مهما صغرت (على اعتبار أن خلايا الخاتم ذو الفص تزيد احتمالية وجود إزفاء ALK في الورم).

جدول 2. الفروق بين السرطانة الغدية المخاطية الغازية والسرطانة الغدية غير المخاطية في الموضع (AIS)/الغازية مجهرياً (MIA)/الغازية ذات السيطرة الحرشفية (LPA)

المميزات	السرطانة الغدية المخاطية الغازية (سابقاً، سرطانة قصبية مخاطية)	AIS/MIA/LPA غير المخاطية (سابقاً، سرطانة قصبية سنخية غير مخاطية)
الإناث، عدد (%) [6]	84/49 (58)	140/101 (72)
المدخنين، عدد (%)	87/39 (45)	164/75 (46)
مظهر التصوير الشعاعي [15-13]	غالباً تكثف فصي؛ ارتسام قصبي بالهواء air bronchogram؛ غالباً بؤر متعددة وإصابة أكثر من فص	غالباً مظهر زجاجي مغشى
نمط الخلية الورمية [13]	ملبقة بالمخاط: أسطوانية و/أو كأسية	خلية سنخية نمط II و/أو خلية كلارا
النمط الظاهري المناعي Immunophenotype [18, 17, 14]		
CK7	غالباً إيجابي ^α (+، ~88%)	إيجابي ^α (+، ~98%)
CK20	إيجابي ^α (+، ~54%)	غالباً سلمي ^α (+، ~5%)
TTF1	غالباً سلمي ^α (+، ~17%)	إيجابي ^α (+، ~67%)
النمط الجيني Genotype [15, 14, 6]		
طفرة KRAS	غالباً ^α (+، ~76%)	غير شائعة ^α (+، ~13%)
طفرة EGFR	تقريباً غير موجودة ^α (+، ~3%)	غالباً ^α (+، ~45%)
^α الأرقام تمثل النسبة المئوية للحالات المسجلة إيجابية.		

5. وضع دليل للتصنيف في الخزعات الصغيرة والعينات الخلوية

حيث تشكل هذه الخزعات 85% من العينات الصدرية التي يواجهها المشرح المرضي، وهي المصدر النهائي للتشخيص في 70% من سرطانات الرئة التي لا يمكن فيها إجراء استئصال جراحي نظراً لتقدم مرحلة الورم. وإن التصنيف السابقة لمنظمة الصحة العالمية لم تضع معايير تصنيفية لهذه الخزعات، فجاء التصنيف الجديد ليملاً هذا الفراغ ويضع منهجية في المقارنة تخدم مبدئين أساسيين، هما:

الأول: أهمية تنميط السرطانة غير صغيرة الخلايا بشكل أدق إلى غدية أو شائكة، شكلياً أو بالاستعانة بالتلوينات المناعية.

الثاني: الاقتصاد في التعامل مع هذه العينات الصغيرة؛ للتمكن من إجراء اختبارات جزيئية هامة في الخطة العلاجية (تحري طفرة EGFR، إزفاء EML4-ALK،... إلخ).

جدول 3. مقارنة بين التصنيف الجديد وتصنيف WHO 2004 في العينات الاستتصالية

WHO Classification (2004)	IASLC/ATS/ERS Classification (2011)
1. Preinvasive lesions	1. Preinvasive lesions
Atypical adenomatous hyperplasia	Atypical adenomatous hyperplasia
bronchioloalveolar carcinoma	→ Adenocarcinoma in situ (≤3 cm)
	→ 2. Minimally invasive adenocarcinoma (≤3 cm lepidic predominant tumor with ≤5 mm invasion)
3. Invasive adenocarcinoma	3. Invasive adenocarcinoma
Mixed subtype (usually BAC + other subtype)	→ Lepidic predominant (> 3 cm)
Acinar	Acinar predominant
Papillary	Papillary predominant
	→ Micropapillary predominant
Solid	Solid predominant
4. Variants of invasive adenocarcinoma	4. Variants of invasive adenocarcinoma
	→ Invasive Mucinous adenocarcinoma
Colloid	Colloid
Mucinous cystadenocarcinoma	→ Colloid adenocarcinoma with cystic changes
Fetal	Fetal (low and high grade)
	→ Enteric
Signet ring	→
Clear cell	→

v الآفات ما قبل الغازية Preinvasive lesions [44-42]

في العقد الأخير زاد الاهتمام بباثولوجيا الآفات ما قبل الغازية المؤهبة لسرطان الرئة؛ نتيجة الأهمية المتنامية للكشف المبكر عن سرطان الرئة عبر المسح للفئات عالية الخطورة بواسطة تنظير القصبات الومضاني والتصوير المقطعي الحلزوني [44].

وقد تطور هذا المفهوم عبر عدة عقود خلعت ليصل إلى ما هو عليه في تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO 2004، حيث حددت فيه 3 آفات ما قبل غازية، هي:

- السرطانة الشائكة في الموضع.
- فرط التنسج الغدومي اللانمذجي (AAH) Atypical adenomatous hyperplasia.
- فرط تنسج الخلايا العصبية الصماوية الرئوية المنتشر مجهول السبب

[45] Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)

حالياً، في التصنيف الجديد لسرطانة الرئة الغدية أضيف إلى ما سبق مفهوم "السرطانة الغدية في الموضع Adenocarcinoma in situ (AIS)" كأفة ما قبل غازية ثانية تتلو AAH في تسلسل تطور بعض السرطانات الغدية؛ حيث يمكن القول أن AAH تقابل عسر التنسج في السرطانة الشائكة، و AIS تقابل الكارسينوما الشائكة في الموضع.

ولا بد من التأكيد مجدداً على أن هذين التشخيصين يشترطان الاستئصال التام للآفة، وتميرها كاملة للفحص المجهرى؛ ولا يستخدمان أبداً في تشخيص الخزعات الصغيرة أو العينات الخلوية.

1. فرط التنسج الغدومي اللانمذجي

Atypical adenomatous hyperplasia (AAH)

هو آفة صغيرة، غالباً لا تكشف بالوسائل التشخيصية الشعاعية، وإنما تكشف مجهرياً صدفة في نسيج الرئة في سياق استئصال سرطانة رئة غدية.

ويتألف من تكاثر موضع، صغير ≥ 5 ملم، لخلايا سنخية نمط II و/أو خلايا كلارا؛ هذه الخلايا تبدي درجات شدوذ خفيفة إلى متوسطة، وهي تفرش جدر الأسناخ والقصبيات التنفسية، وقد تترك فراغات صغيرة بينها (ظاهرة Hobnail)، تأخذ شكل مدور أو مكعب أو أسطواني قليل الارتفاع، مع نوى دائرية إلى بيضوية.

هذه الآفات تبدي طيف من حيث درجة الخلوية والشذوذ الخلوي؛ وقد لجأ البعض إلى تصنيفها إلى منخفضة وعالية الدرجة، إلا أن هذا التدرج غير منصوص به في الوقت الحاضر.

يدخل في التشخيص التفريقي:

1 الكارسينوما الغدية في الموضع: لا يمكن الاعتماد على الناحية الشكلية النسيجية والخلوية في التفريق بين AAH

و AIS على اعتبار أنهما يمثلان تمادياً شكلياً. بالتعريف AAH لا تتجاوز 5 ملم قطراً، وفي هذه الحجوم الصغيرة تندر حالات AIS، والتي تتطلب لتشخيصها تغيرات شكلية خلوية كبيرة.

2 الحؤول مع لا نموذجية ارتكاسية: والذي يشاهد في أمراض الرئة الالتهابية. عموماً يجب توخي الحذر الشديد في وضع تشخيص AAH عند وجود آلية التهابية مرافقة.

2. السرطانة الغدية في الموضع (AIS) Adenocarcinoma in situ

كانت تدرج سابقاً تحت تسمية "السرطانة القصيبية السنخية (BAC) Bronchioloalveolar carcinoma" وهي سرطانة غدية صغيرة (≥ 3 سم)، موضوعة، تنشأ بشكل حصري من تكاثر خلايا ورمية خفيفة الشذوذ تفرش جدر الأسناخ (وهو ما يدعى النمو الحرشفي Lepidic growth) دون أي مظهر لغزو سدوي stromal أو جنبي أو وعائي، كما يشترط فيها عدم وجود تكاثر حليمي أو دقيق الحليمات أو خلايا ورمية ضمن لمعة الأسناخ، وكذلك يشترط غياب النخر الورمي.

عادة ما يشاهد تليف يمدد جدر الأسناخ، ولكن دون رشاحة التهابية (يمكن مشاهدة رشاحة لمفاوية خفيفة إن وجدت).

إن محيط هذه الآفات واضح ومنتظم تقريباً، حيث يشترط للتشخيص عدم وجود انتشار دخني في النسيج الرئوي المجاور و/أو تكثف فصوي.

تقسم السرطانة الغدية في الموضع إلى غير مخاطية ومخاطية، علماً أن غير المخاطية تشكل الغالبية العظمى من الحالات، وهي تتألف من تكاثر خلايا سنخية نمط II و/أو خلايا كلارا؛ أما الحالات النادرة للسرطانة الغدية المخاطية في الموضع فهي تتألف من تكاثر خلايا أسطوانية طويلة ذات نوى قاعدية وهيولى مليئة بالمخاط، تشبه أحياناً الخلايا الكأسية.

والشذوذات النووية خفيفة في كلا النمطين.

إن إنذار هذه الآفات ممتاز جداً فيما لو استؤصلت بشكل كامل، مع معدل بقيا خالية من المرض (100%).

أما في الأورام الأكبر حجماً (< 3 سم)، والتي تبدي مظاهر شكلية ل AIS، فالدراسات غير كافية لتحديد سيرها السريري؛ لذا فهي في الوقت الحاضر لا تزال تدرج مع السرطانات الغدية الغازية ذات السيطرة الحرشفية.

المظهر الشعاعي :

هذه الآفات تأخذ عتامة زجاجية مغطاة (GGO) Ground glass opacity بالتصوير المقطعي الحلزوني متعدد الشرائح Multi-slice spiral CT (MSCT) في النمط غير المخاطي منها، وعتامة صلدة في النمط المخاطي؛ وذلك بسبب امتلاء الأسناخ بالمخاط في هذا النمط، بعكس النمط غير المخاطي الذي تكون الأسناخ فيه مهوأة [40].

التشخيص التفريقي:

- 1) فرط التنسج الغدومي اللانمذجي (AAH) .
- 2) السرطانة الغدية الغازية مجهرياً (Minimally invasive adenocarcinoma (MIA) والسرطانة الغدية ذات السيطرة الحرشفية (Lepidic predominant adenocarcinoma (LPA) .
- 3) النقائل إلى الرئة: لا تشاهد نقائل ورمية ذات تكاثر حرشفي حصري؛ إذ لا بد من وجود مركبة غازية فيها.

✓ السرطانة الغدية الغازية مجهرياً

[44-42] Minimally Invasive Adenocarcinoma(MIA)

هي كيان جديد في التصنيف الجديد لم يذكر في تصنيف WHO 2004، وهي سرطانة غدية صغيرة (≥ 3 سم) مفردة، محدودة جيداً، ذات سيطرة حرشفية مع مركبة غازية لا تتجاوز 5 ملم بأكبر الأبعاد في أي بؤرة غزو، وهي غالباً من النمط غير المخاطي مع حالات نادرة جداً مخاطية.

يعرف الغزو بوجود أحد ما يلي:

- نمط نسيجي غير النمط الحرشفي (عنيي أو حليمي أو دقيق الحليمات أو صلد).
- خلايا ورمية مرتشحة ضمن لحمة مصورة للليف (myofibroblastic).

ويجب استبعاد تشخيص MIA في حال وجود أحد ما يلي:

- غزو جنبي أو صمات وعائية لمفاوية.
- نخر ورمي.
- تعدد الكتل الورمية مع استبعاد كونها بدئية متعددة.
- انتشار دخني لبؤر ورمية صغيرة في النسيج الرئوي المجاور، و/ أو تكثف فصي.

إن تقييم أبعاد الغزو يحتم استئصال كامل الآفة، وتمريها كاملة للفحص المجهري؛ وفي حال وجد في ورم واحد عدة بؤر غزو منفصلة، يُعتمد في التشخيص على قطر أكبرها على ألا يتجاوز 5 ملم، ولا يُلجأ إلى جمع أبعاد كل البؤر؛ وفي حال صعب تقييم أبعاد البؤر الغازية بسبب أسلوب أخذ المقاطع، يُقدَّر حينها قطر الغزو بشكل تقريبي عبر ضرب النسبة المئوية للمركبات الغازية بقطر كامل الورم.

وكما في AIS فإن إنذار MIA ممتاز بعد الاستئصال التام؛ حيث تقترب نسبة البقيا من 100% في العديد من الدراسات التي طبقت معايير التشخيص السابقة.

المظهر الشعاعي:

تظهر هذه الآفات على MSCT بشكل عقيدات صلدة جزئياً partly solid تغلب فيها المركبة الزجاجية GGO مع مركبة صلدة صغيرة لا تتجاوز 5 ملم، أما الحالات ذات النمط المخاطي (وهي نادرة جداً) فتظهر كعقيدات صلدة solid أو صلدة جزئياً partly solid [40].

▼ السرطانة الغدية الغازية التقليدية المستأصلة جراحياً

[46, 42] Conventional Invasive Adenocarcinoma

إن أحد أهم أوجه التصنيف الجديد هو تقديمه وسيلة عملية لتصنيف هذه الأورام، والتي غالباً ما تتألف من مزيج معقد غير متجانس من الأنماط النسيجية، حيث ألحق تعبير "ذات سيطرة كذا" إلى تشخيص السرطانة الغدية الغازية؛ وبذلك فقد ألغى نمط السرطانة الغدية المختلطة.

كما أوصى بتسجيل نسب مئوية تقريبية من مضاعفات 5% لباقي الأنماط في الورم.

هذه المنهجية، والتي تدعى "التنميط النسيجي الشامل (CHS) Comprehensive histologic subtyping"، تشجع الفاحص على التعرف على كل مكونات الورم، فلا يكتفي بالتركيز على النمط المسيطر فيه فقط؛ كما توضح لقارئ التقرير ما إذا كان الورم ذو نمط مسيطر سيطرة واضحة أو أنه خليط من أنماط متقاربة في نسبها. أما اعتماد النسبة 5% (وليس 10% مثلاً) فلأنها تمنح مرونة في انتخاب نمط مسيطر واحد في حال وجود نمطين متقاربين بالنسب، وهي كافية لتوثيق وجود كميات صغيرة لأنماط سيئة الإنذار ضمن الورم (كالنمط دقيق الحليمات) [42, 36].

1. السرطانة الغدية ذات السيطرة الحرشفية

Lepidic Predominant Adenocarcinoma (LPA)

تتألف، بشكل رئيسي ومسيطر، من تكاثر لصف واحد من خلايا سنخية نمط II و/أو خلايا كلارا، تفرش جدر الأسناخ، وتبدي درجات خفيفة إلى متوسطة فقط من الشذوذ (كالتى تشاهد في AIS و MIA)؛ مع وجود مركبة غازية تتجاوز 5 ملم قطراً في بؤرة واحدة على الأقل.

تعرف المركبة الغازية بأحد ما يلي:

1. وجود أنماط نسيجية غير النمط الحرشفي، مثلاً: عنيبي أو حليمي أو دقيق الحليمات أو صلدة.
2. وجود خلايا ورمية مرتشحة ضمن لحمة مصورة لليف.

كما توجد حالات أخرى يستخدم فيها تشخيص LPA وليس MIA، وهي:

1. في حال وجود غزو للأوعية الدموية أو اللمفاوية أو الجنب.
 2. في حال وجود نخر ورمي.
 3. في حال قطر الورم < 3 سم؛ مهما كان قطر المركبة الغازية.
- يجب التأكيد على أن مصطلح "سرطانة غدية ذات سيطرة حرشفية" هو نوعي؛ يطلق على السرطانة الغدية ذات التكاثر الحرشفي لخلايا غير مخاطية فقط، ويجب عدم استخدامه في حالات:
- 1) نقائل ورمية إلى الرئة ذات تكاثر حرشفي.
 - 2) سرطانة غدية مخاطية غازية ذات تكاثر حرشفي.
- إنّ إنذار هذا النمط جيد جداً في الحالات الباكراة المستأصلة بشكل كامل، وتصل تقريباً إلى 90% بقيا 5 سنوات دون نكس.
- يعد هذا النمط من أصعب الأنماط مقارنة، خاصة عند قلبي الخبرة، حيث يختلط شكلياً مع النمط الحليمي والعنبي؛ أما لدى ذوي الخبرة فهو لا يشكل صعوبة تشخيصية.

2. السرطانة الغدية ذات السيطرة العنبيية

Acinar Predominant Adenocarcinoma (APA)

تتألف بشكل مسيطر من واحد أو أكثر من البنى التالية:

1. تشكيلات غدية قنبوية دائرية أو بيضوية مزواة، ذات لمعات، تتراوح أحجامها بين عنبيات صغيرة إلى غدد كبيرة متفرعة بشكل معقد.
 2. صفائح غربالية مؤلفة من خلايا مضلعة.
 3. كتل دائرية لخلايا ورمية تبدي استقطاب نووي محيطي والهيولى نحو المركز؛ دون أن تشكل لمعات في وسطها.
 4. حبال خلوية تبدي خلاياها استقطاب غدي.
- الخلايا الورمية المتكاثرة يمكن أن تشبه خلايا الغدد القصبية، أو البشرة القصبية، أو خلايا كلارا؛ ويمكن أن تأخذ شكل خلايا الخاتم ذو الفص. الهيولى تتراوح بين أيوزينية إلى فجوية مع إفراز مخاطي داخل أو خارج خلوي، وقد تكون رقيقة؛ والنوى تبدي درجات متفاوتة من الشذوذ بين ورم وآخر.
- في بعض الحالات يصعب تفريق النمط العنبي عن أنماط نسيجية أخرى، مثلاً:
- 1) نمط حرشفي مع الخماص في بنية الأسناخ: يمكن أن نميزه عن النمط العنبي من خلال غياب البنية السنخية في الأخير، مع وجود لحمية مصورة لليف تحيط بالتكاثر الورمي.
 - 2) الانحلال الذاتي للورم: حيث تتوسف خلايا التشكيلات الغدية لتأخذ أشكال حليمية كاذبة أو دقيقة حليمات كاذبة، وهذا ما يتطلب مزيداً من الانتباه.

3. السرطانة الغدية ذات السيطرة الحليمية

Papillary Predominant Adenocarcinoma (PPA)

تتكون، وبشكل مسيطر، من حليمات حقيقية ذات محاور ليفية وعائية متفرعة تفرعات ثانوية وثالثية، تسترّها خلايا غدية المظهر، وقد يشاهد على سطح الحليمات بنى حليمية دقيقة بكميات صغيرة (لا تستدعي تصنيفها تحت نمط سيطرة دقيقة الحليمات).

لا يشترط في تشخيص هذا النمط وجود غزو ضمن لحمة مصورة لليف، حيث يمكن للحليمات أن تملأ لمعة الأسناخ المفترشة بخلايا ورمية (مع ذلك تصنف مع النمط الحليمي وليس الحرشفي)، وفي حالات أندر يمكن أن تشكل هذه الحليمات كتلة ضمن لمعة القصبات، كما يمكن أن تملأ لمعة تشكلات غدية ورمية.

يتركز التشخيص على مشاهدة المحاور الليفية الوعائية المعقدة للحليمات، والتي يمكن أن تأخذ أي طول وأي عرض، وعادة ما تكون متليفة تحوي رشاحة لمفاوية مصورية؛ أما شكل الخلايا الساترة فليس له دور في التشخيص، حيث يمكن أن تكون مكعبة أو أسطوانية، ذات هيولى أيزونية أو راتقة، والنوى قد تكون شاذة متعددة الأشكال (كالتى تشاهد في سرطانة المبيض المصلية)، أو قليلة الشذوذ (كالتى تشاهد في السرطانة الحليمية في الدرق)؛ كما يمكن أن تشاهد تكلسات رملية مرافقة.

قد يواجه تشخيص هذا النمط عقبة في بعض الحالات، مثلاً:

- أحياناً يصعب تفريقه عن النمط الحرشفي عندما تكون المقاطع عرضية في جدر الأسناخ، فتبدو وكأنها حليمات ذات محاور ضامة وعائية.
- بعض حالات النمط العنبي عندما تكون الغدد متفرعة مركبة قد تشبه بتشكلات حليمية ذات محاور ضامة.
- وكما ذكرنا سابقاً، يمكن أن ترى على سطح الحليمات الحقيقية تشكلات حليمية دقيقة قد تدفع إلى تنميطها مع النمط دقيق الحليمات.

4. السرطانة الغدية ذات السيطرة دقيقة الحليمات

Micropapillary Predominant Adenocarcinoma (MPA)

هنا تتجمع الخلايا الورمية بشكل لمات (أو عناقيد tufts) حليمية صغيرة تغيب فيها المحاور الليفية الوعائية؛ يمكن أن تشاهد متصلة بجدر الأسناخ أو حرة داخل لمعة الأسناخ؛ وقد تأخذ شكل حلقي غدي داخل لمعة الأسناخ. وتكثر معها الصمات اللمفاوية وغزو اللحمية ويمكن أن ترافقها تكلسات رملية. الخلايا الورمية تبدي تبايناً في درجة الشذوذ بين الأورام المختلفة؛ تارة صغيرة مكعبة خفيفة الشذوذ، وتارة كبيرة ذات نوى حويصلية شاذة.

5. السرطانة الغدية ذات السيطرة الصلدة

Solid Predominant Adenocarcinoma (SPA)

تتألف من صفائح خلوية لخلايا مضلعة مترابطة دون استقطاب غدي ودون لمعات؛ وفي حال كان كامل الورم بهذا الشكل يجب كشف وجود إفراز مخاطي في خمس خلايا ورمية في كل ساحة تكبير عالي من أصل ساحتين متتاليتين على الأقل، وذلك باستخدام تلوين أزرق ألسيان أو تلوين شيف الدوري PAS، ويشترط غياب التمايز الشائك (قرنين وجسور وصل بين الخلايا).

√ الأنماط المغايرة لسرطانة الرئة الغدية

[46, 42] Variants of Invasive Adenocarcinoma

1. السرطانة الغدية المخاطية الغازية

Invasive Mucinous Adenocarcinoma (IMA)

(كانت تدعى "السرطانة القضيبيية السنخية المخاطية" في تصنيف WHO 2004) وهي ذات مظهر نسيجي مميز؛ حيث تأخذ الخلايا الورمية شكل خلايا كأسية أو أسطوانية، ذات هيولى مملوءة بالمخاط، النوى قاعدية قليلة الشذوذ (قد يكون الشذوذ أشد في الأجزاء الغازية من الورم)، والمسافات السنخية عادة ما تحوي مخاطاً. وكما في السرطانة الغدية التقليدية (غير المخاطية)، يمكن أن يأخذ التكاثر الورمي، هنا أيضاً، شكلاً حرشفياً أو عنيبياً أو حليمياً أو دقيق الحليمات أو صلداً (علماً أنه لم تحدد إلى الآن أهمية سريرية للتقدير التقريبي لنسب هذه الأنماط كما هو متبع في السرطانة الغدية غير المخاطية). إن الغالبية العظمى من هذه الأورام غازية، وهناك حالات نادرة من سرطانة مخاطية في الموضع، أو سرطانة مخاطية غازية مجهرياً.

وتعتبر السرطانة المخاطية غازية في حال وجود واحد أو أكثر من المعايير التالية:

- قطر الورم < 3 سم.
 - قطر المنطقة الغازية < 0.5 سم.
 - تعدد العقيدات الورمية.
 - غياب الحدود الواضحة للورم مع وجود انتشار دخني في النسيج الرئوي المجاور.
- تميل هذه الأورام لأن تكون متعددة البؤر، مع إصابة أكثر من فص، أو إصابة الرئة المقابلة؛ وقد يُفسَّر ذلك بالانتشار بواسطة الهواء ضمن النسيج الرئوي. هناك حالات نادرة جداً يشاهد فيها مزيج من مركبة ورمية مخاطية وأخرى غير مخاطية، والتدبير الأمثل فيها هو أن يسجل في التقرير نسبة المركبة المخاطية الغازية الملاحظة، وفي حال شكلت كل مركبة 10% على الأقل من الورم،

تصنف عندها كـ "سرطانة غدية مخاطية وغير مخاطية غازية مختلطة" مع توضيح نسب المكونات المختلفة المشكلة للورم.

المظهر الشعاعي:

تظهر السرطانة الغدية المخاطية على الصورة الشعاعية البسيطة بشكل عقيدات متعددة، وفي أكثر من فص؛ وباستخدام التصوير المقطعي المحوسب تتراوح الموجودات بين مظهر زجاجي مغشى، إلى زجاجي مغشى مع مركبة صلدة، إلى مركبة صلدة مسيطرة، إلى تكثف فصي، مع غالبية الحالات ذات مظهر صلدي ارتسام فصي هوائي. إن وجود المخاط داخل المسافات السنخية هو الذي يضفي المظهر الشعاعي الصلدي للآفة.

التشخيص التفريقي:

1) الأورام الغدية البدئية مع إفراز مخاطي: يجب تفريق السرطانة الغدية المخاطية الغازية عن السرطانات الغدية الأخرى التي تنتج مخاطاً لكن تغيب فيها صفات الخلايا الكأسية أو الاسطوانية المميزة للسرطانة الغدية الغازية؛ فعند ملاحظة وجود مخاط داخل خلوي، إما بالتلوين الروتيني أو باستخدام التلوينات الخاصة، ودون وجود الصفات الخلوية المميزة للسرطانة الغدية المخاطية الغازية، يصنف الورم حسب معايير ومصطلحات تصنيف السرطانة الغدية غير المخاطية مع تعقيب يصف وجود إفراز مخاطي، مثلاً: "مع إفراز مخاطي" أو "مع صفات مخاطية"، وأبداً لا يستخدم تعبير سرطانة غدية مخاطية غازية، فهو مصطلح نوعي ذو مدلول خاص (كما سبقت الإشارة) [47].

2) نقائل من سرطانة غدية مخاطية: وبالأخص من البنكرياس أو المبيض، حيث تأخذ نفس المظاهر الشكلية للسرطانة الغدية المخاطية الغازية البدئية، ولا بد للتفريق بينهما من الربط مع المعلومات السريرية والشعاعية لنفي ورم بدئي في تلك الأعضاء [43].

2. السرطانة الغدية الغرائية (CA) Colloid Adenocarcinoma

تشاهد فيها بحيرات من مخاط خارج خلوي غزير يمدد المسافات السنخية ويخرب جدر الأسناخ، وتشاهد الخلايا الورمية المفردة للمخاط، مفردة أو بشكل مجموعات، ساجحة في تلك البحيرات؛ حيث تشكل نسبة ضئيلة من كامل حجم الورم، وقد لا ترى في بعض الساحات.

ويمكن للخلايا الورمية أن تأخذ شكل خلايا كأسية أو شكل آخر مفرز للمخاط، وقد تصطف بطبقة واحدة لتبتن الحجب الليفية المحيطة بالبحيرات، وهي عادة ما تكون قليلة الشذوذ مع اختلاف بسيط في الشكل والحجم. غالباً ما يترافق هذا النمط مع أنماط نسيجية أخرى، ونادراً ما يكون صافياً مشكلاً كامل بنية الورم؛ وفي حال ترافقه مع أنماط أخرى، فيجب أن يشكل المركبة المسيطرة ليتمكن تصنيفه كسرطانة غدية غرائية، مع تسجيل نسب الأنماط النسيجية الأخرى المشاهدة.

وفي التصنيف الجديد، تم تضمين نمط السرطانة الغدية الكيسية المخاطية مع هذا النمط؛ حيث تشاهد تشكلات كيسية ذات جدر رقيقة، مملوءة بالمخاط، ومبطنة بخلايا كأسية أو خلايا أخرى مفرزة للمخاط، ويمكن للبطانة أن تكون متقطعة تتناوب مع مناطق التهاب حبيبي التهابي؛ ويستخدم في التشخيص مصطلح "سرطانة غدية غرائية مع تبدلات كيسية". هذا النمط لا يمكن تفرقه شكلياً عن السرطانة الغدية الكيسية المخاطية في الزائدة الدودية؛ لذا لا بد من العودة إلى القصة السريرية للمريض لنفي مصدر بدئي آخر للورم، علماً أن التلويحات المناعية قليلة الفائدة في هذا الصدد.

3. السرطانة الغدية الجنينية (FA) Fetal Adenocarcinoma

هي سرطانة بشروية نادرة جداً، تشبه نسيج الرئة الجنيني، وتشارك في بعض الصفات النسيجية مع الورم الأرومي الرئوي Pulmonary Blastoma، ولكنها تصنف كنمط مغاير من سرطانة الرئة الغدية وليس كورم أرومي. وهي تقسم إلى سرطانة غدية جنينية منخفضة الدرجة، وسرطانة غدية جنينية عالية الدرجة. ويمكن أن يشاهد مع السرطانة الغدية الجنينية مركبة من سرطانة غدية تقليدية، أو سرطانة شائكة الخلايا، أو سرطانة صغيرة الخلايا؛ وهنا يصنف الورم حسب المكون المسيطر فيه.

أ - السرطانة الغدية الجنينية منخفضة الدرجة Low Grade Fetal Adenocarcinoma

(L-FA):

وهي تمثل السرطانة الغدية الجنينية التقليدية. عادة ما تشاهد في أعمار أصغر من مرضى السرطانة الغدية التقليدية (متوسط العمر 34 عاماً)، وتظهر في المرحلة (I) لدى 90% من المرضى، يتراوح حجمها بين 1-10 سم، حدودها دائرية واضحة. نسيجياً، تتكون من تشكلات غدية تشبه نبيبات الرئة الجنينية بعمر حملي 10-16 أسبوع؛ والنبيبات تبدو متفرعة أو قد تأخذ شكل غريالي، وهي مكونة من خلايا أسطوانية غير مهدبة، مطبقة بشكل كاذب، تحوي فجوات هيولية تحت نووية أو فوق نووية (وهي صفة مميزة في هذا الورم)، والهيولى النيرة ناتجة عن تراكم الغليكوجين، ويمكن أن يشاهد مخاط داخل لمعة النبيبات فقط (ولا يشاهد مخاط داخل خلوي)، النوى صغيرة دائرية إلى بيضوية ذات كروماتين متكتف مع تفاوت خفيف في شكل النوى، الأشكال الانقسامية متواترة، كما يشاهد نخر ورمي. إضافة إلى التشكلات الغدية، تشاهد كتل صلدة توتية Morules عند قاعدة الغدد (كالتشكلات التوتية المشاهدة في سرطانة بطانة الرحم)، وهي تتألف من خلايا مضلعة تشبه الخلايا الشائكة، هيولها أيبوزينية حبيبية ناعمة، نواها دائرية بيضوية متراكبة قد تبدو نيرة نتيجة تراكم البيوتين (وهي ظاهرة تشاهد في بطانة الرحم الحملية وفي أورام غير رئوية، منها: الورم الأرومي البنكرياسي مثلاً). اللحمية الضامة المحيطة بالغدد وبالتشكلات التوتية تحوي خلايا ليفية مع رشاحة لمفاوية مصورية قليلة، وقد تبدي تبدلات مخاطينية أحياناً.

ب - السرطانة الغدية الجنينية عالية الدرجة *High Grade Fetal Adenocarcinoma*

(H-FA):

تشاهد في أعمار متقدمة (متوسط عمر 64 عاماً)، بعكس نظيرتها منخفضة الدرجة، وغالباً ما تكشف في مراحل متقدمة.

نسيجياً، تتألف من صفائح خلوية، وغدد غير منتظمة ضمن لحمة ليفية غزيرة، مع نخر ورمي واسع. خلايا الغدد أكبر من التي تشاهد في L-FA، مع اختلاف في شكل وحجم النوى ونويات كبيرة. وخلافاً للنمط منخفض الدرجة، تغيب التشكلات التوتية في هذا النمط.

تختص السرطانة الغدية الجنينية منخفضة الدرجة بآلية تسرطن محددة، تتضمن تفعيل سبيل إشارة Wnt والذي ينتج جزئياً عن طفرة في مورثة β -Catenin، حيث يمكن كشف التوضع الشاذ لهذا البروتين في نوى وهياكل الخلايا البشرية للغدد والتشكلات التوتية باستخدام التلوين المناعي؛ على عكس السرطانة الغدية الجنينية عالية الدرجة التي يكون توضع هذا البروتين فيها نظامياً (أي عشوائياً).

التشخيص التفريقي:

- 1) السرطانة الغدية التقليدية مع خلايا نيرة.
- 2) الأورام السرطانية Carcinoid Tumors.
- 3) الورم الأرومي الرئوي Pulmonary Blastoma.
- 4) نقائل من سرطانة مشبّهة ببطانة الرحم.

4. السرطانة الغدية ذات التمايز المعوي Enteric Adenocarcinoma (EA)

وهي كيان جديد أضيف إلى الأنماط المغايرة في التصنيف الجديد لسرطانة الرئة الغدية. وهنا يشترط أن تشكل المركبة المعوية أكثر من 50% من الورم ليصنف تحت هذا النمط (هنا لم تعتمد قاعدة المركبة المسيطرة لسبب غير معروف).

النمط المعوي يشترك مع السرطانة الغدية الكولونية في خصائصها الشكلية والمناعية النسيجية، ولكن يتميز عنها بأنه غالباً ما يترافق مع مركبات نسيجية تشبه السرطانة الغدية الرئوية التقليدية، كالمركبة الحرشفية مثلاً (وهنا تبرز أهمية تسجيل نسب المركبات المختلفة في الورم).

نسيجياً، يتألف النمط المعوي من تشكلات غدية وغربالية (وأحياناً حليمية) ذات خلايا أسطوانية طويلة، نواها بيضوية إلى متطاولة مفرطة الكروماتين مطبقة بشكل كاذب، والهياكل أساسية التلون.

النخر الورمي شائع، يشاهد داخل لمعة الغدد مع حطام نووي، ويطلق عليه اسم النخر الوسخ Dirty necrosis.

إضافة إلى الصفات الشكلية السابقة، يتطلب تشخيص هذا النمط إيجابية ملون مناعي واحد على الأقل من ملونات التمايز المعوي (CK20, CDX2, MUC2)، وهذه الإيجابية تترافق مع إيجابية CK7 و TTF1 في نصف الحالات تقريباً (وهذا ما يدعم المنشأ الرئوي للورم ويفرقه عن النقائل)؛ وفي حال سلبية كل ملونات التمايز المعوي، عندها يستخدم مصطلح "سرطانة غدية رئوية ذات مورفولوجيا معوية"؛ أما في حال كون الورم ذو نمط معوي صاف، لا بد عندها من الاستعانة بالمعلومات السريرية والشعاعية لاستبعاد ورم بدئي في السبيل الهضمي.

الأثر الإنذاري للتصنيف الجديد Prognostic Impact

منذ نشر التصنيف الجديد، أجريت العديد من الأبحاث [1-3, 48] التي أكدت تأثيره الإنذاري الهام؛ حيث صُنِّفَت الأنماط المختلفة لسرطانة الرئة الغدية في 3 مجموعات إنذارية اعتماداً على معدلات البقيا الخالية من المرض (بدون نكس) (DFS) أو البقيا الكلية (OS) لخمس سنوات، وفيما يلي نتائج إحدى الدراسات [48]:

1. الأفضل إنذاراً: وتضم السرطانة الغدية اللابدة (AIS) والسرطانة الغدية الغازية مجهرياً (MIA)، وهنا تقارب البقيا الخالية من المرض لخمس سنوات 100% وذلك بعد الاستئصال التام للورم؛ ويضاف لهما السرطانة الغدية ذات السيطرة الحرفشية (LPA)، حيث تصل البقيا الخالية من المرض لخمس سنوات إلى 89% بعد الاستئصال التام للورم.
2. متوسطة الإنذار: تضم السرطانة الغدية ذات السيطرة العنبيية (APA) والسرطانة الغدية ذات السيطرة الحليمية (PPA)، حيث تقارب البقيا الخالية من المرض لخمس سنوات 87% و 80% على الترتيب.
3. الأسوأ إنذاراً: وتضم السرطانة الغدية ذات السيطرة الصلدة (SPA)، السرطانة الغدية ذات السيطرة دقيقة الحليمات (MPA)، السرطانة الغدية المخاطية الغازية (IMA)، والسرطانة الغدية الغرائية (CA)؛ حيث تبلغ فيها البقيا الخالية من المرض لخمس سنوات 69%، 59%، 62% و 62% على الترتيب.

هناك اختلاف في معدلات البقيا السابقة بين الدراسات التي تناولت القيمة الإنذارية للتصنيف الجديد؛ وعليه فقد اختلف توزيع أنماط سرطانة الرئة الغدية على الدرجات الإنذارية بين تلك الدراسات، لكن ما هو متفق عليه أن AIS و MIA هي الأفضل إنذاراً، في حين أن SPA و MPA هي الأسوأ إنذاراً. فيما يلي جدول 4 يظهر الفروق بين بعض الدراسات العالمية في توزيع أنماط سرطانة الرئة الغدية على الدرجات الإنذارية حسب معدلات البقيا بعد الاستئصال الجراحي [49].

جدول 4 . توزيع أنماط سرطانة الرئة الغدية على الدرجات الإنذارية حسب معدلات البقاء بعد الاستئصال

	No. of patients	Stage	Low-risk group	Intermediate-risk group	High-risk group	P (DFS)	P (OS)
Yoshizawa (2011) [7]	514	IA+IB	AIS+MIA	LPA+APA+PPA	SPA+MPA+IMA + CA	<0.001	0.06
Warth (2012) [3]	487	IA-IV	LPA	APA	PPA+SPA+MPA + others	0.001	0.001
Gu (2013) [9]	292	IA-IV	AIS+MIA	LPA+APA+PPA + others	SPA+MPA	<0.001	0.002
Tsuta (2013) [12]	904	IA-IV	AIS+MIA	LPA+APA+PPA	SPA+MPA + others	ND	0.01
Song (2013) [19]	261	IA-IIIa	MIA+LPA	APA+PPA+IMA	SPA+MPA + others	<0.001	ND
SMU* (2014)	320	IA-IV	AIS+MIA +LPA	APA+PPA+IMA	SPA+MPA	<0.0001	0.0014

AIS adenocarcinoma in situ, *MIA* minimally invasive adenocarcinoma, *LPA* lepidic predominant invasive adenocarcinoma, *APA* acinar predominant invasive adenocarcinoma, *PPA* papillary predominant invasive adenocarcinoma, *MPA* micropapillary predominant invasive adenocarcinoma, *SPA* solid predominant invasive adenocarcinoma, *IMA* invasive mucinous adenocarcinoma, *DFS* disease-free survival, *OS* overall survival, *ND* not described
*St. Marianna University School of Medicine, unpublished data

الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية

إلى الآن لا يوجد نظام تدرّج موحد لسرطانة الرئة الغدية، كذلك المعتمدة في سرطانات أعضاء أخرى كالثدي والبروستات، فهناك العديد من الدراسات توصي بطرق مختلفة للتدرّج؛ بعضها يعتمد البنية النسيجية، فيضع الدرجة اعتماداً على النمط المسيطر في سرطانة الرئة الغدية، والبعض يعتمد مجموع نقاط النمطين المسيطرين في الورم؛ في حين يضع آخرون الدرجة بناء على الصفات الخلوية للورم؛ ويلجأ آخرون إلى الجمع بين البنية النسيجية والصفات الخلوية (لانمذجية خلوية، معدل إنقسام، ...). ولا يزال البحث مستمراً للوصول إلى نظام تدرّج له أفضل قيمة إنذارية يمكن أن تعكس على المقاربة السريرية لمرضى سرطانة الرئة الغدية.

أكثر نظم التدرّج تداولاً في الدراسات العالمية هي التي تعتمد البنية النسيجية لسرطانة الرئة الغدية، سواء اعتمد على النمط المسيطر فيها أو على مجموع نقاط النمطين المسيطرين، والنظام الأخير هو الذي يوصي باستخدامه تصنيف WHO 2015، وفيه تعطى الأنماط النسيجية الخمسة الرئيسية في سرطانة الرئة الغدية النقاط التالية:

(1) للنمط الحرشفي.

(2) للنمط العنبي والنمط الحليمي.

(3) للنمط دقيق الحليمات والنمط الصلد.

ويجمع نقاط النمطين المسيطرين في الورم يصنف إلى أحد الدرجات التالية:

• درجة منخفضة: عندما تكون العلامة 2 أو 3.

• درجة متوسطة: عندما تكون العلامة 4.

• درجة عالية: عندما تكون العلامة 5 أو 6.

Molecular-Histologic Correlation

لا يمكن القول أن هناك علاقة نوعية تامة بين الأنماط النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والطفرات المختلفة المشاهدة فيها (على عكس ما هو عليه الحال في بعض الساركومات واللمفومات واللوكيميات)؛ حيث تشاهد طفرات EGFR, KRAS وإزفاء EML4-ALK في معظم أنماط السرطانة الغدية الغازية؛ ولعل أقوى ارتباط نسيجي جزئي هو الذي يشاهد في السرطانة المخاطية الغازية، حيث أن غالبية هذه الأورام تملك طفرة KRAS وتغيب فيها طفرة EGFR [11, 42]؛ ومع ذلك، فقد أظهرت العديد من الدراسات وجود ارتباط هام (وليس تام) بين أنماط التصنيف الجديد والتغيرات الجزيئية.

إحدى تلك الدراسات [11] أظهرت أن طفرة EGFR شوهدت بتواتر عال في أنماط السرطانة الغدية في الموضع، الغازية مجهرياً، الغازية ذات السيطرة الحشافية والغازية ذات السيطرة الحليمية (85.7% من AIS، 83.3% من MIA، 71.4% من LPA، 68.5% من PPA)؛ وشوهدت بنسب أقل في السرطانات الغدية ذات السيطرة العنبيية والسيطرة دقيقة الحليمات (38.4% من APA، 40.1% من MPA)؛ في حين أنها غير شائعة في السرطانة الغدية ذات السيطرة الصلدة (14.3%).

أما فيما يخص طفرة KRAS فهي أشيع في السرطانة الغدية ذات السيطرة العنبيية وذات السيطرة الصلدة (23.1% من APA و 25% من SPA)، وأقل شيوعاً في السرطانة الغدية الغازية مجهرياً والغازية ذات السيطرة الحليمية (8.3% من MIA و 4.5% من PPA)، وبالمقابل لم تكشف طفرة KRAS في السرطانة الغدية في الموضع والسرطانة الغدية الغازية ذات السيطرة الحشافية.

أما إزفاء EML4-ALK فأكثر ما يشاهد في السرطانة الغدية ذات السيطرة العنبيية، وبخاصة النمط الغربالي منها، أو عند وجود خلايا الخاتم ذو الفص Signet ring cells (خصوصاً تلك التي تبدي إيجابية مزدوجة ل TTF1 و P63)

[50, 51].

كما تبين وجود فروق هامة في تواتر الطفرات بين الإثنيات المختلفة؛ حيث تشيع طفرة EGFR في العرق الآسيوي، وبخاصة لدى الإناث وغير المدخنين؛ وعلى العكس من ذلك بالنسبة لطفرة KRAS التي تشيع لدى القوقازيين (البيض) Caucasians، ولدى المدخنين [49].

رغم ما سبق، يجب عدم استثناء أي مريض سرطانة رئة غدية من المعالجة بمثبطات التيروزين كيناز TKI بناء على نمط هذه السرطانة؛ على اعتبار أن طفرة EGFR يمكن أن تشاهد في كل أنماط سرطانة الرئة الغدية، وإن بنسب متفاوتة بين نمط وآخر [52].

الترابط النسيجي الشعاعي في التصنيف الجديد

Radiologic-Histologic Correlation

هناك حالات يكون لمراجعة صورة الطبقي المحوري (علاوة على التقرير الشعاعي) فيها أثر إيجابي كبير على التقييم الباثولوجي سواء في مرحلة القطع العياني (سيما بهدف الدراسة بالتحميد) أو في مرحلة الفحص المجهرى الروتيني؛ حيث تشكل الصورة الشعاعية مكماً هاماً للفحص العياني [42]، ولعل أهم تلك الحالات هي:

أ - الآفات ما قبل الغازية أو السرطانة الغدية الغازية مجهرياً:

هذه الآفات تظهر على صورة الـ CT بشكل عقيدات ≥ 3 سم ذات مظهر زجاجي مغشى صاف (في AIS حيث التكاثر الحرشفي الصافي)، أو زجاجي مغشى مع مركبة صلدة صغيرة ≥ 5 ملم (في MIA حيث التكاثر الحرشفي المسيطر مع مركبة غازية ≥ 5 ملم)؛ وعليه فعند الشك المجهرى بأحد التشخيصين السابقين، تمثل صورة الـ CT مرجعاً هاماً لتأكيد التشخيص في حال التوافق النسيجي الشعاعي، أو نفيه في حال عدم التوافق، مثلاً: حجم الكتلة < 3 سم على الصورة الشعاعية، أو حجم المركبة الصلدة < 0.5 سم؛ حيث يصعب تقييم هذه الأحجام بدقة بالفحص العياني للآفة.

ب - في حال تعدد الأورام: تساعد صورة الـ CT في التأكد من أنه قد تمّ الاعتيان من كل عقيدة.

تأثير التصنيف الجديد على تحديد مرحلة الورم الباثولوجية

Impact on Pathologic TNM Staging

يبرز تأثير التصنيف الجديد على تحديد pTNM سرطانات الرئة الغدية في جانبين أساسيين [42]، هما:

1. سرطانات الرئة الغدية ذات التكاثر الحرشفي المسيطر (AIS، MIA و LPA).
2. سرطانات الرئة الغدية متعددة البؤر.

1. سرطانات الرئة الغدية ذات التكاثر الحرشفي المسيطر (AIS، MIA و LPA):

إنّ استحداث AIS ككيان جديد في التصنيف الجديد (عوضاً عن BAC في تصنيف WHO 2004) يقترح أن يصنف ضمن مرحلة pTis في تصنيف pTNM، وليس مع pT1. وبما أنه يمكن مشاهدة نمطين من السرطانات في الموضع في الرئة (شائكة وغدية)، فعندها يجب تحديد النمط كـ "pTis (SqIS)" للسرطانة الشائكة في الموضع،

أو "pTis (AIS)" للسرطانة الغدية في الموضع (كما هو الحال في سرطانة الثدي؛ حيث يوجد "pTis (DCIS)" للسرطانة القنوية في الموضع، و"pTis (LCIS)" للسرطانة الفصيضية في الموضع). وبشكل مشابه، يمكن أن تصنف السرطانة الغدية الغازية مجهرياً كـ pT1mi (كما هو الحال في سرطانة الثدي الغازية مجهرياً).

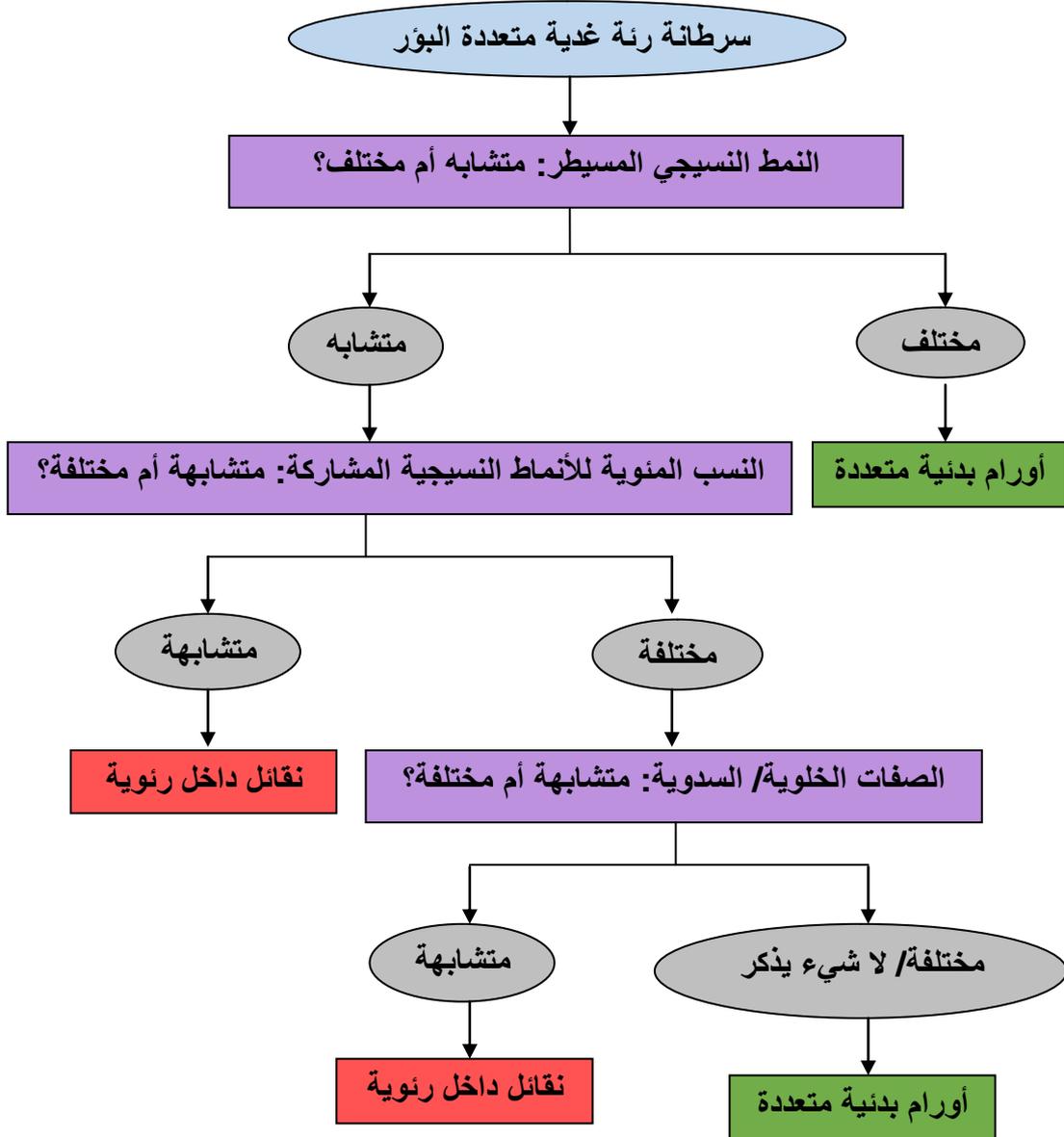
وأخيراً في هذا الجانب هو ما أظهرته عدة دراسات (منها [7])، من أن إنذار سرطانة الرئة الغدية يرتبط بشكل أفضل بحجم المركبة الغازية منه، وليس بكامل حجم الورم بمركبته الغازية والحشافية؛ وعليه يمكن أن يصبح تحديد pT معتمداً على حجم المركبة الغازية، ولكن هذا يحتاج إلى مزيد من الدراسات لمقارنة معدلات البقاء في حال حساب كامل حجم الورم أو حساب حجم المركبة الغازية فقط.

2. تقييم سرطانات الرئة الغدية متعددة البؤر [42, 53, 54]:

يتظاهر عدد من مرضى سرطانة الرئة الغدية بتعدد البؤر الورمية لديهم (بؤرتين أو أكثر)، فحوالي 8 إلى 22% من حالات سرطانة الرئة الغدية المستأصلة جراحياً تكون متعددة البؤر [40]. وهذا يشكل تحدياً هاماً للمشرح المرضي ليميز هل هذه البؤر جميعها بدئية ومستقلة عن بعضها، أم أنها تمثل نقائل داخل رئوية للورم الأصلي؛ وإن لهذا التمييز أهمية كبيرة، حيث تترتب عليه نتائج مختلفة من حيث المقارنة السريرية والإنذار. ويمكن للأورام المتعددة أن تكون متزامنة، أي أن تكشف معاً في الوقت عينه (Synchronous)؛ أو أن تكون متتالية، أي أنّ هناك فاصل زمني بين كشف البؤرة الأولى عن التي تليها (Metachronous)، والحالة الأخيرة هي الأشيع.

يشكل أسلوب الفحص النسيجي والخلوي الشامل للأورام متعددة البؤر Comprehensive histologic and cytologic examination وسيلة هامة لتحديد ما إذا كانت هذه الأورام بدئية مستقلة أم نقائل داخل رئوية. ويقوم هذا الأسلوب على تسجيل النسب المتوية للأنماط النسيجية المختلفة المشكلة للورم (ولا يُكتفى بتحديد النمط المسيطر فيه فقط)، إضافة لتوصيف الموجودات الخلوية المميزة (خلايا راققة، خلايا الخاتم ذو الفص ودرجة اللانموجية الخلوية)، والموجودات السدوية المميزة (كالنخر، الالتهاب، فرط التنسج اللمفاوي...); ومقارنة هذه العناصر بين البؤر المتعددة، فالاختلاف بينها يعني أنها بدئية متعددة، والتشابه يعني أنها نقائل داخل رئوية. مخطط 1 يلخص مراحل التنميط النسيجي الشامل للمقارنة بين الأورام المتعددة [53].

إن استخدام هذا الأسلوب في كتابة تقارير سرطانات الرئة الغدية يساعد في مقارنة الأورام المتعددة المتتالية Metachronous؛ حيث يمكن أن تتعدّر مراجعة سلايدات الورم الأول لسبب من الأسباب، وعندها يبقى التقرير الباثولوجي هو مصدر المعلومة.



مخطط 1. خوارزمية التمييز النسيجي الشامل للمقارنة بين الأورام المتعددة عند مرضى سرطانة الرئة الغدية متعددة البؤر

هناك بعض الحالات التي يستحيل على المشرح المرضي فيها الوصول إلى قرار نهائي حول الطبيعة البدئية أو الانتقالية للأورام المتعددة، رغم اعتماد أسلوب الفحص النسيجي الشامل، وفي مثل هذه الحالات لا بد من الاستعانة بقصة المريض ومراجعة معطيات الاختصاصات الأخرى حوله.

ومن الجدير ذكره، أنّ الدراسات المورثية أظهرت تشابهاً في الصفات الجزيئية للأورام المتعددة المتشابهة نسيجياً [54]، وفي دراسة أجريت لتقييم كفاءة أسلوب التمييز النسيجي الشامل في المقارنة بين الأورام المتعددة لمرضى سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا متعددة البؤر وذلك في مقابل نتائج الدراسة الجزيئية لها [53]، وجد توافق بنسبة <90% بين الوسيّلتين؛ ما يعني أن الفحص النسيجي الشامل هو وسيلة فعالة في تحديد الطبيعة البدئية أو الانتقالية في حالات سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا متعددة البؤر، إضافة لكونها سريعة ورخيصة مقارنة بالدراسة الجزيئية.

العوامل الإنذارية النسيجية في سرطانة الرئة الغدية

يعرّف العامل الإنذاري بأنه العامل الذي يحدد، أو له علاقة بالسير الطبيعي للمرض، عند عدم تطبيق معالجة تؤثر في هذا السير [55].

وتكمن أهمية الكشف عن وجود عوامل إنذارية مستقلة في إمكان تأثيرها في القرار العلاجي للمريض، وكذلك في مسيرة البحث السريري. وفي مجال الأورام الخبيثة، تستخدم معدلات البقيا والنكس كمشعر في تقييم الدلالة الإنذارية للعوامل المدروسة؛ وعلى هذا الأساس، تشكل **مرحلة الورم** أهم عامل إنذاري معتمد في تحديد خطة العلاج؛ إلا أن الاستجابة العلاجية في حالات سرطانات الرئة لا تزال غير مُرضية، مع ارتفاع معدلات النكس رغم تطبيق المعالجة الداعمة تبعاً لمرحلة الورم، لذا كان لا بد من البحث عن عوامل إنذارية إضافية تساهم في وضع الخطة العلاجية الأمثل، وبالتالي تحسين معدلات الاستجابة العلاجية؛ وفي هذا السياق، نالت الصفات النسيجية في سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا اهتماماً كبيراً، ودُرست إمكانية استخدامها كعوامل إنذارية في العديد من الأبحاث [56]، ومن بين تلك الصفات نذكر:

1. النخر الورمي Tumor Necrosis

وهو غالباً ما يكون من نمط النخر التختري (Coagulative necrosis)؛ الذي يسببه نقص الأكسجة النسيجية الناتجة عن النمو السريع للورم، عدم كفاية التوعيّ المستحدث neovascularization، انضغاط الأوعية المجاورة بكتلة الورم أو تشكل خثرات سادة في لمعتها [56].

شكلياً، تأخذ الخلايا المتموتة في هذا النمط من الأذية مظهر خلايا شبحية، تغيب فيها النوى، وتبقى البنية الهندسية للنسيج الورمي محافظ عليها.

عادة ما يكون النخر التختري واسعاً، ويرى عياناً في الأورام الخبيثة.

وقد بينت العديد من الدراسات المجراة على سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا عموماً، وسرطانات الرئة الغدية خصوصاً [57]، وجود قيمة إنذارية هامة للنخر الورمي سواء على بقيا المريض [58, 59]، أو على النكس بعد الاستئصال الجراحي [57, 59-61]؛ في حين لم تثبت دراسات أخرى وجود هذه القيمة الإنذارية في سرطانة الرئة الغدية [62].

2. الصمات اللمفاوية والصمات الوعائية Lymphovascular Invasion

ترتبط الصمات اللمفاوية بزيادة خطر حدوث نقائل إلى العقد اللمفاوية، وقد أظهرت دراسات عديدة أهميتها كعامل إنذاري مستقل في سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا عموماً [63]، والسرطانة الغدية على وجه التحديد [57, 64]، [65].

في حين ترتبط الصمات الوعائية بشكل وثيق مع النكس المبكر للورم متظاهراً بنقائل ورمية بعيدة، وقد أكدت عدة دراسات أهميتها الإنذارية في سرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا عموماً [61, 66]، وفي السرطانة الغدية على وجه التحديد [4]؛ في حين لم تجد دراسات أخرى هذه الأهمية الإنذارية [63].

3. غزو أغماد الأعصاب Perineural Invasion

وجدت أهميته كعامل إنذاري في سرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا في عدد من الأبحاث [58, 63].

4. المعدل الانقسامي Mitotic Rate

طويلاً ما كانت تعدّ الفعالية الانقسامية العالية مشعراً للنمو السريع للورم؛ وهي عادة ما ترى في الأورام قليلة التمايز، وتلك التي تملك سيراً عدوانياً (السرطانة صغيرة الخلايا، السرطانة الغدية الصماوية كبيرة الخلايا)؛ إضافة لكونها معياراً للتفريق بين الكارسينويد النموذجي وغير النموذجي، ومعياراً تشخيصياً في السرطانة الغدية الصماوية كبيرة الخلايا. كل ذلك يبين القيمة الإنذارية الهامة للفعالية الانقسامية في الأورام [55].

إن استخدام المعدل الانقسامي كوسيلة لتقييم الفعالية الانقسامية لا يخلو من إشكال:

1. أحياناً يصعب تمييز الأشكال الانقسامية في المقاطع النسيجية.
 2. الطور الانقسامي M في الدارة الخلوية قصير نسبياً؛ لذا فهو لا يكفي لتقييم فعالية الدارة الخلوية الكلية.
 3. نمو الورم يعتمد على التوازن بين الإنتاج والخسارة الخلوية، والأخيرة يصعب تقييمها في الأورام.
- لذا فالتوجه الحالي يميل لاستخدام مشعرات أخرى لتقييم الفعالية الانقسامية، هي بروتينات الدارة الخلوية (Ki-67 مثلاً) التي ترى في مختلف مراحل الدارة الخلوية وليس فقط في الطور M؛ وبذلك فهي تقييم فعالية الدارة الخلوية بشكل أفضل من المعدل الانقسامي [55].
- رغم ما سبق، هناك العديد من الدراسات التي بينت أن المعدل الانقسامي هو مشعر إنذاري هام في سرطانة الرئة الغدية [2, 67].

5. حجم النواة Nuclear Size

يقيم من خلال مقارنة قطر نواة الخلية الورمية مع قطر نواة خلية لمفاوية صغيرة مجاورة [68]؛ وهي تشكل مشعر مستقل ذو قيمة إنذارية هامة في سرطانة الرئة الغدية.

6. صفات نووية أخرى:

وضوح النوية Nucleolar prominence، اللانمذجية النووية Nuclear atypia والانقسامات الشاذة Abnormal mitosis.

أهداف البحث

1. التمييز النسيجي لسرطانة الرئة الغدية في العينات الاستئصالية طبقاً لتصنيف الجديد.
2. تقييم العلاقة بين أنماط التصنيف الجديد والعوامل الإنذارية النسيجية.
3. تقييم أثر أنماط التصنيف الجديد على حدوث نقائل العقد اللمفاوية.
4. تقييم أثر المميزات السريرية الباثولوجية على حدوث نقائل العقد اللمفاوية.

الدراسة العملية

الطرائق والمواد Materials and Methods

عيّنة الدراسة Study Group

عيّنة الدراسة تضمنت 96 حالة سرطانة رئئة غدية مستأصلة جراحياً، جمعت كما يلي (مخطط 2): بالعودة إلى أرشيف قسم التشريح المرضي في مستشفى الأسد الجامعي وجد أنه في الفترة بين كانون الثاني 2004 وحتى نهاية كانون الأول 2014 خضع 444 مريض مصاب بسرطان رئئة لاستئصال جراحي لورمهم، 132 مريض منهم شخص ورمهم على أنه سرطانة رئئة غدية، وبالعودة إلى أضاير هؤلاء المرضى وطلبات التشريح المرضي الخاصة بهم أدخلت في الدراسة الحالات التي حققت معايير الاشتمال التالية (وعددها 96 حالة):

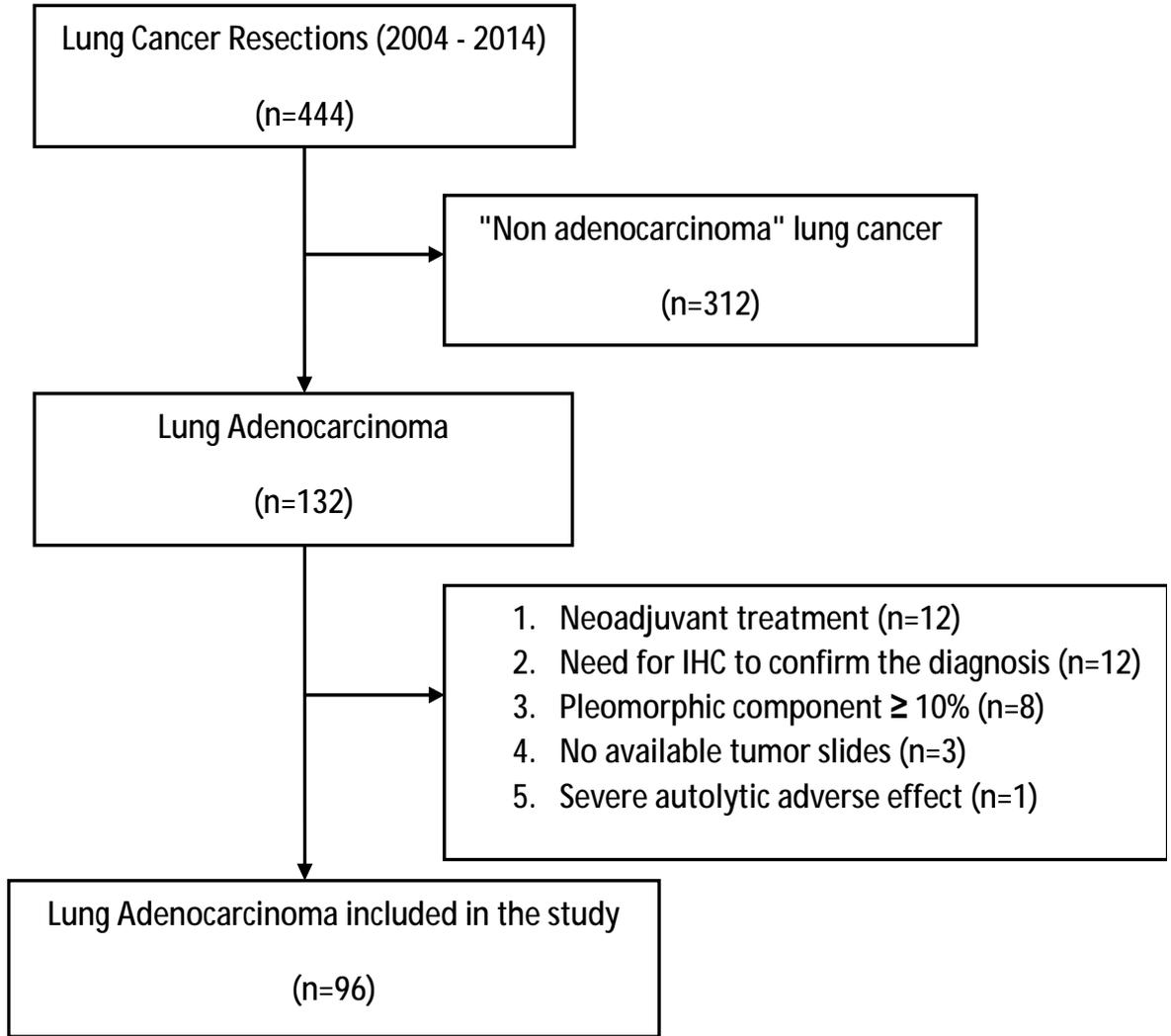
1. أن تكون السرطانة الغدية ذات منشأ رئوي بدئي وذلك اعتماداً على الصفات النسيجية، والتلوينات المناعية (عند الحاجة)، والمعلومات السريرية (عدم وجود قصة ورمية سابقة أو حالية). طبقت التلوينات المناعية على 30 حالة؛ أما باقي الحالات فكانت الصفات النسيجية، والقصة السريرية، وموجودات المسح الشعاعي (CT صدر، و CT مسح، و MRI) تدعم المنشأ الرئوي للورم.

2. أن يكون الاستئصال الجراحي هو الإجراء العلاجي البدئي المتبع.

واستبعدت باقي الحالات (وعددها 36 حالة) لأحد الأسباب التالية:

1. تلقي علاج داعم (كيميائي أو شعاعي) سابق للاستئصال (12 حالة).
2. الحاجة إلى تلوينات مناعية أو خاصة لإثبات تشخيص سرطانة غدية (12 حالة).
3. وجود خلايا عرطلة $\leq 10\%$ من مساحة الورم فيتحول التشخيص إلى "سرطانة متعددة الأشكال مع مركبة سرطانة غدية" (8 حالات).
4. عدم توافر سلايدات الورم (3 حالات).
5. الانحلال الذاتي Autolysis نتيجة سوء تثبيت العينة لدرجة منعت التقييم المناسب لمقاطع الورم (حالة واحدة).

جدول 5 ومخطط 3 يبينان توزيع نسب حالات سرطانة الرئة الغدية من مجمل سرطانات الرئة المستأصلة جراحياً حسب أعوام الدراسة. جدول 6 يوضح عدد حالات سرطانة الرئة الغدية المشتمة من كل عام من أعوام الدراسة وأسباب استبعاد باقي الحالات. جدول 7 ومخطط 4 يوضحان تواتر تطبيق التلوينات المناعية بحسب أعوام الدراسة. كما تم الحصول من أضاير المرضى على معلومات حول الجنس، العمر، عادة التدخين وتقارير العمل الجراحي. أما المعلومات عن متابعة المرضى بعد الاستئصال الجراحي فكانت محدودة جداً أو غير متوافرة.



مخطط 2. مجرى جمع عينة الدراسة

التدبير الجراحي Surgical Procedure

تضمنت العمليات الجراحية ما يلي:

1. استئصال قطعي

2. استئصال فص

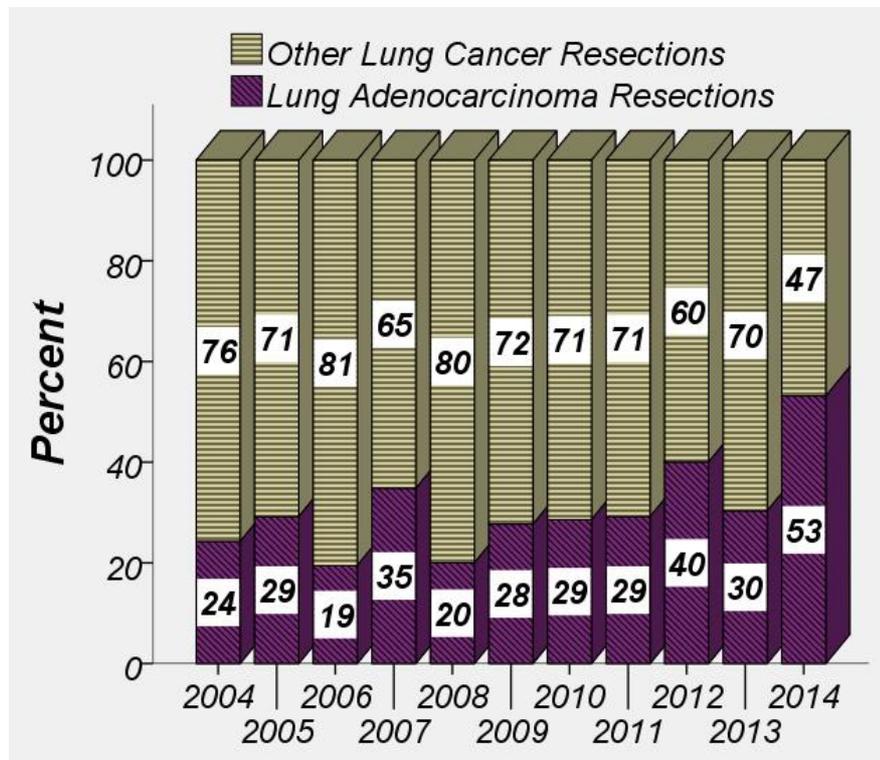
3. استئصال فصين

4. استئصال رئة تام

وأجري تجريف عقد لمفاوية سرية ومنصفية في 88 و 92 حالة على الترتيب، مع حالة وحيدة لم تُجرَّف فيها أي عقدة لمفاوية.

جدول 5. توزيع عدد حالات سرطانة الرئة الغدية ونسبتها المئوية من مجمل حالات سرطانات الرئة المستأصلة جراحياً حسب أعوام الدراسة

الأعوام	عدد حالات سرطانات الرئة المستأصلة جراحياً	عدد حالات سرطانات الرئة الغدية المستأصلة جراحياً	النسبة المئوية
2004	33	8	24.2
2005	48	14	29.2
2006	36	7	19.4
2007	46	16	34.8
2008	45	9	20.0
2009	47	13	27.7
2010	56	16	28.6
2011	48	14	29.2
2012	20	8	40.0
2013	33	10	30.3
2014	32	17	53.1
المجموع	444	132	29.7



مخطط 3. توزيع النسب المئوية لحالات سرطانة الرئة الغدية من مجمل حالات سرطانات الرئة المستأصلة جراحياً حسب أعوام الدراسة

جدول 6. عدد حالات سرطانة الرئة الغدية المشتملة حسب أعوام الدراسة وأسباب استبعاد باقي الحالات

الأعوام	مجممل حالات سرطانات الرئة الغدية المستأصلة جراحياً	عدد الحالات التي اشتملت عليها الدراسة	أسباب استبعاد باقي الحالات
2004	8	6	α حالة واحدة δ حالة واحدة
2005	14	11	β ثلاث حالات
2006	7	7	
2007	16	14	α حالة واحدة γ حالة واحدة
2008	9	4	α حالة واحدة γ ثلاث حالات δ حالة واحدة
2009	13	10	β ثلاث حالات
2010	16	14	β حالتان
2011	14	9	α ثلاث حالات β حالة واحدة γ حالة واحدة
2012	8	3	α ثلاث حالات β حالتان
2013	10	8	α حالتان
2014	17	10	α حالة واحدة β حالة واحدة γ ثلاث حالات δ حالة واحدة ϵ حالة واحدة
المجموع	132	96	36

α تلقي علاج داعم (كيميائي أو شعاعي) سابق للاستئصال

β الحاجة إلى تلوينات مناعية أو خاصة لإثبات تشخيص سرطانة غدية

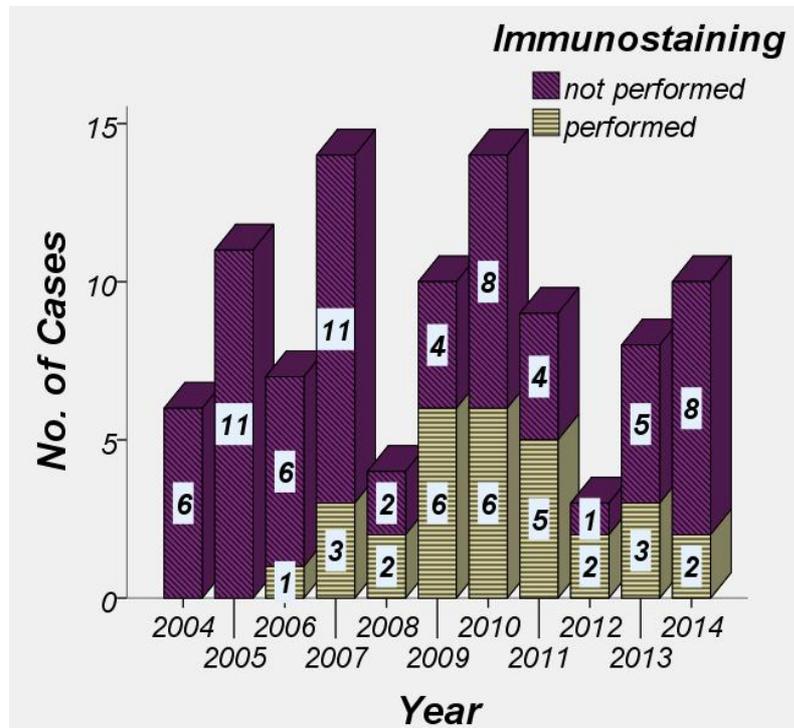
γ وجود خلايا عرطلة $\leq 10\%$ من مساحة الورم فيتحول التشخيص إلى سرطانة متعددة الأشكال

δ عدم توافر سلايدات الورم

ϵ سوء تثبيت العينة لدرجة منعت التقييم المناسب لمقاطع الورم

جدول 7. عدد الحالات التي أجري لها تلوين مناعي ونسبتها المئوية من مجمل حالات سرطانة الرئة الغدية المشتملة بالدراسة بحسب أعوام الدراسة

الأعوام	عدد حالات سرطانة الرئة الغدية التي اشتملت عليها الدراسة	عدد الحالات التي أجري لها تلوينات مناعية	النسبة المئوية
2004	6	0	0
2005	11	0	0
2006	7	1	14.3
2007	14	3	21.4
2008	4	2	50.0
2009	10	6	60.0
2010	14	6	42.9
2011	9	5	55.6
2012	3	2	66.7
2013	8	3	37.5
2014	10	2	20.0
المجموع	96	30	31.3



مخطط 4. عدد الحالات التي أجري لها تلوين مناعي من أصل مجمل حالات سرطانة الرئة الغدية المشتملة بالدراسة بحسب أعوام الدراسة

التعامل مع العينات الاستئصالية والتقييم النسيجي للحالات

تم تثبيت العينات المستأصلة جراحياً بالفورمول 10% وقطعت بالطرق المنهجية المعتمدة وأدمجت المقاطع المأخوذة بالبارافين ولونت السلايدات بتلوين هيماتوكسيلين أيوزين التقليدي.

بالعودة إلى تقارير التشريح المرضي تم الحصول على معلومات عن موقع الورم وعدد البؤر وحجمها لكل حالة.

درست كامل سلايدات الحالات بالمجهر الضوئي من قبل الباحث مع استشارة الأستاذ المشرف عند الحاجة.

كان معدل سلايدات الورم 3 سلايد/الورم (تراوحت بين 1 إلى 8 سلايد/الورم) ونسبة سلايد/قطر الورم = 1 سلايد لكل 1.6 سم من قطر الورم.

تم تصنيف كل حالة بناء على معايير التصنيف الجديد وباستخدام أسلوب الترميز النسيجي الشامل Comprehensive Histologic Subtyping (CHS) (ويقصد به تسجيل النسب المئوية من مضاعفات 5% لمختلف الأنماط النسيجية المكونة للورم) حيث حدد نمط الورم اعتماداً على النمط النسيجي المسيطر فيه (أي النمط صاحب أعلى نسبة مئوية).

كما تم تقييم وجود عدد من العوامل الإنذارية النسيجية، هي: النخر الورمي، الصمات اللمفاوية، الصمات الوعائية، غزو أعماد الأعصاب، وغزو الجنب.

إضافة إلى تقييم الصفات النووية التالية: المعدل الانقسامي، الانقسامات الشاذة، حجم النواة، وضوح النوية واللامودجية النووية.

قيمت الصفات النووية باستخدام عدسة تكبير عالي (تكبير 400، مساحة الساحة 0.24 ملم²)، وانتخبت مناطق الورم ذات الشذوذات الخلوية الأعلى بعد مسح كامل سلايدات الورم باستخدام عدسة تكبير متوسط (100).

كما قيّم حال العقد اللمفاوية السرية والمنصفية، و وضعت المرحلة الباثولوجية لكل ورم اعتماداً على تصنيف ورم/عقد/نقائل للاتحاد العالمي ضد السرطان ICCC بطبعته السابعة [69] (ملحق 2، وملحق 3، وملحق 4).

1. الترميز النسيجي الشامل Comprehensive Histologic Subtyping (CHS)

اعتمد في هذه الدراسة على الطريقة التالية في إجراء CHS:

تم إجراء مسح كامل لكل سلايد من سلايدات الورم على حدة باستخدام عدسة تكبير متوسط (100) وبساحات متتابعة مع تحديد النمط المشاهد في كل ساحة وتسجيله على ورقة جانبية؛ وبعد الانتهاء من مسح كل سلايدات الورم، أجريت عملية حسابية، تضمنت: جمع عدد ساحات الورم المشاهدة في كل السلايدات معاً، وجمع عدد ساحات كل نمط شوهد فيها معاً، ثم حساب نسبة كل نمط من كامل مساحة الورم وتسجيلها كنسبة مئوية من مضاعفات 5% [36].

2. النمط المسيطر Predominant Subtype

بعد إجراء التمييز النسيجي الشامل، حدّد النمط المسيطر على أنّه النمط ذو النسبة المئوية الأعلى بين الأنماط؛ حتى لو كانت نسبته أقل من 50% من مساحة الورم [36].

وفيما يلي ملخص لصفات الأنماط النسيجية:

- السرطانة الغدية في الموضع: تكاثر غدي بقطر أعظمي ≥ 3 سم، مؤلف من نمط حرشفي صاف دون ارتشاح. الخلايا غير مخاطية في غالبية الحالات ونادراً ما تكون مخاطية أسطوانية أو كأسية.
- السرطانة الغدية الغازية مجهرياً: ورم بقطر أعظمي ≥ 3 سم، تسيطر فيه المركبة الحرشفية، مع وجود مركبة غازية بقطر ≥ 5 ملم. الخلايا غير مخاطية في غالبية الحالات ونادراً ما تكون مخاطية أسطوانية أو كأسية.
- النمط الحرشفي: تكاثر لخلايا ورمية خفيفة الشذوذ (خلايا سنخية نمط II و/أو خلايا كلارا) على طول سطح جدر الأسناخ.
- النمط العنبي: يشتمل على:
 - ü غدد دائرية إلى بيضوية ذات لمعة مركزية محاطة بخلايا ورمية قد تحوي مخاطاً.
 - ü مجموعات دائرية لخلايا نواها تبدي استقطاب محيطي دون لمعة واضحة.
 - ü صفائح خلوية غربالية.
- النمط الحليمي: تكاثر الخلايا الغدية على طول محاور ليفية وعائية مركزية.
- النمط دقيق الحليمات: تكاثر لخلايا ورمية بشكل كومات خلوية، تفتقر إلى المحور الليفي الوعائي، تشاهد منفصلة عن أو متصلة بجدر الأسناخ.
- النمط الصلد: صفائح لخلايا مضلعة تفتقر إلى المظاهر سابقة الذكر. عندما يشكل هذا النمط 100% من الورم يجب عندها رؤية مخاط داخل خلوي في 5 خلايا ورمية في كل ساحة من ساحتين HPF متاليتين على الأقل .

3. النخر الورمي Tumor Necrosis

صنّف إلى موجود (سواء عياناً أو مجهرياً) أو غائب، دون التطرق إلى نسبته من الورم؛ لأن المقاطع المأخوذة غالباً ما يتم انتخابها من الأجزاء العيوشة viable من الورم كي تكون كافية للتقييم المجهرى، وهذا بالطبع سيعيق حساب كمية النخر اعتماداً على الفحص المجهرى لمقاطع الورم [2].

4. الصمات اللمفاوية والصمات الوعائية Lymphovascular Invasion

تمّ البحث عنها داخل الورم وفي النسيج الرئوي المجاور له مع التركيز على الحجب بين الفصيصات والمسافات حول القصبات وحول الأوعية والمسافة تحت الجنب، وعُرفت على أنّها تواجد مجموعة خلايا ورمية واحدة على الأقل في لمعة الوعاء اللمفاوي أو الدموي (وريداً كان أم شرياناً) [64, 70].

تمييز الأوعية الدموية عن اللمفاوية اعتمد على وجود ألياف مرنة أو عضلية واضحة في جدر الأولى.

5. غزو أعماق الأعصاب Perineural Invasion

يعني اكتناف غمد العصب على الأقل بخلايا أو غدد ورمية [70]، مع التركيز في البحث في المقاطع المأخوذة من الورم بجوار القصبات حيث تتركز الحزم العصبية .

6. غزو الجنب Pleural Invasion

صنّف اعتماداً على الدلائل الإرشادية guidelines في تصنيف pTNM بطبعته السابعة [71] (ملحق 5) إلى:

PI0: الورم لا يرتشح في الجنب، أو أنه يلامس المحددة المرنة للجنب الحشوية دون أن يرتشح بها.

PI1: الورم يتجاوز المحددة المرنة للجنب الحشوية، لكنّه لا يظهر على سطح الجنب.

PI2: الورم يظهر على سطح الجنب الحشوية دون أن يرتشح في الجنب الجدارية أو في الأعضاء المجاورة للرئة.

PI3: الورم يرتشح في الجنب الجدارية أو في الأعضاء المجاورة للرئة.

وقد تمّت الإشارة إلى الحالات التي كان من الصعب تقييم إصابة الجنب الحشوية فيها بواسطة التلوين الروتيني (كانت بحاجة لتلوين إيلاستين لتقييم غزو المحددة المرنة)، وتلك التي لم تؤخذ فيها مقاطع تظهر علاقة الورم بالجنب، تمت الإشارة إليها بالرمز Plx.

7. الصفات النووية Nuclear Features

تمّ تقييم كل الصفات النووية باستخدام عدسة تكبير عالي (تكبير 400، مساحة الساحة 0.24 ملم²) وانتخبت مناطق الورم ذات الخلوية الأعلى والشذوذات الأشد مع الابتعاد قدر الإمكان عن مناطق الالتهاب والنخر الورمي، وذلك بعد مسح كامل مقاطع الورم باستخدام عدسة تكبير متوسط (100).

أ - المعدّل الانقسامي Mitotic Rate:

تمّ تقييمه من خلال عد الأشكال الانقسامية في 3 إلى 5 مجموعات من 10 ساحات تكبير عالي متتالية (تكبير 400، مساحة الساحة 0.24 ملم²) وانتخبت المناطق ذات الفعالية الانقسامية الأعلى (مناطق الخلوية العالية والحدود الغازية للورم)، وسُجّل معدل الانقسامات في 10 ساحات تكبير عالي [72].

واستخدمت المعايير التالية للتفريق بين الأشكال الانقسامية والخلايا المنكمشة pyknotic [73]:

1. غياب الغلاف النووي.

2. غياب منطقة نيرة مركزية.

3. وجود امتدادات شعيرية وليست مثلثية أو مشوكة.

4. هبولى أساسية وليست أيوزينية التلون.

وقد صنّف المعدل الانقسامي إلى 3 درجات انقسامية *Mitotic Grade*، هي:

- درجة انقسامية منخفضة: عندما يكون المعدل الانقسامي 0-1/10 HPF.
- درجة انقسامية متوسطة: عندما يكون المعدل الانقسامي 2-4/10 HPF.
- درجة انقسامية عالية: عندما يكون المعدل الانقسامي $\geq 5/10$ HPF.

ب - الانقسامات الشاذة *Abnormal Mitosis*:

وهي التي تبدي انتشار صبغي غير طبيعي في الخلية، ويمكن أن تكون ثلاثية الأقطاب أو رباعية الأقطاب أو حلقيّة. واعتبرت الحالة إيجابية للانقسامات الشاذة في حال رؤية أحد الأشكال السابقة بعد تقييم 50 ساحة تكبير عالي [73].

ت - حجم النواة *Nuclear Size*:

تمّ انتخاب 3 ساحات تكبير عالي حيث تشاهد أكبر النوى حجماً، وتمّ تقييم معدل أقطار نوى 100 خلية ورمية على الأقل وذلك بمقارنتها مع نوى خلايا لمفاوية صغيرة مجاورة، وصنفت كما يلي [73]:

- نوى صغيرة: عندما يكون قطر النواة ≥ 3 خلايا لمفاوية صغيرة.
- نوى متوسطة: قطر النواة < 3 خلايا لمفاوية صغيرة و ≥ 5 خلايا لمفاوية صغيرة.
- نوى كبيرة: قطر النواة < 5 خلايا لمفاوية صغيرة.

ث - وضوح النوية *Nucleolar Prominence*:

صُنِّفَت إلى 3 درجات [73]:

- غير مرئية *Indistinct*: لا ترى باستخدام عدسة تكبير متوسط (100).
- مرئية *Distinct*: ترى باستخدام عدسة تكبير متوسط (100) مع كونها أصغر أو تساوي حجم خلية لمفاوية صغيرة.
- كبيرة *Prominent*: أكبر من حجم خلية لمفاوية صغيرة.

ج - اللانموزجية النووية *Nuclear Atypia*:

وجب أن تشاهد في $< 5\%$ من مساحة الورم، وُقِّمَت إلى 3 درجات [73]:

- خفيفة: نوى وحيدة الشكل والحجم.
- متوسطة: نوى متوسطة الحجم مع عدم انتظام بسيط في الشكل.
- شديدة: نوى كبيرة مع اختلاف بالحجم وعدم انتظام بالشكل، وبعض النوى أكبر بضعفين أو أكثر من غيرها.

8. الدرجة النسيجية للورم Histologic Grade

استخدم أهم نظامي تدرّيج مستخدمين في الدراسات العالمية ويعتمدان البنية الهندسية لسرطانة الرئة الغدية، هما:

أ - الدرجة الهندسية (Architectural Grade (AG):

اعتماداً على النمط النسيجي المسيطر صُنّفت الأورام إلى 3 درجات هندسية [42]:

1. منخفضة الدرجة: تضم السرطانة الغدية في الموضع، السرطانة الغدية الغازية مجهرياً والسرطانة الغدية ذات السيطرة الحرفية.
2. متوسطة الدرجة: تضم السرطانة الغدية ذات السيطرة العنبيية والسرطانة الغدية ذات السيطرة الحليمية.
3. عالية الدرجة: تضم السرطانة الغدية ذات السيطرة دقيقة الحليمات والسرطانة الغدية ذات السيطرة الصلدة.

ب - درجة الخطورة (Risk Grade (RG):

اعتماداً على جمع نقاط النمطين المسيطرين في الورم صُنّفت إلى 3 درجات خطورة [74]، وهو ما يوصي باستخدامه تصنيف WHO 2015 [38]، حيث تعطى الأنماط النسيجية الخمسة الرئيسية النقاط التالية:

- 1: للنمط الحرفي.
 - 2: للنمط العنبي والنمط الحليمي.
 - 3: للنمط دقيق الحليمات والنمط الصلدة.
- ويجمع نقاط النمطين المسيطرين في سرطانة الرئة الغدية، أُدرجت في أحد درجات الخطورة الثلاث التالية:
1. منخفضة درجة الخطورة: تضم الأورام ذات العلامة 2 و3.
 2. متوسطة درجة الخطورة: تضم الأورام ذات العلامة 4.
 3. عالية درجة الخطورة: تضم الأورام ذات العلامة 5 و6.

التحليل الإحصائي Statistical Analysis

أجريت التحاليل الإحصائية باستخدام برنامج SPSS-v.19. حيث تمّت المقارنة بين متغيرين اسميين باستخدام اختبار كاي مربع، في حين استخدم اختبار كروسكال واليس للمقارنة بين متغير اسمي وآخر ترتيبي، واستخدم اختبار غاما للمقارنة بين متغيرين ترتيبيين (ملحق 6)، ولتحديد العوامل الإنذارية المستقلة المنبئة باحتمال إصابة العقد اللمفاوية أُجري التحليل متعدد المتغيرات باستخدام اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي Binary logistic regression. وفي كل الاختبارات السابقة عُدت النتيجة ذات دلالة هامة إحصائياً عندما قيمة $P > 0.05$.

النتائج Results

الخصائص الديمغرافية السريرية لمرضى الدراسة

جدول 8 يظهر توزيع مرضى الدراسة حسب الخصائص الديمغرافية السريرية مع النسب المئوية.

العمر:

تراوحت أعمار المرضى بين 31 و80 عاماً وبلغ متوسط أعمارهم 56.11 عاماً وهو يتطابق مع ناصف العينة (56 عاماً)، وقد توزع المرضى بشكل متساوي تقريباً حول الناصف (52.1%) من المرضى كانت أعمارهم 56 عاماً فما فوق). غالبية المرضى تراوحت أعمارهم بين 40-70 عاماً (81%)؛ في حين أن 7.3% أصيبوا بالمرض بعمر أصغر من 40 عاماً.

مخطط 5 هو منسج لأعمار المرضى وقد أخذ شكل التوزيع الطبيعي الجرصي، وجدول 9 يبين عدد المرضى والنسب المئوية حسب الفئات العمرية.

الجنس والتدخين:

غالبية المرضى كانوا من الذكور (84%)، مع نسبة ذكور/إناث تساوي 1.4/5.1. وقد وجد انتشار واسع لعادة التدخين بين المرضى (حوالي 80% من المرضى على الأقل كانوا مدخنين) مع متوسط مشعر التدخين 47.19 باكيت. سنة (تراوح بين 8-150 باكيت. سنة). مع ملاحظة أن نسبة انتشار عادة التدخين كانت أكبر عند الذكور منها عند الإناث (98.6% و38.5% على الترتيب) وهذا الفارق ذو دلالة إحصائية هامة (قيمة كاي مربع = 42.083، درجة الحرية $df = 1$ ، قيمة $P > 0.001$) كما يوضح جدول 10 ومخطط 6.

موقع و جهة الورم:

حوالي ثلثي الأورام كانت محيطية التوضع، وأكثر بقليل من نصف الأورام نشأت في الرقة اليمنى (56%).

الاستئصال الجراحي:

ما يقارب نصف العمليات الجراحية اقتصرت على استئصال فص رئوي واحد، في حين شكلت عمليات استئصال فصين معاً أو استئصال رئة تام حوالي 22% لكل منهما، واكتفي بالاستئصال القطعي في 3.1% فقط من الحالات.

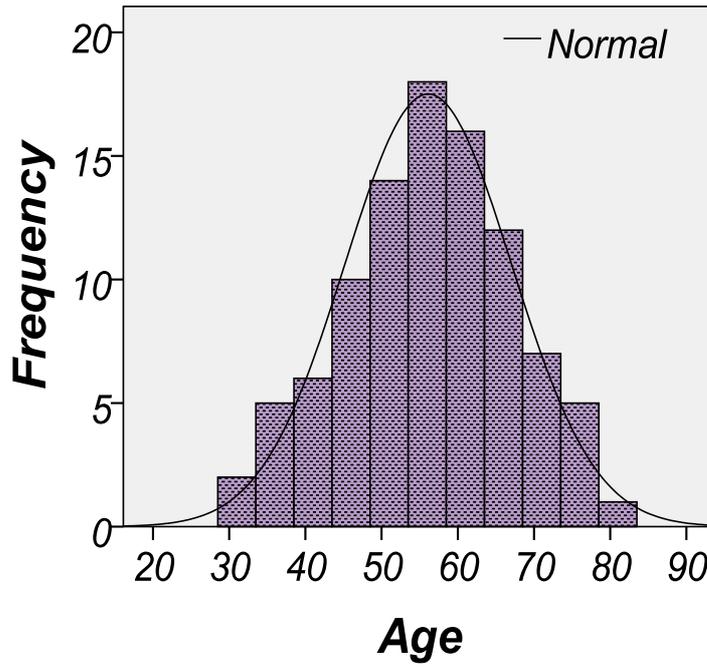
جرفت العقد اللمفاوية السرية والمنصفية في 92% و96% من الحالات على الترتيب، مع حالة وحيدة لم يتم فيها تحريف عقد لمفاوية.

جدول 8 . الخصائص الديمغرافية السريرية لمرضى الدراسة

	No. of Patients (Total=96)	Percent %	Mean	Median	Range
Age (year old)			56.11	56.00	31 –80
<56	46	47.9			
>=56	50	52.1			
Gender					
Male	81	84.4			
Female	15	15.6			
Smoking Behaviour					
Never Smoker	9	9.4			
Ever Smoker	76	79.2			
Unknown	11	11.5			
Smoking Index(Pack. Year)			47.19	45	8 –150
Tumor Location					
Central	31	32.3			
Peripheral	65	67.7			
Tumor Side					
Right	54	56.3			
Left	42	43.8			
Surgical Procedure					
Segmentectomy	3	3.1			
Lobectomy	50	52.1			
Bilobectomy	21	21.9			
Pneumonectomy	22	22.9			
Dissected Lymph Nodes					
Hilar	88	91.7			
Mediastinal	92	95.8			
Neither	1	1.0			

جدول 9 . توزع مرضى الدراسة حسب الفئات العمرية

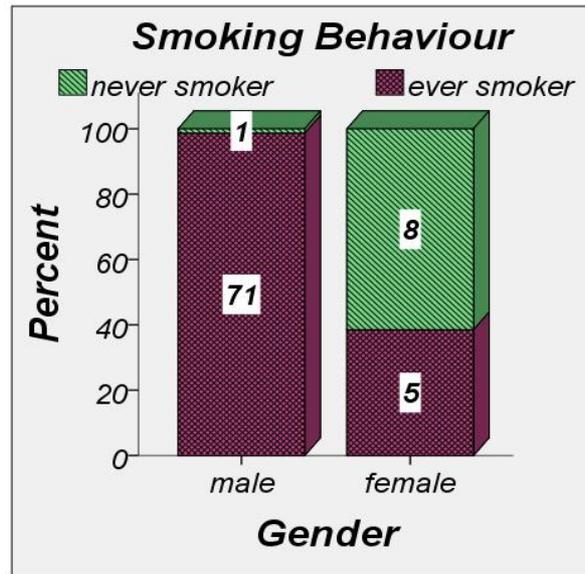
Age (year old)	Frequency	Percent
< 40	7	7.3
40 - 49	19	19.8
50 - 59	34	35.4
60 - 69	25	26.0
70+	11	11.5



مخطط 5 . منسج يظهر التوزع الطبيعي لأعمار مرضى الدراسة

جدول 10 . العلاقة بين نسبة انتشار عادة التدخين وجنس المريض

			Gender		Total	Chi Square	df	P value
			male	female				
Smoking Behaviour	never smoker	Count	1	8	9	42.083	1	<.001
		%Gender	1.4%	61.5%	10.6%			
	ever smoker	Count	71	5	76			
		%Gender	98.6%	38.5%	89.4%			
Total		Count	72	13	85			



مخطط 6 . الفروق في نسبة انتشار عادة التدخين بين الجنسين

الدراسة الباثولوجية

محددات امتداد الإصابة الورمية والمرحلة الباثولوجية للورم

- جدول 11 يظهر توزيع مرضى الدراسة بحسب محددات امتداد الإصابة الورمية.
- قطر الورم:** تراوحت أقطار الأورام المستأصلة بين 1 - 15 سم، مع متوسط قطر الأورام بلغ 5.67 سم، حوالي ثلثي الأورام تراوحت أقطارها بين 3.1 - 7 سم.
- عدد البؤر الورمية:** غالبية الأورام كانت وحيدة البؤرة (87%)، في حين أن الأورام المزدوجة ومتعددة البؤر شوهدت في 5% و 8% من الحالات على الترتيب.
- حالة الورم (pT):** غالبية الأورام المستأصلة توزعت بنسبة متساوية بين pT2 و pT3 (42.7% لكل منهما) والنسبة الأقل كانت لـ pT4 (5%).
- حالة العقد اللمفاوية (pN):** حوالي نصف الحالات توزعت بين pN1 و pN2 (11%، 40% على الترتيب)؛ وتعذر التقييم (pNx) في 8% من الحالات، إما بسبب:
- تجريف عقد سرية دون عقد منصفية (3 حالات).
 - أو سلبية العقد المنصفية المحرفة، ولكن دون تجريف عقد سرية للتقييم (4 حالات).
 - أو عدم تجريف عقد سرية ومنصفية معاً (حالة واحدة).
- وعند تفصيل حالات pN2 تبين أن:
- 26 حالة ترافقت فيها نقائل العقد المنصفية مع نقائل في العقد السرية.
 - 10 حالات كانت النقائل قافزة (skip metastasis)؛ حيث أصيبت العقد المنصفية مع سلامة العقد السرية.
 - 3 حالات لم تجرف فيها عقد سرية.
- النقائل البعيدة (M):** كشفت نقائل ورمية بعيدة في ست حالات:
- 3 حالات كانت النقائل فيها داخل الصدر (M1a): حالة واحدة منها في الرئة المقابلة، وحالتان وُجدت فيهما عقيدات منتشرة على الجنب.
 - 3 حالات أخرى كانت النقائل فيها خارج الصدر (M1b): اثنتان منها كانت الإصابة في العظم كما ظهر على ومضان العظام، وحالة واحدة في الكظر؛ أثبتت بالفحص النسيجي والتلوين المناعي للكظر المصاب المستأصل.
- 15 حالة تعذر فيها تقييم النقائل البعيدة (Mx)؛ إما لعدم وجود ملف للمرضى (11 حالة)، أو لوجود شك سريري شعاعي دون دليل نسيجي يثبت وجود نقائل بعيدة.

المرحلة الباثولوجية للورم: غالبية الأورام توزعت بين المرحلة II و III (29%، 34%)، مع 10% من الحالات

استؤصلت في المرحلة I، و6% استؤصلت رغم كونها مرحلة IV.

حوالي 20% تعذر تقييم مرحلتها الباثولوجية للأسباب التي ذكرت سابقاً.

جدول 11 . توزع مرضى الدراسة بحسب محددات امتداد الإصابة الورمية والمرحلة الباثولوجية للورم

Tumor Extention	No. of Patients (Total=96)	Percent %	Mean	Median	Range
Tumor Diameter (cm)			5.7	5.0	1.0–15.0
<= 3.0 cm	11	11.5			
3.1 - 7.0 cm	66	68.8			
7.1+ cm	19	19.8			
Tumor Foci					
Solitary	83	86.5			
Double	5	5.2			
Multiple	8	8.3			
Tumor Status (pT)					
pT1a	3	3.1			
pT1b	6	6.3			
pT2a	25	26.0			
pT2b	16	16.7			
pT3	41	42.7			
pT4	5	5.2			
Node Status (pN)					
pNx	8	8.3			
pN0	38	39.6			
pN1	11	11.5			
pN2	39	40.6			
Metastasis (M)					
Mx	15	15.6			
M0	75	78.1			
M1a	3	3.1			
M1b	3	3.1			
pathologic stage					
Ia	2	2.1			
Ib	8	8.3			
IIa	12	12.5			
IIb	16	16.7			
IIIa	31	32.3			
IIIb	2	2.1			
IV	6	6.3			
Unknown	19	19.8			

تنميط حالات سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد وتقييم المميزات النسيجية الباثولوجية

بعد مراجعة سلايدات الورم لكل حالة، والتي تراوحت (بين 1-8 سلايدات للورم) مع معدل 3 سلايدات للورم، ونسبة سلايد/قطر الورم تساوي 1 سلايد/1.6 سم؛ وجد أن، من أصل 96 سرطانة رئة غدية، 87 حالة كانت سرطانة غدية تقليدية غازية (90%)، وباقي الحالات كانت أنماط مغايرة للسرطانة الغدية، ولم تحقق أي حالة معايير السرطانة الغدية في الموضع أو الغازية مجهرياً.

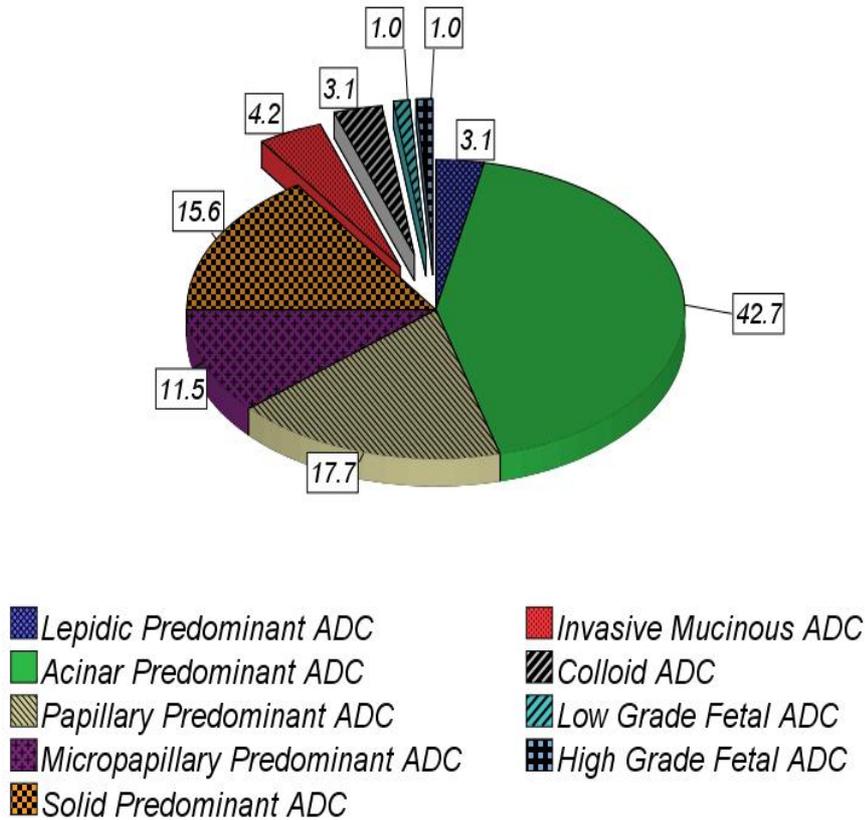
في الأنماط التقليدية: 3 حالات فقط (3.1%) كانت ذات سيطرة حرشفية، أما النسبة الأكبر فكانت للسرطانة الغدية ذات السيطرة العنبيية (42.7%)، وتوزعت نسب حالات السرطانة الغدية ذات السيطرة الحليمية ودقيقة الحليمات والصلدة كالتالي (17.7%، 11.5%، 15.6% على الترتيب).

في الأنماط المغايرة: شوهدت 4 حالات سرطانة غدية مخاطية غازية (4.2%)، و3 حالات سرطانة غدية غرائية (3.1%)، وحالة واحدة لكل من السرطانة الغدية الجنينية منخفضة الدرجة والسرطانة الغدية الجنينية عالية الدرجة.

مخطط 7 يظهر نسب أنماط السرطانة الغدية التقليدية والمغايرة في عينة الدراسة.

جدول 12 وجدول 13 يفصلان تواتر مشاهدة المميزات النسيجية الباثولوجية والنوعية في عينة الدراسة.

Lung Adenocarcinoma Subtypes and Variants



مخطط 7. توزع نسب الأنماط التقليدية والمغايرة لسرطانة الرئة الغدية (حسب التصنيف الجديد) المشاهدة في عينة الدراسة

جدول 12 . المميزات النسيجية الباثولوجية في عينة الدراسة

	No. of Patients (Total=96)	Percent %
Invasive adenocarcinoma	96	100.0
Conventional Subtype	87	90.6
Lepidic predominant (LPA)	3	3.1
Acinar predominant (APA)	41	42.7
Papillary predominant (PPA)	17	17.7
Micropapillary predominant (MPA)	11	11.5
Solid predominant (SPA)	15	15.6
Variant	9	9.4
Invasive mucinous adenocarcinoma (IMA)	4	4.2
Colloid Adenocarcinoma (CA)	3	3.1
Low Grade Fetal Adenocarcinoma (L-FA)	1	1.0
High Grade Fetal Adenocarcinoma (H-FA)	1	1.0
Architectural grade		
Low-grade (LPA, L-FA)	4	4.2
Intermediate-grade (APA, PPA)	58	60.4
High-grade (MPA, SPA, IMA, CA, H-FA)	34	35.4
Tumor Necrosis		
absent	17	17.7
present	79	82.3
Perineural Invasion		
absent	78	81.3
present	18	18.8
Lymphatic Invasion		
absent	32	33.3
present	64	66.7
Vascular Invasion		
absent	37	38.5
present	59	61.5
Lymphovascular Invasion (LVI)		
absent	21	21.9
present	75	78.1
Pleural Invasion (PI)		
absent	40	41.7
PI1	9	9.4
PI2	23	24.0
PI3	18	18.8
Needs Elastin Staining	3	3.1
No section of pleura	3	3.1

جدول 13 . المميزات النووية في عينة الدراسة

Nuclear Features	No. of Patients (Total=96)	Percent %	Mean	Median	Range
Mitotic Rate			13.71	10	0 – 68
Mitotic Grade					
low	6	6.3			
intermediate	15	15.6			
high	75	78.1			
Abnormal Mitosis					
absent	14	14.6			
present	82	85.4			
Nuclear Size					
small	16	16.7			
medium	52	54.2			
large	28	29.2			
Nucleolar Prominence					
indistinct	31	32.3			
distinct	45	46.9			
prominent	20	20.8			
Nuclear Atypia					
mild	9	9.4			
moderate	48	50.0			
severe	39	40.6			

العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والمميزات السريرية الباثولوجية

أ - الخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى:

جدول 14 ومخطط 8 يوضحان العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى.

العمر: تبين أن ثلثي حالات السرطانة الغدية ذات السيطرة دقيقة الحليمات وذات السيطرة الصلدة شوهدت في الأعمار $56 \leq$ عاماً، وعكس ذلك بالنسبة لسرطانة الغدية ذات السيطرة الحرشفية؛ في حين تقاربت نسبة الإصابة في السرطانة الغدية ذات السيطرة العنبيية وذات السيطرة الحليمية بين الفئتين العمريتين حول الناصف (56 عاماً). وهذه الفروق لم تكن هامة إحصائياً (قيمة كاي مربع = 3.272 ، درجة الحرية df = 4 ، قيمة P = 0.513).

جنس المريض: تقاربت نسب الإصابة بكل نمط من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية بين الجنسين، وكانت أشد الفروق في نمطي السيطرة الحليمية والسيطرة دقيقة الحليمات؛ حيث كانت نسبة مشاهدة نمط السيطرة الحليمية 22% عند الإناث، مقابل 8% عند الذكور؛ وعكس ذلك بالنسبة لنمط السيطرة دقيقة الحليمات حيث كانت نسبته عند الذكور 23%، مقابل 11% عند الإناث؛ وهي فروق غير هامة إحصائياً (قيمة كاي مربع = 3.246 ، درجة الحرية df = 4 ، قيمة P = 0.518).

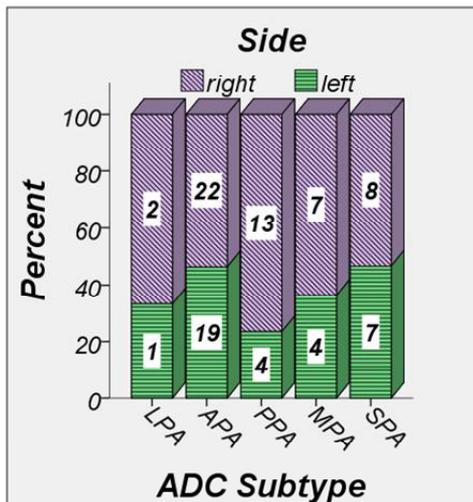
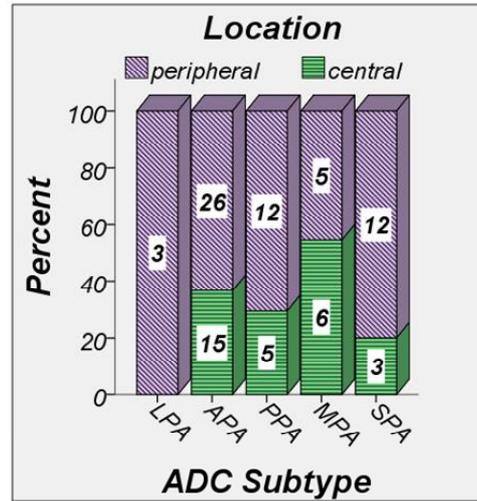
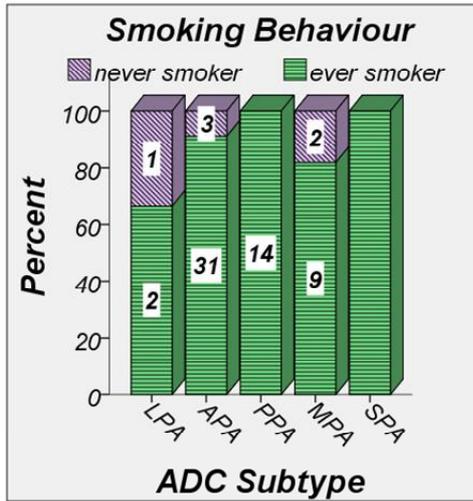
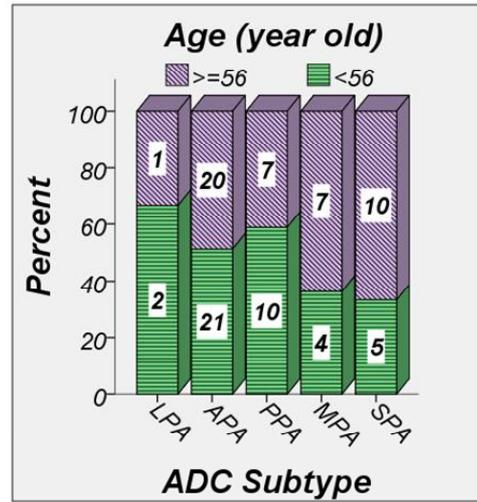
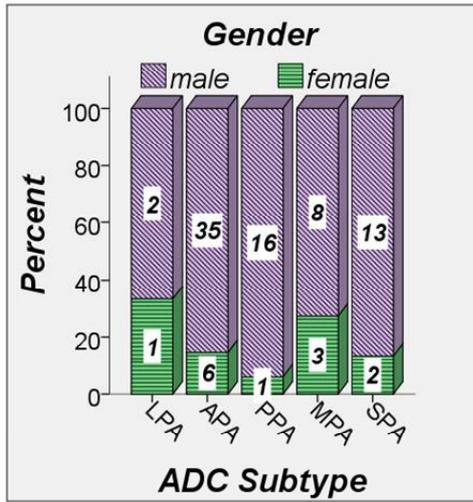
عادة التدخين: في مختلف الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية كانت الغالبية العظمى من المرضى من المدخنين (تراوحت النسبة بين 82-100%)، عدا في نمط السيطرة الحرشفية حيث كانت نسبة المدخنين 67%، وهذا الفارق غير هام إحصائياً (قيمة كاي مربع = 6.711 ، درجة الحرية df = 4 ، قيمة P = 0.152).

موقع الورم: باستثناء نمط السيطرة دقيقة الحليمات، كانت نسبة التوضع المحيطي أعلى من التوضع المركزي في مختلف الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية (تراوحت النسب بين 63-100%)؛ أما في نمط السيطرة دقيقة الحليمات فكان التوضع المحيطي أقل من نصف الحالات بقليل (45%)، وهذه الفروق غير هامة إحصائياً (قيمة كاي مربع = 5.240 ، درجة الحرية df = 4 ، قيمة P = 0.264).

جهة الورم: في كل الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية نشأ الورم في الرئة اليمنى بنسبة أعلى من الرئة اليسرى، وتراوحت النسب بين 53% و 77%، وهي فروق غير هامة إحصائياً (قيمة كاي مربع = 2.995 ، درجة الحرية df = 4 ، قيمة P = 0.559).

جدول 14 . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى

			Adenocarcinoma Subtype (ADC)					Total	Chi-square	df	P value
			LPA	APA	PPA	MPA	SPA				
Gender	Male	Count	2	35	16	8	13	74	3.246	4	.518
		% within Gender	2.7%	47.3%	21.6%	10.8%	17.6%	100.0%			
	Female	Count	1	6	1	3	2	13			
		% within Gender	7.7%	46.2%	7.7%	23.1%	15.4%	100.0%			
Age (year old)	<56	Count	2	21	10	4	5	42	3.272	4	.513
		% within ADC	66.7%	51.2%	58.8%	36.4%	33.3%	48.3%			
	≥56	Count	1	20	7	7	10	45			
		% within ADC	33.3%	48.8%	41.2%	63.6%	66.7%	51.7%			
Smoking Behaviour	never smoker	Count	1	3	0	2	0	6	6.711	4	.152
		% within ADC	33.3%	8.8%	.0%	18.2%	.0%	7.9%			
	ever smoker	Count	2	31	14	9	14	70			
		% within ADC	66.7%	91.2%	100.0%	81.8%	100.0%	92.1%			
Location	central	Count	0	15	5	6	3	29	5.240	4	.264
		% within ADC	.0%	36.6%	29.4%	54.5%	20.0%	33.3%			
	peripheral	Count	3	26	12	5	12	58			
		% within ADC	100.0%	63.4%	70.6%	45.5%	80.0%	66.7%			
Side	right	Count	2	22	13	7	8	52	2.995	4	.559
		% within ADC	66.7%	53.7%	76.5%	63.6%	53.3%	59.8%			
	left	Count	1	19	4	4	7	35			
		% within ADC	33.3%	46.3%	23.5%	36.4%	46.7%	40.2%			
Total	Count	3	41	17	11	15	87				
	%	3.4%	47.1%	19.5%	12.6%	17.2%	100.0%				



مخطط 8. العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى

ب - محددات امتداد الإصابة الورمية

جدول 15 وجدول 16 ومخطط 9 توضح العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية.

قصر الورم: تقاربت متوسطات أقطار الأورام في الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية، وتراوح بين 4.9 سم في نمط السيطرة العنبيية، و7.3 سم في نمط السيطرة الحرفية، وهذه الفروق غير هامة إحصائياً (قيمة كاي مربع = 7.713 ، درجة الحرية df = 4 ، قيمة P = 0.103).

حالة الورم الباثولوجية (pT): توزعت غالبية الأورام بين pT2 و pT3، وكانت نسب مراحل pT متقاربة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية؛ أعلى النسب كانت نسبة pT3 في نمط السيطرة دقيقة الحليمات، وبلغت 82%.

لم تلحظ دلالة هامة إحصائياً للفروق في نسب مراحل pT بين الأنماط الخمسة (قيمة كاي مربع = 6.394 ، درجة الحرية df = 4 ، قيمة P = 0.172).

المرحلة الباثولوجية للورم: غالبية الأورام كانت في المرحلتين II و III، وقد توزعت المراحل بنسب متقاربة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية؛ شوهدت أعلى نسبة للمرحلة III في نمط السيطرة دقيقة الحليمات (60%)، وأقلها في نمط السيطرة الحليمية (15.4%).

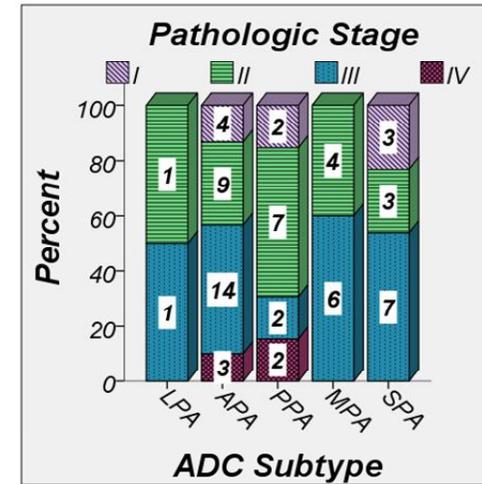
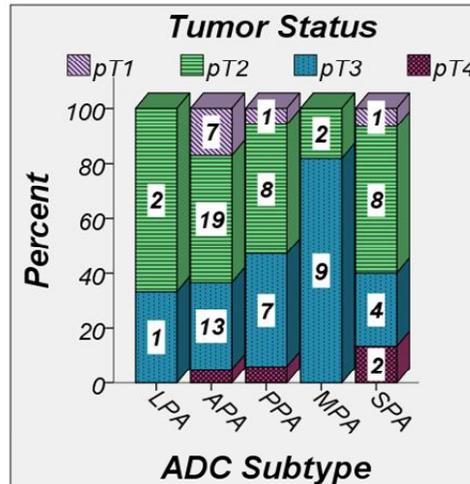
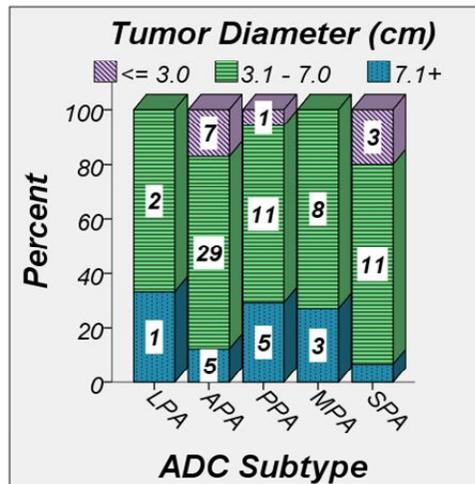
ولم يظهر التحليل الإحصائي وجود علاقة هامة بين الأنماط التقليدية الخمسة ومرحلة الورم الباثولوجية (قيمة كاي مربع = 1.593 ، درجة الحرية df = 4 ، قيمة P = 0.810).

جدول 15 . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية

		Total	Adenocarcinoma Subtype (ADC)					Kruskal Wallis Test			
			LPA	APA	PPA	MPA	SPA	Chi Square	df	P value	
Tumor Diameter (cm)	Mean	5.552	7.333	4.951	6.059	7.227	5.033	7.713	4	.103	
	Range	1.0 - 15.0	4.0 - 12.0	1.0 - 9.0	2.5 - 12.0	3.5 - 15.0	2.0 - 8.0				
Tumor Diameter (cm)	≤ 3.0	Count % ADC Subtype	11 12.6%	0 .0%	7 17.1%	1 5.9%	0 .0%	3 20.0%	7.569	4	.109
	3.1 - 7.0	Count % ADC Subtype	61 70.1%	2 66.7%	29 70.7%	11 64.7%	8 72.7%	11 73.3%			
	7.1+	Count % ADC Subtype	15 17.2%	1 33.3%	5 12.2%	5 29.4%	3 27.3%	1 6.7%			
Tumor Status	pT1	Count % ADC Subtype	9 10.3%	0 .0%	7 17.1%	1 5.9%	0 .0%	1 6.7%	6.394	4	.172
	pT2	Count % ADC Subtype	39 44.8%	2 66.7%	19 46.3%	8 47.1%	2 18.2%	8 53.3%			
	pT3	Count % ADC Subtype	34 39.1%	1 33.3%	13 31.7%	7 41.2%	9 81.8%	4 26.7%			
	pT4	Count % ADC Subtype	5 5.7%	0 .0%	2 4.9%	1 5.9%	0 .0%	2 13.3%			
Total	Count	87	3	41	17	11	15				

جدول 16 . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ومرحلة الورم الباثولوجية

		Total	Adenocarcinoma Subtype (ADC)					Kruskal Wallis Test			
			LPA	APA	PPA	MPA	SPA	Chi Square	df	P value	
Pathologic stage	I	Count	9	0	4	2	0	3	1.593	4	.810
		% ADC Subtype	13.2%	.0%	13.3%	15.4%	.0%	23.1%			
	II	Count	24	1	9	7	4	3			
		% ADC Subtype	35.3%	50.0%	30.0%	53.8%	40.0%	23.1%			
III	Count	30	1	14	2	6	7				
	% ADC Subtype	44.1%	50.0%	46.7%	15.4%	60.0%	53.8%				
IV	Count	5	0	3	2	0	0				
	% ADC Subtype	7.4%	.0%	10.0%	15.4%	.0%	.0%				
Total	Count	68	2	30	13	10	13				



مخطط 9 . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية

ت - العوامل الإنذارية النسيجية:

جدول 17 ومخطط 10 يوضحان نسب مشاهدة العوامل الإنذارية النسيجية في الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية.

النخر الورمي: شوهد النخر الورمي في مختلف الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية، ولكن بنسب متفاوتة؛ حيث كان أكثر شيوعاً في أنماط السيطرة العنبيية والسيطرة دقيقة الحليمات والسيطرة الصلدة (85%، 100%)، 100% على الترتيب)، في حين كان أقل تواتراً في أنماط السيطرة الحرشفية والسيطرة الحليمية (33% و 56% على الترتيب)؛ وهذه الفروق هامة إحصائياً (قيمة كاي مربع = 10.897، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.02).

غزو أغماد الأعصاب: شوهد، بنسب متقاربة، في غالبية الأنماط (تراوحت نسبة تواجده بين 13% و 27%)، مع غلبة نمط السيطرة دقيقة الحليمات (27%)؛ في حين غاب في نمط السيطرة الحرشفية؛ إلا أن هذه الفروق غير هامة إحصائياً (قيمة كاي مربع = 1.856، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.762).

الصمات اللمفاوية: في مقابل غيابها في نمط السيطرة الحرشفية، شوهدت الصمات اللمفاوية بنسب متفاوتة في باقي الأنماط، أقلها في نمط السيطرة الحليمية (41%)، وتراوحت نسبتها في باقي الأنماط بين (60-91%)، وإن فارق النسب بين نمطي السيطرة الحرشفية والسيطرة الحليمية من جهة وباقي الأنماط من جهة أخرى هام إحصائياً (قيمة كاي مربع = 19.572، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.001).

الصمات الوعائية: كما هو الحال في الصمات اللمفاوية، لوحظ غياب للصمات الوعائية في نمط السيطرة الحرشفية؛ في حين تراوحت نسب مشاهدتها في باقي الأنماط بين (41-82%)، وإن هذا الفارق بين نمط السيطرة الحرشفية من جهة وباقي الأنماط من جهة أخرى هام إحصائياً (قيمة كاي مربع = 12.158، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.016).

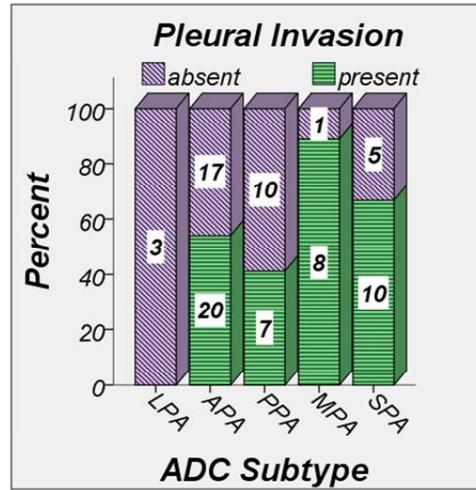
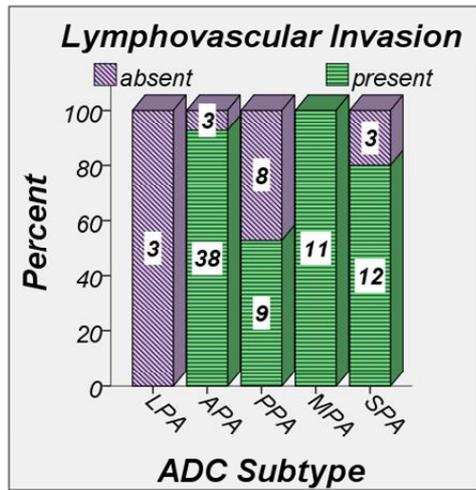
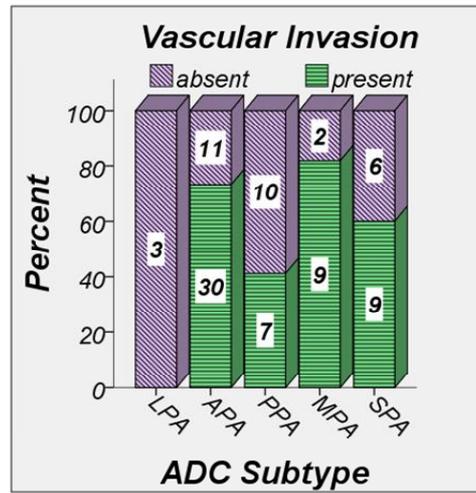
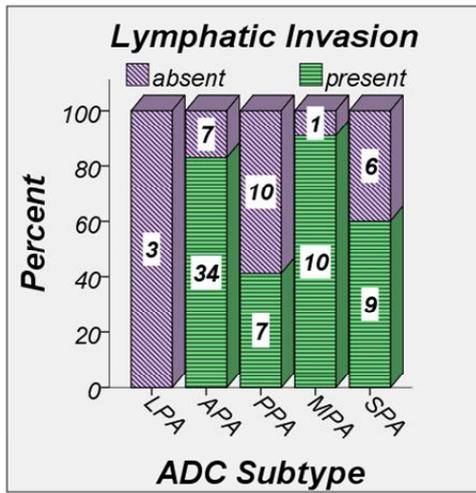
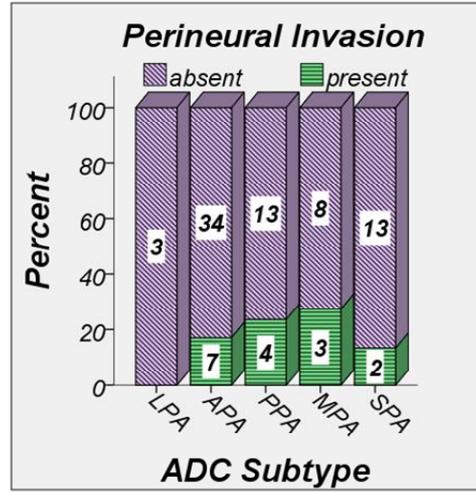
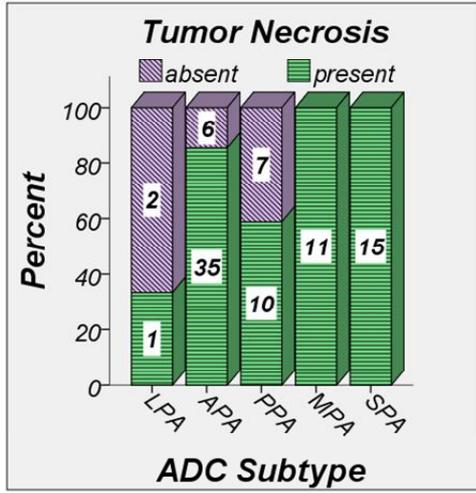
وعند تقييم الأورام من حيث وجود صمات لمفاوية أو وعائية فيها Lymphovascular invasion، زادت الأهمية الإحصائية للفروق في نسب تواجد هذه الصمات بين نمطي السيطرة الحرشفية والسيطرة الحليمية من جهة (0%، 53% على الترتيب) وباقي الأنماط من جهة أخرى (80-100%)، حيث كانت (قيمة كاي مربع = 27.111، درجة الحرية df = 4، قيمة P > 0.001).

غزو الجنب: من أصل 87 حالة سرطانة رئة غدية تقليدية، أمكن تقييم حال الجنب في 81 حالة؛ حيث كانت هناك حاجة لإجراء تلوين للإيلاستين لتقييم الجنب الحشوية في 3 حالات، وفي الحالات الثلاث الباقية لم تؤخذ مقاطع تبين علاقة الورم مع الجنب.

وقد تبين أنه في كل حالات السرطانة الغدية ذات السيطرة الحرشفية كانت الجنب سليمة؛ في حين تراوحت نسب إصابتها في باقي الأنماط بين 41% و89%، وإن هذا الفارق بين نمط السيطرة الحرشفية من جهة وباقي الأنماط من جهة أخرى هام إحصائياً (قيمة كاي مربع = 10.007، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.04).

جدول 17 . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية

			Adenocarcinoma Subtype (ADC)					Total	Chi-square	df	P value
			LPA	APA	PPA	MPA	SPA				
Tumor Necrosis	absent	Count	2	6	7	0	0	15	10.897	4	.028
		%ADC	66.7%	14.6%	41.2%	.0%	.0%	17.2%			
	present	Count	1	35	10	11	15	72			
		%ADC	33.3%	85.4%	58.8%	100.0%	100.0%	82.8%			
Perineural Invasion	absent	Count	3	34	13	8	13	71	1.856	4	.762
		%ADC	100.0%	82.9%	76.5%	72.7%	86.7%	81.6%			
	present	Count	0	7	4	3	2	16			
		%ADC	.0%	17.1%	23.5%	27.3%	13.3%	18.4%			
Lymphatic Invasion	absent	Count	3	7	10	1	6	27	19.572	4	.001
		%ADC	100.0%	17.1%	58.8%	9.1%	40.0%	31.0%			
	present	Count	0	34	7	10	9	60			
		%ADC	.0%	82.9%	41.2%	90.9%	60.0%	69.0%			
Vascular Invasion	absent	Count	3	11	10	2	6	32	12.158	4	.016
		%ADC	100.0%	26.8%	58.8%	18.2%	40.0%	36.8%			
	present	Count	0	30	7	9	9	55			
		%ADC	.0%	73.2%	41.2%	81.8%	60.0%	63.2%			
Lympho-vascular Invasion	absent	Count	3	3	8	0	3	17	27.111	4	<.001
		%ADC	100.0%	7.3%	47.1%	.0%	20.0%	19.5%			
	present	Count	0	38	9	11	12	70			
		%ADC	.0%	92.7%	52.9%	100.0%	80.0%	80.5%			
Total	Count	3	41	17	11	15	87				
Pleural Invasion	absent	Count	3	17	10	1	5	36	10.007	4	.040
		%ADC	100.0%	45.9%	58.8%	11.1%	33.3%	44.4%			
	present	Count	0	20	7	8	10	45			
		%ADC	.0%	54.1%	41.2%	88.9%	66.7%	55.6%			
Total	Count	3	37	17	9	15	81				



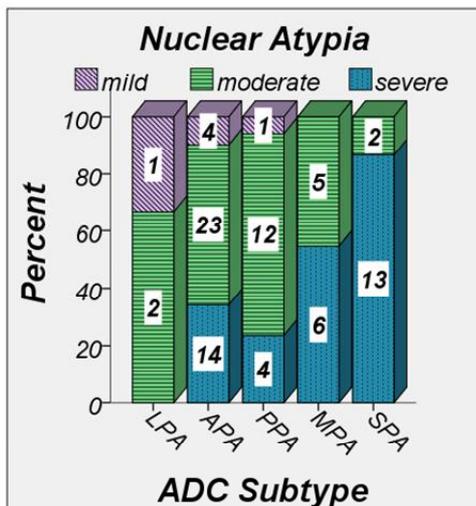
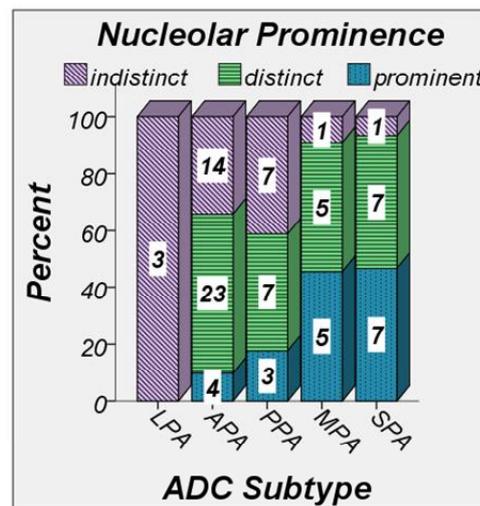
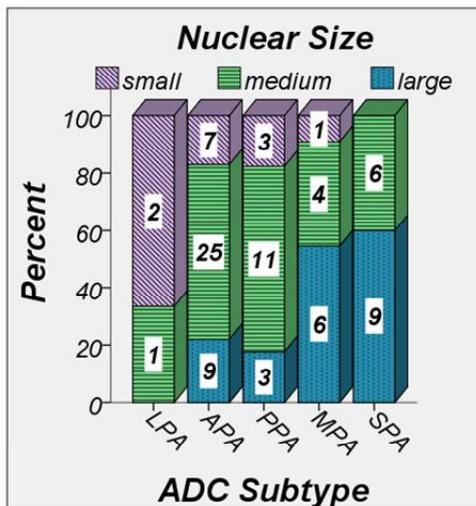
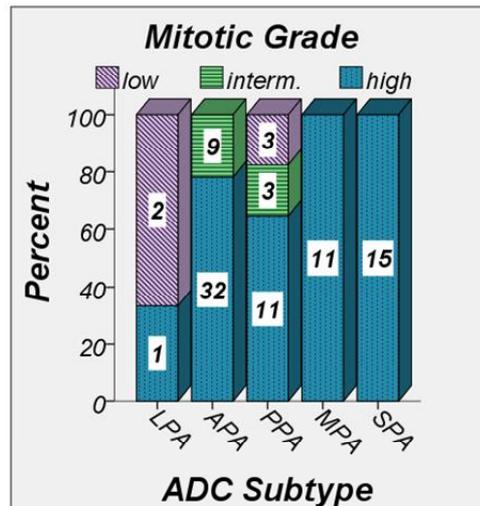
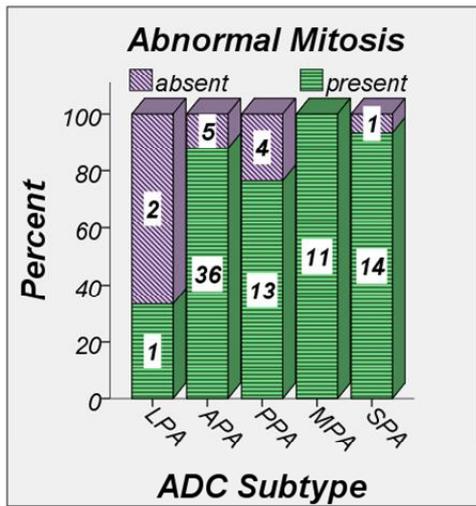
مخطط 10. العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإندارية النسيجية

ث - الصفات النووية:

جدول 18 ومخطط 11 يوضحان العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية.

جدول 18 . العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية

			Adenocarcinoma Subtype (ADC)					Total	Chi-square	df	P value
			LPA	APA	PPA	MPA	SPA				
Abnormal Mitosis	absent	Count	2	5	4	0	1	12	10.897	4	.028
		%ADC	66.7%	12.2%	23.5%	.0%	6.7%	13.8%			
	present	Count	1	36	13	11	14	75			
		%ADC	33.3%	87.8%	76.5%	100.0%	93.3%	86.2%			
Mitotic Grade	low	Count	2	0	3	0	0	5			
		%ADC	66.7%	.0%	17.6%	.0%	.0%	5.7%			
	Interm.	Count	0	9	3	0	0	12			
		%ADC	.0%	22.0%	17.6%	.0%	.0%	13.8%			
	high	Count	1	32	11	11	15	70			
		%ADC	33.3%	78.0%	64.7%	100.0%	100.0%	80.5%			
Nuclear Size	small	Count	2	7	3	1	0	13			
		%ADC	66.7%	17.1%	17.6%	9.1%	.0%	14.9%			
	mediu.	Count	1	25	11	4	6	47			
		%ADC	33.3%	61.0%	64.7%	36.4%	40.0%	54.0%			
	large	Count	0	9	3	6	9	27			
		%ADC	.0%	22.0%	17.6%	54.5%	60.0%	31.0%			
Nuclear Atypia	mild	Count	1	4	1	0	0	6			
		%ADC	33.3%	9.8%	5.9%	.0%	.0%	6.9%			
	moder.	Count	2	23	12	5	2	44			
		%ADC	66.7%	56.1%	70.6%	45.5%	13.3%	50.6%			
	severe	Count	0	14	4	6	13	37			
		%ADC	.0%	34.1%	23.5%	54.5%	86.7%	42.5%			
Nucleola Prominence	Indisti.	Count	3	14	7	1	1	26			
		%ADC	100.0%	34.1%	41.2%	9.1%	6.7%	29.9%			
	distinct	Count	0	23	7	5	7	42			
		%ADC	.0%	56.1%	41.2%	45.5%	46.7%	48.3%			
	promin.	Count	0	4	3	5	7	19			
		%ADC	.0%	9.8%	17.6%	45.5%	46.7%	21.8%			
Total		Count	3	41	17	11	15	87			



مخطط 11. العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية

الانقسامات الشاذة: شوهدت في غالبية الأورام بنسبة إجمالية 86%، لكن في نمط السيطرة الحرشفية شوهدت في ثلث الحالات فقط، في حين تراوحت نسبتها في باقي الأنماط بين 77-100%، وإن هذا الفارق بين سرطانة الرئة الغدية ذات السيطرة الحرشفية من جهة وباقي الأنماط من جهة أخرى هام إحصائياً (قيمة كاي مربع = 10.897، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.028).

بالنسبة للصفات النووية الأخرى، والتي تعد متغيرات ترتيبية، استخدم اختبار كروسكال واليس لتحري العلاقة بين هذه الصفات والأنماط التقليدية الخمسة لسرطانة الرئة الغدية، والتي تعد متغيرات اسمية، وقد أظهر الاختبار النتائج التالية:

الدرجة الانقسامية: يظهر جدول 19 نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والدرجة الانقسامية؛ حيث تبين أن هناك فارق هام إحصائياً في الدرجة الانقسامية بين الأنماط الخمسة (قيمة H [تبادل كاي مربع] = 15.261، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.004)؛ ولتحديد موقع الفارق بدقة، طبق الاختبار ذاته لمقارنة كل نمطين على حدة، ومقارنة متوسط الرتب بينهما نتج جدول 20، حيث وجد أن:

- الدرجة الانقسامية في نمطي السيطرة دقيقة الحليمات والسيطرة الصلدة متشابهة، وهي أعلى (بدلالة هامة إحصائياً) منها في نمطي السيطرة الحليمية والسيطرة الحرشفية.
- الدرجة الانقسامية في نمط السيطرة العنبيية شابهت نظيرتها في أنماط السيطرة الحليمية والسيطرة دقيقة الحليمات والسيطرة الصلدة، وهي أعلى (بدلالة هامة إحصائياً) منها في نمط السيطرة الحرشفية.

جدول 19 . اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والدرجة الانقسامية

	Adenocarcinoma Subtype	N	Mean Rank
Mitotic Grade	Lepidic (LPA)	3	19.50
	Acinar (APA)	41	43.50
	Papillary (PPA)	17	36.53
	Micropapillary (MPA)	11	52.50
	Solid (SPA)	15	52.50
	Total	87	
Kruskal Wallis Test		Mitotic Grade	
Chi-Square (H)	15.261		
df	4		
P value	.004		

جدول 20. ملخص نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم دلالة الفروق في الدرجة الانقسامية بين كل نمطين من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على حدة

Mitotic Grade	LPA	APA	PPA	MPA	SPA
LPA		-	NS	-	-
APA	+		NS	NS	NS
PPA	NS	NS		-	-
MPA	+	NS	+		NS
SPA	+	NS	+	NS	

+ : The subtype of the row is significantly higher than that of the column.
- : The subtype of the row is significantly lower than that of the column.
NS : No significant difference.

حجم النواة: يظهر جدول 21 نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجة حجم النواة؛ حيث تبين أن هناك فارق هام إحصائياً في توزيع درجات حجم النواة بين الأنماط الخمسة (قيمة H [تبادل كاي مربع] = 15.642، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.004)؛ ولتحديد موقع هذا الفارق بدقة، طُبّق الاختبار ذاته لمقارنة كل نمطين على حدة، ومقارنة متوسط الرتب بينهما نتج جدول 22، الذي يظهر أن:

- حجم النواة في نمط السيطرة الحرشفية أصغر (بدلالة هامة إحصائياً) منه في أنماط السيطرة دقيقة الحليمات والسيطرة الصلدة.
- وحجمها في نمط السيطرة الصلدة يشابه نظيرتها في نمط السيطرة دقيقة الحليمات وهو أكبر (بدلالة هامة إحصائياً) منه في أنماط السيطرة العنبيية والسيطرة الحليمية.
- ولا يوجد فارق هام إحصائياً بين أنماط السيطرة الحرشفية والسيطرة العنبيية والسيطرة الحليمية من حيث حجم النواة.

جدول 21 . اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجة حجم النواة

	Adenocarcinoma Subtype	N	Mean Rank
Nuclear Size	Lepidic (LPA)	3	17.00
	Acinar (APA)	41	40.00
	Papillary (PPA)	17	38.24
	Micropapillary (MPA)	11	54.45
	Solid (SPA)	15	59.20
	Total	87	
Kruskal Wallis Test		Nuclear Size	
Chi-Square (H)	15.642		
df	4		
P value	.004		

جدول 22. ملخص نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم دلالة الفروق في درجة حجم النواة بين كل نمطين من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على حدة

Nuclear Size	LPA	APA	PPA	MPA	SPA
LPA		NS	NS	-	-
APA	NS		NS	NS	-
PPA	NS	NS		NS	-
MPA	+	NS	NS		NS
SPA	+	+	+	NS	

+ : The subtype of the row is significantly higher than that of the column.
- : The subtype of the row is significantly lower than that of the column.
NS : No significant difference.

وضوح النوية: يظهر جدول 23 نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجة وضوح النوية؛ حيث تبين أن هناك فارق هام إحصائياً في توزيع درجات وضوح النوية بين الأنماط الخمسة (قيمة H [تبادل كاي مربع] = 18.698، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.001)؛ ولتحديد موقع هذا الفارق بدقة، طبق الاختبار ذاته لمقارنة كل نمطين على حدة، وبمقارنة متوسط الرتب نتج جدول 24، الذي يظهر أن:

درجة وضوح النوية في أنماط السيطرة الدقيقة الحليمات والسيطرة الصلدة هي أشد (بدلالة هامة إحصائياً) منها في أنماط السيطرة الحرشفية والسيطرة الغنبيية والسيطرة الحليمية.

جدول 23 . اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجة وضوح النوية

	Adenocarcinoma Subtype	N	Mean Rank
Nucleolar Prominence	Lepidic (LPA)	3	13.50
	Acinar (APA)	41	38.87
	Papillary (PPA)	17	38.88
	Micropapillary (MPA)	11	58.27
	Solid (SPA)	15	59.47
	Total	87	

Kruskal Wallis Test	Nucleolar Prominence
Chi-Square (H)	18.698
df	4
P value	.001

جدول 24. ملخص نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم دلالة الفروق في درجة وضوح النوية بين كل نمطين من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على حدة

Nucleolar Prominence	LPA	APA	PPA	MPA	SPA
LPA		-	NS	-	-
APA	+		NS	-	-
PPA	NS	NS		-	-
MPA	+	+	+		NS
SPA	+	+	+	NS	

+ : The subtype of the row is significantly higher than that of the column.
- : The subtype of the row is significantly lower than that of the column.
NS : No significant difference.

اللانموجية النووية: يظهر جدول 25 نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين درجة اللانموجية النووية والأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية؛ حيث تبين أن هناك فارق هام إحصائياً في توزيع درجات اللانموجية النووية بين الأنماط الخمسة (قيمة H [تعاادل كاي مربع] = 18.920، درجة الحرية df = 4، قيمة P = 0.001)؛ ولتحديد موقع هذا الفارق بدقة، طبق الاختبار ذاته لمقارنة كل نمطين على حدة، وبمقارنة متوسط الرتب بينهما نتج جدول 26، الذي يتطابق مع نتائج حجم النواة، وبالتفصيل يمكن القول أن:

- درجة اللانموجية النووية في نمط السيطرة الحرشفية أخف (بدلالة هامة إحصائياً) منها في أنماط السيطرة دقيقة الحليمات والسيطرة الصلدة.
- وهي في نمط السيطرة الصلدة مشابهة لما هي عليه في نمط السيطرة دقيقة الحليمات.
- وهي أشد في نمطي السيطرة الصلدة والسيطرة دقيقة الحليمات (بدلالة هامة إحصائياً) منها في نمط السيطرة العنبيية والسيطرة الحليمية.
- ولا يوجد فارق هام إحصائياً في درجة اللانموجية النووية بين أنماط السيطرة الحرشفية والسيطرة العنبيية والسيطرة الحليمية.

جدول 25 . اختبار كروسكال واليس لتقييم العلاقة بين درجة اللانموجية النووية والأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية

Adenocarcinoma Subtype	N	Mean Rank
Nuclear Atypia		
Lepidic (LPA)	3	20.17
Acinar (APA)	41	39.89
Papillary (PPA)	17	36.56
Micropapillary (MPA)	11	50.59
Solid (SPA)	15	63.60
Total	87	

Kruskal Wallis Test	Nuclear Atypia
Chi-Square (H)	18.920
df	4
P value	.001

جدول 26 . ملخص نتائج اختبار كروسكال واليس لتقييم دلالة الفروق في درجة اللانموجية النووية بين كل نمطين من الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على حدة

Nuclear Atypia	LPA	APA	PPA	MPA	SPA
LPA		NS	NS	-	-
APA	NS		NS	NS	-
PPA	NS	NS		NS	-
MPA	+	NS	NS		NS
SPA	+	+	+	NS	

+ : The subtype of the row is significantly higher than that of the column.
- : The subtype of the row is significantly lower than that of the column.
NS : No significant difference.

خلاصة موجودات العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والمميزات السريرية الباثولوجية في هذه الدراسة لم يكن هناك علاقة هامة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى (العمر، الجنس، عادة التدخين، موقع الورم وجهة الورم). كذلك لم تكشف علاقة لهذه الأنماط مع محددات امتداد الإصابة الورمية (حجم الورم، حالة الورم الباثولوجية pT، ومرحلة الورم الباثولوجية).

في حين وجدت علاقة هامة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية والصفات النووية؛ حيث تبين أن نمط السيطرة الحرفشية ترافق مع أقل نسب لتواجد العوامل الإنذارية النسيجية (النخر الورمي، الصمات اللمفاوية الوعائية، وغزو الجنب)، في حين ترافقت أنماط السيطرة دقيقة الحليمات والسيطرة الصلدة مع أعلى نسب لتواجد تلك العوامل، وكان لنمطي السيطرة الحليمية والسيطرة العنبيبة موقع الوسط بين الطرفين السابقين.

والكلام السابق ينطبق أيضاً على توزيع درجات الصفات النووية بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية؛ حيث أبدت السرطانة الغدية ذات السيطرة الحرفشية درجات خفيفة إلى متوسطة من الشذوذ النووي (حجم النواة، وضوح النوية، اللانموجية النووية، والانقسامات الشاذة) مع درجات انقسامية منخفضة غالباً؛ والعكس صحيح في السرطانات الغدية ذات السيطرة دقيقة الحليمات وذات السيطرة الصلدة، والتي أبدت أشد درجات الشذوذ النووي في غالبية الحالات مع درجات انقسامية عالية دوماً.

الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية التقليدية

أ - نظام التدرج الهندسي *Architectural Grade*:

بتطبيقه، صُنِّفت حالات سرطانة الرئة الغدية بحسب النمط النسيجي المسيطر إلى ثلاث درجات:

درجة منخفضة: وعددها 3 حالات؛ شملت: حالات LPA الثلاث.

درجة متوسطة: وعددها 58 حالة؛ شملت: حالات APA الـ41، وحالات PPA الـ17.

درجة مرتفعة: وعددها 26 حالة؛ شملت: حالات MPA الـ11، وحالات SPA الـ15.

ب - نظام تدرج الخطورة *Risk Grade*:

بتطبيقه، صُنِّفت حالات سرطانة الرئة الغدية بحسب النمطين النسيجين المسيطرين إلى ثلاث درجات:

درجة منخفضة: وعددها 11 حالة؛ شملت: حالتين LPA، 6 حالات APA، و3 حالات PPA.

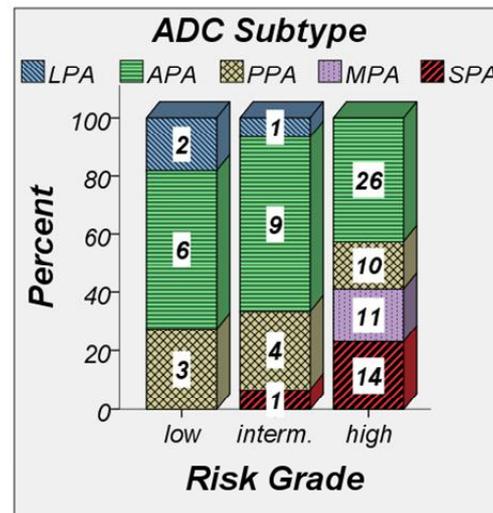
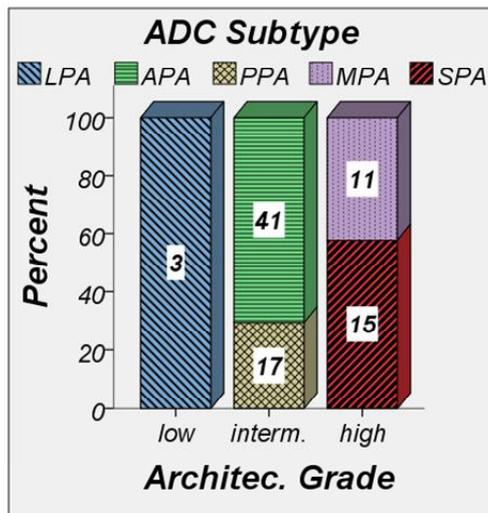
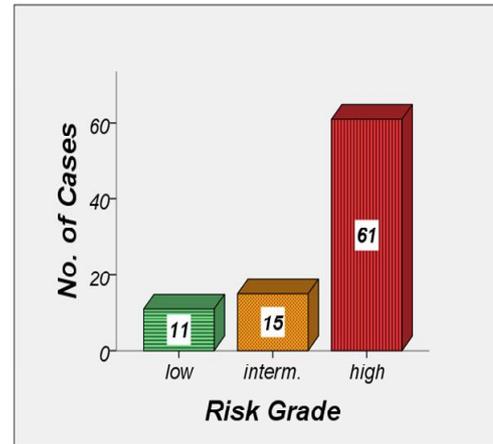
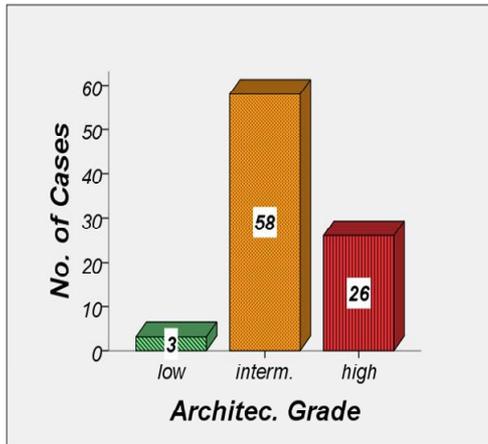
درجة متوسطة: وعددها 15 حالة؛ شملت: حالة واحدة LPA، 9 حالات APA، 4 حالات PPA، وحالة واحدة SPA.

درجة مرتفعة: وعددها 61 حالة؛ شملت: 26 حالة APA، 10 حالات PPA، 11 حالة MPA، و14 حالة SPA.

جدول 27 ومخطط 12 يقارنان توزيع الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية على نظامي التدرج السابقين.

جدول 27. مقارنة توزيع حالات سرطانة الرئة الغدية التقليدية بين نظامي التدرج

ADC Subtype		Total	Architectural Grade			Risk Grade			
			low	Interm.	high	low	Interm.	high	
LPA	Count	3	3	0	0	2	1	0	
	%Grade	3.4%	100.0%	.0%	.0%	18.2%	6.7%	.0%	
APA	Count	41	0	41	0	6	9	26	
	%Grade	47.1%	.0%	70.7%	.0%	54.5%	60.0%	42.6%	
PPA	Count	17	0	17	0	3	4	10	
	%Grade	19.5%	.0%	29.3%	.0%	27.3%	26.7%	16.4%	
MPA	Count	11	0	0	11	0	0	11	
	%Grade	12.6%	.0%	.0%	42.3%	.0%	.0%	18.0%	
SPA	Count	15	0	0	15	0	1	14	
	%Grade	17.2%	.0%	.0%	57.7%	.0%	6.7%	23.0%	
Total		Count	87	3	58	26	11	15	61



مخطط 12. مقارنة توزيع حالات سرطانة الرئة الغدية التقليدية بين نظامي التدرج

العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية التقليدية (بحسب نظامي التدرج) والمميزات السريرية الباثولوجية

أ - العلاقة مع الخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى:

إن الفروق التي يظهرها جدول 28 ، مخطط 13 ومخطط 14 ليست ذات دلالة إحصائية هامة، باستثناء انتشار عادة التدخين؛ فقد تبين أن نسبة المدخنين كانت أعلى بين مرضى سرطانة الرئة الغدية عالية درجة الخطورة بدرجة هامة إحصائياً، في حين أن هذا الفرق غير هام إحصائياً عند تطبيق نظام التدرج الهندسي.

ب - العلاقة مع محددات امتداد الإصابة الورمية:

بتطبيق اختبار غاما، تبين أن الفروق التي يظهرها جدول 29 ومخطط 15 ليست ذات دلالة هامة إحصائياً في كلا نظامي التدرج ($P < 0.05$).

ت - العلاقة مع العوامل الإنذارية النسيجية:

جدول 30 ، مخطط 16، ومخطط 17 توضح العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية التقليدية والعوامل الإنذارية النسيجية.

بتطبيق اختبار كاي مربع، وجد أن الفروق ذات الدلالة الهامة إحصائياً في كلا نظامي التدرج كانت مع العوامل الإنذارية النسيجية التالية: النخر الورمي، الصمات اللمفاوية والصمات اللمفاوية الوعائية؛ علماً أن الفروق كانت أشد عند تصنيف الحالات بحسب نظام تدرج الخطورة.

ث - العلاقة مع الصفات النووية:

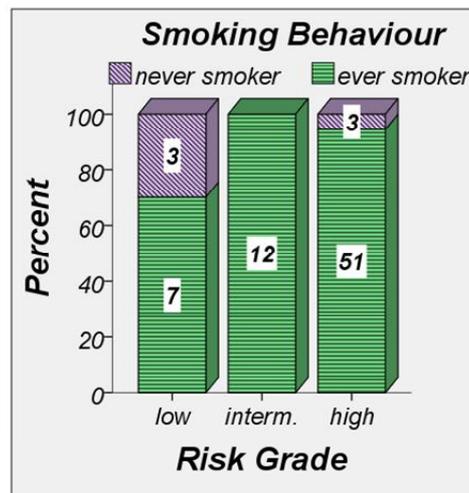
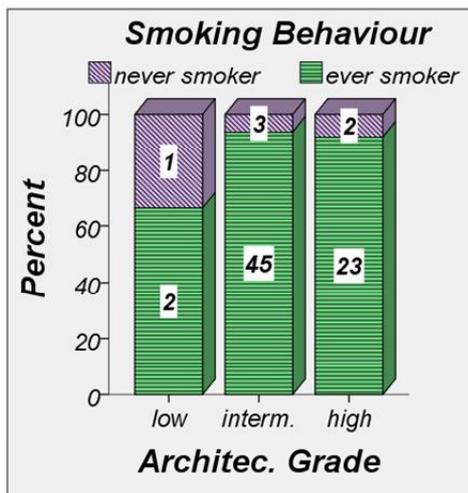
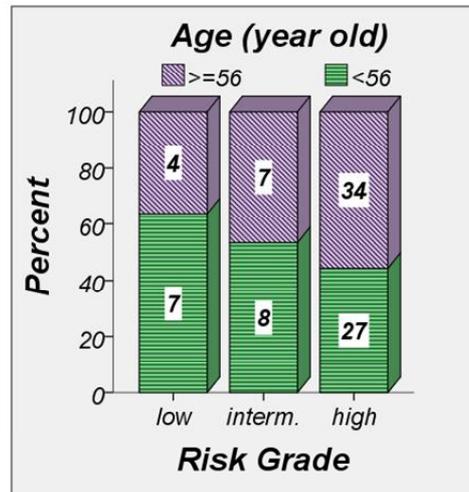
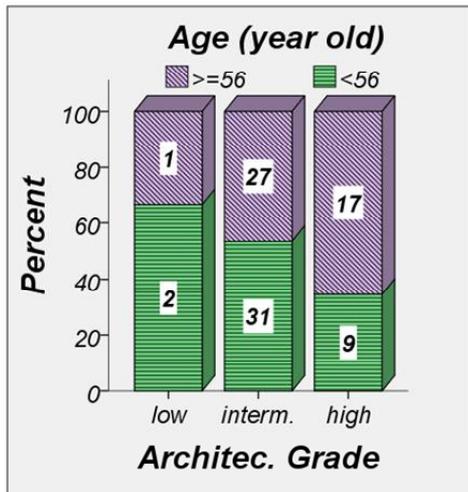
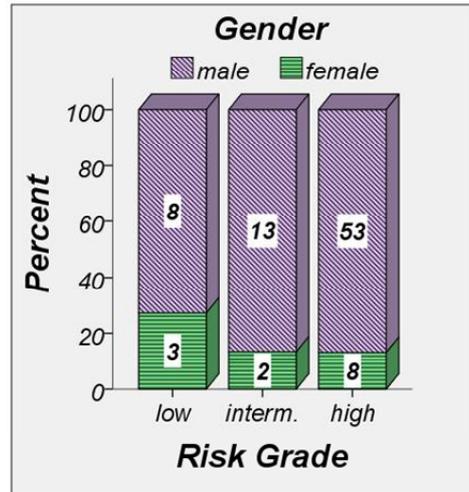
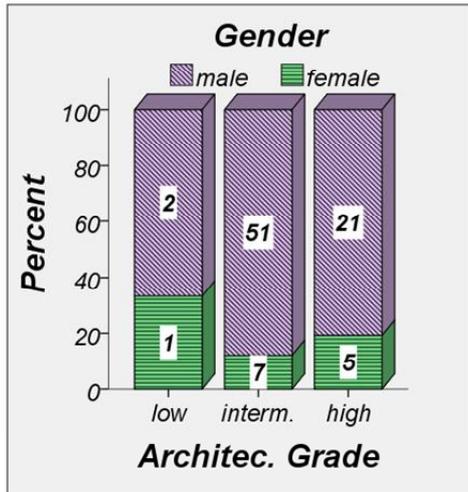
جدول 31 ، جدول 32 ، مخطط 18، ومخطط 19 توضح العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية التقليدية والصفات النووية.

بتطبيق اختبار غاما للمقارنة بين المتغيرات الترتيبية واختبار كاي مربع للمقارنة بين المتغيرات الاسمية، وجد أن الارتباط بين الدرجة النسيجية لسرطانة الرئة الغدية التقليدية ودرجة كل الصفات النووية كان هاماً إحصائياً ($P > 0.05$)، وهو ارتباط طردي قوي (قيمة غاما تقع في المجال 0.29-0.99)؛ مع ملاحظة أنه أقوى نسبياً عند تصنيف الحالات بحسب نظام التدرج الهندسي مقارنة بنظام تدرج الخطورة، باستثناء الانقسامات الشاذة التي كانت أشيع في الدرجات العالية من نظام تدرج الخطورة مقارنة بنظام التدرج الهندسي.

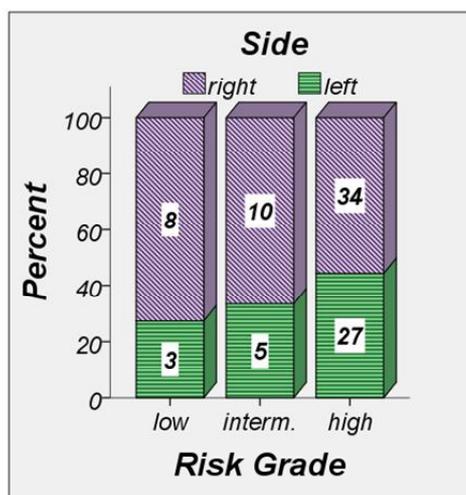
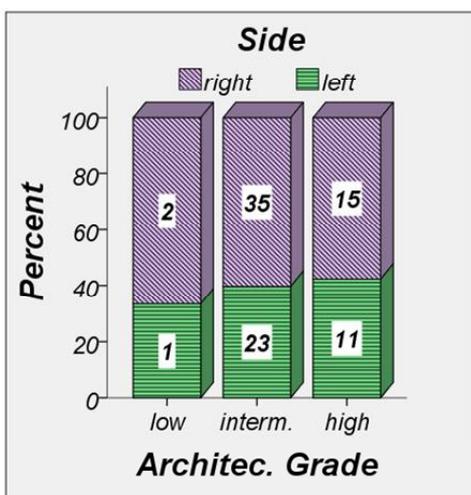
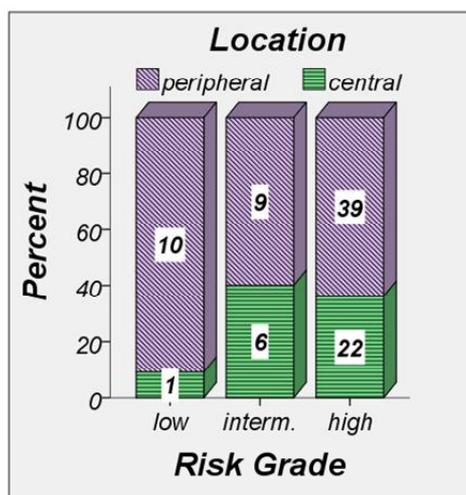
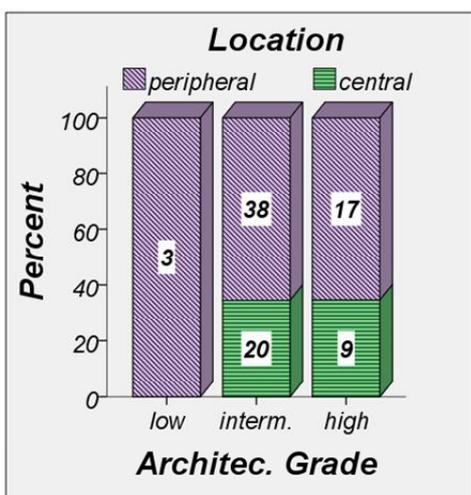
خلاصة القول: أوضحت الدراسة الإحصائية وجود علاقة هامة إحصائياً بين الدرجة النسيجية لسرطانة الرئة الغدية التقليدية (باستخدام أي من نظامي التدرج) والعوامل الإنذارية النسيجية (النخر الورمي والصمات اللمفاوية الوعائية) والصفات النووية (الدرجة الانقسامية، قطر النواة، وضوح النوية، اللانموجية النووية، والانقسامات الشاذة) حيث تزداد نسب ظهور العوامل الإنذارية في الدرجات الأعلى لسرطانة الرئة الغدية؛ أما محددات امتداد الإصابة الورمية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى فلم يكن لها علاقة هامة مع الدرجة النسيجية لسرطانة الرئة الغدية.

جدول 28 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى

			Total	Architectural Grade			Chi square	df	P value	Risk Grade			Chi square	df	P value
				low	Interm.	high				low	Interm.	high			
Gender	male	Count %Grade	74 85.1%	2 66.7%	51 87.9%	21 80.8%	1.551	2	.460	8 72.7%	13 86.7%	53 86.9%	1.507	2	.471
	female	Count %Grade	13 14.9%	1 33.3%	7 12.1%	5 19.2%				3 27.3%	2 13.3%	8 13.1%			
Age (year old)	<56	Count %Grade	42 48.3%	2 66.7%	31 53.4%	9 34.6%	2.971	2	.226	7 63.6%	8 53.3%	27 44.3%	1.587	2	.452
	>=56	Count %Grade	45 51.7%	1 33.3%	27 46.6%	17 65.4%				4 36.4%	7 46.7%	34 55.7%			
Smoking Behaviour	never smoker	Count %Grade	6 7.9%	1 33.3%	3 6.3%	2 8.0%	2.849	2	.241	3 30.0%	0 .0%	3 5.6%	8.155	2	.017
	ever smoker	Count %Grade	70 92.1%	2 66.7%	45 93.8%	23 92.0%				7 70.0%	12 100.0%	51 94.4%			
Location	central	Count %Grade	29 33.3%	0 .0%	20 34.5%	9 34.6%	1.554	2	.460	1 9.1%	6 40.0%	22 36.1%	3.414	2	.181
	peripheral	Count %Grade	58 66.7%	3 100.0%	38 65.5%	17 65.4%				10 90.9%	9 60.0%	39 63.9%			
Side	right	Count %Grade	52 59.8%	2 66.7%	35 60.3%	15 57.7%	.114	2	.945	8 72.7%	10 66.7%	34 55.7%	1.477	2	.478
	left	Count %Grade	35 40.2%	1 33.3%	23 39.7%	11 42.3%				3 27.3%	5 33.3%	27 44.3%			
Total		Count	87	3	58	26				11	15	61			



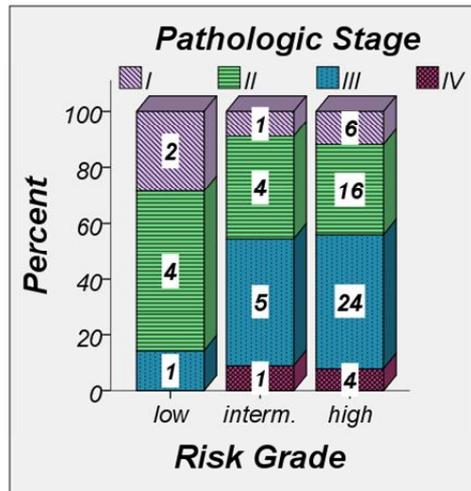
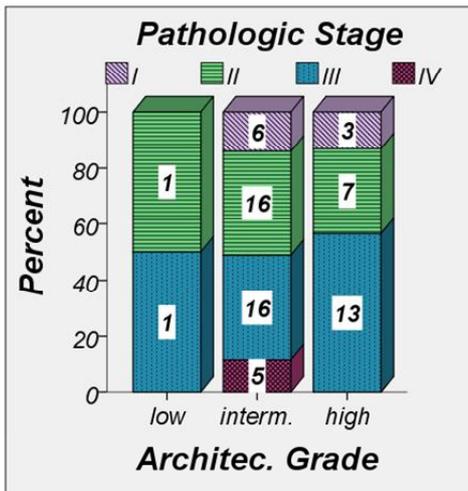
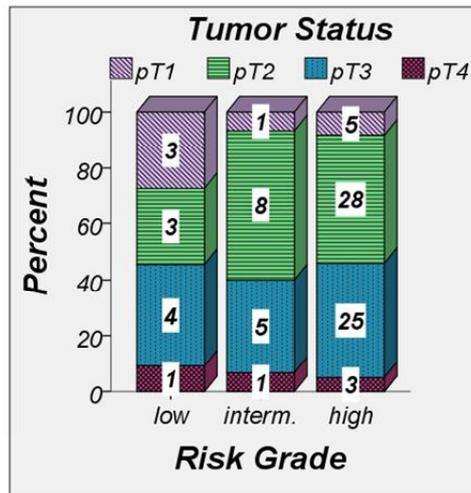
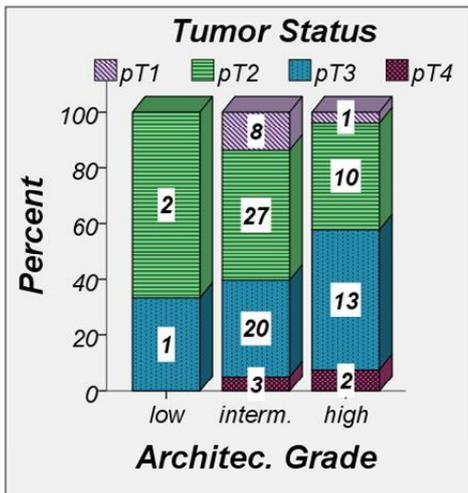
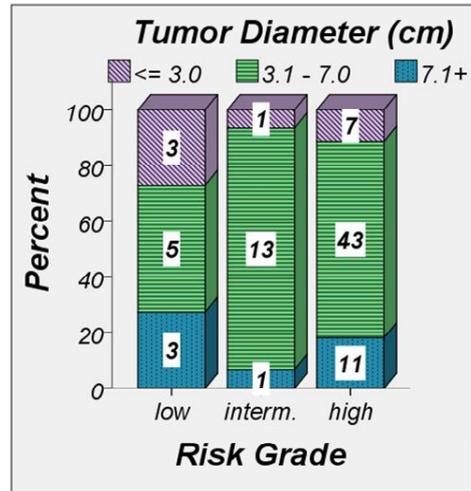
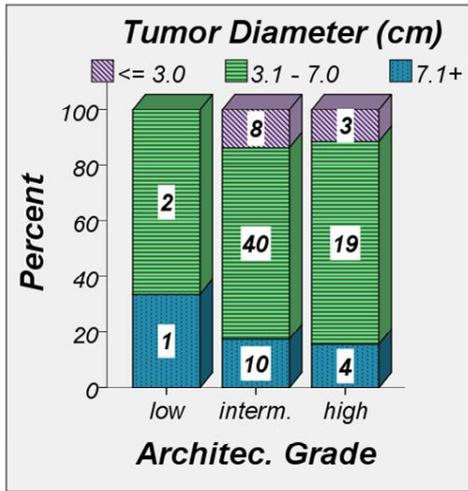
مخطط 13 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى



مخطط 14 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والخصائص الديمغرافية السريرية للمرضى (متابعة)

جدول 29 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية

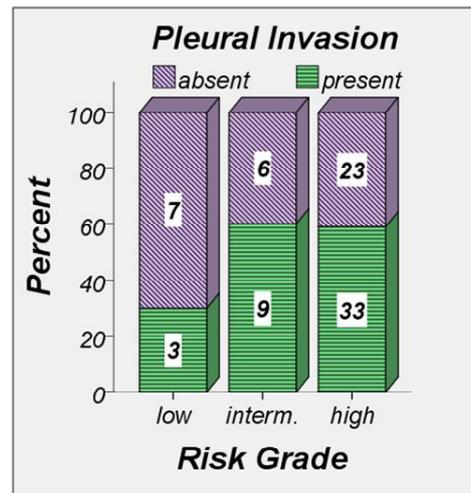
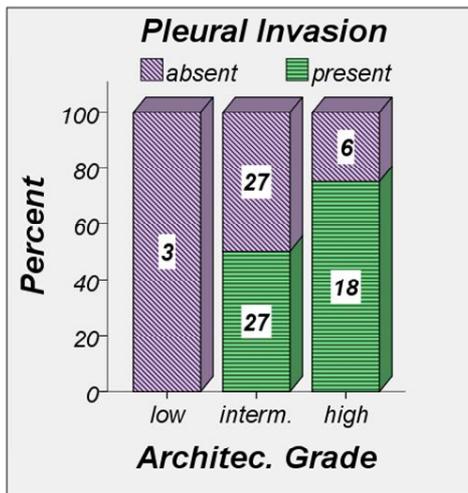
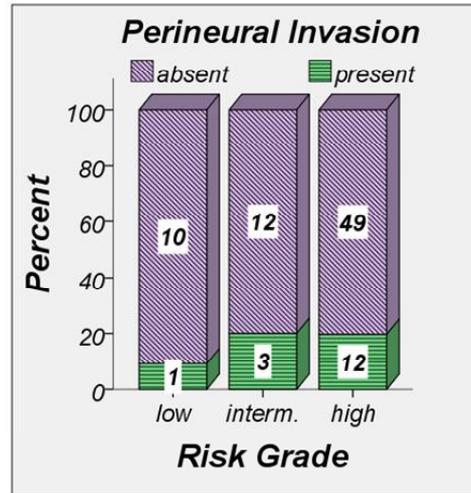
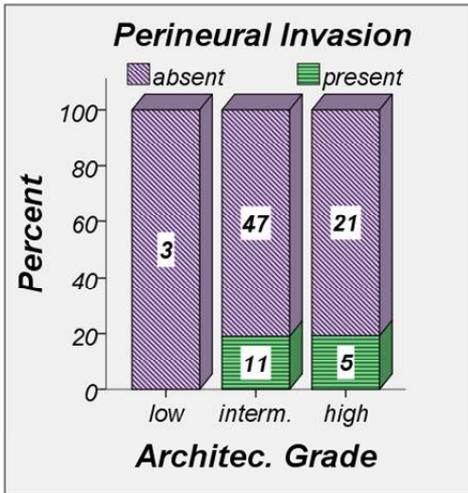
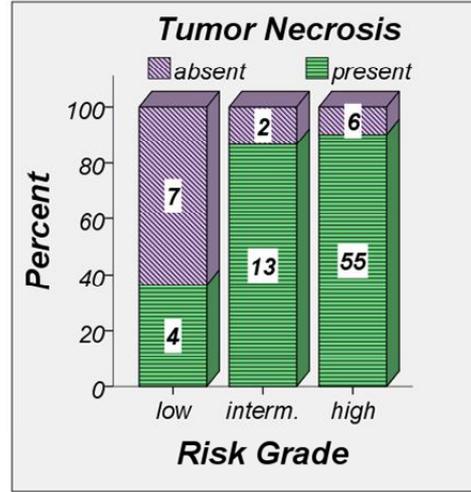
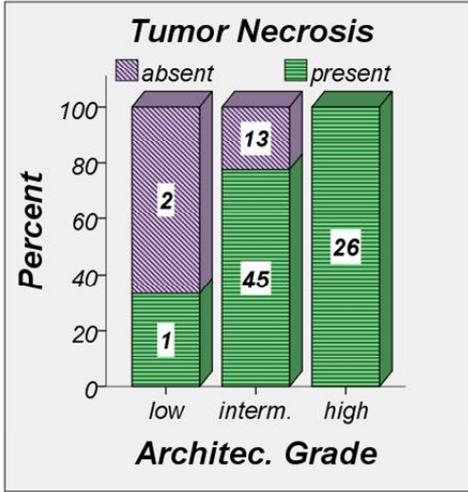
			Total	Architectural Grade			Ordinal by Ordinal		Risk Grade			Ordinal by Ordinal	
				low	Interm.	high	Gamma	P value	low	Interm.	high	Gamma	P value
Tumor Diameter (cm)	≤ 3.0	Count %Grade	11 12.6%	0 .0%	8 13.8%	3 11.5%	-.075	.731	3 27.3%	1 6.7%	7 11.5%	.106	.655
	3.1 - 7.0	Count %Grade	61 70.1%	2 66.7%	40 69.0%	19 73.1%			5 45.5%	13 86.7%	43 70.5%		
	7.1+	Count %Grade	15 17.2%	1 33.3%	10 17.2%	4 15.4%			3 27.3%	1 6.7%	11 18.0%		
Tumor Status	pT1	Count %Grade	9 10.3%	0 .0%	8 13.8%	1 3.8%	.309	.070	3 27.3%	1 6.7%	5 8.2%	.089	.643
	pT2	Count %Grade	39 44.8%	2 66.7%	27 46.6%	10 38.5%			3 27.3%	8 53.3%	28 45.9%		
	pT3	Count %Grade	34 39.1%	1 33.3%	20 34.5%	13 50.0%			4 36.4%	5 33.3%	25 41.0%		
	pT4	Count %Grade	5 5.7%	0 .0%	3 5.2%	2 7.7%			1 9.1%	1 6.7%	3 4.9%		
Total	Count	87	3	58	26			11	15	61			
Pathologic Stage	I	Count %Grade	9 13.2%	0 .0%	6 14.0%	3 13.0%	.004	.982	2 28.6%	1 9.1%	6 12.0%	.288	.158
	II	Count %Grade	24 35.3%	1 50.0%	16 37.2%	7 30.4%			4 57.1%	4 36.4%	16 32.0%		
	III	Count %Grade	30 44.1%	1 50.0%	16 37.2%	13 56.5%			1 14.3%	5 45.5%	24 48.0%		
	IV	Count %Grade	5 7.4%	0 .0%	5 11.6%	0 .0%			0 .0%	1 9.1%	4 8.0%		
Total	Count	68	2	43	23			7	11	50			



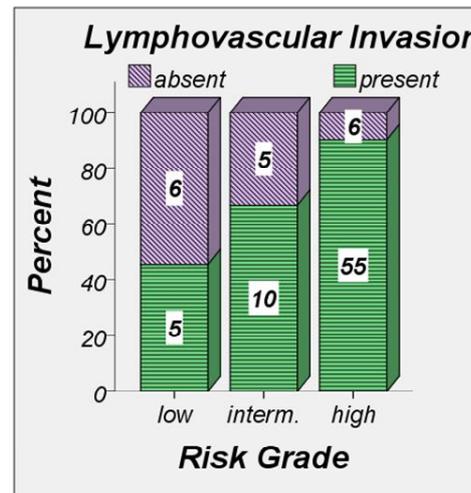
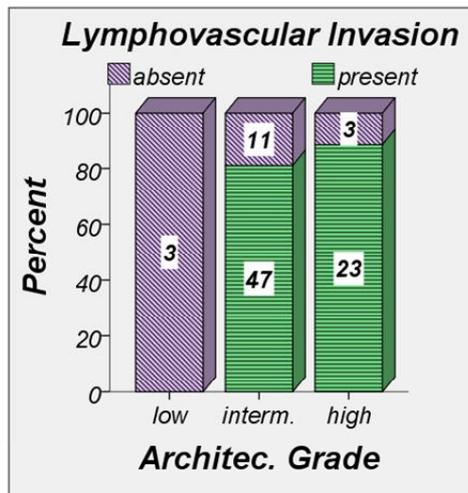
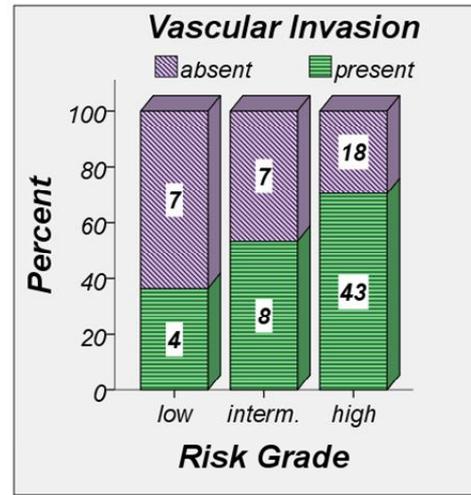
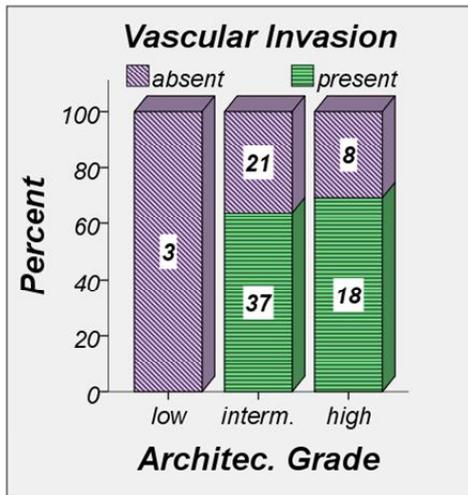
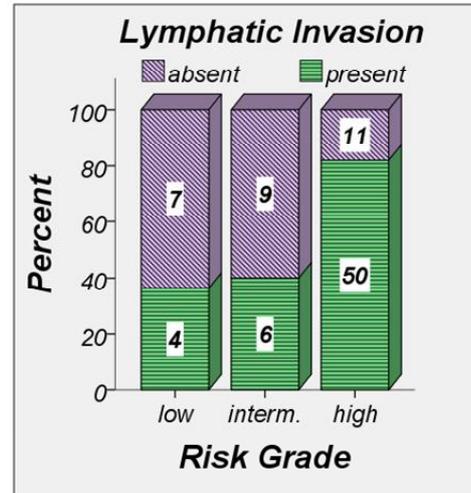
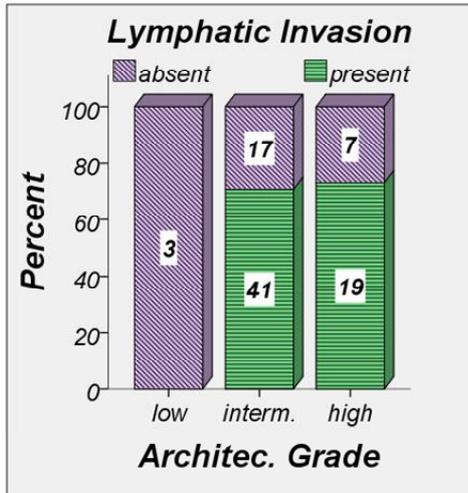
مخطط 15 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية ومحددات امتداد الإصابة الورمية

جدول 30 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية

			Total	Architectural Grade			Chi square	df	P value	Risk Grade			Chi square	df	P value
				low	Interm.	high				low	Interm.	high			
Tumor Necrosis	absent	Count	15	2	13	0	11.640	2	.003	7	2	6	19.099	2	<.001
		% Grade	17.2%	66.7%	22.4%	.0%				63.6%	13.3%	9.8%			
	present	Count	72	1	45	26				4	13	55			
		% Grade	82.8%	33.3%	77.6%	100.0%				36.4%	86.7%	90.2%			
Perineural Invasion	absent	Count	71	3	47	21	.701	2	.704	10	12	49	.726	2	.695
		% Grade	81.6%	100.0%	81.0%	80.8%				90.9%	80.0%	80.3%			
	present	Count	16	0	11	5				1	3	12			
		% Grade	18.4%	.0%	19.0%	19.2%				9.1%	20.0%	19.7%			
Lymphatic Invasion	absent	Count	27	3	17	7	6.953	2	.031	7	9	11	16.160	2	<.001
		% Grade	31.0%	100.0%	29.3%	26.9%				63.6%	60.0%	18.0%			
	present	Count	60	0	41	19				4	6	50			
		% Grade	69.0%	.0%	70.7%	73.1%				36.4%	40.0%	82.0%			
Vascular Invasion	absent	Count	32	3	21	8	5.569	2	.062	7	7	18	5.430	2	.066
		% Grade	36.8%	100.0%	36.2%	30.8%				63.6%	46.7%	29.5%			
	present	Count	55	0	37	18				4	8	43			
		% Grade	63.2%	.0%	63.8%	69.2%				36.4%	53.3%	70.5%			
Lymphovas. Invasion	absent	Count	17	3	11	3	13.424	2	.001	6	5	6	14.042	2	.001
		% Grade	19.5%	100.0%	19.0%	11.5%				54.5%	33.3%	9.8%			
	present	Count	70	0	47	23				5	10	55			
		% Grade	80.5%	.0%	81.0%	88.5%				45.5%	66.7%	90.2%			
Total		Count	87	3	58	26				11	15	61			
Pleural Invasion	absent	Count	36	3	27	6	8.100	2	.017	7	6	23	3.023	2	.221
		% Grade	44.4%	100.0%	50.0%	25.0%				70.0%	40.0%	41.1%			
	present	Count	45	0	27	18				3	9	33			
		% Grade	55.6%	.0%	50.0%	75.0%				30.0%	60.0%	58.9%			
Total		Count	81	3	54	24				10	15	56			



مخطط 16 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية



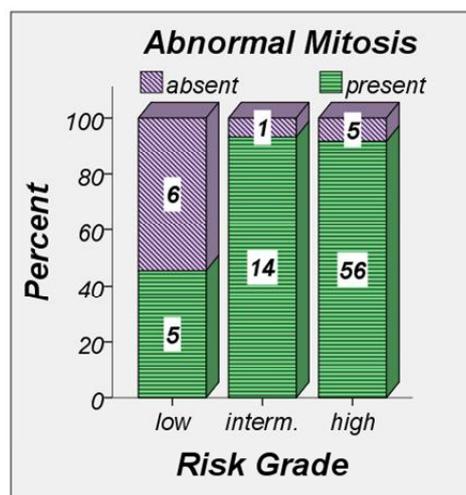
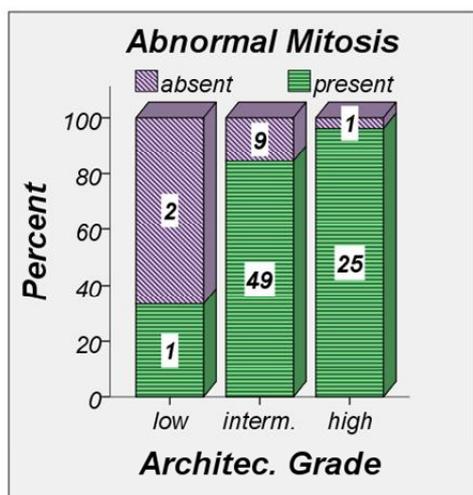
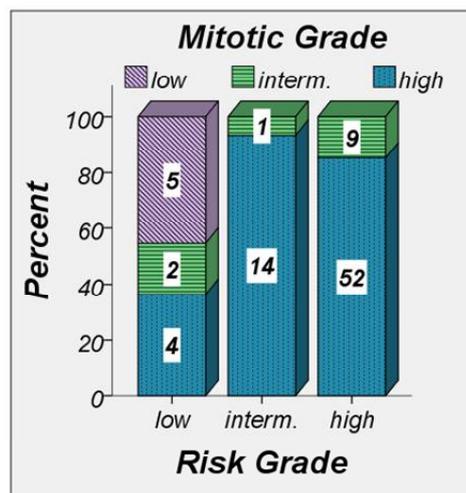
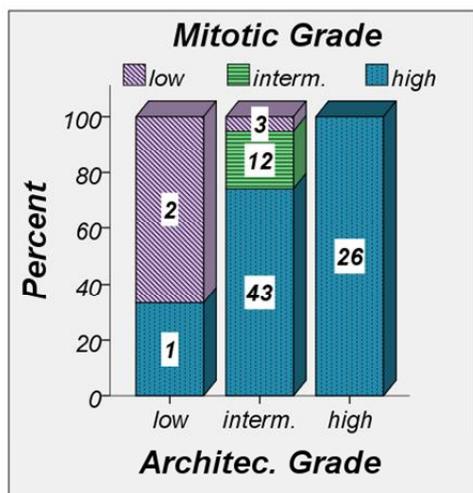
مخطط 17 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية (متابعة)

جدول 31 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية

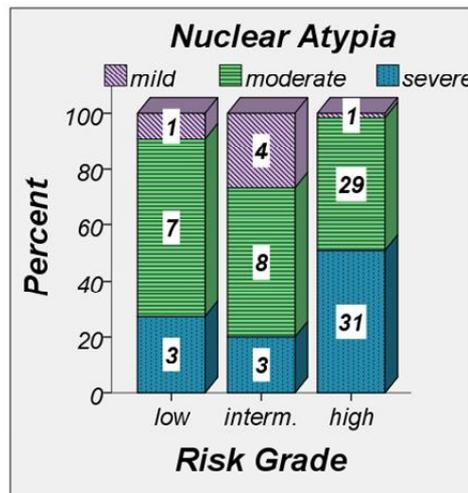
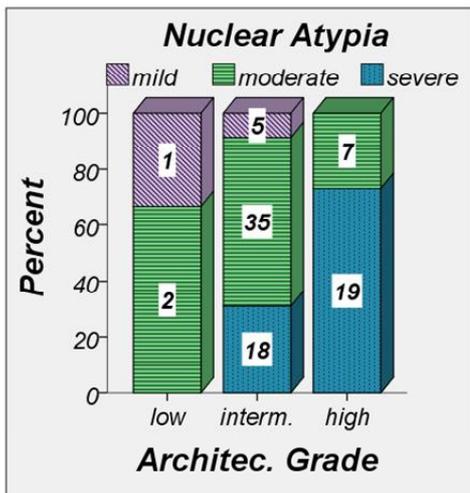
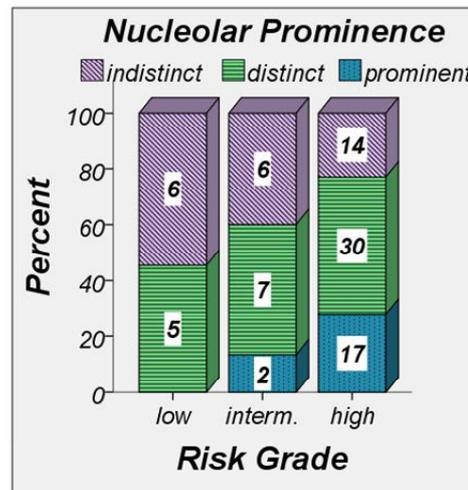
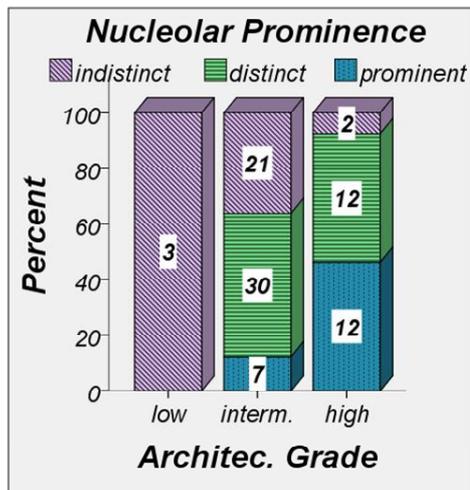
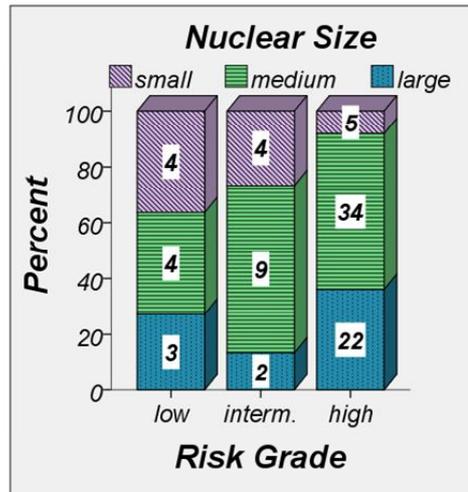
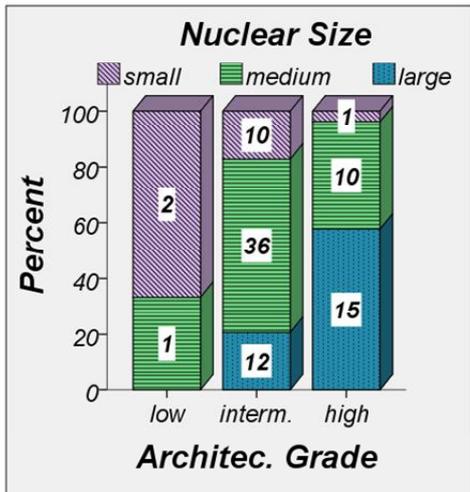
			Total	Architectural Grade			Ordinal by Ordinal		Risk Grade			Ordinal by Ordinal	
				low	Interm.	high	Gamma	P	low	Interm.	high	Gamma	P
Mitotic Grade	low	Count	5	2	3	0	.947	<.001	5	0	0	.545	.042
		%Grade	5.7%	66.7%	5.2%	.0%			45.5%	.0%	.0%		
	Interm.	Count	12	0	12	0			2	1	9		
		% Grade	13.8%	.0%	20.7%	.0%	18.2%	6.7%	14.8%				
	high	Count	70	1	43	26	4	14	52				
		% Grade	80.5%	33.3%	74.1%	100.0%	36.4%	93.3%	85.2%				
nuclear size	small	Count	13	2	10	1	.687	<.001	4	4	5	.428	.023
		% Grade	14.9%	66.7%	17.2%	3.8%			36.4%	26.7%	8.2%		
	mediu.	Count	47	1	36	10			4	9	34		
		% Grade	54.0%	33.3%	62.1%	38.5%	36.4%	60.0%	55.7%				
	large	Count	27	0	12	15	3	2	22				
		% Grade	31.0%	.0%	20.7%	57.7%	27.3%	13.3%	36.1%				
Nucleolar Prominence	Indistin.	Count	26	3	21	2	.738	<.001	6	6	14	.488	.003
		% Grade	29.9%	100%	36.2%	7.7%			54.5%	40.0%	23.0%		
	distinct	Count	42	0	30	12			5	7	30		
		% Grade	48.3%	.0%	51.7%	46.2%	45.5%	46.7%	49.2%				
	promin.	Count	19	0	7	12	0	2	17				
		% Grade	21.8%	.0%	12.1%	46.2%	.0%	13.3%	27.9%				
Nuclear Atypia	mild	Count	6	1	5	0	.749	<.001	1	4	1	.509	.003
		% Grade	6.9%	33.3%	8.6%	.0%			9.1%	26.7%	1.6%		
	Modera.	Count	44	2	35	7			7	8	29		
		% Grade	50.6%	66.7%	60.3%	26.9%	63.6%	53.3%	47.5%				
	severe	Count	37	0	18	19	3	3	31				
		% Grade	42.5%	.0%	31.0%	73.1%	27.3%	20.0%	50.8%				
Total		Count	87	3	58	26			11	15	61		

جدول 32 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية (متابعة)

			Total	Architectural Grade			Risk Grade		
				low	interm	high	low	interm	high
Abnormal Mitosis	absent	Count	12	2	9	1	6	1	5
		%	13.8%	66.7%	15.5%	3.8%	54.5%	6.7%	8.2%
	present	Count	75	1	49	25	5	14	56
		%	86.2%	33.3%	84.5%	96.2%	45.5%	93.3%	91.8%
Total		Count	87	3	58	26	11	15	61
				Chi square	df	P value	Chi square	df	P value
				9.362	2	.009	17.611	2	<.001



مخطط 18 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية



مخطط 19 . العلاقة بين الدرجات النسيجية لسرطانة الرئة الغدية والصفات النووية (متابعة)

القيمة الإنذارية للأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية بحسب التصنيف الجديد ودرجاتها النسيجية في حدوث نقائل العقد اللمفاوية

جدول 33 ومخطط 20 يوضحان نتائج التحليل أحادي المتغير **Univariate analysis** لنقائل العقد اللمفاوية بحسب الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجاتها النسيجية.

حيث تبين أن نسب نقائل العقد اللمفاوية في الأنماط LPA، APA، PPA، MPA، وSPA كانت 33%، 60%، 53%، 73%، و57% على الترتيب؛ ونسب نقائل العقد اللمفاوية بحسب الدرجات الهندسية منخفضة، متوسطة، ومرتفعة الدرجة كانت 33%، 58%، و64% على الترتيب؛ ونسب نقائل العقد اللمفاوية بحسب درجات الخطورة منخفضة، متوسطة، ومرتفعة الدرجة كانت 22%، 54%، و66% على الترتيب.

وبإجراء التحليل أحادي المتغير باستخدام اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي، تبين أن الفروق في نسب نقائل العقد اللمفاوية بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية، وكذلك بين الدرجات الهندسية لهذه الأورام غير هامة إحصائياً (قيمة $P < 0.05$)؛ أما الفروق في نسب نقائل العقد اللمفاوية بحسب درجات الخطورة فهي هامة إحصائياً (قيمة $P = 0.021$)، وهذه الأهمية تكمن بالتحديد بين سرطانات الرئة الغدية منخفضة وعالية درجة الخطورة.

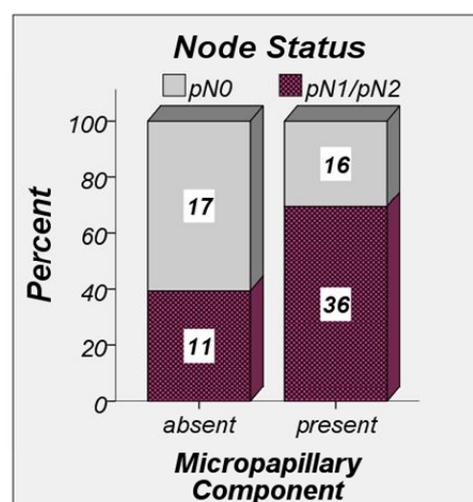
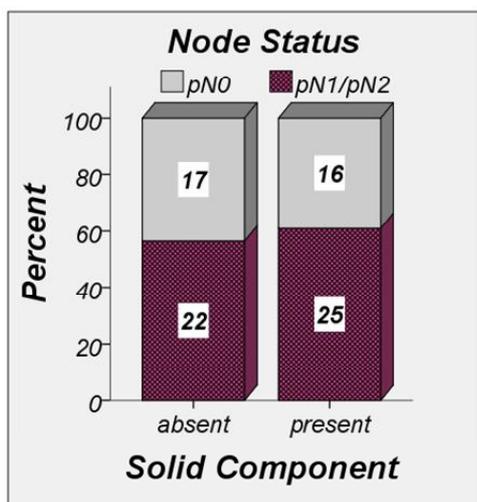
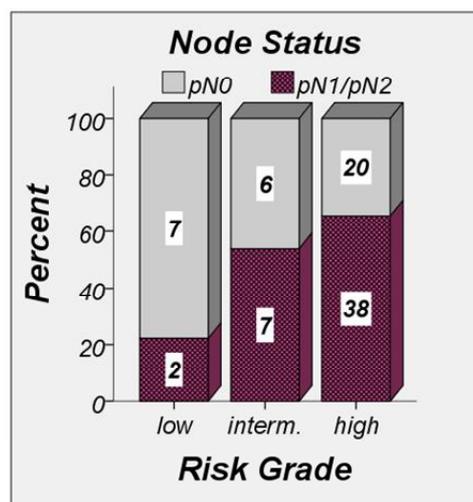
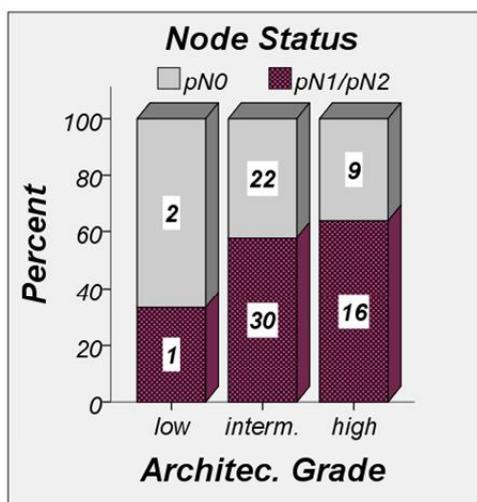
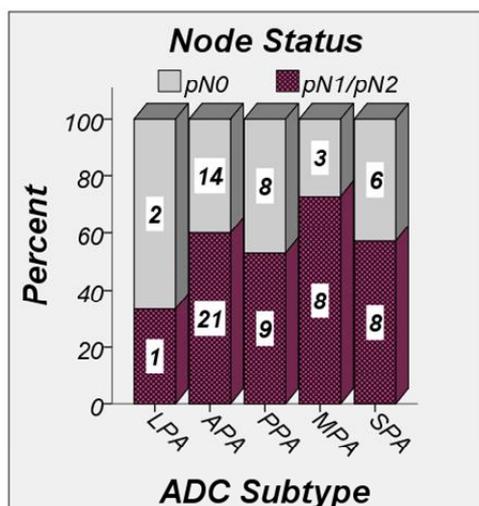
وعند دراسة تأثير وجود مركبة دقيقة الحليمات ($\leq 5\%$) في الأورام على حال العقد اللمفاوية، تبين أن نسبة نقائل العقد اللمفاوية بلغت 69% في حال MPC+ مقارنة بـ 39% في حال MPC-، وهذا الفارق ذو دلالة إحصائية هامة (قيمة $P = 0.011$)؛ ولم تلحظ مثل هذه الدلالة عند دراسة تأثير وجود مركبة صلدة $\leq 5\%$ على حدوث نقائل العقد اللمفاوية، حيث تقاربت نسب هذه النقائل في حال SAC+ و-SAC (61% و56% على الترتيب)، وكانت قيمة $P = 0.679$.

خلاصة ما سبق هي أن درجة الخطر العالية لسرطانة الرئة الغدية ($P = 0.021$)، ووجود مركبة دقيقة الحليمات $\leq 5\%$ ($P = 0.011$) هي عوامل إنذارية هامة تزيد احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية.

جدول 33 . التحليل أحادي المتغير لحدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقا لأنماط سرطانة الرئة الغدية ودرجاتها

النسيجية

	Total No.(%)	N1/N2 No.(%)	P value
Total	80(100.0)	47(58.8)	
Adenocarcinoma Subtype			
lepidic	3(3.8)	1(33.3)	.679
acinar	35(43.8)	21(60.0)	
papillary	17(21.3)	9(52.9)	
micropapillary	11(13.8)	8(72.7)	
solid	14(17.5)	8(57.1)	
Architectural Grade			
low	3(3.8)	1(33.3)	.371
intermediate	52(65.0)	30(57.7)	
high	25(31.3)	16(64.0)	
Risk Grade			
low	9(11.3)	2(22.2)	.021
intermediate	13(16.3)	7(53.8)	
high	58(72.5)	38(65.5)	
Micropapillary Component			
Absent	28(35.0)	11(39.3)	.011
Present	52(65.0)	36(69.2)	
Solid Component			
Absent	39(48.8)	22(56.4)	.679
Present	41(51.3)	25(61.0)	



مخطط 20 . تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية بحسب الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية ودرجاتها النسيجية

القيمة الإنذارية للمميزات السريرية الباثولوجية في حدوث نقائل العقد اللمفاوية

وجداول 35 يظهران نتائج التحليل أحادي المتغير لنقائل العقد اللمفاوية بحسب المميزات السريرية الباثولوجية؛ حيث يتضح أن عمر المريض > 56 عاماً (قيمة $P = 0.014$)، موقع الورم المركزي (قيمة $P = 0.034$)، المعدل الانقسامي العالي $\geq 5/10\text{HPF}$ (قيمة $P = 0.004$)، وجود انقسامات شاذة (قيمة $P = 0.032$)، وحجم النواة الكبير (قيمة $P = 0.049$) كانت عوامل إنذارية هامة تزيد احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية؛ كما تبين أن الصمات اللمفاوية الوعائية والنخر الورمي تملك قيمة إنذارية حدية على حدوث تلك النقائل (قيمة $P = 0.06$) وهي قريبة من 0.05 .

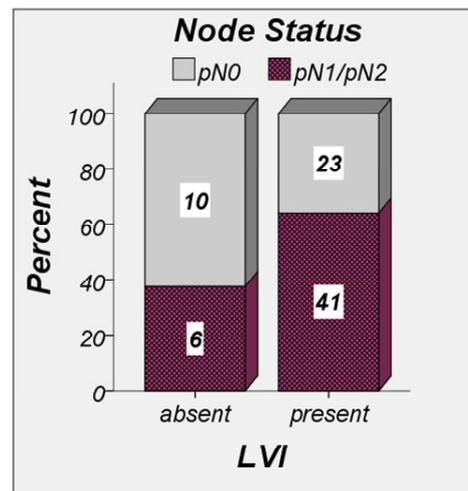
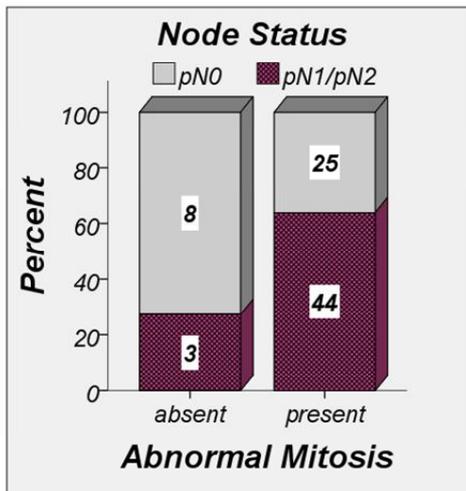
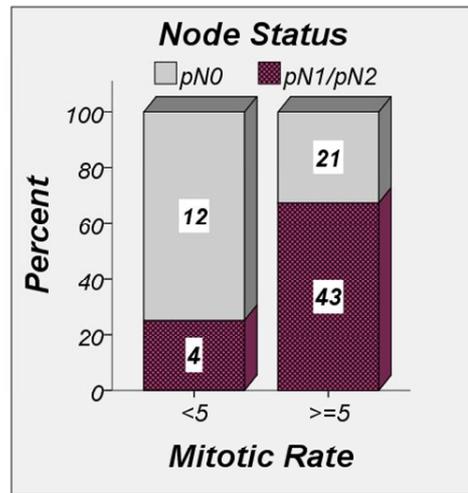
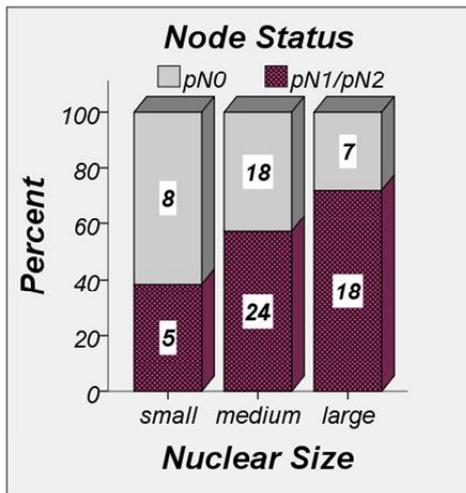
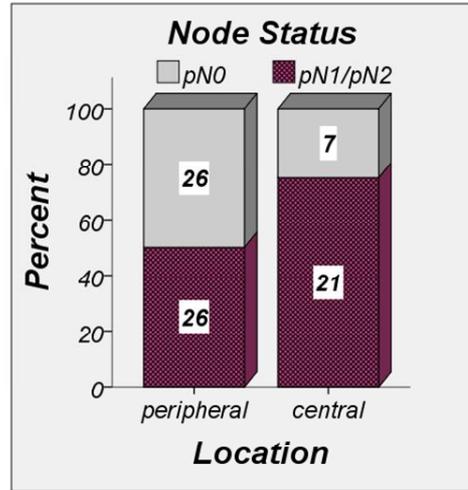
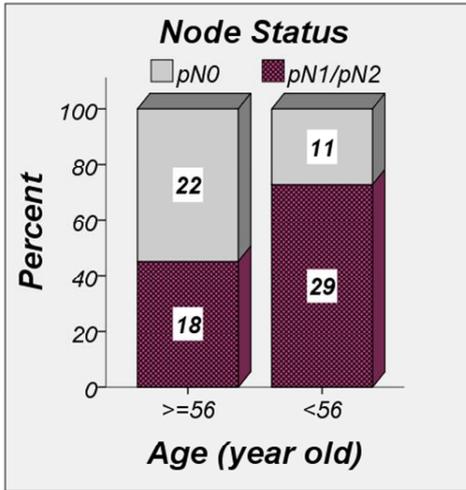
مخطط 21 يوضح تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً للمميزات السريرية الباثولوجية ذات الدلالة الإحصائية. جدول 34 . التحليل أحادي المتغير لحدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً للمميزات السريرية ومحددات امتداد

الإصابة الورمية

Clinical Features	Total No.(%)	pN1/pN2 No.(%)	P value
Total	80(100.0)	47(58.8)	
Gender			
male	70(87.5)	41(58.6)	.932
female	10(12.5)	6(60.0)	
Age (years old)			
<56	40(50.0)	29(72.5)	.014
≥ 56	40(50.0)	18(45.0)	
Smoking Behaviour			
never smoker	5(7.1)	4(80.0)	.362
ever smoker	65(92.9)	38(58.5)	
Location			
central	28(35.0)	21(75.0)	.034
peripheral	52(65.0)	26(50.0)	
Side			
right	48(60.0)	26(54.2)	.309
left	32(40.0)	21(65.6)	
Tumor Extension Determinants	Total No.(%)	pN1/pN2 No.(%)	P value
Tumor Diameter (cm)			
≤ 3.0	8(10.0)	4(50.0)	.420
3.1 - 7.0	57(71.3)	33(57.9)	
7.1+	15(18.8)	10(66.7)	
Tumor Status			
pT1	6(7.5)	3(50.0)	.185
pT2	36(45.0)	20(55.6)	
pT3	33(41.3)	19(57.6)	
pT4	5(6.3)	5(100.0)	

جدول 35 . التحليل أحادي المتغير لحدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً للعوامل الإنذارية النسيجية

Histologic Factors	Total No.(%)	pN1/pN2 No.(%)	P value
Total	80(100.0)	47(58.8)	
Tumor Necrosis			
absent	12(15.0)	4(33.3)	<u>.062</u>
present	68(85.0)	43(63.2)	
Perineural Invasion			
absent	66(82.5)	36(54.5)	.109
present	14(17.5)	11(78.6)	
Lymphatic Invasion			
absent	25(31.3)	12(48.0)	.191
present	55(68.8)	35(63.6)	
Vascular Invasion			
absent	30(37.5)	15(50.0)	.220
present	50(62.5)	32(64.0)	
Lymphovascular Invasion			
absent	16(20.0)	6(37.5)	<u>.060</u>
present	64(80.0)	41(64.1)	
Pleural Invasion			
absent	32(43.2)	17(53.1)	.449
present	42(56.8)	26(61.9)	
Nuclear Features			
Mitotic Rate (/10 HPF)			
<5	16(20.0)	4(25.0)	.004
>=5	64(80.0)	43(67.2)	
Nuclear Size			
small	13(16.3)	5(38.5)	.049
medium	42(52.5)	24(57.1)	
large	25(31.3)	18(72.0)	
Nucleolar Prominence			
indistinct	25(31.3)	11(44.0)	.333
distinct	37(46.3)	26(70.3)	
prominent	18(22.5)	10(55.6)	
Nuclear Atypia			
mild	5(6.3)	1(20.0)	.136
moderate	41(51.3)	24(58.5)	
severe	34(42.5)	22(64.7)	
Abnormal Mitosis			
absent	11(13.8)	3(27.3)	.032
present	69(86.3)	44(63.8)	



مخطط 21 . تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً للمميزات السريرية الباثولوجية ذات الدلالة بالتحليل أحادي المتغير

التحليل متعدد المتغيرات لحدوث نقائل العقد اللمفاوية Multivariate Analysis

أجري التحليل متعدد المتغيرات باستخدام اختبار الانحدار اللوجستي الثنائي لتحديد الأثر الإنذاري المستقل (Independent) للعوامل الإنذارية التي أفرزها التحليل أحادي المتغير (أي عندما قيمة $P > 0.05$).

يلخص نتائج التحليل متعدد المتغيرات، حيث وجد أن:

المعدل الانقسامي العالي $\geq 5/10$ HPF (Odds ratio=7.001, 95% CI=1.378 – 35.572, P=0.019) ، وعمر المريض > 56 عاماً (Odds ratio= 4.367, 95% CI= 1.372 – 13.907, P= 0.013)، وموقع الورم المركزي (Odds ratio = 3.449, 95% CI = 1.005 – 11.841, P = .049) تملك قيمة إنذارية مستقلة تزيد احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية.

والتأثير الأهم كان للمعدل الانقسامي العالي $\geq 5/10$ HPF، حيث يزيد احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية سبعة أضعاف ما هو عليه في حال كان المعدل الانقسامي $< 5/10$ HPF (نسبة الأرجحية Odds ratio =7.001)؛ ثم تلاه من حيث الأثر عمر المريض > 56 عاماً (نسبة الأرجحية Odds ratio =4.367)؛ وأقل هذه العوامل الإنذارية المستقلة أثراً هو الموقع المركزي للورم (نسبة الأرجحية Odds ratio =3.449).

أما باقي العوامل المدروسة فهي ليست ذات دلالة إحصائية هامة (قيمة $P < 0.05$)؛ وبالتالي لا يمكن اعتبارها عوامل إنذارية مستقلة لحدوث نقائل العقد اللمفاوية.

جدول 36 . التحليل متعدد المتغيرات لحدوث نقائل العقد اللمفاوية

	Odds ratio	95% C.I. for odds ratio	P value
Age (<56 / ≥ 56)	4.367	1.372 – 13.907	.013
Location (Central / Peripheral)	3.449	1.005 – 11.841	.049
Mitotic Rate/10 HPF (≥ 5 / <5)	7.001	1.378 – 35.572	.019
Abnormal Mitosis (Present / Absent)	.917	.125 – 6.753	.932
Nuclear size (Large / Small and Medium)	2.670	.701 – 10.172	.150
MPC (Present / Absent)	3.051	.825 – 11.291	.095
Risk Grade (High / Low and Intermediate)	1.371	.319 – 5.894	.671
C.I.= Confidence interval; MPC= Micropapillary component			

تقييم سرطانات الرئة الغدية متعددة البؤر

من أصل 96 حالة اشتملت عليها الدراسة، كان هناك 13 حالة (13.5%) لسرطانة رئة غدية متعددة البؤر (5) منها كانت مزدوجة البؤر و8 كانت متعددة البؤر، وقد توزعت على الأنماط النسيجية التالية: 3 أورام من نمط LPA، 3 أورام من نمط APA، 4 أورام من نمط PPA، ورم واحد من نمط MPA، ورم واحد من نمط SPA، ورم واحد من نمط CA، و3 أورام من نمط IMA.

وقد اعتمد أسلوب الفحص النسيجي والخلوي الشامل للمقارنة بين الأورام المتعددة في كل حالة، كما يوضح جدول 37، حيث سجلت النسب المئوية للأنماط النسيجية المشككة لكل ورم، وقيمت الصفات الخلوية (خلايا الخاتم ذو الفص، خلايا رائية، لانموزجية خلوية) والصفات السدوية (نخر ورمي، فرط تنسج لمفاوي، انتشار البؤر بشكل دخني...) فيها.

وبالمقارنة تبين أن:

3 أزواج ورمية كانت مختلفة (أي بدئية مستقلة)؛ وهي الحالات: 1، 4، و 5. وزوجين ورميين كانا متشابهين (نقيلة داخل رئوية)؛ وهي الحالات: 2 و 3. و 5 حالات لأورام متعددة البؤر كانت متشابهة (نقائل داخل رئوية)؛ وهي الحالات: من 6 إلى 10. و 3 حالات لأورام متعددة البؤر شخصت سرطانية غدية مخاطية غازية (تعدد البؤر فيها يفسر على أنه انتشار عبر الهواء ولا يعد نقائل داخل رئوية بالتعريف)؛ وهي الحالات: 11، 12، و 13. كل الحالات التي اعتبرت البؤر فيها مختلفة (1، 4، و 5) كانت نسب الأنماط النسيجية المكونة لها مختلفة (حتى لو تشابهت في النمط المسيطر كما في الحالة 4).

أما الحالات التي اعتبرت البؤر فيها متشابهة (2، 3، 6-10) فكلها، عدا واحدة، كان النمط المسيطر نفسه بين البؤر (أما الحالة 8 فالنمط المسيطر اختلف بين الكتلة الأصلية والنقائل، ولكن على اعتبار أن الانتشار كان على سطح الجنب فهذا كاف لاعتبارها نقائل داخل صدرية بالتعريف)؛ أما الأنماط النسيجية المشاركة فلم تكن نسبها متطابقة (كان هناك تقارب في النسب في معظم الحالات)، لذا تم الاستعانة بالصفات السدوية والخلوية لإتمام المقارنة، حيث كانت متشابهة بين البؤر (وجود خلايا رائية، فرط تنسج لمفاوي، انتشار دخني للبؤر في النسيج الرئوي أو عقيدات على سطح الجنب).

جدول 37 . تقييم حالات سرطانة الرئة الغدية متعددة البؤر باعتماد أسلوب التمييز النسيجي والخلوي الشامل

Case	Tumor	Location	Diameter (cm)	Lepidic (%)	Acinar (%)	Papillary (%)	Micropap. (%)	Solid (%)	Cytology or Stroma	Histologic Comparison	
1	A	RUL	3 cm	0	45	40	0	15	Necrosis	Different	
	B	RML	3 cm	70	0	30	0	0	-		
2	A	RUL	3 cm	0	40	0	0	60	Lymphoid hyrerplasia Necrosis Clear cells	Similar	
	B	RLL	1 cm	0	40	0	0	60	Lymphoid hyrerplasia Necrosis Clear cells		
3	A	RLL	6 cm	5	20	20	40	15		Similar	
	B	RLL	0.7 cm	0	25	25	50	0			
4	A	RUL	4 cm	0	45	55	0	0		Different	
	B	RUL	3.5 cm	15	25	40	20	0			
5	A	LUL	2 cm	10	85	0	5	0		Different	
	B	LUL	1.5 cm	100	0	0	0	0			
6	A	RUL	8 cm	20	0	80	0	0	"Miliary-like" extention	Similar	
	B,C,...	RUL	0.8 cm	0	0	100	0	0			
7	A	RLL	12 cm	85	0	15	0	0	"Miliary-like" extention	Similar	
	B,C,...	RLL		90	0	10	0	0			
8	A	RLL	10 cm	5	30	35	30	0	"Miliary-like" extention	Similar	
	B,C,...	RML	3 cm	0	5	65	30	0			
9	A	RLL	5.5 cm	0	40	5	30	25	Multiple nodules on pleural surface	Similar	
	B,C,...	RUL	0.5-1 cm	0	0	0	65	35			
10	A	LLL	3.5 cm	Colloid Adenocadcinoma						Multiple nodules on pleural surface	Similar
	B,C,...	pleural surface	0.5-1 cm	Colloid Adenocadcinoma							
11	A,B,C,..	RLL	6 cm	Invasive Mucinous Adenocarcinoma							
12	A,B,C,..	LLL	5 cm	Invasive Mucinous Adenocarcinoma							
13	A,B,C,..	LUL & LLL	13 cm	Combined Mucinous, Non-mucinous Adenocarcinoma							

الأنماط المغايرة لسرطانة الرئة الغدية

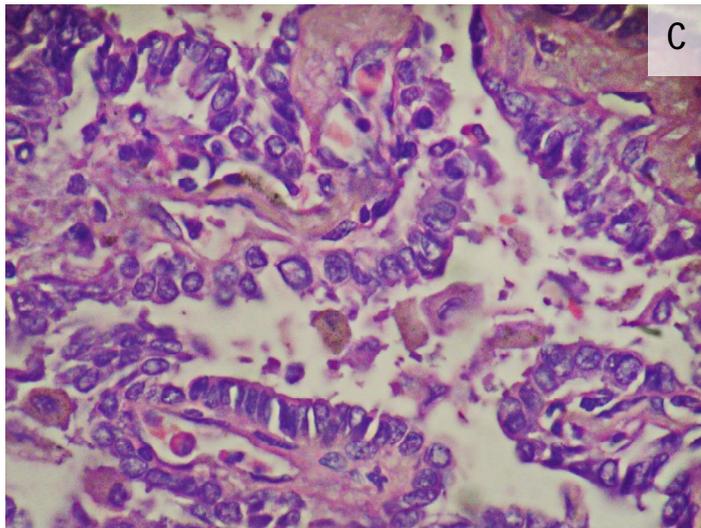
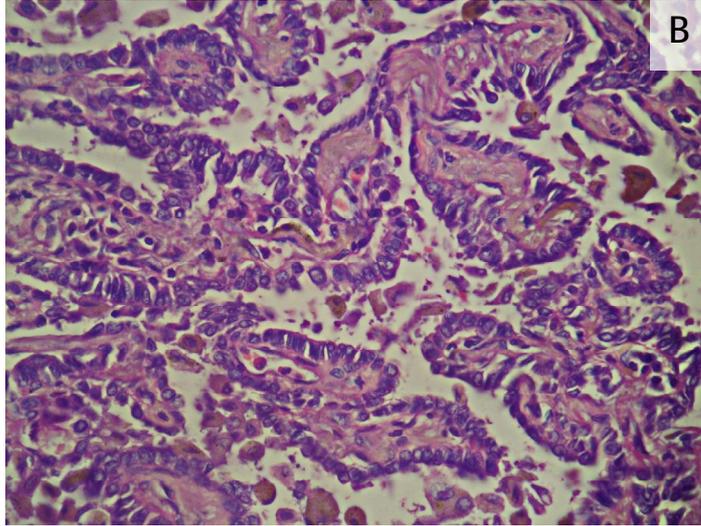
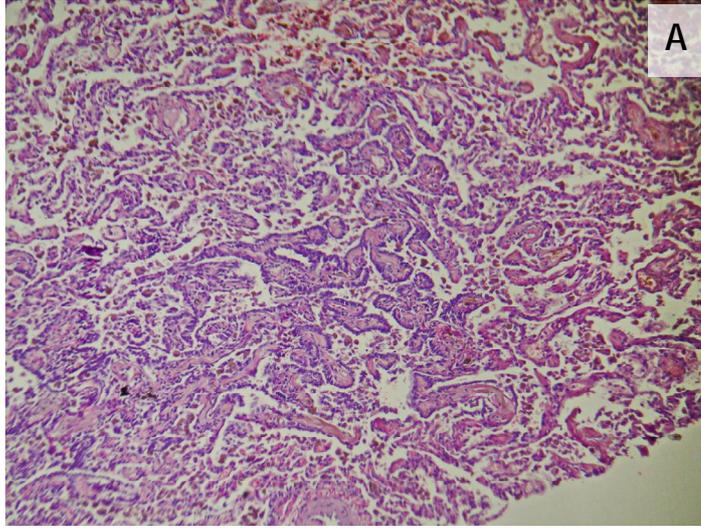
نظراً لقلّة عدد الحالات المشاهدة من كل نمط من الأنماط المغايرة لسرطانة الرئة الغدية سيكتفى بعرض نتائج الدراسة الباثولوجية لها دون تحليل إحصائي، وجدول 38 يلخص المميزات السريرية الباثولوجية للأنماط المغايرة لسرطانة الرئة الغدية المشاهدة في الدراسة.

جدول 38 . المميزات السريرية الباثولوجية للأنماط المغايرة لسرطانة الرئة الغدية

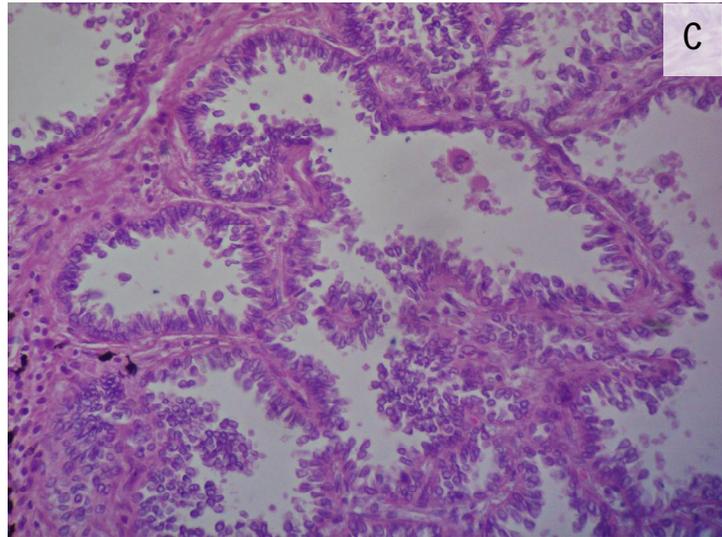
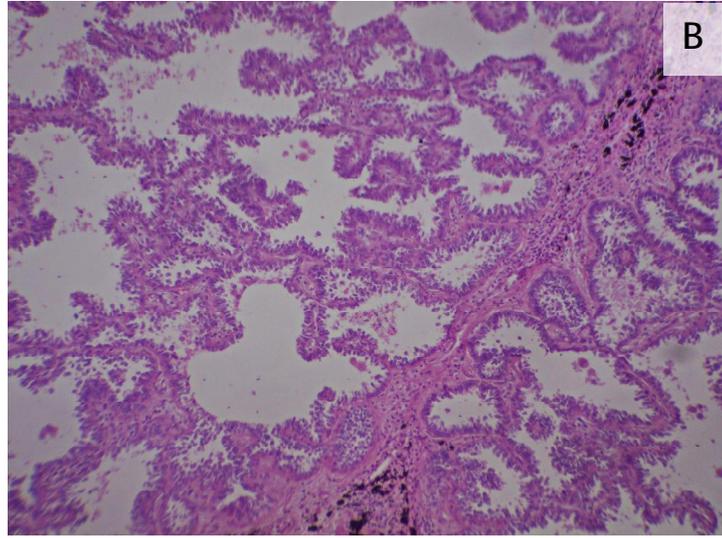
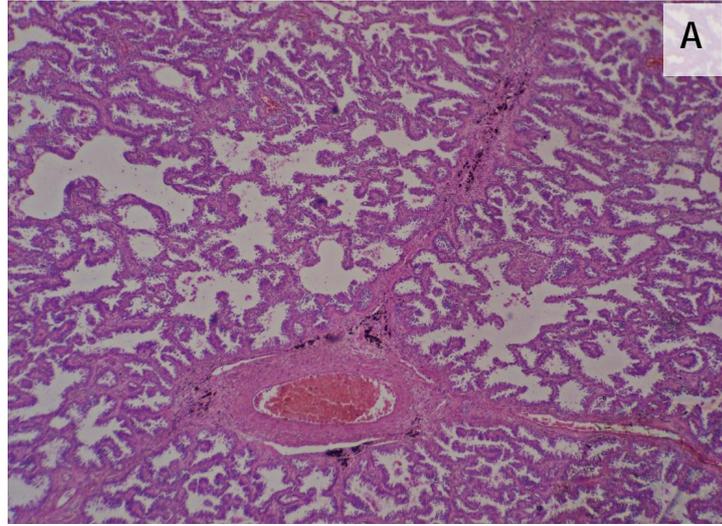
	Total	Age (year old)			gender		Smoking Behaviour		Location		Side				
		<40	≥40 - <56	≥56	male	female	never smoker	ever smoker	central	peripheral	right	left			
IMA	4	1	-	3	2	2	3	1	-	4	1	3			
CA	3	2	-	1	3	-	-	3	1	2	-	3			
L-FA	1	-	1	-	1	-	-	1	1	-	1	-			
H-FA	1	-	-	1	1	-	-	1	-	1	-	1			
	Total	Tumor diameter (cm)			Tumor Status (pT)				Node Status (pN)			Pathologic Stage			
		<3	3.1 - 7	7.1+	pT1	pT2	pT3	pT4	pN0	pN1/pN2	pNx	I	II	III	IV
IMA	4	-	2	2	-	1	3	-	3	1	-	-	3	1	-
CA	3	-	3	-	-	1	2	-	1	1	1	1	-	1	1
L-FA	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-	-	1	-
H-FA	1	-	-	1	-	-	1	-	1	-	-	-	1	-	-
	Total	Tumor Necrosis		Perineural Invasion		Lymphatic Invasion		Vascular Invasion		Lymphovascular Invasion		Pleural Invasion			
		absent	present	absent	present	absent	present	absent	present	absent	present	absent	present		
IMA	4	1	3	2	2	2	2	2	2	2	2	3	1		
CA	3	1	2	3	-	2	1	2	1	1	2	1	2		
L-FA	1	-	1	1	-	1	-	1	-	1	-	-	1		
H-FA	1	-	1	1	-	-	1	-	1	-	1	-	1		
	Total	Mitotic Grade			Abnormal Mitosis		Nuclear Size			Nucleolar Prominence			Nuclear Atypia		
		low	Inter.	high	absent	present	small	medium	large	Indistin.	distinct	prominent	mild	modera.	severe
IMA	4	-	2	2	-	4	2	2	-	2	2	-	2	1	1
CA	3	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	-	2	1
L-FA	1	-	-	1	1	-	-	1	-	1	-	-	1	-	-
H-FA	1	-	-	1	-	1	-	1	-	1	-	-	-	1	-

CA: Colloid Adenocarcinoma; H-FA: High Grade Fetal Adenocarcinoma; IMA: Invasive Mucinous Adenocarcinoma; L-FA: Low Grade Fetal Adenocarcinoma

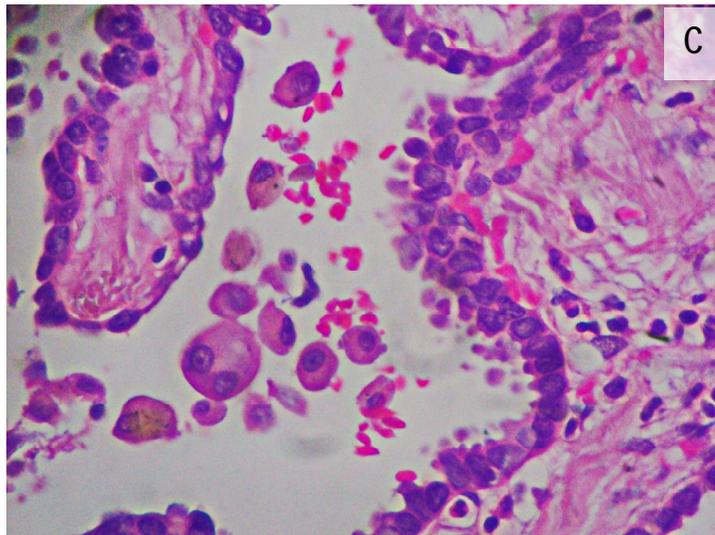
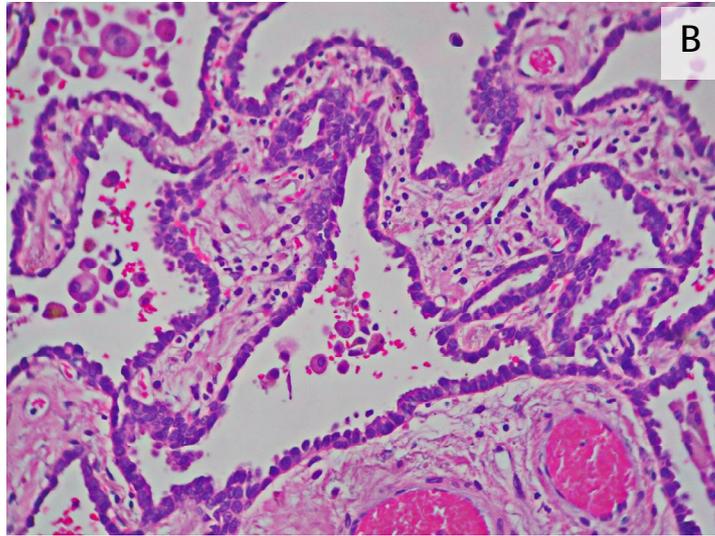
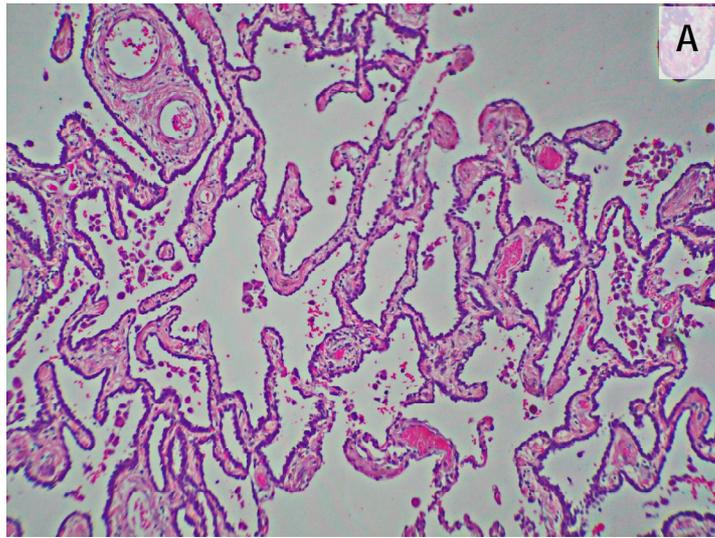
صور مجهرية لبعض حالات الدراسة



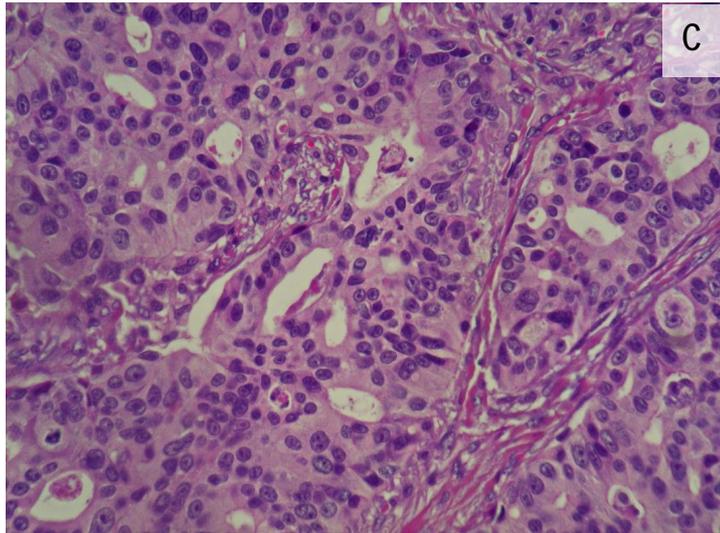
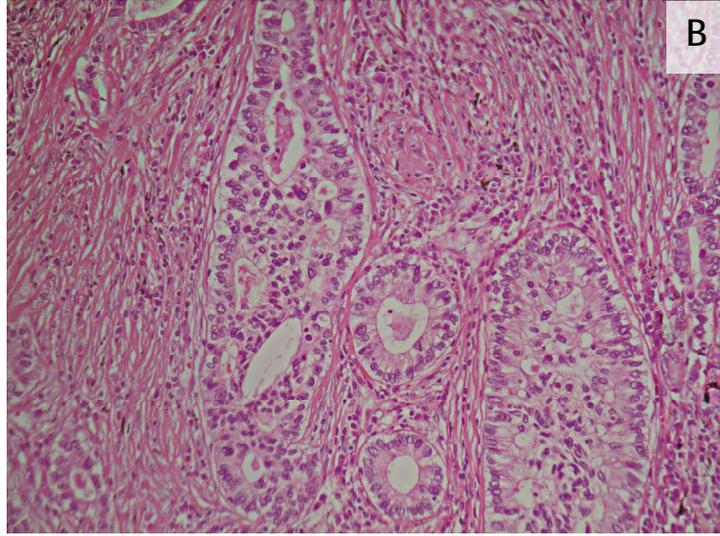
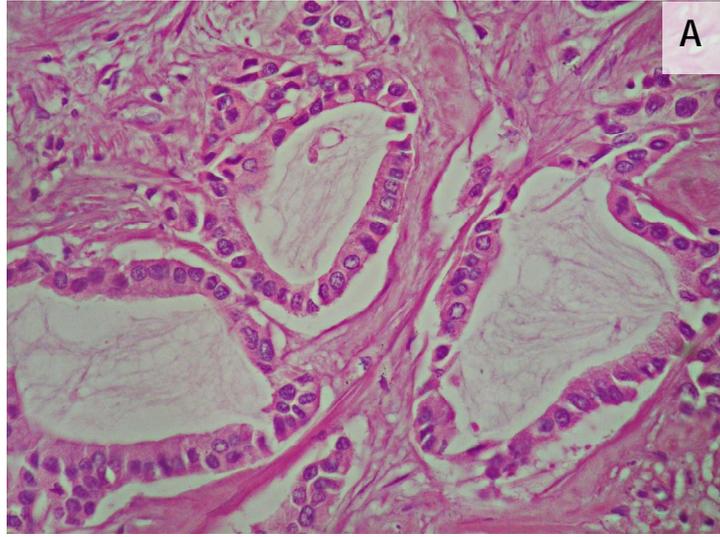
صورة 1. فرط تنسج غدومي لانمذجي: A: آفة صغيرة > 5 ملم، كشفت صدفية في مقطع لنسيج رئة لا يبدي آفات عيانية واضحة من عينة استئصالية لسرطانة رئة غدية ذات سيطرة صلبة (حالة 15). B يلاحظ التكاثر الحرشفي لخلايا سنخية نمط II قليلة الشذوذ مع تسمك جدر الأسناخ C.



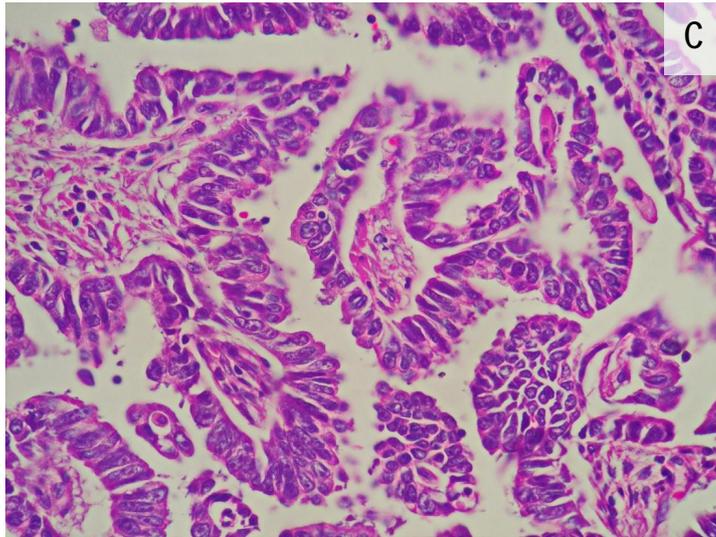
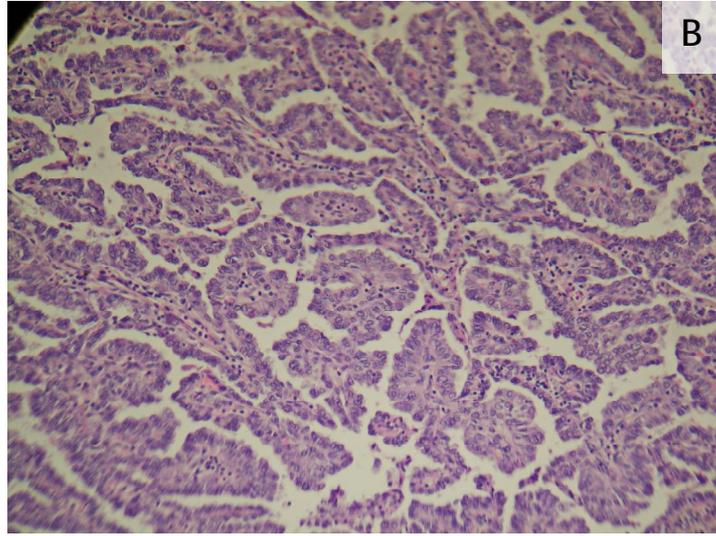
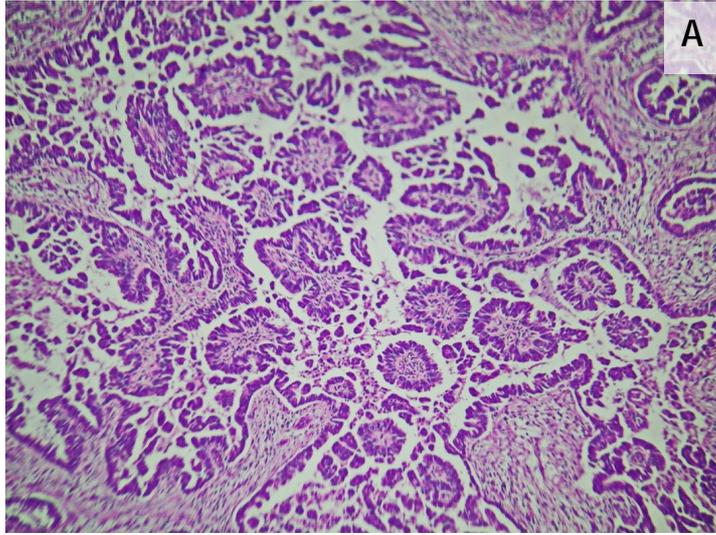
صورة 2. سرطانة غدية ذات سيطرة حرشفية: *A* بنية فصيصية رئوية محافظ عليها؛ تلاحظ الحجب بين الفصيصات والوريد الرئوي، *B* الأستاخ مفترشة بتكاثر ورمي لخلايا سنخية نمط II وخلايا كلارا، *C* المسافات السنخية تحوي بالعات سنخية فقط دون خلايا ورمية.



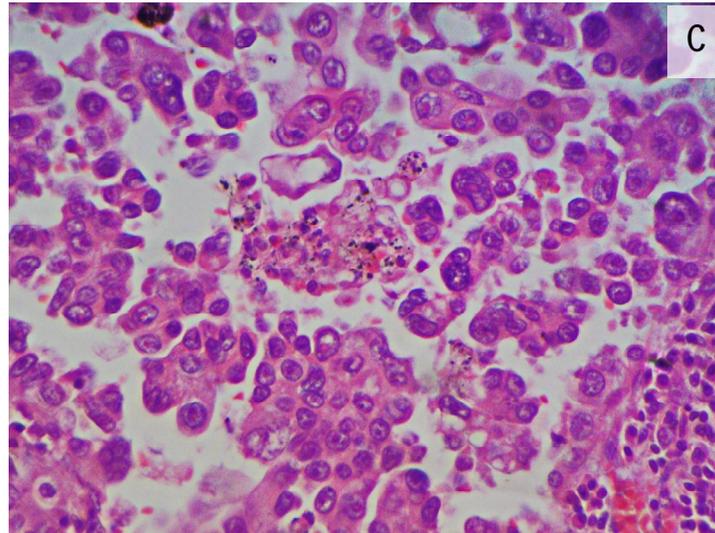
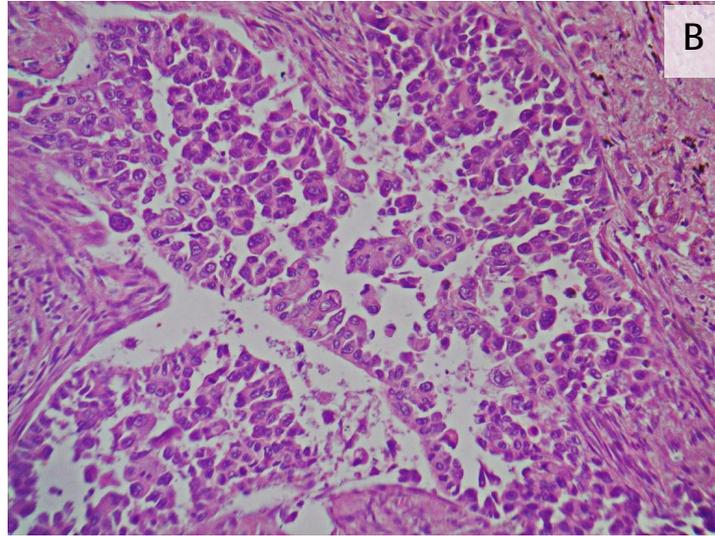
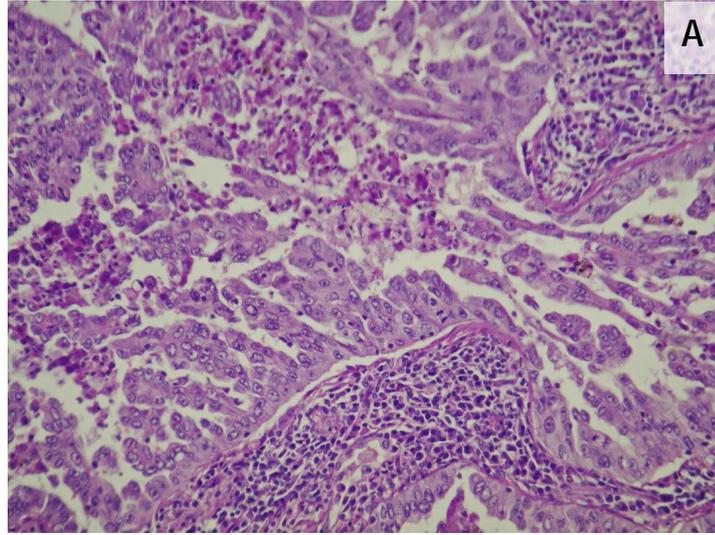
صورة 3. سرطانة غدية ذات سيطرة حرشفية: يلاحظ تسمك وتليف جدر الأستناخ مع تواجد قليل من خلايا لمفاوية في النسيج الخلالي



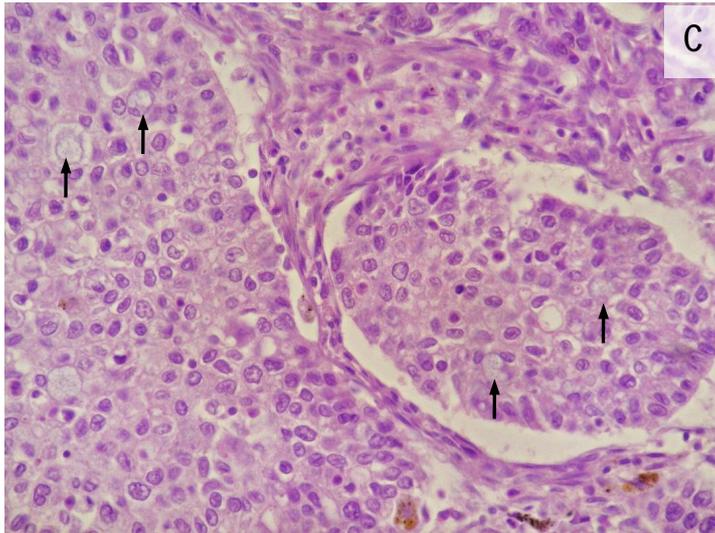
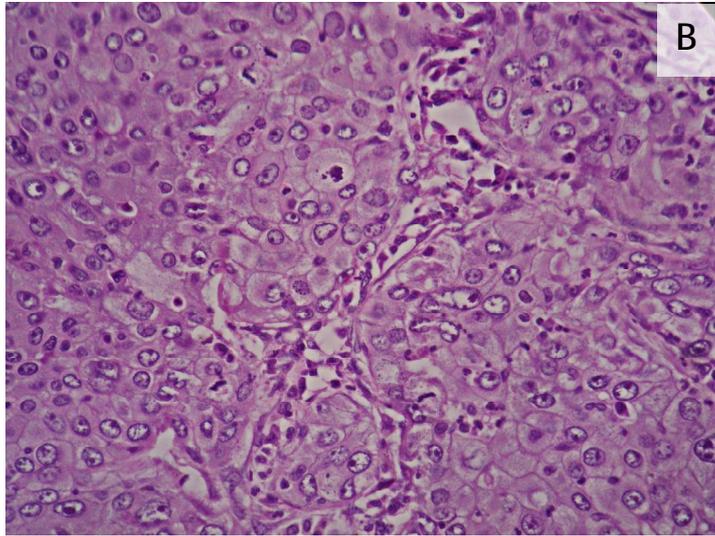
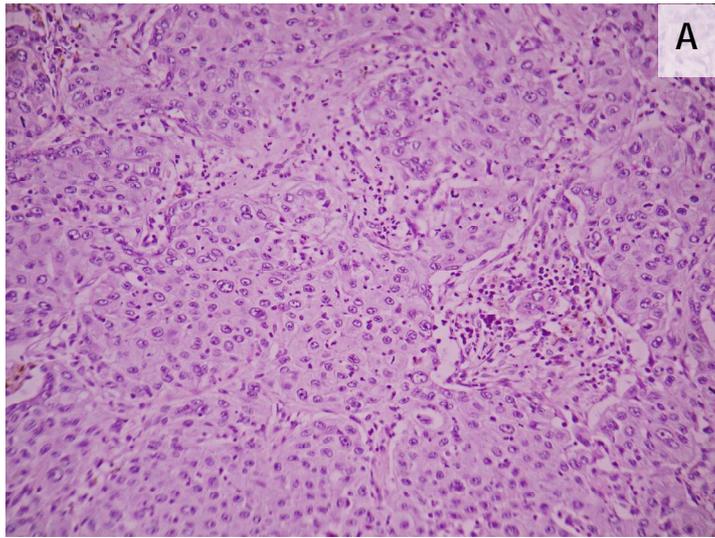
صورة 4. سرطانة غدية ذات سيطرة عنيبية: تشكيلات غدية، دائرية أو بيضوية، متفرقة *A* أو متلاصقة *B*، أو بشكل صفائح غريالية *C*.



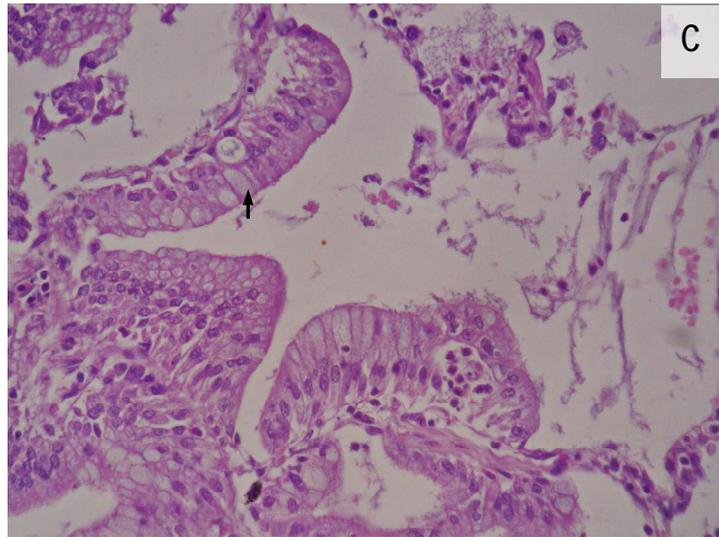
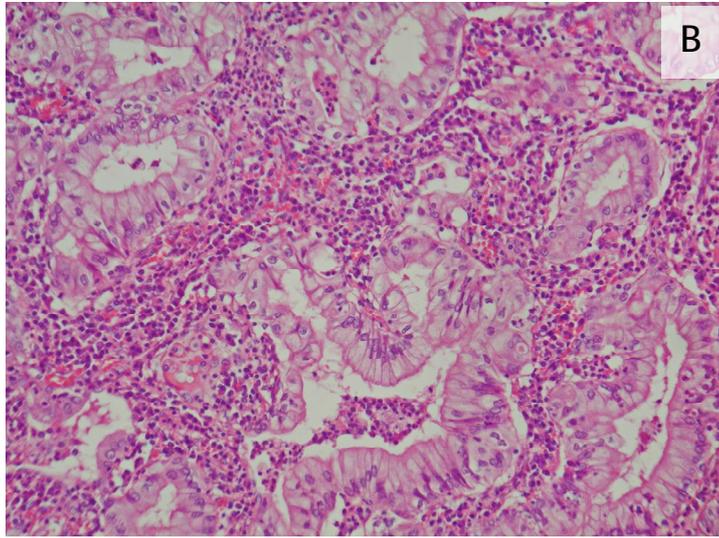
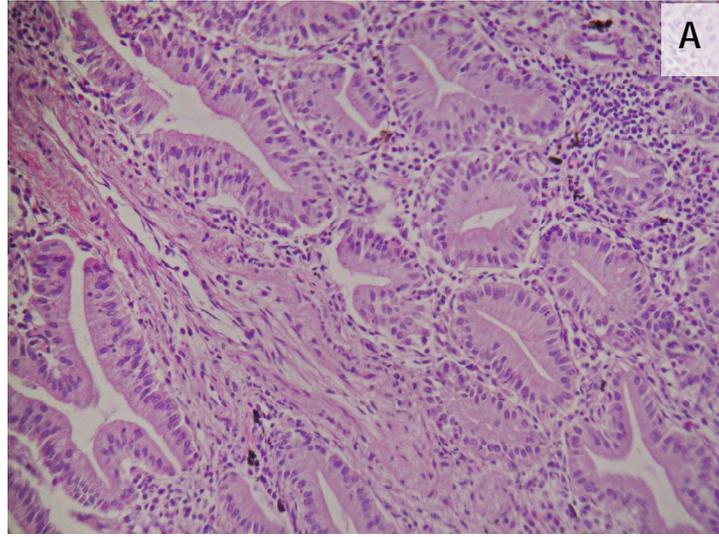
صورة 5. سرطانة غدوية ذات سيطرة حللمية: تشكيلات حللمية ذات محاور وعائية ضامة متفرعة ثانوياً وثالثياً، تسترّها خلايا غدوية أسطوانية.



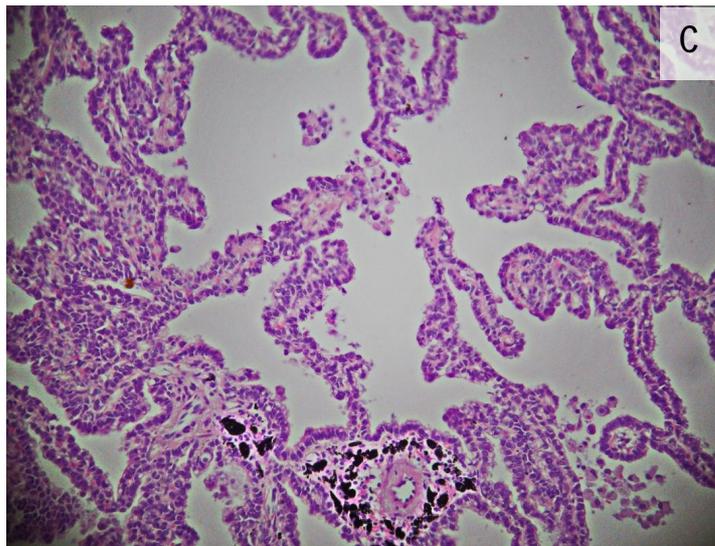
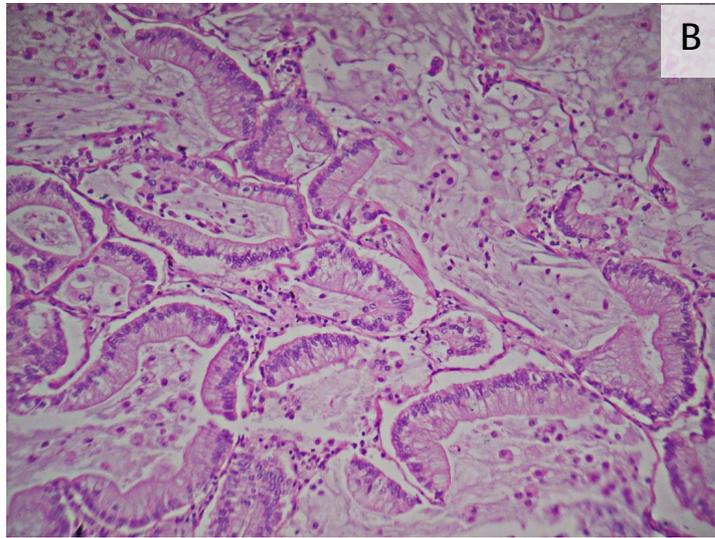
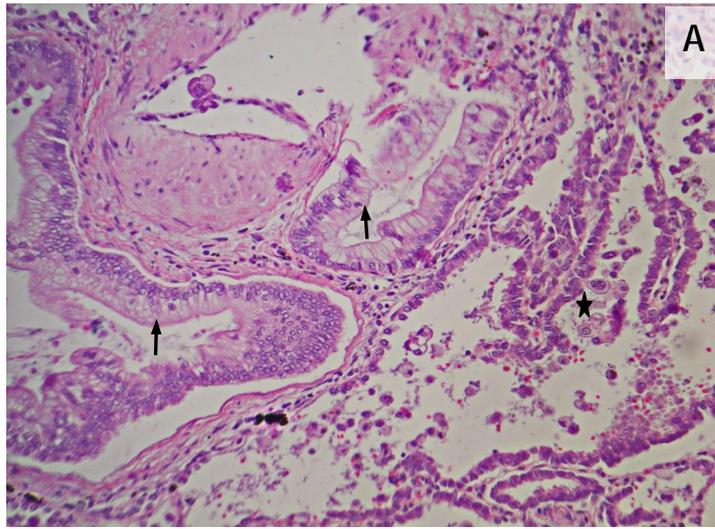
صورة 6. سرطانة غدية ذات سيطرة دقيقة الحليمات: لَمَّات خلوية (Tufts) بشكل حليمات صغيرة تفتقر إلى المحور الوعائي الضام، تشاهد متصلة بجدر الاسناخ A أو حرة ضمن المسافة السنخية B. الخلايا الورمية تبدي درجات عالية من الشذوذ C.



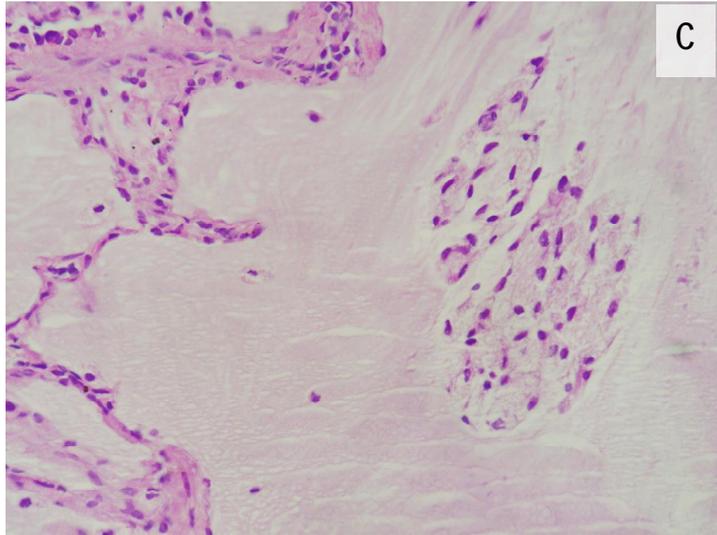
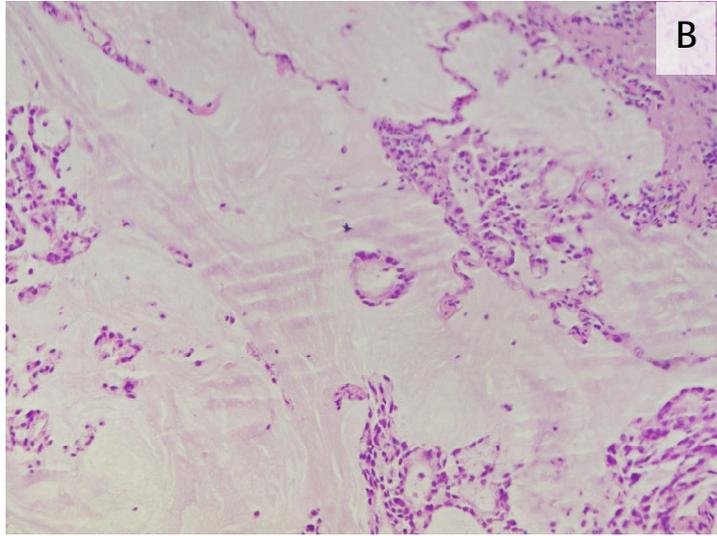
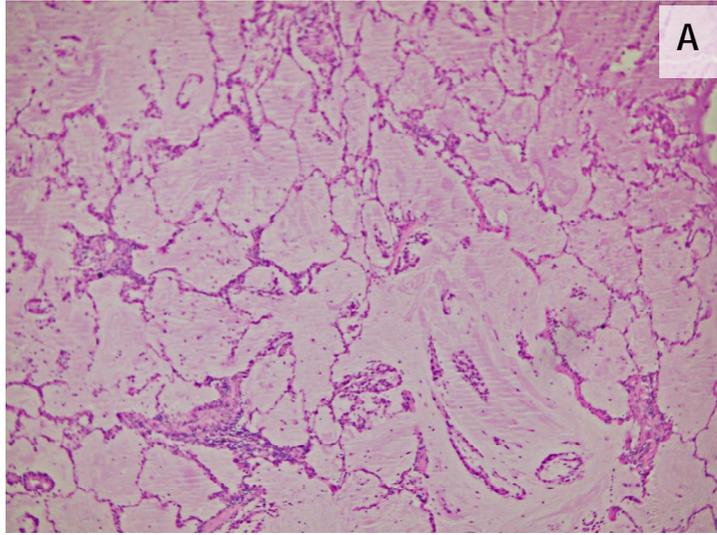
صورة 7. سرطانة غدية ذات سيطرة صلدة: صفائح خلوية لا تحوي لمعات *A*، خلاياها مضلعة تبدي درجات عالية من الشذوذ *B*، بعضها يحوي مخاط داخل خلوي *C* (السهم).



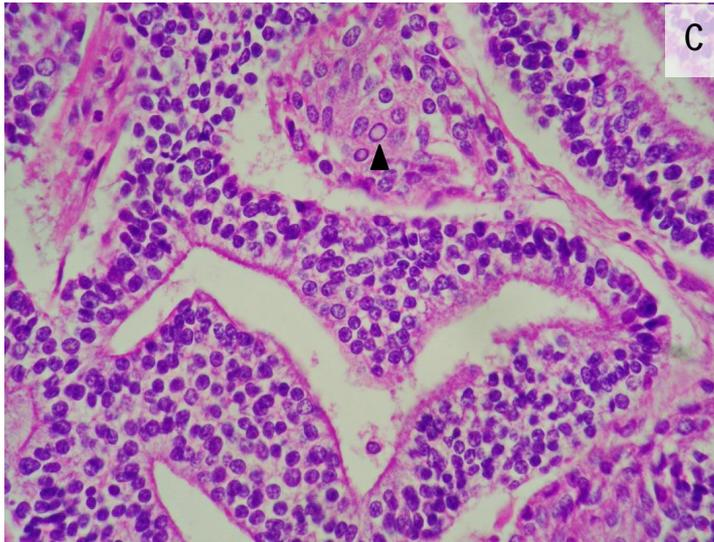
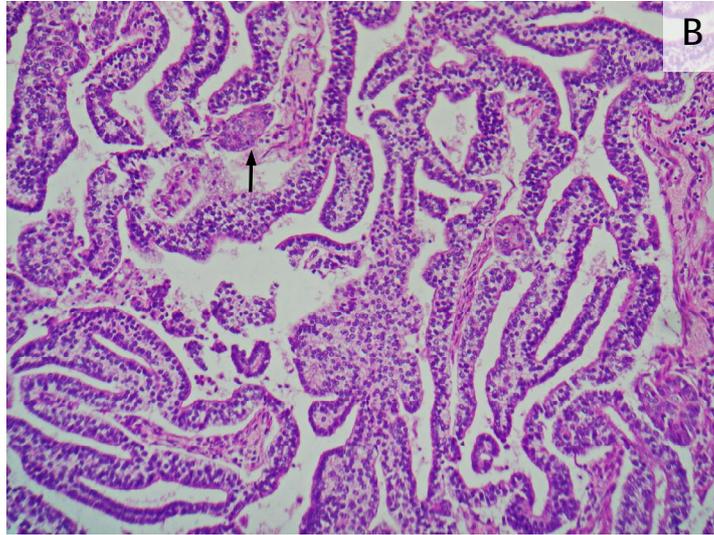
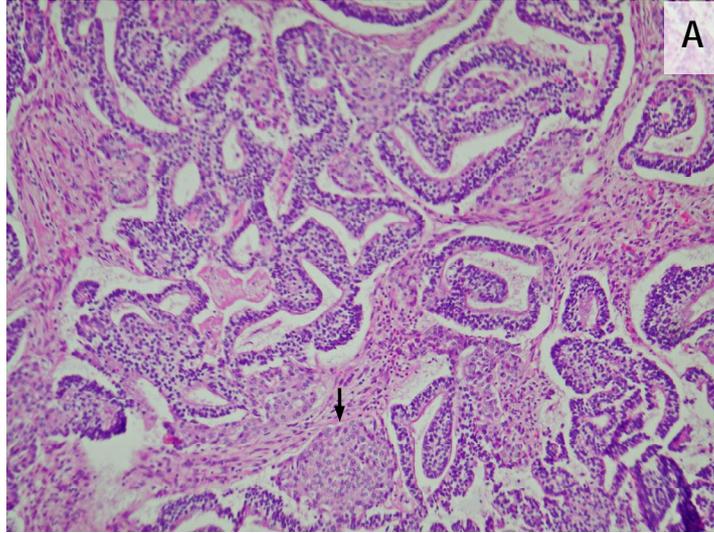
صورة 8. سرطانة مخاطية غازية: تكاثر خلايا ورمية أسطوانية طويلة، ذات نوى قاعدية خفيفة الشذوذ *A*، والهيمولي غزيرة مليئة بالمخاط *B*، ويمكن للخلية أن تأخذ شكل كأس *C* (السهم).



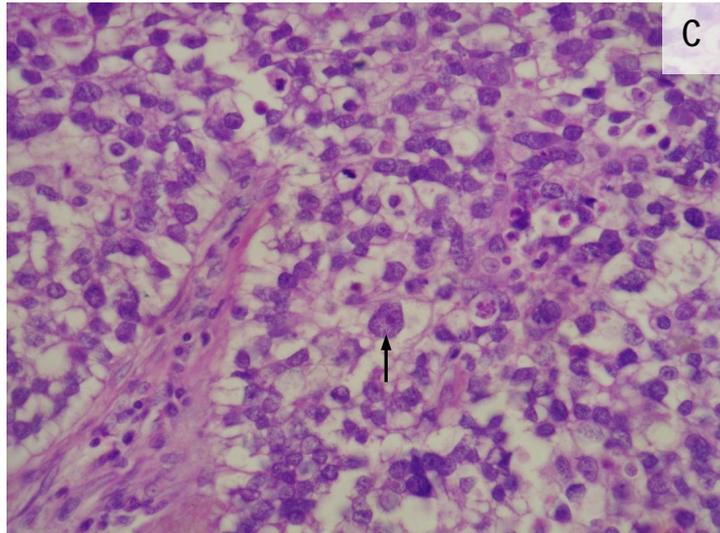
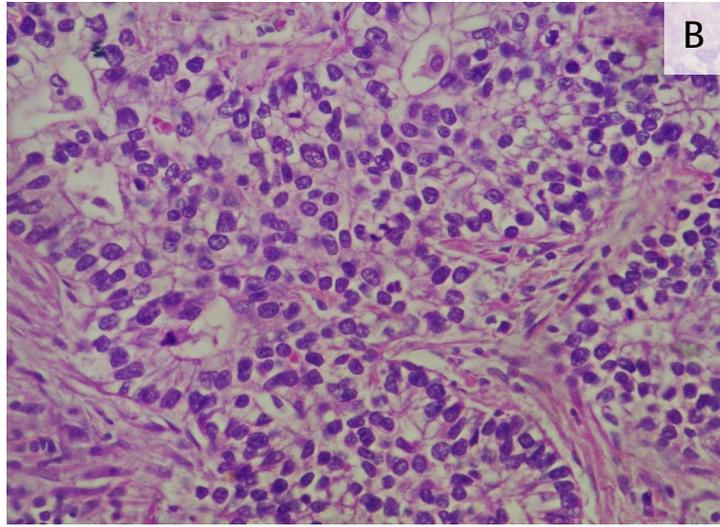
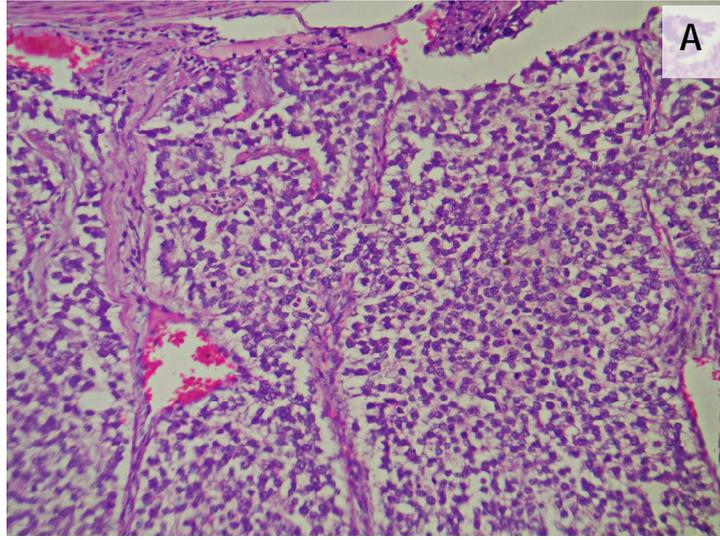
صورة 9. سرطانة مركبة مخاطية وغير مخاطية غازية: تشاهد مركبة مخاطية غازية (السهم وB)، ومركبة حرشفية لتكاثر خلايا سنخية نمط II (النجمة وC)، وكل منهما تشكل < 10% من حجم الورم.



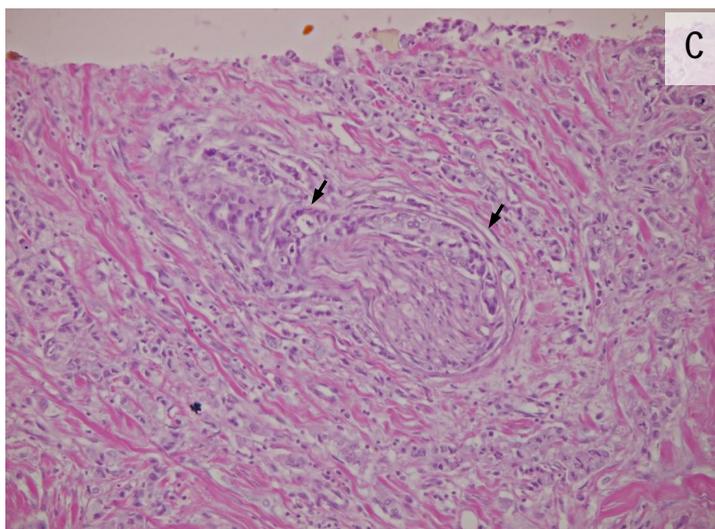
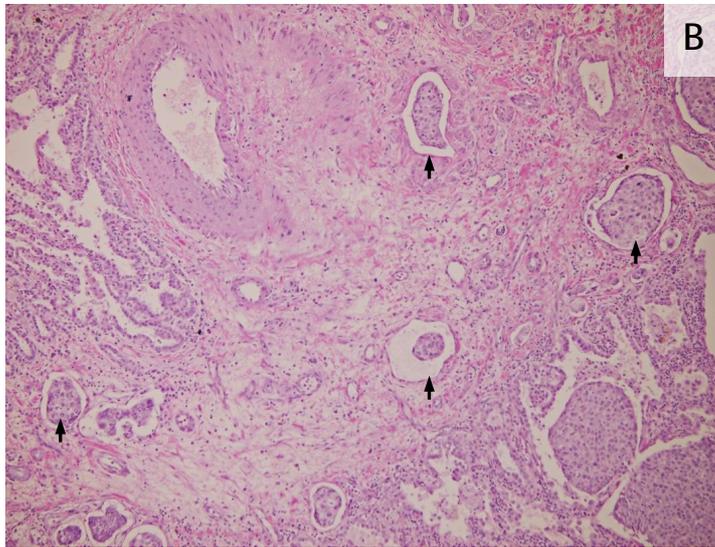
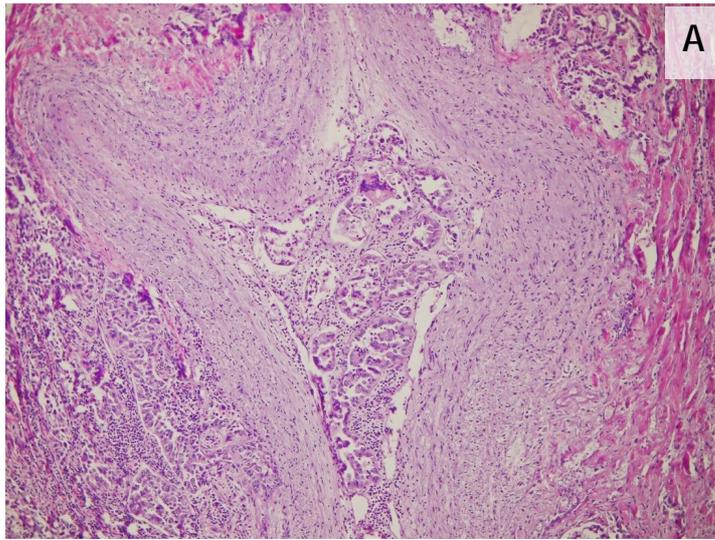
صورة 10. سرطانة غدية غزائية: بحيرات مخاط غزيرة تمدد المسافات السنخية وتخرّب جدر الأسناخ. الخلايا الورمية قليلة، تسبح في بحيرات المخاط، وبعضها يشكل حلقات *B*، هيولاها تحوي إفراز مخاطي *C*.



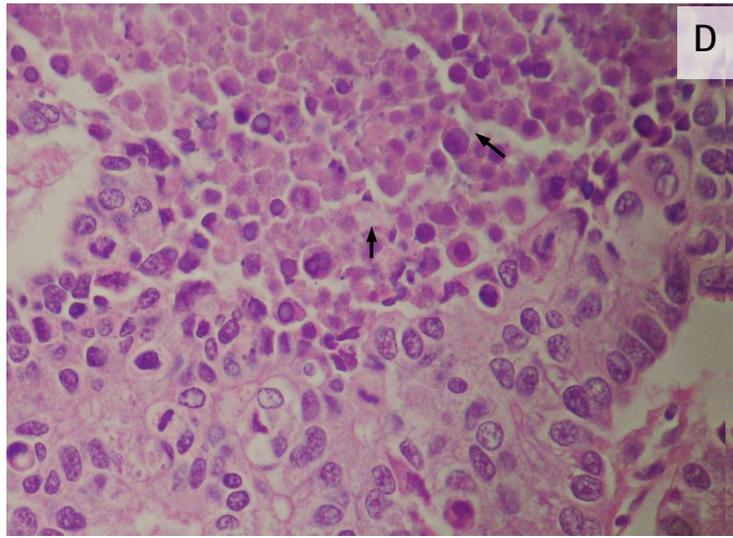
صورة 11. سرطانة غدية جنينية منخفضة الدرجة: تشكيلات نسيجية مركبة، متفرعة، تشاهد في قاعدتها تشكيلات توتية (Morules) (السهم). التشكيلات النسيجية مؤلفة من خلايا أسطوانية غير مهدبة مطبقة بشكل كاذب، نواها دائرية إلى بيضوية متمائلة، ذات كروماتين مكتشف، هيولها رائقة، تحوي فجوات تحت أو فوق نووية. التشكيلات التوتية مؤلفة من خلايا تشبه الخلايا الشائكة، ذات هيولى وافرة أبيضية حبيبية ناعمة، والنوى أكبر من السابقة ذات كروماتين ناعم ويمكن أن تبدو نيرة نتيجة تراكم البيوتين (رأس السهم).



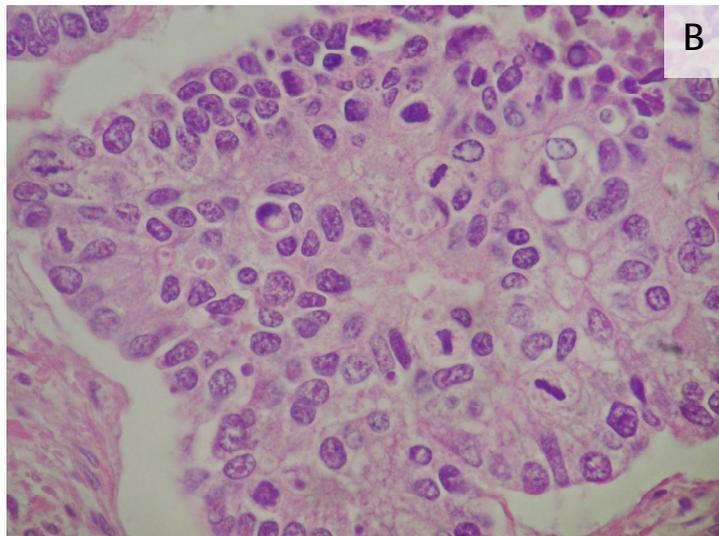
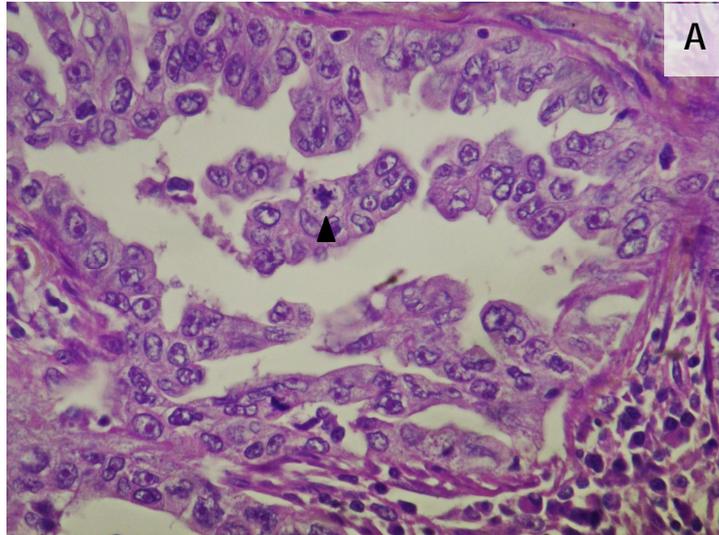
صورة 12. سرطانة غدية جنينية عالية الدرجة: تشاهد صفائح خلوية وتشكلات غدية مؤلفة من خلايا أسطوانية هيولها نيرة تحوي فجوات تحت وفوق نووية، نواها تبدي درجات من الشذوذ مع تفاوت في الشكل والحجم (السهم). لا تشاهد تشكلات توتية في هذا النمط.



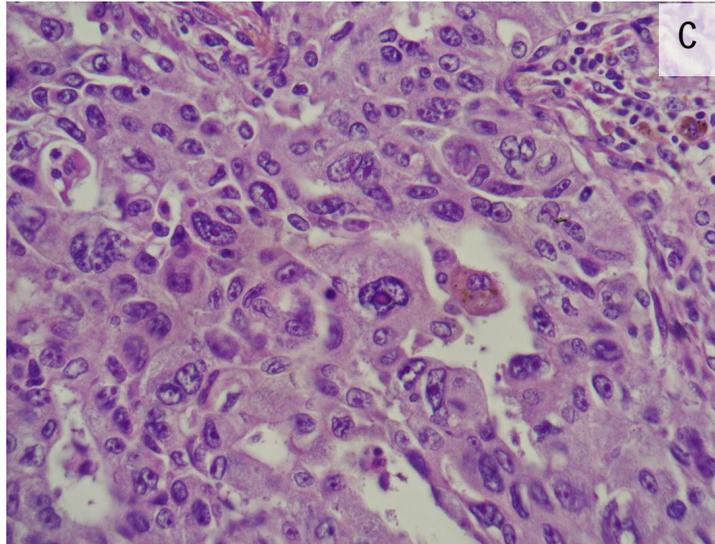
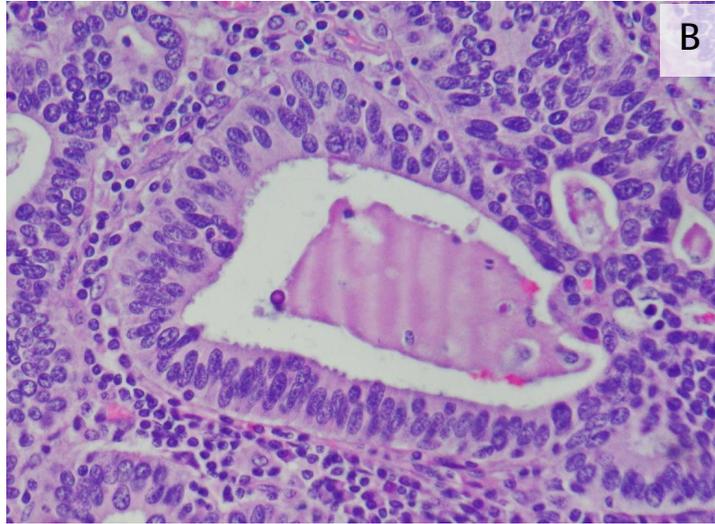
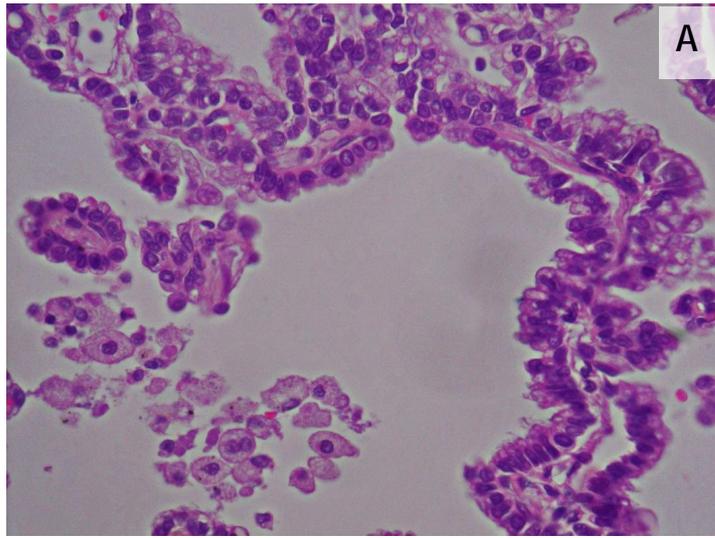
صورة 13. عوامل إنذارية نسيجية: *A* صمة وعائية. *B* صمات لمفاوية. *C* غزو غمد العصب. *D* نخر ورمي.



صورة 13. (متابعة).

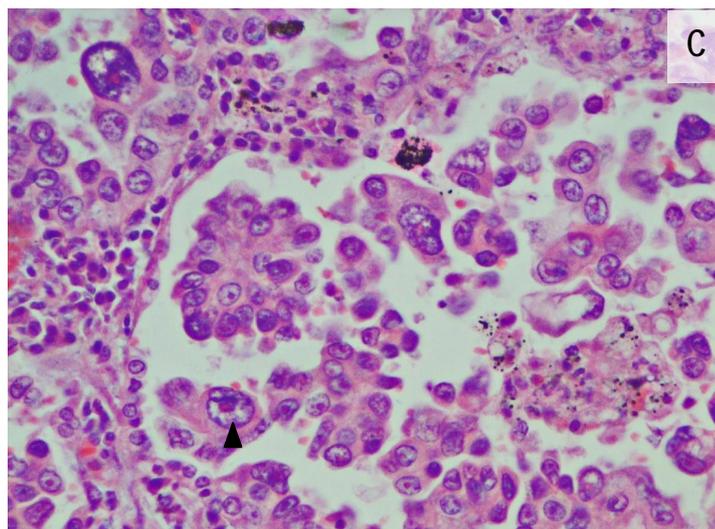
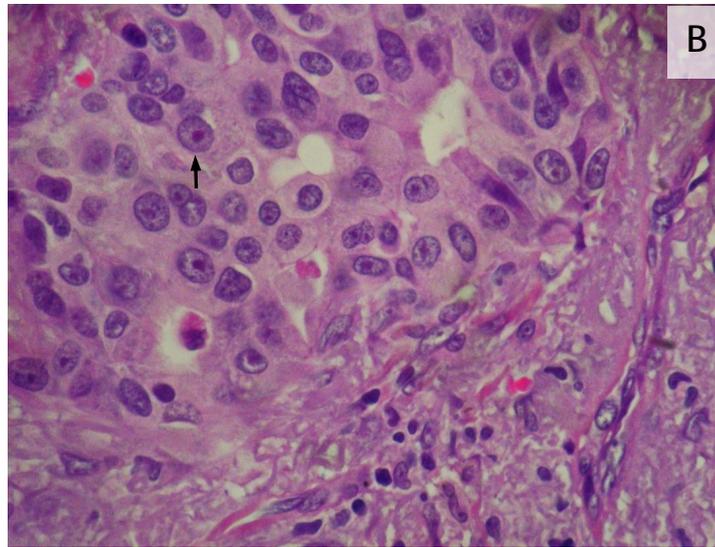
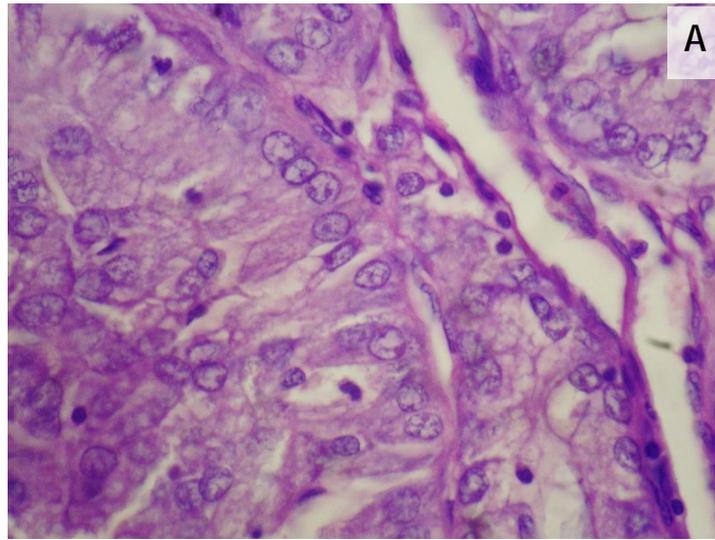


صورة 14. الصفات النووية: A انقسام شاذ (رأس السهم). B درجة انقسامية عالية.



صورة 15. الصفات النووية: حجم النواة.

A حجم نواة صغير: قطر النواة $3 \geq$ خلايا لمفاوية صغيرة. B حجم نواة متوسط: قطر النواة $3 <$ و $5 \geq$ خلايا لمفاوية صغيرة. C حجم نواة كبير: قطر النواة $5 <$ خلايا لمفاوية صغيرة.



صورة 16. الصفات النووية: وضوح النوية.

A نوية غير مرئية: لا ترى بتكبير متوسط 100. B نوية مرئية: ترى بتكبير متوسط 100 وهي \geq حجم خلية لمفاوية صغيرة. نوية كبيرة: $<$ حجم خلية لمفاوية صغيرة.

المناقشة Discussion

نسب أنماط سرطانة الرئة الغدية حسب التصنيف الجديد

في هذه الدراسة شكلت سرطانة الرئة الغدية 30% تقريباً من حالات سرطانات الرئة المستأصلة جراحياً في مشفى الأسد الجامعي في دمشق؛ وقد لوحظت زيادة نسبية لهذا النمط في الأعوام الثلاثة الأخيرة من الدراسة، وهذا يتوافق مع الميل العالمي لزيادة وقوع حالات سرطانة الرئة الغدية، التي باتت تشكل النمط الأشيع بين سرطانات الرئة. وكان غالبية مرضى الدراسة من الذكور، ومن المدخنين، وغالبيتهم تراوحت أعمارهم بين 40-70 عاماً؛ وهذا يتفق مع تقارير منظمة الصحة العالمية. بناء على التصنيف الجديد، كانت نسب الأنماط المختلفة لسرطانة الرئة الغدية في هذه الدراسة مشابهة لنتائج عدة دراسات عالمية، وتحديدًا الدراسات التي كان مرضاها من العرق الأبيض؛ في حين كانت أبرز الاختلافات مع الدراسات الآسيوية، كما يظهر جدول 39، حيث تلحظ الاختلافات التالية:

الاختلاف الأول: نسب أنماط السرطانة الغدية في الموضع والغازية مجهرياً والغازية ذات السيطرة الحرفية كانت أعلى في الدراسات الآسيوية، وقد يكون للعامل العرقي دور في هذا الاختلاف (كما هو الحال بالنسبة لاختلاف تواتر مشاهدة طفرات EGFR و KRAS بين الآسيويين والقوقازيين [49])، وسبب آخر محتمل هو انتشار استخدام التصوير المقطعي المحوسب في البلدان الآسيوية والذي يساعد على الكشف المبكر عن الآفات الصغيرة وذات العتامة الزجاجية المغشاة التي لا تكشفها الصورة الشعاعية البسيطة.

الاختلاف الثاني: هو في النمط الأكثر شيوعاً؛ حيث لوحظ أن نمط السيطرة الحليمية هو الأشيع في الدراسات الآسيوية مقارنة بنمط السيطرة العنبيية عند العرق الأبيض (وفي هذه الدراسة أيضاً) مع وجود بعض الاستثناءات. قد يكون للعامل العرقي أثر (غير مثبت بعد) في هذا الاختلاف، وسبب آخر منطقي هو الفروق بين البلدان ومراكز الأبحاث المختلفة في المعايير المستخدمة لتفسير الأنماط النسيجية وفي آلية انتخاب النمط المسيطر؛ حيث عادة ما تتوافق الأنماط الحليمية والعنبيية معاً في حالات سرطانة الرئة الغدية. ولكن طالما أن الدراسات المختلفة لم تجد فروقاً هامة في الإنذار بين نمطي السيطرة العنبيية والحليمية فإن الاختلاف في تشخيص هذين النمطين قليل الأثر على خطة متابعة المرضى بعد الاستئصال الجراحي.

الاختلاف الثالث: هناك اختلاف واسع بين الدراسات في نسب نمط السيطرة دقيقة الحليمات، وهذه الفروق هامة نظراً للإنذار السيئ المعروف لهذا النمط وهو ما قد يتظاهر باختلاف في معدلات بقيا المرضى بعد الاستئصال الجراحي.

الاختلاف الرابع: أيضاً وجد اختلاف واسع بين الدراسات في نسب نمط السيطرة الصلدة، ويمكن أن يكون سبب ذلك هو عدم التقيد الصارم بمعايير تشخيص هذا النمط؛ حيث لا بد من تفرقه عن أنماط نسيجية أخرى مشابهة كالسرطانة شائكة الخلايا قليلة التمايز، السرطانة كبيرة الخلايا غير المتمايزة، والسرطانة متعددة الأشكال.

جدول 39. نسب أنماط سرطانة الرئة الغدية (حسب التصنيف الجديد) في بعض الدراسات العالمية

References (year, country)	Ethnicity	No. of patients	Stage	AIS + MIA	LPA	APA	PPA	MPA	SPA	IMA	CA + FA
Russell [1] (2011, Australia)	Caucasian	210	IA-III	8 (3.8)	10 (4.8)	84 (40.0)	26 (12.4)	14 (6.7)	49 (23.3)	10 (4.8)	9 (4.3)
Warth [3] (2012, Germany)	Caucasian	487	IA-IV	0	41 (8.4)	207 (42.5)	23 (4.7)	33 (6.8)	183 (37.6)	0	0
Mansuet-Lupo[5] (2014, France)	Caucasian	407	IA-IV	1 (0.3)	11 (2.7)	191 (46.9)	73 (17.9)	4 (1.0)	109 (26.8)	16 (3.9)	2 (0.5)
von der Thüsen [2] (2013, London)	White	223	IA-IV	0	54 (24.2)	107 (48.0)	13 (5.8)	9 (4.0)	40 (17.9)	0	0
Gu[9] (2013, China)	Asian	292	IA-IV	15 (5.1)	31 (10.6)	112 (38.4)	36 (12.3)	30 (10.3)	52 (17.8)	10 (3.4)	6 (2.1)
Yoshizawa [11] (2013, Japan)	Asian	440	IA-III	53 (12.0)	36 (8.1)	61 (13.8)	179 (40.7)	19 (4.3)	78 (17.7)	10 (2.2)	4 (0.9)
Tsuta[12] (2013, Japan)	Asian	904	IA-IV	102 (11.3)	136 (15.1)	98 (10.8)	338 (37.4)	61 (6.7)	124 (13.7)	45 (5.0)	0
Usui [4] (2013, Japan)	Asian	255	IA-IV	0	114 (44.7)	43 (16.8)	44 (17.3)	2 (0.01)	52 (20.4)	0	0
Mlika [16] (2013, Tunisia)	African	70	I-III	0	4 (5.7)	26 (37.1)	15 (21.4)	0	25 (35.7)	0	0
This study (2015, Syria)	White[21]	96	IA-IV	0	3 (3.1)	41 (42.7)	17 (17.7)	11(11.5)	15 (15.6)	4 (4.2)	5 (5.2)

العلاقة بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية

اتفق العديد من الباحثين على وجود ارتباط هام بين الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية: ففي دراسة لـ **von der Thüsen** وزملائه [2] شملت 223 حالة سرطانة رئة غدية استئصالية (مرحلة I إلى IV)، تبين أن نمط السيطرة الحرشفية ترافق مع أقل نسب لتواجد (الصمات الوعائية، النخر الورمي، والمعدل الانقسامي العالي $\geq 5/10$ HPF، والحجم الكبير للنوى)؛ في حين كانت أعلى نسب لتواجد هذه الصفات هي في نمط السيطرة الصلدة ($P > 0.001$).

وقد توصل **Xu** وزملاؤه [75] إلى نتائج مشابهة في دراستهم، والتي شملت 125 حالة سرطانة رئة غدية؛ حيث وضعوا أن المميزات النسيجية العدوانية التالية (الصمات اللمفاوية الوعائية، النخر الورمي، النويات الواضحة، والمعدل الانقسامي العالي) كانت شائعة في نمط السيطرة الصلدة مقارنة مع نمط السيطرة الحرشفية.

كما وضحت عدة دراسات الطبيعة العدوانية لنمط السيطرة دقيقة الحليمات؛ حيث بيّن **Wang** وزملاؤه [76] وجود ارتباط وثيق لنمطي السيطرة الصلدة والسيطرة دقيقة الحليمات مع اللانموجية النووية الشديدة ($P=0.03$) والمعدل الانقسامي العالي ($\geq 6/10$ HPF)؛ وفي دراسة لـ **Duhig** وزملائها [67] شملت 145 حالة سرطانة رئة غدية (مرحلة I) تبين أن النخر الورمي والشذوذ النووي والمعدل الانقسامي العالي في نمط السيطرة الحرشفية كانت أقل منها في نمطي السيطرة الصلدة والسيطرة دقيقة الحليمات بفارق هام إحصائياً ($P > 0.001$).

كما أجريت عدة دراسات لتقييم الخصائص السريرية النسيجية لسرطانة الرئة الغدية ذات السيطرة الحرشفية، يذكر منها: دراسة **Takahashi** وزملائه [77]، التي شملت 135 حالة سرطانة رئة غدية (قطر الورم 3-5 سم مع غياب نقائل العقد اللمفاوية)، 30.4% منها كانت من نمط السيطرة الحرشفية؛ حيث أوضحوا وجود علاقة هامة بين نمط السيطرة الحرشفية وغياب غزو الجنب ($P=0.003$) وكذلك غياب الصمات الوعائية ($P > 0.001$)؛ واستنتجوا أن نمط السيطرة الحرشفية هو عامل مستقل محسن للإنذار.

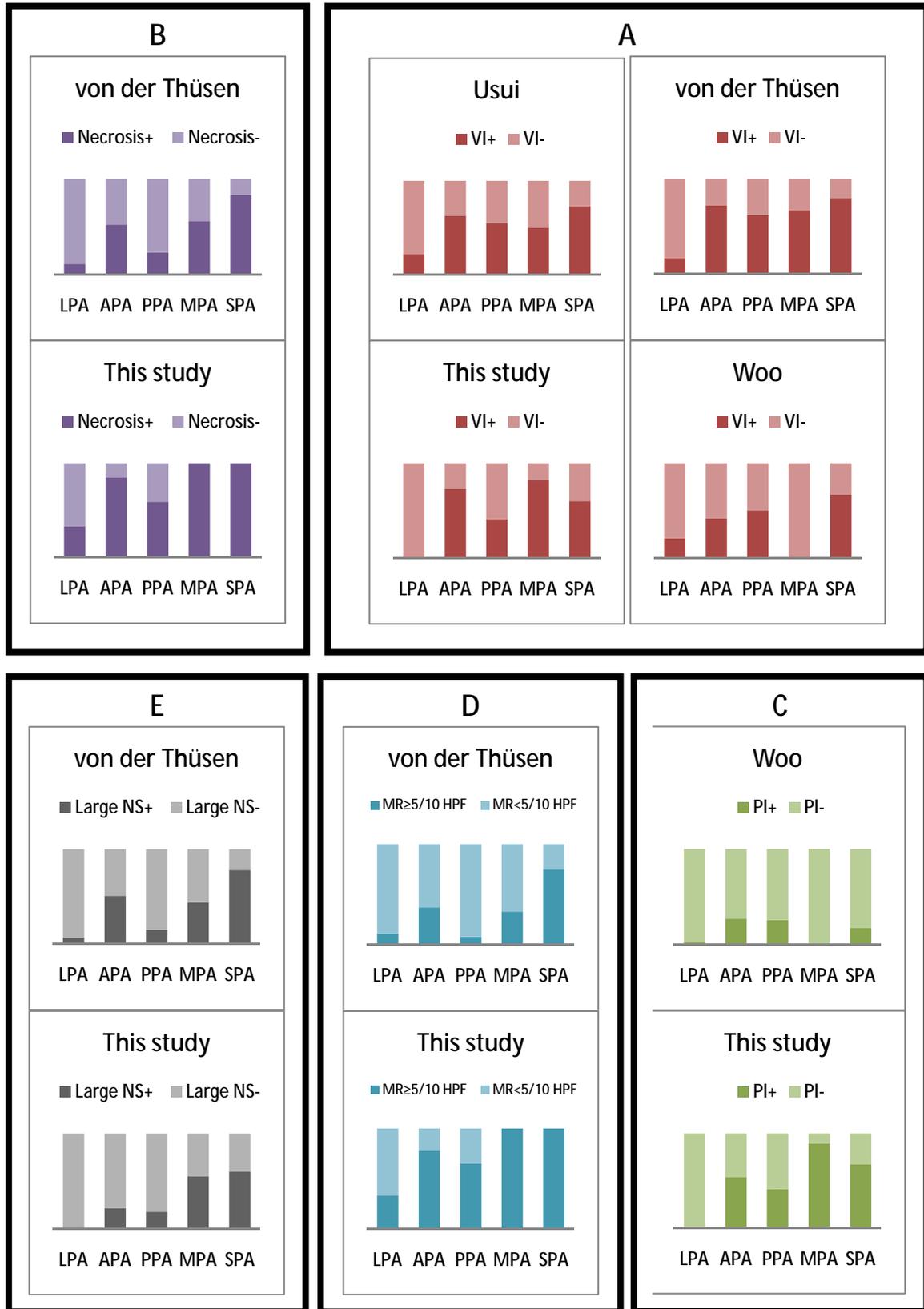
ودراسة أخرى أجراها **Woo** وزملاؤه [8] شملت 131 حالة سرطانة رئة غدية (مرحلة I)، 31% منها كانت من نمط السيطرة الحرشفية، توصلت إلى نفس النتيجة السابقة، وهي أن غزو الجنب والصمات الوعائية كانت أقل في نمط السيطرة الحرشفية مقارنة بباقي الأنماط ($P=0.02$).

في هذه الدراسة كانت النتائج منسجمة مع نتائج الدراسات السابقة؛ حيث أبدت أنماط السيطرة الصلدة والسيطرة دقيقة الحليمات نسب عالية لتواجد العوامل الإنذارية النسيجية (النخر الورمي، الصمات اللمفاوية الوعائية، وغزو الجنب)، والدرجات الأشد من الصفات النووية (حجم النواة، وضوح النوية، واللانموجية النووية)، وكانت المعدلات الانقسامية فيها عالية ($\geq 5/10$ HPF) دوماً؛ على عكس نمط السيطرة الحرشفية (رغم قلة عدد الحالات) التي أبدت أقل نسب للصفات السابقة ($P > 0.05$).

جدول 40 ومخطط 22 يلخصان نتائج بعض الدراسات العالمية حول تواتر مشاهدة بعض العوامل الإنذارية النسيجية بحسب الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية.

جدول 40 . العلاقة بين أنماط سرطانة الرئة الغدية والعوامل الإنذارية النسيجية في بعض الدراسات العالمية

Characteristic	References (year, country)	Stage	No. of patients		LPA	APA	PPA	MPA	SPA	P value
Vascular Invasion (VI)	von der Thüsen[2] (2013, London)	I-IV	223	Total	54	107	13	9	40	<0.001
				VI + (%)	9 (17)	77 (72)	8 (62)	6 (67)	32 (80)	
	Usui [4] (2013, Japan)	I-IV	255	Total	114	43	44	2	52	<0.001
				VI + (%)	25 (22)	27 (63)	24 (55)	1 (50)	38 (73)	
	Woo [8] (2012, Japan)	I	131	Total	43	59	16	1	12	0.02
				VI + (%)	9 (21)	25 (42)	8 (50)	0	8 (67)	
	This study (2015, Syria)	I-IV	87	Total	3	41	17	11	15	0.016
				VI + (%)	0	30 (73)	7 (41)	9 (82)	9 (60)	
necrosis	von der Thüsen[2] (2013, London)	I-IV	223	Total	54	107	13	9	40	<0.001
				Necrosis + (%)	6 (11)	56 (52)	3 (23)	5 (56)	33 (83)	
	This study (2015, Syria)	I-IV	87	Total	3	41	17	11	15	0.028
				Necrosis + (%)	1 (33)	35 (85)	10 (59)	11 (100)	15 (100)	
Pleural invasion (PI)	Woo [8] (2012, Japan)	I	131	Total	43	59	16	1	12	0.02
				PI + (%)	1 (2)	16 (27)	4 (25)	0	2 (17)	
	This study (2015, Syria)	I-IV	81	Total	3	37	17	9	15	0.04
				PI + (%)	0	20 (54)	7 (41)	8 (89)	10 (67)	
Mitotic Rate (MR) ≥5/10 HPF	von der Thüsen[2] (2013, London)	I-IV	223	Total	54	107	13	9	40	<0.001
				MR≥5/10HPF(%)	6 (11)	40 (37)	1 (8)	3 (33)	30 (75)	
	This study (2015, Syria)	I-IV	87	Total	3	41	17	11	15	0.01
				MR≥5/10HPF(%)	1 (33)	32 (78)	11 (65)	11 (100)	15 (100)	
Nuclear Size (NS)	von der Thüsen[2] (2013, London)	I-IV	223	Total	54	107	13	9	40	<0.001
				Large NS (%)	4 (7)	54 (51)	2 (15)	4 (44)	31 (78)	
	This study (2015, Syria)	I-IV	87	Total	3	41	17	11	15	0.011
				Large NS (%)	0	9 (22)	3 (18)	6 (55)	9 (60)	



مخطط 22 . مقارنة نسب مشاهدة العوامل الإنذارية النسيجية في أنماط سرطانة الرئة الغدية بين هذه الدراسة وبعض الدراسات العالمية. *A*: مقارنة نسب مشاهدة الصمات الوعائية (VI). *B*: مقارنة نسب مشاهدة النخر. *C*: مقارنة نسب مشاهدة غزو الجنب (PI). *D*: مقارنة نسب مشاهدة المعدل الانقسامى العالى (MR \geq 5/10 HPF). *E*: مقارنة نسب مشاهدة نوى كبيرة الحجم (Large NS).

العوامل الإنذارية لحدوث نقائل العقد اللمفاوية

تمثل نقائل العقد اللمفاوية أحد العناصر الثلاث المحددة لمرحلة الأورام، والتي تعتبر إلى الآن أهم عام إنذاري مؤثر في المقارنة العلاجية، وقد بحثت عدة دراسات تأثير النمط النسيجي المسيطر في سرطانية الرئة الغدية على حدوث نقائل إلى العقد اللمفاوية، ووجد معظمها أن السرطانات ذات السيطرة دقيقة الحليمات وذات السيطرة الصلدة تزيد احتمال حدوث نقائل إلى العقد اللمفاوية، في حين أن السرطانات ذات السيطرة الحرشفية تنقص هذا الاحتمال.

وجد Russell وزملاؤه [1] في دراسة شملت 191 حالة سرطانية رئة غدية (مرحلة I إلى III) أن الأنماط AIS، MIA، وLPA لم تتوافق مع نقائل العقد اللمفاوية في حين توافقت MPA مع أعلى نسبة نقائل إلى العقد اللمفاوية مقارنة بـ APA، PPA، وSPA.

دراسة أخرى قام بها Hu وزملاؤه [10] شملت 188 حالة سرطانية رئة غدية (حجم الورم ≥ 3 سم) أظهرت وجود دلالة هامة للنمط النسيجي المسيطر كعامل إنذاري لحدوث نقائل العقد اللمفاوية؛ حيث كانت نسب نقائل العقد اللمفاوية عالية في الأنماط MPA وSPA في حين كانت منخفضة في APA، PPA، وLPA.

كما أظهر Warth وزملاؤه [3]، في دراسة شملت 487 حالة سرطانية رئة غدية مستأصلة (مرحلة I إلى IV)، وجود ارتباط وثيق بين النمط المسيطر وخطر حدوث نقائل العقد اللمفاوية ($P > 0.001$)؛ حيث كانت أعلى النسب لنقائل العقد اللمفاوية في النمط MPA، وأقلها في LPA، وبينهما كانت أنماط APA، PPA، وSPA.

وقد بين von der Thüsen وزملاؤه [2]، في دراسة شملت 223 حالة سرطانية رئة غدية (مرحلة I إلى IV)، الأهمية الإنذارية للنمط المسيطر على حال العقد اللمفاوية، حيث كانت أعلى نسبة لنقائل العقد اللمفاوية في MPA، وأقلها في LPA.

وفي دراسة تونسية لمليك وزملائها [16]، شملت 70 حالة سرطانية رئة غدية مستأصلة جراحياً (مع أو بدون تلقي معالجة داعمة سابقة للاستئصال)، تبين وجود فروق هامة بين الأنماط النسيجية لسرطانية الرئة الغدية من حيث خطر حدوث نقائل العقد اللمفاوية؛ حيث يزداد احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية في الأنماط SPA وAPA إذا ما قورنت بأنماط LPA وPPA (علماً أنه لم تشاهد حالات MPA في هذه الدراسة).

كما تناول عدد من الباحثين أثر وجود مركبة دقيقة الحليمات [20, 22, 23] أو مركبة صلدة [24] (وإن لم تكن مسيطرة) في إحداث نقائل العقد اللمفاوية (على اعتبار أن هذين النمطين سيئي الإنذار عموماً [47])؛ وأُثِّق على أنها تشكل عامل إنذاري خطر يزيد احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية، مقارنة بالأورام التي لا تشاهد فيها أي من هاتين المركبتين.

في هذه الدراسة، شوهدت أعلى نسبة لنقائل العقد اللمفاوية في نمط MPA (72.7%)؛ وأقل نسبة كانت في LPA (33.3%)؛ وبينهما توزعت نسب نقائل العقد اللمفاوية في الأنماط APA، PPA، و SPA كالتالي (60%، 53%، و 57% على الترتيب).

إلا أن هذه الفروق ليست ذات دلالة إحصائية هامة ($P = 0.679$)؛ أي أن النمط المسيطر في هذه الدراسة لم يكن له أثر هام كعامل خطر لحدوث نقائل العقد اللمفاوية؛ بخلاف ما توصلت إليه الدراسات السابقة.

لكن عند تصنيف الأورام إلى درجات الخطورة (منخفضة، متوسطة، وعالية الدرجة)، وذلك بناء على النمطين المسيطرين في الورم (المعتمد في تصنيف WHO 2015)، ظهرت قيمة إنذارية هامة للأورام ذات درجة الخطورة العالية في زيادة احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية.

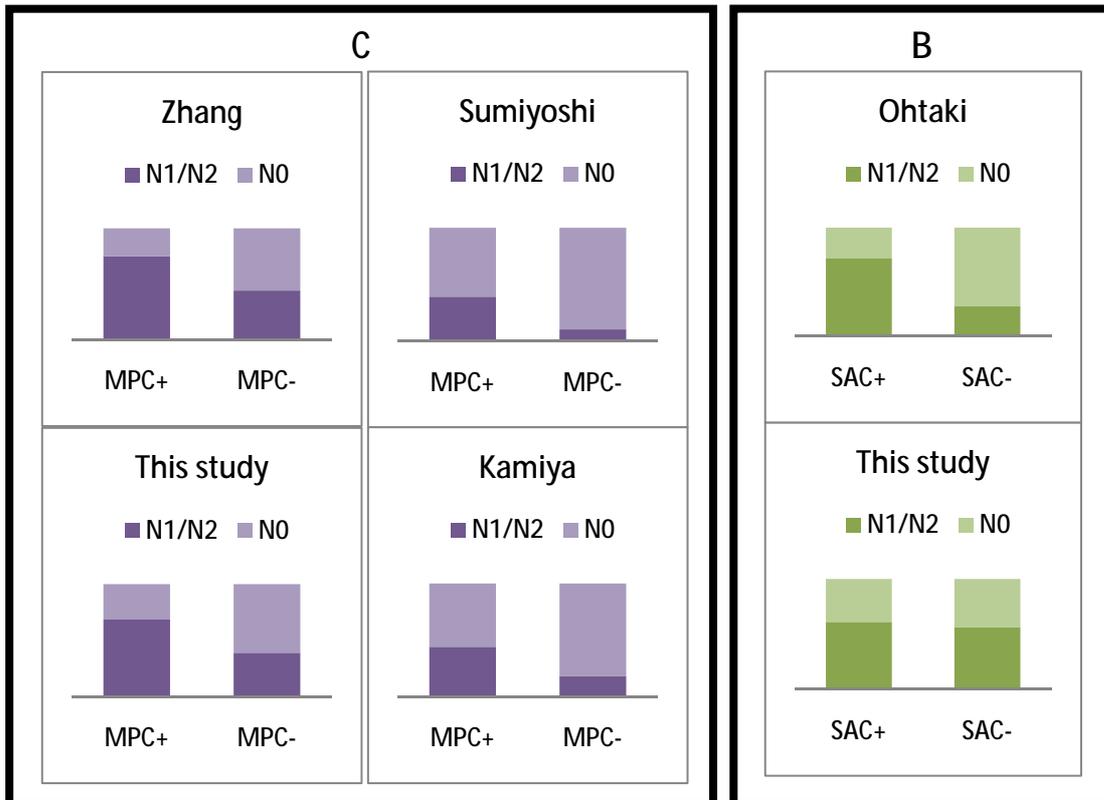
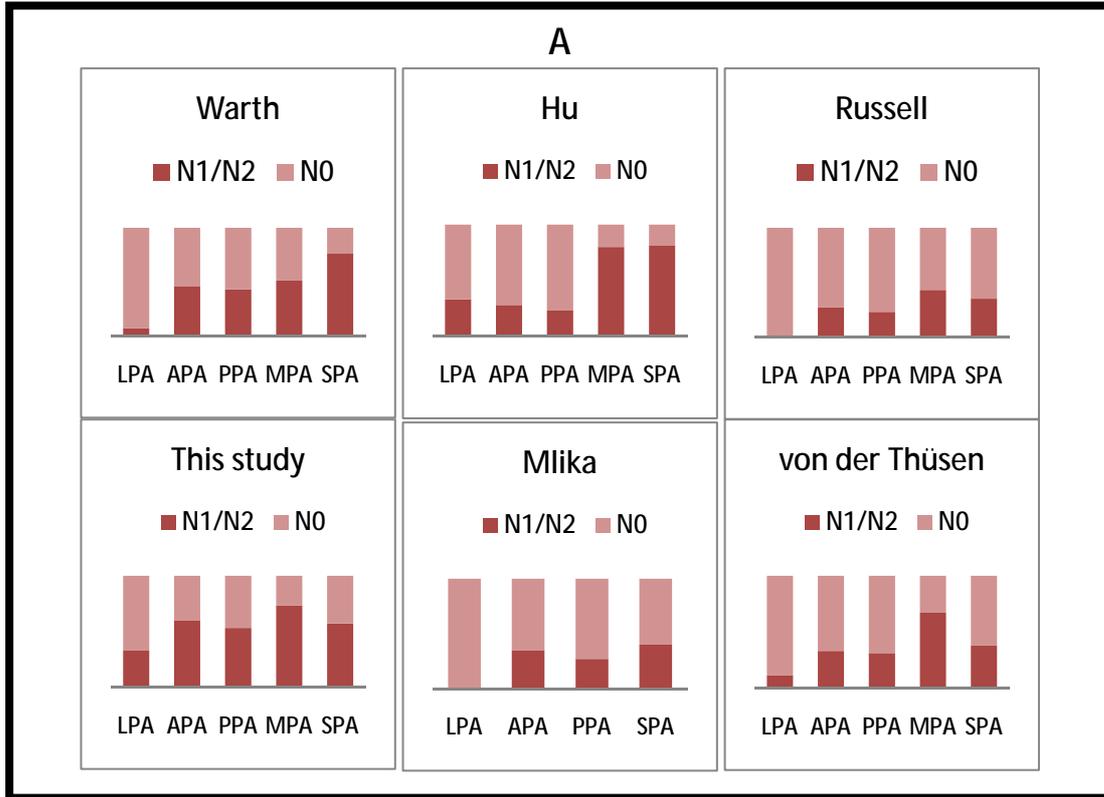
كما شكل وجود مركبة دقيقة الحليمات ($\leq 5\%$) عامل إنذاري يزيد خطر حدوث نقائل العقد اللمفاوية مقارنة مع الأورام التي تغيب فيها هذه المركبة، وهذا يتفق مع نتائج الدراسات السابقة؛ أما وجود مركبة صلدة $\leq 5\%$ فلم تظهر له قيمة إنذارية هامة على حال العقد اللمفاوية في هذه الدراسة خلافاً لنتائج الدراسات السابقة.

جدول 41 ومخطط 23 يلخصان نتائج بعض الدراسات العالمية حول تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقاً لأنماط سرطانة الرئة الغدية ولوجود مركبة دقيقة الحليمات أو مركبة صلدة فيها.

جدول 41 . تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية وفقا لأنماط سرطانة الرئة الغدية في بعض الدراسات العالمية

References (year, country)	Stage	No. of patients		AIS	MIA	LPA	APA	PPA	MPA	SPA	P value
Russell [1] (2011, Australia)	I-III	191	Total	1	7	10	84	26	14	49	0.01
			N+ (%)	0	0	0	23 (27)	6 (23)	6 (43)	17 (35)	
Hu [10] (2013, China)	Size≤3cm	188	Total	0	0	6	71	74	15	22	0.001
			N+ (%)	-	-	2 (33)	20 (28)	17 (23)	12 (80)	18 (81)	
Warth [3] (2012, Germany)	I-IV	487	Total	0	0	41	207	23	183	33	<0.001
			N+ (%)	-	-	3 (7)	96 (46)	10 (43)	93 (51)	25 (76)	
von der Thüsen [2] (2013, London)	I-IV	223	Total	0	0	54	107	13	9	40	0.003
			N+ (%)	-	-	6 (11)	35 (33)	4 (31)	6 (67)	15 (38)	
Mlika [16] (2013, Tunisia)	I-III (at least)	70	Total	0	0	4	26	15	0	25	<0.001
			N+ (%)	-	-	0	9 (35)	4 (27)	-	10 (40)	
This study (2015, Syria)	I-IV	80	Total	0	0	3	35	17	11	14	0.679
			N+ (%)	-	-	1 (33)	21 (60)	9 (53)	8 (73)	8 (57)	
	Stage	No. of patients	Cutoff value		MPC+	MPC-				P value	
Sumiyoshi [20] (2013, Japan)	I-III with size≤3cm	333	≥5%	Total	93	240				<0.001	
				N+ (%)	26 (39)	23 (10)					
Zhang [22] (2011, China)	I-IV	886	≥1%	Total	246	640				<0.001	
				N+ (%)	185 (75)	282 (44)					
Kamiya [23] (2008, Japan)	I-IV	383	≥10%	Total	184	199				<0.001	
				N+ (%)	81 (44)	35 (18)					
This study (2015, Syria)	I-IV	80	≥5%	Total	52	28				0.011	
				N+ (%)	36 (69)	11 (39)					
	Stage	No. of patients	Cutoff value		SAC+	SAC-				P value	
Ohtaki [24] (2011, Japan)	I-IV	504	≥10%	Total	210	294				<0.001	
				N+ (%)	76 (72)	30 (28)					
This study (2015, Syria)	I-IV	80	≥5%	Total	41	39				0.679	
				N+ (%)	25 (61)	22 (56)					

MPC = micropapillary component; SAC = solid adenocarcinoma component.



مخطط 23 . مقارنة تواتر حدوث نقائل العقد اللمفاوية بين هذه الدراسة وبعض الدراسات العالمية بحسب:
A: الأنماط التقليدية لسرطانة الرئة الغدية. **B:** وجود مركبة صلدة في الورم (SAC). **C:** وجود مركبة
 دقيقة الحليمات في الورم (MPC).

أما فيما يتعلق بتأثير المميزات السريرية الباثولوجية على حال العقد للمفاوية فقد بينت دراسة Ketchedjian وزملائه [78] أن الموقع المركزي لسرطانة الرئة الغدية يزيد احتمال حدوث نقائل العقد للمفاوية، واتفق العديد من الباحثين على الأثر السلبي الهام للصفات للمفاوية الوعائية حيث تزيد احتمال حدوث نقائل العقد للمفاوية، وفي دراسة لـ Xu وزملائه [75] تبين أن المعدل الانقسامي العالي ($\geq 6/10$ HPF) يشكل عامل إنذاري هام ومستقل يزيد احتمال حدوث نقائل العقد للمفاوية.

في هذه الدراسة برز المعدل الانقسامي العالي ($\geq 5/10$ HPF) كأهم عامل إنذاري مستقل يزيد احتمال حدوث نقائل العقد للمفاوية حوالي 7 أضعاف إذا ما قورن بالمعدلات الانقسامية ($< 5/10$ HPF)؛ وهو ما يتفق مع الدراسات السابقة.

كما اتفقت دراستنا مع نتائج دراسة Ketchedjian وزملائه [78]؛ حيث شكل الموقع المركزي لسرطانة الرئة الغدية عاملاً إنذارياً مستقلاً هاماً يزيد خطر حدوث نقائل العقد للمفاوية.

أما دلالة وجود الصفات للمفاوية الوعائية على حال العقد للمفاوية فكانت حدية (قيمة $P = 0.06$) في هذه الدراسة؛ وهو ما لا يتفق مع الدراسات العالمية. ويمكن أن يعلل ذلك بأن معظم الحالات التي تناولتها هذه الدراسة ذات مراحل باثولوجية متقدمة؛ وفي مثل هذه الأحوال يصعب تقييم الأثر الباكر للصفات للمفاوية الوعائية على إحداث نقائل العقد للمفاوية.

إن صغر حجم عينة الدراسة واشتمالها على كل المراحل الباثولوجية (I إلى IV) هي عوامل تحدد قيمة ما تم التوصل إليه من نتائج، ولكنها تبقى مؤشراً إلى الأثر الإنذاري الهام للتصنيف الجديد.

الخلاصة والتوصيات Summary & Conclusions

الخلاصة:

في هذه الدراسة كان النمط العنبي هو أشيع الأنماط. وجدت علاقة هامة بين الأنماط النسيجية لسرطانة الرئة الغدية بحسب التصنيف الجديد والعوامل الإنذارية النسيجية. المعدل الانقسامي العالي ($\geq 5/10$ HPF) و وجود مركبة دقيقة الحليمات $\leq 5\%$ هي عوامل خطر تزيد احتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية.

التوصيات:

1. اعتماد أسلوب التنميط النسيجي الشامل لتحديد النمط المسيطر في سرطانة الرئة الغدية، وتحديد نسب الأنماط المشاركة؛ وتسجيلها في التقرير الباثولوجي النهائي، مع التركيز على ذكر وجود مركبة دقيقة الحليمات مهما صغرت.
2. تسجيل المعدل الانقسامي في التقرير الباثولوجي لسرطانة الرئة الغدية؛ نظراً لقيمته الإنذارية الهامة باحتمال حدوث نقائل العقد اللمفاوية.
3. تطبيق المسح الشعاعي للكشف المبكر عن سرطانة الرئة، وبالتالي زيادة كشف حالات سرطانة الرئة الغدية في الموضع والسرطانة الغدية الغازية مجهرياً والغازية ذات السيطرة الحرفية المعروفة بإنذارها الممتاز.

References المراجع

1. Russell PA, Wainer Z, Wright GM, Daniels M, Conron M, Williams RA: **Does lung adenocarcinoma subtype predict patient survival?: A clinicopathologic study based on the new International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary lung adenocarcinoma classification.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011, **6**(9):1496-1504.
2. von der Thusen JH, Tham YS, Pattenden H, Rice A, Dusmet M, Lim E, Nicholson AG: **Prognostic significance of predominant histologic pattern and nuclear grade in resected adenocarcinoma of the lung: potential parameters for a grading system.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2013, **8**(1):37-44.
3. Warth A, Muley T, Meister M, Stenzinger A, Thomas M, Schirmacher P, Schnabel PA, Budczies J, Hoffmann H, Weichert W: **The novel histologic International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification system of lung adenocarcinoma is a stage-independent predictor of survival.** *J Clin Oncol* 2012, **30**(13):1438-1446.
4. Usui S, Minami Y, Shiozawa T, Iyama S, Satomi K, Sakashita S, Sato Y, Noguchi M: **Differences in the prognostic implications of vascular invasion between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2013, **82**(3):407-412.
5. Mansuet-Lupo A, Bobbio A, Blons H, Becht E, Ouakrim H, Didelot A, Charpentier MC, Bain S, Marmey B, Bonjour P *et al*: **The new histologic classification of lung primary adenocarcinoma subtypes is a reliable prognostic marker and identifies tumors with different mutation status: the experience of a French cohort.** *Chest* 2014, **146**(3):633-643.
6. Hata A, Katakami N, Fujita S, *al e*: **Frequency of EGFR and KRAS mutations in Japanese patients with lung adenocarcinoma with features of the mucinous subtype of bronchioloalveolar carcinoma.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010, **5**(8):1197-1200.
7. Yoshizawa A, Motoi N, Riely GJ, Sima CS, Gerald WL, Kris MG, Park BJ, Rusch VW, Travis WD: **Impact of proposed IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma: prognostic subgroups and implications for further revision of staging based on analysis of 514 stage I cases.** *Modern Pathology* 2011, **24**:653-664.

8. Woo T, Okudela K, Mitsui H, Tajiri M, Yamamoto T, Rino Y, Ohashi K, Masuda M: **Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma in stage I disease of Japanese cases.** *Pathol Int* 2012, **62**(12):785-791.
9. Gu J, Lu C, Guo J, Chen L, Chu Y, Ji Y, Ge D: **Prognostic significance of the IASLC/ATS/ERS classification in Chinese patients-A single institution retrospective study of 292 lung adenocarcinoma.** *J Surg Oncol* 2013, **107**(5):474-480.
10. Hu HD, Wan MY, Xu CH, Zhan P, Zou J, Zhang QQ, Zhang YQ: **Histological subtypes of solitary pulmonary nodules of adenocarcinoma and their clinical relevance.** *J Thorac Dis* 2013, **5**(6):841-846.
11. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Kawakami F, Tsuruyama T, Travis WD, Date H, Haga H: **Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for prognosis and association with EGFR and KRAS gene mutations: analysis of 440 Japanese patients.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2013, **8**(1):52-61.
12. Tsuta K, Kawago M, Inoue E, Yoshida A, Takahashi F, Sakurai H, Watanabe S, Takeuchi M, Furuta K, Asamura H *et al*: **The utility of the proposed IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes for disease prognosis and correlation of driver gene alterations.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2013, **81**(3):371-376.
13. Lee HY, Lee KS, Han J, *al e*: **Mucinous versus nonmucinous solitary pulmonary nodular bronchioloalveolar carcinoma: CT and FDG PET findings and pathologic comparisons.** *Lung Cancer Manage* 2009, **65**(2):170-175.
14. Garfield DH, Cadranel J, West HL: **Bronchioloalveolar carcinoma: the case for two diseases.** *Clin Lung Cancer* 2008, **9**(1).
15. Casali C, Rossi G, Marchioni A, *al e*: **A single institution-based retrospective study of surgically treated bronchioloalveolar adenocarcinoma of the lung: clinicopathologic analysis, molecular features, and possible pitfalls in routine practice.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2010, **5**(6):830-836.
16. Mlika M, Ayadi-Kaddour A, Boudaya S, Laabidi S, Boussen H, El Mezni F: **Lymph Node Status in the Different Histologic Subtypes of Lung Adenocarcinoma.** *Turkish Thoracic Journal* 2013, **14**(4):149-151.
17. Wislez M, Antoine M, Baudrin L, *al e*: **Non-mucinous and mucinous subtypes of adenocarcinoma with bronchioloalveolar carcinoma features differ by biomarker expression and in the response to gefitinib.** *Lung Cancer Manage* 2010, **68**(2):185-191.

18. Lau SK, Desrochers MJ, Luthringer DJ: **Expression of thyroid transcription factor-1, cytokeratin 7, and cytokeratin 20 in bronchioloalveolar carcinomas: an immunohistochemical evaluation of 67 cases.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2002, **15**(5):538–542.
19. Song Z, Zhu H, Guo Z, Wu W, Sun W, Zhang Y: **Prognostic value of the IASLC/ATS/ERS classification in stage I lung adenocarcinoma patients**Based on a hospital study in China. *Eur J Surg Oncol* 2013, **39**:1262–1268.
20. Sumiyoshi S, Yoshizawa A, Sonobe M, Kobayashi M, Fujimoto M, Tsuruyama T, Date H, Haga H: **Pulmonary adenocarcinomas with micropapillary component significantly correlate with recurrence, but can be well controlled with EGFR tyrosine kinase inhibitors in the early stages.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2013, **81**(1):53-59.
21. 2000 Census of Population, Public Law 94-171 Redistricting Data File: Race
22. Zhang J, Liang Z, Gao J, Luo Y, Liu T: **Pulmonary adenocarcinoma with a micropapillary pattern: a clinicopathological, immunophenotypic and molecular analysis.** *Histopathology* 2011, **59**:1204–1214.
23. Kamiya K, Hayashi Y, Douguchi J, Hashiguchi A, Yamada T, Izumi Y, Watanabe M, Kawamura M, Horinouchi H, Shimada N *et al*: **Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma.** *Modern Pathology* 2008, **21**:992–1001.
24. Ohtaki Y, Yoshida J, Ishii G, Aokage K, Hishida T, Nishimura M, Takeyoshi I, Nagai K: **Prognostic significance of a solid component in pulmonary adenocarcinoma.** *The Annals of thoracic surgery* 2011, **91**(4):1051-1057.
25. Corrin B, Nicholson AG: **The structure of the normal lungs.** In: *Pathology of the Lungs*. 3rd edn. Edited by Corrin B, Nicholson AG. London: CHURCHILL LIVINGSTONE Elsevier; 2011: 1-37.
26. American Cancer Society Inc : **Global cancer facts & figures**, 3rd edn. Atlanta, United States of America; 2015.
27. The International Agency for Research on Cancer (IARC): **Latest world cancer statistics Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed** *World Health Organization PRESS RELEASE* 2013, N° 223.
28. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A: **Global Cancer Statistics, 2012.** *CA CANCER J CLIN* 2015, **65**:87-108.
29. Husain AN: **The Lung.** In: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th edn. Edited by Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc.; 2015: 712-721.

30. Clinical Lung Cancer Genome Project (CLCGP), Network Genomic Medicine (NGM): **A genomics-based classification of human lung tumors.** *Science translational medicine* 2013, **5**(209):209ra153–209ra153.
31. Kerr KM: **Pulmonary adenocarcinomas: classification and reporting.** *Histopathology* 2009, **54**:12–27.
32. Revannasiddaiah S, Thakur P, Bhardwaj B, Susheela SP, Madabhavi I: **Pulmonary adenocarcinoma: implications of the recent advances in molecular biology, treatment and the IASLC/ATS/ERS classification.** *J Thorac Dis* 2014, **6**(Suppl 5):S502-525.
33. Litzky LA: **Lung Cancer.** In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. Volume 2*, 5th edn. Edited by Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM: McGraw-Hill Education,; 2015.
34. Tang ER, Schreiner AM, Pua BB: **Advances in lung adenocarcinoma classification: a summary of the new international multidisciplinary classification system (IASLC/ATS/ERS).** *J Thorac Dis* 2014, **6**(Suppl 5):S489-501.
35. Westaway DD, Toon CW, Farzin M, Sioson L, Watson N, Brady PW, Marshman D, Mathur MM, Gill AJ: **The International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society grading system has limited prognostic significance in advanced resected pulmonary adenocarcinoma.** *Pathology* 2013, **45**(6):553-558.
36. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, Beer DG, Powell CA, Riely GJ, Van Schil PE *et al*: **International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011, **6**(2):244-285.
37. Travis WD: **The 2015 WHO classification of lung tumors.** *Pathologie* 2014, **35**(Suppl 2):188.
38. Truini A, Santos Pereira P, Cavazza A, Spagnolo P, Nosseir S, Longo L, Jukna A, Lococo F, Vincenzi G, Bogina G *et al*: **Classification of different patterns of pulmonary adenocarcinomas.** *Expert review of respiratory medicine* 2015, **9**(5):571-586.
39. Laing GM, Chapman AD, Smart LM, Kerr KM: **Histological diagnosis: recent developments.** In: *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)*. edn. Edited by Dingemans A-MC, Reck M, Westeel V: European Respiratory Society; 2015: 64–78.

40. Lee HJ, Lee CH, Jeong YJ, Chung DH, Goo JM, Park CM, Austin JH: **IASLC/ATS/ERS International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma: novel concepts and radiologic implications.** *Journal of thoracic imaging* 2012, **27**(6):340-353.
41. Tang Y, He Z, Zhu Q, Qiao G: **The 2011 IASLC/ATS/ERS pulmonary adenocarcinoma classification: a landmark in personalized medicine for lung cancer management.** *J Thorac Dis* 2014, **6**(Suppl 5):S589-596.
42. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, Ishikawa Y, Wistuba I, Flieder DB, Franklin W *et al*: **Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification.** *Arch Pathol Lab Med* 2013, **137**(5):685-705.
43. Travis WD, Brambilla I, Riely GJ: **New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials.** *J Clin Oncol* 2013.
44. Travis WD: **Pathology of Lung Cancer.** *Clin Chest Med* 2011, **32**:669–692.
45. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC: **World Health Organisation classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart.** Lyon: IARC Press; 2004.
46. Flieder DB, Borczuk AC, Noguchi M: **Adenocarcinoma of the lung.** In: *Spencer's Pathology of the Lung*. Sixth edn. Edited by Hasleton P, Flieder DB. New York, United States of America: Cambridge University Press; 2013: 1061-1092.
47. Brambilla E: **The Histologic Reclassification of Adenocarcinoma of the Lung: Implications for Diagnosis and Therapy.** In: *2011 Educational Book*. edn. Edited by ASCO University; 2011.
48. Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Moreira AL, *al e*: **Validation of the IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma (ADC) classification and use of comprehensive histologic subtyping (CHS) for architectural grading in 432 Japanese patients.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2011, **24**:429A.
49. Nakamura H, Takagi M: **Clinical impact of the new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification for chest surgeons.** *Surg Today* 2014.
50. Yoshida A, Tsuta K, Watanabe S, Sekine I, Fukayama M, Tsuda H, Furuta K, Shibata T: **Frequent ALK rearrangement and TTF-1/p63 co-expression in lung adenocarcinoma with signet-ring cell component.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2011, **72**(3):309-315.

51. Ha SY, Roh MS: **The New 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification of Lung Adenocarcinoma in Resected Specimens: Clinicopathologic Relevance and Emerging Issues.** *Korean J Pathol* 2013, **47(4)**:316–325.
52. Villa C, Cagle PT, Johnson M, Patel JD, Yeldandi AV, Raj R, DeCamp MM, Raparia K: **Correlation of EGFR mutation status with predominant histologic subtype of adenocarcinoma according to the new lung adenocarcinoma classification of the International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society.** *Arch Pathol Lab Med* 2014, **138(10)**:1353-1357.
53. Girard N, Deshpande C, Lau C, Finley D, Rusch V, Pao W, Travis WD: **Comprehensive histologic assessment helps to differentiate multiple lung primary nonsmall cell carcinomas from metastases.** *Am J Surg Pathol* 2009, **33(12)**:1752-1764.
54. Davidson MR, Gazdar AF, Clarke BE: **The pivotal role of pathology in the management of lung cancer.** *J Thorac Dis* 2013, **5(S5)**:S463-S478.
55. Kerr KM, Nicolson MC: **Prognostic factors in resected lung carcinomas.** *EJC Suppl* 2013, **11(2)**:137–149.
56. Gkogkou C, Frangia K, Saif MW, Trigidou R, Syrigos K: **Necrosis and apoptotic index as prognostic factors in non-small cell lung carcinoma: a review.** *SpringerPlus* 2014, **3**:120.
57. Inoue M, Takakuwa T, Minami M, Shiono H, Utsumi T, Kadota Y, Nasu T, Aozasa K, Okumura M: **Clinicopathologic factors influencing postoperative prognosis in patients with small-sized adenocarcinoma of the lung.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2008, **135(4)**:830-836.
58. Kilicgun A, Turna A, Sayar A, Solak O, Urer N, Gurses A: **Very important histopathological factors in patients with resected non-small cell lung cancer: necrosis and perineural invasion.** *The Thoracic and cardiovascular surgeon* 2010, **58(2)**:93-97.
59. Park SY, Lee HS, Jang HJ, Lee GK, Chung KY, Zo JI: **Tumor necrosis as a prognostic factor for stage IA non-small cell lung cancer.** *The Annals of thoracic surgery* 2011, **91**:1668–1673.
60. Swinson DE, Jones JL, Richardson D, Cox G, Edwards JG, O'Byrne KJ: **Tumour necrosis is an independent prognostic marker in non-small cell lung cancer: correlation with biological variables.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2002, **37(3)**:235-240.

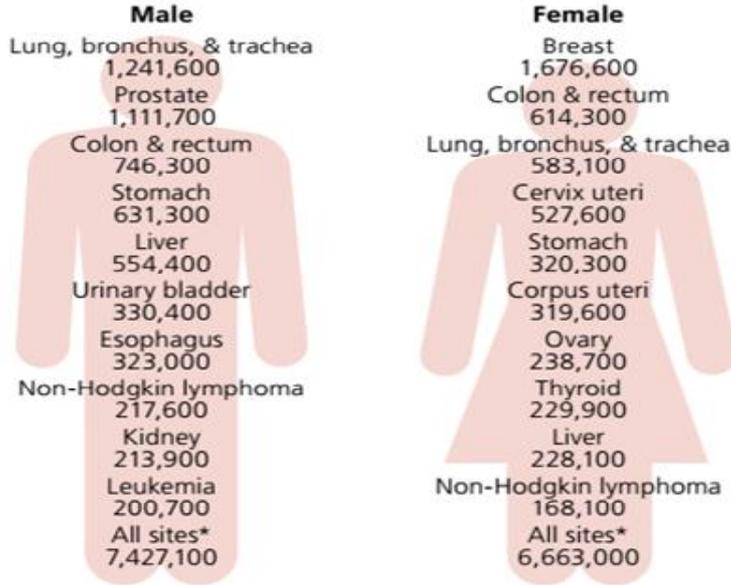
61. Tantraworasin A, Seateang S, Lertprasertsuke N, Arreyakajohn N, Kasemsarn C, Patumanond J: **Prognostic factors of tumor recurrence in completely resected non-small cell lung cancer.** *Dovepress* 2013, **5**:77–84
62. Tormanen U, Eerola AK, Rainio P, Vahakangas K, Soini Y, Sormunen R, Bloigu R, Lehto VP, Paakko P: **Enhanced apoptosis predicts shortened survival in non-small cell lung carcinoma.** *Cancer Research* 1995, **55**:5595–5602.
63. Sayar A, Turna A, Solak O, Kilicgun A, Urer N, Gurses A: **Nonanatomic prognostic factors in resected nonsmall cell lung carcinoma: the importance of perineural invasion as a new prognostic marker.** *The Annals of thoracic surgery* 2004, **77**(2):421-425.
64. Strano S, Lupo A, Lococo F, Schussler O, Loi M, Younes M, Bobbio A, Damotte D, Regnard JF, Alifano M: **Prognostic significance of vascular and lymphatic emboli in resected pulmonary adenocarcinoma.** *The Annals of thoracic surgery* 2013, **95**(4):1204-1210.
65. Funai K, Sugimura H, Morita T, Shundo Y, Shimizu K, Shiiya N: **Lymphatic vessel invasion is a significant prognostic indicator in stage IA lung adenocarcinoma.** *Annals of surgical oncology* 2011, **18**(10):2968-2972.
66. Kudo Y, Saji H, Shimada Y, Matsubayashi J, Nagao T, Kakihana M, Usuda J, Kajiwara N, Ohira T, Ikeda N: **Proposal on incorporating blood vessel invasion into the T classification parts as a practical staging system for stage I non-small cell lung cancer.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2013, **81**(2):187-193.
67. Duhig EE, Dettrick A, Godbolt DB, Pauli J, van Zwieten A, Hansen AR, Yang IA, Fong KM, Clarke BE, Bowman RV: **Mitosis trumps T stage and proposed international association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society classification for prognostic value in resected stage 1 lung adenocarcinoma.** *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015, **10**(4):673-681.
68. Nakazato Y, Minami Y, Kobayashi H, Satomi K, Anami Y, Tsuta K, Tanaka R, Okada M, Goya T, Noguchi M: **Nuclear grading of primary pulmonary adenocarcinomas: correlation between nuclear size and prognosis.** *Cancer* 2010, **116**(8):2011-2019.
69. Sobin LH, Gospodarowicz M, Wittekind C: **International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours**, 7th edn. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2010.

70. Poncelet AJ, Cornet J, Coulon C, Collard P, Noirhomme P, Weynand B: **Intra-tumoral vascular or perineural invasion as prognostic factors for long-term survival in early stage non-small cell lung carcinoma.** *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2008, **33**(5):799-804.
71. Goldstraw P: **International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology.** Denver, CO, USA: International Association for the Study of Lung Cancer; 2009.
72. Barletta JA, Yeap BY, Chirieac LR: **The Prognostic significance of grading in lung adenocarcinoma.** *Cancer* 2010, **116**(3):659-669.
73. Kadota K, Suzuki K, Kachala SS, Zabor EC, Sima CS, Moreira AL, Yoshizawa A, Riely GJ, Rusch VW, Adusumilli PS *et al*: **A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma.** *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2012, **25**(8):1117-1127.
74. Sica G, Yoshizawa A, Sima CS, Azzoli CG, Downey RJ, Rusch VW, Travis WD, Moreira AL: **A grading system of lung adenocarcinomas based on histologic pattern is predictive of disease recurrence in stage I tumors.** *Am J Surg Pathol*, **34**(8):1155-1162.
75. Xu L, Tavora F, Burke A: **Histologic features associated with metastatic potential in invasive adenocarcinomas of the lung.** *The American journal of surgical pathology* 2013, **37**(7):1100-1108.
76. Wang C, Durra HY, Huang Y, Manucha V: **Interobserver reproducibility study of the histological patterns of primary lung adenocarcinoma with emphasis on a more complex glandular pattern distinct from the typical acinar pattern.** *International journal of surgical pathology* 2014, **22**(2):149-155.
77. Takahashi Y, Ishii G, Aokage K, Hishida T, Yoshida J, Nagai K: **Distinctive histopathological features of lepidic growth predominant node-negative adenocarcinomas 3-5 cm in size.** *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2013, **79**(2):118-124.
78. Ketchedjian A, Daly BD, Fernando HC, Florin L, Hunter CJ, Morelli DM, Shemin RJ: **Location as an important predictor of lymph node involvement for pulmonary adenocarcinoma.** *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2006, **132**(3):544-548.

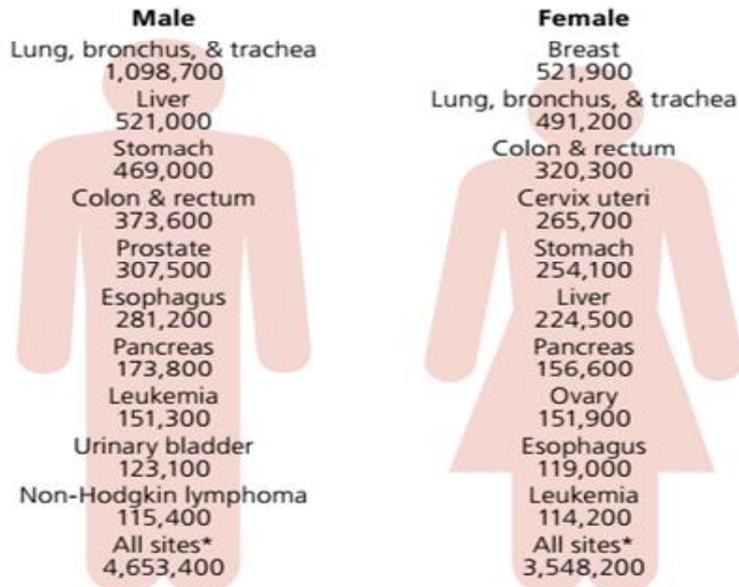
الملاحق Appendices

Worldwide

Estimated New Cases



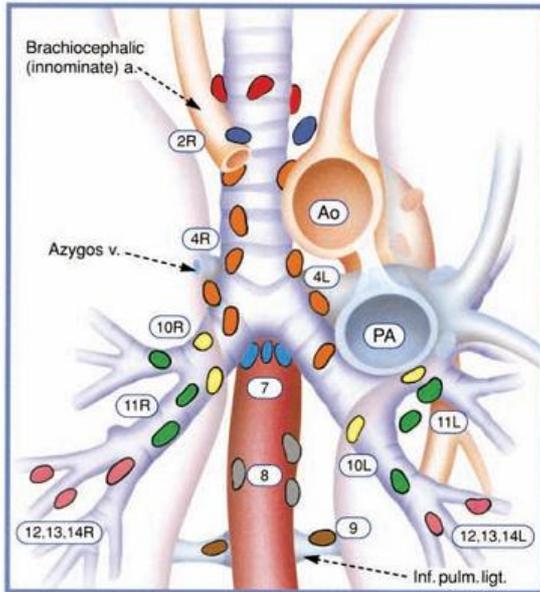
Estimated Deaths



ملحق 1 . حالات السرطان الجديدة والوفيات المقدرة عالمياً حسب الجنس لعام 2012

pT: Tumour	pTX	Primary tumour cannot be assessed, or tumour proven by the presence of malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualized by imaging or bronchoscopy
	pT0	No evidence of primary tumour
	pTis	Carcinoma <i>in situ</i>
	pT1	Tumour < 3 cm in greatest dimension, surrounded by lung or visceral pleura, without bronchoscopic evidence of invasion more proximal than the lobar bronchus (i.e., not in the main bronchus)
	pT1a	Tumour < 2 cm in greatest dimension
	pT1b	Tumour > 2 cm but < 3 cm in greatest dimension
	pT2	Tumour > 3 cm but < 7 cm or tumour with any of the following features (T2 tumours with these features are classified T2a if < 5 cm): Involves main bronchus, > 2 cm distal to the carina. Invades visceral pleura. Associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region but does not involve the entire lung
	pT2a	Tumour > 3 cm but < 5 cm in greatest dimension
	pT2b	Tumour > 5 cm but < 7 cm in greatest dimension
	pT3	Tumour > 7 cm or one that directly invades any of the following: Chest wall (including superior sulcus tumours), diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, parietal pericardium. Tumour in the main bronchus < 2 cm distal to the carina but without involvement of the carina. Associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung. Separate tumour nodule(s) in the same lobe
pT4	Tumour of any size that invades any of the following: Mediastinum, heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, carina. Separate tumour nodule(s) in a different ipsilateral lobe	
pN: Nodes	pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed
	pN0	No regional lymph node metastasis
	pN1	Metastasis in ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar lymph nodes and intrapulmonary nodes, including involvement by direct extension
	pN2	Metastasis in ipsilateral mediastinal and/or subcarinal lymph node(s)
	pN3	Metastasis in contralateral mediastinal, contralateral hilar, ipsilateral or contralateral scalene, or supraclavicular lymph node(s)
M: Metastases	MX	Distant metastasis cannot be assessed
	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis
	M1a	Separate tumour nodule(s) in a contralateral lobe. Tumour with pleural nodules or malignant pleural/ pericardial effusion
	M1b	Distant metastasis

ملحق 2 . نظام pTNM المرحلي بطبعته السابعة



Superior mediastinal nodes

- 1 Highest mediastinal
- 2 Upper paratracheal
- 3 Prevascular and retrotracheal
- 4 Lower paratracheal (including azygos nodes)

N₂ = single digit, ipsilateral

N₃ = single digit, contralateral or supraclavicular

Aortic nodes

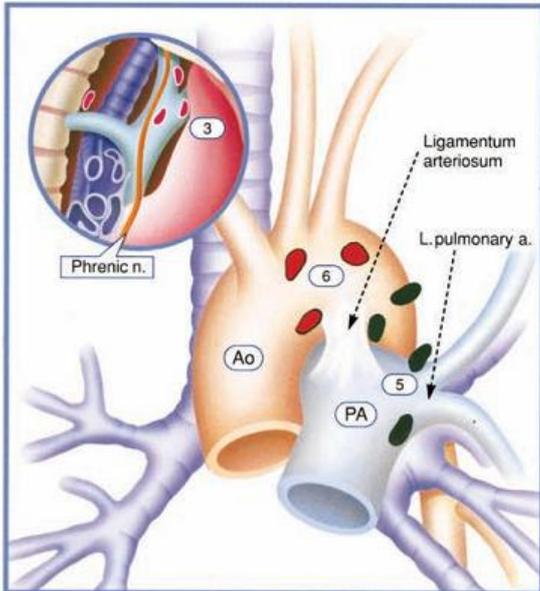
- 5 Subaortic (AP window)
- 6 Paraaortic (ascending aorta or phrenic)

Inferior mediastinal nodes

- 7 Subcarinal
- 8 Paraesophageal (below carina)
- 9 Pulmonary ligament

N₁ Nodes

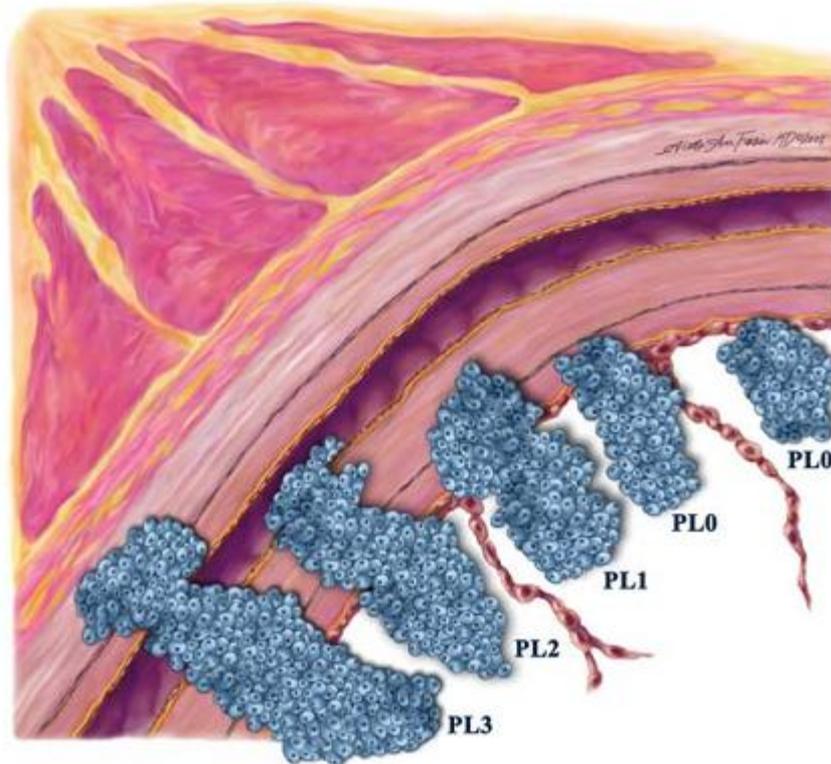
- 10 Hilar
- 11 Interlobar
- 12 Lobar
- 13 Segmental
- 14 Subsegmental



ملحق 3 . محطات العقد اللمفاوية السرية والمنصفية

T/M	Subgroup	N0	N1	N2	N3
T1	T1a	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 _{>7}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Inv}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 _{Satell}	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 _{Inv}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 _{Ipsi Nod}	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1	M1a _{Contra Nod}	IV	IV	IV	IV
	M1a _{PI Disem}	IV	IV	IV	IV
	M1b	IV	IV	IV	IV

ملحق 4 . المراحل الباثولوجية لسرطانة الرئة غير صغيرة الخلايا



ملحق 5 . غزو الجنب . *PL0*: الورم لا يرتشح في الجنب الحشوية، أو أنه يلامس المحددة المرنة للجنب الحشوية دون أن يرتشح بها. *PL1* و *PL2*: الورم يرتشح في الجنب الحشوية (*pT2a* على الأقل). *PL3*: الورم يرتشح في الجنب الجدارية (*pT3* على الأقل).

ملحق 6

اختبار غاما Gamma Test:

هو وسيلة لتقييم الارتباط بين متغيرين ترتيبيين، وتقع قيمة غاما في المجال من -1.00 إلى +1.00.

فعندما تكون قيمة غاما = 0.00 فهذا يعني أنه لا يوجد ارتباط بين المتغيرين الترتيبين المدروسين.

وعندما تكون قيمة غاما = +1.00 يعني أن الارتباط طردي وكامل (زيادة درجة المتغير الأول تترافق مع زيادة درجة المتغير الثاني).

وعندما تكون قيمة غاما = -1.00 يعني أن الارتباط عكسي وكامل (زيادة درجة المتغير الأول تترافق مع نقصان درجة المتغير الثاني).

جدول 42 يبين قوة الارتباط بين المتغيرين الترتيبين المدروسين بحسب قيمة غاما (طبعاً عندما تكون قيمة $P > 0.05$)

جدول 42. دلالة قيمة غاما

قوة الارتباط	قيمة غاما
لا يوجد ارتباط	0.00
ارتباط ضعيف	±0.01 - 0.09
ارتباط متوسط	±0.1 - 0.29
ارتباط قوي	±0.3 - 0.99
ارتباط كامل وهو أعلى درجة ارتباط ممكنة	±1.00

جدول 43 . الخصائص السريرية الباثولوجية لحالات الدراسة

	Case	Year	Registration Number	Gender	Age	Smoking Behaviour	Smoking Index	Side	Surgical Procedure	Location	Adenocarcino. Subtype	Signet Ring cell
1	1	2004	641	male	56	ever smoker	45	left	lobectomy	peripheral	lepidic	absent
2	2	2004	903	male	54	ND	ND	left	pneumonectomy	central	papillary	absent
3	3	2004	1676	male	57	ND	ND	left	lobectomy	central	acinar	absent
4	4	2004	457	male	80	ND	ND	right	bilobectomy	central	acinar	absent
5	7	2004	4187	male	48	ND	ND	left	lobectomy	peripheral	solid	absent
6	8	2004	4286	male	75	ND	ND	left	lobectomy	central	acinar	absent
7	10	2005	489	male	53	ever smoker	35	left	lobectomy	central	micropapillary	absent
8	11	2005	927	male	74	ND	ND	right	bilobectomy	peripheral	papillary	absent
9	13	2005	1131	male	41	ever smoker	20	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
10	15	2005	1599	male	64	ever smoker	55	right	lobectomy	peripheral	solid	absent
11	16	2005	2113	male	77	ever smoker	20	right	lobectomy	peripheral	papillary	absent
12	17	2005	3441	male	56	ever smoker	30	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
13	18	2005	1580	male	63	ever smoker	90	right	bilobectomy	central	papillary	absent
14	21	2005	4132	male	43	ever smoker	15	right	bilobectomy	peripheral	acinar	absent
15	23	2005	4544	male	55	ND	ND	left	lobectomy	peripheral	acinar	absent
16	25	2005	4717	male	46	ever smoker	32	left	pneumonectomy	peripheral	acinar	present
17	26	2005	4834	female	46	never smoker	0	left	pneumonectomy	central	acinar	present
18	27	2006	169	female	41	ever smoker	17	left	lobectomy	peripheral	solid	absent
19	29	2006	506	male	50	ever smoker	60	left	pneumonectomy	central	acinar	absent
20	30	2006	694	male	70	ever smoker	100	left	lobectomy	peripheral	colloid	absent
21	31	2006	741	male	66	ever smoker	8	left	pneumonectomy	peripheral	high grade fetal	absent
22	32	2006	1217	male	47	ever smoker	45	right	pneumonectomy	central	acinar	absent
23	33	2006	1746	female	61	ND	ND	right	lobectomy	central	acinar	absent
24	34	2006	1894	male	37	ever smoker	12	right	segmentectomy	central	papillary	absent
25	37	2007	107	male	65	ever smoker	40	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
26	38	2007	390	female	41	ND	ND	right	lobectomy	peripheral	acinar	present
27	39	2007	653	male	47	ever smoker	26	right	pneumonectomy	central	acinar	absent

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Adenocarcino. Subtype	Tumor Foci	Primary Tumor Size (cm)	Tumor Slides	Immunostaining	Tumor Status	Hilar Node	Mediastinal Node	Node Status	Metastasis	Pathologic Stage
1	1	lepidic	solitary	4.0	1	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	Mx	ND
2	2	papillary	solitary	4.0	5	not performed	pT2a	positive	negative	pN1	Mx	ND
3	3	acinar	solitary	3.5	5	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	Mx	ND
4	4	acinar	solitary	7.0	3	not performed	pT2b	negative	positive	pN2	Mx	ND
5	7	solid	solitary	5.5	3	not performed	pT2b	ND	positive	pN2	Mx	ND
6	8	acinar	solitary	8.0	3	not performed	pT3	positive	positive	pN2	Mx	ND
7	10	micropapillary	solitary	4.0	5	not performed	pT2b	negative	negative	pN0	M0	Ila
8	11	papillary	solitary	10.0	3	not performed	pT3	negative	negative	pN0	ND	ND
9	13	acinar	solitary	3.5	3	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	M0	Ib
10	15	solid	solitary	2.0	2	not performed	pT1a	ND	negative	pNx	M0	ND
11	16	papillary	solitary	12.0	6	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	Iib
12	17	acinar	solitary	4.0	3	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	Iib
13	18	papillary	solitary	4.0	4	not performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIla
14	21	acinar	solitary	5.0	3	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	Iib
15	23	acinar	solitary	5.0	5	not performed	pT3	negative	negative	pN0	Mx	ND
16	25	acinar	solitary	8.0	5	not performed	pT3	positive	negative	pN1	M0	IIla
17	26	acinar	solitary	4.0	4	not performed	pT4	positive	positive	pN2	Mx	ND
18	27	solid	solitary	7.0	8	not performed	pT3	negative	positive	pN2	M0	IIla
19	29	acinar	solitary	7.5	4	not performed	pT3	negative	positive	pN2	M0	IIla
20	30	colloid	solitary	4.0	2	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	M0	Ib
21	31	high grade fetal	solitary	14.0	2	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	Iib
22	32	acinar	solitary	7.0	3	not performed	pT4	positive	positive	pN2	M0	IIib
23	33	acinar	solitary	4.0	4	not performed	pT2a	ND	negative	pNx	Mx	ND
24	34	papillary	solitary	4.0	2	performed	pT2a	positive	negative	pN1	M0	Ila
25	37	acinar	solitary	6.0	4	not performed	pT2b	negative	negative	pN0	M0	Ila
26	38	acinar	solitary	1.0	3	performed	pT1a	negative	negative	pN0	Mx	ND
27	39	acinar	solitary	5.0	3	not performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIla

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Adenoca. Subtype	Tumor Necrosis	Perineural Invasion	Lymphatic Emboli	Vascular Emboli	Pleural Invasion	Mitotic Rate	Nuclear Size	Nucleolar Prominence	Nuclear Atypia	Abnormal Mitosis
1	1	lepidic	absent	absent	absent	absent	PI0	0	small	indistinct	moderate	absent
2	2	papillary	present	present	present	present	PI0	9	small	distinct	moderate	present
3	3	acinar	present	absent	present	present	PI0	43	medium	distinct	severe	present
4	4	acinar	present	absent	present	present	PI2	19	large	distinct	severe	present
5	7	solid	present	present	absent	present	PI2	13	large	distinct	severe	present
6	8	acinar	present	absent	present	absent	PI3	13	medium	distinct	severe	present
7	10	micropapillary	present	absent	present	present	PIx	11	small	indistinct	moderate	present
8	11	papillary	present	absent	present	absent	PI1	8	large	prominent	moderate	present
9	13	acinar	absent	absent	absent	absent	needs staining	5	medium	indistinct	moderate	present
10	15	solid	present	absent	present	present	PI0	10	medium	prominent	severe	present
11	16	papillary	absent	absent	absent	absent	PI0	1	medium	indistinct	moderate	absent
12	17	acinar	present	absent	absent	present	PI3	22	medium	prominent	severe	present
13	18	papillary	present	absent	absent	absent	PI2	23	small	indistinct	mild	present
14	21	acinar	present	absent	absent	present	PI3	3	large	distinct	severe	present
15	23	acinar	present	absent	present	absent	PI3	32	small	indistinct	moderate	present
16	25	acinar	present	absent	present	present	PI2	29	medium	distinct	severe	present
17	26	acinar	present	present	present	absent	PI2	6	small	indistinct	moderate	present
18	27	solid	present	absent	absent	present	PI2	16	large	distinct	severe	present
19	29	acinar	present	absent	present	absent	PI2	15	medium	distinct	moderate	present
20	30	colloid	present	absent	present	absent	PI0	2	small	indistinct	moderate	present
21	31	high grade fetal	present	absent	present	present	PI3	68	medium	indistinct	moderate	present
22	32	acinar	present	absent	present	present	PI3	5	medium	prominent	moderate	present
23	33	acinar	absent	present	present	present	PI1	7	medium	distinct	moderate	present
24	34	papillary	absent	absent	present	absent	PI0	3	medium	indistinct	moderate	present
25	37	acinar	present	present	present	present	PI0	13	medium	prominent	severe	present
26	38	acinar	absent	absent	present	present	PI0	2	small	indistinct	mild	absent
27	39	acinar	present	absent	present	present	PI2	2	small	indistinct	moderate	absent

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Year	Registration Number	Gender	Age	Smoking Behaviour	Smoking Index	Side	Surgical Procedure	Location	Adenoca. Subtype	Signet Ring cell
28	41	2007	1837	male	63	ever smoker	60	right	bilobectomy	peripheral	acinar	absent
29	42	2007	1991	male	50	ever smoker	20	right	bilobectomy	peripheral	papillary	absent
30	43	2007	2248	male	55	ever smoker	50	left	lobectomy	peripheral	acinar	absent
31	44	2007	2358	male	73	ever smoker	60	right	bilobectomy	peripheral	acinar	absent
32	45	2007	2416	male	60	ever smoker	30	right	bilobectomy	peripheral	acinar	absent
33	46	2007	3808	male	70	ever smoker	150	right	lobectomy	central	micropapillary	absent
34	47	2007	3519	female	50	never smoker	0	right	bilobectomy	peripheral	lepidic	absent
35	50	2007	3985	male	52	ever smoker	60	right	bilobectomy	peripheral	lepidic	absent
36	52	2007	4318	male	54	ever smoker	30	left	pneumonectomy	central	solid	absent
37	53	2007	4816	male	69	ever smoker	50	left	lobectomy	peripheral	acinar	present
38	54	2007	4959	male	62	ever smoker	100	left	lobectomy	peripheral	solid	absent
39	58	2008	1070	female	67	never smoker	0	right	lobectomy	peripheral	mucinous	absent
40	63	2008	2948	male	31	ever smoker	ND	left	segmentectomy	peripheral	colloid	present
41	64	2008	3093	male	76	ever smoker	ND	right	bilobectomy	central	acinar	present
42	66	2008	4068	male	37	ever smoker	20	right	pneumonectomy	central	acinar	absent
43	69	2009	363	male	57	ever smoker	30	right	pneumonectomy	central	solid	present
44	71	2009	882	male	43	ever smoker	25	right	pneumonectomy	central	papillary	absent
45	73	2009	1430	male	63	ever smoker	50	left	lobectomy	peripheral	acinar	absent
46	74	2009	1599	female	49	never smoker	0	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
47	76	2009	2165	male	77	ever smoker	60	right	bilobectomy	central	acinar	absent
48	77	2009	2496	female	57	ever smoker	60	left	lobectomy	peripheral	solid	absent
49	78	2009	2672	male	64	ever smoker	45	right	bilobectomy	peripheral	solid	absent
50	79	2009	2734	male	49	ever smoker	60	left	lobectomy	peripheral	acinar	absent
51	81	2009	3980	male	50	ever smoker	70	right	pneumonectomy	peripheral	acinar	absent
52	82	2009	4429	male	55	ever smoker	35	left	lobectomy	peripheral	acinar	present
53	84	2010	526	male	55	ever smoker	75	left	lobectomy	peripheral	acinar	absent
54	85	2010	605	female	58	never smoker	0	right	lobectomy	central	micropapillary	absent

جدول 43 . (متابعة)

	Case	AdenoCa. Subtype	Tumor Foci	Primary Tumor Size (cm)	Tumor Slides	Immunostaining	Tumor Status	Hilar Node	Mediastinal Node	Node Status	Metastasis	Pathologic Stage
28	41	acinar	double	3.0	2	not performed	pT1b	negative	negative	pN0	M0	Ia
29	42	papillary	multiple	8.0	2	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
30	43	acinar	solitary	3.0	3	not performed	pT1b	positive	negative	pN1	M0	IIa
31	44	acinar	solitary	5.0	2	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	M0	Ib
32	45	acinar	multiple	5.5	4	not performed	pT3	positive	positive	pN2	M1a	IV
33	46	micropapillary	solitary	8.0	3	not performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIIa
34	47	lepidic	multiple	12.0	4	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
35	50	lepidic	solitary	6.0	4	performed	pT2b	positive	positive	pN2	M0	IIIa
36	52	solid	solitary	5.0	4	not performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIIa
37	53	acinar	solitary	3.5	4	performed	pT2a	ND	negative	pNx	M1b	IV
38	54	solid	solitary	5.0	2	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	M0	Ib
39	58	mucinous	multiple	6.0	3	not performed	pT2b	negative	negative	pN0	M0	IIa
40	63	colloid	multiple	3.5	5	performed	pT3	ND	ND	pNx	M1a	IV
41	64	acinar	solitary	4.0	5	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	M0	Ib
42	66	acinar	solitary	9.0	4	performed	pT3	ND	positive	pN2	M0	IIIa
43	69	solid	solitary	8.0	3	performed	pT4	positive	positive	pN2	M0	IIIb
44	71	papillary	solitary	5.0	3	performed	pT2a	negative	positive	pN2	M1b	IV
45	73	acinar	solitary	6.0	2	not performed	pT2b	negative	negative	pN0	M0	IIa
46	74	acinar	solitary	6.0	5	performed	pT2b	ND	positive	pN2	M0	IIIa
47	76	acinar	solitary	5.0	4	not performed	pT2a	positive	positive	pN2	M0	IIIa
48	77	solid	solitary	4.0	3	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	M0	Ib
49	78	solid	solitary	3.5	3	not performed	pT2a	negative	positive	pN2	M0	IIIa
50	79	acinar	solitary	6.0	3	performed	pT2b	negative	ND	pNx	M0	ND
51	81	acinar	solitary	5.0	2	performed	pT2a	positive	positive	pN2	M0	IIIa
52	82	acinar	solitary	5.0	3	performed	pT2a	positive	positive	pN2	M0	IIIa
53	84	acinar	solitary	3.5	3	not performed	pT2a	negative	positive	pN2	M0	IIIa
54	85	micropapillary	solitary	3.5	4	performed	pT2a	positive	negative	pN1	M0	IIa

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Adenoca. Subtype	Tumor Necrosis	Perineural Invasion	Lymphatic Emboli	Vascular Emboli	Pleural Invasion	Mitotic Rate	Nuclear Size	Nucleolar Prominence	Nuclear Atypia	Abnormal Mitosis
28	41	acinar	present	absent	present	absent	PI0	3	medium	distinct	moderate	absent
29	42	papillary	absent	absent	absent	absent	PI0	0	small	indistinct	moderate	absent
30	43	acinar	present	absent	present	present	PI0	4	medium	distinct	severe	present
31	44	acinar	present	absent	present	absent	PI0	4	large	indistinct	severe	present
32	45	acinar	present	absent	present	present	PI2	11	small	distinct	moderate	present
33	46	micropapillary	present	present	absent	present	needs staining	28	medium	distinct	moderate	present
34	47	lepidic	absent	absent	absent	absent	PI0	1	small	indistinct	mild	absent
35	50	lepidic	present	absent	absent	absent	PI0	17	medium	indistinct	moderate	present
36	52	solid	present	absent	absent	absent	PI2	10	large	prominent	severe	present
37	53	acinar	absent	present	present	present	PI0	4	medium	indistinct	moderate	present
38	54	solid	present	absent	present	present	PI1	11	medium	distinct	moderate	absent
39	58	mucinous	absent	absent	absent	absent	PI0	4	small	indistinct	mild	present
40	63	colloid	absent	absent	absent	absent	PI3	1	medium	distinct	moderate	absent
41	64	acinar	present	absent	present	present	PI0	2	medium	indistinct	moderate	present
42	66	acinar	present	absent	absent	present	PI2	12	medium	indistinct	moderate	present
43	69	solid	present	present	present	present	PI3	8	medium	indistinct	moderate	present
44	71	papillary	present	present	absent	absent	PI2	29	medium	distinct	moderate	present
45	73	acinar	present	absent	present	present	PI1	17	small	indistinct	mild	present
46	74	acinar	present	absent	present	present	PI0	12	medium	distinct	severe	present
47	76	acinar	present	present	present	present	Plx	11	medium	distinct	moderate	present
48	77	solid	present	absent	present	absent	PI0	27	medium	distinct	severe	present
49	78	solid	present	absent	present	present	PI0	10	large	prominent	severe	present
50	79	acinar	present	absent	absent	present	PI0	31	medium	distinct	mild	present
51	81	acinar	present	absent	present	present	Plx	20	large	distinct	moderate	present
52	82	acinar	present	absent	present	present	PI0	25	medium	indistinct	moderate	present
53	84	acinar	present	absent	present	absent	PI2	30	medium	distinct	moderate	present
54	85	micropapillary	present	absent	present	present	PI0	10	large	prominent	severe	present

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Year	Registration Number	Gender	Age	Smoking Behaviour	Smoking Index	Side	Surgical Procedure	Location	Adenoca. Subtype	Signet Ring cell
55	86	2010	919	male	68	ever smoker	80	right	lobectomy	peripheral	micropapillary	absent
56	87	2010	1100	male	59	ever smoker	35	right	pneumonectomy	peripheral	micropapillary	present
57	89	2010	1863	male	59	ever smoker	50	left	pneumonectomy	central	acinar	absent
58	91	2010	2328	male	60	ever smoker	90	left	lobectomy	central	micropapillary	absent
59	92	2010	2420	male	52	ever smoker	ND	left	pneumonectomy	peripheral	solid	absent
60	93	2010	2499	male	60	ever smoker	50	right	bilobectomy	peripheral	micropapillary	absent
61	94	2010	2514	male	55	ever smoker	40	right	bilobectomy	peripheral	solid	absent
62	95	2010	2574	male	53	ever smoker	20	left	lobectomy	peripheral	papillary	absent
63	96	2010	2635	female	56	ever smoker	66	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
64	97	2010	2780	male	34	ever smoker	20	left	pneumonectomy	central	colloid	present
65	98	2010	2813	male	38	ever smoker	30	right	pneumonectomy	peripheral	micropapillary	absent
66	101	2010	3834	female	57	ever smoker	40	right	lobectomy	peripheral	papillary	absent
67	107	2011	1386	male	71	never smoker	0	left	pneumonectomy	peripheral	mucinous	absent
68	108	2011	1570	male	49	ever smoker	25	left	lobectomy	central	acinar	absent
69	110	2011	2163	male	68	ever smoker	50	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
70	111	2011	2173	male	66	ever smoker	90	right	lobectomy	central	solid	absent
71	113	2011	2869	male	48	ever smoker	40	right	bilobectomy	central	low grade fetal	absent
72	115	2011	3015	male	60	ever smoker	50	right	pneumonectomy	peripheral	solid	absent
73	117	2011	3545	male	40	ever smoker	21	left	lobectomy	central	acinar	absent
74	124	2012	1348	male	59	ever smoker	45	left	lobectomy	peripheral	solid	absent
75	125	2012	1757	male	48	ever smoker	60	left	pneumonectomy	central	micropapillary	absent
76	127	2012	2532	male	52	ever smoker	60	right	segmentectomy	peripheral	papillary	absent
77	128	2013	101	male	62	ever smoker	ND	right	bilobectomy	central	papillary	absent
78	129	2013	177	male	71	ND	ND	right	bilobectomy	peripheral	papillary	present
79	130	2013	883	female	32	never smoker	0	left	lobectomy	peripheral	mucinous	absent
80	131	2013	1981	male	62	ever smoker	60	left	lobectomy	peripheral	mucinous	absent
81	134	2013	2631	male	58	ever smoker	80	left	pneumonectomy	central	acinar	absent

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Adenoca. Subtype	Tumor Foci	Primary Tumor Size (cm)	Tumor Slides	Immunostaining	Tumor Status	Hilar Node	Mediastinal Node	Node Status	Metastasis	Pathologic Stage
55	86	micropapillary	solitary	7.0	3	performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
56	87	micropapillary	solitary	15.0	4	performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIIa
57	89	acinar	solitary	7.0	4	not performed	pT2b	positive	negative	pN1	M0	IIb
58	91	micropapillary	solitary	7.0	6	not performed	pT3	positive	positive	pN2	Mx	ND
59	92	solid	solitary	7.0	4	not performed	pT2b	positive	positive	pN2	M0	IIIa
60	93	micropapillary	solitary	6.0	4	not performed	pT3	negative	positive	pN2	M0	IIIa
61	94	solid	solitary	2.5	4	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	M0	Ib
62	95	papillary	solitary	7.0	4	not performed	pT2b	positive	negative	pN1	Mx	ND
63	96	acinar	solitary	4.5	3	not performed	pT3	negative	ND	pNx	M1b	IV
64	97	colloid	solitary	7.0	7	performed	pT3	positive	negative	pN1	M0	IIIa
65	98	micropapillary	solitary	9.0	3	performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIIa
66	101	papillary	solitary	8.0	5	performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
67	107	mucinous	multiple	13.0	8	not performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIIa
68	108	acinar	solitary	7.0	4	not performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIIa
69	110	acinar	solitary	6.5	2	performed	pT2b	negative	negative	pN0	M0	IIa
70	111	solid	double	3.0	2	performed	pT4	positive	negative	pN1	M0	IIIa
71	113	low grade fetal	solitary	9.0	3	not performed	pT3	negative	positive	pN2	M0	IIIa
72	115	solid	solitary	7.0	3	performed	pT2b	negative	negative	pN0	M0	IIa
73	117	acinar	solitary	4.5	3	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
74	124	solid	solitary	4.0	2	performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
75	125	micropapillary	solitary	8.0	7	performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
76	127	papillary	solitary	4.0	4	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	M0	Ib
77	128	papillary	solitary	5.0	3	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
78	129	papillary	solitary	4.0	3	not performed	pT2a	negative	negative	pN0	Mx	ND
79	130	mucinous	multiple	5.0	7	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
80	131	mucinous	solitary	9.0	3	not performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb
81	134	acinar	solitary	5.0	4	performed	pT3	negative	negative	pN0	M0	IIb

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Adenoca. Subtype	Tumor Necrosis	Perineural Invasion	Lymphatic Emboli	Vascular Emboli	Pleural Invasion	Mitotic Rate	Nuclear Size	Nucleolar Prominence	Nuclear Atypia	Abnormal Mitosis
55	86	micropapillary	present	absent	present	present	PI2	25	medium	prominent	moderate	present
56	87	micropapillary	present	present	present	present	PI2	7	medium	distinct	severe	present
57	89	acinar	absent	present	present	present	PI0	5	large	prominent	severe	present
58	91	micropapillary	present	present	present	present	PI3	7	large	prominent	moderate	present
59	92	solid	present	absent	present	absent	PI0	6	large	distinct	severe	present
60	93	micropapillary	present	absent	present	absent	PI3	6	large	distinct	severe	present
61	94	solid	present	absent	absent	absent	PI2	30	large	prominent	severe	present
62	95	papillary	present	absent	absent	present	PI0	5	medium	indistinct	moderate	present
63	96	acinar	present	absent	present	absent	PI2	32	large	distinct	severe	present
64	97	colloid	present	absent	absent	present	PI3	34	large	prominent	severe	present
65	98	micropapillary	present	absent	present	absent	PI2	11	medium	distinct	severe	present
66	101	papillary	present	absent	absent	absent	PI1	4	medium	indistinct	moderate	present
67	107	mucinous	present	present	present	present	PI1	7	medium	distinct	moderate	present
68	108	acinar	present	absent	present	present	PI3	14	medium	indistinct	moderate	present
69	110	acinar	present	absent	present	present	PI1	62	medium	distinct	moderate	present
70	111	solid	present	absent	absent	absent	PI0	16	medium	distinct	severe	present
71	113	low grade fetal	present	absent	absent	absent	PI3	8	medium	indistinct	mild	absent
72	115	solid	present	absent	absent	present	PI2	32	large	prominent	severe	present
73	117	acinar	present	present	present	present	PI2	11	medium	indistinct	moderate	present
74	124	solid	present	absent	present	present	PI3	13	large	prominent	severe	present
75	125	micropapillary	present	absent	present	present	PI2	14	large	prominent	moderate	present
76	127	papillary	absent	absent	present	present	PI0	1	medium	distinct	moderate	absent
77	128	papillary	present	present	present	present	PI3	3	medium	distinct	moderate	present
78	129	papillary	present	absent	absent	absent	PI0	11	medium	indistinct	severe	present
79	130	mucinous	present	absent	absent	absent	PI0	3	small	indistinct	mild	present
80	131	mucinous	present	present	present	present	PI0	17	medium	distinct	severe	present
81	134	acinar	present	absent	absent	absent	PI0	10	small	distinct	mild	present

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Year	Registration Number	Gender	Age	Smoking Behaviour	Smoking Index	Side	Surgical Procedure	Location	Adenoca. Subtype	Signet Ring cell
82	136	2013	3494	male	45	ever smoker	20	left	lobectomy	peripheral	papillary	absent
83	137	2013	3579	female	35	ever smoker	13	right	bilobectomy	central	micropapillary	absent
84	138	2013	4856	male	50	ever smoker	30	right	bilobectomy	peripheral	papillary	absent
85	140	2014	827	male	55	ever smoker	35	right	lobectomy	peripheral	papillary	absent
86	142	2014	1535	male	67	ever smoker	40	right	lobectomy	peripheral	papillary	absent
87	143	2014	1584	male	64	ever smoker	86	right	pneumonectomy	peripheral	solid	absent
88	145	2014	1863	female	46	never smoker	0	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
89	150	2014	2960	male	51	ever smoker	45	left	lobectomy	peripheral	papillary	absent
90	152	2014	4038	male	69	ever smoker	40	left	lobectomy	peripheral	acinar	absent
91	153	2014	4091	male	45	ever smoker	ND	left	lobectomy	peripheral	acinar	absent
92	154	2014	4241	male	59	ND	ND	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
93	155	2014	4467	male	66	ever smoker	ND	right	bilobectomy	peripheral	solid	absent
94	156	2014	4994	male	55	ever smoker	55	left	lobectomy	peripheral	acinar	present
95	161	2011	4159	male	65	ever smoker	ND	right	lobectomy	peripheral	acinar	absent
96	162	2011	4455	female	59	never smoker	0	left	lobectomy	peripheral	micropapillary	present

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Adenoca. Subtype	Tumor Foci	Primary Tumor Size (cm)	Tumor Slides	Immunostaining	Tumor Status	Hilar Node	Mediastinal Node	Node Status	Metastasis	Pathologic Stage
82	136	papillary	solitary	5.0	2	not performed	pT2a	positive	negative	pN1	M0	Ila
83	137	micropapillary	double	6.0	5	performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIla
84	138	papillary	multiple	10.0	4	performed	pT4	positive	positive	pN2	M1a	IV
85	140	papillary	double	3.5	2	not performed	pT2a	positive	negative	pN1	M0	Ila
86	142	papillary	solitary	2.5	3	not performed	pT1b	negative	negative	pN0	M0	Ia
87	143	solid	solitary	6.5	4	performed	pT2b	negative	negative	pN0	M0	Ila
88	145	acinar	solitary	3.0	3	not performed	pT1b	negative	ND	pNx	M0	ND
89	150	papillary	solitary	7.0	5	performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIla
90	152	acinar	double	2.0	1	not performed	pT1a	ND	negative	pNx	M0	ND
91	153	acinar	solitary	5.5	3	not performed	pT2b	negative	positive	pN2	M0	IIla
92	154	acinar	solitary	3.0	2	not performed	pT1b	negative	positive	pN2	M0	IIla
93	155	solid	solitary	5.5	4	not performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIla
94	156	acinar	solitary	2.5	4	not performed	pT1b	positive	positive	pN2	Mx	ND
95	161	acinar	solitary	4.5	3	performed	pT2a	positive	positive	pN2	M0	IIla
96	162	micropapillary	solitary	6.0	3	performed	pT3	positive	positive	pN2	M0	IIla

جدول 43 . (متابعة)

	Case	Adenoca. Subtype	Tumor Necrosis	Perineural Invasion	Lymphatic Emboli	Vascular Emboli	Pleural Invasion	Mitotic Rate	Nuclear Size	Nucleolar Prominence	Nuclear Atypia	Abnormal Mitosis
82	136	papillary	present	absent	absent	absent	PI0	8	medium	distinct	moderate	absent
83	137	micropapillary	present	absent	present	present	PI1	9	large	distinct	severe	present
84	138	papillary	absent	absent	present	present	PI2	7	medium	distinct	moderate	present
85	140	papillary	absent	present	absent	present	PI0	16	large	prominent	severe	present
86	142	papillary	absent	absent	absent	absent	PI0	15	medium	distinct	severe	present
87	143	solid	present	absent	present	present	PI1	44	medium	distinct	severe	present
88	145	acinar	present	absent	absent	absent	PI2	8	medium	distinct	moderate	absent
89	150	papillary	present	absent	present	present	PI3	9	large	prominent	severe	present
90	152	acinar	absent	absent	present	present	PI0	7	large	distinct	severe	present
91	153	acinar	present	absent	present	present	needs staining	12	large	distinct	moderate	present
92	154	acinar	present	absent	present	present	PI0	4	large	distinct	severe	present
93	155	solid	present	absent	present	absent	PI3	20	large	prominent	severe	present
94	156	acinar	present	absent	present	present	PI0	27	medium	distinct	moderate	present
95	161	acinar	present	absent	present	present	PI0	6	medium	indistinct	moderate	absent
96	162	micropapillary	present	absent	present	present	PI3	8	large	prominent	severe	present

جدول 44 . التمييز النسيجي الشامل والدرجة النسيجية لحالات سرطانة الرئة الغدية (الأنماط التقليدية منها) المشتملة بالدراسة

	Case	Adenoca. Subtype	Comprehensive Histologic Subtyping					Architec. Grade	Risk Grade	
			Lepidic %	Acinar %	Papillary %	Micropap. %	Solid %		score	grade
1	1	lepidic	85	15	0	0	0	low	3	low
2	2	papillary	0	20	55	25	0	interm.	5	high
3	3	acinar	0	70	0	25	5	interm.	5	high
4	4	acinar	0	50	0	15	35	interm.	5	high
5	7	solid	20	0	0	25	55	high	6	high
6	8	acinar	0	55	10	20	15	interm.	5	high
7	10	micropapillary	5	10	20	60	5	high	5	high
8	11	papillary	0	25	50	25	0	interm.	5	high
9	13	acinar	5	95	0	0	0	interm.	3	low
10	15	solid	5	35	20	5	35	high	5	high
11	16	papillary	30	5	60	5	0	interm.	3	low
12	17	acinar	0	85	0	0	15	interm.	5	high
13	18	papillary	0	45	55	0	0	interm.	4	interm.
14	21	acinar	35	65	0	0	0	interm.	3	low
15	23	acinar	0	100	0	0	0	interm.	4	interm.
16	25	acinar	0	55	0	10	30	interm.	5	high
17	26	acinar	20	70	0	0	10	interm.	3	low
18	27	solid	45	5	0	0	50	high	4	interm.
19	29	acinar	0	95	0	0	5	interm.	5	high
20	32	acinar	0	65	20	15	0	interm.	4	interm.
21	33	acinar	0	100	0	0	0	interm.	4	interm.
22	34	papillary	0	10	80	10	0	interm.	5	high
23	37	acinar	15	55	0	0	30	interm.	5	high
24	38	acinar	10	75	0	15	0	interm.	5	high
25	39	acinar	0	65	10	25	0	interm.	5	high
26	41	acinar	0	45	40	0	15	interm.	4	interm.
27	42	papillary	20	0	80	0	0	interm.	3	low
28	43	acinar	0	60	5	35	0	interm.	5	high
29	44	acinar	15	65	0	20	0	interm.	5	high
30	45	acinar	0	40	5	30	25	interm.	5	high
31	46	micropapillary	0	0	40	60	0	high	5	high
32	47	lepidic	85	0	15	0	0	low	3	low
33	50	lepidic	40	5	25	25	5	low	4	interm.
34	52	solid	0	10	5	15	70	high	6	high
35	53	acinar	0	90	0	10	0	interm.	5	high
36	54	solid	0	10	0	0	90	high	5	high
37	64	acinar	0	75	5	15	5	interm.	5	high
38	66	acinar	0	90	10	0	0	interm.	4	interm.
39	69	solid	0	30	0	20	50	high	5	high
40	71	papillary	0	40	55	0	5	interm.	4	interm.
41	73	acinar	0	85	15	0	0	interm.	4	interm.
42	74	acinar	0	60	10	30	0	interm.	5	high
43	76	acinar	0	55	20	25	0	interm.	5	high

	Case	AdenoCa. Subtype	Comprehensive Histologic Subtyping					Architec. Grade	Risk Grade	
			Lepidic %	Acinar %	Papillary %	Micropap. %	Solid %		score	grade
44	77	solid	0	40	0	5	45	high	5	high
45	78	solid	0	30	0	15	55	high	5	high
46	79	acinar	0	100	0	0	0	interm.	4	interm.
47	81	acinar	0	90	0	5	5	interm.	5	high
48	82	acinar	0	75	0	10	15	interm.	5	high
49	84	acinar	0	85	0	10	5	interm.	5	high
50	85	micropapillary	0	10	10	80	0	high	5	high
51	86	micropapillary	0	30	5	35	30	high	6	high
52	87	micropapillary	0	40	0	60	0	high	5	high
53	89	acinar	0	70	5	25	0	interm.	5	high
54	91	micropapillary	0	40	0	45	15	high	5	high
55	92	solid	0	40	0	0	60	high	5	high
56	93	micropapillary	10	10	0	60	20	high	6	high
57	94	solid	0	30	10	25	35	high	5	high
58	95	papillary	0	5	50	45	0	interm.	5	high
59	96	acinar	0	50	0	5	45	interm.	5	high
60	98	micropapillary	0	35	5	50	10	high	5	high
61	101	papillary	0	0	55	5	40	interm.	5	high
62	108	acinar	0	40	25	35	0	interm.	5	high
63	110	acinar	0	100	0	0	0	interm.	4	interm.
64	111	solid	0	40	0	0	60	high	5	high
65	115	solid	0	40	0	0	60	high	5	high
66	117	acinar	0	95	0	0	5	interm.	5	high
67	124	solid	0	20	0	0	80	high	5	high
68	125	micropapillary	0	5	15	85	0	high	5	high
69	127	papillary	30	20	35	15	0	interm.	3	low
70	128	papillary	0	5	60	35	0	interm.	5	high
71	129	papillary	0	35	60	5	0	interm.	4	interm.
72	134	acinar	0	100	0	0	0	interm.	4	interm.
73	136	papillary	0	10	55	35	0	interm.	5	high
74	137	micropapillary	5	20	20	40	15	high	5	high
75	138	papillary	5	30	35	30	0	interm.	5	high
76	140	papillary	15	25	40	20	0	interm.	4	interm.
77	142	papillary	0	10	50	30	10	interm.	5	high
78	143	solid	0	15	0	0	85	high	5	high
79	145	acinar	10	90	0	0	0	interm.	3	low
80	150	papillary	0	5	60	35	0	interm.	5	high
81	152	acinar	10	85	0	5	0	interm.	3	low
82	153	acinar	0	65	0	30	5	interm.	5	high
83	154	acinar	10	90	0	0	0	interm.	3	low
84	155	solid	0	20	0	0	80	high	5	high
85	156	acinar	10	60	0	30	0	interm.	5	high
86	161	acinar	30	35	0	0	35	interm.	5	high
87	162	micropapillary	0	10	0	90	0	high	5	high

Abstract

Subtyping Lung Adenocarcinoma According to the Novel IASLC/ATS/ERS Classification Correlation with Histologic Prognostic Factors

By: Zeinab Mohsin Mustafa Muhammad Hassan

Aim: examining the distribution of lung adenocarcinoma (ADC) subtypes according to the IASLC/ATS/ERS classification in surgically resected specimens, investigating the relationship of histologic prognostic factors to the histologic subtype of ADC, and analyzing predictive value of ADC subtypes and other clinicopathologic characteristics on lymph node involvement.

Methods: Ninety six surgically resected lung adenocarcinomas were reclassified according to the IASLC/ATS/ERS, graded, staged, and evaluated for the presence or absence of histologic factors, and the degrees of nuclear features.

Results: Tumors were predominantly acinar in 41 cases (42.7%), papillary in 17 (17.7%), solid in 15 (15.6%), micropapillary in 11 (11.5%), and lepidic in 3 (3.1%); whereas 9 tumors (9.4%) were variants of ADC.

ADC subtype and grade were significantly correlated with histologic prognostic factors (tumor necrosis, lymphovascular invasion, and pleural invasion) and degrees of nuclear features (mitotic rate, nuclear size, nucleolar prominence, and nuclear atypia) the more aggressive features were commonly encountered in MPA, SPA, and high grade ADCs; while rarely encountered in LPA and low grade ADCs.

At univariate analysis, age <56 year old, central location of ADC, presence of micropapillary component $\geq 5\%$, high mitotic rate ($\geq 5/10$ HPF), large nuclear size, and presence of abnormal mitosis were predictive of lymph node involvement; whereas ADC subtype was not a significant predictor for lymph node involvement.

At multivariate analysis, age <56 year old ($P = 0.013$), central location ($P = 0.049$), and high mitotic rate $\geq 5/10$ HPF ($P = 0.019$) were independent prognostic factors of lymph node involvement.

Conclusion: IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma correlates with histologic prognostic factors. Micropapillary component $\geq 5\%$ and mitotic rate $\geq 5/10$ HPF predict lymph node involvement in ADC; that raises the importance of reporting their presence and extent in the final pathologic reports of lung ADC.

Syrian Arab Republic
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Pathology



Subtyping Lung Adenocarcinoma According to the Novel IASLC/ATS/ERS Classification Correlation with Histologic Prognostic Factors

A dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Master Degree in Pathology

Supervisor

Prof. Dr. Lina haffar

Professor of Pathology
Faculty of Medicine
Damascus University

Chair

Dr. Ayman Samoun

Lecturer of Pathology
Faculty of Medicine
Damascus University

by

Zeinab Mohsin Mustafa Muhammad Hassan

2015