

## حدوث الصمات الخثرية الوريدية لدى مرضى سرطانات الرئة

محمود باكير\*

### الملخص

خلفية الدراسة: تعد سرطانات الرئة من المؤهبات المهمة لحدوث الصمات الخثرية الوريدية، وتندر التقارير المنشورة في الأدب الطبي التي تدرس الحوادث الخثرية الوريدية عند مرضى سرطانات الرئة وعلاقتها بأنماطها النسيجية المختلفة.

هدف الدراسة: تحديد دور الإصابة بالسرطانات الرئوية كعامل خطورة لحدوث الصمات الخثرية الوريدية وتحديد العلاقة بين تطور الحوادث الخثرية والنمط النسيجي لسرطان الرئة.

طريقة الدراسة والمرضى: الدراسة مستقبلية عشوائية أجريت في الشعبة الصدرية لقسم الأمراض الباطنة بمشفى المواساة الجامعي بدمشق خلال سنتين (2006-2007). على مرضى سرطان الرئة. أجري تقييم سريري، شعاعي، مخبري ونسجي كامل لكل المرضى. تم تسجيل المعلومات لكل مريض في استمارة خاصة ثم أجرينا تحليلاً إحصائياً للنتائج.

النتائج: شملت دراستنا 230 مريضاً بسرطان الرئة المشخصين نسيجياً، وكان توزعهم حسب النمط النسيجي: 112 مريضاً (48.7%) - سرطان الرئة الغدية 70 (30.4%) بسرطان رئة شائك الخلايا، 35 (15.2%) - صغير الخلايا و13 مريضاً (5.7%) بسرطان كبير الخلايا. وقد تطورت حوادث الخثار الوريدي لدى 23 مريضاً (10%). من مرضى الدراسة وقد سبق تطور الخثار تشخيص سرطان الرئة لدى 6 مرضى بمدة تراوحت بين أسبوع و16 شهراً (وسطياً 6.8 شهراً) في حين تطورت حوادث الخثار الوريدي بعد تشخيص سرطان الرئة لدى 17 مريضاً خلال مدة تراوحت بين واحد و12 شهراً وشكلت وسطياً 5.2 شهراً.

\* أستاذ - قسم الأمراض الباطنة - الشعبة الصدرية - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

وتشير نتائج دراستنا إلى أنَّ نسبة الحوادث الخثرية لدى مرضى السرطانة الغدية كانت الأعلى بين كل أنماط السرطان الرئوي حيث شوهدت 17 حالة من 112 (15.2%) وشكلت نحو ثلاثة أضعاف مقارنة بمرضى سرطان الرئة شائك الخلايا (4 حالات بين 70 مريضاً - 5.7%) وبالسرطان صغير الخلايا (مريضان من 35 - 5.7%). ولم نشاهد حالات خثار لدى مرضى سرطان الرئة كبير الخلايا. ولاحظنا أن الخثار الوريدي تطور لدى 5 من 23 مريضاً (21.7%) بعد البدء بتطبيق العلاج الكيماوي أو الشعاعي بسبب النقائل الورمية. الاستنتاجات: تزيد الإصابة بسرطان الرئة الأهبة لتطور الداء الخثاري الوريدي خاصة لدى مرضى النمط الغدي إذ تعادل الإصابة بالخثار لديهم ثلاثة أمثال مقارنة بمرضى سرطان الرئة شائك الخلايا أو صغير الخلايا.

الخثرات الفجائية غير المفسرة قد تكون علامة مؤشرة على السرطان الرئوي الكامن ولاسيماً لدى المدخنين ويعمر أكثر من 50 سنة، لذا يجب أن يخضعوا للمراقبة مدة زمنية كافية لتحري الإصابة بالخباثة الرئوية.

لم يثبت حتى الآن مدى جدوى إعطاء مضادات التخثر الوقائي لكل مرضى سرطانات الرئة، ولذا فإنَّ مزيداً من الدراسات المستقبلية قد تسهم بتحديد فائدة المعالجة بالمميعات للوقاية من الحوادث الخثرية الوريدية لدى مرضى سرطان الرئة وإنقاذ حياتهم. كلمات مفتاحية: الداء الخثاري الوريدي، داء الصمات الخثرية الوريدية، سرطان الرئة.

## **Incidence of vein thromboembolic disease in lung cancer patients**

**Mahmoud Bakir\***

### **Abstract**

**Background:** Lung cancer(LC) is an important risk factor for thromboembolic events (VTE), but only limited data on the incidence of VTE in different types of LC are available.

**Objective:** To study the risk of VTE in LC patients, with an emphasis on the comparison of risk between different types of LC.

**Patients and methods:** Our prospective study was performed in pulmonology division of internal medicine department in Almouasat University hospital in Damascus throw 2 years (2006-2007). Patient and tumor characteristics as well as VTE were evaluated and recorded.

**Statistical analysis of the results was performed**

**Results:** A total of 230 patients with a histological confirmed LC were included in our study.

112(48.7%) patients of them were with adenocarcinoma, 70 (32.4%) with squamous cell LC, 35(15.2%) with small cell and 13 (5.7%) with large cell cancer. A 23 (10 %) of total patients developed VTE.

6 patients were with VTE that established in one week to 16 months period before the LC diagnoses (median 6.8 months).

17 patients developed VTE after the diagnose of LC. The median time, from the first admittance for LC, until development of the VTE, was 5.2 months (range one to 12 months).

We found that the subgroup patients with adenocarcinoma had the highest risk of developing VTE between all types of LC.

There were 17 VTE cases of 112 patients (15.2%), with adenocarcinoma whereas in the subgroup group with squamous cell cancer there were 4 cases of 70 (5.7%) and 2 cases of 35 patients with small cell LC (5.7%) were develop VTE.

The risk was 3-fold increased for patients with adenocarcinoma than in patients with squamous cell or small cell LC.

\* Prof. of internal medicine, pulmonology division, Faculty of medicine  
Damascus University

---

---

We did not see any VTE between the patients with large cells LC. 5 of 23 patients (21.7%) developed VTE during chemotherapy and radiotherapy in the presence of metastases

**Conclusions :** LC increases the risk of VTE especially in patients with adenocarcinoma. They have a three-fold higher risk than LC patients with squamous cell or small cell.

**Sudden unexplained VTE in aged smokers older than 50 years may be a significant risk indicator of underlying malignancy and those patient must stay under observation for final diagnosis.**

**It is not established yet if all of LC patients should receive prophylaxis with anticoagulants .More prospective studies may provide the necessary evidence for targeted use of prophylactic anticoagulants in LC patients to prevent development of VTE and improve related survival..**

**Keywords: vein thrombosis, thromboembolic disease, lung Cancer.**

---

### مقدمة:

تعدُّ الأورام الخبيثة أهم المؤهبات للخثار الوريدي العميق(1،2،3،4)، كما أن الخثار دون تحديد سبب واضح قد يكون مؤشراً على إصابة كامنة غير مكتشفة للخباثة يمكن أن تكون لاعرضية (1،2) وتشير المعلومات الوبائية أن الخثار الوريدي العميق والمختلط بالصمات الرئوية يحتل المكان الثاني بين أسباب الوفيات لدى مرضى الأورام الخبيثة المقبولين في المستشفيات (1،2). إن الانتشار الواسع للسرطانات الرئوية المرتبط بعادة التدخين يجعل احتمال تطوُّر الخثرات الوريدية لدى مرضى الخباثات الرئوية كبيراً (11)، ولكن التقارير المنشورة في الأدب الطبي والتي تتناول ارتباط الخثرات الوريدية بالأورام الرئوية الخبيثة نادرة وتملك صفة عامة في سياق سرد الأسباب المؤهبة للخثار (1،2،3،4).

### خلفية الدراسة:

تشير العديد من الدراسات(2،3،4،5) إلى أن الأهبة للخثار الوريدي العميق والصمات الرئوية تزيد لدى مرضى الخباثات حتى 4 أضعاف بالمقارنة مع مرضى الخثرات دون خباثة مرافقة. كما أن أكثر الأسباب شيوعاً لعودة الخثار لدى المرضى هي إصابتهم بالأورام الخبيثة (3) وقد أشارت بعض الدراسات (4) أن احتمال النكس ونسبة عودة الخثار لدى مرضى السرطانات خلال 6 أشهر تعادل 22% من مرضى الخثار المترافق بالأورام الخبيثة مقابل 6.5% لدى المرضى دون خباثة. وتشير الإحصائيات أن واحداً من كل 7 مرضى قبلوا في المشفى بتشخيص ورم خبيث يموتون بسبب الصمة الرئوية (5،6). فضلاً عن ذلك فإن الخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية مجهولة السبب يمكن أن تنبئ بإصابة بالخباثة الكامنة لدى هؤلاء المرضى (7،8) إذ أن متابعة هؤلاء المرضى تبين أن الخباثات تشخص لاحقاً لدى 11% منهم (8). وتؤكد العديد من الدراسات أن الأورام الخبيثة تزيد الأهبة للداء الخثاري بغض النظر عن مكان توضعها سواء في الرئتين أو الجهاز الهضمي والبنكرياس، أو

المبيض والبروستات (8،9،10). إلا أن السرطانات الرئوية تعدُّ الأكثر أهمية بين الأسباب الورمية المؤهبة للخثرات الوريدية العميقة إذ تشير دراسة بلوم وزملائه (11) أن السرطانات الرئوية تزيد احتمال الإصابة بالخثار الوريدي لعشرين ضعفاً مقارنة بالمرضى المصابين بالخثار دون خبائة رئوية. كما أن المعالجة الكيماوية والشعاعية للسرطانات تزيد بشكل ملحوظ الأهبة للخثرات الوريدية (11،12،13،14).

وبمراجعتنا للأدب الطبي لم نجد في سورية بحثاً تتناول دور الإصابة بالسرطانات الرئوية كعامل خطورة في حدوث الصمات الخثرية الوريدية ونسبة شيوع هذا التشارك. كما أن معظم مانشر في الأدب الطبي يشير بشكل عرضي إلى أهمية سرطانات الرئة كعامل مؤهب للخثار الوريدي في سياق سرد عرضي لعوامل الخطورة في تطور الخثار (2،3،4،8،9،10). والتقارير العالمية القليلة (11،12،19،20) التي تتناول الارتباط بين حدوث الداء الخثاري الوريدي والسرطانات الرئوية متناقضة بنتائجها، كما تندر الدراسات التي تحدد علاقة تطور الحوادث الخثرية مع الأنماط النسيجية لسرطانات الرئة (11).

#### هدف الدراسة:

- 1- تحديد دور الإصابة بالسرطانات الرئوية كعامل خطورة لحدوث الصمات الخثرية الوريدية.
- 2- تحديد علاقة تطور الحوادث الخثرية بالأنماط النسيجية لسرطانات الرئة.
- 3- الوصول لاستنتاجات تساعد في التنبؤ بالحوادث الخثرية الوريدية لدى مرضى سرطانات الرئة، وتوصيات للوقاية منها.

#### المرضى وطريقة الدراسة:

الدراسة مستقبلية عشوائية شملت مرضى سرطانات الرئة المثبتين نسيجياً ومرضى الصمات الخثرية الوريدية والذين تم تأكيد تشخيصهم بينهم. أجريت الدراسة في

الشعبة الصدرية بمشفى المواساة الجامعي خلال سنتين من كانون الثاني 2006. شملت الدراسة كل مرضى الأورام الرئوية المشخصين نسيجياً في الشعبة الصدرية، وحددنا حالات الحوادث الخثارية الوريدية سواء سبق تطور الداء الخثاري تشخيص الورم الرئوي الخبيث أو تطور الخثار لدى المرضى بعد تشخيص سرطان الرئة، وقمنا بدراسة مقارنة لمرضى الداء الخثاري المترافق بسرطانة الرئة نسبة للعدد الكلي للمرضى الذين شملتهم الدراسة وعلاقته بالشكل النسيجي لسرطان الرئة. خضع كل مرضى الأورام الرئوية الخبيثة لدراسة سريرية وشعاعية ومخبرية وأجري التنظير القصبي بالمنظار الليفي مع دراسة نسيجية للغسالة والخزعات، وفي حال عدم الوصول للتشخيص بالتنظير القصبي لجأنا للحصول على الخزعات للدراسة عبر جدار الصدر والموجهة بالتصوير الطبقي المحوري أو الخزعات الجراحية. وخضع كل مرضى الخثار لاستجواب كامل وتدوين القصة المرضية، لتحري الأسباب المؤهبة للخثار وأجريت لهم فحوص سريرية ومخبرية ودموية وشعاعية ومعايرة غازات الدم الشرياني وأجريت تصوير بالإيكو دوبلر لأوعية الطرفين السفليين أعلى وأسفل الركبتين ومعياري الذي ديمير وتصوير صدر حلزوني مع حقن بمادة ظليلة في الحالات المشتبهة بالصمة الرئوية.

تم تدوين المعلومات في استمارات خاصة ثم بتحليل إحصائي للنتائج.

#### نتائج الدراسة:

في هذه الدراسة المستقبلية العشوائية بلغ عدد المرضى المقبولين في الشعبة الصدرية في مشفى المواساة الجامعي والذين شملتهم الدراسة 230 مريضاً بتشخيص سرطان الرئة مثبت نسيجياً بالخزعات من مكان الإصابة خلال مدة سنتين من كانون الثاني 2006، تراوح عمر المرضى بين 32 و 71 سنة وكان عدد الرجال (147) أكثر من عدد النساء (83)، ويبين الجدول 1 توزع مرضى الدراسة حسب العمر والجنس.

جدول 1: توزيع مرضى أورام الرئة حسب الجنس والعمر

الجنس/العمر	30-17 سنة	31-40 سنة	41-50 سنة	51-60 سنة	< 60 سنة	المجموع
رجال	0	1	12	77	57	147
نساء	0	0	8	42	33	83
المجموع	0	1	20	119	90	230

ويظهر الجدول 2 توزيع المرضى حسب الأنماط النسيجية للسرطان الرئوي وحوادث الداء الخثاري بينهم. بلغ عدد مرضى سرطان الرئة الذين تطور لديهم الداء الخثاري الوريدي في دراستنا 23 حالة (10%)، وقد كان 5 من بين المرضى يخضعون لمعالجة كيميائية. وقد شخض الورم الرئوي بعد القبول لدى 4 مرضى تمت دراستهم بالتوازي للورم الرئوي والداء الخثاري وقد تطور الخثار الوريدي العميق لدى مريضة بعد قبولها في المشفى للدراسة بسبب سرطان الرئة.

بمقارنة توزيع مرضى سرطان الرئة حسب الأنماط النسيجية (الجدول 2) تبين أن أكثرها شيوعاً هو سرطان الرئة الغدية 112 (48.7%) تلاها السرطان شائكة الخلايا 70 (30.4%) ثم صغير الخلايا 35 (15.2%) وكبير الخلايا 13 مريضاً (5.7%).

جدول 2 يبين توزيع المرضى حسب الجنس الشكل النسيجي لسرطان الرئة

النسبة المئوية	المجموع	نساء	رجال	الشكل النسيجي لسرطان الرئة
48.7%	112	43	69	السرطانة الغدية
30.4%	70	26	44	السرطانة شائكة الخلايا
15.2%	35	10	25	السرطانة صغيرة الخلايا
5.7%	13	4	9	السرطانة كبيرة الخلايا
100%	230	83	147	المجموع

كان عمر معظم مرضى الخباثة الرئوية المترافق بالداء الخثاري يزيد على 50 سنة، وبلغ العمر الوسطي 56.9 سنة (جدول 3). وقد سبق تطور الخثار تشخيص سرطان الرئة لدى 6 مرضى بمدة تراوحت بين أسبوع و16 شهراً (وسطياً 6.8 شهراً) في



حين تطورت حوادث الخثار الوريدي بعد تشخيص سرطان الرئة لدى 17 مريضاً خلال مدة تراوحت بين شهر و 12 شهراً وشككت وسطياً 5.2 شهراً (جدول 3).

جدول 3 مرضى سرطان الرئة حسب الجنس و زمن تطور الداء الخثاري الوريدي

ترافق الخثار مع سرطان الرئة	رجال	نساء	المجموع	النسبة المئوية للخثار من مرضى الدراسة
الداء الخثاري سبق تشخيص السرطان (أسبوع-16 شهراً)	2	4	6	2.6%
تشخيص السرطان سبق الداء الخثاري (1-12 شهراً)	11	6	17	7.4%
المجموع	13	10	23	10%

جدول 4 يبين نسب مرضى الدراسة حسب تطور الخثار وعلاقته بزمن تشخيص السرطان

مرضى سرطان الرئة المصابون بالداء الخثاري الوريدي	عدد مرضى الخثار	النسبة المئوية لكل حالات الخثار
خثار سبق تشخيص سرطان رئة	6	26.1%
خثار تطور بعد تشخيص السرطان	12	52.2%
خثار مع علاج كيميائي ورمي	5	21.7%

وتبين الجداول 3، 4 أن نحو ربع حالات الخثار المشخصة لدينا تطورت قبل تشخيص ورم الرئة، في حين ظهر الخثار الوريدي بعد تشخيص سرطان الرئة في الحالات الأخرى وكان بينها 5 مرضى طوروا حوادث خثارية بعد البدء بالعلاج الكيميائي بسبب وجود نقائل ورمية. و قد تطور في 4 حالات من مرضى الخثار الوريدي صمات رئوية وكانت كتلية وسببت الوفاة لدى اثنان من المرضى.

بتحليل نتائج دراستنا لتحديد علاقة حوادث الخثار الوريدي لدى مرضى سرطان الرئة بالأنماط النسيجية وجدنا أن أعلى نسبة من الحوادث الخثرية شوهدت عند مرضى سرطانة الرئة الغدية؛ حيث شخّصت 17 حالة خثار وريدي بين 112 مريض منهم (15.2%) مقابل 4 حالات بين مرضى السرطان الرئوي شائك الخلايا (5.7%)، وشاهدنا حالتين من الخثار الوريدي بين 35 مريض بسرطان الرئة صغير الخلايا (5.7%). ولم نشاهد حالات خثار بين مرضى سرطان الرئة من النمط النسيجي كبير الخلايا. ويبين الجدول 5 توزع المرضى حسب النمط النسيجي لسرطان الرئة. وتشير نتائج دراستنا إلى أن الأهمية للخثار الوريدي نسبة للأنماط النسيجية كانت تزيد بمعدل ثلاثة أضعاف لدى مرضى سرطان الرئة الغدي (15.2%) مقارنة مع مرضى سرطان الرئة شائك الخلايا (5.7%) أو صغير الخلايا (5.7%). (الجدول 5). كما أننا لاحظنا بدراستنا أن المعالجة الكيماوية تزيد من خطورة حدوث الداء الخثاري لدى مرضى سرطان الرئة (5 حالات) ولأسيماً النمط النسيجي صغير الخلايا (الجدول 4) حيث تطور الخثار الوريدي لدى مريضين بسرطان صغير الخلايا بعد البدء بالمعالجة الكيماوية، وكذلك الحال لدى ثلاثة مرضى بسرطانة رئة غدية مع نقائل بعيدة. وتتوافق هذه النتائج مع تقارير في الأدب الطبي عن دور العلاج الكيماوي كعامل خطورة إضافي في زيادة الحوادث الخثرية لدى مرضى سرطان الرئة (24،23).

الجدول 5 توزع مرضى الخثرات الوريدية حسب النمط النسيجي لسرطان الرئة

النمط النسيجي لسرطان الرئة	عدد مرضى سرطان الرئة	مرضى الخثار	النسبة المئوية ضمن المجموعة	النسبة المئوية للعدد الكلي
السرطانة الغدية	112	17	15.2%	8.3%
السرطانة شائكة الخلايا	70	4	5.7%	1.7%
السرطانة صغيرة الخلايا	35	2	5.7%	0.9%
السرطانة كبيرة الخلايا	13	0	0	0

### مناقشة النتائج:

تشير نتائج دراستنا إلى أن سرطان الرئة يزيد من خطورة حدوث الداء الخثاري الوريدي إذ بلغت نسبة تطوره 10% بين 230 مريضاً بسرطان الرئة. وقد حدث الخثار بعد تشخيص سرطان الرئة لدى 7.4% من مرضى الخباثة الرئوية المشمولين بالدراسة. بينما سبق حدوث الداء الخثاري تشخيص سرطان الرئة في 2.6% من المرضى الذين كانوا كلهم مدخنين وبعمر يزيد على 50 سنة، لذا فإن مرضى الداء الخثاري بعمر أكثر عن 50 سنة ولاسيما المدخنين يجب أن يدرسوا بشكل موجه لتحري الخباثات الرئوية وخارج الرئوية وأن يبقوا تحت المراقبة مدة زمنية كافية. بدراستنا لعلاقة الخثار مع النمط النسيجي لسرطان الرئة تبين أن مرضى سرطان الرئة من النمط الغدي (الأدينوكارسينوما) هم أكثر الأنماط النسيجية الذين يطورون الداء الخثاري الوريدي، حيث كانت نسبة حدوث الخثار الوريدي 15.2% ضمن مجموعة مرضى النمط النسيجي الغدي لسرطان الرئة في دراستنا، وهي تعادل نحو ثلاثة أمثال مقارنة بمرضى النمط النسيجي لسرطان الرئة شائك الخلايا أو صغير الخلايا (5.7%). وتعيد نتائجنا التأكيد أن حوادث الخثار الوريدي مضاعفة أكثر مشاهدة لدى مرضى السرطان الرئوي الغدي مقارنة بالأنماط النسيجية الأخرى لسرطان الرئة. وتتقارب نتائج بحثنا من نتائج دراسات سابقة (11،12،20) بحثت في الحوادث الخثارية الوريدية لدى مرضى سرطان الرئة، وقد أشارت إلى نسب أكبر من حوادث الخثار بين مرضى سرطان الرئة من النمط الغدي، إلا أن بعض الاختلاف شوهد بالنسب المئوية لحوادث الخثار الوريدي لدى مرضى الأنماط المختلفة لسرطان الرئة بين دراستنا والبحوث المذكورة، حيث كانت نسبة مشاهدة حوادث الخثار الوريدي بين مرضى سرطان الرئة أعلى بقليل في دراسة ليفي وزملائه 13.6% (20)، ولكن دراسته اقتصر على الأنماط النسيجية لسرطان الرئوي غير صغير الخلايا فقط. وهذا ما يفسر نسب حدوث الخثار الوريدي الأعلى من نتائج دراستنا.

وفي تقرير دراسة بلوم وزملائه 2004(11) التي تناولت حوادث الخثار الوريدي لدى 537 مريضاً بسرطانات الرئة غير صغيرة الخلايا يشير الباحثون إلى أن السرطانات الغدية أكثر الأنماط النسيجية التي تؤهب للخثرات الوريدية والصمات الرئوية وقد شكلت في دراسته (6.67%) ثلاثة أضعاف مقارنة بسرطان شائك الخلايا (2.12%). وهذه النسب أقل مما شوهد في دراستنا ونعتقد أن سبب تلك الفروق قد يعود لتباين عدد المرضى المشمولين في دراسته و نمطهم النسيجي مقارنة ببحثنا. كما أن دراسة بلوم وزملائه اقتصرت على مقارنة الحوادث الخثرية بين مرضى سرطان الرئة الغدي وشائك الخلايا فقط.

تفسر العديد من الدراسات الحديثة (16،17) أسباب ازدياد الأهبة للخثار في الخباثات بآليات متعددة منها تحرر عوامل مؤهبة للخثار من الخلايا الورمية (17) تقوم هذه العوامل بتنشيط الفعالية الحالة للفيبرين وتفعيل العوامل التي تسبب تشكل الخثرة كالعامل الخامس والثامن والتاسع والعاشر. كما تزداد الأهبة للخثار بسبب أذيات الخلايا البطانية للأوعية بارتشاح الورم، أو بالعلاج الشعاعي والكيميائي المطبق(11،13،14،15). ويعتقد العديد من الباحثين (16) بأن ازدياد نسبة حدوث الخثار الوريدي بين مرضى السرطان الغدية يعود بالدرجة الأولى لإفراز الموسين الورمي في الدوران، فقد وصف تروسو التهاب أوردة خثرية منكرة متقلبة لدى مرضى الخباثات الرئوية بخثرات غنية بالصفائح في الأوعية الصغيرة. وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن الورم الغدي يؤدي إلى فرط إفراز شاذ لغليكوسيلات الموسين والموسين الورمي وتشكيل معقدات يمكن أن تحرض هذه المتلازمة، حيث أظهرت التجارب أن حقن الفئران بخلاصة العامل الورمي يؤدي إلى تشكل خثرات غنية بالصفائح لديها (16)، لذا فإننا نعتقد أن حدوث الخثار الوريدي والذي كان أكثر مصادفة لدى مرضى سرطان الرئة من النمط الغدي المشاهد في دراستنا قد يعود بالدرجة الأولى لهذه الآليات.

وتعيد نتائج دراستنا وملاحظاتنا التأكيد أن الخثرات غير المفسرة قد تكون أولى التظاهرات المؤشرة على الخباثة الرئوية الكامنة ولاسيما لدى المرضى المدخنين وبعمر يزيد على خمسين سنة. وتتوافق هذه المعطيات مع تقرير لدراسة سابقة (24)، لذا فمن الضروري إعادة التأكيد أن مرضى حوادث الصمات الخثرية الفجائية غير المفسرة يجب أن يخضعوا لدراسة موجهة لتحري الخباثات الرئوية، وأن يبقوا تحت المراقبة مدة زمنية كافية مع المعالجة المضادة للخثار. إذ إن التحري والكشف المبكر عن الأورام الرئوية الخبيثة في الخثرات الوريدية غير المفسرة سيسهم في اتخاذ التدابير العلاجية المبكرة لإنقاذ حياة مرضى الأورام الرئوية وإطالة مدة البقاء. وقد لاحظنا أن مرضى الصمات عادة ما يتأخرون في مراجعة المشفى ويعود ذلك التأخر بتقديرنا إلى أن الأعراض السريرية للورم كالسعال والزلة التنفسية والألم الصدري ونفث الدم لدى مريض السرطان الرئوي قد تغطي على الأعراض السريرية التنفسية للصبغة الرئوية مما يؤخر التشخيص والعلاج المبكر ويسرع من الوفاة. لذا فمن المهم الانتباه إلى تلك الأعراض عند تفاقمها وإعارتها اهتماماً خاصاً. وقد شاهدنا مجموعة من المرضى الورميين الذين طوروا الخثار في أثناء وجودهم في المشفى؛ لذا فإننا نعتقد أن علاجاً وقائياً بالمميعات لمرضى السرطانات الرئوية المقبولين في المشفى للاستشفاء قد يسمح بتخفيض حوادث الخثار والوفيات لديهم ورغم عدم وجود اتفاق بين الباحثين حول ضرورة وصف المميعات بشكل روتيني للوقاية من الحوادث الخثرية الوريدية لدى مرضى سرطانات الرئة (21،22) إلا أن مزيداً من الدراسات المستقبلية لتحديد فعالية وجدوى وضع مرضى السرطانة الرئوية على المعالجة بالمييعات الوقائية قد تكون لها فائدة سريرية في تحسين الحالة الصحية وإطالة البقاء. وتجدر الإشارة إلى أننا لم نشاهد بين مرضى دراستنا حالات خثار بين حالات سرطان الرئة الذين خضعوا لتدخل جراحي لاستئصال الورم الرئوي، وقد يكون إعطاء الممييعات الوقائي قبل الجراحة قد أسهم في الوقاية من الخثار لديهم.

وبتحليل لنتائج دراستنا نستخلص أن الإصابة بسرطان الرئة ولاسيما النمط الغدي تزيد من احتمال تطور حوادث الصمات الخثرية الوريدية لدى هؤلاء المرضى. إلا أننا مازلنا بحاجة لتفسير التساؤل الذي يطرح نفسه: ما سبب تطور الخثرات الوريدية لدى جزء من مرضى سرطانات الرئة دون غيرهم؟ ونعتقد أن هناك مكاناً لعوامل خطيرة أخرى إضافية لدى المرضى الذين يطورون الصمات الخثرية قد تسهم في تفاقم هذه الظاهرة، ومن ثمّ فإننا بحاجة للمزيد من الدراسات حول فهم دور الأورام الرئوية في زيادة تطور حوادث الصمات الخثرية الوريدية وتحديد عوامل الخطورة الإضافية لدى مجموعة مرضى سرطان الرئة المؤهين للإصابة بالخثرات، من أجل الوصول لوسائل التدبير العلاجي والوقائي المبكر. كما أننا نرى ضرورة أن يعير الأطباء السريريون انتباههم لاعتبار سرطان الرئة، ولاسيما النمط الغدي، عامل خطورة محتمل لتطور حوادث الصمات الخثرية الرئوية القاتلة، ووضع هذا المضاعفة ضمن الاحتمالات التشخيصية عند دراسة مرضى سرطان الرئة المشتبهين بالصمات الخثرية الوريدية، لأن إغفالها من قبل الطبيب بسبب تشابه أعراض الصمة الرئوية مع الأعراض السريرية للسرطان الرئوي قد يؤدي إلى عواقب وخيمة قد تكون مميتة.

وتجدر الإشارة إلى أنه لم يثبت حتى الآن مدى جدوى إعطاء مضادات التخثر الوقائي لكل مرضى سرطانات الرئة كإجراء احترازي للوقاية من تطور الخثار الوريدي (21،22،23)، ولذا نرى أن مزيداً من الدراسات المستقبلية حول استخدام المميعات الوقائي لدى المرضى الأكثر استعداداً للإصابة بالحوادث الخثرية بين مرضى سرطان الرئة قد يسهم في تحديد فائدة المعالجة بالمييعات للوقاية من الحوادث الخثرية الوريدية لدى مرضى سرطان الرئة وإنقاذ حياتهم.

### الاستنتاجات:

1- تزيد الإصابة بسرطان الرئة الأهبة لتطور الداء الخثاري الوريدي ولاسيما لدى مرضى السرطان الرئوي من النمط الغدي إذ تعادل الإصابة بالختار لديهم ثلاثة أضعاف مقارنة بمرضى سرطان الرئة شائك الخلايا أو صغير الخلايا. إلا أنه مازال غير مفسر سبب تطور الخثار لدى عدد محدد من مرضى سرطان الرئة دون غيرهم، ولذا فإننا بحاجة للمزيد من الدراسات لفهم دور الأورام الرئوية كعامل خطورة في تطور حوادث الصمات الخثارية الوريدية.

2- الخثرات غير المفسرة قد تكون أولى التظاهرات المؤشرة على الخباثة الرئوية الكامنة ولاسيما لدى المرضى المدخنين و بعمر أكثر من 50 سنة، لذا يجب أن يخضع هؤلاء المرضى لدراسة موجهة لتحري الخباثات الرئوية وأن يبقوا تحت المراقبة مدة زمنية كافية.

3- لم تثبت حتى الآن جدوى إعطاء المميعات لكل مرضى سرطانات الرئة أو تطبيقها على مرضى السرطانات الرئوية المقبولين في المشفى للاستشفاء لأسباب مرضية مختلفة. ولذا فإننا بحاجة للمزيد من الدراسات لتحديد فائدة المعالجة بالمييعات للوقاية من الحوادث الخثارية الوريدية لدى مرضى سرطان الرئة.

## المراجع

- 1- A.Falanga and L. Zacharski. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management .Annals of Oncology 2005 16(5):696-701.
- 2 - Jane Pruemer . Prevalence, causes, and impact of cancer-associated thrombosis American Journal of Health-System Pharmacy, Vol. 62, Number 22; 2005 -Supplement 5, S4-S6
- 3-Hansson PO, Sorbo J, Eriksson Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. : Arch Intern Med. 2000 Mar 27;160(6):769-74.
- 4- Levitan, N, Dowlati, A, Remick, SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy and those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine er (Baltimore) 1999; 78:285.
- 5 -Goldenberg, N, Kahn, SR, Solymoss, S. Markers of coagulation and angiogenesis in cancer-associated venous thromboembolism. J Clin Oncol 2003; 21:4194.
- 6 - Levine, M. Treatment of thrombotic disorders in cancer patients. Haemostasis 1997; 27(Suppl 1):38.
- 7-Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M ; Venous thromboembolism and cancer. Lancet. 1998 Apr 11;351(9109):1077-80.
- 8- Sack, GH Jr, Levin, J, Bell, WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: Clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine (Baltimore) 1977; 56:1.
- 9- Rickles, FR, Edwards, RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. Blood 1983; 62:14.
- 10-Cornuz J, Pearson S, Creager M, Cook E, Goldman L.; Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis .Annals of Internal Medicine. November, 1996, 15, 125:785-93
- 11- Blom JW; Osanto S; Rosendaal FR ;The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. J Thromb Haemost 2004 Oct;2(10):1760-5.
- 12-RassamJW, Anderson G. Incidence of paramalignant disorders in bronchogenic carcinoma. Thorax 1975; 30: 86-90
- 13- Frederick A. Anderson, Jr; Frederick A. Spencer, Risk Factors for Venous Thromboembolism Circulation. 2003;107:1-9.
- 14 -Rahr HB, Sorensen JV. Venous thromboembolism and cancer. Blood Coagul Fibrinolysis. 1992; 3451-460.



- 15-Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, et al. Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood*. 2001; 98: 1614–1615.
- 16 - Wahrenbrock M; Borsig L; Le D; Varki N; Varki A .Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2003 Sep;112(6):853-62.
- 17-DonatiMB, FalangaA. Pathogenetic mechanisms of thrombosis in malignancy. *Acta Haematol* 2001; 106: 18–24
- 18-GaleAJ, GordonSG. Update on tumor cell procoagulant factors. *Acta Haematol* 2001; 106: 25–32.
- 19-Lu W, Li L, Gao Y Thrombosis diseases and lung cancer, *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2000 Jul;23(7):400-420
- 20- Levi D., Tagalakis V., Cohen V., et .al. Determining incidence and predictors of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S, 2006: 715.
- 21- DeSancho MT, Rand JH. Bleeding and thrombotic complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin*. 2001;17(3):599-62
- 22-Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK et al., Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 10;349(2):146-5.
- 23-Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Lyman GH. Risk factors for chemotherapy-associated venous thromboembolism in a prospective observational study. *Cancer* 2005; 104:2822-2829.
- 24-White RH, Chew HK, Zhou H, et al. Incidence of venous thromboembolism in the year before the diagnosis of cancer in 528,693 adults. *Arch Intern Med* 2005; 165:1782-1787.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2007/12/17.

تاريخ قبوله للنشر: 2008/4/1.