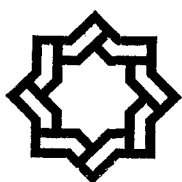
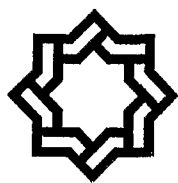
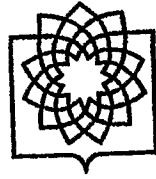


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



۹۹۲۵۶





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی در مانی شهید بهشتی

دانشکده پزشکی

پایان نامه:

جهت اخذ درجه دکترای پزشکی

موضوع:

بررسی کلابینگ در بیماران مبتلا به کانسر ریه

در انستیتو کانسر امام خمینی

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر حمید رضوانی

دفتر اطلاعات و کتابخانه
شعبه پزشکی

نگارش:

جواد باباخانی

۱۳۸۵ / ۱۱ / ۲۸

شماره پایان نامه: ۸۴۲۸

سال تحصیلی ۷۸-۱۳۷۷

۷۹۲۵۶

چکیده

این پایان نامه برای بررسی شیوع نسبی کلایینگ در کارسینوم سلول کوچک ریه (که به اختصار sclc نامیده می شود) در مقابل کارسینوم سلول غیر کوچک (nslc) انجام شد. برای این منظور ۱۰۳ پرونده از بیماران مبتلا به کانسر ریه که به مرکز آموزشی درمانی تحقیقاتی امام خمینی مراجعه کرده بودند که ، از لحاظ وجود یا عدم وجود کلایینگ انگشتان و ارتباط این یافته با ساب تایپ هیستولوژیک کانسر ریه بررسی شد. در این میان ۷۴ پرونده که از نظر اطلاعات مورد نظر کامل بودند انتخاب شدند. کلایینگ در ۳۴٪ کل بیماران با کانسر ریه وجود داشت و در صد کلایینگ بطور واضحی در زنان بیشتر بود. (۴۹٪ از زنان در مقابل ۲۱٪ از مردان با $p = ۰/۰۱۳$) همچنین کلایینگ در بیماران با nslc در مقابل sclc شایعتر بود (۴۰٪ در مقابل ۷٪ در sclc $p = ۰/۰۰۴۸$). با مقایسه این آمار به این نتیجه می رسیم که کلایینگ انگشتان با شیوع کمتری در مردان نسبت به زنان وجود دارد و همچنین در sclc در مقابل nslc. این یافته های بالینی می تواند در شروع ارزیابی بیماران چه به منظور پیگیری و چه به منظور درمان مفید باشد.

Abstract

objective : to determine the relative frequency of clubbing in small cell lung carcinoma (SCLC) versus nonsmall cell lung carcinoma (NSCLC)

Desing : examine patients with lung cancer for digital clubbing and relate the findings to the histo pathologic subtype of lung cancer . 74

consecutive patients with a pathological diagnosis of lung cancer.

Measurments and results : clubbing was present in 34% of all 74 patients with lung cancer .clubbing was more common in women (49%) than in men (21%) (X test $P = 0 = 0/3$) and was more common in patients with NSCLC (40%) than those with SCLC(7%) (X^2 test $P = 0/0048$)

Conclusion : in a retro prospective study digital clubbing was less frequently observed in men than women and in patients with SCLC than NSCLC . these clinical observations may assist in the initial evaluation of patients for planning work up and therapy

Key words : clubbing , diagnosis of lung cancer , lung cancer.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم
که همهٔ اندوخته خود را مدیون
ایثار و فداکاری آنها می دانم

تقدیم به همسر مهربانم
که با تلاش و زحمات خود راه را
برای تحصیل من هموار کردند

با سپاس و تشکر از

استاد ارجمند جناب آقای

دکتر رضوانی که با راهنمایی خود

من را در تدوین این بررسی

یاری نمودند .

فهرست سرفصلها:

- ۱- چکیده
- ۲- Abstract
- ۳- مقدمه
- ۴- بازنگری منابع
- ۵- شیوه تحقیق
- ۶- نتایج
- ۷- بحث
- ۸- رفرنسها

مقدمه

کلاپینگ برای اولین بار بوسیله هیپو کرات در ۲۴۰۰ سال پیش توصیف شد کلاپینگ یک لفظ توصیفی برای انگشتان دست و پا است که در حالات بالینی مشخصی بکار می رود. پروسه کلاپینگ می تواند در ۵ مرحله بررسی شود: (۱) grade I: موج شدن و نرمی بستر ناخن.

grade II: از دست رفتن ۱۵ درجه از زاویه نرمال بین ناخن و کوتیکول. grade III تشدید تحذب ناخنها. grade IV: چماقی شدن نوک انگشتها. grade V: ایجاد تغییرات بصورت براق یا شیشه ای شدن در ناخن و پوست کنار آن همراه شیارهای طولی روی ناخن.

کلاپینگ (۱) می تواند بصورت ارثی و یا ثانویه باشد. کلاپینگ ثانویه همراه عفونت یا بیماریهای التهابی بیماریهای سیانوتیک قلبی یا نئوپلاسم باشد. کانسره‌های ریه بصورت کلاسیک همراه کلاپینگ هستند. این پایان نامه بیانگر این موضوع است که بیماران با nsclc بیشتر دچار کلاپینگ می شوند تا بیماران sclc. (۲-۵)

کلابینگ انگشتان شاید قدیمی ترین یافته بالینی پزشکی باشد. بامبرگر ۱۸۸۹ و ماری ۱۸۹۰ به طور کامل این سندرم را توصیه کردند. ماری آنرا از آکرومگالی تشخیص داد و پوالمونر هیپرتروفیک استئوآرتروپاتی را مطرح ساخت عملاً هیچ مطالعه ای برای بررسی شیوع کلابینگ در عموم جمعیت بستری در بیمارستان انجام نشده است HAO می تواند حتی حیوانات را درگیر کند باهمان بیماریهای که انسان مبتلا می سازد. در سگها با ایجاد کانسر ریه یا ایجاد شانت راست به چپ ایجاد می شود. تقسیم بندی کلابینگ در نمودار I آمده است شواهدی وجود دارد که کلابینگ و HOA مراحل مختلف یک پروسه بیماری هستند. در غالب موارد دفورمیتی انگشتان اولین تظاهر است و با پیشرفت بیماری پریوستوسیس ظاهر می شود. در HOA طیف وسیعی از سمپتوم ها وجود دارد. در ابتدا بیماران آسمپتوماتیک و بی اطلاع نسبت به دفورمیتی هستند. دیگر بیماران و بطور مشخص در بدخیمی ریه بیماران ممکن است از سوزش نوک انگشتان و همچنین درد استخوانی شاکی هستند. این درد استخوان عمقی بطور واضح در اندام تحتانی و تیر کشنده در اندام هستند. معاینه بالینی مهمترین فاکتور در تشخیص دفورمیتی بولب انگشتان و نوک انگشتان است. ناخن محدب می شود و پوست روی آن نازک و براق می شود ادم و افزایش بافت نرم یک حالت بر جسته در پوسته ناخن ایجاد می کند. انگشتان پا نیز گرفتار می شود اما تشخیص تغییرات در مراحل اولیه مشکل است. اندکس انگلستان یک روش عملی برای اندازه گیری کلابینگ فراهم می آورد با استفاده از یک باند غیر الاستیک اندازه دور انگشت در مفصل دیستال اینتر فالانژیال DIP و در بستر ناخن NB اندازه گیری می شود. اگر مجموع نسبت NB در ۱۰ انگشت بیشتر از ۱۰ بشود کلابینگ وجود دارد. این اندکس انگشتان همچنین برای اندازه گیری شدت دفور میتن یا بررسی به درمان به کار می رود. شدیدترین حالت کلابینگ با اندکس بیشتر از ۱۱ در بیماران با HOA اولیه یا بیماران سیانوتیک قلبی دیده می شود. وقتی نماهای کامل HOA ایجاد می شود هیپرتروفن پوست با خشونت ظاهری در صورت یا ادم غیر گوده گزار بافت نرم در مچ پاها که ایجاد فیل مانندی کند، وجود دارد. ضخامت استخوانهای توبولار در تواحی از اندامها که بوسیله عضلات پوشیده نمی شوند مانند مچ دست و پا قابل رویت می شود.

پریوستوسیس می تواند همراه تندرش در لمس نقاط مبتلا بدون شکایت بسشتر باشد افیوژن به داخل مفصل نیز شایع است و بیشتر در مفاصل بزرگ قابل مشاهده است (زانو و مچ دست) در مچ پا به علت تورم بافت نرم احاطه کننده بخوبی قابل مشاهده است در لمس هیپرتروفی سینوویال وجود ندارد. محدوده حرکت مفاصل ممکن است کمی کاهش یافته باشند. همه شواهد حتی در آرتروستز بیانگر این واقعیت است که HOA یک بیماری پرولیفراتیو سینوویال نیست اشکالی از HOA که محدود به یک یا دو اندام است که به خاطر صدمه اندوتلیال در آن اندام است مانند صدمات در آنورسیم شریانی یا عفونت اندوتلیال. نوع دیگر HOA محدود به یک اندام می تواند بخاطر PDA همراه پولمونر هیپرتاسیون باشد.

اغلب بیماریهایی که همراه HOA هستند تغییر در عملکرد ریه را به همراه دارند حالا چه از طریق گردش خون ریه چه از طریق صدمه به پارانشیم ریه.

یک تئوری در توجیه استئوآرتروپای به این صورت است که مگاکاریوست از مغز استخوان جدامی شود و در میکروسکولر ریه قطعه قطعه می شود در بیماران با بیماری سیانوتیک قلبی این قطعات وارد ریه نمی شوند و مستقیم به جریان عمومی وارد می شوند و باعث فعالیت سلولهای اندوتلیال و آزادی فاکتور رشد فیروپلاستها می شوند و ایجاد کلابینگ می کنند. در بیماران با فیبروزیکی ریه و یا کانسر ریه فاکتور رشد از بافتهای غیر طبیعی وارد گردش عمومی خون شده و ایجاد کلابینگ می کنند.

کلابینگ اغلب آسمپتوماتیک بوده و نیازی به درمان ندارد برای بیماران با استئوآرتروپاتی دردناک داروهای غیر استروئیدی ضد التهاب در تخفیف درد موثرند. و درمان اصل مقابله با بیماری اولیه است.

نئوپلاسم های ریه

از آنجایی که هر ساله، سرطان اولیه ریه ۹۹۰۰۰ تن از مردان و ۷۸۰۰۰ تن از زنان را در ایالات متحده گرفتار می سازد از این عده، ۸۶٪ در طی ۵ سال فوت می کنند، این سرطان بیشترین علت مرگ ناشی از سرطان را در مردان و زنان تشکیل می دهد. میزان بروز آن در بین سنین ۵۵ تا ۶۵ سالگی بالاترین حد را دارد. سرطان ریه، ۳۲٪ از مرگهای ناشی از سرطان در مردان تشکیل می دهد و این رقم در زنان ۲۵٪ می باشد. اثرات توقف ۲۰ ساله مصرف سیگار در مردان خود را بصورت کاهش مرگ و میر تطابق یافته با سن ناشی از کانسر (age - adjusted cancer death) نشان داده (۵۷ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ مرد) درحالیکه متأسفانه این میزان هنوز در زنان در حال افزایش می باشد (۲۶ در هر ۱۰۰۰۰۰ جمعیت). سرطان ریه شایعترین علت مرگ ناشی از سرطان رادر نژادهای مختلف ایالات متحده تشکیل می دهد. بهنگام تشخیص تنها ۱۵ درصد از بیماران سرطانی، ضایعه موضعی داشتند در حالیکه در حدود ۲۵٪ درگیری عقده های لنفاوی و بیش از ۵۵٪ واجد متاستازهای دوردست بودند. بقای ۵ ساله در افراد مبتلابه بیماری موضعی ۴۸٪، در درگیری ناحیه ای ۱۸٪ و به طور کلی میزان بقای ۵ ساله ۱۴٪ میباشد. آنچه از نظر بالینی اهمیت دارد این است که میزان بقای کلی ۵ ساله در سرطان ریه از ۵٪ در سال ۱۹۶۰ به ۱۴٪ در سال ۱۹۹۰ رسیده است. این مسئله در هر دو نژاد سفید و آمریکایی آفریقایی تبار دیده می شود. علت اصلی این تغییرات، پیشرفتهای است که در درمان ترکیبی به صورت جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی صورت گرفته است. بنابراین، سرطان اولیه ریه یک مشکل بزرگ بهداشتی است که کلاً پیش آگهی بدی دارد. با این حال، اتخاذ یک سیاست مناسب برای تشخیص طبقه بندی و درمان بیماری بر اساس رفتار بالینی سرطان، باعث می شود که بهترین روش درمانی چه از جهت معالجه احتمالی و چه از نظر درمان تسکینی (palliative therapy) انتخاب شود. در بررسی بیمار باید از همکاری متخصصین مختلف همچون داخلی، متخصصین ریه، انکولوژیست های داخلی، پرتودرمانی و جراحی، آسیب شناسان و پرسنل نگهدارنده بیمار استفاده کرد.

پاتولوژی : باید از طبقه بندی بافت شناسی نئوپلاسمهای اولیه ریه که در سال ۱۹۸۱ توسط سازمان بهداشت جهانی ارائه شده است ، استفاده گردد . عبارت سرطان ریه در مورد تومورهایی به کار می روند که از اپی تلیوم مجاری تنفسی (برونش، برونشولها و آلوئول ها) نشأت می گیرند . مزوتلیوما ، لنفوما و تومورهای استرومایی (سارکوما) معمولاً تشخیص پاتولوژیک مجزایی از سرطان اپی تلیا لی ریه دارند .

۸۸٪ درصد تومورهای اولیه ریه را ۴ نوع سلول اصلی تشکیل می دهند . (جدول ۱-۱۷). این ۴ نوع عبارتند از اسکواموس یا کانسر اپیدموئید ، سرطان سلول کوچک یا oat cell ، آدنوکارسینوم (شامل برونکوالوئولر هم می باشد) و کانسر سلول بزرگ (به کانسر سلول بزرگ آنا پلاستیک هم معروف است) . بقیه سرطان ها عبارتند از سرطان تمایز نیافته (undifferentiated carcinoma) ، کارسینوئیدها ، تومورهای غدد برونشیت (شامل کارسینوم کیستیک آدنوئید و تومورهای موکوپای درموئید) و انواع تومورهای کمیاب تر . انواع مختلف سلولی دارای سیر مختلف و پاسخ به درمان متفاوتی هستند . لذا اولین قدم در درمان ، تشخیص بافت شناسی صحیح توسط پاتولوژیست مجرب می باشد . در ۲۰ سال گذشته وبه خاطر مسائل ناشناخته ، آدنوکارسینو جای کانسر سلول سنگ فرشی را در تمام نژادها و در دو جنس ، به عنوان شایع ترین نوع سرطان ریه ، گرفته است (جدول I) .

درمان ، براساس تشخیص بافت شناسی مبنی بر کانسر سلول کوچک یا غیر از آن (شامل کانسر اپی درموئید ، آدنوکارسینوم ، کانسر سلول بزرگ و کانسر برونکوالوئولر که نوعی آدنوکارسینوم است و مخلوطی از این ها) می باشد . بعضی از وجوه متمایز کننده در جداول I,II آمده است . به طور کلی ، کانسر سلول کوچک در موقع تشخیص چنان در بدن پخش شده است که امکان جراحی ندارد ولی اساساً به وسیله شیمی درمانی همراه با پرتودرمانی یابدون آن درمان می شود . برعکس ، آن دسته از سرطانهای غیر سلول کوچک ، که در زمان تشخیص محدود به یک مکان خاص می باشند به وسیله جراحی یا پرتودرمانی معالجه می شوند . به علاوه ، پاسخ سرطانهای غیر سلول کوچک به شیمی درمانی چشم گیر نیست و در موارد متاستاتیک ، این نوع درمان درمقایسه به سرطان سلول کوچک اهمیت کمتری دارد .

۹۰٪ بیماران مبتلا به سرطان ریه از انواع مختلف، یا سیگاری بوده اند و یا در حال حاضر سیگار مصرف می کنند. در حال حاضر، حدود ۵۰۰۰۰ هزار مورد از ۱۷۷۰۰۰ موارد جدید سرطان ریه در سیگاری ها قبلی ایجاد می شود. با موفقیت های جدید، در زمینه توقف مصرف سیگار، بر این عدد افزوده می شود و به خصوص در سیگاری های قدیمی باید به دنبال تشخیص زود هنگام و پیشگیری با مواد دارویی (CHEMOPREVENTION) بود. تا امروز شایع ترین سرطان ریه که در طول زندگی افراد غیر سیگاری، زنان و در بیماران جوان (زیر ۴۵ سال) دیده می شود، آدنوکارسینوم می باشد با این حال باید در این افراد که آدنوکارسینوم در ریه آنها دیده می شود، امکان درگیری سایر نقاط اولیه نیز بررسی گردد. سرطان سلول کوچک و سرطان اپیدرموئید معمولاً خود رابه صورت توده های مرکزی بارشد داخل برونشی نشان می دهند در حالی که آدنوکارسینوم ها و سرطان های سلول بزرگ معمولاً به صورت ندول یا توده های محیطی دیده می شوند که اغلب درگیری پلوری دارند. سرطان سلولهای بزرگ و اپیدرموئید در نزدیک به ۲۰-۱۰ درصد موارد حفره دار می شود. سرطان برونکوآلئولر که شکل خاصی از آدنوکارسینوم است در مجاری هوایی محیطی و به صورت یک توده مجزا یا یک ضایعه منتشر و مولتی ندولر و یا ضایعه با انتشار پرماند (FLUPPY) دیده می شود.

اتیولوژی

اکثر سرطانهای ریه بوسیله مواد کارسینوژن و یا پیشبرنده تومور (tumor promoters) ایجاد میشوند که در اثر استعمال دخانیات وارد بدن می شوند. میزان شیوع استعمال ایالات متحده در سنین ۱۸ و بالای آن، به ترتیب ۲۸ درصد در مردان و ۲۵ درصد زنان می باشد. بطور کلی، خطر نسبی ایجاد سرطان ریه در اثر مصرف سیگار ۱۳ برابر در اثر تماس طولانی و انفعالی با دود آن (passive exposure) ۱/۵ برابر می باشد. احتمالاً دخانیات و آلوده کننده های صنعتی و محیطی مثل گاز رادون که از منابع طبیعی زمین بدست می آید، اثر سرطانزا دارند.

بین میزان مرگ و میر ناشی از سرطان ریه و میزان کلی سیگار مصرفی (که معمولاً بصورت پاکت سیگار رسال ذکر میشود) یک رابطه دوز و به مدت ۲۰ سال سیگار میکشیده است ، خطر مرگ ۷۰-۶۰ برابر میشود. از طرف دیگر اگر مصرف سیگار قطع شود ، خطر ایجاد سرطان ریه کاهش می یابد ولی هیچگاه به سطح افراد غیر سیگاری نمی رسد. افزایش میزان سرطان ریه در زنان نیز افزایش مصرف سیگار در این افراد همراه است . با اینحال ، ذکر این نکته حائز اهمیت است که زنان مبتلا به سرطان ریه در مقایسه با مردان ، احتمال بیشتری دارد که هرگز در عمرشان سیگار نکشیده باشند . همچنین میزان شانس ایجاد سرطان ریه بخاطر اثر تجمعی سیگار در زنان و برای انواع نمونه های بافتی ، ۱/۵ برابر مردان میباشد . این تفاوت جنسیتی بخاطر حساسیت بیشتر زنان به مواد سرطانزای توتون است . به منظور پیشگیری ، تشویق افراد به قطع مصرف سیگار واجب به نظر می رسد. با اینحال ، قطع مصرف سیگار بسیار مشکل است چراکه عادت به سیگار کشیدن ، باعث اعتیاد به نیکوتین میشود بنابراین ، سعی و تلاش در جهت ممانعت افراد از شروع مصرف سیگار ، اهمیت حیاتی دارد . بدین منظور باید به بچه های در اواخر سنین ۱۹-۱۳ سالگی توجه نمود چراکه معمولاً استعمال دخانیات در این سن شروع می شود .

پیش آگهی بد بیماران مبتلا به سرطان ریه نیاز به انجام یکسری کار آزمایشی بالینی (clinical trials) منظم را ایجاب میکند. این کار آزمایشی ها عبارتند از آزمایشاتی بر روی ترکیب شیمی درمانی با جراحی یا رادیوتراپی و یا تأثیر نسبی استفاده از شیمی درمانی و رادیوتراپی بعنوان روش همراه (adjuvant) پس از جراحی و یا روش غیر همراه (nonadjuvant) قبل از جراحی آزمایش بر روی اصلاح کننده های پاسخ زیستی (biologic response modifiers) واکسن های انکوپیپتیدوژندرمانی ، آزمایشات آینده نگر بر روی حساسیت تومورها در موجودات زنده به داروها ، درمان با اشعه و اصلاح کننده های پاسخ زیستی و آزمایشات دیگر بر روی روش های جدید تر برای تشخیص زود هنگام و پیشگیری شیمیایی داروئی (chemoprevention) سرطان . پیشگیری مهم ترین اصل است و تلاش در جهت کمک به قطع مصرف سیگار و جلوگیری از شروع مجدد استعمال دخانیات ، باید ادامه یابد . گزارش های اولیه حاکی از اثر رتینوئید بر جلوگیری از ایجاد بدخیمی های ثانویه دستگاه هوایی - گوارشی است .

فعالیت در این زمینه و بخصوص در ارتباط با افرادی که قبلاً سیگاری بوده اند، درآینده به سرعت گسترش می یابد. تشخیص ضایعات ژنتیکی مستعد کننده به بدخیمی در سلول های اپی تلیالی راههای هوایی، قدم بزرگی در راه پیشگیری است مشروط بر اینکه واسطه ها و راههای مولکولی تشخیص زود هنگام مشخص شود و سرانجام باید درمان رادرجهت از بین بردن محصولات که سلولهای بدخیم ریوی را ایجاد میکنند، قرار داد.

سرطان ریه در انسان رایج بیماری ژنتیکی نمی دانند ولی تحقیقاتی ژنتیکی مختلف، حاکی از ضایعات اکتسابی ژنی در سلولهای سرطانی ریه از قبیل فعال شدن انکوژنهای غالب و غیر فعال شدن مهار کننده های تومور یا انکوژن های مغلوب بوده اند. درحقیقت، سلولهای سرطانی ریه ممکن است تعدادی از این ضایعات (۱۰ عدد یا بیشتر) رادرخود جمع کند. مثلاً در مورد انکوژن های غالب، این ضایعات شامل جهش های نقطه ای (point mutations) در نواحی کد کننده خانواده انکوژن ras می باشد (بخصوص در k-ras در آدنوکارسینوم ریه)، تشدید (amplification) ژنی، آرایش مجدد ژنی (rearrangement) و یا فقدان کنترل در نسخه برداری از انکوژن های خانواده myc (N,C) و L - myc، تغییرات در C-myc در سرطان های غیر از سلول کوچک، دیده می شود. درحالیکه تغییرات در اعضای خانواده myc در سرطان سلول کوچک مشاهده می گردد) و بروز بیش از حد (overexpression) bcl - 2 / neu، Her - 2 و ژن تلمورزا (جدول ۲-۱۷) جزو سایر تغییرات قابل مشاهده هستند. جهش های توموری در ژنهای ras در سرطان سلولهای غیر کوچک با پیش آگهی بدی همراه هستند درحالیکه تشدید ژن C-myc در سرطان سلولهای کوچک پیش آگهی را بد می کند.

آنالیز سلولی و آلی در مورد انکوژن های مغلوب (ژن های مهار کننده تومور)، در نواحی کروموزومی 1p, 1q, 13 - 12p3, 14p3 (ناحیه ژنی FHIT)، 21p3, 25 - 24p3, 3q, 5q, 8q, 9p (گروه ژنی p16 / CDKN2/P15)، 13p11, 14q3 (ژن rb رتینوبلاستوم)، 16q و (ژن p53) 13p17 و دیگر نواحی، یکسری حذف آلی (deletions) را نشان داده است. به نظرمی رسد که روی کروموزوم 3p یکسری انکوژن مغلوب موجود هستند که تقریباً در تمامی سرطانهای ریه نقش دارند.

هر دو ژنهای p53 و rb با هم در بیش از ۹۰٪ سرطانهای سلول کوچک ریه جهش یافته اند در حالیکه p53 در بیش از ۵۰ درصد و rb در بیش از ۲۰٪ سرطانهای سلول های غیر کوچک دچار جهش شده اند. p16/CDKN2 تقریباً در ۱۰ درصد سرطانهای کوچک و بیش از ۵۰ درصد سرطانهای سلول غیر کوچک غیر طبیعی هستند. به نظر می رسد که rb و p16/CDKN2 جزئی از چرخه تنظیمی G1 تا S در سلول می باشند. به نظر می رسد که یک یا چند عدد از این ژن ها در اکثر سلول های سرطانی ریه جهش می یابند یا بیان (expresion) آنها عقیم می ماند (مثلاً در اثر هیپرمتیلاسیون). وجود تعداد زیادی از اختلافات ژنتیکی در بیمارانی که دچار سرطان های ریوی بالینی اثبات شده، می باشند محققین را تشویق می کند تا قبل از پیدایش بدخیمی های سیتوپالوژیک با استفاده از بررسی مولکولی به شناسایی و پیشگیری از بروز سرطان به استفاده از درمانهای شیمیایی بپردازد. ضایعات پیش بدخیمی بافت شناختی در اپی تلیوم تنفسی بیماران مبتلا به سرطان ریه و سیگاری عبارتند از: هیپرپلازی، دیسپلازی (پیشرونده شدید) و کارسینوم در محل (carcinoma in situ). از دست دادن آلل 3p (هیپرپلازی) و بدنبال آن از بین رفتن آلل (p16 / CDKN2) 9p هیپرپلازی از زود هنگام ترین تغییرات می باشند، اختلالات (p53) 17q و جهش های ras معمولاً فقط در سرطان در محل و سرطان مهاجم دیده می شود. بنابراین تغییرات ملکولی شامل از دست رفتن آلل و تغییرات microsatellite در زود هنگام ترین ضایعات پیش بدخیمی حتی قبل از ایجاد هرگونه تغییر بافت شناختی بوجود می آیند. کارآزمایی های بالینی در زمینه تشخیص زود هنگام به منظور اثبات اثرات مفید این شاخص های ملکولی در تشخیص سرطانهای اولیه ریه در نظارت بر درمان و پیشگیری دارویی لازم می باشد.

ضایعات متعدد نشان داده است که سرطان ریه هم مثل سایر بدخیمی های اپی تلیالی، یک فرآیند چند مرحله ای است که در ایجاد آن کارسینوزن ها و تحریک کننده های تومور هر دو نقش دارند. پس پیشگیری باید بر علیه هر دوی این عوامل باشد. مطالعات سلولی - زیست شناختی سرطان ریه مشخص ساخته است که سلولهای سرطانی نه تنها یک سری هورمونهای پپتیدی تولید می کنند بلکه گیرنده های مربوط به آنها رانیز می سازند و بدین صورت رشد سلولهای سرطانی را به شکل یک غده اتوکراین، تحریک می کنند. در پاتورنز سرطان ریه، نیکوتین نقش اصلی را بازی می کند.

مشقات نیکوتین که خیلی سرطانزا هستند در دود نیکوتین می شود و در حال حاضر ، آدامس های نیکوتینی و پیچ های آن برای کمک به قطع مصرف سیگار استفاده میشوند. تمام انواع بافت شناختی سلولهای ریه ، گیرنده هایی برای نیکوتین دارند که به گیرنده های استیل کولینی نیکوتینی بسیار شبیه هستند بنابراین امکان دارد نیکوتین مستقیماً در پاتوژنز سرطان ریه دخالت کند.

سرطان ریه از قوانین ارثی مندلی پیروی نمیکند ولی نواهد متعددی از ارتباط احتمالی آن با انتقال خانوادگی وجود دارد. مثلاً ، جهش های ارثی در rb (در بیماران مبتلا به رتینوبلاستوم که به بزرگسالی می رسند) و در ژن p53 (سندرم Li-Fraumeni) و نیز مطالعاتی که نشان می دهد که شانس گرفتاری سرطان ریه و دیگر سرطانهای دراقوام درجه اول مبتلایان به سرطان ریه ۲-۳ برابر دیگران می باشد که خیلی از آنها اصلاً سیگاری نیستند. شانس بالای ایجاد سرطان ریه در کسانی که COPD دارند ، از دیگر شواهد این ارتباط است . دست آخر ، باید اشاره کرد که مطالعات اپیدمیولوژیک ژنی ارتباط بین آنزیم P450 یا شکنندگی کروموزومی (حساسیت به ماده جهش زا) ژنوتیپ ها را با سرطان ریه مشخص ساخته است . برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری ، شناخت ژنتیکی افراد با احتمال خطر بالا بسیار مهم است .

علائم و تظاهرات بالینی

علائم و تظاهرات سرطان ریه ناشی از رشد موضعی تومور ، نفوذ یا مسدود کردن ساختمانهای مجاور ، رشد در عقده های ناحیه بواسطه انتشار لنفاوی به آنها ، رشد در نقاط متاستاتیک پس از پخش از طریق جریان خون و یا علائم دور از ذهن (سندرم پارانئوپلاستیک) می باشد . این سندرم معمولاً یا از ترشح هورمون های پیتیدی توسط تومور و آنتی ژنهای طبیعی رخ می دهد . حدود ۱۵-۵ درصد از بیماران زمانی که هنوز هیچ علامتی ندارند و معمولاً بر اساس یک عکس رادیولوژی از قفسه سینه تشخیص داده می شوند ولی اکثر بیماران برخی از علائم بیماری را نشان می دهند . علائم ناشی از رشد مرکزی یا داخل برونشی تومور اولیه عبارتند از سرفه ، خلط خونی ، خس خس ، تنفس صدادار ، تنگی نفس و پنومونیت بدنبال انسداد که بصورت تب و سرفه خلط دار ظاهر می کند . علائم ناشی از رشد محیطی تومور اولیه عبارتند از درد ناشی از درگیری قفسه سینه یا پلور ، سرفه ، تنگی نفس ناشی از گرفتاری محدود کننده و علائم آبسه ریوی ناشی از حفره دار شدن تومور .

علائم ناشی از گسترش موضعی تومور به قفسه سینه (بوسیله رشد مجاورتی یا متاستاز به عقده های لنفاوی منطقه ای) عبارتند از انسداد تراشه، فشار به مری همراه با دیسفاژی، فلج عصب فرنیک به همراه بالارفتن نیمه دیافراگم و تنگی نفس، و فلج سمپاتیک با سندرم هورنر (آندوفتالموس، پتوز، میوز و عدم تعریق در همان طرف ضایعه). سندرم پانکوست (یا تومور شیاز فوقانی) ناشی از گسترش موضعی تومور ریه (معمولاً تومور اپی درموئید) می باشد. این تومور درقله ریه رشد می کند و عصب گردنی هشتم و اولین و دومین اعصاب سینه ای را درگیر می سازد و سبب درد شانه می شود که در مسیر عصب اولنار به بازو تیر می کشد و اغلب با علائم رادیولوژیک تخریب اولین و دومین دنده همراه است. سندرم هورنر و سندرم پان کوست اغلب همراه یکدیگر هستند. سایر مشکلات ناشی از انتشار ناحیه ای عبارتند از سندرم ورید اجوف فوقانی ناشی از انسداد عروق، نفوذ به پریکارد و خود قلب و ایجاد تامپوناد، آریتمی یا نارسایی قلب، انسداد لنفاوی به همراه تجمع مایع جنبی و انتشار لنفاتیک به ریه ها به همراه هیپوکسی و تنگی نفس، همچنین کارسینوم برونکوالونولر ممکن است درطول برونش ها رشد کند و سطوح متعدد آلوئولی را درگیر سازد و در نتیجه انتقال اکسیژن را مختل کرده، نارسایی تنفسی، هیپوکسی، تنگی نفس و تولید میزان زیاد خلط را بدنبال داشته باشد.

متاستاز خارج از قفسه سینه در کالبد گشائی ۵۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان اپیدرموئید، ۸۰ درصد با ادنوکارسینوم و سرطان سلول بزرگ و در بیش از ۹۵ درصد بیماران با سرطان سلول کوچک دیده می شود. این مطالعات متاستاز سرطان ریه را تقریباً به تمام اعضای بدن نشان میدهد. بنابراین اکثر بیماران مبتلا به سرطان ریه برای تسکین علائم خود به درمان نیاز دارند. مشکلات بالینی شایع ناشی از سرطان ریه عبارتند از: متاستاز به مغز به همراه علائم عصبی، متاستاز استخوان به همراه درد و شکستگی پاتولوژیک، تهاجم به مغز استخوان به همراه سیتوپنی یا لکواریتروبلاستوز، متاستاز کبدی به همراه اختلالات کبد، انسداد صفراوی و درد، متاستاز به عقده های لنفاوی در ناحیه سوپراکلاویکولر و گاهی دراگزایلا و کشاله ران و فشار بر روی نخاع بخاطر متاستاز اپی دورال یا استخوانی.

سندرم های پارانئوپلاستیک در بیماران مبتلا به سرطان ریه شایع هستند و ممکن است اولین علائم بیماری یا عود مجدد باشند. همچنین، سندرم های پارانئوپلاستیک ممکن است بیماری متاستاتیک را تقلید کنند که اگر تشخیص داده نشود منجر به درمان تسکینی نامناسب بجای درمان بهبود دهنده (CURATIVE) می شود. در بعضی از موارد، بخصوص هنگامی که یک هورمون با فعالیت بیولوژیک توسط یک تومور ترشح می شود، پاتوفیزیولوژی سندرم پارانئوپلاستیک شناخته شده است. با اینحال در اغلب موارد، پاتوفیزیولوژی بیماری ناشناخته می شود. علائم سیستمیکی همچون بی اشتهایی، کاشکسی، کاهش وزن (در ۳۰ درصد بیماران دیده می شود)، تب وضعف سیستم ایمنی، جزو سندرم های پارانئوپلاستیک با علت ناشناخته هستند. پاتوفیزیولوژی سندرم های آندوکراین که در ۱۲٪ بیماران دیده می شوند بهتر از بقیه شناخته شده اند و علائم این سندرم عبارتند از هیپرکلسمی، هیپوفسفاتی ناشی از ترشح نابجای هورمون پاراتیروئید (PTH) یا تولید پپتیدهای مربوط به PTH توسط تومورهای اپیدرموئید، هیپوناترمی با سندرم ترشح نامناسب هورمون آنتی دیورتیک یا احتمالاً ترشح فاکتور دفع کننده سدیم دهلیزی (atrial natriuretic factor) بوسیله سلول های سرطانی کوچک و نیز ترشح نابجای ACTH توسط سرطان سلول کوچک. ترشح ACTH معمولاً بیشتر به اختلالات الکترولیتی (از جمله هیپوکالمی) منجر می شود تا تغییرات در شکل بدن، بر خلاف آنچه که بیشتر در سندرم کوشینگ ناشی از آدنوم هیپوفیزی دیده می شود.

سندرم های بافت عضلانی - هم بندی شامل چماقی شدن انگستان در ۳۰ درصد موارد (معمولاً در سرطان غیر سلول کوچک) و استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک در ۱۰ - ۱ درصد موارد (معمولاً، آدنوکارسینوم) میباشد. سندرم اخیر یا پریوستیت و چماقی شدن انگستان به همراه درد، حساسیت و تورم بر روی استخوان ها و مثبت بودن اسکن استخوان، شناخته می شود. سندرم های عصبی میوپاتی تنها در یک درصد از بیماران دیده می شود ولی علائم شدیدی

دارند که شامل سندرم میا ستنی Eaton - Lanber و کوری شبکه ای به همراه سرطان سلول کوچک و نوروپاتی محیطی و دژنرسانس مخچه ای تحت حاد ، دژنرسانس کورتکس و پلی میوزیت می شود که در انواع سرطان های ریه دیره می شوند . بسیاری از آنها با پاسخ خود ایمنی همراه هستند مثل در سندرم ایتون لامبرت آنتی بادی های بر ضد کانا لهای کلسیمی وابسته به ولتاژ بوجود می آیند .

انعقاد خون ، ترومبوز و سایر تظاهرات هما تولوژیک در ۸ - ۱ درصد بیماران دیده می شوند که شامل ترومبوفلیت وریدی مهاجر (سندرم تروسو) ، آندوکاردیت غیرباکتریایی (marantic) با آمبولی شریانی ، انعقاد داخل عروقی منتشر به همراه خونریزی و آنمی و گرانولوسیتوزولکواریتروبیلاستوزمی شود . تظاهرات پوستی مثل درماتومیوزیت و آکانتونیگریکانس غیرشایع هستند (۱ درصد یا کمتر) . تظاهرات کلیوی بصورت سندرم نفروتیک و گلومرولونفریت نیز شیوع کمی دارند (۱ درصد یا کمتر) .

تشخیص و مرحله بندی بیماران

تشخیص زود هنگام

فایده غربالگری افراد بدون علامت که در خطر بالای بیماران هستند (مردان بدون بالای ۴۵ سیگار در روز یا بیشتر می کشند) بوسیله مطالعه سیستولوژیک خط و عکس از قفسه سینه ، به اثبات نرسیده است . مطالعاتی که بر روی این روش های غربالگری صورت پذیرفته ، حاکی از شیوع ۸ - ۴ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر می باشد . بابرنامه پیگیری هر ۴ ماه به مدت یکسال ، ۴ مورد جدید بیماری در هر ۱۰۰۰ نفر کشف می شود . سرطان ریه در ۷۲٪ موارد ، تنها باعکس از قفسه سینه و در ۲۰٪ موارد تنها بوسیله سیستولوژی و در ۶٪ موارد با هر دو روش موجود کشف می شود . برخلاف بیمارانی که غربال نشده اند ، ۹۰٪ بیماران غربال شده که دچار سرطان ریه می شوند بدون علامت هستند .