





دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست شناسی - ژنتیک

بررسی نقش سیستم ترمیم NER در سرطان ریه توسط مطالعه ژن XPD

در جمعیت ایرانی (ERCC2)

استاد راهنما:

دکتر مجید متولی باشی

استادان مشاور:

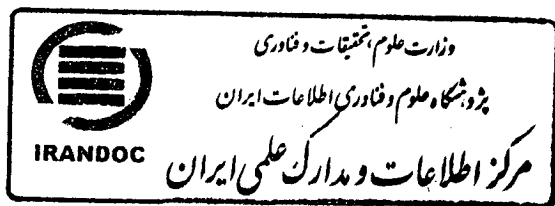
دکتر کیان خداداد

خانم دکتر زهره حجتی

پژوهشگر:

حجت اله رضائی

اسفند ماه ۱۳۸۹

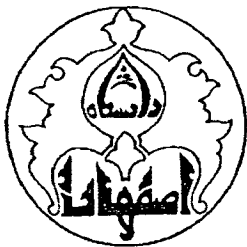


۱۵۸۳۸۵

۱۳۹۰/۳/۱۶

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات
و نوآوری های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه
متعلق به دانشگاه اصفهان است.

شيوه نگارش پايان نامه
رعایت شده است.



دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه ی کارشناسی ارشد رشته زیست شناسی - ژنتیک

آقای حجت اله رضائی تحت عنوان

بررسی نقش سیستم ترمیم NER در سرطان ریه توسط مطالعه ژن XPD

(ERCC2) در جمعیت ایرانی

در تاریخ ۱۳۸۹/۱۲/۱۵ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درج عالی به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنمای پایان نامه دکتر مجید متولی باشی با مرتبه ی علمی استادیار

۲- استاد مشاور پایان نامه دکتر کیان خداداد با مرتبه ی علمی استادیار

۳- استاد مشاور پایان نامه خانم دکتر زهره حجتی با مرتبه ی علمی استادیار

۴- استاد داور داخل گروه دکتر منوچهر توسلی با مرتبه ی علمی دانشیار

۵- استاد داور خارج از گروه دکتر حسن کربکندی با مرتبه ی علمی استادیار

امضا

امضا

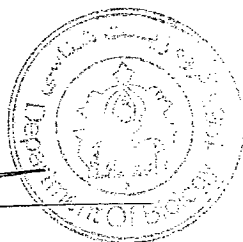
امضا

امضا

امضا

امضای مدیر گروه زیست شناسی

دکتر سید جمال مشتاقیان



تخت آفرین خداوند مهر فرزندہ ماہ و گردان سپر

ہمہ بندگانیم و ایزد کی است پرش جز اور اسرا و ارنیت

جز از بندگی پیشہ من مباد جز از راست اندیشہ من مباد

بدان آفرین کو جهان آفرید بلند آسمان و زمین آفرید

ایزدیگانہ را شاہ کرم کہ مرافرت داد تا قطرہ ای کو چک از دیای بی انتہای علم اور ایاموزم، اور اسپاس می گویم کہ مرا توان داد تا بر سختی
ہای راہ غلبہ کنم، شکر اورا بہ جای می آورم کہ مرا اساتیدی کہ تقدیر و بزرگ بخشید تا علم و معرفت از آنها آموختہ و گفتار نیک، پذیر نیک
و کردار نیک شان سرمشق زندگی ام کردد، پروردگار جهان را می ستایم کہ نعمت خانوادہ خوب ارزانی ام بخشید تا در این راہ ہموارہ یار و
ہمراہم باشند۔

از دست و زبان کہ بر آید کہ ز عمدہ شکرش بہرہ آید

حجت الرضانی

اشندہ ۸۹

تقدیم بہ ہمسرہ صبور و خانوادہ مہربانم کہ بیچ گاہ از یاری من دریغ نکردند

تقدیم بہ اساتید بزرگوارم دکترا متولی ہاشمی، دکترا خدا داد و

خانم دکترا حجتی و دکترا سہرابی

و تقدیم بہ ہمہ دوستان علم و دانش

چکیده

به طور معمول انسان به واسطه ی دود سیگار، محیط های آلوده و غیره در معرض آمین های آروماتیک سرطان آور و موتاسیون زا قرار دارد. این مواد شیمیایی می توانند در بدن ضمام DNA را تشکیل داده و بنابراین منجر به آسیب DNA شوند. حفظ تمامیت DNA آسیب دیده، نوعاً نتیجه ی عملکرد برخی از آنزیم های ترمیم کننده ی DNA می باشد، که عملکرد نرمال این آنزیم ها برای حفظ سلامت ژنومی و اجتناب از تغییر شکل نئوپلاسمی سلولی مهم است. از آنجایی که آنزیم های ترمیمی DNA ممکن است توانایی اثرگذاری روی سطح ضمام DNA را داشته باشند، اغلب درجات متفاوتی از ظرفیت ترمیم DNA به واسطه ی وجود پلی مورفیسم در این آنزیم ها و بنابراین ارتباط آن با خطر ابتلای انسان به انواع سرطان ها مورد انتظار است. یکی از شناخته شده ترین پلی مورفیسم های ژنتیکی ژن های ترمیمی DNA، گزردرما پیگمنتوزوم گروه D (*XPD* یا *ERCC2*) است که زیاد مورد مطالعه قرار گرفته است. ژن *XPD* هلیکازی را کد می کند که جزئی از فاکتور رونویسی TFIID بوده و عضو ضروری سیستم ترمیم برش نوکلئوتیدی (NER) می باشد که مسئول ترمیم آداکت های حجیم و آسیب های وارده به DNA توسط UV می باشد. مطالعات نشان داده است که افراد واجد پلی مورفیسم Lys 751 Gln در ژن *XPD* در مقایسه با افراد Lys 751 Gln دارای ظرفیت ترمیمی (DRC) کمتر از حد نرمال برای حذف محصولات نوری UV می باشند. در این پلی مورفیسم جانشینی A ← C سبب ایجاد جایگاه جدید برشی برای آنزیم محدودالتر *PsiI* می شود. در مطالعه حاضر که به صورت کنترل - بیمار انجام گرفت، فراوانی پلی مورفیسم ژن *XPD* Lys 751 Gln تعیین و سپس نقش آن در احتمال ابتلا به سرطان ریه مورد بررسی قرار گرفت. در این راستا ابتدا، DNA ژنومی از نمونه خون کامل ۱۶۰ نفر شامل ۸۸ فرد سالم و ۷۲ بیمار مبتلا به سرطان ریه با روش نمکی استخراج شد. پلی مورفیسم و ژنوتیپ افراد Lys 751 Gln توسط طراحی پرایمر و به کمک تکنیک RFLP-PCR تعیین گردید. براساس آنالیزهای آماری که توسط نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ انجام گرفت، توزیع فراوانی آلل C و A در جمعیت ایران تقریباً مشابه بدست آمد و بنابراین وجود آلل C در پلی مورفیسم Lys 751 Gln ارتباط چندانی با خطر ابتلا به سرطان ریه نشان نداد ($P > 0.05$).

کلمات کلیدی: سرطان ریه، NER، ژن *XPD* پلی مورفیسم، تک نوکلئوتیدی.

فهرست مطالب

| صفحه | عنوان |
|------|---|
| | فصل اول: مقدمه و مروری بر منابع |
| ۱ | ۱-۱ مقدمه |
| ۲ | ۲-۱ سرطان ریه |
| ۳ | ۱-۲-۱ طبقه بندی انواع سرطان ریه |
| ۴ | ۱-۱-۲-۱ سرطان ریه نوع سلول غیرکوچک (NSCLC) |
| ۴ | ۲-۱-۲-۱ سرطان ریه نوع سلول کوچک (SCLC) |
| ۴ | ۲-۲-۱ مرحله بندی سرطان ریه |
| ۵ | ۱-۲-۲-۱ تعیین خصوصیات تومور |
| ۵ | ۲-۲-۲-۱ تعیین وضعیت منطقه ای غدد لنف |
| ۵ | ۳-۲-۲-۱ تعیین وضعیت متاستاز |
| ۵ | ۳-۲-۱ عوامل مؤثر در ایجاد سرطان ریه |
| ۷ | ۳-۱ ارتباط سرطان ریه با عوامل ژنتیکی |
| ۷ | ۱-۳-۱ انکوژن ها |
| ۷ | ۱-۱-۳-۱ RAS و RAF |
| ۸ | ۲-۱-۳-۱ MYS |
| ۸ | ۳-۱-۳-۱ EGFR و ERBB2 |
| ۸ | ۴-۱-۳-۱ MET |
| ۹ | ۲-۳-۱ تومور سایرسور ژن ها |
| ۹ | ۱-۲-۳-۱ P53 |
| ۹ | ۲-۲-۳-۱ RBI |
| ۱۰ | ۳-۳-۱ ژن های تنظیم کننده ی آپوپتوز |
| ۱۰ | ۴-۳-۱ ژن های تلومراز |
| ۱۱ | ۵-۳-۱ ژن های موتاتور (سیستم های ترمیمی DNA) |
| ۱۱ | ۴-۱ ارتباط سیستم ترمیم با سرطان ریه |
| ۱۳ | ۱-۴-۱ سیستم ترمیم برش نوکلئوتیدی |
| ۱۵ | ۱-۱-۴-۱ شناسایی آسیب |

| عنوان | صفحه |
|--|------|
| ۲-۱-۴-۱ تشکیل کمپلکس باز | ۱۸ |
| XPA ۳-۱-۴-۱ | ۱۸ |
| ۴-۱-۴-۱ برش | ۱۹ |
| ۵-۱-۴-۱ سنتز تکه جدا شده | ۲۰ |
| ۶-۱-۴-۱ نقش P53 در NER | ۲۱ |
| ۲-۴-۱ ناهنجاری های مرتبط با NER | ۲۲ |
| XP-DSC و XP ۱-۲-۴-۱ | ۲۵ |
| ۲-۲-۴-۱ سندرم کوکائین (CS) | ۲۵ |
| COFS ۳-۲-۴-۱ | ۲۶ |
| TTD ۴-۲-۴-۱ | ۲۶ |
| XP/CS ۵-۲-۴-۱ کمپلکس | ۲۷ |
| XP/TTD ۶-۲-۴-۱ | ۲۷ |
| ۷-۲-۴-۱ سندرم حساس به UV ^S (UV ^S) | ۲۷ |
| ۵-۱ ژن XPD | ۲۸ |
| ۱-۵-۱ بیماری های مرتبط با ژن XPD | ۳۰ |
| ۲-۵-۱ واریانت های ژن XPD | ۳۲ |
| ۶-۱ هدف مطالعه | ۳۴ |

فصل دوم: مواد و روش ها

| | |
|---|----|
| ۱-۲ مواد و وسایل مورد استفاده | ۳۵ |
| ۱-۱-۲ مواد | ۳۵ |
| ۲-۱-۲ وسایل و دستگاه ها | ۳۶ |
| ۲-۲ روش ها | ۳۶ |
| ۱-۲-۲ تهیه ی محلول ها | ۳۶ |
| ۱-۱-۲-۲ تهیه بافر TBE | ۳۸ |
| ۲-۱-۲-۲ تهیه اتیلن دی آمینوتترا استیک اسید (EDTA) | ۳۸ |
| ۳-۱-۲-۲ تهیه Tris-HCl | ۳۸ |
| ۴-۱-۲-۲ (TE) Tris-HCl-EDTA | ۳۹ |

| | |
|----|---|
| ۳۹ | ۵-۱-۲-۲ تهیه بافر A و B |
| ۴۰ | ۶-۱-۲-۲ تهیه اتیدیوم بروماید |
| ۴۰ | ۷-۱-۲-۲ روش تهیه ژل آگارز ۱٪ و ۱/۵٪ |
| ۴۱ | ۸-۱-۲-۲ تهیه لودینگ بافر |
| ۴۱ | ۲-۲-۲ استریل کردن وسایل و مواد |
| ۴۲ | ۳-۲-۲ جمع آوری نمونه های خون |
| ۴۲ | ۴-۲-۲ استخراج DNA از خون |
| ۴۳ | ۱-۴-۲-۲ استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر |
| ۴۴ | ۲-۴-۲-۲ مارکر DNA |
| ۴۴ | ۳-۲-۲ تکنیک ها |
| ۴۴ | ۱-۳-۲ الکتروفورز |
| ۴۴ | ۲-۳-۲ طراحی پرایمر |
| ۴۵ | ۳-۲-۲ تکنیک PCR |
| ۴۶ | ۱-۳-۳-۲ انجام تکنیک PCR |
| ۴۸ | ۴-۳-۲ تکنیک RFLP-PCR |
| ۵۲ | ۴-۲ استفاده از نرم افزار Image J |
| ۵۲ | ۵-۲ آنالیز آماری |
| ۵۲ | ۱-۵-۲ محاسبه ی فراوانی آلل ها |
| ۵۳ | ۲-۵-۲ آزمون χ^2 |
| ۵۴ | ۳-۵-۲ استفاده از SPSS |

فصل سوم: نتایج و مشاهدات

| | |
|----|---|
| ۵۵ | ۱-۳ نمونه گیری |
| ۵۶ | ۲-۳ تخلیص DNA |
| ۵۸ | ۳-۳ بررسی پلی مورفیسم های D312N و K751Q |
| ۵۸ | ۱-۳-۲ تنظیم شرایط مناسب در تکنیک PCR |
| ۵۸ | ۱-۱-۳-۳ بهینه سازی دمای اتصال |
| ۶۲ | ۲-۱-۳-۳ بهینه سازی غلظت $MgCl_2$ |

| عنوان | صفحه |
|--|------|
| ۲-۳-۳ هضم آنزیمی محصول PCR | ۶۳ |
| ۳-۳-۳ بررسی نتایج RFLP-PCR و عملکرد هضم آنزیمی پلی مورفیسم K751Q ژن XPD توسط نرم افزار Image J | ۶۵ |
| ۴-۳ آنالیزهای آماری | ۶۶ |
| ۱-۴-۳ تعیین ژنوتیپ پلی مورفیسم K751Q ژن XPD در افراد کنترل و بیمار | ۶۶ |
| ۱-۴-۳ مقایسه درصد فراوانی آللی در جمعیت کنترل و بیمار | ۶۷ |
| ۲-۴-۳ مقایسه حالات مختلف ژنوتیپی در افراد کنترل و بیمار | ۶۷ |
| ۲-۴-۳ بررسی ارتباط بین جنس و خطر ابتلا به سرطان ریه | ۶۹ |
| ۳-۴-۳ آنالیز ارتباط پلی مورفیسم A/C در جایگاه K751Q با خطر ابتلا به سرطان ریه در بین گروه های سنی | ۷۱ |
| ۴-۴-۳ آنالیز های آماری ارتباط پلی مورفیسم A/C در جایگاه K751Q با خطر ابتلا به سرطان ریه با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک | ۷۲ |

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

| | |
|--|----|
| ۱-۴ بحث | ۷۵ |
| ۲-۴ ارتباط فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی مورفیسم A/C (Lys751Gln) در اگزون ۲۳ ژن XPD با سرطان ریه | ۷۷ |
| ۳-۴ بررسی ارتباط پلی مورفیسم A/C در جایگاه Lys751Gln با خطر ابتلا به سرطان ریه در گروه های سنی و جنسی با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک | ۷۸ |
| ۴-۴ نتیجه گیری کلی و پیشنهادات برای مطالعات آینده | ۸۰ |

پیوست ها

| | |
|--------------|----|
| پیوست ۱ | ۸۱ |
| پیوست ۲ | ۸۲ |
| منابع و مأخذ | ۸۳ |

فهرست شکل ها

| صفحه | عنوان |
|------|---|
| ۱۲ | شکل ۱-۱ منابع اصلی آسیب رسان به DNA و مسیرهای ترمیمی مقابله کننده با آسیب ها |
| ۱۴ | شکل ۲-۱ ساختار CPD |
| ۱۴ | شکل ۳-۱ ساختار PP ۴-۶ |
| ۱۶ | شکل ۴-۱ شروع مسیر GG-NER |
| ۱۷ | شکل ۵-۱ شروع مسیر TC-NER |
| ۲۱ | شکل ۶-۱ مسیر ترمیم برش نوکلئوتیدی (NER) |
| ۲۲ | شکل ۷-۱ فعال شدن P53 و شناسایی آسیب توسط پروتئین های DDB2 (XPE) و XPC |
| ۲۴ | شکل ۸-۱ بیماری های نقص سیستم ترمیم NER و ژن های دخیل در بیماری های مختلف |
| ۲۹ | شکل ۹-۱ دمین ها و موتیف های ژن XPD را نشان می دهد |
| ۳۰ | شکل ۱۰-۱ جایگاه ATP-binding |
| ۳۲ | شکل ۱۱-۱ طرح کلی برهمکنش های بین پروتئین XPD در مسیرهای سلولی |
| ۳۳ | شکل ۱۲-۱ نمایش خطی موقعیت پلی مورفیسم های D312N و K751Q ژن XPD |
| ۵۰ | شکل ۱-۲ حالت های مختلف پس از برش آنزیمی |
| ۵۱ | شکل ۲-۲ حالت های مختلف پس از برش آنزیمی |
| ۵۷ | شکل ۱-۳ ژل آگارز الکتروفورز تعدادی از نمونه های DNA ژنومی تخلیص شده |
| ۶۰ | شکل ۲-۳ موقعیت پرایمرهای طراحی شده برای پلی مورفیسم D312N |
| ۶۰ | شکل ۳-۳ پرایمر های طراحی شده برای جداسازی کامل اگران ۱۰ ژن XPD |
| ۶۱ | شکل ۴-۳ عکس ژل آگارز الکتروفورز از محصولات PCR پلی مورفیسم D312N در دماهای اتصال متفاوت و حجم یکسان منیزیم کلراید ($MgCl_2 = 0.75 \mu l$) |
| ۶۲ | شکل ۵-۳ عکس ژل آگارز الکتروفورز از محصولات PCR پلی مورفیسم K751Q در دماهای اتصال متفاوت و حجم یکسان منیزیم کلراید ($MgCl_2 = 0.75 \mu l$) |
| ۶۴ | شکل ۶-۳ RFLP-PCR جهت بررسی پلی مورفیسم K751Q |
| ۶۵ | شکل ۷-۳ بررسی و مقایسه شدت باندهای تشکیل شده روی ژل آگارز توسط نرم افزار Image J |
| ۶۷ | شکل ۸-۳ نمودار درصد فراوانی آلی پلی مورفیسم A/C در جایگاه K751Q در گروه کنترل و بیمار |
| ۶۸ | شکل ۹-۳ نمودار درصد فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسم A/C در جایگاه K751Q در افراد کنترل و بیمار |

عنوان

صفحه

شکل ۳-۱۰ نمودار درصد فراوانی ژنوتیپی پلی مورفسم A/C در جایگاه K751Q در افراد ۵۰ سال و بالاتر و کمتر از ۵۰ سال ۷۲

فهرست جدول ها

| عنوان | صفحه |
|---|------|
| جدول ۱-۱ دسته بندی انواع سرطان و فراوانی آن ها | ۳ |
| جدول ۱-۲ انواع بیماری های مرتبط با سیستم ترمیم NER و ژن های دخیل در بیماری ها | ۲۳ |
| جدول ۱-۳ تظاهرات بالینی همراه با انواع بیماری بوجود آمده به دلیل نقص در ژن های دخیل در NER | ۲۸ |
| جدول ۱-۲ فهرست مواد مورد استفاده و شرکت هایی که مواد مورد نظر از آن ها تهیه شده است | ۳۵ |
| جدول ۲-۲ فهرست وسایل و دستگاه های مورد استفاده در تحقیق حاضر | ۳۷ |
| جدول ۳-۲ ترکیب بافر A | ۳۹ |
| جدول ۴-۲ ترکیب بافر B | ۳۹ |
| جدول ۵-۲ انتخاب بهترین پرایمر در پایگاه اطلاعاتی SGD با توجه به معیارهای T_m ، ΔG ، GC(%) و طول محصول PCR | ۴۶ |
| جدول ۶-۲ مواد و میزان بهینه شده جهت انجام PCR | ۴۷ |
| جدول ۷-۲ برنامه ی بهینه شده PCR | ۴۸ |
| جدول ۸-۲ مواد و غلظت مورد نیاز جهت هضم آنزیمی DNA تکثیر یافته برای پلی مورفیسیم D312N | ۴۹ |
| جدول ۹-۲ مواد و غلظت مورد نیاز جهت هضم آنزیمی DNA تکثیر یافته برای پلی مورفیسیم K751Q | ۴۹ |
| جدول ۱-۳ غلظت ترکیبات موجود در محلول PCR جهت بررسی شرایط بهینه دمایی توسط ژل الکتروفورز | ۵۹ |
| جدول ۲-۳ غلظت ترکیبات موجود در محلول PCR جهت بررسی شرایط بهینه دمایی پلی مورفیسیم K751Q توسط ژل الکتروفورز | ۶۱ |
| جدول ۳-۳ مقادیر بهینه از مواد لازم جهت هضم آنزیمی محصولات PCR پلی مورفیسیم K751Q | ۶۴ |
| جدول ۴-۳ فراوانی آللی و ژنوتیپی پلی مورفیسیم K751Q در افراد بیمار و کنترل | ۶۶ |
| جدول ۵-۳ فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسیم K751Q در افراد بیمار و کنترل | ۶۸ |
| جدول ۶-۳ جدول توافقی برای برآورد سطح معنا داری ارتباط فراوانی ژنوتیپی با سرطان ریه | ۶۸ |
| جدول ۷-۳ فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسیم A/C در جایگاه K751Q در میان افراد گروه کنترل | ۶۹ |
| جدول ۸-۳ فراوانی ژنوتیپی پلی مورفیسیم A/C در جایگاه K751Q در میان افراد گروه بیمار | ۷۰ |

عنوان

صفحه

- جدول ۹-۳ جدول توافقی برای برآورد سطح معنا داری ارتباط فراوانی ژنوتیپی با جنس ۷۰
- جدول ۱۰-۳ جدول توافقی ارتباط جنس و بیماری ۷۰
- جدول ۱۱-۳ متوسط سن افراد کنترل و بیمار ۷۱
- جدول ۱۲-۳ درصد فراوانی حالات مختلف ژنوتیپی در بیماران ۵۰ سال و بالاتر و بیماران کمتر از ۵۰ سال ۷۱
- جدول ۱۳-۳ جدول توافقی برآورد سطح معنا داری ارتباط فراوانی ژنوتیپی با گروه های سنی در افراد مبتلا به سرطان ریه ۷۲
- جدول ۱۴-۳ آنالیز ارتباط پلی مورفیسم A/C در جایگاه K751Q با خطر ابتلا به سرطان ریه با استفاده از مدل رگرسیون لوجستیک ۷۳
- جدول ۱۵-۳ آنالیز ارتباط جنس با خطر ابتلا به سرطان ریه با استفاده از مدل رگرسیون لوجستیک ... ۷۳
- جدول ۱۶-۳ آنالیز ارتباط سن با خطر ابتلا به سرطان ریه با استفاده از مدل رگرسیون لوجستیک ۷۴
- جدول ۱۷-۳ جدول نهایی رگرسیون لوجستیک جدول نهایی مدل رگرسیون لوجستیک و نسبت فزاینده adjust شده برای سن و جنس ۷۴

فصل اول

مقدمه و مروری بر منابع

۱- مقدمه:

سرطان ریه اولین بار در سال ۱۷۶۱ توسط یک کالبدشناس ایتالیایی به نام Giovanni Battista Morgagni از روی بافت تشریح شده، نشان داده شد. پس از آن محققان بر روی جنبه های مختلفی که باعث ابتلا به سرطان ریه می گردید، تحقیق کردند. اما در سال ۱۹۲۶، Lynch برای اولین بار تأثیر فاکتورهای وراثتی را در ایجاد سرطان ریه در موش ها مطرح نمود و عنوان کرد که گونه های مختلف موشی درجات کاملاً متفاوتی از ابتلا به سرطان ریه را نشان می دهند. مطالعات ژنتیک سلولی^۱ بافت توموری ریه با گزارش ناهنجاری های عمده کاریوتایی^۲، در مراحل بسیار ابتدایی شروع شد، و در سال ۱۹۸۲ با کاربرد تکنیک های ژنتیک سلولی با قدرت تشخیصی بالا، حذف تکراری در کروموزوم p۲۳ - ۳p۱۴ در تومورها و لایه های سلولی سرطان ریه نوع سلول کوچک^۳ شناسایی، و ژن های سرکوب کننده ی تومور^۴ به عنوان اولین ژن های مؤثر در ابتلا به سرطان ریه شناسایی شدند (Cooper, ۲۰۰۵). سرطان ریه عمومی ترین بیماری بدخیم و علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در سراسر دنیا محسوب می شود که ۱۲/۳ همه ی سرطان ها و ۱۷/۸ تمام مرگ و میرهای ناشی از سرطان را

1. Cytogenetic

2. Gross karyotypic abnormalities

3. Small Cell Lung Cancer (SCLC)

4. Tumor Supressor genes

شامل می شود. آمار سازمان بهداشت جهانی^۱ نشان می دهد که این سرطان سالانه ۱/۵ میلیون نفر را به کام مرگ می کشاند و سالیانه حدود ۹۰۰،۰۰۰ مورد جدید در مردان و ۳۳۰،۰۰۰ مورد جدید در زنان شناسایی می شود (Benhamou و همکاران ۲۰۰۵)، با این حال وقوع این سرطان در سراسر دنیا متفاوت است (Parkin و همکاران ۲۰۰۲). بیشترین موارد ابتلا به سرطان ریه در سنین بین ۵۵ تا ۶۵ دیده می شود. از لحاظ جنسیت، دومین سرطان شایع در مردان (پس از پروستات) و زنان (پس از سینه) محسوب می شود. در مردان، میزان ابتلا (میزان سن استاندارد جهانی در ۱۰۰،۰۰۰)^۲ شامل همه ی انواع از لحاظ بافت شناسی، تا ۳۵ برابر بین مکان های پرخطر و کم خطر متفاوت است. بیشترین میزان ابتلا در سیاهان ایالات متحده، سیسیل، لهستان (با متوسط ۱۰۷- $ASR = 92$) و کمترین آن در آفریقا (با متوسط $ASR = 3-5$) دیده می شود. برای زنان، میزان ابتلا به سرطان ریه، در آفریقا، کمتر از ۱ ($ASR = 0.1-0.6$) و در کل جمعیت، به استثنای شمال غربی کانادا ($ASR = 72$)، کمتر از ۴۵ است (Benhamou و همکاران ۲۰۰۵). به طور ثابت مردان نسبت به زنان میزان ابتلای بیشتری را، در کل جمعیت ها، نشان می دهند (نسبت ابتلا در مردان به زنان از ۱/۵ تا ۲۰ متفاوت است؛ Parkin و همکاران ۲۰۰۲). اختلاف جغرافیایی و جنسیتی در ابتلا به سرطان ریه، اصولاً به خاطر اختلاف ها در الگوهای استعمال دخانیات است. علت اصلی سرطان ریه، برای تقریباً ۹۰٪ از موارد در مردان در کشورهای صنعتی، استعمال دخانیات است. دود سیگار همه ی انواع بافت شناسی سرطان ریه را القاء می کند، بیشترین ارتباط در مورد سلول فلسی^۳ گزارش شده است، که عمومی ترین نوع سرطان ریه در بسیاری از جمعیت ها است (Benhamou و همکاران ۲۰۰۵).

۲-۱ سرطان ریه

عبارت سرطان ریه به سرطان های بوجود آمده از اپیتلیوم تنفسی (نایچه^۴ و حبابچه^۵) اطلاق می شود. سرطان ابتدایی ریه، به سرطانی اطلاق می شود که از سلولهای ریه منشأ می گیرد. این نوع سرطان می تواند در مسیرهای هوایی که از نای برای تغذیه ریه (نایچه) منشعب می شوند، یا در کیسه های هوایی کوچک (حبابچه ها) شروع شود. ممکن است سرطان از قسمت های دیگر بدن (بیشتر از سینه، کلون، پروستات، کلیه ها، غده ی تیروئید،

1. World Health Organization (WHO)

2. World age-standardized rate per 100,000 (ASR)

3. Squamous Cell lung Cancer (SCC)

4. Bronchi

5. Alveoli

معهده، گردن رحم، بیضه، استخوان یا پوست) نیز به ریه انتشار یابد. ممکن است سرطان ریه از طریق جریان خون به دیگر قسمت های بدن، بیشتر به کبد، مغز، غدد آدرنال، نخاع یا استخوان منتشر شود. انتشار سرطان ریه ممکن است در مراحل اولیه بیماری و بیشتر در نوع فلسی رخ دهد. ممکن است قبل از اینکه هر گونه نشانه ای از سرطان ریه بروز نماید علائمی، همچون سردرد، سرگیجه، حمله ی ناگهانی بیماری و درد استخوان، بوجود آمده و تشخیص سرطان را به چالش بکشاند. علائم سرطان ریه بسته به نوع سرطان، مکان آن، مسیر سرطان و انتشار آن به خارج از ریه متفاوت است. یکی از عمومی ترین علائم این سرطان سرفه مداوم و یا تغییر ویژگی آن در افراد دارای سرفه مزمن است. از علائم غیر اختصاصی آن هم می توان به از دست دادن اشتها، کاهش وزن، خستگی، درد سینه و ضعف اشاره کرد (Hong و همکاران ۲۰۰۸).

۱-۲-۱ طبقه بندی انواع سرطان ریه

سرطان ریه بر اساس ساختمان بافت شناسی طبقه بندی می شود که این طبقه بندی دارای مفهوم مهمی برای مدیریت بالینی و پیش بینی بیماری است. بر اساس اندازه و ظاهر سلول های بدخیم (زیر میکروسکوپ) سرطان ریه به دو نوع اصلی دسته بندی می شود. جدول ۱-۱ انواع سرطان ریه و فراوانی آن ها را نشان می دهد (www.wikipedia.org).

جدول ۱-۱: دسته بندی انواع سرطان ریه و فراوانی آن ها (www.wikipedia.org)

جدول ۱-۱ فراوانی انواع سرطان ریه

| نوع بافت شناسی | فراوانی (%) |
|--------------------------------|-------------|
| نوع سلول غیر کوچک ^۱ | ۸۰.۴ |
| نوع سلول کوچک | ۱۶.۸ |
| نوع کارسینوئید ^۲ | ۰.۸ |
| نوع سارکوما ^۳ | ۰.۱ |
| انواع دسته بندی نشده | ۱.۹ |

1. Non-Small Cell Lung Cancer(NSCLC)
2. Carcinoid
3. Sarcoma

۱-۱-۲-۱ سرطان ریه نوع سلول غیر کوچک (NSCLC)

بیشترین درصد سرطان ریه را شامل می شود و رشد آهسته تری نسبت به نوع SCLC دارد. تقریباً در ۴۰٪ افراد مبتلا به این نوع سرطان، بیماری به دیگر نقاط بدن در خارج از سینه منتشر می شود. شایع ترین انواع NSCLC عبارتند از:

- ۱- آماس سرطانی فلسی یا بشره ای^۱ (۲۹٪)
- ۲- اپتلیوم غده ای^۲ (۳۲٪)
- ۳- آماس سرطانی دارای سلول بزرگ^۳ (۹٪)؛ (Hong و همکاران ۲۰۰۸).

۲-۱-۲-۱ سرطان ریه نوع سلول کوچک (SCLC):

این نوع سرطان، سلول سرطانی جو دو سر نیز نامیده می شود. سلولهای سرطانی SCLC بسیار مهاجم بوده و به سرعت به دیگر قسمت های بدن منتشر می شوند. در اکثر موارد این نوع سرطان از مسیر های هوایی بزرگ (نایچه های اولیه و ثانویه) منشاء گرفته، سریعاً انتشار یافته و کاملاً بزرگ می شوند (Hong و همکاران ۲۰۰۸).

۲-۲-۱ مرحله بندی سرطان ریه

تعیین مرحله ی غده ی سرطانی تأثیر زیادی در پیش بینی سرطان ریه دارد. مرحله بندی سرطان، فرآیند تعیین اندازه غده، میزان رشد، احتمال تهاجم، درگیری غدد لنفاوی، گزینه های درمانی و پیش بینی سرطان است. سرطان ریه به ۴ مرحله ی I تا IV تقسیم بندی می شود. برای تعیین اینکه سرطان ریه در چه مرحله ای قرار دارد ۳ فاکتور مورد استفاده قرار می گیرد که این ۳ فاکتور با استفاده از سیستم طبقه بندی TNM بیان می شوند. T: خصوصیات تومور شامل اندازه، مکان و تهاجم به اطراف، N: درگیری منطقه ای غدد لنف، M: وضعیت متاستاز (Rami-Porta و همکاران ۲۰۰۹).

1. Squamous or Epidermoid carcinoma
2. Adenocarcinoma
3. Large cell carcinoma

۱-۲-۲-۱ تعیین خصوصیات تومور

T0: عدم وجود شواهدی از تومور ابتدایی.

Tis: وجود کارسینوما^۱ در محل.

T1: اندازه تومور کمتر از ۳ سانتی متر بوده و کاملاً توسط بافت ریه احاطه شده است.

T2: تومور بزرگتر از ۳ سانتی متر است ولی هنوز توسط بافت ریه احاطه شده و هیچ گونه تهاجمی ندارد.

T3: تهاجم تومور با هر اندازه ای به دیواره سینه، دیافراگم، میان پرده^۲ یا قلب.

T4: تهاجم تومور با هر اندازه ای به میان پرده یا ستون فقرات (Rami-Porta و همکاران ۲۰۰۹، Patterson و

همکاران ۱۹۹۳).

۲-۲-۲-۱ تعیین وضعیت منطقه ای غدد لنف

N0: عدم وجود سرطان در غدد لنف محل

N1: وجود سرطان در غدد لنف اطراف ناف

N2: وجود سرطان در غدد لنف میان پرده

N3: وجود سرطان در غدد لنف سمت مخالف (Rami-Porta و همکاران ۲۰۰۹، Patterson و همکاران

۱۹۹۳).

۳-۲-۲-۱ تعیین وضعیت متاستاز

M0: عدم وجود متاستاز در مناطق دور

M1: وجود متاستاز در مناطق دور (Rami-Porta و همکاران ۲۰۰۹، Patterson و همکاران ۱۹۹۳).

۳-۲-۱ عوامل مؤثر در ایجاد سرطان ریه

۱- سیگار: علت اصلی ابتلا به سرطان ریه دود سیگار است. حدود ۹۰٪ از موارد ابتلا به سرطان ریه در مردان و ۸۳٪ از موارد ابتلا به سرطان ریه در زنان به علت دود سیگار رخ می دهد. خطر ابتلا به سرطان ریه در این افراد به میزان و مدت مصرف سیگار وابسته است (Doll و همکاران ۲۰۰۵). آنالیزهای گسترده نشان می دهند که

1. Carcinoma in situ
2. Mediastinum