

Oncology at a Glance

Graham G. Dark

سرطان شناسی در یک نگاه



انتشارات زیست فناوری
ناشر تخصصی کتب علوم زیست فناوری کشور



Oncology at a Glance, Graham G. Dark

سرطان شناسی در یک نگاه

مترجم: دکتر حسین نوراللهی

طرح جلد: استودیو فناوری های نوین

چاپ اول

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

قیمت: ۳۵۰۰۰ تومان

شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۹۰۲۲۷-۸-۸

انتشارات زیست فناوری: تهران، خیابان ولیعصر، قبل از پل پارکوی، خیابان تورج، پلاک ۱۶، شماره ۱۶

تلفن: ۰۲۱۲۶۲۰۸۹۰۹ داخلی ۱۲۰

Email: Info@Biotechpub.Com

سرشناسه: دارک، گراهام جی.

Dark, Graham G

عنوان و نام پدیدآور: سرطان شناسی در یک نگاه / [گراهام جی. دارک] ؛ مترجم حسین نوراللهی.

مشخصات نشر: تهران: انتشارات زیست فناوری، ۱۴۰۳.

مشخصات ظاهری: ۲۶۲ ص.

وضعیت فهرست نویسی: فیپا

یادداشت: عنوان اصلی: Oncology at a Glance, 2012.

موضوع: سرطان شناسی

رده بندی کنگره: RC۲۶۱

رده بندی دیویی: ۶۱۶/۹۹۴

شماره کتابشناسی ملی: ۹۹۱۸۲۶۲

اطلاعات رکورد کتابشناسی: فیپا

سرطان شناسی در یک نگاه

مترجم: دکتر حسین نوراللهی



انتشارات زیست فناوری
ناشر تخصصی کتب علوم زیست فناوری کشور

This edition first published 2013 © 2013 by John Wiley & Sons, Ltd
Wiley-Blackwell is an imprint of John Wiley & Sons, formed by the merger of Wiley's global Scientific, Technical and Medical business with Blackwell Publishing.

Registered office: John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK

Editorial offices: 9600 Garsington Road, Oxford, OX4 2DQ, UK The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK 111 River Street, Hoboken, NJ 07030-5774, USA

For details of our global editorial offices, for customer services and for information about how to apply for permission to reuse the copyright material in this book please see our website at www.wiley.com/wiley-blackwell.

The right of the author to be identified as the author of this work has been asserted in accordance with the UK Copyright, Designs and Patents Act 1988.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, except as permitted by the UK Copyright, Designs and Patents Act 1988, without the prior permission of the publisher.

Designations used by companies to distinguish their products are often claimed as trademarks. All brand names and product names used in this book are trade names, service marks, trademarks or registered trademarks of their respective owners. The publisher is not associated with any product or vendor mentioned in this book.

Limit of Liability/Disclaimer of Warranty: While the publisher and author(s) have used their best efforts in preparing this book, they make no representations or warranties with respect to the accuracy or completeness of the contents of this book and specifically disclaim any implied warranties of merchantability or fitness for a particular purpose. It is sold on the understanding that the publisher is not engaged in rendering professional services and neither the publisher nor the author shall be liable for damages arising herefrom. If professional advice or other expert assistance is required, the services of a competent professional should be sought.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data Dark, Graham Oncology at a glance / Graham G. Dark.

p. ; cm. – (At a glance)

Includes bibliographical references and index.

ISBN 978-1-118-36969-2 (pbk. : alk. paper)

I. Title. II. Series: At a glance series (Oxford, England)

[DNLM: 1. Medical Oncology—methods. 2. Neoplasms—diagnosis. 3. Neoplasms—therapy. QZ 200] 616.99'4—dc23 2012044643

A catalogue record for this book is available from the British Library.

Wiley also publishes its books in a variety of electronic formats. Some content that appears in print may not be available in electronic books.

Cover image: Corbis

Cover design by Meaden Creative

Set in Times 9/11.5pt by Toppan Best-set Premedia Limited

فهرست

بخش اول: پایه علمی آنکولوژی.....	۱۳
فصل اول - معضل جهانی سرطان.....	۱۳
فصل دوم - نام‌گذاری در سرطان.....	۱۹
فصل سوم - عوامل محیطی تعیین‌کننده سرطان.....	۲۳
فصل پنجم - علائم بارز سرطان (II).....	۳۱
فصل ششم - علائم بارز سرطان (III).....	۳۵
فصل هفتم - علائم بارز سرطان (IV).....	۳۹
فصل هشتم - ژنتیک سرطان و سرطان ارثی.....	۴۳
بخش دوم: نکات بالینی.....	۴۹
فصل نهم - مواجهه با بیماران مبتلا به سرطان.....	۵۱
فصل دهم - تشخیص مشکلات در یک بیمار مبتلا به سرطان.....	۵۵
فصل یازدهم - سندرم‌های پارانئوپلاستیک.....	۵۹
فصل دوازدهم - فوریت‌های متابولیک در بیماران سرطانی.....	۶۳
فصل سیزدهم - فوریت‌های آنکولوژیک.....	۶۷
فصل چهاردهم - ارزیابی و مدیریت بیماری متاستاتیک.....	۷۱
فصل پانزدهم - تومور مارکرها.....	۷۵
فصل شانزدهم - غربالگری سرطان.....	۷۹
فصل هفدهم - تصویربرداری در آنکولوژی.....	۸۳
فصل هجدهم - رویکردهای درمان و ارزیابی پاسخ.....	۸۷
فصل نوزدهم - اصول جراحی در آنکولوژی.....	۹۱
فصل بیستم - فارماکولوژی عوامل ضد سرطان.....	۹۵
فصل بیست و یکم - اصول پرتودرمانی.....	۹۹
فصل بیست و دوم - اثرات نامطلوب درمان.....	۱۰۳
فصل بیست و سوم - مدیریت تهوع.....	۱۰۷
فصل بیست و چهارم - کاهش درد.....	۱۱۱
فصل بیست و پنجم - کارآزمایی‌های بالینی در بیماران سرطانی.....	۱۱۵
فصل بیست و ششم - نقش تیم‌های چند تخصصی.....	۱۲۱
فصل بیست و هفتم - مراقبت پایان عمر.....	۱۲۵
بخش سوم: سرطان‌های خاص.....	۱۲۹
فصل بیست و هشتم - کارسینوم‌های ناشناخته با منشاء اولیه.....	۱۳۱
فصل بیست و نهم - سرطان پستان.....	۱۳۵
فصل سی‌ام - سرطان ریه.....	۱۳۹
فصل سی و یکم - مزوتلیوم.....	۱۴۳
فصل سی و دوم - سرطان مری.....	۱۴۷
فصل سی و سوم - سرطان معده.....	۱۵۱
فصل سی و چهارم - سرطان کولورکتال.....	۱۵۵
فصل سی و پنجم - سرطان پانکراس.....	۱۵۹
فصل سی و ششم - سرطان کبد و مجرای صفراوی.....	۱۶۳
فصل سی و هفتم - سرطان تخمدان.....	۱۶۷

۱۷۱.....	فصل سی و هشتم - سرطان آندومتر.....
۱۷۵.....	فصل سی و نهم - سرطان دهانه رحم.....
۱۷۹.....	فصل چهل ام - تومورهای سلول زایا.....
۱۸۵.....	فصل چهل و یکم - سرطان پروستات.....
۱۸۹.....	فصل چهل و دوم - سرطان مثانه و کلیه.....
۱۹۳.....	فصل چهل و سوم - سرطان سر و گردن.....
۱۹۷.....	فصل چهل و چهارم - سرطان تیروئید.....
۲۰۱.....	فصل چهل و پنجم - سرطان استخوان و سارکوم.....
۲۰۵.....	فصل چهل و ششم - سرطان پوست.....
۲۰۹.....	فصل چهل و هفتم - سرطانهای سیستم عصبی مرکزی.....
۲۱۳.....	فصل چهل و هشتم - تومورهای نورواندوکراین.....
۲۱۷.....	فصل چهل و نهم - لوسمی.....
۲۲۱.....	فصل پنجاهم - لنفوم هوچکین.....
۲۲۵.....	فصل پنجاهویکم - لنفوم غیر هوچکین.....
۲۲۹.....	فصل پنجاه و دوم - میلوم.....
۲۳۳.....	فصل پنجاه و سوم - سرطانهای کودکان.....
۲۴۱.....	مطالعات موردی و سؤالات.....
۲۴۹.....	پاسخ به مطالعات موردی.....
۲۵۹.....	واژهنامه.....

پیشگفتار

سرطان‌شناسی، رشته‌ای است که تعدادی از زمینه‌های علمی را در بر می‌گیرد و باتوجه به پیشرفت در رویکردهای درمانی، در لبه دانش و فناوری قرار دارد. نه تنها ارائه درمان‌های امروزی بلکه تحقیق و توسعه درمان‌ها در آینده، یک چالش محرک و فکری است. تحقیقات در تخصص‌ها تعبیه شده است و منشأ درون گروه‌های دانشگاهی را منعکس می‌کند. ارائه خدمات شیمی‌درمانی و پرتودرمانی با کیفیت بالا، یک هدف سیاسی مهم است و دولت سرمایه‌گذاری مالی قابل توجهی برای گسترش خدمات سرطان در بریتانیا انجام داده است. برای دانشجویان پزشکی در مقطع لیسانس، سرطان‌شناسی می‌تواند طاقت‌فرسا باشد و اغلب قرار گرفتن در معرض بیماران مبتلا به سرطان می‌تواند در برنامه درسی مقطع کارشناسی کاملاً پراکنده باشد. بیشتر رویکرد دانشجویان بر روی فرایندهای تشخیصی تمرکز بیماران مبتلا به سرطان به شرکت‌های پزشکی و جراحی عمومی، احتمالاً به صورت بستری حاد یا از طریق بیماران سرپایی با علائم مختلف ارائه می‌شود. مدارس دیگر رویکردهای خاصی را در بخش سرطان‌شناسی ارائه می‌دهند و این متن برای ارائه دانش اصلی برای پشتیبانی از چنین تجربه یادگیری است.

روش و عملکرد بالینی سرطان‌شناسی، استفاده از علوم پایه‌ای از جمله: آناتومی، برای تفسیر تصویربرداری رادیولوژیک؛ فیزیولوژی برای تأثیر یک بیماری چند سیستمی؛ فارماکولوژی، طراحی، ارائه و نظارت بر درمان‌های ضد سرطان سیستمیک؛ زیست‌شناسی مولکولی، برای توسعه اهداف قابل دوام درمانی و درک مکانیسم‌های سرطان زایی، خطر ژنتیکی و مقاومت در برابر درمان؛ زیست‌شناسی سلولی، فرآیند متاستاز، تهاجم عروقی و ریزمحیط تومور و چگونگی تأثیر بر نتیجه و رویکردهای درمانی؛ آسیب‌شناسی، برای شناخت ویژگی‌های یک بیماری که می‌تواند تمام سیستم‌های بدن را تحت تأثیر قرار دهد؛ است.

بنابراین سرطان‌شناسی، کاربرد بالینی دانش علم است که زیربنای بسیاری از پزشکی بالینی است و این کار را به شیوه‌ای مبتنی بر شواهد انجام می‌دهد. این امر مستلزم وضوح درک، یک رویکرد سختگیرانه برای بررسی بیمار برای به دست آوردن تشخیص و ارتباط موثر با بیمار، خانواده او و سایرین در تیم چند تخصصی است. چالش‌های مکرر وجود دارد، زیرا گاهی اوقات بررسی‌ها پاسخ قطعی نمی‌دهند و با این حال یک برنامه مدیریت روشن برای منتفع کردن بیماری مورد نیاز است.

برای بسیاری، سرطان‌شناسی یک تخصص افسرده‌کننده به نظر می‌رسد، اما پاداش زیادی برای کسانی که در مراقبت از بیماران پیچیده نقش دارند، وجود دارد. رضایت از نشان دادن بهبود بالینی پس از چالش فکری تشخیص درست، برنامه‌ریزی درمان مناسب، با توجه به زمینه بیمار و بیماری او که درک خود را برای توضیح آنچه در آینده ممکن است اتفاق بیفتد و داشتن فرصتی در اختیار بیمار قرار دهد. پرداختن به نگرانی‌ها و ترس‌های آن‌ها، پاداشی برای بسیاری از پزشکان درگیر در مدیریت بیماران با مشکلات پیچیده به ویژه بیماران سرطانی است.

منشاء سرطان‌شناسی پزشکی به عنوان یک تخصص در مدیریت بدخیمی‌های خونی و کودکان نهفته است. این به عنوان یک تخصص کوچک پژوهش محور آغاز شد و تحقیقات بالینی یکی از ویژگی‌های مهم این تخصص باقی مانده است. در طول ۲۰ سال گذشته، پیشرفت‌های عظیمی در مدیریت پزشکی سرطان، به ویژه در توسعه درمان‌هایی برای تومورهای جامد رایج رخ داده است. امروزه، سرطان‌شناسی پزشکی یک تخصص بالینی گسترده

است. این تضمین می‌کند که برای سرطان‌های رایج، درمان‌های پیشرفته با اثربخشی تثبیت‌شده بر مبنای ملی، در چارچوب مراقبتی که برای بیمار به‌عنوان فردی طراحی شده است، ارائه می‌شود. سرطان‌شناس‌ها در حوزه پزشکی، به‌طور فزاینده‌ای بیماران را در ابتدای سفر سرطان خود برای بررسی درمان‌های کمکی و نیوآدجوانت^۱ می‌بینند. آن‌ها به‌عنوان بخشی از یک تیم چند تخصصی کار می‌کنند و می‌توانند در مورد تمام جنبه‌های درمان سرطان شناسی از جمله ادغام آن با جراحی و پرتودرمانی و همچنین داشتن مهارت برای ارائه درمان‌های پزشکی تخصصی مشاوره دهند.

سرطان شناسی بالینی از کشف پرتو و تابش درمانی به وجود آمد، اما اکثر پزشکان شیمی درمانی را نیز انجام می‌دهند. در سال‌های اخیر پیشرفت‌های فن‌آوری قابل‌توجهی در ارائه پرتودرمانی با مدولاسیون شدت، فوتون درمانی و پرتودرمانی استریوتاکتیک صورت گرفته است.

درمان‌های جدید ضد سرطان دائماً توسط پزشکانی که در رابط بین کلینیک و پایه‌های علمی دانش کار می‌کنند، در حال توسعه هستند. بنابراین فرصتی برای افراد وجود دارد که به‌عنوان یک متخصص بالینی با علاقه به تحقیقات ترجمه‌ای که با کلینیک در ارتباط است، یک حرفه آکادمیک ایجاد کنند.

هدف این کتاب، دانشجویان مقطع کارشناسی است که در طول دوره‌های آموزشی بالینی و دوره‌های متوسطه با بیماران مبتلا به سرطان مواجه می‌شوند. در برخی مراکز ممکن است حداقل فرصت برای مطالعه در بخش‌های سرطان شناسی وجود داشته باشد، زیرا ممکن است تجربه بالینی با تیم‌هایی که بیماران را به یک تیم چند تخصصی ارجاع می‌دهند، به‌جای سرطان شناس‌هایی که درمان بعدی را ارائه می‌دهند، به دست آید.

در برخی از دانشکده‌های پزشکی، دانشجویان این فرصت را خواهند داشت تا یک بخش منتخب دانشجوی^۲ را انجام دهند. دوره‌ای است که به دانشجویان اجازه می‌دهد تا نتایج یادگیری شخصی را تعریف کنند و دانش آموزان را به کاوش در عمق یا وسعت عمل آنکولوژی بپردازند. در یکی از این دوره‌ها، بحث غیررسمی درباره منابع یادگیری به مفهوم و ایده این کتاب منجر شد. از یک گروه متمرکز دانشجویی برای شناسایی موضوعات برای گنجاندن استفاده شد و توجه قابل توجهی به آنچه برای یک دانشجوی کارشناسی مهم است داده شد. بنابراین برخی از موضوعات به دلیل اینکه به چنین مخاطبی مرتبط نبودند، با قصد کنار گذاشته می‌شوند.

دانشجویان SSC تشویق شدند تا در زمینه مورد علاقه خود تحقیق کنند و فصلی بنویسند که تجربه آن‌ها را در طول پیوست تقویت کرد. این پروژه به آن‌ها اجازه می‌دهد تا مهارت‌های نوشتن را به شیوه‌ای مختصر توسعه دهند و در عین حال اطمینان حاصل کنند که متن به دست آمده برای مخاطب هدف مناسب است. ما از بازیگران دانش‌آموز به خاطر توجه آن‌ها به جزئیات و ارائه نظرات سازنده که باعث بهبود محتوا شده و اجازه می‌دهد پروژه متمرکز بماند سپاسگزاریم.

این کتاب یک متن مرجع مفصل در مورد سرطان نیست، اما در عوض برای ارائه پایه‌ای از دانش برای ایجاد آموزش موفق بالینی در پزشکی سرطان برای دانش‌آموختگان پزشکی و ارائه درک اصول رویکردهای درمانی مورد استفاده برای سرطان‌های رایج در رشته پزشکی نوشته شده است.

گراهام جی. دارک

¹ Neoadjuvant

² Student-selected component (SSC)

مقدمه مترجم

سرطان با ۱۹.۳ میلیون مورد تشخیص جدید و حدود ۱۰ میلیون مرگ در سال ۲۰۲۰ یکی از بزرگترین چالش‌های پزشکی و بهداشتی در جهان است که سالانه میلیون‌ها نفر را تحت تأثیر قرار می‌دهد. این بیماری که به عنوان دومین عامل مرگ و میر در سراسر دنیا شناخته می‌شود، منجر به افزایش هزینه‌های درمانی و اجتماعی در سطح جهانی شده است. از دید مولکولی، سرطان نتیجه‌ای از برهم خوردن توازن تکثیر و مرگ سلولی است که در این حالت سلول‌ها بصورت مداوم تکثیر پیدا کرده، مهار چرخه سلولی سرکوب شده و نامیرایی رخ می‌دهد. اکثر سرطان‌ها پیش‌آگهی‌بد دارند و در صورت متاستاز و عدم درمان اغلب مشکلات جدی برای فرد مبتلا ایجاد می‌کنند و یا نهایتاً منجر به مرگ می‌شوند. بنابراین شناخت دقیق و آشنایی با روش‌های مدیریت و درمان سرطان بسیار حائز اهمیت است.

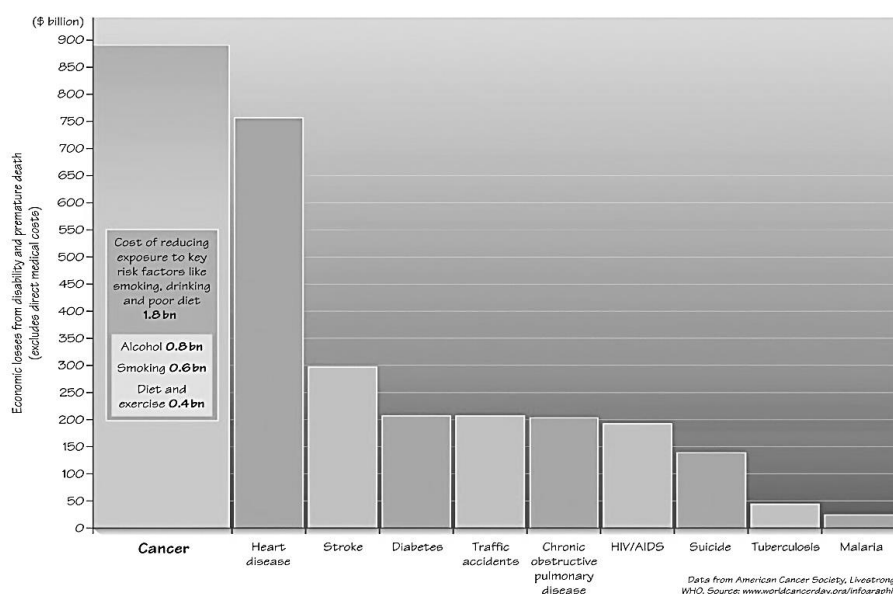
کتاب "سرطان‌شناسی در یک نگاه" که در انتشارات WILEY-BLACKWELL به چاپ رسیده، شامل ۵۳ فصل در سه بخش است که هر کدام به طور جامع به موضوعات مرتبط با سرطان پرداخته‌اند. بخش اول با ۸ فصل به کلیات، بخش دوم با ۱۹ فصل به موارد بالینی و بخش سوم با ۲۶ فصل به سرطان‌های خاص و کودکان اختصاص یافته است. از ویژگی‌های برجسته این کتاب، می‌توان به شرح دقیق و جامع موضوعات اشاره کرد که به خواننده کمک می‌کند تا مفاهیم پیچیده را به طریقی واضح و قابل فهم درک کند. وجود تصاویر متعدد و استفاده از اشکال گرافیکی متنوع، باعث می‌شود که خواننده به راحتی و با لذت مطالب را مطالعه کند و درک عمیقی از موضوعات به دست آورد. با توجه به اینکه کتاب "سرطان‌شناسی در یک نگاه" به طور جامع به موضوعات کلی سرطان، موارد بالینی و سرطان‌های خاص و سرطان‌های کودکان پرداخته است، توصیه می‌شود که این اثر به عنوان منبع اصلی یا مکمل در کنار کتب "زیست‌شناسی سرطان پکورینو" و "هاریسون آنکولوژی" برای دانشجویان بالینی و علوم پایه مورد استفاده قرار گیرد.

در نهایت، کتاب "سرطان‌شناسی در یک نگاه" با توجه به جامعیت و کمال محتوای خود، به عنوان یک منبع ارزشمند در زمینه سرطان‌شناسی برای دانشجویان و پژوهشگران علاقه‌مند به این حوزه توصیه می‌شود. با افتخار، ترجمه‌ی کتاب "سرطان‌شناسی در یک نگاه" را که حاصل ۳ سال تلاش اینجانب با وجود مشکلات عدیده ناشی از معلولیت حرکتی است، به مادر، پدر و خواهر دلبندم که همواره پشتیبان و مشوق من بوده‌اند، تقدیم می‌کنم.

بخش اول
پایه علمی انکولوژی

فصل اول - معضل جهانی سرطان

سرطان بار معناداری برای اقتصاد جهانی به همراه دارد و در حال حاضر سومین عامل مرگ در سراسر جهان محسوب می شود. تا سال ۲۰۳۰، پیش بینی می شود که هر سال ۲۶ میلیون مورد سرطان جدید و ۱۷ میلیون مورد فوت به دلیل سرطان رخ دهد. دنیای در حال توسعه به طور نسبی تحت تأثیر سرطان قرار می گیرد و در سال ۲۰۰۸، کشورهای در حال توسعه ۵۶ درصد از موارد جدید سرطان و ۷۵ درصد از مرگ و میرهای ناشی از سرطان را تشکیل می دهند. این مرگ و میرها در کشورهایی با دسترسی محدود یا بدون دسترسی به درمان و با هزینه سرانه پایین برای مراقبت های بهداشتی اتفاق می افتد. با توجه به این موضوع، اتحادیه بین المللی کنترل سرطان در سال ۲۰۰۹ اعلامیه جهانی سرطان را برای دستیابی به ۱۱ هدف تا سال ۲۰۲۰ تدوین کرد. (شکل ۱.۱)



شکل ۱.۱ بار اقتصادی جهانی سرطان

اعلامیه جهانی سرطان

۱. ارائه مراقبت های پایدار برای سرطان در همه کشورها
۲. اندازه گیری و نظارت بر بار جهانی سرطان
۳. کاهش چاقی و مصرف جهانی تنباکو و الکل
۴. واکسیناسیون جهانی هپاتیت B و HPV
۵. بهبود درک و نگرش عمومی نسبت به سرطان
۶. برنامه های غربالگری و تشخیص زودهنگام
۷. دسترسی به خدمات تشخیصی، توانبخشی و تسکینی در زمینه سرطان
۸. کنترل جهانی درد
۹. افزایش فرصت های آموزشی برای کارکنان مراقبت های بهداشتی

۱۰. کاهش مهاجرت کارکنان متخصص مراقبت‌های بهداشتی سرطان

۱۱. بهبود بقا سرطان

کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه

کشورهای در حال توسعه؛ بودجه، تخصص یا زیرساخت لازم برای ارائه خدمات مؤثر برای سرطان را ندارند. غربالگری سرطان در آن‌ها محدود است یا اصلاً انجام نمی‌گیرد، همچنین امکانات اندکی داشته و بیماران دسترسی محدودی به درمان و داروهای مسکن دارند. نرخ بقا در کشورهای کم‌درآمد ۲۵ درصد و کشورهای ثروتمند، ۵۶ درصد است. بنابراین، پیشگیری، استراتژی کلیدی برای کاهش مرگ‌ومیر ناشی از سرطان محسوب می‌شود؛ زیرا با کمترین هزینه، بیشترین اثربخشی را دارد.

دخانیات

استعمال دخانیات، بزرگ‌ترین و مهم‌ترین عامل قابل‌پیشگیری در سرطان و در عین حال عامل مرگ‌های زودرس ناشی از آن است به‌طوری که در حال حاضر حدود ۱.۳ میلیارد نفر در جهان از دخانیات می‌میرند. شیوع سیگار در میان مردان در شرق اروپا، اتحاد جماهیر شوروی سابق، چین و اندونزی بیشتر است. استعمال سیگار در میان زنان در اکثر کشورهای دارای منابع بالا رو به کاهش بوده است، اما در چندین کشور در جنوب، مرکز و شرق اروپا ثابت یا در حال افزایش است. با کاهش مصرف دخانیات در بسیاری از کشورهای صنعتی، محبوبیت سیگار در کشورهای در حال توسعه به‌ویژه برای مردان رو به افزایش است. دخانیات، در ایجاد ۳ میلیون سرطان (ریه، ناحیه دهان و گلو، حنجره، مثانه و کلیه) نقش دارد که با ترک سیگار می‌توان از آن‌ها پیشگیری کرد. سرطان ریه، شایع‌ترین سرطان در جهان از سال ۱۹۸۵ بوده و مصرف سیگار بیش از ۲۰ درصد از کل مرگ و میرهای جهانی سرطان، ۸۰ درصد موارد سرطان ریه در مردان و ۵۰ درصد موارد سرطان ریه در زنان در سراسر جهان را تشکیل می‌دهد.

سبک زندگی

همانند دخانیات، چاقی، عدم تحرک بدنی و تغذیه نامناسب از علل ثابت شده چندین نوع سرطان هستند. تغذیه به بروز ۳ میلیون مرگ ناشی از سرطان (معهده، روده بزرگ، مری، سینه، کبد، ناحیه دهان و گلو و پروستات) در سال کمک می‌کند. اصلاح رژیم غذایی مانند اجتناب از چربی حیوانی و گوشت قرمز، افزایش مصرف فیبر، میوه و سبزیجات تازه و همچنین اجتناب از چاقی، می‌تواند این موارد را کاهش دهد. افزایش قابل‌توجه در شیوع چاقی (شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰ در بزرگسالان) از دهه ۱۹۸۰ به بعد در سراسر جهان رخ داده است. گرایش به اضافه‌وزن و چاقی حتی در کودکان بیشتر از بزرگسالان است و نه تنها در کشورهای با منابع ثروتمند بلکه در مناطق شهری و حتی روستایی بسیاری از کشورهای با درآمد کم و متوسط رخ داده است. این موضوع به افزایش قابلیت دسترسی به مواد غذایی با سرشاری از کالری و کاهش فعالیت بدنی نسبت داده می‌شود.

عفونت‌ها

عفونت مزمن سهم ۱۸٪ از سرطان‌ها در سراسر جهان را تشکیل می‌دهد، که شایع‌ترین آن‌ها شامل سرطان دهانه رحم، معده و کبد است که به ترتیب ناشی از HPV، هلیکوباکتر پیلوری و ویروس هپاتیت B و C هستند.

این عوامل میکروبی در کشورهای در حال توسعه بیشتر شیوع دارند و در نتیجه سرطان‌های ناشی از آن‌ها در این کشورها سه برابر بیشتر است (۲۶٪ در مقابل ۸٪ در کشورهای توسعه یافته). سرطان دهانه رحم چهارمین علت مرگ بانوان در سراسر جهان است که ۸۰٪ موارد آن در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد. نرخ ابتلا به عفونت HPV می‌تواند با استفاده از کاندوم کاهش یابد و در سال‌های اخیر واکسیناسیون علیه HPV نیز در دسترس قرار گرفته است. رواندا اولین کشور آفریقایی است که پس از اهدای شرکت‌های دارویی و تشخیصی، واکسیناسیون HPV و غربالگری سرطان دهانه رحم را آغاز کرده است. نرخ ابتلا و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان معده، طی ۵۰ سال گذشته به طور پیوسته کاهش یافته است، اگرچه هنوز دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان است (۶۵٪ در کشورهای در حال توسعه). عفونت مزمن یا مکرر با هلیکوباکتر پیلوری، عامل اصلی گاستریت مزمن و زخم معده است و خطر ابتلا به لنفوم معده و سرطان دیستال معده را افزایش می‌دهد. علل دقیق کاهش جهانی نرخ ابتلا به سرطان معده در دهه‌های گذشته مشخص نیست، اما تصور می‌شود که بهبود در رژیم غذایی، نگهداری غذا و کاهش عفونت با هلیکوباکتر پیلوری به دلیل بهبود کلی در شرایط بهداشتی و استفاده روزافزون از آنتی‌بیوتیک‌ها باشد.

بیش از ۸۰ درصد موارد سرطان کبد در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد که بیش از ۵۵ درصد تنها در چین رخ می‌دهد. به طور جهانی، ۷۵ درصد از کل موارد سرطان کبد و ۵۰ درصد از کل مرگ‌ومیرها ناشی از عفونت مزمن با ویروس هپاتیت B^۱ یا ویروس هپاتیت C^۲ است. واکسن ایمن و مؤثر علیه ویروس هپاتیت B در دسترس می‌باشد که مقرون به صرفه‌ترین استراتژی برای کاهش سرطان کبد است. بیش از سه چهارم کشورهای عضو سازمان بهداشت جهانی واکسن هپاتیت B را در برنامه‌های معمول ایمن‌سازی نوزادان معرفی کرده‌اند، اگرچه ارائه واکسن به‌ویژه در مناطق پرخطر و کم منابع آفریقا، چالش برانگیز است.

چالش‌ها

- **پیشگیری** با واکسیناسیون علیه برخی از سرطان‌ها می‌تواند بار سرطان را با محافظت در برابر ویروس هپاتیت B یا ویروس هپاتیت C، کاهش دهد.

- **آموزش** اهمیت دارد؛ زیرا نرخ پایین سواد با مناطق فقیر مرتبط است. آموزش در مورد سرطان می‌تواند منجر به تشخیص زودهنگام، مشارکت بهتر در غربالگری و پذیرش خدمات تشخیصی و درمانی شود. چنین رویکردهایی باید منعکس‌کننده الزامات فرهنگی محلی باشد.

- **دسترسی به درمان** کاری طاقت‌فرسا است؛ زیرا درمان سرطان متکی به جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی است که همگی گران هستند و اغلب در کشورهای در حال توسعه در دسترس نیستند. درمان‌های هدفمند جدید بسیار گران خواهند بود و بنابراین جدیدترین پیشرفت‌ها در درمان بدون مشارکت موفقیت‌آمیز صنعت داروسازی برای مذاکره درباره طرح‌های بازپرداخت که ممکن است داروهای جدید را مقرون به صرفه‌تر و در دسترس‌تر کند، امکان‌پذیر نخواهد بود.

همواره در مواقع نیاز به تسکین درد پیش بروید؛ زیرا بیشتر درمان سرطان هدف از درمان نیست، بلکه بیشتر برای کنترل علائم بیمار است. دسترسی به مسکن درد اغلب ضعیف است و تنها ۹٪ مورفین جهان در کشورهای در حال توسعه استفاده می‌شود که ۸۳٪ جمعیت جهان را دارند. در برخی مناطق آفریقا، بیماران باید بیش از

¹ Hepatitis B virus (HBV)

² Hepatitis C virus (HCV)

یک روز در هر جهت برای دریافت تنها ۵ روز مواد دارویی به داروخانه رفته و برگشت کنند. اشتباهات مربوط به مشکلات مربوط به مسکن درد قوی هنوز باید رفع شود.

- **درمان موارد قابل درمان** با درک بیشتر علائم سرطان، ویژگی‌های خاص سرطان‌ها را می‌توان به‌عنوان اهدافی برای درمان استفاده کرد و می‌توان از آن‌ها برای طبقه‌بندی مجدد سرطان‌ها استفاده کرد. درک ریز محیط سلول سرطانی برای ارائه درمان‌های موفق در آینده حیاتی است، اما دسترسی آزاد به یافته‌های تحقیقاتی برای همه کشورها باید یک اصل کلیدی برای تأمین مالی تحقیقات باشد.

- **فراهم کردن طب تسکینی** چون بیشترین تمرکز درمان سرطان باهدف درمان نیست، بلکه برای کنترل علائم بیمار است. دسترسی به مسکن اغلب ضعیف است و تنها ۹ درصد از مورفین جهان در کشورهای درحال توسعه که ۸۳ درصد از جمعیت جهان را دارند استفاده می‌شود. در برخی از مناطق آفریقا، بیماران مجبورند بیش از یک روز در هر مسیر به‌سوی داروخانه پیاده‌روی کنند تا فقط ۵ روز دارو دریافت کنند. هنوز تصورات اشتباهی در مورد مشکلات مربوط به مسکن‌های قوی درد وجود دارد که باید بر آن‌ها غلبه کرد.

مراقبت از پایان زندگی پرهزینه نیست، اما مستلزم مشارکت خانواده و سایر مراقبان است. این می‌تواند با دسترسی به آموزش بهتر و ارائه خدمات مبتنی بر جامعه که تنوع و نیازهای جمعیت محلی را درک می‌کند، بهبود بخشیده شود.

فصل دوم - نام‌گذاری در سرطان

تشخیص سرطان معمولاً پس از ارزیابی هیستولوژیکی نمونه بیوپسی یا بخش برداشت شده از بافت انجام می‌شود. نتایج باید در زمینه مورد بالینی تفسیر شده و در یک جلسه چند تخصصی شامل پزشکان آنکولوژیست و پاتولوژیست مورد بحث قرار گیرد. ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک سرطان عبارت‌اند از: مورفولوژی غیرطبیعی سلول، نرخ بالای میتوز، سلول‌های چندهسته‌ای، افزایش DNA موجود در هسته، افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم و مشاهده ساختار بافتی که نسبت به بافت منشأ سازمان‌دهی کمتری دارد.

یک گزارش هیستوپاتولوژی، ویژگی‌های خام (اندازه تومور، اندازه و تعداد غدد لنفاوی) و یافته‌های میکروسکوپی (درجه تومور، حاشیه‌ها، تهاجم لنفوواسکولار^۱، نرخ میتوز، رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی) را شرح می‌دهد.

تومورها معمولاً به غشای پایه حمله می‌کنند، مواردی که در این مرحله نیستند، تومورهای درجا^۲ نامیده می‌شوند. این‌ها غیرتهاجمی بوده، اما تمام ویژگی‌های دیگر سرطان را نشان می‌دهند. آن‌ها مرحله‌ای از پیشرفت از دیسپلازی به سرطان را نشان می‌دهند.

نام‌گذاری تومور

جدول ۲.۱ نام‌گذاری تومورها

Originating Tissue	Benign Tumour	Malignant Tumour
Blood Vessel	Angioma	Angiosarcoma
Bone	Osteoma	Osteosarcoma
Cartilage	Chondroma	Chondrosarcoma
Fat	Lipoma	Liposarcoma
Fibrous Tissue	Fibroma	Fibrosarcoma
Germ Cell	Mature teratoma/dermoid cyst	Immature teratoma, Seminoma/dysgerminoma
Glandular Epithelium	Adenoma	Adenocarcinoma
Granulocyte	-	Myeloid leukaemia
Liver	Hepatic adenoma	Hepatocellular carcinoma
Marrow Lymphocyte	-	Lymphocytic leukaemia
Node Lymphocyte	-	Lymphoma
Plasma Cell	-	Malignant myeloma
Skin	Papilloma	Squamous cell carcinoma
Skin Melanocyte	Naevus	Malignant melanoma
Smooth Muscle	Leiomyoma	Leiomyosarcoma
Squamous Epithelium	Squamous papilloma	Squamous cell carcinoma
Striated Muscle	Rhabdomyoma	Rhabdomyosarcoma
Transitional Epithelium	Transitional papilloma	Transitional cell carcinoma

^۱ Lymphovascular invasion

^۲ Situ tumours

پسوند اوما^۱ که به یونانی، به معنای «غده^۲» شناخته می‌شود، برای نشان دادن یک تومور خوش‌خیم استفاده می‌شود، اگرچه برخی از آن‌ها مانند گرانولوم^۳، تومور نیستند. اگر تومور بدخیم باشد، پسوند کارسینوم که به یونانی، به معنای «خرچنگ^۴» است برای تومورهای اپیتلیال و سارکوم که در زبان یونانی به معنای چنگار گوشتی^۵ است، برای تومورهای مشتق شده از بافت هم‌بند استفاده می‌شود. جدول ۲.۱ شرحی از اصطلاحات متداول استفاده شده برای تومورهای خوش‌خیم و بدخیم را بر اساس بافت مبدأ نشان می‌دهد.

پیشوندهایی مانند؛ آدنو^۶ برای اپیتلیوم غدد، استئو^۷ برای استخوان، لیپو^۸ برای چربی، آنژیو^۹ برای عروق، همگی برای نشان دادن بافت منشأ تومور استفاده می‌شوند. چهار بافت اصلی مبدأ شامل بافت اپیتلیال^{۱۰}، بافت هم‌بند^{۱۱}؛ بافت لنفوئیدی^{۱۲} و خون‌ساز^{۱۳} و سلول‌های زایا^{۱۴}، هستند. از اصطلاح تراتو^{۱۵} که در یونانی به معنای هیولا^{۱۶} است برای مشتقات سلول زایا، استفاده می‌شود. سایر تومورها به دلیل استفاده طولانی‌مدت، همچنان نام‌های خاص خود را دارند (مانند بیماری هوچکین^{۱۷} و سارکوم کاپوزی^{۱۸}).

گاهی اوقات بیش از یک نوع بافت سرطانی در یک اندام واحد (مانند کارسینوسارکوم^{۱۹}) یا در یک نوع اپیتلیوم (مانند کارسینوم آدنوسکوآموس^{۲۰})، وجود دارد که هر کدام دارای ویژگی‌ها، پیش‌آگهی و پاسخ به درمان خاص خود هستند. در برخی از سرطان‌های اپیتلیال، بافت سرطانی ممکن است در یک طبقه‌بندی شناخته شده قرار نگیرد و اغلب به‌عنوان کارسینوم NOS (به معنی "مشخص نشده") یا نابرشمرده^{۲۱} شناخته می‌شود.

درجه تومور

تومورها، بر اساس درجه تمایز و سرعت رشد اغلب در مقیاس ۱ تا ۳ که در آن ۳ نشان‌دهنده کمترین تمایز و سریع‌ترین تقسیم تومور است، درجه‌بندی می‌شوند. تومورهایی که شباهت بیشتری به بافت منشأ دارند به‌عنوان سرطان‌های با تمایز خوب (درجه ۱) درجه‌بندی می‌شوند در حالی که تومورهایی با رشد تهاجمی‌تر و سرعت میتوزی بالا، به‌عنوان سرطان‌های تمایز یافته ضعیف (درجه ۳) درجه‌بندی می‌شوند. اصطلاح آناپلاستیک (یونانی، به معنی "به سمت عقب شکل گرفتن") برای توصیف تومورهایی استفاده می‌شود که به اندازه کافی خوب تمایز نیافته، ویژگی‌های خاص بافتی کمی دارند و اغلب به‌خوبی با نشانگرهای سطحی رنگ نمی‌شوند.

¹ Oma

² Swelling

³ Granuloma

⁴ Crab

⁵ Flesh

⁶ Adeno

⁷ Osteo

⁸ Lipo

⁹ Angio

¹⁰ Epithelial tissue

¹¹ Connective tissue

¹² Lymphoid

¹³ Haemopoietic tissue

¹⁴ Germ cells

¹⁵ Ferato

¹⁶ Monster

¹⁷ Hodgkin's disease

¹⁸ Kaposi sarcoma

¹⁹ Carcinosarcoma

²⁰ Adenosquamous carcinoma

²¹ Not Otherwise Specified(NOS)

درجه تمایز برای پیش‌آگهی نتایج بیماری اهمیت دارد، به‌طوری که درجه ۱ پیش‌آگهی مطلوب‌تری دارد و درجه ۳ بدترین است. سیستم‌های درجه‌بندی رسمی برای گروه‌های مختلف سرطان‌ها وجود دارد، اما ارزیابی آن همچنان یک ارزیابی ذهنی است. به‌طور معمول یک سرطان می‌تواند ناهمگن باشد طوری که مناطقی با تفاوت قابل‌توجه در تمایز و فعالیت میتوزی (با خطر خطا در نمونه‌برداری) ممکن است در کنار هم وجود داشته باشند، بنابراین برای تشخیص و درجه‌بندی دقیق، باید مقدار کافی از بافت و بخش‌های میکروسکوپی نمونه‌برداری شود تا بدخیم‌ترین نواحی پیدا شوند.

بعضی از سرطان‌ها به‌گونه‌ای خوب تمایز یافته‌اند که سلول‌های بدخیم آن‌ها را نمی‌توان از تومورهای خوش‌خیم یا حتی سلول‌های طبیعی تشخیص داد. در چنین مواردی، تشخیص روابط سلولی غیرطبیعی برای تشخیص صحیح، اهمیت ویژه‌ای پیدا می‌کند.

یاخته‌شناسی^۱

بررسی سلول‌ها می‌تواند برای تشخیص در بیمارانی که تحت آسپیراسیون سوزن نازک (FNA)^۲ توده قابل‌لمس داشته‌اند مفید باشد. یاخته‌شناسی مایع را می‌توان بر روی آسیت، مایع جنب یا مایع مغزی - نخاعی^۳ انجام داد و در برخی موارد می‌تواند جنبه تشخیصی داشته باشد. با این حال، خطاهای نمونه‌گیری می‌تواند منجر به نتایج منفی کاذب شود درحالی‌که عفونت فعال یا تشکیل آبسه ممکن است نتایج مثبت کاذب ایجاد کند. در یاخته‌شناسی می‌توان سلول‌های خلط، ادرار، دهانه رحم، پلورال افیوژن و آسیت را بررسی کرد.

ناهنجاری‌ها در سلول‌های سرطانی مجزا، به‌خصوص افزایش در میتوز و ویژگی‌های سیتولوژیکی مرتبط با تمایز سلول‌های تومور، ممکن است در تشخیص مفید باشند. ویژگی‌های سیتولوژیک بدخیم شامل قطبیت تغییریافته، بزرگ‌شدن سلول‌های تومور، افزایش نسبت هسته به سیتوپلاسم، پلئومورفیسم (تغییر در اندازه و شکل) سلول‌های تومور و هسته آن‌ها، تجمع کروماتین هسته‌ای و توزیع کروماتین در امتداد غشاء هسته، هسته بزرگ شده، آتیپیک یا غیرمعمول، میتوزهای عجیب‌وغریب (مانند سه‌قطبی) و سلول‌های غول‌پیکر با یک یا چند هسته، است.

تجزیه و تحلیل سیتوژنتیک

برخی از تومورها دارای تغییرات کروموزومی هستند که می‌تواند در تشخیص مؤثر باشد، این نوع ناهنجاری‌ها معمولاً با استفاده از کاریوتایپ نشان داده می‌شوند. در نام‌گذاری کاریوتیپ، ۹۳۱ به کروموزوم (۹)، بازوی بلند (q) (نه بازوی کوتاه [p])، منطقه دور از سنترومر (۳) و باند درون آن ناحیه (۱) اشاره دارد. استفاده از تکنیک‌های هیبریداسیون فلورسنت درجا^۴ می‌تواند در سرطان‌های خاص مانند سارکوم یوینگ و تومورهای نورواکتودرم محیطی که جابه‌جایی بین کروموزوم ۱۱ و ۲۲ وجود دارد، (q12;q24)(t(11; 22)، مفید باشد.

مراحل تومور

مرحله سرطان یک اصطلاح جغرافیایی است که میزان گسترش تومور را نشان می‌دهد و یک سیستم طبقه‌بندی یکنواخت براساس اندازه تومور اولیه (T)، وجود غدد لنفاوی درگیر (N) و متاستازهای دور (M) استفاده می‌شود.

¹ Cytology

² Fine-needle aspiration (FNA)

³ Cerebro Spinal Fluid (CSF)

⁴ The utilisation of fluorescent in-situ hybridisation (FISH)

طبقه‌بندی TNM برای تومور در محل‌های مختلف متفاوت است و در برخی سرطان‌ها رویکردهای متفاوتی وجود دارد (مانند FIGO در سرطان تخمدان؛ Ann Arbor در لنفوم).

وضعیت عملکرد

یکی از مهم‌ترین عواملی که در برنامه‌ریزی درمان و پیش‌آگهی مؤثر است، وضعیت عملکرد بیمار است. این نیازمند ارزیابی ظرفیت عملکردی، توانایی خودمراقبتی و قابلیت حرکت بیمار است. وضعیت عملکرد با پیش‌آگهی و تحمل درمان همبستگی دارد و تعدادی مقیاس مختلف استفاده می‌شود که رایج‌تر آن مقیاس ECOG^۱ (جدول ۲.۲) و مقیاس کارنوفسکی^۲ (جدول ۲.۳) است.

جدول ۲.۲ گروه انکولوژی تعاونی شرق (ECOG) مقیاس وضعیت عملکرد

Score	Description
0	Fully active, able to carry out normal activities without restriction and without the need for analgesics
1	Restricted in strenuous activity, but ambulatory and able to carry out light work or pursue a sedentary occupation. This group also includes patients who are fully active but only with the aid of analgesics
2	Ambulatory and capable of self-care but unable to work Up and about for more than 50% of waking hours
3	Capable only of limited self-care. Confined to a bed or chair for more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Unable to carry out any self-care and permanently confined to a bed or chair

جدول ۲.۳ مقیاس وضعیت عملکرد کارنوفسکی

Score (%)	Description
100	Normal, no complaints, no evidence of disease
90	Able to carry on normal activity, minor signs or symptoms
80	Normal activity with effort, some signs or symptoms
70	Cares for self, unable to carry on normal activity or do active work
60	Requires occasional assistance, but able to care for most of needs
50	Requires considerable assistance and frequent medical care
40	Disabled, requires special care and assistance
30	Severely disabled, hospitalization indicated but death not imminent
20	Very sick, hospitalization required, active supportive treatment required
10	Moribund, fatal processes progressing rapidly

بیماران با وضعیت عملکرد ۳ یا ۴ به‌خوبی درمان را تحمل نمی‌کنند مانند آن‌هایی که وضعیت عملکرد ۰، ۱ یا ۲ دارند و در واقع برخی از شیمی‌درمانی‌های سیستمیک ممکن است عمر آن‌ها را کوتاه کند.

¹ Electrocochleography (ECOG)

² Karnofsky scales

فصل سوم – عوامل محیطی تعیین کننده سرطان

عوامل محیطی

اکثر سرطان‌ها ناشی از تعامل پیچیده بین عوامل ژنتیکی و قرارگرفتن در معرض عوامل سرطان‌زای محیطی هستند. بیشتر این عوامل محیطی با استفاده از مطالعات اپیدمیولوژیکی که الگوهای توزیع سرطان را در بیماران با سن، جنسیت، طبقه اجتماعی، جغرافیا و بیماری‌های همراه مختلف مورد بررسی قرار می‌دهند، شناسایی شده‌اند (جدول ۳.۱).

جدول ۳.۱ اثر محیطی بر سرطان‌زایی

Factor	Processes	Cancers Associated
Occupational exposure	Dye and rubber manufacturing (aromatic amines)	Bladder cancer
	Asbestos mining, construction work, shipbuilding (asbestos)	Lung cancer, mesothelioma
	Hardwood furniture making (hardwood dust)	Nasal cavity adenocarcinoma
	Vinyl chloride manufacturing (PVC)	Liver angiosarcoma
	Petrochemical industry (benzene)	Acute leukaemia
Chemicals	Chemotherapy (e.g. melphalan, cyclophosphamide)	Acute myeloid leukaemia
	Pesticide manufacture and copper refining (arsenic)	Lung cancer, squamous cell skin cancer
Cigarette smoking	Exposure to carcinogens from inhaled smoke	Lung cancer, bladder cancer
Viral infection	Herpes viruses (EBV, HHV-8)	Burkitt's lymphoma, nasopharyngeal cancer, Kaposi's sarcoma
	Hepatitis viruses (HBV, HVC)	Hepatocellular carcinoma
	Retroviruses (HTLV-1)	Adult T-cell leukaemia
	Papilloma viruses (HPV)	Cervical cancer, anal cancer
Bacterial infection	Helicobacter pylori	Gastric cancer, gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphomas
Parasitic infection	Liver fluke (Opisthorchis sinensis)	Cholangiocarcinoma
	Schistosoma haematobium	Squamous cell bladder cancer
Dietary factors	Low roughage/high fat content diet	Colorectal cancer
	High nitrosamine intake	Gastric cancer
	Aflatoxin from contamination of Aspergillus flavus	Hepatocellular carcinoma
Radiation	Ultraviolet (UV) exposure	Basal cell carcinoma, melanoma, non-melanocytic skin cancer
	Nuclear fallout following explosion (e.g. Hiroshima)	Leukaemia, solid tumours
	Diagnostic exposure (e.g. CT imaging)	Cholangiocarcinoma (following thorotrast usage)
	Occupational exposure (e.g. Beryllium and strontium mining)	Lung cancer
	Therapeutic radiotherapy	Medullary thyroid cancer, sarcoma

Inflammatory diseases	Ulcerative colitis	Colon cancer
Hormonal	Androgenic anabolic steroids	Hepatocellular carcinoma
	Oestrogens	Endometrial cancer, breast cancer

گاهی اوقات این مطالعات به علل مولکولی یا سلولی بیماری اشاره می کنند، اما برای بسیاری از تومورهای جامد، شواهدی مبنی بر پاتوژنز چندعاملی وجود دارد، حتی زمانی که یک علت اصلی شناخته شده وجود داشته باشد.

تابش - تشعشع

عامل اصلی سرطان زایی با عوامل فیزیکی، تشعشع است که در محیط وجود دارد و ممکن است یونیزه یا غیر یونیزه باشد. تشعشعات یونیزان، پرتوهای بسیار پرانرژی شامل پرتوهای گاما ناشی از تشعشعات کیهانی، فروپاشی ایزوتوپی ذرات آلفا از گاز رادون و پرتوهای ایکس حاصل از تصویربرداری در پزشکی هستند. پرتوهای غیر یونیزه، انرژی کمتری دارند و شامل تابش فرابنفش خورشید و تابش فرکانس رادیویی از دستگاه های الکترونیکی است. پرتوهای یونیزان پرانرژی و فرکانس بالا، با جابه جاکردن الکترون ها از اتم ها به ساختارهای سلولی و DNA آسیب می رساند و منجر به تشکیل جفت یونی می شود. برخی از بافت ها مانند مغز استخوان، تیروئید و بافت پستان به طور ویژه در معرض اثرات پرتوهای یونیزان هستند.

تشعشعات غیر یونیزه کننده جفت یونی تولید نمی کنند، اما همچنان می توانند الکترون ها را تحریک کرده و منجر به تغییر شیمیایی در بافت هدف شوند. در این دسته، اشعه فرابنفش B^۱، بیشترین اهمیت را دارد. بالاین حال، اشعه فرابنفش C^۲، قوی ترین اثر را بر روی DNA دارد، اما به سرعت در هوا جذب می شود و اثرات آن ناچیز است.

واپیش مارپیچ دوگانه DNA، ناشی از یک دایمر تیمیدین است که با باقیمانده های تیمیدین مجاور روی همان رشته DNA، پیوند کووالانسی ایجاد می کند. این واپیش معمولاً توسط مسیر ترمیم برش نوکلئوتیدی^۳، ترمیم می شود. بیماران مبتلا به گزرودرما پیگمنتوزا^۴، دارای نقص هایی در این مکانیسم هستند که منجر به بدخیمی های پوستی ناشی از فرابنفش^۵ می شود. شیوع سرطان در جمعیت های با رنگدانه کم، بیشتر است؛ زیرا ملانین اشعه ماوراء بنفش را جذب می کند و به عنوان محافظ از سلول های تقسیم شونده در پوست عمل می کند. آفتاب سوختگی شدید در جوانی، یک عامل خطر مهم برای بروز ملانوم بدخیم است.

مواد شیمیایی

بسیاری از مواد شیمیایی می توانند سرطان ایجاد کنند و به عنوان کارسینوژن شناخته می شوند که می توانند در سه مرحله متمایز از آغاز، پیشبرد و پیشرفت عمل کنند.

آغاز به تکثیر سلول هایی نیاز دارد که در آن ترمیم آسیب های DNA ناشی از مواد شیمیایی بی ثمر مانده است و تنها یک تماس با یک کارسینوژن ممکن است کافی باشد. پیشبرد^۶ یک فرایند برگشت پذیر است که نیاز به تماس های چندگانه، اغلب با آستانه پاسخ به دوز، دارد و یک مزیت رشد انتخابی را بدون جهش DNA ایجاد

^۱ UVB

^۲ UVC

^۳ Nucleotide excision repair (NER)

^۴ Xeroderma pigmentosum

^۵ UV-induced skin malignancies

^۶ Promotion

می‌کند. پیشرفت، غیرقابل برگشت است و شامل تغییرات متعدد و پیچیده DNA شامل تغییرات کروموزومی و تغییرات مورفولوژیک سلولی است که با میکروسکوپ قابل تشخیص است. بسیاری از کارسینوم‌های قوی الکتروفیل‌های قوی نیز هستند که می‌توانند الکترون‌ها را بپذیرند، مانند وینیل کلراید^۱، آفلاتوکسین^۲، متابولیت‌های N-هیدروکسیله رنگ‌های آزو^۳ و یون‌های آلکیل دی‌آزونیوم ناشی از نیتروزآمین‌ها^۴.

سیگار

ترکیبات شیمیایی سیگار، سرطان‌زا است و به‌ویژه خطر ابتلا به سرطان‌های ریه، دهان-گلو، مری و مثانه را افزایش می‌دهد. باین‌حال، ارتباط آن با همه سرطان‌ها، به‌استثنای سرطان آندومتر که به نظر می‌رسد مصرف سیگار اثر محافظت‌کننده دارد، وجود دارد. ۹۰ درصد موارد ابتلا به سرطان‌های ریه مستقیماً به سیگار مربوط می‌شود و مرگ و میر ناشی از سرطان ریه در افراد سیگاری ۳۰ برابر بیشتر از افراد غیرسیگاری است. استنشاق دود، بیشتر با سرطان مرتبط است؛ اما سیگار کشیدن غیرفعال و بودن در معرض دود نیز خطر را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد.

عفونت‌ها

عفونت به بیشترین میزان به بار سرطان در سراسر جهان کمک می‌کند، حدود یک و نیم میلیون مورد سرطان (۱۵ درصد) در سال (دهانه رحم، معده، کبد، مثانه و لنفوم) به دلیل عفونت رخ می‌دهد. ارتباط بین عفونت ویروسی و سرطان برای اولین بار در سال ۱۹۱۱ توسط پیتون روس^۵ در مطالعه ایجاد سارکوم در پرندگان نشان داده شد. به دنبال عفونت با اچ آی وی^۶، سیستم ایمنی ضعیف شده قادر به پاسخگویی به کارسینوم‌های ویروسی دیگر نیست. در کنار اچ آی وی، افراد آلوده به ویروس هرپس انسانی ۸^۷ به سارکوم کاپوزی و سندرم کاستلمن مبتلا خواهند شد. اکثر ویروس‌های هرپس دیگر به‌ویژه ویروس اپشتین بار^۸، در ایجاد لنفوم هوچکین^۹ یا لنفوم بورکیت^{۱۰}، در سرطان‌ها نقش دارند.

ویروس‌های پاپیلومای انسانی ۱۶، ۱۸، ۳۱ و ۴۵ عوامل اصلی ایجاد سرطان دهانه رحم و ویروس‌های هپاتیت B و C از علل شناخته شده سرطان کبد هستند. از اصلی‌ترین عفونت‌های انگلی که با سرطان مرتبط هستند، می‌توان به مالاریا عامل لنفوم بورکیت و شistosوزما در ارتباط با انواع مختلف سرطان، اشاره کرد. شistosوزما جاپونیوم^{۱۱} با سرطان‌های کولورکتال، کبد و لنفورتیکولار و شistosوزما هماتوبیوم^{۱۲} با سرطان مثانه مرتبط است. در هر دو مورد، التهاب مزمن به‌عنوان نقش اصلی شناخته شده است. عفونت‌های باکتریایی مزمن مانند عامل سل نیز با افزایش خطر ابتلا به سرطان مرتبط است.

¹ Vinyl chloride

² Aflatoxin

³ N-hydroxylated metabolites of azo dyes

⁴ Alkyl diazonium ions from nitrosamines

⁵ Peyton Rous

⁶ HIV

⁷ Human Herpes virus (HHV)

⁸ Epstein-Barr virus (EBV)

⁹ Hodgkin's lymphoma

¹⁰ Burkitt's lymphoma

¹¹ Schistosoma japonicum

¹² Schistosoma haematobium

هورمون‌ها

سرطان می‌تواند با تولید بیش از حد هورمون‌های درون‌ریز و همچنین مواد برون‌ریز موجود در ترکیب قرص‌های ضدبارداری خوراکی^۱ و درمان جایگزینی هورمون^۲، القا شود (جدول ۳.۲).

جدول ۳.۲ اثرات دستکاری هورمون بر خطر سرطان

	Combined Oral Contraceptive	Hormone Replacement Therapy	Nulliparity and Low Parity
Ovarian Cancer	Reduced risk	Increased risk (small)	Increased risk
Breast Cancer	No effect	Increased risk	Increased risk
Endometrial Cancer	Reduced risk	Increased risk if oestrogen only	Increased risk

خطر ابتلا به سرطان پستان با مدت‌زمان قرارگرفتن در معرض استروژن‌ها مرتبط است، کم‌شدن تولد، شروع زودرس قاعدگی، یائسگی دیررس و تماس طولانی با استروژن به‌وسیله استفاده از درمان جایگزینی هورمون افزایش می‌یابد. قرص‌های ترکیبی ضدبارداری خوراکی، خطر را افزایش نمی‌دهد؛ زیرا در زمانی از چرخه که استروژن به طور طبیعی وجود دارد استفاده می‌شود. سرطان تخمدان به تعداد تخمک‌گذاری‌ها مرتبط است، بنابراین این خطر با بی‌ثباتی در تخمک‌گذاری افزایش اما با COCP، کاهش می‌یابد. در افرادی که به مدت ۱۰ سال یا بیشتر قرص‌های ترکیبی ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. خطر ابتلا به سرطان آندومتر در زنان یائسه با استفاده از درمان جایگزینی هورمون فقط با استروژن یا تاموکسیفن^۳ افزایش می‌یابد.

تغذیه و سبک زندگی

تصور می‌شود که حدود ۳۰ درصد از همه سرطان‌ها و تا ۷۰ درصد از بدخیمی‌های گوارشی^۴ با تغذیه نامناسب مرتبط هستند و چاقی مستقل از کیفیت رژیم غذایی، خطر ابتلا به سرطان را افزایش می‌دهد. الکل با سرطان‌های دستگاه گوارش، کبد، پستان و تخمدان، احتمالاً از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و قرارگرفتن طولانی‌مدت در معرض استالدهید، متابولیت اصلی الکل، مرتبط است. بیماران مبتلا به سیروز کبد ناشی از الکل در معرض ابتلا به سرطان کبد هستند. تغییرات سبک زندگی می‌تواند بر روی میزان خطر تأثیر بگذارد؛ به‌عنوان مثال، خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان ساکن مناطق شرقی دنیا در ابتدای مهاجرت به یک کشور با سبک زندگی غربی، نسبتاً پایین است، اما در نسل‌های بعدی به نزدیکی خطر جمعیت مقیم کشور می‌رسد.

¹ The combined oral contraceptive pill (COCP)

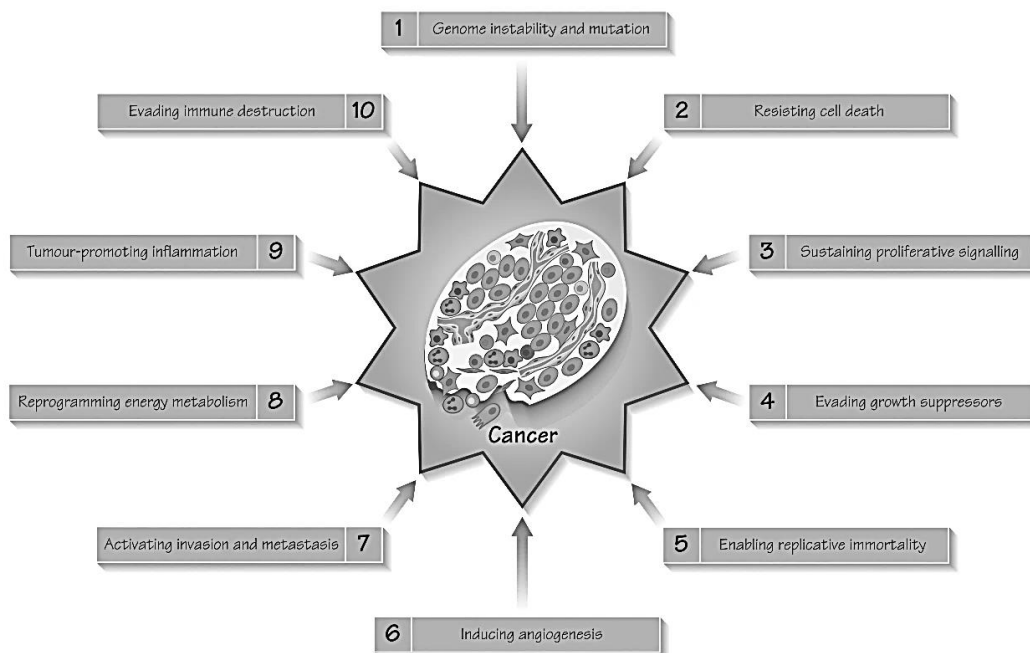
² Hormone replacement therapy (HRT)

³ Tamoxifen

⁴ Gastrointestinal (GI)

فصل چهارم - علائم بارز سرطان (I)

۱۰ نشانه بارز سرطان (شکل ۴.۱)



شکل ۴.۱ ده نشانه سرطان

این احتمال وجود دارد که همه ارگان‌سیم‌های چند سلولی تحت‌تأثیر سرطان قرار گیرند یا پتانسیل ابتلا به سرطان را داشته باشند. دیرینه پاتولوژیست‌ها ضایعات سرطانی را در استخوان‌های بلند دایناسورها مدت‌ها قبل از ظهور هومو ساپینس نشان داده‌اند. پاپیروس ادوین اسمیت^۱، نمادی است که به وضوح سرطان پستان را نشان می‌دهد که ثابت می‌کند مصریان باستان از وجود سرطان در انسان آگاه بودند. از زمان ثبت اولیه این اسناد، پیشرفت‌های قابل‌توجهی در دانش و درک سرطان صورت گرفته است. شکل‌گیری و رشد سرطان یک فرایند چند مرحله‌ای است که طی آن جهش‌های ژنی متوالی منجر به تشکیل یک سلول سرطانی می‌شود. برای اینکه سلول‌ها بتوانند سرطان‌زایی را با موفقیت آغاز کنند، باید مجموعه‌ای از ویژگی‌های کلیدی سلول را به دست آورند. تعدادی از این ویژگی‌های کلیدی که در مجموع به‌عنوان نشانه‌های سرطان شناخته می‌شوند، برای زنده ماندن، تکثیر و گسترش موفقیت‌آمیز سلول‌های سرطانی مورد نیاز هستند و این موارد در این فصل و سه فصل بعدی مورد بحث قرار می‌گیرند.

۱. بی‌ثباتی ژنوم و جهش

بی‌ثباتی ژنوم، بی‌شک مهم‌ترین عامل در توسعه سلول سرطانی است. جهش‌های ژنتیکی تصادفی به طور مداوم در تمام سلول‌های بدن رخ می‌دهد، اما این تغییرات به‌ندرت با تغییرات فنوتیپی قابل‌توجهی همراه است. گاهی اوقات، جهش‌ها یک مزیت انتخابی به سلول‌های منفرد می‌دهند و اجازه رشد بیش از حد و تسلط این سلول‌ها

¹ The Edwin Smith

را در محیط‌های بافتی محلی می‌دهند. سرطان‌زایی چندمرحله‌ای در نتیجه توسعه کلونال و پی‌درپی سلول‌های پیش سرطانی اتفاق می‌افتد و هر گونه گسترشی به دلیل کسب یک جهش ژنتیکی تصادفی فعال‌ساز دیگر رخ می‌دهد.

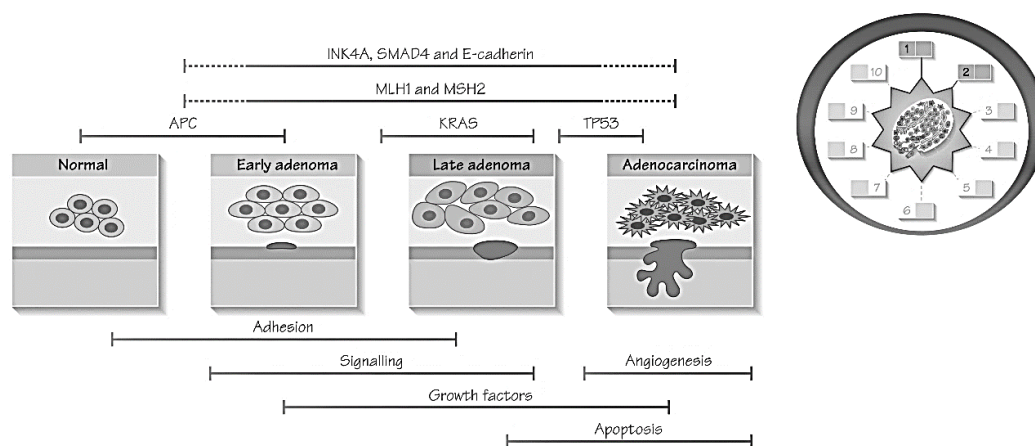
تغییرات کوچک و جهش‌ها ممکن است به طور مداوم رخ دهند، اما مکانیسم‌های ترمیم DNA سلولی آن‌قدر مؤثر هستند که تقریباً تمام جهش‌های خودبه‌خودی بدون ایجاد تغییرات فنوتیپی اصلاح می‌شوند؛ بنابراین نرخ کلی جهش بسیار پایین نگه داشته می‌شود. با این حال، در سلول‌های سرطانی، تجمع جهش‌ها می‌تواند با به خطر انداختن سیستم‌های نظارتی که به طور معمول یکپارچگی ژنومی و آسیب‌های ژنومی سلول را نظارت می‌کنند و آن‌ها را به سمت پیری یا آپوپتوز می‌برند، شتاب بخشیده شود؛ بنابراین آن‌ها می‌توانند نسبت به اقدامات جهش‌زا حساس‌تر شده یا به شکست مکانیسم ترمیم DNA مبتلا شوند.

۲. مقاومت در برابر مرگ سلولی

سه مکانیسم اصلی وجود دارد که به وسیله آن‌ها مرگ سلولی در بافت‌های سالم رخ می‌دهد. آپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است و به طور متداول در تومورها به‌ویژه در تومورهای با درجه بدخیمی بالا یا تومورهای که در برابر درمان مقاوم هستند، با نرخ کاهش یافته مشاهده می‌شود. سیستم آپوپتوز سلولی از عناصر تنظیمی بالادست که سیگنال‌های آپوپتوتیک داخلی و خارجی را دریافت می‌کنند و از عناصر اثرگذار پایین دست که مسئول اجرای آپوپتوز هستند تشکیل شده است. در پاسخ به سیگنال‌های عناصر تنظیمی، افکتورها یا عناصر اثرگذار آبخاری از پروتئولیز و تجزیه سلول را آغاز می‌کنند که به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول منجر می‌شود. این عمل باعث تکه‌تکه شدن هسته، متراکم شدن کروموزومی، جمع‌شدگی سلول با ازدست‌دادن ارتباطات بین سلولی و به دنبال آن حبابی شدن غشاء، تکه‌تکه شدن سلول و تشکیل اجسام آپوپتوتیک می‌شود که متعاقباً توسط سلول‌های همسایه فاگوسیت می‌شوند.

آپوپتوز می‌تواند ناشی از محرک‌های متعدد یا حتی حذف عوامل بقاء مانند IL-3 یا IGF-1 باشد. فقدان فاکتورهای بقاء در طول فرایند توسعه بسیار مهم است؛ زیرا از مهاجرت سلول‌ها به مناطق یا ساختارهای اشتباه جلوگیری می‌کند. سیگنال‌های مستقیم برای ایجاد مرگ سلولی ممکن است ناشی از برهمکنش بین سیتوکین‌ها و گیرنده‌های سطح سلول باشد. علاوه بر این، اگر بین عوامل موردنیاز برای تکثیر طبیعی عدم تعادل وجود داشته باشد، مانند زمانی که سایکلین E بدون سیکلین D فعال می‌شود، می‌تواند منجر به آپوپتوز شود. این موضوع ممکن است گیج‌کننده به نظر برسد زیرا همان ژن‌هایی که برای تکثیر نرمال سلول استفاده می‌شوند، می‌توانند در صورت غیرفعال شدن نامناسب، آپوپتوز را فعال کنند. با این حال، مهم‌ترین تنظیم‌کننده آپوپتوز، ژن سرکوبگر تومور TP53 است. TP53 اغلب به عنوان «نگهبان ژنوم» شناخته می‌شود؛ زیرا قادر است در پاسخ به سطوح کافی از آسیب ژنومی، آپوپتوز را القا کند. بزرگ‌ترین آغازگر آپوپتوز از طریق TP53، آسیب سلولی به‌ویژه به دلیل آسیب DNA ناشی از شیمی‌درمانی، آسیب اکسیداتیو و اشعه UV، است. هنگامی که عملکرد TP53 در سلول‌های سرطانی از بین می‌رود، عنصر مرکزی کنترل‌کننده آپوپتوز غیرفعال می‌شود. معمولاً سلول‌های سرطانی، ازدست‌دادن عملکرد در ژن سرکوبگر تومور TP53 را نشان می‌دهند. سایر محرک‌ها شامل افزایش بیان تنظیم‌کننده‌های ضد آپوپتوز (Bcl-2, Bcl-xL) یا سیگنال‌های بقاء، کاهش عوامل پروآپوپتوتیک (Bax, Puma, Bim) و مسیر مرگ که توسط لیگاند خارجی ایجاد می‌شود، هستند.

اتوفاژی یک فرایند کاتابولیک است که طی آن اجزای سلولی توسط ساختار لیزوزومی درون سلول تجزیه می‌شوند. این یک مکانیسم فیزیولوژیک مهم است که معمولاً در سطوح پایینی در سلول‌ها رخ می‌دهد، اما می‌تواند در پاسخ به استرس‌های محیطی، به‌ویژه در شرایط کمبود مواد مغذی، فعال شود. متابولیت‌های سلولی تولید شده بازیافت می‌شوند و برای بیوسنتز و مسیرهای متابولیک سلول مورد استفاده قرار می‌گیرند، مکانیسمی که به‌ویژه در محیط‌های با کمبود مواد مغذی که با گسترش جمعیت سلول‌های سرطانی مواجه می‌شوند، مفید است. به طور متناقض، علاوه بر فقر غذایی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک سطوح بالایی از اتوفاژی را که برای سلول‌های بدخیم اثر محافظتی دارد، ایجاد می‌کنند و بنابراین آن‌ها به‌جای تداوم اقدامات کشنده، موقعیت‌های استرس‌زا، مانع آن‌ها می‌شوند. نشان داده شده است که سلول‌های سرطانی تحت استرس شدید از طریق اتوفاژی به حالتی کوچک می‌شوند که در حالت خواب برگشت‌پذیر قرار می‌گیرند. این پاسخ بقاء ممکن است تداوم رشد مجدد برخی از تومورهای موجود در مراحل پایانی را پس از درمان با عوامل ضد سرطانی قوی، امکان‌پذیر کند.



شکل ۴.۲ پیشرفت چند مرحله‌ای تومور به‌عنوان مجموعه‌ای از گسترش‌های کلونال و تغییرات ژنتیکی متوالی

نکروز مرگ زودرس سلول‌ها است و با آزادسازی محتویات سلولی در ریز محیط اطراف بافت مشخص می‌شود. این در تضاد با آپوپتوز است که در آن سلول‌ها به‌صورت مرحله‌به‌مرحله از هم جدا شده و قطعات سلولی حاصل، فاگوسیت می‌شوند. مرگ سلولی نکروتیک منجر به جذب سلول‌های التهابی ایمنی به محل بافت آسیب‌دیده می‌شود. شواهد قوی وجود دارد که نشان می‌دهد این سلول‌ها در زمینه سرطان‌زایی دارای خواص تقویت‌کننده تومور هستند، زیرا نشان داده شده است که آنژیوژنز^۱، تکثیر سلولی و تهاجم به بافت را در شرایط تجربی ترویج می‌کنند. علاوه بر این، سلول‌های نکروتیک عوامل محرکی را آزاد می‌کنند که تکثیر سلول‌های اطراف را افزایش می‌دهند و به طور بالقوه در ایجاد سرطان نقش دارند. در نتیجه، مرگ سلولی نکروتیک در جمعیت سلول‌های سرطانی ممکن است به‌جای مهار سرطان‌زایی، منجر به گسترش سرطان شود.

¹ Angiogenesis

۳. حفظ سیگنال دهی تکثیرشونده^۱

یکی از مشخص ترین ویژگی های سلول های سرطانی، توانایی آن ها برای حفظ تکثیر فراتر از آن چیزی است که برای سلول های طبیعی انتظار می رود. بافت های سالم از طریق تنظیم دقیق مسیرهای سیگنال دهی که موجب پیشبرد سلول ها در چرخه سلولی می شوند، هموستاز را حفظ می کنند. این مکانیسم های سیگنال دهی در سلول های سرطانی تنظیم نمی شوند. مسیرهای سیگنالینگ محرک رشد، معمولاً شامل فاکتورهای رشدی است که می توانند به گیرنده های فاکتور رشد موجود در سطح سلول متصل شوند. اتصال لیگاند به گیرنده ها، یک آبخار سیگنالینگ با واسطه تیروزین کیناز داخل سلولی را فعال می کند که در نهایت منجر به تغییراتی در بیان ژن شده و تکثیر و رشد سلولی را تقویت می کند. سلول های سرطانی از چندین روش مختلف ظرفیت تکثیر پایدار را به دست می آورند:

- تولید بیش از حد لیگاندهای فاکتور رشد.
- تولید بیش از حد گیرنده های فاکتور رشد.
- تولید گیرنده های تغییر یافته به لحاظ ساختاری، که قادر به سیگنال دهی در غیاب اتصال لیگاند هستند.
- فعال سازی اجزای مسیر سیگنال دهی داخل سلول به گونه ای که سیگنال دهی، وابسته به لیگاند نباشد.

چرخه سلولی

چرخه سلولی از چهار فاز منظم و کاملاً تنظیم شده تشکیل شده است که به آن ها G_1 (شکاف ۱)، S (سنتز DNA)، G_2 (شکاف ۲) و M (میتوز/میوز) گفته می شود. سلول های طبیعی به محض اینکه به هم متصل شوند یا از سرم یا فاکتورهای رشد محروم شوند، وارد حالت سکون به نام G_0 شده و متوقف می شوند. اولین فاز شکاف (G_1) قبل از شروع سنتز DNA که فازهای M و S را جدا می کند، نشان دهنده دوره تعهد است؛ زیرا سلول ها برای تکثیر DNA آماده می شوند. سلول ها در G_0 و G_1 به سیگنال های رشد پاسخ می دهند، اما پس از عبور از یک نقطه محدودکننده، متعهد به ورود به سنتز DNA (فاز S) می شوند. سلول ها در نقاط مختلف G_1 در پاسخ به سیگنال های بازدارنده رشد می توانند متوقف شوند. سیگنال های میتوژنیک با استفاده از فسفوریلاسیون محصول ژن رتینوبلاستوم^۲ عبور از G_1 به S را پیش می برند. پس از سنتز DNA، در فاز دوم شکاف (G_2) یعنی قبل از میتوز (M)، سلول ها این امکان را دارند تا خطاهایی را که در طول تکثیر DNA ایجاد شده است، ترمیم کنند و بنابراین از انتقال این خطاها به سلول های دختر جلوگیری می شود. اگرچه مدت زمان هر فاز ممکن است بسته به نوع سلول و بافت متغیر باشد، اکثر سلول های بالغ همواره در حالت G_0 هستند.

تنظیم چرخه سلولی

چرخه سلولی، توسط یکسری مکانیسم های مولکولی تنظیم می شود که از مهم ترین آن ها می توان به عناصر تنظیم کننده کلیدی به نام سایکلین ها و کینازهای وابسته به سایکلین^۳ اشاره کرد. سایکلین ها به کینازهای

¹ Proliferative

² The retinoblastoma gene product (pRb)

³ Cyclin-dependent kinases (CDKs)

وابسته به سایکلین متصل می‌شوند و با فسفوریلاسیون‌های فعال‌کننده و غیرفعال‌کننده، با دو نقطه بازرسی اصلی در گذر G_1/S و G_2/M تنظیم می‌شوند. ژن‌هایی که پیشرفت را مهار می‌کنند نقش مهمی در پیشگیری از تومور دارند و بنابراین به‌عنوان ژن‌های سرکوب‌کننده تومور شناخته می‌شوند (از جمله ژن‌های TP21، TP53، TP16). محصولات این ژن‌ها کمپلکس‌های سایکلین - کینازهای وابسته به سایکلین را غیرفعال می‌کنند و بنابراین قادر به توقف چرخه سلولی هستند. پیچیدگی کنترل چرخه سلولی مستعد اختلال در تنظیم است که ممکن است منجر به فنوتیپ بدخیم شود. این می‌تواند ناشی از، از دست دادن حساسیت به سایتوکین‌های بازدارنده رشد، از دست دادن تمایز، فقدان پیری یا از دست دادن عملکرد مهارکننده‌های کینازهای وابسته به سایکلین باشد. یکی از ویژگی‌های فنوتیپ بدخیم عدم وجود محدودیت در ورود به فاز S است به‌طوری که سلول‌های دارای آسیب DNA برای ترمیم متوقف نمی‌شوند بلکه ژنوم آسیب‌دیده را تکثیر کرده و تغییرات ژنتیکی را که احتمالاً منجر به مزیت تکثیر در مراحل بعدی می‌شود تجمع می‌کنند.

درک چرخه سلولی برای توسعه بسیاری از عوامل شیمی درمانی برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی ضروری بوده است. سلول‌هایی که تکثیر فعال دارند به آسیب‌های ناشی از داروهای شیمی‌درمانی یا تشعشع حساس هستند. نمونه‌هایی از این موارد شامل آنتی‌متابولیت‌هایی است که از ادغام پورین‌ها و پیریمیدین‌ها در DNA در طول فاز S جلوگیری می‌کنند و سموم دوک میتوزی که از تجمع توبولین در میکروتوبول‌ها جلوگیری کرده و در نتیجه فاز M را با مهار جدا شدن کینتوکور کروموزوم‌ها مختل می‌کند، می‌باشند. ازسوی دیگر برخی از سایتوتوکسیک‌ها مانند آنتی‌بیوتیک‌ها و عوامل آلکیل‌کننده، چرخه سلولی را به‌صورت غیراختصاصی تحت‌تأثیر قرار می‌دهند.

تحریک چرخه سلولی

Figure 5.1 Regulation of the cell cycle

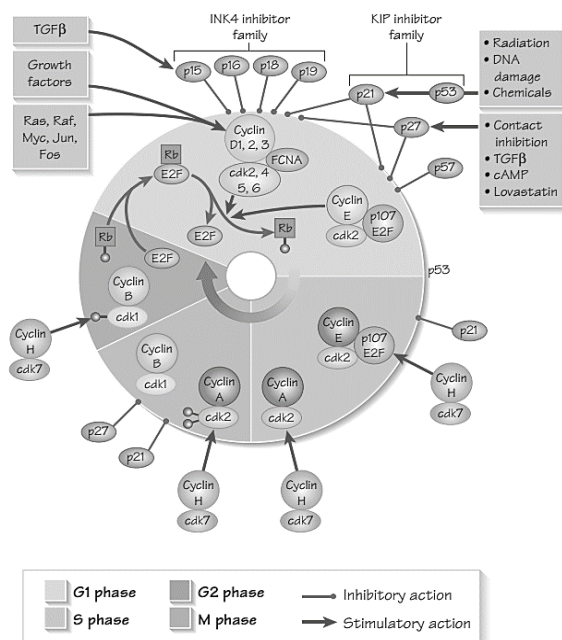
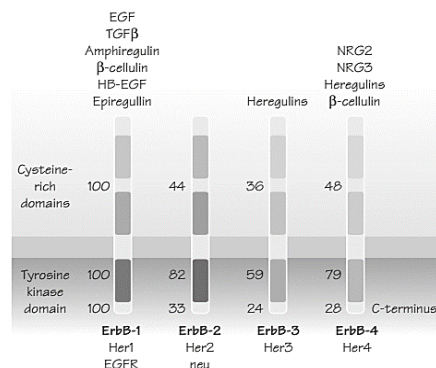


Figure 5.2 The ErbB family and ligands



شکل ۵.۱ تنظیم چرخه سلولی

بسیاری از سلول‌های سرطانی، فاکتورهای رشدی را تولید می‌کنند که تکثیر خود را توسط یک حلقه بازخورد مثبت، فرایندی که به‌عنوان تحریک اتوکراین شناخته می‌شود، پیش می‌برند. به‌عنوان مثال می‌توان به فاکتور رشد تبدیل‌کننده آلفا^۱ و فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت^۲ اشاره کرد. پیشروی از G_1 به فاز S توسط سایکلین‌های D ^۳، E ^۴ و کینازهای وابسته با سایکلین A ^۵، تنظیم می‌شوند. سایکلین‌های نوع D ، محصول ژن رتینوبلاستوم را فسفریله می‌کنند و مسئول گذر از فاز G_1 و ورود مجدد به چرخه سلولی از فاز G_0 هستند. سایکلین‌های نوع E با کینازهای وابسته به سایکلین ۲ یا $CDK2$ مرتبط بوده و گذر از فاز G_1 را با همراهی سایکلین D ، تحریک و انتقال به فاز S را تسهیل می‌کنند (شکل ۵.۱ را ببینید).

سایر سلول‌های سرطانی، گیرنده‌های فاکتور رشد را، به دنبال تقویت ژن^۶ یا گیرنده‌های غیرطبیعی که به طور دائم فعال می‌شوند، در سطوح بالایی بیان می‌کنند. این موضوع منجر به رشد غیرطبیعی سلول در پاسخ به تحریک فاکتور رشد فیزیولوژیک یا حتی در غیاب تحریک فاکتور رشد (سیگنال‌دهی مستقل از لیگاند) می‌شود. گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی^۷ اغلب در تومورهای ریه و دستگاه گوارش و گیرنده $HER2$ اغلب در سرطان پستان، بیش از حد بیان می‌شود. هر دو گیرنده، مسیر $Ras-Raf-MAP$ کیناز را فعال کرده و منجر به افزایش تکثیر سلولی می‌شوند؛ بنابراین درک این تأثیرات برای توسعه درمان‌های نوین هدفمند برای این گیرنده‌ها ضروری است. نمونه‌ای از سیگنال‌دهی مستقل از لیگاند در مورد جهش‌های RAS رخ می‌دهد که در حدود ۳۰٪ از همه سرطان‌ها وجود دارد و باعث فعال‌شدن سیگنال‌دهی MAP کینازی^۸ شده که به رشد غیرطبیعی سلول منجر می‌گردد.

۴. اجتناب از سرکوبگرهای رشد

یکی دیگر از ویژگی‌های مهم سلول‌های سرطانی، توانایی آن‌ها برای گریز از مهار رشد سلولی است که بیشتر آن‌ها به عملکرد ژن‌های سرکوب‌کننده تومور وابسته هستند. سرکوبگرهای اولیه تومور Rb و $TP53$ به‌عنوان عناصر کنترل مرکزی در شبکه‌های تنظیمی سلول عمل می‌کنند. آن‌ها می‌توانند پیشرفت چرخه سلولی را متوقف کنند یا در شرایط بروز آسیب بیش از حد به ژنوم یا رشد خارج سلولی نامناسب، باعث مرگ سلولی شوند. سلول‌های سرطانی می‌توانند مستقل از این سیگنال‌های مهارتی تکثیر شوند. در بافت‌های سالم، تماس سلول - سلول در جمعیت‌های سلولی متراکم نیز به‌عنوان یک عامل بازدارنده در تکثیر سلولی عمل می‌کند. این مکانیسم که به‌عنوان مهار تماس شناخته می‌شود، معمولاً در بسیاری از جمعیت‌های سلول سرطانی وجود ندارد. عوامل بازدارنده رشد می‌توانند تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی را تعدیل کنند و باعث فعال‌شدن مهارکننده‌های $CDKs$ شده و منجر به مهار کینازهای وابسته به سایکلین شوند. جهش در پروتئین‌های مهارکننده در سرطان شایع است. از دست دادن مهار توسط محصول ژن رتینوبلاستوم فسفریله‌شده را می‌توان در تومورهای انسانی یافت، که باعث از بین رفتن محدودیت در گذر از فاز G_1 به S چرخه سلولی می‌شود. جهش در اعضای خانواده ژن KIP در تومورهای انسانی کمتر رایج است، با این حال، اختلال در عملکرد $p53$ اثرات پایین‌دستی

¹ Transforming growth factor alpha (TGF- α)

² Platelet-derived growth factor (PDGF)

³ Cyclin D

⁴ Cyclin E

⁵ Cyclin A-associated kinases

⁶ Gene amplification

⁷ The epidermal growth factor receptor (EGFR)

⁸ MAP kinase signalling

روی p21 خواهد داشت که بر هماهنگی ترمیم DNA با توقف چرخه تأثیر می‌گذارد و در نتیجه باعث انباشت نواقص ژنومی در سلول آسیب‌دیده می‌شود. کاهش p21 و p27 که می‌تواند در تومورهای با عملکرد طبیعی p53 یافت شود، به طور قابل توجهی با درجه بالای تومور و پیش‌آگهی بد مرتبط است.

۵. فعال‌شدن نامیرایی

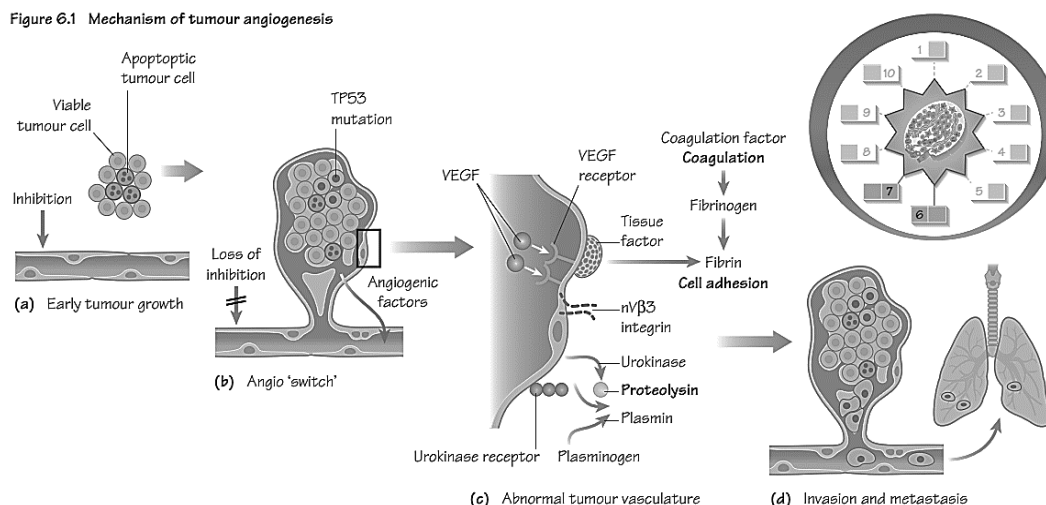
برای اینکه سلول‌های سرطانی بتوانند تومورهای ماکروسکوپی تولید کنند، باید توانایی تکثیر نامحدود را به دست آورند. توالی‌های DNA تلومری که از انتهای کروموزوم محافظت می‌کنند، نقش اصلی را در اعطای این ظرفیت تکثیر بی‌نهایت دارند. در هنگام تکثیر سلول‌های عادی، تلومرها به تدریج کوتاه می‌شوند؛ زیرا قطعات کوچکی از DNA تلومریک با چرخه‌های تکثیر پیاپی از بین می‌روند. تصور می‌شود که این فرایند کوتاه‌شدن نشان‌دهنده یک ساعت میتوزی است و در نهایت از تقسیم بیشتر سلول جلوگیری می‌کند. تلومراز، یک آنزیم پلیمرز ویژه است که نوکلئوتیدها را به تلومرها اضافه می‌کند و این امکان را فراهم می‌کند که تقسیم سلولی ادامه یابد و در نتیجه از توقف زودرس تکثیر سلولی جلوگیری می‌کند. آنزیم تلومراز در سلول‌های طبیعی تقریباً ناکارآمد است؛ اما در بسیاری از سرطان‌های انسانی به میزان قابل توجهی بیان می‌شود.

فصل ششم - علائم بارز سرطان (III)

۶. القای رگ زایی

تمامی سرطان‌ها برای اطمینان از رشد مستمر، نیاز به یک شبکه عروقی عملکردی دارند و بدون تحریک گسترش یک منبع تغذیه‌کننده عروقی قادر به رشد فراتر از ۱ میلی‌متر مکعب نخواهند بود. تومورها به مواد مغذی و اکسیژن و همچنین توانایی تخلیه مواد زائد متابولیک و دی‌اکسیدکربن نیاز دارند. این امر مستلزم ایجاد رگ‌های خونی جدید است که به آن اصطلاحاً رگ‌زایی می‌گویند (شکل ۶.۱).

Figure 6.1 Mechanism of tumour angiogenesis



شکل ۶.۱ مکانیسم رگ‌زایی تومور

در بزرگسالان، عروق نرمال به طور عمده به صورت خفته هستند، اما در برخی از فرایندهای فیزیولوژیک مانند بهبود زخم و چرخه تولید مثلی زنان، رگ‌زایی به طور موقت فعال می‌شود. عروق خونی که به واسطه تومور، طی فرایند رگ‌زایی شکل می‌گیرند غیرطبیعی بوده و از الگوهای طبیعی ایجاد عروق پیروی نمی‌کنند. آن‌ها با ویژگی‌های ذیل مشخص می‌شوند:

- جوانه‌زنی سریع مویرگی
 - افزایش انشعابات رگ
 - عروق انحرافی و بزرگ شده
 - ریز خونریزی^۱ و نشت
 - سطوح غیرطبیعی تکثیر سلول‌های اندوتلیال و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول^۲
- رگ‌زایی به تولید فاکتورهای رشد از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۳ و فاکتور رشد اندوتلیال مشتق از پلاکت وابسته است. در طول پیشرفت تومور، سوئیچ رگ‌زایی فعال شده و تا جایی ادامه می‌یابد که از عروق خفته به طور مداوم رگ‌های جدید جوانه بزنند که به حفظ رشد تومور در حال گسترش کمک می‌کند. فرآیند رگ‌زایی توسط تعادلی از محرک‌های پیش رگ‌زایی و مهارکننده‌های رگ‌زایی مانند TSP-1 کنترل می‌شود که

¹ Microhaemorrhage

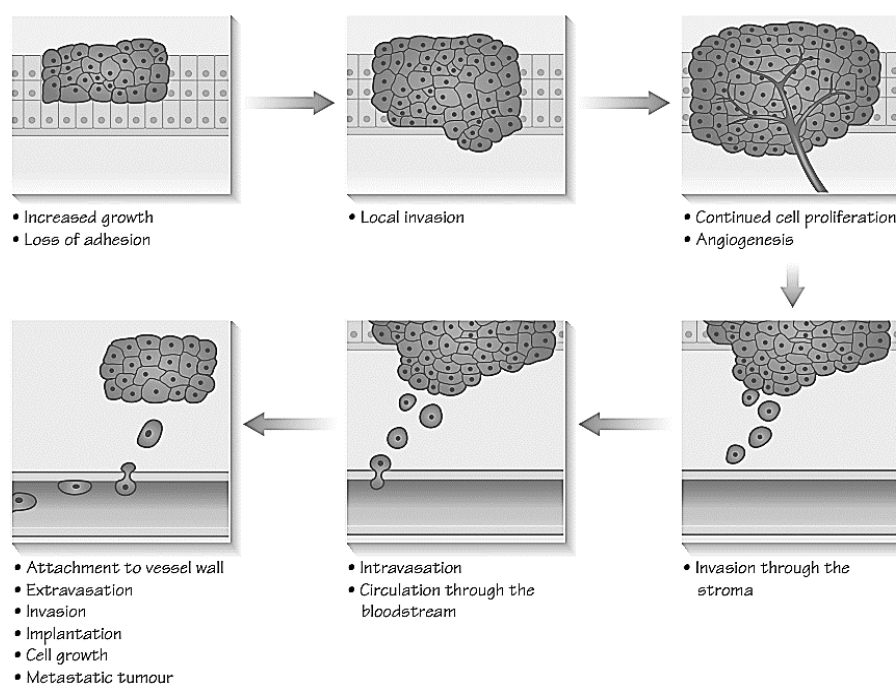
² Apoptosis

³ Vascular endothelial growth factor (VEGF)

به گیرنده‌های ترانس ممبران^۱ سلول‌های اندوتلیال متصل شده و سیگنال‌های سرکوب را راه می‌اندازند. برخی از سلول‌ها شامل پری‌سیت‌ها^۲ و انواع سلول‌های مشتق شده از مغز استخوان، مانند؛ ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها و پیش‌سازهای میلوئیدی با مشارکت در حفظ عروق عملکردی تومور، رگ‌زایی را حفظ می‌کنند. از نیاز سرطان به پیش برد رگ‌زایی در توسعه مولکول‌های درمانی که عوامل رگ‌زا یا گیرنده‌های آن‌ها را هدف قرار می‌دهند، استفاده شده است. به‌عنوان مثال می‌توان به بواسیزوماب^۳ (آنتی بادی علیه VEGF) و سونیتینیب^۴ (یک مولکول کوچک مهارکننده گیرنده PDGF) اشاره کرد. مطالعات نشان داده‌اند که بواسیزوماب بقای سرطان‌های کولون متاستاتیک، پستان و تخمدان را بهبود می‌بخشد درحالی‌که سونیتینیب در درمان سرطان کلیه و به‌عنوان خط دوم درمان تومورهای استرومایی دستگاه گوارش مفید است.

۷. فعال شدن تهاجم و متاستاز

تهاجم و متاستاز، فرایندهای پیچیده‌ای می‌باشند که شامل چندین مرحله مجزا هستند. این فرایندها با تهاجم موضعی بافت آغاز شده و سپس با نفوذ سلول‌های سرطانی به عروق خونی و لنفاوی نزدیک، ادامه می‌یابند. سلول‌های بدخیم در نهایت از طریق گسترش هماتوژن و لنفاوی به مکان‌های دور بدن منتقل می‌شوند، جایی که میکرومتاستازها را تشکیل داده در نهایت به ضایعات متاستاتیک ماکروسکوپی تبدیل می‌شوند (شکل ۶.۲).



شکل ۶.۲ فعال شدن تهاجم و متاستاز

سلول‌های سرطانی طی مراحل مختلف تهاجم و متاستاز، دستخوش تغییرات زیادی می‌شوند. این تغییرات شامل تغییر در شکل و همچنین تغییر در اتصالات به سلول‌های اطراف و ماتریکس خارج سلولی است. کادهرین-

¹ Trans membrane

² Pericytes

³ Bevacizumab

⁴ Sunitinib

۱) (اپیتلیال یا ای-کاده‌رین)^۱، یک گلیکوپروتئین چسبندگی سلولی وابسته به کلسیم است که از پنج تکرار کاده‌رین خارج سلولی، یک ناحیه ترانس ممبران و یک دم سیتوپلاسمی بسیار حفاظت‌شده تشکیل شده است. دومین خارج سلولی این پروتئین برای چسبندگی باکتری به سلول‌های پستانداران واسطه‌گری می‌کند و دومین سیتوپلاسمی برای جذب سلولی^۲ لازم است. کاده‌رین-۱ به تشکیل و اجتماع لایه‌های سلولی منظم در بافت‌ها کمک می‌کند. افزایش بیان کاده‌رین-۱ به‌عنوان مهارکننده تهاجم و متاستاز شناخته می‌شود و تومورهای در محل^۴، عموماً تولید کاده‌رین-۱ را حفظ می‌کنند. جهش‌ها در ژن CDH1 که کدگذاری کاده‌رین-۱ را انجام می‌دهد، با سرطان‌های معده، پستان، کولون، تیروئید و تخمدان مرتبط است. از دست دادن تولید کاده‌رین-۱ به دلیل کاهش فعالیت ژنی یا غیرفعال‌سازی ژن CDH1 در سرطان‌های انسانی مشاهده شده است و این شواهد نظریه‌ای را تأیید می‌کند که CDH1 نقش کلیدی در سرکوب تهاجم و متاستاز دارد. کاهش کادرین-۱، قدرت چسبندگی سلولی را در بافت‌ها کاهش می‌دهد و در نتیجه موجب افزایش حرکت سلولی می‌شوند. این به نوبه خود ممکن است به سلول‌های سرطانی اجازه دهد تا از غشای پایه عبور کرده و به بافت‌های اطراف تهاجم کنند. بیان کاده‌رین-۱ توسط آسیب‌شناسان برای افتراق بین اشکال مختلف سرطان پستان استفاده می‌شود. در مقایسه با کارسینومای داکتال تهاجمی، در اکثر موارد کارسینومای لوبولار تهاجمی، زمانی که از طریق روش ایمونوهیستوشیمی مورد مطالعه قرار می‌گیرند، بیان کاده‌رین-۱ به شدت کاهش یافته یا حتی بیان ندارد.

انتقال اپیتلیوم - مزانشیم، منجر به تشکیل کلونی‌های جدیدی از سلول‌های سرطانی می‌شود که ویژگی‌های مشابهی با سلول‌های تومور اولیه دارند. سلول‌های اپیتلیال تبدیل شده ممکن است توانایی تهاجم، مقاومت در برابر آپوپتوز و پخش شدن را به دست آورند. سلول‌های سرطانی به طور همزمان می‌توانند ویژگی‌های متعددی را کسب کنند که توانایی تهاجم و متاستازی را فراهم می‌کند. ارتباط متقابل بین سلول‌های سرطانی و سلول‌های بافت استرومایی اطراف در توانایی اکتسابی برای رشد تهاجمی و متاستاز نقش دارد. یافته‌ها نشان داده‌اند، سلول‌های بنیادی مزانشیمی در استرومای تومور، یک پروتئین کموکاین به نام CCL5 را ترشح می‌کنند که به جذب لکوسیت‌ها در محل‌های التهابی کمک می‌کند. CCL5 با کمک سایتوکاین‌های خاص مشتق از سلول T مثل (IL-2 و IFN- γ)، به طور متقابل، تکثیر و فعال‌شدن سلول‌های کشنده طبیعی و سپس سلول‌های سرطانی را القا می‌کند تا رفتار تهاجمی را تحریک کند. ماکروفاژها در حاشیه تومور می‌توانند با تأمین آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس مانند متالوپروتئینازها و پروتئازهای کاتپسین سیستمین^۵، تهاجم موضعی را تقویت کنند. با کمک سایتوکین‌های خاص مشتق از سلول‌های T (IL-2 و IFN- γ)، CCL5 تکثیر و فعال‌سازی سلول‌های کشنده طبیعی را ایجاد می‌کند و سپس به‌صورت متقابل بر سلول‌های سرطانی اثر می‌گذارد تا رفتار تهاجمی را تحریک کند. ماکروفاژها در حاشیه تومور می‌توانند با تأمین آنزیم‌های تجزیه‌کننده ماتریکس مانند متالوپروتئینازها و پروتئازهای کاتپسین سیستمین، تهاجم محلی را گسترش دهند.

¹ Cadherin-1 (CDH1)

² E-cadherin

³ Internalization

⁴ In situ tumours

⁵ Cysteine cathepsin proteases

فصل هفتم - علائم بارز سرطان (IV)

۸. برنامه‌ریزی مجدد متابولیسم انرژی

تکثیر نامحدود سلول‌های بدخیم، نه تنها به از دست دادن مکانیسم‌های کنترل چرخه سلولی متکی است، بلکه نیازمند تنظیماتی در متابولیسم انرژی سلولی است.

تحت شرایط هوازی، فسفریلاسیون اکسیداتیو به عنوان مسیر اصلی تولید انرژی عمل می‌کند، سلول‌ها ابتدا گلوکز را از طریق گلیکولیز به پیرووات و سپس آن را در میتوکندری به دی‌اکسید کربن تبدیل می‌کنند. در شرایط بی‌هوازی، گلیکولیز برای تولید ATP مطلوب است.

سلول‌های سرطانی می‌توانند متابولیسم گلوکز خود را برنامه‌ریزی مجدد کنند تا تولید انرژی را حتی در حضور اکسیژن، به گلیکولیز محدود کنند. این پدیده «گلیکولیز هوازی» نامیده می‌شود. تنظیم افزایشی حامل‌های گلوکز مانند GLUT1، مکانیسم اصلی برای دستیابی به گلیکولیز هوازی است.

این بازبرنامه‌ریزی متابولیسم انرژی به نظر متناقض می‌رسد، زیرا کلیت تولید انرژی از گلیکولیز به طور قابل توجهی (۱۸ برابر) کمتر از تولید انرژی از طریق فسفریلاسیون اکسیداتیو است. یکی از توضیحات ممکن این است که افزایش گلیکولیز منجر به افزایش تولید میانجی‌های گلیکولیتیک می‌شود.

این متابولیت‌ها ممکن است سپس به مسیرهای بیوسنتزی مختلف از جمله مسیرهایی که نوکلئوزیدها و اسیدهای آمینه را تولید و برای تولید سلول‌های جدید ضروری هستند، وارد شوند.

برخی از سرطان‌ها حاوی دو زیرجمعیت از سلول‌های بدخیم هستند که مسیرهای تولید انرژی متفاوتی دارند. یک زیرجمعیت متشکل از سلول‌های وابسته به گلوکز است که لاکتات ترشح می‌کنند، درحالی‌که گروه دوم به طور انتخابی لاکتات تولید شده توسط همسایگان خود را به عنوان منبع اصلی انرژی استفاده می‌کنند و برای این کار از بخشی از چرخه اسید سیتریک استفاده می‌کنند.

۹. التهاب پیش برنده تومور

تقریباً همه تومورها، نفوذ سلول‌های ایمنی را در بررسی پاتولوژیک نشان می‌دهند و از نظر تاریخی تصور می‌شد که این یافته نشان‌دهنده تلاش سیستم ایمنی برای ریشه‌کنی سرطان باشد. با این حال، اکنون واضح است که پاسخ‌های التهابی مرتبط با تومور باعث تشکیل تومور و پیشرفت سرطان می‌شود. اتساع التهابی عروق، منجر به افزایش جریان خون می‌شود درحالی‌که افزایش نفوذپذیری رگ‌های خونی منجر به ترشح (نشت) پروتئین‌های پلاسما و مایع داخل بافت‌ها می‌شود که به صورت تورم ظاهر می‌شود. سایتوکاین‌ها، می‌توانند عروق خونی را طوری تغییر دهند تا اجازه مهاجرت لکوسیت‌ها (عمدتاً نوتروفیل‌ها) که از رگ‌های خونی به داخل بافت نفوذ می‌کنند، فراهم شود، فرایندی که به عنوان اکستروازاسیون^۱ شناخته می‌شود. سایتوکاین‌های التهابی همچنین، افزایش بیان فوری P-سلکتین یا به طور جایگزین کاده‌رین-۱ را در سطح سلول‌های اندوتلیال پیش می‌برند، که در نتیجه به ضعف اتصال به لیگاندهای کربوهیدراتی روی لکوسیت‌ها منجر می‌شود و باعث می‌شود که آنها در امتداد سطح اندوتلیال پیچش کنند. لیگاندهای ایمونوگلوبولین مانند ICAM-1 و VCAM-1 بر روی سلول‌های اندوتلیال تنظیم افزایشی می‌شوند و مهاجرت لکوسیت‌ها را کندتر می‌کنند. لکوسیت‌ها، سپس از

¹ Extravasation

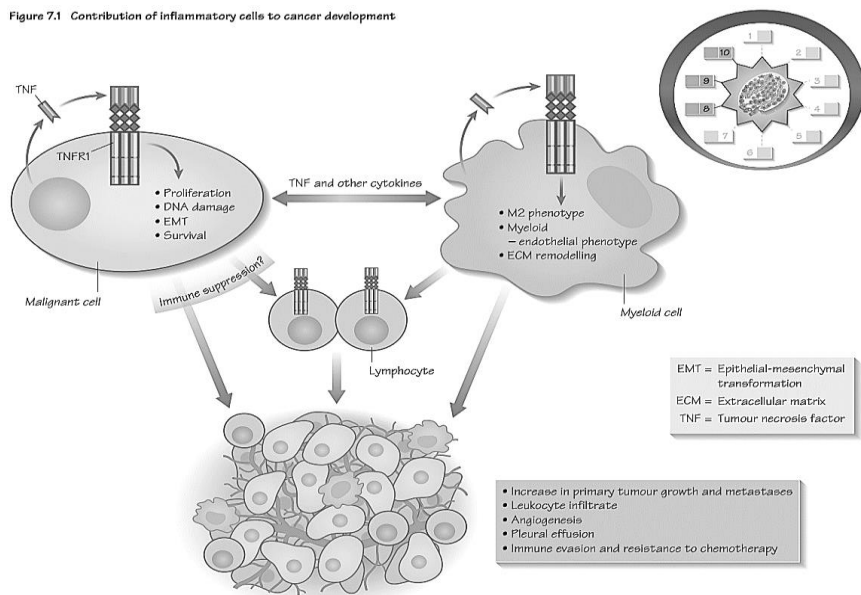
طریق گیرنده‌های اینتگرین لیگاندهای ایمونوگلوبولینی به سلول‌های اندوتلیال مرتبط با تومور متصل می‌شوند. مهاجرت به داخل اندوتلیوم از طریق فرآیند دیاپدز^۱ اتفاق می‌افتد جایی که در آن، شیب کموکاین، لکوسیت‌های متصل را تحریک می‌کند تا بین سلول‌های اندوتلیال حرکت کنند و از غشای پایه به بافت‌های اطراف عبور کنند. حرکت لکوسیت‌ها در بافت‌ها از طریق کموتاکسی انجام می‌شود که در آن مواد جذب‌کننده شیمیایی باعث می‌شوند تا لکوسیت‌ها در امتداد شیب کموتاکتیک به سمت منبع کموکاین در تومور حرکت کنند. هنگامی که لکوسیت‌ها در فضای بین بافتی قرار می‌گیرند، از طریق اینتگرین و CD44 به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شوند تا از دست دادن آن‌ها از محل جلوگیری کنند. علاوه بر واسطه‌های مشتق شده از سلول، چندین سیستم آبشاری بیوشیمیایی غیر سلولی متشکل از پروتئین‌های پیش ساخته شده از پلازما به‌طور موازی برای آغاز و گسترش پاسخ التهابی عمل می‌کنند. اینها شامل سیستم کمپلمان فعال شده توسط باکتری‌ها و سیستم‌های انعقادی و فیبرینولیتیک فعال شده توسط نکروز هستند و ممکن است در سوختگی‌ها و تروما و همچنین سرطان رخ دهند. سایر مولکول‌های فعال زیستی مانند فاکتورهای رشد و عوامل پیش رگ‌زایی ممکن است توسط سلول‌های ایمنی التهابی در ریزمحیط تومور اطراف آزاد شوند. به طور خاص، انتشار گونه‌های فعال اکسیژن که به طور فعال جهش‌زا هستند، تکامل ژنتیکی سلول‌های سرطانی اطراف را تسریع می‌کند، رشد را افزایش می‌دهد و به پیشرفت سرطان کمک می‌کند.

۱۰. فرار از تخریب سیستم ایمنی

سیستم ایمنی به‌عنوان یک مانع مهم در برابر تشکیل و پیشرفت تومور عمل می‌کند و یکی از ویژگی‌های گسترش سرطان، قابلیت فرار از ایمنی است. سلول‌های سرطانی به طور مداوم آنتی‌ژن‌های سطحی را به سیستم گردش خون می‌ریزند که باعث ایجاد پاسخ ایمنی شامل تولید سلول‌های T سیتوتوکسیک، سلول‌های کشنده طبیعی و ماکروفاژ می‌شود. تصور می‌شود که سیستم ایمنی با حذف سلول‌هایی که دچار بدخیمی می‌شوند، نظارت مستمری را فراهم می‌کند. با این حال، نقایص در تمایز یا عملکرد لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8⁺، سلول‌های T کمکی CD4⁺ Th1 یا سلول‌های کشنده طبیعی می‌تواند منجر به افزایش قابل توجهی در بروز سرطان شود. علاوه بر این، سلول‌های سرطانی ایمونوزن، ممکن است با از کار انداختن اجزای سیستم ایمنی، از تخریب ایمنی فرار کنند. این کار از طریق بازجذب سلول‌های التهابی شامل سلول‌های T تنظیمی و سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید که هر دو به طور فعال در برابر اعمال لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک سرکوب‌کننده سیستم ایمنی هستند، انجام می‌شود (شکل ۷.۱).

¹ Diapedesis

Figure 7.1 Contribution of inflammatory cells to cancer development



۷.۱ نقش سلول‌های التهابی در توسعه سرطان

سرطان‌ها زمانی توسعه پیدا کرده و گسترش می‌یابند که تشخیص توسط سیستم ایمنی از دست برود، زمانی که فقدان حساسیت به دنبال فرار از عملکرد سلول‌های ایمنی و القاء ناتوانی ایمنی اغلب از طریق واسطه‌های التهابی وجود داشته باشد.

فصل هشتم - ژنتیک سرطان و سرطان ارثی

اصول ژنتیک سرطان

ژنتیک سرطان دو مفهوم ژنتیکی مرتبط اما اساساً متفاوت یعنی مفهوم جهش لایه زایا^۱ و جهش پیکری^۲ را در بر می گیرد.

جهش های لایه زایا، نوعی تغییرات ژنتیکی در DNA افراد هستند که از جنین زایی وجود داشته اند. در نتیجه، این تغییرات بر تمام سلول های بدن فرد از جمله سلول های زایا و گامت ها تأثیر می گذارد و می تواند به طور بالقوه به فرزندان منتقل شود. جهش های لایه زایا در ژن های ایجادکننده سرطان با سندرم های سرطان ارثی، مرتبط است.

جهش های سوماتیک، تغییرات ژنتیکی اکتسابی هستند که در DNA تک تک سلول های پیکری در بدن رخ می دهد. برخلاف جهش های لایه زایا، جهش های پیکری فقط بر سلول هایی که در ابتدا در آن ها رخ داده اند و و نسل های مستقیم این سلول ها تأثیر می گذارند و در بافت های غیر تحت تأثیر قابل تشخیص نخواهند بود. این تغییرات غیرقابل وراثت هستند زیرا تغییرات ژنتیکی در سلول های زایا یا گامت ها رخ نداده اند و بنابراین جهش های پیکری نقش مهمی در ایجاد سرطان های پراکنده دارند.

آنچه ممکن است گیج کننده باشد این است که جهش های سوماتیک و جهش های لایه زایا ممکن است بر ژن های یکسان تأثیر بگذارند. به عنوان مثال، جهش های پیکری در ژن APC اغلب در سرطان پراکنده کولورکتال وجود دارد، اما جهش در همان ژن در موارد خانوادگی سرطان کولورکتال با جهش های ارثی لایه زایا در APC (پلیپوز آدنوماتوز خانوادگی) یافت می شود.

اگرچه شناسایی ژن های دخیل در سندرم های سرطان ارثی ضروری است، اما بررسی تغییرات ژنتیکی رخ داده در تومورهای پراکنده مفید هست. شناسایی جهش های موجود منجر به درک بهتری از زیست شناسی مولکولی سرطان می شود که امکان طبقه بندی زیرگروه های تومور را فراهم می کند و توسعه درمان های هدفمند را تسهیل می کند. بیان بیش از حد HER2 در سرطان پستان به درمان معمول با شیمی درمانی با تاکسان^۳ مقاومت نشان می دهد، اما به درمان با آنتی بادی مونوکلونال تراستوزوماب^۴ حساسیت نشان می دهد و آزمایش HER2 اکنون یک بررسی معمول در کلینیک است.

چگونه ژن ها باعث سرطان می شوند

تعدادی از فرآیندهای زیستی به خوبی در سلول های سرطانی مشخص شده اند که عبارتند از:

- تکثیر حتی در نبود فاکتورهای رشد
- عدم پاسخ به مهار تکثیر
- فرار از آپوپتوز و پیری
- ایجاد عروق خونی جدید برای افزایش رشد

¹ Germline mutation

² Somatic mutation

³ Taxane

⁴ Herceptin

• تهاجم به بافت‌های اطراف و متاستاز

رشد و تکثیر سلولی تحت کنترل دقیق ژنتیکی در سلول‌های طبیعی و بافت‌های سالم است و از دست دادن این کنترل ممکن است منجر به ایجاد سرطان شود. آنکوژن‌ها و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور دسته‌هایی از ژن‌ها هستند که جهش‌ها در آن‌ها باعث ایجاد سرطان می‌شوند.

آنکوژن‌ها

آنکوژن‌ها، نسخه‌های جهش‌یافته پروتو - آنکوژن‌های هستند که در سلول‌های طبیعی برای پیشبرد تکثیر سلولی عمل می‌کنند. آن‌ها عمدتاً فاکتورهای رشد، گیرنده‌های فاکتور رشد، عوامل ایجاد کننده سیگنال یا فاکتورهای رونویسی را رمزگذاری می‌کنند و هنگامی که جهش پیدا می‌کنند ممکن است به طور نامناسبی فعال شده یا نسبت به سیگنال‌های غیرفعال کننده غیرحساس شوند. تغییرات انکوژنیک از نوع جهش‌های «کسب عملکرد»^۱ هستند و به دلیل ماهیت فعال کننده آن‌ها تنها کافی است تا یک نسخه ژن تحت تأثیر قرار گیرد تا رشد کنترل نشده سلول رخ دهد. به عبارتی دیگر، جهش‌های انکوژنیک به فرم غالب در سطح سلولی رفتار می‌کنند.

ژن‌های سرکوب‌کننده تومور

زمانی که به درستی کار می‌کنند، ژن‌های سرکوبگر تومور وظیفه مهار تکثیر سلولی را دارند. آن‌ها می‌توانند شامل ژن‌هایی باشند که در کنترل چرخه سلولی، ترمیم DNA، پیشبرد آپوپتوز یا تنظیم تلومراز نقش دارند. جهش در ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، از نوع جهش‌های «از دست دادن عملکرد»^۲ هستند و هر دو نسخه ژن باید بی‌اثر شوند تا تغییری در عملکرد سلولی رخ دهد. به همین دلیل، جهش در ژن‌های سرکوبگر تومور در سطح سلولی به صورت مغلوب توصیف می‌شوند. در سرطان‌های پراکنده این بدان معناست که هر دو نسخه عملکردی ژن باید به وسیله جهش در همان سلول از دست بروند. در مورد سرطان‌های ارثی، یک نسخه معیوب به عنوان یک جهش لایه زایا به ارث می‌رسد و بنابراین در همه سلول‌ها وجود دارد ("اولین ضربه"). نسخه دوم ژن از طریق جهش سوماتیک معمولاً فقط در یک سلول یا تعداد کمی از سلول‌ها بی‌اثر می‌شود ("ضربه دوم"). این پدیده اولین بار به عنوان فرضیه دو ضربه‌ای توسط آلفرد نادسون^۳ در سال ۱۹۷۱ توصیف شد.

یکی از جنبه‌های گیج‌کننده در مورد سرطان‌های ارثی مرتبط با ژن سرکوبگر تومور این واقعیت است که آن‌ها گاهی اوقات می‌توانند از الگوهای وراثتی غالب پیروی کنند، علیرغم اینکه جهش‌ها در سطح سلولی از نوع مغلوب هستند. فرضیه دو ضربه می‌تواند به توضیح این تناقض کمک کند؛ زیرا اعتقاد بر این است که وراثت یک آلل معیوب از ژن سرکوبگر تومور به تنهایی برای ایجاد بیماری کافی نیست، اما با نرخ بالای جهش در نسخه دوم ژن که عامل الگوی وراثتی غالب است، همراه است.

سرطان زایی چند مرحله‌ای

اغلب سرطان‌های انسانی (۹۰٪) از نوع خانوادگی^۴ نبوده یا در نتیجه جهش‌های ارثی شناخته شده نیستند. بااین حال، بسیاری از تومورهای پراکنده به وجود آمده، با حضور تغییرات ژنی متوالی سوماتیک که قبل از توسعه سرطان رخ می‌دهند، مشخص می‌شوند و این فرایند به عنوان سرطان‌زایی چند مرحله‌ای شناخته می‌شود. این

¹ Gain of function

² Loss of function

³ Alfred Knudson

⁴ Familial

پدیده در بسیاری از انواع تومور رخ می‌دهد، اما به‌ویژه برای سرطان کولورکتال به خوبی مشخص شده است که در آن جهش در ژن APC منجر به ایجاد پولیپ‌های خوش‌خیم همراه با هیپرپلازی می‌شود و اگر جهش‌های بیشتری در ژن‌های ترمیم عدم تطابق^۱ DNA رخ دهد منجر به پیشرفت آدنوم به کارسینوم می‌شود.

سندرم‌های ارثی سرطان

برخی از سرطان‌ها به‌صورت خوشه‌ای در خانواده‌ها ظاهر می‌شوند و در مجموع به‌عنوان سرطان خانوادگی شناخته

می‌شوند، اما سرطان‌های ارثی آن دسته از سرطان‌های خانوادگی هستند که الگوی ارثی خاصی برای آن‌ها شناسایی شده

است (جدول ۸.۱ را ببینید).

جدول ۸.۱ سندرم‌های استعداد سرطان ارثی

Syndrome	Associated Cancers	Inheritance	Gene
Ataxia telangiectasia	Leukaemia, lymphoma, ovary, gastric, brain, colon	AR	ATM
Breast-ovarian syndrome	Breast, ovary, colon, prostate, pancreas	AD	BRCA1, BRCA2
Bloom syndrome	Leukaemia, tongue, oesophagus, colon, Wilm's tumour	AR	BLM
Cowden syndrome	Breast, thyroid, gastrointestinal tract, pancreas	AD	PTEN
Familial adenomatous polyposis	Colon, upper gastrointestinal tract	AD	APC
Fanconi anaemia	Leukaemia, oesophagus, skin, hepatoma	AR	FACA, FACC, FACD
Gorlin syndrome	Basal cell skin, brain	AD	PTCH
Hereditary non-polyposis colon cancer	Colon, endometrium, ovary, pancreatic, gastric	AD	MSH2, MLH1, PMS1, PMS2
Li-Fraumeni syndrome	Sarcoma, breast, lung, colon, leukaemia, glioma, adrenocortical	AD	TP53
Melanoma	Melanoma	AD	
MEN-1	Pancreatic islet cell, pituitary adenoma	AD	MEN1
MEN-2	Medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma	AD	RET
Neurofibromatosis 1	Neurofibrosarcoma, pheochromocytoma, optic glioma	AD	NF1
Neurofibromatosis 2	Vestibular schwannoma	AD	NF2
Papillary renal cell cancer syndrome	Renal cell cancer	AD	MET
Peutz-Jeghers syndrome	Colon, ileum, breast, ovary	AD	STK11
Prostate cancer	Prostate	AD	HPC1
Retinoblastoma	Retinoblastoma, osteosarcoma, small-cell lung cancer	AD	RB1

¹ Mismatch repair

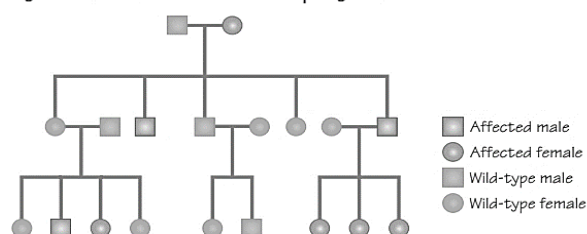
von Hippel–Lindau syndrome	Haemangioblastoma of retina and central nervous system, renal cell, pheochromocytoma	AD	VHL
Wilm's tumour	Nephroblastoma, neuroblastoma, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma	AD	WT1
Xeroderma pigmentosa	Skin, leukaemia, melanoma	AR	XPA, XPC, XPD (ERCC2), XPF

AD: autosomal dominant AR: autosomal recessive

تاریخچه خانوادگی دقیق برای شناسایی ژن ناهنجار بیماران تحت تأثیر و افراد در معرض خطر سرطان ضروری است. افراد مشکوک و مستعد به لحاظ ژنتیکی، باید برای مشاوره و ارزیابی خطر به خدمات ژنتیک سرطان ارجاع داده شوند.

سندرم‌های اتوزومال غالب سرطان (شکل ۸.۱)

Figure 8.1 Autosomal dominant pedigree



شکل ۸.۱ شجره‌نامه اتوزومال غالب

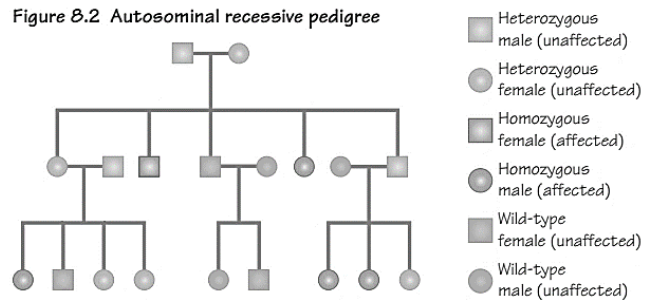
برخی از سندرم‌های ارثی سرطان از الگوی توارث اتوزومال غالب پیروی می‌کنند و هر فرزند، ۵۰ درصد در معرض خطر ارث بردن صفت بیماری است. اینکه یک ناقل به سرطان مبتلا شود یا نه، بستگی به نفوذ ژن مورد نظر دارد که به نوبه خود به عواملی مانند عملکرد طبیعی ژن جهش یافته و میزان آسیب وارده به عملکرد محصول پروتئینی ژن، توسط جهش بستگی دارد. اگر نفوذ آلل جهش یافته زیاد باشد، بیش از ۵۰ درصد از فرزندان ممکن است فنوتیپ سرطان را نشان دهند. سندرم لینچ^۱ یک نمونه شناخته شده از یک سندرم سرطانی با الگوی اتوزومال غالب است که به دلیل نقص‌های ارثی در یکی از چندین ژن ترمیم عدم تطابق DNA ایجاد می‌شود. این بیماری با افزایش قابل توجه خطر ابتلا به سرطان کلورکتال، معده، آندومتر و تخمدان مشخص می‌شود.

سندرم‌های اتوزومال مغلوب سرطان (شکل ۸.۲)

در سندرم‌های اتوزومال مغلوب، ویژگی سرطان تنها در صورتی آشکار می‌شود که آلل‌های مادری و پدری ژن مورد نظر حامل جهش مستعدکننده باشند. اگر هر دو والد، ناقل آلل جهش یافته باشند، احتمال انتقال به هر فرزند تنها ۲۵ درصد است. تشخیص اختلالات مغلوب می‌تواند در بالین چالش برانگیز باشد، به ویژه در خانواده‌هایی که فرزندان کمی در هر نسل دارند.

¹ Lynch syndrome

Figure 8.2 Autosomal recessive pedigree



شکل ۸.۲ شجره‌نامه اتوزومال مغلوب

نمونه‌ای از سندرم ایجادکننده سرطان با الگوی اتوزومال مغلوب، آتاکسی تلانژکتازی^۱ است که در اثر جهش در ژن ATM ایجاد می‌شود. این یک پروتئین کیناز ضروری برای فعالیت پروتئین p53 را کد می‌کند. آتاکسی تلانژکتازی با افزایش خطر بدخیمی‌های خونی و سرطان پستان مرتبط است

¹ Ataxia telangiectasia

بخش دوم

نکات بالینی

فصل نهم – مواجهه با بیماران مبتلا به سرطان

مواجهه با بیماران مبتلا به سرطان

مانند همه تخصص‌ها، داشتن ارتباط خوب با بیماران حیاتی است، اما عاطفی بودن ماهیت ابتلا به سرطان مانعی بالقوه برای دانشجویان و پزشکان در حال آموزش ایجاد می‌کند. علاوه بر این، ارتباطات ضعیف می‌تواند منجر به مشکلات پزشکی، حقوقی و اخلاقی شود و فشار بر بیماران و متخصصان مراقبت‌های بهداشتی را تشدید کند. اگرچه متخصصان مراقبت‌های بهداشتی بر اساس تیپ شخصیت بیماران، تکنیک‌های فردی برای برقراری ارتباط با بیماران خواهند داشت، اکثر آن‌ها از برخی تکنیک‌های اساسی پیروی می‌کنند. نکته کلیدی این است که بفهمید چه چیزی برای شما بهتر است و ابزارها و تاکتیک‌های مناسب را به کار ببرید (جدول ۹.۱ و ۹.۲)، در حالی که به یاد داشته باشید که هیچ چیز برای بیمار، شفاف‌تر از صحبت کردن با فرد عملیاتی نیست. ایجاد بینش در مورد آنچه ممکن است مانع از برقراری ارتباط موثر بیمار با شما شود و بالعکس، بسیار مهم است. آگاهی از هرگونه مانعی برای ارتباط متقابل یک مهارت کلیدی برای متخصصین مراقبت‌های بهداشتی است.

جدول ۹.۱ طرح کلی ویژگی‌های مهارت ارتباطی

Communication Skill	Definition	Example
Sign posting	Setting out objectives and a plan for the conversation to prepare both participants for what will and will not be covered. Outlining expectations	‘The purpose of meeting today is...’
Active listening	Allow the other person to do the talking while you listen and make encouraging statements to facilitate further conversation	At the beginning of a consultation ask an open question and give the patient at least one minute to talk. Nod your head and use phrases such as ‘uh-huh’ and ‘I see’ to encourage them to continue
Reflecting	Repeating the patient’s own words and phrases back to them to encourage clarification and elaboration	If the patient said ‘I have been feeling different’, just repeat the word ‘different’ and wait. This should prompt them to elaborate
Non-verbal cues and body language	The use of body positioning, voice tone and speed, etc., to convey information that may not be communicated verbally	Patients may be sitting with their arms folded or eyes to the floor showing they are uncomfortable with the topic or situation
Internal summary and final summary	Picking out the important points that have been covered and reiterating them. Internal summaries can be done at any point during the consultation based on points covered so far, whereas a summary is used at the very end	‘So before we move on to talk about treatment, I would like to summarise what we have covered so far...’
Use of resources	Using other media to convey the messages of the conversation	The use of leaflets, support groups and websites give the patient time to digest information at their own pace
Empathy	The ability to understand another person’s situation, perspective and feelings, and to communicate that understanding to them	Use phrases such as ‘that must be very hard for you’, ‘I see how that must be difficult’. Be careful not to over-empathise or pretend, as this could appear patronising

جدول ۹.۲ غلبه بر موانع برقراری ارتباط

Barrier to Communication	Approach to Good Practice
Time Management	Ensure that adequate time is available to cover both your own and the patient's agenda
Language and understanding	Avoid medical jargon or explain it immediately after use. If English is not a first language, then use interpreters or the telephone language service
Personal Attitudes	Remain professional at all times and do not allow personal beliefs to influence the approach to communication
Preparation	Do not initiate a conversation or explanation unprepared, and ensure you have the required information available before explaining to a patient
Personal Failings	Avoid consultations when you are excessively tired. It does not create a good impression and can result in poor communication
Environment	Ensure privacy for the conversation, with minimal background noise. Check that the patient is comfortable and has appropriate support available

رابطه پزشک و بیمار

بیماران مبتلا به سرطان طی مدت طولانی و اغلب در زمانی که احساساتشان در بحرانی ترین حالت خود است مشاهده می‌شوند. ایجاد یک محیط قابل اعتماد که در آن بیمار احساس امنیت کند و تعیین انتظارات و مرزهای حرفه ای در مشاوره اولیه ضروری است. بیماران باید در برنامه های درمانی خود مشارکت داشته باشند و نقش آنکولوژیست تشریح تشخیص، پیامدها، نتایج ممکن و منطق و انتظارات درمان است. بیماران باید بتوانند تصمیمات آگاهانه‌ای در مورد درمان یا در واقع، قطع درمان و برنامه ریزی برای مراقبت های پایان عمر بگیرند. بیماران ممکن است با گزینه‌های درمانی موجود سردرگم شوند و وضوح در ارتباط بسیار مهم است.

ابلاغ خبر ناگوار

برای انتشار اخبار بد، مهم است که در نظر بگیرید که این شامل چه چیزی می شود. «خبر بد» می‌تواند هر چیزی باشد که دیدگاه بیمار را نسبت به آینده به شکل منفی تغییر دهد و منجر به نقص شناختی، رفتاری یا عاطفی در آن شخص شود. مهم است که به اندازه‌ای بی تفاوت نشوید که نتوانید درک کنید که برای بیمار این خبر بد است و این را تصور نکرده‌اید. هر کارشناس بهداشتی باید قادر باشد در شرایطی که باید اخبار بد به اشتراک گذاشته شود، مراحل را پیش بینی و دنبال کند که به آن‌ها کمک خواهد کرد. آنچه برای یک شخص ویرانگر است، ممکن است به شکلی متفاوت توسط دیگران تفسیر شود و اهمیت استفاده از رویکرد متمرکز بر بیمار در این مورد را تأکید می‌کند. تمرین مراحل مربوط به انتقال اخبار بد می‌تواند به پزشکان کمک کند تا در مواجهه با موقعیت‌هایی که چالش بیشتری دارند، احساس راحت‌تری داشته باشند. هنگامی که اخبار بد به شکل نادرست ارائه می‌شود، تجربه ممکن است بعد از شوک اولیه خبر در ذهن بیمار یا مراقب بماند. مهم است فراموش نکنیم که انتقال اخبار بد ممکن است برای پزشکان نیز ناراحت کننده باشد و باید بپذیریم که ناتوانی در درمان به معنای شکست نیست. همه متخصصان مراقبت‌های بهداشتی باید اطمینان حاصل کنند که هر گونه استرس مربوط به این موقعیت‌ها را با همکاران مناسب در میان می‌گذارند و به آن‌ها اجازه دهند با هرگونه احساسات شخصی برخورد کرده و از تجربیات دیگران بیاموزند.

مراحل انتشار اخبار بد و ناگوار

- آماده شدن برای مشاوره. پزشکان باید زمان کافی را در اختیار بگذارند، محیط مناسبی را انتخاب کنند و از صحت همه حقایق اطمینان حاصل کنند. ممکن است بیمار خواهان حضور یکی از اعضای خانواده باشد. اینکه با بیمار در یک سطح قرار بگیرید نه بالای سر او، مهم است.
- ایجاد چشم‌انداز. آماده شدن برای آنچه بیمار از قبل می‌داند ضروری است و دلایل مشاوره باید روشن شود. همچنین مهم است که بررسی کنید بیمار تا چه حد می‌خواهد، بداند. برخی از بیماران ترجیح می‌دهند اطلاعات کمی در مورد وضعیت خود داشته باشند در حالی که برخی دیگر سوالات بسیار خاص می‌پرسند.
- شلیک اخبار. هشدار دادن به بیمار که در شرف دریافت خبر بد است ممکن است مناسب باشد. جملاتی مانند «متأسفم که می‌گویم خبر بدی برای شما دارم» ممکن است به بیماران این امکان را بدهد که برای اخبار آتی آماده شوند.
- مرحله بندی و چک کردن. بیماران نباید با اطلاعات بیش از حد بمباران شوند. ارائه اطلاعات به صورت گام به گام و بررسی اینکه اطلاعات ارائه شده قبل از اقدام درک شده باشد، اطمینان حاصل می‌کند که بیمار آنچه را که به آن‌ها گفته می‌شود، درک می‌کند. همیشه بیمار را تشویق کنید که اطلاعات ارائه شده را خلاصه کند زیرا این به درک موضوع کمک می‌کند.
- سوالات تشویقی. ممکن است بیماران بخواهند قبل از مشاوره سوالات خود را یادداشت کنند. باید همیشه به سوالات صادقانه پاسخ داده شود و در صورت عدم امکان، پزشکان باید تمام تلاش خود را برای به دست آوردن اطلاعات درخواستی بیمار به کار گیرند. پیش بینی سؤالاتی که ممکن است با آن‌ها مواجه شوید، می‌تواند مفید باشد.
- اجازه دادن به بیمار برای ابراز احساسات. قدرت سکوت در تسهیل این امر نباید دست کم گرفته شود.
- نگرانی‌ها و انتظارات. نگرانی‌ها و انتظارات بیمار باید بررسی شود و صحبت با اعضای خانواده یا مراقبان نیز ممکن است مناسب باشد.
- شبکه سازی ایمن. پس از مشاوره، ممکن است مفید باشد یک نوبت دیگر ترتیب داده شود تا بیمار فرصت داشته باشد تا پس از صرف زمان کافی برای پردازش اطلاعات ارائه شده سوالات بیشتری را مطرح کند.
- ارائه بروشور. بروشورها و سایر منابع ممکن است در صورت لزوم ارائه شوند.
- مستندسازی مشاوره. مکالمات باید همیشه در یادداشت‌های پزشکی بیمار ثبت شود، از جمله جزئیات آنچه گفته شده است و چه اقدامات بعدی مورد توافق قرار گرفته است. مستندات دقیق به مشاوره‌های آتی کمک می‌کند و از نظر حقوقی حیاتی است.

مواجهه با بیمار عاطفی

هنگامی که یک بیمار احساساتی می‌شود، مهم است که واکنش مناسب نشان دهید. با افزایش تجربه، در مواجهه با چنین شرایطی احساس راحتی بیشتری خواهید کرد. حفظ آرامش و الگوبرداری از بیمار به جای درخواست از بیمار برای آرام شدن ضروری است. مهم است که برای موارد غیرمنتظره آماده شوید زیرا هر بیمار ممکن است واکنش متفاوتی نشان دهد. مکث در بحث به بیمار فرصت می‌دهد تا احساسات خود را تخلیه کند. همیشه باید همدلی به جای همدردی نشان داده شود.

تعامل با بیماران جوان تر

سرطان، اغلب کودکان یا بزرگسالان جوان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ایجاد تعامل در هنگام مواجهه با این گروه بیماران ممکن است لازم باشد. مهم است که هم بیمار و هم والدین یا سرپرستان او مورد خطاب قرار گیرند، به یاد داشته باشید که همه باید در بحث شرکت کنند. ممکن است مناسب باشد که با بیماران جوان تر به تنهایی صحبت کنید زیرا ممکن است در حالی که دیگران در اتاق هستند پذیرا نباشند. آن‌ها ممکن است پزشکان را به عنوان یک شخصیت معتبر ببینند و ممکن است زمان لازم باشد تا قبل از اینکه با شما وارد صحبت شوند به شما اعتماد کنند. در نظر بگیرید که سطح بلوغ ممکن است همیشه با سن مرتبط نباشد. مهم است که اطمینان حاصل شود که همه، اطلاعات مورد بحث شما را درک کنند. هرگز به شعور دیگران اهانت نکنید یا ساده‌سازی بیش از حدی نداشته باشید.

بعضی موارد، تأثیر بیشتری در بیماران جوان تر خواهند داشت. به عنوان مثال، ریزش مو ناشی از شیمی درمانی ممکن است اثر مهمی بر روی یک دختر ۱۹ ساله بدنبال تشخیص سرطان داشته باشد. بیماران جوان اغلب تمایل شدیدی برای هماهنگی با همسالان خود دارند و بسیار مهم است که بیماران بتوانند این نگرانی‌ها را با پزشک خود در میان بگذارند.

بهتر است شخصیت خود را تغییر ندهید تا سعی کنید خوب به نظر بیایید با این باور نادرست که باعث می‌شود بیماران جوان تر با شما ارتباط بهتری برقرار کنند، معمولاً به عنوان مانعی بر سر راه ارتباط شما عمل می‌کند و به بی اعتمادی دامن می‌زند. اگر خودتان باشید، بیماران به شما احترام می‌گذارند و برای رابطه خود با شما و مراقبتی که دریافت می‌کنند، ارزش قائل می‌شوند.

فصل دهم - تشخیص مشکلات در یک بیمار مبتلا به سرطان

مشخصات ظاهری سرطان

در مراحل اولیه توسعه سرطان، تعداد سلول‌های بدخیم، کم و بیماران معمولاً بدون علامت هستند. با پیشرفت تومور، علائم یا نشانه‌های موضعی به دلیل اثرات توده‌ای و یا تهاجم به بافت‌های محلی ایجاد می‌شود (جدول ۱۰.۱).

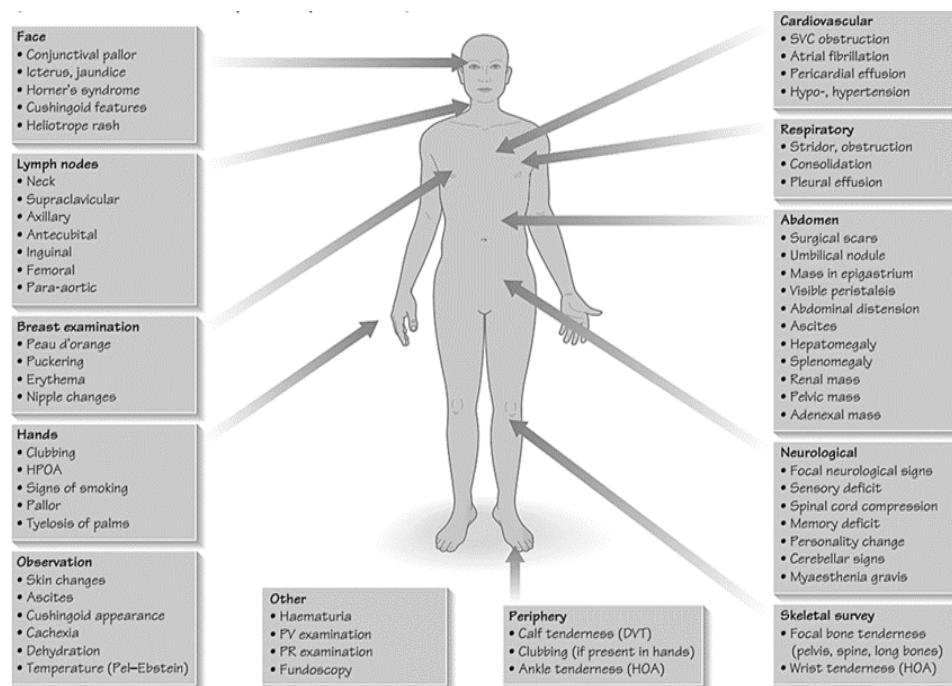
جدول ۱۰.۱ ویژگی‌های محلی بیماری بدخیم

Symptoms	Typical Tumour Primary Site
Abdominal swelling (ascites)	Ovary, stomach, pancreas
Airway obstruction, stridor, cough, recurrent infection	Bronchus, thyroid
Bone pain or fracture	Bone (primary sarcoma, secondary metastasis from breast, prostate, bronchus, thyroid, kidney)
Change in bowel habit, abdominal discomfort or pain	Colon, rectum, ovary
Dysphagia	Oesophagus, bronchus, stomach
Haemorrhage	Stomach, colon, bronchus, endometrium, bladder, kidney
Jaundice	Hepatocellular carcinoma, lung, breast, colon, melanoma, stomach, oesophagus, endometrium, prostate, cervix, neuroendocrine tumours, renal
Lump	Breast, lymph node (any site), testis
Odynophagia, early satiety, vomiting	Bronchus, oesophagus, stomach, colon, rectum, ovary
Skin abnormality	Melanoma, basal cell carcinoma, all forms of skin cancer
Ulcer	Oesophagus, stomach, anus, skin

با پیشرفت بیشتر، علائم ممکن است در مکان‌های دور در نتیجه بیماری متاستاتیک یا تظاهرات غیر متاستاتیک، به دلیل تولید هورمون‌های فعال زیستی توسط تومور یا در نتیجه پاسخ ایمنی به آنتی ژن‌های موجود در سلول‌های تومور رخ دهد. ویژگی‌های رایج ارائه شده در زیر با یک رویکرد پیشنهادی برای معاینه بیمار مشکوک به سرطان مورد بحث قرار می‌گیرد.

علائم عمومی در معاینه (شکل ۱۰.۱)

کاهش وزن ناخواسته یکی از ویژگی‌های سرطان پیشرفته است، اما می‌تواند به دلایل دیگری مانند پرکاری تیروئید، بیماری التهابی مزمن و اختلالات عفونی مزمن باشد. تب ممکن است در هر نوع سرطانی به علت عفونت بروز کند، اما ممکن است یک ویژگی اولیه در بیماری هوچکین، لنفوم، لوسمی، سرطان کلیه و سرطان کبد باشد. کاهش وزن یا تب، برای بررسی وجود سرطان پنهان، باید مورد بررسی قرار گیرد. در بیماران مبتلا به آسیت یا سندرم کوشینگ، افزایش وزن مشاهده می‌شود (برای اطلاعات بیشتر به فصل ۱۱ مراجعه کنید). بیمارانی که خون قابل توجهی از دست داده اند، ممکن است رنگ پریدگی ناشی از کم خونی، احتمالاً از محلی در دستگاه گوارش یا دستگاه تناسلی زنانه نشان دهند.



شکل ۱۰.۱ معاینه بالینی بیمار مشکوک به سرطان

چماقی شدن انگشت^۱

چماقی شدن انگشت یکی از ویژگی‌های بسیاری از سرطان‌ها، به ویژه سرطان سلول غیر کوچک ریه^۲ است، اگرچه از علل خوش خیم آن شناخته شده است. چماقی شدن انگشت، می‌تواند یکی از ویژگی‌های استئوآرتروپاتی هیپرتروفیک^۳ باشد که در آن تشکیل استخوان جدید پری اوستئال^۴ در مچ دست و مچ پا وجود دارد (به ویژه در سرطان سلول سنگفرشی ریه^۵؛ برای اطلاعات بیشتر به فصل ۳۰ مراجعه کنید).

آثار موضعی

– یک جرم قابل لمس یا توده که توسط بیمار یا پزشک تشخیص داده می‌شود، ممکن است اولین علامت سرطان باشد. تومورهای اولیه تیروئید، پستان، بیضه و پوست اغلب از این طریق تشخیص داده می‌شوند در حالی که غدد لنفاوی قابل لمس در گردن، کشاله ران یا زیر بغل ممکن است نشان دهنده گسترش ثانویه تومور باشد. یک توده ممکن است باعث ایجاد درد یا ناراحتی شود که بیمار و پزشک را از وجود مشکل آگاه می‌کند.

– بررسی غدد لنفاوی در تمام نواحی لازم است زیرا سرطان از طریق سیستم لنفاوی گسترش می‌یابد. این بسیار مهم است، به ویژه زمانی که یک توده مشاهده می‌شود و غدد لنفاوی موضعی باید بررسی شود. گره‌های فوق ترقوه و زیر بغل^۶، در سرطان پستان، ریه، مری و معده دیده می‌شوند در حالی که گره‌های اینگوینال^۷ یا فمورال بیشتر با سرطان‌های واژن، فرج، دهانه رحم و رحم مرتبط هستند.

^۱ Finger clubbing

^۲ Non-small cell lung cancer

^۳ Hypertrophic osteoarthropathy (HOA)

^۴ Periosteal

^۵ Squamous cell lung cancer

^۶ Supraclavicular and axillary nodes

^۷ Inguinal

- **خونریزی** می تواند ناشی از یک ضایعه بدخیم در سطح مخاطی مانند معده، روده، مثانه، برونش، آندومتر یا کلیه باشد و می تواند باعث خونریزی میکروسکوپی یا ماکروسکوپی شود که در برخی موارد باعث از دست دادن خون قابل توجه و کمبود آهن می شود.

- **ناهنجاری های پوستی** مانند تغییر رنگدانه، اندازه یا ویژگی های ضایعه پوستی باید بررسی شوند. تغییرات پوستی می تواند به دلیل یک بدخیمی زمینه ای به عنوان یک اثر غیر متاستاتیک ظاهر شود (به فصل ۱۱ مراجعه کنید).

تغییر عملکرد

دشواری در بلع^۱ می تواند ناشی از سرطان مری-معده یا گاهی سرطان ریه باشد. به طور مشخص، علائم پیشرونده است و در حالت توپر بدتر از تومور بافت نرم است. یک ضایعه موضعی در روده بزرگ یا کوچک می تواند تغییری در عادات روده از اسهال تا یبوست ایجاد کند. یبوست می تواند منجر به انسداد روده، ایجاد حالت تهوع، استفراغ و درد شکم شود. سرطان تخمدان می تواند فشار خارجی روی روده ایجاد کند. انسداد راه هوایی، عفونت های مکرر قفسه سینه، سرفه یا صدای خفیف می تواند ناشی از سرطان ریه یا گاهی اوقات از فشار خارجی ناشی از بزرگ شدن تیروئید باشد. سیری زودرس (احساس سیری پس از حجم کم غذا) یکی از ویژگی های متاستاز به کبد است (اغلب به دلیل سرطان برونش، معده، مری، کولون یا رکتوم) اما می تواند به تنهایی ناشی از آسیت نیز باشد.

انسداد یک مجرا

به طور کلی، انسداد در ساختار بدن به عنوان مجرا، می تواند باعث ایجاد زردی (در حالتی که انسداد در مجرای صفراوی در موارد کلانژیوکارسینوما^۲ یا سرطان پانکراس ایجاد می شود)، هیدرونفروز (حالب در سرطان دهانه رحم)، انسداد روده (سرطان کولورکتال)، انسداد برونش (سرطان ریه)، محدود شدن مجرای ادرار (سرطان پروستات)، ادم لنف بازوها یا پاها (نفوذ غدد لنفاوی) شود.

اثرات متاستاز

- **یرقان (زردی)**. وجود زردی حاکی از انسداد پس کبدی درخت صفراوی یا متاستاز به درون کبد است. زردی پیش کبدی ناشی از همولیز خودایمنی، یک ویژگی نادر لنفوم است. زردی ناشی از انسداد ویژگی بارز سرطان های پانکراس، معده، کولورکتال و بعلاوه کلانژیوکارسینوما است.

- **معاینه پستان**. در خانم هایی که با بیماری متاستاتیک گسترده، درد استخوان یا سفت شدن کانونی قفسه سینه^۳ مراجعه می کنند، معاینه پستان ها برای شناسایی محل اولیه احتمالی لازم است. معاینه طبیعی پستان تشخیص را رد نمی کند.

- **درد یا شکستگی استخوان**. وجود حساسیت غیر طبیعی^۴ کانونی در اسکلت محوری یا محیطی باید بررسی شود زیرا متاستاز می تواند باعث ناراحتی و اختلال عملکرد شود. سرطان های رایجی که استخوان را درگیر می کنند شامل سرطان پستان، ریه، تیروئید، پروستات و کلیه هستند. سرطان های اولیه استخوان مانند

¹ Dysphagia

² Cholangiocarcinoma

³ Focal consolidation in the chest

⁴ Tenderness

استئوسارکوما می‌توانند با شکستگی یا درد پاتولوژیک ظاهر شوند و به اشتباه به عنوان استئومیلیت^۱ تشخیص داده شوند.

- **آسیت یا افیوژن^۲**. تولید ترشح یا تراوه^۳ باعث ایجاد آسیت در سرطان‌های تخمدان، پانکراس و معده می‌شود. تراوش جنبی یا پلورال افیوژن^۴ را می‌توان در اکثر سرطان‌هایی که به ریه‌ها یا پرده جنب متاستاز کرده‌اند، مشاهده کرد اما به ویژه در سرطان‌های تخمدان، پستان، ریه، پرده جنب و معده شایع است.

- **اورگانومگالی^۵**. متاستاز به یک اندام ممکن است باعث بزرگ شدن (هیپاتومگالی یا اسپلینومگالی^۶) یا تغییر در بافتی شود که در لمس مشاهده می‌شود (هیپاتومگالی سفت و برجسته در سندرم کارسینوئید^۷). هیپاتواسپلینومگالی^۸ همراه با لنفادنوپاتی^۹ نشان دهنده وضعیت تکثیر لنفاوی^{۱۰} مانند لنفوم است.

- **علائم غیر متاستاتیک سرطان**. اینها به طور جداگانه مورد بررسی قرار می‌گیرند (به فصل ۱۱ مراجعه کنید)

¹ Osteomyelitis

² Ascites or effusions

³ Exudate

⁴ Pleural effusions

⁵ Organomegaly

⁶ Splenomegaly

⁷ Carcinoid syndrome

⁸ Hepatosplenomegaly

⁹ Lymphadenopathy

¹⁰ Lymphoproliferative

فصل یازدهم - سندرم‌های پارانتوپلاستیک

سرطان می‌تواند به صورت علائم و نشانه‌هایی ظاهر شود که ممکن است مستقیماً به خود سرطان مرتبط نباشد. اینها در مجموع به عنوان سندرم‌های پارانتوپلاستیک شناخته می‌شوند و از طریق تهی سازی فاکتورهای طبیعی، تولید مواد نابجا یا پاسخ ایمنی میزبان به تومور، اثرات گسترده ای را ایجاد می‌کنند.

تولید نابجای هورمون

در برخی موارد، اولین تظاهرات یک سرطان با ناهنجاری متابولیک، با تولید نابجا هورمون‌ها توسط سلول‌های تومور، شامل انسولین، ACTH، ADH، FGF23، اریتروپویتین، PTHrP و گنادوتروپین‌ها همراه است (جدول ۱۱.۱). اگر سرطان با موفقیت درمان شود، تولید نابجا متوقف شده و ناهنجاری متابولیک برطرف می‌شود.

جدول ۱۱.۱ تولید نابجای هورمون توسط تومورها

Hormone	Consequence	Associated Tumours
ACTH	Cushing's syndrome	SCLC
Activated factor X	Prothrombotic tendency (Trousseau syndrome)	Ovary, pancreas, breast, prostate
ADH	Hyponatraemia, confusion	SCLC, lymphoma, NSCLC (rarely)
Cytokines	Weight loss and anorexia	NSCLC, colorectal
Erythropoietin	Polycythaemia	Kidney, hepatoma, cerebellar haemangioblastoma, uterine fibroids (benign)
FGF23	Hypophosphataemic osteomalacia	Mesenchymal tumours
Gastrin	Peptic ulceration	Gastrinoma (Zollinger–Ellison syndrome)
Glucagon	Migratory necrolytic erythema, muscle wasting	Glucagonoma
β-hCG	Gynaecostasis	Germ cell tumours
Insulin	Hypoglycaemia	Insulinomas, mesenchymal tumours (also in advanced cancers)
Norepinephrine, epinephrine, dopamine	Hypertension, flushing, headache, palpitations	Phaeochromocytoma
Oestrogens	Gynaecostasis	Sertoli–Leydig cancer of the ovary or testis, hepatoma
PTHrP	Hypercalcaemia	NSCLC (squamous cell), breast, kidney, myeloma
Serotonin	Carcinoid syndrome	Neuroendocrine or carcinoid tumours
VIP	Watery diarrhoea, hypokalaemia	VIPoma (Werner–Morrison syndrome)

سندرم کوشینگ، می‌تواند ناشی از آدنوم هیپوفیز (بیماری کوشینگ)، استروئیدهای اگزوژن یا آدنوم آدرنال باشد، اما در ۲۰ درصد موارد، ناشی از تولید نابجا ACTH است. بیماران اغلب با تظاهرات بالینی هایپرکورتیزولیسم (افزایش کورتیزول) و آلكالوز متابولیک ناشی از کاهش پتاسیم خون^۱ همراه با ضعف عضلانی، فشار خون بالا، ادم، گیجی، عدم تحمل گلوکز و افزایش وزن مراجعه می‌کنند. تشخیص را می‌توان با سطح بالای کورتیزول آزاد ۲۴ ساعته ادرار، ACTH بالای سرم ($< 200 \text{ pg/mL}$) و عدم مهار تولید ACTH به دنبال

¹ Hypokalaemic metabolic alkalosis

آزمایش مهار دگزامتازون با دوز بالا تأیید کرد. بیشتر موارد (بیش از ۵۰٪) با سرطان سلول کوچک ریه و تومورهای غدد درون ریز (۱۵٪) مانند فئوکروموسیتوم^۱، تومورهای کارسینوئید، نوروبلاستوم و کارسینوم تیروئید مدولاری همراه است.

سندرم کارسینوئید ناشی از تولید سروتونین است، که به طور معمول از سلول های انتروکرومافین در دستگاه گوارش، پانکراس و ریه ها تولید می شود. سروتونین و کینین ها به طور معمول در گردش پورتال تخلیه می شوند و در کبد تحت متابولیسم اولیه قرار می گیرند و به همین دلیل هیچ کدام به گردش سیستمیک نمی رسند تا علائمی را ایجاد کنند. با این حال، اگر محل اولیه خارج از گردش پورتال باشد یا بیمار متاستاز کبد داشته باشد، ترشح مستقیماً در گردش سیستمیک خواهد بود که علائمی از جمله گرم شدن وازوموتور، اسهال، سرفه، تب و درد شکم را ایجاد می کند. عوارض مزمن شامل نارسایی تریکوسپید، سیروز، آرتروپاتی و پلاگر ناشی از کمبود تریپتوفان است. تشخیص با جمع آوری نمونه ادرار ۲۴ ساعته برای اسید ۵-هیدروکسی اندول استیک^۲ است که متابولیت HT-۵ است.

تظاهرات عصب شناختی

اینها یک گروه از شرایط مرتبط با سرطان هستند که تصور می شود به دلیل پاسخ ایمنی به آنتی ژن های موجود در سلول های تومور، ایجاد می شوند، جایی که آنتی بادی های حاصله با بافت عصبی یا عضلانی واکنش متقاطع دارند. این نشانه ها نادر هستند اما به خوبی شناخته شده اند و ممکن است در برخی از بیماران به عنوان ویژگی اولیه قبل از اینکه سرطان تشخیص داده شود ظاهر شوند. علاوه بر این، بیماری متاستاتیک نیاز به حذف دارد. سرطان هایی که بیشتر درگیر می شوند سرطان های ریه (سلول کوچک و غیر کوچک)، پانکراس، پستان، پروستات، تخمدان و لنفوم هستند. نوروپاتی محیطی ممکن است رخ دهد که نتیجه تخریب آکسونی یا دمیالیناسیون است.

انسفالومیلیت، می تواند به ویژه در بیماران مبتلا به سرطان سلول کوچک ریه رخ دهد و بسته به اینکه کدام ناحیه از مغز درگیر است، می تواند با علائم مختلفی ظاهر شود. دژنراسیون یا تخریب مخچه ممکن است کاملاً ناتوان کننده باشد و معمولاً با شروع سریع آتاکسی مخچه، نیستاگموس و دیزآرتری ظاهر می شود. سندرم میاستنی لامبرت-ایتون^۳ در حدود ۶۰ درصد موارد به دلیل سرطان زمینه ای است و به دلیل تشکیل آنتی بادی برای کانال های کلسیم پیش سیناپسی ایجاد می شود. این با ضعف عضلانی ناحیه پروگزیمال همراه است که با ورزش بهبود می یابد. شروع جدید پتوز شبه میاستنی، به یک بدخیمی زمینه ای معطوف است. هنگامی که علائم به دلیل واکنش خودایمنی به آنتی ژن های تومور باشد، درمان موفقیت آمیز سرطان، ممکن است منجر به حذف آنتی ژن شود اما اتوآنتی بادی های پاسخ ایمنی اغلب تحت تاثیر قرار نمی گیرند. بنابراین، علیرغم درمان موفقیت آمیز سرطان، اثرات پارائتوپلاستیک می تواند ادامه یافته و کاملاً ناتوان کننده باشد.

¹ Pheochromocytoma

² 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA)

³ Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)

تظاهرات پوستی

بسیاری از سرطان‌ها می‌توانند با تظاهرات پوستی ظاهر شوند که دلیل آن متاستاز نیست. خارش ممکن است یکی از ویژگی‌های لنفوم، لوسمی و تومورهای CNS باشد. آکانتوز نیگریکانس^۱، ضخیم شدن و تیره شدن پوست در چین‌های بدن، ممکن است سال‌ها قبل از بروز سرطان‌ها رخ دهد و به ویژه با سرطان مری-معدة مرتبط باشد. پمفیگوس^۲ ممکن است در لنفوم، سارکوم کاپوزی و تومورهای تیموس رخ دهد. ویتیلیگو^۳ با ملانوم بدخیم همراه است که احتمالاً با واکنش ایمنی به ملانوسیت‌ها ایجاد می‌شود.

درماتومیوزیت در ۴۰ درصد موارد با بدخیمی زمینه‌ای همراه است، به طوری که بیماران نیاز به بررسی سرطان دارند. این بیماری، بیشتر با سرطان مری-معدة، ریه، روده بزرگ، تخمدان و پستان مرتبط است. فرم جوانتر، ارتباط بسیار کمتری با سرطان دارد. اریتما ژیراتوم^۴، با ظاهری شبیه به الگوی دانه چوب، به شدت حاکی از یک بدخیمی زمینه‌ای (ریه، پستان، دهانه رحم، دستگاه گوارش) است. تقریباً نیمی از بیماران مبتلا به بیماری پاژه خارج پستانی که اغلب در نواحی تناسلی و مقعدی یافت می‌شوند، دارای یک بدخیمی زمینه‌ای هستند که بیشتر در پستان، رحم، رکتوم، مثانه، واژن یا پروستات است. برخی از تظاهرات پوستی، نسبت به هورمون‌های نابجا از جمله هیرسوتیسم یا رشد موهای زائد و علائم پوستی سندرم کوشینگ، ثانویه هستند.

تظاهرات هماتولوژیک

شامل طیف گسترده از ناهنجاری‌های مشاهده شده در شمارش کامل خون است که ممکن است علائمی نداشته باشد. شایع‌ترین ناهنجاری، کم خونی است که به طور معمول کم خونی نورموسیت^۵ و نورموکرومیک^۶ یک بیماری مزمن است. کم خونی کمبود آهن هیپوکرومیک و میکروسیتیک می‌تواند ناشی از دست دادن مزمن خون در سرطان روده باشد و کم خونی همولیتیک با لوسمی مرتبط است. لکوسیتوز می‌تواند از آزادسازی سایتوکاین‌ها، به ویژه در سرطان‌های لنفوم، معده، ریه، پانکراس و مغز ایجاد شود. ائوزینوفیلی با بیماری هوچکین و مایکوزیس فونگوئید^۷ همراه است. لکوسیتوپنی و پان سیتوپنی^۸ به ندرت پدیده‌های پارانئوپلاستیک هستند و به احتمال زیاد به دلیل درمان‌های ضد سرطانی هستند. بیماران سرطانی اغلب تمایلی به پروترومبوتیک دارند که به عنوان سندرم تروسو^۹ شناخته می‌شود و به صورت ترومبوز ورید عمقی یا آمبولی ریه، گهگاه علیرغم ضد انعقاد کافی ظاهر می‌شود. بالاترین خطر، مربوط به آدنوکارسینوم، به ویژه در پانکراس، تخمدان، سینه و پروستات است.

تظاهرات گوارشی

کاهش وزن، فقدان اشتها و تهوع در بیماران سرطانی رایج است. آنها شایع‌ترین پدیده پارانئوپلاستیک سرطانی یعنی سندرم فقدان اشتها و کاشکسی^{۱۰} را تشکیل می‌دهند. بیش از نیمی از بیماران مبتلا به بدخیمی نوع توپر،

¹ Acanthosis nigricans

² Pemphigus

³ Vitiligo

⁴ Erythema gyratum

⁵ normocytic

⁶ normochromic

⁷ mycosis fungoides

⁸ Pancytopenia

⁹ Trousseau's syndrome

¹⁰ cachexia syndrome (CACS)

کاهش وزن خواهند داشت. کاهش بیش از ۱۰ درصد وزن کل بدن با نتیجه بدتری همراه است. علت، چند عاملی است، اما در درجه اول به دلیل سایتوکاین‌های پیش التهابی است که توسط میزبان در پاسخ به تومور آزاد می‌شود. این امر به واسطه افزایش نیاز متابولیک پایه به دلیل حجم تومور و تهوع ناشی از شیمی‌درمانی یا سرطانی که روده را با انسداد یا به دنبال برداشتن جراحی تحت تأثیر قرار می‌دهد، تشدید می‌شود. سطح آلبومین سرم نشانگر خوبی از میزان CACS نیست و درمان با حمایت تغذیه‌ای صورت می‌گیرد. ثابت شده است که استروئیدها اشتها را تحریک می‌کنند، اما بهتر است برای مدت کوتاه استفاده شود تا خطر ضعف عضلانی پروگزیمال به حداقل برسد. سرطان‌هایی که روده را تحت تأثیر قرار می‌دهند می‌توانند منجر به افزایش نفوذپذیری مخاط، زخم یا انسداد لنفاوی شوند که همگی می‌توانند منجر به انتروپاتی کاهش دهنده پروتئین شوند که باعث کاهش وضعیت هیپوپروتئینی تغذیه‌ای و در نتیجه آسیت و ادم محیطی می‌شود.

تظاهرات کلیوی

رسوبات کمپلکس ایمنی ممکن است باعث مشکلات گلومرولی شود. تخمین زده می‌شود که حدود ۱۰ درصد از بیماران مبتلا به سندرم نفروتیک ایدیوپاتیک دارای سرطان زمینه‌ای هستند که بیشتر در سرطان‌های معده، ریه و کبد رخ می‌دهد. لنفوم، بدخیمی‌های خونی و تومورهای توپ همگی می‌توانند نفروپاتی‌های مختلف ایجاد کنند.

سایر سندرم‌های پارائئوپلاستیک

استئوآرتروپاتی هایپرتروفیک^۱، ترکیبی از چاق شدن و پریوستوز است که معمولاً باعث ایجاد ناراحتی در مچ دست و مچ پا می‌شود. این ویژگی به خوبی به عنوان یکی از ویژگی‌های سرطان سلول سنگفرشی ریه شناخته شده است، اما در متاستازهای ریه، سرطان روده و مری نیز دیده می‌شود. تب یکی از علائم غیراختصاصی سرطان است و تقریباً ۳۰ درصد از بیماران سرطانی در مرحله‌ای از بیماری خود در نتیجه انتشار سایتوکاین از تومور، دچار تب می‌شوند و این موضوع به طور معمول بیشتر با لوسمی دیده می‌شود. اهمیت دارد تا دنبال تب با منشاء ناشناخته در بیماران سرطانی، به ویژه در افراد نوتروپنیک و افرادی که شیمی‌درمانی سرکوب کننده میلوسکوپی دریافت می‌کنند، سپسیس یا مسمومیت خون حذف شود. برخی از الگوهای تب برای برخی از بدخیمی‌ها، مانند تب‌های پل-ابشتاین طی شب در بیماری هوچکین، مشخص شده است.

¹ Hypertrophic osteoarthopathy (HOA)

فصل دوازدهم - فوریت‌های متابولیک در بیماران سرطانی

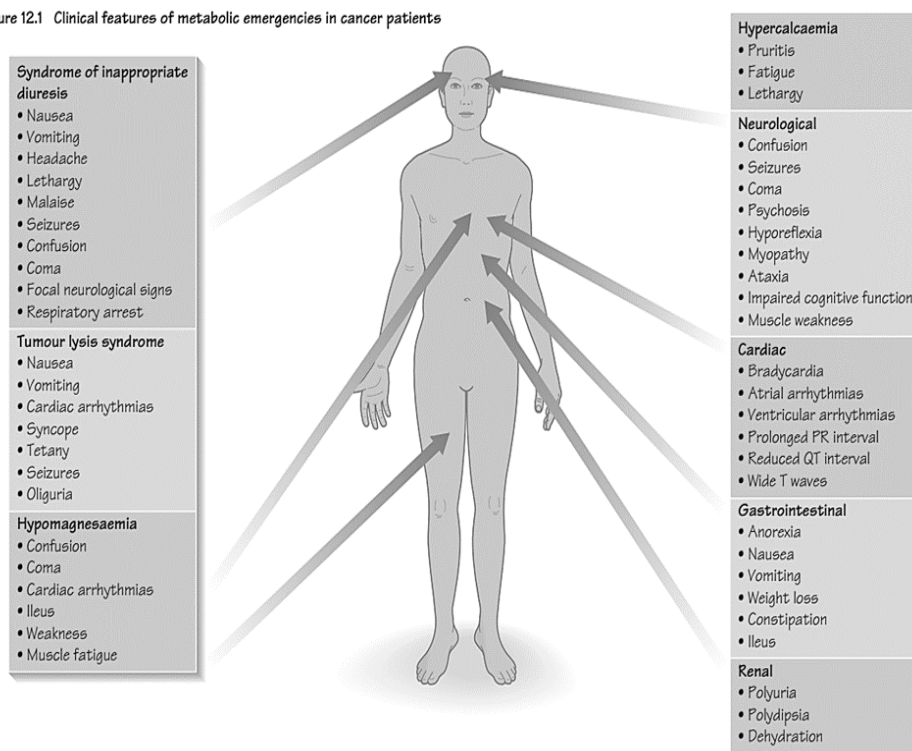
هایپرکلسمی

هایپرکلسمی؛ شایع ترین عارضه متابولیکی بدخیمی است. این عارضه می‌تواند در ۴۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان رخ دهد و نشانگر پیش آگهی بد است. این بیماری به ویژه در میلوم چندگانه، سرطان‌های پستان، ریه، کلیه، سر و گردن و لنفوم شایع است. در ۸۰ درصد موارد مرتبط با سرطان، به دلیل تولید پپتید مرتبط با هورمون پاراتیروئید^۱ توسط تومور رخ می‌دهد. PThRP، بر روی استخوان، کلیه و سیستم گوارشی اثر می‌گذارد و سطح کلسیم سرم را افزایش می‌دهد. ۲۰ درصد باقیمانده به دلیل جذب محلی استخوان توسط استخوان‌های کاهنده در مناطق فضای نخاعی با سلول‌های بدخیم رخ می‌دهد.

تظاهرات بالینی اغلب غیراختصاصی است و ممکن است بدتر شدن بیماری را تشدید کند (شکل ۱۲.۱). مقادیر کلسیم سرم باید اصلاح شود:

$$\text{Ca}^{++} \text{ سرم} = [\text{آلبومین سرم} - 40] \times 0.02 + \text{Ca}^{++} \text{ سرم} = \text{Ca}^{++} \text{ اصلاح شده}$$

Figure 12.1 Clinical features of metabolic emergencies in cancer patients



شکل ۱۲.۱ ویژگی‌های بالینی فوریت‌های متابولیک در بیماران سرطانی

مبنای درمان استفاده از حجم بزرگی از مایعات داخل وریدی برای بازسازی است، که پس از آن از بیس فسفونات مانند پامیدرونات استفاده می‌شود. نرمال‌سازی کلسیم در ۸۰٪ بیماران رخ می‌دهد اما ممکن است تا ۳ روز طول بکشد. در ۲۰٪ باقی‌مانده، درمان‌های جایگزین شامل آنالوگ‌های سوماتوستاتین مانند اوکترئوتید، کلسی

¹ parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)

تونین و میترامایسین است. هر گونه دارویی که ممکن است سطح کلسیم را افزایش دهد، مانند دیورتیک‌های تیازیدی، باید قطع شود.

نشانگان ترشح نابجای هورمون ضدادراری

کاهش سدیم در سرطان‌های پیشرفته رایج است؛ اما یافتن ادرار غلیظ به همراه پلاسمای هیپواسمولار، نشانگر دفع غیرطبیعی آب آزاد کلیه و تشخیص سندرم نابجای آنتی دیورز (SIAD)^۱ است. این اصطلاح ارجح است (نسبت به SIADH) زیرا در ۱۵٪ موارد ترشح هورمون ضدادراری یا آنتی دیورتیک (ADH) رخ نمی‌دهد. علائم قابل توجه زمانی رخ می‌دهد که سدیم سرم کمتر از ۱۲۵ میلی مول در لیتر باشد که می‌تواند به کما، بیهوشی و تشنج منجر شود.

معیارهای ضروری برای تشخیص عبارت‌اند از:

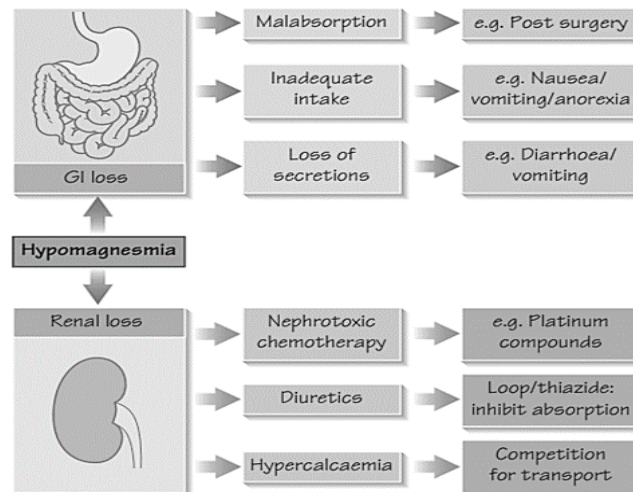
- اسمولالیت پلاسما $> 275 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$
- سدیم پلاسما $> 135 \text{ mmol/L}$
- اسمولالیت ادرار $< 100 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$
- حجم طبیعی پلاسما یا مایع خارج سلولی
- سدیم بالا در ادرار (سدیم ادرار < 20 میلی مول در لیتر)
- معیارهای حمایت‌کننده از تشخیص عبارت‌اند از:
- آزمایش بارگذاری غیرطبیعی آب (عدم توانایی در دفع بیش از ۹۰٪ از بار آب ۲۰ میلی لیتر بر کیلوگرم در ۴ ساعت و/یا عدم توانایی در رقیق کردن ادرار به اسمولالیت $> 100 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$)
- افزایش سطح آرژنین وازوپرسین پلاسما

در هیپوناترمی اوولمیک، درمان با محدودیت مایعات و دموکلوسایکلین انجام می‌شود. اگر شروع علائم ناگهانی یا شدید بود، می‌توان از نمک هایپرتونیک استفاده کرد. دیورتیک حلقوی ممکن است به اصلاح هیپوناترمی کمک کند، اما باید با احتیاط استفاده شود. درمان سرطان زمینه‌ای ممکن است ترشح نامناسب هورمون ضدادراری (ADH) را کاهش دهد و علائم بیمار را بهبود بخشد.

هایپومنیزیمی (شکل ۱۲.۲)

هایپومنیزیمی معمولاً به دلیل از دست دادن آن از دستگاه گوارشی یا کلیه رخ می‌دهد. در ۶۰ درصد موارد به دلیل مکانیسم‌های مشترک از دست دادن، مانند اسهال، هیپوکالمی رخ می‌دهد. در هایپومنیزیمی شدید ($> 0.5 \text{ mmol/L}$)، هیپوکلسمی نیز رخ می‌دهد زیرا در حضور منیزیم کم، ترشح PTH یا هورمون پاراتیروئید تحریک می‌شود. بیماران با طیف وسیعی از علائم عصبی-عضلانی و تحریک پذیری عصبی و آریتمی قلبی مراجعه می‌کنند. علائم می‌تواند به دلیل هایپوکالمی و هایپوکلسمی همزمان باشد و بیماران ممکن است اسیدوز متابولیک داشته باشند. بیماران ممکن است عصبی و گیج باشند و تجربه حملات روانی، تشنج و حتی کما داشته باشند. اگر بیمار دارای بیماری قلبی پیشین باشد، آریتمی شایع است. باید آزمایشات بیوشیمی خون، از جمله کلسیم، کراتینین و منیزیم یونیزه، انجام شود زیرا یک قسمت از منیزیم همواره بصورت متصل به پروتئین‌های پلاسما است.

¹ syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD)



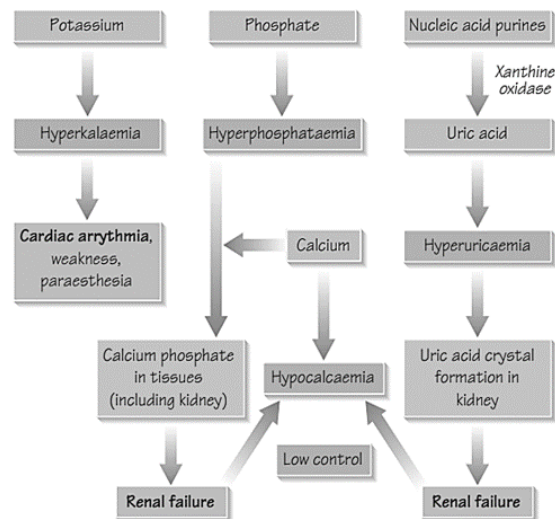
شکل ۱۲.۲ علت های هیپومنیسمی

سرعت اصلاح، به شدت علائم بستگی دارد و بیماران ممکن است به دوز آهسته وریدی ۵۰ میلی مول طی ۸ تا ۲۴ ساعت نیاز داشته باشند. منیزیم در سلول‌ها به کندی اصلاح می‌شود و افزایش ناگهانی غلظت منیزیم سرم که تنظیم‌کننده بازجذب منیزیم در قوس هنله است، باعث تغییر دفع منیزیم و از دست دادن بخش زیادی از درمان خواهد شد. بنابراین هنگامی که بیمار بدون علامت شد، درمان خوراکی با رهش پایدار باید انجام شود.

سندرم لیز تومور^۱ (شکل ۱۲.۳)

تخریب حاد تعداد زیادی از سلول‌ها با عواقب متابولیکی همراه است که به آن سندرم لیز تومور می‌گویند. در فرم متاستاتیک با بیماری‌های توده ای و حساس به شیمی درمانی از جمله لنفوم، لوسمی و تومورهای سلول زایا مرتبط است. به ندرت، می‌تواند خود به خود رخ دهد. تخریب سلولی منجر به آزاد شدن پتاسیم، فسفات، اسیدهای نوکلئیک و پورین می‌شود که می‌تواند باعث هایپوکلسمی گذرا، هایپرفسفاتمی، هایپراوریسمی و هایپرکالمی شود. آزاد شدن کلسیم و فسفات به خون به ندرت منجر به هر گونه عواقب مهمی می‌شود. با این حال، کلسیم و فسفات ممکن است همزمان رسوب کرده و باعث اختلال در عملکرد کلیه شوند. تجزیه اسید نوکلئیک منجر به هایپراوریسمی می‌شود و این، در صورتیکه به‌طور مناسب درمان نشود، می‌تواند منجر به نارسایی کلیه به دلیل رسوب کریستال‌های اسید اوریک در سیستم توبولار کلیه شود. بیماران دچار نارسایی حاد کلیه می‌شوند و با علائم مرتبط با چندین ناهنجاری الکترولیتی زمینه‌ای، از جمله خستگی، تهوع، استفراغ، آریتمی قلبی، نارسایی قلبی، سنکوپ، تنگی و تشنج و مرگ ناگهانی تظاهر می‌کنند. بیوشیمی سرم باید به طور منظم به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از درمان در بیماران در معرض خطر کنترل شود. افزایش پتاسیم سرم ممکن است اولین نشانگر بیوشیمیایی باشد، اما LDH قبل از درمان، با حجم تومور همخوانی دارد و ممکن است نشان دهنده افزایش خطر باشد. هیدراتاسیون خوب و برون ده ادرار باید در طول تجویز درمان حفظ شود. پیشگیری با آلپورینول باید در نظر گرفته شود و می‌توان از اورات اکسیداز نوترکیب (راسبوریکاز) برای کاهش سطح اسید اوریک در صورت شکست سایر درمان‌ها استفاده کرد.

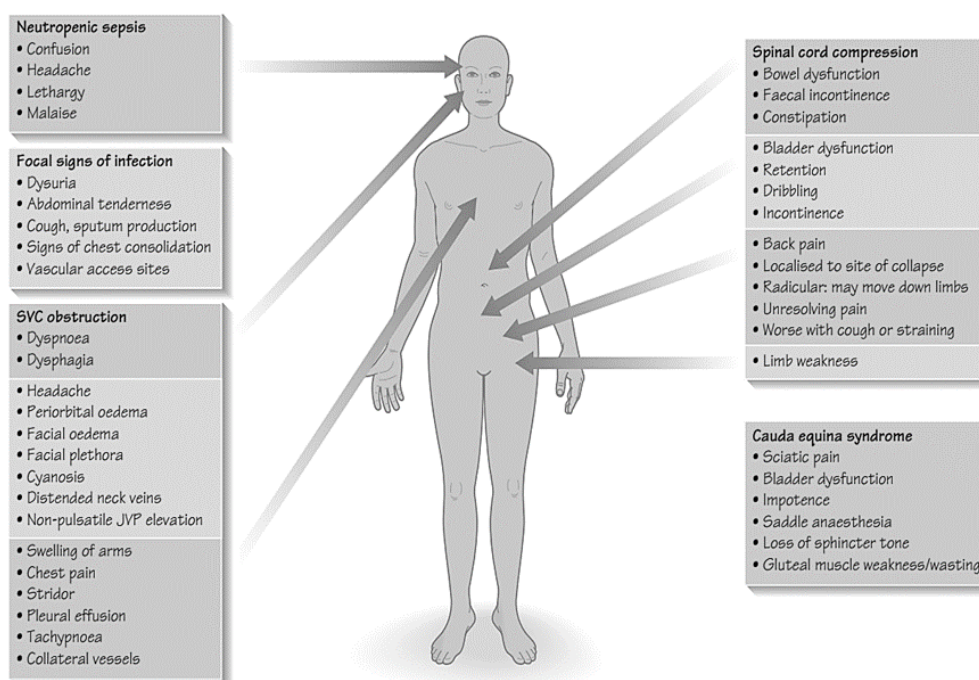
¹ Tumour lysis syndrome



شکل ۱۲.۳ سندرم لیز تومور

هیدراتاسیون مناسب بسیار حیاتی است زیرا اثر رقیق کننده بر روی مایع خارج سلولی دارد، عدم تعادل الکترولیتی را بهبود می بخشد و حجم گردش خون را افزایش می دهد که فیلتراسیون در کلیه ها را بهبود می بخشد. در بیماران پرخطر، هیدراتاسیون باید ۲۴ ساعت قبل از شروع درمان شروع شود. قلیایی کردن یا آلكالیزاسیون ادرار معمول نیست، اما ممکن است همراه با نظارت دقیق برای کاهش تشکیل کریستال اسید اوریک استفاده شود. اگر روش های درمانی معمول نتوانستند مشکلات را اصلاح کنند، همودیالیز باید در مراحل اولیه در نظر گرفته شود تا از پیشرفت به نارسایی غیرقابل برگشت کلیه جلوگیری شود.

فصل سیزدهم - فوریت‌های آنکولوژیک



شکل ۱۳.۱ ویژگی‌های بالینی فوریت‌های آنکولوژیک

سپسیس نوتروپنیک^۱

نوتروپنی به صورت تعداد نوتروفیل کمتر از $L \times 10^9 \times 0.5$ تعریف می‌شود که یک نوع سمیت رایج مرتبط با درمان است. هنگامی که با تب بیش از ۳۸ درجه سانتیگراد همراه باشد به عنوان نوتروپنی تب دار^۲ شناخته می‌شود. عفونت می‌تواند به سرعت منجر به مرگ شود، بنابراین تشخیص و درمان سریع بسیار مهم است. در تمام بیمارانی که اخیراً شیمی درمانی دریافت کرده‌اند، باید شک بالایی در نظر گرفته شود و اگرچه علل دیگری برای تب در بیمار سرطانی وجود دارد، تا زمانی که خلاف آن ثابت شود، همیشه باید وجود عفونت فرض شود. نوتروپنی می‌تواند به دنبال پرتودرمانی رخ دهد، اگر حجم زیادی از مغز استخوان تحت تابش قرار گرفته باشد یا ممکن است بخشی از پان سیتوپنی به دلیل نفوذ بدخیمی به مغز استخوان باشد. درمان اولیه باید شامل برنامه غربال عفونت شامل؛ کشت خون (محیطی^۳ یا central line در صورت وجود)، جمع آوری و نمونه گیری قسمت میانی ادرار^۴، اشعه ایکس قفسه سینه و سواب برای کشت (مانند گلو، یا central line) است. بدون وجود علائم موضعی عفونت، هیچ ارزیابی میکروبیولوژیکی اضافی مفید نیست. سپس، رویکرد استاندارد، شروع آنتی بیوتیک‌های تجربی بر اساس سیاست‌های بیمارستان مورد توافق با میکروبیولوژیست‌ها و بر اساس الگوهای مشاهده شده مقاومت به آنتی بیوتیک است. درمان تجربی خط اول یا تک درمانی با تازوسین^۵ یا مروپنم^۶ به

^۱ Neutropenic sepsis

^۲ febrile neutropenia

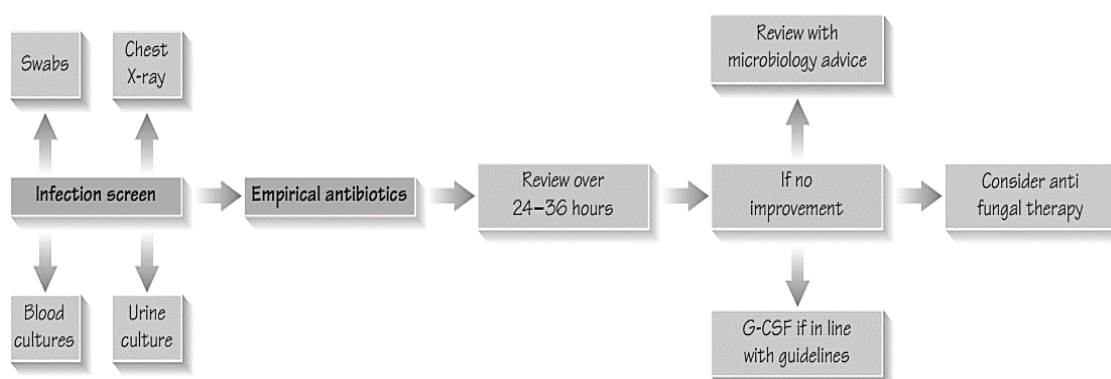
^۳ Peripheral

^۴ Midstream Specimen of Urine (MSU)

^۵ tazocin

^۶ meropenem

همراه جنتامایسین است. در صورت وجود شک به عفونت بی هوازی مترونیدازول و در صورت مشکوک شدن به عفونت گرم مثبت فلوکلوزاسیلین^۱، وانکومایسین یا تیکوپلانین ممکن است، اضافه شود. آنتی بیوتیک‌ها باید بر اساس نتایج کشت تنظیم شوند، اگرچه این نتایج اغلب منفی است. اگر بعد از ۳۶ تا ۴۸ ساعت پاسخ نداد، آنتی بیوتیک‌ها باید بر اساس توصیه‌های میکروبیولوژیک بررسی شوند و پوشش ضد قارچی باید در نظر گرفته شود. G-CSF به طور معمول برای همه بیماران مبتلا به نوتروپنی استفاده نمی‌شود و دستورالعمل‌هایی برای استفاده ایجاد شده است.



شکل ۱۳.۲ رویکرد سپسیس نوتروپنیک

انسداد ورید اجوف فوقانی

انسداد ورید اجوف فوقانی^۲، توسط تومورهای مدیاستن اغلب در سرطان‌های ریه به ویژه کارسینوم سلول کوچک ریه^۳ رخ می‌دهد، اما همچنین با لنفوم، تومورهای سلول لایه زایا و متاستاز از تومورهای دیگر نیز رخ می‌دهد. همچنین ممکن است در اثر ترومبوز به خصوص در بیمارانی که کاتتر داخل وریدی مرکزی دارند، ایجاد شود. علائم طی هفته‌ها تا ماه‌ها در حالی که تومور بزرگتر می‌شود، معمولاً به صورت پنهان است، گرچه ممکن است بصورت حاد تر هم رخ دهد. علائم شامل: سردرد، رنگ پوست تیره در قسمت سینه، بازوها و صورت، تورم بازوها و صورت، و تورم وریدهای گردن و بازو است. ویژگی‌های دیگر شامل تورم گلوئی یا زبان، تغییر وضعیت ذهنی و افزایش مایع در فضای پلورال (بیشتر در سمت راست) است.

شدت بیماری به میزان انسداد و وجود چرخه عروق ورید کرونری مربوط می‌شود. جریان خون کرونری می‌تواند تشخیص بالینی را تأیید کند. یکی از ویژگی‌های بالینی مهم، JVP بالا و غیر پالسی است. بیمار ممکن است در استراحت دچار تنگی نفس باشد یا صدای استریدور^۴ شنیده شود. بررسی اصلی، تصویربرداری CT تداخلی قفسه سینه است.

بیمار باید بنشیند و از اکسیژن برای درمان تنگی نفس مورد استفاده قرار گیرد. ممکن است از اوپیوئیدها برای کاهش درد و تسکین دیس پنه^۵ استفاده شود. درمان با استروئید با دکسامتازون به مقدار بالا باید شروع شود تا تورم اطراف تومور کاهش یابد. در صورت امکان، باید تشخیص بافتی به شکل فوری انجام شود، زیرا برخی از تومورها که می‌توانند باعث انسداد SVC شوند، با شیمی درمانی نتیجه بهتری نسبت به پرتودرمانی

^۱ flucloxicillin

^۲ the superior vena cava (SVC)

^۳ Small Cell Lung Cancer Treatment (SCLC)

^۴ stridor

^۵ dyspnoea

دارند (مانند لنفوم، تومور سلول‌های زایا). برای بیشتر تومورها، درمان بهینه شامل استنت‌گذاری SVC و سپس پرتودرمانی مدیاستن است که در تا ۹۰٪ از بیماران در عرض ۲ هفته علائم را تسکین می‌دهد.

فشار بر روی طناب نخاعی^۱

فشرده‌گی بدخیم نخاعی (MSCC) در ۵٪ از بیماران سرطانی رخ می‌دهد، اما ممکن است تا ۲۰٪ از بیماران، این عارضه را به عنوان ویژگی اولیه نشان دهند، بنابراین نیاز به یک شک بالا در هر دو بیماران شناخته شده و در دیگران با علائم پایدار است. فشرده‌گی ممکن است ناشی از وجود یک تومور مهره‌ای، فروپاشی یک مهره به دلیل از بین رفتن تومور یا یک تومور از خود نخاع باشد.

متاستازهای میانی نخاع باعث ایجاد ادم، اعوجاج و فشرده شدن پارانشیم نخاع می‌شود که در نتیجه علائم و نشانه‌هایی مشابه فشرده‌گی نخاعی اپیدورال ایجاد می‌شود. در سرطان‌های اولیه استخوان یا سرطان‌هایی که به استخوان متاستاز می‌دهند مانند سرطان پستان، پروستات و ریه و مولتیپل میلوم شایع‌تر است.

فشرده‌گی، معمولاً با گسترش خلفی متاستازهای مهره‌ای یا گسترش متاستازهای پارا نخاعی از طریق سوراخ بین مهره‌ای اتفاق می‌افتد. در ۷۰٪ موارد در ناحیه مهره‌ای قفسه سینه، در ۲۰٪ موارد در ناحیه مهره‌ای کمر و در ۱۰٪ موارد در ناحیه مهره‌ای گردنی اتفاق می‌افتد.

نخستین علامت فشرده‌گی نخاع، درد مهره‌ای به ویژه در هنگام سرفه و دراز کشیدن بصورت طاق باز، است. علائم شامل تغییرات حسی یک یا دو درماتوم زیر سطح تحت فشار، پیشروی به سمت ضعف حرکتی دیستال و در نهایت اختلال اسفنکتر است. فشار دیستال ممکن است باعث فشرده‌گی مخروط مدولاری یا اکوئینا کودال شود (جدول ۱۳.۱). یافتن علائم دو طرفه در نوروپاتی فوقانی باید تا زمان اثبات عدم وجود فشرده‌گی نخاع، به عنوان فشرده‌گی نخاعی در نظر گرفته شود.

جدول ۱۳.۱ مقایسه ویژگی‌های فشرده‌سازی نخاعی، مخروط مدولاری و اکوئینا کودال

Clinical Feature	Spinal Cord	Conus Medullaris	Cauda Equina
Weakness	Symmetrical and profound	Symmetrical and variable	Asymmetrical, may be mild
Reflexes	Increased or absent knee and ankle extensor plantar reflex	Increased knee, decreased ankle extensor plantar reflex	Decreased knee and ankle extensor plantar reflex
Sensory Loss	Symmetrical, sensory level	Symmetrical, saddle distribution	Asymmetrical, radicular pattern
Sphincters	Late loss	Early loss	Spared often
Progression	Rapid	Variable	Variable

فشرده‌گی نخاع باید به عنوان یک فوریت پزشکی درمان شود و بیمار باید با دوز بالای استروئیدها (دگزامتازون ۱۶ میلی گرم وریدی و ۸ میلی گرم دو بار در روز به صورت خوراکی) آغاز شود. انجام یک اسکن اورژانسی ام آر آی نیازمند است و باید با جراحان مغز و اعصاب بررسی شود. اشعه ایکس فیلم ساده ممکن است فروپاشی مهره‌ای را نشان دهد اما ممکن است تا ۲۰٪ از موارد اشتباه باشد.

مدیریت مبتنی بر تشخیص و پاسخ سریع برای جلوگیری از پیشرفت مشکلات عصبی غیر قابل برگشت است. رفع فشار جراحی در بیمارانی که یک محل فشار نخاعی دارند و بیماری بسیار محدود در ستون فقرات یا جاهای دیگر دارند، مناسب است. اگر این اولین مراجعه آن‌ها با علائم سرطان باشد، نمونه بافت شناسی را می

¹ Malignant spinal cord compression (MSCC)

توان طی جراحی به دست آورد. سایر اندیکاسیون های جراحی، بی ثباتی اسکلتی یا فشار مکرر پس از پرتودرمانی در بیماران بدون بیماری متاستاتیک گسترده است.

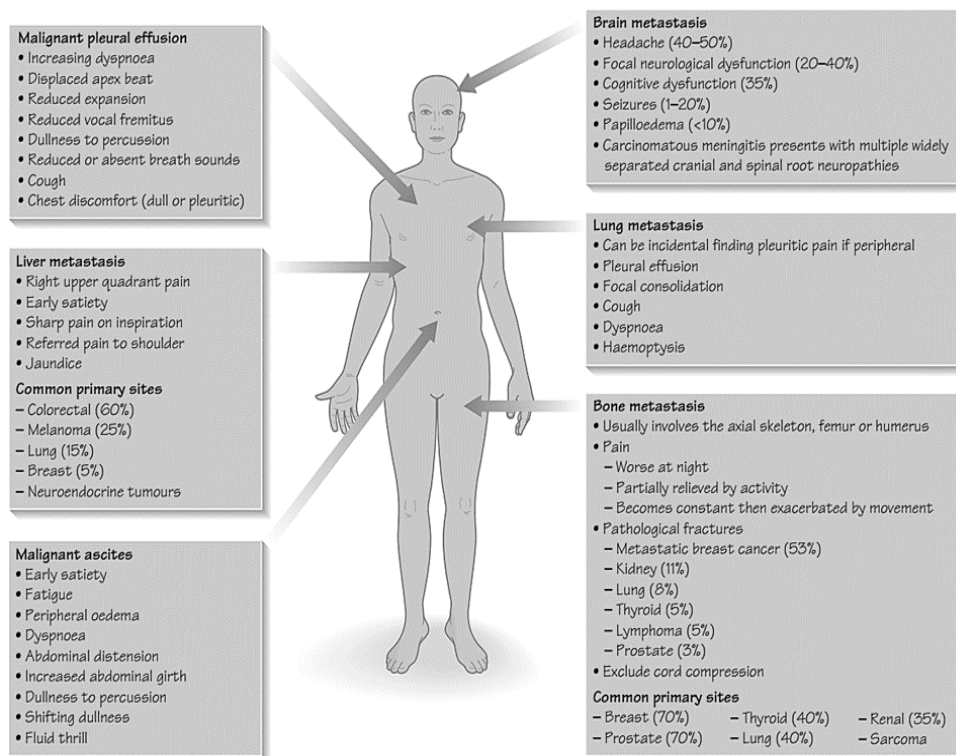
در سایر بیماران، پرتودرمانی فوری باید انجام شود، اگرچه علائم ممکن است قبل از بهبود به دلیل ادم ناشی از تشعشع بدتر شوند. پاسخ به درمان غیرجراحی و مدت بقا پس از درمان می تواند به طور قابل توجهی در بین انواع مختلف تومور متفاوت باشد.

درجه اختلال عصبی قبل از درمان، قوی ترین پیش بینی کننده، نتیجه درمان است. در بیش از ۸۰ درصد بیماران که مراجعه سرپایی دارند، می توان حرکت را حفظ کرد، اما پاراپلژی، کوادرپلژی و از دست دادن عملکرد روده یا مثانه از پیامدهای بالقوه فشردگی نخاع است، اگر دیر تشخیص داده شود یا درمان نشود، پس از از دست دادن عملکرد عصبی، در اکثر بیماران، قابل بازیابی نیست.

تقریباً ۳۰ درصد از بیماران به مدت ۱ سال زنده می مانند و کلید مدیریت موفق، آگاهی بیشتر از علائم و نشانه ها به ویژه درد جدید در پشت یا اختلال حرکتی است، که منجر به تشخیص و درمان زودرس می شود.

فصل چهاردهم - ارزیابی و مدیریت بیماری متاستاتیک

گسترش متاستاتیک، مشخصه بیماری بدخیم است و از طریق انتشار لنفاوی به گره‌های لنفاوی منطقه‌ای و از طریق انتشار هماتوژن به نقاط دور اتفاق می‌افتد. بیماری متاستاتیک عامل اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به سرطان و علت اصلی بروز عوارض است. برای اکثر بیماران، هدف درمان تسکینی است، اما درمان انفرادی متاستاز گاهی اوقات می‌تواند مراقبتی باشد (شکل ۱۴.۱).



شکل ۱۴.۱ ویژگی‌های بالینی بیماری متاستاتیک

متاستازهای مغز

متاستازهای مغز در ۱۰ تا ۳۰ درصد از بزرگسالان و ۶ تا ۱۰ درصد از کودکان مبتلا به سرطان رخ می‌دهد و یکی از علل مهم مرگ و میر است. تومورهایی که به طور معمول به مغز متاستاز می‌دهند شامل ریه، پستان، ملانوم و روده بزرگ می‌شود. بیشتر، پارانشیم مغز را درگیر می‌کند اما می‌تواند بر اعصاب جمجمه، رگ‌های خونی و دیگر ساختارهای داخل جمجمه تأثیر بگذارد. میانگین بقای بدون درمان ۱ ماه است. استروئیدها می‌توانند بقا را ۲ تا ۳ ماه و در صورت پرتودرمانی کل مغز، تا ۳ تا ۶ ماه افزایش دهند. بیماران مبتلا به متاستاز مغز به عنوان تنها تظاهرات تومور اولیه شناسایی نشده، میانگین بقای ۱۳.۴ ماه را دارند. نوع تومور بر پیش آگهی تأثیر می‌گذارد. سرطان پستان پیش آگهی بهتری دارد و سرطان کولورکتال بدتر است.

تشخیص را می‌توان با تصویربرداری سی تی یا MRI با کنتراست تأیید کرد. مننژیت کارسینوماتوز را می‌توان با یافتن سلول‌های بدخیم در مایع مغزی-نخاعی تأیید کرد و با شیمی درمانی داخل نخاعی درمان کرد. درمان متاستاز مغز شامل استروئیدهای با دوز بالا برای ادم مرتبط با تومور، داروهای ضد تشنج برای تشنج، پرتودرمانی

کل مغز و شیمی درمانی است. جراحی ممکن است برای یک محل بیماری در نظر گرفته شود و می تواند درمانی باشد. پرتودرمانی استرئوتاکتیک ممکن است برای بیماران مبتلا به درگیری محل انفرادی که در آن جراحی امکان پذیر نیست در نظر گرفته شود.

متاستازهای ریه

اینها در تومورهای ریه، پستان، روده بزرگ، تیروئید، سارکوم، کلیه، تومورهای سلول زایا و در تومورهای سر و گردن شایع هستند. ضایعات منفرد نیاز به بررسی دارند زیرا متاستازهای منفرد را می توان از تومورهای اولیه ریه تشخیص داد، اگرچه بیماران با دو یا چند گره ریوی را می توان متاستاز در نظر گرفت. متاستازهای ریه، معمولاً در مطالعات تصویربرداری شناسایی می شوند و رویکرد درمان به وسعت بیماری در ریه و جاهای دیگر بستگی دارد. برای ضایعات انفرادی، جراحی باید با برداشت وسیع می تواند در نظر گرفته شود. پرتودرمانی، شیمی درمانی یا درمان هورمونی را می توان به عنوان درمان سیستمیک استفاده کرد و گزینه های درمانی به تشخیص اولیه سرطان بستگی دارد.

متاستازهای کبد

سرطان متاستاتیک در کبد، می تواند تنها یا محدود کننده زندگی بیماری برای بسیاری از بیماران با انواع تومورها باشد. بیماران اغلب به دلیل اختلال در تست های عملکرد کبد یا ناهنجاری های تشخیص داده شده در تصویربرداری مورد بررسی قرار می گیرند. در موارد انتخابی، می توان برداشت متاستاز را در نظر گرفت، به خصوص اگر منفرد باشد. در سرطان کولورکتال، برداشت موفقیت آمیز متاستاز، بقای ۵ ساله را از ۳٪ به ۳۰-۴۰٪ بهبود می بخشد. روش های دیگری مانند آمبولیزاسیون شیمیایی یا فرسایش با فرکانس رادیویی می تواند مورد استفاده قرار گیرد، مشروط بر اینکه تعداد و اندازه متاستازها کم باشد. اگر روش های فوق امکان پذیر نباشد، علائم ممکن است به شیمی درمانی سیستمیک پاسخ دهند.

متاستازهای استخوان

استخوان، پس از ریه و کبد سومین عضو شایع درگیر متاستاز است. متاستازهای استخوانی یک مشکل مدیریتی فزاینده در سایر انواع تومورها هستند که به دلیل بقای طولانی بیماران به طور کلاسیک استخوان را هدف نمی گیرند. بر این اساس، مدیریت موثر متاستازهای استخوانی به کانون درمان بیماران مبتلا به بسیاری از سرطان های صعب العلاج تبدیل شده است.

یک روش حساس برای تشخیص متاستازهای استخوان، اسکن استخوان با ایزوتوپ است، اما این ممکن است نتایج منفی کاذب در مولتیپل میلوم به دلیل سرکوب فعالیت استئوبلاستیک در جایی که اشعه ایکس ساده ترجیح می دهد، بدهد. در بیماران مبتلا به ضایعه انفرادی، بیوپسی برای تشخیص بافت ضروری است زیرا تومورهای اولیه استخوان ممکن است بسیار شبیه متاستازها در تصویربرداری فیلم ساده به نظر برسند.

هدف از مداخله، دستیابی به تسکین درد، حفظ و بازیابی عملکرد، تثبیت اسکلتی و کنترل موضعی تومور (به عنوان مثال تسکین برخورد تومور به ساختار طبیعی) است. در مواردی که شواهدی از بی ثباتی اسکلتی (مانند شکستگی ستون فقرات قدامی یا خلفی) یا شکستگی قریب الوقوع (مانند ضایعه لیتیک بزرگ در مفصل تحمل کننده وزن) وجود دارد، ممکن است مداخله جراحی ضروری باشد. بیس فسفونات های داخل وریدی (پامیدرونات، زولندرونیک اسید یا ایباندرونات) به طور گسترده در درمان بیماران مبتلا به متاستازهای استخوان

استفاده می‌شود و در کاهش درد و کاهش حوادث مرتبط با اسکلتی مانند شکستگی‌ها و هایپرکلسمی موثر است. در انواع خاصی از سرطان مانند پستان و پروستات، هورمون درمانی ممکن است موثر باشد. پرتودرمانی، به شکل پرتودرمانی خارجی یا رادیونوکلیوتیدهای سیستمیک (مانند استرانسیوم) می‌تواند برای برخی از بیماران مفید باشد. در سرطان‌هایی که احتمالاً به شیمی درمانی حساس هستند (مانند کارسینوم پستان)، درمان سیستمیک مفید است.

پلورال افیوژن بدخیم^۱

این یک عارضه شایع سرطان است و ۴۰ درصد از پلورال افیوژن به دلیل بدخیمی است. ۸۰ درصد پلورال افیوژن بدخیم به دلیل سرطان ریه و پستان، لنفوم و لوسمی است. وجود افیوژن، اغلب نشان دهنده بیماری پیشرفته و غیرقابل درمان است.

آسپیراسیون پلورال (مکش جنبی)، بررسی کلیدی است که ممکن است وجود سلول‌های بدخیم را نشان دهد. افیوژن‌های بدخیم معمولاً با خون ریزی و با نسبت بالای مایع/سرم LDH (< 0.6) و نسبت مایع به پروتئین سرم (< 0.5) همراه هستند. درمان باید بر تسکین علائم تمرکز داشته باشد و متناسب با وضعیت فیزیکی و پیش آگهی بیمار باشد. آسپیراسیون به تنهایی ممکن است یک درمان مناسب در بیماران ضعیف با امید به زندگی محدود باشد. افرادی که با پلورال افیوژن بدخیم به عنوان تظاهرات اولیه سرطان پستان، سرطان سلول کوچک ریه، تومورهای سلول زاینده یا لنفوم مراجعه می‌کنند، باید مایع را آسپیره کنند و برای درمان بیماری در فضای پلور باید شیمی درمانی سیستمیک انجام شود. گزینه‌های درمانی برای بیماران مبتلا به افیوژن مکرر پلور شامل پلورودزیس، پلورکتومی و شانت پلوروپریتونئال است. در حالت ایده‌آل، پس از عود افیوژن، پلورودزیس باید پس از درناژ^۲ اولیه انجام شود.

آسیت بدخیم

جمع شدن مایع داخل شکم در یک بیمار با بدخیمی شناخته شده به احتمال زیاد به دلیل درگیری صفاق با ایمپلنت‌های سروزال است. وجود آسیت در تشخیص اولیه ممکن است اهمیت پیش آگهی داشته باشد و باید برای نشان دادن وجود سلول‌های بدخیم با ارزیابی سیتولوژیک بررسی شود. وجود آسیت نباید بر بررسی مناسب بیماران تأثیر بگذارد، زیرا ممکن است بسته به محل اولیه سرطان، گزینه درمانی همچنان امکان پذیر باشد. تشخیص معمولاً بر اساس دلایل بالینی است، اما تصویربرداری اولتراسوند، MRI یا سی تی برای درناژ هدایت شده به ویژه در جایی که مایع محصور می‌شود، مفید است. علل غیر بدخیم آسیت عبارتند از نارسایی احتقانی قلب، سیروز کبدی، نارسایی کلیه، هیپوپروتئینمی، فرآیندهای عفونی و اندومتريوز. تقریباً ۱۰٪ از بیماران مبتلا به آسیت دارای یک بدخیمی زمینه‌ای هستند، اگرچه در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته شایع ترین تشخیص است. بررسی سیتولوژی برای زمانی که تشخیص قطعی آسیت بدخیم با اهداف مرحله‌بندی یا برنامه‌ریزی مداخله جراحی ضروری است. بیماران مبتلا به آسیت بدخیم ثانویه به سرطان تخمدان دارای نتیجه بهتری هستند و بنابراین بررسی کامل بیماران خانم که با منشا ناشناخته آسیت مراجعه می‌کنند، باید انجام شود.

¹ malignant pleural effusion

² drainage

درمان رایج‌تر عبارت است از پاراسنتز، از جمله استفاده از کاتترهای داخلی (Pleurx). دیورتیک‌های حلقه‌ای، محدود کننده نمک و دیورتیک‌های مهارکننده آلدوسترون به طور کلی مفید نیستند زیرا احتباس سدیم دلیل آسیت بدخیم نیست. استفاده از آلبومین هرگز در به تأخیر انداختن تجمع مجدد مایع مفید نبوده و هیچ‌گاه مؤثرتر از محلول‌های کریستالی در بازیابی کاهش حجم داخل عروقی پس از تخلیه مقادیر زیادی از مایع صفاقی نبوده است.

رویکردهای درمانی مورد استفاده برای درمان بیماران مبتلا به آسیت بدخیم ممکن است شامل دیورتیک‌ها، شنت صفاقی-وریدی، حجم‌زدایی گسترده جراحی به منظور آماده‌سازی برای شیمی‌درمانی موضعی یا سیستمیک یا داخل شکمی باشد. اگرچه طولانی شدن بقا به برخی از این درمان‌ها نسبت داده شده است، هیچ مطالعه قطعی تا به حال اثربخشی یا برتری یک استراتژی را نشان نداده است.

موردهای دیگر

متاستاز می‌تواند در هر نقطه‌ای از بدن رخ دهد اما مکان‌های فوق در عمل بالینی شایع‌ترین هستند. متاستاز پوست می‌تواند برای برخی از بیماران ناراحت کننده و ناخوشایند باشد و با پرتودرمانی موضعی می‌تواند در برخی موارد کنترل شود. درگیری قلب بسیار نادر است اما بیماری پریکارد و افیوژن در سرطان پستان، ریه و تخمدان دیده می‌شود که ۷۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. مدیریت، مشابه آسیت بدخیم با درناژ و درمان سیستمیک برای سرطان زمینه‌ای است.

فصل پانزدهم - تومور مارکرها

تومور مارکرها یا نشانگرهای تومور، پروتئین‌های ترشح شده‌ای هستند که توسط سرطان‌ها تولید می‌شوند و در سرم بیماران قابل تشخیص هستند. برخی به عنوان ابزاری برای نظارت بر روند بیماری و به عنوان عوامل پیش آگهی کاربرد بالینی دارند. تومور مارکرها ممکن است برای غربالگری جمعیت، تشخیص، عوامل پیش آگهی، نظارت بر درمان، تشخیص عود و تصویربرداری از متاستازها استفاده شوند. حداقل نیازمندی‌های یک نشانگر تومور عبارت‌اند از:

- سنجش قابل اعتماد، سریع و ارزان.
- حساسیت بالا ($> 50\%$) و اختصاصیت بالا ($< 5\%$)
- ارزش پیش‌بینی بالای نتایج مثبت و منفی.

سودمندی بالینی

حساسیت یک آزمایش، به عنوان درصد بیماران مبتلا به یک بیماری خاص که سطوح نشانگر بالایی دارند و در نتیجه مثبت واقعی هستند، تعریف می‌شود. ویژگی درصدی از بیماران بدون بیماری است که سطوح نشانگر طبیعی دارند و بنابراین منفی واقعی هستند. ارزش اخباری مثبت درصدی از نتایج مثبت (یعنی سطوح نشانگر بالا) است که مثبت واقعی هستند. نرخ مثبت کاذب درصدی از بیماران بدون بیماری است که سطح نشانگر بالایی دارند. نرخ منفی کاذب درصدی از بیماران مبتلا به بیماری است که سطح نشانگر طبیعی دارند.

گنادوتروپین جفتی انسان^۱

گنادوتروپین جفتی انسانی، یک گلیکوپروتئین است که به صورت فیزیولوژیکی در سینیسیوتروفوبلاست جفت تشکیل می‌شود و برای تشخیص و نظارت بر بارداری، بیماری تروفوبلاستیک بارداری و تومورهای سلول زایا استفاده می‌شود. حساسیت برای کوریوکارسینوم‌های بیضه و جفت و خال‌های هیdatary ۱۰۰٪، برای NSGCT 86-48٪ و برای سمنوم‌ها ۷-۱۴٪ است. این نزدیکترین مدل به نشانگر تومور کامل است.

آلفا فتوپروتئین^۲

آلفا فتوپروتئین، توسط کیسه زرده جنین، کبد و روده سنتز می‌شود و در جنین، پروتئین اصلی سرم است که به عنوان یک پروتئین حامل آلبومین مانند عمل می‌کند. سطوح نسبتاً بالا در برخی از بیماران مبتلا به سرطان‌های پانکراس، صفراوی، معده و برونش و همچنین بیماران گاه به گاه مبتلا به بیماری کبدی غیر بدخیم که در آن بازسازی فعال کبدی رخ می‌دهد، مشاهده می‌شود. سطوح افزایش یافته در بیماران مبتلا به سرطان کبد و تومور سلول‌های زایای^۳ بیضه‌ها، تخمدان و ساختارهای خط میانی از جمله مدیاستن و غده صنوبری که حاوی بافت کیسه زرده هستند، مشاهده می‌شود. مقادیر سرمی گهگاه در نتیجه شیمی درمانی افزایش می‌یابد.

¹ Human chorionic gonadotrophin (hCG)

² Alpha-fetoprotein (AFP)

³ Germ Cell Tumor (GCT)

آلکالین فسفاتاز جفتی^۱

ایزوآنزیم آلکالین فسفاتاز، در سمینوم بیضه و دیس ژرمینوم تخمدان افزایش می‌یابد، اما سطوح سرمی کمی در افراد سیگاری افزایش می‌یابد.

CA19-9

CA19-9، موسسینی است که در اپیتلیوم معده، روده و پانکراس جنین یافت می‌شود. کاربرد اصلی آن برای نظارت بر پاسخ به درمان در سرطان معده و پانکراس است. سطوح به طور کلی به خوبی با حجم تومور مطابقت ندارد، اگرچه سطوح بالای ۱۰۰۰۰ عمدتاً نشان دهنده وجود بیماری متاستاتیک است. برای غربالگری سرطان پانکراس مفید نیست. CA19-9 منحصراً از طریق صفرا دفع می‌شود. هر درجه‌ای از کلاستاز می‌تواند باعث افزایش سطح آن شود. این می‌تواند در تومورهای مخاطی تخمدان افزایش یابد.

اینهیبین^۲

اینهیبین، پروتئینی است که توسط سلول‌های گرانولوزا از جمله سلول‌های سرتولی ترشح می‌شود و ترشح FSH هیپوفیز را مهار می‌کند. این نشانگر مفیدتر از استرادیول در نظارت بر تومورهای نادر سلول گرانولوزای تخمدان است.

آنتی ژن کارسینومبریونیک^۳

این گلیکوپروتئین در کارسینوم‌های دستگاه گوارش و اندام‌های گوارشی جنین و همچنین در انواع دیگر شرایط بدخیم و غیر بدخیم افزایش می‌یابد. اینها شامل؛ بیماری خوش خیم شدید کبد، ضایعات التهابی (به ویژه در دستگاه گوارش)، عفونت‌ها، تروما، انفارکتوس، بیماری‌های کلاژن، نارسایی کلیوی و سیگار کشیدن است. مقادیر پایین نیز در روده بزرگ طبیعی یافت می‌شود. بیماران مبتلا به متاستازهای گسترده از تومورها از جمله پستان، معده، برونش، لوزالمعده، مری، دهانه رحم، تخمدان و آندومتر ممکن است سطح سرمی آنتی ژن کارسینومبریونیک را افزایش دهند که می‌تواند برای نظارت بر پاسخ به درمان استفاده شود.

CA15-3

افزایش سطح سرمی CA15-3 در ۱۲.۵ درصد از زنان مبتلا به بیماری خوش خیم پستان، در ۱۱ درصد از زنان مبتلا به سرطان پستان قابل عمل و در ۶۴ درصد از زنان مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک مشاهده شده است. آنتی ژن مرتبط با کارسینوم شبیه موسین به دلیل حساسیت کم برای مراحل اولیه بیماری، هیچ نقشی در غربالگری ندارد. در برخی از بیماران مبتلا به سرطان‌های زنانه، می‌تواند افزایش یابد. افزایش CA15-3 با افزایش مرحله بیماری افزایش می‌یابد و بالاترین سطح در بیماران مبتلا به متاستازهای کبدی یا استخوانی مشاهده می‌شود. افزایش سطح CA15-3 در طول پیگیری می‌تواند عود را ۲ تا ۹ ماه قبل از بروز علائم یا علائم بالینی تشخیص دهد.

CA125

¹ Placental alkaline phosphatase

² Inhibin

³ Carcinoembryonic antigen (CEA)

CA125، از مشتقات اپیتلیوم سلومیک شامل جنب، پریکارد، صفاق، لوله فالوپ، آندومتر و اندوسرویکس تولید می شود. در بسیاری از بافت ها و ترشحات دیده شده است اما در تخمدان طبیعی دیده نشده است. این آنتی ژن در بیش از ۸۰ درصد تومورهای اپیتلیال غیر مخاطی تخمدان و در درصد کمی از سایر تومورها در سطح سلول وجود دارد. با این حال، این در بیش از ۹۰٪ از بیماران مبتلا به بیماری مرحله III یا IV افزایش یافته است، اما تنها در ۵۰٪ با بیماری مرحله I افزایش می یابد. بیش از ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان های پیشرفته داخل شکمی در محل های اولیه و بافت شناسی متنوع، سطح CA125 را افزایش می دهند.

CA125، حساسیت کمی برای تومورهای مرحله I دارد، که نشان می دهد بعید است که نقشی در غربالگری داشته باشد، اما این موضوع با یک کارآزمایی بالینی بررسی می شود. سطوح بسیار بالای CA125 قبل از جراحی با پیش آگهی بدتری همراه است. با این حال، مهم ترین عوامل پیش آگهی عبارتند از: سطح CA125 پس از یک، دو یا سه دوره شیمی درمانی و کاهش نیمه عمر کوتاه یا بیشتر از هفت برابر در CA125. بنابراین در نظارت بر پاسخ به شیمی درمانی برای سرطان تخمدان و برای تشخیص عود مفید است.

آنتی ژن مرتبط با کارسینوم سلول سنگفرشی^۱

آنتی ژن مرتبط با کارسینوم سلول سنگفرشی، یک گلیکوپروتئین است که عمدتاً برای نظارت بر درمان سرطان سلول سنگفرشی دهانه رحم (حساسیت ۷۰-۸۵٪) و کارسینوم سنگفرشی سر و گردن (حساسیت ۶۰٪) استفاده می شود. سطوح بالا در ۱۷ درصد از کل سرطان ریه سلول غیر کوچک^۲ و در ۳۱ درصد سرطان ریه سلول غیر کوچک سنگفرشی دیده می شود.

آنتی ژن اختصاصی پروستات^۳

آنتی ژن اختصاصی پروستات، یک پروتئاز سرین است که توسط اپیتلیوم پروستات تولید می شود و عملکرد آن را مایع کردن ژلی که اطراف اسپرم ها را احاطه کرده است می کند تا آن ها را قادر به تحرک کامل کند. افزایش سطح سرمی آنتی ژن اختصاصی پروستات (بیش از ۴ نانوگرم در میلی لیتر) در ۵۰ درصد از مردان مبتلا به سرطان پروستات میکروسکوپی داخل کپسولی و ۷۷ درصد از مردان مبتلا به بیماری ماکروسکوپی داخل کپسولی رخ می دهد. در ۳۰ تا ۵۰ درصد مردان مبتلا به هیپرتروفی خوش خیم پروستات دیده می شود. ترکیبی از آنتی ژن اختصاصی پروستات و معاینه رکتوم دیجیتال و به دنبال آن سونوگرافی پروستات در بیماران با یافته های غیرطبیعی، معمولاً برای غربالگری در ایالات متحده استفاده می شود، اما در انگلستان توصیه نمی شود زیرا هیچ شواهدی مبنی بر مزایای بقا از تشخیص زودهنگام سرطان پروستات وجود ندارد.

جدول ۱۵.۱ نمونه هایی از نشانگرهای تومور سرم

Tumour Marker	Related Cancers
β 2-microglobulin	Myeloma (60%), Non-Hodgkin's lymphoma (15%)
Alpha-fetoprotein (AFP)	Non-seminomatous germ cell tumours (80%), Hepatocellular carcinoma (50%)
CA125	Ovarian epithelial cancer (80%), Gastrointestinal cancer (10%), Breast cancer (5%), Lung cancer (5%)
CA15-3	Breast cancer

¹ Squamous cell carcinoma-associated antigen (SCC)

² Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

³ Prostate-specific antigen (PSA)

CA19-9	Pancreatic cancer (80%), Mucinous tumour of the ovary (65%), Gastric cancer (30%), Colon cancer (30%)
Calcitonin	Medullary cell carcinoma of the thyroid
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Colorectal cancer (especially with liver metastasis), Gastric cancer, Breast cancer, Lung cancer
Human chorionic gonadotropin (β-hCG)	Choriocarcinoma (100%), Non-seminomatous germ cell tumours (50–80%), Seminoma (15%)
Inhibin	Granulosa cell cancer of the ovary
Neurone-specific enolase	Neuroblastoma, Small cell lung cancer
Paraproteins (monoclonal)	Myeloma (98%)
Placental alkaline phosphatase (PLAP)	Seminoma (50%), Ovarian dysgerminoma (50%)
Prostate-specific antigen (PSA)	Prostate cancer (95%)
SCC	Squamous cell cervical cancer, Squamous head and neck cancer
Thyroglobulin	Papillary and follicular thyroid cancer

هورمون‌ها

چندین تومور بافت غدد درون ریز را می‌توان با اندازه گیری سریالی و پشت سر هم تشخیص داد و درمان را کنترل کرد. کلسی‌تونین و پپتید تولید شده کلسی‌تونین در غربالگری کارسینوم مدولاری تیروئید استفاده می‌شود. متابولیت‌های کاتکولامین، وانیل‌ماندلیک اسید و هومووانیلیک اسید می‌توانند برای تشخیص نوروبلاستوم استفاده شوند.

فصل شانزدهم - غربالگری سرطان

غربالگری سرطان، آزمایش سیستماتیک یک جمعیت به منظور شناسایی سرطان قبل از ایجاد علائم را توصیف می‌کند. سازمان بهداشت جهانی ویژگی‌های کلیدی را که برای غربالگری موفق مورد نیاز است شناسایی کرده است (جدول ۱۶.۱). این‌ها مربوط به قبیله (جمعیت)، آزمایش، درمان، تومور و خزانه (پول) است. متأسفانه سرطان‌های کمی وجود دارد که غربالگری جمعیت برای آن‌ها در دسترس است.

جدول ۱۶.۱ توجه سازمان بهداشت جهانی برای غربالگری موفق

1	The population to screen should be agreed
2	The test should be acceptable
3	Screening is for a condition of importance
4	Latent period allows for intervention
5	The disease natural history is well understood
6	Diagnostic facilities are available
7	Appropriate test is available
8	Effective early treatment is available
9	The programme is cost effective
10	Screening should be continuous, i.e., screening and treatment of the condition does not result in eradication and therefore testing is required from one generation to the next

سودمندی تست غربالگری به توانایی تشخیص مثبت واقعی (حساسیت) و توانایی رد منفی واقعی (ویژگی) بستگی دارد (جدول ۱۶.۲).

جدول ۱۶.۲ کاربرد یک تست غربالگری

Specificity: ability to detect negatives	=	true negatives/true negatives	+	false positives
Specificity: ability to detect positives	=	true positives/ true positives	+	false negatives
Positive predictive value	=	true positives/ true positives	+	false positives
Negative predictive value	=	true negatives/true negatives	+	false negatives

غربالگری موفق

برای موفقیت آمیز بودن غربالگری، استفاده از تست تشخیص باید آسان باشد و در حالت ایده آل باید یک وضعیت پیش سرطانی را تشخیص دهد که امکان درمان را قبل از ایجاد سرطان مهاجم فراهم می‌کند. سرطان‌های کمی وجود دارند که سابقه طبیعی دارند که امکان تشخیص یک وضعیت پیش سرطانی را فراهم می‌کند. باید یک جمعیت هدف به وضوح تعریف شده باشد و به طور فزاینده‌ای بر اساس ناهنجاری‌های مولکولی مانند وضعیت ژن BRCA1 برای سرطان پستان و تخمدان یا وضعیت ژن APC برای سرطان کولورکتال تعریف می‌شود. در چنین گروه‌های هدف، خطر بالاتر با غربالگری شدیدتر یا فرصت مداخله برای کاهش خطر با استفاده از جراحی پیشگیرانه با ماستکتومی، اوفورکتومی یا کولکتومی همراه است.

تشخیص موفقیت آمیز باید با مداخله‌ای همراه شود که تاریخ طبیعی سرطان را تغییر دهد و طول عمر را افزایش دهد. هرچه سرطان در نقطه تشخیص پیشرفته‌تر باشد، میزان مداخله کمتری بر بقا تأثیر می‌گذارد. برای برخی از بیماران مقاومت برای حضور در غربالگری وجود دارد و آموزش جمعیت در مورد مزایای آن کلیدی است.

جدول ۱۶.۳ عواملی که در ارزیابی برنامه غربالگری باید در نظر گرفته شود

• Is the disease curable if diagnosed early?
• What is the sensitivity of the test used?
• Is the disease common?
• How frequently should the test be done?
• What population should be tested?
• What are the disadvantages of screening?

سوگیری زودیابی یا تورش زمان شاخص^۱

به کارگیری غربالگری، می‌تواند تومورها را در مراحل اولیه (پیش علامتی) تشخیص دهد، بنابراین در مقایسه با یک گروه علامتی، بقای بعدی به طور جعلی طولانی می‌شود، حتی اگر درمان اولیه باعث افزایش طول عمر نشود. برای اینکه غربالگری مفید باشد، تشخیص و درمان زودهنگام باید بر مرگ و میر و افزایش طول عمر تأثیر بگذارد.

تورش طول زمان^۲

سرطان‌های با رشد کندتر، دوره نهفته طولانی‌تری دارند و احتمال بیشتری وجود دارد که با غربالگری شناسایی شوند. در شروع یک برنامه غربالگری، تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به بیماری نارس تشخیص داده می‌شوند، زیرا در هر زمان، شیوع تومورهای آهسته در حال رشد بیشتر خواهد بود، حتی اگر بروز تومورهای تهاجمی مشابه باشد. این سوگیری منجر به بهبود بقای توهّم‌آمیز در گروه غربال شده می‌شود. بهبود زمان بقای این بیماران را نمی‌توان به طور کامل به درمان اولیه نسبت داد.

غربالگری سرطان پستان

غربالگری ماموگرافی یک پیشرفت مهم در مدیریت سرطان پستان است. درصد زیادی از سرطان‌های شناسایی شده در غربالگری، کمتر از ۲ سانتی متر بدون گسترش گره زیر بغل هستند یا فقط تومورهای درجا هستند. ویژگی‌های مشکوک ماموگرافی میکروکلسیفیکاسیون و تراکم بافت نرم در سینه است.

برخی کارآزمایی‌های تصادفی شده مبتنی بر جمعیت، کاهش ۲۵ درصدی مرگ و میر سرطان پستان را نشان دادند. گروه‌های سنی که نفع می‌بردند، ۵۰ تا ۶۹ سال بودند. زنان مسن به اندازه کافی ارزیابی نشده‌اند. فایده آن در زنان جوان ثابت نشده است. اکثر سرطان‌های اینتروال در سال سوم پس از غربالگری رخ می‌دهند که نشان می‌دهد فرکانس مطلوب ممکن است هر ۲ سال باشد. در انگلستان، به زنان ۵۰ تا ۷۰ ساله هر ۳ سال یکبار غربالگری ماموگرافی دو بار ارائه می‌شود.

غربالگری سرطان کولورکتال

^۱ lead time bias

^۲ Length time bias

چهار مطالعه تصادفی کنترل شده نشان داده‌اند که غربالگری جمعیت افراد بالای ۵۰ سال برای خون مخفی مدفوع، مرگ و میر ناشی از سرطان کلورکتال را کاهش می‌دهد. مطالعات مورد شاهدهی نشان داده‌اند که سیگموئیدوسکوپی برای غربالگری جمعیت موثر است. یک برنامه آزمایشی غربالگری در بریتانیا در حال انجام است. اعضای خانواده‌های مبتلا به FAP یا HNPCC باید هر ۱ تا ۳ سال یکبار کولونوسکوپی نظارتی انجام دهند که مرگ و میر ناشی از سرطان کلورکتال را کاهش می‌دهد.

غربالگری سرطان معده

سرطان معده در صورت تشخیص زودهنگام از طریق جراحی قابل درمان است و در ژاپن که شیوع آن بالا است، غربالگری آندوسکوپی تعداد سرطان‌هایی را که در مراحل اولیه شناسایی و درمان می‌شوند، افزایش داده است.

غربالگری سرطان پروستات

یک کارآزمایی غربالگری اولیه اندازه‌گیری PSA سرم و معاینه رکتوم دیجیتال در ۱۸۰۰۰ مرد، نرخ سرطان ۳.۵ درصد را تشخیص داد که بیش از ۹۰ درصد آن تومورهای موضعی بودند که قابل درمان رادیکال درمانی بودند. این منجر به علاقه مندی به برنامه غربالگری سرطان پروستات به ویژه در ایالات متحده شد. با این حال، هیچ کارآزمایی تصادفی‌سازی شده و کنترل شده به اندازه کافی تأثیر غربالگری بر بقا را بررسی نکرده است. این شاید تعجب آور نباشد زیرا هیچ کارآزمایی بالینی تصادفی شده‌ای درمان بهینه را برای سرطان محلی زودرس پروستات ارزیابی نکرده است. مدل‌های غربالگری بخشی از دلیل این امر را نشان می‌دهد: انتظار می‌رود ۳ درصد از مردان بر اثر سرطان پروستات جان خود را از دست بدهند و میانگین کاهش عمر ۹ سال است. بنابراین، برای ۱۰۰ مرد، یک برنامه غربالگری ایده‌آل همراه با یک درمان درمانی کامل می‌تواند از سه مرگ و ۲۷ سال عمر جلوگیری کند. این به معنای افزایش امید به زندگی برای کل گروه غربال شده ۳ ماهه است.

غربالگری سرطان دهانه رحم

سیتولوژی لایه بردار و رنگ آمیزی پاپانیکولاو اساس غربالگری اسمیر دهانه رحم برای تشخیص نئوپلازی داخل اپیتلیال پیش بدخیم دهانه رحم^۱ است. برنامه غربالگری دهانه رحم، بروز سرطان سنگفرشی دهانه رحم را کاهش داده است، اما قادر به تشخیص قابل اعتماد آدنوکارسینوم نیست.

اسمیر غیر طبیعی یعنی (CIN 2/3) باید با کولپوسکوپی (تجسم دهانه رحم با بزرگنمایی ۱۰-۱۵ توان با نور روشن و فیلتر سبز برای بهبود الگوی عروقی) و بیوپسی دنبال شود. اگر بیوپسی کولپوسکوپی ناقص باشد، بیماران باید بیوپسی مخروطی را انجام دهند و ناحیه انتقال را از بین ببرند. در بریتانیا، زنان ۲۵ تا ۴۹ سال هر ۳ سال یکبار و زنان ۵۰ تا ۶۴ سال ۵ سال یکبار غربالگری می‌شوند.

غربالگری سرطان تخمدان

غربالگری تخمدان با اندازه‌گیری نشانگر تومور CA125 سرم و یا سونوگرافی ترانس واژینال در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده تحت بررسی است. اگرچه این رویکرد امکان پذیر است و می‌تواند تومورها را در مراحل اولیه و قابل درمان تشخیص دهد، هنوز هیچ شواهدی مبنی بر بهبود بقا در گروه‌های غربال شده وجود ندارد. حتی در زنان مبتلا به جهش BRCA1 یا BRCA2 هیچ مدرکی برای حمایت از غربالگری وجود ندارد.

¹ cervical intraepithelial neoplasia (CIN)

غربالگری سرطان ریه

غربالگری سرطان ریه با رادیوگرافی قفسه سینه و یا سیتولوژی خلط حتی در جمعیت‌های پرخطر مؤثر نبوده است. چهار کارآزمایی تصادفی شده نتوانستند کاهش مرگ و میر ناشی از سرطان ریه را نشان دهند. سی تی اسکن مارپیچ با دوز پایین برای تشخیص سرطان های اولیه ریه هنوز در دست ارزیابی است.

آینده

غربالگری موفقیت آمیز، نیازمند روش های تشخیص بهتر همراه با درمان‌های بهتر است. علاوه بر این، پیشرفت‌های پزشکی مولکولی درک پیشرفت سرطان را به میزان زیادی افزایش داده و منجر به شناسایی تعداد زیادی از سندرم‌های مستعد سرطان شده است. بیمارانی که به دلیل یک ناهنجاری ژنتیکی خطر شناسایی شده دارند، ممکن است فرصت مداخله پیشگیرانه را داشته باشند، اما چنین بیمارانی اغلب با تدارکات موجود تحت مراقبت قرار می‌گیرند و سرطان‌ها می‌توانند در سنی قبل از شروع برنامه های غربالگری ملی ایجاد شوند. تنها حدود ۱۰ درصد از همه سرطان‌های بزرگسالان به دلیل استعداد ژنتیکی است و برای ایجاد پروتکل‌های غربالگری مؤثر برای کسانی که از نظر ژنتیکی مستعد ابتلا به سرطان نیستند، به مطالعات بیشتری نیاز است.

فصل هفدهم – تصویربرداری در آنکولوژی

تصویربرداری، یک سرویس کلیدی مورد نیاز برای ارائه مراقبت از سرطان از تشخیص، تعیین وسعت بیماری، ارزیابی پاسخ به درمان‌ها، تشخیص بیماری عودکننده و استفاده از رویکردهای مداخله‌ای (جدول ۱۷.۱) است. مهم است که در نظر گرفته شود که آیا یک آزمایش خاص بر مدیریت بیمار تأثیر می‌گذارد یا خیر و این باید در برابر آسیب احتمالی قرار گرفتن در معرض پرتوهای یونیزان مورد استفاده در برخی از اشکال تصویربرداری متعادل شود.

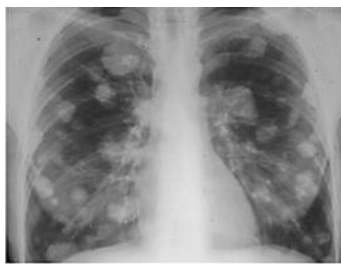
جدول ۱۷.۱ رویکردهای رادیولوژی مداخله‌ای در عمل آنکولوژی

Central indwelling catheter	Indwelling catheters are inserted under ultrasound guidance into the subclavian vein and into the right atrium. They can be used for vascular access, sampling blood, and delivery of chemotherapy.
Chemoembolisation	Occlusion of an artery to induce ischaemia and resulting tumour necrosis, and to arrest growth by the intra-arterial delivery of particulate materials, sclerosing solutions, or liquid that solidifies. This can control bleeding and relieve pain.
Focused ultrasound	A high-intensity focused ultrasound beam can treat tumour tissue, inducing high temperature that causes cell damage due to protein denaturation and capillary bed destruction, particularly useful for liver metastasis.
Image-guided biopsy	Percutaneous biopsy is a cost-effective approach to cancer diagnosis, accessible for almost all tissues, achievable as an outpatient procedure using sedation and local analgesia.
Mechanical devices	Ureteric stents, colonic and biliary stents are examples where a radiologist can improve symptoms in a patient with obstruction of a conduit.
Oesophageal stent	Stent insertion for oesophageal obstruction can restore function and quality of life in patients with malignant obstruction due to a circumferential lesion or extrinsic compression.
Vena cava filter	Patients with cancer at high risk of thromboembolism can have a filter inserted into the IVC to reduce the risk of pulmonary emboli, particularly useful for those considered for surgery who cannot remain on full anticoagulation.
Venous stent	Used to recannulate the SVC following obstruction from an extrinsic mass.

تصویربرداری فیلم ساده

فیلم‌های ساده، به ویژه برای تصویربرداری از اسکلت مفید هستند. آن‌ها می‌توانند واکنش‌های اسکروتیک و لیتیک استخوان را به دلیل متاستاز نشان دهند و اطلاعاتی در مورد احتمال شکستگی قریب الوقوع به دلیل بیماری متاستاتیک ارائه دهند. اشعه ایکس قفسه سینه، یک روش ساده برای غربالگری متاستاز به ریه‌ها و مشکوک به عفونت است.

تصویربرداری فیلم ساده، برای غربالگری ماموگرافی زنان از نظر سرطان پستان استفاده می‌شود. این یک بررسی رادیولوژیکی برای توده‌ها و میکروکلسیفیکاسیون‌ها است. هر دو سرطان مهاجم و کارسینوم مجرای درجا را می‌توان با استفاده از این روش تصویربرداری تشخیص داد. زنانی که تست‌شان مثبت می‌شود برای ارزیابی با معاینه بالینی، سونوگرافی و سیتولوژی آسپیراسیون سوزنی ارجاع داده می‌شوند. ماموگرافی تنها روش تصویربرداری است که به وضوح در هنگام استفاده در محیط غربالگری موثر است.

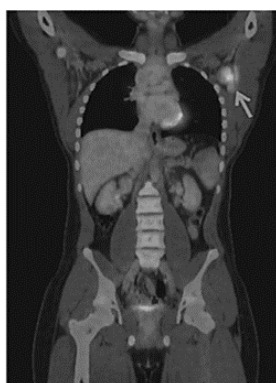


شکل ۱۷.۱ اشعه ایکس قفسه سینه که متاستازهای متعدد ریه را نشان می دهد

سونوگرافی

تصویربرداری اولتراسوند را می توان در کنار تخت انجام داد. از طریق استفاده از امواج صوتی با فرکانس بالا می توان تصاویر را در بسیاری از هواپیماها به دست آورد، اما این به یک اپراتور ماهر بستگی دارد. امواج صوتی به خوبی به نواحی گاز یا استخوان نفوذ نمی کنند و منعکس می شوند و باعث ایجاد یک «اثر سایه» در پشت ناحیه مورد نظر می شوند. وضوح با چربی پوشاننده کاهش می یابد.

سونوگرافی نقش روشنی در غربالگری متاستاز کبد (شکل ۱۷.۲)، همراه با معاینه بالینی و بیوشیمی سرم دارد. توده های بیضه را می توان در سونوگرافی نشان داد که در تشخیص کارسینوم کیستیک از جامد موثر است. این برای ارزیابی توده های تیروئید، پستان و به ویژه کلیه که در ۹۰ درصد موارد کیست ها را می توان از کارسینوما تشخیص داد، مفید است. سونوگرافی با آندوسکوپی ترکیب شده است و در اندازه گیری وسعت تومورهای مری و برونش نقش دارد.

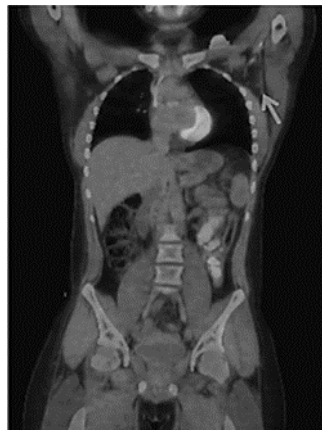


شکل ۱۷.۲ اسکن PET نشان دهنده یک گره لنفاوی مثبت در زیر بغل چپ است. جذب طبیعی در قلب و مثانه مشاهده می شود

توموگرافی کامپیوتری

سی تی متداول ترین بررسی تصویربرداری برای بیماران مبتلا به سرطان است و برای تعیین میزان تهاجم موضعی (مرحله بندی T) و همچنین درگیری غدد لنفاوی یا متاستاز دوردست (مرحله سازی N و M) استفاده می شود. اکثر سرطان ها می توانند از راهنمایی سی تی برای بیوپسی یا آسپیراسیون سوزنی در تشخیص توده مشکوک بهره مند شوند.

محدودیت هایی با یافته های مثبت کاذب و منفی کاذب وجود دارد، به ویژه قابلیت اطمینان در تشخیص غدد لنفاوی پاتولوژیک با قطر تقریباً ۱ سانتی متر یا حلقه های روده غیر پاتولوژیک که ظاهر مشکوکی را ایجاد می کند. سی تی، حساس ترین روش برای تشخیص متاستاز ریوی است (شکل ۱۷.۳).

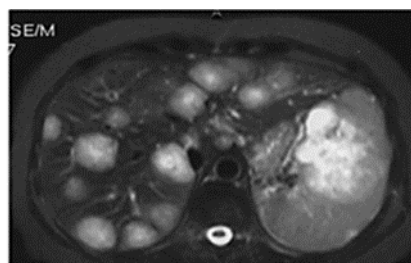


شکل ۱۷.۳ همان تصویر از PET پس از درمان که نشان‌دهنده بهبود غدد لنفاوی است

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی

تکنیک‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، اطلاعات تشریحی، عملکردی، فیزیولوژیکی و مولکولی را در مورد بافت‌ها و تومورهای مختلف در شرایط *in vivo* و *in vitro* ارائه می‌کنند. این طبقه‌بندی، بافت منحصر به فردی را از طریق کنتراست بافت نرم، محلی سازی دقیق آناتومیک و شناسایی تعدادی از تومورها و ویژگی‌های ریزمحیطی فراهم می‌کند. تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، روش تصویربرداری انتخابی برای سیستم عصبی مرکزی، تومورهای ستون فقرات و اسکلتی عضلانی و همچنین در ارزیابی ضایعات عروقی، لگنی و کبد صفراوی است که در آن کلانژیوپانکراتوگرافی رزونانس مغناطیسی^۱ در حال تبدیل شدن به یک جایگزین محبوب برای کلانژیوگرافی آندوسکوپیک عقب‌گرد یا ای‌آرسی‌پی^۲ در هنگام تصویربرداری از درخت کبد صفراوی است. می‌توان از آن برای تشخیص سرطان پستان، به ویژه در زنان با بافت متراکم سینه استفاده کرد. نگرانی‌های اخیر در مورد فیبروز سیستمیک نفروژنیک مرتبط با گادولینیوم منجر به احتیاط در استفاده از ماده حاجب تصویربرداری رزونانس مغناطیسی در بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کلیه شده است.

با توالی پالس‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی سریع‌تر و ذخیره سازی کامپیوتری بیشتر، می‌توان جذب گادولینیوم-اسکن پرفیوژن و فونکسیون کلیه را ردیابی کرد و پرفیوژن بافتی را به صورت کمی با وضوح زیر میلی متری اندازه گیری کرد. علاوه بر پرفیوژن، تصویربرداری با کنتراست پویا را می‌توان برای اندازه گیری پارامترهایی مانند حجم خون مغزی، نفوذپذیری سد خونی مغزی، کسر نکروز، فضای خارج سلولی و محصول سطح نفوذپذیری استفاده کرد.



شکل ۱۷.۴ اسکن MRI متاستاز کبد از سرطان تخمدان را نشان می‌دهد

^۱ magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP)

^۲ Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP)

تصویربرداری رادیوایزوتوپ

این روش حساسیت ضعیف و ویژگی ضعیفی برای بسیاری از بافت‌ها دارد، اما فقط مقدار کمی تابش را ارسال می‌کند. اسکن استخوان از ۹۹ ترکیب فسفات نشاندار شده با تکنسیوم استفاده می‌کند که در نواحی افزایش فعالیت متابولیک در اسکلت جذب می‌شود. این منجر به ویژگی ضعیف می‌شود زیرا ایزوتوپ در مناطق عفونت، شکستگی یا بیماری متاستاتیک جذب می‌شود. بنابراین مناطق مثبت کاذب به دلیل فروپاشی مهره ثانویه به پوکی استخوان تشخیص داده می‌شوند و اغلب نیاز به همبستگی با تصویربرداری فیلم ساده است. با این وجود، اسکن استخوان یک آزمایش حساس برای تشخیص متاستاز استخوان مخفی است.

رادیوایزوتوپ‌ها در تشخیص گره‌های نگهبان در طی یک عمل جراحی استفاده می‌شوند. تومور اولیه همراه با یک ایزوتوپ نشاندار رادیویی تزریق می‌شود و غدد لنفاوی اولیه تخلیه کننده ناحیه شناسایی شده و برای ارزیابی با استفاده از شمارنده گایگر در طول عمل برداشته می‌شود. هنگامی که گره نگهبان برای بیماری متاستاتیک منفی است، نیاز به پاکسازی غدد لنفاوی را نفی می‌کند و قدرت پیش‌بینی ۹۵ درصدی را ارائه می‌دهد.

توموگرافی گسیل پوزیترون^۱

تصویربرداری توموگرافی گسیل پوزیترون، برای مرحله بندی قبل از عمل و نظارت بر پاسخ تومور به درمان استفاده می‌شود. اساس تشخیص سرطان توسط FDG، افزایش متابولیسم گلوکز توسط سلول‌های سرطانی است و می‌تواند بین ضایعات خوش خیم و بدخیم تمایز قائل شود. حساسیت و ویژگی بالاتری نسبت به سی تی برای تعدادی از سرطان‌ها دارد، به عنوان مثال سرطان ریه سلول غیر کوچک که در آن متاستازهای مشکوک تا ۲۰٪ یافت می‌شود که بر انتخاب استراتژی درمان، برنامه ریزی پرتودرمانی تأثیر می‌گذارد و پیش‌بینی کننده بقا است.

پتانسیل توموگرافی گسیل پوزیترون، برای تعیین کمی سطح تجمع عوامل شیمی درمانی در تومورها، چشم انداز دوز اختصاصی بیمار را ارائه می‌دهد. علاوه بر این، پاسخ های اولیه توموگرافی گسیل پوزیترون، می‌تواند نتیجه درمان های طولانی مدت شیمی درمانی را پیش بینی کند (شکل های ۱۷.۳ و ۱۷.۴) توموگرافی گسیل پوزیترون می‌تواند برای اندازه‌گیری جریان خون، پرفیوژن تومور و هیپوکسی بافت مورد استفاده قرار گیرد و بینشی در مورد ریزمحیط تومور ارائه دهد.

ادغام تصاویر آناتومیک و عملکردی برای ایجاد تصاویر ترکیبی با استفاده از توموگرافی گسیل پوزیترون-سی تی یا توموگرافی رایانه ای تک فوتونی-سی تی به عنوان تصویربرداری ترکیبی برای تشخیص و مدیریت سرطان کاربرد دارد.

¹ Positron emission tomography (PET)

فصل هجدهم - رویکردهای درمان و ارزیابی پاسخ

اهداف درمانی

مشخص بودن هدف درمان برای مدیریت انتظارات بیمار، بستگان او و تیم درمان مهم است. در انگلستان یک الزام است که هدف درمان در یادداشت های پزشکی بیمار ثبت شود. هدف می تواند با نیت درمانی یا برای تسکین باشد، و چهار نشانه اصلی برای درمان وجود دارد.

شیمی درمانی، تسکینی برای اکثر بیماران مبتلا به متاستاز گسترده اندیکاسیون دارد. هدف درمان بهبود علائم با تمرکز بر بهبود کیفیت زندگی است. افزایش بقا ثانویه است. در نتیجه درمان باید به خوبی تحمل شود و هدف آن به حداقل رساندن عوارض جانبی باشد.

شیمی درمانی نئوادجوانت^۱ یا شیمی درمانی کمکی پس از مداخله اولیه که برای کاهش سلولی تومور و حذف تمام بیماری های ماکروسکوپی طراحی شده است، تجویز می شود. سپس شیمی درمانی با هدف ریشه کنی بیماری میکرومتاستاتیک باقیمانده انجام می شود. تمرکز بر دستیابی به بهبود بقای عاری از بیماری و کلی است.

شیمی درمانی نئوادجوانت یا درمان پزشکی اولیه، جایی است که شیمی درمانی قبل از یک روش کاهش دهنده سلولی برنامه ریزی شده انجام می شود. این می تواند منجر به کاهش نیاز به عمل جراحی، افزایش احتمال موفقیت آمیز شدن حجیم، کاهش مدت بستری شدن در بیمارستان و بهبود تناسب اندام بیمار قبل از حجیم زدایی اینتروال شود. این رویکرد همان اهداف درمان کمکی را دارد، اما فرصتی را برای تحقیقات ترجمه ای ایجاد می کند تا پاسخ به درمان را اندازه گیری کند و با نمونه های بعدی که در زمان جراحی برداشته می شوند، مرتبط است.

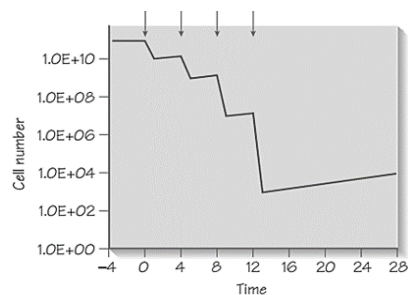
پیشگیری از شیمی درمانی، استفاده از عوامل دارویی برای جلوگیری از ایجاد سرطان در بیمارانی است که در معرض خطر خاصی هستند. بنابراین عوامل مورد استفاده برای اصلاح ریسک طراحی شده اند و به این ترتیب نباید اثرات نامطلوب قابل توجهی داشته باشند.

رویکرد درمانی

برنامه تزریق دوزی از دارو و فاصله زمانی، با انتخاب داروها و بهبودی سرطان و بافت های طبیعی تعیین می شود. برای اکثر رژیم های شیمی درمانی رایج، درمان هر ۲۱ یا ۲۸ روز انجام می شود که یک چرخه را تعریف می کند. یک دوره درمانی اغلب از شش دوره درمان استفاده می کند. با تغییر رویکرد درمان می توان به افزایش اثربخشی دست یافت. در برخی موارد این باعث افزایش سمیت نیز می شود، اما می تواند ماهیت سمیت را تغییر دهد و چنین پیشرفت هایی در آزمایشات بالینی ارزیابی می شوند.

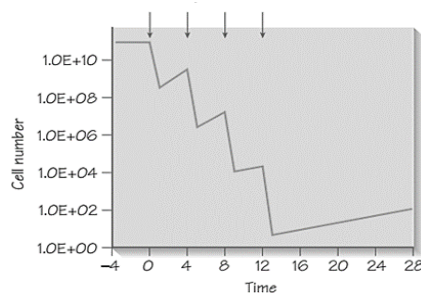
درمان با دوز کم، رویکرد استاندارد است و اکثر شیمی درمانی تسکینی به این روش انجام می شود. چرخه بعدی زمانی شروع می شود که عملکرد مغز استخوان به اندازه کافی برای شروع درمان بهبود یابد (نوتروفیل ها $L < 1.0 \times 10^9$ و پلاکت ها $L < 100 \times 10^9$) (شکل ۱۸.۱).

¹ Adjuvant chemotherapy



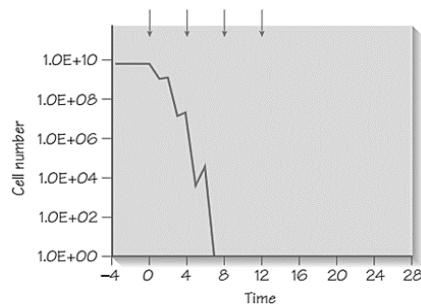
شکل ۱۸.۱ درمان با دوز کم

درمان با دوز بالا، از دوز بالاتر دارو برای دستیابی به کشتن سلولی بالاتر استفاده می‌کند، اما منجر به سمیت بیشتر مغز استخوان می‌شود. این را می‌توان با استفاده از G-CSF به حداقل رساند. این رویکرد اجازه می‌دهد تا داروی بیشتری در همان برنامه تجویز، تجویز شود، اما کل دوز دریافتی می‌تواند کمتر از دوز مورد نظر به دلیل محدودیت‌های سمیت غیر هماتولوژیک، باشد (شکل ۱۸.۲).



شکل ۱۸.۲ درمان با دوز بالا

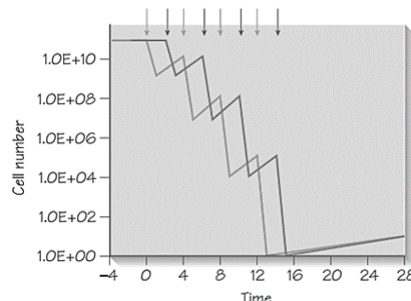
درمان با دوز متراکم، شامل تقسیم دوز مورد نظر دارو و تجویز هر بخش بر اساس مکرر (اغلب هفتگی) است. هر دوز جداگانه سمیت کمتری ایجاد می‌کند اما اثر ضد سرطانی به دوز تجمعی در طول زمان مربوط می‌شود.



شکل ۱۸.۳ درمان با دوز متراکم

چنین رویکردی می‌تواند بر مقاومت دارویی غلبه کند، کشتار سلولی بیشتری ایجاد کند و در برخی موارد با تجویز هفتگی زمانی که برنامه ۳ هفته‌ای عدم پاسخ یا حتی پیشرفت بیماری را نشان می‌دهد، پاسخ ایجاد کند (شکل ۱۸.۳).

درمان متناوب، شامل دادن داروهای مختلف به صورت متناوب است. این بیشتر در مورد بدخیمی‌های هماتولوژیک استفاده می‌شود و برای درمان زیرجمعیت‌های مختلف سلول‌های سرطانی که در آن کلون‌های منفرد سلول‌ها ممکن است به یک یا چند عامل مقاوم باشند، طراحی شده است (شکل ۱۸.۴).



شکل ۱۸.۴ درمان متناوب

ارزیابی سمیت

بیشتر درمان‌های ضد سرطان، با حداکثر دوز قابل تحمل توسط بیمار انجام می‌شود و عوارض جانبی اجتناب ناپذیر است. مقیاس‌های معیارهای سمیت رایج^۱ وجود دارد که شدت چند صد عارضه جانبی را در مقیاس چهار نقطه‌ای ارزیابی می‌کند. این امکان اندازه‌گیری و مقایسه عینی را در طول زمان در طول درمان فراهم می‌کند. اطلاعات دقیق نسخه فعلی معیارهای سمیت رایج توسط موسسه ملی سرطان نگهداری می‌شود و در <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> موجود است.

ارزیابی درمان

ارزیابی درمان‌ها، شامل ارزیابی مدت زمان بقای کلی، پاسخ به درمان، میزان بهبودی، بقای بدون بیماری و مدت زمان پاسخ، کیفیت زندگی و سمیت درمان است.

معیارهای یکسانی برای اندازه‌گیری این موارد از جمله معیارهای ارزیابی پاسخ در تومورهای جامد^۲ ایجاد شده است (جدول ۱۵.۱). این به پزشکان اجازه می‌دهد تا بیماران را به طور دقیق از پیش آگهی، اثربخشی و سمیت شیمی درمانی آگاه کنند و بیماران را قادر می‌سازد تا نقش فعالی در تصمیم‌گیری‌های درمانی داشته باشند.

میزان بقای کلی، درصدی از بیماران در یک گروه مطالعه یا درمان است که برای مدت معینی پس از تشخیص سرطان زنده هستند. این معمولاً به عنوان نرخ بقای ۵ ساله بیان می‌شود که درصد بیماران در یک گروه تعریف شده است که ۵ سال پس از تشخیص یا درمان زنده هستند.

نرخ بهبودی^۳، درصد بیمارانی است که به حالتی می‌رسند که سرطان دیگر قابل تشخیص نیست. این بهبودی کامل است که در آن همه علائم و نشانه‌های سرطان ناپدید شده‌اند، اگرچه سرطان ممکن است هنوز در بدن وجود داشته باشد. در بهبود نسبی، برخی از علائم و نشانه‌های سرطان اما نه همه ناپدید شده‌اند.

^۱ common toxicity criteria (CTC)

^۲ the response evaluation criteria in solid tumours (RECIST)

^۳ Remission rate

بقای بدون بیماری^۱، مدت زمانی پس از درمان سرطان است که طی آن بیمار بدون هیچ علامت یا نشانه‌ای از بیماری زنده می‌ماند. بقای بدون بیماری ممکن است در یک کارآزمایی بالینی برای اندازه‌گیری میزان عملکرد یک درمان جدید استفاده شود.

پاسخ، معمولاً مطابق با معیار RECIST 1.1 با مستندات قبل از درمان ضایعات هدف و غیر هدف ارزیابی می‌شود. تمام ضایعات قابل اندازه‌گیری حداکثر تا حداکثر دو ضایعه در هر اندام و پنج ضایعه در مجموع که نماینده همه اندام‌های درگیر هستند، باید به عنوان ضایعات هدف شناسایی شده و در ابتدا اندازه‌گیری شوند. ضایعات هدف باید بر اساس اندازه آن‌ها (ضایعات با طولانی‌ترین قطر) و مناسب بودن آن‌ها برای اندازه‌گیری‌های مکرر دقیق (از طریق تکنیک‌های تصویربرداری یا بالینی) انتخاب شوند. مجموع طولانی‌ترین قطر^۲ برای همه ضایعات هدف محاسبه و به عنوان مجموع پایه طولانی‌ترین قطر استفاده می‌شود که به عنوان مرجع برای توصیف پاسخ هدف استفاده می‌شود (جدول ۱۸.۱). تمام ضایعات دیگر (یا محل‌های بیماری) باید به عنوان ضایعات غیر هدف شناسایی شوند و در ابتدا ثبت شوند.

جدول ۱۸.۱ معیارهای پاسخ برای ارزیابی ضایعات هدف

Response	Criteria
Complete response (CR)	Disappearance of all target lesions
Partial response (PR)	At least a 30% decrease in the sum of the longest diameter (LD) of target lesions, taking as reference the baseline sum LD
Progressive disease (PD)	At least a 20% increase in the sum of the LD of target lesions, taking as reference the smallest sum LD recorded since the treatment started and at least 5 mm increase or the appearance of one or more new lesions
Stable disease (SD)	Neither sufficient shrinkage to qualify for PR nor sufficient increase to qualify for PD, taking as reference the smallest sum LD since the treatment started

بیماری قابل اندازه‌گیری، حداقل یک ضایعه است که می‌تواند به دقت در حداقل یک بعد اندازه‌گیری شود (طولانی‌ترین قطر که باید ثبت شود). هر ضایعه هنگام ارزیابی با سی تی و MRI (اگر ضخامت برش ≥ 5 میلی متر باشد) و معاینه بالینی یا بیشتر از ۲۰ میلی متر در هنگام اندازه‌گیری با اشعه ایکس ساده باشد. (برای اسکن‌های سی تی و ام آر آی که ضخامت برش بیش از ۵ میلی متر است، قابلیت اندازه‌گیری به عنوان ضایعه ای با ضخامت $LD > 2$ برابر ضخامت برش تعریف می‌شود). برای غدد لنفاوی بدخیم، قطر محور کوتاه باید بیش از ۱۵ میلی متر باشد تا پاتولوژیک و قابل اندازه‌گیری در نظر گرفته شود.

بیماری غیر قابل اندازه‌گیری شامل جنبه‌هایی است که در ارزیابی آن‌ها ذهنی‌تر است و بر اساس عواملی مانند سطح نشانگر تومور، وجود آسیت یا افیوژن است.

بیماری باقیمانده، بیماری است که در پایان درمان برنامه ریزی شده باقی می‌ماند و در صورت وجود، نشان دهنده مقاومت در برابر درمان است و بنابراین یک عامل پیش آگهی نامطلوب است. در برخی شرایط ممکن است تشخیص بیماری باقیمانده از بافت نرمال به خصوص در بیمارانی که تغییرات بعد از عمل جراحی شکم یا لگن دارند، دشوار باشد. هنگامی که ارزیابی پاسخ کامل به این تعیین بستگی دارد، توصیه می‌شود که ضایعه باقیمانده (آسپیراسیون با سوزن ظریف/بیوپسی) برای تأیید وضعیت پاسخ کامل بررسی شود.

¹ Disease-free survival

² the longest diameter (LD)

فصل نوزدهم – اصول جراحی در آنکولوژی

جراحی سرطان

قدمت مدیریت جراحی سرطان را می‌توان به مصریان باستان در سال ۱۶۰۰ قبل از میلاد با پاپیروس‌ها ارائه کرد که اولین توصیفات سرطانی را ارائه می‌دهد که با جراحی مدیریت می‌شود. جراحان اغلب در ارزیابی اولیه بیماران دخیل هستند و برای شرکت به عنوان یک عضو موثر در یک تیم چند تخصصی به مهارت‌های بالینی و فنی نیاز دارند (جدول ۱۹.۱ و ۱۹.۲).

جدول ۱۹.۱ قوانین بنیادی جراحی آنکولوژی

• The site and direction of skin incision for surgery with curative intent should be appropriate to allow adequate removal of the primary tumour and debulking of disease.
• The tumour and associated lymph nodes should be removed with clear margins of normal tissue.
• Scars of biopsies should be considered contaminated with tumour and be removed en-bloc with the primary tumour.
• During the surgery, instruments that might be considered contaminated with tumour cells should be replaced.
• Unnecessary manipulation of the tumour should be avoided.

جدول ۱۹.۲ روش‌های رایج در جراحی آنکولوژی

• Excision with clear normal tissue margins
• Excision en-bloc of the primary tumour and regional lymph nodes
• Lymph node dissection
• Enucleation (less common)
• Tissue destructive methods (e.g., radiofrequency ablation)
• Isolated regional perfusion
• Excision of metastasis (usually from brain, lung, liver, bone)

پیشگیری

شناسایی سندرم‌های استعداد ژنتیکی، امکان مداخله با حذف جراحی پیشگیرانه را برای کاهش خطر ابتلا به سرطان در طول زندگی به عنوان مثال؛ کولکتومی کامل در بیماران مبتلا به پولیپ آدنوماتوز خانوادگی، ماستکتومی دوطرفه با بازسازی و اوفورکتومی برای حاملان جهش ژن BRCA1 و BRCA2، تیروئیدکتومی برای بیماران مبتلا به نئوپلازی غدد درون ریز متعدد برای جلوگیری از کارسینوم مدولاری تیروئید، را فراهم می‌کند.

ارزیابی اولیه بیماری

بیوپسی کافی از هر توده یا توده با ارزیابی بافت شناسی قبل از شروع درمان ضد سرطان مورد نیاز است (جدول ۱۹.۳). جراح باید محل مناسب و روش بیوپسی را انتخاب کند و علاوه بر این مسئولیت دارد که نتایج، پیش آگهی و گزینه‌های درمانی را به طور موثر به بیمار و خانواده او منتقل کند.

جدول ۱۹.۳ ویژگی‌های مهم در توصیف یک توده

4 Ss	Site, Size, Surface (and overlying skin) and Secretion (any discharge from lump)
3 Cs	Colour, Contour, Consistency
3 Ts	Tenderness, Temperature, Transilluminability
3 Fs	Fluctuance, Fixation, Fields (think of draining lymph nodes in the area and surrounding tissue)
PE	If it is Pulsatile and Expandable, think aneurysm
R	If it is Reducible, think hernia
	- Remember not all lumps will have all these characteristics. - Measure all lumps in centimeters in at least two dimensions.

انواع بیوپسی

آسپیراسیون با سوزن ظریف^۱ را می‌توان با یک سوزن ۲۱G و یک سرنگ ۲۰ میلی لیتری انجام داد و اگر نمونه برداری کافی برای ارزیابی وجود نداشت، به راحتی می‌توان آن را تکرار کرد. این را می‌توان تحت هدایت تصویری به عنوان مثال برای بیوپسی از کبد، غدد لنفاوی مشکوک یا توده سینه، انجام داد. حساسیت و ویژگی بیش از ۹۰٪ و میزان مثبت کاذب ۰-۳٪ است. برای تشخیص دقیق در لنفوم نامناسب و برای سرطان‌های پانکراس، تیروئید و بافت نرم ناسازگار است.

بیوپسی هسته سوزنی^۲ (شکل ۱۹.۱) شامل یک سوزن برش است و هسته‌های بافتی به دست آمده باید نماینده کل تومور باشند. تومورهای عمقی در شکم یا فضای خلفی صفاقی را می‌توان تحت هدایت تصویر مشاهده کرد و از بیوپسی باز اجتناب کرد. کاشت تومور در امتداد مسیر سوزن باید مورد توجه قرار گیرد و مشکل خاصی برای سارکوم است.



شکل ۱۹.۱ بیوپسی هسته. منبع: Dixon (2012) ABC of Breast Disease, 4th edn. Wiley – Blackwell, Oxford

بیوپسی اینسیژن^۳ در مقابل بیوپسی اکسیزیون^۴. هنگامی که نیاز به بیوپسی جراحی باز است، برداشتن کل ضایعه به اکسیزیون و نمونه برداری تنها از بخشی از تومور ارجحیت دارد. در ملانوم، اکسیزیون امکان ریز مرحله بندی دقیق و تعیین ضخامت برسلو را فراهم می‌کند. در لنفوم، امکان شناسایی ساختار غده لنفاوی برداشته شده را فراهم می‌کند. در برخی از سرطان‌ها، زمانی که تومور به دلیل گسترش موضعی ثابت می‌شود یا پرتودرمانی قبلی که فیروز ایجاد می‌کند، اکسیزیون را بسیار خطرناک می‌کند، ممکن است نیاز به بیوپسی

^۱ Fine-needle aspiration (FNA)

^۲ Needle core biopsy

^۳ Incisional Biopsy : قسمتی از توده برداشته می‌شود (اضافه شده توسط مترجم)
^۴ Excisional Biopsy : کل توده برداشته می‌شود (اضافه شده توسط مترجم).

اینسیژن باشد. در تومورهای بزرگ بافت نرم، بیوپسی اینسیژن ممکن است باعث اختلال کمتری در صفحات بافت شود که در غیر این صورت ممکن است شانس جراحی رادیکال بعدی را به خطر بیندازد. بیوپسی پنچ^۱، قطعه کوچکی از تومور سطحی را بر می‌دارد و در حالی که برای ضایعات سطحی مفید است، مواد کافی برای ارزیابی معماری و ضخامت را فراهم نمی‌کند.

درجه‌بندی

درجه بندی، یک ارزیابی بالینی از میزان گسترش سرطان است. معمولاً ترکیبی از ارزیابی های جراحی، بافت‌شناسی، رادیولوژی و بالینی است. تکنیک‌های مرحله‌بندی جراحی مانند لاپاراتومی مرحله‌بندی یا مدیاستینوسکوپي عمدتاً با تصویربرداری PET/CT جایگزین شده‌اند که از عوارض چنین روش‌های تهاجمی جلوگیری می‌کند.

درمان

هدف از جراحی با هدف درمانی، برداشتن تمام تومورهای ماکروسکوپی با حاشیه‌های بافت طبیعی شفاف است. این می‌تواند برای سرطان‌های محدود به یک عضو، مانند سرطان‌های دوکی A روده یا رکتوم، گاسترکتومی برای سرطان معده اولیه، برداشتن کارسینوم سلول بازال یا نفرکتومی رادیکال برای کارسینوم سلول کلیوی، درمانی باشد.

غدد لنفاوی اغلب برای تعیین گسترش برای مرحله بندی برداشته می‌شوند. لنفادنکتومی می‌تواند خطر متاستاز را کاهش دهد و نتیجه و بقا را در برخی از سرطان‌ها بهبود بخشد، اما در معرض خطر لنف ادم است که می‌تواند تأثیر قابل توجهی بر روی بیمار داشته باشد. یک رویکرد کمتر رادیکال، بیوپسی غدد لنفاوی نگهبان است که فرض می‌کند همیشه یک غدد لنفاوی وجود دارد که سرطان ابتدا به آن متاستاز می‌دهد و اگر برداشته شود و مشخص شود، برداشتن گره‌های دیگر را نفی می‌کند. این را می‌توان با استفاده از رنگ یا ایزوتوپ رادیویی تزریق شده در محل سرطان اولیه انجام داد و در صورت تشخیص در غدد لنفاوی نگهبان می‌توان آن را حذف کرد.

بیمارانی که عود موضعی دارند می‌توانند از برداشتن جراحی بیشتر بهره ببرند زیرا حفظ کنترل موضعی می‌تواند بر نتیجه تأثیر بگذارد. این کنترل علائم را بهبود می‌بخشد اما انتخاب دقیق بیمار حیاتی است. رهاسازی پیشرونده جراحی تحریفی گسترده به نفع گزینه‌های غیرجراحی صورت گرفته است و همه بیماران باید در یک جلسه تیم چند تخصصی مناسب^۲ مورد بحث قرار گیرند (به فصل ۲۶ مراجعه کنید).

برداشتن جراحی بیماری متاستاتیک در مواردی در نظر گرفته می‌شود که سایر بیماری‌ها محدود باشد و تعداد متاستازها کم باشد. متاستاز جدا شده به ریه، کبد یا مغز باید برای برداشتن در نظر گرفته شود زیرا بهبود در بقا نشان داده شده است.

جراحی را می‌توان برای بازسازی برای بازسازی فرم و عملکرد پس از یک عمل جراحی که نقص فیزیکی بر جای گذاشته است، به عنوان مثال پس از ماستکتومی، استفاده کرد. چنین رویه‌هایی می‌توانند مزایای روان‌شناختی مثبتی برای بیماران داشته باشند و به آن‌ها کمک می‌کنند تا مسائلی مانند تصور از خود، عزت نفس و تمایلات جنسی را برطرف کنند.

¹ Punch biopsy

² multidisciplinary team meeting (MDT)

رویه‌های تسکینی

جراحی همچنان می‌تواند برای برخی از بیماران تسکین دهنده باشد و باید هنگام ارزیابی علائم و مشکلات در بیماران مبتلا به سرطان در نظر گرفته شود. به عنوان مثال می‌توان به موارد زیر اشاره کرد.

- دسترسی دائمی وریدی با استفاده از کاتترهای وریدی ساکن برای نمونه‌گیری خون و تحویل شیمی درمانی.
- شنت‌های شکمی را می‌توان برای تخلیه آسیت قرار داد.
- حجم زدایی تومورها که باعث ایجاد درد مزمن در اثر فشردگی ریشه عصبی می‌شود.
- قرار دادن لوله‌های تغذیه‌ای آندوسکوپی گاستروستومی از راه پوست^۱ برای بهبود مصرف مواد مغذی.
- تثبیت شکستگی‌های پاتولوژیک در استخوان‌ها.
- استومای غیرفعال برای انسداد روده.
- رفع انسداد مجرا، مانند انسدادهای صفراوی، کبدی، حالب، مری یا راه هوایی با قرار دادن استنت.

^۱ percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG)

فصل بیستم - فارماکولوژی عوامل ضد سرطان

مقدمه‌ای بر شیمی درمانی

منشأ شیمی درمانی در استفاده از جنگ بیولوژیکی در طول جنگ جهانی اول به شکل گاز خردل در سال ۱۹۱۷ بود. این امر باعث ایجاد تاول در پوست، ورم ملتحمه و پس از حدود ۴ روز قربانیان سرکوب میلو سکوپ شد. در سال ۱۹۴۴، اولین بیمار با استفاده از نیتروژن خردل برای لنفوم تحت درمان قرار گرفت و به بهبودی موقت دست یافت اما بعداً به دلیل نارسایی مغز استخوان درگذشت.

شیمی درمانی شامل استفاده از عوامل دارویی برای از بین بردن سلول های تومور است. می تواند در درمان تومورهای اولیه و گسترش متاستاتیک عوامل شیمی درمانی در مراحل مختلف چرخه سلولی عمل می کنند و اثرات خود را عمدتاً با سه مکانیسم اعمال می کنند:

- تغییر ترکیب شیمیایی اسیدهای نوکلئیک
- تداخل با سنتز DNA یا RNA
- مختل کردن مکانیسم های تقسیم سلولی

بسیاری از عوامل رایج نه تنها به سلول های سرطانی آسیب می رسانند، بلکه بر سلول های تقسیم کننده طبیعی مانند فولیکول های مو، مغز استخوان و مخاط دستگاه گوارش نیز تأثیر می گذارند. این عوارض جانبی ایجاد می کند که دوز قابل تجویز و زمان بهبودی را قبل از تجویز دوز بعدی محدود می کند. اثرات نامطلوب درمان در فصل ۲۲ مورد بحث قرار گرفته است.

بیشتر شیمی درمانی به صورت ترکیبی از داروهایی که به صورت متناوب به صورت داخل وریدی تجویز می شوند، انجام می شود. یک چرخه فردی هر ۲۱ تا ۲۸ روز تکرار می شود و یک دوره درمان معمولاً شامل شش دوره شیمی درمانی است. سلول های بدخیم نسبت به سلول های طبیعی ظرفیت کمتری برای ترمیم دارند و دوز متناوب از این واقعیت استفاده می کند که سلول های تومور از آسیب سیتوتوکسیک کندتر از جمعیت های سلولی طبیعی بهبود می یابند. هدف هر چرخه درمانی متوالی تخلیه سلول های تومور است در حالی که وقفه بین چرخه ها به سلول های بنیادی طبیعی زمان می دهد تا بهبود یابند.

دوز داروی شیمی درمانی معمولاً از روی سطح بیمار (بر اساس قد و وزن) محاسبه می شود. اهداف و رویکرد درمان در فصل ۱۸ بیان شده است.

فارماکودینامیک، مطالعه اثراتی است که داروها بر بدن دارند و می توان از سمیت محدود کننده دوز برای تعیین حداکثر دوز ممکن در هر بیمار استفاده کرد. فارماکوکینتیک مطالعه اثراتی است که بدن بر داروها دارد و می تواند توسط عملکرد کلیه و کبد علاوه بر متابولیسم و پاکسازی دارو از گردش خون اصلاح شود. نظارت دقیق بر عملکرد بیوشیمی، کلیه، کبد و مغز استخوان بیمار در طول درمان شیمی درمانی ضروری است.

اگرچه شیمی درمانی بسیار موثر است، اما یک درمان بسیار سمی با پتانسیل عوارض جانبی تهدید کننده زندگی است. بنابراین نیاز به نظارت متخصصین دارد و بیماران باید قبل از شروع درمان و قبل از هر سیکل ارزیابی دقیقی داشته باشند. تناسب اندام بیمار یک پیش بینی قابل اعتماد برای تحمل به درمان است. کسانی که تناسب اندام کمتری دارند، شیمی درمانی را کمتر تحمل می کنند و خطر عوارض جانبی آنها افزایش می یابد. به همین دلیل، پزشکان وضعیت عملکرد بیمار را با استفاده از مقیاس تعریف شده مانند امتیازات

الکتروکوکلوگرافی و کارنوفسکی^۱ به دقت ارزیابی خواهند کرد (به فصل ۲ مراجعه کنید). بنابراین وضعیت عملکرد برای تعیین مناسب بودن بیمار برای شیمی درمانی و دوز مناسب درمان ها ضروری است.

کسر رشد و زمان دو برابر شدن

کسر رشد درصدی از سلول های توده تومور است که به طور فعال در حال تقسیم هستند. ممکن است از بیش از ۵۰ درصد در سرطان های با رشد سریع مانند لنفوم بورکیت (دو برابر شدن زمان کوتاه تر از ۲۴ ساعت) تا غیرقابل اندازه گیری در برخی آدنوکارسینوم ها (که ممکن است تا ۲۰۰ روز زمان دو برابر شدن دارند) متفاوت باشد.

عوامل شیمی درمانی را می توان به دو دسته که مستقل از چرخه سلولی و آن هایی که وابسته به چرخه سلولی هستند تقسیم کرد. دومی را می توان بیشتر به فازهای غیر اختصاصی تقسیم کرد که به طور یکسان در برابر سلول ها در تمام مراحل چرخه سلولی مؤثر هستند به جز G_0 و فازهای اختصاصی که فقط در برابر سلول های یک مرحله از چرخه سلولی فعال هستند. این ویژگی ها را می توان برای طراحی ترکیب ها و برنامه های رژیم دارویی که از ویژگی های دارویی فردی بهره می برد، استفاده کرد.

فرآیند طبیعی نوسازی بافت (مثلاً مغز استخوان، مخاط دستگاه گوارش، پوست) شامل سلول های بنیادی در حال تکثیر فعال و ساکن است. بخش ساکن یا در حال استراحت، آن دسته از سلول هایی که در فاز G_0 چرخه سلولی هستند که به طور فعال در حال تقسیم نیستند، مهم هستند زیرا اکثر عوامل ضد سرطانی علیه این سلول ها فعال نیستند.

یک سلول بدخیم کلونوزیک قادر به تکثیر و در نهایت کشتن میزبان است. این نشان می دهد که درمان به ریشه کنی کامل سلولی همه سلول های بدخیم بستگی دارد، اما شواهدی وجود دارد که در برخی سرطان ها، پاسخ میزبانی وجود دارد که ممکن است کشتار سلول های شیمی درمانی را افزایش دهد.

رشد تومور

ساده ترین مدل رشد تومور، نمایی است که برای ضایعات میکروسکوپی با کمتر از ۱۰۹ سلول تومور صادق است. منحنی رشد سرطان قابل لمس بالینی از تابع گومپرتزی پیروی می کند که در آن سرعت رشد با افزایش اندازه تومور به دلیل محدودیت های تحمیل شده توسط ریزمحیط تومور کاهش می یابد. سرطان های با حجم بزرگتر بخش های رشد کوچکتری دارند و بنابراین ممکن است ذاتاً نسبت به عوامل فاز خاص حساسیت کمتری داشته باشند. متاستازهای کوچک یا میکرومتاستازها ممکن است به شیمی درمانی حساس تر باشند و دلیلی برای شیمی درمانی کمکی ارائه دهند.

برای اکثر عوامل شیمی درمانی یک پاسخ دوز شدید وجود دارد و با کشتن سلولی بیشتر در دوزهای بالاتر دارو نشان داده شده است. این برای بسیاری از مدل های تجربی صادق است، اما نشان دادن واضح آن در آزمایش های بالینی دشوارتر است. علاوه بر این، عوامل دیگری مانند شدت یا چگالی دوز وجود دارند که بر مرگ سلولی تأثیر می گذارند.

¹ Karnovsky

مقاومت دارویی

مقاومت ممکن است ذاتی یا اکتسابی در طول درمان باشد. هر چه توده تومور بزرگتر باشد یا قبل از درمان دارویی دو برابر شود، احتمال وجود سلول‌های مقاوم به دارو بیشتر می‌شود. مقاومت چند دارویی در سلول‌های تومور پس از قرار گرفتن در معرض یک دارو مشاهده شده است که می‌تواند به سایر عوامل نیز مقاوم باشد اما معمولاً به عوامل آلکیل‌کننده یا آنتی متابولیت‌ها مقاوم نیست. مقاومت چند دارویی با افزایش بیان پروتئین غشایی به نام پی-گلیکوپروتئین^۱ مرتبط است. این به عنوان یک پمپ فعال عمل می‌کند و آلکالوئیدهای سمی را از سلول‌ها خارج می‌کند. داروهای ضد سرطان اغلب به منظور به حداقل رساندن ایجاد مقاومت ترکیب می‌شوند.

دسته داروهای شیمی درمانی

عوامل رایج شیمی درمانی و مکانیسم اثر آن‌ها در جدول ۲۰.۱ نشان داده شده است. آن‌ها را بر اساس خواص شیمیایی و مکانیسم عمل طبقه‌بندی می‌کنند.

جدول ۲۰.۱ نمونه‌هایی از عوامل رایج شیمی درمانی

Class	Example Agents	Mode of Action
Alkylating agents	Bifunctional alkylating agents - Nitrogen mustard - Cyclophosphamide - Ifosfamide - Chlorambucil - Melphalan	Alkylating agents transfer an alkyl group to the purine bases of DNA, which are adenine and guanine. Bifunctional alkylating agents form covalent bonds between two different bases, resulting in interstrand or intrastrand cross-links. This inhibits DNA synthesis during the S phase of the cell cycle. Bifunctional agents can act on more than one base and are more cytotoxic.
	Monofunctional alkylating agents - Dacarbazine - Temozolomide - Nitrosureas	Monofunctional alkylating agents cannot form cross-links but cause adducts. This inhibits DNA synthesis and therefore acts during the S phase of the cell cycle. Monofunctional agents are more mutagenic and carcinogenic than bifunctional agents.
Intercalating agents	Platinum compounds - Cisplatin - Carboplatin - Oxaliplatin	Platinum agents intercalate and disrupt the steric integrity of the DNA double helix but also form intrastrand links similar to those formed by alkylating agents.
	Anthracyclines - Doxorubicin - Daunorubicin - Epirubicin Anthraquinones - Mitoxantrone	Anthracyclines intercalate into the DNA major groove between base pairs of the DNA double helix. This action is non-covalent and therefore not base specific. It disrupts the steric integrity of the DNA double helix and blocks DNA replication. The main target for these agents is the enzyme topoisomerase II.
Topoisomerase I/II inhibitors	Topoisomerase I inhibitors - Topotecan - Irinotecan Topoisomerase II inhibitors - Etoposide - Teniposide	Topoisomerase enzymes prevents DNA strands from becoming tangled by cutting DNA and allowing it to wind or unwind. Topoisomerase I breaks single-strand DNA and relieves torsion and inhibitors act in the S phase and prevent the re-ligation step of the nicking-closing reaction, trapping topoisomerase I in a covalent complex

¹ p-glycoprotein

		with DNA. Topoisomerase II Breaks both strands of DNA and allows the other strand to pass through and re-ligate.
Antimetabolites	Antifolates • Methotrexate • Raltitrexed Pyrimidine analogues • 5-fluorouracil • Gemcitabine • Cytosine arabinoside Purine analogues • 6-mercaptopurine • 6-thioguanine	Antimetabolites are structurally related to natural compounds and inhibit the metabolism of compounds necessary for DNA, RNA, or protein synthesis. Most of these agents have activity during the S phase.
Tubulin binders	Vinca Alkaloids • Vincristine • Vinblastine • Vindesine • Vinorelbine Taxanes • Paclitaxel • Docetaxel	The vinca alkaloids bind to the tubulin dimer and prevent the assembly of microtubule filaments, interfering with the function of the mitotic spindle and preventing cell division during the M phase of the cell cycle. The taxanes bind to tubulin as a polymerized molecule and prevent disassembly back into the dimeric form. They also act during the M phase of the cell cycle.
Antibodies	• Rituximab (CD20) • Bevacizumab (VEGF) • Trastuzumab (HER2 receptor)	Monoclonal antibodies bind to cell surface proteins expressed in the target tissue. High-affinity binding prevents the normal ligand from attaching, inhibiting receptor activation and diminishing signals that drive processes like angiogenesis or cell growth.
Kinase Inhibitors	• Imatinib (Bcr-Abl, C-Kit) • Erlotinib (EGF receptor) • Lapatinib (HER2 and EGF receptors)	Kinase inhibitors are small molecules that bind to intracellular domains of a cell-surface receptor and prevent activation of the intracellular signals that drive cellular processes.

فصل بیست و یکم - اصول پرتودرمانی

نحوه عملکرد پرتودرمانی

پرتودرمانی، استفاده از پرتوهای یونیزان برای درمان بیماری‌های بدخیم است. امواج الکترومغناطیسی پر انرژی، انرژی کافی برای جابجایی یک الکترون مداری از اتم و در نتیجه ایجاد رادیکال‌های آزاد دارند. تابش می‌تواند به شکل الکترومغناطیسی مانند فوتون‌های پرانرژی یا به شکل ذرات مانند الکترون، پروتون، نوترون یا ذره آلفا باشد.

تحويل انرژی به بافت‌ها منجر به آسیب به DNA می‌شود و این امر توانایی سلول را برای تکثیر نامحدود کاهش می‌دهد یا از بین می‌برد. آسیب DNA ناشی از رادیکال‌های آزاد شامل آسیب به پایه‌های نوکلئوتیدی و ستون فقرات کربوهیدرات و همچنین اتصال متقاطع بین رشته‌ها و شکستگی‌های تک و دو رشته‌ای است. واکنش‌های اولیه‌ای که در بافت‌هایی که به سرعت تقسیم می‌شوند رخ می‌دهد، در طول دوره پرتودرمانی دیده می‌شود و معمولاً برگشت پذیر است. اثرات دیررس پرتو فوری نیست و ممکن است چندین ماه یا حتی سال‌ها پس از پرتودرمانی رخ دهد و زمانی که سلول‌ها اقدام به میتوز می‌کنند و از کار می‌افتند بیان می‌شوند. چنین اثراتی کمتر قابل برگشت هستند. این به دلیل تأخیر آشکار در پاسخ تومور و زمان‌بندی واکنش‌های تشعشعی در بافت طبیعی است.

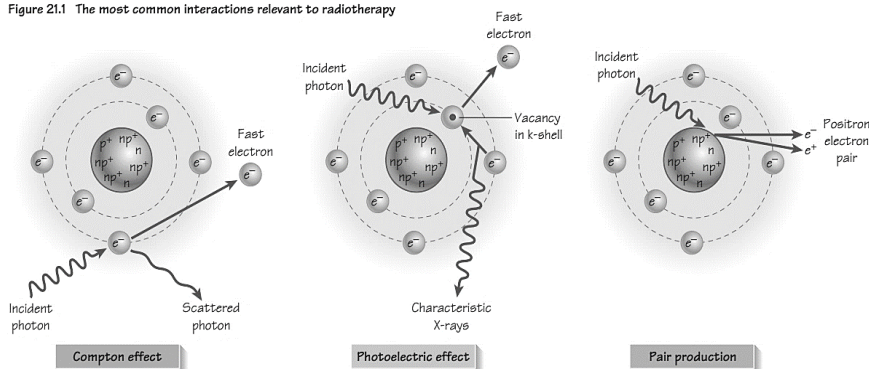
سلول‌های بدخیم به طور کلی توانایی ترمیم آسیب ناشی از تشعشع را ندارند و این باعث تمایز آن‌ها از سلول‌های طبیعی می‌شود. سلول‌هایی که پس از پرتودرمانی باقی می‌مانند، علاوه بر سایر عوامل بیولوژیکی در ریزمحیط تومور، مانند سایتوکاین‌ها یا فاکتورهای رشد، به منبع خون نسبی بیشتری دسترسی دارند و این می‌تواند منجر به جمعیت مجدد سلولی شود.

اساساً، پرتودرمانی برای تولید رادیکال‌های آزاد به اکسیژن در بافت‌های هدف نیاز دارد که به نوبه خود به DNA سلول‌های تومور آسیب می‌زند. بنابراین، هیپوکسی نسبی بافت، اثر کشنده پرتودرمانی را کاهش می‌دهد. سطوح پایین هموگلوبین می‌تواند اثر پرتودرمانی را به همین دلیل کاهش دهد.

فوتون‌های پر انرژی

این رایج‌ترین شکل تابش است که در جایی استفاده می‌شود که در آن فوتون‌ها از هسته یک اتم رادیواکتیو آزاد می‌شوند و به عنوان پرتوهای گاما شناخته می‌شوند. هنگامی که فوتون‌ها در یک شتاب دهنده خطی ایجاد می‌شوند، به عنوان اشعه ایکس شناخته می‌شوند. بنابراین، تنها تفاوت بین این دو عبارت، منشأ فوتون است.

Figure 21.1 The most common interactions relevant to radiotherapy



شکل ۲۱.۱ شایع ترین تداخلات مربوط به رادیوتراپی

اثر فوتوالکتریک

فوتون‌های ورودی با یک الکترون محکم در بافت هدف برخورد می‌کنند و بیشتر انرژی خود را به الکترون منتقل می‌کنند و دیگر وجود ندارند. الکترون‌ها شروع به یونیزاسیون مولکول‌های اطراف می‌کنند و این برهمکنش به سطح انرژی فوتون‌های ورودی و همچنین تعداد اتمی بافت هدف بستگی دارد. به عنوان مثال، عدد اتمی استخوان ۶۰ درصد بیشتر از بافت نرم است و بنابراین استخوان با کنتراست و جزئیات بیشتری نسبت به بافت نرم دیده می‌شود. محدوده انرژی که در آن اثر فوتوالکتریک در بافت غالب است حدود ۱۰-۲۵ کیلو الکترون ولت است.

اثر کامپتون

برخورد فوتون با الکترونی که محکم به اتم متصل نیست در نتیجه فوتون و الکترون پراکنده می‌شوند. فوتون می‌تواند با انرژی کمتری به برهمکنش‌های اضافی ادامه دهد در حالی که الکترون می‌تواند با انرژی اهدایی فوتون یونیزه شود. احتمال چنین برهمکنشی با انرژی فوتون ورودی نسبت معکوس دارد و مستقل از عدد اتمی ماده است. این اثر متداول‌ترین تعاملی است که در عمل پرتودرمانی رخ می‌دهد، زیرا بیشتر پرتودرمانی‌ها در سطوح انرژی حدود ۶ تا ۲۰ مگا ولت انجام می‌شوند.

تولید جفت

در تولید جفتی، یک فوتون به جای الکترون مداری با هسته یک اتم برهمکنش می‌کند. فوتون انرژی خود را به هسته می‌بخشد و یک جفت الکترون با بار مثبت و منفی ایجاد می‌کند. الکترون مثبت (پوزیترون) یونیزه می‌شود تا زمانی که با یک الکترون آزاد ترکیب می‌شود و دو فوتون تولید می‌کند که در جهت مخالف پراکنده می‌شوند. احتمال تولید جفت متناسب با لگاریتم انرژی فوتون ورودی است و به عدد اتمی ماده هدف بستگی دارد. محدوده انرژی که در آن تولید جفت غالب است ۲۵ مگا ولت است.

انواع پرتودرمانی

پرتوهای الکترونی

با استفاده از شتاب دهنده‌های خطی پر انرژی، الکترون درمانی می‌تواند تومورهای سطحی را تا عمق ۵ سانتی متری درمان کند. ویژگی‌های دوز عمق الکترون از این نظر منحصر به فرد هستند که دوز پوستی بالایی تولید می‌کنند اما پس از چند سانتی‌متر ریزش نشان می‌دهند. جذب الکترون در بافت انسان تحت تأثیر وجود

حفره‌های هوا و استخوان با افزایش دوز تحویلی هنگام عبور پرتو از فضای هوا و کاهش دوز زمانی که پرتو از استخوان عبور می‌کند، می‌باشد.

الکترون‌ها برای درمان ضایعات پوستی (مانند کارسینوم سلول بازال) یا برای افزایش دوز در مناطقی که از قبل با فوتون درمان شده‌اند، استفاده می‌شود.

براکی‌تراپی

براکی‌تراپی، درمان موضعی تومور است که در آن منبع تشعشع با تومور در تماس است. توزیع دوز به قانون مربع معکوس بستگی دارد زیرا منبع معمولاً در حجم تومور است و بنابراین قرار دادن صحیح منبع تابش بسیار مهم است. در گذشته از رادیوم به عنوان منبع استفاده می‌شد، اما با سزیم (Cs)، طلا (Au) و ایریدیوم (Ir) جایگزین شده است که نیمه عمر کوتاه‌تری دارند و به دلیل انرژی کمتری که دارند راحت‌تر محافظت می‌شوند. براکی‌تراپی در سرطان حفره دهان، اوروفارنکس و سارکوم استفاده می‌شود. سرطان پروستات احتمالاً شایع‌ترین محل درمان شده با براکی‌تراپی علاوه بر سرطان‌های زنان (مانند دهانه رحم) است.

پرتودرمانی منسجم

این یک شکل هندسی پرتو تابشی است که با شکل تومور از منظر منبع پرتو مطابقت دارد. درمان کانفورمال نیاز به شبیه‌سازی سی تی دارد و آنکولوژیست حجم تومور را مشخص می‌کند و یک حاشیه مناسب از ۱ تا ۲ سانتی متر در اطراف تومور می‌کشد. این میدان‌ها با شکل تومور مطابقت دارند و بنابراین از ساختارهای مهم تری نسبت به بلوک‌های معمولی محافظت می‌کنند. تحمل این برنامه ریزی اجازه می‌دهد تا خطاهای تنظیمی چند میلی متری در روز رخ دهد و بیماران با استفاده از گچ‌هایی که حرکت قسمت مربوطه از بدن بیمار را محدود می‌کند بی حرکت می‌شوند.

از آنجایی که حجم درمان بیشتر با حجم تومور هدف مطابقت دارد، دوز تحویلی را می‌توان افزایش داد زیرا سمیت در بافت‌های طبیعی اطراف کاهش می‌یابد و شدت پرتو ثابت می‌ماند.

پرتودرمانی تعدیل شده با شدت^۱

گسترش درمان منسجم، این امکان را برای شکل دادن به پرتو تابشی یا تعدیل شدت پرتو در حین ارائه درمان فراهم می‌کند. این یک پیشرفت مهم است به خصوص زمانی که هدف به خوبی از بافت‌های طبیعی جدا نشده باشد و امکان توزیع یکنواخت دوز در اطراف تومور را فراهم کند. این امر با تعدیل شدت پرتو در طول سفر آن از طریق شتاب دهنده خطی یا با استفاده از کولیماتورهای چند برگ که از ۸۰ یا بیشتر کولیماتور منفرد در سر شتاب دهنده خطی تشکیل شده است، به دست می‌آید.

نتیجه توزیع یکنواخت دوز در اطراف تومور و حداقل دوز در بافت‌های طبیعی اطراف اغلب زیر سطح تحمل است که خطر سمیت را برای بافت‌های طبیعی کاهش می‌دهد.

بنابراین پرتودرمانی تعدیل شده با شدت در جایی در نظر گرفته می‌شود که تومور هدف در مجاورت ساختارهای طبیعی مهم باشد. به عنوان مثال، تومورهای سر و گردن که در آن‌ها می‌توان از غدد بزاقی جلوگیری کرد یا برای سرطان پروستات برای کاهش سمیت به ساختارهای مجاور که اجازه می‌دهد دوزها را به طور قابل توجهی بدون افزایش میزان عوارض افزایش دهند.

¹ Intensity-modulated radiation therapy (IMRT)

پروتون درمانی

پروتون‌ها شکلی از تابش ذرات هستند که در آن ذره با بار ۱+ پایدار است و همراه با نوترون، هسته اتم را تشکیل می‌دهد. پروتون‌ها را می‌توان به روشی مشابه فوتون‌ها و الکترون‌ها تحویل داد که در آن انرژی جنبشی باعث جابجایی الکترون‌ها از مولکول‌ها در بافت هدف می‌شود. اثر بیولوژیکی پروتون‌ها مشابه فوتون‌های مگاولتاژ است که رادیکال‌های آزاد تولید شده باعث آسیب DNA می‌شوند. با این حال، برخلاف فوتون‌ها، دوز رسوب‌شده توسط پروتون‌ها نسبتاً ثابت باقی می‌ماند، زیرا آن‌ها از طریق بافت‌های طبیعی نزدیک به هدف حرکت می‌کنند. در انتهای مسیر پروتون‌ها، سرعت آن‌ها کاهش یافته و در نهایت متوقف می‌شوند. با کاهش و توقف، اثربخشی بیولوژیکی آن‌ها به شدت افزایش می‌یابد و این افزایش دوز را پیک براگ می‌نامند. اندازه پیک براگ معمولاً کوچکتر از تومور است و این کاهش دوز به اندازه‌ای تیز است که بافت‌های طبیعی دیستال تومور دوز ناچیزی از تابش دریافت می‌کنند. این به ویژه در مواردی مفید است که تومور در مجاورت بافت حساس مانند سیستم عصبی مرکزی یا سایر ساختارهای طبیعی مهم باشد.

رادیوجراحی استریوتاکتیک^۱

این یک تکنیک سه بعدی است که دوز تابش را در یک بخش درمانی ارائه می‌دهد. یک شتاب دهنده خطی دوز بالایی از تابش را به حجم کوچکی، معمولاً حدود ۳ سانتی متر قطر، با استفاده از چندین پرتو ثابت یا چرخش‌های قوس متعدد برای متمرکز کردن دوز تابش در محل تومور و در عین حال صرفه جویی در بافت طبیعی اطراف، ارسال می‌کند.

رادیوجراحی استریوتاکتیک، برای درمان ناهنجاری‌های شریانی وریدی داخل جمجمه استفاده شده است و اگرچه برداشتن جراحی درمان انتخابی است، رادیوجراحی استریوتاکتیک به یک گزینه مناسب برای ناهنجاری‌های غیرقابل عمل تبدیل شده است.

این رویکرد استریوتاکتیک برای درمان تومورهای مغزی، یا با واحد کبالت اختصاصی (چاقوی گاما) یا یک سیستم مبتنی بر شتاب دهنده خطی استفاده می‌شود.

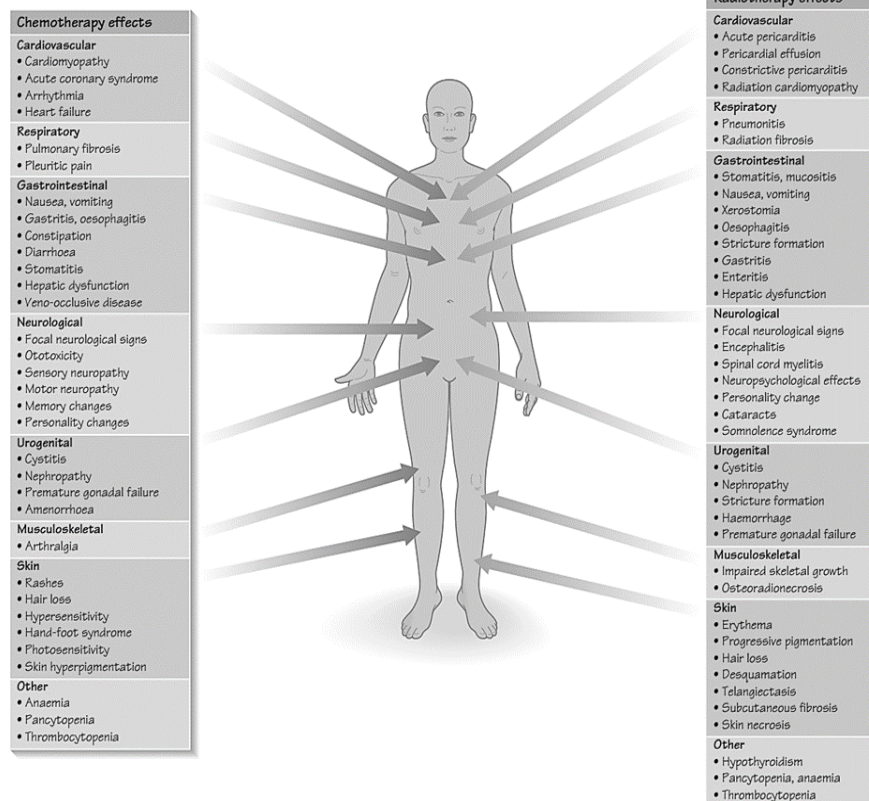
¹ Stereotactic radiosurgery

فصل بیست و دوم – اثرات نامطلوب درمان

سمیت

اثرات نامطلوب پرتودرمانی و شیمی‌درمانی بسته به زمان شروع در گروه‌های زمانی طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۲۲.۱).

Figure 22.1 Clinical features of adverse effects of treatment



شکل ۲۲.۱ ویژگی‌های بالینی عوارض جانبی درمان

اثرات اولیه در طول درمان یا در چند هفته اول پس از اتمام آن مشاهده می‌شود. واکنش‌ها شایع هستند و می‌توانند بسیار مهم و علامت‌دار باشند. اغلب اثرات شیمی‌درمانی زودرس هستند و اگرچه برطرف می‌شوند، ممکن است آسیب طولانی مدت باقی بماند. عوارض میانی چند هفته تا چند ماه پس از اتمام درمان رخ می‌دهد و عوارض دیررس معمولاً نادر است و ماه‌ها تا سال‌ها پس از درمان مشاهده می‌شود. اختلالات عملکردی ممکن است مدت زیادی طول بکشد تا آشکار شود. به‌عنوان مثال، مشکلات حافظه در کودکانی است که تحت تابش جمجمه قرار گرفته‌اند. ایجاد بدخیمی ثانویه پس از پرتودرمانی شایع‌تر است.

آسیب برون ریزی و نشت

در طول تجویز، یک دارو می‌تواند به بافت زیر جلدی اطراف نشت کند. عواقب آن واکنش‌های التهابی موضعی در محل تزریق است. اگر دارو یک ماده تحریک کننده باشد هیچ آسیب دائمی وجود ندارد. اکستراواژیشن عوامل وزیکانت، پتانسیل ایجاد آسیب شدید یا غیرقابل برگشت بافتی و نکروز را دارد (آنتراسایکلین‌ها، آلکالوئیدهای

وینکا). در برخی موارد نکرورز بافتی می‌تواند به پیوند پوست نیاز داشته باشد و پتانسیل تغییر شکل گسترده را دارد. در صورت مشکوک شدن به تخلیه، درمان IV باید فوراً متوقف شود و محل ماساژ داده شود تا مایع آشکار از محل خارج شود. سپس پروتکل محلی باید با درگیری زودهنگام تیم جراحی پلاستیک دنبال شود. باز بودن دسترسی داخل وریدی باید به طور منظم با بیمارانی که برای گزارش هرگونه درد یا احساس عجیب و غریب آموزش دیده اند، آزمایش شود.

سمیت‌های خاص

آلوپسی، معمولاً ۳ تا ۶ هفته پس از اولین دوز برخی از عوامل شیمی‌درمانی رخ می‌دهد و تأثیر روانی قابل توجهی ایجاد می‌کند.

مسمومیت قلبی، می‌تواند به شکل آریتمی (پاکلیتاکسل)، پریکاردیت حاد (پرتودرمانی)، افیوژن پریکارد و کاردیومیوپاتی (آنتراسیکلین‌ها و پرتودرمانی) باشد.

مسمومیت دستگاه گوارش شامل: استوماتیت (دوکسوروبیسین، ۵-فلوراوراسیل)، زخم، اسهال (ایرینوتکان، توپوتکان، پاکلیتاکسل)، یبوست (کاربوپلاتین)، انتریت (۵-فلوئورواوراسیل، اکتینومایسین-D، سیس پلاتین، متوترکسات، هیدروکسی اوره)، پروکتوکولیتیس (پرتودرمانی) و ازوفازیت (دوکسوروبیسین، سیکلوفسفامید) است.

سمیت کبدی به دلیل اثرات مستقیم روی سلول‌های کبدی است و می‌تواند منجر به کلاستاز (۶-مرکاپتوپورین)، نکرورز حاد کبد (متوترکسات با دوز بالا، آسپاراژیناز، میترامایسین)، فیروز کبدی (متوترکسات با دوز پایین مزمن) و بیماری انسداد وریدی (شیمی درمانی با دوز بالا با نجات سلول‌های بنیادی اتولوگ) شود. **مسمومیت اسکلتی عضلانی** می‌تواند منجر به آرترالژی (پاکلیتاکسل) و استئورادیونکروز، انحلال هیپوواسکولار و هیپوسلولی استخوان در اثر پرتودرمانی، شود. کشیدن دندان پس از پرتودرمانی در سر و گردن می‌تواند شروع کننده استئورادیونکروز باشد. اختلال در رشد اسکلتی می‌تواند به دنبال پرتودرمانی به صفحات انتهایی استخوان در حال رشد در کودکان رخ دهد.

سرکوب میلو با نوتروپنی (افزایش خطر عفونت)، ترومبوسیتوپنی (خطر کبودی) و کم خونی که باعث خستگی و بی حالی می‌شود.

تهوع و استفراغ در فصل ۲۴ پوشش داده شده است.

سمیت کلیوی، اغلب ناشی از شیمی درمانی (کاربوپلاتین، سیس پلاتین، متوترکسات، میتومایسین-C)، ایجاد اختلال در الکترولیت و کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی^۱ است. پرتودرمانی می‌تواند میزان فیلتراسیون گلومرولی را کاهش دهد اما به ندرت نشانه بیماری است.

مسمومیت سیستم عصبی، به‌عنوان نوروپاتی حسی و حرکتی محیطی (سیس پلاتین، وین کریستین)، دژنراسیون مخچه (۵-فلوئورواوراسیل/آرابینوزید با دوز بالا)، انسفالوپاتی (ایفوسفامید، آسپاراژیناز)، میلوپاتی (متوترکسات داخل نخاعی، پرتودرمانی نخاع) یا کاهش بهره هوشی (پرتودرمانی کرانیو نخاعی برای لوسمی دوران کودکی) است. عوارض اولیه پرتودرمانی (۳ تا ۴ ماه اول) به دلیل آسیب برگشت پذیر به الیگودندروسیت‌های تولید کننده میلین است که پس از ۳ تا ۶ ماه خود به خود بهبود می‌یابند و باعث خواب آلودگی یا تشدید

¹ glomerular filtration rate (GFR)

علائم موجود در مغز و علامت لرمیت (بی حسی تیراندازی یا پارستزی ناشی از خم شدن گردن) در بند ناف می‌شود. اثرات پرتودرمانی دیررس، شامل نکروز غیرقابل برگشت به دلیل آسیب عروق است که می‌تواند عود بیماری را تقلید کند. این مربوط به دوز تابش است و در ۱۵٪ از بیماران با بیشترین فراوانی در کودکانی که همزمان شیمی درمانی می‌شوند، رخ می‌دهد. اسکن توموگرافی با گسیل پوزیترون، ممکن است به تشخیص رادیونکروز و عود کمک کند.

سمیت ریوی، می‌تواند برگشت ناپذیر باشد و تأثیر قابل توجهی به شکل فیبروز ایجاد کند (بلئومایسین، بوسولفان، متوترکسات، میتومایسین C، BCNU). پرتودرمانی می‌تواند ۱ تا ۳ ماه پس از اتمام درمان منجر به پنومونیت شود که در صورت درگیری هر دو ریه می‌تواند کشنده باشد. علائم حاد شامل تب خفیف، احتقان، سرفه، تنگی نفس، درد قفسه سینه پلوریتیک و هموپتیزی است. تصویربرداری با اشعه ایکس و سی تی قفسه سینه، نفوذ منتشر مربوط به میدان تابش را نشان می‌دهد. فیبروز ریوی به طور موزی در میدانی که قبلاً تابش شده بود ایجاد می‌شود و پس از ۱ تا ۲ سال تثبیت می‌شود و اکثر بیماران بدون علامت هستند.

سمیت دستگاه تناسلی، ناشی از اثرات مستقیم پرتودرمانی یا شیمی درمانی بر روی تخمدان‌ها یا بیضه‌های سالم است. به دنبال شیمی درمانی (یا پرتودرمانی با دوز بالا)، زنان یائسه ممکن است دچار سرکوب تخمدان با علائم یائسگی و ناباروری شوند که ممکن است ۱۸ ماه طول بکشد تا به طور کامل بهبود یابد. اختلال عملکرد بیضه با تغییرات هورمونی ممکن است ناشی از شیمی درمانی باشد.

سمیت پوستی، می‌تواند به صورت بثورات ناشی از حساسیت (کاربویلاتین، پاکلیتاکسل)، اریترودیسستری کف پا-پلانتار (۵-فلوراوراسیل، کاپسیتابین، دوکسوروبیسین لیپوزومی) و واکنش‌های پوستی حاد ۷ تا ۱۰ روز پس از پرتودرمانی، همراه با اریتم، رنگدانه‌های پیشرونده و پوسته پوسته شدن با افزایش دوز ظاهر شود. اثرات دیررس چندین هفته پس از پرتودرمانی شامل پوسته پوسته شدن، آتروفی، تلانژکتازی، فیبروز زیر جلدی و نکروز است.

تراتوژنز، می‌تواند با برخی از عوامل ایجاد شود و بنابراین باید از کاندوم در طول مقاربت در ۴۸ ساعت اول پس از شیمی درمانی استفاده کرد تا از قرار گرفتن در معرض هر دارویی که ممکن است در مایع منی یا واژن وجود داشته باشد از شریک جنسی محافظت شود.

مسمومیت ادراری، می‌تواند حاد باشد و به صورت سیستیت و خونریزی (اشعه، ایفوسفامید) ظاهر شود. اثرات دیررس پرتودرمانی پس از متوسط ۱۳ تا ۲۰ ماه با کاهش ظرفیت مثانه، همآچوری ناشی از تلانژکتازی، تحریک مزمن یا علائم انسدادی و فیستول رخ می‌دهد. تنگی مجرای ادرار زمانی بیشتر اتفاق می‌افتد که سابقه برداشتن قبلی پروستات از طریق مجرای ادراری وجود داشته باشد.

عوارض جانبی دیر هنگام

سمیت‌های دیر هنگام درمان سرطان، به ویژه برای بیمارانی که درمان با هدف درمانی انجام می‌شود و بیماران بیشتری عمر طولانی تری دارند، مهم است. اثرات دیر هنگام درمان چند وجهی بر کودک در حال رشد قابل توجه است و عواقب دیررس باعث عوارض قابل توجهی در این گروه از بیماران می‌شود که نرخ بقای طولانی مدت آن بالا است. پرتودرمانی می‌تواند رشد استخوان و غضروف را به تأخیر بیندازد، عملکرد عقل و شناختی را

مختل کند و باعث اختلال در عملکرد هیپوتالاموس و غدد تیروئید شود. پیامدهای دیررس شیمی درمانی شامل نارسایی قلبی ناشی از سمیت قلبی، فیبروز ریوی، سمیت کلیوی و سمیت عصبی است.

نارسایی زودرس غدد جنسی می تواند ناشی از شیمی درمانی یا پرتودرمانی باشد و باعث ناباروری بیمار شود. بیماران باید قبل از شروع درمان از این موضوع آگاه شوند زیرا ممکن است قبل از شروع درمان بتوان اسپرم را برای بیماران مرد ذخیره کرد و در صورت عملی بودن این امر همیشه باید ارائه شود. الیگواسپرمی پس از دوزهای بسیار کم پرتودرمانی رخ می دهد و بنابراین می تواند با قرار گرفتن در معرض پرتودرمانی پراکنده از سایر مکان های درمانی، و همچنین با تابش کل بدن که به عنوان یک رژیم آماده سازی برای پیوند مغز استخوان استفاده می شود، تسریع شود. عقیمی در دوزهای بالاتر پرتودرمانی ایجاد می شود، اما اختلال نعوظ در بیمارانی که دوزهای بالای پرتودرمانی لگن دریافت می کنند، مانند سرطان پروستات، دیده می شود. ممکن است برای مقابله با این موضوع به حمایت اجتماعی یا روانی اضافی نیاز باشد.

بدخیمی های ثانویه ممکن است با درمان ضد سرطان ایجاد شوند و در بیشترین فراوانی پس از شیمی درمانی رخ دهند. لوسمی حاد ثانویه (بیشتر AML) می تواند ۱-۲ سال پس از درمان با مهارکننده های توپوایزومراز II با ناهنجاری های کروموزوم ۱۱q۲۳ رخ دهد، یا می تواند ۲-۵ سال پس از درمان با عوامل آلکیل کننده با ناهنجاری های کروموزوم ۵q رخ دهد. شایع ترین بدخیمی دوم در میدان پرتو، استئوسارکوم است، اما سایر موارد شامل سارکوم بافت نرم و لوسمی است.

فصل بیست و سوم - مدیریت تهوع

تهوع و استفراغ علائم شایع و ناراحت کننده ای هستند که بسیاری از بیماران سرطانی را تحت تاثیر قرار می دهند (جدول ۱.۲۳).

جدول ۲۳.۱ انواع تهوع و استفراغ در بیماران سرطانی

Classification	Timescale	Causative Factors	Treatment Approach
Acute	<24 hours after chemotherapy	Many chemotherapy drugs will cause chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)	• Dexamethasone • Metoclopramide • Ondansetron
Delayed (or late)	>24 hours after chemotherapy	Many chemotherapy drugs, particularly cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, methotrexate, mitomycin-C	• Dexamethasone • Ondansetron • Aprepitant • Treat any associated constipation
Anticipatory	Prior to a new cycle of chemotherapy	Conditioned stimuli such as sights, smells, and sounds in the chemotherapy unit; often occurs after 3–4 cycles of treatment	• Benzodiazepines • Progressive muscle relaxation • Hypnotherapy
Chronic	Long-term nausea in advanced cancer	Varied and complex, patient-dependent, and usually in patients with advanced disease	Requires a careful assessment of the patient's symptoms and application of anti-emetics directed at the underlying cause

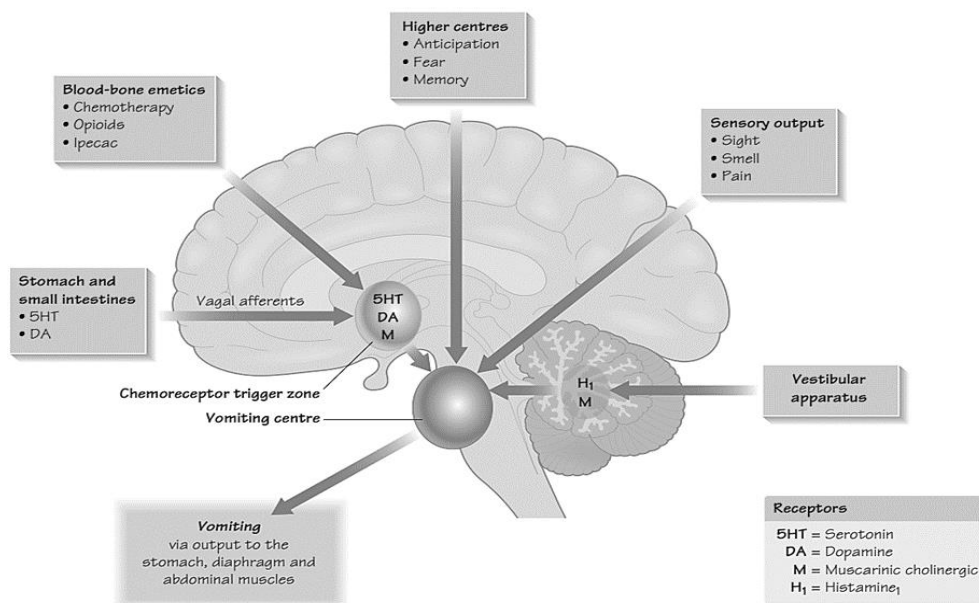
بیماران ممکن است دچار عوارض تغذیه‌ای، کم آبی بدن و عدم تعادل الکترولیت شوند که می‌تواند تحویل شیمی درمانی سیستمیک را به تأخیر یا به خطر بیاندازد. علیرغم پیشرفت‌های صورت گرفته در درمان‌های دارویی و غیر دارویی، تهوع و استفراغ همچنان نگرانی اصلی بیماران است که در انتظار اولین درمان خود هستند.

پاتوفیزیولوژی

استفراغ، توسط یک مرکز استفراغ در کف بطن چهارم مغز کنترل می‌شود که سیگنال‌هایی را از ناحیه ماشه گیرنده شیمیایی^۱، هیپوتالاموس، قشر مغز و دستگاه دهلیزی دریافت می‌کند. نقش مرکز استفراغ هماهنگ کردن فرآیند پیچیده استفراغ است.

حالت تهوع، یک احساس ناخوشایند است که با کاهش تحرک معده همراه با افزایش انقباض دوازدهه همراه است. محرک‌های محیطی به مرکز استفراغ از روده از طریق سیستم عصبی خودمختار و عصب واگ ایجاد می‌شود. سایر محرک‌ها شامل تحریک احشایی (مثلاً معده پس از مصرف ماده شیمیایی برون‌زا)، تحریک دهلیزی (مانند سرگیجه)، محرک‌های حسی (مانند بوی بد)، محرک‌های شیمیایی (مانند شیمی درمانی) و تکانه‌های مستقیم از ناحیه ماشه گیرنده شیمی درمانی هستند (شکل ۱.۲۳).

¹ chemoreceptor trigger zone (CTZ)



شکل ۲۳.۱ مسیرهای عصبی در استفراغ

ناحیه ماشه گیرنده شیمیایی، یک ناحیه بسیار عروقی از مغز است که برای نمونه برداری از خون و مایع مغزی-نخاعی برای مواد شیمیایی طراحی شده است که می تواند استفراغ را به ویژه پس از قرار گرفتن در معرض شیمی درمانی و بی دردی مواد افیونی ایجاد کند. تنوع قابل توجهی در بین افراد وجود دارد که باعث تغییر در قیودزایی بین داروهای مختلف و افراد مختلف می شود.

آنکولوژی در عمل

- همه بیماران سرطانی تحت تأثیر تهوع و استفراغ نیستند، اما الگوهای رایجی وجود دارد که در عمل بالینی با آن مواجه می شویم و شرح حال دقیق پزشکی به تشخیص علت زمینه ای کمک می کند.
- یاتروژنیک^۱: شیمی درمانی، بی دردی مواد مخدر (بیوست ممکن است نقش داشته باشد)، سمیت روده، کبد یا مغز ناشی از پرتودرمانی.
 - اختلالات متابولیک: هیپرکلسمی، هیپوناترمی، عدم تعادل آب (احتباس یا کاهش) یا اورمی.
 - اثرات مستقیم تومور: انسداد بدخیم روده، متاستاز کبد، افزایش فشار داخل جمجمه به دلیل متاستاز سیستم عصبی مرکزی.
 - منشاء گرفته از روان و ذهن: تهوع پیش بینی کننده، اضطراب.

رویکرد درمانی

داروهای ضد استفراغ برای اختلال در شروع عصبی شیمیایی استفراغ در سیستم عصبی مرکزی طراحی شده است. اکثر عوامل با مهار رقابتی انتقال دهنده های عصبی مانند دوپامین یا سروتونین عمل می کنند و بنابراین تحریک به ناحیه ماشه گیرنده شیمیایی و مرکز استفراغ را کاهش می دهند.

داروهای ضد استفراغ را می توان قبل از شیمی درمانی یا پرتودرمانی برنامه ریزی شده به صورت خوراکی تجویز کرد و در صورتی که بیمار شروع به استفراغ کرد، از تجویز تزریقی استفاده می شود. انتخاب درمان ضد

¹ Iatrogenic

استفراغ برای تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی بستگی به قیام زایی داروی شیمی درمانی مورد استفاده دارد. برای رژیم‌های ترکیبی درمان پرخطر با استفاده از آنتاگونیست‌های سروتونین، استروئیدها و یک آنتاگونیست گیرنده نوروکینین-۱ (آپریتانت) استفاده می‌شود در حالی که درمان کم خطر ممکن است فقط به درمان متوکلوپرامید نیاز داشته باشد.

مکانیسم اثر داروهای رایج ضد استفراغ در زیر توضیح داده شده است.

فنتیازین‌ها^۱ (مانند پروکلروپرازین، پروکلروپرومازین) عمدتاً روی ناحیه ماشه گیرنده شیمیایی عمل می‌کنند، اما همچنین دارای اثر آنتی هیستامینی و آنتی کولینرژیک هستند. پروکلروپرازین معمولاً برای جلوگیری از حالت تهوع مرتبط با شیمی درمانی یا پرتودرمانی با امتوزنیک کم استفاده می‌شود. تجویز معمولاً خوراکی است، اما رژیم‌های IV با دوز بالا را می‌توان با شیمی درمانی شدیداً امتوزنیک استفاده کرد. شایع ترین عوارض جانبی تمام آنتاگونیست‌های دوپامینرژیک آرام بخش و علائم خارج از هرمی مانند دیستونی، پارکینسونیسم، آکاتیسیا و دیسکینزی دیررس است.

آنتی هیستامین‌ها^۲ (مانند پرومتازین، سیکلیزین) مستقیماً روی مرکز استفراغ اثر می‌کنند و داروهای انتخابی برای بیماری حرکت یا تهوع با واسطه دهلیزی هستند.

بوتیروفنون‌ها^۳ مانند هالوپریدول نیمه عمر طولانی دارند و در موارد تحریک شیمیایی ناحیه ماشه گیرنده شیمیایی، به ویژه تهوع و استفراغ ناشی از مواد افیونی، بهترین عملکرد را دارند.

آنتاگونیست‌های سروتونین^۴ (مانند اندانسترون، گرانیسترون، دولاسترون و پالونسترون) معمولاً برای جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی، به ویژه از درمان‌های استفراغ آور مانند رژیم‌های حاوی سیس پلاتین استفاده می‌شوند. این دارو نسبت به متوکلوپرامید ضد استفراغ برتری دارد و عوارض جانبی آن از جمله سردرد، یبوست، خشکی دهان و خستگی کمتر است.

متوکلوپرامید^۵ یک بنزامید جایگزین است که زمانی موثرتر است که با دوز بالا به صورت داخل وریدی برای استفراغ حاد تجویز شود. با این حال، معمولاً برای جلوگیری از حالت تهوع ناشی از شیمی درمانی در درمان‌های ضد استفراغ کم تا متوسط استفاده می‌شود. این به طور مستقیم بر روی ناحیه ماشه گیرنده شیمیایی عمل می‌کند و حرکت دستگاه گوارش و تخلیه معده را تقویت می‌کند. عوارض جانبی شامل آرام‌بخشی و علائم خارج هرمی است.

دومپریدون^۶ از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند و بنابراین باعث ایجاد عوارض جانبی مرکزی متوکلوپرامید نمی‌شود. به عنوان یک مسدود کننده دوپامین محیطی انتخابی عمل می‌کند.

دسته‌های دیگر داروها شامل آنتاگونیست‌های ماده P، کورتیکواستروئیدها (معمولاً به سایر داروها اضافه می‌شوند)، بنزودیازپین‌ها و اولانزاپین هستند. اینها کمتر مورد استفاده قرار می‌گیرند و خطرات چندین عارضه جانبی بالقوه شدید را به همراه دارند.

¹ Phenothiazines

² Antihistamines

³ Butyrophenones

⁴ Serotonin antagonists

⁵ Metoclopramide

⁶ Domperidone

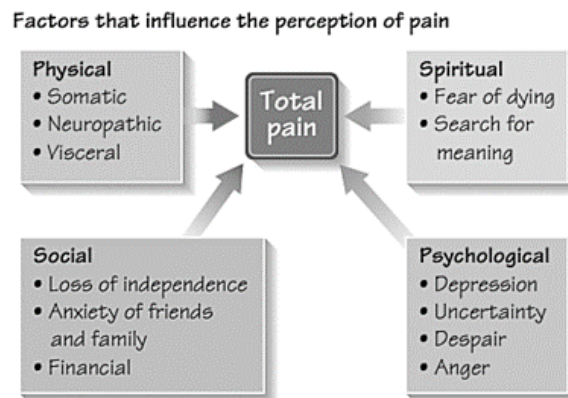
بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته

حالت تهوع مزمن در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته معمولاً منشأ چند عاملی دارد. چنین بیمارانی اغلب از داروهای بی دردی اپیوئیدی استفاده می‌کنند، از یبوست رنج می‌برند، ممکن است دچار کم آبی شوند، از تغذیه ضعیف و اختلالات متابولیک رنج می‌برند. آن‌ها نیاز به ارزیابی و درمان دقیق دارند زیرا ممکن است عوارضی مانند عدم تعادل الکترولیت یا اختلال اسید-باز ایجاد کنند. گاهی اوقات تهوع ناشی از دارو ممکن است با تجویز دارو همراه با غذا یا با مصرف منظم داروهای ضد استفراغ کاهش یابد.

یبوست، یک عامل کمک کننده رایج است و باید با ملین درمانی منظم به شدت درمان شود. برای بیمارانی که قادر به مصرف داروهای خوراکی نیستند، ممکن است از انفوزیون زیر جلدی و سایر راه‌های تزریقی استفاده شود. نقش آنتاگونیست‌های سروتونین در حالت تهوع مزمن محدود است. بیماران مبتلا به حالت تهوع صعب‌العلاج باید بررسی شوند زیرا ممکن است علل زمینه‌ای مانند انسداد بدخیم روده، هیپرکلسمی، هیپوناترمی، اورمی یا بدتر شدن عملکرد کلیه یا متاستاز مغزی شناسایی شود. درمان مشکل زمینه‌ای علائم بیمار را بهبود می‌بخشد.

فصل بیست و چهارم - کاهش درد

درد به عنوان یک تجربه حسی و احساسی ناخوشایند همراه با آسیب واقعی یا بالقوه بافتی تعریف می شود. بسیار ذهنی است و بنابراین در معرض تغییر است. ایده درد کلی (شکل ۱.۲۴) باید هنگام در نظر گرفتن مدیریت آن استفاده شود.



شکل ۲۴.۱ عوامل مؤثر بر درک درد

درد یکی از ترسناک ترین علائم بیماری بدخیم است که حداقل دو سوم بیماران سرطانی در طول دوره بیماری خود از درد قابل توجهی رنج می برند. بیماران مبتلا به سرطان می توانند چندین محل درد و چندین نوع درد داشته باشند و هر کدام نیاز به ارزیابی و درمان دقیق دارند (جدول ۱.۲۴).

جدول ۲۴.۱ بررسی تاریخچه و ویژگی های درد

Feature	Suitable Exploratory Questions
Site	Where do you feel the pain?
Onset	When did the pain start and was it sudden or gradual?
Character	- Can you describe the pain? - Is it burning, shooting, crushing, stabbing, sharp like a needle?
Radiation	Does the pain go anywhere?
Associations	Is the pain associated with anything that you have noticed?
Time course	- Does the pain follow a pattern? - When did you first notice this pain?
Exacerbating or relieving factors	- Is there anything that makes the pain better or worse? - Is it worse on movement or weight bearing?
Severity	- How bad would you rate the severity of the pain on a scale of 1 to 10? - Do you consider your pain mild, moderate, or severe?
Impact	- Does the pain affect your sleep? - Does the pain stop you from doing things? - Does the pain affect your appetite? - Does the pain affect your mood? - Can you do your normal work?
Treatments	- What have you tried for pain relief? - How much pain was taken away by a particular drug?

ارزیابی درد

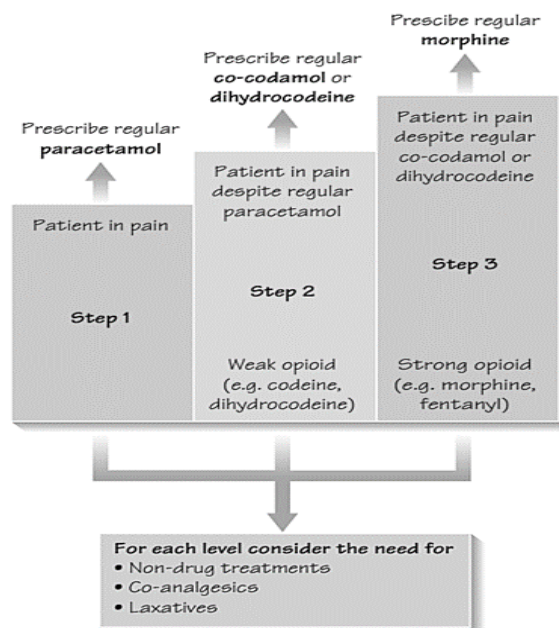
سرطان همیشه باعث ایجاد درد نمی شود، اما در صورت ایجاد درد، ارزیابی ممکن است به دلیل مکان‌های پیچیده یا چندگانه درگیری دشوار باشد. اطمینان حاصل کنید که ارزیابی و مستندات کاملی برای هر درد وجود دارد، به یاد داشته باشید که برخی از دردها ممکن است با گذشت زمان تغییر کنند، بنابراین نیاز به ارزیابی مجدد دارد. تعیین ایده‌ها، نگرانی‌ها و انتظارات بیمار، حصول اطمینان از داشتن انتظارات واقع بینانه از درمان، مهم است. مسائل اجتماعی، روانی و روحی آن‌ها را در مورد دردشان بررسی کنید و به یاد داشته باشید که اینها برای درک و مدیریت ناراحتی آن‌ها مهم است. معاینه فیزیکی ممکن است به تعیین علت کمک کند و ممکن است نیاز به تصویربرداری باشد.

درد چند عاملی است، یا به طور مستقیم با بدخیمی مرتبط است یا به طور غیرمستقیم به دلیل عوارض سیستمیک (مثلاً به دلیل کاشکسی یا زخم‌های فشاری)، یا به دلیل بیماری‌های همراه از قبل وجود دارد. **درد سوماتیک** از طریق دستگاه اسپینوتلاموس منتقل می شود. این در سطح طناب نخاعی بحث می شود و از طریق تالاموس به قشر مخ منتقل می شود و شدت و موقعیت توپوگرافی محرک‌ها را نشان می دهد. معمولاً به صورت له کننده، پارگی و ضربان توصیف می شود و معمولاً به خوبی موضعی است. درد نوروپاتیک می تواند از آسیب به اعصاب محیطی یا مرکزی به دلیل فشرده سازی، ایسکمی، خونریزی، مواد شیمیایی، یا قطع ایجاد شود. نوروپاتی‌های آسیب دیده می توانند به طور خود به خود ترشح شوند و می توانند نوروپاتی‌های سالم را به دلیل صحبت‌های متقابل جذب کنند و درد را بزرگ‌تر کنند. تحریک بیش از حد مداوم می تواند منجر به پردردی و آلوداینیا شود. درد نوروپاتیک به عنوان سوزش، تیراندازی، چاقو زدن یا «سوزن و سوزن» توصیف می شود.

درد التهابی، ناشی از واسطه‌های محیطی یا مرکزی التهاب است. سایتوکاین‌ها ($IL-1$ ، $IL-6$ ، $TNF\alpha$) حلقه‌های بازخوردی ایجاد می کنند که اعصاب آوران اولیه را حساس می کند و باعث پردردی محیطی می شود. اینها را می توان به صورت محیطی از طریق گیرنده‌های مواد افیونی یا مسیرهای COX مهار کرد. **درد احشایی**، را می توان از درد جسمی با ماهیت منتشر و موضعی ضعیف آن متمایز کرد. این توسط خونریزی شیمیایی، ایسکمی، التهاب یا فشرده شدن یا اتساع اندام‌ها تحریک می شود. سروتونین ($5-HT$) یک انتقال دهنده کلیدی در مرکز و محیطی است.

درمان

سازمان بهداشت جهانی، یک نردبان کنترل درد تولید کرده است که انتخاب مسکن را بر اساس شدت درد هدایت می کند (شکل ۲.۲۴).



شکل ۲۴.۲ نردبان کنترل درد سازمان بهداشت جهانی

در هر سطح، بیمار باید از نظر نیاز به مسکن‌ها، ملین‌ها و درمان‌های حمایتی با مثال‌های ذکر شده در جدول ۲۴.۲ ارزیابی شود.

جدول ۲۴.۲ درمان‌های حمایتی که به‌عنوان رویکردهای کنترل درد استفاده می‌شوند

Common Drug Groups	Example Drugs	Indications
Anticonvulsants	Carbamazepine	Neuropathic pain, tenosynovial pain
Antidepressants	Amitriptyline	Neuropathic pain, tenosynovial pain
Anti-emetics	Haloperidol, metoclopramide	Opioid-induced nausea, particularly at initiation of therapy
Bisphosphonates	Pamidronate	Bone pain
Corticosteroids	Dexamethasone	Raised intracranial pressure, nerve compression, liver capsular pain, soft tissue infiltration
Muscle Relaxants	Baclofen, diazepam	Muscle cramp, spasm, myofascial pain
NSAIDs	Diclofenac, ibuprofen	Bone pain, soft tissue infiltration
Sedation	Midazolam, temazepam, nitrazepam	Sleep disturbance, agitation

سایر رویکردهای غیر دارویی شامل موارد زیر است.

روش‌های مداخله‌ای مانند بی‌دردی نخاعی، انسداد عصبی، پرتودرمانی، تثبیت ارتوپدی یا جراحی ستون فقرات. اقدامات غیر مداخله‌ای مانند تحریک الکتریکی عصب از طریق پوست^۱، طب سوزنی، ماساژ، آب درمانی و درمان‌های مکمل.

حمایت توانبخشی با فیزیوتراپی یا کاردرمانی.

تکنیک‌های رفتاری مانند آموزش آرام‌سازی، هیپنوتیزم و موسیقی درمانی می‌تواند برای برخی از بیماران به ویژه کسانی که کنترل خود را از دست داده‌اند مفید باشد.

¹ transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)

بی دردی اپیوئیدی

متخصصان مراقبت های بهداشتی و بیماران گاهی اوقات در مورد استفاده از بی دردی قوی مواد افیونی نگران هستند. هنگامی که به طور مناسب در برابر درد متوسط یا شدید تیتز شود، اعتیاد بسیار نادر است و عوارض جانبی قابل کنترل است. برخی از انواع درد ممکن است مقاوم به مواد افیونی باشند و بیماران ممکن است بدون دستیابی به بی دردی آرام شوند. اگر افزایش دوزها نتوانست درد را کنترل کند، باید تشخیص داده شود و از تیم های تسکین دهنده یا درد حاد مشاوره تخصصی دریافت کرد.

درد خفیف با پاراستامول یا داروهای داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مانند آسپرین، ایبوپروفن یا دیکلوفناک درمان می شود.

درد متوسط به مواد افیونی ضعیفی مانند کدئین یا دی هیدروکدئین نیاز دارد، اما بیوست اغلب یک مشکل است و نیاز به استفاده همزمان از ملین های معمولی دارد.

درد شدید به مواد افیونی قوی مانند مورفین، فنتانیل، اکسی کدون، متادون، هیدرومورفون یا دیامورفین نیاز دارد. داروها باید برای تجویز منظم به جای تجویز موقت تجویز شوند و در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی که ممکن است دارو را انباشته کنند، باید احتیاط کرد، به ویژه در صورت استفاده از داروی طولانی اثر. برای کاهش دوز مواد افیونی باید همزمان داروهای ضددرد معمولی مانند پاراستامول تجویز شود و به بیماران در مورد استفاده از دوزهای اولیه داروهای خود آموزش داده شود. بیمارانی که نمی توانند داروی خوراکی را به دلیل مشکلات بلع تحمل کنند، می توانند برای راه های جایگزین مانند ترانس درمال، رکتوم و زیر جلدی در نظر گرفته شوند.

اثرات جانبی

عواقب طولانی مدت مانند تحمل، وابستگی، پردردی و سرکوب محور هیپوفیز هیپوتالاموس باید همراه با عوارض جانبی شایع تر زیر شناخته شود.

بیوست، شایع ترین است و می تواند در طول درمان ادامه یابد، بنابراین همه بیماران باید همزمان ملین دریافت کنند.

تهوع و استفراغ را می توان در شروع درمان با مواد افیونی مشاهده کرد، اما بیماران معمولاً در عرض یک هفته تحمل می کنند و باید در این دوره هالوپریدول یا متوکلوپرامید پیشگیرانه دریافت کنند.

آرام بخش در چند روز اول درمان یا اگر دوز بیش از حد سخاوتمندانه باشد، رایج است. بیمارانی که پرتودرمانی یا سایر درمان های سرطان زمینه ای را دریافت می کنند، می توانند شاهد بهبود درد خود باشند و از این رو به کاهش دوز مسکن نیاز دارند.

مسمومیت با مواد افیونی، می تواند باعث خواب آلودگی، تکان های میوکلونیک، مردمک های دقیق (میوز)، توهم، گیجی و افسردگی تنفسی شود. در صورت بروز سمیت، عملکرد کلیه و برنامه دوز باید به دقت بررسی شود. کاهش دوز یا تغییر به یک مخدر جایگزین را در نظر بگیرید.

سایر عوارض جانبی عبارت از خشکی دهان، تعریق، خارش و احتباس ادرار است.

ارزیابی مستمر دقیق نیازها بخشی جدایی ناپذیر از مدیریت درد سرطان است.

فصل بیست و پنجم - کارآزمایی‌های بالینی در بیماران سرطانی

سؤال تحقیق

کارآزمایی‌های بالینی، آزمایش‌هایی هستند که از بیماران برای تعیین ارزش یک درمان یا مداخله استفاده می‌کنند. دو مؤلفه کلیدی برای رویکرد تجربی وجود دارد که عبارت‌اند از، نتایج عینی به جای استدلال قابل قبول برای حمایت از نتیجه‌گیری‌ها و اینکه کارآزمایی‌ها به طور آینده‌نگر برنامه‌ریزی شده و تحت شرایط کنترل‌شده به منظور ارائه پاسخ‌های قطعی به سؤالات کاملاً تعریف شده انجام می‌شوند. تمام کارآزمایی‌های بالینی که شامل بیماران می‌شود باید بر اساس مقررات عملکرد بالینی خوب و توسط محققین آموزش دیده انجام شود.

مطالعات مشاهده‌ای

در مطالعات مشاهده‌ای، محققین گزارشگران منفعل هستند و تعیین تکلیف درمان، تحقیقات و روش‌های پیگیری خارج از کنترل محققین است و بدون ملاحظات در مورد اعتبار تلاش بعدی برای مقایسه انجام می‌شود. چنین مطالعاتی مبنای ضعیفی برای استنتاج‌های علی در مورد روابط بین درمان‌های اجرا شده و پیامدهای مشاهده شده است. مطالعات مشاهده‌ای به طور کلی تنها روش عملی برای ارزیابی اپیدمیولوژیک سبب‌شناسی بیماری است. مشاهدات حاد در محیط‌های درمانی با ساختار ضعیف می‌تواند منجر به توسعه ایده‌های ارزشمندی شود که می‌توانند در آزمایشگاه یا در آزمایشات بالینی آزمایش شوند. مطالعات مشاهده‌ای به ندرت جایگزین‌های رضایت بخشی برای کارآزمایی‌های بالینی هستند.

فاز اول کارآزمایی‌های بالینی

اهداف یک کارآزمایی فاز I، تعیین حداکثر دوز قابل تحمل دارو¹ برای یک برنامه و مسیر معین تحویل، الگوی اثرات جانبی و سمیت و اندازه‌گیری فعالیت ضد توموری است. مطالعات فارماکوکینتیک اغلب به صورت موازی انجام می‌شود و در پایان دوز توصیه شده برای ارزیابی فاز II تعیین می‌شود. بیمارانی که برای چنین مطالعات سرطانی در نظر گرفته می‌شوند، کسانی هستند که وضعیت عملکرد خوب و همچنین عملکرد اندام کافی دارند و هیچ درمان جایگزین موثری برای آن‌ها وجود ندارد.

فاز دوم کارآزمایی‌های بالینی

مطالعه فاز دوم برای بررسی اینکه آیا دارو در انواع مختلفی از تومورها کار می‌کند یا خیر، اما معمولاً در گروه بیمارانی که در آن‌ها به احتمال زیاد اثر مطلوبی را نشان می‌دهد، طراحی شده است. انتخاب بیمار مهم است و فقط کسانی که وضعیت عملکرد خوب و عملکرد اندام کافی دارند باید در نظر گرفته شوند. کارآزمایی فاز دوم می‌تواند یک عامل جدید یا یک داروی موجود باشد که با دوز، برنامه یا توالی متفاوت با سایر داروها تجویز می‌شود. هدف اصلی تعیین اینکه آیا دارو یا ترکیبی دارای فعالیت است و میزان پاسخ هدف رایج ترین نقطه پایانی برای اندازه‌گیری است. پاسخ به یک درمان معیار مستقیمی از سود بیمار نیست، زیرا درمانی که باعث پاسخ نسبی می‌شود لزوماً برای بیمار مفید نیست. علاوه بر این، نمی‌توان نتیجه گرفت که یک درمان بقا را

¹ the maximum tolerated dose (MTD)

افزایش می دهد حتی اگر پاسخ دهندگان بیشتر از افرادی که پاسخ نمی دهند، عمر کنند. برای نتیجه گیری اینکه دستاوردهای بقای وجود دارد، باید نشان داده شود که گروه تحت درمان در کل طولانی تر از گروه کنترل همسان (یعنی فاز III) عمر می کند. کارآزمایی های فاز دوم چنین کنترل داخلی ندارند، بنابراین نتیجه گیری درباره بقا ممکن است معتبر نباشد.

نتیجه گیری از کارآزمایی های فاز دوم، مقایسه ای است و باید در برابر گروهی از بیمارانی که از نظر پیش آگهی مشابه درمان استاندارد دارند، انجام شود. چنین مقایسه های کنترل تاریخی به اندازه کافی قابل اعتماد نیستند و این به یک آزمایش فاز III برای ارزیابی نیاز دارد. اگر اثربخشی قابل توجهی مشاهده نشد، سمیت کمتر از سطح داروی فعال مشاهده شد، اشکال در فرمولاسیون وجود داشت یا اگر آزمایش ناکافی وجود داشت، داروها نباید فراتر از ارزیابی فاز دوم پیشرفت کنند.

فاز سوم کارآزمایی های بالینی

یک کارآزمایی فاز I، دوز دارویی را که می توان تجویز کرد را اطلاع می دهد و فاز دوم شواهدی را مبنی بر اثربخشی آن ارائه می دهد. اگر درمان امیدوارکننده به نظر می رسد، سؤال بعدی این است که آیا بهتر از آنچه در حال حاضر موجود است کار می کند؟ برای پاسخ به این امر نیاز به یک کارآزمایی بالینی تصادفی سازی و کنترل شده مرحله سوم دارد. برخی از کارآزمایی های فاز III فاقد تمرکز هستند و سؤالات مهمی را مطرح نمی کنند و گاهی اوقات انجام مهم ترین مطالعات دشوارترین است. به عنوان مثال، یک مطالعه ممکن است شامل خودداری از درمان ثابت، انتقال مسئولیت مدیریت برای یک بیمار در سراسر تخصص، استاندارد کردن یک روش در میان پزشکانی که معتقدند راه آن ها بهترین است و به اشتراک گذاشتن شناخت با گروه بزرگی از همکاران باشد.

کارآزمایی های فاز سوم تلاش می کنند تا راهنمایی هایی را به پزشکان شاغل ارائه دهند تا تصمیمات درمانی را در مورد آنچه برای بیمارانشان بهترین است، آگاه کنند. در نتیجه، کارآزمایی های بالینی باید اطلاعات قابل اعتمادی را در مورد نقاط پایانی ارائه دهند که مرتبط با روش رایج و نماینده آن هستند. نقطه پایانی برای ارزیابی اثربخشی باید معیارهای مستقیم رفاه بیمار مانند بقا و کنترل علائم یا مقرون به صرفه بودن باشد. معیارهای واجد شرایط بودن مورد استفاده برای ورود به مطالعه بر تعمیم پذیری نتایج تأثیر می گذارد. بنابراین اغلب معیارهای واجد شرایط بودن برای آزمایشات بالینی فاز III وجود دارد.

جدول ۲۵.۱ هدف و نقاط پایانی معمول کارآزمایی های بالینی درمان ضد سرطان

Study Type	Purpose of Study	Research Approach	Typical Trial Endpoints
Phase I	- Determine MTD - Observe patterns of toxicity - Pharmacokinetics - Recommend dose for phase II evaluation	- Dose often starts at one-tenth the lethal dose in the most sensitive species - Pre-planned dose escalation is made - If no acute toxicity is seen in a cohort of 3–6 patients - If there is acute toxicity in 33% of patients, three more are treated at the same level	- Evaluation of toxicity - Response rate

		• If no further dose-limiting toxicity (DLT) is seen, the dose level is escalated for the next cohort • If the incidence of DLT is seen in $\geq 33\%$ of patients at a given level, then dose escalation stops • The phase I recommended dose often is taken as the highest dose for which the incidence of DLT is less than 33%	
Phase II	• Determine efficacy and safety • Measure toxicity • Correlation with biological or molecular parameters	• Dose is informed by the phase I evaluation • Investigators should determine a target activity level of interest • A variety of statistical accrual plans and sample size methods have been developed but a two-stage design is often used • Patients are entered into the first stage and if fewer than predicted responses are obtained, accrual terminates and the drug is rejected as being of little interest • Otherwise, accrual continues to a second stage and at the end, the drug is rejected if the observed response rate is less than predicted as determined by the design employed	• Disease-free survival • Progression-free survival • Evaluation of toxicity • Response rates • Quality of life
Phase III	• Direct comparison of study arm against a standard control • Determine efficacy and safety • Measure toxicity • Correlation with biological or molecular parameters • Economic comparison	• The protocol for a phase III trial should specify the number of patients to be accrued, duration of follow-up after study closure and time points when analysis will be performed. • Sample size planning is based on the assumption that at the conclusion of the follow-up period, a statistical significance test will be performed comparing the experimental treatment to the control treatment with regard to a single primary end point. • A statistical significance level of 0.05 means that if there is no true difference	• Disease-free survival • Progression-free survival • Overall survival • Response rates • Evaluation of toxicity (early and late) • Quality of life • Economics

		in treatment effectiveness, the probability of obtaining a difference in outcomes as extreme as that observed in the data is 0.05. The significance level does not represent the probability that the null hypothesis is true, more a probability that an observed difference is true. • With few patients in the trial, the difference in observed outcomes must be extreme in order to obtain statistical significance. Consequently, the probability of obtaining a statistically significant result may be low even when a substantial true difference in effectiveness exists. • The probability of obtaining a statistically significant result when the treatments differ in effectiveness is called the power of the trial. The power depends critically, however, on the size of the true difference in effectiveness of the two treatments. • As the sample size and extent of follow-up increases, the power increases. Generally, the study design is with a power of either 0.80 or 0.90 when the true difference in effectiveness is the smallest size that is considered medically important to detect. • One of the important principles in the analysis of phase III trials is the intention-to-treat principle. This indicates that all randomised patients should be included in the primary analysis of the trial.	
--	--	--	--

تصادفی‌سازی

برای اطمینان از تعادل بین بازوهای مطالعه، بیماران به طور تصادفی به یکی از گزینه‌های درمانی اختصاص داده می‌شوند. این تعصب را به حداقل می‌رساند و به بهترین وجه توسط یک نهاد مستقل انجام می‌شود. به طور کلی سوگیری متفاوتی در انتخاب بیماران برای درمان وجود دارد که ناشی از قضاوت پزشکان، انتخاب خود توسط بیماران و تفاوت در الگوهای ارجاع است. تصادفی‌سازی، تضمین نمی‌کند که مطالعه شامل نمونه‌ای نماینده از همه بیماران مبتلا به این بیماری باشد، اما به اطمینان از ارزیابی بی‌طرفانه از شایستگی‌های نسبی دو درمان برای انواع بیماران وارد شده کمک می‌کند. تصادفی‌سازی یک بیمار باید پس از اینکه بیمار واجد شرایط تشخیص داده شد و با شرکت در کارآزمایی موافقت کرد و مایل به پذیرش هر یک از گزینه‌های تصادفی شده بود، انجام شود.

متاآنالیز

متاآنالیز، خلاصه‌ای جامع، عینی و کمی از شواهد در یک حوزه خاص است. این بر روی کمی کردن نتایج مطالعات فردی حول یک سؤال بالینی متمرکز است و نتایج حاصل از همه کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده مرتبط را که شروع شده‌اند، بدون توجه به اینکه آیا منتشر شده‌اند، ترکیب می‌کند. اثربخشی درمانی را بر اساس میانگین نتایج ادغام شده در کارآزمایی‌ها ارزیابی می‌کند.

یک موضوع مهم در متاآنالیزها این است که آیا آزمایشات فردی به اندازه کافی مشابه هستند تا میانگین اثرات را که از نظر درمانی معنادار هستند، محاسبه کنند. یک متاآنالیز ممکن است برای پاسخ به سؤالات مهم در مورد دسته‌ای از درمان‌ها مفید باشد که کارآزمایی‌های فردی نمی‌توانند به طور قابل اعتماد به آن‌ها بپردازند، اما مهم است که به یاد داشته باشیم که یک متاآنالیز جایگزینی برای کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی شده با اندازه مناسب نیست.

فصل بیست و ششم - نقش تیم‌های چند تخصصی

جلسات تیم چند تخصصی

تیم چند تخصصی^۱ گروهی از متخصصان مراقبت‌های بهداشتی هستند که برای ارائه خدمات بالینی با کیفیت بالا به بیماران، افزایش کارایی و تولید مراقبت‌های جامع کار می‌کنند. اساس اصلی تیم متشکل از متخصصان بهداشتی است که مستقیماً در مراقبت از بیمار مانند پزشکان، پرستاران متخصص و فیزیوتراپیست‌ها؛ نقش دارند. تیم گسترده‌تر شامل متخصصانی مانند کاردرمانگران است که نقش کمکی در طول سفر بیمار دارند.

نقش تیم

تیم چند تخصصی، در آنکولوژی به خوبی تثبیت شده است، زیرا سرطان یک بیماری چند سیستمی است که نیاز به ورودی از رشته‌های مختلف دارد. تیم به طور منظم برای بحث در مورد پیشرفت بیمار و ایجاد یک انجمن برای ارتباطات بین رشته‌ای که امکان هماهنگی مراقبت و تصمیم‌گیری را فراهم می‌کند، ملاقات می‌کند. این جلسه به صورت بیمار محور طراحی شده است و فرصتی برای ارتباط بین رشته‌های مختلف، برنامه ریزی تحقیقات و مدیریت فراهم می‌کند. این بستری است که در آن پزشکان فردی می‌توانند موارد یا موقعیت‌های پیچیده را مورد بحث قرار دهند و از تجربه جمعی اعضای تیم استفاده کنند تا بهترین رویکرد را برای یک بیمار جداگانه انتخاب کنند. این می‌تواند به ویژه در هنگام بحث در مورد بیماران با یک وضعیت یا موقعیت نادر مهم باشد.

نقش‌های خاص تیم چند تخصصی عبارت‌اند از:

- روش‌های تشخیصی و مرحله بندی را برنامه ریزی کنید.
- در مورد روش درمان اولیه مناسب تصمیم بگیرید (معمولاً جراحی اما استفاده از شیمی درمانی نئوادجوانت قبل از جراحی اینتروال در حال افزایش است).
- ترتیب بررسی توسط تیم آنکولوژی برای برنامه ریزی ارزیابی بیمار قبل از درمان سیستمیک یا پرتودرمانی.
- بحث در مورد الزامات حمایتی اضافی برای هر بیمار مانند فیزیوتراپی، حمایت روانی، کنترل علائم، مراقبت‌های تغذیه‌ای یا توانبخشی در دوره پس از عمل.
- اطمینان از دسترسی به اطلاعات دقیق در مورد درمان، پیش آگهی، عوارض جانبی و سایر موارد مرتبط، مانند مراقبت از استوما.
- برنامه ریزی استراتژی‌های نظارت.
- اطمینان از انتقال مناسب از درمان با هدف درمانی به درمان تسکین علائم.
- ارتقای استخدام در کارآزمایی‌های بالینی.
- توافق سیاست‌های عملیاتی برای ارائه مراقبت با کیفیت بالا به بیماران.
- برنامه ریزی و بررسی داده‌های ممیزی برای اطمینان از ارائه مراقبت با کیفیت به بیماران توسط تیم.

¹ The multidisciplinary team (MDT)

جدول ۲۶.۱ مشکلاتی که در جلسات تیم‌های چند تخصصی با آن مواجه می‌شویم

Problem	Approach to Solution
A team member is absent	Each MDT should appoint a deputy for each core member of the team, such that the meeting functions normally even though a member may be temporarily absent.
Addressing patient concerns	It is good practice for the information about the patient's concerns, preferences, and social circumstances to be presented at the meeting by someone who has met with the patient, such as a specialist oncology nurse or the treating physician. Where this is at a referring unit, the local staff could join the meeting via teleconference.
Decisions not implemented	Studies have shown that 15% of decisions about treatment made at an MDT meeting are not implemented. This frequently results in patients receiving a more conservative treatment than recommended. The main reasons why decisions are not implemented are co-morbid health issues (44%), patient choice (34%), and decisions being changed when more clinical information was available (20%). This reflects the quality and quantity of information available at the time of the meeting, and teams might agree the minimum data required to facilitate discussion of all patients.
Inadequate information	MDT meetings require adequate information about the patient's disease as well as any physical or psychological co-morbid health issues.
Poor communication	The MDT meeting should record the discussion and recommendations (preferably typed) and communicate the outcome to everyone involved in the management of the patient, including the referring clinician, GP, oncologist, surgeon, radiotherapist, clinical nurse specialist, and the patient notes.
Poor leadership	MDT meetings can degrade into argumentative confrontations and strong leadership is required. There should be an identified lead person for the meeting and all members should be trained in advanced communication skills and maintain respect for other team members. Regular business meetings should discuss problems and agree approaches to improve the running and efficiency of the meetings.

مزایای جلسات تیم چند تخصصی

مطالعات نشان داده اند که تیم های چند رشته‌ای می‌توانند کیفیت زندگی را بهبود بخشند، مرگ و میر را کاهش دهند و هزینه‌های مراقبت از سرطان را کاهش دهند. مشارکت در مراحل اولیه، درمان مناسب و به موقع را تسهیل می‌کند که به احتمال زیاد با استانداردهای مبتنی بر شواهد مطابقت دارد و می‌تواند منجر به رضایت بیشتر بیمار شود. نه تنها تیم چند رشته‌ای به خوبی با یکدیگر همکاری می‌کنند، بلکه می‌تواند برای خود متخصصان مراقبت‌های بهداشتی نیز مفید باشد، مطالعاتی که رضایت شغلی بیشتر افراد درگیر را نشان می‌دهد. این جلسات اجازه کار بین تخصصی را می‌دهد و مبنایی برای پشتیبانی و آموزش برای کل تیم فراهم می‌کند. مراقبت ساده ارائه شده توسط این جلسات با بهبود هماهنگی بین خدمات، کاهش تکرار تحقیقات و به حداقل رساندن ارتباطات ناکارآمد باعث صرفه جویی در زمان می‌شود. به طور کلی، آنها می‌توانند مراقبت را کارآمدتر کنند، در زمان، پول و منابع صرفه جویی کنند که به ناچار منجر به استاندارد بالاتر مراقبت از بیمار و منفعت بیشتر برای سرویس سلامت ملی می‌شود.

کلینیک‌های ترکیبی

تعدادی از تیم‌های چند رشته‌ای، یک کلینیک ترکیبی را اداره می‌کنند که در آن چندین عضو تیم حضور دارند. بیماران را می‌توان توسط بیش از یک متخصص در یک ویزیت بیمارستانی ویزیت کرد که فرصتی یک‌جا برای بررسی و برنامه‌ریزی درمان فراهم می‌کند. این رویکرد الزام نوشتن نامه‌های معرفی را نفی می‌کند، ارتباط بین

اعضای تیم را بهبود می بخشد، تأخیرها را کاهش میدهد زیرا بیماران می‌توانند توسط بیش از یک متخصص بررسی شوند و برای بیمار کارآمدتر است. تصمیمات مشترک مربوط به درمان را می‌توان در کمترین زمان تصمیم گرفت و اجرا کرد و در نتیجه زمان شروع درمان را کوتاه کرد.

ثبت نام در کارآزمایی‌های بالینی

بحث در جلسات تیم‌های چند رشته‌ای برای برنامه‌ریزی مدیریت بیماران بستری ایده‌آل برای شناسایی بیماران بالقوه است که باید برای آزمایشات بالینی در نظر گرفته شوند. سوابق تیم‌های چند رشته‌ای، امکان ممیزی از شناسایی بیمار، غربالگری و استخدام نهایی را فراهم می‌کند. در بریتانیا، شبکه‌های سرطان اهدافی برای استخدام در آزمایش‌های بالینی دارند. حضور هماهنگ کننده تحقیقات یا پرستار پژوهشی می‌تواند به شرکت کنندگان در جلسه یادآوری کند که یک بیمار خاص ممکن است واجد شرایط کارآزمایی باشد.

توجه به بیماران در طول جلسه تیم‌های چند رشته‌ای این مزیت را دارد که تمام اعضای تیم را با ماهیت، اهداف و اهداف مطالعه آموزش می‌دهد و پزشکان تشویق می‌شوند تا سناریوهایی را که در آن‌ها شواهد محدودی از مدیریت بهینه موارد خاص برای کمک به اطلاع رسانی در طراحی و برنامه ریزی مطالعات آینده وجود دارد، شناسایی کنند.

فرصت‌های آموزشی

تیم‌های چند رشته‌ای، نقش برجسته‌ای در مراقبت از بیماران دارند، بنابراین دانشجویان و کارآموزان در طول دوره آموزشی خود تشویق می‌شوند تا در کنار تیم‌های چند رشته‌ای کار کنند و در جلسات شرکت کنند. مزایای آموزشی عبارت‌اند از:

- نمونه‌هایی از کار تیمی بین حرفه‌ای.
- یادگیری مبتنی بر مورد، از جمله معضلات اخلاقی یا روانی.
- بهبود دانش در مورد بیماری و مدیریت.
- بحث مدیریت چندوجهی سرطان.
- حمایت از بیمار.
- فرصتی برای توسعه مهارت‌های ارائه.
- بحث در مورد یافته‌های تحقیقات اخیر و ارتباط بالینی.
- تأمل در تصمیم‌گیری.

در نتیجه، جلسات چند رشته‌ای می‌تواند ارزش آموزشی بسیار بالایی برای همه اعضای درگیر به ویژه دانشجویان پزشکی داشته باشد.

فصل بیست و هفتم – مراقبت پایان عمر

برای بیماران مبتلا به بدخیمی‌های صعب‌العلاج که به پایان عمر می‌رسند، تسکین علائم و به حداکثر رساندن کیفیت زندگی به اهداف اصلی درمان تبدیل می‌شود. هدف مراقبت تسکینی حمایت از مبتلایان به بیماری‌های تهدیدکننده حیات از جمله سرطان با پرداختن به تمام جنبه‌های زیست‌روانی-اجتماعی مراقبت از آن‌ها است. این باید شامل حمایت از بیمار و خانواده او از سوی کل تیم چند تخصصی باشد.

فصل‌های دیگر، دو مورد از رایج‌ترین مشکلات بیماران مراقبت‌های تسکینی یعنی حالت تهوع و درد را مورد بحث قرار داده‌اند. با این حال، بسیاری از مسائل دیگر وجود دارد که ممکن است چنین بیمارانی را تحت تاثیر قرار دهد و کنترل آن‌ها می‌تواند تفاوت زیادی در کیفیت زندگی ایجاد کند.

علائم فیزیکی

یبوست: دلایل متعددی برای یبوست در بیماران سرطانی وجود دارد. شایع‌ترین آن‌ها شامل عوارض جانبی دارو (به ویژه با داروهای ضددرد و ضد استفراغ)، کاهش مصرف مایعات و مواد مغذی، انسداد روده (به دلیل تومور یا تنگی) و هایپرکلسمی است. تحرک و افزایش مصرف خوراکی می‌تواند به تشویق فعالیت روده کمک کند، اما اغلب باید ملین‌های نرم کننده یا تحریک کننده تجویز شوند. هنگام تجویز بی‌دردی اپیوئیدی، استفاده همزمان از ملین باید همیشه در نظر گرفته شود.

اسهال: عوامل متعددی ممکن است دخیل باشند. علل بیماری‌زا مانند عفونت نوروویروس یا سی. دیفیسیل^۱ باید حذف شوند. داروهایی که می‌توانند باعث اسهال شوند عبارتند از شیمی درمانی، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، آنتی بیوتیک‌ها و ملین‌ها. پرتودرمانی می‌تواند باعث اسهال حاد و تأخیری شود که ماه‌ها پس از اتمام درمان شروع می‌شود. شناسایی اسهال سرریز ثانویه به یبوست مهم است و ممکن است معاینه رکتوم ضروری باشد. حذف علت زمینه‌ای ارجح است، اما اگر این کار مناسب نباشد، درمان با داروهایی مانند لوپرامید (آگونیست گیرنده‌های مواد افیونی) ممکن است مفید باشد.

تنگی نفس: این می‌تواند به دلیل عوامل زیادی باشد که در صورت برگشت پذیری باید اصلاح شوند. علل تنفسی شامل اثر مستقیم تومورهای ریه، ذات‌الریه، پلورال افیوژن، ضعف عضلات تنفسی، آسیب عصب فرنیک و متاستازهای دنده است. علل قلبی عروقی شامل نارسایی احتقانی قلب، آمبولی ریوی، کم‌خونی، آریتمی و افیوژن پریکارد است. اضطراب، عامل مهمی است که باید به عنوان یک علت اولیه یا بدتر شدن یک بیماری زمینه‌ای در نظر گرفته شود. اگر بیمار هیپوکسیک باشد، اکسیژن می‌تواند کمک کند یا حتی به عنوان دارونما برای تسکین اضطراب و مواد افیونی ممکن است به کاهش تعداد تنفس و آرامش بیمار کمک کند. بنزودیازپین‌ها در کاهش اضطراب مفید هستند.

سرفه: یک علامت شایع در سرطان ریه به دلیل تحریک راه‌های هوایی یا به عنوان یک عارضه جانبی داروهایی از جمله شیمی درمانی و مهارکننده‌های ACE است. درمان‌ها شامل لینکتوس ساده است که با پوشاندن حلق، سرفه را کاهش می‌دهد و همراه با محلول‌های خوراکی مبتنی بر مواد افیونی که محرک سرفه را سرکوب می‌کنند، عمل می‌کند.

¹ C. difficile

کاشکسی^۱: از دست دادن توده عضلانی و بافت چربی به دلیل افزایش نیازهای متابولیکی یک آسیب شناسی زمینه‌ای در بیماران سرطانی پیشرفته (به ویژه ریه و کولورکتال) بسیار شایع است. کاشکسی را نمی‌توان با افزایش مصرف مواد مغذی معکوس کرد و اغلب همراه با از دست دادن اشتها (بی‌اشتهایی) و ضعف عمومی است. این یک شاخص پیش‌آگهی ضعیف است که تحت تأثیر درمان دشوار است. کورتیکواستروئیدها ممکن است اشتها را تحریک کنند، اما نمی‌توانند از تحلیل رفتن بیشتر عضلات جلوگیری کنند.

لنف ادم: به دلیل آسیب یا انسداد سیستم لنفاوی ایجاد می‌شود که منجر به ادم مزمن اغلب همراه با تغییرات پوستی می‌شود. لنف ادم ممکن است ارثی (اولیه) یا ثانویه به آسیب ناشی از نفوذ تومور، جراحی یا پرتودرمانی باشد. ممکن است یک یا چند ناحیه، معمولاً سر و گردن با سرطان دهان یا گلو، اندام فوقانی مبتلا به سرطان پستان و اندام تحتانی با سرطان کولورکتال یا زنان را درگیر کند. درمان پیشگیرانه علاوه بر ارجاع به یک سرویس تخصصی لنف ادم ارجح است. درمان‌ها شامل ماساژ بافت، بانداژ یا لباس فشرده و مراقبت از پوست است. سلولیت یک عارضه شایع در بیماران سرطانی است و آموزش علائم هشدار دهنده به بیمار ضروری است. **مراقبت از دهان:** دهان به ویژه در معرض خطر عوارض در بیماران سرطانی است. خشکی دهان بسیار شایع است و اغلب به دلیل داروهای آنتی‌کولینرژیک، شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی، علاوه بر کم‌آبی بدن است. شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی ممکن است باعث موکوزیت، التهاب مخاطی دردناک شود که دهان را در برابر عفونت آسیب‌پذیر می‌کند. کاندیدیازیس^۲ شایع است و می‌توان آن را با اسپری‌های موضعی (مانند نیستاتین) یا داروهای سیستمیک (مانند فلوکونازول) درمان کرد. بهداشت دهان و دندان برای جلوگیری از عفونت‌های باکتریایی، ویروسی و قارچی ضروری است و می‌توان از دهانشویه آنتی‌بیوتیکی یا کلرهگزیدین در کنار تمیز کردن معمولی دندان استفاده کرد. بزاق مصنوعی برای برخی بیماران مفید است.

مسائل روانی

پریشانی: اکثر بیماران با تشخیص نهایی درجاتی از ناراحتی عاطفی را تحمل می‌کنند. عوامل متعددی ممکن است مسئول این ناراحتی باشند و مهم است که سعی شود تا حد امکان به آن رسیدگی شود. مهارت‌های ارتباطی خوب هنگام بحث در مورد پیش‌آگهی با بیمار و خانواده حیاتی است و در صورت لزوم، صداقت و اطمینان خاطر را در بر می‌گیرد. مشارکت دادن بیمار و خانواده در تصمیم‌گیری در مورد مراقبت از آنها و احترام به استقلال بیمار ضروری است. کنترل علائم فیزیکی می‌تواند برای وضعیت روانی بیمار مفید باشد.

افسردگی: در بیماران پایان عمر شایع است و تشخیص پریشانی روانی عادی از افسردگی بالینی قابل توجه بسیار مهم است. علائم فیزیکی افسردگی مانند کمبود انرژی و از دست دادن اشتها ممکن است با پیشرفت بیولوژیکی سرطان پنهان شود. با این حال، ابزار غربالگری مناسب مانند مقیاس اضطراب و افسردگی بیمارستانی^۳ می‌تواند به شناسایی بیماران مبتلا به افسردگی کمک کند. درمان باید جامع باشد و در صورت لزوم شامل حمایت روانشناختی اضافی، کنترل علائم و داروهای ضد افسردگی باشد.

¹ Cachexia

² Candidiasis

³ the Hospital Anxiety and Depression (HAD)

معنویت: باورها، افکار، امیدها و ترس های بیمار در مورد پایان عمر باید با آنها بررسی شود تا اطمینان حاصل شود که حمایت معنوی مناسب ارائه می شود. این شامل، اما نه محدود به، اعتقادات مذهبی و ایده های فرهنگی در مورد مرگ و مردن است.

سوگ: حمایت از بیماران و خانواده هایشان که با احتمال مرگ کنار می آیند، مهم است. اندوه می تواند هم قبل و هم بعد از مرگ ایجاد شود و حمایت غیررسمی و همچنین درمان روانشناختی می تواند بسیار مفید باشد. گروه های حمایت از سرطان برای کمک به بیماران و بستگان در درک بیماری و مقابله با عواقب آن بسیار مفید هستند.

مدیریت فاز پایانی

در روزها و ساعات پایانی زندگی، چارچوب هایی مانند مسیر مراقبت لیورپول^۱ می تواند به پزشکان در تضمین کامل بودن و ثبات مراقبت کمک کند (شکل ۲۷.۱).



شکل ۲۷.۱ اهداف مسیر مراقبت لیورپول

درمان فعال معمولاً دیگر بخشی از مراقبت پزشکی در مرحله پایانی نیست. محل مراقبت مهم است زیرا بیماران در حال مرگ ممکن است در خانه، در مراقبت های پرستاری، در بیمارستان یا در یک آسایشگاه مراقبت شوند. از نظر آماری، بیشتر بیماران سرطانی در بیمارستان می میرند، اما انتخاب محل بیمار باید در صورت امکان تسهیل شود و نیازهای پزشکی را تامین کند.

تجویز در مراحل پایانی باید فقط شامل داروهای ضروری باشد و راه های تجویزی که ناراحتی را به حداقل می رساند برای مثال انتخاب تسکین درد از طریق درایورهای سرنگ زیر جلدی به جای تزریق داخل وریدی یا خوراکی، باید در اولویت قرار گیرد.

قطع تغذیه و هیدراتاسیون ممکن است زمانی مناسب باشد که مشخص شود بیمار در آخرین ساعات زندگی خود قرار دارد. این می تواند برای اعضای خانواده ناراحت کننده باشد اما نباید برای بیمار ناراحت کننده باشد.

¹ the Liverpool Care Pathway (LCP)

این موضوع باید با دقت مورد بحث قرار گیرد و با بیمار و خانواده توضیح داده شود. مایعات داخل وریدی و تغذیه غیر خوراکی درمان های تهاجمی هستند که اغلب در مرحله پایانی سود کمی دارند. قطع مایعات ممکن است ترشحات تنفسی، ادم ریوی و ادم مغزی را بهبود بخشد و روند مرگ بیمار را راحت تر کند.

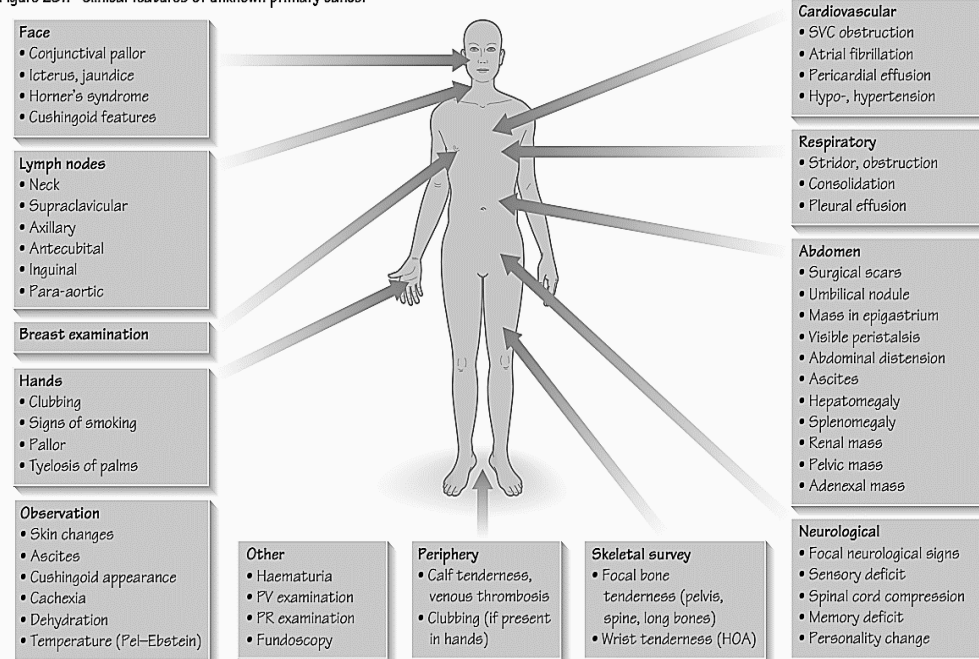
بخش سوم
سرطان‌های خاص

فصل بیست و هشتم - کارسینوم‌های ناشناخته با منشاء اولیه

همه‌گیرشناسی^۱

سرطان، اغلب در نتیجه علائم ناشی از محل اولیه تومور ظاهر می‌شود، اما گاهی اوقات سرطان می‌تواند قبل از اینکه محل اولیه به اندازه کافی بزرگ باشد که قابل تشخیص باشد، متاستاز دهد. برخلاف تومورهای اولیه شناخته شده، کارسینوم‌های اولیه ناشناخته^۲ تمایل به انتشار زودرس، الگوی متاستاتیک غیرقابل پیش‌بینی، ماهیت تهاجمی و عدم وجود علائم از محل اولیه دارند. بنابراین کارسینوم‌های اولیه ناشناخته به عنوان تشخیص یک یا چند محل تومور متاستاتیک که تحقیقات برای شناسایی محل اولیه شکست خورده است، تعریف می‌شود. (شکل ۲۸.۱)

Figure 28.1 Clinical features of unknown primary cancer



شکل ۲۸.۱ تظاهرات بالینی سرطان‌های ناشناخته با منشاء اولیه

تا ۵ درصد از همه سرطان‌ها از یک سرطان اولیه ناشناخته هستند که نشان دهنده ۸ تا ۲۰ بیمار در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال است. این هفتمین شکل شایع سرطان و چهارمین علت شایع مرگ ناشی از سرطان در مردان و زنان است. سن متوسط در هنگام مراجعه ۶۰ سال است و ۵۰ درصد بیماران با چندین محل درگیری مراجعه می‌کنند و بقیه دارای یک محل در کبد، استخوان‌ها، ریه‌ها یا غدد لنفاوی هستند.

^۱ Epidemiology

^۲ Carcinomas of unknown primary (CUP)

سبب شناسی^۱

تشخیص بافت شناسی معمول، آدنوکارسینوم یا کارسینوم ضعیف است. تومورهای مختلف در الگوهای مختلف پخش می شوند و این ممکن است به بیان کموکاین و گیرنده کموکاین توسط تومور و سلول های استرومایی مرتبط باشد.

مواجهه بالینی

تظاهرات بالینی به محل بیماری بستگی دارد، اما اکثر بیماران (۹۷٪) علائم را در محل های متاستاتیک دارند (جدول ۲۸.۱). علائم غیراختصاصی مانند بی اشتهایی، کاهش وزن و خستگی شایع هستند. برای رویکرد به معاینه بالینی به فصل ۱۰ مراجعه کنید.

جدول ۲۸.۱ محل های درگیر رایج

Site	Incidence as first site of metastasis (%)	Incidence of involvement at presentation (%)
Lymph node	26	41
Lung	17	27
Bone	15	29
Liver	11	34
Brain	8	6
Pleura	7	11
Skin	5	4
Peritoneum	4	6
Adrenal gland	—	9
Bone marrow	—	3

ارزیابی ها و درجه بندی

اولین ملاحظه حذف یک تومور بالقوه قابل درمان، سپس شناسایی انواع تومورهایی است که به دلیل پاسخگویی به درمان با نتیجه مطلوب تری همراه هستند (جدول ۲۸.۲). علیرغم تحقیقات گسترده، کمتر از ۲۰ درصد بیماران دارای محل اولیه قبل از مرگ و حتی در کالبد شکافی، ۷۰ درصد موارد دارای محل اولیه ناشناس هستند. محل های اولیه اغلب در ریه و پانکراس و به دنبال آن سایر بدخیمی های گوارشی و زنان تشخیص داده می شوند.

جدول ۲۸.۲ رویکرد به بیمار

Step 1	Search for a primary site
Step 2	Rule out potentially treatable or curable tumours
Step 3	Characterise the specific clinicopathological entity and then treat the patient • favourable subsets should consider curative intent • unfavourable subsets require palliative intent

¹ Aetiology

بررسی‌های اولیه

- شرح حال کامل و معاینه فیزیکی
- شمارش کامل خون
- بیوشیمی سرم و عملکرد کبد
- نشانگرهای تومور سرم (به فصل ۱۵ مراجعه کنید)
- آزمایش ادرار، آزمایش مدفوع برای خون مخفی
- اشعه ایکس قفسه سینه
- آندوسکوپی بر اساس علائم
- تصویربرداری از قفسه سینه، شکم و لگن (MRI، CT یا PET)
- تصویربرداری فیلم ساده از محل درد استخوان
- بیوپسی برای بافت‌شناسی (هر محل بیماری) (جدول ۲۸.۳ و ۲۸.۴)

جدول ۲۸.۳ میکروسکوپ نوری می‌تواند CUP را طبقه‌بندی کند

• Well to moderately differentiated adenocarcinoma (50%)
• Poorly or undifferentiated adenocarcinoma (30%)
• Squamous cell carcinoma (15%)
• Undifferentiated carcinoma (5%)

جدول ۲۸.۴ بدخیمی‌هایی که با روش ایمونوهیستوشیمی قابل شناسایی هستند

• Neuroendocrine tumours
• Lymphomas
• Germ cell tumours
• Melanomas
• Sarcomas
• Serous tumours (ovarian, peritoneal, uterine)
• Embryonal malignancies (especially in childhood)

بیماران باید به یک متخصص آنکولوژی ارجاع داده شوند که می‌تواند در مورد بررسی‌های مورد نیاز مشاوره دهد، زیرا باید در مورد بررسی بیش از حد بیمار نگرانی وجود داشته باشد. این یک اثر هزینه خواهد داشت و به طور بالقوه می‌تواند شروع درمان مناسب را برای بیمار به تأخیر بیندازد. بنابراین یک رویکرد تشخیصی محدود با جهت‌گیری سود - بیمار با هدف شناخت بیماران با ویژگی‌های پیش‌آگهی خوب بهترین رویکرد است. ممکن است بیماران در طول دوره بررسی وخیم شوند و تشخیص دقیق محل اولیه ممکن نیست. بنابراین، رویکردی مورد نیاز است که نیاز به آزمایش‌های کافی برای برنامه‌ریزی مدیریت در مقابل درمان بیماری را متعادل کند.

درمان

برای بیماران مبتلا به بدخیمی غیر قابل درمان که به طور گسترده متاستاتیک است، درمان با شیمی درمانی سیستمیک ترکیبی مناسب‌ترین است. انتخاب درمان به بهترین ارزیابی محل اولیه احتمالی و در نظر گرفتن وضعیت عملکرد بیمار بستگی دارد. پرتودرمانی برای مکان‌های خاص درد یا ناراحتی مفید است. تمام درمان

ها با هدف تسکینی و با هدف بهبود کیفیت زندگی بیمار انجام می شود. علاوه بر این، در صورتی که بیمار دیگر سود یا بهبود علائم را نداشته باشد، باید درمان را قطع کرد.

برای بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم تمایز یافته اولیه ناشناخته خوب یا متوسط، ۹۰٪ نرخ پاسخ پایین به شیمی درمانی را نشان می دهند. بیماران این گروه پیش آگهی بدی دارند.

بیمارانی که دارای نواحی اولیه تخمدانی یا صفاقی هستند، می توانند به خوبی با شیمی درمانی مناسب پاسخ دهند. ۴۰ درصد به بهبودی کامل و ۲۰ درصد می توانند به بقای طولانی مدت بدون بیماری دست یابند. بیماران مبتلا به متاستاز غدد لنفاوی زیر بغل را می توان مانند سرطان پستان درمان کرد و ممکن است نیاز به ماستکتومی رادیکال اصلاح شده داشته باشد.

بیماران مبتلا به کارسینوم یا آدنوکارسینوم با تمایز ضعیف ۳۰ درصد از بیماران مبتلا به CUP را تشکیل می دهند. آن ها پاسخ ضعیفی به شیمی درمانی سیستمیک نشان می دهند، نتیجه ضعیف و بقای کوتاهی دارند. چنین بیمارانی دارای میانگین سنی کمتر (۴۰ سال) و پیشرفت سریع علائم هستند. شایع ترین محل درگیری شامل غدد لنفاوی، مدیاستن و خلف صفاق است. به ندرت، پاسخ های عالی و بهبود بقا نشان داده می شود، اما هیچ عامل شناسایی شده ای نمی تواند پاسخ را در این بیماران پیش بینی کند.

برای بیمارانی که یک محل متاستاز دارند، باید به برداشتن جراحی و درمان با پرتودرمانی توجه شود. این می تواند دوره های قابل توجهی از بقای عاری از بیماری را در برخی از بیماران ایجاد کند. وجود متاستاز استخوانی استئوبلاست در یک بیمار مرد، باید برای درمان هورمونی تجربی مانند سرطان پروستات، صرف نظر از سطح سرمی PSA در نظر گرفته شود.

پیش آگهی

بیماران با تشخیص کارسینوم اولیه ناشناخته، امید به زندگی محدودی با میانگین بقای ۶ تا ۹ ماه دارند. بیماران با یک تا دو محل درگیری، غیرآدنوکارسینوما و بدون درگیری کبد، استخوان یا غده فوق کلیوی، میانگین بقای ۴۰ ماهه دارند. برای بیماران مبتلا به متاستاز آدرنال ۵ ماه است.

عوامل نامطلوب پیش آگهی عبارتند از:

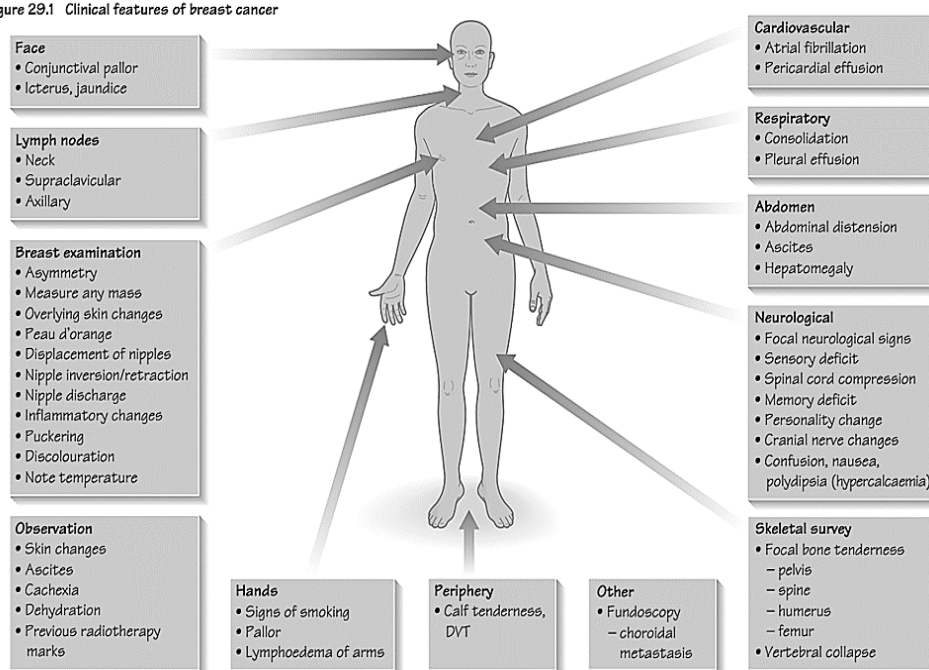
- بافت شناسی آدنوکارسینوم.
- افزایش تعداد سایت های عضو درگیر.
- درگیری کبد یا آدرنال.
- درگیری غدد لنفاوی فوق ترقوه.
- جنس مرد.
- وضعیت عملکرد ضعیف.
- کاهش وزن (بیش از ۱۰ درصد توده بدن)

فصل بیست و نهم - سرطان پستان

همه گیر شناسی

سرطان پستان، بعد از تومورهای پوستی غیرملانوزیک شایع ترین سرطان در زنان است (۳۲ درصد سرطان های زنانه) و شایع ترین علت مرگ در زنان ۳۵ تا ۵۴ ساله در انگلستان است. این یک سیر غیر قابل پیش بینی را دنبال می کند و متاستازها تا ۲۰ سال پس از تشخیص اولیه ظاهر می شوند (شکل ۲۹.۱). انگلستان دارای یکی از بالاترین موارد استاندارد شده سنی و مرگومیر ناشی از سرطان پستان در جهان با خطر ابتلا به سرطان پستان در طول زندگی ۱ در ۹ است. تشخیص زودهنگام با غربالگری و بهبود درمان، بقای ۵ ساله را بهبود می بخشد.

Figure 29.1 Clinical features of breast cancer



شکل ۲۹.۱ ویژگی های بالینی سرطان سینه

سبب شناسی و پاتوفیزیولوژی

هر دو عامل ژنتیکی و هورمونی در سبب شناسی سرطان پستان نقش دارند. استعداد ارثی در حدود ۱۰ درصد موارد سرطان پستان از جمله سرطان پستان ارثی BRCA1 و BRCA2 و سندرم Li-Fraumeni دخیل است. تصور می شود قرار گرفتن طولانی مدت در معرض استروژن و قاعدگی زودرس، یائسگی دیررس، اول دیررس نقش دارد. حاملگی (بیش از ۳۵ سال) و پوچی از عوامل خطر ثابت شده هستند.

قرص های ضد بارداری خوراکی ترکیبی خطر نسبی سرطان پستان را به طور قابل توجهی افزایش نمی دهد (به فصل ۳ مراجعه کنید)، اما نشان داده شده است که درمان جایگزینی هورمونی^۱ باعث افزایش بروز سرطان پستان در مصرف کنندگان فعلی طولانی مدت می شود (خطر نسبی ۱.۶۶).

¹ hormone replacement therapy (HRT)

کارسینوم مجرای مهاجم با یا بدون کارسینوم مجرای درجا^۱ رایج‌ترین بافت‌شناسی است که ۷۰ درصد موارد را شامل می‌شود در حالی که کارسینوم لوبولار مهاجم بیشتر موارد باقی‌مانده را تشکیل می‌دهد. DCIS ۲۰ درصد از سرطان‌های سینه شناسایی شده در غربالگری را تشکیل می‌دهد، در یک سوم زنان چند کانونی است و خطر تهاجمی شدن بالایی دارد (۱۰ درصد فقط در ۵ سال پس از برداشتن). کارسینوم مجرای مهاجم با یا بدون کارسینوم مجرای درجا خالص باعث متاستاز غدد لنفاوی نمی‌شود، اگرچه این متاستازها در ۲٪ مواردی که گره‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرند، به دلیل سرطان مهاجم ناشناخته یافت می‌شوند. کارسینوم لوبولار در محل^۲ یک عامل خطر مستعدکننده برای ایجاد سرطان در هر دو پستان است (۷٪ در ۱۰ سالگی).

جدول ۲۹.۱ مرحله‌بندی TNM سرطان پستان

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	T0	No evidence of primary tumour
	T1	Tumour 2cm or less in its greatest dimension a. no fixation to underlying pectoral muscle or fascia b. fixation to underlying muscle or fascia
	T2	Tumour more than 2cm but not more than 5cm in its greatest dimension
	T3	Tumour more than 5cm in its greatest dimension a. no fixation to underlying pectoral muscle or fascia b. fixation to underlying muscle or fascia
	T4	Tumour of any size fixed with direct extension to chest wall or skin Note: chest wall includes ribs, intercostal muscles and serratus anterior muscle, but not pectoral muscle
N – regional lymph nodes	N0	No ipsilateral lymph node metastasis
	N1	Movable ipsilateral axillary nodes a. nodes not considered to contain growth b. nodes considered to contain growth
	N2	Ipsilateral axillary nodes containing growth and fixed to one another or to other structures
	N3	Ipsilateral supraclavicular or infraclavicular nodes containing growth or oedema of the arm
M - metastasis	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis present, including skin involvement beyond the breast area

مواجهه بالینی

سرطان پستان معمولاً به صورت توده ای ظاهر می‌شود که در طول چرخه قاعدگی باقی می‌ماند. ترشح از نوک پستان در ۱۰ درصد و درد تنها در ۷ درصد از بیماران رخ می‌دهد. تظاهرات کمتر شایع شامل کارسینوم التهابی با سفتی منتشر پوست پستان است که پیش‌آگهی نامطلوبی ایجاد می‌کند. زنان به طور فزاینده‌ای در نتیجه غربالگری ماموگرافی ظاهر می‌شوند. حدود ۴۰ درصد از بیماران به بیماری گره زیر بغل مبتلا خواهند شد که با افزایش اندازه تومور اولیه، احتمال افزایش آن وجود دارد. درگیری گره‌های زیر بغل توسط تومور قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده پیش‌آگهی است. متاستازهای دور به ندرت در هنگام تشخیص وجود دارند و شایع‌ترین مکان‌های انتشار عبارت‌اند از: استخوان (۷۰٪)، ریه (۶۰٪)، کبد (۵۵٪)، پلور (۴۰٪)، آدرنال (۳۵٪)، پوست (۳۰٪) و مغز (۱۰-۲۰٪).

¹ ductal carcinoma in situ (DCIS)

² Lobular carcinoma in situ (LCIS)

بیماری پازه، در نوک پستان ۱ درصد از کل موارد سرطان پستان را تشکیل می‌دهد و با سابقه نسبتاً طولانی تغییرات اگزمایی در ناحیه نوک پستان همراه با خارش، سوزش، ترشح یا خونریزی ظاهر می‌شود. ممکن است یک توده زیرین قابل لمس وجود داشته باشد. نوک پستان حاوی سلول‌های بدخیم به صورت منفرد یا در لانه است. پیش‌آگهی مربوط به تومور زمینه‌ای است.

درمان

مدیریت کارسینوم در محل به خوبی تعریف نشده است، زیرا جراحی با ماستکتومی ساده یا جراحی حفظ پستان و به دنبال آن پرتودرمانی نرخ عود بیشتری را به همراه دارد، اما ماستکتومی نجاتی در عود می‌تواند نرخ بقای مشابهی ایجاد کند. گزینه‌های درمانی پیشنهادی برای کارسینوم لوبولار در محل از مشاهده با غربالگری سالانه تا ماستکتومی پیشگیرانه دو طرفه در بیماران منتخب را شامل می‌شود. به نظر می‌رسد جایی برای شیمی درمانی در بدون کارسینوم مجرای درجا یا کارسینوم لوبولار در محل وجود ندارد و نقش درمان غدد درون ریز در دست‌آرزیابی است.

برای بیماران مبتلا به سرطان پستان اولیه، درمان شامل برداشتن موضعی گسترده و جراحی غدد زیر بغل (تشریح، نمونه برداری، یا بیوپسی غدد لنفاوی نگهبان) و به دنبال آن پرتودرمانی کمکی پستان است. این کنترل محلی و نرخ بقای مشابه ماستکتومی را با جراحی ضعیف‌کننده کمتر به دست می‌آورد. پرتودرمانی کمکی برای کاهش خطر عود موضعی انجام می‌شود. با استفاده از پرتودرمانی بعد از عمل، این میزان از ۴۰ تا ۶۰ درصد به ۴ تا ۶ درصد کاهش می‌یابد.

درمان کمکی هورمونی با مهارکننده‌های تاموکسیفن و آروماتاز، می‌تواند بقای کلی و بدون بیماری را در بیماران قبل و بعد از یائسگی که دارای تومورهایی هستند که گیرنده استروژن (ER+) را بیان می‌کنند، بهبود بخشد. بیماران در معرض خطر کم با تومورهای کوچک و (ER+) فقط به درمان کمکی هورمونی نیاز دارند. بیماران مبتلا به تومورهای (ER+) و پیش از یائسگی باید یک آنالوگ هورمون آزادکننده هورمون لوتئین‌کننده^۱ و بیماران یائسه، تاموکسیفن و یک مهارکننده آروماتاز دریافت کنند.

شیمی‌درمانی، کمکی برای بیماران که در معرض خطر بالاتر عود هستند در نظر گرفته می‌شود. عواملی که خطر عود را افزایش می‌دهند عبارت‌اند از تومور بیش از ۱ سانتی متر، تومور منفی گیرنده استروژن (ER-) (یا وجود غدد لنفاوی زیر بغل درگیر. به چنین بیماران باید شیمی درمانی کمکی ارائه شود که بقای کلی و بدون بیماری را بهبود می‌بخشد. نقش درمان کمکی با متآنالیزها مورد مطالعه قرار گرفته است و داده‌ها از استفاده از تراستوزوماب کمکی، یک آنتی‌بادی مونوکلونال انسانی برای HER2، علاوه بر شیمی‌درمانی استاندارد برای زنان مبتلا به سرطان پستان اولیه HER2+ پشتیبانی می‌کنند.

هدف، شخصی‌سازی رویکرد درمانی برای بیماران منفی ER+، ER/PR/HER «سه‌گانه» و کسانی که HER2+ هستند. رفتار بالینی پاتولوژیک این گروه از بیماران متمایز است و آنها به استراتژی‌های درمانی مناسب برای بهینه‌سازی مزایای بقای درمان کمکی نیاز دارند.

مدیریت بیماری متاستاتیک شامل پرتودرمانی برای تسکین متاستازهای دردناک استخوان و درمان غدد درون ریز خط دوم با مهارکننده‌های آروماتاز است که تولید استروژن محیطی را در بافت‌های آدرنال و چربی مهار می‌کند. بیماری پیشرفته ER- ممکن است با شیمی‌درمانی ترکیبی درمان شود و تراستوزوماب ممکن است

¹ luteinising hormone releasing hormone (LHRH)

برای بیماران مبتلا به بیماری عودکننده HER2+ در نظر گرفته شود. بیس فسفونات ها می توانند هیپرکلسمی را درمان کرده و عوارض اسکلتی را در زنان مبتلا به متاستازهای استخوانی کاهش دهند.

پیشگیری

پیشگیری شیمیایی با تاموکسیفن در یک کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده آمریکایی بر روی ۱۳۰۰۰ زن سالم در معرض خطر بالای ابتلا به سرطان پستان، نشان داده است که بروز سرطان پستان را کاهش می دهد. با این حال، این نتایج در دو آزمایش مشابه اروپایی تکرار نشده است.

غربالگری

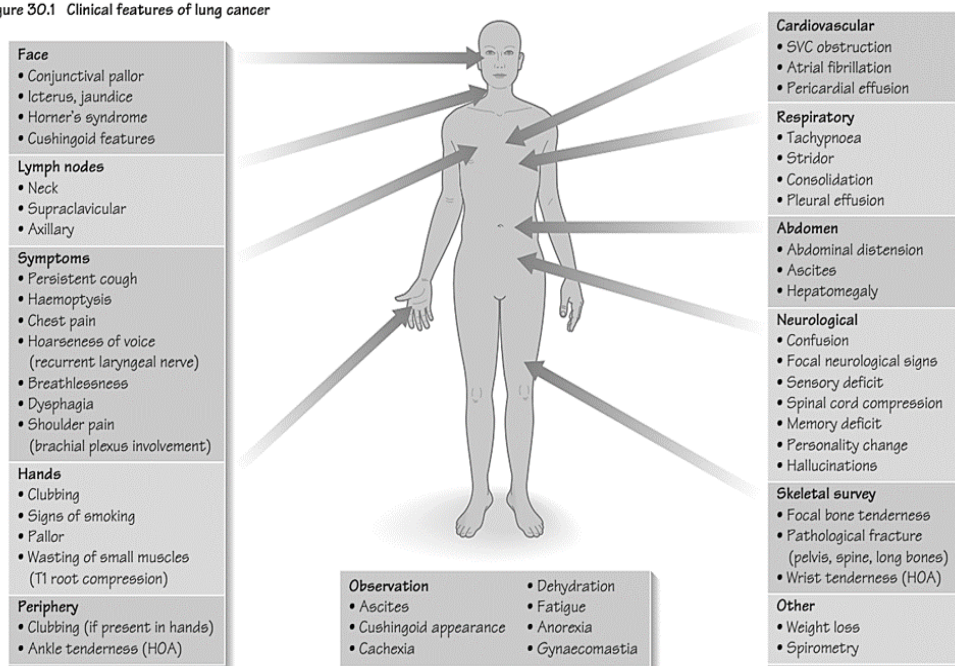
غربالگری سرطان پستان در فصل ۱۶ مورد بحث قرار گرفته است.

فصل سیام - سرطان ریه

همه گیر شناسی

سرطان ریه با ۴۱۰۰۰ مورد جدید در سال (۱۳ درصد از کل تشخیص‌های جدید سرطان) شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان و دومین سرطان شایع در بریتانیا است (شکل ۳۰.۱). اکثریت (۸۷ درصد) در افراد بالای ۶۵ سال، با بیشترین میزان بروز بین ۸۰ تا ۸۴ سال و کمترین آن در افراد زیر ۴۰ سال است. تغییر جمعیتی وجود دارد، با کاهش میزان بروز و مرگ‌ومیر در مردان و افزایش در زنان. علیرغم اقدامات دولت برای کاهش میزان مصرف سیگار، سرطان ریه همچنان بزرگ‌ترین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در بریتانیا و ایالات متحده است.

Figure 30.1 Clinical features of lung cancer



شکل ۳۰.۱ ویژگی‌های بالینی سرطان ریه

سبب شناسی

مهم‌ترین عامل خطر برای سرطان ریه سیگار کشیدن (۸۰-۹۰٪ موارد، $RR = 17$)، از جمله سیگار کشیدن غیرفعال ($RR = 1.5$) است. این خطر متناسب با سال‌های بسته‌بندی بیمار (پک‌های مصرف شده در روز $\times$ سال سیگار کشیدن)، سن شروع و نوع سیگار مصرفی است. سایر عوامل خطر شناخته شده شامل پرتودرمانی قبلی قفسه سینه و مواجهه شغلی با مواد شیمیایی مانند آزبست، استالدئید، بریلیم، کادمیوم، کروم، فرمالدئید، هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای، نیکل و ترکیبات آرسنیک معدنی است.

خطر ابتلا به سرطان ریه در مواردی که علیرغم سابقه مصرف سیگار، سابقه خانوادگی قابل توجهی داشته باشد، ۲.۵ برابر افزایش می‌یابد و به ندرت سرطان ریه در بیماران مبتلا به جهش‌های خط زیا در ژن‌هایی مانند Rb و TP53 ایجاد می‌شود.

پاتوفیزیولوژی

سرطان ریه سلول کوچک، ۲۰ درصد از تمام سرطان های ریه را تشکیل می دهد و در راه های هوایی بزرگتر ایجاد می شود. این تومور مرکزی بیشتر است. اکثر بیماران مبتلا به بیماری سیستمیک هستند و اغلب از طریق گسترش هماتوژن به کبد، اسکلت، مغز استخوان، مغز و غدد فوق کلیوی متاستاز می کند. سلول های کوچک حاوی گرانول های متراکم ترشح کننده عصبی هستند که می توانند مواد بیولوژیکی نابجا تولید کنند که منجر به سندرم کوشینگ و SIAD می شود. جهش در RB1 و TP53 در ۸۰٪ بیماران مبتلا به SCLC یافت می شود و متیلاسیون غیر طبیعی cyclin D2 ژن DNA شایع است.

سرطان های ریه سلول غیر کوچک که ۸۰ درصد سرطان های ریه است، از سلول های اپیتلیال ریه از برونش های مرکزی تا آلوئول های انتهایی ایجاد می شوند. آن ها را می توان به سه نوع اصلی تقسیم کرد.

- کارسینوم سلول سنگفرشی (۵۰٪) شایع ترین تشخیص بافت شناسی است که اغلب به صورت ضایعه انسدادی برونش ظاهر می کند و باعث عفونت می شود. آنها می توانند در رادیوگرافی قفسه سینه حفره ایجاد کنند و تمایل به رشد آهسته دارند و به صورت موضعی گسترش می یابند و دیر منتشر می شوند.
- آدنوکارسینوم (۱۵٪) از غدد مخاطی برونش نشأت می گیرد و تمایل دارد در محیط ایجاد شود. از آنجایی که چنین یافته هایی می توانند متاستاز از یک محل دور را نشان دهند، ارزیابی دقیق بیمار مورد نیاز است. ارتباط کمتری با سیگار کشیدن وجود دارد، اما آنها می توانند از بافت اسکار منشأ گرفته و خطر انتشار متاستاتیک بالایی داشته باشند، اغلب به غدد لنفاوی مدیاستن و پلور که باعث ایجاد افیوژن می شوند.
- کارسینوم سلول بزرگ (۱۰٪) اغلب به صورت یک توده محیطی بزرگ در رادیوگرافی قفسه سینه ظاهر می شود و می تواند دارای عناصر ترشحی عصبی باشد که ویژگی های پارائتوپلاستیک را ایجاد می کند. آنها تمایز ضعیفی دارند، می توانند به سرعت رشد کنند و زود متاستاز بدهند.

مواجهه بالینی

بیماران ممکن است بدون علامت مراجعه کنند، اما اکثر آنها با سرفه (۴۱٪) مراجعه می کنند. سایر علائم شایع عبارتند از درد قفسه سینه، هموپتیزی، تنگی نفس و عفونت های مکرر قفسه سینه. چاق شدن انگشت به ویژه در سرطان ریه سلول کوچک رایج است.

گسترش موضعی می تواند منجر به لنفادنوپاتی، دیسفاژی، گرفتگی صدا (درگیری عصب حنجره مکرر) و درد شانه شود. متاستازها می توانند با درد استخوان، ناراحتی کبد و علائم عصبی ناشی از درگیری سیستم عصبی مرکزی ظاهر شوند. علائم خارج از قفسه سینه شامل بی اشتهایی، کاهش وزن، بی حالی و بی حالی است.

سندرم های پارائتوپلاستیک به ویژه با سرطان ریه، از جمله درماتومیوزیت، آکانتوز نیگریکانس، LEMS و تولید خارج رحمی ACTH، ADH و PTHrP مرتبط هستند (به فصل ۱۱ مراجعه کنید).

ارزیابی ها و درجه بندی

هدف از این بررسی، تشخیص بافت شناسی و تعیین میزان گسترش (مرحله) است و باید شامل عکس برداری با اشعه ایکس قفسه سینه، شمارش کامل خون، آزمایش های عملکرد کبد و کلسیم سرم باشد. سیتولوژی خلط

می‌تواند غیر قابل اعتماد باشد. تصویربرداری سی تی برای ارزیابی اندازه و گسترش تومور، تعیین درگیری غدد لنفاوی یا شناسایی تهاجم دیواره قفسه سینه یا متاستاز به سایر نقاط استفاده می‌شود.

بافت برای آزمایش تشخیصی معمولاً در طی برونکوسکوپی به دست می‌آید، اما FNA غدد لنفاوی درگیر یا بیوپسی با هدایت سی تی ممکن است در نظر گرفته شود. سیتولوژی مایع از افیوژن پلور می‌تواند مفید باشد. در صورت وجود درد استخوان، اشعه ایکس ساده و تصویربرداری اسکن استخوان برای رد متاستاز لازم است.

PET/CT به طور فزاینده‌ای به عنوان جایگزینی برای مدیاستینوسکوپی تهاجمی برای تعیین عملکرد بیمار استفاده می‌شود.

جدول ۳۰.۱ مرحله‌بندی TNM سرطان سلول غیر کوچک ریه

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	Tx	Primary tumour that cannot be assessed, may be confirmed by malignant cells in sputum or bronchial washings but not visualised on imaging
	Tis	No evidence of primary tumour
	T0	Carcinoma in situ
	T1	Tumour <3 cm surrounded by lung or visceral pleura, without evidence of more proximal invasion than the lobar bronchus
	T2	Tumour >3 cm, or in main bronchus, >2 cm distal to carina or invading visceral pleura or associated with atelectasis or obstructive pneumonitis that extends to the hilar region, but does not involve whole lung
	T3	Tumour of any size that invades chest wall, diaphragm, parietal pericardium, mediastinal pleura, or tumour in main bronchus <2 cm distal to carina, or associated atelectasis or obstructive pneumonitis of the entire lung
	T4	Tumour of any size invading mediastinum, heart, great vessels, trachea, oesophagus, carina, vertebral body, or separate nodules in the ipsilateral lobe
	Nx	Cannot be assessed
N – regional lymph nodes	N0	No regional lymph node metastasis
	N1	Ipsilateral peribronchial and/or ipsilateral hilar nodes and intrapulmonary nodes involved by direct extension of tumour
	N2	Ipsilateral mediastinal and/or subcarinal nodes
	N3	Contralateral mediastinal, hilar nodes, or any scalene or supraclavicular nodes
M - metastasis	Mx	Cannot be assessed
	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis present, including separate nodules in different lobes

درمان

در کارسینوم ریه سلول-کوچک، عمل جراحی نقش محدودی دارد و شیمی‌درمانی با استفاده از اتوپوزید همراه با کربوپلاتین یا سیس پلاتین، در فواصل ۳ هفته‌ای برای چهار تا شش سیکل مورد نیاز است. اگرچه نرخ پاسخ بالایی وجود دارد (۸۰-۹۰٪، مرحله محدود، ۶۰-۸۰٪، مرحله گسترده)، اغلب بیماران عود می‌کنند و بهبود متوسط بقا تنها ۱۴ ماه است. پرتودرمانی می‌تواند به عنوان یک درمان همزمان با هدف درمانی برای تسکین استفاده شود، زیرا ۶۰٪ از عودها در قفسه سینه یا به عنوان تابش پیشگیری‌کننده جمجمه برای بیماران که با هدف درمانی درمان می‌شوند، برای کاهش خطر متاستاز سیستم عصبی مرکزی رخ می‌دهد.

درمان سرطان ریه سلول غیر کوچک، به بیمار و نوع و مرحله سرطان بستگی دارد. برای مراحل ۱، ۲ و برخی از بیماران^{۳a}، برداشتن کامل جراحی بهترین گزینه درمانی را ارائه می دهد که اغلب با شیمی درمانی کمکی دنبال می شود. هدف از جراحی برداشتن تومور اولیه با تمام غدد لنفاوی موضعی است، اما بیماران به تناسب اندام و عملکرد تنفسی کافی نیاز دارند تا بتوانند این کار را انجام دهند.

بیماران مبتلا به مرحله ۳b یا ۴ بیماری غیر قابل عمل هستند و شیمی درمانی می تواند باعث بهبود علائم و کنترل بیماری شود. درمان برای چهار تا شش دوره با استفاده از دوتایی کربوپلاتین یا سیس پلاتین با جمسیتابین یا وینورلبن است. چهل درصد از بیماران پاسخ می دهند اما بقای محدودی بین ۶ تا ۷ هفته وجود دارد. درمان خط دوم با دوستاکسل است. مهارکننده های تیروزین کیناز گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (گفتینیب، ایلوتینیب) را می توان به بیماران مبتلا به جهش گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی ارائه داد.

پرتودرمانی را می توان در شرایط رادیکال یا تسکین دهنده استفاده کرد. درمان درمانی با دوز بالا را می توان با استفاده از یک برنامه پرتودرمانی تسریع شده بیش از حد شکسته مداوم^۱ که در سه بخش در روز به مدت ۱۲ روز ارائه می شود، انجام داد. پرتودرمانی تسکین دهنده با دوز بالا به مدت ۶ هفته به بیماران مبتلا به بیماری علامت دار، بدون گسترش متاستاتیک و وضعیت عملکرد خوب داده می شود. پرتودرمانی تسکین دهنده می تواند برای کنترل علائم، به ویژه برای بهبود درد، هموپتیزی، تنگی نفس و سرفه مفید باشد.

بیماران مبتلا به انسداد ورید اجوف فوقانی باید برای قرار دادن استنت یا پرتودرمانی در نظر گرفته شوند. ۵۰ درصد از بیماران مبتلا به انسداد ورید اجوف فوقانی دچار کارسینوم ریه سلول-کوچک خواهند شد و پاسخ های سریع به شیمی درمانی رایج است.

برای بیماران مبتلا به سندرم های پارائتوپلاستیک به دلیل تولید خارج رحمی هورمون ها (به عنوان مثال SIAD)، اگر درمان سرطان زمینه ای موفقیت آمیز باشد، ویژگی های سندرم بهبود می یابد. بازگشت علائم تولید هورمون نابجا باید به عنوان عود احتمالی در نظر گرفته شود و بر این اساس بررسی شود.

¹ continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy (CHART)

فصل سی و یکم - مزوتلیوم

همه گیر شناسی

مزوتلیوم در سن متوسط ۶۰ سال، معمولاً ۲۰ تا ۵۰ سال پس از قرار گرفتن در معرض آزیست ظاهر می شود و مردان را پنج برابر بیشتر از زنان مبتلا می کند. تخمین زده شده است که ریسک به طور خطی با شدت و مدت قرار گرفتن در معرض آن متناسب است. بنابراین، دوره های نهفتگی بین اولین مواجهه با آزیست و تشخیص مزوتلیوم ممکن است بر اساس شغل با فواصل کوتاه تر برای عایق ها و کارگران اسکله و فواصل طولانی تر برای کارگران کشتی سازی و دریانوردی و همچنین مواجهه های خانگی متفاوت باشد.

بخش قابل توجهی از بیماران مبتلا به مزوتلیوم در سنین ۲۰ تا ۴۰ سال در معرض قرار گرفتن در خانه یا محله در دوران کودکی گزارش می دهند. کودکانی که مبتلا به این بیماری هستند، معمولاً در معرض آزیست ظاهری قرار ندارند. علیرغم افزایش آگاهی از نقش آزیست در این تومورها و اقداماتی برای کاهش قرار گرفتن در معرض آزیست، تخمین زده می شود که میزان ابتلا به مزوتلیوم تا سال ۲۰۲۰ افزایش یابد.

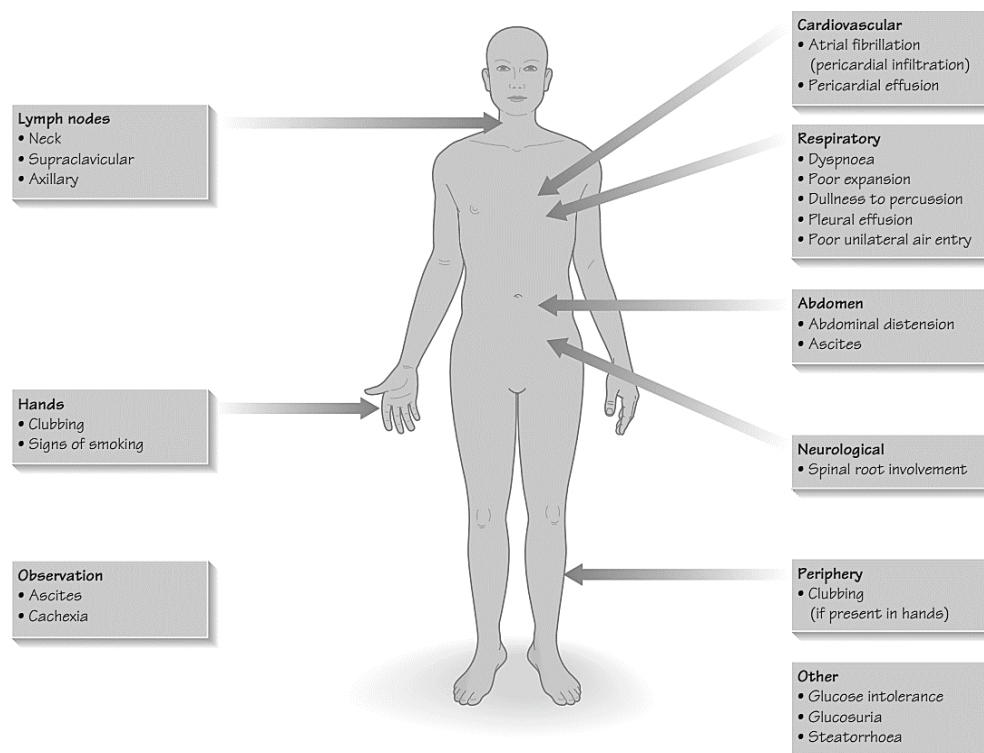
سبب شناسی

مزوتلیومی بدخیم، تومور نادری است (کمتر از ۱ درصد سرطان ها) که بسیار تهاجمی است و عمدتاً از سلول های سرریزی سطحی حفره های پلور، صفاق و پریکارد ایجاد می شود. قرار گرفتن در معرض الیاف آزیست علت اصلی است، اگرچه ۵۰٪ از بیماران سابقه تماس ندارند. این خطر در مورد آزیست آبی (کروسیدولیت) سپس آزیست قهوه ای (آموزیت) و کمترین با آزیست سفید (کریزولیت) بیشتر است. در ۶۰ تا ۸۳ درصد از مزوتلیوم های بدخیم انسان، سلول ها حاوی DNA SV40 هستند و آن ها را بیان می کنند، که یک عامل مشترک احتمالی را نشان می دهد. قرار گرفتن در معرض الیاف آزیست می تواند گونه های اکسیژن فعال تولید کند زمانی که پراکسید هیدروژن و سوپراکسید واکنش می دهند تا رادیکال های هیدروکسیل را تشکیل دهند که می تواند باعث آسیب DNA شود.

مواجهه بالینی

بیش از ۹۰ درصد بیماران با علائم داخل قفسه سینه مانند سرفه، تنگی نفس و درد غیر پلوریتیک دیواره قفسه سینه مراجعه می کنند. درگیری پلور مدیاستن می تواند باعث آریتمی یا دیسفاژی شود، اما این موارد نادر هستند. پیرکسی با منشا ناشناخته، تعریق، بی اشتها و کاهش وزن مکرر است. ترومبوسیتوز، انعقاد داخل عروقی منتشر، ترومبوفلیت و کم خونی همولیتیک ممکن است رخ دهد.

اکثر بیماران با تیرگی در یک پایه ریه و پلورال افیوژن یک طرفه که در عکس قفسه سینه دیده می شود، مراجعه می کنند. بیماران گاه به گاه بدون علامت هستند و افیوژن صرفاً به عنوان یک یافته اتفاقی است. کمتر از ۵ درصد در زمان تشخیص درگیری دوطرفه و ۶۰ درصد ضایعات سمت راست دارند. تومور اغلب ریه را در بر می گیرد و فشرده می کند و عمدتاً با تهاجم موضعی به ریه گسترش می یابد که به شکاف ها و سپتوم های بین لوبولی، اندام های مجاور در مدیاستن و دیواره قفسه سینه گسترش می یابد و ممکن است در امتداد محل های درناژ قفسه سینه ردیابی شود. تهاجم غدد لنفاوی قفسه سینه در ۷۰ درصد بیماران دیده می شود و متاستازهای هماتوژن در کبد و ریه و کمتر در کلیه، آدرنال و به ندرت استخوان ثبت شده است.



شکل ۳۱.۱ ویژگی‌های بالینی مزوتلیوما

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

در یک مزوتلیومی قفسه سینه با اشعه ایکس به صورت یک توده ضخیم، گره‌دار و نامنظم مبتنی بر پلور ظاهر می‌شود که سطح پلور را می‌پوشاند و در برخی بیماران پلاک‌های پلور به دلیل مواجهه قبلی با آزبست قابل مشاهده است. تومور اغلب ریه درگیر را در بر می‌گیرد اما به ندرت به صورت دو طرفه دیده می‌شود. دیواره قفسه سینه، تهاجم دیافراگم و مدیاستن ممکن است در موارد پیشرفته دیده شود. پلورال افیوژن متوسط تا بزرگ اغلب در سمت آسیب دیده مشاهده می‌شود.

با استفاده از تصویربرداری سی تی، می‌توان میزان بیماری را ارزیابی کرد (جدول ۳۱.۱). ضخیم شدن پلور بیش از ۱ سانتی متر در اکثر موارد (۹۲٪)، ضخیم شدن که تا شقاق بین لوبولار گسترش می‌یابد در ۸۵٪ موارد، پلورال افیوژن در ۷۴٪ و کلسیفیکاسیون پلور در ۲۰-۵۰٪ دیده می‌شود. فقدان ضخیم شدن پلور مزوتلیوم را رد نمی‌کند و تنها یافته ممکن است افیوژن پلور باشد. تصویربرداری سی تی، می‌تواند ضخیم شدن خوش خیم پلور را از بدخیم متمایز کند اما بدخیمی اولیه را از متاستاتیک به طور قابل اعتمادی تشخیص نمی‌دهد.

آزمایش‌های عملکرد ریوی ممکن است یک الگوی ریه محدودکننده را نشان دهد که ناشی از پوشش ریه است. تغییرات اسپیرومتری انسدادی با مزوتلیوم یا آزبستوز ارتباطی ندارد. ارزیابی سیتولوژی مایع جنب در مزوتلیوم دارای ارزش محدودی است زیرا بسیاری از آنها نتایج منفی کاذب خواهند داشت (۸۰٪). حتی با یک نتیجه مثبت، بسیاری از بیماران هنوز نیاز به بیوپسی دارند.

جدول ۳۱.۱ مرحله‌بندی مزوتلیوما

Stage	Tumour Location
I	Tumour involving the right or left pleura and may have spread to the lung, pericardium, or diaphragm on the same side. Lymph nodes are not involved.
II	Tumour has spread from the pleura on one side to nearby lymph nodes next to the lung on the same side. It may have spread into the lung, pericardium, or diaphragm on the same side.
III	Tumour is invading the chest wall, muscle, ribs, heart, oesophagus, or other organs in the chest on the same side with or without spread to lymph nodes on the same side as the primary tumour.
IV	Tumour involving lymph nodes in the chest on the side opposite the primary tumour, or extends to the pleura or lung on the opposite side, or directly extends into organs in the abdominal cavity or neck. Any distant metastases are included in this stage.

بیوپسی سوزنی از راه پوست پلور یا صفاق را می‌توان تحت بی‌حسی موضعی برای به دست آوردن نمونه بافت انجام داد، اما تنها در ۶۰٪ از بیماران مبتلا به مزوتلیوم تشخیصی است. بقیه به بیوپسی باز نیاز دارند که قابل اعتمادتر است و نمونه بافت بزرگتری را برای ارزیابی فراهم می‌کند. به طور فزاینده‌ای از رویکرد توراکوسکوپی با کمک ویدئو^۱ استفاده می‌شود و از آنجایی که افیوژن‌های مکرر پلور رایج است، می‌توان همزمان با بیوپسی توراکوسکوپی با کمک ویدئو، پلورودزیس تالک همراه با برداشتن پلور انجام داد. بذر تومور ممکن است در امتداد مجرای سوزنی بیوپسی رخ دهد و تقریباً در ۲۰٪ از بیماران، ندول‌های تومور در محل بیوپسی ایجاد می‌شود. پرتودرمانی موضعی محل بیوپسی ممکن است از رشد گره جلوگیری کند.

درمان

متأسفانه اکثر بیماران مبتلا به مزوتلیوم با بیماری صعب‌العلاج مراجعه می‌کنند. مسکن‌ها برای درد قفسه سینه، آنتی‌بیوتیک‌ها برای عفونت و سرکوب‌کننده‌های سرفه همگی می‌توانند علائم را تسکین دهند و باید در نظر گرفته شوند. رویکرد جراحی و درمان‌های سیستمیک معمولاً تسکین‌دهنده است، زیرا درمان بعید است، مگر اینکه بیماران مبتلا به بیماری موضعی باشند که برداشته می‌شود.

گاهی اوقات بیماران مبتلا به بیماری مرحله ۱ قابل جراحی با تومور محدود به فضای پلورال همان طرف هستند که ممکن است دکورتیکاسیون (پلورکتومی) یا پنومونکتومی خارج پلور و به دنبال آن پرتودرمانی کمکی انجام شود. میزان سود حاصل از جراحی از طریق کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده مشخص نشده است. پرتودرمانی ممکن است برای بیماری‌های پیشرفته‌تر برای کنترل علائم استفاده شود و تسکین را می‌توان با شیمی‌درمانی سیستمیک با استفاده از کربوپلاتین (یا سیس‌پلاتین) و پمترکسد به دست آورد. پرتودرمانی برای کنترل متاستاز در محل‌های بندری به دنبال روش‌های تهاجمی و جلوگیری از رشد در چنین مکان‌هایی استفاده می‌شود.

تخلیه پلورال یا افیوژن پریکارد و پلورودزیس، ممکن است علائم ناشی از افیوژن را کنترل کند.

پیش‌آگهی

بقای ۵ ساله برای مزوتلیوم ۵ درصد است که بقای آن بین ۶ تا ۱۸ ماه است. در انگلستان، بیماران مبتلا به مزوتلیومی مرتبط با آزیست، واجد شرایط دریافت مبلغ یکجا علاوه بر سایر مزایای مزایای خود هستند و باید به آن‌ها مشاوره مناسب داده شود.

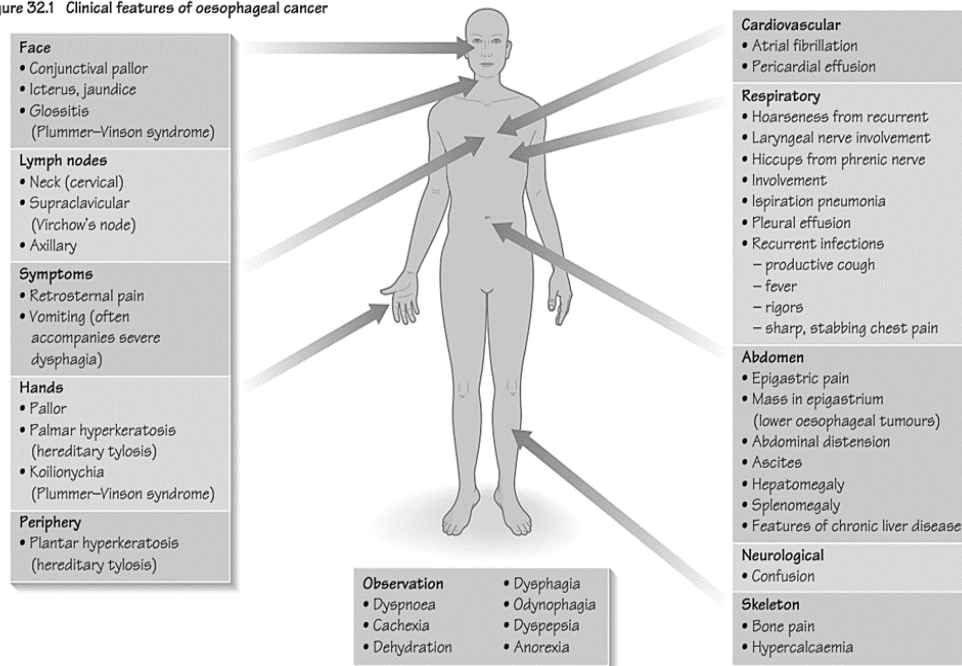
¹ video-assisted thoracoscopic (VAT)

فصل سی و دوم - سرطان مری

همه گیر شناسی

تقریباً ۴۰۰۰ نفر سالانه بر اثر سرطان مری جان خود را از دست می دهند که نهمین سرطان شایع در بزرگسالان در بریتانیا است. موارد بسیار کمی در افراد زیر ۴۵ سال وجود دارد و بروز آن بین ۴۵ تا ۵۴ و ۶۵ تا ۷۴ سال هشت برابر می شود. شیوع آن در مردان هفت برابر بیشتر از زنان است. این بیماری در چین ۲۰ تا ۳۰ برابر بیشتر از ایالات متحده است. (شکل ۳۲.۱)

Figure 32.1 Clinical features of oesophageal cancer



شکل ۳۲.۱ ویژگی‌های بالینی سرطان مری

سبب شناسی و پاتوفیزیولوژی

یک سوم سرطان‌های مری، آدنوکارسینوما هستند که بیشتر در قسمت انتهایی مری دیده می شود. دو سوم سرطان‌های سلول سنگفرشی با ۱۵ درصد در قسمت فوقانی، ۴۵ درصد در قسمت میانی و ۴۰ درصد در قسمت‌های تحتانی مری هستند.

سرطان سلول سنگفرشی مری با تحریک مزمن همراه است که احتمالاً ناشی از الکل، آسیب سوزاننده، پرتودرمانی یا آشالازی است. سندرم پلامر-وینسون (کم خونی سیدروبلاستیک، گلوستیت، ازوفازیت)، کم خونی مزمن فقر آهن و دیسفاژی با سرطان سلول سنگفرشی به ویژه در جمعیت‌های فقیر مرتبط است. تایلوز ارثی، یک صفت غالب اتوزومی که باعث هیپرکراتوز کف دست-کف پا می شود، تا سن ۷۰ سالگی ۹۵ درصد خطر ابتلا به سرطان سلول سنگفرشی را به همراه دارد.

آدنوکارسینوم با ریفلاکس معده-مری، فتق هیاتوس، چاقی و استفاده مکرر از آنتی اسید یا مسدود کننده های هیستامین H2 همراه است. مری بارت در ۸ درصد بیماران مبتلا به ریفلاکس ایجاد می شود که منجر به

متاپلازی اپیتلیوم سنگفرشی طبیعی پایین مری به اپیتلیوم ستونی می شود که ممکن است دیسپلاستیک باشد و تبدیل سالانه به آدنوکارسینوم ۰.۵ درصد است.

در سال های اخیر تغییری در تشخیص از سنگ فرش به آدنوکارسینوم صورت گرفته است که شاید منعکس کننده تغییر الگوهای سیگار کشیدن، چاقی و تغذیه بیماران باشد. تومورهای نادر مری شامل کارسینوم سلول کوچک، کارسینوم موکوپیدرموئید، سارکوم، کارسینوم کیستیک آدنوئید و لنفوم اولیه است.

مواجهه بالینی

دیسفاژی، یک علامت رایج همراه با کاهش وزن و به ندرت هماتمز است. دیسفاژی می تواند به سرعت در طی یک دوره چند هفته تا چند ماه بدتر شود، به طور معمول ماهیت پیشرونده دارد و برای جامدات بدتر از مایعات است. علائم دیگر عبارتند از: سوء هاضمه، تنگی نفس، اדיنوفازی (مراحل پیشرفته) و کم خونی فقر آهن. کاهش وزن بیش از ۱۰ درصد از وزن کل بدن با پیامد بدتری همراه است.

تومور ممکن است به ساختارهای تشریحی مجاور حمله کند و منجر به ذات الریه مکرر یا پنومونی آسپیراسیون ناشی از فیستول مری شود. لنفادنوپاتی فوق ترقوه چپ (گره ویرچو^۱)، هپاتومگالی و پلورال افیوژن از ویژگی های رایج بیماری پیشرفته در زمان تظاهر هستند. اگر تومور به آئورت قفسه سینه حمله کند، تخلیه سریع ممکن است رخ دهد. درگیری پریکارد غیر معمول است اما می تواند منجر به آریتمی و افیوژن پریکارد شود. گرفتگی صدا ممکن است نشانه درگیری عصب حنجره باشد. سکسکه ممکن است نشانه درگیری عصب فرنیک باشد. درگیری استخوان را می توان با درد یا هیپرکلسمی مرتبط شناسایی کرد.

ارزیابی ها و درجه بندی

تشخیص، معمولاً با آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی و بیوپسی تأیید می شود. مطالعات باریم یک جایگزین برای بیمارانی است که نمی توانند آندوسکوپی را تحمل کنند، اما از بیوپسی جلوگیری می کنند. لاپاراسکوپی ممکن است برای تومورهای دیستال مفید باشد. سونوگرافی آندوسکوپی در تعیین عمق تهاجم بسیار دقیق است اما در تعیین درگیری گره دقت کمتری دارد. تصویربرداری سی تی، از قفسه سینه، شکم و لگن برای مرحله بندی بیماری و تعیین میزان گسترش و درگیری غدد لنفاوی لازم است. PET-CT، به طور فزاینده ای قبل از جراحی برای تعیین وسعت بیماری و قابلیت عمل استفاده می شود (جدول ۳۲.۱).

جدول ۳۲.۱ مرحله بندی TNM سرطان مری

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	Tx	The primary tumour cannot be evaluated
	T0	There is no evidence of a primary tumour in the stomach
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumour invading into the lamina propria/submucosa
	T2	Tumour invading into the muscularis propria
	T3	Tumour has penetrated the adventitia
	T4a	Tumour has invaded into the pleura, the pericardium, or the diaphragm
	T4b	Tumour has spread into other nearby structures such as the trachea, vertebra, or the aorta.
N – regional lymph nodes	Nx	Regional lymph nodes cannot be evaluated
	N0	No regional lymphadenopathy

¹ Virchow

M - metastasis	N1	Regional lymph node involvement (one or two lymph nodes)
	N2	Regional lymph node involvement (three to six lymph nodes)
	N3	Regional lymph node involvement (seven or more lymph nodes)
	Mx	Distant metastasis cannot be evaluated
	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis

ممکن است برای تشخیص تهاجم نای به برونکوسکوپی نیاز باشد. در صورت شکایت بیمار از درد استخوان یا هیپرکلسمی در هنگام مراجعه، تصویربرداری اسکن استخوان باید ترتیب داده شود.

درمان

برش جراحی، گاهی اوقات با شیمی درمانی نئوادجوانت (سیس پلاتین، کربوپلاتین یا اگزالیپلاتین با فلوروآوراسیل و اپی روبیسین) یا کمورادیاسیون، درمان انتخابی برای سرطان مری در مراحل اولیه است، اما بسیاری از بیماران دارای عوارض جانبی جراحی هستند که برای کمتر از ۴۰٪ بیماران مناسب است. برداشتن با ازوفژکتومی، مرگ و میر ناشی از عمل تقریباً ۱۰-۵٪ است و عوارض آن شامل نشت آناستوموز، تنگی، ریفلاکس و مشکلات حرکتی است. نقش و فایده شیمی درمانی کمکی نامشخص است و بیماران باید برای آزمایشات بالینی در نظر گرفته شوند.

در هنگام تشخیص، ۲۵٪ بیماری محلی پیشرفته دارند. کسانی که دارای بیماری غیرقابل جراحی حجم کوچکی هستند ممکن است برای شیمی درمانی با هدف درمانی در نظر گرفته شوند، اما این می تواند باعث سوراخ شدن یا تنگی مری، پنومونیت و فیبروز ریوی شود. اکثر بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته موضعی با قرار دادن استنت برای دیسفاژی یا پرتودرمانی تسکین دهنده برای درد یا خونریزی درمان می شوند. بقیه بیماران (۳۵٪) مبتلا به بیماری متاستاتیک هستند و در صورت مناسب بودن به طور علامتی یا با شیمی درمانی ترکیبی تسکین دهنده (مانند بالا) درمان می شوند. برخی از بیماران ممکن است برای پرتودرمانی تسکینی همراه با براکی ترایی در برخی بیماران در نظر گرفته شوند. لیزر درمانی و قرار دادن استنت می تواند لومن مری را بازبایی کند و دیسفاژی را تسکین دهد.

پیش آگهی

بقای سرطان مری با مرحله در ارائه ارتباط دارد. بیماران مبتلا به بیماری درجا بیش از ۹۵ درصد بقای ۵ ساله دارند، اما این میزان برای بیماری موضعی به ۳۰ تا ۸۰ درصد، با درگیری گرهی ۱۰ تا ۳۰ درصد و با بیماری متاستاتیک کمتر از ۲ درصد کاهش می یابد.

تقریباً ۲۵٪ از بیماران برای برداشتن جراحی مناسب هستند که بقای ۵ ساله ۲۵٪ را ایجاد می کند. به طور کلی، با در نظر گرفتن همه بیماران از زمان تشخیص، بقای ۵ ساله در بریتانیا ۸٪ است.

نیمی از سرطان های مری را می توان با آموزش در مورد ترک سیگار، نوشیدن کمتر الکل، بهبود رژیم غذایی با میوه ها و سبزیجات تازه و کاهش مواد غذایی که به اندازه کافی نگهداری نشده و نمک بالا دارند، پیشگیری کرد.

برای بیماران مبتلا به مری بارت به نظارت آندوسکوپی به مدت ۲ تا ۵ سال نیاز است. دیسپلازی درجه پایین به درمان با مهارکننده پمپ پروتون نیاز دارد، در حالی که دیسپلازی درجه بالا نیاز به برداشتن جراحی دارد.

فصل سی و سوم - سرطان معده

همه گیر شناسی

سرطان معده ششمین سرطان شایع در بریتانیا است که ۵ درصد از کل سرطان ها را شامل می شود. این سرطان دومین سرطان شایع در سراسر جهان است. نسبت مرد به زن حدود ۱:۱.۸ است و ۹۵ درصد موارد در افراد ۵۵ ساله یا بالاتر با میانگین سنی ۶۵ سال تشخیص داده می شود.

بروز سرطان معده در کشورهای توسعه یافته احتمالاً به دلیل نگهداری بهتر مواد غذایی کاهش یافته است. در افراد دارای گروه خونی A شایع تر است (۲۰٪ افزایش خطر). تغییرات شدید بر اساس موقعیت جغرافیایی وجود دارد، ۴۰٪ موارد در چین رخ می دهد که در آن شایع ترین سرطان است، اما نرخ بروز تعدیل شده با سن در ژاپن با رژیم غذایی به عنوان عامل اصلی کمک کننده بالاترین میزان است.

سبب شناسی

مواد سرطان زا در رژیم غذایی به ویژه نیتروزامین ها و رژیم غذایی سرشار از غذاهای شور (به عنوان مثال در ژاپن)، می توانند به افزایش خطر ابتلا به سرطان معده کمک کنند. هلیکوباکتر پیلوری برای توضیح علت سرطان های در حال توسعه در بیماران مبتلا به گاستریت آتروفیک استفاده شده است، زیرا در بیماران مبتلا به سرطان معده شایع تر از سرطان معده است. علاوه بر این، گاستریت آتروفیک مزمن، منجر به کاهش ترشح اسید و در نتیجه رشد بیش از حد باکتری ها و افزایش نیترات می شود. این با افزایش سه برابری خطر ابتلا به سرطان معده مرتبط است. جهش های خانوادگی ژن کادهرین-۱ (CDH1) با افزایش خطر مرتبط است. استفاده روتین از مهارکننده های پمپ پروتون بدون بررسی با آندوسکوپی ممکن است به تشخیص دیر هنگام کمک کند. واگتومی و گاسترکتومی جزئی (۲۰ سال پس از جراحی) خطر ابتلا به سرطان معده را افزایش می دهد. سایر عوامل خطر شامل سابقه خانوادگی، چاقی، تشعشعات و طبقه اجتماعی-اقتصادی پایین تر است.

پاتوفیزیولوژی

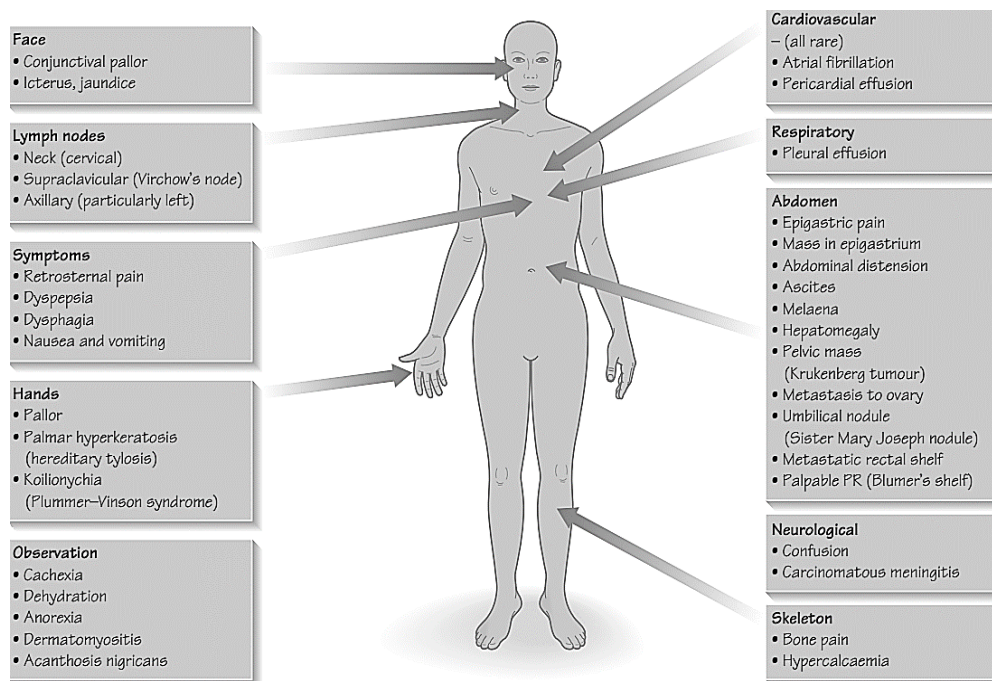
بیش از ۹۵ درصد از سرطان های معده آدنوکارسینوما هستند و می توانند بیشتر به آدنوکارسینوم روده و آدنوکارسینوم منتشر تقسیم شوند. آدنوکارسینوم روده پیش آگهی بهتری دارد و با بیماران مسن تر که بیشتر در دیستال معده رخ می دهند همراه است. آدنوکارسینوم منتشر شایع تر است و پیش آگهی بدتری دارد. سایر تومورهای نادر شامل کارسینوم سلول سنگفرشی (۴٪)، لنفوم، تومورهای استرومایی گوارشی^۱ و تومورهای عصبی غدد درون ریز هستند.

مواجهه بالینی

سرطان معده در مراحل اولیه ممکن است بدون علامت باشد یا علائم مبهم و غیر اختصاصی داشته باشد (مانند سوء هاضمه، خستگی یا بی اشتها). بیشتر بیماران با ناراحتی مبهم اپی گاستر مواجه می شوند که با وعده های غذایی، کاهش وزن، سیری زودرس، بی اشتها، دیسفاژی یا استفراغ بدتر می شود. ویژگی های بیماری پیشرفته عبارتند از آسیت، یرقان، ملنا، هیپاتومگالی (۲۵ درصد بیماران متاستاز کبدی دارند) و درگیری غدد

¹ gastrointestinal stromal tumours (GIST)

لنفای (گره ویرچو در SCF چپ در ۳۳ درصد بیماران در هنگام مراجعه قابل لمس است و نیمی از بیماران دارای توده اپی گاستر قابل لمس هستند). گسترش ترانس کولومیک به تخمدان ها (تومور کروکبرگ) یک عارضه نادر است.



شکل ۳۳.۱ ویژگی‌های بالینی سرطان معده

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

ارجاع به متخصص برای انجام آندوسکوپی فوری و بررسی برای بیماران بیش از ۵۵ سال که با سوء هاضمه به تنهایی یا برای بیماران کمتر از ۵۵ سال با دیسفاژی، استفراغ، بی اشتها، کاهش وزن یا علائم مرتبط با خونریزی گوارشی (مانند تنگی نفس، خستگی) مراجعه می کنند، ضروری است. شمارش کامل خون ممکن است کم خونی میکروسیتیک را به دلیل از دست دادن خون و کمبود آهن نشان دهد. آزمایشات عملکرد کبد ممکن است به دلیل متاستاز کبد غیرطبیعی باشد. برای بحث در مورد نشانگرهای تومور سرم به فصل ۱۵ مراجعه کنید.

آندوسکوپی همراه با بیوپسی ضروری است و در صورت مشاهده زخم معده، آندوسکوپی مجدد برای تایید بهبودی لازم است. یک زخم التیام نیافته ممکن است احتمال بدخیمی را مطرح کند. مطالعات باریم ممکن است در بیمارانی که آندوسکوپی را تحمل نمی کنند مفید باشد، اما از بیوپسی برای بررسی بافت شناسی جلوگیری می کند.

اسکن اولتراسوند از کبد و اشعه ایکس قفسه سینه آزمایشات مفیدی برای غربالگری متاستاز هستند، اما بسیاری از بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته به تصویربرداری اضافی نیاز دارند. تصویربرداری سی تی از قفسه سینه و شکم می تواند درگیری غدد لنفاوی موضعی را نشان دهد و متاستاز را مشخص کند (جدول ۳۳.۱). استفاده از تصویربرداری PET برای تشخیص شیوع بیماری در حال افزایش است.

جدول ۳۳.۱ مرحله‌بندی TNM سرطان معده

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	Tx	The primary tumour cannot be evaluated
	T0	There is no evidence of a primary tumour in the stomach
	Tis	Carcinoma in situ
	T1	Tumour invading into the lamina propria/submucosa
	T2	Tumour invading into the muscularis propria/suberosa
	T3	Tumour has penetrated the serosa
	T4	Tumour has invaded organs surrounding the stomach
N – regional lymph nodes	Nx	Regional lymph nodes cannot be evaluated
	N0	No regional lymphadenopathy
	N1	Regional lymph node involvement (one or two lymph nodes)
	N2	Regional lymph node involvement (seven to 15 lymph nodes)
	N3	Regional lymph node involvement (16 or more lymph nodes)
M - metastasis	Mx	Distant metastasis cannot be evaluated
	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis

درمان

جراحی با لاپاراتومی تنها مداخله درمانی مهم است که اغلب با مرحله بندی لاپاراسکوپی انجام می‌شود. با این حال تنها ۵۰ درصد بیماران برای جراحی مناسب هستند. پیشرفت های جراحی توسط ژاپنی ها هدایت شده است و بحث هایی در مورد جراحی بهینه وجود دارد. برای سرطان های آنترال، گاسترکتومی ساب توتال عوارض کمتری در مقایسه با گاسترکتومی کامل دارد. لنفادنکتومی گسترده، برداشتن غدد لنفاوی در امتداد محور سلیاک، شریان های کبدی و طحال، امکان مرحله بندی دقیق تری را فراهم می کند و به نظر می رسد که بقا را بهبود می بخشد. بیماران مبتلا به تومورهای میانی معده نیاز به گاسترکتومی کامل دارند در حالی که تومورهای محل اتصال معده به مری علاوه بر کاردیا و فوندوس معده نیاز به برداشتن ساب توتال مری دارند. برای بیماری در مراحل اولیه، برداشتن مخاط آندوسکوپی می تواند با کاهش قابل توجه عوارض درمان شود. میزان عود پس از عمل جراحی بالاست و متأسفانه مزایای شیمی درمانی کمکی به آن اندازه که انتظار می رفت نبوده است. بیماران باید برای آزمایشات بالینی که در حال ارزیابی برنامه ها و عوامل جدید هستند در نظر گرفته شوند. پرتودرمانی کمکی عود موضعی را کاهش می دهد اما بقا را تغییر نمی دهد. بیماران مبتلا به بیماری موضعی پیشرفته، ممکن است به دنبال شیمی درمانی نئوادجوانت یا شیمی درمانی قابل عمل باشند.

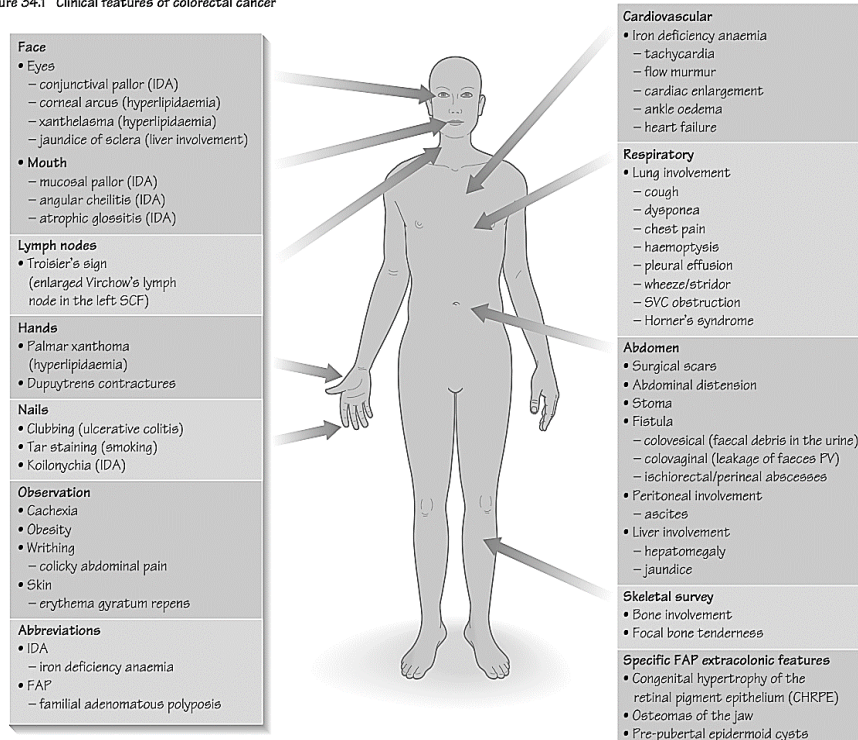
بیماری متاستاتیک ممکن است با برنامه های شیمی درمانی ترکیبی مبتنی بر فلوروپیریمیدین درمان شود. اینها دارای نرخ پاسخ حدود ۳۵٪ هستند اما به طور قابل توجهی بقا را بهبود نمی بخشند. چنین بیمارانی برای آزمایشات بالینی عوامل هدفمند جدید و درمان های بیولوژیکی در نظر گرفته می شوند. بیمارانی که مبتلا به آدنوکارسینوم متاستاتیک معده یا محل اتصال معده به مری با بیان بیش از حد HER2 هستند و درمان قبلی برای بیماری متاستاتیک خود دریافت نکرده اند، می توانند با تراستوزوماب در ترکیب با سیس پلاتین و فلوروپیریمیدین درمان شوند. برای بهبود علائم ممکن است به سایر رویکردهای تسکینی نیاز باشد. درمان لیزر آندوسکوپی را می توان برای کاهش خونریزی از تومورهای داخل مجرا استفاده کرد، استنت های فلزی سفت یا قابل انبساط می توانند دیسفاژی ناشی از تومورهای محل اتصال مری معده و کاردیای معده را تسکین دهند.

پیش آگهی

بیش از ۵۰٪ از بیماران در بریتانیا با بیماری پیشرفته مواجه هستند و بنابراین بقای ۵ ساله حدود ۱۵٪ است. در بیماران زیر ۵۰ سال، بقای ۵ ساله ۱۶ تا ۲۲ درصد در مقایسه با ۵ تا ۱۲ درصد در افراد بالای ۷۰ سال است. برای بیماران مبتلا به بیماری موضعی پیشرفته در زمان مراجعه یا بیماری متاستاتیک، میانگین بقا تقریباً ۶ ماه است.

فصل سی و چهارم - سرطان کولورکتال

Figure 34-1 Clinical features of colorectal cancer



شکل ۳۴.۱ ویژگی‌های بالینی سرطان کولورکتال

همه گیرشناسی

سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع و دومین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در بریتانیا است. بروز به شدت با سن مرتبط است، تقریباً ۸۵٪ موارد در افراد ۶۰ سال و بالاتر رخ می دهد. این بیماری به طور قابل توجهی در کشورهای توسعه یافته شایع تر است و بیشتر در نیوزلند، کانادا، ایالات متحده آمریکا و بریتانیا رخ می دهد. هیچ تعصب جنسیتی وجود ندارد.

سبب شناسی

سرطان کولورکتال، به طور کلی به عنوان یک بیماری محیطی در نظر گرفته می شود، اکثر موارد با سبک زندگی و افزایش سن مرتبط است و تنها تعداد کمی از آنها در نتیجه استعداد ژنتیکی رخ می دهد. بسیاری از عوامل سبک زندگی که تصور می شود باعث ایجاد آدنوکارسینوم کولورکتال می شوند، مرتبط با رژیم غذایی هستند و افزایش مصرف گوشت قرمز، الکل و دریافت کالری بالا نقش مهمی ایفا می کنند. سایر عوامل خطر شامل سیگار کشیدن، سبک زندگی کم تحرک و چاقی است. سرطان کولورکتال بیشتر در بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده رخ می دهد و خطر با طول مدت بیماری و شدت التهاب روده افزایش می یابد. تقریباً ۵ درصد از تمام موارد سرطان کولورکتال در نتیجه سندرم های ژنتیکی رخ می دهد که شایع ترین آنها سرطان کولورکتال ارثی غیر پولیپوز^۱ (سندرم لینچ نوع I) است. سرطان کولورکتال ارثی غیر پولیپوز، در نتیجه

¹ hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)

جهش‌های لایه زایا در یکی از چندین ژن ترمیم ناهماهنگی DNA ایجاد می‌شود و خطر ابتلا به سرطان کولورکتال در طول زندگی را تا ۴۰ درصد دارد. این بیماری در یک الگوی اتوزومال غالب منتقل می‌شود. بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال ارثی غیر پولیپوز، معمولاً در دهه چهارم زندگی به سرطان کولورکتال مبتلا می‌شوند. سایر بدخیمی‌ها مانند سرطان تخمدان، آندومتر، معده، ادرار و کبد صفراوی ممکن است رخ دهد و اینها به عنوان سندرم لینچ نوع II شناخته می‌شوند (به فصل ۸ مراجعه کنید).

پولیپ آدنوماتوز خانوادگی^۱، نوع نادرتر سرطان ارثی روده بزرگ است. این در یک الگوی اتوزومال غالب به ارث می‌رسد و در نتیجه جهش‌های ژرمینال در ژن سرکوبگر تومور APC ایجاد می‌شود. از سنین جوانی، بیماران مبتلا به پولیپ‌های خوش‌خیم کولون متعددی مبتلا می‌شوند که در نهایت به ضایعات سرطانی معمولاً در دهه سوم و چهارم زندگی تبدیل می‌شوند. بنابراین کولکتومی پیشگیرانه به شدت توصیه می‌شود.

مواجهه بالینی

سرطان کولورکتال در مراحل اولیه خود اغلب بدون علامت است و از این رو ۵۵ درصد بیماران با بیماری پیشرفته مراجعه می‌کنند. بیماران مبتلا به سرطان سمت راست معمولاً با توده قابل لمس در حفره ایلیاک راست، اسهال، کاهش وزن، کم خونی و خونریزی مخفی گوارشی مراجعه می‌کنند. ویژگی‌های بالینی سرطان سمت چپ شامل توده قابل لمس در حفره ایلیاک سمت چپ، تغییر در عادت روده (بیشتر یبوست)، تنموس، خونریزی رکتوم و علائم و نشانه‌های انسداد روده است. بیماران مبتلا به سرطان سمت چپ معمولاً زودتر از بیماران مبتلا به سرطان سمت راست مراجعه می‌کنند.

پاتوفیزیولوژی

بیش از ۷۰ درصد از سرطان‌های روده بزرگ، آدنوکارسینومایی هستند که در مخاط از پولیپ‌های آدنوماتوز خوش‌خیم ایجاد می‌شوند. آدنوم‌ها معمولاً آهسته رشد می‌کنند و اگر با جراحی برداشته نشود، تعداد کمی به بدخیمی پیشرفت می‌کنند. این خطر تبدیل بدخیم با افزایش اندازه آدنوم و با مدت زمان وجود آن افزایش می‌یابد. هنگامی که تومور ایجاد شد، می‌تواند از طریق لایه‌های دیواره روده پخش شود و در نهایت ممکن است به کبد، ریه‌ها، استخوان، مغز و پوست متاستاز دهد. تغییرات ژنتیکی متعددی در پیشرفت آدنوم‌های خوش‌خیم به آدنوکارسینوم‌های مهاجم دخیل است.

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

همه بیماران مشکوک به سرطان کولورکتال نیاز به معاینه رکتوم، شمارش کامل خون و ارزیابی عملکرد کلیه و کبد دارند. کولونوسکوپی باید انجام شود و اگر بیماران برای کولونوسکوپی مناسب نیستند، سیگموئیدوسکوپی انعطاف‌پذیر و تنقیه باریک دو کنتراست یک جایگزین است. تصویربرداری سی تی از قفسه سینه، شکم و لگن برای تعیین وسعت بیماری مفید است و ممکن است به ارزیابی عملکرد کمک کند. آنتی ژن کارسینومبریونیک^۲، ممکن است بالا باشد و برای ارزیابی پاسخ به درمان مفید است. سیستم مرحله بندی TNM معمولاً استفاده می‌شود (جدول ۳۴.۱) و مرحله دوک میزان تهاجم را منعکس می‌کند:

- مرحله A دوک^۳: تومور محدود به مخاط است

¹ Familial adenomatous polyposis (FAP)

² Carcinoembryonic antigen (CEA)

³ Duke's stage

- مرحله B دوک : تومور به غشاء بیرونی نفوذ کرده است
- مرحله C دوک: گره‌های لنفاوی منطقه ای درگیر هستند
- مرحله D دوک: متاستازهای دور وجود دارند

جدول ۳۴.۱ مرحله‌بندی TNM سرطان کلورکتال

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	T0	No evidence of primary tumour
	T1	Tumour invading submucosa
	T2	Tumour invading muscularis
	T3	Tumour invading through muscularis
	T4	Tumour perforating the peritoneum
N – regional lymph nodes	N0	No nodal involvement
	N1	Metastasis in one to three pericolic nodes
	N2	Metastasis in four or more pericolic nodes
	N3	Lymph node involvement on named vascular trunk or apical node metastasis in any lymph nodes
M – metastasis	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis

درمان

برای اکثر بیماران باید جراحی را در نظر گرفت تا تومور را به حرکت درآورد و تومور را برداشته و غدد لنفاوی منطقه را برداشت. متاستاز کبدی را می‌توان برای برداشتن در نظر گرفت. ۸۰ درصد از تمام تومورها قابل برداشتن هستند و اکثر آنها با همی کولکتومی درمان می‌شوند. جراحی رکتوم چالش برانگیزتر است، اما پیشرفت در برداشتن کامل مزورکتال منجر به بهبود بقا شده است.

پرتودرمانی تاثیر کمی بر بقای سرطان رکتوم دارد اما می‌تواند به عنوان درمان نئوادجوانت در سرطان رکتوم برای کوچک کردن تومور قبل از جراحی و محدود کردن عود لگنی استفاده شود.

نیمی از بیماران که تحت درمان با رزکسیون با هدف درمانی قرار می‌گیرند، احتمالاً در عرض ۲ سال پس از جراحی عود می‌کنند. شیمی‌درمانی کمکی با استفاده از رژیم‌های ۵-فلوئورواوراسیل و ایرینوتکان، بقا را برای سرطان‌های روده بزرگ و رکتوم بهبود بخشیده است.

درمان‌های بیولوژیکی که فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (بواسیزوماب) و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (ستوکسیماب) را هدف قرار می‌دهند، پیشرفت‌های واقعی در نتیجه بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته یا متاستاتیک ایجاد کرده‌اند.

پیش‌آگهی

بقای ۵ ساله برای سرطان کولورکتال در مرحله دوک: A، ۹۳٪؛ B، ۷۷٪؛ C، ۴۸٪ و D، ۷٪ است.

غربالگری

چهار مطالعه تصادفی کنترل شده نشان داده‌اند که غربالگری جمعیت افراد بالای ۵۰ سال برای خون مخفی مدفوع، مرگ و میر ناشی از سرطان کولورکتال را کاهش می‌دهد. یک برنامه آزمایشی غربالگری در بریتانیا در حال انجام است. بیماران با نتایج غیرطبیعی برای بررسی کولونوسکوپی ارجاع داده می‌شوند و تخمین زده می‌شود که این ممکن است مرگ و میر را تا ۱۶٪ کاهش دهد. غربالگری سیگموئیدوسکوپی انعطاف پذیر یکبار

برای مردان و زنان ۵۵ تا ۵۹ ساله موثر گزارش شده است. گروه‌های بیماران پرخطر مانند آن‌هایی که HNPCC و FAP دارند یا کسانی که تشخیص طولانی مدت کولیت اولسراتیو دارند، نیاز به نظارت منظم با کولونوسکوپی دارند.

فصل سی و پنجم - سرطان پانکراس

همه گیر شناسی

سرطان پانکراس، دهمین سرطان شایع در بریتانیا است که هر ساله تقریباً ۷۶۰۰ تشخیص داده می شود و پنجمین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان است. میانگین سن تشخیص بین ۶۰ تا ۶۵ سال است اما ۴۰ درصد در سنین زیر ۷۵ سال وجود دارد. این بیماری تا سن ۷۵ سالگی در مردان شایع تر است و در زنان بالاتر از آن بروز می کند.

سبب شناسی

سیگار تنها عامل سبب شناسیکی ثابت شده در سرطان پانکراس با افزایش پنج برابری خطر است. مطالعات در مورد مصرف الکل و قهوه متناقض بوده است. برخی از مطالعات دیابت ملیتوس و پانکراتیت مزمن را به عنوان عوامل خطر شناسایی کرده اند. با این حال، از آنجایی که هر دو ممکن است در نتیجه سرطان پانکراس ایجاد شوند، نتایج زیر سوال رفته است. بیش از ۹۰٪ آدنوکارسینوم منشأ مجرای، ۵٪ تومورهای غدد درون ریز هستند که در سلول های جزایر ایجاد می شوند و ۵٪ تومورهای سلول آسینار هستند.

مواجهه بالینی

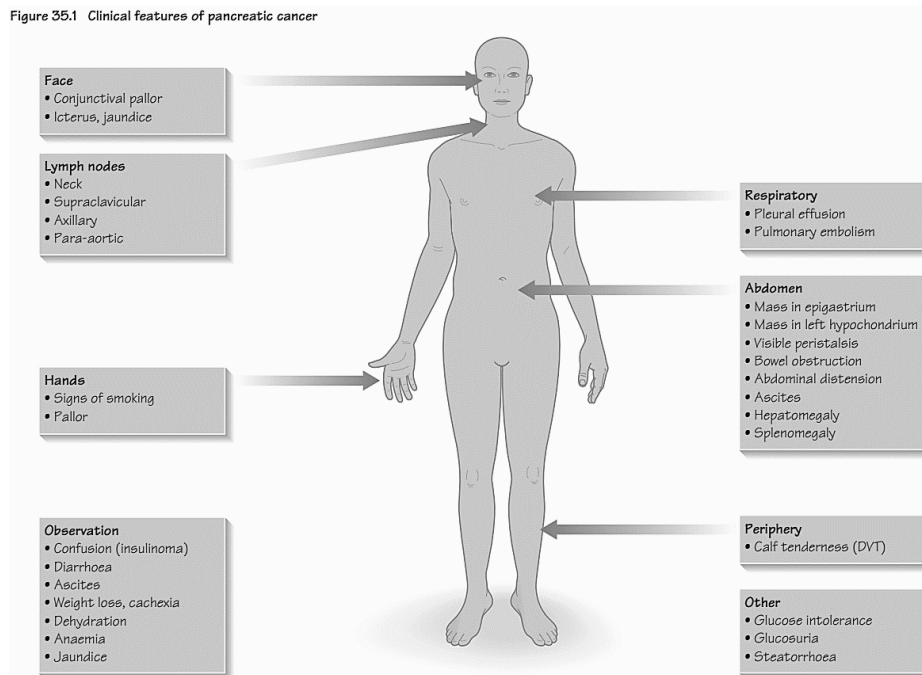
دو سوم سرطان های پانکراس در سر لوزالمعده رخ می دهد و بیماران با درد اپی گاستر، کاهش وزن و زردی مراجعه می کنند. یک سوم باقیمانده تومورها در بدن و دم لوزالمعده ایجاد می شوند و باعث درد در ربع فوقانی چپ شکم همراه با یبوست به دلیل درگیری کولون می شوند. شدت درد با گذشت زمان افزایش می یابد و به پشت تابش می کند، همزمان با تهاجم خلف صفاقی. این درد به طور مشخص زمانی بهبود می یابد که بیمار به جلو خم شود. تومورهای بدن در زمان تشخیص بزرگتر هستند و بنابراین پیش آگهی بدتری دارند.

گاهی اوقات تومورها پری آمپلی هستند و در مراحل اولیه باعث ایجاد زردی انسدادی می شوند. این می تواند منجر به تشخیص زودهنگام شود و بنابراین این تومورها نتیجه بهتری دارند.

تومورها ممکن است مستقیماً به دوازدهه، معده و خلف صفاق کشیده شوند. تومورهایی که دیر ظاهر می شوند اغلب غدد لنفاوی موضعی، به ویژه پورتال و پارا آئورت را درگیر می کنند. متاستازها ممکن است در هنگام تشخیص وجود داشته باشند و کبد و ریه محل های شایع هستند. بسیاری از بیماران تا زمانی که مجرای صفراوی مشترک مسدود نشده و دچار یرقان شوند، بدون علامت هستند. به ندرت، اسپلینومگالی و واریس می تواند ناشی از انسداد ورید طحال توسط یک تومور در بدن یا دم پانکراس باشد.

دیابت ملیتوس ممکن است ماه ها قبل از ظهور هر گونه علائم یا نشانه های دیگری از علائم بدخیمی پانکراس باشد. سایر ویژگی های تظاهر کننده شامل تب نشانه بدخیمی تروسو (ترومبوفلیت مهاجرتی سطحی) ناشی از کلانژیت و آسیت به دلیل درگیری صفاقی است.

Figure 35.1 Clinical features of pancreatic cancer



شکل ۳۵.۱ ویژگی‌های بالینی سرطان پانکراس

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

تشخیص زودهنگام سرطان پانکراس دشوار است، اما باید در هر فردی با درد مداوم بالای شکم در نظر گرفته شود. هدف بررسی، تعیین پیش آگهی و تعریف عملکرد است. سونوگرافی اندولومینال می‌تواند تصاویر واضح‌تری نسبت به سونوگرافی شکمی ایجاد کند، زیرا پروب از مری عبور می‌کند و به لوزالمعده نزدیک‌تر می‌شود. تصویربرداری سی تی می‌تواند توده، شواهدی از تهاجم و درگیری یا متاستاز غدد لنفاوی را نشان دهد. کلانژیوپانکراتوگرافی رتروگراวด آندوسکوپی^۱ مورد نیاز است و در طول عمل می‌توان مسواک زدن، ساکشن مجرای پانکراس یا بیوپسی را انجام داد. استنت را می‌توان در طول روش اولیه قرار داد. در صورت عدم تشخیص باید بیوپسی با هدایت تصویر توسط FNA یا به ندرت بیوپسی لاپاراسکوپی یا ارزیابی قبل از جراحی انجام شود. آزمایشات خون برای شمارش کامل خون، عملکرد کلیه و کبد و نشانگر تومور CA19-9 سرم باید ترتیب داده شود (به فصل ۱۵ مراجعه کنید).

درجه‌بندی

سیستم مرحله بندی TNM مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما عملاً سرطان پانکراس را می‌توان بر اساس اینکه آیا قابل برداشت است، به صورت موضعی پیشرفته (غیرقابل برداشت) یا متاستاتیک در هنگام ارائه گروه بندی می‌شود (جدول ۳۵.۱).

¹ Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

جدول ۳۵.۱ مرحله بندی TNM سرطان پانکراس

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	Tis	Carcinoma in situ (very few tumours are found at this stage)
	T1	Tumour has not spread beyond the pancreas and is smaller than 2 cm
	T2	Tumour has not spread beyond the pancreas but is larger than 2 cm
	T3	Tumour has spread from the pancreas to surrounding tissues near the pancreas but not to major blood vessels or nerves
	T4	Tumour has extended beyond the pancreas and invades nearby large blood vessels or nerves
N – regional lymph nodes	N0	Regional lymph nodes are not involved
	N1	Regional lymph nodes are involved with tumour
M – metastasis	M0	Tumour has not spread to distant lymph nodes (other than those near the pancreas) or to distant organs such as the liver, lungs, or brain
	M1	Distant metastasis is present

درمان

یک سوم بیماران مبتلا به سرطان پانکراس آنقدر پیشرفته هستند که تنها گزینه‌های درمانی موجود تسکین درد و کنترل علائم است. اکثر بیماران به صورت علامتی با استنت گذاری آندوسکوپی برای یرقان، گاهی اوقات جراحی بای پس معده برای انسداد اثنی عشر و بلوک عصبی شبکه سلیاک برای درد درمان می شوند.

جراحی: تنها گزینه درمانی است که امکان بهبودی طولانی مدت را ارائه می‌دهد، اما پانکراتیکودئودنکتومی و پانکراتکتومی کامل روش‌های اصلی با میزان عوارض بالا و عوارض جدی هستند. امکان سنجی جراحی به اندازه تومور، گسترش و وضعیت عملکرد کلی بیمار بستگی دارد. تنها حدود ۲۰ درصد موارد این معیارها را برآورده می کنند و درمان برای یک اقلیت کوچک نتیجه خواهد بود. در لاپاراتومی، تنها ۳۰ درصد از بیمارانی که تومورهای رادیولوژیکی قابل عمل دارند، واقعاً بیماری قابل عمل جراحی دارند. برای برخی از بیماران برداشتن جراحی برای بهبود علائم مفید است. سایر افراد مبتلا به بیماری پیشرفته تر ممکن است برای استنت گذاری صفراوی یا روش های بای پس مناسب باشند. عوارض جراحی می تواند با دیابتی شدن برخی از بیماران و از دست دادن عملکرد برون ریز پانکراس و نیاز به استفاده از آنزیم های پانکراس و انسولین قابل توجه باشد.

پرتودرمانی: در افرادی که بیماری موضعی پیشرفته دارند برای تسکین درد به ویژه مفید است. دوز تابش مورد نیاز بالاست، ۴۰ تا ۶۰ گری، بنابراین اثرات نامطلوب ممکن است بیشتر از منافع باشد.

شیمی درمانی: ممکن است برای تسکین استفاده شود. سرطان پانکراس به اکثر عوامل شیمی درمانی مقاوم است، اما نشان داده شده است که جمسیتابین، آنالوگ نوکلئوزیدی، هم علائم و هم کنترل بیماری را بهبود می بخشد. شیمی درمانی را می‌توان قبل یا بعد از جراحی، در بیماری های پیشرفته و همراه با پرتودرمانی انجام داد. یک ترکیب شیمی درمانی، فولفرینوکس (۵-فلورویوراسیل، اسید فولینیک، ایرینوتکان و اگزالیپلاتین)، در آزمایشات بالینی نشان داده شده است که زمان بقای بهتری را در سرطان پیشرفته پانکراس نسبت به جمسیتابین به تنهایی فراهم می کند، اما به طور قابل توجهی سمی تر است.

پیش آگهی

پیش آگهی سرطان پانکراس بسیار ضعیف است، اما بهبود در مراقبت‌های تسکینی منجر به افزایش متوسط در بقای کوتاه مدت شده است. برای بیماران مبتلا به بیماری موضعی پیشرفته یا متاستاتیک، میانگین بقا ۳ تا ۴

ماه است. برای کسانی که رزکسیون جراحی داشته اند، میانگین بقای ۱۱ تا ۲۰ ماه است، بقای ۱ ساله تقریباً ۱۶٪ و بقای ۵ ساله بسیار کم در حدود ۳٪ است. بیمارانی که در مراحل اولیه سرطان پری آمپلی تشخیص داده می شوند، با بقای ۵ ساله تا ۵۰ درصد، پیش آگهی بهتری دارند.

فصل سی و ششم - سرطان کبد و مجرای صفراوی

همه گیر شناسی

کارسینوم هپاتوسلولار، یکی از شایع ترین سرطان‌ها در سراسر جهان است، اما در انگلستان با تقریباً ۲۸۰۰ مورد در سال (۱٪ از همه تشخیص‌های سرطان و ۴۰٪ سرطان‌های کبد صفراوی) کمتر شایع است. توزیع کارسینوم هپاتوسلولار با عفونت مزمن HBV مطابقت دارد، که بیشتر موارد در آسیای شرقی و آفریقای جنوب صحرائی آفریقا است. کارسینوم هپاتوسلولار در مردان چهار تا هشت برابر شایع‌تر از زنان است و بیشتر تشخیص‌ها در دهه پنجم یا ششم زندگی انجام می‌شود که با زمان لازم برای ایجاد سیروز کبدی مطابقت دارد. متاستازهای ثانویه به کبد، به جای تومورهای اولیه کبد، در بریتانیا، به ویژه از تومورهای اولیه در روده بزرگ، لوزالمعده، معده، سینه و ریه شایع‌تر است. کلانژیوکارسینوم (معمولاً آدنوکارسینوم) بیش از ۵۰ درصد سرطان کبد صفراوی را در بریتانیا تشکیل می‌دهد که مجاری صفراوی داخل یا خارج کبد را تحت‌تأثیر قرار می‌دهد. این یک سرطان نسبتاً نادر با حدود ۱۰۰۰ مورد در سال در انگلستان است. سایر انواع نادرتر سرطان کبد صفراوی شامل آنژیوسارکوم و هپاتوبلاستوم است، سرطانی که کودکان زیر ۳ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

سبب شناسی

بیش از ۷۰ درصد موارد کارسینوم هپاتوسلولار در سراسر جهان با عفونت مزمن با ویروس‌های هپاتیت B یا C مرتبط است. خطر ابتلا به کارسینوم هپاتوسلولار در طول زندگی در افراد آلوده به HBV ۴۰٪ است و تصور می‌شود که برای عفونت HCV بیشتر باشد. سایر عوامل خطر عبارتند از سیروز الکلی، آفاتوکسین (یک آلاینده قارچی محصولات در مناطق گرمسیری)، سیروز صفراوی اولیه و اختلالات متابولیک ارثی مانند هموکروماتوز و تیروزینمی.

افراد مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه در طول زندگی ۱۰ تا ۲۰ درصد در معرض خطر ابتلا به کلانژیوکارسینوم هستند. عفونت با فلوک‌های کبدی دخیل بوده و علت شیوع بیشتر کلانژیوکارسینوما در آسیای جنوب شرقی است.

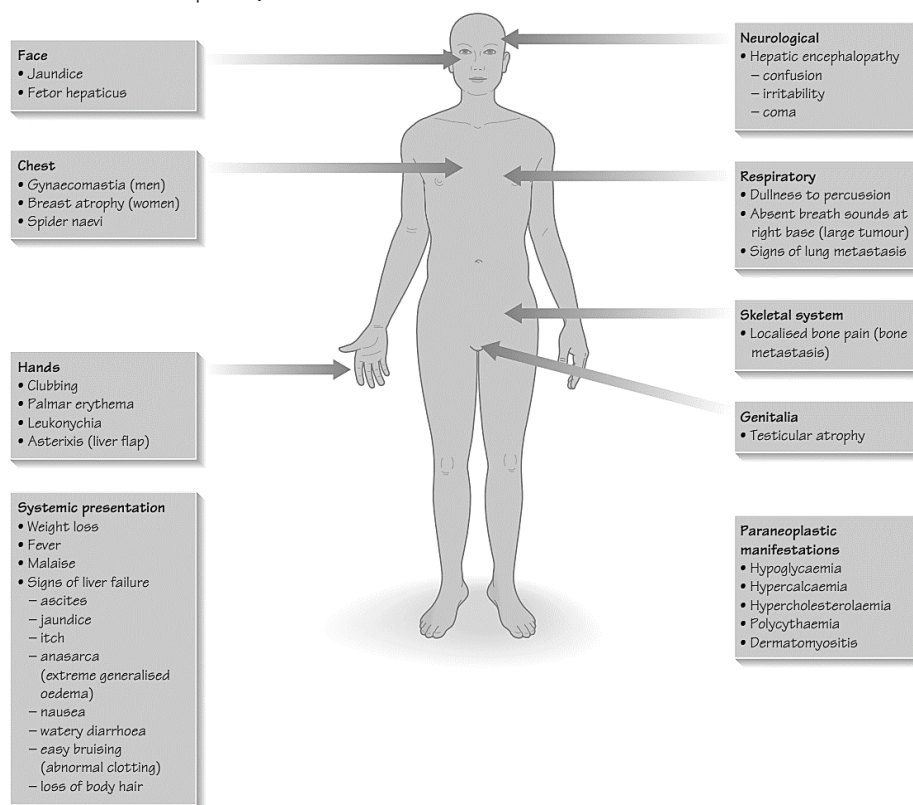
مواجهه بالینی

مرحله اولیه کارسینوم هپاتوسلولار اغلب بدون علامت یا با علائم مبهم از جمله کاهش وزن، حالت تهوع و بی‌حالی است. ممکن است درد شکمی در ربع فوقانی راست به دلیل کشیدگی کپسول کبد وجود داشته باشد. می‌توان به درد شانه راست اشاره کرد زیرا بزرگ شدن کبد باعث تحریک دیافراگم می‌شود. اگر تومور مجرای صفراوی را مسدود کند، کارسینوم هپاتوسلولار ممکن است با ویژگی‌های زردی انسدادی ظاهر شود.

ویژگی‌های دیر هنگام نارسایی کبد بسته به ذخیره عملکردی کبد است (اغلب در افراد مبتلا به سیروز کاهش می‌یابد). شروع حاد درد شکم و اتساع از ویژگی‌های خونریزی داخل صفاقی است که می‌تواند تهدید کننده زندگی باشد.

کلانژیوکارسینوما با زردی، خارش و هپاتومگالی به عنوان علائم اولیه ظاهر می‌شود. علائم و نشانه‌های بعدی عبارتند از درد ربع فوقانی راست، کاهش وزن و کیسه صفرای قابل لمس (نشانه Courvoisier).

Figure 36.1 Clinical features of hepatobiliary cancer



شکل ۳۶.۱ ویژگی‌های بالینی سرطان کبد و مجرای صفراوی

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

بررسی‌های اولیه باید شامل شمارش کامل خون، عملکرد کبد و کلیه، اشعه ایکس قفسه سینه و ارزیابی سونوگرافی از کبد باشد. ضایعه‌ای که در سیروز کبد شناسایی می‌شود اغلب کارسینوم هپاتوسلولار است. نشانگر تومور آلفا فتوپروتئین سرم (AFP) در ۷۵ درصد موارد بالا می‌رود و ترکیب ضایعه اولتراسوند بیش از ۲ سانتی متر و AFP بالا تشخیصی است. سایر نشانگرهای تومور مانند CEA و CA19-9 ممکن است برای نظارت بر بیماری مفید باشند (به فصل ۱۵ مراجعه کنید).

تصویربرداری سی تی می‌تواند میزان گسترش را تعیین کند، اما MRI با کنتراست و آنژیوگرافی جزئیات مورد نیاز برای اطلاع‌رسانی موثرترین درمان را فراهم می‌کند. بیوپسی کبد ممکن است ضروری باشد، اما خطر کاشت سلول‌های تومور در خارج از کبد را به همراه دارد. در کلانژیوکارسینوم، آزمایشات عملکرد کبد اغلب افزایش بیلی روبین کونژوگه و افزایش CEA و CA19-9 سرم را نشان می‌دهد. تصویربرداری اولتراسوند سطح انسداد را نشان می‌دهد و کلانژیوگرافی (MRCP) MRI تصویر واضحی از درخت صفراوی ارائه می‌دهد.

درمان

جراحی تنها شانس درمان کارسینوم هپاتوسلولار را ارائه می‌دهد، اما فقط در تعداد کمی از بیماران امکان پذیر است، زیرا موفقیت توسط سیروز پس زمینه محدود می‌شود. در یک کبد سالم، می‌توان تا ۸۰ درصد برداشت و بازسازی کرد. با این حال، حتی یک برداشت کوچک می‌تواند باعث نارسایی کبد در یک بیمار سیروز شود.

پیوند کبد اگرچه فقط برای تومورهای کمتر از ۳ سانتی متر، درمان ارجح برای مبتلایان به سیروز است. برای مبتلایان به HCV ترجیح داده می شود زیرا احتمال عود کارسینوم هیپاتوسلولار در این بیماران وجود دارد. هنگامی که برداشتن جراحی امکان پذیر نباشد، اسکلوترپی یا آمبولیزاسیون کبدی را می توان در نظر گرفت، جایی که عوامل شیمی درمانی برای اثر موضعی به شریان کبدی تزریق می شود و یک عامل آمبولیزاسیون برای قطع خون رسانی به تومور تزریق می شود. فرسایش با فرکانس رادیویی می تواند برای القای نکروز تومور استفاده شود و برای ضایعات سطحی تر بهتر است.

شیمی درمانی ممکن است در بیماری های پیشرفته مناسب تر باشد و از داروهایی مانند میتوکسانترون، جمسیتابین و دوکسوروبیسین استفاده شده است، اما سرطان نسبتاً به اکثر عوامل مقاوم است. یک مهارکننده گیرنده تیروزین کیناز، سورافنیب، از تکثیر سلول های تومور و رگزایی جلوگیری می کند و میانگین بقای کلی ۹.۲ ماه و زمان متوسط تا پیشرفت ۵.۵ ماه را ایجاد می کند. استنت گذاری درخت صفراوی برای بیماران مبتلا به زردی انسدادی الزامی است.

اگر کلانژیوکارسینوما در مراحل اولیه تشخیص داده شود، مجاری صفراوی را می توان برداشت، اما این تومورها تمایل دارند زمانی که علائم ظاهر می شوند خود را نشان دهند. اگر سرطان به کبد گسترش یافته باشد، همچنان می توان آن را برداشت یا روش ویپل انجام داد، جایی که بخشی از معده، دوازدهه، پانکراس و کیسه صفرا برداشته می شود. اگر عمل جراحی امکان پذیر نباشد، می توان استنتی قرار داد تا صفرا از انسداد عبور کند. تومورهای درخت صفراوی اغلب به شیمی درمانی بسیار حساس هستند و جمسیتابین و سیس پلاتین در کلانژیوکارسینوما مفید هستند.

پیش آگهی

نرخ بقای کلی ۵ ساله برای بیماران مبتلا به سرطان کبد قابل عمل، تقریباً ۳۰٪ است، زمانی که مدیریت شامل برداشتن جزئی کبد باشد. برای بیمارانی که پیوند کبد دریافت می کنند، بقای ۵ ساله ۷۵٪ است. میانگین بقای بیمارانی که برای درمان درمانی در نظر گرفته نشده اند ۶ تا ۷ ماه است و ۵ درصد از بیماران در ۵ سال پس از تشخیص زنده هستند.

کلانژیوکارسینوم ۵ درصد بقای ۵ ساله دارد. بدترین پیش آگهی مربوط به کلانژیوکارسینوم داخل کبدی است که میانگین بقای آن ۱۲ تا ۱۸ ماه پس از تشخیص است (جدول ۳۶.۱). مهم ترین مداخله برای کارسینوم کبدی، توسعه یک برنامه واکسیناسیون مؤثر علیه هپاتیت B به ویژه در مکان های جغرافیایی است که ویروس آندمیک است.

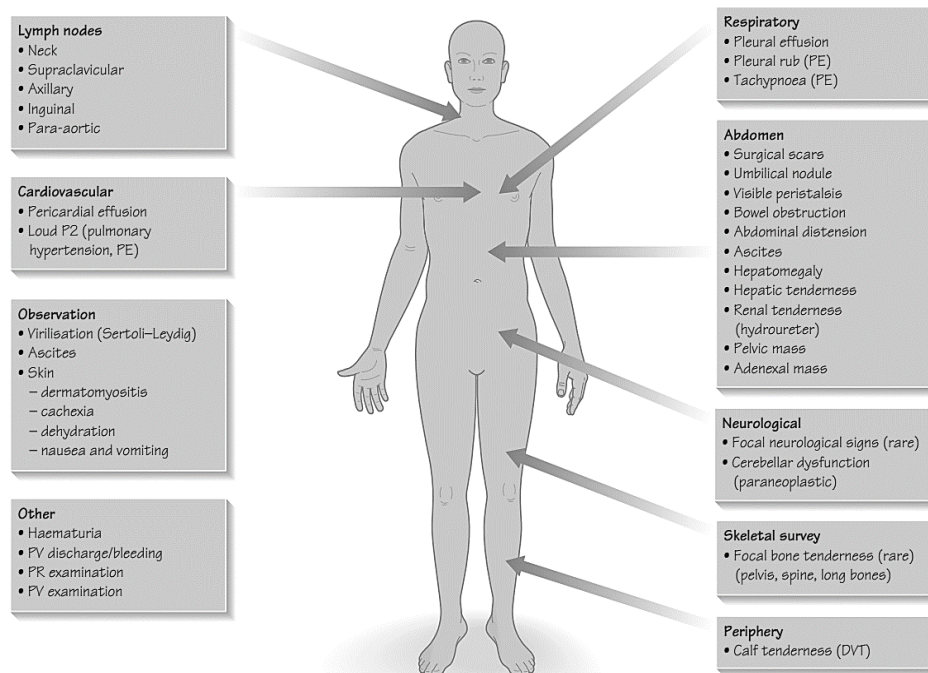
جدول ۳۶.۱ نرخ بقای پنج ساله سرطان کبد صفراوی

Tumour	5-year survival
Cholangiocarcinoma	5%
Gall bladder cancer	5%
Hepatocellular carcinoma	5%
Periampullary cholangiocarcinoma	50%

فصل سی و هفتم - سرطان تخمدان

همه گیرشناسی

سرطان تخمدان چهارمین سرطان شایع در بریتانیا است که ۵ درصد از کل مرگ و میرها را در زنان ۴۰-۶۰ ساله به خود اختصاص می دهد. میانگین سنی در ارائه ۶۰ سال است. سرطان لوله فالوپ و صفاق می تواند ویژگی های بافت شناسی را با سرطان تخمدان مشترک باشد و با رویکردی مشابه درمان می شود. (شکل ۳۷.۱)



شکل ۳۷.۱ ویژگی های بالینی سرطان تخمدان

سبب شناسی

به نظر می رسد که تخمک گذاری سرکوب شده از ابتلا به سرطان تخمدان محافظت می کند، بنابراین نشان داده شده است که بارداری، شیردهی طولانی مدت و قرص های ضد بارداری با استروژن بالا خطر ابتلا به سرطان تخمدان را کاهش می دهند. تا ۷ درصد از زنان مبتلا به سرطان تخمدان دارای سابقه خانوادگی مثبت هستند. خطر ابتلا به سرطان تخمدان در بیماران مبتلا به سندرم پتزر-جگرز ۱۰ درصد است. دو الگوی خانوادگی به خوبی شناخته شده رخ می دهد:

- خانواده های ارثی سرطان پستان/تخمدان که دارای جهش در ژن BRCA1 یا BRCA2 هستند.
- خانواده های لینچ نوع II که خطر ابتلا به تومورهای تخمدان، اندومتر، کولورکتال و معده را افزایش می دهند و دارای جهش در آنزیم های ترمیم ناهماهنگی هستند (به فصل ۸ مراجعه کنید).

پاتوفیزیولوژی

تومورهای اپیتلیال شایع ترین سرطان تخمدان هستند (۹۰٪). آن‌ها عبارتند از آدنوکارسینوم، که می‌تواند انواع ظاهر بافتی از جمله سروز (۴۶٪)، موسینوز (۳۶٪)، اندومتریوئید (۸٪)، سلول شفاف (۳٪) و کارسینوم سلول سنگفرشی (۱۶٪) داشته باشد. سایر انواع نادر تومورهای تخمدان عبارت‌اند از:

- تومورهای سلول زایا که در بافت شناسی و مدیریت بالینی شبیه تومورهای سلول زایای بیضه هستند (به فصل ۴۰ مراجعه کنید).
- کارسینوسارکوم‌ها، که تهاجمی هستند و بیشتر مستعد گسترش همتاژن هستند.
- تومورهای بند ناف جنسی شامل تومورهای سلول گرانولوزا، تکوما، تومورهای سلول سرتولی-لیدیگ و گنادوبلاستوما است. اینها گهگاه استروژن تولید می‌کنند که باعث بلوغ زودرس و خونریزی پس از یائسگی می‌شود و آندروژن‌ها باعث ویریلیزاسیون می‌شوند.

مواجهه بالینی

سرطان تخمدان در مراحل اولیه در اکثر موارد بدون علامت است. بنابراین، اکثر زنان با بیماری پیشرفته‌ای که علائم ناراحتی مبهم شکمی، نفخ، تغییر عادت روده، تهوع و استفراغ، کمردرد یا کاهش وزن شایع تر است، مراجعه می‌کنند. در واقع، ۷۰٪ از زنان با بیماری پیشرفته که در مرحله ۳-۴ است، مراجعه می‌کنند. خونریزی واژینال غیر معمول است اما در سرطان لوله فالوپ احتمال بیشتری دارد. مهم است که سرطان تخمدان را در زنانی که با تغییرات اخیر در اجابت مزاج یا علائم مبهم شکمی مانند آنچه در سندرم روده تحریک پذیر توضیح داده شده است، در نظر گرفته و از آن حذف کنید.

پلورال افیوژن، آسیت، انسداد بدخیم روده و پدیده ترومبوآمبولیک همگی با بیماری پیشرفته تر مرتبط هستند. گاهی اوقات، رسوبات صفاقی ناف به صورت ندول‌های Sister Mary Joseph دیده می‌شود که نشان دهنده گسترش ترانس کولومیک و بیماری مرحله ۴ است

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

ترکیبی از یافته‌های سونوگرافی ترانس واژینال، CA125 سرم و سن می‌تواند برای افتراق بین کیست‌های خوش خیم تخمدان و بدخیمی تخمدان، با حساسیت و ویژگی ۸۰ تا ۹۰ درصد استفاده شود. این تحقیقات برای غربالگری جمعیت مورد مطالعه قرار گرفته است (به فصل ۱۶ مراجعه کنید). تصویربرداری سی تی ممکن است برای تشخیص گسترش شکم، از جمله درگیری کبد، ریه، پلور و غدد لنفاوی مفید باشد. مرحله بندی و تعیین میزان گسترش با جراحی تعیین می‌شود و سیستم مرحله بندی FIGO در جدول ۳۷.۱ نشان داده شده است.

جدول ۳۷.۱ مرحله‌بندی FIGO سرطان تخمدان

Stage	Description
1a	Tumour confined to one ovary
1b	Tumour involving both ovaries but no serosal involvement
1c	Tumour on the ovarian surface, capsular breach or rupture, or malignant ascites
2a	The tumour has extended and/or implanted into the uterus and/or the fallopian tubes. Malignant cells are not detected in ascites or peritoneal washings
2b	The tumour has extended to another organ in the pelvis. Malignant cells are not detected in ascites or peritoneal washings

2c	Tumours that are stage 2a or b but malignant cells are detected in the ascites or peritoneal washings
3a	Microscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis. No lymph node involvement
3b	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis but <2 cm in greatest dimension
3c	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis >2 cm in greatest dimension and/or regional lymph nodes metastasis
4	Distant metastasis or parenchymal liver or other visceral metastasis, malignant pleural effusion

درمان

جراحی اولین مداخله برای بیماران مبتلا به سرطان تخمدان است، با این هدف که بهترین تلاش برای کاهش حجم بیماری برای دستیابی به کامل (بدون بیماری ماکروسکوپی)، بهینه (بیماری ماکروسکوپی کمتر از ۱ سانتی متر) یا کاهش حجم کمتر از حد مطلوب (بیماری باقی مانده < ۱ سانتی متر) باشد. جراحی شامل لاپاراتومی، هیستریکتومی کامل، سالپنگو اوفرکتومی دو طرفه همراه با منکتومی و برداشتن غدد لنفاوی است. پس از جراحی اکثر زنان کاندید شیمی درمانی کمکی با کربوپلاتین و پاکلیتاکسل خواهند بود، اما افزودن بواسیزوماب برای کسانی که بیماری پرخطر دارند سودمند است. شیمی درمانی نئوادجوانت برای بیماران مبتلا به بیماری گسترده در زمان مراجعه با هدف کوچک کردن بیماری به منظور در نظر گرفتن حجم زدایی فاصله استفاده می شود. سرطان غیر اپیتلیال تخمدان به جراحی و به دنبال آن شیمی درمانی، بر اساس نوع سلول غالب موجود، نیاز دارد. از زمان تشخیص، ۸۰٪ بیماران بهبودی، ۱۵٪ بیماری باقیمانده و ۵٪ پیشرفت در شیمی درمانی دارند. در عود، شیمی درمانی خط دوم با نرخ پاسخ ۲۰ تا ۴۰ درصد همراه است که نرخ های بالاتر با فواصل بدون درمان بیشتر مرتبط است. سرم CA125 ممکن است در پیش بینی عود (متوسط ۴/۲ ماه آینده) و پیش بینی پاسخ به درمان مفید باشد، اما درمان زودهنگام بر اساس نشانگر تومور به تنهایی مزیتی برای بقا ندارد. تقریباً ۶۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان تخمدان در برخی مواقع عود می کنند. رویکردهای هورمونی با استفاده از مهارکننده های تاموکسیفن یا آروماتاز می توانند سرعت پیشرفت را کاهش داده و شروع علائم را به تاخیر بیندازند.

عوارض

بیماری پیشرفته به روش ترانس کولومی گسترش می یابد و آسیت تولید می کند و می تواند باعث انسداد تحت حاد یا کامل روده به دلیل درگیری سروزی روده شود. توده لگنی می تواند منجر به هیدرونفروز به دلیل انسداد حالب شود. آسیت ممکن است به پاراسنتز مکرر نیاز داشته باشد و پلورودزیس تالک می تواند عود پلورال افیوژن را کاهش دهد. بیماران مبتلا به سرطان تخمدان به دلیل تمایل به پروترومبوتیک که با فعالیت بیماری مرتبط است، در معرض خطر بالایی برای ترومبوز (PE، DVT) هستند. علاوه بر این، ترومبوز می تواند با وجود ضد انعقاد کافی رخ دهد.

پیش آگهی

پیش آگهی با مرحله تشخیص مرتبط است. به طور کلی بقای ۵ ساله ۳۰٪ است، اما از ۹۰٪ بیشتر برای مرحله ۱ تا ۲۵٪ برای مرحله ۴ متغیر است. بیمارانی که به درمان با پلاتینوم مقاوم هستند، بیماری باقیمانده با حجم زیاد به دنبال حجم زدایی یا بافت شناسی سلولی شفاف، همگی نتیجه بدتری دارند. بیماران مبتلا به جهش ژن BRCA بیشتر احتمال دارد متاستاز احشایی داشته باشند، اما به همان نسبت به درمان پلاتین پاسخ می دهند

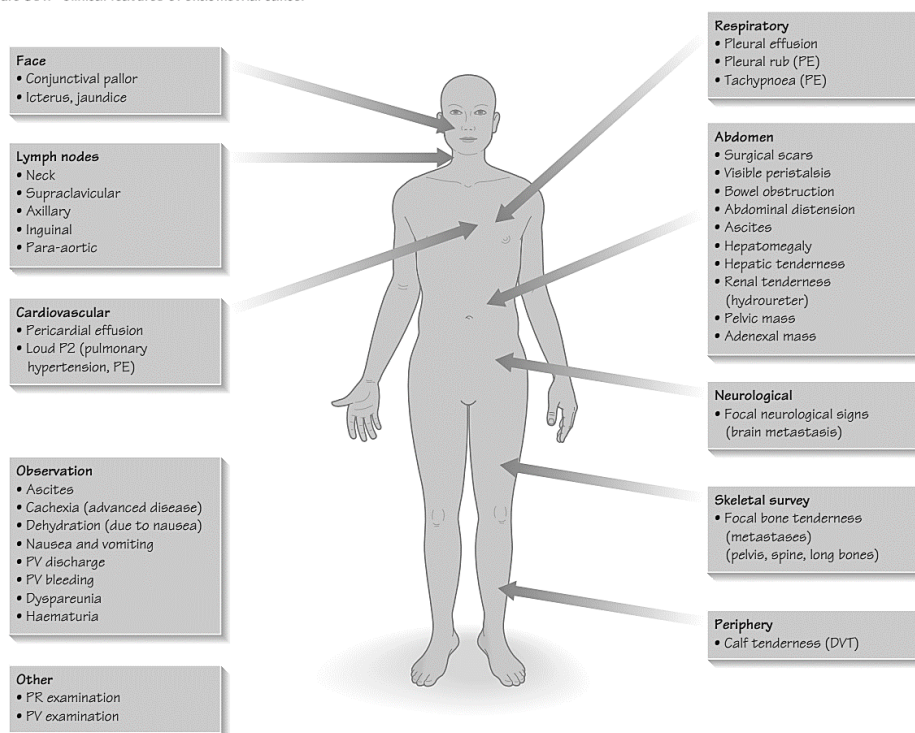
و فواصل بدون درمان طولانی تری دارند. بهترین پیش بینی کننده نتیجه برای بیمارانی است که در جراحی اولیه به کاهش کامل سلولی دست می یابند.

فصل سی و هشتم - سرطان آندومتر

همه گیر شناسی

سرطان آندومتر پنجمین سرطان شایع زنان در بریتانیا است. این بیماری تا حد زیادی زنان یائسه به ویژه در سنین ۶۰ تا ۷۹ سال را تحت تأثیر قرار می دهد و ۵ درصد از سرطان های زنان را تشکیل می دهد. این سرطان شایع ترین نوع سرطان رحم است و اکثر موارد آن آدنوکارسینوم است که سه نوع آندومتریوئید (شایع ترین)، سرروز پاپیلاری و سلول شفاف (نادر) است. کارسینوسارکوم رحم نادر است و رفتار تهاجمی تری دارد. (شکل ۳۸.۱)

Figure 38.1 Clinical features of endometrial cancer



شکل ۳۸.۱ ویژگی های بالینی سرطان آندومتر

سبب شناسی

سطح بالای استروژن بدون مخالفت پروژسترون با افزایش خطر سرطان آندومتر مرتبط است. بنابراین، عواملی که منجر به افزایش سطح استروژن یا سطوح پایین پروژسترون می شود، افزایش می یابد. سطح بالای استروژن بدون مخالفت پروژسترون با افزایش خطر سرطان آندومتر مرتبط است. بنابراین، عواملی که منجر به افزایش سطح استروژن یا سطوح پایین پروژسترون می شود، خطر ابتلا به سرطان آندومتر را در زنان افزایش می دهد (جدول ۳۸.۱).

جدول ۳۸.۱ عوامل خطر سرطان آندومتر

	High Oestrogen Levels	Low Progesterone Levels
Endogenous	• Obesity • Ovarian granulosa cell tumour	• Polycystic ovarian syndrome • Nulliparity • Early menarche • Late menopause
Exogenous	• Oestrogen-only HRT • Tamoxifen	–

سایر عوامل مرتبط با افزایش خطر سرطان آندومتر عبارتند از فشار خون بالا، دیابت شیرین، سندرم لینچ نوع II و هیپرپلازی آندومتر همراه با آتیپی (خوش خیم). عوامل محافظتی شامل سابقه بارداری و استفاده از قرص های ضد بارداری خوراکی ترکیبی است.

مواجهه بالینی

سرطان آندومتر معمولاً زود خود را با خونریزی پس از یائسگی، خونریزی بین قاعدگی یا منوراژی تازه شروع شده نشان می دهد. تمام زنان بالای ۴۵ سال که با خونریزی پس از یائسگی مراجعه می کنند باید مورد بررسی قرار گیرند. سایر علائم کمتر شایع عبارتند از ناراحتی زیر شکم، ترشحات واژن و دیسپارونی. در لمس دو دستی و معاینه اسپکولوم، لگن اغلب طبیعی به نظر می رسد. بیماری پیشرفته ممکن است باعث تکرر ادرار، خستگی، از دست دادن اشتها، کمردرد و یبوست شود.

گسترش سرطان آندومتر معمولاً مستقیماً از طریق متواتر به دهانه رحم و واژن رخ می دهد. متاستازها از طریق سیستم لنفاوی اتفاق می افتند، اما گسترش هماتوژن دیرتر رخ می دهد و بنابراین متاستاز گسترده در هنگام مراجعه غیرعادی است.

ارزیابی ها و درجه بندی

یک سونوگرافی ترانس واژینال برای ارزیابی ضخامت آندومتر انجام می شود. در زنان پس از یائسگی، ضخامت آندومتر بیش از ۴ میلی متر پیشنهاد کننده سرطان آندومتر است اما تشخیصی نیست. ضخامت آندومتر در زنان یائسه شاخص قابل اعتمادی نیست زیرا ضخامت آندومتر در طول چرخه قاعدگی متفاوت است.

برای تأیید تشخیص نیاز به بیوپسی آندومتر است. می توان آن را با استفاده از لوله، هیستروسکوپی یا دیلاتاسیون و کورتاژ به دست آورد. لوله نمی تواند سرطان را تشخیص دهد، زیرا تشخیص نمی دهد که آیا غشای پایه شکسته شده است. ممکن است برای اندازه گیری نشانگر تومور CA125 نمونه خون گرفته شود. این برای سرطان آندومتر نه حساس است و نه خاص، اما می تواند برای پایش بیماری مفید باشد. اگر بررسی ها سرطان آندومتر را تأیید کنند، عکس برداری با اشعه ایکس قفسه سینه برای بررسی متاستازهای ریوی انجام می شود و بررسی با سی تی لازم است. اسکن ام آر آی لگن می تواند اندازه و وسعت تهاجم تومور به دهانه رحم و میومتر را ارزیابی کند. در صورت لزوم، معاینه تحت بیهوشی ممکن است برای ارزیابی اندازه و تحرک رحم و هرگونه درگیری واژن، دهانه رحم، مثانه یا رکتوم انجام شود. بیماری پیشرفته می تواند باعث هیدرونفروز شود و بیماران ممکن است با نارسایی کلیوی مراجعه کنند.

سرطان آندومتر با استفاده از سیستم مرحله بندی FIGO که بر اساس یافته های جراحی و بافت شناسی است، مرحله بندی می شود. از این رو مرحله بندی دقیق نیاز به یک روش جراحی دارد (جدول ۳۸.۲).

جدول ۳۸.۲ مرحله‌بندی FIGO سرطان آندومتر

Stage	Definition
1a	Disease in the body of uterus, invasion <50% myometrium
1b	Disease in the body of the uterus, invasion >50% myometrium
2	Disease in the body of the uterus and cervix
3a	Disease advanced within the pelvis, involvement of the ovaries
3b	Disease advanced within the pelvis, involvement of the vagina and parametrium
3c	Disease advanced within the pelvis, involvement of the local lymph nodes
4a	Disease spread to outside the pelvis, involvement of the bowel or bladder
4b	Disease spread to outside the pelvis, involvement of more distant organs

درمان

درمان بستگی به مرحله و درجه سرطان و سلامت عمومی زن دارد. برای بیماران مبتلا به سرطان مرحله a1، جراحی با هیستریکتومی کامل شکمی و سالپنگو اوفرکتومی دو طرفه معمولاً درمان کافی است. هنگامی که تومور به یک سوم داخلی میومتر محدود می‌شود، احتمال درگیری غدد لنفاوی کم است. اکثر زنان مبتلا به سرطان آندومتر در مراحل اولیه بیماری خواهند بود.

در زنان مبتلا به مرحله b1 یا ۲ بیماری یا برای سرطان‌های با درجه بالا، پرتودرمانی کمکی لگن انجام می‌شود که میزان عود موضعی را کاهش می‌دهد. پرتودرمانی ممکن است به عنوان درمان اولیه در زنانی که برای انجام عمل جراحی مناسب نیستند یا در زنان مبتلا به بیماری موضعی پیشرفته (مرحله ۳ و ۴a) استفاده شود. برای بیماران مبتلا به بیماری عود کننده، درمان هورمونی با استفاده از پروژسترون‌ها می‌تواند برای کند کردن رشد سرطان استفاده شود. بهترین نرخ پاسخ به درمان غدد درون ریز با بافت شناسی به خوبی تمایز یافته، یک فاصله طولانی بدون بیماری پس از درمان اولیه و افزایش بیان گیرنده‌های پروژسترون مرتبط است. میزان پاسخ به درمان با پروژسترون ۲۵ درصد با بقای بدون پیشرفت ۴ ماه است.

شیمی‌درمانی با استفاده از کربوپلاتین و پاکلیتاکسل، یا سیس پلاتین و دوکسوروبیسین می‌تواند کنترل بیماری و علائم را در بیماران مبتلا به بیماری عود کننده بهبود بخشد، اما تأثیر آن بر بقا محدود است. فواید محدودی برای شیمی‌درمانی ارائه شده در یک محیط کمکی وجود دارد و هیچ مزیتی برای ترکیب هورمونی و شیمی‌درمانی وجود ندارد.

عوارض

بیمارانی که پرتودرمانی لگن دریافت می‌کنند در معرض خطر عوارض جانبی کوتاه مدت از جمله اسهال، سیستیت، حالت تهوع و خستگی هستند. اثرات دراز مدت شامل یائسگی زودرس، خشکی واژن، تکرر ادرار به دلیل فیبروز دیواره مثانه و اسهال مداوم است. درمان با پروژسترون با احتباس آب، حساسیت پستان، حالت تهوع و خستگی همراه است.

پیش‌آگهی

سرطان آندومتر بهترین پیش‌آگهی را در بین تمام سرطان‌های زنانه دارد. شاخص‌های پیش‌آگهی ضعیف شامل سن بالاتر، مرحله پیشرفته، تومورهای درجه بالا و بافت شناسی آدنوسکواموس است. بیماری عود کننده بیشتر در طاق واژن است و اغلب در عرض ۲ تا ۳ سال پس از درمان اولیه ظاهر می‌شود.

جدول ۳۸.۳ نرخ بقای پنج ساله سرطان آندومتر

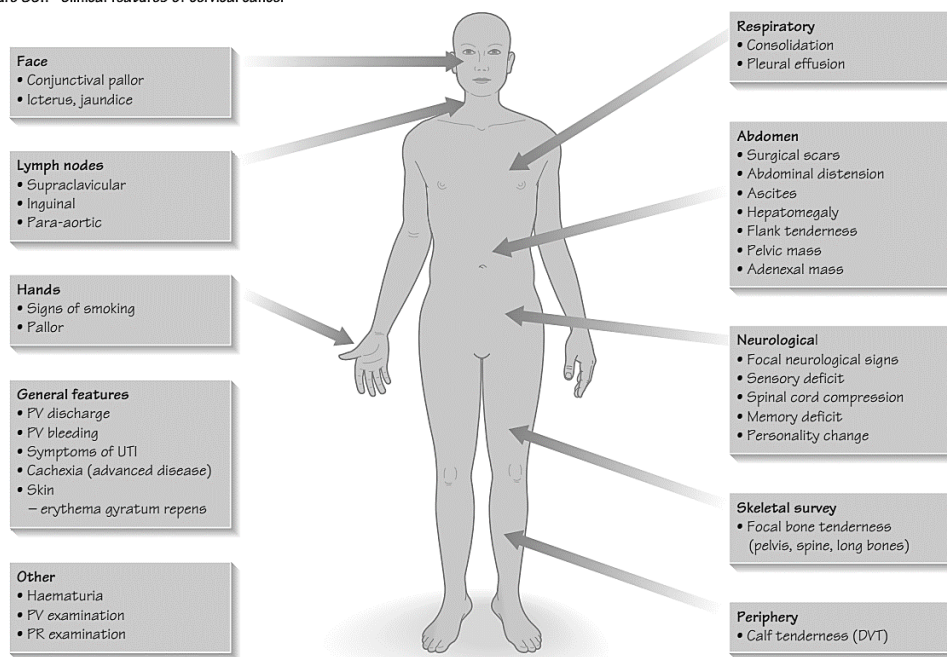
Stage	5-year overall survival (%)
1	80
2	70–80
3	40–50
4	20–30

فصل سی و نهم - سرطان دهانه رحم

همه گیرشناسی

در بریتانیا، سرطان دهانه رحم هفتمین سرطان شایع زنان است که ۲.۵ درصد از کل موارد سرطان را شامل می‌شود. در سرتاسر جهان ۱۰ درصد از کل سرطان‌های زنان و ۸۰ درصد در کشورهای درحال توسعه رخ می‌دهد. میانگین سنی در ارائه ۳۵ تا ۴۴ سال است. کاهش بروز سرطان دهانه رحم به دلیل معرفی برنامه‌های غربالگری بر اساس ارزیابی سیتولوژیک اسمیر دهانه رحم بوده است. (شکل ۳۸.۱)

Figure 39.1 Clinical features of cervical cancer



شکل ۳۹.۱ ویژگی‌های بالینی سرطان دهانه رحم

سبب‌شناسی

سرطان دهانه رحم ناشی از عفونت دهانه رحم با ویروس پاپیلومای انسانی (HPV) به شکل متداول تر پیش می‌رود و به نئوپلازیای دهانه رحمی (CIN) و سپس به بیماری تهاجمی پیشرفت می‌کند. نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم (CIN) یک تشخیص سیتولوژیک است و درگیری اپیدرم را شرح می‌دهد:

- CIN 1 : درگیری ۳/۱ پایینی اپیتلیوم
- CIN 2 : درگیری ۳/۲ پایینی اپیتلیوم
- CIN 3 : درگیری تمام لایه های اپیتلیوم

سرطان دهانه رحم زمانی ایجاد می‌شود که بیماری غشای پایه اپیتلیال را شکسته و به استرومای دهانه رحم حمله کند. اکثر سرطان‌های دهانه رحم سلول سنگفرشی هستند اما آدنوکارسینوم ۱۵ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. آدنوکارسینوما از اپیتلیوم آندوسرویکال ایجاد می‌شود و بیشتر زنان زیر ۴۰ سال را مبتلا می‌کند. مهم ترین عامل ایجاد کننده HPV، به ویژه ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۳۳ و ۴۵ است. HPV ۱۶ و ۱۸ بالاترین خطر بدخیمی را دارند. سایر عوامل خطر شامل تعداد زیاد شریک جنسی، سن پایین در اولین رابطه جنسی، وضعیت

اقتصادی-اجتماعی پایین، اشکال غیرممانعی پیشگیری از بارداری، کشیدن سیگار، استفاده طولانی مدت از قرص‌های ضد بارداری خوراکی ترکیبی، چند برابری و وضعیت نقص ایمنی (مانند HIV) است. واکسیناسیون علیه HPV در حال حاضر به شکل سرواریکس که از HPV ۱۶ و ۱۸ محافظت می‌کند و گارداسیل که در برابر HPV ۶، ۱۱، ۱۶ و ۱۸ محافظت می‌کند در دسترس است، بنابراین از بسیاری از موارد زگیل تناسلی و همچنین سرطان دهانه رحم جلوگیری می‌کند. سرواریکس در حال حاضر به دختران ۱۲ تا ۱۳ ساله در بریتانیا پیشنهاد می‌شود.

مواجهه بالینی

نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم و بیماری میکرو تهاجمی بدون علامت هستند. بیماری تهاجمی در مراحل اولیه با خونریزی پس از مقاربت، خونریزی بین قاعدگی، خونریزی پس از یائسگی یا ترشحات تهاجمی واژن خود را نشان می‌دهد. درد معمولاً با بیماری در مراحل اولیه همراه نیست، اما علائم ممکن است نشان دهنده عفونت دستگاه ادراری باشد.

در مراحل بعدی بیماری، درگیری حالب‌ها، مثانه، رکتوم و اعصاب منجر به اورمی، هماچوری، خونریزی مقعدی، کمردرد، درد ارجاعی در پاها و درد عمیق جانبی می‌شود. اثر انبوه یک تومور حجیم ممکن است منجر به افزایش تکرر ادرار و تغییر عادت روده شود. در لمس دو دستی و معاینه اسپکولوم، دهانه رحم اغلب در نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم و بیماری‌های میکرو تهاجمی طبیعی به نظر می‌رسد. توده دهانه رحم قابل لمس ممکن است فقط در بیماری تهاجمی آشکار شود.

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

کولپوسکوپی برای تجسم دهانه رحم انجام می‌شود. اسید استیک به دهانه رحم اعمال می‌شود و وجود لکوپلاکیا (اپیتلیوم سفید)، ساختار موزاییکی و نقطه گذاری روی دهانه رحم از ویژگی‌های بیماری پیش تهاجمی است. عروق غیر طبیعی نشان دهنده بیماری تهاجمی است. بیوپسی پانچ یا حلقه در طول کولپوسکوپی برای بررسی بافت شناسی به دست می‌آید و امکان تایید تشخیص را فراهم می‌کند. بیماران علامت دار نیاز به معاینه تحت بیهوشی دارند تا میزان بیماری مشخص شود. سرطان دهانه رحم با استفاده از سیستم FIGO مرحله‌بندی می‌شود که در آن تقسیمات بافتی هستند و شامل درگیری غدد لنفاوی نمی‌شود (جدول ۳۹.۱). اکثر موارد مرحله ۱ یا ۲ هستند.

جدول ۳۹.۱ مرحله‌بندی FIGO سرطان دهانه رحم

Stage	Definition
0	Pre-invasive disease, CIN 1–3
1a1	Stromal invasion only with a maximum depth of 3 mm and no wider than 7 mm
1a2	Stromal invasion only with a depth >3 mm but <5 mm and no wider than 7 mm
1b1	Clinical lesion confined to cervix greater than stage 1a and less than 4 cm in size
1b2	Clinical lesion confined to cervix but greater than 4 cm in size
2a	Tumour extends beyond cervix, no obvious parametrial involvement. Involvement of up to the upper two-thirds of vagina
2b	Obvious parametrial involvement but not into the pelvic side wall
3a	Tumour not extending into the pelvic side wall but involves lower third of vagina
3b	Extension into the pelvic side wall, or hydronephrosis, or non-functioning kidney
4a	Tumour spread to involve adjacent organs outside of the true pelvis
4b	Distant metastasis

سیستوسکوپی و سیگموئیدوسکوپی در صورت مشکوک بودن به درگیری اندام مجاور انجام می‌شود. سی تی اسکن یا ام آر آی از لگن و شکم برای ارزیابی حجم تومور و لنفادنوپاتی استفاده می‌شود.

غربالگری

برنامه ملی غربالگری دهانه رحم هر ۳ سال یک بار برای زنان ۲۵ تا ۴۹ سال و هر ۵ سال یک بار برای زنان ۵۰ تا ۶۴ سال یک اسمیر دهانه رحم ارائه می‌دهد. اسمیر دهانه رحم از سیتولوژی برای شناسایی سلول‌های غیرطبیعی استفاده می‌کند و مداخله سریع می‌تواند از توسعه سرطان مهاجم جلوگیری کند.

غربالگری پس از درمان

پس از درمان، بیماران با استفاده از نمونه‌برداری سرویکس و بررسی‌های بالینی مورد ارزیابی قرار می‌گیرند:

- CIN 1: در ماه ۶ ام، ماه ۱۲ ام و سپس تکرار سالانه به مدت ۲ سال
- CIN 2,3: در ۶ ماهگی، ۱۲ ماهگی و سپس تکرار سالیانه به مدت ۸ سال
- بیماری تهاجمی: ۳ ماهگی، ۶ ماهگی و سپس هر ۶ ماه یکبار به مدت ۵ سال

درمان

درمان بهینه با توجه به مرحله بیماری، سن و سلامت عمومی زن و برنامه ریزی برای باروری آینده تعیین می‌شود.

- اکسیژون موضعی با استفاده از دیاترمی حلقه برای CIN 2/3 محدود به اکتوسرویکس مرئی انجام می‌شود.
- بیوپسی حلقه برای CIN 3 با گسترش بیماری به کانال دهانه رحم انجام می‌شود.
- هیستریکتومی ساده برای بیماری میکرو تهاجمی انجام می‌شود.
- سرطان‌های مرحله 1b یا 2 دهانه رحم با هیستریکتومی رادیکال با لنفادنکتومی لگن یا پرتودرمانی لگن درمان می‌شوند. هر دو روش به یک اندازه موثر هستند.
- مرحله 2b و 3 باید با پرتودرمانی لگنی درمان شود و بیمارانی که با هدف درمانی درمان می‌شوند معمولاً شیمی درمانی با سیس پلاتین به عنوان یک حساس کننده پرتو دریافت می‌کنند.
- مرحله 4 و بیماری عود کننده با شیمی درمانی درمان می‌شود. پرتودرمانی می‌تواند برای درمان محل خاصی از متاستاز استفاده شود. شیمی درمانی به تنهایی هیچ نقشی در درمان کمکی سرطان دهانه رحم ندارد.

پیش آگهی

پیش آگهی نامطلوب با آدنوکارسینوم، درگیری گره لنفاوی، مرحله بالینی پیشرفته، تومور اولیه بزرگ و عود مجدد زودرس ارتباط دارد. عود مجدد پس از ۵ سال نادر است.

جدول ۳۹.۲ نرخ بقای پنج ساله سرطان دهانه رحم

Stage of Cervical Cancer	5-Year Overall Survival (%)
1a	100
1b	70–90
2	50–70
3	25–60
4	10–20

فصل چهارم - تومورهای سلول زایا

همه گیرشناسی

تومورهای سلول زاینده، نادر هستند، اما ۹۵ درصد از تومورهای بیضه و ۳ تا ۵ درصد از بدخیمی های تخمدان را تشکیل می دهند. آن ها شایع ترین سرطان در مردان ۲۰ تا ۴۰ ساله هستند و بیشترین میزان بروز تومورهای سلول زاینده تخمدان در زنان جوان و دختران نوجوان است. آن ها یکی از معدود گروه های تومورهای جامد را نشان می دهند که اکثر بیماران می توانند انتظار درمان را داشته باشند. تومورهای خارج غدد جنسی کمتر از ۱۰ درصد از کل تومورهای سلول زایا را تشکیل می دهند. آنها در ساختارهای خط میانی، بیشتر در مدیاستن (۵۰-۷۰٪) و خلف صفاق (۳۰-۴۰٪) و به ندرت در مغز، سر و گردن رخ می دهند. در مدیاستن اوج بروز در دهه سوم زندگی است.

سبب شناسی

سابقه خانوادگی سرطان بیضه یکی از قوی ترین عوامل خطر برای بیماری است، اگرچه هنوز ارتباط ژنتیکی مشخصی شناسایی نشده است. بیش از ۸۰ درصد از سرطان های بیضه افزایش p12 را بیان می کنند، اغلب به صورت ایزوکروموزوم ۱۲ p (i12p)، که در آن یک بازو از کروموزوم از بین می رود و با یک کپی دقیق از بازوی دیگر جایگزین می شود. کارسینوم درجا (نئوپلازی داخل لوله ای) پیش ساز سرطان سلول زایای بیضه است و علاوه بر جزء مهاجم یافت می شود.

جدول ۴۰.۱ عوامل خطر برای GCT بیضه

• Family history
• History of maldescent
• History of torsion
• Klinefelter's syndrome
• Atrophic testis
• Previous testicular cancer
• Infertility
• In utero exposure to oestrogens

جدول ۴۰.۲ خلاصه ای از طبقه بندی WHO از GCT تخمدان

• Dysgerminoma
• Endodermal sinus tumour/yolk sac tumour
• Teratoma
- Mature
- Immature
- Monodermal
- Mixed
• Non-gestational choriocarcinoma
• Embryonal carcinoma
• Polyembryona

پاتوفیزیولوژی

سمینوما و دیس ژرمینوما^۱

سمینوما ۵۰ درصد از تومورهای سلول زایای بدخیم در مردان را تشکیل می‌دهد که بیشترین میزان بروز آن در سنین ۳۰ تا ۴۰ سالگی است. سمینوم اسپرماتیک در مردان مسن بین ۶۰ تا ۷۰ سال شایع تر است. دیس ژرمینوم تخمدان به طور مستقیم با سمینوم بیضه قابل مقایسه است. اکثر موارد GCT تخمدان را تشکیل می‌دهد.

اکثر بیماران (۷۵٪) با بیماری محدود به بیضه یا تخمدان مراجعه می‌کنند. گسترش معمولاً از گره‌های پارائورت به سوپرادیافراگم و سپس به محل‌های خارج گره قابل پیش بینی است. رشد کند است و بیماری میکروسکوپی ممکن است تا ۱۰ سال طول بکشد تا از نظر بالینی ظاهر شود. سمینوم‌ها و دیس ژرمینوم‌ها نشانگر تومور قابل اعتمادی برای نظارت بر بیماری تولید نمی‌کنند اما گنادوتروپین جفتی انسان را می‌توان در ۱۰ تا ۲۵ درصد موارد افزایش داد.

موارد غیر سمینوما

گسترش بیماری زودتر از سمینوما اتفاق می‌افتد و بنابراین تنها ۵۰ درصد بیماران با بیماری موضعی مراجعه می‌کنند. تومور مارکرهای AFP و hCG تقریباً در ۷۵٪ موارد افزایش می‌یابد.

مواجهه بالینی

تومورهای بیضه به صورت توده جامد بدون درد در کیسه بیضه، با بزرگ شدن بیضه، درد کیسه بیضه، کمردرد، احساس کشش در کیسه بیضه یا ژنیکوماستی (به دلیل سطح بالای hCG در گردش) ظاهر می‌شوند. علائم ممکن است شبیه اپیدیدیم-ارکیت باشد، اما اگر پس از یک دوره آنتی بیوتیک ادامه پیدا کرد، باید مشکوک شد.

GCT های تخمدان به سرعت رشد می‌کنند و طول مدت علائم قبل از تظاهر معمولاً ۲ تا ۴ هفته است. معمولاً درد شکمی و توده قابل لمس شکم یا لگن وجود دارد که باعث اتساع شکم می‌شود. آسیت یا پریتونیت ممکن است به صورت ثانویه به پیچ خوردگی، عفونت یا پارگی رخ دهد. خونریزی واژینال نسبتاً نادر است. ممکن است انسداد روده یا ادرار به خصوص با توده های بزرگ وجود داشته باشد. بیماری متاستاتیک می‌تواند به صورت تنگی نفس، سرفه، انسداد ورید اجوف فوقانی، علائم CNS و درد کپسولی کبد ظاهر شود.

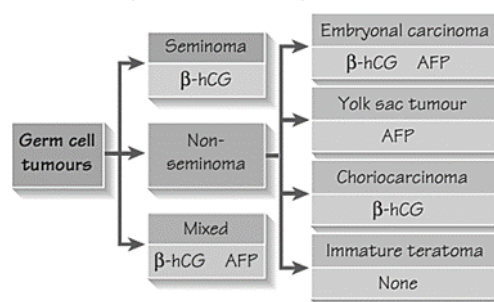
تومورهای خارج گناد ممکن است با درد قفسه سینه، تنگی نفس، انسداد ورید اجوف فوقانی، دیسفاژی، گرفتگی صدا و سرفه ظاهر شوند. در صفاق رترو، بیماران علائم کمی را تجربه می‌کنند تا زمانی که تومور پیشرفته شود، زیرا بدون انسداد حاد اندام های حیاتی گسترش می‌یابد. بیماران ممکن است با توده شکمی و درد شکم یا کمر مراجعه کنند. تومورهای داخل جمجمه‌ای بسیار نادر هستند و با ویژگی های افزایش فشار داخل جمجمه‌ای ظاهر می‌شوند. در موارد شدیدتر، علائم عصبی ممکن است آشکار باشد و با اختلال عملکرد غدد درون ریز همراه باشد.

¹ Seminoma and dysgerminoma

ارزیابی ها و درجه بندی

تومور مارکرهای سرمی؛ آلفا فتوپروتئین^۱، بتا گنادوتروپین جفتی انسانی^۲ و لاکتات دهیدروژناز^۳ بسته به نوع تومور در الگوهای متفاوتی بیان می شوند. لاکتات دهیدروژناز، یک شاخص پیش آگهی خوب است زیرا با حجم تومور ارتباط دارد. مرحله بندی بر اساس مارکرهای تومور و یافته های سی تی اسکن است (شکل ۴۰.۲). طبقه بندی بین المللی سلول های زاینده از این عوامل برای تعیین پیش آگهی بیماری استفاده می کند. GCT تخمدان باید در همه زنان جوانی که با توده لگنی مراجعه می کنند مشکوک باشد و نیاز به اندازه گیری آلفا فتوپروتئین، بتا گنادوتروپین جفتی انسانی و لاکتات دهیدروژناز دارد. ارتفاع CA125 غیر معمول است. تصویربرداری سی تی از قفسه سینه، شکم و لگن لازم است.

Figure 40.2 Classification of germ cell tumours and typical tumour marker production



شکل ۴۰.۲ طبقه بندی تومورهای سول زایا و تومور مارکر معمول تولید شده

تومورهای اکستراگوناوال ممکن است آکالین فسفاتاز جفتی تولید کنند و معاینه غدد جنسی و سونوگرافی برای تشخیص اولیه پنهان مورد نیاز است زیرا این امر گزینه های درمانی و نتایج را تغییر می دهد. تصویربرداری سی تی از قفسه سینه، شکم، قفسه سینه (و سر در صورت لزوم) باید ترتیب داده شود. تجزیه و تحلیل ژنتیکی ممکن است مرتبط باشد زیرا تریزومی ۸ با ۱۶٪ موارد مرتبط است، همانطور که سندرم کلاینفلتر در ۱۴-۲۰٪ است. تومور باید بیوپسی شود و ویژگی های بافت شناسی مانند تومورهای غدد جنسی است.

درمان

برای GCT بیضه، مدیریت بیماری مرحله ۱، ارکیدکتومی اینگوینال رادیکال با بستن طناب اسپرماتیک در حلقه داخلی اینگوینال برای جلوگیری از بذر تومور است. تومور مارکرهای بعد از عمل در طول مراقبت کنترل می شوند و اگر کاهش آهسته باشد، بیماری باقیمانده ممکن است. میزان عود پس از جراحی برای تومورهای سمینوما ۲۰ درصد و برای تومورهای غیر سمینوما ۳۰ درصد است. در سمینوما، پرتودرمانی کمکی به غدد لنفاوی پارائورت یا یک دوره کربوپلاتین می تواند خطر عود را کاهش دهد. در GCT غیر سمینوما، دو دوره شیمی درمانی BEP می تواند عود را کاهش دهد.

در مراحل ۲a و ۲b سمینوم، پرتودرمانی غدد لنفاوی پارائورت و ایلایک اندیکاسیون دارد. برای تمام مراحل دیگر همه اشکال GCT، ارکیدکتومی به تأخیر می افتد زیرا شیمی درمانی اصلی ترین درمان است. در بیماری

¹ alpha-fetoprotein (AFP)

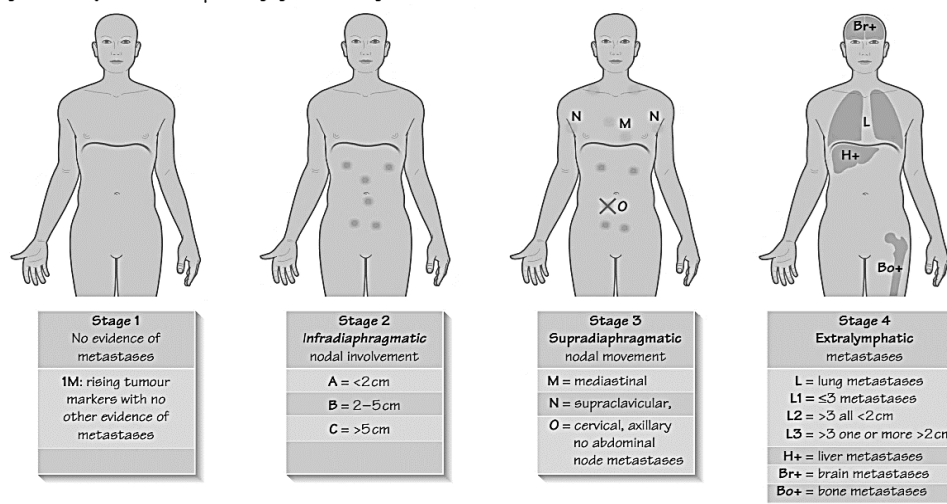
² β-human chorionic gonadotrophin (hCG)

³ lactate dehydrogenase (LDH)

با پیش آگهی خوب، از سه دوره شیمی درمانی بلئومایسین، اتوپیساید و سیس پلاتین^۱ با نظارت هفتگی نشانگرهای تومور و تصویربرداری سی تی پس از درمان برای ارزیابی پاسخ استفاده می شود. اریکیدکتومی پس از شیمی درمانی انجام می شود.

GCT های تخمدان با جراحی کاهش دهنده سلولی بهینه با حفظ باروری تا جایی که ممکن است درمان می شوند. بنابراین از هیستریکتومی کامل شکمی با سالپنگووفورکتومی دوطرفه به نفع سالپنگو اوفورکتومی یک طرفه، امنکتومی، شستشوی صفاقی و بازرسی دقیق حفره شکمی اجتناب می شود. بیوپسی از محل های شایع انتشار برای مرحله بندی گرفته می شود. غدد لنفاوی لگنی و پارائورت در صورت مشکوک بیوپسی می شوند. بیوپسی از تخمدان طرف مقابل معمول نیست، مگر اینکه از نظر ماکروسکوپی غیرطبیعی باشد زیرا چسبندگی احتمالی یا نارسایی تخمدان می تواند بر باروری تأثیر بگذارد. اگر غیرطبیعی باشد، بیوپسی یا سیستمیکتومی تخمدان انجام می شود و در صورتی که برش منجمد بدخیمی یا دیسژنری گناد را نشان دهد، BSO انجام می شود. دیسژمینوما استثناست، زیرا ۱۰ تا ۱۵ درصد ممکن است درگیری دوطرفه داشته باشند. بیماران پس از عمل شیمی درمانی را با سه سیکل BEP دریافت می کنند مگر اینکه بیماری باقیمانده حجیمی وجود داشته باشد که در این صورت چهار سیکل داده می شود.

Figure 40.1 Royal Marsden Hospital staging of testicular germ cell cancer



شکل ۴۰.۱ مرحله بندی سرطان سلول زایای بیضه در بیمارستان رویال ماردن

GCT های اکستراگوناadal بسته به محل و نوع بافت شناسی تومور درمان می شوند. سمینومها به شیمی درمانی و پرتودرمانی حساس هستند در حالی که غیر سمینومها کمتر حساس هستند و شیمی درمانی پس از جراحی انجام می شود. برای تومورهای مدیاستن و خلف صفاق، شیمی درمانی و جراحی BEP، درمان انتخابی است. در تومورهای داخل جمجمه، پرتودرمانی به تنهایی در سمینوما و در ترکیب با شیمی درمانی در غیر سمینوما انجام می شود. جراحی ممکن است توده باقیمانده را پس از شیمی درمانی حذف کند اما خطر متاستازهای ستون فقرات را به همراه دارد.

¹ bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP)

پیش آگهی

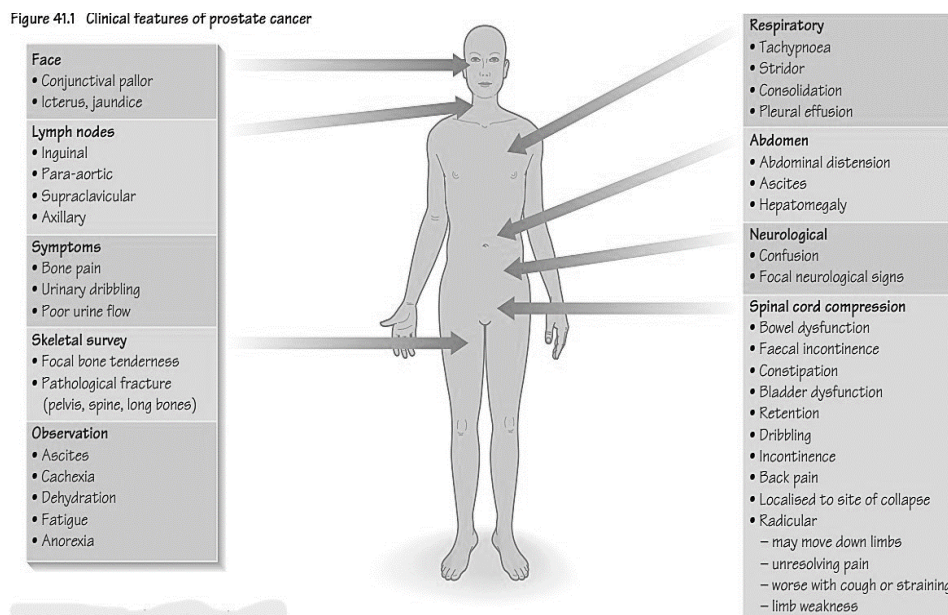
بیماران مبتلا به بیماری غیر سمینوما با پیش آگهی خوب بقای ۵ ساله ۹۲-۹۵ درصد، تومورهای با پیش آگهی متوسط ۷۰-۸۰ درصد و ۴۸ درصد بقای ۵ ساله برای بیماران با پیش آگهی ضعیف دارند. بیماران مبتلا به سمینوم خالص به عنوان پیش آگهی خوب یا متوسط توصیف می‌شوند.

فصل چهل و یکم - سرطان پروستات

همه گیر شناسی

سرطان پروستات با حدود ۳۲۰۰۰ مورد جدید در سال و ۱۰۰۰۰ مرگ و میر شایع ترین سرطان در مردان در بریتانیا است. بیش از ۶۰ درصد موارد در مردان بالای ۷۰ سال رخ می دهد. تقریباً ۵۰٪ در هنگام مراجعه بیماری متاستاتیک دارند و در ۲۵٪ دیگر بیماری با گسترش خارج کپسولی موضعی ظاهر می شود. تخمین زده شده است که برای یک مرد ۵۰ ساله، خطر پیش بینی شده در طول زندگی شواهد بافت شناسی سرطان پروستات ۴۲ درصد، خطر بیماری بالینی ۹.۵ درصد و خطر مرگ ناشی از سرطان پروستات ۳ درصد است. (شکل ۴۱.۱)

Figure 41.1 Clinical features of prostate cancer



شکل ۴۱.۱ ویژگی های بالینی سرطان پروستات

بروز سرطان پروستات با افزایش سن افزایش می یابد. تنها ۱۲ درصد از موارد بالینی آشکار قبل از سن ۶۵ سالگی رخ می دهد و تنها ۲۰ درصد از مرگ و میرها در مردان زیر ۷۰ سال رخ می دهد. افزایش قابل توجهی در بروز در سالهای اخیر در بسیاری از کشورهای جهان پس از اصلاح جمعیت سالخورده گزارش شده است. برخی از این ممکن است به دلیل افزایش واقعی خطر باشد، اما علاوه بر این افزایش استفاده از رزکسیون پروستات از طریق مجرای ادرار^۱ و آزمایش PSA میزان تشخیص را افزایش داده است. در ایالات متحده، بروز گزارش شده تا ۱۰ برابر بیشتر از انگلستان است که به احتمال زیاد به دلیل تأثیر غربالگری گسترده سرطان پروستات است.

¹ transurethral resection of the prostate (TURP)

سبب شناسی و پاتوفیزیولوژی

سرطان پروستات بیشتر آدنوکارسینوم است که ۷۰ درصد در ناحیه محیطی، ۲۰ درصد در ناحیه انتقالی و ۱۰ درصد در ناحیه مرکزی رخ می‌دهد. سابقه خانوادگی در ۱۰ درصد موارد یک ویژگی است و چنین بیمارانی ممکن است در سنین پایین‌تر به سرطان پروستات مبتلا شوند. جهش‌های ارثی BRCA1 و BRCA2 (خانواده‌های سرطان پستان-تخمدان) و سرطان‌های ارثی پروستات ناشی از جهش‌های HPC1 (کروموزوم 1q24-q25) و HPC2 (کروموزوم Xq27-q28) در سرطان پروستات ارثی دخیل هستند (به فصل ۸ مراجعه کنید). تفاوت‌های نژادی در بروز سرطان پروستات وجود دارد. ترتیب فراوانی سیاه < قفقازی < شرقی است. نقش رژیم غذایی همچنان بحث برانگیز است، اگرچه غذاهای پرچرب، کم فیبر، دودی و محصولات لبنی ممکن است خطر را افزایش دهند در حالی که به نظر می‌رسد دانه‌های سویا و رتینوئیدها در برابر سرطان پروستات محافظت می‌کنند. بروز سرطان پروستات در گیاهخواران ۵۰ تا ۷۵ درصد از همه چیزخواران است.

مواجهه بالینی

مردان مبتلا به سرطان پروستات محدود به پروستات اغلب کاملاً بدون علامت هستند. کسانی که جزء بزرگی از هیپرپلازی خوش خیم پروستات دارند اما بیماری منطقه انتقالی اغلب با انسداد خروجی مثانه تظاهر می‌کنند، اما هیچ نشانه دیگری از سرطان پروستات ندارند و از طریق برداشتن پیشابراه تشخیص داده می‌شوند. شایع ترین تظاهر بیماری پیشرفته موضعی با تکرر ادرار، جریان ضعیف ادرار یا مشکل در شروع یا توقف ادرار است. ویژگی‌های مرتبط شامل درد استخوان ناشی از بیماری متاستاتیک، بی حالی و به ندرت کاهش وزن و ادم دو طرفه پا است. بیماران را می‌توان به دنبال تشخیص غربالگری آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) که ۲ تا ۶ درصد از موارد بریتانیا را تشکیل می‌دهد، ارجاع داد.

ارزیابی ها و درجه بندی

بیماران نیاز به شرح حال دقیق و معاینه بالینی کامل از جمله معاینه رکتوم و بررسی حساسیت کانونی استخوان دارند. آزمایشات معمول خون مورد نیاز عبارتند از PSA سرم، شمارش کامل خون، اسید فسفاتاز، آلکالین فسفاتاز و بیوشیمی سرم. PSA، یک پروتئاز سرین است که انعقاد پروستات را حل می‌کند و می‌تواند در هایپرتروفی خوش خیم پروستات افزایش یابد. با سطوح PSA بین ۴ تا ۱۰ میکروگرم در لیتر، احتمال ابتلا به بیمار به سرطان پروستات ۲۵ درصد است، بالاتر از این سطوح، احتمال به ۴۰ درصد افزایش می‌یابد. عکسبرداری با اشعه ایکس ساده از قفسه سینه و هر محل درد استخوان باید انجام شود. بیماران نیاز به سونوگرافی ترانس رکتال و اسکن استخوان دارند. طبقه بندی مرحله بندی در جدول ۴۱.۱ نشان داده شده است.

جدول ۴۱.۱ مرحله بندی TNM سرطان پروستات

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	T0	No tumour palpable
	T1	Tumour in one lobe of the prostate
	T2	Tumour involving both prostate lobes
	T3	Tumour infiltrating out of the prostate to involve seminal vesicles
	T4	Extensive tumour, fixed and infiltrating local structures
	N0	No lymph node involvement

N – regional lymph nodes	N1	Ipsilateral lymph nodes involved
	N2	Bilateral lymph nodes involved
	N3	Fixed regional lymph nodes
	N4	Juxtaregional lymph nodes
M – metastasis	M0	No metastasis
	M1	Distant metastasis

درجه تومور می‌تواند خوب، متوسط یا ضعیف باشد و در درجه گلیسون توضیح داده شده است، که تومورها را در مقیاس ۱-۱۰ نمره می‌دهد، که در آن ۱۰ ضعیف‌ترین تمایز است. سونوگرافی از طریق مجرای ادرار دارای ویژگی کم برای بدخیمی است اما ویژگی بالایی برای ارزیابی یکپارچگی کپسول پروستات دارد. اغلب با بیوپسی سوزنی ترکیب می‌شود که در آن حداقل از شش هسته بافت نمونه برداری می‌شود. تصویربرداری MR یا CT برای بررسی درگیری غدد لنفاوی استفاده می‌شود.

درمان

بیماری در مراحل اولیه (T1، T2) را می‌توان با انتظار مراقب، پرتودرمانی یا پروستاتکتومی رادیکال درمان کرد. هیچ مدرکی برای حمایت از برتری هر یک از این رویکردها وجود ندارد. انتظار مراقب از انتظار تا زمانی که بیمار با علائم ظاهر شود، تا پیگیری فعال تر بیماران سرپایی با آزمایش منظم PSA و معاینه فیزیکی متفاوت است. اگرچه این استراتژی عوارض جسمی یا جنسی مرتبط با سایر درمان‌ها را ایجاد نمی‌کند، ممکن است اضطراب را افزایش دهد. این بهترین گزینه برای مردان مبتلا به تومورهای با درجه پایین و تصادفی تشخیص داده شده و کسانی است که امید به زندگی کمتر از ۱۰ سال دارند. برای بیمارانی که امید به زندگی طولانی‌تری دارند، درمان میزان کنترل محلی را بهبود می‌بخشد اما ممکن است بر کیفیت زندگی آنها تأثیر منفی بگذارد.

پرتودرمانی رادیکال، رایج‌ترین روش درمانی مورد استفاده در انگلستان است. عوارض، شامل آسیب به اندام‌های مجاور که باعث اسهال حاد (۵۰٪)، پروکتیت مزمن (۵-۱۰٪)، بی‌اختیاری (حدود ۱-۶٪) و ناتوانی جنسی (۴۰٪) می‌شود. عوارض پروستاتکتومی رادیکال شامل مرگ و میر ناشی از عمل (۰.۵٪)، بی‌اختیاری کامل (۱-۲۷٪) و ناتوانی جنسی (۲۰-۸۵٪) است. داده‌های بقای منتشر شده برای پرتودرمانی بدتر از جراحی است، اما بیمارانی که تناسب اندام کمتری دارند به جای جراحی برای پرتودرمانی ارجاع داده می‌شوند. برای بیماران جوان با بافت شناسی ضعیف، جراحی نتیجه بهتری نسبت به پرتودرمانی دارد.

بیماری پیشرفته موضعی (T3، T4) یا بیماری متاستاتیک با درمان غدد درون ریز با اریکیدکتومی، آنتاگونیست‌های LHRH با یا بدون آنتی‌آندروژن (مانند فلوتامید، بیکالوتامید و سیپروترون استات) یا استروژن درمان می‌شود. اریکیدکتومی با عوارض جانبی روانی عمده، ناتوانی جنسی و گرگرفتگی همراه است. آنتاگونیست‌های LHRH باعث افزایش اولیه سطح تستوسترون می‌شوند که می‌تواند باعث شعله‌ور شدن تومور در ۱ تا ۲ هفته اول شود. این ممکن است منجر به پیشرفت بیماری شود که باعث فشرده شدن طناب نخاعی، انسداد حالب یا افزایش درد استخوان شود. به همین دلیل، آنتی‌آندروژن باید ۳ تا ۷ روز قبل از تزریق آنالوگ LHRH شروع شود و ۳ هفته پس از آن ادامه یابد. مزیت استفاده از ترکیبی از آنالوگ‌های LHRH و آنتی‌آندروژن‌ها برای سرکوب حداکثری سطح آندروژن در برخی مطالعات نشان داده شده است و متآنالیز تمام کارآزمایی‌ها نشان داد که نسبت به آگونیست LHRH به تنهایی، بقای متوسطی دارد.

درد متاستاتیک استخوان ممکن است با پرتودهی به نقاط موضعی یا در صورت گسترده، پرتودرمانی تک فراکشن همی بادی تسکین یابد. یک جایگزین، ایزوتوپ استرانسیوم داخل وریدی (^{89}Sr) است که مشتاقانه توسط استخوان جذب می‌شود.

روش‌های جدید با استفاده از شیمی‌درمانی در دست ارزیابی هستند، اما بیشتر رویکردهای شیمی‌درمانی نتایج ناامیدکننده‌ای را با نرخ پاسخ معمولاً کمتر از ۲۰ درصد تولید کرده‌اند. عواملی مانند دوستاکسل، کابازیتاکسل و ابیراترون در بیماری پیشرفته تسکین می‌دهند و عوامل ضد رگ زایی مانند تالیدومید تحت مطالعه هستند.

غربالگری

برای بحث در مورد غربالگری سرطان پروستات به فصل ۱۶ مراجعه کنید.

پیش‌آگهی (جدول ۴۱.۲)

علی‌رغم اثربخشی درمان هورمونی اولیه، سرطان پروستات متاستاتیک یک بیماری غیرقابل درمان است و بیمارانی که به طور متوسط بین ۶ تا ۹ ماه پس از ایجاد عدم حساسیت به آندروژن زنده می‌مانند. در بیماران مبتلا به بیماری موضعی توده کوچک و تومورهای خوب تا متوسط تمایز یافته، بقا در ۱۰ سال ۸۰ درصد است.

جدول ۴۱.۲ نرخ بقای پنج ساله سرطان پروستات

Type of Tumour	5-Year Overall Survival (%)
Incidental	85
Early Localised	78
Locally Advanced	60
Metastatic	10–30
Overall	65

بیماران با تومورهای ضعیف و درجه گلیسون بالا، پیش‌آگهی بدتری با مشاهده و پرتودرمانی (۱۵٪ بقای ۱۰ ساله) نسبت به جراحی (۶۰–۸۰٪ بقای ۱۰ ساله) دارند. این امکان وجود دارد که سوگیری انتخاب وجود داشته باشد، زیرا فقط افرادی که مناسب هستند برای عمل جراحی ارجاع داده می‌شوند و کسانی که برای پرتودرمانی نامناسب هستند.

فصل چهل و دوم - سرطان مثانه و کلیه

همه گیر شناسی

سرطان مثانه با ۱۰۰۰۰ مورد جدید در سال، ۵ درصد از موارد ثبت سرطان در بریتانیا برای مردان و ۲ درصد برای زنان را تشکیل می‌دهد. نسبت مرد به زن ۳:۱ و اوج بروز در حدود ۶۵ سالگی وجود دارد. این چهارمین سرطان شایع در مردان است.

سرطان کلیه بزرگسالان ۳ درصد از بدخیمی‌های بزرگسالان را در مردان و ۱ درصد در زنان را تشکیل می‌دهد و بیشتر در بیماران بالای ۵۰ سال است.

سبب شناسی

در سراسر جهان، عفونت مزمن مثانه از انگل‌هایی مانند شistosomiasis شایع‌ترین عامل خطر برای سرطان مثانه است. در دنیای غرب عوامل خطر شامل قرار گرفتن در معرض محیط با التهاب ناشی از سیگار کشیدن، آریلامین‌ها (در صنعت رنگ) و فرآوری لاستیک است. جهش در کروموزوم ۹ به ویژه ژن TP53 خطر ابتلا به سرطان سلول انتقالی^۱ را افزایش می‌دهد. بیان بیش از حد EGFR در ۴۰ درصد موارد گزارش شده و با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است.

سرطان سلول کلیوی بالغ، در مردان و کسانی که سیگار می‌کشند شایع‌تر است. می‌توان آن را در بیماری فون هیپل-لیندو (یک وضعیت اتوزومال غالب با جهش در کروموزوم ۳) و سندرم کارسینوم کلیوی پاپیلاری خانوادگی (به دلیل جهش انکوژن MET در کروموزوم 7q31) مشاهده کرد (به فصل ۸ مراجعه کنید). متاستاز کلیه می‌تواند از سرطان ریه یا سینه، ملانوم یا لنفوم ایجاد شود.

پاتوفیزیولوژی

سلول‌های انتقالی، سلول‌های بنیادی مجاور غشای پایه سطح اپیتلیال هستند که مجرای کلیه را از پاپیلای کلیوی تا مجرای ادراری پروگزیمال می‌پوشانند. اپیتلیوم سنگفرشی، مجرای ادرار انتهایی را می‌پوشاند. بیشتر تومورهای سلولی انتقالی در مثانه ایجاد می‌شوند، زیرا این ناحیه از تغییرات میدان پلی کلونال است که مستعدترین تغییرات بدخیم است. بسیاری از سرطان‌ها به صورت تومورهای پاپیلاری شروع می‌شوند که می‌توانند در سطح مثانه چند کانونی باشند. در هنگام تشخیص، ۷۰ درصد بیماران مبتلا به بیماری پاپیلاری سطحی و ۳۰ درصد تومور مهاجم، ۱۰ درصد از TCC به صورت کارسینوم درجا به عنوان سرطان‌های مثانه مسطح، غیرتهاجمی و درجه بالا که در سطح مثانه پخش می‌شوند شروع می‌شود. سپس تهاجمی می‌شوند و قبل از متاستاز به عضله مثانه نفوذ می‌کنند. تا ۹۵ درصد تومورهای مثانه کارسینوم سلول انتقالی و ۵ درصد سرطان سلول سنگفرشی هستند که معمولاً در نتیجه التهاب مزمن هستند. سایر انواع تومورهای نادر عبارتند از رابدومیوسارکوما و لیومیوسارکوم.

بیش از ۹۰ درصد تومورهای کلیوی در قشر مغز احتمالاً از سلول‌های لوله پیچیده پروگزیمال، ایجاد می‌شوند. آن‌ها کارسینوم سلول کلیه، آدنوکارسینوم کلیه، کارسینوم سلول شفاف یا هیپرنفروم نامیده می‌شوند که مترادف

¹ transitional cell cancer (TCC)

هستند. ۱۰ درصد باقیمانده از لگنچه کلیه ناشی می‌شود و کارسینوم‌های سلولی انتقالی هستند که شبیه تومورهای حالب، مثانه و مجرای ادرار هستند. سلول‌های تومور می‌توانند هورمون‌های اضافی مانند اریتروپویتین، رنین یا پلی‌پپتید مرتبط با PTH (PTHrP) تولید کنند که به ترتیب باعث پلی‌سیتمی، فشار خون بالا یا هیپرکلسمی می‌شوند.

مواجهه بالینی

اکثر بیماران مبتلا به سرطان مثانه (۸۰-۹۰٪) با هم‌چوری بدون درد مراجعه می‌کنند. توده مثانه یا انسداد کلیه می‌تواند قابل لمس باشد و متاستازهای دور غیرشایع هستند (۵٪). برخی از بیماران ممکن است علائم عفونت مانند اورژانس و سوزش ادرار و پیوری استریل را داشته باشند. اثرات سیستمیک غیر معمول است. سرطان کلیه می‌تواند همراه با هم‌چوری ظاهر شود، اما بیشتر با درد کمر، کمر یا شکم همراه است. انتشار می‌تواند موضعی از طریق مجاری لنفاوی به ناف کلیه، خلف صفاق یا غدد لنفاوی پارا آئورت باشد. واریکوکوئل می‌تواند یک ویژگی در بیماران مرد با انسداد وریدهای بیضه راست یا چپ باشد که به ترتیب به ورید کلیه چپ و ورید اجوف فوقانی تخلیه می‌شوند. متاستازهای سرطان سلول کلیوی، معمولاً در ریه، کبد، استخوان‌ها و مغز وجود دارد و اثرات سیستمیک می‌تواند با تب، کاهش وزن، ژنیکوماستی، تعریق شبانه، سندرم کوشینگ، پلی‌میوزیت، درماتومیوزیت، ضعف و کم‌خونی ظاهر شود. تعداد فزاینده‌ای از تومورهای کلیوی به عنوان یافته‌های اتفاقی پس از تصویربرداری از شکم به دلایل دیگر تشخیص داده می‌شود.

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

همه بیمارانی که با هم‌چوری بدون درد مراجعه می‌کنند باید آزمایش ادرار، سیتولوژی ادرار و سیستوسکوپی با ارزیابی مخاط مثانه و مجرای ادرار در نظر گرفته شوند. بیماران با سیتولوژی مثبت اما سیستوسکوپی طبیعی باید معاینه مجاری فوقانی و برای بیماران مرد معاینه پروستات انجام دهند. تشخیص قطعی فقط با سیستوسکوپی و بیوپسی قابل تشخیص است.

تصویربرداری سی تی شکم و لگن می‌تواند اکستنشن موضعی و درگیری غدد لنفاوی را تشخیص دهد. تصویربرداری از قفسه سینه می‌تواند متاستاز ریوی را بررسی کند. اسکن استخوان برای هر بیمار مبتلا به درد استخوان یا افزایش آلکالین فسفاتاز توصیه می‌شود. آزمایش خون باید شامل عملکرد کلیه و کبد، PT، PTT و کلسیم باشد. تومور مارکر خاصی وجود ندارد. مرحله‌بندی‌ها در جداول ۴۲.۱ و ۴۲.۲ مشخص شده است.

جدول ۴۲.۱ مرحله‌بندی TNM سرطان مثانه

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	Tis	Carcinoma in situ (malignant cells not invading the basement membrane)
	Ta	Non-invasive papillary carcinoma
	T1	Superficial tumour, not invading beyond the lamina propria
	T2a	Tumour invading into the inner half of the muscle layer
	T2b	Tumour invading into the outer half of the muscle layer
	T3a	Microscopic tumour involving the serosal surface of the bladder
	T3b	Macroscopic tumour involving the serosal surface of the bladder
	T4a	Tumour spread to the stroma of the prostate (in men), or to the uterus and/or vagina (in women)
	T4b	Tumour spread to the pelvic wall or the abdominal wall
	N0	No lymph node involvement

N – regional lymph nodes	N1	One affected lymph node in the true pelvis
	N2	Two or more affected lymph nodes in the true pelvis
	N3	Involved lymph nodes along the common iliac artery
M – metastasis	M0	No metastases
	M1	Distant metastases

جدول ۴۲.۲ مرحله‌بندی رابسون سرطان کلیه

Classification	Division	Description
T – extent of tumour	T0	No evidence of primary tumour
	T1	<7 cm and limited to kidney
	T2	>7 cm limited to kidney
	T3	Tumour extension to major veins or adrenal glands or perinephric tissue but not beyond Gerota's fascia
	T3a	Tumour invades adrenal gland or perinephric tissue
	T3b	Tumour invasion to renal veins and inferior vena cava below diaphragm
	T3c	Tumour invasion into inferior vena cava above the diaphragm
	T4	Tumour invasion beyond Gerota's fascia and involvement more than one regional lymph node
N – regional lymph nodes	N0	No regional lymph node metastases
	N1	Metastases in single regional lymph node
	N2	Metastases in more than one regional lymph node
M – metastasis	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis

درمان

سرطان مثانه

سرطان مثانه سطحی با برداشتن پیشابراه^۱ درمان می‌شود. ویژگی‌هایی که خطر عود را افزایش می‌دهند عبارتند از: بافت شناسی با درجه بالا، برداشتن ناقص، بیماری چند کانونی و کارسینوم در محل. چنین بیمارانی باید برای درمان کمکی داخل مثانه با سیلوس کالمت-گوثرین^۲ در نظر گرفته شوند. گزینه های سرطان مثانه مهاجم عضلانی از سرطان مثانه سطحی با برداشتن پیشابراه تا سیستمیک رادیکال یا پرتودرمانی رادیکال بسته به سن و وضعیت عملکرد بیمار متغیر است. پیشرفت‌های اخیر در پرتودرمانی با شبیه‌سازی سی تی بهبود یافته به معنای درمان دقیق‌تر، با نتایج بهبود یافته و کاهش عوارض جانبی است.

بیماری متاستاتیک ممکن است با شیمی درمانی ترکیبی با استفاده از جمسیتابین و سیس پلاتین در بیماران با وضعیت عملکردی خوب درمان شود، اگرچه بهبودی کامل نادر است.

سرطان کلیه

در صورت امکان، نفرکتومی رادیکال باید انجام شود زیرا ممکن است در مراحل اولیه بیماری درمان شود. جراحی می‌تواند علائم هم‌چوری و درد را در بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته موضعی کاهش دهد و مدت بقا را در بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک که متعاقباً با ایمونوتراپی درمان می‌شوند، بهبود بخشد. پسرفت خودبخودی متاستازها به دنبال نفرکتومی اگرچه به خوبی شناخته شده است، بسیار نادر است. درمان کمکی بقا را بهبود نمی‌بخشد. شیمی‌درمانی استاندارد تاثیر کمی در سرطان کلیه دارد. درمان‌های بیولوژیکی با مهارکننده‌های

¹ treated by transurethral resection (TURBT)² Bacillus Calmette-Guérin (BCG)

ضدانژیوزنز مانند اورولیموس، تمسیرولیموس، سورافنیب، سونیتینیب و آکسیتینیب می‌توانند باعث بهبود در کنترل بیماری و بقا شوند. ایمونوتراپی با اینترفرون یا اینترلوکین ۲ ممکن است در مدیریت بیماری متاستاتیک مورد استفاده قرار گیرد و تقریباً در ۱۰ تا ۱۵ درصد بیماران باعث بهبودی کامل یا بهبودی نسبی پایدار شود.

پیش آگهی

پیش آگهی بیماران مبتلا به سرطان مثانه با میزان تهاجم در هنگام تشخیص همبستگی دارد. سایر عوامل تعیین کننده پیش آگهی شامل سن، وضعیت عملکرد، جنسیت، درجه بافت شناسی تومور، و اندازه و وسعت گسترش تومور است. بقای ۵ ساله برای سرطان های سطحی ۸۰-۹۰٪ و برای سرطان مهاجم ۳۰-۴۰٪ است. بقای ۵ ساله برای سرطان سلول کلیه ۴۵٪ است.

فصل چهل و سوم - سرطان سر و گردن

همه گیرشناسی

سرطان سر و گردن، ششمین سرطان شایع در سراسر جهان است و ۴ درصد از کل سرطان‌ها در بریتانیا را تشکیل می‌دهد. این بیماری در مردان (۶۵ تا ۹۰ درصد موارد) نسبت به زنان شایع‌تر است و بروز آن با افزایش سن به خصوص بالای ۵۰ سال افزایش می‌یابد. می‌توان آن را به حفره دهان (۴۴٪)، حنجره (۳۱٪) و حلق (۲۵٪) طبقه بندی کرد. این بیماران به دلیل نزدیکی تومورها به ساختارهای مهم سر، مشکلات خاصی دارند و می‌تواند پیامدهای اجتماعی شدیدی برای درمان مثلاً از دست دادن صدا در سرطان حنجره را داشته باشد.

سبب شناسی

مهم‌ترین عوامل خطر عبارت‌اند از: سیگار کشیدن (افزایش شش برابری خطر)، جویدن تنباکو یا آجیل فوفل و مصرف الکل به ویژه مشروبات الکلی که به طور هم افزایی با تنباکو عمل می‌کنند. عوامل دیگر عبارتند از قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش (سرطان لب)، عفونت های ویروسی (HPV، EBV)، قرار گرفتن در معرض محیط (گرد و غبار چوب، نیکل) و تشعشعات (سرطان تیروئید و غدد بزاقی). سرطان نازوفارنکس بیشتر در آسیای جنوب شرقی دیده می‌شود و در عرب ها و اینوئیت‌ها دیده می‌شود اما در سراسر جهان نادر است. ارتباط قوی با کمپلکس های اصلی سازگاری بافتی H2B، BW46 و B17 وجود دارد. مطالعات مورد شاهدهی بر روی بیماران چینی ارتباط بین مصرف ماهی شور و بروز سرطان نازوفارنکس را نشان داده است. جهش در ژن سرکوبگر تومور TP53 شناسایی شده و با نتیجه بدتری همراه است.

پاتوفیزیولوژی

اکثر سرطان های سر و گردن، کارسینوم سلول سنگفرشی (۹۰٪) هستند، به جز تومورهای نازوفارنکس که تمایل به آناپلاستیک دارند. سایر اشکال نادر شامل کارسینوم کیستیک آدنوئید، پلاسماسیتوما، ملانوم، سارکوم و لنفوم است. تا ۲۰ درصد از بیماران می‌توانند چندین محل اولیه در هنگام مراجعه داشته باشند.

معاینه بالینی

معاینه فیزیکی، بهترین وسیله برای تشخیص سرطان ناحیه سر و گردن است. دندان‌ها، لثه ها و کل سطح مخاطی باید بررسی شوند. بافت لنفاوی ستون های لوزه باید بررسی شود و هرگونه عدم تقارن را در نظر گرفت. تحرک زبان باید ارزیابی شود. کف دهان، زبان و گونه ها باید با استفاده از تکنیک دو دستی (یک انگشت دستکش در داخل دهان و دست دوم زیر فک پایین) لمس شود. به دلیل تحریک رفلکس گگ، لمس باید آخرین مرحله معاینه باشد. هر ضایعه مشکوکی نیاز به بیوپسی دارد.

گردن باید مورد بررسی قرار گیرد و محل هر توده را مستند کند و ارتباط آن با ساختارهای اصلی مانند غده بزاقی، تیروئید و غلاف کاروتید را یادداشت کند. تیروئید باید لمس شود.

سرطان‌های حفره دهان به عنوان زخم‌های غیر التیام‌پذیر ظاهر می‌شوند که می‌توانند برجسته، زخمی، حفر شده، رنگدانه‌دار، مشخص شده یا ضعیف باشند و ممکن است باعث درد شوند. آن‌ها اغلب در ارائه به خوبی

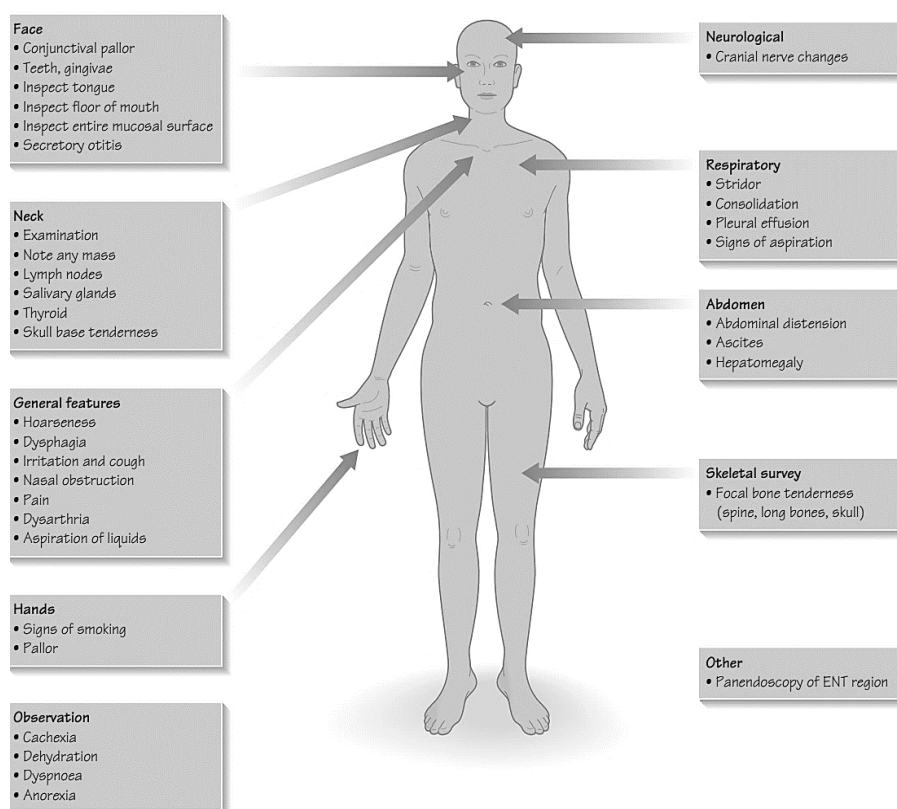
پیشرفته هستند و توسط دندانپزشکان تشخیص داده می‌شوند. بررسی با لمس دو دستی است. این تومورها می‌توانند تهاجمی باشند و قبل از انتشار به غدد لنفاوی به قاعده مجمله حمله کنند.

سرطان حنجره معمولاً با گرفتگی صدا خود را نشان می‌دهد. علائم دیگر شامل دیسفاژی، تحریک و سرفه است. هر بیماری که با خشونت صدا بیش از ۳ هفته مراجعه می‌کند باید برای آندوسکوپ ارجاع داده شود. درگیری غدد لنفاوی به دلیل تامین ضعیف لنفاوی حنجره نادر است.

سرطان نازوفارنکس می‌تواند با شروعی موزی تظاهر کند، اما علائم شامل انسداد یک طرفه بینی، اوتیت ترشخی و تغییرات عصب مجمله است.

سرطان اوروفارنکس با دیسفاژی، درد، آسپیراسیون مایعات و دیس آرتری خود را نشان می‌دهد. به دلیل آناتومی اوروفارنکس، غدد لنفاوی را می‌توان بالا برد و تومورها اغلب تنها زمانی قابل مشاهده هستند که زبان به طور کامل جمع شده باشد.

سرطان حنجره، می‌تواند با تنگی نفس، دیسفاژی، بی‌اشتهایی، تحریک و استریدور تظاهر کند.



شکل ۴۳.۱ ویژگی‌های بالینی سرطان سر و گردن

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

از لارنگوسکوپی غیرمستقیم برای بررسی نازوفارنکس، هیپوفارنکس و حنجره استفاده می‌شود. تارهای صوتی باید تجسم شوند و تحرک آن‌ها ارزیابی شود. معاینه آینه یک تصور کلی از تحرک و عدم تقارن ایجاد می‌کند. **لارنگوسکوپی مستقیم** امکان بازرسی دستگاه گوارش فوقانی، مشاهده سینوس‌های پیریفورم، پایه زبان، دیواره‌های حلق، اپی‌گلوت، آریتنوئیدها و تارهای صوتی واقعی و کاذب را فراهم می‌کند.

آندوسکوپي مفيد است زیرا ۵ درصد از بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن دارای سرطان سلول سنگفرشی اولیه همزمان سر و گردن، مری یا ریه هستند و بنابراین ممکن است نیاز به لارنگوسکوپي مستقیم، ازوفاگوسکوپي و برونکوسکوپي داشته باشند.

تصویربرداری سی تی، می‌تواند وسعت بیماری، وجود درگیری غدد لنفاوی را مشخص کند و می‌تواند ضایعات کیستیک را از جامد تشخیص دهد. تصویربرداری از قفسه سینه، شکم و لگن ممکن است محل اولیه تومور اولیه مخفی را که با یک غدد لنفاوی در گردن تظاهر می‌کند، مشخص کند. تصویربرداری سی تی وضوح فضایی بالایی را ارائه می‌دهد و می‌تواند بین چربی، ماهیچه، استخوان و سایر بافت‌های نرم تمایز قائل شود و در تشخیص فرسایش استخوانی از MRI پیشی می‌گیرد.

اسکن MRI ممکن است اطلاعات دقیقی در مورد اندازه، محل و وسعت تومور ارائه دهد و برای تصویربرداری از سرطان های نازوفارنکس و اوروفارنکس بهتر است.

درمان

سرطان دهان، نشان دهنده هر چیزی از لب تا دو سوم قدامی زبان است. درمان تومورهای مرحله ۱ با هدف درمانی است و بسته به محل نیاز به پرتودرمانی یا برداشتن دارد. مراحل ۲ تا ۴ نیاز به ترکیبی از جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی دارد. متاستازها را می‌توان با تشریح رادیکال گردن یا پرتودرمانی به غدد لنفاوی گردن مدیریت کرد. در صورت بروز عود موضعی، جراحی اغلب درمان انتخابی است.

سرطان حنجره، می‌تواند به عنوان یک ضایعه پیش بدخیم روی تارهای صوتی ظاهر شود که منجر به گرفتگی صدا می‌شود و می‌توان آن را به روش آندوسکوپي برداشت. برای سرطان های تثبیت شده پرتودرمانی بهترین درمان است زیرا سلول های سنگفرشی به خوبی به پرتو پاسخ می‌دهند. در تومورهای مرحله ۱ و ۲، اشعه به تنهایی می‌تواند درمان کند. جراحی را می‌توان همراه با پرتودرمانی استفاده کرد اما نزدیکی تومور به تارهای صوتی به دلیل احتمال از دست دادن صدا مهم است. برای تومورهای مرحله ۳ و ۴، پرتودرمانی با شیمی درمانی کمکی استاندارد است.

سرطان نازوفارنکس، با پرتودرمانی رادیکال و یا شیمی درمانی درمان می‌شود. پرتودرمانی به دلیل ارتباط نزدیک با قاعده جمجمه و نخاع فوقانی نیاز به دقت در تحویل دوزهای درمانی دارد. با این حال، پیش آگهی با بقای ۵ ساله برای مرحله ۱ از ۵۰٪ و مرحله ۲ از ۳۰٪ ضعیف است.

سرطان اوروفارنکس، با برداشتن جراحی تومور و غدد لنفاوی و به دنبال آن پرتودرمانی درمان می‌شود. پیش آگهی بهتر از سرطان نازوفارنکس است زیرا تومور برای برداشتن در دسترس تر است.

سرطان حنجره در صورت عدم گسترش موضعی با جراحی رادیکال درمان می‌شود و به دنبال آن پرتودرمانی که می‌تواند برای تومورهای مراحل اولیه درمان باشد، درمان می‌شود. پرتودرمانی برای تسکین بیماری های پیشرفته یا عود کننده مفید است. پیش آگهی بد است و بسیاری از بیماران در اثر بیماری عود کننده جان خود را از دست می‌دهند.

شیمی درمانی با کربوپلاتین، پاکلیتاکسل و ستوکسیماب یا دوستاکسل، سیس پلاتین و فلوئورواوراسیل به عنوان درمان القایی برای سرطان های سلول سنگفرشی سر و گردن غیرقابل جراحی و به صورت موضعی پیشرفته استفاده می‌شود.

پیش آگهی

پیش آگهی به شدت با مرحله تشخیص مرتبط است. برای بسیاری از سرطان های سر و گردن، بقای بیماران مبتلا به مرحله ۱ بیماری بیش از ۸۰٪ است. برای بیماران مبتلا به بیماری محلی پیشرفته (مرحله ۳-۴) در زمان تشخیص، بقا به زیر ۴۰٪ کاهش می یابد. توسعه متاستازهای گرهی بقای یک تومور اولیه کوچک را تقریباً ۵۰٪ کاهش می دهد. درگیری حتی یک گره لنفاوی با کاهش قابل توجهی در بقا همراه است. اکثر بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن در مرحله تشخیص بیماری مرحله ۳ یا ۴ دارند.

علیرغم درمان اولیه تهاجمی، اکثر عودها (۸۰٪) که رخ می دهند، به صورت محلی در سر و گردن هستند. متاستازهای دور با پیشرفت بیماری افزایش می یابد و اغلب ریه ها، استخوان ها و کبد را درگیر می کند. تا زمان مرگ، ۱۰ تا ۳۰ درصد از بیماران متاستازهای دوردست را از نظر بالینی تشخیص می دهند.

فصل چهل و چهارم - سرطان تیروئید

همه گیرشناسی

سرطان تیروئید، شایع ترین سرطان سیستم غدد درون ریز است، اما یک بدخیمی نسبتاً ناشایع است که سالانه کمتر از ۱۲۰۰ بیمار در بریتانیا ثبت می‌شوند. بروز ندول های تیروئید در جمعیت عمومی تقریباً ۵ درصد است که ندول ها در زنان شایع تر از مردان است (۲.۵:۱). شیوع سرطان تیروئید در یک ندول منفرد یا در یک تیروئید چند ندولر ۱۰ تا ۲۰ درصد است که با تابش گردن افزایش می یابد.

انواع پاپیلاری، فولیکولی و مدولاری در بزرگسالان جوان شایع تر است در حالی که افراد مسن بیشتر در معرض ابتلا به سرطان آناپلاستیک هستند. مناطق جغرافیایی که در معرض فاجعه چرنوبیل یا جمعیت ژاپنی پس از انفجار بمب اتمی قرار گرفتند، شیوع بیشتری دارند.

سبب شناسی

بیماری های خوش خیم تیروئید مانند بزرگ شدن تیروئید (گواتر)، التهاب (تیروئیدیت) و گره های تیروئید (آدنوم) خطر ابتلا به سرطان تیروئید را افزایش می دهند. قرار گرفتن در معرض تابش یک عامل مستعد کننده رایج است و ممکن است به دنبال درمان سرطان دوران کودکی یا سطوح بالای آن پس از حوادث محیطی مانند فاجعه چرنوبیل باشد. افرادی که سطح ید پایینی دارند و در معرض تشعشعات قرار می گیرند، نسبت به افرادی که سطوح طبیعی دارند، در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان تیروئید هستند.

پاتوفیزیولوژی

سرطان تیروئید بر اساس مورفولوژی از سرطان های پاپیلاری، فولیکولی و آناپلاستیک کلاسیک تا کارسینوم سلولی هورتل و سلول مدولاری و لنفوم طبقه بندی می شود. سرطان های متمایز (پاپیلاری و فولیکولی) تیروئید بیش از ۹۰ درصد موارد را تشکیل می دهند. کارسینوم پاپیلاری با جهش در BRAF (V599E) (۴۰٪ موارد) و بیان بیش از حد سایکلین D1 (۵۰٪) همراه است. علاوه بر این، اختلال در مسیر سیگنال دهی pRb می توان در سرطان های پاپیلاری و آناپلاستیک به دلیل تنظیم مثبت E2F1 مشاهده کرد. تومورهای پاپیلاری از سلول های فولیکولی تیروئید منشأ می گیرند، در بیشتر موارد یک طرفه هستند و اغلب در یک لوب تیروئید چند کانونی هستند. اندازه آن ها متفاوت است، از سرطان های میکروسکوپی گرفته تا سرطان های بزرگ که ممکن است به کپسول تیروئید حمله کرده و به ساختارهای مجاور نفوذ کنند. تومورهای پاپیلاری تمایل به حمله به لنفاوی دارند اما تهاجم عروقی (و گسترش هماتوژن) غیر معمول است.

کارسینوم فولیکولار، اگرچه عمدتاً کپسوله شده است، اما معمولاً دارای تهاجم عروقی و کپسولی میکروسکوپی است. معمولاً درگیری غدد لنفاوی وجود ندارد. تشخیص سرطان کارسینوم فولیکولار از همتای خوش خیم آن، آدنوم فولیکولی، دشوار است، زیرا این تمایز بر اساس وجود یا عدم وجود تهاجم کپسولی یا عروقی است که توسط FNA قابل ارزیابی نیست.

سرطان های مدولاری تیروئید ۱۰ درصد از کل سرطان های تیروئید را تشکیل می دهند که از سلول های C تیروئید ناشی می شوند و کلسی تونین ترشح می کنند. حدود ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان مدولاری فرم پراکنده دارند در حالی که بقیه بیماری ارثی دارند. پروتئوآنکوژن RET تقریباً در تمام بیماران مبتلا به MEN

2A و ۸۵ درصد از بیماران مبتلا به سرطان مدولاری تیروئید خانوادگی جهش یافته است. کارسینوم آناپلاستیک حدود ۵ درصد از تمام سرطان های تیروئید را تشکیل می دهد. سرعت میتوزی بالایی دارد و بیشتر به ساختارهای محلی مانند غدد لنفاوی حمله می کند.

مواجهه بالینی

اکثر بیماران با یک توده بدون درد در تیروئید یا با لنفادنوپاتی سرویکس یا سوپراکاوایکولار مراجعه می کنند. تقریباً همه بیماران یوتیروئید هستند. توده با بلع و بیرون زدگی زبان حرکت می کند و معمولاً سفت و غیر حساس است. وجود یک صدای خشن می تواند ناشی از فشرده شدن عصب حنجره عود کننده باشد. دیسفاژی و استریدور نادر هستند اما در نتیجه یک تومور بزرگ است که راه هوایی فوقانی و مری را فشرده می کند.

تا ۴۰ درصد از بزرگسالان مبتلا به سرطان پاپیلاری تیروئید ممکن است با متاستاز غدد لنفاوی منطقه ای مراجعه کنند. متاستازهای دور در ریه ها، استخوان ها و سایر بافت های نرم رخ می دهد. کودکان ممکن است با ندول انفرادی تیروئید مراجعه کنند، اما درگیری گره گردنی در این گروه سنی شایع تر است. تا ۱۰ درصد از کودکان و نوجوانان ممکن است در زمان تشخیص درگیری ریه داشته باشند.

کارسینوم مدولاری پراکنده تیروئید به صورت یک توده تیروئید منفرد ظاهر می شود. متاستاز به غدد لنفاوی دهانه رحم و مدیاستن در نیمی از بیماران دیده می شود. متاستازهای دوردست به ریه ها، کبد، استخوان ها و غدد فوق کلیوی در اواخر دوره بیماری رخ می دهد. اسهال ترشچی مربوط به ترشح کلسی تونین می تواند یکی از ویژگی های بالینی کارسینوم مدولاری پیشرفته تیروئید باشد. کارسینوم مدولاری تیروئید خانوادگی بیشتر به عنوان یک فرآیند دوطرفه و چند کانونی، اغلب با رسوبات آمیلوئیدی ظاهر می شود. تومورهای آناپلاستیک می توانند به پوست حمله کنند و باعث ایجاد اریتم و ندول های قابل لمس شوند.

ارزیابی ها و درجه بندی

بررسی های معمول شامل تست های عملکرد تیروئید و اسکن ایزوتوپ تیروئید است. سونوگرافی تیروئید می تواند بین توده های جامد و کیستیک تمایز قائل شود و بیوپسی آسپیراسیون با سوزن ظریف را هدایت کند که می تواند تشخیص سیتولوژیک را ارائه دهد. گاهی اوقات، نمونه FNA کافی نیست و نیاز به بیوپسی جراحی است.

بررسی های مرحله بندی بیشتر شامل رادیوگرافی قفسه سینه و سی تی اسکن گردن و قفسه سینه (MRI می تواند جایگزین باشد) (جدول ۴۴.۱).

جدول ۴۴.۱ مرحله بندی TNM سرطان تیروئید

Classification	Division	Description
T – extent of tumour Categories can contain subdivisions a. for solitary b. for multiple lesions	Tx	Primary cancer cannot be assessed
	T0	No evidence of cancer
	T1	Tumour <1 cm in greatest diameter
	T2	Tumour >1 cm but <4 cm in greatest diameter
	T3	Tumour >4 cm in greatest diameter
	T4	Tumour outside of thyroid capsule can be of any size
N – regional lymph nodes	N0	No cancer in nearby lymph nodes
	N1a	Cancer in lymph nodes close to thyroid in neck (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal)

	N1b	Cancer in other lymph nodes in neck (e.g., cervical, retropharyngeal, superior mediastinal)
M – metastasis	Mx	Cannot be assessed
	M0	No distant metastasis
	M1	Distant metastasis present

PET/CT هنوز تحت ارزیابی است اما می تواند در ارزیابی پاسخ به درمان مفید باشد. کلسیتونین سرم باید در بیماران مبتلا به کارسینوم مدولاری تیروئید اندازه گیری شود و تیروگلوبولین به طور معمول توسط سلول های فولیکولی تیروئید تولید می شود و نباید در سرم پس از تیروئیدکتومی قابل تشخیص باشد. ممکن است پیگیری سیر سرطان پاپیلاری و فولیکولی تیروئید مفید باشد.

اسکن ایزوتوپ تیروئید نمی تواند ندول خوش خیم را از بدخیم متمایز کند، اما می تواند بر اساس وضعیت عملکردی ندول، احتمال را تعیین کند. گره های تیروئیدی که ید رادیواکتیو را متمرکز می کنند (ندول های داغ) نشان دهنده بافت عملکردی هستند، در حالی که آن هایی که ید را متمرکز نمی کنند (ندول های سرد) عملکردی ندارند و بیشتر احتمال دارد که سرطان باشند. بیشتر کارسینوم های تیروئید در گره های سرد رخ می دهد اما تنها ۱۰ درصد از گره های سرد سرطان هستند.

درمان

پس از تعیین محل سرطان و میزان گسترش، بیماران باید اقدام به جراحی کنند. برای بیمارانی که تومورهای کم خطر محدود به یک لوب دارند، می توان تیروئیدکتومی ساب توتال با برداشتن تنگه و لوب آسیب دیده در نظر گرفت. با این حال، برای اکثریت یک تیروئیدکتومی کامل مناسب است. هیچ مدرکی مبنی بر اینکه تشریح غدد لنفاوی معمول تاثیری بر بقا دارد وجود ندارد، اما غدد لنفاوی آسیب دیده باید برداشته شوند. برای جلوگیری از آسیب به غدد پاراتیروئید و اعصاب مکرر حنجره، مراقبت لازم است. اگر بیماران پس از جراحی بیماری عود کننده یا باقیمانده داشته باشند، پرتودرمانی را می توان در نظر گرفت. این را می توان با پرتو درمانی خارجی یا ید رادیویی (فولیکولی یا پاپیلاری) انجام داد. پرتودرمانی خارجی اغلب برای سرطان های آناپلاستیک و مدولاری استفاده می شود که به خوبی به ید رادیواکتیو پاسخ نمی دهند. شیمی درمانی در درمان سرطان تیروئید مورد استفاده قرار نمی گیرد مگر اینکه به سایر قسمت های بدن متاستاز داده باشد و به طور کلی موثر نباشد. پس از درمان، بیماران با تیروکسین به عنوان جایگزین تیروئید، با هدف حفظ سرکوب کامل TSH، که می تواند محرکی برای ایجاد عود باشد، درمان می شوند.

پیش آگهی

پیش آگهی برای هر نوع سرطان به وسعت بیماری در زمان تظاهر بستگی دارد. درگیری غدد لنفاوی یا متاستازهای دور به طور قابل توجهی بقا را کاهش می دهد. کودکان پیش آگهی خوبی دارند و بزرگسالان جوان پیش آگهی بهتری نسبت به افراد مسن دارند. سرطان های غیرتهاجمی در مقایسه با سرطان های با تهاجم خارج کپسولی یا لنفاوی و همچنین سرطان هایی که متاستازهای دوردست دارند، نتیجه بهتری دارند.

جدول ۴۴.۲ نرخ بقای پنج ساله سرطان تیروئید

Tumour Type	5-Year Overall Survival (%)
Papillary	80
Follicular	60
Medullary	50
Anaplastic	10

فصل چهل و پنجم – سرطان استخوان و سارکوم

همه گیرشناسی

سارکوم‌ها، تومورهای بافت همبند حمایت کننده بدن هستند و می توانند از استخوان، ماهیچه، غضروف، تاندون، چربی یا بافت سینوویال به وجود بیایند. آنها کمتر از ۱ درصد از کل سرطان‌ها را تشکیل می دهند. سارکوم یوینگ و استئوسارکوم عمدتاً در کودکان و نوجوانان ایجاد می شود و به نظر می رسد وقوع با جهش رشد مرتبط است. سارکوم بافت نرم در بزرگسالان نادر است، اما تقریباً ۶ درصد از سرطان های دوران کودکی را تشکیل می دهد.

سبب شناسی

برای اکثر سارکوم های استخوانی، هیچ علت خاصی ایجاد نشده است، اگرچه عوامل مستعد کننده شناسایی شده اند. کودکان مبتلا به رتینوبلاستوم خانوادگی حذف کروموزوم ۱۳q و افزایش بروز استئوسارکوم دارند (به فصل ۸ مراجعه کنید). سارکوم های مرتبط با تشعشع معمولاً پس از یک دوره نهفته حداقل ۳ ساله در یک میدان تشعشع ایجاد می شوند و اکثر آنها استئوسارکوم هستند. عوامل آلیله کننده و آنتراسایکلین‌ها در ایجاد بدخیمی های دوم، به ویژه استئوسارکوم نقش دارند. در بزرگسالان، استئوسارکوم اغلب با یک ناهنجاری استخوانی زمینه‌ای مانند بیماری پاژه، دیسپلازی فیبری یا جایی که استخوان قبلاً تحت تابش قرار گرفته است، همراه است.

برای سارکوم بافت نرم، ارتباط ژنتیکی با نوروفیبروماتوز نوع ۱، رتینوبلاستوم ارثی و سندرم لی-فرومنی^۱ وجود دارد. پرتودرمانی قبلی خطر ابتلا به سارکوم را افزایش می دهد و قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی مانند مونومر وینیل کلرید، دیوکسین، یا علف کش ها از عوامل خطر برای ایجاد سارکوم هستند (به فصل ۳ مراجعه کنید).

سارکوم یوینگ به طور معمول از اسکلت محوری ناشی می شود و با جابجایی کروموزومی (۲۲؛۱۱) t همراه است. این تغییر کروموزومی ژن های EWS و FLI1 را در کنار هم قرار می دهد و رونوشت ترکیبی تولید می کند که می تواند به عنوان یک پروتئین تنظیم کننده اصلی عمل کند.

جدول ۴۵.۱ ویژگی های بالینی سارکوم بافت نرم

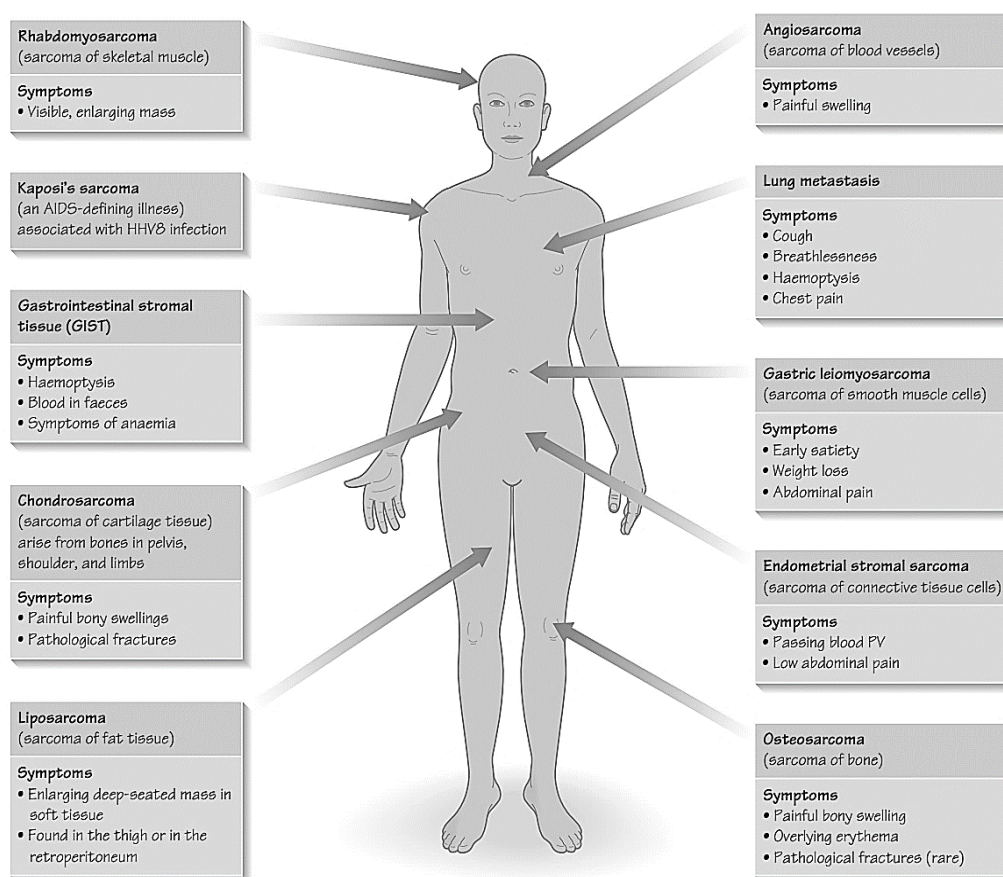
Tumour Type	Age (years)	Commonest Sites	Primary Therapy	5-Year Overall Survival (%)
Alveolar rhabdomyosarcoma	10–20	Thigh	Neoadjuvant chemoradiation and surgery	60
Angiosarcoma	50–70	Skin, superficial soft tissues	Wide excision and adjuvant radiation	15
Embryonal rhabdomyosarcoma	0–10	Head and neck, genitourinary (botryoid)	Neoadjuvant chemoradiation and surgery	40
Fibrosarcoma	20–50	Thigh, arm, head and neck	Wide excision and adjuvant radiation	90 (well diff.) 50 (poorly diff.)

¹ Li-Fraumeni

Leiomyosarcoma	45–65	Retroperitoneal, uterine	Wide excision and adjuvant radiation	40
Liposarcoma	40–60	Thigh, head and neck (rarely arise from lipoma)	Wide excision and adjuvant radiation	66 (myxoid) 10 (pleomorphic)
Pleomorphic rhabdomyosarcoma	40–70	Thigh, upper arm	Wide excision and adjuvant radiation	10
Synovial sarcoma	20–40	Leg	Wide excision and adjuvant radiation	40

مواجهه بالینی

بیشتر استئوسارکوم ها در ناحیه متافیزال استخوان های بلند در حال رشد مانند استخوان فمور دیستال، درشت نی پروگزیمال و پروگزیمال هومروس رخ می دهند. سارکوم یوینگ به طور کلاسیک به عنوان یک ضایعه دیافیز توصیف می شود، اما ممکن است از هر ناحیه ای در استخوان بلند درگیر ایجاد شود. معمولاً در استخوان های صاف لگن و کتف ایجاد می شود. تومورهای اولیه استخوان از هر زیرگروه بافت شناسی در ستون فقرات و ساکروم بسیار نادر هستند (جدول ۴۵.۱).



شکل ۴۵.۱ ویژگی های بالینی سرطان استخوان و سارکوم

سارکوم های استخوانی، معمولاً با درد موضعی ظاهر می شوند که در ابتدا موزیانه و گذرا است، اما به تدریج بدتر می شود. تورم موضعی بافت نرم یا بدون گرمی و اریتم مرتبط ممکن است وجود داشته باشد. افیوژن

مفصل ممکن است قابل تشخیص باشد و دامنه حرکت مفاصل مجاور محدود و دردناک باشد. حرکت یا تحمل وزن اندام درگیر ممکن است علائم موضعی را تشدید کند. جالب توجه است که غدد لنفاوی منطقه به ندرت درگیر می شوند. علائم اساسی نادر است، اما تب، ضعف و کاهش وزن با سارکوم یوینگ قابل مشاهده است. **سارکوم های بافت نرم**، معمولاً با تورم بافت نرم بدون درد ظاهر می شوند. با این حال، اگر در داخل یک حفره بدن قرار گیرند، ممکن است باعث درد یا فشار بر ساختارهای مجاور شوند. تومورهای بافت استرومایی دستگاه گوارش^۱ می توانند باعث خونریزی شوند و ممکن است به صورت هماتمز، خون در مدفوع یا حتی کم خونی ظاهر شوند. سارکوم رحم می تواند با خونریزی واژینال یا درد زیر شکم ظاهر شود.

ارزیابی ها و درجه بندی

اگرچه بسیاری از سارکوم های استخوانی در اشعه ایکس ساده قابل مشاهده هستند، ام آر آی برای ارزیابی وسعت ضایعات و همچنین ارتباط تومورها با ساختارهای مجاور مانند اعصاب، رگ های خونی و مفاصل مورد نیاز است. وسعت تومور داخل مدولاری و وجود متاستازهای پرش در داخل استخوان به بهترین وجه توسط ام آر آی نشان داده می شود. اسکن استخوان ایزوتوپی ممکن است برای تشخیص متاستازهای استخوانی دور مفید باشد. هیچ نشانگر تومور مفیدی وجود ندارد اما آلکالین فسفاتاز و LDH ممکن است در برخی موارد افزایش یابد. بیوپسی مورد نیاز است و باید توسط یک متخصص آنکولوژیست ارتوپد انجام شود تا از کاشت مجرای سوزن که می تواند درمان درمانی آینده را به خطر بیندازد، جلوگیری کند.

ام آر آی، بررسی انتخابی برای سارکوم بافت نرم است. رادیوگرافی قفسه سینه یا سی تی می تواند متاستاز ریه را شناسایی کند، زیرا این تومورها با انتشار خون به ریه متاستاز می دهند. بیوپسی برای بافت شناسی مورد نیاز است و می تواند با تصویر هدایت شود یا در طول برداشتن باز شود. بیماران مبتلا به سارکوم یوینگ نیاز به بیوپسی و همچنین آسپیراسیون مغز استخوان و بیوپسی ترفین از نقاط دور برای بررسی متاستاز دارند. بیماران معمولاً با افزایش ESR، CRP و LDH کم خون هستند.

درمان

سارکوم های استخوانی، باید برای جراحی حفظ اندام با جایگزینی اندو پروتز استخوان برداشته شده به جای قطع عضو در نظر گرفته شوند. اگر جراحی با شیمی درمانی کمکی یا نئوادجوانت ترکیب شود، پاسخ مثبت به شیمی درمانی یک عامل پیش آگهی خوب است. جراح متخصص باید اطمینان حاصل کند که کل تومور موضعی برداشته شده است، با حاشیه های وسیع و واضح و تقریباً ۹۵ درصد از جراحی استئوسارکوم از اندام صرفه جویی می کند. عضله را می توان با استفاده از انتقال از سایر قسمت های بدن، با هدف تولید یک اندام عملکردی بازسازی کرد. پرتودرمانی را می توان برای تومورهای غیرقابل برداشت یا در مواردی که حاشیه برش رضایت بخش نیست یا برای تسکین متاستاز استخوان استفاده کرد. بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک را می توان با شیمی درمانی تسکینی، پرتودرمانی یا قطع عضو برای بهبود کنترل علائم درمان کرد.

بیماران مبتلا به سارکوم بافت نرم به جراحی با هدف برداشتن کامل تومور با حاشیه های واضح نیاز دارند. این ممکن است نیاز به کالبد شکافی کامل با برداشتن کمپارتمان های عضلانی داشته باشد که کمترین خطر

¹ Gastrointestinal stromal tissue (GIST)

عود موضعی را دارد. قطع اندام در ۵ درصد موارد ضروری است. شیمی درمانی یا پرتودرمانی کمکی یا نئوادجوانت استفاده محدودی دارد.

تومورهای GIST، به مهارکننده تیروزین کیناز ایماتینیب پاسخ می دهند و درمان ممکن است به طور قابل توجهی زمان بقای متوسط را در بیماران مبتلا به بیماری که به شیمی درمانی معمولی پاسخ نمی دهند، افزایش دهد. درمان سارکوم یوینگ نیاز به یک رویکرد چند رشته‌ای دارد و معمولاً شامل شیمی درمانی به دنبال برداشتن جراحی و سپس شیمی درمانی بیشتر است (به فصل ۵۳ مراجعه کنید).

پیش آگهی

سارکوم‌های استخوانی بقای ۵ ساله ۶۰ تا ۷۰ درصد برای بیماری موضعی و ۱۰ تا ۳۰ درصد برای بیماری متاستاتیک دارند.

سارکوم‌های بافت نرم ۷۰ درصد بقای ۵ ساله دارند و نظارت دقیق لازم است، زیرا بیماران مبتلا به متاستاز ریوی منفرد را می توان با برداشتن جراحی درمان کرد. سارکوم یوینگ بقای ۵ ساله ۵۵ تا ۶۰ درصد برای بیماری موضعی و ۱۰ تا ۲۰ درصد برای بیماری متاستاتیک دارد.

فصل چهل و ششم – سرطان پوست

همه گیرشناسی

سرطان پوست، یکی از شایع‌ترین سرطان‌های تشخیص داده شده در بریتانیا است که سالانه بیش از ۸۶۰۰۰ مورد تشخیص داده می‌شود. دو نوع عمده سرطان پوست وجود دارد: ملانوم و غیر ملانوم.

سبب شناسی

عامل خطر اصلی برای هر دو نوع افزایش قرار گرفتن در معرض اشعه ماوراء بنفش (UV) است. دوره های کوتاه قرار گرفتن در معرض آفتاب شدید که می تواند منجر به آفتاب سوختگی شود، خطر ابتلا به ملانوم را افزایش می دهد. قرار گرفتن در معرض مزمن خطر ابتلا به سرطان های پوست غیر ملانومی را افزایش می دهد. عوامل دیگری مانند نوع پوست، سابقه خانوادگی و سابقه قبلی سرطان پوست مهم هستند. بیماران که پیوند کلیه انجام داده اند، به دلیل درمان سرکوب کننده سیستم ایمنی، خطر ابتلا به سرطان پوست غیر ملانومی را ۳۳ برابر افزایش می دهند و خطر ابتلا به ملانوم بیشتر است.

سرطان پوست غیر ملانوم

کارسینوم سلول بازال

این شایع‌ترین سرطان پوست است و از لایه سلولی بازال پوست ناشی می‌شود. بیشتر در مناطقی از پوست که در معرض آفتاب قرار دارند رخ می‌دهد. آنها به ندرت متاستاز می‌دهند اما می‌توانند زخم ایجاد کنند و به صورت موضعی حمله کنند که در صورت عدم درمان می‌تواند باعث آسیب گسترده به خصوص در اطراف گوش، بینی و چشم شود. این به آنها نام «زخم جوندگان» داد.

کارسینوم سلول بازال^۱، معمولاً دارای لبه نورد مرواریدی، زخم مرکزی و تلنژکتازی روی سطح است، اگرچه همه به این شکل نیستند. سایر ویژگی‌ها شامل؛ زخم پایدار و غیر التیام بخش، پلاک پوسته پوسته اریتماتوز (که ممکن است به اشتباه به عنوان اگزما یا پسوریازیس تشخیص داده شده باشد) یا یک پاپول مومی شکل با مرزهای نامناسب است.

تشخیص معمولاً بر اساس ظاهر بصری انجام می‌شود و برای تأیید زیرگروه بافت شناسی، بیوپسی مورد نیاز است.

درمان زودهنگام به دلیل خطر تهاجم حیاتی است و رویکردها می‌توانند جراحی یا غیرجراحی باشند. درمان جراحی شامل برش است، اگرچه الکتروکوتر، که برای از بین بردن تومور قبل از جدا شدن با استفاده از کورتاژ استفاده می‌شود، رایج شده است. جراحی میکروگرافیک Mohs^۱، یک درمان جایگزین است که برای بیماران پرخطر یا زیرگروه‌های بافت‌شناسی تهاجمی‌تر استفاده می‌شود. جراحی مو شامل برداشتن تومور در مراحل است که هر نمونه قبل از برداشتن بیشتر توسط بافت شناس بررسی می‌شود. این میزان موفقیت بالایی دارد اما یک روش طولانی است و به تجهیزات تخصصی نیاز دارد. کرایوتراپی را می‌توان برای ضایعات کوچک و کم

¹ Basal cell carcinomas (BCC)

خطر استفاده کرد. سایر روش‌های غیرجراحی شامل استفاده از ایمیکیمود موضعی یا فلوئورواوراسیل، درمان فوتودینامیک یا پرتودرمانی است.

پیش‌آگهی با مرگ‌ومیر کم خوب است، اما بیماران مبتلا به BCC علاوه بر سرطان سلول سنگفرشی و ملانوم، در معرض افزایش خطر ابتلا به BCC های بیشتری هستند.

سرطان سلول سنگ‌فرشی

کارسینوم سلول سنگفرشی^۱، از سلول های کراتینه کننده اپیدرم منشأ می‌گیرد و در مناطقی که در معرض نور خورشید قرار دارند به دلیل اثرات اشعه ماوراء بنفش رخ می‌دهد. علاوه بر این، مواد شیمیایی صنعتی و جویدن تنباکو از عوامل خطر مهم همراه با سرکوب سیستم ایمنی هستند. این ضایعات در بالای تغییرات پیش بدخیم مانند کراتوز اکتینیک (خورشیدی)، بیماری بوون (کارسینوم سلول سنگفرشی درجا) و لکوپلاکیا ایجاد می‌شوند. کارسینوم سلول سنگفرشی می‌تواند در نواحی زخم مزمن (زخم مارچولین) وجود داشته باشد.

کارسینوم سلول سنگفرشی، می‌تواند به صورت یک ندول زخمی همراه با اریتم اطراف ظاهر شود و در صورت ضربه به راحتی خونریزی کند. این سرطان ها می‌توانند متاستاز بدهند و بنابراین بیماران نیاز به بررسی دقیق غدد لنفاوی منطقه ای دارند. در صورت درگیری گوش، لب، حفره دهان، زبان یا اندام تناسلی، مدیریت خاصی لازم است و بیمار باید به متخصص مربوطه ارجاع داده شود.

تشخیص و مدیریت مشابه با BCC است، اگرچه بیماران معمولاً برای مرحله بندی تومور خود به تصویربرداری سی تی نیاز دارند. اکسیژون جراحی ترجیح داده می‌شود که ضایعه به چربی عمیق با حاشیه ۴ میلی متر برداشته شود (اگر اندازه ضایعه کمتر از ۱ سانتی متر باشد). سایر گزینه های غیر جراحی را می‌توان در نظر گرفت، اما همه بیماران باید به تیم تخصصی چند رشته ای سرطان پوست ارجاع داده شوند.

پیش‌آگهی متغیر است و عمق تهاجم تومور اولیه با خطر متاستاز و بقای کلی مطابقت دارد. بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک ۳۰ درصد بقای ۵ ساله دارند. آموزش کلید پیشگیری با تلاش برای به حداقل رساندن قرار گرفتن در معرض اشعه UV اصل کلیدی است.

ملانوم

ملانوسیت‌ها، در لایه سلول‌های پایه اپیدرم یافت می‌شوند و ملانین تولید می‌کنند، رنگدانه ای که مسئول رنگ پوست است. رشد ملانوسیتی غیر بدخیم باعث ایجاد نایو خوش خیم ملانوسیتی یا لنتیژین (خال و کک و مک) می‌شود. قرار گرفتن این ضایعات در معرض اشعه ماوراء بنفش می‌تواند باعث تغییرات بدخیم و ایجاد ملانوم شود. عوامل خطر شامل؛ قرار گرفتن در معرض نور خورشید، رنگدانه های پوست، سابقه خانوادگی و سابقه نایوی دیسپلاستیک است.

ملانوم می‌تواند در هر نقطه‌ای از سطح پوست رخ دهد و می‌تواند بدون علامت یا همراه با خونریزی و خارش باشد. یک علامت کلیدی یک نایووس در حال تغییر است که با استفاده از قانون ABCDE قابل ارزیابی است (جدول ۴۶.۱). اگر نایوس با هر یک از این معیارها مطابقت داشته باشد، ارجاع به متخصص ضروری است.

¹ Squamous cell carcinoma (SCC)

جدول ۴۶.۱ قانون ABCD برای بررسی نایوهای مشکوک

A - Asymmetry	Melanomas are usually asymmetrical, compared with a majority of non-melanoma lesions that are symmetrical.
B - Border	Normal naevi can have a well-defined border. Dysplastic naevi and melanomas usually have ill-defined borders.
C - Colour	Melanomas can have a variety of colours present, not a uniform colour like a normal naevi.
D - Diameter	If diameter has increased, this is a suspicious sign. Melanomas when first seen often have a diameter greater than 7 mm.
E - Elevation	Melanomas can feel elevated to the touch; this is a sign of invasion and more advanced disease.

بیوپسی ممکن است ملانوم بدخیم یا لنتیگو بدخیم را تأیید کند، ضایعه‌ای با رنگدانه نامنظم که به صورت جانبی گسترش می‌یابد و شبیه به سرطان درجا است. انواع رایج ملانوم در جدول ۴۶.۲ نشان داده شده است. بیوپسی ضخامت برس لو^۱ را تعیین می‌کند، معیاری است که نشان می‌دهد ملانوم چقدر عمیق به سمت پایین گسترش یافته است، و این به شدت با پیش‌آگهی مرتبط است. تصویربرداری سی تی برای تعیین میزان گسترش استفاده می‌شود.

جدول ۴۶.۲ ویژگی‌های بالینی آسیب‌شناسی اشکال رایج ملانوم

Type	Location	Age (median)	Gender and Race	Edge	Colour	Frequency
Superficial spreading	All body surfaces, particularly legs	56 years	White females	Palpable, irregular	Brown, black, grey or pink, central or halo depigmentation	50%
Nodular	All body surfaces	49 years	White males	Palpable	Uniform bluish black	30%
Lentigo maligna	Sun-exposed, especially head and neck	70 years	White females	Flat, irregular	Shades of brown or black, hypopigmentation	15%
Acral lentiginous	Palms, soles, and mucous membranes	61 years	Black males	Palpable, irregular nodule	Black, irregularly coloured	5%

درمان اولیه برش موضعی گسترده با حاشیه‌های برش متفاوت با توجه به ضخامت برزلو است (جدول ۴۶.۳). ممکن است نیاز به جراحی بیشتر با برش غدد لنفاوی باشد.

جدول ۴۶.۳ راهنمای انجمن متخصصین پوست بریتانیا برای حاشیه برش ملانوما

Breslow Thickness	Excision Margin
In situ	5 mm
<1 mm	1 cm
1.01–2 mm	1–2 cm
2.01–4 mm	2–3 cm
>4 mm	3 cm

¹ Breslow

پیش آگهی ملانوم متاستاتیک ضعیف است و بیماران اغلب چندین محل درگیری دارند. درمان به تناسب اندام بیمار و محل بیماری بستگی دارد، اما بیماران معمولاً با شیمی درمانی مانند داکاربازین یا عوامل بیولوژیکی مانند ایپیلی موباب^۱ درمان می شوند. پرتودرمانی اغلب پس از برداشتن جراحی برای بیماران مبتلا به ملانوم پیشرفته موضعی یا منطقه ای یا برای بیمارانی که متاستازهای دور غیرقابل برداشت دارند استفاده می شود. ممکن است میزان عود موضعی را کاهش دهد اما بقا را طولانی نمی کند. پرتودرمانی برای تسکین مفید است اگرچه اغلب اثر محدودی دارد.

حدود ۶۰ درصد ملانوم‌ها حاوی جهش در ژن BRAF هستند و مهارکننده های خاصی مانند ومورافنیب می توانند رگرسیون تومور قابل توجهی را در بیماران مبتلا به جهش ژن BRAF ایجاد کنند.

هنگامی که متاستاز از راه دور وجود دارد، ملانوم غیر قابل درمان در نظر گرفته می شود و میزان بقای ۵ ساله کمتر از ۱۰٪ است. میانگین بقا ۶ تا ۱۲ ماه است. متاستاز به پوست و ریه پیش آگهی بهتری دارد، در حالی که متاستاز به مغز، استخوان و کبد پیش آگهی بدتری دارد.

^۱ ipilimumab

فصل چهل و هفتم – سرطان‌های سیستم عصبی مرکزی

همه‌گیرشناسی

تومورهای مغزی ۲ تا ۵ درصد از کل سرطان‌ها و ۲ درصد مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان را تشکیل می‌دهند. متاستاز به مغز شایع‌تر از تومورهای اولیه مغزی است و اغلب از سرطان‌های ریه، پستان، پوست (ملانوم) و کلیه ناشی می‌شود. علاوه بر این، سرطان‌های نازوفارنگس می‌توانند مستقیماً از طریق سوراخ‌های جمجمه گسترش یافته و مغز را درگیر کنند. متاستازهای مننژ با گسترش سیستمیک ناشی از لوسمی، لنفوم، سرطان پستان و سرطان ریه سلول کوچک و از گسترش موضعی مدولوبلاستوما و گلیوم اپاندیمی رخ می‌دهد. کمتر از ۲۰ درصد تومورهای سیستم عصبی مرکزی در نخاع ایجاد می‌شوند. انواع سرطان سیستم عصبی مرکزی در جدول ۴۷.۱ نشان داده شده است.

جدول ۴۷.۱ انواع سرطان سیستم عصبی مرکزی

Gliomas (50% of brain tumours)	Non-glial brain tumours include
Grade I (non-infiltrating pilocytic astrocytoma)	• Meningiomas (most common, 15% of non-glial tumours)
Grade II (well to moderately differentiated astrocytoma)	• Pineal parenchymal tumours
Grade III (anaplastic astrocytoma)	• Extragonal germ cell tumours
Grade IV (glioblastoma multiforme)	• Craniopharyngiomas
Other glial tumours - Ependymomas (arise from ependymal cells lining the fourth ventricle) - Oligodendrogliomas (arise from oligodendroglia) - Medulloblastomas (Tumours of childhood, usually arising in the cerebellum and may be related to primitive neuroectodermal tumours elsewhere in the central nervous system (CNS))	• Choroid plexus tumours
	• Primary cerebral non-Hodgkin's lymphoma
	Primary spinal cord tumours include
	• Schwannomas (29%)
	• Extradural meningiomas (26%)
	• Intramedullary ependymomas (13%)
	• Astrocytomas (13%)

سبب‌شناسی

علت بیشتر تومورهای مغزی بزرگسالان مشخص نیست. چندین فاکتور ارثی با تومورهای مغزی مرتبط هستند که تمایل دارند در کودکان یا بزرگسالان جوان ایجاد شوند و عبارت‌اند از:

- توبروس اسکلروزیس^۱ (گلیوما، اپاندیموم)
- سندرم Li–Fraumeni (گلیوما)
- سندرم Turcot (گلیوم)
- نوروفیبروماتوز نوع I (شوانوم جمجمه و ریشه، مننژیوم، اپاندیموم، گلیوم بینایی)
- بیماری فون هیپل–لیندر^۲ (همانژیوبلاستوم مخچه و شبکه)

¹ Tuberous sclerosis

² von Hippel–Lindau

- سندرم گورلین^۱ (مدولوبلاستوما)

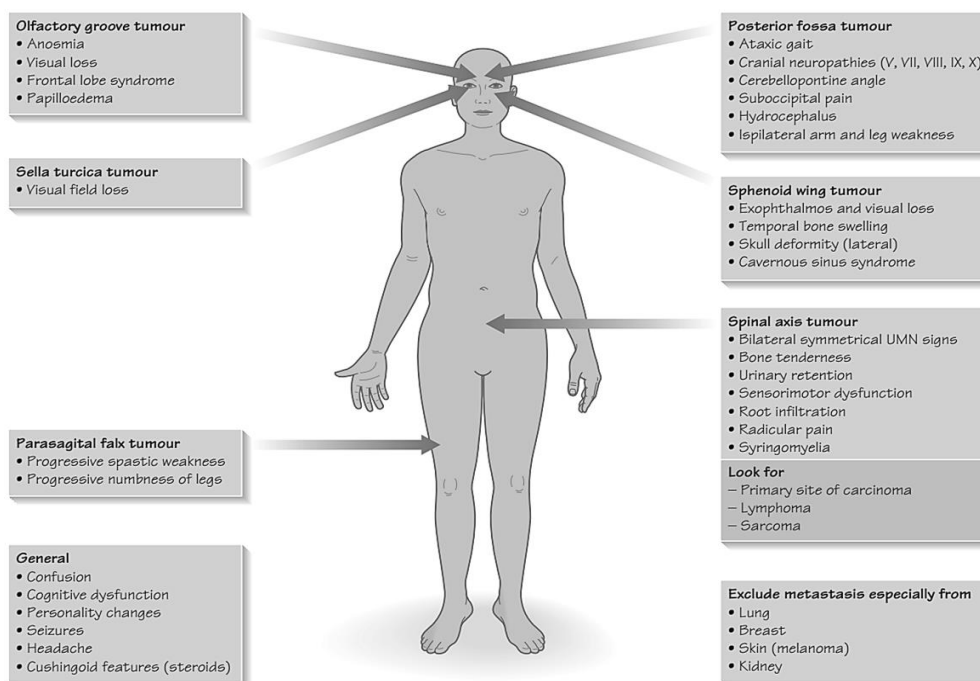
مواجهه بالینی

تومورهای گلیال

علائم عمومی شامل مواردی است که با اثر انبوه ایجاد می شود. افزایش فشار داخل جمجمه، ادم، جابجایی خط وسط و فتق همگی می توانند باعث تغییر تدریجی وضعیت ذهنی، تغییرات شخصیتی، سردرد، تشنج و ادم پاپیلو شوند. علائم کانونی به محل تومور بستگی دارد. کمتر از ۱۰ درصد از تشنج های اولیه به دلیل تومورها هستند و تنها ۲۰ درصد از تومورهای فوق تنوریال با تشنج ظاهر می شوند.

مننژیوم

این تومورها به صورت توده ای با رشد آهسته ظاهر می شوند که می تواند باعث سردرد، تشنج، اختلال حرکتی و حسی و بسته به محل آنها نوروپاتی جمجمه شود. مننژیوم می تواند تغییرات مشخصی را در رادیوگرافی ساده جمجمه همراه با فرسایش استخوان، کلسیفیکاسیون و هیپرستوز ایجاد کند و در زنان بیشتر دیده می شوند.



شکل ۴۷.۱ ویژگی های بالینی سرطان سیستم عصبی مرکزی

تومورهای محور نخاعی

فراوانی محل های تومور ۷۰٪ قفسه سینه، ۲۰٪ لومبوساکرال و ۱۰٪ دهانه رحم است که بیشتر از سرطان پستان، ریه، پروستات یا سارکوم یا لنفوم است. این تومورها با:

- اختلال عملکرد حسی حرکتی به دلیل فشردگی طناب (شایع ترین و به دلیل متاستاز)
- علائم رادیکولار ناشی از نفوذ ریشه (اغلب گسترش موضعی تومور)

¹ Gorlin's basal naevus syndrome

- علائم سیرنگومیلیا به دلیل تومورهای داخل مدولاری که باعث تخریب مرکزی می‌شوند (می‌توانند تومورهای اولیه در سیستم عصبی مرکزی باشند)

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

ام آر آی، با افزایش گادولینیوم تصویربرداری انتخابی است. توموگرافی انتشار پوزیترون، ممکن است به افتراق عود تومور از نکروز تشعشعی کمک کند. بیوپسی برای تایید تشخیص مورد نیاز است، اگرچه گاهی اوقات تشخیص بر اساس شواهد بالینی در صورت خطرناک بودن بیوپسی انجام می‌شود (به عنوان مثال گلیوما ساقه مغز). مرحله‌بندی برای اکثر تومورهای اولیه مغز قابل استفاده نیست زیرا آنها به صورت موضعی تهاجمی هستند و به غدد لنفاوی منطقه ای یا اندام‌های دور گسترش نمی‌یابند.

درمان

به ندرت، گلیوما با جراحی با یا بدون پرتودرمانی قابل درمان است، اما اکثر آنها به جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی نیاز دارند. برداشتن جراحی باید تا حد امکان کامل در چارچوب محدودیت‌های حفظ عملکرد عصبی باشد.

پرتودرمانی می‌تواند سرعت درمان را افزایش دهد یا بقای بدون بیماری را در گلیوماهای با درجه بالا افزایش دهد و ممکن است در بیماران مبتلا به گلیومای درجه پایین که پس از درمان اولیه تنها با جراحی عود می‌کنند، بهبود علامتی ایجاد کند.

شیمی‌درمانی (مبتنی بر نیتروزوره یا تموزولوماید) ممکن است بقای عاری از بیماری را در بیماران مبتلا به الیگودندروگلیوما و گلیومای با درجه بالا طولانی کند، اگرچه سمیت ممکن است محدود کننده باشد.

مننژیوم نیاز به برداشتن جراحی دارد که در صورت عود تومور می‌تواند تکرار شود. پرتودرمانی میزان عود را کاهش می‌دهد و باید برای مننژیوم‌های با درجه بالا یا تومورهایی که به طور کامل برداشته نشده‌اند در نظر گرفته شود. میزان عود در صورت برداشتن کامل ۷٪ در ۵ سال و در صورت برداشتن ناقص ۳۵ تا ۶۰٪ است.

عوارض

عوارض اولیه پرتودرمانی (۳ تا ۴ ماه اول) به دلیل آسیب برگشت پذیر به الیگودندروسیت‌های تولید کننده میلین است که پس از ۳ تا ۶ ماه خود به خود بهبود می‌یابند. این می‌تواند باعث خواب‌آلودگی یا تشدید علائم موجود در مغز و علامت لرمیت (بی‌حسی تیراندازی یا پارستزی ناشی از خم شدن گردن) در نخاع شود.

عوارض دیررس شامل نکروز تابشی غیرقابل برگشت به دلیل آسیب عروق خونی است. این ممکن است عود بیماری را تقلید کند و با دوز پرتو همبستگی دارد، که در ۱۵٪ از بیماران با بیشترین فراوانی در کودکانی که شیمی‌درمانی می‌شوند، رخ می‌دهد.

پیش‌آگهی

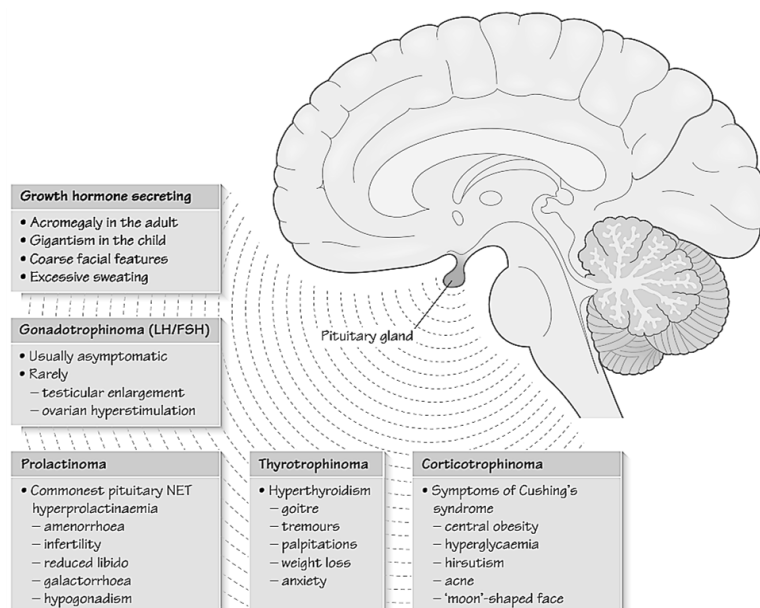
فاکتورهای پیش‌آگهی شامل بافت‌شناسی، درجه و اندازه تومور، سن و وضعیت عملکرد بیمار و طول مدت علائم می‌باشد. میانگین بقای آستروسیتومای آناپلاستیک ۱۸ ماه است. گلیوبلاستوما مولتی فرم ۱۰-۱۲ ماهه است. پیش‌آگهی گلیوما با افزایش درجه تومور بدتر می‌شود. اگر مننژیوم به طور کامل برداشته شود، معمولاً با میانگین بقای بیش از ۱۰ سال درمان می‌شود.

جدول ۴۷.۲ نرخ بقای پنج ساله سرطان‌های سیستم عصبی مرکزی

Tumour	5-year overall survival (%)
Grade I glioma (cerebellar)	90–100
Grade I glioma (all sites)	50–60
Grade II (astrocytoma)	16–46
Grade III (anaplastic astrocytoma)	10–30
Grade IV (glioblastoma multiforme)	1–10
Oligodendroglioma	50–80
Meningioma	70–80

فصل چهل و هشتم – تومورهای نورواندوکراین

تومورهای نورواندوکراین^۱ به کندی رشد می کنند و ممکن است پپتیدها و هورمون های فعال زیستی ترشح کنند. آنها می توانند در هر جایی از بدن ایجاد شوند، اگرچه بیشتر در دستگاه گوارش، ریه ها، پانکراس، هیپوفیز (شکل ۴۸.۱)، پاراتیروئید و تیروئید ظاهر می شوند. آنها معمولاً با علائم ناشی از تولید هورمون خوش خیم هستند، اما تغییر بدخیم می تواند ایجاد شود.



شکل ۴۸.۱ تومورهای غدد درون ریز هیپوفیز

تومورهای نورواندوکراین، ممکن است به طور کلی بر اساس محل منشأ، ظاهر بافتی، منشأ جنینی یا درجه تومور طبقه بندی شوند. در مورد یک سیستم طبقه بندی منفرد اختلاف وجود دارد، اما در حال حاضر از محل منشأ استفاده می شود، با جزئیات در مورد قابلیت های هومورال تومور. تومورهای نورواندوکراین فعال، مواد فعال زیستی تولید می کنند که علائم بالینی را ایجاد می کنند، اما اگر منشأ آن در دستگاه گوارش باشد، به دلیل تأثیر متابولیسم گذر اول، به وجود متاستاز کبدی برای ایجاد علائم نیاز دارند. تومورهای نورواندوکراین غیرفعال ممکن است مواد فعال زیستی ترشح کنند اما اغلب در سطوح تحت بالینی و بنابراین با یک سندرم هورمونی خاص مرتبط نیستند. شایع ترین علائم ناشی از اثرات فیزیکی تومور است و ممکن است علائم غیر اختصاصی وجود داشته باشد.

آرژانتافین^۲ و ترشح هورمون

تومورهای نورواندوکراین از یک منشأ آناتومیکی خاص اغلب به صورت گروهی رفتار مشابهی از خود نشان می دهند، مانند تومورهایی که در جلو روده (شامل مری، معده، دوازدهه، کبد، پانکراس، تیموس، ریه)، روده میانی (روده از ژژونوم^۳ تا کولون عرضی، آپاندیس) و روده عقبی (کولون نزولی، سیگموئید، رکتوم) وجود دارند.

¹ Neuroendocrine tumours (NETs)

² Argentaftin

³ Jejunum

- تومورهای نورواندوکراین فورگات^۱ دارای آرژنتافین منفی هستند. با وجود محتوای کم سروتونین، آنها اغلب ۵-هیدروکسی تریپتوفان (5-HTP)، هیستامین و چندین هورمون پلی‌پپتیدی ترشح می‌کنند. ممکن است سندرم کارسینوئید آتیپیک، آکرومگالی، بیماری کوشینگ، سایر اختلالات غدد درون ریز، تلانژکتازی یا هیپرتروفی پوست در صورت و بالای گردن همراه باشد. این تومورها می‌توانند به استخوان متاستاز بدهند.
- تومورهای نورواندوکراین روده میانی آرژنتافین مثبت هستند و سطوح بالایی از سروتونین (5-HT)، کینین ها، پروستاگلاندین ها، ماده P و سایر پپتیدهای وازواکتیو و گاهی اوقات ACTH تولید می‌کنند. متاستاز استخوان غیر معمول است.
- تومورهای نورواندوکراین Hindgut آرژنتافین-منفی هستند و به ندرت 5-HT، 5-HTP یا هر پپتید وازواکتیو دیگری ترشح می‌کنند. متاستازهای استخوانی شایع هستند.

تومورهای کارسینوئیدی

این تومورها از سلول‌های انتروکرومافین مشتق شده‌اند و معمولاً سروتونین آزاد می‌کنند. ۹۰٪ در آپاندیس و ایلئوم ایجاد می‌شود. آنها با سندرم کارسینوئید مرتبط هستند: گرگرفتگی، خس خس سینه، اسهال، افت فشار خون، تلانژکتازی، انقباض برونش و بیماری قلبی. این به دلیل سطح بالای سروتونین است، اگرچه سندرم کارسینوئید تنها در ۱۰٪ از بیماران وجود دارد زیرا برای دور زدن اثرات متابولیسم عبور اول به متاستازهای کبدی نیاز دارد. یک سندرم کارسینوئید آتیپیک وجود دارد که مربوط به پیش‌ساز سروتونین ۵-HTP است. تحقیقات خاص شامل ۵-هیدروکسی اندول استیک اسید در جمع‌آوری ادرار ۲۴ ساعته و تاکی کینین های پلاسما است. اسکن گیرنده سوماتواستاتین (octreoscan) روش استاندارد تصویربرداری است. اوکرتوتید نشان‌دار شده با رادیوایزوتوپ به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود و با میل ترکیبی بالا به گیرنده‌های سوماتواستاتین ۲ و ۵ که معمولاً در تومورهای نورواندوکراین یافت می‌شوند، متصل می‌شود. این اجازه می‌دهد تا محل تومورها قابل مشاهده باشد و (متا‌یدوبنزیل گوانیدین^۲) می‌تواند به روشی مشابه استفاده شود.

درمان در درجه اول با جراحی است که می‌تواند دوره‌های بهبودی طولانی را پس از برداشتن کامل تومور و غدد لنفاوی موضعی آسیب دیده ایجاد کند. حجیم زدایی بهینه باید انجام شود. اگر بیمار برای جراحی مناسب باشد، زیرا ۷۰ تا ۹۰ درصد بیماران بهبود قابل توجهی در علائم پس از رزکسیون دارند. آنالوگ های سوماتواستاتین می‌توانند علائم را کنترل کرده و از پیشرفت آن در مواردی که برداشتن کامل غیرممکن است یا قبل از درمان جراحی جلوگیری کنند. سوماتواستاتین با اتصال به زیرگروه های گیرنده سوماتواستاتین واقع در سلول های عصبی غدد درون ریز، ترشح هورمون را مهار می‌کند. به دلیل نیمه عمر کوتاه از نظر بالینی مفید نیست، بنابراین از آنالوگ‌هایی مانند اوکرتوتید و لانروتید استفاده می‌شود.

در حالی که شیمی‌درمانی در بیماری‌های معمولی تأثیر قابل توجهی ندارد، ممکن است در تومورهای نورواندوکراین متاستاتیک یا با درجه بالا یا در مواردی که به درمان‌های معمولی پاسخ نمی‌دهند، استفاده شود. شیمی‌درمانی بیشتر در تومورهای نورواندوکراین پانکراس که نرخ پاسخ بهتری دارند استفاده می‌شود. پرتودرمانی هدفمند می‌تواند برای تسکین درد ناشی از متاستازهای استخوانی، با mIBG یا اوکرتوتید برای ارائه پرتودرمانی رادیوایزوتوپ استفاده شود.

¹ Foregut

² mIBG (meta-iodobenzylguanidine)

درمان‌های جدیدتر شامل مهارکننده‌های mTOR هستند که تنظیم‌کننده سنتز پروتئین را که در چندین شکل تومورهای نورواندوکراین دیده می‌شود، مهار می‌کنند.

تومورهای نورواندوکراین گوارشی

انسولینوم

انسولینوم یک تومور ترشح‌کننده انسولین است که از سلول‌های جزایر بتا تشکیل شده و معمولاً خوش‌خیم است. مکانیسم‌های بازخورد طبیعی برای حفظ نورموگلیسمی بی اثر است و در نتیجه هیپوگلیسمی ایجاد می‌شود که علائم دوبینی، تاری دید، گیجی، تشنج، کما، ضعف، تعریق، لرزش، تاکی کاردی، تپش قلب و اضطراب را ایجاد می‌کند. سه گانه وپلز می‌تواند یک ویژگی باشد و شامل علائم هیپوگلیسمی، هیپوگلیسمی اندازه‌گیری شده در طول علائم و تسکین علائم پس از تجویز گلوکز است.

سابقه دارویی باید گرفته شود زیرا سولفونیل اوره‌ها باعث تحریک ترشح انسولین می‌شوند و تجویز تصادفی دوز اشتباه انسولین ممکن است باعث این علائم شود. انسولین درون زا به انسولین و پپتید C تجزیه می‌شود در حالی که پپتید C با انسولین اگزونوژن وجود ندارد و امکان تمایز بین علل بالقوه را فراهم می‌کند.

گاسترینوم

اینها تومورهای نادری هستند که با ترشح بیش از حد گاسترین همراه هستند که می‌تواند منجر به زخم معده و اثنی عشر شود. در بیماران مبتلا به زخم‌های متعدد یا آتپیک باید به گاسترینوما مشکوک شد.

گلوکاگونوم

اینها تومورهایی هستند که از سلول‌های جزایر آلفا در پانکراس تشکیل شده و منجر به افزایش سطح گلوکاگون پلاسما می‌شوند. علائم بالینی شامل دیابت، درماتیت (اریتم مهاجرتی نکرولیتیک)، ترومبوز ورید عمقی و افسردگی است.

VIPoma

این تومورها پلی پپتید وازواکتیو روده‌ای ترشح می‌کنند که ترشح را تحریک کرده و بازجذب آب، پتاسیم، سدیم و کلرید را در روده کوچک مهار می‌کند. بیماران با کم‌آبی، هیپوکالمی و آکلریدریا همراه با حجم زیاد اسهال بی‌بو که با وجود روزه‌داری ادامه می‌یابد، مراجعه می‌کنند. اکثر آنها در زمان تشخیص متاستاتیک هستند و پلی پپتید وازواکتیو روده‌ای پلاسما ناشتا برای تشخیص اندازه‌گیری می‌شود.

سوما توستاتینوم

این تومورهای نورواندوکراین نادر؛ منجر به مهار تقریباً همه هورمون‌های معده می‌شود. بیماران دیر مراجعه می‌کنند، به خصوص که تظاهرات معمولی آن ناراحتی مبهم شکمی است. در ۱۰ درصد بیماران سندرم سنگ کیسه صفرا، استئاتوره، دیابت خفیف، کاهش وزن و کاهش اسید معده وجود دارد.

فئوکروموسیتوم

اینها تومورهای بسیار نادر و معمولاً خوش‌خیم آزادکننده کاتکول آمین هستند که در بصل النخاع غدد فوق کلیوی ایجاد می‌شوند. آن‌ها با نئوپلازی غدد درون‌ریز متعدد نوع ۲ (MEN 2) همراه هستند و باید یک سابقه

خانوادگی دقیق گرفته شود. تظاهر ممکن است تصادفی باشد، با فشار خون شدید متناوب یا فشار خون ضروری بدون پاسخ. بیماران ممکن است از سردرد، تاکی کاردی، تپش قلب، تعریق، رنگ پریدگی و لرزش در نتیجه افزایش سطح کاتکول آمین‌های در گردش مانند آدرنالین شکایت کنند. کاتکول آمین‌های ادرار و پلاسما برای تشخیص و نظارت بر پاسخ به درمان اندازه‌گیری می‌شوند و این بیماران معمولاً به درمان ضد فشار خون نیاز دارند.

تومور مارکرهای سرم

علائم هورمون‌های ترشح شده ممکن است باعث ارزیابی هورمون‌های مربوطه در سرم یا محصولات ادراری مرتبط با آنها شود. اینها می‌توانند برای کمک به تشخیص یا ارزیابی پاسخ پس از درمان استفاده شوند. فقط طیف محدودی از نشانگرهای مفید وجود دارد و مهم‌ترین آنها عبارت‌اند از:

- کروموگرانین A (CgA)
 - ۵- هیدروکسی اندول استیک اسید ادرار (5-HIAA)
 - انولاز اختصاصی نورون (NSE، گاما گاما دایمر)
 - سیناپتوفیزین (P38)
- نشانگرهای جدیدتر عبارتند از نوع بریده شده N-ترمینال Hsp70 که در تومورهای نورواندوکراین وجود دارد اما در جزایر طبیعی پانکراس وجود ندارد. سطوح بالای CDX2، یک محصول ژن هومئوباکس ضروری برای رشد و تمایز روده، در تومورهای نورواندوکراین روده‌ای دیده می‌شود. پروتئین ترشحی نورواندوکراین-۵۵، عضوی از خانواده کروموگرانین‌ها، در تومورهای غدد درون ریز پانکراس دیده می‌شود اما روده نیست.

فصل چهل و نهم - لوسمی

سبب‌شناسی و بیماری‌زایی

لوسمی‌ها بر اساس اصل و نسب سلولی به چهار گروه بزرگ طبقه‌بندی می‌شوند. در لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)، ۶۰ درصد موارد در کودکان است که اوج بروز آن در ۵ سال اول زندگی است و تا ۶۰ سالگی که پیک دوم ظاهر می‌شود، کاهش می‌یابد. در مقایسه، لوسمی حاد میلوئیدی (AML) در کودکان کمتر شایع است (۲۰٪) اما در افراد بالای ۶۰ سال شایع‌تر است. بروز هر دو AML و ALL در مردان کمی بیشتر از زنان است. در لوسمی میلوئیدی مزمن (CML)، سن متوسط در هنگام مراجعه ۵۰ تا ۶۰ سال است اما در تمام گروه‌های سنی دیده می‌شود. لوسمی لنفوئید مزمن (CLL) شایع‌ترین لوسمی در بزرگسالان در اروپای غربی است که ۲۵ درصد از کل لوسمی‌ها را تشکیل می‌دهد.

لوسمی از منشا مونوکلونال ناشی می‌شود که در آن کلون‌های سلولی نسبت به سلول‌های خونی طبیعی برتری دارند. بیش از ۹۰ درصد موارد CML و زیرمجموعه‌ای از ALL با جابجایی متقابل بین کروموزوم‌های ۹ و ۲۲ همراه است که یک ژن همجوشی از کنار هم قراردادن ژن‌های BCR و ABL ایجاد می‌کند که به‌عنوان کروموزوم فیلادلفیا ظاهر می‌شود.

افزایش بروز AML و میلودیسپلازی در افراد با مواجهه طولانی مدت با بنزن و فرآورده‌های نفتی مشاهده می‌شود. شیمی درمانی قبلی با عوامل آلکیله‌کننده (مانند سیکلوفسفامید، ملفالان) با ایجاد AML، معمولاً در عرض ۳ تا ۵ سال پس از مواجهه و اغلب با فاز میلودیسپلاستیک همراه بوده است. افزایش بروز AML با سندرم داون، سندرم بلوم، کم‌خونی فانکونی و آتاکسی تلانژکتازی مرتبط است. AML ناشی از سندرم‌های میلودیسپلاستیک اغلب مقاوم‌ترین به درمان است و پیش‌آگهی بدتری دارد.

جدول ۴۹.۱ طبقه‌بندی WHO لوسمی میلوئید حاد

Category	Details
Acute myeloid leukaemia with recurrent genetic abnormalities	- Acute myeloid leukaemia with t(8;21)(q22;q22), (AML1/ET0) - Acute myeloid leukaemia with abnormal bone marrow eosinophils and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22), (CBFβ/MYH11) - Acute promyelocytic leukaemia with t(15;17)(q22;q12), (PML/RARα) and variants - Acute myeloid leukaemia with 11q23 (MLL) abnormalities
Acute myeloid leukaemia with multilineage dysplasia	- Following MDS or MDS/MPD - Without antecedent MDS or MDS/MPD, but with dysplasia in at least 50% of cells in two or more myeloid lineages
Acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes, therapy-related	- Alkylating agent/radiation-related type - Topoisomerase II inhibitor-related type (some may be lymphoid) - Others
Acute myeloid leukaemia, not otherwise categorised	- Acute myeloid leukaemia, minimally differentiated - Acute myeloid leukaemia without maturation - Acute myeloid leukaemia with maturation - Acute myelomonocytic leukaemia

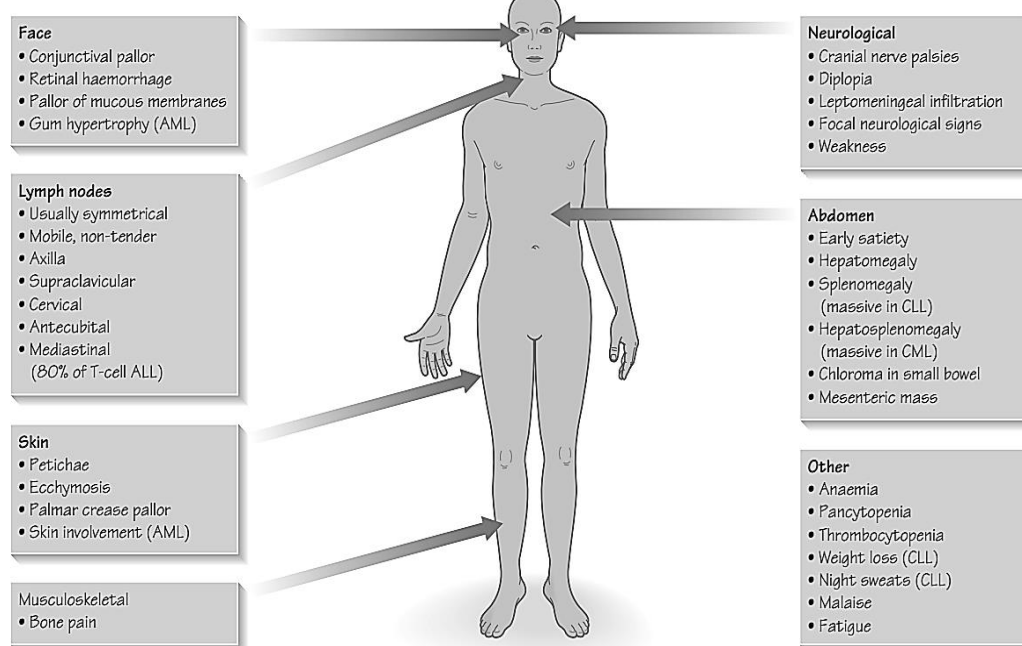
	• Acute monoblastic/acute monocytic leukaemia • Acute erythroid leukaemia (erythroid/myeloid and pure erythroleukaemia) • Acute megakaryoblastic leukaemia • Acute basophilic leukaemia • Acute panmyelosis with myelofibrosis • Myeloid sarcoma
--	---

مواجهه بالینی

لوسمی با علائم مرتبط با تأثیر آن بر خونسازی طبیعی، مانند خستگی آسان، کبودی، خونریزی از سطوح مخاطی، تب و عفونت ظاهر می شود. بیمارانی که تعداد گلبول های سفید بسیار بالایی دارند ممکن است دچار سندرم هایپر ویسکوزیته شوند که با پریاپیسم، وزوز گوش، بی حالی، خونریزی شبکیه و CVA ظاهر می کنند. هپاتواسپلینومگالی خفیف و لنفادنوپاتی، به ویژه در دوران کودکی شایع هستند. هپاتواسپلینومگالی عظیم در لوسمی های حاد غیر معمول است و لنفادنوپاتی مدیاستن در ۸۰ درصد موارد ALL سلول T دیده می شود، اما در سایر ALL ها کمتر شایع است و در AML نادر است. درد استخوان در کودکان مبتلا به ALL شایع است (۴۰-۵۰٪) اما در بزرگسالان کمتر شایع است (۵-۱۰٪).

یافته های فیزیکی در AML معمولاً حداقل است. رنگ پریدگی، اکیموز یا پتشی، خونریزی شبکیه، هیپرتروفی لثه و درگیری پوستی با انواع مونوسیتی شایع تر است. درگیری احشایی نادر است و به عنوان تظاهرات اولیه AML رخ می دهد (کمتر از ۵٪ موارد) اما ممکن است در طول عود بیشتر باشد. در CLL، ۲۰٪ از بیماران بدون علامت هستند که تشخیص آن در معاینه معمول خون مشخص می شود. در CML، اسپلینومگالی در ۳۰٪ و هپاتومگالی در ۱۰-۴۰٪ موارد دیده می شود. CLL با افزایش خطر عفونت همراه است در حالی که در CML خطر عفونت فقط در مرحله تسریع شده است.

Figure 49.1 Clinical features of leukaemia



شکل ۴۹.۱ ویژگی های بالینی لوسمی

ارزیابی ها و درجه بندی

تشخیص لوسمی مستلزم بررسی خون محیطی و مغز استخوان است. در بیماران مبتلا به ALL یک پونکسیون کمری برای شناسایی ارتشاح CNS لازم است. ایمونوفنوتایپینگ در مشکوک به ALL برای شناسایی نشانگرهای سلول B و T انجام می شود، زیرا تقریباً ۷۵٪ موارد را سلول B تشکیل می دهند. درگیری مغز بیش از ۲۵ درصد لنفوبلاست ها به عنوان خط مرزی بین ALL و لنفوم لنفوبلاستیک استفاده می شود که در آن غالب تومور در ساختارهای گرهی است.

ناهنجاری های مولکولی و سیتوژنتیکی می توانند اطلاعات مهم پیش آگهی را ارائه دهند. در AML، انتقال (۲۱؛۸) t ژن همجوشی AML1/ETO را تولید می کند که با پیش آگهی خوبی همراه است. طبقه بندی سازمان بهداشت جهانی برای AML استفاده می شود. جابجایی کروموزوم فیلادلفیا (۲۲؛۹) t در ۵٪ دوران کودکی و ۲۵٪ از ALL بزرگسالان دیده می شود و پیش آگهی بدی را به همراه دارد. ALL سلول T اغلب با جابجایی ژن های گیرنده سلول T در کروموزوم ۱۴ q۱۱ یا کروموزوم ۷ q۳۴ با سایر شرکای ژن مرتبط است. ALL سلول T در صورت درمان با رژیم های معمولی ALL با پیش آگهی ضعیف همراه بود، اما به درمان تهاجمی تر ضد متابولیت بهتر پاسخ می دهد. ALL سلول B بالغ، همچنین به عنوان لوسمی سلول بورکیت شناخته می شود، با جابجایی ژن c-myc در کروموزوم ۸ و ژن زنجیره سنگین ایمونوگلوبولین در کروموزوم ۱۴ q32 در ۸۰ درصد موارد یا با ژن های زنجیره سبک مرتبط است. کروموزوم ۲ p۱۱ یا ۱۱ q۲۲ در ۲۰ درصد دیگر. لوسمی سلول بورکیت اغلب با افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی مرتبط است.

CLL در ۹۵ درصد بیماران منشأ سلول B است و اگرچه ناهنجاری های سیتوژنتیکی در اکثریت دیده می شود، هیچ الگوی مشخصه خاصی وجود ندارد. CML همگن ترین لوسمی است، با ۹۵٪ انتقال (۲۲؛۹) t که ژن همجوشی BCR/ABL را ایجاد می کند که یک تیروزین کیناز به طور اساسی فعال را کد می کند، که برای پیشرفت بیماری ضروری است.

درمان

درمان اولیه لوسمی حاد با هدف دستیابی به بهبودی با استفاده از شیمی درمانی ترکیبی، علاوه بر حمایت از انتقال گلبول های قرمز و پلاکت و درمان سریع عفونت با آنتی بیوتیک ها انجام می شود. رژیم درمانی دقیق به زیرگروه مورفولوژیکی، طبقه بندی پیش آگهی و سن و وضعیت عملکرد بیمار بستگی دارد. در بیشتر موارد درمان ۱۲ تا ۳۶ ماه طول می کشد. عود معمولاً در ۲ سال اول رخ می دهد و بیماران مجدداً با شیمی درمانی درمان می شوند. بهبودی در ۵۰ درصد موارد حاصل می شود و ۱۰ درصد بیماران به درمان می رسند. ترکیب متفاوتی از داروها استفاده می شود، اما رویکرد فشرده خطر بیشتری برای عفونت، عوارض و مرگ دارد. پیوند سلول های بنیادی آلوژنیک را می توان برای بیماران جوان و مناسب در نظر گرفت.

CLL فقط در صورت بروز علائم نیاز به درمان دارد. در صورت لزوم، این شامل شیمی درمانی در ترکیب با کورتیکواستروئیدها و ریتوکسیماب (آنتی بادی سلول B مونوکلونال) است. بهبودی قابل دستیابی است، اما احتمال عود در اکثر بیماران وجود دارد.

در CML، درمان با استفاده از یک مهارکننده تیروزین کیناز (ایماتینیب و مشتقات جدیدتر) میزان بقای ۵ ساله را برای افرادی که دارای ژن همجوشی BCR/ABL هستند به بیش از ۹۰ درصد افزایش داده است.

پیش‌آگهی

پیش‌آگهی لوسمی به سن در هنگام تشخیص بستگی دارد. کودکان بسیار جوان بیشتر در معرض خطر هستند، کودکان پیش‌آگهی خوبی دارند و با افزایش سن نتیجه بدتر می‌شود. نوع لوسمی، مشخصات سیتوژنتیک و تعداد گلبول‌های سفید در هنگام تشخیص از عوامل مهم پیش‌آگهی هستند. از لوسمی‌های حاد، ALL معمولاً بهترین پیش‌آگهی را دارد و با بیش از ۸۰ درصد بیمارانی که در ۵ سال گذشته زنده مانده‌اند، بیشترین پاسخ را به درمان دارد

فصل پنجاهم - لنفوم هوچکین

همه گیر شناسی

لنفوم هوچکین یک سرطان غیر معمول است و در طول ۵۰ سال گذشته پیشرفت‌های پرتودرمانی و معرفی شیمی‌درمانی ترکیبی، میزان درمان را سه برابر کرده است. در حال حاضر بیش از ۸۰ درصد از بیمارانی که به تازگی تشخیص داده شده اند می توانند انتظار یک عمر طبیعی بدون بیماری را داشته باشند. مردان بیشتر از زنان مبتلا به لنفوم هوچکین هستند و بروز این بیماری مربوط به سن به صورت دوقله‌ای است که بیشترین اوج آن در دهه سوم و هفتم است. بروز لنفوم هوچکین در کشورهای مختلف به طور قابل توجهی متفاوت است. در ژاپن، شیوع کلی کم است و اوج اولیه وجود ندارد. در برخی از کشورهای در حال توسعه، اولین اوج به دوران کودکی تغییر می کند.

سبب شناسی

علت لنفوم هوچکین ناشناخته است و هیچ فاکتور خطر مشخصی برای ایجاد آن وجود ندارد. با این حال، ارتباط‌های خاصی ذکر شده است که سرخ‌هایی از عوامل سبب شناسیکی احتمالی را ارائه می دهد. خواهر و برادرهای همجنس بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین ۱۰ برابر بیشتر در خطر ابتلا به این بیماری هستند و خواهر و برادر دوقلوی یک تخمی بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین ۹۹ برابر بیشتر از یک دوقلو دو تخمکی خطر ابتلا به این بیماری را دارند. تجمع خانوادگی ممکن است دلالت بر عوامل ژنتیکی داشته باشد اما سایر یافته های اپیدمیولوژیک ذکر شده در بالا نشان دهنده پاسخ غیر طبیعی به یک عامل عفونی است. ویروس اپشتین بار ، علاوه بر نشان دادن ژنوم EBV در ۲۰ تا ۸۰ درصد از سلول‌های رید-استرنبرگ، توسط هر دو مطالعات اپیدمیولوژیک و سرولوژیکی دخیل بوده است. در بیماران مبتلا به عفونت HIV، لنفوم هوچکین شش برابر افزایش می یابد.

پاتوفیزیولوژی

اسکلروز ندولار (۶۰٪) شایع‌ترین زیرگروه است که معمولاً در بزرگسالان جوان (شایع‌تر در زنان) که تظاهرات فوق دیافراگمی در مراحل اولیه دارند دیده می‌شود. از گره‌های تومور بزرگ، با سلول‌های کلاسیک رید-استرنبرگ لکونار پراکنده در پس‌زمینه‌ای از لنفوسیت‌های فعال، ائوزینوفیل‌ها و سلول‌های پلازما با درجات مختلف فیبروز/اسکلروز کلاژن تشکیل شده است. این بیماران پیش آگهی خوبی دارند.

سلولاریتی مختلط (۳۰٪) دومین بافت‌شناسی رایج است. در مردانی که با لنفادنوپاتی عمومی یا بیماری خارج گرهی و با علائم B همراه مراجعه می‌کنند، شایع‌تر است. سلول‌های رید-استرنبرگ اغلب دیده می‌شوند، اما نوارهای کلاژن وجود ندارند، اگرچه ممکن است فیبروز شبکه‌ای ظریف وجود داشته باشد. پس زمینه سلولی شامل لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها و هیستوسیت‌ها است.

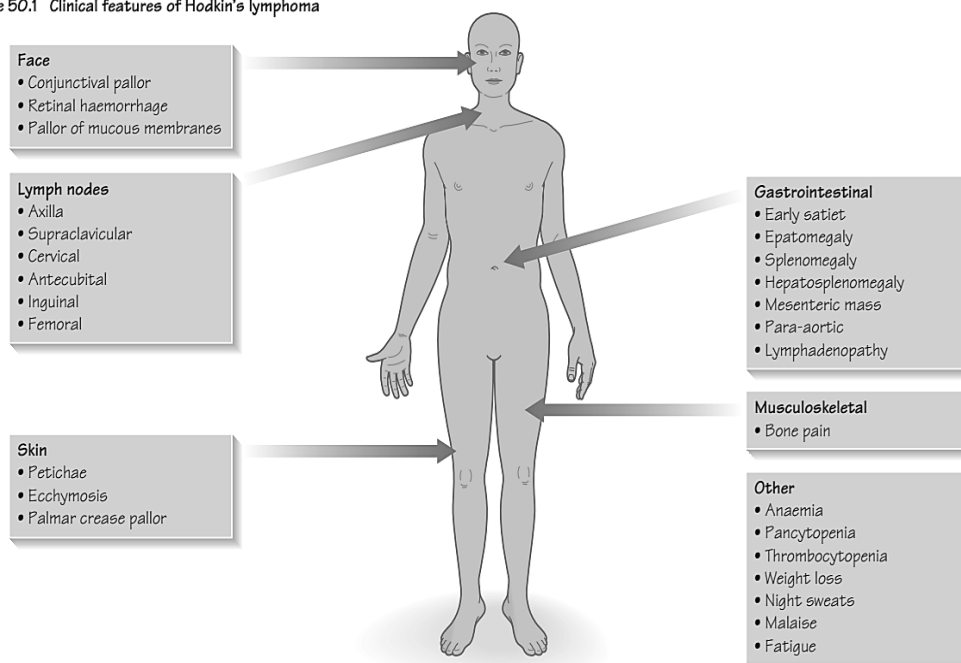
لنفوسیت غالب (۵٪) شکل نادری از لنفوم هوچکین است که بهترین پیش آگهی را دارد. پس زمینه سلولی در درجه اول لنفوسیت‌ها در یک الگوی ندولار یا گاهی منتشر است. این نوع ممکن است باعث سردرگمی تشخیصی با لنفوم غیر هوچکین، لنفوسیت ندولار شود. این شکل اغلب از نظر بالینی موضعی است و به طور موثر تنها با تابش درمان می شود، اما ممکن است دیر عود کند.

فقدان لنفوسیت (۵٪) یک زیرگروه نادر است، با تعداد زیادی سلول رید-استرنبرگ تنها با تعداد کمی لنفوسیت فعال، فیبروز منتشر و نکروز. این زیرگروه ممکن است با عفونت HIV مرتبط باشد و بیشتر در افراد مسن تشخیص داده می‌شود. بیماران معمولاً بیماری در مرحله پیشرفته، درگیری خارج گرهی، سیر بالینی تهاجمی و پیش آگهی بدتری نسبت به سایر زیرگروه‌ها دارند.

مواجهه بالینی

لنفوم هوچکین یک بدخیمی مبتنی بر غدد لنفاوی است و معمولاً با لنفادنوپاتی بدون علامت ظاهر می‌شود. بیش از ۸۰ درصد بیماران با لنفادنوپاتی بالای دیافراگم، اغلب در نواحی مدیاستن قدامی، سرویکس، فوق ترقوه و زیر بغل مراجعه می‌کنند. کمتر از ۲۰ درصد از بیماران غدد لنفاوی زیر دیافراگم، معمولاً در ناحیه اینگوینال را درگیر کرده‌اند. بزرگ شدن غدد لنفاوی منتشر غیرعادی است، همانطور که حلقه والدیر، پس سری، اپی تروکلر، مدیاستن خلفی و مزانتریک درگیر است. حدود ۴۰ درصد از بیماران دارای علائم سیستمیک هستند که شامل تب، تعریق شبانه، کاهش وزن (علائم B) و خارش مزمن است (جدول ۵۰.۱). این علائم در بیماران مسن بیشتر دیده می‌شود و تأثیر منفی بر پیش آگهی دارد. درگیری خارج گرهی می‌تواند با تهاجم مستقیم (ضایعه E) یا با انتشار هماتوزن (مرحله IV بیماری) باشد. شایع‌ترین محل‌های خارج گرهی که درگیر می‌شوند طحال، ریه‌ها، کبد و مغز استخوان هستند.

Figure 50.1 Clinical features of Hodgkin's lymphoma



شکل ۵۰.۱ ویژگی‌های بالینی هوچکین

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

همه بیماران نیاز به شرح حال دقیق و معاینه بالینی دارند. مطالعات آزمایشگاهی باید شامل شمارش کامل خون، ESR، بیوشیمی سرم برای عملکرد کبد و کلیه، آلکالین فسفاتاز و LDH باشد. ناهنجاری‌های عملکرد کبد باید باعث ارزیابی بیشتر با تصویربرداری و بیوپسی احتمالی شود. افزایش آلکالین فسفاتاز غیر اختصاصی

است اما ممکن است نشان دهنده درگیری استخوان باشد که باید با اسکن استخوان و تصویربرداری فیلم ساده ارزیابی شود. افزایش قابل توجه LDH با پیش آگهی بدتری همراه است.

بیوپسی از یک غدد لنفاوی بزرگ شده برای تشخیص حیاتی است و این باید یک بیوپسی اکسیزیون باشد زیرا FNA کافی نیست. تصویربرداری باید شامل عکس برداری با اشعه ایکس قفسه سینه و سی تی یا ام آر آی از قفسه سینه، شکم و لگن باشد، با این حال، میزان خطای ۶۰ درصدی در شناسایی درگیری کبد و طحال وجود دارد. تصویربرداری PET می‌تواند برای تعیین میزان گسترش و مرحله بندی استفاده شود.

درگیری مغز استخوان نسبتاً غیرمعمول است، اما به دلیل تأثیر بیوپسی مثبت بر مراحل بعدی و درمان، آسپیراسیون مغز استخوان و ترفین باید در نظر گرفته شود. لاپاراتومی مرحله بندی مدت‌هاست که کنار گذاشته شده است.

جدول ۵۰.۱ مرحله بندی لنفوم هوچکین

Stage	Description
Stage I	Disease confined to one lymph node or two contiguous lymph node groups
Stage II	Disease on one side of the diaphragm in two separate lymph node groups
Stage III	Disease on both sides of the diaphragm
Stage IV	Extranodal spread with diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs, including any involvement of the liver, bone marrow, or nodular involvement of the lungs
Modifiers	A is for the absence of constitutional symptoms
	B is for the presence of fever, night sweats or weight loss (B symptoms)
	C is used if the disease is extranodal or has spread from lymph nodes to adjacent tissue
	X is used if the largest deposit is >10 cm in diameter (bulky disease) or if the mediastinum is wider than one-third of the chest diameter on a chest X-ray
	S is used if the disease has spread to the spleen

درمان

بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین مرحله I-IIA معمولاً با پرتودرمانی درمان می‌شوند، مگر اینکه علائم اساسی یا بیماری حجیم وجود داشته باشد. برای مرحله IIB-IV بیماری، بیماران نیاز به شیمی درمانی دارند. پرتودرمانی برای لنفادنوپاتی بالای دیافراگم با استفاده از تابش گوشته، که شامل گردن، زیر بغل و نواحی غدد لنفاوی قفسه سینه است، انجام می‌شود. در زیر دیافراگم در یک میدان Y معکوس که شامل نواحی پارائورت و ایلیاک است، تجویز می‌شود.

شیمی درمانی ترکیبی از ABVD (آدریامایسین، بلنومایسین، وینبلاستین و داکاربازین) استفاده می‌کند و مطالعات هم ارزی را با MOPP و سایر رژیم های هیبریدی نشان داده اند. در میان بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته، ۷۰ تا ۹۰ درصد به درمان پاسخ کامل خواهند داد، اما تا ۳۵ درصد از بیماران مبتلا به مرحله-III IV بیماری، معمولاً ظرف ۳ سال پس از درمان، عود خواهند کرد.

شیمی درمانی با دوز بالا و به دنبال آن پیوند سلول های بنیادی موثرترین درمان برای بیماران است که به شیمی درمانی با دوز استاندارد پاسخ نمی‌دهند. هیچ رژیم تهویه استاندارد در این شرایط استفاده نشده است،

زیرا بیماران قبلاً تحت درمان با انواع ترکیبات شیمی درمانی و پرتودرمانی بوده اند. اگرچه اکثر بیمارانی که درمان با دوز بالا دارند با چندین رژیم درمان شده‌اند یا از تشخیص اولیه بیماری کمتری پاسخگو بوده‌اند، نرخ پاسخ کامل ۵۰ تا ۸۰ درصد است و ۴۰ تا ۸۰ درصد بیماران به بهبودی پایدار می‌رسند.

پیش‌آگهی

تقریباً ۹۰٪ از بیماران مبتلا به بیماری با حجم کم و در مراحل اولیه با پرتودرمانی درمان می‌شوند و ۴۰ تا ۶۰٪ از بیماران مبتلا به بیماری پیشرفته با شیمی‌درمانی قابل درمان هستند. عوامل پیش‌آگهی ضعیف برای پاسخ به شیمی‌درمانی خط اول عبارت‌اند از علائم B، سن بالای ۴۵ سال، بیماری مدیاستن حجیم، درگیری خارج گرهی، هماتوکریت پایین، ESR بالا و سطوح بالای CD30 و گیرنده محلول اینترلوکین ۲. هنگامی که بیماران عود می‌کنند، آنها به سه گروه طبقه‌بندی می‌شوند: کسانی که به پاسخ کامل بیش از ۱۲ ماه می‌رسند، کسانی که در عرض ۱۲ ماه عود می‌کنند و کسانی که هرگز به شیمی‌درمانی خط اول پاسخ کامل نمی‌دهند.

فصل پنجاه و یکم - لنفوم غیر هوچکین

همه گیر شناسی

لنفوم غیر هوچکین، با ۷۵۰۰ مورد در سال در بریتانیا نسبتاً شایع است. این بیماری در مردان کمی بیشتر از زنان است و میانگین سنی در هنگام مراجعه برای همه زیرگروه‌های لنفوم غیر هوچکین بالای ۵۰ سال است. لنفوم‌های لنفوبلاستیک با درجه بالا و لنفوم‌های سلول غیر شکاف کوچک شایع‌ترین انواع لنفوم غیر هوچکین هستند که در کودکان و بزرگسالان جوان دیده می‌شوند. لنفوم‌های با درجه پایین ۳۷ درصد از موارد را در بیماران بین ۳۵ تا ۶۴ سال در هنگام تشخیص تشکیل می‌دهند، اما تنها ۱۶ درصد موارد را در افراد زیر ۳۵ سال تشکیل می‌دهند. به نظر می‌رسد برخی عوامل بومی جغرافیایی بر ایجاد لنفوم غیر هوچکین در موارد خاص تأثیر بگذارند. مناطق. لنفوم/لوسمی سلول T مرتبط با ویروس لنفوتروف سلول T انسانی-۱ (HTLV-1) بیشتر در ژاپن (کیوشو) و کارائیب رخ می‌دهد. لنفوم بورکیت در آفریقا، به ویژه نیجریه و تانزانیا شایع تر است. لنفوم فولیکولار در آمریکای شمالی و اروپا شایع تر است اما در کارائیب، آفریقا، چین، ژاپن و خاورمیانه نادر است. لنفوم سلول T محیطی در اروپا و چین بیشتر از آمریکای شمالی است. لنفوم CNS اولیه نادر است، اما معنی دار است.

سبب شناسی

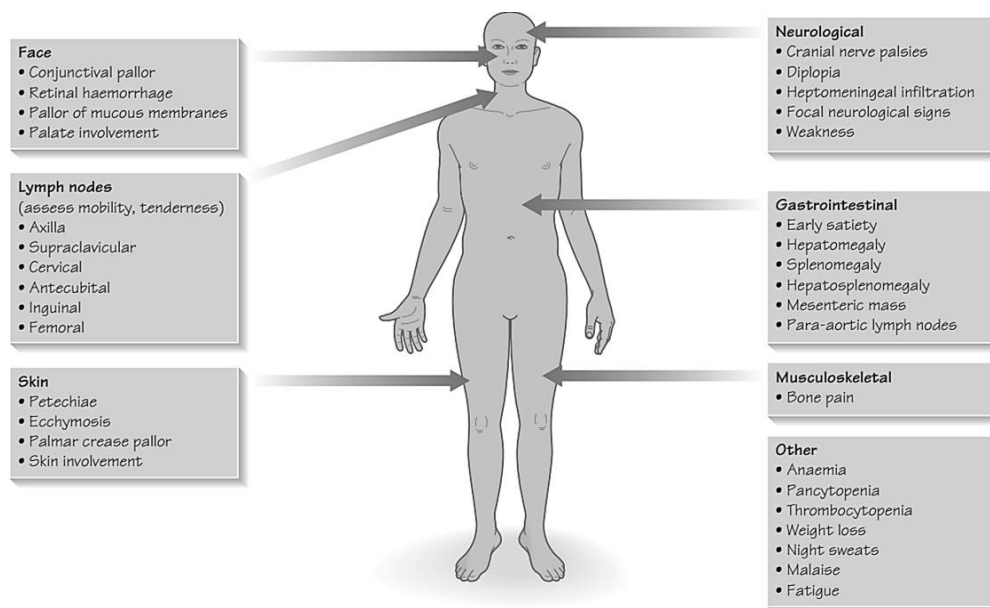
بازآرایی‌های غیر تصادفی کروموزومی و مولکولی در پاتوژنز لنفوم غیر هوچکین مهم هستند و با بافت‌شناسی و ایمونوفنوتیپ ارتباط دارند. شایع‌ترین یافته مرتبط، جابجایی (q32;q21)t(14;18) (۸۵٪) لنفوم‌های فولیکولی، ۲۸٪ تومورهای درجه بالا) است که در کنار هم قرار گرفتن انکوژن مهارکننده آپوپتوز BCL2 را در ناحیه زنجیره سنگین ایجاد می‌کند. از جایگاه ایمونوگلوبولین جابجایی (q13;q32)t(11;14) منجر به بیان بیش از حد BCL1 (cyclin D1/PRAD1)، یک ژن کنترل چرخه سلولی در کروموزوم ۱۱q۱۳، و ارتباط زیادی با لنفوم سلول گشته دارد.

جابه‌جایی‌های کروموزومی شامل ۸q۲۴ منجر به تنظیم‌زدایی c-myc می‌شود و غالباً در لنفوم‌های کوچک سلول‌های غیرشکافی درجه بالا (انواع بورکیت و غیر بورکیت)، از جمله لنفوم‌های مرتبط با عفونت HIV دیده می‌شود. چندین ویروس در پاتوژنز لنفوم غیر هوچکین نقش دارند از جمله EBV (لنفوم بورکیت)، HTLV-1 (لوسمی/لنفوم سلول T بزرگسالان)، ویروس هرپس انسانی ۸ (سارکوم کاپوزی) و HCV (سلول‌های B را مستعد تبدیل بدخیم می‌کند. انتقال در اتصال به CD81).

مواجهه بالینی

بیماران ممکن است با تب، کاهش وزن و تعریق شبانه، که به عنوان علائم سیستمیک B، خستگی و ضعف شناخته می‌شوند، مراجعه کنند (به فصل ۵۰ مراجعه کنید). اینها بیشتر در تومورهای با درجه متوسط و بالا دیده می‌شوند، اما ممکن است در تمام مراحل و زیرگروه‌های تومور وجود داشته باشند. با درجه پایین می‌تواند با لنفادنوپاتی محیطی بدون درد و به آهستگی پیشرونده تظاهر کند که گاهی آپکس و کاهش می‌یابد. پسرفت خودبخودی غدد لنفاوی بزرگ شده ممکن است رخ دهد و باعث شود لنفوم با درجه پایین با یک بیماری عفونی اشتباه گرفته شود.

درگیری اولیه خارج گرهی و علائم B در هنگام تظاهر ناشایع هستند. با این حال، هر دو در مرحله پیشرفته یا مرحله نهایی بیماری شایع هستند. مغز استخوان اغلب درگیر است، گاهی اوقات با پان سیتوپنی همراه است. اسپیلنومگالی (بزرگی طحال) در حدود ۴۰ درصد بیماران دیده می‌شود، اما به ندرت تنها محل درگیر در هنگام مراجعه است. لنفوم‌های درجه متوسط و بالا می‌توانند به شیوه‌ای متنوع‌تر ظاهر شوند و اکثر بیماران مبتلا به لنفادنوپاتی هستند. در ۴۰ درصد موارد این با درگیری خارج گرهی همراه است، شایع‌ترین محل‌ها دستگاه گوارش (معده و روده کوچک)، پوست، مغز استخوان، سینوس‌ها، حفره دهان، دستگاه گوارش، تیروئید و CNS است. علائم B در حدود ۴۰٪ از بیماران رخ می‌دهد. لنفوم لنفوبلاستیک اغلب با توده مدیاستن فوقانی قدامی، انسداد SVC و بیماری لیتومنژیال همراه با فلج عصب جمجمه خود را نشان می‌دهد. بیماران مبتلا به لنفوم بورکیت با توده شکمی بزرگ و علائم انسداد روده مراجعه می‌کنند.



شکل ۵۱.۱ ویژگی‌های بالینی لنفوم غیرهوچکین

ارزیابی‌ها و درجه‌بندی

بیماران نیاز به شرح حال دقیق و معاینه بالینی دارند. ارزیابی بافت شناسی با بیوپسی برش غده لنفاوی آسیب دیده، آسپیراسیون مغز استخوان و ترفین مورد نیاز است. تصویربرداری به طور معمول شامل اشعه ایکس قفسه سینه (آدنوپاتی مدیاستن یا ناف، افیوژن پلور، ضایعات پارانشیمی) و سی تی سینه و شکم (بیماری ریوی مدیاستن، ناف یا پارانشیمی، غدد لنفاوی پارائورت یا مزانتریک، اختلالات اسپیلنومگالی، پرشدن عضلانی در کبد و طحال) است. اسکن استخوان در صورت وجود علائم اسکلتی عضلانی یا افزایش آلکالین فسفاتیز نشان داده می‌شود. تصویربرداری PET به طور گسترده‌ای برای تعیین مرحله و میزان درگیری بیماری استفاده می‌شود.

شمارش کامل خون با دیفرانسیل، بیوشیمی سرم، LDH و $\beta 2$ میکروگلوبولین مورد نیاز است. سرولوژی HIV باید در بیماران مبتلا به بافت شناسی سلول بزرگ منتشر، ایمونوبلاستیک و سلول‌های غیر شکاف کوچک در نظر گرفته شود. سرولوژی HTLV-1 در بیماران مبتلا به لنفوم سلول T پوستی به ویژه در صورت هیپرکلسمی. آنالیزهای سیتوژنتیک و مولکولی غدد لنفاوی، مغز استخوان و خون محیطی باید در نظر گرفته

شود. بررسی مایع مغزی-نخاعی در بیماران مبتلا به لنفوم غیر هوچکین تهاجمی منتشر با مغز استخوان، اپیدورال، بیضه، سینوس پاراناژال یا درگیری نازوفارنکس، لنفوم لنفوبلاستیک با درجه بالا و لنفوم های کوچک سلول غیر شکاف (انواع بورکیت و غیر بورکیت)؛ لنفوم مرتبط با HIV؛ و لنفوم اولیه CNS، ضروری است.

جدول ۵۱.۱ مرحله بندی لنفوم غیر هوچکین

Stage	Description
Stage I	Disease confined to one lymph node or two contiguous lymph node groups
Stage II	Disease on one side of the diaphragm in two separate lymph node groups
Stage III	Disease on both sides of the diaphragm
Stage IV	Extranodal spread with diffuse or disseminated involvement of one or more extralymphatic organs, including any involvement of the liver, bone marrow, or nodular involvement of the lungs

درمان

تومورهای درجه پایین اغلب در هنگام تشخیص منتشر می شوند، اما اگر در مرحله اول بیماری با حجم کم باشند، از پرتودرمانی استفاده می شود. برای بیماران مبتلا به مرحله II-IV، درمان سیستمیک با کلرامبوسیل خوراکی یا سیکلوفسفامید داخل وریدی، وین کریستین و پردنیزولون استفاده می شود. هر دو درمان با سرکوب مغز استخوان همراه هستند و می توانند منجر به سپسیس نوتروپنیک شوند.

ریتوکسیماب یک آنتی بادی مونوکلونال است که آنتی ژن CD20 موجود در سطح بیش از ۹۰ درصد لنفوم های سلول B را هدف قرار می دهد. این به عنوان یک عامل در درمان عود لنفوم غیر هوچکین با درجه پایین استفاده می شود و در ترکیب با شیمی درمانی برای فولیکولی، سلول های گوشته و لنفوم غیر هوچکین تهاجمی منتشر در نظر گرفته می شود. هنگامی که ریتوکسیماب به مدت ۴ تا ۸ هفته به صورت هفتگی تجویز می شود، نرخ پاسخ کلی ۶۰ درصد را در بیماران مبتلا به لنفوم با درجه پایین عودکننده ایجاد می کند.

تومورهای درجه بالا و درجه متوسط بیشتر از تومورهای درجه پایین به یک گروه غدد لنفاوی (مرحله I) محدود می شوند و بنابراین برای پرتودرمانی در نظر گرفته می شوند، اگرچه شیمی درمانی ترکیبی با پرتودرمانی میدانی درگیر نتیجه را بهبود می بخشد. بیماران مبتلا به بیماری مرحله I با حجم زیاد، با شیمی درمانی با استفاده از رژیم CHOP درمان می شوند. بیماران مبتلا به لنفوم با پیش آگهی ضعیف در زمان مراجعه یا عود ممکن است برای شیمی درمانی با دوز بالا با پیوند سلول های بنیادی اتولوگ یا آلوژنیک در نظر گرفته شوند. برای بیمارانی که پیوند آلوژنیک دریافت می کنند، سرکوب ایمنی طولانی مدت لازم است. مرگ و میر مرتبط با درمان از این رویکرد وجود دارد که ممکن است از ۱۰٪ تجاوز کند.

لنفوم های لنفوبلاستیک تمایل به عود CNS دارند، بنابراین پیشگیری با شیمی درمانی داخل نخاعی در یک رژیم شیمی درمانی ترکیبی با استفاده از داروهای متناوب گنجانده می شود. به دنبال آن درمان نگهدارنده به مدت ۲ تا ۳ سال انجام می شود. این یک نرخ پاسخ کامل تا ۸۰٪ با نرخ بقای طولانی مدت ۴۵٪ ایجاد می کند.

پیش‌آگهی

بیماران مبتلا به تومورهای با درجه پایین منتشر درمان نمی‌شوند و اگرچه ۸۵ درصد بیماران به بهبودی کامل می‌رسند، اما این گذرا است. عود در ۱۸ ماهگی رخ می‌دهد و نیاز به درمان بیشتری دارد. تبدیل به لنفوم با درجه بالا در میانگین ۷.۵ سال پس از تشخیص رخ می‌دهد.

بیماران مبتلا به تومورهای درجه یک با حجم کم، ۹۵ درصد شانس درمان دارند و این تنها با شیمی درمانی به میزان اندکی بهبود می‌یابد. برای مراحل پیشرفته تر، ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران به بهبودی می‌رسند که تا ۶۰ درصد موارد ادامه دارد. لنفوم‌های درجه بالا مانند لنفوم سلول گوشته و لنفوم بورکیت پیش‌آگهی بدتری دارند.

فصل پنجاه و دوم - میلوم

همه گیر شناسی

میلوم^۱ یک سرطان هماتولوژیک است که ۴ نفر از هر ۱۰۰۰ نفر در جمعیت بریتانیا را مبتلا می کند. توزیع جنسی مساوی وجود دارد، بروز با افزایش سن افزایش می یابد و شیوع در جمعیت های آفریقایی-کارائیب بیشتر است. سن عامل خطر اصلی است و بیشتر موارد در بیماران بالای ۶۵ سال مشاهده می شود. میلوم به ندرت در بیماران زیر ۳۵ سال رخ می دهد.

سبب شناسی

میلوم یک سرطان سلول B است که در اثر تکثیر کلونال سلول های پلازما بالغ که ایمونوگلوبولین ها یا قطعات آن ترشح می کنند، ایجاد می شود. ناهنجاری های کاریوتیپ در ۵۰ درصد بیماران میلوم با چندین رویداد مولکولی شناسایی شده است (مانند جابه جایی ۳۲q۱۴، حذف کروموزوم ۱۳، فعال سازی FGFR3). جمعیت کلونال سلول های پلازما قبلاً تحت تغییر کلاس ایمونوگلوبولین و هایپرجهش سوماتیک قرار گرفته است که منجر به تولید بیش از حد یک کلاس ایمونوگلوبولین منفرد شده است که به آن پاراپروتئین گفته می شود. هنگامی که سلول های پلازما جهش پیدا کردند، معمولاً به مغز استخوان مهاجرت می کنند و باعث نفوذ مغز استخوان می شوند. اختلال در سیستم استئوپروتئین rankl توسط سیتوکین های ترشح شده توسط تومور می تواند منجر به استئولیز و ایجاد ضایعات استخوانی مخرب شود.

مواجهه بالینی

میلوم اغلب با درد استخوان قابل توجهی به دلیل ضایعات لیتیک مخرب یا شکستگی های پاتولوژیک که مشخصه این سرطان است، ظاهر می کند. فروپاشی مهره ها شایع است و می تواند منجر به فشردگی طناب نخاعی شود که منجر به مراجعه سریع به بخش اورژانس می شود. در غیر این صورت میلوم ممکن است با علائم مبهم مانند ضعف عمومی به دلیل کم خونی، درد، ناراحتی و سابقه عفونت های مکرر ظاهر شود. به طور فزاینده ای، میلوم به دلیل یک یافته تصادفی در شمارش خون با پان سیتوپنی یا کم خونی تشخیص داده می شود. علائم قرمز مهم وجود کمردرد غیر قابل توضیح، تعریق شبانه، کاهش وزن و بی حالی شدید است. عوارضی مانند نارسایی کلیوی و نارسایی پیشرونده کلیه به دلیل آمیلوئیدوز یا رسوب پارپروتئین در کلیه ها ممکن است رخ دهد. بیماران همچنین می توانند به دلیل پان سیتوپنی به عفونت های غیر معمول مبتلا شوند.

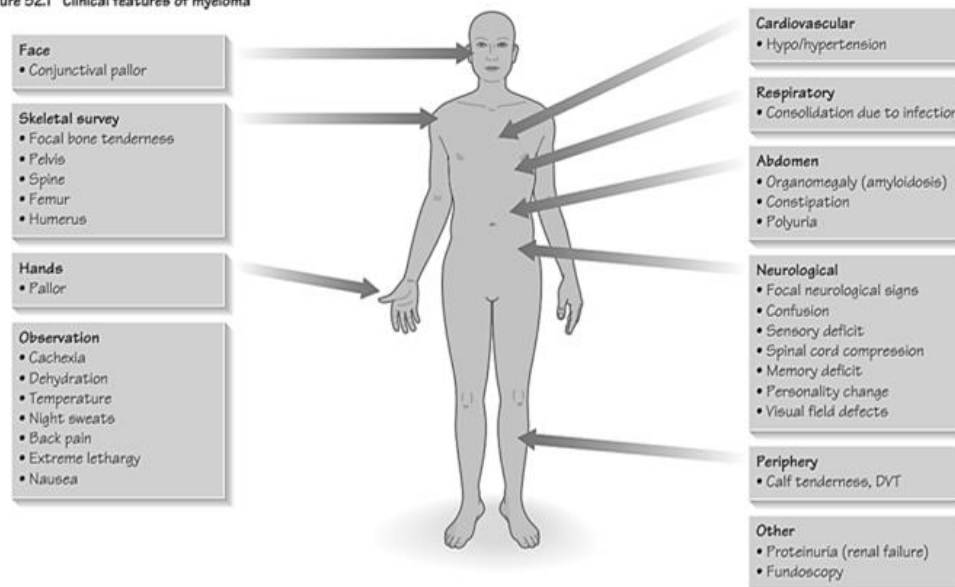
ارزیابی ها و درجه بندی

بیماران نیاز به شمارش کامل خون، اندازه گیری ESR و الکتروفورز پروتئین سرم دارند. در ۶۰ درصد بیماران، شمارش کامل خون، کم خونی نرموسیتیک، نورموکرومیک بیماری مزمن را نشان می دهد و می تواند کم خونی یا پان سیتوپنی ناشی از ارتشاح مغز استخوان را نشان دهد. ESR افزایش می یابد و الکتروفورز سرم و ادرار برای ایمونوگلوبولین ها یک نوار مونوکلونال پاراپروتئین را نشان می دهد. در برخی از اشکال میلوم، پاراپروتئین ممکن است فقط به شکل پروتئین Bence Jones در ادرار ظاهر شود. بیوشیمی سرم باید عملکرد کلیه، سطح

¹ Myeloma

میکروگلوبولین β_2 و سطح آلکالین فسفاتاز را بررسی کند. افزایش سطح آلکالین فسفاتاز ممکن است نشان دهنده درگیری استخوان باشد. هیپرکلسمی شایع است و نیاز به حذف دارد. بررسی فیلم خون محیطی ممکن است تشکیل رولو را نشان دهد و با ESR بسیار بالا همراه است.

Figure 52.1 Clinical features of myeloma



شکل ۵۲.۱ ویژگی‌های بالینی میلوم

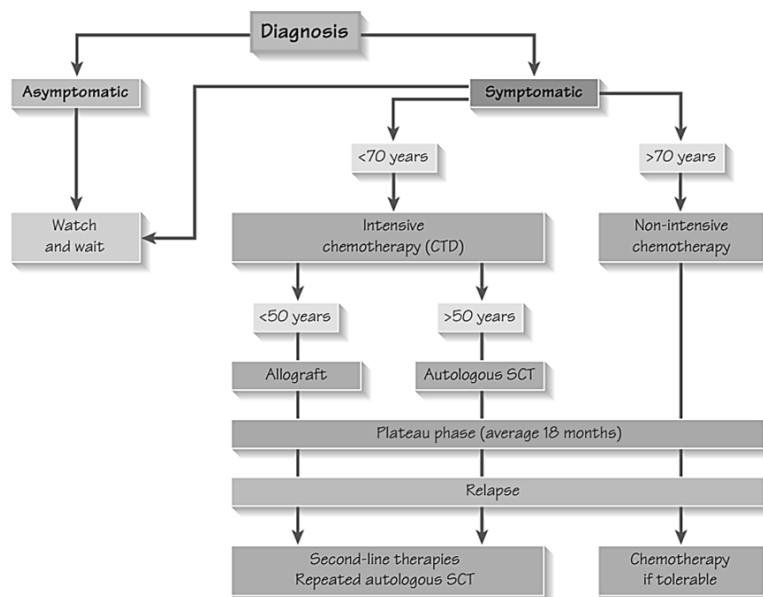
بیماران باید برای بررسی بیشتر به هماتولوژیست ارجاع داده شوند که شامل آسپیراسیون مغز استخوان و ترفین است که معمولاً بیش از ۲۰ درصد پلاسماسل روی آنها دیده می‌شود. این سلول‌ها برای CD138 و ایمونوگلوبولین سیتوپلاسمی (cIg) به شدت مثبت هستند و برای بیان CD5، CD20 و ایمونوگلوبولین سطحی (sIg) منفی هستند. سلول‌های پلاسما طبیعی CD19 را بیان می‌کنند اما سلول‌های پلاسما بدخیم در میلوم این ویژگی را از دست می‌دهند و CD19 منفی هستند که احتمالاً مربوط به از دست دادن بیان ژن PAX5 است. بیان CD10 به طور کلی منفی است، اما گاهی اوقات در بیماری پیشرفته ذکر شده است. مونوکلونالیته ممکن است با رنگ آمیزی ایمونوپرواکسیداز با آنتی بادی‌های K و λ نشان داده شود و تجزیه و تحلیل سیتوزنتیک ممکن است مفید باشد.

اشعه ایکس فیلم ساده از هر محل حساس به استخوان باید ترتیب داده شود و می‌توان از آن برای هدایت پرتودرمانی بعدی استفاده کرد. بررسی اسکلتی برای ارزیابی وسعت بیماری استخوان مورد نیاز است زیرا اسکن استخوان برای تشخیص مفید نیست زیرا فعالیت استئوبلاستی را نشان می‌دهد. میلوم فعالیت استئوکلاستیک را تحریک می‌کند و بنابراین در اسکن استخوان دیده نمی‌شود، اما نقاط داغ معمولاً نتیجه شکستگی‌های پاتولوژیک هستند.

درمان

درمان اولیه باید در جهت اصلاح ناهنجاری‌های عملکرد کلیه و هیپرکلسمی باشد. بیمار باید آلپورینول مصرف کند و ممکن است نیاز به هیدراتاسیون و تزریق خون داشته باشد. اگر درد استخوانی قابل توجهی وجود داشته باشد، ممکن است به مواد افیونی و پرتودرمانی نیاز باشد. هدف درمان دستیابی به بهبودی است که به آن فاز فلات گفته می‌شود (شکل ۵۲.۲). به احتمال زیاد میلوم عود می‌کند و بنابراین انتظار هوشیارانه برای نظارت

پس از درمان اتخاذ می شود، زیرا تا زمانی که علائم ظاهر شوند، هیچ سودی از مداخله زودهنگام وجود ندارد. درمان مستقیم معمولاً به شکل شیمی درمانی معمولاً ترکیبی از سیکلوفسفامید، تالیدومید و دگزامتازون است. این برای دستیابی به بهبودی کامل میلوم استفاده می شود. تالیدومید می تواند اثرات تراتوژنیک ایجاد کند و بیمار باید از این موارد مطلع شود. همچنین می تواند باعث یبوست، نوروپاتی محیطی و افزایش خطر ترومبوز شود.



شکل ۵۲.۲ رویکردی برای مدیریت میلوما

اگر بهبودی کامل حاصل شود، ممکن است بیماران برای پیوند سلول های بنیادی اتولوگ در نظر گرفته شوند، زیرا می تواند فاصله عاری از بیماری را طولانی تر کند، اگرچه متأسفانه میزان عود بالایی دارد. پیوند سلول های بنیادی آلونژیک برای موارد مقاوم تر در نظر گرفته می شود و استفاده از آن باید به دقت در برابر خطر برای بیمار سنجیده شود.

درمان های حمایتی عبارتند از: پرتودرمانی برای درمان ضایعات لیتیک موضعی، درد استخوان و فشردگی نخاع. انتقال خون برای کم خونی و ایمن سازی برای محافظت در برابر پاتوژن های رایج. مداخله زودهنگام برای بیماری استخوان می تواند از شکستگی جلوگیری کند و استفاده از بیس فسفونات ها و ورتبروپلاستی از راه پوست برای حفظ اسکلت محوری مهم است. پیشرفت های جدیدتر توسعه مهارکننده های پروتئازوم مانند بورتزومیب را که فعالیت NF-kappaB را تعدیل می کند و مشتقات تالیدومید مانند لنولیدامید مشاهده کرده اند.

پیش آگهی

میلوم در حال حاضر یک بیماری قابل درمان نیست. در همه موارد، ناگزیر دوباره عود می کند و به طور فزاینده ای در برابر گزینه های درمانی مقاوم تر می شود، با درمان های خط دوم و سوم که خطر بیشتری را برای بیمار ایجاد می کند. ارزیابی نیازهای تسکینی بیمار و حفظ رویکرد بیمارمحور در انتخاب روش های درمانی مهم است. میانگین بقای ۵ ساله ۳۵٪ است.

فصل پنجاه و سوم - سرطان‌های کودکان

آنکولوژی کودکان

درمان کودکان مبتلا به سرطان مستلزم همان اصول کلی رویکرد تشخیص، درمان و مدیریت است که در آنکولوژی بزرگسالان استفاده می‌شود. با این حال، بسیاری از تومورها نسبت به سرطان بزرگسالان به شیمی درمانی بهتر پاسخ می‌دهند و هدف درمان همیشه بقا است. شیمی درمانی و پرتودرمانی می‌تواند عواقب مخرب دراز مدت در کودکان داشته باشد. افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های بیشتر در زندگی بعدی و محدود کردن رشد استخوان و عقل به دلیل قرار گرفتن در معرض استخوان در حال رشد و رشد مغز در معرض تشعشعات. چنین مسائلی نیاز به توضیح و بررسی دقیق در هنگام برنامه ریزی درمان در بیماران در سنین پایین دارد. هنگام برخورد با کودکان ملاحظات عملی وجود دارد زیرا آنها معمولاً مورخین خوبی نیستند و به هوشیاری والدین و مراقبان تکیه می‌شود که می‌تواند منجر به تاخیر در ارائه و مانع از پیشرفت درمان شود. کودکان اغلب از بیمارستان‌ها، پزشکان و روش‌های پزشکی می‌ترسند، بنابراین روش‌های دردناک مانند پونکسیون کمر یا آسپیراسیون مغز استخوان اغلب تحت بیهوشی عمومی انجام می‌شوند تا ناراحتی را به حداقل برسانند. آرام بخش اغلب برای تصویربرداری مانند سی تی یا MRI مورد نیاز است. رویکرد چند رشته ای از اهمیت زیادی برخوردار است، زیرا نه تنها سلامتی پزشکی و روانی کودک باید مورد توجه قرار گیرد، بلکه تأثیر موجی است که تشخیص سرطان دوران کودکی بر کل خانواده دارد.

آنکولوژی نوجوانان و جوانان

استانداردهای ملی برای خدمات سرطان در بریتانیا تشخیص می‌دهد که نوجوانان و بزرگسالان جوان¹ نیاز به مراقبت ویژه دارند. به طور خاص، بهبود در نتایج نوجوانان و بزرگسالان جوان از آنچه در درمان سرطان برای افراد بسیار جوان و بسیار مسن دیده می‌شود، عقب است. این امر به دلیل نیازهای مختلف پزشکی و روانی این گروه، عدم حضور نوجوانان و بزرگسالان جوان در کارآزمایی‌های بالینی، علل منحصر به فرد و چالش مقابله با آن در زمانی است که آنها با چالش‌های جسمی، عاطفی و اجتماعی دشوار نوجوانی مواجه هستند. این گروه از بیماران اغلب در معرض تشخیص دیر هنگام قرار می‌گیرند و در تقاطع خدمات سرطان کودکان (عمومی) و بزرگسالان (مختص سایت) قرار می‌گیرند. در نتیجه واحدهای نوجوانان و بزرگسالان جوان برای رفع این کمبود در ارائه خدمات مأمور شده اند.

اهداف آموزشی خاص شامل ترک سیگار، قرار گرفتن ایمن در معرض نور خورشید، معاینه پستان و بیضه، خوردن و آشامیدن سالم، مشاوره در مورد عفونت HPV و ارتقای کلی خودآگاهی از سلامتی خود است. مسیرهای ارجاع در تمام شبکه‌های سرطان در بریتانیا مورد توافق قرار گرفته است، جایی که یک مرکز درمان اولیه می‌تواند طیف کاملی از خدمات پایدار را توسط کارکنان آموزش دیده مناسب ارائه دهد. تمام مراقبت‌ها باید در مراکز مناسب سن ارائه شود و بیماران باید بدون مانع به امکانات و پشتیبانی دسترسی داشته باشند.

¹ teenagers and young adults (TYA)

مراقبت‌های متناسب با سن، دسترسی به تخصص سرطان را فراهم می‌کند که مربوط به جوانان است، جایی که کارکنان در سراسر مسیر، از نیمکت تا کنار تخت، با جوانان کار می‌کنند. باید دسترسی به همسالان وجود داشته باشد که حداقل بخشی از درمان آنها با بیمارانی با سن مشابه انجام می‌شود.

مراقبت باید در محیطی ارائه شود که به نیازهای جوانان حساس باشد. بیماران ۱۹ ساله و بالاتر که تصمیم دارند تمام درمان خود را در خدمات محلی بزرگسالان دریافت کنند، باید یک برنامه درمانی فردی مورد توافق MDT محل خاص و TYA MDT در مرکز درمان اولیه تعیین شده داشته باشند.

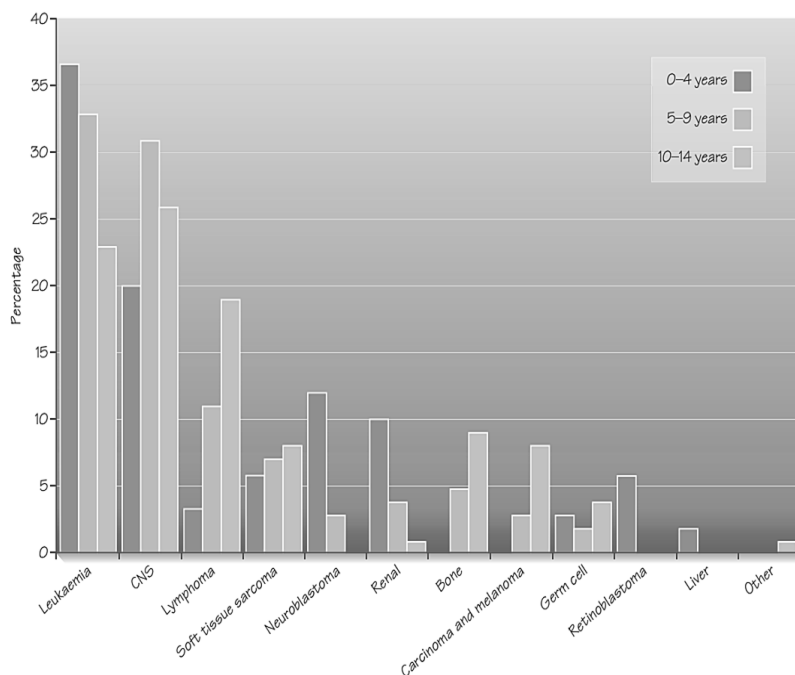
سبب‌شناسی

سرطان‌های دوران کودکی در بریتانیا نادر است، به طوری که سالانه ۱۵۰۰ کودک مبتلا به سرطان تشخیص داده می‌شوند که تنها ۰.۵ درصد از کل سرطان‌ها را شامل می‌شود. سرطان همچنان دومین عامل مرگ و میر در کودکان پس از آسیب تصادفی است. بروز سرطان زیر ۱۵ سال تقریباً ۱۴۰ مورد در هر میلیون کودک است که ۱ در ۵۰۰ خطر ابتلا به سرطان در دوران کودکی را نشان می‌دهد. بقای سرطان دوران کودکی برای همه انواع تومورها در طول ۵۰ سال گذشته بهبود یافته است و تقریباً از هر ۱۰ کودک (۷۸٪) هشت کودکی که به سرطان مبتلا شده‌اند، اکنون ۵ سال یا بیشتر زنده می‌مانند.

انواع، شیوع و طبقه‌بندی سرطان‌هایی که کودکان را تحت تاثیر قرار می‌دهند به طور قابل توجهی با سرطان‌هایی که در بزرگسالان مشاهده می‌شود متفاوت است. سرطان‌های دوران کودکی بر اساس بافت‌شناسی برای شناسایی بافت منشأ آنها به جای محل تومور اولیه طبقه‌بندی می‌شوند. جدول ۵۳.۱ سرطان‌های رایج دوران کودکی و شیوع کلی آنها را نشان می‌دهد و تفاوتی را در شیوع نوع تومور بر اساس جنسیت نشان می‌دهد. به طور کلی، پسران با نسبت تقریباً ۶:۵ کمی بیشتر از دختران در معرض ابتلا به سرطان هستند.

جدول ۵۳.۱ شیوع سرطان‌های دوران کودکی بر اساس جنسیت

Cancer	Percentage (%)	Male (%)	Female (%)
Leukaemia	31	55	45
Central nervous system	25	55	45
Lymphoma	10	66	34
Soft tissue sarcoma	7	55	45
Neuroendocrine	6	51	49
Renal cancer	6	46	54
Bone cancer and sarcoma	4	52	48
Carcinoma and melanoma	3	39	61
Germ cell tumours	3	45	55
Retinoblastoma	3	49	51
Hepatic cancer	1	61	39
Other and unspecified cancer	1	50	50



شکل ۵۳.۱ درصد موارد بر اساس نوع تومور و گروه سنی

همانطور که در شکل ۵۳.۱ نشان داده شده است، توزیع سرطان در کودکان نیز با سن متفاوت است.

سرطان‌های هماتولوژیک

لوسمی تقریباً یک سوم سرطان‌های دوران کودکی را تشکیل می‌دهد و عمدتاً لوسمی حاد است (ALL، ۷۹٪، AML، ۱۵٪). در حدود ۲ تا ۳ سالگی اوج بروز را نشان می‌دهد در حالی که لوسمی حاد میلوئیدی (AML) در دوران نوزادی شایع‌ترین است. تظاهر مشابه بزرگسالان با علائم شایع کسالت عمومی، کبودی آسان، خونریزی، تب، درد استخوانی یا عضلانی، سردرد، تحریک پذیری، تنگی نفس و افزایش بروز عفونت است. تشخیص بر روی FBC، فیلم خون و آسپیراسیون مغز استخوان انجام می‌شود. مرحله بندی نیاز به تصویربرداری و سوراخ کمری دارد (به فصل ۴۹ مراجعه کنید).

درمان به شیمی درمانی ترکیبی فشرده برای همه انواع لوسمی حاد نیاز دارد. دختران مبتلا به ALL معمولاً به مدت ۲ سال تحت درمان قرار می‌گیرند در حالی که پسران به ۳ سال درمان نیاز دارند زیرا خطر عود در آنها بیشتر است. بقای ۵ ساله برای ۸۸٪ ALL و ۶۴٪ AML است.

لنفوم

این سرطان‌ها به دو دسته لنفوم هوچکین و لنفوم غیر هوچکین طبقه بندی می‌شوند. لنفوم هوچکین، حدود دو پنجم تمام لنفوم‌های دوران کودکی را تشکیل می‌دهد و لنفوم غیر هوچکین را می‌توان به سه نوع اصلی در کودکان تقسیم کرد: لنفوبلاستیک، سلول‌های کوچک بدون شکاف (لنفوم بورکیت) و لنفوم سلول بزرگ. در کودکان، شیوع در پسران دو برابر دختران است و بروز با افزایش سن افزایش می‌یابد (شکل ۵۳.۱). در کودکان با غدد لنفاوی متورم بدون درد که به صورت توده یا با فشرده سازی ساختارهایی مانند مجاری تنفسی یا روده مشاهده می‌شود، تظاهر می‌کند که با تنگی نفس، سرفه مداوم یا انسداد روده ظاهر می‌شود. ویژگی‌های سیستمیک شامل تب، کاهش وزن، کاهش اشتها، هپاتواسپلنومگالی و تعریق شبانه است. تشخیص نیازمند

بیوپسی برداشتن غده لنفاوی آسیب‌دیده با آسپیراسیون مغز استخوان و تصویربرداری ترفین و سی‌تی برای تعیین میزان بیماری و مرحله است.

درمان لنفوم هوچکین به پرتودرمانی برای بیماری موضعی نیاز دارد، اما شیمی‌درمانی ترکیبی احتمالاً به دنبال پرتودرمانی در بیماری پیشرفته تر است. شیمی‌درمانی سیستمیک برای لنفوم غیر هوچکین مورد نیاز است اما نیاز به پرتودرمانی کمتر است.

به طور کلی بقای ۵ ساله بسیار خوب است با ۹۵٪ برای لنفوم هوچکین و ۸۳٪ برای لنفوم غیر هوچکین (به فصل‌های ۵۰ و ۵۱ مراجعه کنید).

تومورهای جنینی

تومورهای جنینی تقریباً به طور انحصاری در دوران کودکی هستند و در سال‌های اولیه زندگی به اوج بروز می‌رسند و می‌توانند در انواع بافت‌ها و اندام‌های مختلف در سراسر بدن ایجاد شوند. آن‌ها از بافتی با تکثیر بالا تشکیل شده‌اند که معمولاً فقط در جنین در حال رشد یافت می‌شود. چهار نوع اصلی تومور جنینی وجود دارد.

نوروبلاستوم

نوروبلاستوم شایع‌ترین تومور جامد دوران نوزادی است. اکثر موارد در کودکان زیر ۵ سال دیده می‌شود و تقریباً منحصر به کودکان زیر ۱۰ سال است. تومورها اغلب دارای تقویت انکوژن N-myc هستند و می‌توانند از هر نقطه‌ای در امتداد محور جمجمه- نخاعی ایجاد شوند که از سلول‌های تاج عصبی که باعث ایجاد سیستم عصبی سمپاتیک می‌شوند، به وجود می‌آیند. شایع‌ترین محل‌ها عبارتند از: مدولای آدرنال (۳۵٪)، لگن (۲۵٪)، قفسه سینه (۱۵٪) و سر و گردن (۵٪). از آنجایی که اکثر تومورها در شکم ایجاد می‌شوند، معمولاً یک کودک با یک توده شکمی بزرگ و سفت که از خط وسط عبور می‌کند، ظاهر می‌شود. علائم با توجه به محل تومور متفاوت است و می‌تواند شامل تنگی نفس، دیسفاژی، کاهش وزن، عدم رشد، تب، رنگ پریدگی، متاستازهای استخوانی (به ویژه جمجمه) و گاهی اوقات راش برآمدگی‌های آبی رنگ که در آن نوروبلاستوم به پوست نفوذ کرده باشد. تشخیص بر اساس تصویربرداری سی‌تی، آزمایش خون، مغز استخوان و ادرار است که تقریباً ۹۰٪ بیماران سطح اسید وانیل ماندلیک یا هومووانیلیک اسید در ادرارشان افزایش یافته است. این می‌تواند برای تشخیص و نظارت بر پاسخ درمانی استفاده شود. در زمان ارائه بیش از ۵۰ درصد از کودکان بیماری متاستاتیک خواهند داشت.

نوروبلاستوم به صورت کم‌خطر، متوسط یا زیاد طبقه‌بندی می‌شود و درمان بر این اساس طبقه‌بندی می‌شود. در بیماری کم‌خطر که گسترش نیافته است، درمان کامل ممکن است با برداشتن جراحی حاصل شود در حالی که بیماری میانی نیاز به شیمی‌درمانی پس از جراحی دارد. درمان و حفظ بهبودی بیماری پرخطر بسیار دشوار است و نیاز به درمان چندوجهی با جراحی، شیمی‌درمانی فشرده با نجات سلول‌های بنیادی، پرتودرمانی و ایمونوتراپی با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال دارد. بقای کلی ۵ ساله در نوروبلاستوم ۵۵٪ است.

رتینوبلاستوم

رتینوبلاستوم یک تومور در شبکیه چشم است که در اثر نقص ارثی در ژن RB1 در کروموزوم ۱۳ ایجاد می‌شود یا به دلیل جهش پراکنده در این ژن است. سابقه خانوادگی رتینوبلاستوم به شدت حاکی از شکل ارثی این

بیماری است. با این حال، اگر جهش ژنتیکی در اوایل رشد جنینی رخ داده باشد، کودکان مبتلا به بیماری پراکنده می‌توانند شکل ارثی داشته باشند. جهش‌های ژن RB1 ارثی خطر ابتلا به رتینوبلاستوم دو طرفه و سایر سرطان‌ها را در مراحل بعدی زندگی به شدت افزایش می‌دهد (به فصل ۸ مراجعه کنید). مشاوره و غربالگری ژنتیک در تمام موارد رتینوبلاستوم ارائه می‌شود.

رتینوبلاستوم معمولاً به دلیل لکوکوری^۱ تشخیص داده می‌شود، جایی که یک رفلکس غیر طبیعی نور سفید در تابش نور در چشم به جای رفلکس نور قرمز مورد انتظار مشاهده می‌شود. این ممکن است در نوزادان و نوزادان هنگام انجام غربالگری معمول تشخیص داده شود یا توسط والدینی که عکس فرزندشان را مرور می‌کنند متوجه شوند. در موارد کمتر، کودک ممکن است به استراییسم یا چشم قرمز و تحریک شده مبتلا شود و از بدتر شدن بینایی شکایت کند یا تصویر کلی تری از رشد و نمو متزلزل داشته باشد.

در انگلستان، نرخ بقای رتینوبلاستوم عالی است، ۹۹ درصد از کودکان ۵ سال پس از تشخیص زنده می‌مانند. اولویت درمان، بقا است، با هدف ثانویه نجات بینایی کودک. رویکردهای درمانی شامل شیمی درمانی موضعی شبکه و عصب بینایی، لیزر درمانی، پرتودرمانی خارجی، کرایوتراپی و برداشتن جراحی چشم است.

نفروبلاستوم (تومور ویلمز)

این شایع‌ترین تومور است که سیستم تناسلی ادراری کودکان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و ۹۰ درصد از کل تومورهای کلیوی در کودکان را تشکیل می‌دهد. بیشتر کودکان قبل از ابتلا به نفروبلاستوم سالم و تناسب اندام هستند، اما برخی از کودکان با نقص‌های مادرزادی مانند آنیریدیا، ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی و مجاری ادراری و همی‌هایپرتروفی در معرض افزایش خطر ابتلا به این تومور هستند. تظاهر اغلب با تورم شکمی بدون درد، توده صاف، سفت و غیر حساس، هماچوری و گاهی فشار خون بالا، ضعف یا تب است. درمان، برداشتن جراحی با پرتودرمانی کمکی به بستر تومور در کودکان با خطر بالای عود است. بقا از ۵۹ درصد ۳۰ سال پیش به ۸۵ درصد اخیراً بسیار بهبود یافته است.

هپاتوبلاستوم

تومورهای کبدی در کودکان بسیار نادر هستند و هپاتوبلاستوم تقریباً همه آن‌ها را تشکیل می‌دهد (سالانه چند مورد سرطان کبد در کودکان بزرگتر وجود دارد). کودکان مبتلا به هپاتوبلاستوم دارای سطوح بالایی از AFP در خون خود هستند که می‌تواند به عنوان نشانگر تومور برای کمک به تشخیص و تعیین پاسخ به درمان استفاده شود. اغلب لوب راست کبد را درگیر می‌کند و ۱۰ درصد از کودکان در زمان تظاهر بیماری منتشر با درگیری غدد لنفاوی یا متاستاز ریه دارند.

برداشتن جراحی با یا بدون شیمی درمانی نئوآدجوانت به طور قابل توجهی نتیجه را بهبود بخشیده است. تومورهای کوچکی که با جراحی برداشته می‌شوند و با شیمی درمانی کمکی درمان می‌شوند، بقای نزدیک به ۱۰۰٪ دارند. با تومورهای بزرگ، که بیشتر کبد را درگیر می‌کند یا با بیماری باقیمانده قابل توجهی پس از عمل جراحی، پیوند کبد ممکن است تنها گزینه باقی مانده باشد که امید می‌دهد.

¹ Leukocoria

سرطان سیستم عصبی مرکزی

در دوران کودکی، مغز شایع‌ترین محل تومورهای جامد است. بیشتر این تومورها پراکنده هستند، اما کودکان مبتلا به نوروفیبروماتوز، بیماری فون هیل-لیندو و توبروس اسکروزیس در معرض خطر بیشتری هستند و کسانی که در مراقبت از آن‌ها نقش دارند، باید هوشیار باشند.

تومورهای مغز و سیستم عصبی مرکزی بر اساس تهاجمی بودنشان درجه بندی می‌شوند، جایی که گریدهای I و II درجه پایین، رشد آهسته هستند و عموماً خوش خیم در نظر گرفته می‌شوند. گریده III و IV درجه بالایی دارند و پتانسیل بدخیم دارند. این تومورها در کودکان نتیجه بهتری نسبت به تومورهای مشابه در بزرگسالان دارند. دو گروه وسیع تومورهای بدخیم مغزی و سیستم عصبی مرکزی در کودکان، گلیوما و تومورهای جنینی هستند.

اکثر تومورهای مغزی اولیه در کودکان خوش خیم هستند، اما همچنان می‌توانند علائمی را ایجاد کنند که به اندازه کافی بزرگ شوند تا جریان مایع مغزی نخاعی را مسدود کند یا منجر به اختلال در عملکرد طبیعی مغز شود. تومورهای داخل جمجمه‌ای اغلب علائمی را به دلیل افزایش فشار داخل جمجمه‌ای^۱ ایجاد می‌کنند، مانند حالت تهوع و استفراغ یا سردرد که در بیداری بدتر می‌شود. در نوزادان و کودکان نوپا، افزایش فشار داخل جمجمه‌ای ممکن است باعث بی حالی، تحریک پذیری، کم‌اشتهایی شود و منجر به نارسایی کلی در رشد شود. فلج عصب جمجمه‌ای ممکن است ایجاد شود و کودکان کوچک ممکن است به ماکروسفالی مبتلا شوند. اختلال عملکرد عصبی حسی و حرکتی می‌تواند آشکار شود، اما ممکن است بسیار ظریف باشد و تشنج ممکن است (به فصل ۴۷ مراجعه کنید).

برداشتن تومور با جراحی هدف اولیه است، اما اگر تهاجمی باشد، حاشیه‌های مشخصی نداشته باشد یا در ناحیه‌ای از مغز غیرقابل دسترس باشد، برداشتن کامل ممکن است امکان‌پذیر نباشد. پرتودرمانی در صورت مشکوک بودن به بیماری باقیمانده مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما برای به حداقل رساندن زمینه درمان در تلاش برای محدود کردن آسیب به بافت طبیعی مغز اطراف، توجه لازم است. شیمی درمانی نقش مشخصی در مدولوبلاستوما دارد و به طور فزاینده‌ای به عنوان درمان نئوادجوانت برای کوچک کردن تومورهای بزرگ قبل از جراحی استفاده می‌شود. بقا به نوع و محل تومور بستگی دارد، اما بقای کلی ۵ ساله برای تومورهای سیستم عصبی مرکزی ۷۱٪ است.

گلیوما

گلیوما، از سلول‌های گلیال مغز و نخاع منشا می‌گیرند و می‌توان آن‌ها را بر اساس شباهت بافت شناختی آن‌ها به انواع دیگر سلول‌ها طبقه بندی کرد. در کودکان، شایع‌ترین آستروسیتوم‌ها و اپاندیموم‌ها هستند. انواع کمتر شایع شامل الیگودندروگلیوما، گلیوما مختلط و تومورهای شبکه مشیمیه است. آستروسیتوما ۴۳ درصد از کل تومورهای سیستم عصبی مرکزی دوران کودکی را تشکیل می‌دهد و بیشتر آن‌ها داخل جمجمه و درجه پایین هستند و ۸۱ درصد بقای ۵ ساله دارند. اپاندیموم‌ها ۱۰ درصد از تومورهای سیستم عصبی مرکزی دوران کودکی را تشکیل می‌دهند و در پوشش بطن‌ها ایجاد می‌شوند و علائم ثانویه به افزایش فشار داخل جمجمه‌ای را ایجاد می‌کنند. اوج بروز آن‌ها در دوران نوزادی و بقای ۵ ساله ۶۷ درصد است.

¹ intracranial pressure (ICP)

تومورهای جنینی داخل جمجمه و داخل نخاعی تقریباً ۲۰ درصد از تومورهای سیستم عصبی مرکزی دوران کودکی منشا جنینی دارند و شایع ترین آنها مدولوبلاستوما است. میزان بروز در کودکان خردسال بیشتر است و با افزایش سن کاهش می یابد. مدولوبلاستوماها معمولاً در مخچه ایجاد می شوند و علائم افزایش فشار داخل جمجمه‌ای را به دلیل انسداد بطن های تولید کننده هیدروسفالی ایجاد می کنند. بیماران ممکن است از سردرد در یک دوره زمانی شکایت داشته باشند و دارای ویژگی‌های ادم پایلو باشند. تصویربرداری MRI از مغز و نخاع لازم است. ترکیبی از جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی لازم است و بقای ۵ ساله ۵۶٪ است.

تومورهای سلول زایا

تومورهای سلول زاینده^۱، گروه متنوعی از تومورها هستند که به طور گسترده به دو دسته سمینوماتو و غیر سمینوماتو^۲ طبقه بندی می شوند. این تومورها معمولاً در غدد جنسی رخ می دهند که در ۴۳ درصد موارد منجر به سرطان تخمدان یا بیضه می شود، اما به دلیل ماهیت مهاجرتی سلول های زایا در جنین، این تومورها می توانند در خارج از غدد جنسی به عنوان محل اولیه رشد ایجاد شوند. در کودکان، اکثر تومورهای سلول زاینده خارج گنادی در داخل سیستم عصبی مرکزی رخ می دهد که ۳۴٪ از تمام تومورهای سلول زاینده داخل جمجمه یا داخل نخاعی هستند. بقیه هم خارج گنادال و هم خارج جمجمه هستند، با تراکم ساکروکوکسیژیل نمونه قابل توجهی از شایع ترین تومور موجود در نوزادان تازه متولد شده است.

هنگامی که تومورهای سلول زاینده غدد جنسی هستند، شایع ترین تظاهرات در مردان با تورم بیضه است، که بیشتر در سنین زیر ۲ سال شایع است و با شروع بلوغ در نوجوانان بروز دوباره افزایش می یابد. اگر تومور به سایر اندام های شکمی حمله کند، ممکن است دختران توده شکمی قابل لمس یا علائم درد یا یبوست داشته باشند. تومورهای سلول زاینده، تخمدان در دختران جوان نادر است، اما بروز آن با شروع بلوغ افزایش می یابد و در طول دوران نوجوانی افزایش می یابد (به فصل ۴۰ مراجعه کنید).

اگر تومور موضعی باشد و به راحتی برداشته شود، جراحی می تواند درمان شود. در چنین مواردی می توان شیمی درمانی را برای درمان نجات در صورت عود اختصاص داد. این تومورها به شیمی درمانی بسیار حساس هستند که در صورت وجود شواهدی مبنی بر گسترش متاستاتیک مورد نیاز است یا حذف کامل آن بعید است. بیماران مبتلا به تومورهای سلول زاینده داخل جمجمه‌ای علاوه بر شیمی درمانی سیستمیک به پرتودرمانی نیاز دارند. بقای کلی ۵ ساله برای تومورهای سلول زاینده دوران کودکی ۹۲٪ است.

سارکوم بافت نرم و تومورهای استخوانی

سارکوم‌ها، گروهی از تومورها هستند که در بافت های مشتق شده از مزودرم جنین که شامل استخوان، ماهیچه، غضروف، چربی و بافت های عروقی است، به وجود می آیند. سارکوم های بافت نرم می توانند در سراسر بدن ایجاد شوند و شایع ترین نوع آن در کودکان رابدومیوسارکوم است که تومور جنینی از پیش سازهای عضله اسکلتی است. این تومور ۵۳ درصد از سارکوم های دوران کودکی را تشکیل می دهد و در کودکان کوچکتر شایع تر است. رابدومیوسارکوم اغلب در سر و گردن، مثانه یا بیضه ها رخ می دهد و ممکن است به صورت تورم یا توده ظاهر شود. بقا در کودکان مبتلا به این تومور ۶۳ درصد است.

¹ Germ cell tumours (GCT)

² non-seminomatous (NSGCT)

سارکوم یوینگ یک تومور کوچک، گرد و سلول آبی است که بیشتر تومور استخوانی است، اما می‌تواند به عنوان یک تومور بافت نرم رخ دهد و با یک جابجایی کروموزومی (۲۲؛۱۱) همراه است که ژن‌های EWS و FLII را در کنار هم قرار می‌دهد و منجر به یک هیبرید می‌شود. اکثر سارکوم استخوان یوینگ در لگن و استخوان‌های بلند اندام‌ها ایجاد می‌شود در حالی که اکثر سارکوم‌های یوینگ بافت نرم در قفسه سینه ایجاد می‌شوند.

این سرطان معمولاً یک سرطان دوران نوجوانی است و با تورم و درد استخوان ظاهر می‌شود که اغلب با دردهای رشد اشتباه گرفته می‌شود. علائم سیستمیک تب، کاهش وزن و تعریق شبانه ممکن است رخ دهد. تصویربرداری فیلم ساده معمولاً تخریب مدولاری نامشخص، واکنش‌های پروستال و تشکیل استخوان جدید و گسترش بافت نرم را نشان می‌دهد. تقریباً ۲۰٪ از بیماران در هنگام مراجعه متاستاز دارند که معمولاً ریه‌ها یا استخوان‌ها را درگیر می‌کند (به فصل ۴۵ مراجعه کنید).

تشخیص زودهنگام ممکن است به جای قطع عضو، امکان جراحی برای حفظ اندام را فراهم کند، اما درمان چندوجهی با استفاده از جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی یک روش استاندارد است. بقای ۵ ساله ۶۰٪ است.

کارسینوم و ملانوم

سرطان شایع‌ترین سرطان در بزرگسالان است اما در دوران کودکی نسبتاً نادر است. بروز کارسینوم و ملانوم با افزایش سن در دوران کودکی افزایش می‌یابد و در کودکان ۱۰ تا ۱۴ ساله بیش از دو برابر بیشتر از کودکان ۰ تا ۴ ساله و ۵ تا ۹ ساله است. گروه قدیمی ترکیبی سرطان تیروئید بیشتر دختران نوجوانی را که با تورم‌های بدون درد گردن مراجعه می‌کنند، تحت تاثیر قرار می‌دهد (به فصل ۴۴ مراجعه کنید). سرطان تیروئید بیشتر دختران نوجوانی را که با تورم‌های بدون درد گردن مراجعه می‌کنند، تحت تاثیر قرار می‌دهد (به فصل ۴۴ مراجعه کنید).

ملانوم بدخیم می‌تواند به صورت ضایعات رنگدانه‌ای ظاهر شود که تغییراتی در رنگ، شکل یا اندازه خود نشان می‌دهد یا زخم یا خونریزی را نشان می‌دهد. چنین ضایعات پوستی باید مشکوک تلقی شوند و برای ارزیابی متخصص ارجاع داده شوند (به فصل ۴۶ مراجعه کنید).

مطالعات موردی و سؤالات

برای هر یک از موارد زیر، ویژگی‌های ارائه شده را در نظر بگیرید و برخی از ایده‌ها را در مورد تشخیص جمع‌آوری کنید. این موارد سؤالات رایجی را در مورد شرایط یا سناریوها ایجاد می‌کنند و باید قبل از دیدن پاسخ‌های بخش بعدی سعی کنید به سؤالات پاسخ دهید.

مورد ۱: سابقه خانوادگی قوی سرطان

خانم ۲۱ ساله‌ای برای مشاوره در مورد سابقه خانوادگی خود مراجعه کرد. مادرش اخیراً در سن ۴۱ سالگی به سرطان پستان مبتلا شد، مادر بزرگ مادری او در سن ۵۵ سالگی سرطان تخمدان داشت و او دو خاله مادری دارد که هر دو در ۵۰ سالگی سرطان پستان داشته‌اند.

او مشتاق است خطر خود را درک کند و اینکه آیا باید به یک متخصص ژنتیک سرطان ارجاع داده شود یا خیر.

- ناهنجاری احتمالی چیست؟
- ارث و در نتیجه خطر این که این بیمار جهش را از مادرش به ارث برده باشد چیست؟
- چه سرطان‌های دیگری می‌تواند با این ناهنجاری مرتبط باشد؟

مورد ۲: حفظ باروری پس از درمان

یک زن ۳۳ ساله برای مشاوره در مورد حفظ باروری پس از درمان سرطان پستان مراجعه کرد. او متاهل بود و به مدت ۱۰ سال از قرص ضد بارداری استفاده می‌کرد و هرگز باردار نشده بود.

درمان برنامه ریزی شده او شامل جراحی و به دنبال آن پرتودرمانی موضعی است و شیمی درمانی سیستمیک کمکی با داروهایی که احتمالاً باعث نارسایی زودرس تخمدان برای حداقل ۱۲ ماه می‌شوند.

- احتمال بازگشت عملکرد طبیعی تخمدان چقدر است؟
- خطر بارداری در سرطان پستان چیست؟
- چه گزینه‌هایی برای انجماد در دسترس است؟

مورد ۳: مردی با سرفه و تورم صورت

مرد ۶۳ ساله‌ای با سابقه ۲ ماهه سرفه مراجعه کرد. خانواده قبل از مراجعه به بیمارستان متوجه سردرگمی شده بودند. او از سردرد و پری سر، سرگیجه و اختلال بینایی شکایت داشت. در هفته گذشته صورت و گردنش متورم شده و کمی درد قفسه سینه داشت. برخی از علائم هنگام خم شدن به جلو به خصوص سردرد بدتر بودند.

در معاینه اتساع وریدهای پوستی بالای قفسه سینه و پایین گردن و ادم صورت، گردن و بازوها همراه با مقداری سیانوز در نواحی آسیب دیده مشاهده شد. نبض ۸۰ در دقیقه و منظم، JVP بالا و غیر نبض بود. فشار خون و صدای قلب طبیعی بود و هیچ ادم مچ پا یا خاجی وجود نداشت. تعداد تنفس ۲۲ در دقیقه، انبساط برابر و منصفانه، فریمیتوس صوتی نرمال، ضربات کوبه ای مات بر لبه جناغی چپ، صداهای تنفسی در ناحیه فوقانی سمت راست با مقداری استریدور کاهش یافت. حداکثر سرعت جریان بازدم^۱ انجام نشده است. نقص عصبی کانونی وجود نداشت اما نمره آزمون ذهنی کوچک ۱۲/۱۵ بود.

¹ Peak expiratory flow rate (PEFR)

- محتمل ترین عارضه‌ای که رخ داده است چیست؟
- محتمل ترین علت در این مورد چیست؟
- چه رویکردهایی برای درمان وجود دارد؟

مورد ۴: زنی با ضعف پا

زنی ۴۸ ساله برای سرطان پستان تحت شیمی درمانی بود و با سابقه ۲ هفته‌ای ضعف در پای چپ و سپس راست مراجعه کرد. این با درد در پشت او و کاهش احساس در هر دو پا همراه بود. درد هنگام دراز کشیدن، تحمل وزن، عطسه یا سرفه بدتر بود. در معاینه بالینی، تحلیل عضلانی یا فاسیکولاسیون وجود نداشت. ضعف دو طرفه پا ۵/۳ در توزیع هرمی وجود داشت. هماهنگی ارزیابی نشد. رفلکس‌ها در زانو، مچ پا و کف پا بالا می‌رفتند. حس در یک توزیع دوطرفه و متقارن تا سطح T۱۱ کاهش یافت.

- تشخیص احتمالی چیست؟
- محتمل ترین علت در این مورد چیست؟
- رویکردهای مدیریت چیست؟

مورد ۵: پیرمردی با سردرگمی

یک مرد ۷۶ ساله با سابقه ۳ ماهه سرفه، هموپتیزی گاه به گاه مراجعه کرد و دچار سردرد منتشر شد که کسل کننده و بدون ضربان بود. او گهگاهی متوجه تهوع و استفراغ شده بود و در ابتدا آن را به غذا نسبت داد. خانواده طی هفته گذشته متوجه سردرگمی ذهنی، خلق و خوی و تغییرات شخصیتی شدند. سردرد در صبح بدتر نبود و وضعیت بدن یا خم شدن به جلو بر آن تأثیری نداشت. او مادام العمر سیگاری بود.

در معاینه، آب بدنش کم شده بود. کاهش انبساط در هر دو طرف قفسه سینه همراه با افزایش فریمیتوس صوتی لمسی در ناحیه میانی راست همراه با تیرگی تا ضربی و تنفس برونش در سمع وجود داشت. ورود هوا فقط در همه مناطق عادلانه بود. شواهدی از ارگانومگالی و مایع صفاقی آزاد وجود نداشت. هیچ شواهدی از تحلیل رفتن عضله وجود نداشت، تون در پای راست افزایش یافته بود که با رفلکس‌های سریع و پاسخ کف پا به سمت بالا در سمت راست همراه بود. نقص حسی وجود نداشت. بیمار از نظر زمان و مکان دچار سردرگمی بود اما حافظه کوتاه مدت و بلندمدت دست نخورده به نظر می‌رسید. نمره آزمون ذهنی مینی ۱۵/۹ بود.

- چه بررسی‌هایی ممکن است تشخیصی باشد؟
- رویکردهای مدیریت چیست؟
- محتمل ترین علت زمینه‌ای چیست؟

مورد ۶: یک یافته اتفاقی در سی تی قفسه سینه

زنی ۴۵ ساله اخیراً دچار عفونت قفسه سینه و سرفه شده است. پزشک عمومی برای عکسبرداری از قفسه سینه ترتیب داد زیرا سرفه ۴ هفته طول کشید. یک ندول مشاهده شد و بنابراین بیمار به آنکولوژیست خود ارجاع داده شد (شکل ۵۳.۲).

او قبلاً ۳ سال پیش یک اکسیژون موضعی گسترده، پرتودرمانی و شیمی درمانی را برای سرطان مجرای مهاجم سینه چپ انجام داده بود. در معاینه، کلاله محیطی بیماری مشاهده نشد. تمام معاینه سیستم نرمال بود.

- رویکرد مدیریت این شرایط چیست؟
- عوامل پیش آگهی چیست؟



شکل ۵۳.۲ ACT قفسه سینه که یک ندول ریه منفرد را در ریه راست نشان می‌دهد.

مورد ۷: مردی با درد در قسمت بالایی سمت راست شکم

مردی ۵۳ ساله با سابقه ۳ هفته کاهش وزن، سیری زودرس و ناراحتی در ربع فوقانی راست شکم به پزشک عمومی مراجعه کرد. او ۳ سال قبل سابقه سرطان کولورکتال دوک B را داشت که با همی کولکتومی و بدون درمان کمکی درمان شده بود.

در معاینه وزن کم کرده بود. هیچ غدد لنفاوی قابل لمس در هیچ ناحیه گرهی و کم خونی وجود نداشت. او احتمالاً حالت خفیفی داشت. تندرns در ربع فوقانی راست همراه با بزرگ شدن کبد به میزان ۱۹ سانتی متر در خط میانی ترقوه وجود داشت. ارگانومگالی دیگری و مایع صفاقی آزاد شناسایی نشد.

- محتمل‌ترین تشخیص کدام است؟
- چه عواملی با بقا مرتبط است؟
- رویکردهای مدیریت چیست؟

مورد ۸: زنی با درد لگن

خانمی ۴۶ ساله با سابقه ۲ هفته‌ای درد در ناحیه لگن چپ مراجعه کرد. او در حین باغبانی زمین خورد و لگن از آن زمان تاکنون دردناک بوده است. او گاهی اوقات کمردرد داشت اما اخیراً بدتر نشده بود. درد در تحمل وزن، خم شدن و ربودن مفصل ران بدتر بود. او ۴ سال پیش سرطان پستان داشت و با اکسیژون موضعی گسترده و پرتودرمانی برای کارسینوم مجرای مهاجم درجه ۲؛ ۱.۸ سانتی‌متری تحت درمان قرار گرفت و تاموکسیفن را ادامه داد. در معاینه تندرns روی لگن چپ با کاهش خمش و ابداعشن به دلیل درد وجود داشت. مقداری حساسیت روی ستون فقرات L2/L3 و دنده‌های جانبی چپ وجود داشت (۸، ۹، ۱۰). حساسیت کانونی دیگری در اسکلت محوری یا محیطی وجود نداشت.

- چه تحقیقاتی ممکن است در به دست آوردن تشخیص مفید باشد؟
- رویکردهای مدیریت چیست؟
- اهداف اصلی مدیریت چیست؟

مورد ۹: مردی که در حین فعالیت دچار تنگی نفس شده است.

مردی ۵۹ ساله با سابقه ۳ هفته‌ای تنگی نفس، به ویژه در هنگام فعالیت، مراجعه کرد. او در همان دوره زمانی سرفه‌های گاه به گاه داشت که خشک و غیرمولد بود. او یک ناراحتی کسل کننده در قفسه سینه به عنوان سفتی داشت.

در معاینه، انگشت اشاره چپ و انگشت دوم با نیکوتین رنگ آمیزی شد. لنفادنوپاتی محیطی وجود نداشت. هیچ شواهدی مبنی بر نارسایی قلبی وجود نداشت و JVP و صدای قلب طبیعی بود. در معاینه قفسه سینه، انبساط در سمت راست با کاهش فریمیتوس صوتی لمسی، تیرگی در ضربات کوبه‌ای و کاهش صداهای تنفسی کاهش یافت. معاینه همیتوراکس چپ قابل توجه نبود. PEFR، ۴۵۰ لیتر در دقیقه بود. تمام معاینات دیگر قابل توجه نبود.

- علائم بالینی چه چیزی را نشان می‌دهد؟
- محتمل ترین علت زمینه‌ای چیست؟
- رویکرد مدیریت چیست؟

مورد ۱۰: زن جوانی با تورم گردن

خانمی ۳۹ ساله با سابقه ۱ ماهه تورم بدون درد در گردن چپ و کاهش وزن ۱۰ کیلوگرمی طی ۳ ماه گذشته مراجعه کرد. یک جراح گوش و حلق و بینی معاینه کامل نازوفارنکس، اوروفارنکس و لارنگوسکوپی غیرمستقیم را انجام داد و هیچ گونه ناهنجاری پیدا نکرد. سی تی اسکن قفسه سینه بدون هیچ گونه ناهنجاری گزارش شد. او بیوپسی غدد لنفاوی مثلث قدامی پایین سمت چپ داشت که نشان دهنده یک کارسینوم سلول سنگفرشی ضعیف با تشکیل مروارید کراتین بود.

- احتمال یافتن سایت اولیه چقدر است؟
- اگر همان بافت شناسی در غدد لنفاوی اینگوینال یافت شود، محل احتمالی چیست؟
- اگر این آدنوکارسینوم بود، چه تحقیقاتی باید در نظر گرفته شود؟

مورد ۱۱: سابقه قرار گرفتن در معرض آذبست

مردی ۶۲ ساله با افیوژن پلور مراجعه کرد و سابقه تماس با آذبست داشت. بیوپسی پلور مزوتلیومی بدخیم را نشان داد.

- این تومور از کدام ساختارهای تشریحی می‌تواند ایجاد شود؟
- خطر سرطان ریه مرتبط با قرار گرفتن در معرض آذبست چیست؟
- خطر مزوتلیوم با سیگار کشیدن چیست؟
- چه تومورهای دیگری به جز مزوتلیوم با قرار گرفتن در معرض آذبست مرتبط هستند؟

مورد ۱۲: مرد مبتلا به هیپاتومگالی

یک مرد ۶۲ ساله ویتنامی با سابقه ۳ ماهه درد و تورم شکم مراجعه کرد. درد در ربع فوقانی راست شکم بود و بدون تسکین ثابت بود. او تورم عمومی شکم خود را همراه با نفخ، حالت تهوع و یبوست گزارش کرد. در طول ۶ هفته گذشته او ۱۰ کیلوگرم وزن کم کرده بود و به بی اشتهاهی مبتلا شده بود. او در دهه ۱۹۸۰ به بریتانیا مهاجرت کرد و پیش از این به غیر از موارد مکرر مالاریا در زمانی که در آسیا زندگی می‌کرد، سالم بود. در معاینه او لاغر بود اما زردی نداشت. او ۳۸ درجه سانتیگراد پیرکسیال بود. لنفادنوپاتی محیطی وجود نداشت. معاینه شکم آسیت و کبد حساس و بزرگ شده با لبه نامنظم را نشان داد که تا ۱۰ سانتی متر زیر لبه دنده‌ای کشیده شده بود. نتایج بررسی اولیه عبارت بودند از: هموگلوبین ۸.۷ گرم در دسی لیتر، $WCC 8.2 \times 10^6/L$ ، پلاکت 167×10^9 در لیتر، ESR برابر ۷۰ میلی متر در ساعت، اوره و الکترولیت‌ها نرمال، بیلی روبین

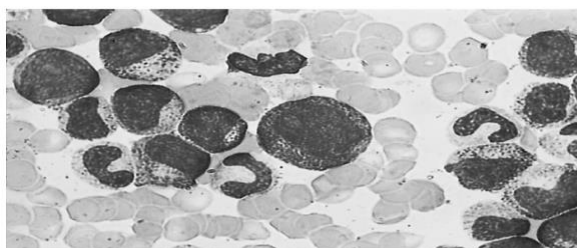
۱۵ میکرومول در لیتر، آسپارات آمینوترانسفراز ۵۷ U/L، آلکالین فسفاتاز L/۱۱۵۷ گاما گلوتامیل ترانسفراز ۴۶۹ U/L، آمیلاز برابر ۳۱۹ U/L، CXR نرمال

- محتمل ترین تشخیص کدام است؟
- چه بررسی‌هایی به تأیید تشخیص کمک می‌کند؟

مورد ۱۳: مردی با کاهش وزن

مردی ۳۵ ساله با کاهش وزن، درد سینه، لگن و ستون فقرات کمری به پزشک عمومی مراجعه کرد. او از پری شکم بعد از غذا شکایت داشت. یک فیلم خون بررسی شد (شکل ۵۳.۳):

- فیلم خون چه چیزی را نشان می‌دهد؟
- تشخیص چیست؟
- چه آزمایش تأییدی دیگری را می‌توان انجام داد؟
- چرا بیمار پری شکم دارد؟
- درد استخوان در این وضعیت چقدر شایع است؟
- چرا ممکن است بیمار پان سیتوپنیک شود؟



شکل ۵۳.۳ فیلم خون از Mehta A و Hoffbrand V (۲۰۱۳)

هماتولوژی در یک نگاه، ویرایش چهارم. با اجازه Wiley-Blackwell منتشر شده است.

مورد ۱۴: زنی با توده در زیر بغل

خانمی ۴۵ ساله با توده زیر بغل مراجعه کرد. او هیچ شکایت دیگری نداشت، سابقه پزشکی قبلی او قابل توجه نبود و هیچ دارویی مصرف نمی‌کرد. معاینه بالینی به جز وجود یک توده سفت و غیرقابل حرکت به ابعاد ۳×۴ سانتی متر در زیر بغل چپ قابل توجه نبود. بیوپسی از توده، سرطان بدخیم با تمایز ضعیف و بدون تشکیل غده را نشان داد. ایمونوهیستوشیمی بیوپسی برای سیتوکراتین منفی و برای آنتی ژن مشترک لکوسیت مثبت بود.

- چه تحقیقات بیشتری انجام می‌دهید؟
- محتمل ترین تشخیص کدام است؟
- اگر سیتوکراتین مثبت و آنتی ژن مشترک لکوسیت منفی بود چگونه این بیمار را مدیریت می‌کنید؟

مورد ۱۵: گیجی و تشنگی در فرد سیگاری

مردی ۶۵ ساله با پلورال افیوژن بزرگ سمت راست بستری شد. او احساس تشنگی کرد و خانواده‌اش متوجه شدند که او بیشتر درهم و برهم شده است. او ۳۰ سال قبل سابقه تماس قابل توجهی با آربست داشت. او مادام العمر سیگاری بود. در معاینه، انگشتانش چاق دیده می‌شد. نتایج خون وی سدیم سرم ۱۳۱ میلی مول در لیتر،

پتاسیم ۳.۹ میلی مول در لیتر، کراتینین ۷۲ میکرومول در لیتر، اوره ۶.۹ میلی مول در لیتر، کلسیم اصلاح شده ۳.۱۰ میلی مول در لیتر، آلکالین فسفاتاز U/L ۱۰۰ را نشان داد. رادیوگرافی قفسه سینه یک ضایعه حفره دار را در ناحیه فوقانی سمت راست نشان داد.

- محتمل ترین آسیب شناسی زمینه‌ای چیست؟
- علت ناهنجاری بیوشیمیایی چیست؟
- چه مراحلی باید فوراً اجرا شود؟

مورد ۱۶: گیجی و استفراغ

مرد ۷۰ ساله‌ای با گیجی، تهوع، استفراغ و بی تفاوتی مراجعه کرد. او تحت شیمی درمانی تسکینی با کربوپلاتین و اتوپوزید برای سرطان ریه سلول کوچک بود. بررسی های وی نشان داد که سدیم سرم ۱۱۹ میلی مول در لیتر، پتاسیم ۲.۱ میلی مول در لیتر، اوره ۸.۹ میلی مول در لیتر، کراتینین ۱۲۰ میکرومول در لیتر، کلسیم تصحیح شده ۲.۱۲ میلی مول در لیتر، آلبومین ۳۰ گرم در لیتر، آسپارات آمینوترانسفراز U/L ۵۹، آلکالین فسفاتاز U/L ۲۴۷، گاما گلوتامیل ترانسفراز U/L ۲۶۰.

- محتمل ترین اختلال متابولیک چیست؟
- معیارهای ایجاد تشخیص چیست؟
- مدیریت اصلی چیست؟

مورد ۱۷: ساعات پایانی زندگی

یک زن ۷۲ ساله مبتلا به ملانوم متاستاتیک مرحله نهایی با درد شکم، تنگی نفس بستری شد و دیگر قادر به مراقبت از خود یا تحرک نبود. ارزیابی بالینی پیشرفت بیماری را نشان داد و او قبلاً تمام گزینه‌های درمانی را تکمیل کرده بود. چند روز بعد، بیمار به مدت چند روز قادر به خوردن چیزی از راه دهان نبود و انفوزیون زیر جلدی مورفین و هالوپریدول شروع شد. با وجود این او از ناراحتی ناله می کند و تکان‌های میوکلونیک داشت. تمام داروهای خوراکی قطع شده بود.

- چه مسائلی را در مدیریت او در نظر می گیرید؟
- چه داروی اضافی ممکن است علائم او را بهبود بخشد؟

مورد ۱۸: مشکلات حاد متعاقب شیمی درمانی

یک زن ۲۸ ساله به لنفوم غیر هوچکین مرحله IV مبتلا شد و شیمی درمانی چند عاملی را شروع کرد. او سابقه پزشکی قابل توجهی نداشت. در روز دوم شیمی درمانی، او دمای ۳۹.۰ درجه سانتی گراد را با شدت افزایش داد و برای بررسی بستری شد. بررسی های او نشان داد که سدیم سرم ۱۳۸ میلی مول در لیتر، پتاسیم ۶.۲ میلی مول در لیتر، کراتینین ۳۱۵ میکرومول در لیتر، کلسیم اصلاح شده ۱.۶۰ میلی مول در لیتر، فسفات ۲.۵۲ میلی مول در لیتر، لاکتات دهیدروژناز U/L ۱۲۳۸ است.

- محتمل ترین علت نارسایی کلیوی چیست؟
- چه تحقیقات تکمیلی باید دستور داده شود؟
- رویکرد درمان فوری چیست؟

مورد ۱۹: زنی با برافروختگی صورت و اسهال

خانمی ۵۸ ساله با سابقه ۶ ماهه گرگرفتگی متناوب صورت مراجعه کرد. اپیزودها تقریباً یک بار در هفته، ۱۵ دقیقه طول می کشید و با حملات اسهال آبکی به مدت ۱ روز همراه بود. او سابقه طولانی آسم کنترل شده داشت، اما اخیراً خس خس سینه بیشتری پیدا کرده بود و نیاز به استفاده منظم از دستگاه تنفسی داشت. در معاینه بالینی، او نسبتاً با تالانژکتازی پوستی متعدد و بثورات تاول های کوچک روی گردن و دست هایش بود. خس خس سینه در سرتاسر هر دو میدان ریه همراه با موج وریدی برجسته در گردن، صدای سوم قلب و سوفل سیستولیک در لبه جناغی چپ وجود داشت که در هنگام دم بلندتر بود. او کبد بزرگ شده ای به اندازه ۶ سانتی متر زیر لبه دنده ای در خط میانی ترقوه داشت که ضربان دار بود. هیچ گونه لنفادنوپاتی طحالی یا محیطی وجود نداشت.

- چه سه تحقیق را انجام می دهید؟
- چه ضایعه قلبی دارد؟
- علت زخم او چیست؟
- دو عارضه مزمن دیگر این بیماری را ذکر کنید.

مورد ۲۰: درجه حرارت بدنبال شیمی درمانی

یک زن ۳۲ ساله ۱۰ روز پس از یک دوره شیمی درمانی برای بیماری هوچکین مراجعه کرد. او درجه حرارت پیدا کرده بود و با یک دوره سخت گیری احساس گرما و سرما می کرد. برگه اطلاعات شیمی درمانی به او توصیه می کرد که در صورت افزایش دما، کمک بگیرد و به مصدوم مراجعه کند. در معاینه او تب در ۳۸.۵ درجه سانتیگراد بود و کم آبی به نظر می رسید. نبض او با صدای ۱۰۰ در دقیقه منظم بود. BP برابر ۹۵/۶۰ mmHg بود. JVP بالا نبود و صدای قلب طبیعی بود. معاینه قفسه سینه طبیعی بود و تندرns غیر اختصاصی شکمی خفیف بدون ارگانومگالی داشت.

- محتمل ترین علت این وضعیت چیست؟
- مهمترین تحقیقاتی که باید در نظر گرفته شود چیست؟
- چه درمانی لازم است؟

پاسخ به مطالعات موردی

مورد ۱: سابقه خانوادگی قوی سرطان

- این خانواده احتمالاً دارای جهش در BRCA1 است. این یک جهش در خط زایا است که خطر ابتلا به سرطان تخمدان، سینه و روده بزرگ را در زنان و سرطان پروستات و روده بزرگ را در مردان افزایش می‌دهد. جهش‌های BRCA2 ارتباط بیشتری با سرطان پانکراس و سرطان پستان مردان دارند.
- جهش به صورت الگوی اتوزومال غالب با نفوذ متغیر به ارث می‌رسد و اگر مادرش جهش داشته باشد، خطر ناقل ژن برای این بیمار ۵۰ درصد است.
- سابقه خانوادگی قوی، ارجاع به متخصص ژنتیک سرطان را برای آزمایش و در نظر گرفتن مراقبت‌های شدیدتر ضروری می‌کند. فصل ۸ را ببینید.

مورد ۲: حفظ باروری پس از درمان

- درمان سرطان پستان را نمی‌توان به تعویق انداخت تا حاملگی کامل شود. او باید در مورد پیش آگهی و نتیجه احتمالی درمان و اثرات بر باروری و گزینه‌های موجود برای حفظ عملکرد تخمدان بحث کند.
- به نظر نمی‌رسد بارداری در زنی که قبلاً برای سرطان پستان تحت درمان قرار گرفته است، تأثیر نامطلوبی بر خطر عود سرطان پستان داشته باشد. اگر در دوران بارداری عود کند، مشکلاتی در مورد درمان سرطان در دوران بارداری یا خاتمه وجود خواهد داشت.
- احتمال زیادی وجود دارد که شیمی درمانی برنامه ریزی شده عملکرد تخمدان او را سرکوب کند اما حداقل در ۷۰ درصد از بیماران زیر ۳۵ سال بهبود می‌یابد. او می‌تواند انجماد جنین بارور شده را در نظر بگیرد، اما تکمیل آن حداقل یک ماه طول می‌کشد. این ممکن است برای یک زن مجرد مناسب نباشد. همه روش‌های دیگر باید تجربی در نظر گرفته شوند، اما شامل ذخیره‌سازی تخمک‌های بالغ و پیوند خودکار برش‌های تخمدانی است. به فصل ۲۹ مراجعه کنید.

مورد ۳: مردی با سرفه و تورم صورت

- انسداد ورید اجوف فوقانی، بیان بالینی انسداد جریان خون از طریق رگ است. علائم و نشانه‌های مشخصه ممکن است به سرعت یا به تدریج ایجاد شوند و در اثر فشار، تهاجم یا ترومبوز در مدیاستن فوقانی ایجاد می‌شوند.
- علائم و نشانه‌ها ممکن است با خم شدن به جلو، خم شدن یا با دراز کشیدن تشدید شود.
- درمان بر روی علت زمینه‌ای انجام می‌شود و پیش آگهی بیماران مبتلا به انسداد ورید اجوف فوقانی به شدت با پیش آگهی بیماری زمینه‌ای مرتبط است. گزینه‌های درمان شامل شیمی درمانی، پرتودرمانی، استنت گذاری اندوواسکولار، ترومبولیز و جراحی است. در این مورد شیمی درمانی سیستمیک پس از استنت گذاری مناسب‌ترین خواهد بود.
- در این مورد، سرفه قبلی نشان می‌دهد که ریه اولیه است و ۵۰ درصد از بیمارانی که با انسداد ورید اجوف فوقانی مراجعه می‌کنند، سرطان ریه سلول کوچک دارند. به فصل ۱۳ مراجعه کنید.

مورد ۴: زنی با ضعف در پا

- تا زمانی که خلاف آن ثابت نشود، یافته باید فشردگی طناب نخاعی در نظر گرفته شود. فشردگی طناب نخاعی ناشی از سرطان متاستاتیک، با وجود اینکه با تشخیص زودهنگام، درمان در ۹۰ درصد بیماران مؤثر است، منبع مهمی از عوارض است.
- فشردگی طناب نخاع به عنوان فرورفتگی فشاری، جابجایی یا محفظه شدن کیسه نخاعی توسط سرطان متاستاتیک یا پیشرفته محلی تعریف می‌شود. فشردگی طناب نخاعی می‌تواند از طریق امتداد خلفی توده بدن مهره‌ای که منجر به فشردگی طناب نخاعی می‌شود یا از طریق امتداد قدامی یا قدامی یک توده ناشی از عناصر پشتی یا حمله به سوراخ مهره‌ای به ترتیب رخ دهد. متاستازهای نخاعی داخل مدولاری باعث ایجاد ادم، اعوجاج و فشردگی طناب نخاع می‌شود که در نتیجه علائم و نشانه‌هایی مشابه فشردگی طناب نخاع اپیدورال ایجاد می‌شود.
- هر نئوپلاسمی که قادر به متاستاز یا تهاجم موضعی باشد، می‌تواند باعث فشردگی طناب نخاع شود. پاسخ به درمان غیرجراحی و طول مدت بقا پس از درمان می‌تواند به طور قابل توجهی در بین انواع مختلف تومور بافت شناسی متفاوت باشد. میزان اختلال عملکرد عصبی قبل از درمان قوی‌ترین پیش‌بینی‌کننده نتیجه درمان است. در بیش از ۸۰ درصد بیماران که در هنگام مراجعه سرپایی هستند، می‌توان حرکت را حفظ کرد. پاراپلژی، چهارپلژی و از دست دادن عملکرد روده یا مثانه از پیامدهای بالقوه فشردگی طناب نخاع است، اگر دیر تشخیص داده شود یا درمان نشود و پس از از دست دادن، عملکرد عصبی در اکثر بیماران بازیابی نشود.
- کلید مدیریت موفق، آگاهی بیشتر از علائم و نشانه‌ها، به ویژه کمردرد یا اختلال حرکتی است که به تازگی ایجاد شده است، که منجر به تشخیص و درمان زودرس می‌شود.
- همه بیماران نیاز به MRI فوری دارند و باید با جراح مغز و اعصاب مشورت شود، دگزامتازون شروع شود و برای پرتودرمانی در نظر گرفته شود. به فصل ۱۳ مراجعه کنید.

مورد ۵: پیرمردی با سردرگمی

- این بیمار به احتمال زیاد متاستازهای مغزی دارد که یک عارضه شایع در بیماران سرطانی و یکی از علل مهم مرگ و میر است. در بزرگسالان، متاستازها شایع‌ترین علت تومورهای مغزی هستند که ۵ تا ۱۰ برابر بیشتر از تومورهای اولیه است. در کودکان، شایع‌ترین منابع سارکوم، نوروبلاستوم و تومورهای سلول زایا هستند. برخی از تومورها از جمله سرطان‌های مری، اوروفارنکس، پروستات و غیرملانومی پوست، تقریباً هرگز به مغز متاستاز نمی‌دهند.
- متاستازهای مغزی زمانی ایجاد می‌شوند که سلول‌های تومور منشأ آن در بافت‌های خارج از سیستم عصبی به طور ثانویه گسترش می‌یابند و مستقیماً مغز را درگیر می‌کنند و در ۱۰ تا ۳۰ درصد از بزرگسالان و ۶ تا ۱۰ درصد از کودکان مبتلا به سرطان ایجاد می‌شوند. تعداد موارد ممکن است در نتیجه افزایش توانایی MRI برای تشخیص متاستازهای کوچک در حال افزایش باشد.
- اکثر بیماران با شیمی درمانی و پرتودرمانی سیستمیک تسکین موثری دریافت می‌کنند.

- متاستازها ممکن است پارانشیم مغز، اعصاب جمجمه، رگ های خونی (از جمله سینوس های دورال)، سخت شامه، لپتومننژها و قسمت داخلی جمجمه باشد. شایع ترین متاستازهای داخل پارانشیمی است.
- سی تی یا MRI (تقویت کنتراست) ممکن است تشخیصی باشد و در برخی موارد ممکن است برای رد تومور اولیه نیاز به بیوپسی باشد.
- مدیریت شامل استروئید برای ادم پری تومور، داروهای ضد تشنج، درمان بیماری ترومبوآمبولیک وریدی (۲۰ درصد بیماران مبتلا به متاستاز مغزی)، جراحی (متاستازهای منفرد و چندگانه)، پرتودرمانی کل مغز، پرتودرمانی استریوتاکتیک و شیمی درمانی است. به فصل ۱۴ مراجعه کنید.

مورد ۶: یک یافته اتفاقی در سی تی قفسه سینه

- متاستازهای ریوی ناشی از سارکوم یا سایر سرطان های متمایز غیر ریوی معمولاً به راحتی قابل تشخیص هستند، اما متاستاز منفرد از سینه یا کولون، یا متاستاز سرطان سلول سنگفرشی از تومورهای اولیه سر و گردن، به سختی از سرطان ریه اولیه تشخیص داده می شوند.
- بیمارانی که دارای دو یا چند ندول ریوی هستند را می توان دارای متاستاز در نظر گرفت.
 - بیوپسی با مقایسه نئوپلاسم اولیه و ندول ریه مورد نیاز است. میکروسکوپ الکترونی یا ویژگی های مولکولی یا ژنتیکی خاص ممکن است منشأ چنین سرطان هایی را با دقت بیشتری مشخص کند. آنتی بادی های مونوکلونال می توانند به تمایز بین آدنوکارسینوم برونکوژنیک اولیه و سرطان کولون متاستاتیک به ریه کمک کنند. ویژگی های بیان انکوژن K-ras تقویت شده موجود در تومور اولیه می تواند برای شناسایی متاستازهای ریوی استفاده شود. فلوسیتومتری و تجزیه و تحلیل DNA برای توصیف کارسینوم های اولیه ریه و تشخیص آن ها از متاستازها استفاده شده است.
 - شاخص های پیش آگهی که عموماً با بقای طولانی مدت پس از برداشتن همراه است شامل تومور قابل برداشتن، فاصله طولانی تر بدون بیماری، زمان دو برابر شدن تومور طولانی تر، تعداد کمتر متاستاز و متاستاز منفرد است. سن و جنس نباید به عنوان عوامل پیش آگهی در نظر گرفته شوند.
 - رویکردهای درمان شامل جراحی با برداشتن سخاوتمندانه گوه ای، پرتودرمانی، شیمی درمانی، درمان غدد درون ریز برای سرطان پستان یا پروستات، و درمان های جدید است. به فصل ۱۴ مراجعه کنید.

مورد ۷: مردی با درد در قسمت بالای سمت راست شکم

- سرطان متاستاتیک در کبد می تواند محدود کننده حیات بیماری برای بسیاری از بیماران با انواع بافت شناسی تومور، از جمله سرطان کولورکتال، ملانوم چشمی، تومورهای عصبی غدد درون ریز و گهگاه بافت شناسی های دیگر باشد. کبد محل متاستاز شایع تومورهایی است که در دستگاه گوارش ایجاد می شوند.
- هنگامی که متاستاز به کبد تشخیص داده شد، پیش آگهی به طور کلی ضعیف است. میانگین بقای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال در کبد ۱۲ تا ۲۴ ماه است. در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال، توانایی برداشتن بیماری با بقای ۵ ساله بدون بیماری در ۲۰ تا ۵۰ درصد بیماران مرتبط است.
- بیماران مبتلا به متاستازهای کبدی ناشی از تومور عصبی غدد درون ریز عملکردی می توانند از برداشتن مزیت تسکین دهنده قابل توجهی برخوردار شوند.

- متاستازهای همزمان کبدی در ۱۰-۲۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال رخ می‌دهد. تا ۶۰ درصد بیماران تنها یا محدود کننده زندگی بیماری است و تنها بخش کوچکی از بیماران بیماری قابل برداشتن دارند.
- در سرطان کولورکتال، بقا با متاستاز کبدی با وسعت بیماری، تعداد گره های کبدی، بیماری بیلوبار، نتایج غیرطبیعی تست کبد، مرحله تومور اولیه و تعداد گره های لنفاوی مثبت ارتباط دارد.
- برداشتن کبد را می‌توان در نظر گرفت اما مرگ و میر مرتبط با برداشتن عمده کبد کمتر از ۵٪ است. مرگ اغلب ثانویه به دلیل ذخیره مصنوعی ناکافی کبد است و عوارض ناشی از برداشتن کبد شامل فیستول صفراوی، خونریزی، آبسه یا عفونت زخم است.
- سایر گزینه‌های درمانی شامل آمبولیزاسیون، درمان ساب موضعی، کرایوتراپی، کرایوتراپی به همراه شیمی درمانی کمکی، انعقاد بافت مایکروویو و فرسایش فرکانس رادیویی، فتوکواگولاسیون لیزری بینابینی، تزریق اتانول از راه پوست و تابش کل کبد با یا بدون شیمی درمانی است. فصل ۱۴ و ۳۴ را ببینید.

مورد ۸: زنی با درد لگن

- اکثر افرادی که هر ساله بر اثر سرطان می‌میرند، متاستاز تومور دارند و استخوان سومین عضو شایع درگیر متاستاز است، پس از ریه و کبد. در سرطان پستان، استخوان دومین محل شایع انتشار متاستاتیک است و ۹۰ درصد بیمارانی که بر اثر سرطان پستان جان خود را از دست می‌دهند، متاستاز استخوانی دارند.
- سرطان پستان و پروستات اغلب به استخوان متاستاز می‌دهند که نشان دهنده بروز بالای هر دوی این تومورها و همچنین دوره های بالینی طولانی آنها است. تومورهای دیگری که معمولاً باعث متاستازهای علامت دار استخوان می‌شوند عبارتند از سرطان کلیه و تیروئید و مولتیپل میلوم.
- بیماران مبتلا به متاستاز استخوانی ناشی از سرطان پستان از زمان مراجعه با اولین ضایعه استخوانی، میانگین بقای ۲ ساله دارند. بیماران بیشتری با متاستازهای استخوانی زندگی می‌کنند و بنابراین چالش بهبود کیفیت زندگی آنهاست.
- تشخیص زودهنگام و مدیریت تهاجمی متاستازها هدف حفظ و به حداکثر رساندن کیفیت زندگی و سطح عملکردی بیماران است.
- بیماری متاستاتیک استخوان اغلب با درد به عنوان علامت اصلی خود را نشان می‌دهد. درد شامل دو جزء بیولوژیکی و مکانیکی است. درد بیولوژیکی به آزادسازی موضعی سایتوکاین‌ها و واسطه های شیمیایی توسط سلول های تومور، تحریک پریوستال، تحریک اعصاب داخل استخوانی توسط این واسطه ها و فشار یا اثر توده‌ای بافت تومور در داخل استخوان مربوط می‌شود. درد مکانیکی مربوط به از دست دادن استحکام و سفتی استخوان ناشی از ضایعه متاستاتیک است که منجر به درد مرتبط با فعالیت می‌شود و اغلب با ضایعات استئولیتیک دیده می‌شود، اما می‌تواند در ضایعات استئوبلاستیک نیز رخ دهد زیرا الگوی نامرتب استخوان مرتبط با تومور وجود ندارد.
- علائم متناوب هستند اما ممکن است تیز و شدید باشند. درد در شب بدترین حالت را دارد و ممکن است تا حدی با فعالیت تسکین یابد. علائم ثابت تر می‌شوند و ماهیت مکانیکی بیشتری به خود می‌گیرند.
- بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک می‌توانند با یک شکستگی پاتولوژیک مراجعه کنند که اغلب با ضایعات استئولیتیک رخ می‌دهد. اکثر شکستگی‌های پاتولوژیک در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک

دیده می‌شود، با بروز ۸ درصد، که ۵۳ درصد از این شکستگی‌ها ثانویه به متاستازهای سرطان پستان رخ می‌دهند. سایر مقصران شکستگی پاتولوژیک عبارتند از: کلیه ۱۱٪، ریه ۸٪، تیروئید ۵٪، لنفوم ۵٪ و پروستات ۳٪.

- چهار هدف اصلی در مدیریت بیماران مبتلا به بیماری متاستاتیک به اسکلت وجود دارد: تسکین درد، حفظ و احیای عملکرد، تثبیت اسکلتی؛ و کنترل موضعی تومور (به عنوان مثال تسکین برخورد تومور به ساختارهای طبیعی، جلوگیری از انتشار واسطه‌های شیمیایی که اثرات موضعی و سیستمیک دارند).
- رویکردهای درمانی شامل بیس فسفونات‌ها، شیمی درمانی و هورمون درمانی، پرتودرمانی خارجی، تسکین درد، رادیونوکلیدهای سیستمیک و جراحی است. فصل ۱۴ و ۲۹ را ببینید.

مورد ۹: مردی که در حین فعالیت دچار تنگی نفس شده است

- این مرد پلورال افیوژن دارد و ۴۰ درصد آن به دلیل بدخیمی است. سرطان دومین علت اصلی پلورال افیوژن در بیماران بالای ۵۰ سال است و تظاهرات اولیه در ۱۰ تا ۵۰ درصد بیماران سرطانی است.
- وجود افیوژن بدخیم اغلب نشان دهنده بیماری پیشرفته و صعب‌العلاج است و پیش‌آگهی کلی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم به بافت‌شناسی بستگی دارد.
- تجمع مایع در فضای پلور ممکن است به دلیل:
 - افزایش فشار هیدرواستاتیک در گردش میکروواسکولار؛ کاهش فشار انکوتیک در گردش خون میکروواسکولار، کاهش فشار در فضای پلور؛ افزایش نفوذپذیری گردش خون میکروواسکولار؛ اختلال در تخلیه لنفاوی از فضای پلور؛ انتقال مایع از صفاق از طریق غدد لنفاوی؛ یا نقص آناتومیک در دیافراگم. باشد.
- پلورال افیوژن بدخیم ناشی از: کارسینوم ریه (۳۵٪)، کارسینوم پستان (۲۳٪)، لنفوم (۱۰٪)، کارسینوم با منشا اولیه ناشناخته (۱۲٪) و سایر موارد (۲۰٪) است.
- درمان باید بر تسکین علائم تمرکز داشته باشد و متناسب با وضعیت فیزیکی و پیش‌آگهی بیمار باشد. ۵۴ درصد بیماران در عرض ۱ ماه و ۸۴ درصد در عرض ۳ ماه پس از تشخیص فوت می‌کنند.
- توراسنتز ممکن است یک درمان مناسب برای پلورال افیوژن بدخیم در بیمارانی با امید به زندگی محدود باشد که نمی‌توانند هیچ‌گونه عمل جراحی را تحمل کنند، اما افیوژن‌های مکرر در ۹۷ درصد افراد ظرف ۳۰ روز پس از توراسنتز مشاهده می‌شود. پلورودز بلافاصله پس از توراسنتز موثر نیست زیرا مایع پلور باقیمانده عامل اسکروز کننده را رقیق می‌کند و در نتیجه اثرات تحریک کننده آن را بر روی پلور کاهش می‌دهد. ممکن است پس از چنین درمانی، لوکولاسیون‌ها تشکیل شوند که درمان قطعی پلورال افیوژن را پیچیده‌تر می‌کند.
- در بیمارانی که با پلورال افیوژن بدخیم به عنوان تظاهرات اولیه سرطان پستان، سرطان سلول کوچک ریه، تومورهای سلول زاینده یا لنفوم مراجعه می‌کنند، توراسنتز و به دنبال آن شیمی درمانی سیستمیک ممکن است با موفقیت بیماری را در فضای پلور درمان کند. اکثر بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم به مداخله تهاجمی‌تری برای جلوگیری از عود نیاز دارند. فصل ۱۴ و ۳۰ را ببینید.

مورد ۱۰: خانم جوان با تورم گردن

برای اکثر بیمارانی که با بیماری متاستاتیک مراجعه می‌کنند، معاینه و بررسی معمول به سرعت تومور اولیه زمینه‌ای را آشکار می‌کند. در ۱ تا ۵ درصد از بیماران، محل اولیه نامشخص باقی می‌ماند، زیرا بسیار کوچک است که قابل تشخیص نیست یا پسرفت کرده است. تشخیص بافت‌شناسی معمول در این بیماران با محل اولیه ناشناخته، آدنوکارسینوم یا کارسینوم با تمایز ضعیف است.

- پنج زیرمجموعه بسیار قابل درمان از محل اولیه ناشناخته شناسایی شده‌اند که نتایج مطلوب تری دارند و نیاز به مدیریت متمایز دارند: سرطان پستان. سرطان صفاق اولیه؛ تومورهای سلول زایای خارج گنده؛ تومورهای عصبی غدد درون ریز؛ تومورهای سر و گردن
- اکثر تومورهای اولیه ناشناخته در هیچ یک از این زیرمجموعه‌ها قرار نمی‌گیرند و نرخ پاسخ به شیمی درمانی کمتر از ۲۰ درصد است و معمولاً مدت کوتاهی دارد و تأثیر کمی بر بقای کلی دارد. دو سوم بیماران ناشناخته سرطان اولیه دارای آدنوکارسینوم متاستاتیک با درگیری دو یا چند محل احشایی معمولاً ترکیبی از کبد، ریه، غدد لنفاوی و استخوان هستند.
- بررسی کارسینوم سلول سنگفرشی در گره‌های دهانه رحم عبارتند از: بررسی دقیق پوست سر و پوست از نظر تومور اولیه. معاینه گوش، حلق و بینی، لارنگوسکوپی غیرمستقیم $\pm$ معاینه تحت بیهوشی (EUA) با بیوپسی کور از نازوفارنکس و پایه زبان؛ CXR ($\pm$ CT قفسه سینه)؛ آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی؛ کولپوسکوپی و اسمیر دهانه رحم.
- بررسی کارسینوم سلول سنگفرشی در گره‌های اینگوینال عبارتند از: معاینه دقیق پاها، فرج، آلت تناسلی، پرینه از نظر تومور اولیه. معاینه لگن (به استثنای سرطان واژن / دهانه رحم)؛ پروکتوسکوپی / کولپوسکوپی (به استثنای سرطان مقعد / دهانه رحم).
- تحقیقات برای آدنوکارسینوم متاستاتیک عبارتند از: بیان گیرنده استروژن (ER) و گیرنده پروژسترون (PR) توسط تومور در زنان، PSA سرم در مردان؛ AFP و hCG سرم (در صورت مثبت بودن، بافت‌شناسی نیاز به بررسی دارد). تشخیص لنفوم ضعیف را در نظر بگیرید، با ایمونوفنوتایپینگ حذف کنید.
- در این مورد محتمل‌ترین تشخیص سرطان سلول سنگفرشی دهانه رحم متاستاتیک و دومین شایع‌ترین سرطان سنگفرشی مری است. به فصل‌های ۲۸ و ۳۹ مراجعه کنید.

مورد ۱۱: سابقه قرار گرفتن در معرض آربست

- مزوتلیوم می‌تواند در پلور، صفاق و بیضه تونیکا واژینالیس، با مزوتلیومی فیبری خوش خیم که در گره دهلیزی، مدیاستن، کبد و غده فوق کلیوی توصیف شده است، ایجاد شود که از سلول‌های مزوتلیال یا زیرمزوتلیال به وجود می‌آید.
- خطر سرطان ریه افزایش می‌یابد (خطر نسبی ۱.۵-۱۳.۱). برخی مطالعات نشان می‌دهد که قرار گرفتن در معرض آربست تقریباً ۵ درصد از مرگ و میرهای ناشی از سرطان ریه در مردان را تشکیل می‌دهد. به نظر می‌رسد خطر نسبی سرطان ریه پس از قطع قرار گرفتن در معرض کاهش می‌یابد.
- هیچ ارتباط مستقیمی بین سیگار کشیدن با مزوتلیومی بدخیم وجود ندارد. با این حال، سیگار کشیدن با قرار گرفتن در معرض آربست هم افزایی دارد و برخی گزارش‌ها نشان می‌دهند که خطر ابتلا به مزوتلیومی

بدخیم در بیمارانی که در معرض آژست قرار دارند و سیگار می‌کشند تا ۴۰ برابر بیشتر از افرادی است که هرگز سیگار نمی‌کشند.

- سرطان ریه با افزایش اندک در سرطان های دستگاه گوارش و برخی پیشنهادات از افزایش سایر سرطان ها مانند سرطان های کلیه، پانکراس، مری، روده بزرگ و حنجره شایع ترین است. به فصل ۳۱ مراجعه کنید.

مورد ۱۲: مرد مبتلا به هیپاتومگالی

- در یک بیمار از آسیا که با هیپاتومگالی، تب و اختلال عملکرد کبد مراجعه می‌کند، محتمل ترین تشخیص کارسینوم کبدی است. این احتمالاً با سابقه هیپاتیت B یا C مرتبط است و باید سرولوژی مناسب برای تأیید عفونت قبلی بررسی شود.
- بررسی‌های مناسب شامل تصویربرداری سی تی از شکم یا سونوگرافی کبد و بیوپسی با سوزن ظریف کبد تحت هدایت تصویری است، اگرچه این خطر باعث ایجاد تومور در خارج از کبد می‌شود. آلفا فتوپروتئین سرم در ۷۵ درصد موارد افزایش می‌یابد. به فصل ۳۶ مراجعه کنید.

مورد ۱۳: مردی با کاهش وزن

- فیلم خون یک جابجایی مشخص به چپ، با پرومیلوسیت ها، فرم های نواری و نوتروفیل ها را نشان می‌دهد.
- تشخیص لوسمی میلوسیتیک مزمن است که با تجزیه و تحلیل سیتوژنتیک کروموزوم فیلادلفیا (۹:۲۲) t قابل تأیید است.
- بزرگ شدن طحال یک ویژگی مشترک است و باعث پری شکم و سیری زودرس می‌شود.
- درد استخوان در CML شایع است.
- پان سیتوپنی ممکن است در نتیجه طحال مقاوم یا به ندرت ناشی از نکروز مغز استخوان باشد. به فصل ۴۹ مراجعه کنید.

مورد ۱۴: خانمی با توده در زیر بغل

- بررسی‌های بیشتر باید شامل موارد زیر باشد: تصویربرداری سی تی از قفسه سینه، شکم و لگن. آسپیراسیون مغز استخوان و ترفین؛ سرم $\beta 2$ میکروگلوبولین؛ و ایمونوگلوبولین‌های سرم
- با توجه به آنتی ژن مشترک لکوسیت مثبت، لنفوم غیر هوچکین محتمل ترین تشخیص است.
- به طور کلی، زنانی که با توده ایزوله زیر بغل مراجعه می‌کنند که ثابت می‌کند آدنوکارسینوم یا کارسینوم ضعیف تمایز یافته است، باید درمان مناسب برای مرحله دوم سرطان پستان دریافت کنند. بسته به وضعیت یائسگی و وضعیت گیرنده هورمونی تومور، آنها باید یک ماستکتومی رادیکال اصلاح شده یا تابش پستان را به منظور کاهش عود موضعی به دنبال درمان سیستمیک کمکی با شیمی درمانی یا تاموکسیفن یا هر دو دریافت کنند.
- بیمارانی که پاتولوژی معمول آنها آدنوکارسینوم ضعیف یا بدخیمی با تمایز ضعیف را نشان می‌دهد، مناسب بررسی پاتولوژیک دقیق هستند تا مشخص شود آیا یافته های سازگار با یک ارگان منشاء خاص وجود دارد یا خیر. در این مورد، عدم وجود رشته‌های سیتوکراتین در برابر تشخیص کارسینوم پستان بحث می‌کند. از سوی دیگر، مثبت بودن آنتی ژن مشترک لکوسیت بسیار با تومور لنفوئیدی سازگار است. از بیمار انتظار می‌رود که به درمان به گونه ای پاسخ دهد که گویی تظاهر ساده تری از لنفوم دارد. برای تعیین درمان

بهینه برای چنین بیمار، بیماری باید مانند هر لنفوم غیر هوچکین مرحله بندی شود. بنابراین، تصویربرداری سی تی باید انجام شود تا مشخص شود که آیا نقاط دیگری از بیماری وجود دارد یا خیر. به فصل ۵۱ مراجعه کنید.

مورد ۱۵: گیجی و تشنگی در فرد سیگاری

- هیپرکلسمی شایع ترین عارضه متابولیکی بدخیمی است. این بیماری به ویژه در کارسینوم سلول سنگفرشی شایع است که در این مورد از ریه منشا می‌گیرد.
- در ۸۰٪ موارد مرتبط با سرطان به دلیل تولید پپتید وابسته به هورمون پاراتیروئید توسط تومور^۱ است. هورمون پاراتیروئید توسط تومور، روی استخوان، کلیه و سیستم گوارشی برای افزایش سطح کلسیم سرم عمل می‌کند. ۲۰ درصد باقیمانده به دلیل تحلیل موضعی استخوان توسط استئوکلاست‌ها در مناطقی از فضای مغز با سلول های بدخیم است.
- روش اصلی درمان آبرسانی مجدد با استفاده از حجم زیادی از مایعات داخل وریدی و به دنبال آن بیس فسفونات مانند پامیدرونات است. عادی سازی کلسیم در ۸۰ درصد بیماران رخ می‌دهد اما ممکن است تا ۳ روز طول بکشد. در ۲۰٪ باقیمانده درمان‌های جایگزین شامل آنالوگ های سوماتوستاتین مانند اکتروتید، کلسی تونین و میترامایسین است. هر دارویی که ممکن است باعث افزایش کلسیم شود مانند دیورتیک‌های تیازیدی باید قطع شود. به فصل ۱۲ مراجعه کنید.

مورد ۱۶: گیجی و استفراغ

- هیپوناترمی در سرطان پیشرفته شایع است. با این حال، ارزیابی اسمولالریته ادرار مورد نیاز است زیرا یافتن ادرار غلیظ همراه با پلاسما هیپواسمولار نشان دهنده دفع غیرطبیعی آب آزاد کلیه و تشخیص سندرم آنتی دیورز نامناسب است. علائم قابل توجهی زمانی رخ می‌دهد که سدیم سرم کمتر از ۱۲۵ میلی مول در لیتر باشد و می‌تواند به حالت بی حالی، کما و تشنج تبدیل شود.
 - معیارهای ضروری برای ایجاد این تشخیص عبارتند از:
 - اسمولالریته پلاسما $> 275 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$
 - سدیم پلاسما کمتر از ۱۳۵ میلی مول در لیتر
 - اسمولالریته ادرار $< 100 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$
 - حجم طبیعی پلاسما/ مایع خارج سلولی
 - سدیم بالا در ادرار (سدیم ادرار < 20 میلی مول در لیتر)
 - معیارهای حمایتی برای این تشخیص عبارتند از:
 - آزمایش بار آب غیرطبیعی (نمی‌تواند بیش از ۹۰ درصد از ۲۰ میلی لیتر بر کیلوگرم بار آب را در ۴ ساعت دفع کند و یا عدم رقیق کردن ادرار تا اسمولالریته $> 100 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$)
 - افزایش سطح وازوپرسین آرژنین پلاسما
- در هیپوناترمی اوولمیک، درمان با محدودیت مایع و دمکلوسیکلین است. اگر شروع علائم سریع یا شدید باشد، می‌توان از سالین هایپرتونیک استفاده کرد. یک دیورتیک لوپ ممکن است به اصلاح هیپوناترمی کمک

¹ parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)

کند، اما باید با احتیاط استفاده شود. درمان سرطان زمینه ای ممکن است ترشح ADH نابجا را کاهش دهد و علائم بیمار را بهبود بخشد. به فصل ۱۲ مراجعه کنید.

مورد ۱۷: ساعات پایانی زندگی

- پس از ارزیابی بیمار، صرف وقت با خانواده برای توضیح برنامه مدیریت مورد نظر اهمیت دارد. این فرصتی است برای ترسیم انتظارات ساعات بعدی و بحث در مورد اهداف مدیریت. بحث می تواند سطح درک، سطح پذیرش بیهودگی درمان ضد سرطان بیشتر و قریب الوقوع بودن مرگ بیمار را تعیین کند.
- ناله به احتمال زیاد به دلیل درد و ناراحتی، احتمالاً متاستاز استخوان در این مورد خاص است. نهفتگی مدفوع و احتباس ادراری باید به عنوان دلایل احتمالی ناراحتی کنار گذاشته شود و بررسی دقیق دوز بی‌دردی مورد نیاز است.
- میوکلونوس می‌تواند برای بیمار و بستگان او ناراحت کننده باشد و می‌تواند به دلیل تجمع متابولیت های مواد افیونی باشد. اگر عملکرد کلیوی بدتر باشد، ممکن است نیاز به کاهش دوز مواد افیونی یا افزایش فاصله دوز داشته باشد. بنزودیازپین ها مانند میدازولام می‌توانند میوکلونوس را کاهش دهند.
- آماده سازی خانواده برای خود مرگ بسیار مهم است. به توضیح مدیریت و اهداف در هر فرصتی ادامه دهید و رویدادهای احتمالی را که ممکن است در پی خواهد آمد توضیح دهید. به فصل ۲۷ مراجعه کنید.

مورد ۱۸: مشکلات حاد متعاقب شیمی درمانی

- تخریب حاد تعداد زیادی از سلول های سرطانی با بیماری های حجیم و حساس به شیمیایی از جمله لنفوم، لوسمی و تومورهای سلول زایای مرتبط است و می‌تواند باعث سندرم لیز تومور شود. این منجر به هیپوکلسمی گذرا، هیپر فسفاتمی، هیپراوریسمی و هیپرکالمی می‌شود. بیماران دچار نارسایی حاد کلیه می شوند و با علائم مرتبط با چندین ناهنجاری الکترولیتی زمینه ای از جمله خستگی، تهوع، استفراغ، آریتمی قلبی، نارسایی قلبی، سنکوپ، کزاز، تشنج و مرگ ناگهانی تظاهر می‌کنند.
- بیماران باید اسید اوریک سرم را اندازه گیری کنند و سونوگرافی کلیه را در افراد مبتلا به بیماری لگن در نظر بگیرند تا انسداد پس از کلیه را حذف کنند.
- بیوشیمی سرم باید به طور منظم به مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از درمان در بیماران در معرض خطر کنترل شود. هیدراتاسیون خوب و برون ده ادرار باید در طول تجویز درمان حفظ شود. پیشگیری با آلوپورینول باید در نظر گرفته شود و می‌توان از اورات اکسیداز نوترکیب (راسبوریکاز) برای کاهش سطح اسید اوریک در صورت شکست سایر درمان ها استفاده کرد. هیدراتاسیون کافی حیاتی است زیرا دارای اثر رقیق کننده بر مایع خارج سلولی است، عدم تعادل الکترولیت را بهبود می‌بخشد و حجم گردش را افزایش می‌دهد و فیلتراسیون را در کلیه ها بهبود می‌بخشد. در بیماران پرخطر، هیدراتاسیون باید ۲۴ ساعت قبل از شروع درمان شروع شود. به فصل ۱۲ مراجعه کنید.

مورد ۱۹: خانمی با گرگرفتگی صورت و اسهال

احتمالاً به دلیل متاستاز از یک محل اولیه (به احتمال زیاد در دستگاه گوارش) به کبد تولید کننده هپاتومگالی، سندرم کارسینوئید دارد.

- بررسی‌ها باید شامل موارد زیر باشد: تخمین ۵-هیدروکسی ایندولاستیک اسید ادرار ۲۴ ساعته. سی‌تی قفسه سینه و شکم را با کنتراست افزایش داد یا اسکنوگرافی گیرنده سوماتوستاتین برای محلی‌سازی تومور و متاستازها و اکوکاردیوگرافی دوبعدی با مطالعات جریان داپلر.
- علائم بالینی حاکی از عارضه ناتوانی تریکوسپید ثانویه به فیبروز تاندون‌های وتر است.
- پلاگر می‌تواند به دلیل کمبود ثانویه نیاسین به دلیل استفاده از نیاسین توسط تومور ایجاد شود.
- سایر عوارض عبارتند از آرتروپاتی، تنگی ریه، فیبروز مزانتریک و سیروز. به فصل ۴۸ مراجعه کنید.

مورد ۲۰: درجه حرارت بدن‌بال شیمی درمانی

- او احتمالاً به سپسیس نوتروپنیک به عنوان یک مورد اورژانس آنکولوژیک مبتلا شده است و باید با کشت خون، FBC، شیمی، CXR، کشت ادرار و سواب از خط مرکزی (در صورت وجود) بررسی شود.
- با توجه به پروتکل محلی که نشان دهنده مقاومت آنتی بیوتیکی در جمعیت محلی است، باید آنتی بیوتیک‌های داخل وریدی با دوز بالا را شروع کرد. درمان تجربی خط اول یا مونوتراپی با یک بتالاکتام ضد کاذب (سفتازیدیم، سفوتاکسیم یا مروپنم) یا ترکیبی از یک آمینوگلیکوزید و یک پنی سیلین با طیف وسیع با فعالیت ضد شبه مونال (جنتامایسین + تازوسین) است. اگر مشکوک به عفونت بی‌هواری باشد مترونیدازول ممکن است اضافه شود. در صورت مشکوک بودن به عفونت گرم مثبت فلوکوکسی سیلین یا تیکوپلانین. آنتی بیوتیک‌ها باید بر اساس نتایج کشت تنظیم شوند، اگرچه این نتایج اغلب منفی است. اگر بعد از ۳۶ تا ۴۸ ساعت پاسخ نداد، آنتی بیوتیک‌ها را با نظر میکروبیولوژیست بررسی کنید و پوشش ضد قارچی را در نظر بگیرید. باید فوراً به آنکولوژیست او اطلاع داده شود تا طی ۲۴ ساعت پس از پذیرش، بررسی فوری را ترتیب دهد.
- فاکتورهای محرک کلنی به طور معمول برای همه بیماران مبتلا به نوتروپنی استفاده نمی‌شود و دستورالعمل‌هایی برای استفاده از آنها ایجاد شده است. استفاده از آنتی بیوتیک‌های پیشگیرانه برای برخی از بیماران در معرض خطر بالا در نظر گرفته می‌شود.
- سایر درمان‌های حمایتی که ممکن است مورد نیاز باشد شامل مایعات داخل وریدی، حمایت اینوتروپیک، تهویه و هموفیلتراسیون است. به فصل ۱۳ مراجعه کنید.

واژه نامه

Adjuvant chemotherapy: درمانی که پس از تخلیه و جراحی انجام می‌شود، جایی که شیمی درمانی برای از بین بردن بیماری میکرومتاستاتیک باقیمانده طراحی شده است. هدف، بهبود در بقا بدون بیماری و بقا کلی است.

Akathisia: پاهای بی قرار، مرتبط با حس هیجانی اضطراب، حتی در حالت عدم حرکت.

Aneuploidy: فردی که یک یا چند کروموزوم بیشتر یا کمتر از مجموعه کامل کروموزومی دارد. یک مثال می‌تواند تریزومی ۲۱ (47XX+21) باشد.

Apoptosis: مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی که در آن سلول‌ها بصورت برگشت ناپذیر دست به خودکشی می‌زنند، بطوریکه منجر به تجزیه و تخریب سلولی می‌شود.

Atrophy: کاهش در رشد بدنبال کاهش اندازه یا تعداد بخش‌های تشکیل دهنده بافت، به عنوان مثال کاهش اندازه تخمدان‌ها پس از سپری شدن دوران یائسگی.

Chemoprevention: استفاده از عوامل دارویی برای پیشگیری از توسعه سرطان در بیماران با ریسک بالا.

Complete remission: وضعیتی که در آن تمام نشانه‌ها و علائم سرطان ناپدید شده‌اند، با این حال سرطان هنوز ممکن است در بدن باقی‌مانده باشد.

CT simulation: بیمار دارای CT عادی است و از روی آن یک تبدیل سه‌بعدی از برش‌های تصویر CT محاسبه شده و یک رادیوگرافی دیجیتالی بازسازی شده (DRR) ایجاد می‌شود. DRR شبیه یک فیلم تشخیصی عادی است، که بر روی آن مرزهای تومور و اندام‌ها توسط پزشک سرطان شناس برای هدایت درمان با رادیوتراپی قابل رسم است.

Cytokeratins: پروتئین‌های فیلامنت حد واسط که به صورت جفتی به عنوان نوع ۱ (CK9-20) و نوع ۲ (CK1-8) روی سطح سلول‌ها بیان می‌شوند. بافت‌های مختلف الگوهای مختلفی از بیان را نشان می‌دهند و می‌توانند در تشخیص منشاء یک سلول خاص کمک کنند.

Deletion: از دست دادن یک بخش کروموزوم از یک کروموزوم نرمال.

Disease-free survival: یا بقاء بدون بیماری، مدت زمانی است که پس از درمان سرطان بیمار بدون علائم یا نشانه‌های بیماری زنده می‌ماند. بقاء بدون بیماری ممکن است در یک آزمایش بالینی برای اندازه‌گیری عملکرد یک درمان جدید استفاده شود.

Duplication: حالتی که در آن یک قطعه از کروموزوم به همان کروموزوم یا همولوگ آن متصل شود، یا به یک کروموزوم دیگر در ژنوم منتقل شود.

Dysplasia: تغییر زودرسی که در نهایت می‌تواند منجر به نئوپلازی شود بطوریکه تغییرات هنگامی که محرک آسیب رفع شود به حالت نرمال برنمی‌گردند.

Dystonia: علامتی ترسناک برای بیمارانی که در حال دریافت متوکلوپرامید هستند، که به سرعت پس از مصرف دارو رخ می‌دهد و ناشی از اثر بر روی گیرنده‌های دوپامینی است. این علامت باعث انقباض پایدار عضلات می‌شود که منجر به پیچش و حرکات تکراری یا وضعیت‌های نامطلوب می‌گردد.

Electron volt: جذب فوتون در بافت انسان توسط انرژی تابشی و ساختار اتمی بافت مورد نظر تعیین می‌شود. واحد اصلی انرژی مورد استفاده، الکترون ولت (eV) است؛ $eV = 1 \text{ keV} \times 10^3$ ، $eV = 1 \text{ MeV} \times 10^6$ برای اندازه‌گیری دز تابش دریافتی توسط بیمار، یونیزاسیون تولید شده توسط پرتو باید اندازه‌گیری شود. این مقدار به عنوان تابش شناخته می‌شود و حضور بافت نرم می‌تواند در محاسبه دز جذب شده Gy مؤثر باشد.

Gray (Gy): واحد اصلی دز (ژول) جذب شده در هر واحد جرم (کیلوگرم) است که به صورت $1 \text{ گری} = 1 \text{ ژول/کیلوگرم}$ بافت اعلام می‌شود. گری جایگزین واحد قدیمی rad شده است.

Hyperplasia: افزایش اندازه یک ارگان یا بافت ناشی از افزایش تعداد سلول‌ها، به عنوان مثال پستان شیرده.

Hypertrophy: افزایش اندازه یک ارگان یا بافت ناشی از افزایش اندازه سلول‌های منفرد، به عنوان مثال بزرگی قلب ناشی از افزایش فشار قلبی عروقی.

Inflammatory pain: نتیجه‌ی میانجی‌های محیطی یا مرکزی التهاب که می‌توانند حلقه‌های بازخوردی ایجاد کنند که عصب‌های حسی اولیه را حساس‌تر کنند و باعث ایجاد درد شدید محیطی می‌شوند. این‌ها می‌توانند به صورت محیطی از طریق گیرنده‌های اوپیوئید یا مسیرهای COX مهار شوند.

Invasion: توانایی نفوذ در بافت‌ها و ارگان‌های اطراف که ویژگی بدخیمی است.

Inversion: تغییر توالی خطی ژن‌ها در یک کروموزوم که منجر به ترتیب معکوس ژن‌ها در یک بخش از کروموزوم می‌شود. معکوس‌ها می‌توانند پری‌سنتریک با دو شکست در هر دو طرف سنترومر یا پاراسنتریک با دو شکست در یک بازو باشند.

Isochromosome: شکست در یک بازوی کروموزوم به دنبال مضاعف شدن بازوی دیگر کروموزوم و ایجاد یک کروموزوم با دو بازوی کوتاه (p) یا دو بازوی بلند (q).

Measurable disease: استفاده از یک ضایعه مشخص شناسایی شده که در حداقل یک بعد به دقت قابل اندازه‌گیری باشد و طول آن با استفاده از CT، MRI یا بررسی بالینی بیشتر از ۱۰ میلی‌متر، یا با استفاده از پرتو ایکس ساده بیشتر از ۲۰ میلی‌متر باشد.

Metaplasia: جایگزینی یک نوع سلول تمایز یافته با نوع دیگر، اغلب به دنبال آسیب مداوم، که قابل برگشت است، به گونه‌ای که حذف محرک می‌تواند باعث بازگشت سلول‌ها به وضعیت اولیه خود شود.

Metastasis: توانایی تکثیر در یک قسمت دور از بدن پس از مهاجرت یا انتقال سلول‌های سرطانی از طریق خون، سیستم لنف یا از طریق فضاهای بدنی.

Neoadjuvant chemotherapy: قبل از اجرای روش سیتورداکتیو^۱ برنامه‌ریزی شده، شیمی درمانی ابتدا اجرا می‌شود. این می‌تواند منجر به کاهش نیاز به جراحی، افزایش احتمال موفقیت در کاهش حجم توده، کاهش مدت بستری در بیمارستان و بهبود وضعیت فیزیکی بیمار قبل از بیمار کاهش حجم دوره‌ای شود.

Neuropathic pain: دردی که از آسیب به اعصاب محیطی یا مرکزی به دنبال فشار، ایسکمی، خونریزی، مواد شیمیایی یا برش ناشی می‌شود. درد عصبی بصورت سوزش، شلیک، زدن یا "سوزن سوزن شدن" توصیف می‌شود.

¹ Cytoreductive

Non-measurable disease: شامل جنبه‌هایی از بیمار است که در ارزیابی آن‌ها بیشتر به صورت موضوعی و بر اساس عواملی مانند سطح تومور مارکر، حضور آسیت یا افیوژن‌ها لحاظ می‌شود.

Optimal dose distribution: یک متخصص فیزیک پزشکی یا دوزیمتریست از داده‌های شبیه‌سازی رادیوتراپی برای تعیین توزیع دز بهینه در سراسر حجم تومور هدف استفاده می‌کند، در حالی که سعی می‌کند کمترین دوز ممکن به بافت‌های طبیعی اطراف تحویل داده شود. مجموعه کاملی از داده‌های دستگاه، شامل عمق دوز و اطلاعات پروفایل پرتو، محاسبه می‌شود و این به پزشک رادیوتراپیست کمک می‌کند تا تعداد پرتوها (معمولاً دو تا چهار) و زوایای ورود را تعیین کند. هدف، بیشینه کردن دوز به تومور و کمینه کردن دوز به ساختارهای طبیعی اطراف است. چندین برنامه درمانی معمولاً تولید می‌شود و توزیع دوز بهینه توسط پزشک رادیوتراپیست انتخاب می‌شود. دوز تابش جذب شده به طور مستقیم با انرژی پرتو ارتباط دارد. به همین دلیل، اندازه‌گیری دقیق دوز جذب شده در درمان رادیوتراپی بسیار حائز اهمیت است.

Overall survival rate: درصد بیمارانی که در یک مطالعه یا گروه درمانی برای مدت زمانی خاصی پس از تشخیص سرطان زنده مانده‌اند، معمولاً به عنوان نرخ بقاء پنج ساله بیان می‌شوند.

Palliative chemotherapy: درمانی که در اصل برای درمان بیماران دارای متاستاز استفاده می‌شود. هدف، بهبود علائم با تمرکز بر بهبود کیفیت زندگی و افزایش بقاء بیمار است.

Parkinsonism: عارضه‌ای از متوکلوپرامید است که در روزها تا چندین هفته پس از شروع مصرف دارو رخ می‌دهد و سفتی و افسردگی را ایجاد می‌کند.

Partial remission: وضعیتی که در آن برخی (ولی نه همه) از علائم و نشانه‌های سرطان ناپدید شده‌اند.

Percentage depth dose: دز تابش دریافتی که توسط بافت هدف جذب می‌شود، قابل اندازه‌گیری و محاسبه است تا یک منحنی درصد عمق دز را تشکیل دهد. با افزایش انرژی، توان نفوذی پرتو افزایش و دز پوست کاهش می‌یابد.

Pleurectomy: روشی که شامل برداشتن بخشی از پرده جنب است. این منجر به از بین بردن فضای پلورال و چسبندگی با بافت‌های زیرین می‌شود.

Pleurodesis: روشی است که در آن فضای پلورال توسط تزریق یک ماده تحریک‌کننده که باعث چسبندگی دو لایه پلورا می‌شود، معمولاً از بین می‌رود.

Pleuroperitoneal shunt: یک ساختار لوله‌ای که با جراحی بین فضای پلورال و حفره شکمی وارد می‌شود. این باعث تسهیل تخلیه مایع پلورال به شکم می‌شود تا علائم افزایش مایع پلورال را کاهش دهد.

Polyploidy: یک سلول با بیش از یک مجموعه کروموزوم کامل با ضرب چندگانه در تعداد پایه کروموزوم‌های گونه مشخص می‌شود. در انسان می‌تواند ۶۹، ۹۲ و غیره باشد.

Port films: برای اطمینان از کیفیت درمان رادیوتراپی، هفتگی تصاویر توسط شتاب‌دهنده خطی با انرژی‌های ۶-۲۰ مگاالکترون ولت تولید می‌شوند. این تصاویر اطمینان حاصل می‌کنند که پرتوها و بلوک‌ها برای هر درمان به طور مداوم و به درستی قرار داده شده‌اند.

Radiotherapy: استفاده از تابش یونیزه برای کاربرد درمانی که می‌تواند از طریق استفاده از پرتوهای ایکس خارجی یا رادیوایزوتوپ‌هایی که پرتو گاما یا بتا را منتشر می‌کنند باشد.

Remission rate: درصد بیمارانی که به وضعیتی می‌رسند که سرطان دیگر قابل تشخیص نیست.

Residual disease: بیماری قابل تشخیص که در پایان برنامه درمان باقی می‌ماند. در صورت وجود، نشان دهنده مقاومت در برابر درمان است و از این رو یک عامل پیش‌آگهی منفی است. در برخی موارد ممکن است مشکلی در تمایز بیماری باقیمانده از بافت طبیعی وجود داشته باشد، به ویژه در بیمارانی که پس از عمل جراحی شکمی یا لگنی تغییرات پساعملی دارند.

Response: ارزیابی هدفمند از اثربخشی یک درمان خاص، معمولاً با توجه به معیارهای RECIST 1.1 و با مستندات پیش از درمان مربوط به ضایعات هدفمند و غیر هدفمند انجام می‌شود.

Somatic pain: دردی که معمولاً به صورت فشار دهنده، پاره کننده و ضربانی توصیف می‌شود و معمولاً به خوبی جایابی می‌شود. این درد از طریق مسیر اسپینوتالامیک انتقال می‌یابد که در سطح نخاع متقاطع می‌شود و از طریق تالاموس به قشر منتقل می‌شود و شدت و مکان‌نمایی محرک‌ها را ارائه می‌دهد.

Stage: میزان گسترش سرطان را معمولاً با استفاده از یک دسته‌بندی مشخص مانند سیستم TNM تعیین می‌کند که وابسته به محل اصلی تومور است.

Systemic chemotherapy: درمان دارویی که به بیمار تجویز می‌شود و پس از تزریق وریدی یا خوراکی وارد گردش خون می‌شود.

Tardive dyskinesia: حرکات تکراری غیرارادی، به ویژه در اطراف دهان و زبان، که اغلب غیرقابل برگشت است.

Translocation: نتیجه تبادل متقابل بخش‌های انتهایی از کروموزوم‌های غیرهمولوگ.

Treatment plan (radiotherapy): رایانه برنامه‌ریزی محاسبات مربوط به درمان را انجام می‌دهد، مانند زمان تابش، زوایای تابش، بلوک‌ها و گوه‌ها، و این مجموعه داده‌ها برنامه درمان برای بیمار را تشکیل می‌دهد که به دستگاه درمان صادر می‌شود. پرتوپزشک که در واقع بیمار را درمان می‌کند، از این اطلاعات برای راه‌اندازی و درمان مداوم و دقیق بیمار بصورت روزانه استفاده خواهد کرد.

Visceral pain: ناراحتی‌ای ایجاد می‌کند که پراکنده و غیرقابل ردگیری بوده و توسط تحریک شیمیایی، ایسکمی، التهاب، فشار یا تورم اعضا تحریک می‌شود.