

## تظاهرات غیر متاستازی سرطان ریه پیرونیاز

### دستگاه تنفس

سرطان ریه یک بیماری موضعی که فقط درجهاز تنفس اختلال ایجاد کند نیست بلکه بیماری عمومی میباشد که در تمام اعضاء و جهازات بدن اختلالاتی ایجاد میکند پاره از این اختلالات مربوط به متاستاز و پاره دیگر بدون دخالت موضعی ساولهای سرطانی حاصل میشود با وجودیکه ثابت شده است ساولهای سرطانی بطور آزاد ممکن است در خون در حرکت باشند. سرطان ریه در اکثر سمالک اروپائی و آمریکائی سردسته سرطان های کشنده بوده و روز بروز فراوانتر میشود. تصور سیروود این سیروعودی پانزده سال دیگر ادامه پیدا کند و بعد از آن متوقف شده و یاسیر نزولی طی کند. علت فراوانی سرطان ریه را بیشتر شیوع استعمال دخانیات خصوصاً سیگار میدانند ولی عوامل دیگر مثل دراز شدن عمر متوسط افراد، تشخیص بهتر این بیماری، فراوانتر شدن نوبه های سلی و یا نوبه های دیگر در ریه، بیماریهای مسلکی مثل آسبستوز (Asbestose) و کار در معادن اورانیوم نیز مؤثر است. پاره آلودگی هوا را نیز دخالت میدهند سدافمان و مخالفان تنوری آلودگی هوا و بحثهای طولانی آنها در رد و یا قبول آن از عهده این بحث خارج است ولی آنچه که مسلم است اینست که آمار بطور واضحی رابطه سرطان و سیگار را نشان میدهد. بعلت فراوان شدن سرطان ریه و خصوصاً این مطلب که گاهی سرطان اولیه ریه ممکن است تظاهری نکرده و اختلالات حاصله از متاستاز و یا عوارض غیر متاستازی برای بار اول اعلام کننده وجود خطر سرطان باشد باید این عوارض را خوب شناخت تا پس از برخورد به این عوارض فکر متوجه سرطان بطور اعم و سرطان ریه بالاخص شود بدین طریق بیماران را از آزمایشها و درمانهای بیجا و اطرافشان را از امیدواری کاذب بر حذر داشت.

با علائم سرطان ریه که بصور زیر تظاهر میکند: سرفه - انسداد برنش و آتلکتازی - عفونت ریه - آسبدریه - اتساع برنش - هموپتیزی - خس خس سینه تنگی نفس و در رادیوگرافی تصویر تومورال ناف ریه یا بزرگ شدن ناف یا تصویر گرد و پر در داخل نسج ریه - پلورزی - آتلکتازی

یک لب یا یک ریه - تصاویر قاریک پراکنده در دوره - بالا آمدن دیافراگم - کوچک شدن یک طرف قفس صدری - آسپیزم پلوریت - تاریکی قنه - تصاویر میلیار (ارزنی) و با مخلوطی از تصاویر بالا و یا عظم غدد لنفاوی ناف ریه همه آشنائی دارند. علائم دیگر سرطان ریه مربوط به متاستازهای آنست متاستازهای موضعی و نزدیک بصورت متاستاز نسج ریه - گانگلیونها - پرده جنب - خوردگی دنده ها - پریکارد - سیوکارد - سری یا علائم فشار به عصب راجعه و فرنیک مری - عروق بزرگ داخل قفسه صدری مثل ورید اجوف تحتانی - ورید اجوف فوقانی - آزیگوس - پنوموگاستریک - تراشه - متاستازهای دوردست عبارتند از متاستاز در غدد سورنال - مغز - نخاع - استخوان - کبد - کلیه - جهاز هاضمه زیر پوست و عملاً در تمام جهازها و اعضاء غیر از عضلات دیده میشوند. سرطان ریه از سرطانهایست که خیلی زود از راه خون متاستاز میدهد از اینرو هم نتیجه عمل جراحی اکثراً رضایت بخش نیست. بطور کلی سرطان ریه را از لحاظ آناتومی و پاتولوژیک به دسته تقسیم میکنند گرچه اکثراً فرسهای مخلوط این اشکال دیده میشود ولی برای سهولت درک علائم درمان و عوارض مفید میباشد این سه دسته عبارتند از:

۱- سرطانهای سلولیتی یا اپیدرموئید.

۲- آدنوکارسینوم.

۳- سرطانهای آناپلاستیک و سرطان با...لولهای کوچک گرد یا Oat cell و یا دوکی. دو نوع دیگر از ضایعات ریوی را نیز جزو سرطانهایمیاورند یکی سرطانهای آلوولی (Alvéolaire) و دیگری آدنوم برنش فرم کارسینوئید. چنانکه بعداً خواهیم دید عوارض و تظاهرات غیر متاستازی بیشتر در دو نوع از این سرطانها دیده میشود یکی سرطانهای آناپلاستیک و دیگری آدنوم کارسینوئید. گرچه همراه انواع دیگر نیز ممکن است دیده شود. این تظاهرات را به دسته تقسیم میکنند:

۱- تظاهرات متابولیک و آندوکراین.

۲- اختلالات مربوط به اعصاب و عضلات

۳- اختلالات نسج ملتحمه و استخوان.

۴- اختلالات عروقی.

۵- اختلالات خونی

اول- تظاهرات متابولیک و آندوکراین.

پنج نوع از این تظاهرات دیده میشود:

۱- بیماری کوشینگ.

۲- زیادی هورمون ضد دیورز.

۳- سندرم کارسینوئید.

۴- هیپرکالسمی.

۵- هیپوگلیسمی.

دو نوع اختلال دیگر را نیز ممکن است جزو این دسته گذاشت:

۶- ژنیکواستمی      ۷- هیپرتیروئیدی

۱- سندرم کوشینگ - این سندرم از فراوانترین تظاهرات غیرمتاستازی سرطان ریه میباشد اولین بار در ۱۹۲۸ Brown بوجود این سندرم در سرطان ریه پی برد تاکنون قریب به پنجاه مورد آن ذکر شده است. پاره از آن بیماران علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماری را بطور کامل دارند و پاره دیگر فقط علائم بیوشیمیک بیماری را نشان میدهند یعنی ازدیاد ترشح ۱۷ هیدروکسی کورتیکوستروئید و الکلوز هیپوکلیمیک ( آنکالوز بیش از نقصان پتاسیم در خون) Alcalose Hypokaliemque. شاید علت اینکه پاره دچار فرم اخیر میباشد اینست که این بیماران بعد کافی عمر نمیکنند تا علائم سریری ظاهر شود.

بطور کلی هر وقت سندرم کوشینگ و تومور ریه یکجا دیده شوند نباید فوراً نتیجه گیری

شود که تومور موجود سندرم است چنانرا اسکان مختلف در اینحال وجود دارد.

۱- یا بیماری کوشینگ همراه آدنومی است در ریه بدون اینکه ارتباطی با هم داشته باشند.

۲- زیادی ترشح A.C.T.H و کورتیزول ایجاد آدنوم کرده باشد.

۳- تومور یا آدنوم باعث تحریک A.C.T.H شده باشد.

۴- تومور ترشح ماده شبه A.C.T.H کرده باشد (A.C.T.H. like substances).

آزمایشهای انجام یافته در این بیماران نشان داده است که گاهی A.C.T.H خون بیش از مقدار طبیعی است. همچنین انگل (Engel) و کاهانا (Kahana) ماده شبه کورتیکوتروپین را از تومور Oat cell بدیستن جدا کرده اند. پاره دیگر ماده شبه کورتیکوتروپین را در پلاسما یا در تومور و یا در متاستازهای آن پیدا کرده اند. تجسسات مکرر همه مؤید وجود مواد شبه A.C.T.H بمقدار زیاد در تومور پلاسما و یا متاستازها بوده است. از سوی دیگر چون ممکن بود این فکری پیدا شود که هیپوفیز دچار پرکاری شده و تومور A.C.T.H را در خود ذخیره کند با اندازه گیری A.C.T.H هیپوفیز ثابت کرده اند که مقدار این ماده در هیپوفیز این بیماران خیلی کم میباشد و همچنین برداشتن هیپوفیز باعث نقصان فعالیت قشر سورتال نشده است.

سندرم کوشینگ در سرطان Oat cell ریه زیاد دیده میشود در چند مورد آدنوم کارسینوئید

سرطان اسپینوسلولر نوع آناپلاستیک نیز مشاهده گردیده است. موضوع جالب توجه اینست

که کورتیکس سورنال در بیماران مبتلا به سرطان ریه ضخیم تر از سایر سرطانها میباشد و این مطلب بیشتر در سرطان ریه نوع اسپینوسلولر است تا نوع Oat cell و Indifferencié. وجود این عظم قشر سطحی سورنال و ازدیاد ترشح ۱۷ هیدروکسی کورتیکوستروئید مارکس را باین فکر انداخت که در سورنال هورمون رشد وجود دارد (Growth Hormone). در ۱۹۶۳ Nichols و Govrley با تجربیاتی که کردند ثابت کردند که در متاستازها و خود تومور Oat cell برنش همان ماده که در سورنال اشخاص طبیعی موجود است و وزن را ثابت نگه میدارد وجود دارد. از این مطالب چنین استنباط میشود که در سرطانهای ریه با ترشح داخلی ماده ترشح میشود که اگر خود کورتیکوتروپین نیست شبیه آن میباشد و این ماده نیز دارای یک فورمول ثابت نیست بلکه چندین نوع ماده شبه کورتیکوتروپین وجود دارد که ترشح هر کدام آن علائم کلینیکی ویوشیمیک جدا گانه ایجاد میکند. شاید تعدد انواع سواد شبه کورتیکوتروپین بتواند مطلبی را که قبلاً ذکر شده است توجیه کند بدین معنی که سرطانهای ریه که ایجاد هیپرتروفی قشر خارجی سورنال میکنند کمتر فعالیت هورمونی دارند و بالعکس - همچنین گاهی همراه سندرم کوشینگ هیپرپیگمانتاسیون جلدی وجود دارد که از آن باید استنباط کرد که گاهی هم هورمون تحریک کننده ملانوفورها ترشح میشود (Melanophore Stimulating Hormone). همراه سندرم کوشینگ گاهی تومور کارسینوئید دیده میشود. اگر به ترکیب شیمیائی این هورمونها دقت کنیم شاید مطلب روشنتر و واضح تر شود - کورتیکوتروپین یک پولی پپتید میباشد مرکب از ۳ اسید آمینه ولی مواد شبه کورتیکوتروپین که اثرات شبیه کورتیکوتروپین در بدن ایجاد میکنند پولی پپتید هائی با ۱۷ و ۳۳ اسید آمینه میباشد هورمون محرك ملانوفورها پولی پپتید با ۱۳ اسید آمینه میباشد. در پاره حیوانات کورتیکوتروپین و هورمون محرك ملانوفورها یک ترکیب شیمیائی دارند.

از لحاظ اناتومی و با تاولژیک تغییراتی که در اثر ترشح سواد شبه کورتیکوتروپین سرطانهای ریه در سایر اعضا ایجاد میشود یکی هیپرتروفی سورنال دیگری ازدیاد سلولهای بازوفیل هیالینیزه H.B. یا سلولهای Crookés و وجود سلولهای آمفوفیل Amphophyle هیپرتروفیه در لب قداسی هیپوفیز میباشد - ازدیاد سلولهای بازوفیل هیالینیزه را (H.B.) دال بر عظم قشر خارجی سورنال میدانند و پیدایش سلولهای آمفوفیل هیپرتروفیه را نیز نوعی ضایعه همراه ازدیاد فعالیت هیپوفیز - سورنال میدانند.

تشخیص افتراقی سندرم کوشینگ مربوط به تومور ردوی با بیماری کوشینگ و با آدنوم نیک خیم سورنال و با سرطان سورنال بطریق زیر انجام میگردد. تزریق A.C.T.H در بیماری کوشینگ مقدار ترشح ۱۷ هیدروکسی کورتیکوستروئیدهای ادرار را بطرز قابل ملاحظه بالا میبرد.

در آدنوم سورنال این ازدیاد کمتر می باشد در سرطان سورنال اصلاً زیاد نمی شود. در سندرم کوشینگ تومورهای ریه ممکن است زیاد شود یا نشود. تزریق دگزامتازون در عوض در سرطانهای سورنال و تومورهای ریه با ترشح مواد شبه کورتیکوئروئین تغییری ایجاد نمی کند بالاخره با تزریق متوپیرون (Methopyrapone (Metopyrone Su 4885) که متوقف کننده عمل 11 B hydrolase می باشد و برای آزمایش دستگاه تنظیم کننده A.C.T.H در مواردیکه کورتیزون کم باشد بکار میرود (کورتیزول همان هورمون قشر خارجی سورنال یا هیدرو-کورتیزون می باشد) در بیماری کوشینگ ترشح ۱۷ هیدروکسی کورتیکوستروئید ادراری زیاد میشود در سرطان سورنال تغییری در ترشح ادراری ماده ۱۷ هیدروکسی کورتیکوستروئید (17 OH.C.S.) پیدا نمیشود و در تومورهای ریه با ترشح مواد شبه کورتیکوئروئین ممکن است 17 OH.C.S ادراری زیاد بشود و یا نشود.

در مورد آلکالوز هیپوکالیمیک Hypohaliemique که همراه تومورهای ریه دیده میشود پتاسیم و  $CO_2$  سرم کم ولی آلدوسترون طبیعی است. تصور میشود ازدیاد ترشح کورتیزول پتاسیم را کم میکند نه ازدیاد آلدوسترون.

## ۲- ازدیاد هورمن ضد تورم (Inappropriate anti diuretic Hormone production)

مهمترین علامت در اینجا کمی سدیم خون و برتری فشار اسمزی ادرار به پلاسما میباشد. برای اولین بار Winkler و Craukshaw در ۱۹۳۸، متوجه این موضوع شدند. بتدریج عده بیماران با این سندرم در سجلات طبی رو با افزایش رفت. این سندرم در سرطان ریه از نوع Oat cell دیده میشود و در فورسهای آناپلاستیک نیز ذکر شده است. همچنین در یک مورد آدنوکارسینوم ریه نیز آنرا دیده اند. ماده ضد دیورز را در ادرار بعضی از این بیماران بمقدار زیاد یافته اند در تومور ریوی نیز در دو مورد مقدار زیادی هورمن ضد دیورز یافته اند و در یکی از این دو بیمار در خون ازدیاد هورمن ضد دیورز مشاهده شده است. مبتلایان به این سندرم کمتر از مبتلایان به سندرم کوشینگ میباشد از لحاظ بیوشیمیک هورمن ضد دیورز پولی پپتیدی است (Polypeptide) با مقدار کمی اسیدهای آمینه احتمال دارد که تومور بمقدار زیاد از این ماده ساخته و ترشح میکند. گاهی این سندرم همراه هیپرپیگمانتاسیون دیده میشود یعنی احتمالاً تومور دوز نوع پولی پپتید تولید و ترشح میکند. علت هیپوناترمی گرچه معمولاً مربوط به ازدیاد هورمن ضد دیورز میباشد ولی فکر میشود ممکن است کاهی ضایعه توپولر کلیه باعث ایجاد آن شود.

از لحاظ هیستوشیمیک هیپوتالاموس و هیپوفیز این بیماران مطالعه شده و ثابت شده است که غلظت مواد Neurosecretoire در هیپوتالاموس و خصوصاً Noyau supra optique زیادتر شده است. در لب خلفی هیپوفیز نیز ماده مخصوصی که رنگ P.A.S. را بخود نیکیبرد.

کم شده است یعنی هورسن ذخیره شده با احتمال قوی مصرف شده است این علائم دال بر زیادی کار این سراز کمغزی است. هر وقت دفع سدیم زیاد بشود و مقدار آن در خون پائین آید هیپراآلدوسترونیزم ثانوی ایجاد میشود ولی در این بیماران بعلت هورسن ضد دیورز حجم مایع عروقی و خارج سلولی نیز زیاد شده است و این مانع هیپراآلدوسترونیزم ثانوی است برای اثبات این موضوع تجربیاتی شده است و مایع داخل عروق و خارج سلول را با تزریق آلبومین کم نمک زیاد کرده اند عین سندرم ازدیاد هورسن ضد دیورزا ایجاد کرده اند و دیده اند که ترشح آلدوسترون ادرار کم میشود. شاید این مکانیسم و کمی فعالیت آلدوسترون به ازدیاد ترشح سدیم ادراری کمک میکند.

**۳- سندرم کارسینوئید** - اصطلاح سندرم کارسینوئید در ۱۹۰۷ اولین بار توسط Obendorfer استعمال شد این سندرم عبارتست از گرگرفتگی صورت - اسهال - سوزن قلابی - خستگی شدید - هیپاتومگالی و حالتی شبیه اسهال. از ۱۹۳۰ با اینطرف این سندرم خوب مطالعه شده است. در بین تومورهای روی آدنوم کارسینوئید برنش آنها ایجاد میکنند. از لحاظ آناتومی-پاتولوژیک شباهتها و وجه تمایزهایی بین آدنوم کارسینوئید برنش و کارسینوئید روده وجود دارد. این تفاوتها بقرار زیر است تومورهای کارسینوئید روده را کسیون آرژانتافین دارند یعنی اسهال تهره را احیاء میکنند. دیازورا کسیون در سلولها مثبت است (بعلت وجود اندول در سلول) و دارای گرانولهای سیبانشند که زیر اشعه ماوراء بنفش خاصیت فلوروسانس دارند. در صورتیکه آدنوم کارسینوئید برنش خاصیت رنگ آمیزی با رنگهای نقره دارد (Argyrophylic) و فاقد مختصات بالانیز میباشد. سلولهای تومور کارسینوئید روده سروتونین یا 5 hydroxytryptamine دارند ولی محتویات سلولهای آرژیروفیل گاهی سروتونین است و گاهی هیدروکسی-تریپتوفان. در آدنوم کارسینوئید برنش اگر متاستاز کبدی وجود داشته است سندرم کارسینوئید بوفور دیده میشود (۰.۴٪) ولی اگر متاستاز کبدی نباشد فقط در ۲٪ موارد این سندرم موجود است. در آدنوم کارسینوئید گاهی بدون وجود سندرم کارسینوئید مقدار زیادی سروتونین یافته شده است. گرگرفتگی گرچه از علائم خوب سندرم کارسینوئید میباشد ولی شدت وضعف آن ارتباطی با زیادی سروتونین در خون و با زیادی هیدروکسی اندول استیک اسید (Hydroxy indole acetique acide) در ادرار ندارد (سروتونین در کبد و در ریه بوسیله مونو آمین اکسیداز تبدیل به 5H.I.A.A شده و از ادرار دفع میشود). در بیمارانیکه متاستاز کبدی دارند و در ضمن گرگرفتگی زیادی دارند رابطه بین شدت گرگرفتن و مقدار Kinin Peptide و ریدهای فوق کبدی پیدا شده است احتمال دارد که مواد دیگری غیر از سروتونین در ایجاد گرگرفتگی مؤثر باشند.

همراه آدنوم کارسینوئید برنش غیر از سندرم کارسینوئید گاهی سندرم کوشینگ -

اکرومگالی و آدنوم پاراتیروئید دیده شده است همچنین همراه آدنوم هیپرپیکمانتاسیون و هیپرگلیسمی مشاهده شده است. موارد وجود آدنوم همراه سندرم Zollinger - Ellison و آدنوماتوز غدد مختلف ذکر شده است.

سندرم کارسینوئید همیشه همراه آدنوم نیست گاهی در بعیت تومورهای Oat cell دیده شده است. در این موارد درخون وریدهای ربوی که از ناحیه سرطانی خارج میگردند هیدروکسی تریپتوفان یافته اند. اجتماع سندرم کوشینگ و کارسینوئید در سرطانهای Oat cell ذکر شده است. نکات بالا گرچه بطور قطعی رابطه بین آدنو کارسینوئید و سرطان Oat cell برقرار نمیکنند ولی ممکن است چنین رابطه ای وجود داشته باشد. مسلماً از لحاظ آناتومی و پاتولوژیک این دو ضایعه از هم متمایز هستند. محتمل است که در سلولهای هردو تومور نقصی در سنتز بعضی اسیدهای آمینه و پولی پپتیدها باشد. ازدیاد سروتونین خون و هیدروکسی اندول استیک اسید (5H.I.A) در ادرار - وجود هیدروکسی تریپتوفان درخون پاره از این بیماران دلیل عیب متابولیسم تریپتوفان میباشد. اخیراً وجود مقداری ملانوتونین (Melanotonin) که محصول متابولیسم سروتونین میباشد ذکر شده است این ماده که اثر ضد کورتیکوئید و ویرس محرک ملانوفورها را دارد هنوز همراه هیچ سندرم بالینی دیده نشده است. باید منتظر چنین روزی بود.

**۴- سندرم هیپر کالسمیک** - این سندرم در سرطانهای سایر اعضاء مثل کلیه - تخمدان - پستان - همانژیوسارکم کبدی و بیماری هوجکین مشاهده شده است در سرطان ریه هم دیده میشود. تنها نوع سرطان ریه Oat cell نیست. مقدار کلسیم خون تا ۱۷ میلی گرم درصد بالا میرود. علائم هیپر کالسمی گاهی ظاهر میشود این علائم عبارتند از ضعف - بی قوهی - حال استفراغ وقتی مواد غذایی - بیومست پولی اوری - پولی دیپسی (زیاد نوشیدن) - بی اشتهائی - گاهی خواب - کم شدن آب بدن - نارسائی کلیه و اورمی - رسوب کلسیم در توبولهای کلیه - سنگ کلیه - نفرو کالسینوز زیادی کلسیم ادرار - کالسینوز عمومی و بالاخره ضایعات قرینه . متاستازهای فراوان استخوانی معمولاً هیپر کالسمی ایجاد میکنند ولی در اینجا منظور از سندرم هیپر کالسمیک بالا بودن کلسیم خون بدون متاستاز میباشد. در این بیماران فسفاتاز قلیائی طبیعی بوده و مقدار فسفاتاز طبیعی است ولی ممکن است نقصان پیدا کرده باشد. پاراتیروئید معمولاً طبیعی است ولی آدنوم پاراتیروئید نیز گاهی دیده میشود. مواردی دیده شده است که عمل برداشتن غده سرطانی باعث پائین آمدن کلسیم خون شده است و این دلیل تشریح پاراتورسین توسط غده سرطانیست در یک مورد سرطان ریه این هورمون پیدا شده است. اگر این موضوع بطور قطع باثبات برسد باید نتیجه گرفت که در سرطانهای ریه پولی پپتیدهای مختلف ممکن است

ساخته شود و هر کدام از آن پولی پپتیدها علائم یک بیماری مربوط به غدد داخلی را تقلید میکنند. هورمن پارا تیروئید پولی پپتیدی بازنجیره طولانی از اسیدهای آمینه میباشد.

**سندرم هیپوگلیسمیک** - موارد سندرم هیپوگلیسمیک در جریان سرطان ریه توسط L. Leger ذکر شده است در این موارد برداشتن کامل پانکراس هیپوگلیسمی را درمان نکرده است ولی برداشتن تومور پلور ( فیبروم ) قند خون را طبیعی نموده نوع سوادیکه توسط این تومور ترشح می شود گرچه معاوم نیست ولی احتمالاً از نوع انسولین است - در متاستازهای کبدی سرطان ریه نوع Indifferencié حتی گلوکاگون پیدا کرده اند این دو ماده هم پولی پپتید میباشد و به فهرست طولانی پولی پپتیدهای ساخته شده توسط سرطانها اضافه میشود.

**سندرمهای آندوکراین دیگر** - گرچه کاملاً روشن نیستند ولی دو بیماری دیگر را نیز ذکر کرده اند یکی هیپرتیروئیدی و دیگری ژنیکوماستی. همراه بیماری Pierre - Marie در سندرم هیپرتیروئیدی متابولیسم بازال و Uptake I 131 بالا رفته است درمان با داروهای ضد تیروئیدی در اینها مؤثر است ولی اثر برداشتن تومور مطالعه نشده و رابطه دقیق تومور و هیپرتیروئیدی روشن نیست. دو احتمال وجود دارد یا سرطان ماده شیبه هورمن T.S.H ترشح میکند و یا ماده ترشح میکند که آن ماده باعث آزاد شدن و ترشح T.S.H میشود. اگر فرض شود که این ماده خود T.S.H است آنوقت معلوم میگردد که غیر از پولی پپتیدها سرطانهای ریه ممکن است گلیکوپروتئین نیز ترشح کنند.

در سندرم ژنیکوماستی - پیرماری نارسائی کبد در بین نیست و ژنیکوماستی مربوط به نارسائی کبد نمی باشد آیا ارتباطی با ترشح هورمنی سرطان دارد معلوم نیست گاهی آنرا همراه آکرومیگالی دیده اند گاهی نیز با واگوتومی خوب میشود. معمولاً این عارضه در طرف سرطان ریه بزرگتر است. اگر علت آن هورمنی باشد این هورمن از نوع هورمن سوماتوتروپ بوده و از دسته پولی پپتیدها است.

### دوم - ضایعات نوروموسکولر

سرطان ریه خیلی زود به مغز و نخاع متاستاز میدهد و با علائم فشار به اعصاب ایجاد میکند از اینرو عوارض عصبی زیاد دارد ولی عوارضی که در اینجا ذکر میشود ارتباطی به فشار روی اعصاب ندارد و مربوط به متاستاز نیست. این عوارض را سابقاً نمی شناختند. در سالهای متعاقب جنگ بین الملل دوم چند گروه از پزشکان جدا گانه هر یک به دست از این سرطانها برخورد کردند که بدون داشتن متاستاز اختلالات عصبی روحی داشتند ابتدا آنرا تصادفی دانستند ولی بعداً معلوم شد تصادفی در کار نیست و عارضه ارتباط با سرطان دارد.



یکی از اولین ابروراسیونها مربوط به Denny - Brown میباشد که دو بیمار ایشان همراه سرطان اختلالات حسی نشان میدادند که مربوط بود به استحالۀ Degenerescence ریشه های خلفی سلولهای گانگلیونی، همچنین استحالۀ عضلانی وجود داشت. یک پزشک دیگر نیز متوجه رابطۀ سرطان و بیماری اعصاب محیطی دربارهٔ ازبیماران گردید. بتدریج مؤلفین دیگر موارد استحالۀ مخچه نیمه حاد و سایر اختلالات عصبی را در سرطانها منتشر کردند. این ارتباط بعداً بین ضایعۀ عصبی ولوکوزها و رتیکولوزها نیز مسلم گشت.

لرد برین ( Lord Brain ) این ضایعات عصبی را بسته دستۀ طبقه بندی میکند:

۱- دستۀ اول از لحاظ آناتومی و پاتولوژیک دژنراسس سلولهای گانگلیونی سیستم عصبی دارند مثل سلولهای پورکنژ مخچه و سلولهای ریشه های خلفی گانگلیونها و یا شاخ قداسی نخاع که ممکن است همراه تورم و با استحالۀ نوروها باشند یا نباشند.

۲- دستۀ دوم میوپاتی همراه و یا بدون علائم بیاستنی.

۳- دستۀ سیم که بیشتر همراه رتیکولوزها و لوکوزها دیده میشود و میلینیزاسیون ماده سفید نیمکره های مغزی با تغییرات سهم در الیگوداندروگلی (مزوگلی) و حتی تغییرات آستروسیتها.

۴- ضایعاتی که بهیچیک از این گروه مربوط نیست.

بطور کلی رابطۀ مستقیم بین شدت بیماری ریه و علائم عصبی وجود ندارد. ضایعات عصبی ممکن است قبل از تظاهرات سریری سرطان ظاهر شود حتی مواردی دیده شده است که سرطان ریه سه سال بعد از تظاهرات عصبی شناخته شده است. در چند مورد نیز تظاهرات عصبی بعد از درمان جراحی سرطان ظاهر گشته اند. در این دستۀ از بیماران پس از جراحی سرطان متابولیزم ظاهر نشده بود که علائم بدان منسوب گردد. معمولاً علائم عصبی بتدریج پیشرفت کرده و پس از چندماه یا حتی یکسال منجر بمرگ میشوند گاهی اوقات بهبودی موقت و یا طولانی نیز حاصل میشود.

### دستۀ اول- آنسفالومیلونوروپاتی سرطانی

آناتومی و پاتولوژی: در این بیماران ضایعات اکثراً مشخص و محدود میباشد. سلولهای پورکنژ مخچه و گاهی رشته ها و نورونهای عصبی نخاع استحالۀ پیدا می کنند. استحالۀ در مرحلۀ اول در رشته های نخاعی - مخچه مستقیم گاهی در رشته های پیرامیدال دیده میشود ارتشاح لئوسیتی در پرده های مغز و دور عروق وجود دارد در بیمار دنی - براون سلولهای گانگلیونهای ریشه خلفی از بین رفته و جای آن هسته های بیضی شکل پررنگی بود که دورش را کپسولی از سلولهای نسج ملتحمة بیضی شکل و کم رنگ احاطه کرده بود. مقداری از فیبرهای

عصبی حسی از بین رفته بود. در سراسر عصبی فقط در شاخه خلفی نخاع استحاله شدن دیده میشد. در سری دیگری از بیماران غیر از استحاله و از بین رفتن سلولهای Noyau dentelé نخچه همراه دژنراسیون هسته Sous Thalamique و همچنین نورونهای تومور نخاع و بصل- نخاع شبیه تابلوی پولیومیالیت مزمن پیشرونده Polyomyelitis chronica progressiva و ارتشاح سلولی در برده های مغزی و اطراف عروق نخاع.

از اینرو در بیماران مختلف ضایعات متفاوت دیده میشود چه از لحاظ شدت و چه انتشار بیماری. گاهی ضایعات وسیع در بدن و نواحی مغزی وجود دارد ولی در خود نیمکره های مغزی عارضه نیست.

از لحاظ کلینیکی: علائم مربوط به شدت و درجه انتشار ضایعات میباشد.

اختلالات نخچه: آناکسی نخچه همراه سرگیجه- دیزآرتری (Dysarthric) همراه این عوارض لرزش اکستریورامیدال و یا ضایعه پیرامیدال دیده میشود گاهی ضایعات شبیه اسکروز آن پلاک است منتها با سیر سریعتر- پتوز (Ptosis) افتالموپاژی فلج بولبرینیز گاهی مشاهده میشود.

اختلالات حسی: بی حسی و کرخ بودن صورت یا اعضاء- گاهی درد. هر چه بیماری پیشرفت کند تمام انواع حس مختل میشود. آناکسی و از بین رفتن رفلکسها و گاهی کری دیده میشود.

اختلالات موتور: از پولیومیالیت مزمن پیشرونده یکبار نام برده شد این ضایعه ایجاد آنرونی و ضعف عضلانی میکند همراه پرش رشته های عضلانی. همراه اختلالات حرکتی اختلالات نخچه و حسی نیز گاهی دیده میشود.

از اختلالات حسی و موتور: نام برده شد.

اختلالات روحی: این اختلالات گاهی باعث کشاندن بیماران به بیمارستان میشود

و این در مواردی است که تشخیص سرطان ریه داده نشده و بیماری با اختلال روحی شروع شده است. غیر از حال جنون Demense فرم بدخلتی و یا مالیخولیا نیز دیده میشود. این اختلالات عموماً پیشرونده میباشد. گاهی هیپرکالسمی مؤثر در ایجاد اختلال روحی است. امتحان مایع نخاع: پروتئین و لئوسیتها ممکن است زیاد شود بطور کلی تغییرات

قابل ملاحظه نیست.

دسته دوم دسته هیپوآتیک میاستنیک. اول باید از درماتومیوزیت نام برد که چون معمولاً

به متخصصین پوست مراجعه میکنند ضایعه ریوی ممکن است ندیده بگذرد این عارضه اکثراً قبل از سرطان ریه ظاهر میشود. غیر از عارضه بالا گروه اختلالاتی وجود دارد که از لحاظ آناتومیوپاتولوژیک علامت مهمی نشان نمیدهند مختصر نکروز ویا آتروفی فیبرهای عضلانی وجود دارد. در مقابل ضعف شدید عضلانی بدون تناسب با ضایعات نسجی وجود دارد. این ضایعات عضلانی جنبه اختصاصی به سرطان ندارند. درجهاز عصبی در این بیماران عارضه وجود ندارد و ضایعه مستقل میباشد.

علائم بالینی: Parésie عضلانی خصوصاً در ریشه اندامها یعنی در ناحیه لگن و شانه دیده میشود. ضعف عضلات ممکن است در تنه بوده و باعث تغییر شکل ستون فقرات شود راه رفتن گاهی همراه لوردوز میباشد. گاهی ضعف در عضلات گردن است. پرش عضلانی وجود ندارد رفلكسهای وتری کم شده است. معمولاً شروع بیماری تدریجی است. گاهی نیز در تعقیب بیهوشی عمومی ویا استعمال داروهای شل کننده عضلانی ناگهان پیدا شده و بسرعت پیش میرود. درباره از بیماران علائم بیاضی ظاهراً میشود بطوریکه با پروستگمین و داروهای ضد کلین استراز بهبود پیدا می کنند. در اینجا نیز گاهی سرطان ریه بعد از پیدایش علائم عضلانی تظاهر میکند موقهیکه بیماری زیاد پیشرفته نیست فقط در موقع انقباض عضلات ضعف احساس میشود گاهی علائم Myotonic وجود دارد از اشکال بالینی این عوارض دوفنی و ضعف عضلات صورت است. در این بیماران گاهی زبان قرمز و صاف میباشد که با استعمال ویتامین B تغییر نمیکنند.

### گروه سوم Progressive Multifocal Leuco - encephalopathy

برای اولین بار در ۱۹۰۸ در استجان آسیب شناسی مغز بیماران فوت شده از لوکوز و هوچکین به ازین رفتن غلاف میلین رشته های ماده سفید مغز برخوردار کردند. معمولاً در زن و مرد یکسان دیده میشود سن متوسط در حدود ۵۰ سال ذکر شده و معمولاً در مراحل آخریکه بیماری مزمن، یک بیماری عصبی حاد و یا نیمه حاد پیدا شده و بیماران را ازین میبرد. بیماریهای مزمنی که این عوارض عصبی را ایجاد میکند عبارتند از بیماری هوچکین - لوکوز لیمفوسیتی و ویلوتید - سرطان منتشر و پراکنده - سارکوئیدوز - سل ارزنی و حتی ضایعات کوروزر. نوع ضایعه در همه حال یکبست ولی شدت و انتشار بیماری فرق میکند. محل ضایعات بیشتر در نیمکره های مغزی گاهی بدون تگولهای (پایه) مغزی و مخچه میباشد نادراً ضایعه در نخاع دیده شده است و اگر باشد بسیار جزئی است.

همراه ضایعه ازین رفتن میلین تغییراتی در مزوگلی و در آستروسیتهای مغزی دیده میشود

برخلاف تصور پاره ضایعات دورعروق نیست. ضایعات مربوط به مزوگلی در تمام موارد دیده شده است. هسته آنها بزرگتر شده جزئیات آن محو و پررنگ تر میشود در داخل هسته دانه های اتوزینوفیل دیده میشود. ولی تغییرات استروسیتها در همه موارد وجود ندارد. استروسیتها هیپرپلازی پیدا کرده به فورهای ژان (Jeant) شبیه سلولهای سرطانی تبدیل میگرددند.

از لحاظ بالینی سیریماری کوتاه و اکثراً ۳-۴ ماه بوده و گاهی کوتاهتر نیز میباشد.

شروع بیماری تدریجی و پیشرفت بیماری بلاانقطاع میباشد علائم بیماری همان علائم ضایعات پراکنده و نامتقارن نیمکره های مغزی است بصورت همی پارزی و گاهی پارزی دوطرفی خصوصاً در آخر سیریماری تظاهر میکند. گاهی علائم جنون پیدا میشود پاره کور میشوند و یا اختلال دید دارند که مربوط است به راههای باصره در ناحیه Occipital. ته چشم معمولاً طبیعی و سردمک در مقابل نور عکس العمل نشان میدهد. گاهی آفازی و تغییرات تکلمی وجود دارد همچنین اختلالات مخچه وحسی حرکات کره Chorée سردرد حملات صرعی نیز دیده شده است

فلج زوجهای جمجمه اختلال Orientation آتاکسی یکطرفی - همی آنوپسی - نیستاگوس - تورم عصب باصره موقتی - کم رنگی دیسک Optique یکطرف - کرخی نصف بدن و کمی حس ارتعاش - دیسفاژی - مرگیجه و کشیده شدن و افتادن بیکطرف راه رفتن همراه تلوتلو خوردن نیز گاهی دیده میشود.

از لحاظ آناتومیولوژیک: ضایعات ابتدا کوچک هستند و بتدریج بسط پیدا کرده بهم متصل میشوند. ساولهای طبقه دانه دار مخچه خراب میشوند Couche granulaire de cervelet و هسته های شان بزرگتر میشود.

مایع نخاع: معمولاً طبیعی است گاهی کمی پروتئین و یا سلول ممکن است زیاد شده باشد.

الکتروانسفالوگرام: غیر طبیعی است موجهای آهسته Slow wave منتشر و غیر متقارن دیده میشود (موجهای S و O) از لحاظ رادیولوژیک معمولاً عارضه نیست.

اختلالات دیگر عصبی در جریان سرطان: در عارضه بالا معمولاً در نخاع عارضه نیست ولی در پاره رتیکولوزها نوعی میلوما لاسی Myelo - Malacie شبیه Subacute Com-bined degeneration ضایعات عصبی محیطی دیده شده است گاهی ورم پایی بدون اضافه شدن فشار داخل مغز دیده شده است. در ضایعات استحال مغز و جهاز عصبی مرکزی مقدار پیرووات (Pyruvate) خون بالا میرود. در میلوم سواتیل گاهی پولی نوریت دیده میشود که ارتباطی به فشار ضایعه خود میلوم ندارد. در میلوم معمولاً پروتئین مایع نخاع بالا میرود. میلوپاتی نیمه حاد نکروزان نیز ممکن است با سرطان ارتباط داشته باشد.

از لحاظ درمانی چون در گروه یک و دو گاهی بهبودی خود بخود ایجاد میشود معلوم نیست درمان مؤثر است یا خیر. با برداشتن غده سرطانی گاهی بهبودی حاصل میشود و عود غده باعث ظهور علائم عصبی میشود. گاهی در درماتومیوزیت درمان با کورتیزون مؤثر و مفید است. علت بوجود آمدن ضایعات معلوم نیست. فرضیه‌ها زیاد است پاره از رل و بروس بحث میکنند. ضایعات گروه ۳ که در لوکوزها زیاد دیده میشود شبیه ضایعات ویرال است. آیا ضعف شدید قوای جسمی سبب تهاجم و بروس میشود و یا علت دیگری در کار است.

### سوم - اختلالات استخوانی

هیپوکراتیسم انگشتان هم چنین استئوآرتروپاتی پنومیک هیپرتروفیانت یا بیماری پیریاری از تغییراتیست که در ۲۰-۳۰ بیماران سرطانی دیده میشود. در بزوتیوم پلور نسبت درصد از این هم تجاوز میکند. در سرطانهای سطحی ریه خصوصاً اگر در وسط آن نکروز باشد و بیشتر در سرطانهای اسپینوسلر دیده میشود ضایعه عبارت از استئیت زیر پریوست (ضریع) و تشکیل استخوان جدید میباشد. ضایعات در دو طرف قرینه و اکثراً در انتهای اندامها دیده میشود. در موارد پیشرفته ممکن است اکثر استخوانها بدان مبتلا شوند و بیماری شبیه آکرومگالی شود. در مفاصل آرتریت سرطانی با تورم دردناک مفصل و Synovite ورم سینوئال مزمن خوردگی غضروف و وجود ارتشاح مفصلی ظاهر میکند. تغییرات مفصلی - استخوانی گاهی با آرتریت روماتوئید اشتباه میشود. دریا گاهی ورم وجود دارد و تشخیص نارسائی قلب مطرح میشود اگر همراه ورم درد هم باشد تشخیص قلبیت مطرح میشود. همچنین تشکیل استخوان جدید تشخیص افتراقی را با سیفیلیس مطرح میکند. علت تغییرات استخوانی و مفصلی دقیقاً روشن نیست از اثر عصب دهم در آن بحث شده است در هیپوکراتیسم سرطانی و یا بیماریهای دیگر قطع عصب دهم باعث بهبود ضایعه استخوانی میشود. برداشتن تومور هم در درون اراحتیهای مفصلی را تخفیف میدهد و عود غده باعث عود ضایعات مفصل و استخوان میشود. گاهی نیز عارضه بخودی خود رو بهبود می‌رود. درباره بوارد تورا کوتومی و یا برداشتن اعصاب اطراف ناف ریه باعث بهبود بیماری میشود.

درماتومیوزیت یکی دیگر از تغییراتیست که همراه سرطانهای ریه دیده میشود تمام موارد ذکر شده در نزد خانمها دیده شده و سرطان از نوع آدنوکارسینوم و یا آلونولار سل بوده است. درماتومیوزیت اکثراً قبل از سرطان بروز میکند از اینرو پاره تصور میکنند که سرطان در اثر درماتومیوزیت ایجاد میشود.

بالاخره باید از Acanthosis nigricans اسم برد که اکثر آدلیل وجود سرطانی در شکم است خصوصاً آدنوکارسینوم گاهی نیز همراه ضایعات سرطانی ریه دیده میشود.

### چهارم ضایعات عروقی

دو نوع ضایعه آندوتلیوم قلب و عروق همراه سرطان های ریه دیده می شود یکی ترومبوفلیت گردان (Thrombo - phlebit migrans) و دیگری آندوکاردیت همراه ترومبوز غیر عفونی، این ضایعات در اکثر بیماریهای مضعف و مزمن دیده می شود خصوصاً در سرطانهای معده و لوزالمعده و در حدود ۲/۵٪ سرطانهای برنش - آندوکاردیت نیز همراه سرطانهای برنش معده و لوزالمعده دیده می شود.

ترومبوفلیت گردان: در اندامهای عالی و سفلی دیده می شود و ممکن است قبل از پیدایش علائم سرطان ظاهر شود. در این نوع ترومبوفلیت ها پاره ایسولفین عقیده بعمل جراحی سرطان ندارند. و نیز در مواردیکه عمل جراحی ریه شده است ترومبوفلیت بهبودی پیدا نکرده در این بیماران آمبولیهای مکرر ایجاد انفارکتوس ریه می کنند که خود تشخیص سرطان ریه را مشکل می کند چون نظر به سمت تشخیص انفارکتوس معطوف است.

آندوکاردیت ترومبوزی غیر عفونی Endocardite Thrombotique non bacterienne ضایعات زگیلی شکل بدون میکروب در بچه های قلب را گویند. این عارضه تنها در سرطان ریه نیست بلکه در اغلب بیماریهای مزمن و مضعف و کاشکسی ایجاد کننده دیده می شود. ضایعات اکثرآ در دریچه سترال و یا آئورت و یا هر دو با هم است. در اثر این آندوکاردیت آمبولیهای شریانی خصوصاً در مغز ایجاد می شود شاید بیشتر علائم عصبی این بیماران مربوط به عوارض حاصله از این آمبولیها باشد تا متاستازهای سرطانی. این آمبولیها ممکن است قبل از پیدایش علائم سرطان دیده شوند. گاهی انفارکتوس میوکارد در اثر آمبولی کورونریها ایجاد می شود بطور کلی هر وقت ظهور عوارض آمبولی پیش از تشخیص سرطان ریه باشد تشخیص پیچیده شده و اکثرآ غیر ممکن می گردد. علت اصلی این تغییرات هنوز روشن نیست.

### پنجم - اختلالات خونی

ساده ترین اینها کم خونی مزمن است که نتیجه کمی فعالیت مغز استخوان و کم شدن دوره حیات گلبولهای قرمز می باشد. این نوع کم خونیها با کم خونی هموپاتیک - همولیتیک می باشد. کم خونی همولیتیک که اکثرآ در سرطانهای سیستم رتیکولو آندوتلیال دیده می شود نادراً در این نوع بیماریها نیز دیده می شود. پولی سیستمی یکی دیگر از اختلالات خونی است که دیده شده است ولی معمولاً این عارضه در سرطانهای کلیه و یا در سرطانهاییکه به کلیه متاستاز می دهند دیده می شود. فیبرینولیز (Fibrinolyse) و هیپوفیبرینمی یکی دیگر از این عوارض است علت آن هنوز روشن نیست آیا مصرف زیاد سواد انعقادی در اثر لخته شدن خون در عروق باعث آن می شود و یا بالعکس مواد لیزدهنده فیبرین خون زیاد

شده است. بیشتر در دنبال جراحی ریه برای سرطان پیش می آید. نادراً در تعقیب بیوپسی غدد بالای ترقوه پیدا شده است. درمان رادیوتراپی سرطان، استعمال گاز خردل و یا شیمیوتراپی سرطان در یکی دو مورد جلوی خونریزی را گرفته است. پس از برداشتن تومور در یک مورد دیگر پس از قطع خونریزی سطح فیبرینوژن خون طبیعی شد. در این بیماران Kratochvil و Korst عقیده دارند که چون مواد پروکواگولان (Procoagulant) بتدریج و به مقدار بسیار کم وارد جریان خون میشوند و قدرت عمل آنها ضعیف است و همراه فعال کننده های Plasminogène میباشد از اینرو علائم انعقاد داخل عروقی خود را نشان نداده و بیشتر در اثر مصرف مواد انعقادی بصورت فیبرینولیز تظاهر میکنند در پاره موارد وجود انعقاد داخل رگ را قبل از فیبرینولیز مشاهده کرده اند. مؤلفین مذکور همچنین ماده دریکمورد سرطان ریه پیدا کرده اند که با سرد کردن پلاسما رسوب کرده با ترومبین منعقد میشود و به پارین اثری در مقدار کریو- پروتئین ندارد. این پروتئین در خون حیواناتی که در آنها فنومن شوآرتزمن ایجاد شده است نیز وجود دارد. مطالعات Shainoff نشان داده که این پروتئین در اثر تأثیر ترومبین روی فیبرینوژن بوجود می آید.

هنوز علت دقیق خونریزی بیماران مبتلا به تومور روشن نیست ولی پاره آزمایشها نشان داده است که ارتباطی به سیستم پلاسمینوژن - پلاسمین ندارد چون پلاسما در این بیماران قادر به لیزرم گاو هترولوگ نیست. در یک مورد همراه علائم انعقاد داخل عروقی کمی فاکتور ۸ و پیدایش کریوفیبرینوژن دیده شده است که با درمان به پارین بهبودی حاصل گردید.

این مختصر نشان میدهد که سرطان چگونه ممکن است در تمام اعضاء و جهازات بدن مسبب اختلال گردد و شاید فقط جزئی از این اختلالات بر ما معلوم است. سرطان اکثراً یک بیماری موضعی نیست از اینرو باید دقت شود در تعقیب هر بیماری پیچیده ب فکر سرطان بود زیرا از این بالای کشته هیچ چیز بعید نیست.

### Références

- 1- Knowles, J. K. and Smith, L. H., Jr.  
Extra - Pulmonary manifestations of bronchonic carcinoma. New Eng. J. Med. 505 - 510, 1960.
- 2- Lord Brain  
Neurological complications of neoplasm. Lancet. : 179 - 184, 1963.

- 3- Richardson, E. P., Jr.  
Progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Eng. J. Med.*:265.  
815 - 823, 1961.
- 4- Young, J. R.  
Ulcerative colitis and finger clubbing. *Brit. Med. J.*: 1966.
- 5- Korst, D. R. and Kratochvil, C.H.  
Cryofibrinogen in a case of lung neoplasm associated with throm-  
bophlebitis migrans. *Blood*, 10 : 945-952, 1955.
- 6- Hinshaw, and Garland.  
*Diseases of the Chest*. Saunders, 1963
- 7- Stovins, P. G. I.  
Syndrome of ectopic hormone production associated with pulmonary  
neoplasms. *Am. Rev. Res. Dis.* 92:1965.
- 8- Williams, M. J., Barnes, R. N. and Sommers, S. G.  
Hyponatremia, antidiuretic hormone secretion and oat cell carcinoma  
of the lung. *Dis. of the Chest*. 4:95 - 99. 1963.
- 9- Strinling, M. D.  
Bronchial adenoma (Carcinoid type) with hyperserotoninemia and  
unusual roentgenographic manifestations. *Dis. of the chest*. 45 :  
652 - 654. 1964.
- 10- Sobota, J. T. and Reed, R. J.  
Multiple bronchial adenomas. Cushing's syndrome and hypokalemic  
alkalosis. *Dis. of the Chest*. 46 : 367 - 371, 1964.
- 11- Unger, R. H.  
The riddle of tumor hypoglycemia. *Am. J. Med.* 40 : 325-829. 1966.