

بررسی کلینیکی-پاتولوژیک و عوامل موثر طول عمر در ۴۰ بیمار مبتلا به مزوتلیوم بدخیم پلور

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۱۱/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۱/۲۶

چکیده

زمینه و هدف: مزوتلیوما بدخیم پلور از جمله تومورهای ناشایع و بسیار مهاجم منشاء گرفته از سلول‌های مزوتلیال می‌باشد که اغلب به دنبال تماس با آزیست پدید می‌آید. هدف از این مطالعه بررسی کلینیکی-پاتولوژیک ۴۰ بیمار مبتلا به مزوتلیوما بدخیم پلور و بررسی عوامل موثر و پیش‌آگهی بیماران می‌باشد. **روش بررسی:** در این مطالعه بیماران با تشخیص قطعی که حداقل سه سال پی‌گیری شده‌اند، مورد بررسی قرار گرفت. **یافته‌ها:** نسبت جنسی مرد به زن معادل سه و با متوسط سنی ۵۵ سال بود. درد قفسه سینه شایع‌ترین علامت در ۳۴ بیمار (۸۵٪) بوده است. روش تشخیص بیوپسی باز پلور در ۸۲/۵٪ بوده است. بیماران اکثراً در Stage I (۳۷/۵٪) بوچارد بودند. شایع‌ترین نوع پاتولوژی بیماری نیز فرم اپی‌تلیال در ۲۵ بیمار (۶۲/۵٪) بوده است. از نظر مدت درمانی در ۱۹ بیمار ۴۷/۵٪ تنها درمان کموتراپی و رادیوتراپی شده، و در هشت بیمار (۲۰٪) تحت عمل اکسترپلورال پنومونکتومی و در هفت بیمار (۱۷/۵٪) تحت درمان دکورتیکاسیون و پلورکتومی با درمان اجوانت قرار گرفت. در شش بیمار (۱۵٪) رضایت به هیچگونه درمانی ندادند. مورتالیتی جراحی در یک بیمار رخ داده و شایع‌ترین موربیدیتی جراحی عفونت زخم بوده است. متوسط طول عمر بیماران نیز ۱۲±۱/۲ ماه بوده است. از نظر عوامل موثر در طول عمر، وضعیت فیزیولوژی بیمار، نوع پاتولوژی، Stage بیماری و فرم درگیری پلور موثر بوده‌اند. **نتیجه‌گیری:** با توجه به طول عمر اندک بعد از درمان‌های مولتی‌مدالیتی در مزوتلیوما درمان‌های تهاجمی تنها در بیماران انتخابی توصیه می‌کنیم

کلمات کلیدی: مزوتلیوما بدخیم، پلور، تشخیص، درمان

رضا باقری^{*۱}

سید ضیاء... حقی^۱

محمد باقر رحیم^۲

داوود عطاران^۳

مهدی سیلانیان طوسی^۴

۱- گروه جراحی قفسه سینه، عضو مرکز تحقیقات بیماری‌های ریوی و سل دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- گروه جراحی قفسه سینه، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه داخلی ریه، عضو مرکز تحقیقات بیماری‌های ریوی و سل

۴- رادیوتراپی و آنکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

* نویسنده مسئول، مشهد، بیمارستان قائم، گروه توراکیس
تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۰۹۶۱۲
email: Bagherir@mums.ac.ir

مقدمه

نمونه‌برداری به کمک توراکوسکوپی و بیوپسی باز پلور صورت می‌گیرد.^۲ متدهای درمانی متعددی از جمله درمان‌های جراحی تهاجمی مثل اکسترپلورال پنومونکتومی Extra Pleural Pneumonectomy (EPP) تا روش‌های محدودتر مثل دکورتیکاسیون و پلورکتومی Decortication and pleurectomy یا پلوردز Pleurodesis تنها به کمک درمان‌های کمکی مثل رادیوتراپی یا کموتراپی یا کموتراپی داخل پلورال با نتایج متغیر در پیش‌آگهی بیماران مورد مطالعه قرار گرفته که در اغلب مطالعات نتایج بسیار متغیر و قابل بحث بوده است.^۳ هدف این مطالعه بررسی کلینیکی-پاتولوژیک ۴۰ بیمار مبتلا به مزوتلیوما بدخیم پلورال بود و با بررسی‌های به عمل آمده عوامل موثر در پیش‌آگهی را در بیماران مذکور مورد بررسی قرار داده‌ایم.

مزوتلیوما بدخیم (Malignant mesothelioma) پلور یک سرطان ناشایع با درمان بسیار محدود در حفره پلورال می‌باشد که از سلول‌های مزوتلیال منشاء می‌گیرد. برخلاف سرطان ریه سیگار عامل مستعدکننده بروز این سرطان نبوده بلکه تماس طولانی مدت با آزیست عامل اصلی بروز این سرطان می‌باشد و معمولاً بین زمان بروز سرطان و علامت‌دار شدن بیمار فاصله زمانی طولانی طی می‌گردد و کلید اصلی درمان، تشخیص زودرس و درمان تهاجمی بیماری است.^۱ علامت اصلی بیماران نیز تنگی نفس و درد قفسه سینه و تجمع مایع در حفره پلورال است که به خوبی با رادیوگرافی قفسه سینه و سی‌تی‌اسکن تجمع مایع پلور حفره پلورال و ضخامت پلور قابل رؤیت است. معمولاً تشخیص به کمک نمونه‌برداری سوزنی،

روش بررسی

در این مطالعه گذشته‌نگر و Case-series، ۴۰ بیمار مبتلا به مزوتلیوما بدخیم پلور که با تشخیص قطعی در فاصله مهرماه سال‌های ۱۳۷۵ تا خرداد ماه ۱۳۸۷ تحت اقدامات تشخیصی و درمانی در بیمارستان قائم و امید مشهد و امام‌خمینی تهران قرار گرفته و حداقل سه سال بعد از اتمام درمان تحت پی‌گیری قرار گرفته‌اند (مگر اینکه در فاصله کوتاه‌تر از زمان مزبور فوت نموده باشند). بیماران مذکور از نظر سن، جنس، سابقه تماس با آزیست، مصرف سیگار، علائم بالینی، فاصله زمانی بین بروز علائم و تشخیص، سمت درگیری حفره پلورال، احتمال درگیری دوطرفه دیافراگم، متد تشخیصی، فرم پاتولوژی، میزان پلاکت در زمان تشخیص، فرم درگیری ماکروسکوپی حفره پلورال، نوع درمان، عارضه درمان و متوسط طول عمر مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به کمک تکمیل پرسشنامه‌های محتوی مندرجات فوق به کمک پرونده بررسی و به کمک نرم‌افزار SPSS با ویراست ۱۱/۵ مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. سپس جهت بررسی عوامل موثر بر روی طول عمر بیماران به دو دسته با طول عمر زیر ۱۸ ماه و بالای ۱۸ ماه قرار گرفته و از نظر متغیرهایی مثل سن، جنس، نوع پاتولوژی، نوع درگیری حفره پلورال، سابقه تماس با آزیست، سابقه تماس با سیگار، میزان پلاکت در زمان تشخیص، سمت درگیری حفره پلورال، درگیری دوطرفه دیافراگم و نوع درمان مورد بررسی قرار گرفته و به کمک معیارهای آماری p مورد آنالیز قرار گرفتند. معیار آماری Fisher exact test مورد آنالیز قرار گرفتند. مقادیر $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

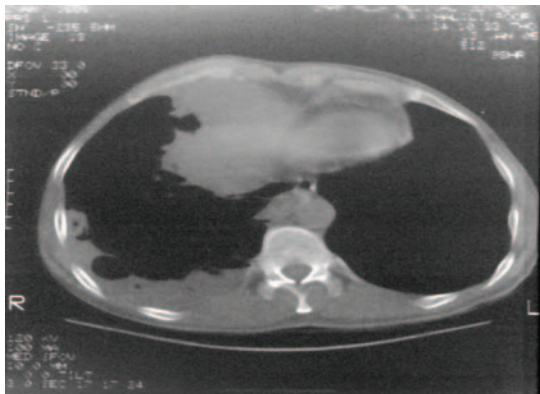
در کل ۴۰ بیمار وارد مطالعه شدند که ۳۰ بیمار مرد و ۱۰ بیمار زن بوده‌اند (M/F=۳)، متوسط سنی بیماران (۵۵/۲±۰/۳۴) سال بوده است. جوان‌ترین بیمار ۴۰ ساله و مسن‌ترین بیمار نیز ۷۸ ساله بودند. ۱۵ بیمار (۳۷/۵٪) سابقه مصرف سیگار را داشته‌اند و تنها در ۱۰ بیمار سابقه تماس با آزیست وجود داشت (۲۵٪). ۲۵ بیمار (۶۲/۵٪) فاصله زمان تشخیص تا شروع علائم بیش از شش ماه بوده است و در ۱۵ بیمار (۳۷/۵٪) این میزان کمتر از شش ماه بوده است. شایع‌ترین علامت بالینی در بیماران درد قفسه سینه بوده که در ۳۴

بیمار (۸۵٪) وجود داشت ولی تنگی نفس فعالیتی در ۲۷ بیمار (۶۷/۵٪) و ضعف عمومی و کاهش وزن در ۱۸ بیمار (۴۵٪) وجود داشته است. جهت تشخیص در تمامی بیماران رادیوگرافی قفسه سینه و CT اسکن قفسه سینه و شکم به صورت روتین انجام شده که از نظر سمت درگیری حفره پلور ۲۲ مورد در سمت چپ (۵۵٪) و ۱۶ مورد در سمت راست (۴۰٪) و دو مورد درگیری دوطرفه بوده است (۵٪). در شش بیمار نمای افیوژن پلورال تنها (۲۰٪) و در ۲۵ بیمار نمای درگیری پلور به صورت ضخامت پلور و نمای Confluent pleural rid (۶۲/۵٪) و در دو بیمار (۵٪) نمای لنفادنوپاتی مدیاستینال و در شش بیمار درگیری زیر دیافراگم (پنج مورد در سمت راست و یک مورد در سمت چپ) وجود داشت (۱۵٪). نمای درگیری دوطرفه و متاستاتیک پارانشیم ریه نیز در دو بیمار دیده شد (۵٪). شکل ۱ رادیوگرافی قفسه سینه و شکل ۲ سیتی اسکن بیمار مبتلا به مزوتلیوما بدخیم پلور را نشان می‌دهد. تمامی بیماران تحت ارزیابی تشخیصی به کمک Tap و بیوپسی پلور در ابتدا قرار گرفته که تنها در دو بیمار تشخیص قطعی با این متد داده شد (۵٪). جهت ۱۵ بیمار اقدام به توراکوسکوپی جهت تشخیص داده شد که به علت مشکلات تکنیکی تنها در پنج بیمار موفق به تهیه بیوپسی کافی پلور و تشخیص شدیم (۱۲/۵٪) و در ۱۰ بیمار به علت ضخامت شدید پلورال و محو شدن حفره پلورال امکان انجام توراکوسکوپی نبوده و عمل تبدیل بیوپسی باز پلور شد. در کل در ۳۳ بیمار به کمک بیوپسی باز حفره پلورال موفق به تشخیص شدیم (۸۲/۵٪). در ارزیابی میزان پلاکت در زمان تشخیص ۲۵ بیمار پلاکت زیر ۴۰۰,۰۰۰ داشته‌اند (۶۲/۵٪) و ۱۲ بیمار پلاکت بالای ۴۰۰,۰۰۰ (۳۰٪) و در پرونده سه بیمار از میزان پلاکت اطلاعی در دسترس نبود (۷/۵٪). از نظر فرم درگیری حفره پلورال در هفت بیمار حفره پلورال محو نشده و فقط نمای انتهایی شدید در حفره پلورال رویت شد (۱۷/۵٪) و در ۲۶ بیمار نمای فیبروز شدید در حفره پلورال رویت شد که ورود به حفره پلورال با تکنیک باز نیز به سختی انجام می‌گردید (۶۵٪) و در شش بیمار نیز نمای فیبروز شدید توأم با ندول متعدد در سطح پلور ویسرال رویت گردید (۱۵٪) و در دو بیمار (۵٪) نیز تشخیص با بیوپسی سوزنی داده شده و جهت درمان کمکی به علت شرایط نامساعد طبی فرستاده شد و اطلاعی از وضعیت حفره پلورال نداشتیم. از نظر Staging بیماران بر اساس سیستم Butchard، ۱۵

جدول- ۱: ارزیابی فاکتورهای موثر بر طول عمر بیماران مبتلا به مزوتلیوما بدخیم

متغیر	بیماران فوت شده (۳۳ نفر) در ۱۸ ماه	بیماران زنده (۷ نفر) در ۱۸ ماه	P
سن (زیر ۶۰ سال)	۱۲	۷	<۰/۰۱
جنس (مرد، زن)	M*/F**=۲۵/۸	M/F=۵/۲	<۰/۶۰۸
سابقه تماس با سیگار	۱۳	۲	<۰/۴۱۹
سابقه تماس با آزبست	۸	۲	<۰/۲۹۸
پلاکت بالای ۴۰۰۰۰ قبل از درمان	۱۰	۲	۰/۸۴۴
سمت درگیری (چپ/راست/دوطرفه)	چپ/راست/دوطرفه	چپ/راست/دوطرفه	۰/۵۵۶
درگیری پلور (التهابی/فیروزه/فیبرونولر)	۲/۱۳/۱۸ FN/FI/IN ۶/۲۵/۱	۰/۳/۴ FN/FI/IN ۰/۱/۶	<۰/۰۰۱
درگیری دو طرف دیافراگم	۶	۰	<۰/۰۵
نوع درمان (کمورادیوتراپی + پلورکتومی) (A), کمورادیوتراپی (B), پلورکتومی + کمورادیوتراپی (C), بدون درمان (D)	D/C/B/A ۶/۵/۵/۱۷	D/C/B/A ۰/۳/۲/۲	۰/۰۷۹
نوع پاتولوژی (ای تیال/سارکوماتوز/مخلوط)	M/S/EP ۹/۵/۱۹	M ⁺ /S ^{\$} /EP [!] ۱/۰/۶	<۰/۰۵

آزمون آماری Fisher exact test, *Male, **Female, +Mixture, \$Sarcomatose, !Epithelial, FN: Fibronodular, FI: Fibrosis, IN: Inflammatory, p<۰/۰۵ معنی دار می باشد.



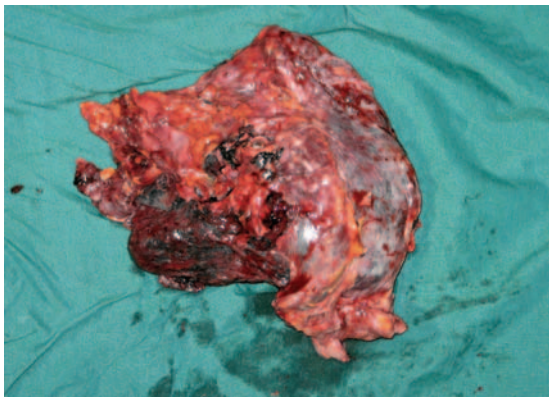
شکل- ۲: نمای سی تی اسکن بیمار با نمای ضخامت پلور و Confluent pleural rid در سمت مبتلا



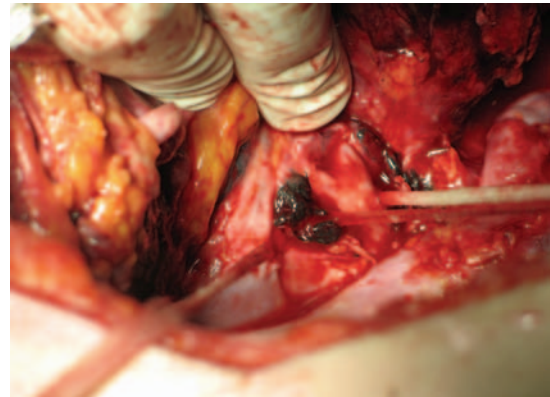
شکل- ۱: نمای رادیوگرافی قفسه سینه با ضخامت پلور و تجمع مایع و گیر افتادن ریه در سمت مبتلا

جراحی (پنج بیمار)، عدم توانایی بیمار در انجام جراحی مثل رزرو نامناسب قلبی و ریوی، سن بالا (شش بیمار)، درگیری دوطرفه ریه (دو بیمار) یا درگیری دو طرف دیافراگم (شش بیمار) تومور بوده است. در هفت بیمار نیز با توجه به شرایط محدودتر تنفسی و عدم تحمل اکستراپلورال پنومونکتومی، دکورتیکاستیون و پلورکتومی در بیماران انجام و جهت ادامه درمان اجوانت (رادیوتراپی و کموتراپی) فرستاده شدند (۱۷/۵٪). در هشت بیمار (۲۰٪) نیز با توجه به تحمل جراحی (Ejection Fraction, FEV>۱/۵h)، مناسب، درگیری یک طرفه بدون درگیری پایین دیافراگم، سن کمتر از ۶۰ سال و عدم

بیمار در stage I (۳۷/۵٪) و در ۱۰ بیمار در stage II (۲۵٪) و دو بیمار در stage III (۵٪) و شش بیمار در Stage IV (۱۵٪) و دو بیمار نیز در Stage V بودند (۵٪). در مورد متد درمانی نیز روش های متنوعی جهت درمان در بیماران به کار رفته است. در شش بیمار بعد از تشخیص رضایت به هیچگونه روش درمانی ندادند و تنها از درمان های کمکی (ضد درد و برونکودیلاتور) تا زمان حیات استفاده نمودند (۱۵٪). در ۱۹ بیمار (۴۷/۵٪) بعد از تشخیص به همکاران انکولوژیست معرفی و تحت درمان CT و رادیوتراپی بعد از عمل قرار گرفتند. البته معیار ارجاع جهت کموتراپی، عدم رضایت بیمار به



شکل- ۴: نمای ماکروسکوپی نمونه جراحی



شکل- ۳: رزکسیون داخل پریکارد عروق هیل

مجدد متوجه شدیم که به علت اشکال در تثبیت مش پریکارد و جدا شدن آن این عارضه رخ داده که مش مجدد جایگزین و بیمار به خوبی تحت درمان قرار گرفت. Dehiscence جداره همی توراکس نیز در یک بیمار (۱۲/۵٪) به صورت تاخیری (یک ماه بعد از جراحی) رخ داد که با ترمیم مجدد این عارضه برطرف شد. در دو بیمار نیز عفونت جداری (۲۵٪) رخ داد که با درمان‌های نگهدارنده برطرف شد. از نظر نوع پاتولوژی ضایعه ۲۵ بیمار مبتلا به نوع اپی‌تلیال بوده‌اند (۶۲/۵٪) و پنج بیمار مبتلا به فرم سارکوماتوز (۱۲/۵٪) و ۱۰ بیمار فرم Mixed بوده است (۲۵٪). از نظر طول عمر بیماران بعد از درمان، متوسط طول عمر بیماران $12 \pm 1/2$ ماه بوده است و حداقل ۹ ماه و حداکثر ۲/۵ سال بعد از درمان بوده است. از نظر بررسی عوامل موثر در طول عمر بیماران را به دو گروه با طول عمر کمتر از ۱۸ ماه و بیشتر از ۱۸ ماه تقسیم نمودیم که ۳۳ بیمار طول عمر کمتر از ۱۸ ماه (۸۲/۵٪) و هفت بیمار طول عمر بیشتر از ۱۸ ماه داشته‌اند (۱۷/۵٪). جدول ۱ متغیرهای موثر در طول عمر بیماران را مشخص می‌سازد. در بررسی مزبور عواملی مثل سن زیر ۶۰ سال، نوع پاتولوژی اپی‌تلیال، درگیری التهابی پلور و عدم درگیری دوطرفه ریه یا درگیری دوطرفه دیافراگم در بقای عمر بیماران موثر بودند. جنس، سابقه تماس با آزیست، مصرف سیگار، نوع درمان، میزان پلاکت قبل از درمان، سمت درگیری حفره پلورال در بقای عمر موثر نبودند.

بحث

مزوتلیوما بدخیم یک تومور مهاجم سطح سروزی می‌باشد که می‌تواند حفره پلور یا پریتون را درگیر کند. این تومور در گذشته ناشایع

درگیری لنف نود مدیاستن یا هیل ریه در سی‌تی‌اسکن کاندید اکستراپلورال پنومونکتومی شدند که شش بیمار در مرکز امام خمینی تهران و دو بیمار در بیمارستان قائم مشهد تحت عمل جراحی قرار گرفتند که در سه بیمار ابتدا درمان نئوآجوانت انجام سپس اکستراپلورال پنومونکتومی صورت و سپس درمان اجوانت انجام شد (۷/۵٪) و چهار بیمار ابتدا جراحی اکستراپلورال پنومونکتومی انجام سپس درمان اجوانت صورت گرفت (۱۰٪) و یک بیمار نیز بعد از انجام اکستراپلورال پنومونکتومی رضایت به درمان بعد از عمل نداد (۲/۵٪). این عمل در پنج بیمار (۱۲/۵٪) در سمت راست و در سه بیمار (۷/۵٪) در سمت چپ انجام شد. از نظر تکنیکی اکستراپلورال پنومونکتومی به حذف پلور پاریتال، دیافراگم و پریکارد ریه در سمت مبتلا با بازسازی با مش دیافراگم و پریکارد (در سمت راست نیاز به بازسازی دارد) گفته می‌شود که ما برای انجام این عمل از دو فضا در برش پوسترولانترال توراکتومی (فضای پنج و فضای هشت) سود بردیم. شکل ۳، ۴ نمای انجام جراحی مزبور را در یکی از بیماران نشان می‌دهد. تمامی بیماران ۴۸ ساعت در ICU بوده و پنج بیمار در انتهای عمل اکستوبه و به ICU منتقل و دو بیمار نیز انتوبه به ICU منتقل و بعد از ۲۴ ساعت اکستوبه شدند. از نظر عوارض جراحی تنها در یک بیمار مورتالیتی بعد از عمل داشتیم که ۲/۵٪ کل بیماران و ۱۲/۵٪ بیماران جراحی شده را شامل می‌گردید. علت مرگ در بیمار، خونریزی شدید و غیرقابل کنترل از عروض منشعب آئورت به نخاع بوده است (در اکستراپلورال پنومونکتومی سمت چپ) و در هفت بیمار دیگر مورتالیتی بیمارستانی نداشتیم. از نظر عوارض بعد از عمل هر نیاسیون قلبی در یک بیمار (۱۲/۵٪) رخ داد که با توراکتومی

موارد با نفوذ در شیارهای اینترالوبولی در ۸۶٪ موارد و یا درگیری جداره قفسه سینه در ۱۸٪ موارد دیده می‌شود.^۹ یافته‌های رادیولوژیک در مطالعه ما نمای افیوژن پلورال تنها در ۲۰٪ و نمای Confluent pleural rid در ۶۲/۵٪ موارد، لنگادنوپاتی مدیاستینال نیز در ۵٪ موارد دیده شد. اغلب اولین اقدام جهت تشخیص بیماری نمونه‌برداری از مایع پلورال و ارزیابی آن می‌باشد که معمولاً مایع زرد رنگ دیده می‌گردد. البته دقت تشخیص آن پایین می‌باشد (در مطالعات بین ۳۰ تا ۲۰٪ موارد متغیر است) ولی استفاده از مارکرهایی مثل Corlretinin و Wilms Tumor 1 antigen نیز جهت دقت بالاتر تشخیصی کمک می‌کند سایر مارکرهای اپی‌تلیال نیز مثل CA 15-3 و موسین - ۱ نیز در بعضی مطالعات کمک کننده بوده‌اند.^{۱۰} در مطالعه ما آنالیز تنها مایع پلور در هیچ بیمار به تنهایی تشخیص نبوده است، چون اغلب ارزیابی مایع پلورال غیر تشخیصی است تهیه نمونه بافتی از پلور پاریتال اغلب ضروری است. بیوپسی بسته و استفاده از سوزن Abram's اغلب روش اولیه تکمیل تشخیصی بعد از بررسی آنالیز مایع پلور می‌باشد ولی متأسفانه این روش اغلب دقت تشخیصی پایینی داشته و حتی استفاده از تکنیک‌های ایمونوهیستوشیمی نیز نیاز به نمونه‌های بزرگتر بافتی را می‌طلبد.^{۱۱} امروزه استفاده روتین از توراکوسکوپ به عنوان روش اصلی تشخیصی (گاهی نیز درمانی توأم) در این بیماری محسوب می‌گردد که به خوبی و با دقت بالا قادر به تشخیص بیماری می‌باشد ولی گاهی به علت اشکالات تکنیکی و محو شدن فضای پلورال در فرم‌های پیشرفته بیماری استفاده از این تکنیک ممکن نبود و نیاز به بیوپسی باز پلور را می‌طلبد.^{۱۲} در مطالعه ما تنها در دو بیمار (۵٪ موارد) بیوپسی سوزن سینه به تشخیص منجر شد و به کمک توراکوسکوپ در ۱۲/۵٪ موارد به تشخیص رسیدیم ولی در ۸۲/۵٪ موارد به کمک بیوپسی باز پلور به تشخیص قطعی رسیدیم. اغلب تشخیص پاتولوژی این تومور و تفکیک آن از سایر تومورها مثل آدنوکارسینوما متاستاتیک مشکل بوده و نیاز به رنگ آمیزی‌های اختصاصی دارند (مثل Vimentin و سیتوکراتین) و حتی گاهی میکروسکوپ الکترونیک جهت تفکیک این دو ضایعه ضروری است. از نظر تقسیم‌بندی پاتولوژی این تومورها به سه فرم اپی‌تلیال با شیوع بالاتر، سارکوماتوز و mixed تقسیم می‌گردد.^{۱۱} در مطالعه ما نیز شیوع فراوانی پاتولوژیک این تومور عبارت بودند از: اپی‌تلیال (۶۲/۵٪)، Mixed (۲۵٪)، سارکوماتوز (۱۲/۵٪). با توجه به شیوع اندک این

بوده ولی امروزه به علت افزایش تماس مردم با مواد مستعدکننده آن مثل آزبست رو به افزایش بوده است و امروزه شاهد افزایش شیوع آن در آفریقا و اروپا و استرالیا هستیم.^۴ در مطالعه ما نیز در بررسی پرونده‌ها اکثر بیماران تشخیص داده شده جزو بیماران مراجعه‌کننده در هفت تا ۱۰ سال اخیر بوده که خود می‌تواند دال بر تماس بیشتر مردم با آزبست یا بهبود روش‌های تشخیصی باشند. آزبستوز عامل اصلی بروز این تومورها می‌باشد. در سال ۱۹۶۰ اولین گزارش از تأثیر بروز تماس آزبست و بروز مزوتلیوما توسط Wagner در بیماری در آفریقای جنوبی ارائه شد.^۵ معمولاً تماس طولانی مدت با آزبست، منجر به بروز این عارضه می‌گردد و علت شیوع بالاتر مزوتلیوما در پلور پاریتال نیز خروج مکرر ذرات آزبست (به‌خصوص فیبرهای Amphibole) از سطح ریه که منجر به خراش و تحریک مکرر پلور پاریتال و بروز این عارضه می‌گردد.^۶ در مطالعه ما از مبتلایان به مزوتلیوما ۲۵٪ تعداد بیمار سابقه تماس با آزبست را داشته‌اند. در مطالعات اخیر نیز نقش یک DNA virus به نام Simian virus 40 نیز به‌عنوان یک کوفاکتور مستعد کننده دیگر بروز مزوتلیوما مورد بحث قرار گرفته است.^۷ معمولاً این بیماران اغلب مرد بوده (۸۰٪ موارد) سن ابتلا بین ۵۰ تا ۶۰ سالگی می‌باشد. تابلوی اولیه بیماری به صورت تنگی نفس و بروز تجمع مایع پلورال می‌باشد که در ۶۰٪ بیماران نیز منجر به بروز درد قفسه سینه می‌گردد و همزمانی تجمع مایع پلورال با علت نامعلوم و درد قفسه سینه باید ذهن پزشک را به سمت این بیماری منحرف سازد. سایر علائم مثل خستگی زودرس و کاهش وزن نیز در ۳۰٪ بیماران دیده می‌شود. کلاینگ نیز در کمتر از ۱٪ بیماران دیده شد.^۸ در مطالعه ما اکثراً بیماران مرد بوده و شایع‌ترین علامت نیز درد قفسه سینه (۸۵٪)، بوده است و سایر علائم مثل تنگی نفس فعالیتی (۶۷٪) و صنعت عمومی معمولی در (۴۵٪) موارد وجود داشت. اغلب فاصله زمانی بین بروز تجمع مایع پلورال و بروز تنگی نفس تا تشخیص قطعی ضایعه بین دو تا سه ماه می‌گذرد ولی گاهی حتی به صورت اتفاقی مزوتلیوما در یک رادیوگرافی قفسه سینه کشف می‌گردد.^۸ در مطالعه ما نیز فاصله زمانی بین بروز علائم تا تشخیص قطعی بیماری اکثراً بیش از شش‌ماه بوده است (۶۲/۵٪). در ارزیابی‌ای تشخیصی اغلب در رادیوگرافی قفسه سینه و سی‌تی‌اسکن، تجمع مایع در حفره پلورال در ۷۴٪ مواد تنها علائم بیماری می‌باشد، توده ریوی توبولی با قاعده پلورال (Confluent pleural rid) در ۹۲٪

داشته‌اند تحت درمان اکسترپلورال پنومونکتومی قرار داده و بعد از درمان نیز از کمورادیوتراپی سود برد و وی در مطالعه خود این درمان را روش با عوارض و مورتالیتی قابل قبول ذکر نموده که در طول عمر و کنترل علائم بیمار بسیار موثر است.^{۱۶} مطالعه مشابهی نیز توسط Shipper در سال ۲۰۰۸ ارائه شده که آنها نیز روش درمان اکسترپلورال پنومونکتومی توام با کمورادیوتراپی بعد از عمل را روش مناسب با مورتالیتی و موربیدیتی مورد قبول جهت مزوتلیوما بدخیم دانسته که طول عمر با این روش درمانی را بیشتر از سایر روش‌های درمانی مثل پلورکتومی و دکورتیکاسیون یا بیوپسی تنها دانسته است. ولی آنها به این نکته اشاره داشته‌اند که روش جراحی مزبور حتما باید در مرکزی با تجربه کافی در این جراحی انجام شده که با مورتالیتی و موربیدیتی مورد قبول باشد. آنها ذکر نمودند با توجه به درمان‌های متعدد، نیز باز طول عمر این بیماران اندک بوده و 3-Years Survival در مطالعه آنها ۱۴٪ بوده است.^{۱۴} در مطالعه‌ای که توسط Okada در سال ۲۰۰۷ اشاره شده است آنها نیز با مقایسه دو روش درمانی اکسترپلورال پنومونکتومی با پلورکتومی و دکورتیکاسیون تنها به این نکته اشاره نمودند که روش اکسترپلورال پنومونکتومی با نتایج بهتر درمانی همراه می‌باشد.^{۱۷} در مطالعه دیگری که نیز Aigner در سال ۲۰۰۸ ارائه شده آنها نیز اکسترپلورال پنومونکتومی را در بیماران خاص به عنوان روش درمانی مناسب جراحی ذکر نمود.^{۱۸} البته مطالعات متعدد دیگری نیز استفاده از روش‌های جراحی محدودتری مثل دکورتیکاسیون با پلورکتومی توام با درمان کمورادیوتراپی را با نتایج مشابه از نظر طول عمر و کنترل علائم ذکر نموده‌اند. از جمله مطالعه‌ای که Phillips در سال ۲۰۰۳ ارائه نمود نتایج طول عمر را در گروه درمان دکورتیکاسیون و پلورکتومی تقریباً معادل اکسترپلورال پنومونکتومی می‌باشد و با توجه به ریسک بالاتر اکسترپلورال پنومونکتومی انجام این جراحی را در موارد بسیار خاص مدنظر قرار داد.^{۱۹} در مطالعه‌ای که توسط Flores ارائه شده حتی آنها نتایج طول عمر درمانی را در گروه دکورتیکاسیون و پلورکتومی طولانی‌تر از گروه اکسترپلورال پنومونکتومی ذکر نمود البته در توجیه این امر عواملی مثل انتخاب بیمار را موثر دانست.^{۲۰} در مطالعه‌ای که توسط Martin-Ucar و همکاران در سال ۲۰۰۷ انجام شده آنها نیز نتایج طول عمر را در دو گروه درمانی اکسترپلورال پنومونکتومی با پلورکتومی و دکورتیکاسیون در گروه N2 مثبت

تومورها، نبود روش استاندارد staging و شناخت اندک ماهیت این تومورها و مطالعات اندک در مورد روش‌های درمانی، هنوز سئوالات بدون پاسخ در مورد این تومور فراوان می‌باشد. یک سیستم staging مناسب باید بتواند طول عمر را براساس مرحله بیماری، پاتولوژی و نوع درمان حدس بزند. با اینکه سیستم‌های staging در مورد مزوتلیوما از دیرباز مورد بررسی بوده‌اند باز هم هنوز در بسیاری از مراکز از Butchart staging system سود برده می‌شود.^{۱۳} جدول ۲ سیستم Butchart staging system را نشان می‌دهد. اگرچه امروزه سایر تکنیک‌های staging مثل TNM نیز در مراکز متعددی تعریف شده است ولی با توجه به اینکه اغلب در این متد T کمتر از حد واقعی حدس زده می‌شود و نقش N نیز مشابه کانسر ریه در نظر گرفته می‌شود حال آنکه متد انتشار لنفاوی در مزوتلیوما ناشناخته می‌باشد و تمایل انتشار لنفاتیک در آنها به سبب ماهیت مزوتلیال این تومورها اندک می‌باشد. به دلایل فوق‌الذکر بسیاری از مراکز هنوز از این تکنیک در staging این تومورها سود نبرده و اغلب از تکنیک قدیمی Butchart سود می‌برند.^{۱۴} در مطالعه ما نیز از Butchart staging system سود بردیم و که از نظر Staging بیماران بر اساس سیستم Butchart، ۱۵ بیمار در stage I (۳۷/۵٪) و در ۱۰ بیمار در stage II (۲۵٪) و دو بیمار در stage III (۵٪) و شش بیمار در Stage IV (۱۵٪) و دو بیمار نیز در Stage V بودند (۵٪). در مطالعه‌ای که توسط Chamberlin. M در سال ۲۰۰۸ ارائه شد آنها رویکرد جدیدی را جهت ارزیابی N توأم با نمونه‌برداری همزمان از ضایعه از طریق برش مدیاستنوستومی گردنی ارائه نمود که تنها در ضایعات سمت راست کاربرد دارد و مزایای این روش را درد کمتر، شیوع کمتر کاشته شدن تومور در محل بیوپسی و کاهش زمان جهت تصمیم‌گیری درمانی ذکر نموده‌اند.^{۱۵} طیف وسیعی از روش‌های درمانی Mutimodality جهت این تومورها مطرح شده است. در گذشته روش‌های بسیار تهاجمی اکسترپلورال پنومونکتومی را به عنوان تنها روش درمانی ذکر کرده‌اند. حال آنکه امروزه روش‌های محدودتر جراحی با درمان‌های کمورادیوتراپی همراه با نتایج مشابهی در اکثر مطالعات گزارش شده است. یکی از وسیع‌ترین مطالعاتی که در مورد نقش درمان جراحی رادیکال در مزوتلیوما بدخیم پلور ارائه شده توسط Sugarbaker در سال ۱۹۹۱ ارائه شده است. وی در مطالعه خود در مدت ۱۱ سال ۳۱ بیمار که تحمل عمل جراحی رادیکال را

جدول-۲: تقسیم‌بندی Buchard در مزوتلیوما

Stage	تعریف
I	تومور محدود به یک ریه (پلور دیافراگم و ریه و پریکارد)
II	تومور به جداره قفسه سینه یا مدیاستن نفوذ کرده (مری-قلب)
III	درگیری غدد لنفاوی مدیاستن وجود داشته باشد.
IV	تومور از ورای دیافراگم نفوذ کرده باشد (درگیری شکم)
V	مناستاز خونی

مطالعه‌ی دیگری که توسط Sautere در مورد نقش کموتراپی داخل پلورال توام با سیستمیک در درمان مولتی مدالیتی مزوتلیوما در سال ۱۹۹۵ انجام شده بود این روش درمانی را روش توکسیک و غیر موثر دانسته و آن را توصیه ننمود.^{۲۵} در مطالعه ما نیز نوع درمان به‌کار رفته در مزوتلیوما مثل اکستراپلورال پنومونکتومی یا دکورتیکاسیون و پلورکتومی تنها در افزایش طول عمر بیماران تاثیری نداشته است، ولی ما در تمامی بیماران از درمان کمکی کمورادیوتراپی سود بردیم. در مورد عوامل موثر در طول عمر بیماران نیز مطالعات متعددی انجام شده است در مطالعه‌ای که توسط Mineo در سال ۲۰۰۸ انجام شده است عواملی مثل وجود مارژین مثبت جراحی، غدد مثبت لنفاوی مدیاستینال، نوع پاتولوژی تومور و سن و وضعیتی فیزیولوژی بیماران را جزء عوامل موثر بر طول عمر دانست.^{۲۶} در مطالعه دیگری که توسط Sugerbaker در سال ۱۹۹۹ انجام شده است عواملی مثل وضعیت فیزیولوژیک بیمار، مارژین جراحی، وضعیت نودال، میزان پلاکت قبل از عمل، Stage بیماران، نوع پاتولوژی را جزء عوامل موثر برای سوروبال ذکر نمود.^{۲۷} در مطالعه دیگری که توسط Okada انجام شد، عوامل مثل سن، نوع پاتولوژی تومور، Stage بیماری در طول عمر موثر است و عواملی مثل جنس و نوع تکنیک جراحی، تاثیر ندارند.^{۲۸} در مطالعه ما نیز عواملی مثل سن و وضعیت فیزیولوژیک بیماران، نوع پاتولوژی، فرم درگیری پلور، Stage بیماری در طول عمر بیماران موثر بوده است. با توجه به اینکه مزوتلیوما بدخیم پلور جزء تومورهای مهاجم حفره پلورال بوده که با درمان‌های تهاجمی نیز طول عمر اندکی داشته و به دلیل مذکور روش‌های درمانی مثل اکستراپلورال پنومونکتومی را تنها در بیمارانی که شرایط مساعد فیزیولوژیک را داشته، در Stage پایین‌تر بیماری و نوع پاتولوژی مناسب بوده به‌کار گرفته و در فرم‌های دیگر روش‌هایی با حداقل تهاجم مثل دکورتیکاسیون پلورکتومی یا پلورودزیس تنها را می‌توان توام با روش‌های درمانی انکولوژیک به‌کار برد. ولی درمان کمورادیوتراپی بعد از عمل نیز جزء ارکان درمانی مکمل جراحی محسوب می‌گردد.

مزوتلیوما بدخیم مشابه دانسته و آنها تاکید داشتند که نقش مدیاستینوسکوپي در تصمیم‌گیری درمانی این بیماران ضروری است.^{۲۱} حتی در مطالعه‌ای که توسط Aelony و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام شده انجام پلورودزیس با تالک را توام با کمورادیوتراپی در کنترل علائم بیماران و طول عمر طولانی مدت و موثر دانسته است.^{۲۲} با توجه به نظرات بسیار متفاوت در درمان جراحی مزوتلیوما بدخیم تقریباً تمامی مولفین بر همراهی درمان‌های انکولوژیک با این تومورها تاکید داشته اند البته اکثر مولفین معتقدند که تنها ۱۵ تا ۲۰٪ بیماران از رژیم‌های کموتراپی حاضر سود برده ولی رژیم‌های درمانی که امروزه به کار میرود رژیم‌های چند دارویی بر پایه Cispiatin می‌باشد.^{۳۳} البته مطالعات جدیدتری از داروهای کموتراپی داخل حفره پلورال و استفاده از ایمونوتراپی در درمان بعد از جراحی مزوتلیوما مطرح شده است. در مطالعه‌ای نیز که توسط Luechi در سال ۲۰۰۷ انجام شده است درمان کموتراپی داخل پلورال و ایمونوتراپی و کموتراپی سیستمیک و رادیوتراپی بعد از عمل را در بیمارانی که تحت درمان جراحی دکورتیکاسیون و پلورکتومی قرار گرفته‌اند را ارائه نموده و آنها نتایج مناسب طول عمر در بیماران Stage II, III مزوتلیوما پیدا کرده‌اند. در این روش درمانی آنها از درمان اینتراپلورال IL2 قبل از جراحی سود برده، سپس از جراحی دکورتیکاسیون و پلورکتومی سود برده و از درمان Epidoxorubion توام با IL2 اینتراپلورال نیز سود برده و بعد از جراحی نیز از درمان کمکی کموتراپی سیستمیک بر پایه Cisplatin و Gemcitabine و رادیوتراپی بعد از عمل با دوز ۳۰gy سود برده و از تزریق طولانی مدت IL2 نیز استفاده نمودند. آنها در مطالعه خود متوسط ۲۶ ماه طول عمر در بیماران داشته‌اند.^{۳۴} البته در

References

- Lopes C, Sotto-Mayor R, Teixeira E, Almeida A. Malignant mesothelioma: A ten years experience. *Rev Port Pneumol* 2005; 11: 16-8.
- Ho L, Sugarbaker DJ, Skarin AT. Malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Res* 2001; 105: 327-73.
- Neumeister W, Gillissen A, Rasche K, Theile A, Müller KM, Schultze-Werninghaus G. Prognosis, staging and therapy of

- malignant pleural mesothelioma. *Med Klin (Munich)* 2002; 97: 459-71.
4. De Klerk NH, Musk AW. Epidemiology of mesothelioma. In: Robinson BWS, Chahinian PA, editors. Mesothelioma, London: Martin Dunitz; 2002. p. 339-50.
 5. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-71.
 6. Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, Sporn T, Vollmer RT. Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol* 2002; 26: 55-65.
 7. Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti M, Di Muzio M, Mew DJ, et al. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994; 9: 1781-90.
 8. Lee YC, Light RW, Musk AW. Management of malignant pleural mesothelioma: a critical review. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 267-74.
 9. Evans AL, Gleeson FV. Radiology in pleural disease: state of the art. *Respirology* 2004; 9: 300-12.
 10. Saad RS, Cho P, Liu YL, Silverman JF. The value of epithelial membrane antigen expression in separating benign mesothelial proliferation from malignant mesothelioma: a comparative study. *Diagn Cytopathol* 2005; 32: 156-9.
 11. Segal A, Whitaker D, Henderson D, Shilkin K: Pathology of mesothelioma. In: Robinson BWS, Chahinian AP, editors. Mesothelioma. London: Martin Dunitz; 2002. p. 143-84.
 12. Cantó A, Guijarro R, Arnau A, Galbis J, Martorell M, García Aguado R. Videothoracoscopy in the diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma with associated pleural effusions. *Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 45: 16-9.
 13. Butchart EG, Ashcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976; 31: 15-24.
 14. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, et al. Malignant pleural mesothelioma: surgical management in 285 patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 257-64.
 15. Chamberlain MH, Fareed K, Nakas A, Martin-Ucar AE, Waller DA. Video-assisted cervical thoracoscopy: a novel approach for diagnosis, staging and pleurodesis of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 200-3.
 16. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH, Couper G, Mentzer S, Corson JM, et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 10-4.
 17. Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, Sakuma T, Soejima T, Tsubota N. Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7: 102-6.
 18. Aigner C, Hoda MA, Lang G, Taghavi S, Marta G, Klepetko W. Outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34: 204-7.
 19. Phillips PG, Asimakopoulos G, Maiwand MO. Malignant pleural mesothelioma: outcome of limited surgical management. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2: 30-4.
 20. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 620-6.
 21. Martin-Ucar AE, Nakas A, Edwards JG, Waller DA. Case-control study between extrapleural pneumonectomy and radical pleurectomy/decortication for pathological N2 malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 765-70.
 22. Aelony Y, Yao JF. Prolonged survival after talc poudrage for malignant pleural mesothelioma: case series. *Respirology* 2005; 10: 649-55.
 23. Ardizzoni A, Grossi F, Pennucci MC. Systemic drug therapy of malignant pleural mesothelioma. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 236-40.
 24. Lucchi M, Chella A, Melfi F, Dini P, Ambrogi M, Fino L, et al. A phase II study of intrapleural immuno-chemotherapy, pleurectomy/decortication, radiotherapy, systemic chemotherapy and long-term sub-cutaneous IL-2 in stage II-III malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 529-33.
 25. Sauter ER, Langer C, Coia LR, Goldberg M, Keller SM. Optimal management of malignant mesothelioma after subtotal pleurectomy: revisiting the role of intrapleural chemotherapy and postoperative radiation. *J Surg Oncol* 1995; 60: 100-5.
 26. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E, Baldi A, Stella F, Aurea P, et al. The value of occult disease in resection margin and lymph node after extrapleural pneumonectomy for malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1740-6.
 27. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117: 54-63.

Malignant pleural mesothelioma: Clinicopathologic and survival characteristic in a consecutive series of 40 patients

Received: February 07, 2009 Accepted: April 15, 2009

Abstract

Bagheri R.*¹
Haghy S.Z.¹
Rahim M.B.²
Attaran D.³
Silanian Toosi M.⁴

1- Department of Thoracic Surgery,
Member of lung diseases and
Tuberculosis, Research Center-
Mashhad University of Medical
Science

2- Department of Thoracic Surgery,
Tehran University of Medical
Science

3- Department of Pulmonology-
Member of lung diseases and
Tuberculosis Research Center

4-Department of Radiotherapy &
Oncology, Mashhad University of
Medical science

Background: Pleural malignant mesothelioma is an uncommon but extremely invasive tumor which originates from mesothelial cells and usually occurs after prolonged exposure to asbestos. The aim of this study was to clinicopathologically evaluate 40 patients with pleural malignant mesothelioma and the main factors influencing their prognosis.

Methods: In this study patients with definitive diagnosis, who had been followed up for at least three years were studied based on gender, age presenting symptoms, and clinicopathological patterns.

Results: Male to female ratio of the study patients was three to one and the average age of them was 55 years. Chest pain was the most common symptom in 34(85%) patients. Most of the study patients were in Buchard stage I (37/5%) and the epithelial form was the most common pathological pattern 25(62.5%). 19(47.5%) of cases received only radiotherapy and chemotherapy. Extrapleural pneumonectomy was performed on eight (20%) patients, seven (17.5%) patients underwent decortication and pleurectomy beside adjuvant therapy and 15% of the cases rejected any type of treatment. Surgical mortality occurred in one patient and the most common surgical complication was wound infection. The average survival rate was 12±1.2 months and the main factors influencing it were the patient's physiologic status, pathological form, stage of the disease and the pattern of pleural involvement.

Conclusions: Because the low survival rate after multimodality invasive treatments in mesothelioma, aggressive therapeutic methods were recommended in selected patients

Keywords: Malignant mesothelioma, pleura, diagnosis, treatment

*Corresponding author: Department of
Thoracic, Ghaem Hospital, Mashhad
University of Medical Sciences.
Tel: +98-0511- 800001-9
email: Bagherir@mums.ac.ir