الفصل الخامس عشر

ورم المتوسطة والورم التوتي
Mesothelioma and Thymoma

بريون لي و جويسلين ل. سبايت

ورم المتوسطة
Mesothelioma

نقاط هامة

- نادر: فقط ٢٠٠٠ – ٣٠٠٠ حالة في العام في الولايات المتحدة.
- ٨٠٪ من الحالات تتضمن التعرض إلى أسبست.
- تؤثر على كلا من الغشاء البلوري الداخلي والخارجي.
- قد تشابه السرطانة الغدية في الفحص الباثولوجي.

إجراءات التشخيص Work up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي وأشعة سينية على الصدر وأشعة مقطعية/ أشعة رنين مغناطيسي على الصدر وأشعة مقطعية بالإصدار اليوزيتروني.
- بالأشعة المقطعية: ابحث عن زيادة سمك الغشاء البلوري والارتشاحات وتقلص نصف الصدر على نفس الجانب.
- التشخيص التفريق = السرطانة الغدية أو الأسباب الحميدة (مثل الصديد بداخل الصدر والعدوى وتليف الصدر والنضح)
- زيادة سمك الغشاء البلوري وتضمين تجويف الصدر/ جدار الصدر/ الحجاب الحاجز و/ أو محيط الغشاء البلوري غير المنتظم يبين أن ذلك يكون غالبا خبيثا. وتكلسات الغشاء البلوري تكون عادة حميدة.

تصنيف المراحل Staging

الورم الأولي Primary tumor

TX: الورم الأولي لا يمكن تقييمه.

TO: لا يوجد دليل على وجود ورم أولي.

Tis: ورم موضعي.

T1: الورم يتضمن الغشاء البلوري الجداري على نفس الجانب مع وجود أو عدم وجود تضمين بؤري للغشاء البلوري الحشوي.

T1a: الورم يتضمن الغشاء البلوري الجداري على نفس الجانب مع عدم وجود تضمين بؤري للغشاء البلوري الحشوي.

T1b: الورم يتضمن الغشاء البلوري الجداري على نفس الجانب مع وجود تضمين بؤري للغشاء البلوري الحشوي.

T2: الورم يتضمن أيًّا من أسطح الغشاء البلوري على نفس الجانب مع واحد على الأقل من الآتي: ورم متمادٍ في الغشاء البلوري (متضمنا شقًّا) – الامتداد إلى عضلة الحجاب الحاجز – الامتداد إلى نسيج الرئة.

T3: ورم متقدم موضعيا ولكنه قابل للاستئصال. ورم يتضمن أي من أسطح الغشاء البلوري على نفس الجانب مع واحد على الأقل من الآتي: الامتداد إلى اللفافة الصدرية – الامتداد إلى دهون تجويف الصدر – بؤرة مفردة من الورم تمتد إلى الأنسجة الرخوة لجدار الصدر – تضمين غشاء التامور غير عن طريق الجدار.

T4: ورم متقدم غير قابل للاستئصال تقنيا. ورم يتضمن أيًّا من أسطح الغشاء البلوري مع وجود واحد على الأقل من الآتي: امتداد منتشر أو متعدد البؤر للأنسجة الرخوة لجدار الصدر – أي تضمين للضلوع – الامتداد من خلال الحجاب الحاجز إلى الغشاء البريتوني – الامتداد إلى أي من أعضاء التجويف الصدري – ارتشاح التامور مع خلايا إيجابية – الامتداد إلى عضلة القلب – الامتداد إلى الضفيرة العصبية الذراعية.

العقد الليمفاوية في المنطقة Regional lymph nodes

NX: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة يمكن تقييمه.

NO: لا يوجد انتشار إلى العقد الليمفاوية في المنطقة.

N1: الانتشار إلى العقد الليمفاوية الشعبية الرئوية و/ أو التي في مدخل الرئة على نفس الجانب.

N2: الانتشار إلى العقد التي تحت الجؤجؤ و/ أو العقد اللبنية الداخلية على نفس الجانب أو العقد التي في تجويف الصدر.

N3: الانتشار إلى العقد الليمفاوية في تجويف الصدر أو العقد اللبنية الداخلية أو العقد التي بمدخل الرئة على الجانب الآخر و/ أو العقد التي أعلى الترقوة أو العقد الأخمعية على نفس الجانب أو على الجانب الآخر.

الانتشار البعيد

MX: الانتشار البعيد لا يمكن تقييمه.

MO: لا يوجد انتشار بعيد.

M1: وجود انتشار بعيد.

مجموعات المراحل Stage grouping	المقاومة المتوسطة
I: T1NOMO	المجموعة الأولى ٣٥ شهرًا
Ia: T1aNOMO	المجموعة الثانية ١٦ شهرًا
Ib:T1bNOMO	المجموعة الثالثة ١٢ شهرًا
II: T2NOMO	المجموعة الرابعة ٦ شهور
III: T3 NO-2 MO – T1/T2 N2 MO – T1 /T2 N1 MO	
IV: Any T Any N Ml – Any T N3 MO – T4 Any N MO	

هذه التقسيمات مستخدمة بإذن من اللجنة الأمريكية للسرطان (AJCC) – شيكاغو. والمصدر الأصلي لهذه المادة هو دليل تصنيف مراحل السرطان للجنة الأمريكية للسرطان – الطبعة السادسة المنشورة بواسطة سبرنجر فيرياج بنيويورك www.springeronline.com.

توصيات العلاج Treatment recommendations

المرحلة	العلاج الموصى به
I – II	إذا كان ورم قابل للاستئصال / NO: استئصال للرئة خارج الغشاء البلوري ثم فاصل ٣ – ٦ أسابيع ثم علاج إشعاعي ١,٨ / ٥٤ جراي. إذا كان غير قابل للجراحة: علاج كيماوي.
III – IV	إذا كان قابلا للاستئصال: العلاج مثل المراحل المبكرة أو باستخدام بيميتركسيد + سيسبلاتين أو سيسبلاتين مع جيمسيتابين.

الدراسات Studies

- Rusch (UROE? 2003): تجربة في المرحلة الثانية على ٨٨ مريضًا تم لهم عمل استئصال للرئة خارج الغشاء البلوري وعلاج إشعاعي مساعد (٥٤ جراي). المقاومة المتوسطة للمرحلة الأولى والثانية كانت ٣٤ شهرًا وللمراحل المتأخرة ١٠ شهور. والتسمم تضمن إجهاد والتهاب المريء.
- Van Meerbeeck/EORTC (Cancer 1999): دراسة المرحلة الثانية على جيمسيتابين (١٠٠٠ مجم/ متر مربع في الأيام ١ و٨ و١٥) + سيسبلاتين (١٠٠ مجم/ متر مربع في اليوم الأول) لعدد ٢١ مريضًا في مرحلة متقدمة. لم تكن هناك استجابة تامة ولكن ٤٨٪ من المرضى حدثت عندهم استجابة جزئية. ولم تكن هناك وفيات متعلقة بالعلاج.
- VOQ:elzang (I CO 2003): دراسة مفردة التعمية في المرحلة الثالثة على بيميتركسيد + سيسبلاتين مقابل سيسبلاتين وحده على مرضى يعانون من ورم المتوسطة الخبيث في الغشاء البلوري. إضافة بيمتركسيد أدى إلى تحسن معدل الاستجابة (١٧ – ٤١٪) والمقاومة المتوسطة (٩ – ١٢ شهرًا).

تقنيات العلاج الإشعاعي RT Techniques

التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design

- على إشعاعي لنصف الصدر بعد استئصال الرئة خارج الغشاء البلوري بفترة ٣ – ٦ أسابيع.
- وضع المريض وعمل أشعة مقطعية مع الأذرع فوق الرأس.
- الحافة التقليدية الأمامية الخلفية / الخلفية الأمامية: من أعلى = قمة الفقرة الصدرية الأولى – من أسفل = قاع الفقرة القطنية الثانية. – من الداخل = حافة الفقرات على الناحية الأخرى (إذا كان التجويف الصدري سلبيا) أو ١,٥ سم بعد حافة الفقرات على الناحية الأخرى (إذا كان التجويف الصدري إيجابيا). – من الخارج = آخر الجسم.
- الموانع: الكبد والمعدة (غطِّ واجهة الحجاب الحاجز / البطن) وعظمة الذراع والقلب (بعد ٢٠ جراي) والحبل الشوكي (بعد ٤١,٤ جراي – حول الحافة الداخلية إلى حافة الفقرات على نفس الجانب).
- الندبة: متضمنة في المجال وقد تكون هناك حاجة إلى جرعة كبيرة أو تعزيز للندبة.
- تعزيز إلكترونات للمناطق التي في جدار الصدر الممنوعة من اجل حماية البطن والصدر.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

- ١,٨ جراي / جزء بمقدار ٥٤ جراي (الحبل الشوكي حتى ٤١,٤ جراي).
- الإلكترونات: تعطى مصاحبة للعلاج بالفوتونات: ١,٥٣ جراي / جزء (١٥٪ تفريق تحت الموانع من مجال الفوتونات). قم باختيار الطاقة حتى تتم تغطية جدار الصدر بنسبة ٩٠٪.

حدود الجرعة Dose limitations

- الحبل الشوكي أقل من ٤٥ جراي والقلب أقل من ٢٠ – ٤٠ جراي.

المضاعفات Complications

- إجهاد والتهاب المريء.
- فتحة في المريء للخارج وتكون نادرة

الورم التوتي
Thymoma

نقاط هامة

- يحدث بشكل أكثر شيوعا في سن ٤٠ – ٦٠ سنة. ونادرًا عند الأطفال.
- الشكاوى الشائعة = ورم في التجويف الصدري الأمامي في الأشعة السينية التي يتم عملها لأي سبب آخر. و ٣٠ – ٤٠٪ من الحالات تكون بدون أعراض.
- الأعراض تتضمن ضعف في عضلات العين وسعال وضيق في التنفس وبحة الصوت و/ أو متلازمة الوريد الأجوف العلوي.
- ٣٠ – ٥٠٪ من الحالات تكون مصاحب لها الوهن العضلي الوبيل و ١٥٪ من حالات الوهن العضلي الوبيل تكون مصاحب لها الورم التوتي.
- نمط الانتشار السائد = الامتداد المباشر.
- أهمية الهستولوجي عليها اختلاف في الآراء. توجد ثلاثة أنواع هي القشري والنخاعي والمختلط. والقشري له زيادة في خطر الانتكاسة حتى مع الامتداد الضئيل.
- نتيجة الورم تتعلق بالمرحلة ودرجة الاستئصال.

إجراءات التشخيص Work up

- التاريخ المرضي والفحص الطبي والأشعة السينية والأشعة المقطعية على الصدر (أشعة الرنين المغناطيسي لا تقدم معلومات إضافية).
- كن حذرا بملاحظة الحجم الكلي للورم قبل الجراحة متضمنا الامتداد إلى الجزء الخلفي من عظمة القص أو إلى الجدار الأمامي للصدر.

• تحاليل الدم لاستبعاد ورم الخلية الجنسية (مُوَجِّهَةُ الغُدَدِ التّناسُلِيَّةِ المَشيمائِيَّةُ البَشَرِيَّة ولاكتات ديهيدروجينيز و ألفا فيتوبروتين ومستقبلات الاسيتيل كولين).

• منظار صدري أمامي مع أخذ عينة.

تصنيف المراحل Staging

مجموعات المراحل Stage grouping (نظام ماساواكا)	المقاومة لمدة ٥ سنوات
I: امتداد مرئي ليس له كبسولة تماما أو ميكروسكوبي له كبسولة.	I: ٩٣٪
II: ١. امتداد مرئي إلى الدهون الحيطة أو الغشاء البلوري في تجويف الصدر. ٢. امتداد ميكروسكوبي إلى الكبسولة.	II: ٨٦٪
III: امتداد مرئي إلى الأعضاء المجاورة (التامور – الأوعية الدموية الكبرى – الرئة).	III: ٧٠٪
IVA: انتشار الغشاء البلوري أو غشاء التامور.	IV: ٥٠٪
IVB: انتشار بعيد عن طريق الدم أو الليمف.	
من: Masaoka A, Monden Y. Nakaha ra K, *et a1* – دراسة متابعة للأورام التوتية مع إشارة خاصة لمراحلها الطبية Cancer t98I;48:2485 مع تصريح.	

توصيات العلاج Treatment recommendations

المرحلة	العلاج الموصى به
I	استئصال تام فقط.
II	استئصال تام ثم علاج إشعاعي بعد الجراحة.
III	استئصال تام (إذا كان ممكنا) ثم علاج إشعاعي بعد الجراحة. إذا كان غير قابل للاستئصال من البداية: علاج إشعاعي قبل الجراحة + علاج كيماوي (معتمد على دوكسوروبوسين أو سيسبلاتين). أو علاج إشعاعي فقط.
IV	تحفيز علاج كيماوي ثم علاج إشعاعي و/ أو جراحة.

الدراسات Studies

- استعراضات استعادية متعددة أوضحت أن العلاج الإشعاعي يقلل معدلات الانتكاس.
- Curran (lCO 1988): دراسة استعادية لعدد ١٠٣ مرضى في المرحلة الثانية والثالثة من الورم التوتي. الانتكاسة في تجويف الصدر في ٥ سنوات بعد الاستئصال الكلي انخفضت مع العلاج الإشعاعي المساعد من ٥٣٪ إلى ٠٪.
- **Mornex (IJROBP 1995)**: استعراض استعادي لعدد ٩٠ مريضًا تم علاجهم بالجراحة + العلاج الإشعاعي (٣٠ – ٧٠ جراي) +/- العلاج الكيماوي (معتمد على سيسبلاتين) المقاومة الكلية لمدة ٥/ ١٠ سنوات كانت ٥١/ ٣٩٪. ومدى الجراحة أثر على المقاومة الكلية لمدة ١٠ سنوات (٤٣٪ بالنسبة للاستئصال الجزئي مقابل ٣١٪ بالنسبة لاستئصال عينة فقط). والمرحلة والهستولوجي والعلاج الكيماوي ليس لها تأثير على النتيجة.
- **Monden (Aw? Thome Surg 1985)**: ١٢٧ مريضًا تم علاجهم بالجراحة +/ – العلاج الإشعاعي. العلاج الإشعاعي قلل من الانتكاسات من ٣٠٪ إلى ١٥٪.

تقنيات العلاج الإشعاعي RT Techniques

التمثيل وتصميم المجال Simulation and field design

- ضع المريض في الوضع راقدا على الظهر مع لوحة جناحية.
- العلاج الإشعاعي ثلاثي الأبعاد يجب استخدامه إذا كان متاحا من أجل تقليل الجرعة التي تصل إلى المناطق الطبيعية.
- قم بتضمين تجويف الصدر تحت الجؤجؤ بمقدار ٥ سم وامتدادات المرض (مثل الامتداد إلى نسيج الرئة) + هامش ٢ , ١ سم بالنسبة لحجم الورم الإكلينيكي.
- لا توجد حاجة لمجالات أعلى الترقوة إلا إذا كان هناك امتداد.

وصفات الجرعة Dose prescriptions

- العلاج الإشعاعي قبل الجراحة: ٨ , ١ – ٢ جراي / جزء بمقدار ٤٥ جراي.
- المرحلة الثانية بعد الجراحة: ٨ , ١ جراي / جزء بمقدار ٤٥ جراي.

- المرحلة الثالثة بعد الجراحة: ١,٨ جراي / جزء بمقدار ٥٠ – ٥٤ جراي.
- الورم المتبقي الكلي: ١,٨ جراي / جزء بمقدار ٥٤ – ٦٠ جراي.
- التحكم الموضعي الضعيف بجرعة كلية ٤٠ جراي.

حدود الجرعة Dose limitations

- الحبل الشوكي أقل من ٤٥ جراي – الرئة ٧٠٪ أقل من ٢٠ جراي – القلب ٧٠٪ أقل من ٢٥ جراي – المريء أقل من ٦٠ جراي.

المضاعفات Complications

- حادة: إجهاد – صعوبة في البلع – سعال – ضيق بالصدر – تفاعل بسيط في الجلد.
- متأخرة: التهاب غشاء التامور – التهاب نخاع العظام – التهاب رئوي / تليف.

المتابعة Follow up

- الانتكاسات المتأخرة سجلت عند نسبة تصل إلى ١٢٪ من المرضى. ويمكن أن تكون متأخرة لفترة تصل إلى ٣٢ سنة بعد الجراحة ولذلك يجب متابعة المرضى مدى الحياة. ومعظم الانتكاسات تبقى قليلة الإيلام ومحددة في الصدر.

المراجع

Batata M. Thymomas: clinicopathologic features, therapy, and prognosis. Cancer 1974;34:389–396.

Ciernik IF, Meier U, Lutolf UM. Prognostic factors and outcome of incompletely resected invasive thymoma following radiation therapy. J Clin Oncol 1994;12:1484–1490.

Curran WJ, Jr., Kornstein MJ, Brooks JJ, et al. Invasive thymoma: the role of mediastinal irradiation following complete or incomplete surgical resection. J Clin Oncol 1988;6:1722–1727.

Eng TY ST, Thomas CR. Mediastinum and trachea. In: Perez CA, Brady LW, Halperin ED, Schmidt-Ullrich RK, editors. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. pp. 1244–1281.

Komaki R, Travis EL, Cox JD. The lung and thymus. In: Cox JD, Ang KK, editors. Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results. 8th ed. St. Louis: Mosby; 2003. pp. 399–427.

Monden Y, Nakahara K, Iioka S, et al. Recurrence of thymoma: clinicopathological features, therapy, and prognosis. Ann Thorac Surg 1985;39:165–169.

Mornex F. Radiotherapy and chemotherapy for invasive thymomas: a multicentric retrospective review of 90 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;2:651–659.

Ohara K, Okumura T, Sugahara S, et al. The role of preoperative radiotherapy for invasive thymoma. Acta Oncol 1990;29:425–429.

Rosenzweig KE KL. Tumors of the Lung, Pleura, and Mediastinum. In Leibel SA, Phillips TL, editors. Textbook of Radiation Oncology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. pp. 779–810.

Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:788–795.

Urgesi A, Monetti U, Rossi G, et al. Role of radiation therapy in locally advanced thymoma. Radiother Oncol 1990;19:273–280.

van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. Cancer 1999;85:2577–2582.

Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003; 21:2636–2644.