

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۵	مقدمه
۶	مقدمه مؤلف
۷	آسیت بدخیم
۱۰	پاتوفیزیولوژی
۱۴	تشخیص
۲۵	درمان آسیت بدخیم
۲۵	دیورتیکها
۲۵	تغذیه
۲۶	پاراسنتز
۲۷	شانته پریتونن - ورید
۳۱	درمان ضد تومور
۳۱	شیمی درمانی داخل کاونتاری
۳۴	درمانهای بیولوژیک
۳۵	ضمیمه ۱: مراحل تشخیصی درمانی آسیت
۳۷	ضمیمه ۲: نحوه انجام پاراسنتز
۳۸	عوارض پاراسنتز
۴۰	منابع مربوط به آسیت بدخیم



بسمه تعالی

سرطان، معضل امروز و فردای جامعه جهانی، بویژه جمهوری اسلامی ایران بدلائل مختلف است. امروز حدود ۱۴۰ در صد هزار نفر در کشور به سرطان مبتلا می‌شوند که ۹۰ هزار نفر در سال را شامل می‌شود.

قریب ۴۰۰ هزار نفر با سرطان زندگی می‌کنند. جامعه پزشکی ایران این افتخار را دارد که با استاندارد بالای علمی نسبت به تشخیص و درمان بیماران سرطانی اقدام کرده است. در بعضی از سرطانها مثل تخمدان و پستان و کولورکتال که از سطح بالای بروز هم برخوردارند، میزان مرگ ناشی از سرطان بسیار شبیه کشورهای غربی است و این ترجمانی از مراقبتهای علمی گروه پزشکی است. افزایش میزان بقا در مبتلایان به سرطان پستان منجر به کشف نشانه‌ها و عوارض جانبی درمان سرطانهاست که ضرورت دارد جامعه پزشکی نسبت به چگونگی مراقبت از آنها هم اطلاعات علمی و فنی داشته باشد.

ساختار مراقبتهای حمایتی تسکینی هنوز مشکل جامعی در کشور ما ندارد، لذا مراقبتهای فنی توسط گروه پزشکی اولویت عملیاتی خدمت به مبتلایان به سرطان است.

از نشانه‌هایی که در مراحل انتخابی مراقبت از مبتلایان به سرطان نمایان می‌شود، تجمع مایع در حفره شکمی، حفره جنبی و حفره پریکارد است. کتاب حاضر که توسط همکاران دانشمندم جناب آقای دکتر حمیدرضا میرزایی و سرکار خانم دکتر پرستو حاجیان تدوین شده است، توانسته است این معضل را به نحو مطلوبی به قلم بسپارد و آن را در معرض دید و فهم دانش پژوهان و اساتید معظم رشته انکولوژی قرار دهد. برنامه‌ریزی گروهی با مشارکت افرادی چون پرستاران متخصص، انکولوژیستها، جراحان، روانشناسان، روانپزشکان و متخصصین تغذیه و درد از ضروریات یک مراقبت حمایتی تسکینی است، که امید دارم با حمایت همه‌جانبه مسئولین امر و دلسوزان ساختار سلامت به جایگاه و پایگاهی برای خدمت به مردم تبدیل شود و رضای حضرت دوست را بدنبال آورد.

بدین‌وسیله از همکاران ارجمندم جناب آقای دکتر میرزایی و سرکار خانم دکتر حاجیان تشکر می‌کنم و از اینکه مرکز تحقیقات سرطان این مهم را به انجام رسانده است خوشحالم.

من ... التوفیق والتکلان

دکتر محمد اسماعیل اکبری

استاد جراحی سرطان - رئیس مرکز جامع کنترل سرطان،

رئیس مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



مقدمه

طی چهل سال گذشته، بقای پنج ساله و مراقبت‌های درمانی در بسیاری از سرطان‌ها، روند رو به بهبود داشته است، در عین حال هنوز هم بیماری‌ها وجود دارند که دچار سرطان‌های عود کرده و یا انواع متاستازها بوده و با مشکلات فراوانی روبرو می‌باشند.

تجمع مایع در شکم به خودی خود علل مختلفی دارد که ۸۵ درصد آن در زمینه سیروز اتفاق می‌افتد، اما سرطان، به عنوان تنها عامل ایجاد مایع در شکم، یا همان آسیت بدخیم، حدود ۷ درصد موارد را به خود اختصاص می‌دهد و اغلب در زمینه مرحله پیشرفته سرطان‌هایی نظیر تخمدان، ریه، پستان، دستگاه گوارش دیده می‌شود. هرچند درمان اصلی آسیت بدخیم، ریشه‌کنی سرطان زمینه‌ای است، اما در اغلب موارد به علت گسترده بودن بیماری و مقاومت به درمان‌های مختلف در عودهای مکرر، درمان به راحتی انجام نمی‌شود و شاید در بیشتر موارد درمان حالت تسکینی داشته باشد.

کتاب حاضر در زمینه بررسی علل ایجادکننده آسیت بدخیم، روش‌های تشخیص و در نهایت انواع درمان‌های رایج در این زمینه نگارش شده است. امید است که مطالب حاضر که به شکلی ساده و گویا بیان شده است، کمکی جهت رفع ابهام خوانندگان فهیم کشورمان در زمینه شناخت و درمان عارضه آسیت بدخیم باشد.

در پایان لازم است از دو استاد بزرگوار، جناب آقای دکتر محمداسماعیل اکبری و جناب آقای دکتر حمیدرضا میرزایی و نیز از همکاران گرانقدر مرکز تحقیقات سرطان بیمارستان شهدای تجریش که بنده را در امر نگارش و چاپ این کتاب یاری فرمودند، تشکر و قدردانی نمایم.

دکتر پرستو حاجیان

متخصص رادیوتراپی آنکولوژی

آسیت بدخیم

Malignant Ascites

آسیت بمعنای تجمع مایع در حفره صفاقی است.

اتیولوژی آسیت تازه تشخیص داده شده شامل سیروز، نارسایی احتقانی قلب، نفروز، پانکراتیت، پروسه‌های عفونی، شرایط خوش خیم ژنیکولوژیک و بدخیمی‌ها می‌باشد. (MA) عموماً بمعنای تجمع غیرطبیعی مایع در کاویته پریتونئال بوده که پیامد یک سرطان پیشرفته است. آسیت بدخیم، ۱۰-۷ درصد تمامی علل آسیت را شامل می‌شود. اغلب، با مراحل انتهایی خیلی از نئوپلاسم‌ها مثل پستان - روده بزرگ - ریه - تخمدان - لوزالمعده و معده همراهی دارد.

در بیماران با بدخیمی شناخته شده که آسیت هم داشته باشند، در حدود یک سوم موارد، علتی غیر از بدخیمی می‌تواند برای آسیت وجود داشته باشد. هر چند واژه آسیت بدخیم پاتوگنومونیک کاشت وسیع و گسترده و پیامد ریزش سلولهای توموری در مایع کاویته پریتونئال است، اما حجم واقعی تومور و محل بیماری بطور چشمگیری کاملاً متفاوت است.

فقط حدود دو سوم بیماران دارای آسیت مرتبط با بدخیمی، کارسینوماتوزیس پریتونئالی دارند که از نظر وجود سلولهای توموری در مایع آسیت مثبت هستند و مابقی بیماران (یک سوم دیگر) آسیتی دارند که ثانویه به هیپرتانسیون پورت بوده یا به علت انسداد لنفاتیک است، همچنان که به ترتیب در متاستازهای وسیع کبدی یا لنفوم دیده می‌شود. پس آسیت بدخیم و کارسینوماتوزیس پریتونئال، به غلط، دو واژه‌ای هستند که مترادف همدیگر به کار می‌روند.

علل آسیت مرتبط با بدخیمی:

- ۱- کارسینوما توزیس پریتونئال (۵۳٪)
- ۲- متاستازهای وسیع کبد که منجر به ایجاد هیپرتانسیون پورت شود (۱۳٪)
- ۳- ترکیبی از علل مطرح شده در قسمت ۱ و ۲ (۱۳٪)
- ۴- کارسینوم سلول کبدی همراه با سیروز (۱۳٪)
- ۵- آسیت شیلوس بدنبال بدخیمی، معمولاً لنفوم (۷٪)
- ۶- سندرم بودکیاری بدنبال انسداد وریدهای کبدی با علت بدخیمی (نادر)

(MA) اغلب با شکایات بالینی چالش برانگیز تظاهر می کنند که نیازمند ملاحظات متفکرانه برای انتخاب درمان پالیاتیو و یا درمانهای بالقوه بدیع، بر حسب نوع بیماری زمینه‌ای، می باشد. در بیماران انتخابی مثل لنفوم یا کانسر اپیتلیالی تخمدان، درمان معنادار برای رسیدن به هدف طولانی کردن بقا، مورد نیاز است، پس پروگنوز خیلی ضعیف نیست، اما **end point** بالینی برای بیشتر آسیت‌های بدخیم دیگر، به شکل تسکین شکایات و بهبود کیفیت زندگی بوده چون که بیماری در این مرحله، پروگنوز ضعیفی دارد، مثلاً در لنفوم افیوژنال، بقا کمتر از سه ماه خواهد بود. بنابراین در این موارد، ارزیابی‌ها بایستی سریع انجام شود و توجه بر روی رفع سریع شکایات باشد. کوشش‌های درمانی بعدی، براساس فهم بهتر پاتوفیزیولوژی ایجاد (MA) و گسترش درمان‌های تازه سیستمیک و رژیم‌های بدخیمی زمینه‌ای تعیین میشود.

پاتوفیزیولوژی:

دینامیک نرمال مایع فضای پریتون، تحت کنترل تعادل بین فاکتورهای موثر بر تولید مایع و درناژ آن است. بدخیمی‌های اولیه یا متاستاتیک درگیر کننده پریتون بطور مستقیم و غیرمستقیم این تعادل را تغییر داده و سبب تجمع آسیت داخل شکم می‌گردد. از نظر آناتومیک، پریتون از یک لایه سلولهای مزوتلیال که روی پنج لایه بافت همبند قرار گرفته، تشکیل شده است.

سلولهای مزوتلیال یک مایع لغزنده را ترشح کرده که از فسفولیپیدها و گلیکوزآمینوگلیکانها تشکیل شده است و همین باعث حرکت آزاد لغزشی احشای داخل شکم می‌گردد.

قسمت اعظم تولید مایع داخل پریتون توسط مویرگهای غشا پریتون کنترل و تنظیم می‌گردد، این مویرگها از سلولهای اندوتلیالی که توسط اتصالات محکم غیرقابل نفوذ ساخته شده‌اند، تشکیل یافته است. عملکرد این اندوتلیوم به عنوان یک سد، سبب ممانعت از تلف شدن ماکرو مولکولهای پلاسما شده اما اجازه نقل و انتقال مایع و مواد محلول را، تحت کنترل بسیار بالا، از منافذ بین سلولی می‌دهد. سطح سلولهای اندوتلیال مویرگی تشکیل شده از گلیکوپروتئین‌های شارژ منفی که سبب حمایت بیشتر، علیه نشت ماکرو مولکولهای آنیونیک مثل آلبومین به داخل فضای اینترستیشیال می‌گردد. پس تحت شرایط طبیعی فیزیولوژیک، یک فشار ثابت انکوتیک در میان مویرگها تولید می‌گردد. جریان منظم مایع، مابین پلاسما و اینترستیشیال بستگی به هوموستاز گرادیان فشارهای انکوتیک و هیدرولیک در بستر مویرگی، نفوذپذیری مویرگها و سطح منطقه فیلتراسیون دارد.

رابطه بین این پارامترها توسط قانون استرلینگ در مورد همودینامیک مویرگها آورده شده:

Net filtration = $L_p \cdot S$ (capillary hydraulic pressure gradient - capillary oncotic pressure gradient)

L_p بمعنای نفوذ پذیری دیواره مویرگی است

S ، سطح منطقه در دسترس جهت حرکت مایع می‌باشد

capillary hydraulic pressure gradient یعنی اختلاف فشار هیدرولیک مویرگی

capillary oncotic pressure gradient بمعنای اختلاف فشار انکوتیک مویرگی است.

داده‌های تجربی فزاینده نشان داده‌اند که سلولهای تومورال داخل پریتون می‌توانند روی پارامترهای

استرلینگ تاثیر گذارده و در نتیجه سبب افزایش net capillary filltration و متعاقباً افزایش

تولید مایع داخل پریتونال گردد. در سال ۱۹۸۳، Senger و همکاران، نوعی گلیکوپروتئین را

توصیف نمودند و در ابتدا آن را VPF (فاکتور نفوذپذیری عروقی) می خواندند، که آنرا از آسیت تومورال حیوانات آزمایشگاهی بدست آورده بودند. این فاکتور مترشحه از تومور، سبب افزایش سریع و قابل بازگشت نفوذپذیری میکروواسکولر، بدون انجام دگرانولاسیون ماست سل ها یا انهدام سلولهای اندوتلیالی می شود. آنها گفتند شاید VPF، مسئول افزایش نفوذپذیری باشد که بطور معمول عروق توموری از خود نشان می دهند.

Garrison و همکاران هم نشان دادند در آسیت بدخیم موجود در نمونه موش آزمایشگاهی، انفیوژن داخل پریتوئن مایع آسیت بدخیم بدون سلول، به بدن حیوان سالم، سبب افزایش تشکیل ادم امتوم و افزایش نفوذپذیری مویرگی به پروتئین میشود.

مطالعه مستقل انجام گرفته توسط Leung و همکاران و توصیف فاکتور رشد اندوتلیال عروقی به عنوان یک تنظیم کننده با اهمیت رشد و عملکرد عروقی، سبب شد تا دانشمندان متوجه شدند VEGF, VPF در حقیقت یک گلیکوپروتئین هستند.

VPF/VEGF دارای این توانایی هستند که سلولهای اندوتلیال را تحریک کرده و سبب رشد و مهاجرت آنها، همچنین باعث نفوذپذیری سلولهای اندوتلیالی میکروواسکولر به پروتئینهای پلازما شده و همین امر سبب تغییر ژرف ماتریکس خارج سلولی در جهت آنژیوژنیزیس گردد. حمایت از رابطه بین VEGF با آسیت بدخیم از اینجا تقویت شد که میزان این ماده (VEGF) در آسیت بدخیم (ناشی از کانسرتخمدان - معده و کولون) نسبت به آسیت سیروتیک غیربدخیم، به میزان زیادی افزایش داشت. در ضمن در موشی که به آن، کانسرتخمدان انسانی را پیوند زده بودند، تزریق آنتی بادی علیه VEGF، بطور کامل تولید آسیت را مهار کرد اما بطور نسبی رشد تومورال اینترا پریتوئن را مهار نمود. وقتی درمان با آنتی بادی قطع می شد، موش بسرعت آسیت افزایش یافته ای پیدا می نمود و کاشکتیک می شد.

نویسندگان گفتند در تومور تخمدان، وجود tumor-derived VEGF جهت تولید آسیت، الزامی است اما برای رشد تومور داخل پریتوئن، واجب نیست.

Tamsma و همکاران روی قانون استرلینگ این مشاهدات را پیاده کرده و گفتند فاکتورهای مشتق از تومور مثل VEGF، می توانند با افزایش نفوذپذیری مویرگی (LP) و سطح منطقه عروقی (S) توسط آثار نئوواسکولاریزاسیون منجر به اکسترا وازیشن پروتئینهای پلازما به داخل فضای اینترستیشیال شده، بنابراین سبب کاهش فشار انکوتیک مویرگی می گردند. تغییر در این نیروهای استرلینگ سبب افزایش فیلتراسیون مایع مویرگی و تجمع مایع اینتراپریتونال میشود.

↓) گرادیان فشار انکوتیک مویرگی - گرادیان فشار هیدرولیک مویرگی) ↑ Net filtration = ↑ Lp × S ↑

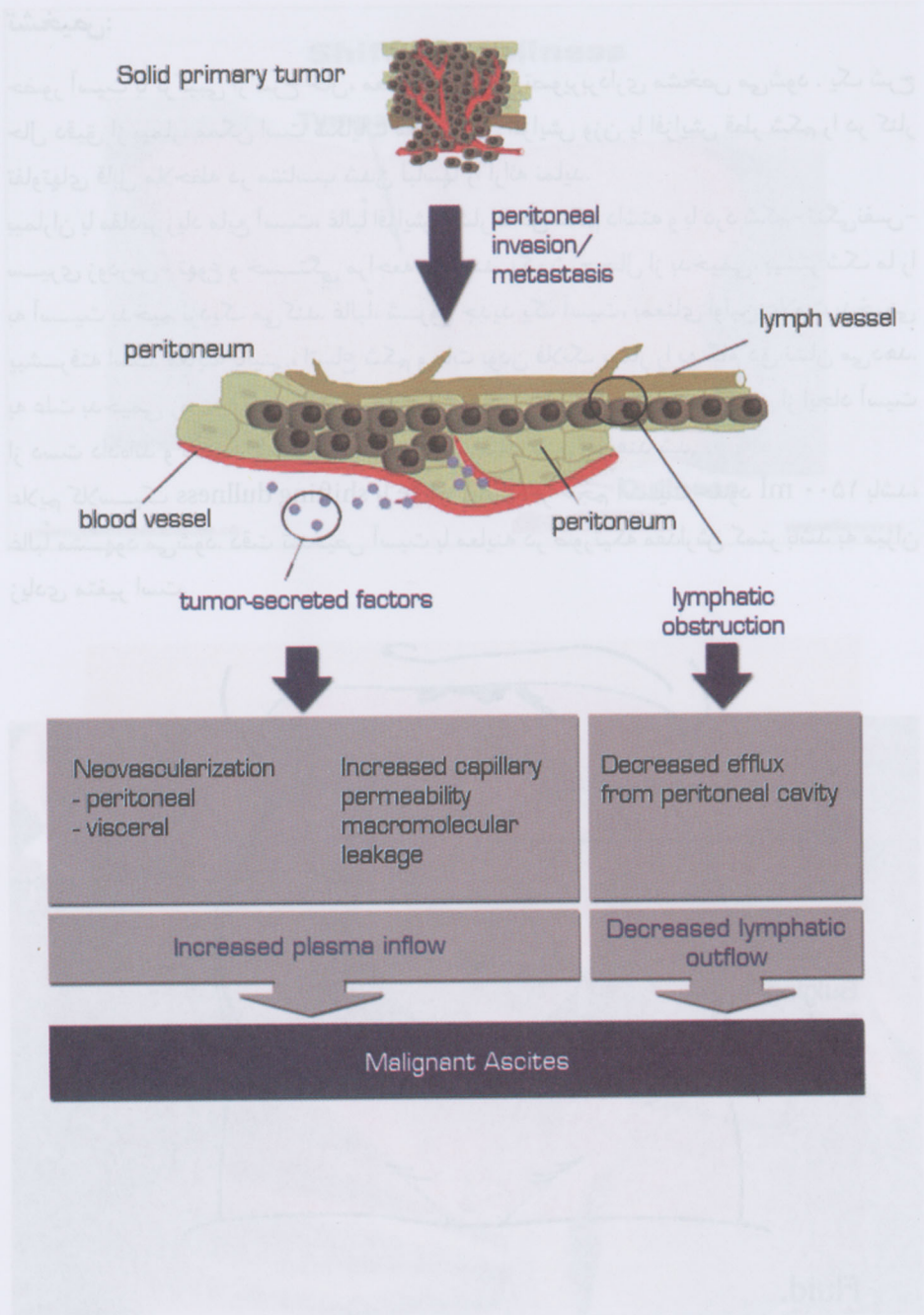
بدخیمی‌هایی با منشاء تخمدان و مثانه و مزوتلیوما ی پریتون، تمایل به ایجاد کارسینوماتوزیس پریتونئال دارند. در این موارد تجمع مایع در نتیجه انسداد کانالهای لنفاتیکی درناژ کننده و افزایش نفوذپذیری عروقی است.

کانسرهای ریه، پانکراس، پستان، معده و کولون می‌توانند ایجاد کارسینوماتوزیس پریتونئال کنند و/یا متاستازهای وسیع کبدی دهند که منجر به آسیتی خواهد شد که پاتوفیزیولوژی آن به خاطر انسداد/فشرده‌گی ورید پورت یا نارسایی کبدی خواهد بود.

در زمینه متاستازهای وسیع کبدی و افزایش فشار ورید پورت، فرمول استرلینگ نشان‌دهنده افزایش فشار هیدرولیک مویرگی و سپس افزایش net filtration می‌باشد. گسترش آسیت در این وضعیت، فیزیولوژی مرتبط با سیروز کبدی را تقلید می‌نماید. هیپرتانسیون در سیروز، عامل ایجاد آسیت است.

آسیت مرتبط با بدخیمی در کسانی که بدخیمی زمینه‌ای کبد داشته باشند معمولاً به علت کارسینوم سلول کبدی است تا متاستاز به کبد. آسیت مرتبط با کارسینوم سلول کبد زمانی ایجاد می‌شود که توده سرطانی آنقدر رشد می‌کند که جای کبد سالم دارای عملکرد را بگیرد و یا اینکه به ورید پورت تهاجم نموده، منجر به ترومبوز و هیپرتانسیون آن شود.

انسداد لنفاتیکی داخل شکم توسط تومور، با ممانعت از درناژ جبران‌کننده در عروق لنفاتیکی نرمال، در گسترش آسیت شرکت می‌نماید. مطالعات لنفوسنتی گرافی در بیماران با MA نشان داده در اکثر آنها، جریان لنفاتیکی از کانال‌های اصلی و بزرگ سباب دیافراگماتیک، کاهش پیدا کرده است. اغلب لنفوم‌ها تمایل به انسداد لنف نودها و تجمع مایع آسیت شیلوس دارند. سلولهای بدخیم لنفوم افیوژنال اولیه که باعث درگیری سطوح سرریزی شده، می‌تواند افیوژن علامتدار سرروزال با لنفوسیت‌های بدخیم‌گرید بالا را بدهد، بدون آنکه ضایعه، توده‌ای قابل تشخیص را ایجاد نماید.



تشخیص:

حضور آسیت با ترکیبی از شرح حال، معاینه فیزیکی و تصویربرداری مشخص می‌شود. یک شرح حال دقیق از بیمار، ممکن است شکایات مخفی مثل افزایش وزن یا افزایش قطر شکم را در کنار تفاوت‌های قابل ملاحظه در متناسب شدن لباسها را ارائه نماید.

بیماران با مقادیر زیاد مایع آسیت، غالباً افزایش فشار داخل شکم داشته و با درد شکم- تنگی نفس- سیری زودرس- تهوع و خستگی مراجعه می‌کنند. یک شرح حال از بدخیمی، بیشتر شک ما را به آسیت بدخیم نزدیک می‌کند. غالباً، شروع جدید یک آسیت، بمعنای اولین علامت بدخیمی پیشرفته است. معاینه بالینی، اتساع شکم و مات بودن فلانک بیمار را بهنگام دق نشان می‌دهد. به علت بدخیمی زمینه‌ای، بیماران بطور تپیک مقادیر زیادی از وزن خود را پیش از ایجاد آسیت از دست داده‌اند و بعد به علت وجود آسیت دچار اضافه وزن خواهند شد.

علامت کلاسیک shifting dullness یا fluid wave اگر حجم آسیت حدود ۱۵۰۰ ml باشد، غالباً مشهود می‌شود. دقت تشخیص آسیت با معاینه در صورتیکه مقدارش کمتر باشد به میزان زیادی متغیر است.

