

میزان بقای بیماران مبتلا به کانسر ریه و پستان با پلورال افیوژن بدخیم

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۳۱ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۰۹

خلاصه

مقدمه: پلورال افیوژن بدخیم از عوامل پایین آورنده بقای بیماران سرطانی است. سرطان ریه در مردان و پستان در زنان شایع ترین بدخیمی های همراه با پلورال افیوژن هستند. این مطالعه با هدف تعیین بقای بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم در سرطان ریه یا پستان و ارزیابی عوامل مرتبط انجام شده است.

روش کار: مطالعه به صورت گذشته نگر در بیماران مبتلا به کانسر ریه و پستان با پلورال افیوژن بدخیم مراجعه کننده به بیمارستان آیت اله روحانی در سال های ۹۷-۹۰ انجام شده است. اطلاعات دموگرافیک به روش پرونده خوانی و سابقه شیمی درمانی در قالب چک لیستی جمع آوری شد. با تماس تلفنی وضعیت کنونی بیمار (فوت/زنده) مشخص و در نهایت میزان بقا محاسبه شد.

نتایج: از ۸۳ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن، ۵۷ نفر مبتلا به سرطان ریه و ۲۶ نفر مبتلا به سرطان پستان بودند. میانگین سنی ۶۴/۲۷ سال بود و ۳۶/۱ درصد بیماران مرد بودند. میانه بقا در کل بیماران، بیماران کانسر ریه و کانسر پستان به ترتیب ۱۱۳، ۸۶ و ۱۹۹/۵ روز بود. سن بالای ۷۰، جنسیت مرد و عدم دریافت کموتراپی با کاهش بقا دارای ارتباطی معنادار ولی نوع سرطان فاقد ارتباط معنادار بودند. بنابر نتایج بررسی در تمام بیماران، بیماران سرطان ریه و سرطان پستان، فقط عدم دریافت کموتراپی مستقلا با کاهش میزان بقا ارتباط داشته است.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه که اولین بار در ایران به بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم پرداخته، نشان داد، سابقه کموتراپی مستقلا در بقای بیماران موثر است. این نتایج برای پیش بینی بهتر میزان بقای بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم در زمینه سرطان ریه یا پستان و انتخاب درمان مناسب کمک کننده است.

کلمات کلیدی: سرطان ریه، سرطان پستان، پلورال افیوژن بدخیم، میزان بقای کلی

محمد رعنائی^۱

حسن قرائی نسب^۲

محسن وکیلی^۳

محمد چهارازی^۴

محمود منادی*^۵

^۱ دانشیار آسیب شناسی، گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

^۲ پزشک عمومی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. ارکید:

^۳ دانشیار خون و سرطان بالین، گروه داخلی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان آیت اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

^۴ دکتری تخصصی آمار زیستی، واحد توسعه تحقیقات

بیمارستان آیت اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

^۵ استادیار بیماری های ریه، گروه داخلی، واحد توسعه تحقیقات بیمارستان آیت اله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

* نویسنده مسئول: دکتر محمود منادی،

واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت اله روحانی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل.

آدرس: مازندران، بابل، خیابان گنج افروز، میدان دانشگاه، دانشگاه علوم پزشکی بابل.

تلفن: ۰۱۱۳۲۲۳۸۳۰۱

Email: drm.ranaee@yahoo.com

مقدمه

پلور یک غشای سروزی است که پارانشیم ریه، مدیاستینوم، دیافراگم و دنده‌ها را می پوشاند. یک لایه مایع به طور نرمال بین پلورای احشایی و جداری وجود دارد و این لایه نازک مایع به عنوان یک لوبریکانت عمل می کند. مایع به طور طبیعی دائماً از مویرگ‌های پوشاننده پلور پاریتال تراوش و اکثر آن توسط سیستم لنفوی بازجذب می گردد (۱، ۲).

افیوژن پلور زمانی ظاهر می شود که مایع اضافی در فضای جنب تجمع یابد و در واقع ناشی از عدم تعادل بین تولید و ترشح مایع و بازجذب آن است (۳). افیوژن پلور به همراه بیماری‌های گوناگونی چون نارسایی قلبی، بیماری‌های کبدی، عفونت ریه، متاستاز به جنب، مزوتلیوما، آمبولی ریه، سل، ایدز، بیماری‌های قارچی، بیماری‌های انگلی، تروما، نارسایی کلیوی، آرتریت روماتوئید، لوپوس و دیگر موارد مشابه دیده می شود (۳، ۴). پلورال افیوژن بدخیم به عنوان تجمع مقدار قابل توجهی مایع اگزودا در فضای پلور، همراه با حضور سلول‌های بدخیم یا بافت تومور است. حدود ۵۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان‌های متاستاتیک به پلورال افیوژن بدخیم دچار می شوند (۵، ۶). وجود پلورال افیوژن بدخیم در این بیماران نشان دهنده غیرقابل درمان بودن این تومورها با جراحی و کاهش میزان بقای بیماران است. کیفیت زندگی بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم به دلیل ابتلا به علائمی مانند تنگی نفس و سرفه به میزان چشمگیری کاهش می یابد (۷). شایع ترین سرطان زمینه ای مسبب پلورال افیوژن بدخیم در مردان سرطان ریه و در زنان سرطان سینه است. این دو سرطان در مجموع ۵۰ تا ۶۵ درصد از کل پلورال افیوژن‌های بدخیم را تشکیل می دهند (۸). با وجود پیشرفت در درمان سرطان، مدیریت پلورال افیوژن بدخیم همچنان تسکینی (Palliative) است و بقای متوسط بیماران در محدوده ۳ تا ۱۲ ماه است (۹).

روش‌های مورد استفاده برای تشخیص قطعی پلورال افیوژن بدخیم نیز در سال‌های اخیر تکامل یافته است. سیتولوژی یک تست اولیه خوب با حساسیت متوسط ۶۰٪ است، اما این حساسیت بستگی به نوع تومور اولیه، آماده سازی نمونه و تجربه سیتولوژیست دارد

(۱۰). بیوپسی پلور را می توان با روش‌های مختلفی انجام داد: به صورت blind، گاید رادیولوژی و یا با دید مستقیم پلور توسط توراکوسکوپی. استفاده از بیوپسی پلور تحت گاید سونوگرافی که در بیماران بدحال با ریه‌های دارای چسبندگی که ممکن است کاندید توراکوسکوپی نباشند جایگزینی معتبر با عملکرد تشخیصی ۹۴٪ است (۱۱). Xu و همکارانش در سال ۲۰۱۸ در مطالعه‌ای به تجزیه و تحلیل عوامل پیش‌آگهی و ویژگی‌های بالینی بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول کوچک با افیوژن پلورال پرداختند. در این مطالعه، تجزیه و تحلیل نشان می دهد پلورال افیوژن بدخیم عامل پیش‌آگهی مستقلی برای سرطان ریه سلول کوچک است (۱۲).

در مطالعه Porcel و همکارانش شایعترین نوع سرطان ریه در افراد با افیوژن بدخیم آدنوکارسینوم بود در حالی که در سایر بیماران کارسینوم سلول سنگفرشی شایعتر است. میانگین بقا در بیماران با افیوژن بدخیم ۵/۵ ماه بود که اختلاف معناداری با سایر بیماران داشتند.

با اینکه در متون علمی، مقالات متعددی به بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم پرداخته اند و بسیاری از این مطالعات عوامل موثر در میزان بقا را نیز بررسی کرده اند اما در بررسی متون هیچ مطالعه ای در ایران یافت نشد که به بررسی میزان بقای بیماران با پلورال افیوژن بدخیم پردازد. از آنجایی که پیش بینی میزان بقای بیماران در انتخاب روش درمانی تأثیر به سزایی دارد و شایعترین سرطان‌های زمینه ای منجر به پلورال افیوژن بدخیم سرطان‌های ریه و پستان هستند، در این مطالعه به تعیین میزان بقای بیماران با پلورال افیوژن بدخیم در زمینه سرطان‌های ریه و پستان پرداختیم. همچنین تأثیر برخی عوامل دموگرافیک و کلینیکال را در میزان بقای بیماران بررسی کردیم.

روش کار

با مراجعه به بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان آیت الله روحانی بابل بین سال‌های ۹۰-۹۸ بیماران دارای پلورال افیوژن با suspicious for malignancy یا Malignant pleural effusion یا highly suspicious for malignancy انتخاب شدند سپس با

تعریف شد. اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ و با آزمونهای کای دو، تی تست مستقل، من ویتنی، رگرسیون کاکس و لگ رنگ تست آنالیز شد. نرمالیتی توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون Kolmogrov-Smirinov بررسی شد.

نتایج

در این بررسی تعداد ۹۴ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم در زمینه سرطان ریه یا پستان که در طی سال‌های ۹۰ تا ۹۸ به بیمارستان آیت ا... روحانی بابل مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. از این تعداد ۱۱ بیمار به علت عدم همکاری یا عدم امکان دسترسی (شماره تلفن اشتباه در پرونده) از مطالعه حذف شدند و ۸۳ بیمار باقی مانده تحت بررسی قرار گرفتند.

از ۸۳ بیمار وارد شده در مطالعه فقط پنج نفر زنده بودند که ۲ نفر مبتلا سرطان ریه و ۳ نفر مبتلا به سرطان پستان بودند و میزان بقای این بیماران از زمان تشخیص پلورال افیوژن تا تاریخ ۱۳۹۸/۲/۲۰ محاسبه شد.

همانطور که در جدول ۱ مشخص است، تعداد ۵۷ بیمار مبتلا به سرطان ریه و ۲۶ بیمار مبتلا به کانسر پستان بودند. میانگین سن کل بیماران ۶۴/۲۷ سال و ۳۶/۱ درصد بیماران مرد بودند. ۵۱/۸ درصد از بیماران شیمی درمانی دریافت کرده بودند و میانگین بقا در تمام بیماران ۲۴۶/۴۵ روز بود.

مطالعه پرونده‌ها، بیمارانی که کانسر ریه و پستان شناخته شده‌ای داشتند جدا گردیدند. در بیماران مبتلا به کانسر ریه و پستان در نمونه ی پاتولوژی یا یافته‌های رادیولوژی موارد highly suspicious و suspicious به عنوان Malignant pleural effusion لحاظ گردید. در بیماران مبتلا به کانسر پستان اکثر بیماران کانسر شناخته شده از قبل داشتند.

افراد وارد شده در مطالعه به وسیله انواع معیارهای تشخیصی بالینی، رادیوگرافیک و یافته‌های به دست آمده از آنالیز شیمیایی و سیتولوژیک مایع پلور با تشخیص افیوژن بدخیم پلور مطابقت داده شدند.

با بیماران یا خانواده بیمارانی که کانسر ریه و پستان با Malignant pleural effusion داشتند تماس گرفته شد و سوال گردید که آیا بیمار شیمی درمانی شده است یا خیر؟ در هر صورت (با یا بدون شیمی درمانی) طول عمر بیمار بعد از تشخیص افیوژن بدخیم چقدر بوده است؟ کلیه بیمارانی که به هر دلیل همکاری نداشتند از مطالعه حذف شدند. همچنین بیمارانی که به علل دیگر فوت شده بودند به عنوان داده سانسور شده در نظر گرفته شد. اطلاعات بیماران شامل سن، جنس، سابقه دریافت شیمی درمانی و میزان بقا در قالب چک لیستی جمع آوری شد.

میزان بقا بیماران از زمان تشخیص پلورال افیوژن تا زمان فوت ایشان تعریف شد در صورتی که بیمار هنوز در قید حیات بود میزان بقا از تاریخ تشخیص پلورال افیوژن تا تاریخ ۹۸/۲/۲۰

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک و میزان بقای بیماران

متغیر	سرطان ریه	سرطان پستان	کل بیماران
تعداد بیماران	۵۷	۲۶	۸۳
جنسیت*			
مرد	۳۰ (۵۲/۶٪)	۰ (۰٪)	۳۰ (۳۶/۱٪)
زن	۲۷ (۴۷/۴٪)	۲۶ (۱۰۰٪)	۵۳ (۶۳/۹٪)
میانگین سن بیماران (سال)**	۵۲/۱۱±۵۴/۲۴	۶۹/۱۴±۶۱/۰۷	۶۴/۱۵±۲۷/۴
سابقه کموتراپی*			
بله	۲۴ (۴۲/۱٪)	۱۹ (۷۳/۱٪)	۴۳ (۵۱/۸٪)
خیر	۳۳ (۵۷/۹٪)	۷ (۲۶/۹٪)	۴۰ (۴۸/۲٪)
گروه سنی*			
۷۰ سال و بالاتر	۲۹ (۵۰/۹٪)	۲ (۷/۷٪)	۳۱ (۳۷/۳٪)
کمتر از ۷۰ سال	۲۸ (۴۹/۱٪)	۲۴ (۹۲/۳٪)	۵۲ (۶۲/۷٪)
میان میان بقا (روز)	۱۲۳۸ (۳-)	۱۹۹/۵ (۲-)	۱۱۳ (۲۰-)

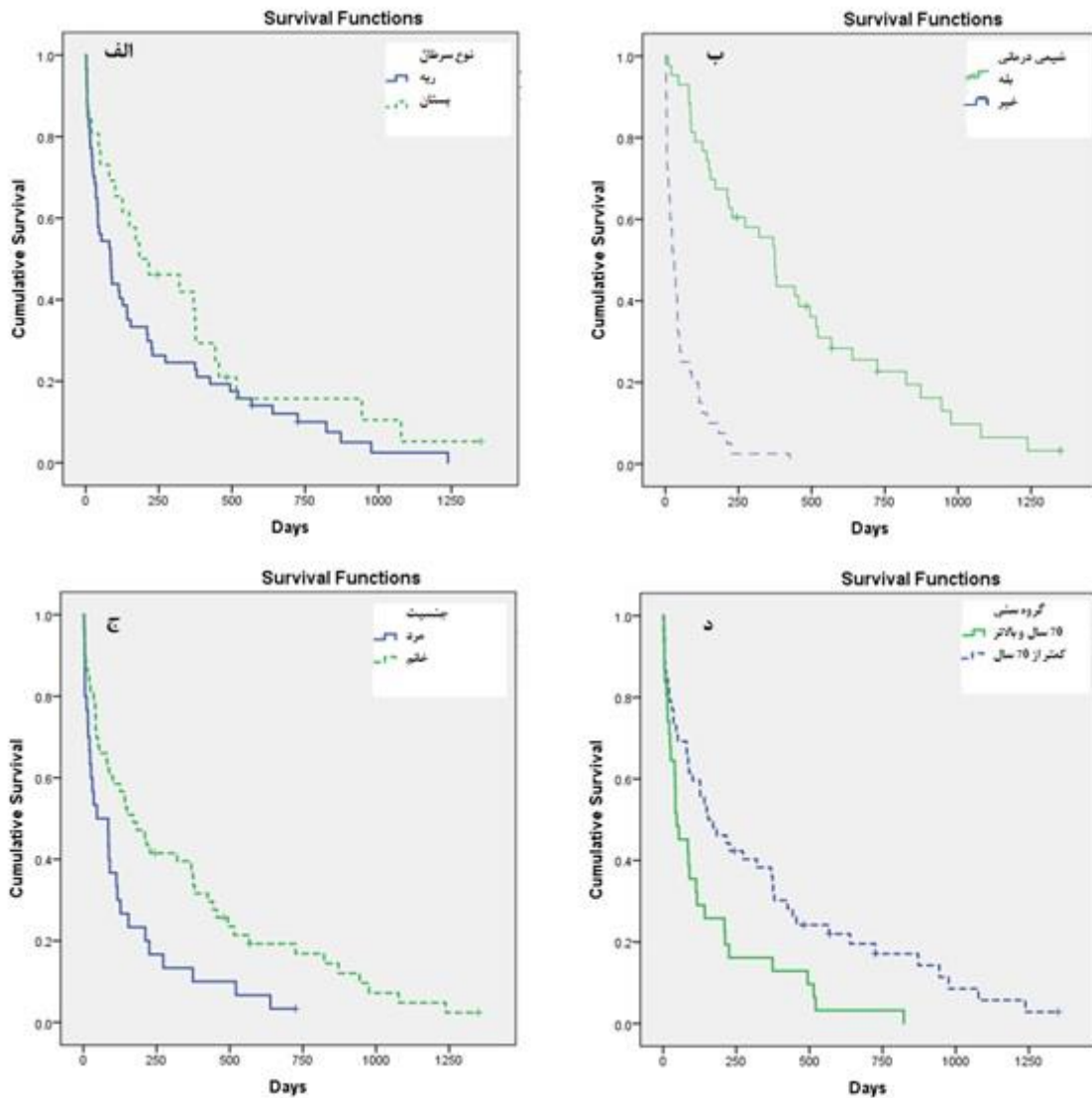
* بین دو گروه سرطان ریه و سرطان پستان تفاوت معنی دار وجود دارد (P value < 0.05) (chi square test)

** بین دو گروه سرطان ریه و سرطان پستان تفاوت معنی دار وجود دارد (P value < 0.05) (T-test)

در گروه بیماران کانسر ریه میانگین سن ۵۲/۲۴ سال بود و ۵۲/۶ درصد بیماران مرد بودند. ۴۲/۱ درصد بیماران شیمی درمانی شده بودند و میانگین بقا در کل بیماران کانسر ریه ۲۱۶/۶۳ روز بود. در گروه بیماران کانسر پستان میانگین سن ۶۹/۶۱ سال بود و تمام بیماران خانم بودند. ۷۳/۱ درصد بیماران شیمی درمانی شده بودند و میانگین بقا در کل بیماران کانسر پستان ۳۱۱/۸۱ روز بود. در بررسی بین دو گروه کانسر ریه و کانسر پستان تفاوت معنی داری از نظر جنسیت، سن و سابقه کموتراپی وجود داشت اما از نظر میزان بقا دو گروه باهم تفاوت معناداری نداشتند. ($Pvalue > 0/05$). جهت بررسی میزان بقا بیماران و عوامل موثر در میزان بقا، متغیر پیوسته ی سن می بایست به متغیری کیفی تبدیل می شد. به همین منظور بیماران از لحاظ سنی به دو گروه ۷۰ سال و بالاتر و کمتر از ۷۰ سال تقسیم شدند.

بررسی میزان بقا به وسیله نمودارهای کاپلان مایر صورت گرفت که در شکل ۱ نمایش داده شده است. جهت بررسی ارتباط میان

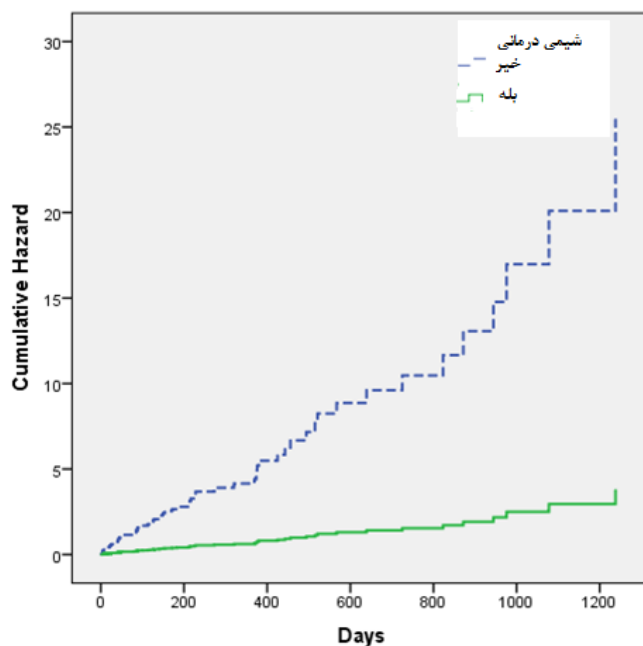
میزان بقا و اطلاعات دموگرافیک ثبت شده از آزمون log rank استفاده شد و همانطور که در جدول ۱ مشخص است ارتباط معناداری میان نوع سرطان (ریه یا پستان) و میزان بقا در تمام بیماران یافت نشد ($Pvalue = 0/139$). اما عدم دریافت کموتراپی، جنسیت مرد و سن بالاتر از ۷۰ سال به طور معناداری با میزان بقای پایین تری همراه بود ($Pvalue = 0/05$). جهت بررسی چند متغیره (Multivariate) از مدل رگرسیون کاکس استفاده شد و متغیرهایی که در بررسی تک متغیره (Univariate) ارتباط معناداری داشتند ($Pvalue < 0/05$) وارد مدل شدند. در نهایت همانطور که در جدول ۱ مشخص است تنها سابقه کموتراپی با Hazard ratio معادل ۶/۷۹۸ ارتباط قابل ملاحظه ای با میزان بقا بیماران داشت. در شکل شماره ۱ نمودار Hazard کموتراپی بدست آمده از مدل رگرسیون نشان داده شده است.



شکل ۱. نمودارهای میزان بقا کل بیماران (الف) بر اساس نوع بدخیمی (ب) بر اساس سابقه دریافت کموتراپی (ج) بر اساس جنس (د) بر اساس گروه سنی

بررسی میزان بقا در بیماران مبتلا به سرطان پستان به وسیله نمودارهای کاپلان مایر صورت گرفت که در شکل ۲ نمایش داده شده است. جهت بررسی ارتباط میان میزان بقا و اطلاعات دموگرافیک ثبت شده از آزمون log rank استفاده شد و همانطور که در جدول ۲ مشخص است ارتباط معناداری میان گروه سنی و میزان بقا در بیماران مبتلا به کانسر پستان یافت نشد ($P \text{ value} = 0/939$). اما عدم دریافت کموتراپی به طور معناداری با میزان بقای پایین تری همراه بود ($P \text{ value} = 0/001$). جهت بررسی Hazard ratio از مدل رگرسیون کاکس استفاده شد و

در نهایت همانطور که در جدول ۲ مشخص است سابقه کموتراپی با Hazard ratio معادل $7/801$ ارتباط قابل ملاحظه ای با میزان بقا بیماران داشت. در شکل شماره ۲ نمودار Hazard ratio کموتراپی بدست آمده از مدل رگرسیون نشان داده شده است.



شکل ۲. نمودار Hazard ratio کل بیماران بر اساس سابقه دریافت کموتراپی

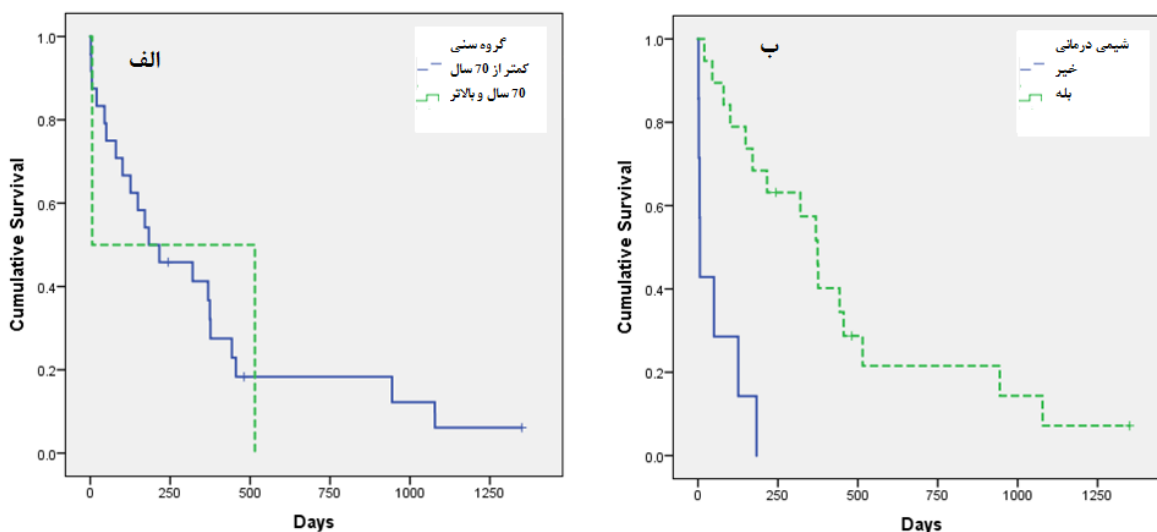
جدول ۲. بررسی ارتباط میزان بقا با جنسیت، سن، سابقه کموتراپی و نوع سرطان در تمام بیماران

Multivariate			Univariate				
P value**	فاصله اطمینان ۹۵%	Hazard ratio	P value*	فاصله اطمینان ۹۵% برای میانۀ بقا	میانۀ بقا (روز)	تعداد	
۰/۱۰۶	۰-۰/۹۱	۱/۵۳	۰/۰۰۷	۱۱۹/۰-۸	۴۶	۳۰	جنسیت / مرد
	۲/۵۸			۲۶۲/۷۹-۷/۲	۱۷۱	۵۳	زن
۰/۷۵۳	۰-۰/۶۳	۱/۰۹	۰/۰۰۴	۹۳/۰-۹	۴۶	۳۱	گروه سنی / ۷۰ سال و بالاتر
	۱/۸۹			۲۵۸/۴۹-۸/۱	۱۵۴	۵۲	کمتر از ۷۰ سال
۰/۰۰۱>	۳-۰/۷۳	۶/۷۹	۰/۰۰۱>	۴۴۸/۲۹۹-۷/۳	۳۷۴	۴۳	سابقه / بلی
	۱۲/۳۷			۴۰/۱۱-۹/۱	۲۶	۴۰	کموتراپی / خیر
			۰/۱۳۹	۱۳۲/۳۹-۵/۵	۸۶	۵۷	نوع سرطان / ریه
				۳۹۱/۰-۹	۱۸۳	۲۶	پستان

log rank test * با استفاده از آزمون

Cox regression ** با استفاده از مدل

بعد از اینکه نتایج ما سابقه شیمی درمانی را به عنوان فاکتوری مستقل برای پیش میزان بقا نشان داد به بررسی تفاوت‌ها میان بیمارانی که شیمی درمانی شده بودند و بیمارانی که شیمی درمانی دریافت نکرده بودند پرداختیم. همانطور که در جدول ۳ مشخص است از نظر نوع سرطان بیمارانی که شیمی درمانی دریافت کرده بودند با بیمارانی که شیمی درمانی دریافت نکرده بودند تفاوت معنی داری دارند و اکثر بیمارانی که شیمی درمانی دریافت نکرده بودند مبتلا به سرطان ریه بودند.



شکل ۳ نمودارهای میزان بقا بیمار مبتلا به سرطان پستان (الف) بر اساس گروه سنی (ب) بر اساس سابقه دریافت شیمی درمانی

شیمی درمانی نشده بود به همین علت ارتباط میان گروه سنی و میزان دریافت کموتراپی در بیماران کانسر پستان معنادار نبود. از نظر سن نیز همانطور که در جدول ۳ نشان داده شده است، هنگامی که تمام بیماران بررسی شدند میانه سن افرادی که شیمی درمانی شده بودند به طور معناداری کمتر از افرادی بود که شیمی درمانی نشده بودند. در گروه بیماران با سرطان ریه نیز به همین ترتیب بیمارانی که شیمی درمانی نشده بودند میانه سن بالاتری نسبت به بیمارانی که شیمی درمانی شده بودند داشتند. در گروه بیماران با سرطان پستان با اینکه تفاوت از نظر سن بین افرادی که شیمی درمانی شده بودند و کسانی که شیمی درمانی نشده بودند وجود داشت اما این تفاوت از نظر آماری معنادار نبود ($P \text{ value} = 0/19$).

در انتها میزان بقای بیماران در گروه‌های مختلف با توجه به سابقه دریافت شیمی درمانی بررسی شد. همانطور که در جدول ۷ نشان

از نظر تأثیر جنسیت در دریافت شیمی درمانی در بررسی تمام بیماران نیز مشخص شد که مرد بودن با شیمی درمانی نشدن ارتباط دارد و اکثر بیمارانی که شیمی درمانی دریافت کرده بودند خانم بودند. این الگو در بیماران با سرطان ریه نیز مشاهده شد و بیماران مونث بیشتر شیمی درمانی دریافت کرده بودند.

از نظر تفاوت گروه‌های سنی در افرادی که شیمی درمانی شده بودند با افرادی که شیمی درمانی دریافت نکرده بودند هنگامی که تمام بیماران بررسی شدند بیشتر افرادی که شیمی درمانی نشده بودند در گروه سنی ۷۰ سال و بالاتر قرار داشتند. در گروه سرطان ریه نیز بیشتر افرادی که شیمی درمانی نشده بودند در گروه سنی ۷۰ سال و بالاتر قرار داشتند اما در گروه سرطان پستان فقط دو نفر شیمی درمانی در گروه سنی ۷۰ سال و بالاتر بودند که یک نفر شیمی درمانی شده بود و یک نفر

داده شده است، در تمام گروه‌ها و با در نظر گرفتن تمام متغیرهای دیگر بیماران که شیمی‌درمانی شده بودند میانه بقای بالاتری نسبت به افرادی که شیمی‌درمانی نشده بودند داشتند (Pvalue= ۰/۰۵).

جدول ۳. بررسی ارتباط میزان بقا با جنسیت، سن و سابقه کموتراپی در بیماران مبتلا به کانسر ریه

Cox regression		Log rank test			متغیر		
P value	فاصله اطمینان ۹۵٪	Hazard ratio	P value	فاصله اطمینان ۹۵٪ برای میانه بقا	میان‌ه بقا (روز)	تعداد	
			۰/۹۳۹	-	۶	۲	گروه سنی ۷۰ سال و بالاتر
						۲۴	کمتر از ۷۰ سال
					۱۸۳	۳۸۳/۰-۲	
						۱۹	سابقه کموتراپی
					۳۷۴	۲۹۹-۵	بله
						۴۴۸/۵	
						۷	خیر
					۸/۳-۵/۴	۶	

جدول ۴ میانه سن بیماران در گروه‌های مختلف با توجه به سابقه دریافت شیمی‌درمانی

سابقه دریافت شیمی‌درمانی			گروه بیماران
P value*	خیر	بله	
<۰/۰۵	۷۳/۵	۵۸	کل بیماران
<۰/۰۵	۸۱	۶۳	بیماران سرطان ریه
۰/۱۹	۵۵	۴۹	بیماران سرطان پستان

*Mann-Whitney U با استفاده از آزمون

جدول ۵ میانه میزان بقا بیماران در گروه‌های مختلف با توجه به سابقه دریافت شیمی‌درمانی

سابقه شیمی‌درمانی		متغیر	
	مثبت		
	۳۷۷	سرطان ریه	کل بیماران
	۳۶۹	سرطان پستان	
	۳۴۴	۷۰ سال و بالاتر	کل بیماران
	۴۹۴	کمتر از ۷۰	گروه سنی

سال			
۳۲۶	۷۰ سال و بالاتر	بیماران سرطان ریه	
۴۳۴	کمتر از ۷۰ سال		
۳۴۴	۷۰ سال و بالاتر	بیماران سرطان پستان	
۵۱۵	کمتر از ۷۰ سال		
۲۴۲	مذکر	کل بیماران	جنس
۳۷۶	مونث		
۲۴۲	مذکر	بیماران سرطان ریه	
۵۳۰	مونث		

Mann-Whitney U* با استفاده از آزمون

بحث

در این مطالعه که به صورت گذشته نگر انجام شد میزان بقای بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم بررسی شد. از تعداد ۸۳ نفر بیمار مبتلا به پلورال افیوژن ۵۷ نفر مبتلا به سرطان ریه و ۲۶ نفر مبتلا به سرطان پستان بودند. میانگین سن بیماران ما ۶۴/۲۷ سال بود و ۳۶/۱ درصد بیماران مرد بودند. میان میان میزان بقا در کل بیماران، بیماران کانسر ریه و بیماران کانسر پستان به ترتیب ۱۱۳، ۸۶ و ۱۹۹/۵ روز بود و اختلاف معناداری میان ۳ گروه از نظر میان بقا مشاهده نشد. از میان عوامل اندازه گیری شده سن بالای ۷۰ سال و جنسیت مرد و عدم دریافت کموتراپی با میزان بقا ارتباط معنادار داشت ولی نوع سرطان ارتباطی با میزان بقا نداشت و در بررسی multivariate مشاهده شد که فقط دریافت کموتراپی به طور مستقل با میزان بقا ارتباط دارد. در بیماران مبتلا به کانسر ریه نیز سن بالای ۷۰ سال، جنسیت مرد و عدم دریافت کموتراپی با بقا پایین تر همراه بود و در این گروه نیز آنالیز multivariate نشان داد که عدم دریافت کموتراپی ریسک فاکتوری مستقل برای بقای پایین تر است. در گروه مبتلا به کانسر پستان با توجه به اینکه تمام بیماران خانم بودند و فقط ۲ نفر سن بالای ۷۰ سال داشتند ارتباط معناداری میان جنس و سن با میزان بقا مشاهده نشد اما عدم دریافت کموتراپی به طور معناداری با میزان بقای پایین تر در این گروه همراه بود. در بررسی بیش از ۳۰۰ نمونه حاصل از افیوژن پلورال سرطان ریه شایعترین علت ایجاد پلورال افیوژن بدخیم بود و در رتبه بعدی

سرطان پستان قرار داشت (۱۳). وجود افیوژن بدخیم نشان دهنده Stage بالای بیماری است و پروگنوز بیماران را ضعیف می کند به طوری که تنها ۳٪ از بیماران مبتلا به افیوژن پلور در زمینه سرطان ریه ۵ سال عمر داشتند (۱۴). پیش بینی میزان بقای بیماران از این جهت اهمیت دارد که به انتخاب استراتژی درمانی کمک می کند به طور مثال بیماران با پروگنوز ضعیف ترجیح می دهند تا مدت زمان کمتری را در بیمارستان سپری کنند و آسپیراسیون پلور یا استفاده از کاتتر مستقر در پلور جهت تخلیه مایع پلور در این بیماران گزینه درمانی مناسب تری نسبت به انجام پلوردز باشد (۱۵). ارتباط جنسیت و میزان بقای بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم در مطالعات مختلف بررسی شده است (۱۶-۱۸) و نشان داده شده است که میزان بقای بیماران خانم از آقایان بیشتر است که با نتایج مطالعه حاضر همسو است و در مطالعه حاضر نیز طول عمر خانمها بیشتر از آقایان بود گرچند که در بررسی چند متغیره این ارتباط معنادار نبود و جنس به عنوان فاکتوری مستقل برای پیش بینی طول عمر بیماران مبتلا به افیوژن پلور در زمینه بدخیمی مناسب نیست. ارتباط سن و میزان بقای بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم در مطالعات مختلف بررسی شده است و نشان داده شده است که میزان بقای ارتباط معکوسی با سن دارد که با نتایج مطالعه حاضر همسو است و در مطالعه حاضر نیز افراد با سن بالاتر طول عمر کوتاهتری داشتند گرچند که در بررسی چند متغیره این ارتباط معنادار نبود و سن به عنوان فاکتوری مستقل برای پیش بینی طول عمر بیماران مبتلا

این مطالعه وارد نشدند. شاید علت درصد پایین تر سرطان ریه در این مطالعه نسبت به سایر مطالعات نیز همین موضوع باشد. در نهایت در این مطالعه سه فاکتور برای پیش بینی میزان بقا تعیین شد که عبارتند از میزان آلبومین سرم، هیپوکسی و لکوسیتوز. در مطالعه ای دیگر در ژاپن بقای ۴۴۸ بیمار مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم در زمینه آدنوکارسینوم ریه بررسی شد (۲۰). میانه سن بیماران ۶۶/۶ سال بود و حدود ۵۳ درصد بیماران مرد بودند. در مطالعه حاضر نیز ۵۳ درصد بیماران کانسر ریه مرد بودند و میانه سن ۷۰ سال بود. میانه بقا در این مطالعه ۱۵/۵ ماه بود و تفاوت معنی داری از نظر جنسیت مشاهده نشد. در مطالعه حاضر میانه بقا بسیار پایین تر بود که این می تواند به علت ساب تایپ تومور باشد که در مطالعه حاضر تمام انواع سرطان ریه وارد شده بودند اما در مطالعه Wu فقط بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم وارد شده بودند علت دیگر مربوط به استفاده از درمان EGFR-TKI در بیماران این مطالعه است که به تازگی در بیماران کانسر ریه مطرح شده و به طور چشمگیری میزان بقای بیماران را افزایش می دهد. در این مطالعه همانند مطالعه حاضر سن بالا ارتباط معناداری با بقای پایین تر داشت اما این فرضیه در بررسی چند متغیره تایید نشد. نکته جالب اینکه بیمارانی که در ابتدای تشخیص پلورال افیوژن داشتند پروگنوزشان نسبت به افرادی که در طی دوره بیماری دچار پلورال افیوژن می شدند ضعیف تر بود.

در مطالعه بر روی ۵۵۶ بیمار مبتلا به کانسر ریه در آمریکا تعداد ۹۴ نفر دچار پلورال افیوژن بدخیم بودند که میانه سن آنها ۶۷ سال بود و ۶۷٪ آنها مرد بودند (۲۳). شایعترین نوع سرطان ریه در افراد با افیوژن بدخیم آدنوکارسینوم بود در حالی که در سایر بیماران کارسینوم سلول سنگفرشی شایعتر است. میانگین بقا در بیماران با افیوژن بدخیم ۵/۵ ماه بود که اختلاف معناداری با سایر بیماران داشتند. علت این اختلاف در میزان بقا می تواند به علت روش های درمانی پیشرفته تر مورد استفاده مانند مهار کننده های تیروزین کیناز در مطالعه Porcel دانست. در مطالعه ای که بر روی ۱۹۹ بیمار مبتلا به افیوژن بدخیم پلور در زمینه سرطان ریه سلول غیر کوچک در ترکیه انجام گرفت، ۷۰ درصد بیماران مرد بودند و میانگین سن ۶۴ سال بود (۲۴). میانه

به افیوژن پلور در زمینه بدخیمی مناسب نیست. وجود پلورال افیوژن بدخیم نشان دهنده مرحله بالا بیماری زمینه ای می باشد (۱۹، ۲۰). در مطالعه ی ما، ۴۲ درصد بیماران تحت درمان شیمی درمانی قرار گرفتند، در حالی که ۵۸ درصد بیماران شیمی درمانی دریافت نکردند و بیماران تحت درمان با شیمی درمانی به طور معنی داری طول عمر بیشتری داشتند و سابقه دریافت شیمی درمانی می تواند به عنوان فاکتوری مستقل جهت پیش بینی طول عمر بیماران استفاده شود.

در مطالعه Heffner و همکارانش که بر روی ۴۱۷ بیمار با پلورال افیوژن بدخیم انجام شد میانگین سن بیماران ۶۱ سال بود و شایع ترین بدخیمی های منجر به افیوژن پلور سرطان های ریه و پستان بودند و در مرحله بعد مزوتلیوما قرار داشت. میانه زمان بقا در بیماران با کانسر ریه ۳ ماه و در بیماران با کانسر پستان ۵ ماه بود. در بررسی عوامل پیش بینی کننده میزان بقا جنسیت مرد و سن ارتباط معناداری با میزان بقا نداشتند. اما نوع کانسر و pH مایع پلور به طرز معناداری با میزان بقا ارتباط داشتند. در نهایت این مطالعه نشان داد که pH مایع پلور دقت لازم جهت پیش بینی پروگنوز بیماران و انتخاب بیماران جهت پلوردز را ندارد (۲۱). نتایج این مطالعه از حیث میانگین سن بیماران و میانه زمان بقا با مطالعه حاضر همسو است در مطالعه حاضر نیز جنسیت مرد و سن به طور مستقل با میزان بقا ارتباط نداشت. نوع کانسر در مطالعه حاضر با میزان بقا ارتباط نداشت که این تفاوت با توجه به اینکه فقط بیماران مبتلا به سرطان ریه و پستان و نه سایر بدخیمی ها وارد مطالعه حاضر شدند قابل توجیه است. در مطالعه ای Pilling و همکارانش میزان بقا بیماران را بعد از درمان جراحی پلورال افیوژن بدخیم بررسی کردند (۲۲). در این مطالعه نیز بیشترین موارد پلورال افیوژن بدخیم به ترتیب در زمینه سرطان پستان، مزوتلیوما و سرطان ریه بود. میانه بقا در این بیماران ۲۱۱ روز بود و تفاوت معنی داری میان نوع تومور و روش درمان جراحی از نظر میزان بقا وجود نداشت. تفاوت در میزان بقا بین این مطالعه و مطالعه حاضر احتمالاً به این علت است که این مطالعه به بررسی بقا پس از اعمال جراحی درمان پلورال افیوژن پرداخته و به طبع بیماران با پروگنوز ضعیف کاندید درمان جراحی نبودند و در

چندمرکزی یا برای دوره زمانی طولانی تر می‌تواند راه حل‌های مناسبی برای این مشکل باشد.

- محدودیت دیگر عدم اندازه‌گیری دیگر فاکتورهایی بود که ممکن بود با میزان بقای بیماران ارتباط داشته باشد. اندازه‌گیری موارد بالقوه موثر در میزان بقا مانند اندکس‌های مایع پلور نیازمند امکانات و هزینه بالایی بود که در مجال این پایان‌نامه امکان پذیر نبود که پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی به این موضوع توجه شود.

- از آنجائیکه کثیر پستان در زنان دیده می‌شود بنابراین نمی‌توان اثر شیمی‌درمان را به جنس مذکر تعمیم داد که از دیگر محدودیت‌های این مطالعه بوده است.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری و مساعدت واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان روحانی دانشگاه علوم پزشکی بابل تشکر و قدردانی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل با کد اخلاق IR.MUBABOL.HRI.REC.1398.055 مورد تأیید قرار گرفته است.

حمایت مالی

مصدّق ندارد.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

زمان بقا در بیماران ۴/۴ ماه بود و ۵۷٪ بیماران طی ۶ ماه بعد از تشخیص افیوژن بدخیم فوت کردند. علت تفاوت در میزان بقا بین این مطالعه و مطالعه حاضر ممکن است به سبب تایپ سرطان ریه مربوط باشد که در مطالعه حاضر تمام بیماران سرطان ریه وارد شدند اما مطالعه Kasapoglu فقط بیماران کسرس ریه سلول غیر کوچک را بررسی کردند. در این مطالعه نیز همانند مطالعه حاضر دریافت کموتراپی به طرز معناداری با میزان بقای بالاتر در بیماران همراه بود.

مطالعه حاضر برای اولین بار در ایران به بررسی میزان بقای بیماران مبتلا به افیوژن بدخیم پرداخت و نتایج ما نشان می‌دهد که جنسیت، سن و سابقه دریافت کموتراپی در میزان بقای بیماران موثر است اما نوع تومور ارتباطی با میزان بقا ندارد. در بررسی چند متغیره نتایج ما نشان می‌دهد که عدم دریافت کموتراپی به طور مستقلی با کاهش میزان بقا ارتباط دارد و این ارتباط در بیماران سرطان ریه و سرطان پستان نیز مشهود است. نتایج مطالعه حاضر بر تأثیر کموتراپی بر میزان بقای بیماران مبتلا به پلورال افیوژن بدخیم تأکید دارد و بر این اساس پیشنهاد می‌کنیم در بیماران مبتلا به افیوژن بدخیم که کاندید درمان جراحی بدخیمی نیستند انجام کموتراپی می‌تواند به افزایش طول عمر و کیفیت زندگی بیماران کمک کند. البته این مقاله با محدودیت‌هایی همراه بوده است که می‌توان به نکات ذیل اشاره نمود:

- حجم نمونه پایین بیماران اشاره کرد که با توجه به شیوه انتخاب بیماران که به صورت سرشماری بود سعی شد تا بیشترین حجم نمونه ممکن فراهم شود. که انجام مطالعه به صورت

References

1. Galetta D, Serra M, Spaggiari L. Small pleural holes of the apical parietal pleura: an unknown precursors of cervical lung hernia and association with primary spontaneous pneumothorax. *Journal of Thoracic Disease*. 2023;15(4):2355.
2. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the pleura. *Thoracic surgery clinics*. 2011;21(2):157-63, vii.
3. Karkhanis VS, Joshi JM. Pleural effusion: diagnosis, treatment, and management. *Open access emergency medicine*. 2012;31-52.
4. Light RW. Pleural effusions. *Medical clinics*. 2011;95(6):1055-70.
5. Thomas JM, Musani AI. Malignant pleural effusions: a review. *Clinics in Chest Medicine*. 2013;34(3):459-71.
6. Egan A, McPhillips D, Sarkar S, Breen D. Malignant pleural effusion. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014;107(3):179-84.
7. Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(1):CD002916.
8. Mongardon N, Pinton-Gonnet C, Szekely B, Michel-Cherqui M, Dreyfus J-F, Fischler M. Assessment of chronic pain after thoracotomy: a 1-year prevalence study. *The Clinical journal of pain*. 2011;27(8):677-81.
9. Antony V, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. Management of malignant pleural effusions. *European Respiratory Journal*. 2001;18(2):402-19.

10. Hooper C, Lee YG, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii4-ii17.
11. Hallifax RJ, Corcoran JP, Ahmed A, Nagendran M, Rostom H, Hassan N, et al. Physician-based ultrasound-guided biopsy for diagnosing pleural disease. *Chest*. 2014;146(4):1001-6.
12. Xu K, Wang Y, Qi J, Zhao L, Wang P. [Analysis of Prognostic Factors and Clinical Characteristics for Patients with Limited Stage Small Cell Lung Cancer with Pleural Effusion]. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*. 2018;21(1):16-23.
13. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2014;50(5):161-5.
14. William Jr WN, Lin HY, Lee JJ, Lippman SM, Roth JA, Kim ES. Revisiting stage IIIB and IV non-small cell lung cancer: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results data. *Chest*. 2009;136(3):701-9.
15. Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the TIME2 randomized controlled trial. *Jama*. 2012;307(22):2383-9.
16. Mitchell PL, Thursfield VJ, Ball DL, Richardson GE, Irving LB, Torn-Broers Y, et al. Lung cancer in Victoria: are we making progress? *Medical Journal of Australia*. 2013;199(10):674-9.
17. Pitz MW, Musto G, Navaratnam S. Sex as an independent prognostic factor in a population-based, non-small cell lung cancer cohort. *Canadian respiratory journal*. 2013;20(1):30-4.
18. Hsu L-H, Chu N-M, Liu C-C, Tsai SY, You D-L, Ko J-S, et al. Sex-associated differences in non-small cell lung cancer in the new era: is gender an independent prognostic factor? *Lung Cancer*. 2009;66(2):262-7.
19. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, Hensing TA, Sequist LV, Ireland B, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e341S-e68S.
20. Wu S-G, Yu C-J, Tsai M-F, Liao W-Y, Yang C-H, Jan I-S, et al. Survival of lung adenocarcinoma patients with malignant pleural effusion. *European Respiratory Journal*. 2013;41(6):1409-18.
21. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest*. 2000;117(1):79-86.
22. Pilling JE, Dusmet ME, Ladas G, Goldstraw P. Prognostic factors for survival after surgical palliation of malignant pleural effusion. *Journal of Thoracic Oncology*. 2010;5(10):1544-50.
23. Porcel JM, Gasol A, Bielsa S, Civit C, Light RW, Salud A. Clinical features and survival of lung cancer patients with pleural effusions. *Respirology*. 2015;20(4):654-9.
24. Kasapoglu US, Arınç S, Gungor S, Irmak I, Guney P, Aksoy F, et al. Prognostic factors affecting survival in non-small cell lung carcinoma patients with malignant pleural effusions. *The clinical respiratory journal*. 2016;10(6):791-9.

*Original Article***Survival rate of patients with lung and breast cancer and malignant pleural effusions**

Received: 20/05/2024 - Accepted: 30/08/2024

Mohammad Ranaei¹
Hassan Gharaeinassab²
Mohsen Vakili³
Mohammad Chehrazai⁴
Mahmmod Monadi^{5*}

¹ Associate Professor of Pathology, Department of Pathology, Cancer Research Center, Health Research Institute, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

² General practitioner, Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. Orcid:

³ Associate Professor of Hematology & Oncology, Department of Internal Medicine, Clinical Research Development Unite of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

⁴ PhD in Biostatistics, Clinical Research Development Unite of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

⁵ Assistant Professor of Pulmonary Diseases, Department of Internal Medicine, Clinical Research Development Unite of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

Coresponding author:

Dr. Mahmood Monadi
Clinical Research Development Unite of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.
Address: Mazandaran, Babol, Ganj Afrooz Street, University Square, Babol University of Medical Sciences.
Phone: +981132338301

Email: drm.ranaee@yahoo.com

Abstract

Introduction: Malignant pleural effusion as a comorbidity reduces the survival of cancer patients. Lung cancer in men and breast cancer in women are the most common malignancies associated with pleural effusion. This study was conducted with the aim of determining the survival of lung/breast cancer patients with malignant pleural effusion and investigating its related factors.

Methods: A retrospective cohort study conducted in patients with lung and breast cancer with malignant pleural effusion who referred to Rouhani Hospital during 2011-2018. Demographic information and history of chemotherapy were determined and recorded by reading the file and the current status (dead/alive) by phone. Finally, the survival rate was calculated.

Results: Out of 83 patients with pleural effusion, 57 patients had lung cancer and 26 had breast cancer. The mean age was 64.27 years and 36.1% were male. The median survival rate in all patients, lung cancer patients and breast cancer patients was 113.86 and 199.5 days, respectively. Age over 70 years and male gender and not receiving chemotherapy were associated with survival, but the type of cancer had no significant association. The analysis showed the chemotherapy was independently associated with a higher survival rate in all patients as well as lung or breast cancer patients.

Conclusion: In this study, for the first time in Iran, the survival rate of patients with malignant pleural effusion was investigated; results showed history of chemotherapy is an independent predictor of survival rate. The results help to predict the survival of lung and breast cancer patients with malignant pleural effusion, as well as to choose the appropriate treatment for these patients.

Keywords: lung cancer, breast cancer, malignant pleural effusion, overall survival