

مدیریت درمان لیتومنتزیال متاستاتیک

پنل تخصصی چندنفره • متن کامل و ویراسته

عنوان ارائه	مدیریت درمان لیتومنتزیال متاستاتیک
سخنرانان	گرداننده و ارائه‌دهنده: دکتر اربابی
تخصص‌های حاضر	جراحی مغز و اعصاب • انکولوژی • نورورادیولوژی • نورولوژی • پاتولوژی
نوع ارائه	پنل تخصصی چندنفره با پرسش و پاسخ از سالن
مدت ویدئو	۴۱ دقیقه و ۴۰ ثانیه
زمان تقریبی مطالعه این متن	حدود ۲۵ دقیقه
برچسب‌های موضوعی	بیماری لیتومنتزیال • مایع مغزی-نخاعی • تصویربرداری MRI • هیدروسفالی و LP • پرتودرمانی کرانیواسپاینال
کد ویدئو در آپارات	fld9g9x

خلاصه در یک نگاه

- بیماری لیتومنتزیال به‌قدری ناپیدا است که ارائه‌دهنده عمداً عنوان اسلاید اولش را کم‌رنگ نوشته؛ مسئله اصلی نادر بودن نیست، کم‌تشخیصی است.
- CSF منفی، سیدینگ لیتومنتزیال را رد نمی‌کند؛ درگیری می‌تواند به یک کامپارتمان محدود بماند — فقط مغز، فقط نخاع، یا حتی فقط یک لوب.
- MRI معمولی این بیماری را نمی‌بیند: برای دیدنش کات یک‌میلی‌متری در مغز و حداکثر سه‌میلی‌متری در نخاع لازم است، با T1 MPRAGE پیش و پس از تزریق و سکانس CISS/FIESTA برای اعصاب مغزی.
- تفکیک انهنسمنت دورا از پیا، تشخیص افتراقی را تعیین می‌کند؛ درگیری همزمان هر دو لایه به بیماری‌هایی مثل لنفوم اشاره دارد.
- LP در هیدروسفالی انسدادی، اثر فشاری و شیفت ممنوع است — ولی **بالا بودن ICP به‌تنهایی منع مصرف نیست**.
- سیتولوژی CSF در بهترین حالت پنجاه درصد مثبت می‌شود، و همان پنجاه درصد مشروط به دو نوبت نمونه‌گیری و ده سی‌سی مایع است؛ بررسی cfDNA در ایران در دسترس نیست.

- درمان جزئی مغز یا نخاع از نظر پندل معنی ندارد؛ تنها گزینه‌ای که به نفع بیمار دیده شده CSI است — ترجیحاً با پروتون برای حفظ مغز استخوان — و آن هم فقط در بیماری که جای دیگرش درگیر نیست.

پرسش‌های بی‌پاسخ این ارائه

فقط مواردی که خود گوینده صریحاً گفته شواهد قطعی نداریم، مطالعه‌ای وجود ندارد، یا این امکان در ایران در دسترس نیست. جمله خود گوینده عیناً نقل شده است.

۱. آیا داروهای جدیدی که از سد خونی-مغزی عبور نمی‌کنند، شانس بروز بیماری لیتومنتزیال را بالا برده‌اند؟

«ولی اینکه آیا مثلاً ما داریم داروی T-DXd می‌دهیم و داروی T-DXd باعث شده که مثلاً متاستازهای مغزی‌مان کنترل شود و سیدینگ را پیدا کنیم و ببینیم — خیلی من ارتباطی در این ندیدم و نمی‌دانم.»

دکتر یعقوبی ۵۰:۰۶:۰۰

۲. آیا بیمار با سیدینگ لیتومنتزیال و بقای طولانی وجود دارد؟ سؤال از سالن پرسیده شد و بی‌پاسخ ماند.

«آیا کسی از حضار هست که مثالی از یک مریض داشته باشد که با سیدینگ لیتومنتزیال عمر خیلی خوبی کرده باشد؟ چون می‌گویند چهار تا شش ماه. [...] نه. نه.»

گرداننده و سالن ۳۷:۰۷:۰۰

۳. تناقض «مرحله دیررس»: چرا بیماری‌ای که در مرحله دیررس رخ می‌دهد، در بیمار با PET منفی هم دیده می‌شود؟

«یعنی این جمله‌ای که من لااقل نمی‌فهمش: که اگر در مرحله دیررس اتفاق می‌افتد، یعنی در خارج جمجمه هم درگیر است، جای دیگر هم درگیر است، چند خط درمان گرفته، بعد مغز را درگیر می‌کند. ولی من نفهمیدم.»

گرداننده ۳۴:۰۸:۰۰

۴. بررسی cfDNA در CSF — در ایران در دسترس نیست.

«ولی در مورد DNA در CSF، راستش را بخواهید من تجربه‌ای اصلاً ندارم. [...] نیست واقعاً؛ ما در ایران نداریم.»

خانم دکتر نیلی‌پور و گرداننده ۳۳:۲۹:۰۰

۵. بررسی HER2 روی نمونه لیتومنتزیال — امکانش وجود ندارد.

«جالب است که بیست و پنج تا سی درصد بیماران که [...] تکثیر HER2 دارند — ولی ما امکان بررسی‌اش را نداریم متأسفانه — و به‌خصوص که اولیه‌اش HER2 منفی بوده.»

گرداننده ۱۳:۳۰:۰۰

۶. منطق پرتودرمانی قاعده جمجمه در بیماری لیتومنتزیال روشن نیست.

«این تکه پایین را یک کم — یک شوری است، نمی‌دانم چرا این را نوشته، راستش نمی‌فهمش. [...] می‌گویند اگر عصب مغزی درگیر است، نورویاتی اینها دارد، بیا قاعده جمجمه‌اش را درمان بکن. نمی‌دانم چرا.»

گرداننده ۰۹:۳۹:۰۰

۷. بیماران لیتومنتزیال از کارآزمایی‌های اصلی حذف شده‌اند، پس داده درمانی برایشان وجود ندارد.

«در مطالعاتی که حتی داروهای خوب در سیدینگ لپتومنتزیال داشتیم، بیماران لپتومنتزیال از مطالعه حذف شده بودند. آنها که می‌خواستند Enhertu را بردارند در DESTINY استفاده کنند، متاستاز مغز را گذاشتند، لپتومنتزیال را نگذاشتند. بنابراین گسترش داده به آن سمت یک‌کم سخت است.»

گرداننده ۰۰:۳۱:۳۵

۸. معیار روشنی برای سنجش پاسخ به درمان در پیگیری یک‌ماهه وجود ندارد.

«والله اگر چیز خاصی مدنظر است من بگویم نمی‌دانم؛ ولی خب به هر حال برطرف شدن علائم، هم علائم رادیولوژیکش، هم CSF.»

دکتر آرامی ۰۰:۳۴:۴۷

فهرست مطالب

#	بخش	تایم‌کد در ویدئو
۱	تعریف و ماهیت مبهم بیماری	۰۰:۰۰:۰۰
۲	آناتومی لپتومنتز و فضای زیرعنکبوتیه	۳۲:۰۱:۰۰
۳	آیا شیوع افزایش یافته است؟	۱۷:۰۴:۰۰
۴	سرطان‌های اولیه شایع و پارادوکس مرحله دیررس	۵۴:۰۷:۰۰
۵	سه پایه تشخیص و تظاهرات بالینی	۰۰:۱۰:۰۰
۶	تصویربرداری: کات نازک و الگوهای انهنسمنت	۵۰:۱۱:۰۰
۷	هیدروسفالی، جریان CSF و منع انجام LP	۲۸:۱۸:۰۰
۸	یافته‌های CSF، سیتولوژی، سل‌بلاک و cfDNA	۵۳:۲۶:۰۰
۹	ارزیابی خطر، معاینه نورولوژیک و انتخاب بیمار	۵۴:۳۱:۰۰
۱۰	درمان: اینتراتکال، CSI و پروتون	۱۵:۳۸:۰۰

متن کامل ارائه

علامت [؟] یعنی تشخیص گفتار در آن نقطه قابل بازسازی نبوده و حدس زده نشده است. فهرست کامل این موارد در پیوست پایان سند آمده.

۱. تعریف و ماهیت مبهم بیماری

۰۰:۰۰:۰۰ — در ویدئو

گرداننده: همان طور که می بینید، بیماری متاستاتیک لپتومنژیال (leptomeningeal metastatic disease) همین قدر ناپیدا و مبهم و گنگ است؛ و همین قدر کم برآورد می شود (underestimate) و کم تشخیص داده می شود (underdiagnose) — که من همین قدر کم رنگ نوشتمش. من فکر می کنم اگر همین یک اسلاید در ذهنمان بماند، کمک زیادی به مریض ها کرده ایم؛ که این بیماری همین قدر ناپیدا و گم است. نتوانستم فونتتش را عوض کنم. خیلی ساده [؟]، ببخشید.

در چه موردی می خواهیم حرف بزنیم؟ تعریفش را بگوییم و شیوع و تشخیص و اینها را؛ که با اجازه تان بروم جلو. چنین تعریفی دارد؛ می گوید متاستاز از خارج جمجمه (extracranial) — در واقع انتشار سلول های سرطانی است از خارج جمجمه و گاهی وقت ها از داخل جمجمه (intracranial) به لپتومنژ (leptomeninges) و مایع مغزی-نخاعی (CSF) که شامل فضای زیرعنکبوتیه (subarachnoid space) می شود. من از این تعریف معنایی جز اینکه بفهمم سلول سرطانی پخش می شود، خیلی نفهمیدم.

اسلاید زشتی است، می دانم؛ این قرقاطی است. دکتر صمدیان، از تو خواهش می کنم — این پایین یک مغز کشیده اند که متاستاز ملانوم به آن بوده و این قدر سیاهی هایش معلوم است، متاستازش معلوم است. آن یکی هم شکلی است که Nature چاپ کرده؛ یک مقاله مروری در مورد بیماری متاستاتیک لپتومنژیال کرده. خواهش من این است که ما ببینیم این کجاست. یعنی مغز را و ما می کنیم، استخوان را که برمی داریم، پس آن [؟] چه می بینیم؟ آن فضایی که می گویند سلول پخش می شود، اولاً کجاست؟

۲. آناتومی لپتومنژ و فضای زیرعنکبوتیه

۳۲:۰۱:۰۰ — در ویدئو

گرداننده: میکروسکوپی است؟ به چشم دیده می شود؟

دکتر صمدیان: فرمودید دیگر؛ ما زمانی که دورا را باز می کنیم...

گرداننده: «دورا» را نمی دانم؛ یعنی این را که برمی داریم — استخوان را — یک چیز سفیدرنگ است.

دکتر صمدیان: آن دورا است.

گرداننده: خب.

دکتر صمدیان: دورا ماتر (dura mater) یا همان سخت شامه، که آن را ما می بریم و بعد مغز را می بینیم. و موقعی که مغز را می بینیم، رویش یک جاهایی لایه آراکنوئید (arachnoid) و بعضی جاها آراکنوئید و پیا ماتر (pia mater) است — یعنی آن قسمتی که به قشر (cortex) چسبیده. الان آنجا که شما می بینید، آن خط سبز پیا ماتر است و آن آبی می شود آراکنوئید. **گرداننده:** بله.

دکتر صمدیان: موقعی که سلول توموری — همان قرمزهایی که شما کشیده‌اید — برسد به پیا مادر و در قسمت آن آراکنوئید، دقیقاً یک فضای بالقوه و بالفعل است. یعنی یک جاهایی CSF هست، یک جاهایی ممکن است باز می‌کنیم دیده نشود، روی هم بخوابد و CSF را نبینیم. ولی در کل محلی است که الان ما CSF داریم؛ یعنی فضای زیرعنکبوتیه دقیقاً جای CSF است. و لپتومننژ — به مجموع این پیا مادر و آراکنوئید می‌گوییم لپتومننژ.

و اگر آن سلول‌های توموری بیايند در حقیقت این فضا را پر کنند، به لپتومننژ بچسبند، یا اینکه در فضای زیرعنکبوتیه باشند — هرکدام از اینها، یعنی چه لپتومننژ را بگیرند، یعنی قسمت قشر را بگیرند، پیا مادر را بگیرند، و چه داخل فضای زیرعنکبوتیه باشند — به آن می‌گوییم گسترش لپتومننژیال (leptomeningeal extension) یا سیدینگ تومور (seeding).

گرداننده: حالا چون ممکن است بعد یادم برود بیرسم: آیا امکان دارد که سلول‌های سرطانی در فضای CSF مغز باشند و به نخاع نفوذ نکنند؟ یعنی به آنجا محدود شود. تصویری که من دارم این‌جوری است که در آب می‌ریزد و پخش می‌شود و همه‌جا می‌نشیند. ولی به نظر می‌آید این‌جوری نیست؛ یا لاقط نمونه‌برداری که از بطن (ventricle) می‌کنم و از نخاع می‌کنم، با هم خیلی فرق می‌کند. آیا این‌جوری است، یا اینکه نه، یک پدیده...

دکتر صمدیان: نه، فرق می‌کند. ببین، ممکن است کامپارتمان (compartment) باشد — مثلاً یک قسمتی از همان، در متاستازهای کارسینوم آدنوئید کیستیک (ACC)، مثلاً در قاعده جمجمه (skull base) که به‌صورت پری‌نورال (perineural) می‌آید به مغز می‌رسد، بعضی جاها ما درگیری عصب مغزی (cranial nerve) داریم و بعد می‌آییم قسمت لوب تمپورال را فقط می‌گیرد؛ یعنی سیدینگ لپتومننژیال در لایه تمپورال ایجاد می‌شود. بعضی موقع‌ها ممکن است داخل بطنی (intraventricular) نداشته باشیم و در قشر داشته باشیم. یا ممکن است در فضای اسپاین (spine) داشته باشیم و در مغز نداشته باشیم.

این‌جوری نیست که سیدینگ لپتومننژیال یک جا را بگیرد و ما مثلاً اگر CSF بگیریم بتوانیم همه‌جا را رد (rule out) کنیم. CSF منفی، ردکننده سیدینگ لپتومننژیال نیست.

گرداننده: مرسی. عجیب است این داستان؛ نکته‌اش را خواستم پررنگ کنم.

۳. آیا شیوع افزایش یافته است؟

۱۷:۰۴:۰۰ — در ویدئو

گرداننده: دکتر یعقوبی، خیلی متشکرم که قبول کردی بیایی پیش ما؛ برای اینکه می‌دانم که لپتومننژ را خواندن و فلان، کار پردردسری بود. می‌گویند که یک بیماری نوظهور است. آیا فکر می‌کنی که زیاد شده، بیشتر از قبل می‌بینی خودت؟ و اگر یکی از حضار — کسی که مثلاً هست — بعد از دکتر یعقوبی بخواهد در مورد شیوعش و تجربه‌اش نظر بدهد، آن هم خوشحال می‌شویم.

دکتر یعقوبی: مرسی از شما که در این شرایط جلسه را برگزار کردید. واقعیتش این است که تشخیص سخت است. یعنی من خیلی موقع‌ها یادم می‌آید در سال‌های گذشته، خیلی مریض‌هایی می‌آمدند که یک شواهدی از مثلاً سردرد، شواهدی از

پیشرفت بیماری (progression) برای من مسلم بود ولی نمی‌توانستم تشخیصشان بدهم. یعنی وقتی مرور می‌کنم، شواهد تعدادش کم نیست.

یعنی می‌فرستادم پیش همکارهای نورولوژیست، LP می‌کردند، به این راحتی تشخیص نمی‌دادند؛ MRI به این راحتی تشخیص نمی‌داد. و حتی شواهدی داریم که مثلاً مریض دو بار برایش MRI کردم، تشخیص ندادم؛ بعد از دو ماه آمده MRI مجدد کرده و همراهش خیلی شاکی آمده که در MRI قبلی هم بود، در صورتی که من نتوانستم detect کنم؛ و همکارهای رادیولوژیستی هم که برای من گزارش کرده بودند، اصلاً گزارشی نکرده بودند که ما یک سیدینگ آنجا داریم. یعنی تشخیص به این راحتی نیست.

اگر ما داریم بیشتر پیدایش می‌کنیم و بیشتر داریم شواهدش را می‌بینیم، به نظر می‌رسد که ممکن است همکار رادیولوژیست دارد بیشتر به ما کمک می‌کند؛ شاید LPهایمان دارد بهتر می‌شود؛ شاید سل‌بلاک تهیه می‌شود. شاید، شاید، شاید — و شاید من بیشتر به آن فکر می‌کنم. و این شایدها زیاد است.

به نظر می‌رسد واقعیتش تعدادش کم نیست‌ها دکتر. من واقعاً مریض‌های متعددی دارم که علی‌رغم اینکه کارهای تشخیصی متعددی کردم، به این راحتی تشخیص ندادم؛ بعد در سیر بیماری متوجه شدم که کارسینوماتوز لپتومنژیال (leptomeningeal carcinomatosis) دارد یا سیدینگ دارد. و در نهایت پدیده بدی است، به خاطر اینکه بسیار بدپیش‌آگهی (poor prognosis) [؟] است...

گرداننده: ولی صبر کن [؟]. ببین، ما بعد از Herceptin هی متاستاز مغز پیدا کردیم که جای دیگرش پاک بود. آیا فکر می‌کنی با داروهای جدیدی که داریم که سد خونی-مغزی (blood brain barrier) را گذر نمی‌کنند، این شانس بیشتر شده، یا چنین تصویری از آن نداری؟ چون این چیزهایی که علی جان گفت، می‌گویند ما بیشتر یاد گرفتیم و بهتر نگاه می‌کنیم، مراقب‌تریم؛ ولی از آن ور این حرف را هم می‌زنند. خودت می‌خواستی بدانم چه فکر می‌کنی در موردش.

دکتر یعقوبی: واقعیتش این است که هرچه مریض بقا (survive) پیدا کند، بیشتر تشخیص داده می‌شود؛ بالاخره در سیرش مشخص است. ولی اینکه آیا مثلاً ما داریم داروی T-DXd [؟] می‌دهیم و داروی T-DXd باعث شده که مثلاً متاستازهای مغزی‌مان کنترل شود و سیدینگ را پیدا کنیم و ببینیم — خیلی من ارتباطی در این ندیدم و نمی‌دانم.

ولی به نظر می‌رسد در نهایت مریض‌هایی که در سیر بیماری بیشتر کنار انکولوژیستشان می‌ایستند، در نهایت شانس سیدینگ لپتومنژیال هم می‌رود بالاتر. حالا هر مودالیتی (modality) درمانی باشد؛ این می‌تواند anti-HER2های جدید باشد، چون می‌دانیم که میانگین بقای عمر مریض‌های سرطان پستان متاستاتیک، مثلاً در HER2 مثبت، بقایش [؟] یک‌ساله بوده و الان آخرین دیتاهای ما بالای پنج‌ساله — یعنی بالای پنجاه و هشت ماه — دارد می‌رود، با داروهای کونژوگه آنتی‌بادی-دارو (ADC) و داروهای جدید. واقعاً این سیر بیماری مریض متاستاتیک است که ممکن است آن اتفاق هم برایش بیفتد.

گرداننده: آیا کسی از حضار هست که مثالی از یک مریض داشته باشد که با سیدینگ لپتومنژیال عمر خیلی خوبی کرده باشد؟ چون می‌گویند چهار تا شش ماه. هیچ تجربه‌ای هست که بخواهد یک مثال خوبش را بگوید، یا دیده باشند، یا حرف بزنند در موردش؟

سالن: نه. نه.

۴. سرطان‌های اولیه شایع و پارادوکس مرحله دیررس

۵۴:۰۷:۰۰ — در ویدئو

گرداننده: از سرطان‌های شایع می‌آید: از ریه و پستان (breast) و ملانوما. آن بعدی چه فکر می‌کنید؟ سؤال... آن بعدی چیست؟ ترتیب است. ریه هم بکنم؛ نوشتم. ریه و پستان و ملانوما سه تای اول‌اند. چهارمی چیست؟ GI چیست؟ در اسلاید را دارم می‌گویم برای... مال GI است.

در متن که می‌خوانیم می‌گویند این در مرحله دیررس (late stage) اتفاق می‌افتد؛ و از آن ور وقتی داری می‌خوانی می‌گویی که به علت پاسخ خوب سیستمیک است که این اتفاق می‌افتد. و همین حرفی که تو، یعقوبی، می‌زنی دوباره یک‌کم پررنگ‌تر می‌شود که جور در نمی‌آید.

یعنی این جمله‌ای که من لااقل نمی‌فهمش: که اگر در مرحله دیررس اتفاق می‌افتد، یعنی در خارج جمجمه هم درگیر است، جای دیگر هم درگیر است، چند خط درمان گرفته، بعد مغز را درگیر می‌کند. **ولی من نفهمیدم.**

چون من مریضی که — حالا اگر برسیم خواهیم گذاشت — مریض خیلی fit و سرحالی بود که PETش هم منفی بود؛ فقط درگیری لیتومنتریال داشت، که —

گوینده ناشناس (سالن): ببخشید، صحبت می‌کردم. [؟] یک نکته راجع به سرطان ریه بود: به این دلیل که مریض‌های سنتر ما و آن [؟] دیس می‌شوند [؟] —

گرداننده: بله، بله.

گوینده ناشناس (سالن): به سن کنسر ریه نمی‌رسند. حالا در واقع مورد مثلاً کنسر پستان یا حالا بقیه کنسرها — اینکه ما درمان‌های جدید داریم و مریض‌ها طول عمر پیدا می‌کنند، باعث می‌شود که دیگر مریض‌ها به راحتی با متاستاز ریه (lung met)، با متاستاز کبد (liver met)، با متاستاز مغز (brain met) از دست نروند [؟]، و طول عمر بیشترشان باعث می‌شود که تازه علائم لیتومنتریال را نشان بدهند. و بله، detection ما هم بهتر شده در این زمینه.

گرداننده: ولی اینکه فرمودید تجربه‌ای هست یا نیست — خیلی متشکرم.

گوینده ناشناس (سالن): من یک مریضی دارم که چهارده سال است، در زمان مراجعه اول (at presentation) با متاستاز کنسر پستان آمده و تحت درمان بوده؛ و اخیراً، شش ماه گذشته، با لیتومنتریال — که مایع CSF مثبت شده — تشخیص دادند و اینتراتکال (IT) هم گرفته. فقط این مورد را در این سی سال من دیدم.

گرداننده: مرسی.

۵. سه پایه تشخیص و تظاهرات بالینی

گرداننده: این سه تا پایه دارد: بالینی (clinical)، MRI و CSF. بالینی‌اش را خیلی کم‌رنگ نوشتم، برای اینکه واقعاً ما یادمان می‌رود نگاه کنیم به آن. الان وضعمان بهتر شده.

چه چیزی به مریض کمک می‌کند؟ این است که ما کم‌تشخیصی نکنیم. این است که خیلی شک بالایی داشته باشیم. می‌گویند که به این علت‌ها مریض دچار عارضه می‌شود: فشار داخل جمجمه‌اش (intracranial pressure) زیاد می‌شود، اختلال عملکرد اعصاب مغزی (cranial nerve dysfunction) پیدا می‌کند، متابولیسم کل مغز و آن‌ها به هم می‌خورد، و همین‌طور ادم مغزی ایجاد می‌شود. از این می‌گذرم، برای اینکه یک اسلاید دیگری درست کردم، اینجاست: که یک مریضی که سرطان دارد، به هر علتی که می‌آید، هرکدام از این اتفاقات که بیفتد باید به این داستان فکر کنیم.

دکتر آرامی خوشبختانه بین ما هست [؟] که از نورولوژیست‌های خوب مملکت است. حالا اگر فرمایشی هست به من بگوید؛ من دلم می‌خواست که به‌مان کمک بکند. یعنی ممکن است سردرد بگیرد، تشنج (seizure) کند، موج پلاتو (plateau wave) — و دکتر آرامی خواهش می‌کنم به‌مان توضیح بدهد؛ من خوب نمی‌توانم بگویمش.

نورواندوکراین ممکن است پیدا کند: مریضی که شروع کند به چاق شدن؛ مریضی که سرطان‌ش پیشرفته دارد، چاق می‌شود، هیپوتالاموسش مختل می‌شود. رادیکولوپاتی پیدا می‌کند در عصب مغزی‌اش، در دستش، در پایش؛ مثانه‌اش مختل می‌شود. رادیکولو — دو بار نوشتم، معذرت می‌خواهم. نوروپاتی عصب مغزی: عصب ششش کار نمی‌کند، به بیرون نگاه نمی‌کند؛ پلکش می‌افتد؛ یک ور صورتش یک ذره سنگین‌تر می‌شود ها.

یعنی اگر ما مراقب این چیزها نباشیم، تند دید نگیریم [؟] که ای وای، برویم این قضیه را نگاه کنیم — ممکن است به سرعت هم مریض از دست برود. بیماری متاستاتیک لپتومنژیال بیماری‌ای است که **بسیار روندش تند است**. یعنی اگر لحظه اول نگرفتیمش، بعد سخت می‌شود به دستش بیاوریم.

۶. تصویربرداری: کات نازک و الگوهای انهنسمنت

گرداننده: پایه بعدی MRI است که من این MRI — از خیلی از سخنرانانی که قبول زحمت کردند و کنسل نکردند متشکرم، چون بدون اینترنت خیلی سخت بود مطلب جمع کردن. دکتر تقی‌لو [؟]. اینها را همه‌اش را از UpToDate برداشتم. شکل‌های مختلفی است که ممکن است تظاهر بکند. هم انواع و اقسامش را گذاشتم که دکتر توضیح بدهد به‌مان با چه دقتی نگاه کنیم که دنبال سیدینگ لپتومنژیال بگردیم.

دکتر تقی‌لو: عرض کنم خدمتان که همان‌طور که شما فرمودید و بقیه اساتید فرمودند، تشخیصش خب خیلی سخت است. نیاز داریم که ما حتماً یک ارزیابی دقیقی در این مورد داشته باشیم؛ حتماً باید دنبالش بگردیم که پیدایش کنیم.

مسئله مهم این است که اولاً تصاویر با کیفیت درست تهیه شود. جناب دکتر، همین که شما فرمودید قبلاً شاید دیده نمی‌شد — با تصاویری که فاصله‌هایش مثلاً پنج میلی‌متر، شش میلی‌متر، هفت میلی‌متر است، تصاویر پس از تزریق (post contrast) — شاید اصلاً انتظار نداریم ببینیم.

پس اگر دنبال سیدینگ لپتومنژیال هستیم، باید تصاویر با **کات‌های نازک یک میلی‌متری** تهیه شود. در واقع ما از سکانس T1 MPRAGE پیش و پس از تزریق استفاده می‌کنیم.

همین‌طور برای عصب مغزی، حتی موقعی که مشکوک هستیم، باز تصاویر دیگری می‌گیریم به عنوان تصاویر CISS و FIESTA. ما می‌آییم سیگنال را می‌اندازیم، فقط سیگنال CSF می‌ماند؛ هر ندولاریتی (nodularity) یا برجستگی روی اعصاب مغزی — چه عصب سه، عصب پنج، عصب هفت، هرکدام مدنظر باشد — آن را اختصاصاً بررسی می‌کنیم. بعد این را با تصاویر پس از تزریق مطابقت (correlate) می‌کنیم. حالا راجع به اینکه چه نمایی جناب دکتر می‌دهد —

گرداننده: یک لحظه، من اینجا یک — من فکر می‌کنم ما وقتی درخواست را در سیستم می‌زنیم یا می‌نویسیم، یک شاید دو خط، یک خط هم بنویسیم «مشکوک به این»، خیلی کمک می‌کند. خیلی وقت‌ها در سیستم می‌زنیم. بعدی‌اش هم این است که من لااقل در سیستم ثبت کردم «MRI مغز»؛ می‌زنم، تاییبی ثبت می‌شود، یادم می‌رود برایش بنویسم که در کاغذ این کار را انجام بده. یک وقت‌هایی هم که می‌نویسی، می‌رود آنجا پذیرش؛ پذیرش نگاه می‌کند، کدتان آمد MRI می‌گیرد، یادش می‌رود ناوبری (navigation) بگیرد یا چه کار بکند. این را یک جوری باید با همدیگر حل کنیم که وقتی مریض را می‌فرستیم دنبال MRI کردن، بگوییم دنبال چه می‌گردیم برایش.

دکتر تقی‌لو: بله جناب دکتر، این یک مشکل اساسی است. ببینید، در تعریف‌هایی که برای MRI تعریف شده، MRI معمولی که کل MRI صد تا تصویر است، با IMR ای که به قصد این تهیه می‌شود که ما فقط برای سکانس T1 مان صد و شصت تا تصویر می‌گیریم [فرق دارد]. یعنی شما وقتی یک MRI تمام مغز (whole brain MRI) را با این قصد می‌گیرید، نزدیک ششصد تا هفتصد تا تصویر از آن گرفته می‌شود؛ ولی وقتی یک MR مغز معمولی با بیست تا در هر سکانس — پنج تا هم سکانس، ضربدر بیست می‌شود صد تا — انتظار نداریم که این را ببینیم.

گرداننده: تعریف‌های جناب دکتر توی کتابچه یکی است. چرا باید تصویربرداری بیاید این کار را بکند؟ می‌آیند می‌گویند اصلاً گران است ها. البته ها، آره؛ حالا بگوییم چرا. [؟ — کراس‌تاک]

دکتر تقی‌لو: چون دکتر، واقعیتش اولاً من خودم تئوری‌ام این است که من باید جواب پزشک را بدهم؛ کاری ندارم کتابچه چه جوری است، چه ثبت شده. به خاطر همین وقتی پزشک معالج برای من می‌نویسد «من دنبال انهنسمنت لپتومنژیال (leptomeningeal enhancement) هستم»، یا «دنبال رادیونکروز (radionecrosis) هستم»، یا به فرض «دنبال پسودوپروگرشن (pseudoprogression) هستم» — آن چیزی که فکر می‌کنم را انجام می‌دهم. راستش دکتر، اگر بیمار مقاومت کند — درست است که شاید این کار درست نیست — ولی انجام نمی‌دهم؛ می‌گویم برو جای دیگر انجام بده، حقیقتاً.

عرض کنم خدمتان، ما تصاویر را دکتر باید نازک بگیریم اگر می‌خواهیم پیدا کنیم. حالا اینکه خیلی مشخص است، ملاحظه می‌فرمایید دیگر، همه‌جوره دیده می‌شود؛ ولی گاهی اوقات فقط شما می‌بینید در قاعده [؟] —

گرداننده: عذر می‌خواهم، من اسلایدهای دیگر هم دارم. اگر این را اصلاً بگو، ندولار (nodular) —

دکتر تقی‌لو: بله. این توضیح تصویر را — شرح بدهید، تصویر بعدی. الان در مورد این من یک توضیح بدهم: همان‌طور که جناب استاد صمدیان در مورد آناتومی گفتند، الگوهای انهنسمنتی (enhancement) که در تصویربرداری می‌بینیم متفاوت است.

اگر آن دورا ماتر بیاید درگیر شود، یک الگو برای ما می‌دهد؛ انگار یک خط سفیدی که دور تا دور گرفته. ما در مثلاً افت فشار داخل جمجمه (intracranial hypotension)‌ها می‌بینیم این ضخیم (thick) می‌شود، پر خون (hyperemic) می‌شود؛ یا در بعضی متاستازها ممکن است ما ببینیم این دارد ضخیم‌شدگی (thickening) پیدا می‌کند و انهنسمنت.

اگر بیاید آن پیا ماتر و فضای زیرعنکبوتیه درگیر شود، ما نمایی را می‌بینیم مثل همین: در شماره A که اگر ملاحظه بفرمایید، شما می‌بینید انگار در سولکوس‌ها و روی پیا ماتر یک چیزی به رنگ سفید مثلاً ریخته و خودش را دارد نشان می‌دهد. یا اگر تصویر سمت مقابل را ببینید، شما دوباره دارید یک سری ندول‌های انهنسینگ (enhancing nodules) پیدا می‌کنید. در این تصویر حالا رزولوشنش مثل آن نیست، ولی انگار دقیقاً بین دو لایه قشر قرار گرفته. پس این ما را به این سمت می‌برد که انهنسمنت پیا ماتر داریم.

این انهنسمنت پیا ماتر، تشخیص‌های افتراقی‌اش برای ما مشخص است: نفوذ سلولی (cellular infiltration) وجود دارد. حالا یا این سلول، سلول بد است یا سلول خوب است. سلول خوب باشد، التهاب (inflammation) است، مثل مننژیت و این‌طور چیزها؛ سلول بد باشد، متاستاز است. گاهی هم می‌بینیم هر دو تا — هم دورا ماتر به‌صورت آن خط درگیر است، هم پیا ماتر درگیر می‌شود — که آن وقت بیماری‌هایی را می‌گردیم که هر دو فضا را می‌گیرد، از جمله مثلاً لنفوما. این چیزهایی است که ما معمولاً بسته به نوع انهنسمنتان و شکل و شمایلی که می‌بینیم، می‌آییم برایش تشخیص افتراقی‌مان را محدود می‌کنیم.

گرداننده: این عکس بعدی است دکتر؛ عصب مغزی را نشان داده.

دکتر تقی‌لو: بله، ببینید مثلاً در تصویر — الان شماره D را که خودتان هم فلش زده‌اید ملاحظه بفرمایید جناب دکتر — دقیقاً عصب پنج سمت راست را داریم می‌بینیم که هم محل [؟] — حالا من از اینجا درست و دقیق نمی‌بینم، ولی یک ندول انهنسینگ دارم می‌بینم؛ به اضافه اینکه حتی به نظرم می‌رسد انگار خود عصب پنج هم انهنسمنت دارد.

گرداننده: الان همه [عصب] پنج full range دارد.

دکتر تقی‌لو: بله، سمت راست انهنسمنت در مقایسه با سمت چپ. این تصویر اگر دکتر با تصاویر نازک گرفته شود، ما علاوه بر اینکه انهنسمنت را روی عصب می‌بینیم، رویش ندولاریتی می‌بینیم، با سکانس CISS و FIESTA می‌توانیم این را تأیید کنیم. حتی می‌توانیم برویم جلوتر ببینیم در حفره مکل (Meckel cave) ... متعدد دکتر، من متاستازهای ریزریز روی مثلاً شاخه مندیولار عصب پنج دیدم؛ حفره مکل دیستال دیدم؛ جاهایی که به سمت پایین می‌رود. نیاز دارد جناب دکتر تصویر خیلی نازک و درست تهیه شود.

گرداننده: اصلاً در این گایدلاینی که مرور کرده، اصلاً دو پاراگراف بیشتر در مورد تکنیک MRI نوشته — که حالا بعضی‌ها سرکوب چربی (fat suppress) هم می‌گیرند. در نخاع می‌گویند حداکثر تا سه میلی‌متر فاصله باشد، در مغز با یک میلی‌متر باید بگیریم. حالا بقیه داستان...

۷. هیدروسفالی، جریان CSF و منع انجام LP

۲۸:۱۸:۰۰ — در ویدئو

گرداننده: و این، دکتر، این سیدینگ لپتومنژیال دارد. آیا هیدروسفالی ما را اذیت خواهد کرد؟ می‌خواهم این را هم توضیحش را بدهید، هم از دکتر صمدیان خواهش کنم که در مورد این [هیدروسفالی] ارتباطی (communicating) و غیرارتباطی (non-communicating) — شنت بکنیم، LP بکنیم، نکنیم — به‌مان بگویید، چون خیلی حرف در موردش می‌زنیم.

دکتر تقی‌لو: بله. ببینید، در هیدروسفالی اولاً فرایند گردش CSF (CSF circulation) یک مسئله‌ای است که خیلی جای بحث دارد. خیلی اوقات مریض با شکایت‌هایی می‌آید و در نهایت ما می‌بینیم یک بیماری گردش CSF دارد. بسته به اینکه این از کجا دارد تخلیه می‌شود و انسداد کجاست و اینها، انواع مختلف روش‌های درمانی — دارویی (medical)، و نتریکولوستومی‌ها — روش‌های مختلفی برایش صحبت شده.

در مورد اینکه آیا این ضایعه‌ای که مثلاً داریم می‌بینیم بیماری لپتومنژیال دارد یا نه، دکتر، باز برمی‌گردد به اینکه آن هیدروسفالی که ایجاد شده در فاز حاد هست یا نیست؛ اینکه لایه اپاندیمال و ناحیه ساب‌اپاندیمال را درست بتوانیم ارزیابی بکنیم؛ و اینکه به هر حال تصاویر FLAIR بدون تزریق و با تزریق را مقایسه کنیم. می‌توانیم افتراق بدهیم بین مثلاً سیدینگ اپاندیمال، ضایعات اطراف بطنی (periventricular lesions) و همین‌طور اختلالاتی که در تخلیه CSF وجود دارد.

گرداننده: دکتر صمدیان، من وقتی دارم می‌خوانم می‌گویند که اگر ما — چیزی که من هم بلام این‌جوری است که اگر مثلاً متاستاز لپتومنژیال شد، کرانیواسپاینال (craniospinal) کن یا اینتراتکال بزن. ولی حالا خواهیم دید که هیچ‌کدامش به درد نخورده، به درد نمی‌خورد. حالا یکی از چیزهایی که می‌گویند: اگر می‌خواهی IT بزنی، باید جریان CSF را بررسی کنی. آیا تکنیکی که ما جریان CSF را بررسی کنیم داریم، در ایران موجود است؟ این را بگویید، تمام. دکتر صمدیان، سؤالمان را —

دکتر تقی‌لو: عرض کنم خدمتان، بله. ببینید، اتفاقاً CSF یک جایی است که فقط بحث ریاضی-فیزیک است حقیقتاً؛ بحث خیلی جذابی است. اصلاً باید یک مقدار راجع به دینامیک سیالات بلد باشیم. فضایی است که از یک جا دارد ترشح می‌شود، از یک جا دارد جذب می‌شود. هر جا فشاری باشد اثر می‌کند؛ هر جا ضربان (pulsation) غیرطبیعی وجود داشته باشد، افزایش حجمی در ساختار مغز وجود داشته باشد، سفتی (rigidity) یا اختلال گلیمفاتیک (glymphatic dysfunction) وجود داشته باشد — همه‌اش می‌تواند روی الگوی CSF اثر بگذارد.

دکتر، ما چیزی که می‌بینیم این است که می‌آییم با استفاده از روش‌های جدید — حالا جدید که دیگر الان جدید نیست — با استفاده از فلومتری CSF (CSF flowmetry) با سکانس‌های فاز، می‌آییم اولاً دو مسئله را مشخص می‌کنیم: جهت جریان را بررسی می‌کنیم، و با توجه به قوانین فیزیک می‌آییم سرعت جریان را یک جاهایی ارزیابی می‌کنیم. یعنی نگاه می‌کنیم مثلاً

در یک قسمت خاصی که مدنظر ماست — مثلاً در بیماری که قنات (aqueduct) ش را می‌خواهیم بررسی شود، در مریضی NPH یا کسانی که اتصال کرانیوسروییکال (craniovertebral junction) می‌خواهند بررسی شوند، مریضی مالفورماسیون کیاری (Chiari malformation).

می‌آییم تصویر را در محور عمود به آن قرار می‌دهیم؛ جریان می‌آید از خلال این محوری که ما گذاشتیم عبور می‌کند. سرعتی که ما می‌خواهیم بررسی بکنیم، حدودی به دستگاه می‌دهیم، می‌گوییم مثلاً اینجا حدس ما این است که سرعت جریان CSF مثلاً بیست سانتی‌متر بر ثانیه است، مثلاً ده سانتی‌متر بر ثانیه است.

بر اساس آن جناب دکتر، ما می‌توانیم مشخصات جریان این را دریاوریم: یعنی سطح عبوری جریان را درمی‌آوریم، سرعت حداکثری‌اش را درمی‌آوریم، جریان (flow) عبوری و جریان برگشتی را درمی‌آوریم، حجم ضربه‌ای (stroke volume) که نشان‌دهنده میزان جریان در هر پالس قلب است را محاسبه می‌کنیم. بعد مثلاً می‌توانیم برای یک دقیقه محاسبه کنیم که آقا در خلال یک دقیقه چه مقدار جریان از این سوراخ عبور کرده. حالا این طبیعی هست یا نیست؟ از روی این جناب دکتر می‌شود فهمید. حتی با اسپ — حالا دکتر امیرجمشیدی جایشان خالی است که می‌گفتند به درد نمی‌خورد، ولی بر اساس مطالعات با ویژگی (specificity) بالایی ما می‌توانیم بیماران NPH را جدا کنیم. حالا در مورد این بیماران هم همین‌طور: مریضی که می‌خواهد تزریق اینتراتکال (intrathecal injection) برایش بشود — حالا جناب استاد صمدیان تشریف دارند — ما می‌توانیم قبلش جریان و وضعیت CSF، اینها را ارزیابی کنیم.

گرداننده: می‌گویم اینکه به‌تان خوش می‌گذرد این‌قدر چیز یاد می‌گیرید، هیجان‌زده نشدید؟ عجیب است که آدم فکر کند CSF که یک آبی است در مغز، می‌شود فهمید با چه سرعتی از کجا می‌رود.

استاد صمدیان، همیشه یک اتفاقی که می‌افتد این است که آیا شنتش کنیم یا شنتش نکنیم. یکی از اتفاقاتی که مریض را اذیت می‌کند هیدروسفالی است، و می‌گویند که دگزامتازون در آن این‌قدر فایده‌ای ندارد. این را الان دارند می‌گویند برای اینکه اگر قرار شد کاری برایش بکنیم، دگزامتازون اثر درمان‌های دیگر را کمتر خواهد کرد.

الان آنچه می‌خواهیم از شما بپرسیم این است که این ارتباطی و غیرارتباطی به بطن سه ربط دارد. اینها را اگر در این عکس می‌شود توضیح داد به‌مان بگویید؛ و کدام مریض را نمی‌شود LP کرد، کدام را باید LP کرد، کدام را LP کمکش می‌کند.

دکتر صمدیان: این CSF از داخل بطن‌ها — بطن یک و دو، این بطن‌های جانبی (lateral) — ترشح می‌شود، از [سوراخ] مونرو (foramen of Monro) دو طرف وارد بطن سه می‌شود، از طریق مجرای به اسم قنات سیلویوس (aqueduct of Sylvius) —

گرداننده: این بطن سه است دکتر یا نه؟ بالاترش است؟

دکتر صمدیان: نه، نه؛ بالاتر، بالاتر.

گرداننده: بالاترش است.

دکتر صمدیان: آن شکافی که بین دو تالاموس است، آن بطن سه است. آن بالاتر، بالاتر، بالا، بالا.

گرداننده: این، اینجا — آن شکاف است، آره.

دکتر صمدیان: این بطن سه است. این بطن سه است. از آنجا از طریق قنات وارد بطن چهار می‌شود، و از طریق سه سوراخ لوشکا و ماژندی (Luschka و Magendie) — ماژندی وسط است، لوشکا دو طرف بطن چهار است — وارد فضای زیرعنکبوتیه می‌شود، و از آنجا می‌چرخد وارد اسپاین می‌شود. و حالا اینکه یک سری تئوری‌هایی وجود دارد که از جلوی نخاع می‌آید، از پشت نخاع می‌آید — به هر حال در نهایت می‌آید از طریق گرانولاسیون آراکنوئید (arachnoid granulation) وارد سینوس‌های وریدی می‌شود؛ از طریق ورید جذب می‌شود.

حالا ما هر جایی در این مسیر انسداد داشته باشیم — یعنی از بطن‌های جانبی به طرف بطن سه ممکن است توده‌ای بیاید مونرو را ببندد، فقط هیدروسفالی یک‌طرفه ایجاد نکند؛ یا فقط بطن چهار... بطن‌های جانبی گشاد بشود، بطن سه نشود — آن انسدادی می‌شود.

اگر از بطن سه به بطن چهار — که یکی از شایع‌ترین‌هاست — مثلاً قنات بسته شود، به دلیل تومور، به دلیل هر اثر فشاری (mass effect) یا آنومالی مادرزادی (congenital anomaly)، باز می‌شود هیدروسفالی انسدادی (obstructive)؛ یعنی مایع از بطن سه به بطن چهار وارد نمی‌شود.

گرداننده: این انسدادی هم بطن سه ممکن است؛ بالای بطن سه انسدادی —

دکتر صمدیان: آره. هر جا که افتاد و —

گرداننده: این مسیر هر موقع پروگزیمالش بسته شود، می‌شود انسدادی.

دکتر صمدیان: بله. بعد از لوشکا و ماژندی هم همین‌طور. ممکن است ما به دلیل همان سیدینگ لپتومنژیال، منتزیت و مسائل دیگر، خروجی‌های بطن چهارمان بسته شود؛ بطن سه، چهار و بطن‌های جانبی گشاد شوند و باز همین هیدروسفالی انسدادی داشته باشیم.

و در نهایت CSF وارد فضای زیرعنکبوتیه می‌شود، و اگر جذب CSF کم شود — در حقیقت در محل ورود به گرانولاسیون‌های آراکنوئید و سیستم وریدی‌مان — آن موقع می‌شود هیدروسفالی ارتباطی. یعنی همان فشاری که در داخل بطن هست، تقریباً همان فشار در فضای زیرعنکبوتیه وجود دارد؛ یعنی این فشار تقریباً یکی است. ولی در بقیه موارد، هر جا ما انسداد داشته باشیم، بطن‌ها و المان‌های پروگزیمالش دچار اتساع (dilatation) می‌شود و بزرگ می‌شود.

در مواردی که چه مریضی را نمی‌توانیم LP کنیم: هر موقع ما هیدروسفالی انسدادی تا بطن چهار داشته باشیم، اگر خروجی بطن چهار یا خروجی بطن سه انسداد داشته باشد، یا به‌دورتر بعضی موقع‌ها مونرو بسته باشد و هیدروسفالی شدید داشته باشیم — این موارد اگر LP کنیم، شانس هرنیاسیون (herniation) را زیاد می‌کند. و در مواردی هم که اگر ما مثلاً اثر فشاری داشته باشیم، جابه‌جایی (shift) داشته باشیم، توده‌ای در ناحیه مخچه یعنی حفره خلفی (posterior fossa) یا اثر فشاری ناحیه سوپراتنتوریال داشته باشیم، باز ممکن است ریسک هرنیاسیون را زیاد کند؛ مجاز به LP نیستیم.

ولی بالا بودن ICP، منع مصرف (contraindication) برای LP نیست. اصلاً بالا هست وقتی مریض این اتفاق برایش افتاده.

۸. یافته‌های CSF، سیتولوژی، سل‌بلاک و cfDNA

۵۳:۲۶:۰۰ — در ویدئو

گرداننده: این اسلاید عنوان ندارد، ولی این مثل این است که با همه چیزهایی که حرف زدیم و همه کارهایی که کردیم و بهترین پروتکل را گرفتیم، ممکن است بازهم رادیولوژی کاملاً [؟] — اینجا سبز معنی دارد دکتر — یعنی کاملاً نرمال باشد. یعنی که خیلی جای سختی هستیم در تصمیم‌گیری.

خانم دکتر CSF ش را گذاشت، اعدادش را پاک کردم. این قدر اعدادش کم و ناقابل است که می‌خواستم حدس بزنید؛ ولی چون حالا وقت کم است، بگذارید که من خودم به‌تان بگویم.

یافته CSF	فراوانی گزارش شده
بالا بودن فشار	بیشتر تا ۴۰ درصد
پلئوسیتوز لنفوسیتیک	تا ۷۰ درصد
بالا بودن پروتئین	نود درصد
پایین بودن گلوکز	پنجاه تا ۷۰ درصد و پنج درصد
دیدن سلول سرطانی در سیتولوژی	پنجاه درصد
CSF کاملاً نرمال	حدود پنج درصد

در کسانی که از قبل می‌دانیم سیدینگ لپتومنتزیال دارند، یک کم داستان [؟] است. یعنی در یک تستی می‌کنی که تشخیص بدهی؛ این اعداد از کسی آمده که از قبل مریضی داشته، بعد گرفتند — یعنی خیلی بیش‌برآورد است بازهم.

حالا می‌خواهم ببینم خانم دکتر — ما CSF که این قدر مبهم است، ولی از آن‌ور نگاه می‌کنیم CSF کاملاً نرمال شاید پنج درصد اتفاق می‌افتد؛ نود و پنج درصد چیزی دارند. حالا خانم دکتر، این «چیزی دارند» را به‌مان بگویید، یک. و بعد بگویید که الان در دنیا در CSF چه اتفاقی دارد می‌افتد؛ خیلی‌ها دنبال این هستند که DNA آزاد سلولی (cfDNA) پیدا کنند و آن را بروند توالی‌یابی (sequence) کنند و اینها.

خانم دکتر نیلی‌پور: در مورد CSF، واقعاً در پنجاه درصد موارد بیشتر به ما کمک نمی‌کند. یعنی زیاد — به‌خصوص دکتر صمدیان خیلی CSF با نمونه‌هایشان می‌فرستند، به‌صورت آکادمیک کاملاً انجام می‌دهند — ولی شانس پیدا کردن سلول‌های توموری برای ما، خب به چند علت همیشه خیلی کامل نیست.

یکی اینکه می‌گویند حتماً همین پنجاه درصد هم تازه در مواردی است که **حتماً دو بار CSF نمونه گرفته شود**، و در مریض‌هایی که **حتماً ده سی‌سی CSF برای ما فرستاده شود**. یعنی با این موارد که معمولاً شاید بعضی وقت‌ها ما نتوانیم حتماً ده سی‌سی داشته باشیم، شاید نتوانیم دوباره از مریض بگیریم — بنابراین شانس ما از این هم کمتر است.

گرداننده: آن هم باید حجمش زیاد باشد، تند آماده بکنید، چون خیلی—

خانم دکتر نیلی پور: [؟] و سانتریفیوژ داشته باشیم، که معمولاً نداریم. خب، ما حالا به جایش سل بلاک (cell block) تهیه می‌کنیم. چه از روی همان اسمیر (smear)، چه روی سل بلاک، ما می‌توانیم بررسی ایمونوهیستوشیمی هم انجام بدهیم. ولی در مورد DNA در CSF، راستش را بخواهید من تجربه‌ای اصلاً ندارم.

گرداننده: نیست واقعاً؛ ما در ایران نداریم. یک کیت‌هایی درست کرده‌اند، بعضی‌اش FDA approve کرده، بعضی approve نکرده.

ولی این را می‌خواستم [؟] سیتولوژی بگویم. خیلی جالب است که ما در سال‌های زیاد، زیاد، زیادی فکر می‌کردیم که ژنتیک سلولی که در مغز است و در CSF، با سلول اولیه ژنتیکش یکی است. ولی آنجا دلم می‌خواهد Nature را نگاه کنید — مقاله‌اش هست؛ حالا ان شاء الله برق‌ها را وصل می‌کنند، اینترنت‌مان هم وصل می‌شود. آنجا آمده دقیقاً داستان تکامل (evolution) داروین را در سلول قشنگ توضیح داده، و دارد توضیح می‌دهد که علی‌رغم اینکه اینها منشأ (origin) مشخص از یکی دارند، هرچقدر به شاخه‌ها (branch) جدا می‌شوند، کلونی‌های مختلف ایجاد می‌شود.

جالب است که بیست و پنج تا سی درصد بیماران که سرطان پستان [؟] نداشتند، تکثیر HER2 (HER2 amplification) دارند — ولی ما امکان بررسی‌اش را نداریم متأسفانه — و به‌خصوص که اولیه‌اش (primary) HER2 منفی بوده. جالب است که پنجاه درصد مریض‌های سرطان ریه غیرسلول کوچک (non-small cell)، HER2 مثبت می‌شوند.

سالن: یعنی به نظر... آره، یعنی تعجب‌انگیز است.

گرداننده: عجیب است.

و چون که ما پستان داریم و ریه و ملانوم که سه تای شایع‌اند، خیلی در اینها — می‌گویند تا پنجاه درصد موارد — جهش قابل‌هدف‌گیری دارویی (druggable mutation, actionable) پیدا می‌کنیم. و متأسفانه تا الان هرچقدر که ما داشتیم صبر می‌کردیم و بررسی می‌کردیم، به مریض متوترکسات (MTX) می‌زدیم.

تازه دارد سیدینگ لپتومنتزیال یک حرفی می‌شود که در دنیا می‌خواهند برایش کار کنند. دیگر داخل نخاع دارند چه می‌دانم Herceptin می‌زنند، methotrexate می‌زنند. از درمان تک‌دارویی دارد دودارویی می‌شود؛ MTX می‌زنند مثلاً با داروهای دیگر. nivolumab می‌زنند، Yervoy می‌زنند، با هم می‌زنند. می‌خواهم بگویم که تلاش به سمت درمان سیدینگ لپتومنتزیال دارد زیاد می‌شود.

در ضمن، در مطالعاتی که حتی داروهای خوب در سیدینگ لپتومنتزیال داشتیم، بیماران لپتومنتزیال از مطالعه حذف شده بودند. آن‌ها که می‌خواستند Enhertu را بردارند در DESTINY استفاده کنند، متاستاز مغز را گذاشتند، لپتومنتزیال را نگذاشتند. بنابراین گسترش داده به آن سمت یک‌کم سخت است.

۹. ارزیابی خطر، معاینه نورولوژیک و انتخاب بیمار

۵۴:۳۱:۰۰ — در ویدئو

گرداننده: تندتند دارم می‌گوییم: ارزیابی خطر (risk evaluation). تهوع، سردرد، استفراغ، وضعیت ذهنی (mental status)، راه رفتنش (gait)، نوروپاتی اعصاب مغزی، رادیکولوپاتی، درد پشت یا گردن (back or neck pain) — و اینها را باید مرتب نگاه کرد. دکتر آرامی، دارم... می‌خواهید میکروفن اینجاست خدمتان بدهم.

ما خیلی مریض را خوب معاینه نمی‌کنیم، ولی ظاهراً می‌آید که در یک دسته (category) می‌شود مریض را مرتب نگاه کرد. به چه چیزهایی هر دفعه نگاه کنیم که به‌اش کمک می‌کند؟

دکتر آرامی: با تشکر از برگزارکنندگان و اجرای خیلی عالی این مطالب. عرض کنم که چیزی که عملی صحبت بکنیم دیگر: شایع‌ترین — شایع‌ترین می‌توانم بگویم هفتاد-هشتاد درصد بیشتر سردرد است. اینها مراجعه می‌کنند؛ در هر کسی که همچین زمینه‌ای دارد، اصلاً دیگر سردرد اولیه را مطلقاً نباید مطرح کنیم برای اینها.

دوم، نوروپاتی اعصاب مغزی است که در اینها بیشتر دیده می‌شود. رادیکولوپاتی‌اش به فرم مونورادیکولوپاتی خیلی خیلی کم دیده می‌شود. اصلاً یکی از تشخیص‌های افتراقی گیلن-باره همین لیتومنتریال است، و ما هم چند مورد دیدیم که لنفوم بودند البته؛ خیلی شایع، به فرم کاملاً مثل یک گیلن-باره مراجعه می‌کند. اکثراً در سن‌های بالاتر است حالتش.

و به طور کلی، همان‌طور که شما فرمودید، همه حالت‌های علائم نورولوژی را نشان می‌دهند؛ لیتومنتریال همه انواع را نشان می‌دهد.

حالا ICP بالا خیلی دیدیم — با ادم پاپی (papilledema) می‌آیند خیلی‌هایشان، CP‌اشان هم بالاست. هر دو مدل هم مطرح است: هم انسدادی، هم غیرانسدادی؛ هر دو حالتش وجود دارد. می‌توانم بگویم حالت غیرانسدادی‌اش حتی شایع‌تر است. حالا اختلال در جذب یا هرچه هست، آن شایع‌تر است. به طور خلاصه —

گرداننده: دکتر، در معاینه — یعنی یک مریض بیاید جایمان می‌نشیند، می‌گوییم چه کار کند؟ مثلاً «حرف بزن، ابرو بالا بینداز، راه برو». یعنی یک چیز دم‌دستی یاد ما بدهید؛ ما که معاینه کم بلدیم، چه چیزهایی از او بپرسیم که بدانیم کجا می‌رویم؟

دکتر آرامی: ببین، شایع‌ترینش واقعاً — با توجه به اینکه با سردرد می‌آیند — حتماً دیدن ته چشم اصل و اساس است. یعنی اگر هم خودتان نه، بفرستید چشم‌پزشک‌ها خوب ببینند. ادم پاپی در اینها شاید بتوانیم بگویم چهل-پنجاه درصد وجود دارد، به درجات مختلف.

در مورد تصویربرداری‌شان که استاد فرمودند، خیلی کمک‌کننده است. CSF زمانی که من —

گرداننده: سؤال را بعد پرسیدم. فکر کن درمانش کرده، یک ماه دیگر آمده. حالا می‌خواهیم بفهمیم که بهتر است، بدتر است، چه جوری است؟ مریض‌هایی که می‌آیند ناله می‌کنند — ما چه از او بفهمیم که نه، کارمان تا حالا خوب نبوده؛ یک کار بهتر اگر فکر کنیم برایش می‌شود انجام داد، فکر کنیم.

دکتر آرامی: والله اگر چیز خاصی مدنظر است من بگویم نمی‌دانم؛ ولی خب به هر حال برطرف شدن علائم، هم علائم رادیولوژیکش، هم CSF. ما به CSF خیلی اهمیت می‌دهیم.

گرداننده: حالا شما نکته خوبی گفتید. خانم دکتر گفت پنجاه درصد، منظورشان سیتو — سلول است.

خانم دکتر نیلی پور: سلول است، بله.

دکتر آرامی: آره، ولی من واقعاً کسی که — یعنی واقعاً دو بار شما CSF بکنید و مطلقاً — یعنی به قول شما clear؛ clear یعنی سلول التهابی نباشد، پروتئین نرمال باشد — اینها خیلی بعید است.

گرداننده: چهار درصد.

دکتر آرامی: خیلی بعید است.

گرداننده: خیلی خب، دکتر یعقوبی، اینجا دیگر برویم دنبال... الان که این اتفاق افتاد؛ فرض کن CSF گرفتی، MRI کردی، فهمیدی مریض هست. الان باید یک کار دیگری برایش بکنی و این ارزیابی وضعیت خطر (risk status assessment) است. نشانت می‌دهم آن را حتماً. کدام مریض را ولش کنیم، خیلی کم کار کنیم برایش؟ می‌دانی چه می‌خواهم بگویم؟ یعنی مریضی که خودش حجمش (volume) کم است، عارضه کمتر به‌اش تحمیل بکنی.

دکتر یعقوبی: واقعیتش این است که من اول آن قسمت را بگویم — چیزهایی که به ما ربط دارد. هر مریضی که شرایط جسمی‌اش — ما به عنوان انکولوژیست، شرایط جسمی‌اش به وضعیت یافته‌های تصویربرداری‌اش نمی‌خورد [؟] — شما شک کنید.

یعنی من بالاخره در این سال‌ها واقعاً این قدر... وقتی به عقب برمی‌گردم و نگاه می‌کنم، مریض‌ها می‌آمده می‌گفته «آقای دکتر، سردرد دارم»؛ من می‌گفتم بالاخره داروی ما سردرد می‌دهد؛ یک MRI نرمال هم — حالا با کات‌های معمولی — گرفتیم، پیدایش نکردیم. مریض حالش دارد بد می‌شود، یعنی PSش دارد افت (off) پیدا می‌کند. واقعاً شک کنید. این قدر من دیگر شک می‌کنم که بعضی موقع‌ها برای همکار نورولوژیست می‌نویسم که این را من شک دارم به سیدینگ [؟] / کارسینوماتوز لیتومنژ؛ خواهشاً یک LP بکن، فقط یک معاینه نکن. یعنی شما مریض را ببینید و توجیهی برای حال بدش نداشته باشید، واقعاً شک باید بکنید. آن که علائم نورولوژیک به هم بزند، خیلی زود تشخیص دادیم.

آقای دکتر، ما مشکلمان این است که مریض علائم نورولوژیک به هم نمی‌زند؛ مریض حالش بد است، جلوی ما نشسته می‌گوید حالم بد است، ولی واقعاً ما نمی‌توانیم علتش را پیدا کنیم. توجیهی با این یافته تصویربرداری ما، با چیزی که ما در سی‌تی می‌بینیم و MRI می‌بینیم، وجود ندارد.

در مورد درمان — واقعاً در مورد درمان — واقعاً این مریض‌ها بدبیش‌آگهی‌اند. یک جای هدف پزشکی این است که به مریض کمک کنیم. ما به عنوان انکولوژیست اگر بدانیم به کدام مریض نمی‌توانیم کمک کنیم و ولش کنیم، هنر کردیم. یعنی اینجا هنر پزشک است.

مریضی که PSش افت پیدا کرده، مریضی که روی تخت خوابیده، مریضی که نمی‌تواند کار شخصی‌اش را انجام بدهد — بالاخره وضعیت‌های عملکردی (performance status) مختلفی وجود دارد که ما چشمان بهتر از هر مریض است. بعضی موقع‌ها می‌گویند «نه، مریض را [نبین]، دارو را بزن»؛ می‌گویم نه، مریض تا داخل اتاق من [بیايد]... می‌گوید «دکتر، که تو سی‌تی با من کار داشتی»؛ می‌گویم از در اتاق تا روی صندلی که می‌نشین، من می‌فهمم حالت چه خبر است. متوجه‌ای؟ هر جلسه مریض را باید ببینی.

آقای دکتر، مریضی که به نظر عملکردش افت پیدا می‌کند، شرایط شخصی‌اش را، کار شخصی‌اش را نمی‌تواند انجام بدهد، بیماری سیستمیک دارد همزمان، بیماری لپتومنژیال دارد، لیورش هم پوده — یعنی این مریض را واقعاً یک جاهایی باید بفهمیم که به این مریض نمی‌توانیم کمک کنیم.

هنر پزشکی این است که تشخیص بدهیم به کدام مریض نمی‌توانیم کمک کنیم و بگوییم به مراقبت حمایتی (supportive care) — یک قسمت از مراقبت (care) بیماران سرطانی است؛ فقط مراقبت ما درمان (treatment) نیست. و باید تشخیص بدهیم که می‌توانیم مراقبت حمایتی هم بکنیم، به مراقبت‌های حمایتی‌ای که می‌تواند به مریض کمک کند.

واقعاً درمان‌های لپتومنژیال — تجربه شخصی من این است که بسیار مسیر تهاجمی (aggressive) دارد؛ و درمان‌هایی هم که ما اینترتاکال می‌دهیم یا درمان‌های سیستمیک می‌دهیم، خیلی اثربخش نیست. تجربه شخصی من، حداقل، تجربه بسیار بدی است.

گرداننده: متشکرم.

۱۰. درمان: اینترتاکال، CSI و پروتون

۱۵:۳۸:۰۰ — در ویدئو

گرداننده: من فکر می‌کنم این اسلاید آخر باشد، برای اینکه به کیس نمی‌رسیم، به خیلی چیزهای دیگر هم نخواهیم رسید. دلم می‌خواهد به این عکس نگاه بکنید. این ورها که علی جان یعقوبی توضیحی داد که مریضی که حالش بد است را، علی‌رغم اینکه چندین جایش درگیر است، می‌گوییم که علامتش با کدام یکی بیشتر است؛ همان را درمان کنیم، میدان درگیر (involved field) دیگر — در این بیشتر سر و کارش نگذاریم.

اما اینجا اگر فلوسیتومتری چیزی کردیم و CSF جریان داشت، به اینترتاکال ... CSF یک شانس دارد.

این لیست داروهای قدیمی است. لیست داروهای جدیدتر هم وجود دارد؛ مثلاً pemetrexed خیلی جدید است، می‌زنند. temozolomide می‌زنند. یک نانوپارتیکل paclitaxel است، آن دارد می‌آید در این میدان؛ آن را دارند می‌زنند.

اما اگر خواستیم رادیوتراپی بکنیم، دو اتفاق می‌افتد. یکی می‌گوید که بیا چه کار کن؟ بیا پرتودرمانی قاعدهٔ جمجمه (base of skull radiation) بکن. این تکهٔ پایین را یک‌کم — یک شوری است، نمی‌دانم چرا این را نوشته، راستش نمی‌فهمش. برای اینکه مریضی که این درمان را گرفته، این‌قدر شانس ندارد که زنده بماند که دچار عارضه‌های تمام مغز (whole brain) بشود. بنابراین [؟] کردن تمپورال‌ش را من نمی‌فهمم، هرچند که نوشته‌اند. می‌گویند اگر عصب مغزی درگیر است، نوروپاتی اینها دارد، بیا قاعدهٔ جمجمه‌اش را درمان بکن. نمی‌دانم چرا.

اما آن چیزی که تا الان توانسته یک ذره به نفع مریض باشد، **CSI با پروتون** است. چرا پروتون پررنگ شده؟ برای اینکه بخواهد مغز استخوان مریض را حفظ کند.

و جالب است که تهش که نگاه می‌کنیم، می‌بینیم که درمان‌های کانفورمال (conformal) و IMRT در CSI شاملش کرده. یعنی اگر قرار شد یک مریضی را درمان بکنیم و این مشکل را دارد، CSI می‌خواهیم نگاه کنیم به آن — هرچند که تسکینی (palliative) است، هرچند که عمرش کم است — به نظر می‌آید ته ذهنمان به حفظ مغز استخوانش کمک بکنیم و مغز استخوان را کمتر [؟] بزنیم.

من فکر می‌کنم که خیلی بیشتر می‌شود در این مورد حرف زد. دکتر مافی به من گفت که این برنامه برای دو روز بود؛ گفتم البته سه روز هم می‌شد این حرف‌ها را زد. ولی فکر می‌کنم که اگر دکتر یعقوبی یا بقیه اعضای پنل چیزی می‌خواهند اضافه بکنند که —

دکتر یعقوبی: یک نکته من فقط بگویم — در مورد درمان، چون خیلی بحث است: واقعاً درمان جزئی (partial) مغز یا نخاع، جز اینکه واقعاً یک علامتی، یک دانه لپتومنژیال بزرگی دارد که برای مریض علامت ایجاد می‌کند و تسکینی یکی دو جلسه بدهیم — اصلاً به نظر معنی ندارد.

تجربه ما این است که مریض انواع خطوط (line) کموتراپی گرفته، تحمل CSI هم واقعاً ندارد به این راحتی. یعنی تجربه ما در رادیوتراپی این‌قدر نمی‌تواند موفق باشد. ما یک مریض را خواستیم رادیوتراپی کنیم، وسطش تحمل نکرد. یعنی غیر از CSI، در درمان مثلاً شاید آن ساق مغز (brain stem) [؟] گفته — به نظر می‌رسد که آنجا مثلاً ممکن است مرکز ساق مغز از این نظر که مرکز تنفس آنجاست، یا اتفاق‌های دیگر —

گرداننده: اگر عصب مغزی درگیر است و مثلاً مخچه و اینها، دیگر دنبال بقیه مغزش نباشد.

دکتر یعقوبی: آره. یا مریضی که مثلاً کل کبدش درگیر است، ریه درگیر است، همکارها می‌گویند بیا مثلاً — می‌گویم ممکن است پیشنهاد CSI بدهم؛ واقعاً کمک نمی‌کند، مریض را اذیت نکنیم. تصمیم می‌گیریم به کدام مریض می‌توانیم کمک کنیم. اگر مریض واقعاً لپتومنژیال دارد و جای دیگر درگیر نیست، واقعاً می‌توانیم به CSI فکر کنیم. درمان موضعی (local) مغز و رادیوتراپی هم به نظر خیلی فایده‌ای ندارد.

گرداننده: خیلی متشکرم. اعضای پنل... خانم دکتر نیلی‌پور، دکتر [؟] — خیلی متشکرم که وقت گذاشتید. می‌دانم که چقدر سرتان شلوغ است، چقدر هم کار داشتید. ممنونم که آمدید. متشکرم. خیلی ممنون، و حوصله‌تان...

واژه‌نامه

اصطلاح انگلیسی	معادل فارسی
leptomeningeal metastatic — LMD disease	بیماری متاستاتیک لپتومنژیال
leptomeninges	لپتومنژ — مجموع پیا مادر و آراکنوئید
dura mater / arachnoid / pia mater	پیا مادر / آراکنوئید / سخت‌شامه
subarachnoid space	فضای زیرعنکبوتیه

اصطلاح انگلیسی	معادل فارسی
CSF	مایع مغزی-نخاعی
seeding	سیدینگ — نشست سلول توموری
leptomeningeal carcinomatosis	کارسینوماتوز لپتومنژئال
lumbar puncture — LP	پونکسیون کمری
ICP	فشار داخل جمجمه
hydrocephalus: obstructive / communicating	هیدروسفالی انسدادی / ارتباطی
aqueduct of Sylvius / foramen of Monro	سوراخ مونرو / قنات سیلویوس
Magendie & Luschka	سوراخ‌های خروجی بطن چهارم
arachnoid granulation	گرانولاسیون آراکنوئید — محل جذب CSF
herniation	هرنیاسیون
midline shift / mass effect	اثر فشاری / جابه‌جایی خط میانی
posterior fossa	حفره خلفی
T1 MPRAGE	سکانس سه‌بعدی T1 با کات نازک
FIESTA / CISS	سکانس‌های ویژه بررسی اعصاب مغزی در CSF
FLAIR	سکانس FLAIR
nodularity / enhancement	انهنسمنت / ندولاریتی
intracranial hypotension	افت فشار داخل جمجمه
Meckel cave	حفره مکل
(phase-contrast) CSF flowmetry	فلومتری CSF با سکانس فاز-کنتراست
stroke volume	حجم ضربه‌ای در هر پالس قلبی
glymphatic dysfunction	اختلال سیستم گلیمفاتیک
NPH	هیدروسفالی با فشار طبیعی
smear / cell block	سل‌بلاک / اسمیر
cfDNA	DNA آزاد سلولی
HER2 amplification	تکثیر ژن HER2
druggable mutation / actionable	جهش قابل هدف‌گیری دارویی

اصطلاح انگلیسی	معادل فارسی
non-small cell lung cancer — NSCLC	سرطان ریه غیرسلول کوچک
(PS) performance status	وضعیت عملکردی بیمار
papilledema	ادم پاپی
éBarr–Guillain	گیلن-باره
intrathecal injection — IT	تزریق اینتراتکال
craniospinal irradiation — CSI	پرتودرمانی کرانیواسپینال
whole brain	پرتودرمانی تمام مغز
base of skull radiation	پرتودرمانی قاعده جمجمه
IMRT / conformal	کانفورمال / پرتودرمانی با شدت تعدیل شده
involved field	میدان درگیر
supportive care / palliative	تسکینی / مراقبت حمایتی
blood brain barrier	سد خونی-مغزی
antibody drug conjugate — ADC	کونژوگه آنتی بادی-دارو

پیوست: موارد نیازمند تأیید

هر جایی که در متن علامت [؟] خورده، اینجا با تایم‌کد و عین شکل ثبت شده در زیرنویس فهرست شده است تا پیش از انتشار بررسی شود. هیچ‌کدام از اینها در متن حدس زده نشده‌اند.

تایم‌کد	شکل ثبت شده در زیرنویس	وضعیت
۳۰:۰۰:۰۰	خ-خیلی ساده قمه ببخشید	احتمالاً «خیلی ساده کردم»». حدس نزد.
۳۵:۰۱:۰۰	پوزن چی می‌بینیم	احتمالاً «پس آن چه می‌بینیم»».
۲۱:۰۶:۰۰	بسیار پر Prognose ۰ ولی جورم صبر کن	اولی poor prognosis: دومی احتمالاً «جون من صبر کن»».
۵۹:۰۶:۰۰	داروی TDXT	به احتمال زیاد T-DXd) trastuzumab (deruxtecan).
۲۶:۰۷:۰۰	با بودن یه ساله	احتمالاً «بقایش یک‌ساله بوده»». عدد ۵۸ ماه دست‌نخورده است.
۵۹:۰۸:۰۰	اون کار و اسکی ها دیس می‌شن	نه گوینده معلوم است نه معنا. تنها جای فایل با این وضع.

تایم‌کد	شکل ثبت‌شده در زیرنویس	وضعیت
۰۱:۱۱:۰۰	plateau wave	گوینده گفت نمی‌تواند توضیح بدهد و پاسخی داده نشد.
۰۰:۱۲:۰۰	دکتر تقیلو	تنها جای ذکر نام رادیولوژیست؛ به احتمال زیاد «دکتر تقی‌لو».
۴۷:۱۴:۰۰	میان میگن اصل گروه‌ها البته‌ها	کراس‌تاک سه‌نفره؛ معنای کلی هزینه است.
۵۶:۲۶:۰۰	رادیولوژی کاملاً dimmed	با «یعنی کاملاً نرمال باشد» جور نیست؛ احتمالاً clean.
۴۶:۲۸:۰۰	یکم داستان چپ‌پس‌ها	احتمالاً «چپکی/برعکس است».
۱۸:۲۹:۰۰	centrifuge و site	به احتمال زیاد cytospin و سانتریفیوژ.
۴۴:۲۹:۰۰	به آن سیتولوژی بگم	احتمالاً «به‌عنوان سیتولوژی» یا «در مورد سیتولوژی».
۱۳:۳۰:۰۰	بیمارانی که breast cancer نداشتن HER2 amplification دارن	ترتیب کلمات مخدوش است. عمداً بازنویسی نکردم چون بازنویسی یعنی افزودن معنا.
۲۶:۳۶:۰۰	شک دارم به Siddiqa داخل کارسینوماتوز leptomeningis	واژه Siddiqa بی‌معناست؛ احتمالاً seeding.
۵۷:۳۸:۰۰	نانوپارتیکل پکلیتاکسول	احتمالاً nab-paclitaxel؛ نام دقیق تأیید نشد.
۲۴:۳۹:۰۰	spread کردن temporal	در بافت پرتودرمانی احتمالاً spare؛ چون جمله اعتراض علمی است، حدس نزدم.
۱۲:۴۰:۰۰	استخوان مغز رو کمتر راسته بزنییم	«استخوان مغز» قطعاً مغز استخوان است؛ «راسته» نامفهوم.
۰۵:۴۱:۰۰	شاید اون بین stem گفته	احتمالاً brain stem.
۳۱:۴۱:۰۰	دکتر تخیل متشکر	جمله تشکر پایانی ناقص ثبت شده.

یادآوری: اعداد و درصدهای این متن مستقیماً از گفتار سخنرانان استخراج شده و هیچ‌کدام گرد نشده‌اند. پیش از انتشار، یک بار توسط متخصص مرور شوند.