

تحقیقی

ارزیابی عوامل پیش آگهی کننده بقاء در بیماران با آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم

دکتر حمید سعیدی ساعدی*^۱، دکتر محمدرضا قوام نصیری^۲، دکتر مهدی سیلانیان طوسی^۱، دکتر فاطمه همایی^۱، دکتر سیده ستاره رودباری^۳
۱- استادیار گروه رادیوتراپی - انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.
۲- دانشیار گروه رادیوتراپی - انکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد. ۳- رزیدنت جراحی عمومی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

چکیده

زمینه و هدف: کارسینوم کولورکتال تقریباً ۱۰ درصد کل موارد سرطان را شامل می‌گردد. مرحله (Stage) بیماری مهم‌ترین عامل تعیین کننده پیش آگهی بیمار است. این مطالعه به منظور ارزیابی اثر بعضی از عوامل پیش آگهی مفروض بر بقاء بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه همگروهی - گذشته‌نگر، ۷۶ بیمار (۴۰ مرد، ۳۶ زن) مبتلا به آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم ارجاعی به بخش رادیوتراپی - انکولوژی بیمارستان امید مشهد طی سال‌های ۸۵-۱۳۸۰ بررسی شدند. تمام بیماران تحت رزکسیون جراحی قرار گرفتند. موارد با درگیری غدد لنفاوی و یا T3-T4، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی اجوانت دریافت کردند. بقاء بدون بیماری از تاریخ تشخیص تا تاریخ عود بیماری به وسیله روش کاپلان - مایر تعیین شد. از آزمون Log-rank برای ارزیابی منحنی بقاء بین گروه‌ها استفاده شد. آنالیز چندمتغیری (Multivariate) با استفاده از روش Cox Proportional Regression به اجرا درآمد.

یافته‌ها: ۴ بیمار در مرحله ۱، ۳۴ بیمار در مرحله ۲ و ۳۸ بیمار در مرحله ۳ بیماری بودند. ۴۸ بیمار تومورهای با تمایز خوب داشتند و ۱۱ بیمار با علائم انسدادی مراجعه کردند. با متوسط زمان پیگیری ۱۸ ماه، ۱۷ بیمار دچار عود شدند. بقاء ۳ ساله برای تمام بیماران ۶۸/۲ درصد تعیین شد. درصد بقاء ۳ ساله برای مرحله ۱ و مرحله ۲ در قیاس با مرحله ۳، بیماران بدون علائم انسدادی در قیاس با بیماران با علائم انسدادی، بیماران با سن بالاتر از ۵۰ سال در قیاس با بیماران کمتر از ۵۰ سال و بیماران با تمایز خوب در قیاس با بیماران با تمایز متوسط یا ضعیف به طور معنی‌داری بهتر بود ($P < 0/05$). جنس و محل تومور اثر عمده‌ای بر بقاء نداشت. در آنالیز چندمتغیری تنها مرحله بیماری به عنوان تعیین کننده عمده بقاء باقی ماند ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مرحله بیماری مهم‌ترین عامل تعیین کننده بقاء در بیماران با آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم می‌باشد. هرچند بیماران کمتر از ۵۰ سال، تومورهای با تمایز متوسط یا ضعیف، و وجود علائم انسدادی نیز با کاهش بقاء در محاسبات تک‌متغیری همراه بودند؛ ولی در آنالیز چندمتغیری فاقد تاثیر بود.

کلید واژه‌ها: پیش آگهی، آدنوکارسینوم، رکتوم، متاستاز، بقاء

* نویسنده مسئول: دکتر حمیدرضا سعیدی ساعدی، پست الکترونیکی: hamidsaedi53@yahoo.com

نشانی: مشهد، خیابان کوهسنگی، بیمارستان امید، دپارتمان رادیوتراپی - انکولوژی، تلفن: ۰۵۱۱)۸۴۲۶۰۸۲، نمابر: ۸۴۲۸۶۲۲
وصول مقاله: ۸۶/۱۲/۱۷، اصلاح نهایی: ۸۷/۸/۲۳، پذیرش مقاله: ۸۷/۱۰/۲۵

مقدمه

سالیانه ۸۰۰۰۰۰ مورد جدید سرطان کولورکتال در سرتاسر دنیا رخ می‌دهد که تقریباً ۱۰ درصد کل موارد سرطان را شامل می‌گردد. مرگ و میر ناشی از این سرطان، نزدیک به ۴۵۰۰۰۰ مورد می‌باشد. در سال ۲۰۰۳، ۱۵۳۷۶۰ مورد از این سرطان در آمریکا رخ داد و ۵۲۱۸۰ مورد مرگ ناشی از آن ثبت گردید. اگرچه عوامل بسیاری که بر عود و بقاء مبتلایان به این سرطان اثر گذارند؛ شناسایی شده‌اند؛ با این حال مرحله (TNM Stage) مهم‌ترین عامل پیش‌آگهی می‌باشد. سایر عوامل موثر بر پیش‌آگهی عبارت از سن، تومور باقی‌مانده در مارژین رزکسیون تومور (R Stage)، درجه تومور (Grade)، محل تومور، وجود و یا عدم وجود علائم انسدادی (Obstruction) و سوراخ‌شدگی، تهاجم عروق خونی یا لنفاوی، سطح CEA (Carcino Embryonic Antigen) قبل از جراحی، تهاجم پری‌نورال (Perineural)، پاسخ التهابی اطراف تومور می‌باشند (۱). هدف از انجام این مطالعه ارزیابی اثر بعضی از عوامل پیش‌آگهی کننده بقاء در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم بود.

روش بررسی

این مطالعه هم‌گروهی گذشته‌نگر روی ۷۶ بیمار (۴۰ مرد و ۳۶ زن) مبتلا به آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم که در فاصله زمانی بین ۸۰/۱/۱ لغایت ۸۵/۱/۱ به بیمارستان امید مشهد ارجاع شده بودند؛ انجام گردید. در مورد تمام بیماران جراحی اجرا شده بود. موارد با درگیری غددلنفاوی و یا T3-T4، تحت رادیوتراپی و شیمی‌درمانی قرار گرفتند. بیماران از نظر درجه تمایز تومور، نوع جراحی انجام شده، محل درگیری تومور نسبت به کانال آنال، مرحله (TNM Stage) بیماری در بدو مراجعه، نوع علائم و شکایات بیمار، مورد بررسی قرار گرفتند. مدت زمان پیگیری بیماران طبق اطلاعات درج شده در پرونده بیماران تعیین گردید. بیماران از نظر متاستاز نیز در طول پیگیری، براساس شواهد کلینیکال و پاراکلینیکال مورد بررسی قرار گرفتند و بقاء بدون بیماری از تاریخ تشخیص تا زمان عود بیماری به وسیله روش کاپلان - مایر تعیین شد. از آزمون Log-rank برای ارزیابی منحنی بقاء بین گروه‌ها استفاده شد. آنالیز چندمتغیری (Multivariate) با استفاده از

روش Cox Proportional Regression به اجرا درآمد. داده‌های حاصله توسط نرم‌افزار SPSS-14 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه از ۷۶ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم رکتوم، ۴۰ بیمار مرد و ۳۶ بیمار زن بودند. متوسط سن ابتلا در بیماران ما ۵۰ سال (۳۰ تا ۸۲ سال) بود. از نظر میزان تمایز تومور ۴۸ بیمار (۶۳/۳ درصد) خوب تمایز یافته، ۱۸ بیمار (۲۳/۷ درصد) با تمایز متوسط و ۶ بیمار (۷/۹ درصد) بد تمایز یافته بودند. گزارش پاتولوژی ۴ بیمار وضعیت تمایز تومور مشخص نبود. در مورد تمام بیماران جراحی اجرا شده بود که ۲۹ بیمار (۳۸/۲ درصد) LAR (Low Anterior Resection) و در ۴۷ بیمار (۶۱/۸ درصد) APR (Abdomino Perineal Resection) اجرا گردید. محل درگیری تومور نسبت به کانال آنال در جدول یک ارائه شده است.

جدول ۱: محل تومور در ۷۶ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم

محل تومور	تعداد (درصد)
رکتوم فوقانی	۲۵ (۳۲/۸۹)
رکتوم میانی	۱۷ (۲۲/۳۶)
رکتوم تحتانی	۳۴ (۴۴/۷۴)

غیرمتاستاتیک رکتوم نسبت به شکاف مقعد

به غیر از ۸ مورد مرحله پایین (Early Stage)، تمام بیماران تحت رادیوتراپی و نیز شیمی‌درمانی اجونت قرار گرفته بودند. حداکثر تعداد غده لنفاوی رزکت شده ۱۴ عدد و حداقل آن یک غده لنفاوی (دامنه ۱-۱۴ غده) و حداکثر غده لنفاوی مثبت رزکت شده ۱۰ غده و حداقل یک غده لنفاوی (دامنه ۱-۱۰ غده) بود.

مرحله (Stage) بیماران در بدو مراجعه، در جدول ۲ نشان داده شده است. بیماران از نظر نوع شکایات قبل از اجرای جراحی به دو دسته با و بدون علائم انسدادی تقسیم شدند که ۱۱ بیمار (۱۴/۵ درصد)، با علائم انسدادی مورد جراحی قرار گرفتند.

جدول ۲: مرحله در ۷۶ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم در بدو مراجعه به بیمارستان

مرحله	تعداد (درصد)
۱	۴ (۵/۳)
۲	۳۴ (۴۴/۷)
۳	۳۸ (۵۰)

جدول ۳: محل عود بیماری در ۷۶ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم در طی پیگیری

محل عود	تعداد (درصد)
کبد	۷ (۴۱/۱)
استخوان	۱ (۵/۸)
پرتوئن	۵ (۲۹/۴)
مغز	۳ (۱۷/۶)
موضعی	۱ (۵/۸)

مقابل ۳۵/۳ درصد، $P=0/002$ ، بیماران مسن‌تر از ۵۰ سال در قیاس با بیماران جوان‌تر (۷۶/۸ درصد در مقابل ۵۶/۲ درصد، $P=0/044$) و بیماران با تمایز خوب در قیاس با بیماران با تمایز متوسط یا ضعیف (۷۷/۴ درصد در مقابل ۵۳/۸ درصد، $P=0/047$) به طور معنی‌داری بهتر بود.

جنس (مرد در مقابل زن) و محل تومور (فوقانی، میانی و یا تحتانی) اثر عمده‌ای بر بقاء نداشت. البته در آنالیز چندمتغیری تنها مرحله بیماری به عنوان تعیین‌کننده عمده بقاء باقی ماند ($P=0/001$).

بحث

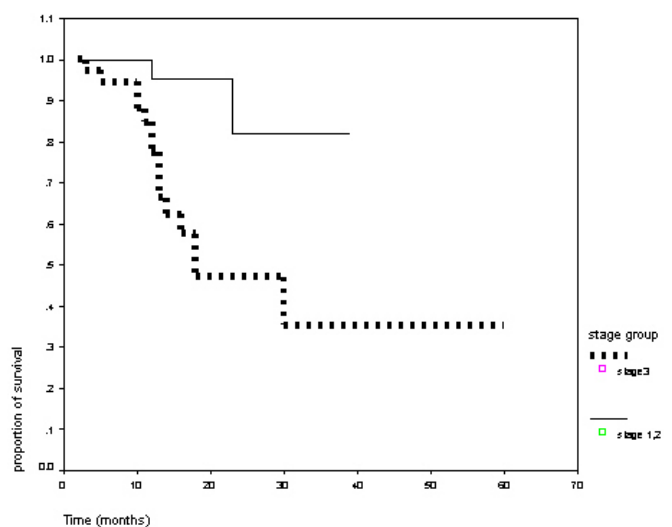
در این مطالعه که روی ۷۶ بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم غیرمتاستاتیک رکتوم انجام شد؛ بروز علائم انسدادی، سن کمتر از ۵۰ سال و تمایز پایین تومور با بقاء ۳ ساله کوتاه‌تر بیماران ارتباط معنی‌داری داشت ($P<0/05$).

در آنالیز چندمتغیری تنها مرحله تومور (TNM stage) با بقاء ۳ ساله ارتباط معنی‌داری نشان داد. نتایج این مطالعه با مطالعه Gosens (۲) مشابهت دارد. Gosens در سال ۲۰۰۷ روی ۱۳۲۴ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم مطالعه‌ای انجام داد و در آنالیز چندمتغیری، تنها مرحله تومور را به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده برای بقاء بیماران شناسایی نمود (۲).

مطالعه‌ای در چین عوامل کلینیکوپاتولوژیک موثر بر عود ۶۹۲ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال را بررسی نمود و عوامل موثر شامل مرحله تومور، محل تومور و میزان تمایز تومور تعیین شد (۳). در مطالعه دیگری که با هدف ارزیابی عوامل خطر درگیری غددلنفوی روی ۹۶ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم تحتانی پیشرفته انجام گرفت؛ قطر بیشتر مساوی ۵ سانتی‌متر، درجه تمایز تومور، عمق نفوذ دیواره‌ای تومور به عنوان عوامل مهم و اثرگذار شناخته شدند و در مجموع بیماران با تومورهای مرحله بالاتر، متوسط بقاء پایین‌تری داشتند (۴).

در مطالعه Chok که روی ۲۶۵ بیمار مبتلا به (T1-T2) سرطان رکتوم انجام شد و درگیری لنفوواسکولار به عنوان تنها عامل مستقل بر درگیری غددلنفوی، در آنالیز چندمتغیری شناسایی و مشخص گردید که بیماران با درگیری غددلنفوی از بقاء ۵ ساله کوتاه‌تری برخوردارند (۵).

همچنین در مطالعه‌ای روی ۲۰۴ بیمار غیرمتاستاتیک



نمودار ۱: بقاء ۳ ساله بیماران مرحله ۲ و ۱ در قیاس با مرحله ۳ (۸۶ درصد در مقابل ۵۱ درصد، $P<0/001$)

متوسط پیگیری بیماران ۱۸ ماه (۳ تا ۶۷ ماه) بود. در طول پیگیری ۱۷ بیمار (۲۲/۳ درصد) دچار عود بیماری شدند که در جدول ۳ محل عود مشخص گردیده است. برای تمام بیماران، بقاء ۳ ساله ۶۸/۲ درصد تعیین شد. بقاء ۳ ساله برای مرحله ۱ و ۲ در قیاس با مرحله ۳ (۸۶ درصد در مقابل ۵۱ درصد، $P<0/001$) (نمودار یک) بیماران بدون علائم انسدادی در قیاس با بیماران با علائم انسدادی (۷۳ درصد در

۷۲/۴ درصد و ۶۴/۱ درصد تعیین گردید و نتایج درمانی مطالعه ما (بقاء عاری از بیماری ۳ ساله) پایین تر بود.

در مطالعه Gao در چین یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک و پیش‌آگهی کننده ۱۳۸ بیمار جوان (کمتر یا مساوی ۴۰ سال) و ۱۶۳ بیمار مسن (بیشتر یا مساوی ۶۵ سال) جراحی شده، بررسی شد. مرحله ۳ بیماری در افراد جوان تر نسبت به بیماران پیرتر بیشتر بود. بیماران جوان تر دارای تومورهای با درجه بالاتر بودند و بقاء ۵ ساله پایین تری داشتند؛ ولی در مجموع اختلاف آماری عمده‌ای در میزان بقاء بیماران جوان و مسن که مرحله مشابه داشتند؛ مشاهده نشد (۱۱).

این مطالعه مشابه سایر مطالعات انجام شده (۴-۲ و ۸-۱۰)، مرحله تومور را به عنوان مهم‌ترین عامل موثر بر بقاء بیماران مبتلا به سرطان رکتوم شناسایی نمود. البته با توجه به نوع مطالعه حاضر، ما از نظر متوسط زمان پیگیری بیماران (۱۸ ماه) دارای محدودیت بودیم که این امر ضرورت تشکیل واحدهای پیگیری بیماران سرطانی را بیش از پیش بیان می‌دارد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج این مطالعه مرحله بیماری مهم‌ترین تعیین کننده بقای بیماران با سرطان رکتوم می‌باشد. هر چند بیماران جوان تر (کمتر از ۵۰ سال)، تومورهای با تمایز متوسط یا ضعیف و وجود علائم انسدادی نیز با کاهش بقاء در محاسبات تک‌متغیری همراه بودند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی کارکنان واحد بایگانی بیمارستان امید مشهد که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند؛ کمال سپاس را داریم.

References

- 1) Libutti SK, Saltz LB, Tepper JE. Colon Cancer In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer Principles & Practice of Oncology. 8th. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2008;pp:1232-1246.
- 2) Gosens M, van Krieken J, Marijnen C, Kranenbarg E, Putter H, Rutten H, et al. Improvement of staging by combining tumor and treatment parameters: the value for prognostication in rectal cancer. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2007; 5(8): 997-1003.
- 3) Liang JL, Wan DS, Pan ZZ, Zhou ZW, Chen G, Li LR, et al.

مبتلا به سرطان رکتوم در نروژ؛ مرحله تومور، سن، پاسخ CEA به درمان و نیز وضعیت مارژین جراحی به عنوان عوامل موثر تعیین شدند (۶).

مرحله پایین تر تومور، وضعیت عملکردی بهتر، درجه پایین تر و سطح هموگلوبین بیشتر مساوی ۱۲ng/dl به عنوان عوامل موثر بالقوه پیش‌آگهی کننده بر عود موضعی و بقاء ۹۶ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم تعیین گردید (۷).

در مطالعه‌ای که روی ۱۴۷ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم در ژاپن انجام شد؛ تهاجم تومور ورای لایه عضلانی عامل پیش‌بینی کننده مهمی بر بقاء ۵ ساله، به خصوص برای بیماران مبتلا به تومورهای T3/T4 رکتوم تحتانی بود (۸).

همچنین در مطالعه‌ای در لهستان ۴۹ درصد بیماران، بقاء ۵ ساله داشتند. جنس، محل تومور، درجه، هیستولوژی موسینوس و انفیلتراسیون لنفوسیتی اطراف تومور، اهمیت آماری نشان ندادند؛ ولی در آنالیز تک و چندمتغیری، مرحله و سن بیشتر مساوی ۶۰ سال عوامل موثر بر بقاء تعیین شدند (۹).

در مطالعه‌ای که ۵۳۵ بیمار مبتلا به سرطان رکتوم تحت عمل جراحی قرار گرفتند؛ ۵۳ بیمار (۹/۹ درصد) دچار عود موضعی و ۳۹ بیمار (۷/۳ درصد) دچار متاستاز دوردست (شکست درمان در مجموع ۹۲ مورد، ۱۷/۱ درصد) شدند و متوسط زمان بین جراحی تا عود ۱۲ ماه بود و همچنین محل اولیه تومور، مرحله تومور بر زمان عود موثر نبود؛ ولی عمق تهاجم دیواره‌ای تومور، اثری نداشت (۱۰). در مطالعه ما ۱۷ بیمار (۲۲/۳ درصد) دچار عود بیماری شدند و بقاء ۳ ساله ۷/۷ درصد \pm ۶۸/۲ درصد به دست آمد. در مطالعات Wu (۴)، Chok (۵)، Larsen (۶)، Katsumata (۸) و Gao (۱۰) بقاء ۵ ساله بیماران به ترتیب ۶۴/۳ درصد، ۸۱ درصد، ۶۰ درصد،

Multivariate regression analysis of recurrence following curative surgery for colorectal cancer. Ai zheng Chinese journal of cancer. 2004; 23(5):564-567.

4) Wu ZY, Wan J, Li JH, Zhao G, Yao Y, Du JL, et al. Prognostic value of lateral lymph node metastasis for advanced low rectal cancer. World J Gastroenterol. 2007 Dec 7;13(45):6048-6052.

5) Chok KS, Law WL. Prognostic factors affecting survival and recurrence of patients with pT1 and pT2 colorectal cancer. World J Surg. 2007 Jul;31(7):1485-1490.

6) Larsen SG, Wiig JN, Dueland S, Giercksky KE. Prognostic

factors after preoperative irradiation and surgery for locally advanced rectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2008 Apr;34(4):410-417.

7) Rades D, Kuhn H, Schultze J, Homann N, Brandenburg B, Schulte R, et al. Prognostic factors affecting locally recurrent rectal cancer and clinical significance of hemoglobin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Mar 15;70(4):1087-1093.

8) Katsumata D, Fukui H, Ono Y, Ichikawa K, Tomita S, Imura J, et al. Depth of tumor invasion in locally advanced rectal cancer correlates with patients' prognosis: the usefulness of elastic stain for its measurement. *Surg Today*. 2008;38(2):115-122.

9) Szynglarewicz B, Matkowski R, Maciejczyk A, Kasprzak P, Forgacz J, Pudelko M. Combined-modality therapy with sphincter-

preserving total mesorectal excision for locally advanced rectal cancer: patient's age and long-term outcome. *J Gastrointest Liver Dis*. 2008 Mar;17(1):49-52.

10) Cui J, Wang JP, Huang YH, Xiang J. [Evaluation of risk factors associated with local recurrence after radical resection of rectal carcinoma] *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2008 Jul;11(4):322-325. [Article in Chinese]

11) Gao JD, Shao YF, Wang X, Shan Y. [Clinicopathological comparison between young and old patients with rectal cancer] *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2008 Jan;11(1):54-6. [Article in Chinese]