

بررسی موارد عود متعاقب رزکسیون درمانی کانسر کولورکتال

چکیده

دریافت: ۱۳۹۲/۰۵/۲۶ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۷/۱۴ آنلاین: ۱۳۹۲/۰۹/۱۰

زمینه و هدف: سرطان کولورکتال یک بیماری قابل درمان محسوب می‌گردد ولی درمان موارد عود آن سخت و گاهی غیرممکن می‌باشد. شناخت میزان عود و عوامل موثر در آن در هر مرکز درمانی می‌تواند به کاهش موارد عود کمک نماید. در این مطالعه علاوه بر میزان عود کانسر کولورکتال در مجتمع بیمارستانی امام‌خمینی (ره)، تابلو بالینی و پاتولوژیک و نتایج درمانی موارد عود نیز بررسی شدند.

روش بررسی: اطلاعات بالینی ۱۶۶ مورد رزکسیون درمانی کانسر کولورکتال که طی مهر ۱۳۸۴ تا مهر ۱۳۸۸ تحت جراحی قرار گرفته و قابل پی‌گیری بودند به صورت گذشته‌نگر جمع‌آوری و به صورت آینده‌نگر تا فروردین ۱۳۹۱ پی‌گیری شدند. گروه بیماران عود کرده که ۴۹ نفر بودند با گروه بیماران بدون عود از نظر عوامل مختلف مقایسه شدند.

یافته‌ها: متوسط سنی بیماران ۵۳/۵ سال و ۴۷٪ از بیماران زن بودند. بین دو گروه بیماران عود کرده و بدون عود اختلاف آماری قابل توجهی از نظر سن، جنس، محل آناتومیک تومور و انواع جراحی اولیه وجود نداشت. میزان عود کلی ۲۹/۵٪، میزان عود موضعی ۱۵/۷٪ و میزان متاستاز دوردست ۱۲/۱٪ بود. در کانسره‌های کولون عود موضعی (۱۶/۴۴٪ در مقایسه با ۱۵/۰۵٪) و در کانسره‌های رکتوم متاستاز (۱۲/۹٪ در مقایسه با ۱۰/۹۶٪) بیش‌تر بوده است. بیماران عود کرده‌ای که تحت عمل جراحی قرار گرفته‌اند در مقایسه با بیماران عود کرده‌ای که فقط کموتراپی یا کمورادیوتراپی شده‌اند بقای کلی عمر (Overall survival rate) بهتری داشته‌اند (۶۶/۷٪ در مقایسه با ۵۶/۸٪). **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه در کانسره‌های کولون عود موضعی و در کانسره‌های رکتوم متاستاز بیش‌تر بوده است. بیمارانی که بعد از عود، جراحی مجدد شده‌اند بقای کلی بهتری نسبت به کسانی که فقط کموتراپی یا کمورادیوتراپی شده‌اند، داشته‌اند.

کلمات کلیدی: نتوپلاسم کولورکتال، عود نتوپلاسم، موضعی، متاستاز، جراحی مجدد.

امیر کشوری^{*۱}

محمد صادق فاضلی^۱

علیرضا کاظمینی^۱

علی پاشا میثمی^۲

محمد کاظم نوری طارملو^۱

۱- گروه جراحی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام‌خمینی، گروه جراحی.

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۵۷

E-mail: keshvari@tums.ac.ir

مقدمه

در پنج سال اول و اکثر آن‌ها در سه سال اول بعد از جراحی می‌باشد.^{۳و۴} عود این بیماری بعد از رزکسیون درمانی که خود را به صورت عود موضعی یا متاستاز دوردست بروز می‌دهد، نشانه شکست درمان است و با شیوع مرگ و میر قابل توجهی همراه است. درمان بیماران عود کرده بسیار سخت و گاهی غیرممکن است. مطالعات اپیدمیولوژیک در ایران، بیان‌گر افزایش میزان این سرطان در

سرطان کولورکتال در جهان، سومین بدخیمی شایع می‌باشد.^۱ حدود دو سوم بیماران کانسر کولورکتال تحت جراحی با هدف رزکسیون درمانی (Curative) قرار می‌گیرند.^۲ در نهایت ۳۰ تا ۵۰٪ این بیماران دچار عود بیماری می‌شوند^۳ که بیش از ۹۰٪ موارد عود

رژکسیون درمانی در این مطالعه این‌گونه تعریف شده است که براساس شرح عمل در انتهای جراحی هیچ‌گونه آثار ماکروسکوپی از تومور باقی نمانده باشد و در گزارش پاتولوژی بعد از عمل نیز شواهدی از درگیری میکروسکوپی به تومور در مارژین‌های توده برداشته شده وجود نداشته باشد.

در مهرماه ۱۳۸۸ بر اساس لیست اتاق عمل و جواب پاتولوژی، اعمال جراحی که به دلیل آدنوکارسینوم کولورکتال، طی مهر ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۸ انجام شده بودند را به صورت گذشته‌نگر جمع‌آوری نمودیم. تعداد این بیماران ۳۲۸ مورد بود. با بررسی این تعداد پرونده مشخص شد که جراحی ۲۲۸ نفر از این بیماران رژکسیون درمانی بوده، بنابراین وارد مطالعه شدند. با پی‌گیری این بیماران بر اساس آدرس و تلفن داخل پرونده و اطلاعات ثبت شده در بخش‌های جراحی، اطلاعات مربوط به ۱۶۶ بیمار جمع‌آوری شد. پی‌گیری آینده‌نگر این تعداد بیمار از نظر میزان بقا و عود از طریق تلفن و یا حضوری تا پایان مطالعه که فروردین ۱۳۹۱ بود ادامه یافت. تمامی بیماران از نظر متغیرهای مطالعه شامل سن، جنس، محل آناتومیک تومور، انواع جراحی اولیه، میزان تمایز سلولی و مرحله بیماری در پاتولوژی بعد از عمل و میزان عود مورد بررسی قرار گرفتند.

تجزیه و تحلیل داده‌ها در نرم‌افزار SPSS ویراست ۲۰ انجام گردید. جهت محاسبه میزان عود و میانه زمان بقای بدون عود بیماران از روش کاپلان مایر استفاده شد. به منظور تعیین اثر عوامل خطر بر میزان عود و میانگین بقای بدون عود از آزمون Log rank استفاده شد. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

متوسط سنی بیماران ۵۳/۵۴ (۱۷ تا ۸۸) سال و ۴۷٪ از بیماران زن بودند. محل تومور در کل ۱۶۶ بیمار در جدول یک نشان داده شده است. در این مطالعه میانگین مدت پی‌گیری بیماران ۴۲ ماه (۳۹/۰۹-۴۵/۱۷) با ضریب اطمینان ۹۵٪ بود. میزان عود یک‌ساله ۱۵/۵٪، میزان عود دو ساله ۲۳/۹٪، میزان عود سه ساله ۲۸/۱٪ و میزان عود کلی ۲۹/۵٪ بود. مدت میانه (Median time) تشخیص عود کانسر، ۱۲ (از یک تا ۵۴) ماه و متوسط سن بیماران عود کرده ۵۰/۵ سال (از ۱۷ تا ۷۹ سال) بود.

کشور ما می‌باشد.^۵ از نظر بالینی نیز میزان مواجهه پزشکان ایرانی با این بیماری بیش‌تر شده است. با بیش‌تر شدن اعمال جراحی کانسر کولورکتال در ایران، با موارد عود بیش‌تری هم‌روبه‌رو می‌شویم ولی آمار و اطلاعات دقیقی در مورد میزان و موارد عود کانسر کولورکتال در کشورمان نداریم.

در این مطالعه بر آنیم که میزان عود، عوامل موثر بر آن و نتایج درمان موارد عود کرده را در مجتمع بیمارستانی امام‌خیمینی (ره) که یکی از مراکز مهم درمان کانسر کولورکتال در ایران می‌باشد مشخص نماییم. در بسیاری از مراکز درمانی در سایر نقاط دنیا آمار دقیقی از موارد عود وجود دارد، به‌عنوان مثال در نروژ و سنگاپور میزان عود موضعی کانسر رکتوم حدود ۲٪^۶ و در کانادا زیر ۱۰٪^۷ بوده است.^۹ از آن‌جا که میزان عود به عوامل متعددی مانند پیشرفته بودن تومور اولیه و تجربه جراح بستگی دارد و گفته می‌شود، یک تکنیک جراحی کامل باید قادر باشد عود موضعی را زیر ۱۰٪ و متاستاز را زیر ۲۰٪^{۱۱} نگه دارد^{۱۰} با تعیین دقیق میزان عود در یک مقطع زمانی مشخص می‌توانیم وضعیت خود را با سایر نقاط دنیا مقایسه نماییم. بدیهی است نتایج این مطالعه می‌تواند به برنامه‌ریزی جهت کاهش موارد عود کمک نماید و پایه‌ای برای مطالعات بعدی باشد.

روش بررسی

در این مطالعه مقطعی، بیمارانی که طی سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۸ به دلیل آدنوکارسینوم کولورکتال در مجتمع بیمارستانی امام‌خیمینی شامل بخش‌های جراحی بیمارستان امام و انستیتو کانسر تحت رژکسیون درمانی قرار گرفته بودند وارد مطالعه شدند. این اعمال جراحی توسط اساتید مختلف و با همراهی دستیاران گوناگونی انجام شده است و رویه واحدی در مورد تمام بیماران وجود نداشته است. نژادجوانت کمورادیوتراپی در مورد همه‌ی کانسرهای رکتوم انجام نشده است ولی تمام بیماران (اعم از کانسر کولون یا رکتوم) بعد از جراحی و حاضر شدن جواب پاتولوژی به انکولوژیست معرفی شده‌اند تا در صورت نیاز به ادجوانت‌تراپی اقدام لازم صورت پذیرد. برنامه پی‌گیری بیماران بعد از جراحی نیز یکسان نبوده و بر اساس نظر جراح، بیمار ممکن است به‌صورت دقیق و مستمر و یا به‌صورت برنامه‌ریزی نشده و بر اساس مراجعه بیمار، پی‌گیری شده باشد.

قرار گرفته بودند و بر اساس پاتولوژی بعد از عمل پاسخ درمانی کامل (Complete pathologic response) گرفته بودند هیچ موردی از عود دیده نشد (P=۰/۰۰۶). هم‌چنین کم‌ترین میزان عود در Stage 0 دیده شد (P=۰/۰۰۵) و بیش‌ترین میزان عود در Stage III (P=۰/۰۱۹) دیده شد (جدول ۱).

بیماران به دو گروه بیماران عود کرده و بدون عود تقسیم شدند و این دو گروه از نظر متغیرهای مورد مطالعه مورد مقایسه قرار گرفتند. اختلاف آماری قابل توجهی از نظر سن، جنس، محل آناتومیک تومور و انواع جراحی اولیه وجود نداشت (جدول ۱ و ۲). در بیماران کانسر رکتوم که قبل از عمل تحت کمورادیوتراپی نئوادجوانت

جدول ۱: مقایسه دو گروه از نظر محل تومور، نوع عمل، تمایز سلولی و مرحله پاتولوژی در هنگام تشخیص اولیه بیماری

| p* | بیماران بدون عود | بیماران عود کرده | کل بیماران | محل تومور |
|-------|------------------|------------------|------------|--------------------------------|
| | تعداد(٪) | تعداد(٪) | تعداد(٪) | رکتوم |
| ۰/۵۹۶ | ۶۴(۵۴/۷) | ۲۹(۵۹/۲) | ۹۳(۵۶) | رکتوسیگموئید |
| ۰/۲۴۵ | ۱۱(۹/۴) | ۲(۴/۱) | ۱۳(۷/۸) | سیگموئید |
| ۰/۶۱۵ | ۲۳(۱۹/۷) | ۸(۱۶/۳) | ۳۱(۱۸/۷) | کولون نزولی |
| ۰/۴۵۳ | ۶(۵/۱) | ۴(۸/۲) | ۱۰(۶) | کولون عرضی |
| ۰/۸۸۴ | ۲(۱/۷) | ۱(۲) | ۳(۱/۸) | کولون صعودی |
| ۰/۹۳۵ | ۱۰(۸/۵) | ۴(۸/۲) | ۱۴(۸/۴) | توتال کولون (پولیپوز فامیلیال) |
| ۰/۵۲۳ | ۱(۰/۹) | ۱(۲) | ۲(۱/۲) | نوع عمل |
| ۰/۲۲۹ | ۳۲(۲۷/۴) | ۱۸(۳۶/۷) | ۵۰(۳۰/۱) | رزکسیون ابدومینوپریتنال |
| ۰/۰۷۳ | ۴۳(۳۶/۸) | ۱۱(۲۲/۴) | ۵۴(۳۲/۵) | آنتریور رزکشن |
| ۰/۴۸۴ | ۲۲(۱۸/۸) | ۷(۱۴/۳) | ۲۹(۱۷/۵) | رزکسیون سیگموئید |
| ۰/۳۱۳ | ۵(۴/۳) | ۴(۸/۲) | ۹(۵/۴) | همی‌کولکتومی چپ |
| ۰/۹۹۲ | ۱۲(۱۰/۳) | ۵(۱۰/۲) | ۱۷(۱۰/۲) | همی‌کولکتومی راست |
| ۰/۱۰۲ | ۳(۲/۶) | ۴(۸/۲) | ۷(۴/۲) | توتال کولکتومی |
| | | | | نوع پاتولوژی |
| ۰/۹۵۰ | ۴۰(۳۴/۲) | ۱۷(۳۴/۷) | ۵۷(۳۴/۳) | ACA* well differentiated |
| ۰/۱۷۵ | ۵۱(۴۳/۶) | ۲۷(۵۵/۱) | ۷۸(۴۷) | ACA moderately differentiated |
| ۰/۳۱۳ | ۵(۴/۳) | ۴(۸/۲) | ۹(۵/۴) | ACA poorly differentiated |
| ۰/۸۸۴ | ۲(۱/۷) | ۱(۲) | ۳(۱/۸) | ACA undifferentiated |
| ۰/۲۵۸ | ۳(۲/۶) | ۰ | ۳(۱/۸) | Partial pathologic response |
| ۰/۰۰۶ | ۱۶(۱۳/۷) | ۰ | ۱۶(۹/۶) | Complete pathologic response |
| | | | | مرحله بیماری |
| ۰/۰۰۵ | ۱۷(۱۴/۵) | ۰(۰) | ۱۷(۱۰/۲) | Stage 0 |
| ۰/۲۵۸ | ۲۰(۱۷/۱) | ۵(۱۰/۲) | ۲۵(۱۵) | Stage I |
| ۰/۸۸۷ | ۴۴(۳۷/۶) | ۱۹(۳۸/۸) | ۶۳(۳۸) | Stage II |
| ۰/۰۱۹ | ۳۵(۲۹/۹) | ۲۴(۴۹) | ۵۹(۳۴/۳) | Stage III |
| ۰/۵۲۳ | ۱(۰/۹) | ۱(۲) | ۲(۱/۲) | Stage IV |
| | ۱۱۷(۱۰۰) | ۴۹(۱۰۰) | ۱۶۶(۱۰۰) | مجموع |

*ACA= Adenocarcinoma

جدول ۲: مقایسه دو گروه از نظر اطلاعات سن و جنس

| P* | بیماران بدون عود | بیماران عود کرده | سن |
|-------|------------------|------------------|---------------|
| | | | متوسط (دامنه) |
| ۰/۰۹۴ | (۲۴-۸۸)۵۴/۷۹ | (۱۷-۷۹)۵۰/۵۵ | |
| | | | سن > ۴۰ |
| ۰/۱۲۶ | ۲۱(۱۷/۹) | ۱۴(۲۸/۶) | |
| | | | سن < ۴۰ |
| | ۹۶(۸۲/۱) | ۳۵(۷۱/۴) | |
| | | | جنس |
| | | | مرد |
| | ۵۸(۴۹/۶) | ۳۰(۶۱/۲) | |
| ۰/۱۷۰ | ۵۹(۵۰/۴) | ۱۹(۳۸/۸) | زن |

*آزمون‌های آماری: Student's t-test، P < ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

جدول ۳: توزیع انواع عود در بیماران عود کرده

| انواع عود | تعداد (% از بیماران عود کرده) | کولون (% از کل کانسرهای کولون) | رکتوم (% از کل کانسرهای رکتوم) |
|-----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| عود موضعی | ۲۶(۵۳/۰۶) (۱۵/۶۶) | ۱۲(۱۶/۴۴) | ۱۴(۱۵/۰۵) |
| عود موضعی + متاستاز | ۳(۶/۱۲) (۱/۸۱) | ۲(۲/۷۴) | ۱(۱/۰۷) |
| متاستاز | ۲۰(۴۰/۸۲) (۱۲/۰۵) | ۸(۱۰/۹۶) | ۱۲(۱۲/۹۰) |
| متاستاز کبدی | ۱۴(۲۸/۵۸) (۸/۴۲) | ۶(۸/۲۲) | ۸(۸/۶۰) |
| متاستاز ریوی | ۲(۴/۰۸) (۱/۲۱) | ۰(۰) | ۲(۲/۱۵) |
| متاستاز کبد و ریه | ۲(۴/۰۸) (۱/۲۱) | ۱(۱/۳۷) | ۱(۱/۰۷) |
| متاستاز سیستم عصبی | ۲(۴/۰۸) (۱/۲۱) | ۱(۱/۳۷) | ۱(۱/۰۷) |
| تمام انواع عود | ۴۹(۲۹/۵۲) (۱۰۰) | ۲۲(۳۰/۱۴) | ۲۷(۲۹/۰۳) |

نوع عود: محل و ارگانی که عود در آن اتفاق افتاده است، مورد بررسی قرار گرفت. بیش از نیمی از بیماران عود کرده، فقط عود موضعی و نزدیک به ۴۰٪ آن‌ها فقط متاستاز کبدی داشتند. موارد عود موضعی در کانسر کولون و موارد متاستاز در کانسر رکتوم بیش تر بود (جدول ۳).

تابلوی عود: در ۲۷ مورد، در ابتدا با علائم بالینی شامل درد در لگن، شکم، پرینه، کمر و اندام تحتانی، بی‌اشتهایی، استفراغ، خونریزی رکتال، هموپتیزی، احتباس ادراری، خونریزی از استومی و توده آنال و اختلال حواس و هذیان مشخص شد. در ۱۴ مورد تست‌های پاراکلینیک، عود را مشخص کرد و بیمار بدون علامت بود (شامل ۱۲ مورد افزایش Carcinoembryonic Antigen (CEA)، یک مورد سونوگرافی و یک مورد سی تی اسکن و یک مورد خون مخفی در مدفوع بود). تابلوی اولیه عود برای ما، در هشت مورد نامشخص باقی ماند.

تست تایید کننده عود: در ۲۸ نفر سی تی اسکن، هفت نفر کولونوسکوپی، دو نفر کولونوسکوپی و سی تی اسکن، پنج نفر سونوگرافی و یک نفر PET scan بود. در مورد شش نفر تست تایید کننده عود برای ما نامشخص ماند.

اقدام درمانی بعد از تشخیص عود: در مجموع در ۳۷ مورد درمان عود انجام شد که شامل ۲۴ مورد کموتراپی و یک مورد کمورادیوتراپی و ۱۲ مورد جراحی بود. شش مورد درمان عود ناممکن بود و دو مورد درمان را نپذیرفتند و چهار مورد درمان انجام

شده برای ما نامشخص بود. در این ۳۷ مورد درمان بعد از عود، Overall survival دو ساله ۵۶/۸٪ (۲۱ نفر) بود ولی در گروهی که جراحی شدند این عدد ۶۶/۷٪ (هشت نفر) بود.

اقدام به جراحی در موارد عود موضعی Local recurrence: عود موضعی بدون متاستاز دور دست، در ۲۶ مورد (۱۴ رکتوم، ۱۲ کولون) (۵۳٪ از کل عودها) به وقوع پیوست. از این تعداد، ۱۰ نفر (۲۰/۴٪ از موارد عود موضعی بدون متاستاز) جهت درمان عود موضعی تحت جراحی قرار گرفتند و بقیه به دلیل خطرات احتمالی کاندید جراحی نشدند و یا اگر هم کاندید جراحی بودند، خودشان رضایت به جراحی نداشتند. این ۱۰ مورد جراحی شامل موارد زیر بود: ۱- یک مورد Abdominoperineal Resection (APR) و هیستریکتومی. ۲- یک مورد APR به تنهایی. ۳- یک مورد همی کولکتومی راست. ۴- یک مورد توتال کولکتومی. ۵- یک مورد رزکسیون تومور خلف

در بیماران عود کرده، میزان بقای عمر میانه (Median survival time) بعد از جراحی اولیه ۲۸ ماه، بقای عمر میانه بعد از تشخیص عود ۱۲ ماه (۹/۲۸-۱۴/۷۲) با ضریب اطمینان (۰/۹۵) و فاصله زمانی تشخیص عود تا فوت به طور متوسط ۱۳/۷۳ ماه (۱-۵۰) ماه بود.

بحث

این مطالعه با سایر مطالعاتی که در مورد عود بعد از جراحی کانسرهای کولورکتال انجام شد، اگرچه شباهت‌هایی دارد ولی تفاوت‌هایی نیز دارد. مثلاً در مطالعه ما نسبت مرد به زن ۱/۱۲ به ۱ بود، در سایر مطالعات داخلی و یا خارجی نیز این نسبت در همین حد و یا بیش‌تر (۱/۳۵ به ۱ و ۱/۵ به ۱) بود.^{۱۵-۱۲} البته در مجموع همه این مقالات موید درگیری بیش‌تر جنس مذکر با کانسرهای کولورکتال می‌باشند.

نسبت کانسر کولون به کانسر رکتوم در مطالعه ما ۷۳ به ۹۳ یعنی حدود ۰/۷۸ برابر بود در حالی که در سایر مطالعات این نسبت بیش‌تر بود به طوری که مثلاً در یک مطالعه بزرگ شبیه مطالعه ما، حدود ۰/۸۹ برابر،^۷ در یک متآنالیز بزرگ این نسبت حدود ۱/۵ برابر^{۱۳} و در یک مقاله مرور سیستماتیک این نسبت حدود ۱/۶ برابر^{۱۲} و در بررسی یک بانک اطلاعاتی کانسرهای کولورکتال در ایران این نسبت حدود ۲/۳ برابر^{۱۵} بود.

بدین ترتیب سهم موارد کانسر رکتوم به کانسر کولون در مطالعه ما بیش‌تر از سایر مطالعات بود. اگرچه دلیل این امر می‌تواند ناشی از این مسئله باشد که اکثر جراحان، بیماران مبتلا به کانسر رکتوم را (چون درمان پیچیده‌تری نسبت به کانسر کولون دارند) به مراکز مجهزتر مانند مرکز ما معرفی می‌کنند، ولی باید بر تاثیر احتمالی بالاتر بودن نسبت کانسر رکتوم به کانسر کولون بر نتایج این تحقیق نیز توجه داشت.

از نظر سنی متوسط سن بیماران ما ۵۳/۵۴ (۸۸-۱۷) سال بود. اگرچه در سایر مطالعات داخلی نیز متوسط سنی در همین حد بوده^{۱۴،۱۶} ولی در مطالعات خارجی متوسط سنی بالاتر یعنی ۶۵/۶ (۸۳/۶-۴۰/۶) سال بود.^{۱۲،۱۷} این تفاوت سنی ممکن است به دلیل ارجاع بیماران جوان‌تر از سایر مراکز به بیمارستان ما باشد و به تنهایی نمی‌تواند بیان‌گر دقیقی از سن شیوع کانسر کولورکتال در ایران و یا

مثانه. ۶- یک مورد اوارکتومی. ۷- یک مورد رزکسیون کولون و قسمت‌هایی از روده باریک. ۸- یک مورد رزکسیون مثانه و قسمت‌هایی از روده باریک. ۹- یک مورد هیستریکتومی و رزکسیون قسمت‌هایی از روده باریک. ۱۰- یک مورد رزکسیون توده تومورال در جدار شکم با چسبندگی به کولون.

از این بیماران شماره‌های دو و شش موارد به‌نسبت موفق محسوب شدند که تا سه سال بعد از عمل عود، عاری از عود مجدد بودند، هرچند که بعد از آن متاستاز کبدی پیدا کردند. ولی موارد دیگر، ناموفق محسوب شدند چون در فاصله‌های زمانی یک‌سال و یا کم‌تر از یک‌سال بعد از عمل، دچار عوارض بیماری و یا عوارض درمان شده و فوت نمودند.

مورد دهم نیز، هر چند که تا پایان مطالعه زنده بود و علائمی از عود نداشته ولی تا آن زمان کم‌تر از یک‌سال از عمل او می‌گذشت و بنابراین نمی‌توان قضاوتی در مورد موفقیت این عمل نمود.

اقدام به جراحی در موارد متاستاز دور دست: در مجموع ۲۳ نفر (۴۶/۹۳٪ از کل عودها) دچار متاستاز دور دست به کبد، ریه، امتوم و یا CNS شدند و جراحی فقط در یک مورد متاستاز ریوی و یک مورد متاستاز کبدی انجام شد.

بیمار متاستاز ریوی تا پایان مطالعه که حدود ۲۰ ماه از عمل لوبکتومی گذشته بود علائم عود مجدد نداشت. بیمار متاستاز کتومی کبد هم که تا پایان مطالعه حدود ۲۲ ماه از عمل او گذشته بود، علائمی از عود مجدد نداشت.

تفاوت در میزان بقای کلی (Overall survival) بیماران عود کرده و عود نکرده، هرچند که در سال اول قابل توجه نبود ولی در سال دوم این تفاوت کاملاً معنادار بود ($P=0/000$) (جدول ۴).

جدول ۴: مقایسه بیماران عود کرده و بدون عود از نظر میزان بقای کلی

| نوع مطالعه | میزان بقای کلی | |
|---------------|----------------|---------|
| گروه عود کرده | یک‌ساله | دو ساله |
| | ۸/۸۷٪ | ۲/۶۱٪ |
| گروه بدون عود | ۲/۹۳٪ | ۷/۸۹٪ |
| P* | ۰/۲۵۲ | ۰/۰۰۰ |

*آزمون‌های آماری: کاپلان مایر، $P<0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

۱۲/۰۵٪ بود. هرچند که ممکن است در مرور مقالات با مطالعاتی برخورد کنیم که میزان بیش‌تری از عود موضعی یا متاستاز دوردست را گزارش نمودند^{۲۲-۲۰} ولی به وضوح تاکید شده است که یک تکنیک جراحی خوب قادر است، عود موضعی را زیر ۱۰٪ و متاستاز را زیر ۲۰٪ نگه‌دارد.^{۱۱، ۱۰، ۹} بنابراین همان‌طور که می‌بینیم عود موضعی در بیماران ما بیش‌تر از مورد انتظار می‌باشد و بررسی علل آن نیاز به مطالعات جامع‌تری دارد.

از آن‌جا که گفته می‌شود شانس عود موضعی در کانسر رکتوم بیش‌تر است^{۲۳، ۲۴} ممکن است گمان شود علت بالا بودن عود موضعی مطالعه ما، به دلیل تعداد بیش‌تر کانسره‌های رکتوم نسبت به کانسره‌های کولون باشد. ولی این‌طور نیست، چون اگر به جدول ۳ دقت کنیم متوجه می‌شویم عود موضعی در ۱۶/۴۴٪ از کانسره‌های کولون و در ۱۵/۰۵٪ از کانسره‌های رکتوم به‌وقوع پیوسته است. بیش‌تر بودن عود در کانسر کولون نسبت به کانسر رکتوم در این مطالعه، هرچند که از نظر آماری معنادار نیست، ولی لازم است به‌صورت خاص مورد تامل قرار گیرد چون انتظار عمومی آن است که عود کانسر کولون کم‌تر از کانسر رکتوم باشد.

از سوی دیگر میزان عود موضعی کانسر رکتوم هرچند کم‌تر از کانسر کولون بود ولی در مقایسه با آمارهایی که از کشورهای پیشرفته وجود دارد بسیار بالاتر می‌باشد. مثلاً در یک مرکز درمانی نروژ میزان عود موضعی کانسر رکتوم ۲/۲٪^۸ و در یک مرکز درمانی سنگاپور ۲٪ بود.^۷ در حالی‌که در کانادا در مناطق دورافتاده عود موضعی بیش‌تر از ۱۷٪ ولی در مناطق پیشرفته زیر ۱۰٪ بود.^۹

بالا بودن عود موضعی در مطالعه ما می‌تواند دو دلیل احتمالی داشته باشد: (۱) کانسره‌های کولورکتال در مطالعه ما در مراحل پیشرفته‌تری عمل شده‌اند بنابراین با عود بالاتری روبه‌رو بودند. (۲) تکنیک جراحی کانسره‌های کولون و رکتوم و سایر درمان‌های کمکی در بیماران ما، با ضعف‌هایی همراه است که منجر به افزایش احتمال عود می‌گردد. البته با توجه به متعدد بودن تعداد بخش‌های جراحی و متفاوت بودن جراحان در این بیمارستان، این نتایج برآیند کلی بیمارستان را نشان می‌دهد و ممکن است نتایج خالص در مورد بخش‌ها یا جراحان خاص شرایط بهتری را نشان دهند. اگر بخواهیم نقاط ضعف دقیق‌تر مشخص شود، لازم است مطالعات جامع‌تری صورت گیرد. بر اساس این تحقیق در مجموع فقط برای حدود یک

جوان‌تر بودن بیماران ایرانی نسبت به بیماران غربی باشد. سن، جنس، محل آناتومیک تومور و انواع جراحی اولیه هم‌چون بعضی مطالعات^{۱۸، ۱۷} تاثیری در میزان عود نداشته است. میزان تمایز سلولی (Grading) که در بعضی مطالعات^۷ فاکتور مهمی برای عود بوده است در این مطالعه از نظر آماری معنادار نبود. شاید با افزایش تعداد بیماران تاثیر این عامل مشخص‌تر شود. در مورد کانسره‌های رکتوم که نئوادجوانت کم‌ورادپوتراپی شده‌اند میزان تمایز سلولی به‌طور کامل معنادار بود و در مواردی که پاسخ درمانی کامل بود (Complete pathologic response) هیچ موردی از عود وجود نداشت (P=۰/۰۰۶).

عمق نفوذ سلول‌های تومورال که بر مبنای آن Stage بیماری تعیین می‌گردد هم‌چون سایر مطالعات^{۱۸، ۱۷} تاثیر معناداری در عود دارد به‌طوری‌که در Stage 0 هیچ موردی از عود وجود نداشته است (P=۰/۰۰۵) ولی در Stage III بیش‌ترین میزان عود وجود داشته است (P=۰/۰۱۹). احتمالاً به‌دلیل کم بودن تعداد بیمار در Stage IV، در این Stage تاثیر آماری مشاهده نشد.

مدت میانه تشخیص عود کانسر در این مطالعه، ۱۲ (از یک تا ۵۴) ماه بود که در مقایسه با سایر مطالعات^{۱۸، ۱۷} که بین ۱۴ تا ۱۷ ماه بوده است مناسب می‌باشد. تشخیص زودتر عود در مطالعه‌ی ما شاید بدین دلیل بود که گروهی از بیماران ما تحت پی‌گیری فعال و مستمر قرار داشتند. عود در بیش از نیمی از بیماران ما با علائم بالینی تشخیص داده شد. این یافته نشان می‌دهد که در نیمی از بیماران نتوانسته‌ایم قبل از علامت‌دار شدن بیمار، عود را تشخیص دهیم. البته این مسئله به نوع پی‌گیری بیماران بعد از جراحی اولیه بستگی دارد. بدیهی است در صورتی‌که همه بیماران به‌طور فعال و مستمر پی‌گیری شوند اکثر آن‌ها با تست‌های پاراکلینیک و قبل از ایجاد علائم بالینی تشخیص داده می‌شوند.^{۱۹، ۱۲} و تشخیص زودتر عود، می‌تواند طول عمر کلی بیماران را بهبود بخشد.^{۱۳}

میزان عود کلی در سایر مطالعات از ۱۷٪ تا ۵۰٪ گزارش شده است.^{۲۰} در مطالعه ما میزان عود دو ساله ۲۳/۹٪ بود ولی میزان عود کلی ۲۹/۵٪ می‌باشد این میزان عود، نسبت به سایر مطالعات، ممکن است قابل قبول فرض گردد ولی با افزایش زمان پی‌گیری، میزان کلی عود در مطالعه ما نیز بیش‌تر خواهد شد. میزان عود موضعی مطالعه ما ۱۵/۶۶٪ و میزان متاستاز دوردست

هرچند که قسمت عمده‌ای از اطلاعات پی‌گیری بیماران به‌صورت آینده‌نگر جمع شده است ولی قسمتی از اطلاعات اولیه به‌صورت گذشته‌نگر و از داخل پرونده‌ها جمع‌آوری شد.

هم‌چنین عدم امکان پی‌گیری و دسترسی به تمام بیماران عمل شده در این مقطع زمانی، از دیگر محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد. ولی در مجموع این مطالعه می‌تواند بیان‌گر وضعیت عود کانسر کولورکتال در یک بیمارستان ریفرال کشور ما در طی سالیان اخیر باشد و می‌تواند پایه‌ای باشد تا پیشرفت‌های بعدی ما در این زمینه با آن مقایسه گردد.

سپاسگزاری: بدینوسیله مولفین از معاونت پژوهشی دانشگاه و معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی که با تصویب طرح تحقیقاتی با کد ۵۱۲۶-۳۰-۰۱-۸۶ امکان تهیه این مقاله را فراهم نمودند تشکر می‌نمایند.

چهارم (۲۵٪) موارد عود، اقدام به جراحی مجدد جهت رزکسیون درمانی شده است (۱۲ نفر از ۴۹ نفر جراحی شده‌اند که دو نفر به‌دلیل متاستاز و ۱۰ نفر به‌دلیل عود موضعی بوده است).

بیماران عود کرده‌ای که تحت جراحی قرار گرفته‌اند در مقایسه با بیماران عود کرده‌ای که فقط کموتراپی یا کمورادیوتراپی شده‌اند Overall survival بهتری داشته‌اند (۶۶٪ در مقایسه با ۵۶٪). در این مطالعه، برخلاف تصور، نتیجه جراحی در موارد عود موضعی از موارد متاستاز کتومی ضعیف‌تر بوده است و در مجموع، نه منجر به رها شدن بیمار از عود مجدد و نه کاهش عوارض بیماری شده‌اند و نه طول عمر مناسبی ایجاد کرده‌اند.

در صورتی‌که دو مورد جراحی که به‌دلیل متاستاز انجام شده است، نتیجه بهتری نسبت به موارد عود موضعی داشته‌اند و بیماران تا آخر مطالعه زنده بوده‌اند. از محدودیت‌های این مطالعه این است که

References

- Wickham R, Lassere Y. The ABCs of colorectal cancer. *Sem Oncol Nurs* 2007;23:1-8.
- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53(1):5-26.
- Böhm B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993;36(3):280-6.
- Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, Earle CC, Cummings B, McLeod R, et al; Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: a practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3:26.
- Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nouraei M, Naeimi M, Kabir J, et al. Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen Plain, eastern part of the Caspian Littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. *Cancer Detect Prev* 2006;30(1):14-9.
- Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. *Ann Oncol* 2009;20(3):556-63.
- Kraemer M, Wiratkapun S, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW, Nyam D. Stratifying risk factors for follow-up: a comparison of recurrent and nonrecurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44(6):815-21.
- Jullumstrø E, Wibe A, Lydersen S, Edna TH. Violation of treatment guidelines: hazard for rectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(1):103-9.
- Helewa, RM.; Turner, D; Wirtzfeld, D; Park, J; Hochman, DJ.; Czaykowski, P; Ahmed, Sh; Shu, E; McKay, A. Geographical Disparities of Rectal Cancer Local Recurrence and Outcomes: A Population-Based Analysis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(7):850-858.
- Palmer G, Martling A, Cedermark B, Holm T. A population-based study on the management and outcome in patients with locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):447-54.
- Eu KW, Seow-Choen F, Ho JM, Ho YH, Leong AF. Local recurrence following rectal resection for cancer. *J R Coll Surg Edinb* 1998;43(6):393-6.
- Renahan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324(7341):813.
- Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2007;50(11):1783-99.
- Fazeli MS, Adel MG, Lebaschi AH. Colorectal carcinoma: a retrospective, descriptive study of age, gender, subsite, stage, and differentiation in Iran from 1995 to 2001 as observed in Tehran University. *Dis Colon Rectum* 2007;50(7):990-5.
- Asghari-Jafarabadi M, Hajizadeh E, Kazemnejad A, Fatemi SR. Site-specific evaluation of prognostic factors on survival in Iranian colorectal cancer patients: a competing risks survival analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10(5):815-21.
- Azadeh S, Moghimi-Dehkordi B, Fatem SR, Pourhoseingholi MA, Ghiasi S, Zali MR. Colorectal cancer in Iran: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008;9(1):123-6.
- Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38(6):619-26.
- Obrand DI, Gordon PH. Incidence and patterns of recurrence following curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1997;40(1):15-24.
- Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41(9):1116-26.

20. Böhm B, Schwenk W, Hücke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993;36(3):280-6.
21. Read TE, Mutch MG, Chang BW, McNevin MS, Fleshman JW, Birnbaum EH, et al. Locoregional recurrence and survival after curative resection of adenocarcinoma of the colon. *J Am Coll Surg* 2002;195(1):33-40.
22. Olson RM, Perencevich NP, Malcolm AW, Chaffey JT, Wilson RE. Patterns of recurrence following curative resection of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1980;45(12):2969-74.
23. Phillips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following 'curative' surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg* 1984;71(1):12-6.

Evaluation of recurrent colorectal carcinoma after curative resection

Amir Keshvari M.D.^{1*}
 Mohammad Sadegh Fazeli
 M.D.¹
 Alireza Kazemeini M.D.¹
 Alipasha Meysamie M.D.²
 Mohammad Kazem Nouri
 Taromlou M.D.¹

1- Department of Surgery, Faculty
 of Medicine, Tehran University of
 Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Community Medi-
 cin, Faculty of Medicine, Tehran
 University of Medical Sciences, Te-
 hran Iran.

* Corresponding author: Department of
 Surgery, Imam Khomeini Hospital,
 Keshvarz Blvd., Tehran, Iran.
 Tel: +98- 21- 66581657
 E-mail: keshvari@tums.ac.ir

Abstract

Received: 17 Aug. 2013 Accepted: 06 Oct. 2013 Available online: 01 Dec. 2013

Background: Colorectal carcinoma is considering as a curable disease. Treatment of recurrent cases is hard and sometimes impossible. Evaluation of the rate and affecting factors of recurrence in each hospital would help to decreasing recurrent cases. The aim of this study is evaluation of the rate, clinical and pathologic features, and outcome of recurrent colorectal carcinoma in a referral teaching hospital in Tehran.

Methods: Clinical data of 166 curative resections of colorectal carcinoma who were operated between Mehr 1384 and Mehr 1388 (between 23 September 2005 and 23 September 2009) in Imam Khomeini Hospital and were accessible for follow up was collected. Follow up data was collected prospectively up to Farvardin 1391 (19 April 2012). Forty nine recurrences were happened in this period. We compared recurrent and non-recurrent cases for different variables

Results: Average age of the patients was 53.5 years, and 47% of them were female. The median time to the diagnosis of recurrent disease was 12 months (range 1 months to 54 months). There were no significant differences between recurrent and non-recurrent patients about age, sex, sub-site of the tumor and sub-type of primary operation. Rate of overall recurrence, local recurrence and distant metastasis were 29.5%, 15.7% and 12.1% respectively.

Local recurrence rate was higher in colon cancer (16.44% vs. 15.05%) but distant metastasis rate was higher in rectal cancer (12.9% vs. 10/96%). Rate of curative re-resection was about 25%. Overall survival of the recurrent patients who underwent surgery was better than who underwent chemo or radiotherapy (66.7% vs. 56.8%). Median survival time of recurrent patients after primary surgery was 28 months, and after diagnosis was 12 months (9.28- 14.72,95% CI).

Conclusion: In this study the rate of overall recurrence was 29.5%. Local recurrence rate was higher in colon cancer (16.44% vs. 15.05%) but distant metastasis rate was higher in rectal cancer (12.9% vs. 10/96%).

Keywords: colorectal neoplasms, local, metastasis, neoplasm recurrence, reoperation.