

بررسی خصوصیات بالینی و آسیب‌شناختی آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتالآزاده صفائی¹؛ بیژن مقیمی‌دهکردی^{1*}؛ سیدرضا فاطمی¹؛ فاطمه نعمتی‌ملک¹؛ محمد امین پورحسینقلی¹؛محمد رضا زالی¹**چکیده**

زمینه: آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال در مراحل پیشرفته، خودنمایی کرده و دارای پیش‌آگهی بدتری نسبت به سایر کارسینوماهای کولورکتال می‌باشد. هدف از این مطالعه بررسی خصوصیات بالینی و آسیب‌شناختی آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال در جمعیت ایرانی است.

روش‌ها: 110 بیمار که بر اساس گزارش پاتولوژی در بخش ثبت سرطان مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مبتلا به آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال تشخیص داده شده بودند، برای این مطالعه انتخاب شدند. بیماران از نظر متغیرهای سن، جنس، سابقه فامیلی سرطان و محل، مرحله و درجه تمایز یافتگی تومور مورد بررسی قرار گرفتند. آنالیز بقاء بیماران با استفاده از روش کاپلان-میر و آزمون مقایسه رتبه‌ای مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بیش از 50 درصد از بیماران، کم‌تر از 50 سال سن داشتند. 34/5 درصد از بیماران سابقه فامیلی سرطان در بستگان درجه یک خود را گزارش نمودند. در بیشتر موارد، محل تومور در کولون راست بود و 54/3 درصد از بیماران در مراحل پیشرفته بیماری قرار داشتند. با استفاده از روش کاپلان-میر، میزان‌های بقاء 1، 3 و 5 ساله این بیماران به ترتیب 92/6، 80/1 و 41/3 درصد به دست آمد. بقا در این بیماران به‌طور معناداری با مرحله بیماری در ارتباط بود ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: احتمالاً عوامل ژنتیکی در ایجاد آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال در کشور ما نقش ایفا می‌نماید. اجرای برنامه غربالگری ژنتیک در افراد در معرض خطر بالا باید به‌عنوان یک ابزار مهم در پیشگیری و کنترل سرطان کولورکتال در ایران مدنظر قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال، موضع آناتومیکی، مرحله تومور، سابقه فامیلی سرطان، میزان بقاء

«دریافت: 1388/4/22 پذیرش: 1388/9/17»

1. مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و پیوند کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

* عهده‌دار مکاتبات: تهران، بزرگراه چمران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، بیمارستان طالقانی، طبقه 7، مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و

کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن: 02122432515، فاکس: 021224321517

Email: b_moghimi_de@yahoo.com

مقدمه**و (3)**

این بیماری 15-10 درصد از کل موارد سرطان کولورکتال را تشکیل می‌دهد (4) و در مقایسه با سایر انواع سرطان کولورکتال، بیشتر در ناحیه کولون راست دیده می‌شود و شیوع آن در افراد جوان، بیش از سایرین است (5). این نوع از سرطان کولورکتال در مراحل پیشرفته، خودنمایی کرده و دارای پیش‌آگهی بدتری

سرطان کولورکتال به‌عنوان سومین سرطان شایع در جهان شناخته شده است و سالیانه در حدود 600000 مورد جدید به آن مبتلا می‌شوند (1). آدنوکارسینومای موسینوس از انواع بافت‌شناسی کارسینومای کولورکتال است و به آدنوکارسینومایی اطلاق می‌شود که بیش از 50 درصد ضایعه موسینوسی در آن وجود داشته باشد (2)

خصوصیاتی همچون سن، جنس، محل تومور، مرحله تومور، درجه تمایز یافتگی تومور و سابقه فامیلی سرطان مورد بررسی قرار گرفتند. مرحله بندی تومور بر اساس ششمین ویرایش طبقه بندی TNM کمیته سرطان آمریکا انجام شد (9).

آنالیز داده‌ها با استفاده از روش‌های تک‌متغیره، نظیر مجذور کای دو، آنالیز واریانس و آزمون t انجام شد. برای تحلیل بقاء در این بیماران از روش‌های کاپلان-میر و آزمون مقایسه رتبه‌ای استفاده گردید. کلیه آزمون‌ها دو دامنه و سطح معناداری $p < 0/05$ در نظر گرفته شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

یافته‌ها

در مجموع، 110 بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال تشخیص داده شدند. 62/7 درصد از این بیماران را مردان تشکیل می‌دادند و نسبت جنسی مرد به زن، 1/68 به 1 بود. این بیماران، 8/57 درصد کل موارد سرطان کولورکتال هستند که در همان دوره زمانی در مرکز ثبت سرطان مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد به ثبت رسیده است. میانگین سن بیماران در زمان تشخیص 50 (طیف 20-81 سال) سال بود. بیش از 50 درصد از بیماران، کم‌تر از 50 سال سن داشتند. 38 نفر از افراد تحت مطالعه (34/5%)، سابقه فامیلی سرطان کولورکتال را در بستگان درجه یک خود گزارش نمودند. تفاوت معناداری در میانگین سنی زمان تشخیص در افراد با سابقه فامیلی و سایرین مشاهده نشد (افراد با سابقه فامیلی 47/47 سال، سایرین 51/44 سال، $p > 0/05$). شایع‌ترین علامت‌هایی که موجب مراجعه به پزشک و تشخیص بیماری شده بودند عبارت بودند از: تغییر در اجابت مزاج (55/5%)، درد شکمی (52/7%)، خونریزی از مقعد (52/7%)، کاهش وزن بدون دلیل (47/3%)، ضعف (39/1%) و کم‌خونی (30%).

شایع‌ترین موضع آناتومیکی تومور، کولون راست و رکتوم با 39/1 و 35/5 درصد بود. بیش از نیمی از

نسبت به سایر کارسینوماهای کولورکتال است (6 و 7). بر اساس گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی در سال 1384، 6/93 درصد از موارد سرطان کولون در زنان و 7/16 درصد از موارد این نوع سرطان در مردان را آدنوکارسینومای موسینوس تشکیل می‌دهد. همچنین این نسبت در سرطان رکتوم در زنان و مردان، به ترتیب 2/13 و 6/12 درصد گزارش شده است (8).

مطالعات مختلفی که در نقاط گوناگون دنیا در خصوص این نوع سرطان انجام گرفته، اختلاف در بقاء این بیماران نسبت به سایر انواع سرطان کولورکتال را بیش از آن‌که به نوع بافت‌شناسی آن مربوط بدانند، ناشی از تفاوت در محل تومور و مرحله آن به هنگام تشخیص بیماری می‌دانند (7). البته باید در نظر داشت که آدنوکارسینومای موسینوس از نظر خصوصیات مولکولی و بالینی و آسیب‌شناختی، متفاوت از سایر انواع سرطان کولورکتال است (9). شناخت این خصوصیات می‌تواند در جهت پیشگیری و کنترل بیماری مؤثر باشد. لذا این مطالعه با هدف بررسی خصوصیات بالینی و آسیب‌شناختی آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال در جمعیت ایرانی انجام شد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع همگروهی تاریخی است. در مجموع، 1283 بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال در فاصله سال‌های 87-1380 در بخش ثبت سرطان مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران به ثبت رسیده بودند. از این میان، 110 بیمار بر اساس گزارش پاتولوژی، مبتلا به آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال تشخیص داده شده و برای این مطالعه انتخاب شدند.

در مطالعه حاضر، آدنوکارسینومایی که بر اساس گزارش پاتولوژی، بیش از 50 درصد تومور از موسین خارج سلولی تشکیل شده بود، آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال در نظر گرفته شد. بیماران از نظر

تمایز یافتگی تومور و موضع آناتومیکی تومور با میزان بقای بیماران مشاهده نشد ولی این میزان به‌طور معناداری متأثر از مرحله بیماری در زمان تشخیص بود ($p=0/023$) (جدول 1، نمودار 1)

در مقایسه با 1173 بیمار دیگر مبتلا به سایر انواع سرطان کولورکتال، تومورهای آدنوکارسینومای موسینوس، بیشتر در ناحیه پروگزیمال روده بزرگ مشاهده شد ($p=0/008$). ولی از نظر سایر متغیرهای مورد بررسی و همچنین میزان بقا، اختلاف معناداری میان آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال و سایر انواع این سرطان مشاهده نشد.

بیماران در زمان تشخیص در مرحله پیشرفته بیماری قرار داشتند.

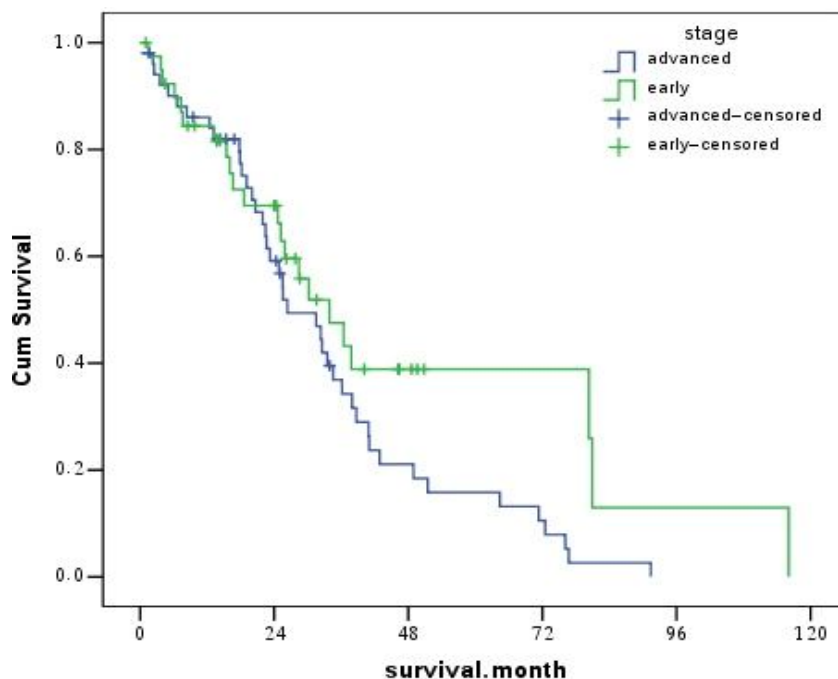
همه افراد تحت مطالعه، مورد پیگیری قرار گرفته و اطلاعات وضعیت حیاتی برای کلیه بیماران موجود بود. بر این اساس در طول دوره مطالعه، 33 نفر از بیماران فوت نموده بودند. میانگین و میانه بقای بیماران، به ترتیب 91/51 و 48/57 ماه تعیین شد. با استفاده از روش کاپلان-میر، میزان بقای 1، 3 و 5 ساله بیماران به ترتیب 92/6، 80/1 و 41/3 درصد محاسبه شد.

ارتباط معناداری میان سن هنگام تشخیص بیماری، جنس، سابقه فامیلی سرطان کولورکتال، درجه

جدول 1- توزیع بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال بر اساس خصوصیات بالینی و آسیب‌شناختی و تأثیر این متغیرها بر میزان بقا

متغیر	تعداد	درصد	p-value
سن در زمان تشخیص بیماری (n=110)	≤50	58	0/705
	>50	52	47/3
جنس (n=110)	مرد	69	0/079
	زن	41	37/3
سابقه فامیلی سرطان کولورکتال (n=110)	دارد	38	0/835
	ندارد	72	65/5
درجه تمایز یافتگی تومور (n=84)*	خوب	38	0/965
	متوسط	32	38/1
	ضعیف	14	16/7
مرحله تومور (n=94)	اولیه	43	0/023
	پیشرفته	51	54/3
موضع آناتومیکی تومور (n=108)	کولون راست	43	0/859
	کولون چپ	26	24/1
	رکتوم	39	36/1

* علت متفاوت بودن تعداد در متغیرهای مختلف، داده‌های گمشده (missing data) است.



نمودار 1- میزان بقاء بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال بر حسب مرحله بیماری

بحث

سال) پایین تر است (15). همچنین در مطالعه حاضر، بیش از نیمی از موارد آدنوکارسینومای موسینوس در افراد زیر 50 سال مشاهده شد که با نتایج برخی مطالعات توافق دارد (16 و 17). این مسأله می تواند بیانگر نقش عامل ژنتیک در ایجاد این نوع از سرطان در ایران باشد.

در بسیاری از مطالعات دریافته اند که بخش اعظمی از تومورهای موسینوس در قسمت پروگزیمال کولون ایجاد می شود که ممکن است به علت وجود عوامل ژنتیک در ایجاد بیماری باشد (1، 11، 12 و 18). این نتایج مشابه با یافته های حاصل از این بررسی است. همچنین از دیگر عواملی که بر نقش عامل ژنتیک در ایجاد آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال در مطالعه حاضر تأکید می کند داشتن سابقه فامیلی سرطان در بیش از 30 درصد از بیماران است که خود گواهی دیگر بر این مدعا است.

میزان بقاء 5 ساله این بیماران نیز از 24-57 درصد، متغیر گزارش شده است (5، 9، 13 و 19). این میزان در

نتایج این مطالعه نشان داد که آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال، حدود 10 درصد از موارد سرطان کولورکتال را تشکیل می دهد و عمدتاً در سنین زیر 50 سال، بیشتر در ناحیه کولون راست مشاهده می شود.

در کشورهای اروپایی، آدنوکارسینومای موسینوس کولورکتال، 20-10 درصد از موارد سرطان کولورکتال را تشکیل می دهد (11 و 12) در حالی که این میزان در بررسی ما 8/6 درصد برآورد گردید. این اختلاف می تواند ناشی از اختلاف بین جمعیت های آسیایی و اروپایی باشد (13). برخی از محققین معتقدند این نوع بدخیمی در مردان شایع تر از زنان است (11 و 14) که با یافته های این مطالعه همخوانی دارد.

در این بررسی، سن بیماران در زمان تشخیص با سایر انواع سرطان کولورکتال مشابهت داشت و میانگین سن تشخیص در حدود 50 سال بود که از میانگین سن ابتلا و تشخیص در کشورهای غربی (عمدتاً سنین بالای 50

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه می‌توان گفت یافته‌های موجود همچون شناسایی در سنین پایین‌تر و مراحل پیشرفته‌تر، فراوانی تومور در کولون راست و درصد بالای سابقه فامیلی سرطان کولورکتال، ما را به این موضوع رهنمون می‌سازد که احتمالاً عوامل ژنتیکی، نقش بسیار مهمی را در ایجاد و گسترش بیماری در کشور ما ایفا می‌نمایند. لذا انجام برنامه‌های غربالگری و به‌خصوص غربالگری ژنتیک در افراد در معرض خطر بالا باید به عنوان اقدامی مهم در جهت پیشگیری و کنترل بیماری در کشور، مدنظر قرار گیرد. همچنین انجام مطالعات مولکولی برای شناخت بیولوژیکی آدنوکارسینومای موسینوس در کولون و رکتوم پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پرسنل مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کلیه عزیزانی که در جمع‌آوری داده‌های مربوط به این مطالعه همکاری نموده‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

مطالعه حاضر 41/3 درصد برآورد گردید. از آن‌جا که در کشورهای پیشرفته، تشخیص و درمان در مراحل پایین‌تر آغاز می‌شود ممکن است میزان بقاء بالاتری در این کشورها گزارش شود که در حقیقت ناشی از تورش فرصت تصمیم‌گیری (Lead time bias) است. لذا مقایسه آمار این کشورها با ایران، کار چندان صحیحی به‌نظر نمی‌رسد. همچنین مشخص گردید که مرحله تومور با بقاء بیماران در ارتباط است که این موضوع بیش از آن‌که به خصوصیات بافت‌شناسی تومور مربوط باشد متأثر از تأخیر در شروع درمان و گسترش بیماری است (15) و (17).

در این مطالعه، نمونه‌ها تنها از یک مرکز ارجاع انتخاب شده‌اند که این مسأله، قابلیت تعمیم نتایج به کل موارد آدنوکارسینومای کولورکتال را دشوار می‌سازد. لذا تفسیر نتایج این مطالعه باید با احتیاط صورت بگیرد. از دیگر محدودیت‌های این مطالعه می‌توان دسترسی نداشتن به برخی اطلاعات، از جمله اطلاعات مربوط به ژن‌های P16 و P53 که نقش مهمی در ابتلا به سرطان کولورکتال ایفا می‌کنند، را نام برد.

References

- Papadopoulos VN, Michalopoulos A, Netta S, Basdanis G, Paramythiotis D, Zatagias A, et al. Prognostic significance of mucinous component in colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 2004; 8 (Suppl 1): S123-5.
- Japanese society for carcinoma of the colon and rectum. Japanese classification of colorectal carcinoma. First English Edition. Tokyo: Kanehara 1997.
- Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Makamura S, Hainaut P, et al. Carcinoma of the colon and rectum. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press 2000; 105-19.
- Yeon Park S, Seung Lee H, Choe G, Haeng Chung J, Ho Kim W. Clinicopathological characteristics, microsatellite instability, and expression of mucin core proteins and p53 in colorectal mucinous adenocarcinomas in relation to location. *Virchows Arch* 2006; 449(1): 40-7.
- Arai T, Kasahara I, Sawabe M, Kanazawa N, Kuroiwa K, Honma N. Microsatellite-unstable mucinous colorectal carcinoma occurring in the elderly: Comparison with medullary type poorly differentiated adenocarcinoma. *Pathol Int* 2007; 57(4): 205-12.
- Wu CS, Tung SY, Chen PC, Kuo YC. Clinicopathological study of colorectal mucinous carcinoma in Taiwan: a multivariate analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11(1): 77-81.
- Yamamoto S, Mochizuki H, Hase K, Yamamoto T, Ohkusa Y, Yokoyama S. et al. Assessment of clinicopathologic features of colorectal mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 166(3): 257-61.
- Islamic Republic of Iran, Ministry of Health and Medical Education, Office of Deputy, Center for Diseases Control, Cancer office. Iranian Annual National Cancer Registration Report 2005-2006. March 2007.
- Perez RO, Bresciani BH, Bresciani C, Proscurschim I, Kiss D, Gama-Rodrigues J, et al. Mucinous colorectal adenocarcinoma: influence of mucin expression (Muc1, 2 and 5) on clinico-pathological features and prognosis. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23(8): 757-65.

10. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG. AJCC cancer staging manual. 6th ed. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag 2002.
11. Du W, Mah JTL, Lee J, Sankila R . Incidence and survival of mucinous adenocarcinoma of the colorectum: a population-based study from an Asian country. *Dis Colon Rectum* 2004; 47(1): 78-85.
12. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000; 73(2): 70-4.
13. Safaee A, Moghimi Dehkordi B, Fatemi SR, Pourhoseingholi MA, S Ghiasi, Zali MR. Colorectal cancer in Iran: an epidemiological study . *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9(1): 123-6.
14. Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75(1 Suppl): 154-70.
15. King-Yin Lam A, Ong K, Ho YH. Colorectal mucinous adenocarcinoma: The clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression . *Dis Colon Rectum* 2006; 49(9): 1275-83.
16. Fante R, Benatti P, di Gregorio C, De Pietri S, Pedroni M, Tamassia MG, et al. Colorectal carcinoma in different age groups: A population-based investigation. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(9): 1505-9.
17. Minsky BD. Clinicopathologic impact of colloid in colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1990; 33(8): 714-9.
18. Wright CL, Stewart ID. Histopathology and mismatch repair status of 458 consecutive colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(11): 1393-406.
19. Yamamoto S, Mochizuki H, Hase K, Yamamoto T, Ohkusa Y, Yokoyama S, et al. Assessment of clinicopathologic features of colorectal mucinous adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 166(3): 257-61.