

بررسی عوامل مؤثر در بقای کلی بیماران پس از رزکسیون متاستازهای ریوی ناشی از سرطان کولورکتال*

دکتر سید عباس طباطبایی^۱، دکتر سید مظفر هاشمی^۲، امین احمدی^۳

خلاصه

مقدمه: میزان بقای ۵ ساله‌ی بیماران که تحت عمل جراحی رزکسیون متاستازهای ریوی ناشی از سرطان کولورکتال قرار گرفته‌اند، متغیر گزارش شده است. هم‌اکنون، راهنمایی استاندارد برای انتخاب بیماران مبتلا به متاستازهای ریه جهت انجام رزکسیون وجود ندارد. این مطالعه با هدف مشخص کردن عوامل تعیین کننده‌ی پیش آگهی میزان بقای کلی بیماران پس از رزکسیون متاستازهای ریه در سرطان کولورکتال انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی مقطعی توصیفی-تحلیلی بر روی کلیه‌ی بیماران که یک دوره‌ی ده ساله در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان تحت رزکسیون متاستازهای ریه ناشی از سرطان کولورکتال قرار گرفته بودند، انجام شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس، تعداد متاستاز ریوی، نوع عمل متاستازکتومی، محل عمل جراحی، درگیری غدد لنفاوی و محل آن، اندازه‌ی متاستازها حین عمل، مرگ و میر ناشی از جراحی، میزان بقا، سابقه‌ی متاستازکتومی کبدی پیشین ناشی از متاستاز، یافته‌های آسیب شناختی سرطان کولورکتال و فاصله‌ی زمانی مرگ تا عمل جراحی در یک چک لیست با مراجعه به پرونده‌های بیماران، تماس تلفنی و بررسی سوابق آزمایشگاهی و پاتولوژی آن‌ها جمع‌آوری شد. جهت آنالیز اطلاعات از روش کاپلان-مایر و آزمون رتبه‌ی لگاریتمی استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۲۶ بیمار با میانگین سنی آن‌ها $۱۵/۲۶ \pm ۵۶/۰۰$ سال بررسی شدند. ۵۳/۸ درصد بیماران مرد و بقیه زن بودند. تعداد متاستازها بین دو و سه عدد بود. هیچ مورد مرگ ناشی از جراحی (در عرض ۳۰ روز پس از عمل) پیش نیامد. پس از رزکسیون متاستاز ریوی، میزان بقای یک ساله‌ی بیماران ۴۸ درصد درصد بود و بقای سه سال و بیشتر در بیماران ما وجود نداشت (حداکثر ۹۰۰ روز). سابقه‌ی هپاتکتومی پیشین به دلیل وجود متاستازهای کبدی و یافته‌های آسیب شناختی سرطان کولورکتال اولیه، تأثیری روی میزان بقای بیماران نداشت. از بین عوامل مربوط به متاستاز ریوی، تنها وجود متاستازهای متعدد با کاهش بقای بیماران ارتباط معنی‌دار داشت ($P = ۰/۰۴۹$).

نتیجه‌گیری: بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال با متاستازهای قابل رزکسیون ریوی، از میزان بقای به نسبت بالایی برخوردارند؛ ولی بیماران که دارای تعداد بیشتری متاستاز هستند، میزان بقای یک ساله‌ی کمتری دارند.

واژگان کلیدی: سرطان کولورکتال، متاستاز، میزان بقا.

مقدمه

ندارد. مشخص شده است که اندازه (۱-۳) تعداد متاستازهای ریوی (۲-۳)، کامل بودن رزکسیون (۴)، سطح آنتی ژن کارسینوم‌برینوژنیک سرم پیش از توراکتومی (۵-۴، ۲) و وجود متاستاز به غدد لنفاوی (مدیاستن یا ناف ریه) (۶-۷) بر روی پیش آگهی بیماران با رزکسیون متاستازهای ریوی ناشی از سرطان

میزان بقای ۵ ساله بیماران که تحت عمل جراحی رزکسیون متاستازهای ریوی ناشی از سرطان کولورکتال قرار گرفته‌اند، ۲۱ تا ۴۳٪ گزارش شده است. (۱-۳) راهنمایی استاندارد برای انتخاب بیماران مبتلا به متاستازهای ریه جهت انجام رزکسیون وجود

* این مقاله حاصل پایان نامه دوره دکترای حرفه‌ای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.
^۱ دانشیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
^۲ استادیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
^۳ دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سید عباس طباطبایی

روش‌ها

این مطالعه مقطعی - توصیفی - تحلیلی بر روی بیمارانی که در سال‌های ۱۳۷۲ تا ۱۳۸۲ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان (مرکز فوق تخصصی جراحی قفسه صدری) تحت رزکسیون متاستازهای ریه ناشی از سرطان کولورکتال قرار گرفته بودند، انجام شد. بیمارانی که راضی به شرکت در این مطالعه نبودند و یا متاستاز یا عود بیماری در مکان دیگری در بدن به غیر از ریه داشته باشند و یا قابل دسترسی نباشند از مطالعه خارج شدند. برای جستجوی متاستازهای ریه از گرافی قفسه صدری استفاده می‌شود و در صورت بالا بودن سطح سرمی CEA بیش از مقدار طبیعی، CT اسکن برای بیمار انجام می‌شود.

روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری بود و حجم نمونه شامل تمام بیماران کانسر کولورکتالی است که از سال ۸۱-۷۲ متاستازکتومی شدند.

بیماران در صورتی برای رزکسیون ریه انتخاب می‌شدند که عملکرد پیش بینی شده ریه پس از رزکسیون درمانی آن قابل قبول بوده است. اگر تومور متاستاتیک در قسمت مرکزی ریه باشد و یا تومور گره‌های لنفاوی ناف ریه یا مدیاستن بیش از 1 cm باشد که با CT اسکن مشخص شد، به عنوان کتراندیکاسیون رزکسیون ریه در نظر گرفته شده بودند. در سایر موارد عمل رزکسیون سبب لو بار (گره‌ای یا سگمنتکتومی) انجام گرفته بود.

عوامل بالینی، آسیب شناختی متاستاز ریوی نیز (حداکثر اندازه تومور، تعداد تومور)، مورد ارزیابی قرار گرفتند.

کولورکتال، مؤثر هستند (۸-۹). با این وجود بین یافته‌های این مطالعات اختلافاتی وجود دارد (۴). در مطالعات نشان داده شد که سابقه متاستاتکتومی کبدی برای متاستازهای کبدی هیچ گونه تأثیری بر میزان بقا یا عود داخل ریوی نداشت (۸-۴). علاوه بر آن تفاوت معنی داری از نظر فاصله زمانی رزکسیون سرطان کولورکتال اولیه و رزکسیون متاستاز ریوی بین بیماران با و بدون سابقه رزکسیون متاستاز کبدی وجود نداشت. این حالت برخلاف فرضیه آبخاری می‌باشد که بیان می‌کند، سلول‌های سرطانی ابتدا باید باعث ایجاد متاستاز کبدی شود و سپس سلول‌های این متاستازها باعث ایجاد متاستازهای ریوی شوند (۱۰). در کانسر کولورکتال، متاستاز ریوی، کبدی شایعترین عامل پروگنوستیک هستند. اگر بطور کامل بتوان رزکت شوند، باید جراحی شوند. در مطالعه‌ای ۲ بیمار گزارش شدند که برای بیش از ۱۰ سال زنده بودند (۱۱). در مطالعه‌ای نشان داد که متاستازکتومی در سرطان کولورکتال مفید بوده و سورویوال ۵٪ تا ۶٪ دارند. مرگ در این بیماران به علت ریلپسهای جدید ریوی گزارش شده است (۱۲). در مطالعه‌ای بعد از رزکشن توراوسکوپي ضایعه متاستاتیک ریوی، عود تومور محل پورت توراوسکوپ را نشان دادند (۱۳). مطالعات کمی وجود دارد که ویژگی‌های بافت شناسی سرطان کولورکتال اولیه و عوامل خطر عود مجدد داخل ریوی پس از رزکسیون متاستازهای ریه را بررسی کرده باشند. این مطالعه در نظر دارد عوامل تعیین کننده پیش آگهی مرتبط با سورویوال کلی بیماران پس از رزکسیون متاستازهای ریه را در سرطان کولورکتال مشخص کند.

داشتند. در ۸٪ موارد هپاتکتومی قبل از برداشتن ضایعه متاستاتیک ریه انجام شده بود.

۴۱٪ موارد لوپکتومی و ۵۹٪ سگمنتکتومی انجام شد. پنومونکتومی در بیماران ما انجام نشده بود.

۱۵/۴٪ موارد درگیری غدد لنفاوی در ریه‌ها و مدیاستن داشتیم.

تحلیل تک متغیری میزان بقا به روش Kaplan meier

P	تعداد بیماران		
۰/۸۷۵	۱۴	مرد	جنس
	۱۲	زن	
۰/۵۵۵	۱۵	< ۶۲	سن (سال)
	۱۱	≥ ۶۲	
۰/۱۵۴	۲۴	رزکسیون متاستاز قبلی کبدی	
	۲	نه	
		بله	
۰/۴۱۳	۴	نه	درگیری غدد لنفاوی ریه
	۲۲	بله	
۰/۳۲۹	۱۵	> ۳	اندازه متاستازهای ریوی
	۱۱	≥ ۳	
۰/۰۴۹	۲۱		تعداد متاستازهای ریوی
	۵	منفرد	
		منفرد	
۰/۳۰۰	۱۵	سگمنتومی	
	۱۱	لوپکتومی	

در هیچ بیمار جراحی از طریق توراکوسکوپ و به کمک ویدئو انجام نشد. مورد مرگ ناشی از جراحی (در عرض ۳۰ روز پس از عمل) پیش نیامد. پس از رزکسیون متاستاز ریوی، میزان بقای یک ساله بیماران ۴۸٪ درصد بود و بقای سه سال و بیشتر در بیماران ما وجود نداشت. (حداکثر ۹۰۰ روز) سابقه هپاتکتومی پیشین به دلیل وجود متاستازهای کبدی و یافته‌های آسیب شناختی سرطان کولورکتال اولیه، تأثیری روی میزان بقای بیماران نداشت. از بین عوامل مربوط به متاستاز ریوی، تنها وجود

جمع آوری اطلاعات از طریق چک لیست حاوی اطلاعات سن، جنس، تعداد متاستاز ریوی، نوع عمل متاستازکتومی، محل عمل (لوب فوقانی، میانی، تحتانی، سمت ریه راست یا چپ) درگیری غدد لنفاوی و محل آن، اندازه متاستازها (در مواقع متعدد، بزرگترین آنها) حین عمل و مرگ و میر ناشی از جراحی، سوروئوال، سابقه متاستازکتومی کبدی پیشین ناشی از متاستاز، یافته‌های آسیب شناختی سرطان کولورکتال و فاصله زمانی مرگ تا عمل جراحی استفاده می‌شود. جهت جمع آوری اطلاعات از پرونده‌های بیمار، تماس تلفنی و بررسی سوابق آزمایشگاهی و پاتولوژی آنها با توجه به مدارک موجود استفاده شد.

جهت آنالیز اطلاعات تعیین تأثیر متغیرهای بر سوروئوال از روش کاپلان - مایر و آزمون log-rank استفاده شد و $P > 0/05$ معنی دار تلقی می‌شوند.

یافته‌ها

۲۶ بیمار با کانسر کولورکتال که دچار متاستاز ریوی شدند و تحت رزکسیون متاستاز ریوی قرار گرفتند بررسی شدند. میانگین سنی آنها ۱۵/۲۶ سال بود. تعداد متاستازها بین دو و سه متاستاز بود. میانگین اندازه متاستازها ۳/۱۶ سانتی‌متر بود. میانگین زمان زنده بودن بیمار تا عمل (SEM) 9/65 2/227 روز بود. ۵۳/۸٪ بیماران مرد و بقیه زن بودند.

۲۵٪ از موارد لوب فوقانی و ۱۲/۵٪ لوب فوقانی، میانی، تحتانی و ۳۷/۵٪ لوب فوقانی و میانی و ۲۵٪ لوب تحتانی درگیر بودند.

۶۰٪ موارد سمت راست، ۳۰٪ سمت چپ و ۲۰٪ دو طرفه درگیری وجود داشت.

۲۱ بیمار متاستاز منفرد و ۵ بیمار متاستاز متعدد

متاستازهای متعدد با کاهش بقای بیماران ارتباطی معنادار داشت ($p=0/049$).

بحث

میزان بقای ۵ ساله بیماران که تحت عمل جراحی رزکسیون متاستازهای ریوی ناشی از سرطان کولورکتال قرار گرفته اند، ۲۱ تا ۴۳٪ گزارش شده است. (۱-۳).

راهنمایی استاندارد برای انتخاب بیماران مبتلا به متاستازهای ریه جهت انجام رزکسیون وجود ندارد.

مشخص شده است که اندازه (۱-۳) تعداد متاستازهای ریوی (۲-۳)، کامل بودن رزکسیون (۴)، سطح آنتی ژن کارسینوما برینوژنیک سرم پیش از توراکتومی (۵-۴-۲) و وجود متاستاز به غدد لنفاوی (مدیاستن یا ناف ریه) (۶-۷) بر روی پیش آگهی بیماران با رزکسیون متاستازهای ریوی ناشی از سرطان کولورکتال، مؤثر هستند (۸-۹). با این وجود بین یافته‌های این مطالعات اختلافاتی وجود دارد (۴). مطالعه ما نشان داد که از بین عوامل مربوط به متاستاز ریوی، تنها وجود متاستازهای متعدد با کاهش بقای بیماران ارتباطی معنادار داشت. در مطالعات نشان داده شد که سابقه متاستاتکتومی کبدی برای متاستازهای کبدی هیچ گونه تأثیری بر میزان بقا یا عود داخل ریوی نداشت (۸-۴).

علاوه بر آن تفاوت معنی داری از نظر فاصله زمانی رزکسیون سرطان کولورکتال اولیه و رزکسیون متاستاز ریوی بین بیماران با و بدون سابقه رزکسیون متاستاز کبدی وجود نداشت.

این حالت برخلاف فرضیه آبخاری می باشد که بیان می کند، سلول های سرطانی ابتدا باید باعث ایجاد

متاستاز کبدی شود و سپس سلولهای این متاستازها باعث ایجاد متاستازهای ریوی شوند (۱۰).

در مطالعه ما همانند مطالعات پیشین، سابقه هپاتکتومی برای متاستازهای کبدی، هیچ گونه تأثیری بر میزان بقا نداشت (۸-۷-۳-۱).

در کانسر کولورکتال، متاستاز ریوی و کبدی شایعترین عامل پروگنوستیک هستند. اگر بطور کامل بتوان رزکت شوند، باید جراحی شوند. در مطالعه ای ۲ بیمار گزارش شدند که برای بیش از ۱۰ سال زنده بودند. (۱۱)

در مطالعه‌ای نشان داد که متاستازکتومی در سرطان کولورکتال مفید بوده و سورویوال ۵٪ تا ۵۲/۶٪ دارند.

در این مطالعه پس از رزکسیون متاستاز ریوی، میزان بقای یک ساله بیماران ۴۸٪ درصد بود. مرگ در این بیماران به علت ریلاپسهای جدید ریوی گزارش شده است. (۱۲)

در مطالعه ای بعد از رزکشن توراکوسکوپی ضایعه متاستاتیک ریوی، عود تومور محل پورت توراکوسکوپ را نشان دادند. (۱۳)

مطالعات کمی وجود دارد که ویژگی های بافت شناسی سرطان کولورکتال اولیه و عوامل خطر عود مجدد داخل ریوی پس از رزکسیون متاستازهای ریه را بررسی کرده باشند.

سلولهای سرطانی ابتدا باید باعث ایجاد متاستاز کبدی شوند و سپس سلول های این متاستازها (و نه سرطان اولیه) باعث ایجاد متاستازهای ریوی شوند (۱۲).

اغلب متاستازهای ریوی ناشی از سرطان کولورکتال، از سلولهای سرطانی مربوط به سرطان اولیه به وجود آمده‌اند و نه از متاستازهای کبدی.

گزارش شده است که مرحله (11 stage 9-7) و محل ۱۴ و ۱۱ سرطان کولورکتال اولیه ارتباطی با

ایجاد نکردند.

اخیرا fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) به عنوان روش بالقوه مفید برای ارزیابی موارد مشکوک آدنوکارسینوم متاستاتیک یا عود کننده کولون رکتوم مورد توجه قرار گرفته است. بیماران با متاستازهای قابل رزکسیون ریوی ناشی از سرطان کولورکتال، از میزان بقای نسبتا بالایی برخوردارند. ولی بیمارانی که دارای تعداد بیشتری متاستاز هستند میزان بقاء یکساله کمتری دارند.

میزان بقای بیماران ندارد. ولی در این مطالعات، تحلیل کاملی روی یافته‌های آسیب شناختی تومور اولیه انجام نشده است.

وجود متاستازهای گره های لنفاوی ناف ریه و مدیاستن نشان دهنده پیش آگهی نامطلوب بیمارانی است که تحت رزکسیون متاستاز ریوی ناشی از سرطان کولورکتال قرار می گیرند (۹-۶).

در مطالعه ما وجود متاستازهای گره های لنفاوی ناف ریه و مدیاستن تفاوت معنی داری در میزان بقای

References

1. McCormack PM, Attiyeh FF. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1979; 22(8): 553-6.
2. Goya T, Miyazawa N, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T, Suemasu K. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. 10-year follow-up. *Cancer* 1989; 64(7): 1418-21.
3. Mori M, Tomoda H, Ishida T, Kido A, Shimono R, Matsushima T, et al. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal adenocarcinoma. Special reference to repeated pulmonary resections. *Arch Surg* 1991; 126(10): 1297-1301.
4. McAfee MK, Allen MS, Trastek VF, Ilstrup DM, Deschamps C, Pairolero PC. Colorectal lung metastases: results of surgical excision. *Ann Thorac Surg* 1992; 53(5): 780-5.
5. Yano T, Hara N, Ichinose Y, Yokoyama H, Miura T, Ohta M. Results of pulmonary resection of metastatic colorectal cancer and its application. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106(5): 875-9.
6. Girard P, Ducreux M, Baldeyrou P, Rougier P, Le Chevalier T, Bougaran J, et al. Surgery for lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 1996; 14(7): 2047-53.
7. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L, Girard P, Elias D, Ducreux M et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg* 1998; 66(1): 214-8.
8. Okumura S, Kondo H, Tsuboi M, Nakayama H, Asamura H, Tsuchiya R, et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(4): 867-74.
9. Inoue M, Kotake Y, Nakagawa K, Fujiwara K, Fukuhara K, Yasumitsu T. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(2): 380-3.
10. van Halteren HK, van Geel AN, Hart AA, Zoetmulder FA. Pulmonary resection for metastases of colorectal origin. *Chest* 1995; 107(6): 1526-31.
11. Shirouzu K, Isomoto H, Hayashi A, Nagamatsu Y, Kakegawa T. Surgical treatment for patients with pulmonary metastases after resection of primary colorectal carcinoma. *Cancer* 1995; 76(3): 393-8.
12. Jass JR, Sobin LH. *Histological Typing of Intestinal Tumours*: World Health Organization. 2th ed. New York: Springer; 1989.
13. Dinse GE, Lagakos SW. Nonparametric estimation of lifetime and disease onset distributions from incomplete observations. *Biometrics* 1982; 38(4): 921-32.
14. Compton CC. Pathology report in colon cancer: what is prognostically important? *Dig Dis* 1999; 17(2): 67-79.
15. Weiss L, Grundmann E, Torhorst J, Hartveit F, Moberg I, Eder M et al. Haematogenous metastatic patterns in colonic carcinoma: an analysis of 1541 necropsies. *J Pathol* 1986; 150(3): 195-203.

Prognostic Factor and Survival of Patients with Colorectal Cancer after Resection of Pulmonary Metastases*

Seyyed Abass Tabatabaie MD¹, Seyyed Mozafar Hashemi MD², Amin Ahmadi³

Abstract

Background: 5-year survival rate of patients undergoing surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer have been reported variable. Nowadays, there is not a standard guide for selecting patients for lung metastases resection. This study aimed to identify prognostic factors determining overall survival rate of patients after resection of lung metastases in colorectal cancer.

Methods: In this cross-sectional study, all the patients underwent resection of lung metastases resulting from colorectal cancer in Alzahra hospital, Isfahan in a ten year period were assessed. Information about age, sex, number of pulmonary metastases, type of metastectomy, location of surgery, lymph node involvement and its location, size of metastases during surgery, postoperative mortality, survival, history of previous induced liver metastectomy, pathological findings, and interval of surgery to death were gathered by a checklist referring to the patient records, telephone records, and laboratory and pathological records. The data were analyzed by Kaplan-Meier and Log-rank tests.

Findings: In this study, 26 patients with a mean age of 56.00 ± 15.26 years were enrolled. 53.8 percent were men and the rest were women. Number of metastases was between two and three. No deaths due to surgery (within 30 days after surgery) occurred. After resection of pulmonary metastases, one-year patient survival rate was 48 percent percent; three-year survival was not observed in our patients (maximum 900 days). History of hepatectomy because of previous liver metastases and pathologic findings of primary colorectal cancer had no effect on survival rate. Among the factors related to lung metastasis, only the existence of multiple metastases was related significantly with reduction of survival rate ($P = 0.049$).

Conclusion: Colorectal cancer patients with resectionable pulmonary metastasis can be of relatively high survival rate; but one-year survival rate is lower in patients with more metastases.

Key words: Colorectal Cancer, Metastases, Survival.

*This paper derived from a medical Doctorate thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Assistant Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Medical Student, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding author: Seyyed Abass Tabatabaie MD, E-mail: tabatabaei@med.mui.ac.ir