

## فراوانی پولیپ و کانسر کولون در بیماران آکرومگالی

بیمارستان شریعتی، از ابتدای تاسیس تا سال ۱۳۷۸

دکتر باقر لاریجانی (استاد)\*، دکتر رضا انصاری (استادیار)\*\*، دکتر رسول علیان‌نژاد (دستیار)\*\*\*، دکتر رضا برادر جلیلی (محقق)\*

\* مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\* مرکز تحقیقات گوارش و غدد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

\*\*\* بیماری‌های داخلی، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

مقدمه: مطالعات متعدد نشان داده است که بیماران آکرومگالی در ریسک ایجاد پولیپ و کانسر کولون هستند که در مطالعات مختلف شیوع پولیپ کولون در افراد آکرومگالی ۵۳٪-۲۳ گزارش شده است. با توجه به اینکه تا کنون مطالعه‌ای در ایران در مورد شیوع پولیپ و کانسر کولون در بیماران آکرومگالی انجام نشده بود و با توجه تفاوت شیوع پولیپ و کانسر کولون در ایران با کشورهای غربی این مطالعه در بیمارستان شریعتی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع Case Series است و جمعیت مورد مطالعه بیماران آکرومگالی از ابتدای تاسیس تاکنون به درمانگاه یا بخش غدد و جراحی اعصاب مراجعه یا بستری بوده اند می باشد که از طریق فراخوان تلفنی و مراجعه حضوری به منازل این افراد جهت بررسی دعوت می گردیدند.

یافته‌ها: بررسی نشان داد شیوع پولیپ کولون در بیماران آکرومگالی ۲۲٪ می باشد.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: آمار به دست آمده فوق با بعضی مطالعات انجام شده در کشورهای غربی نزدیک است لذا می توان از پروتکل های ارائه شده توسط آنها استفاده کرد ما توصیه می کنیم که کولونوسکوپی اسکرینینگ بیماران آکرومگالی از نظر پولیپ و کانسر کولون از سن ۴۰ سالگی شروع شود و هر سه سال یک بار تکرار شود.

### مقدمه

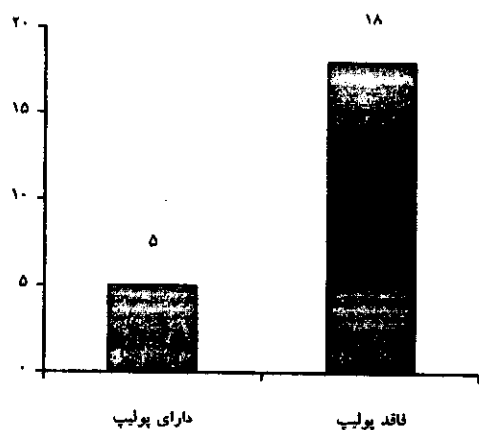
دارد. با توجه به اینکه کولون این بیماران مثل احشاء بزرگ است لذا ممکن است علائم اولیه کانسر کولون مخفی بماند فقط در مراحل پیشرفته شناسایی شود لذا اتخاذ یک روش اسکرینینگ برای شناسایی زود رس و به موقع پولیپ کولون بعنوان ضایعه پرکانسرو می تواند از بروز کانسر پیشگیری نماید با توجه به اینکه باریم کتر است هوا چندان حساس

آکرومگالی بیماری است که با افزایش رشد استخوانهای انتهائی و بافت نرم و افزایش احشاء ناشی از افزایش ترشح هورمون رشد مشخص می شود. گزارشات متعددی در مورد ارتباط بین آکرومگالی و بروز پولیپ و کانسر کولون وجود

در بخش توصیفی مطالعه، در مورد متغیرهای کمی از محاسبه میانگین و انحراف میانگین و در مورد متغیرهای کیفی از محاسبه فراوانی مطلق و نسبی استفاده شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۲۳ بیمار تحت بررسی کامل قرار گرفتند که ۹ بیمار مرد (۳۱٪) و ۱۴ بیمار زن (۶۹٪) بودند که ۵ نفر از بیماران (۲۲٪) دارای پولیپ کولون بودند (نمودار شماره ۱).



نمودار ۱- فراوانی وجود پولیپ در کولونوسکوپی در بیماران آکرومگالی مورد مطالعه

بیماران از نظر مدت زمان بیماری بررسی شدند که میانگین مدت بیماری ۷ سال بود (حداکثر ۲۰ سال سابقه و حداقل یک سال)

بیماران از نظر SkinTag نیز بررسی شدند که ۶ نفر از بیماران SkinTag (۲۱/۶٪) داشتند. سطح IGF1 بیماران مورد سنجش قرار گرفت. میانگین IGF1 در بیماران  $1042/9 \pm 577/2$  بود. همچنین با توجه به گستره طبیعی این هورمون در بزرگسالان ( $Normal \leq 540ng/ml$ )، بیماران به دو گروه با IGF1 افزایش یافته و IGF1 طبیعی تقسیم شدند که ۲۰ نفر از بیماران (۸۷٪) IGF1 بالا داشتند که به معنی

نمی‌باشد لذا بنظر می‌رسد انجام Full colonoscopy در این بیماران اقدام مناسبی است.

شیوع پولیپ کولون در این بیماران بین ۲۳-۷۵٪ گزارش شده است، در ایران تا کنون مطالعه‌ای در این مورد انجام نگردیده و با توجه به تفاوت رژیم غذایی در ایران که عامل موثری در شیوع تومورهای کولون است، بررسی در این زمینه لازم می‌باشد، لذا بیماران آکرومگالی که از ابتدای تاسیس تا سال ۱۳۷۸ که به بیماران شریعتی مراجعه کرده‌اند و تحت بررسی قرار گرفتند.

## مواد و روش‌ها

### نوع مطالعه

این مطالعه از نوع Case Series است و جمعیت مورد مطالعه بیماران آکرومگالی از ابتدای تاسیس تاکنون به درمانگاه یا بخش غدد و جراحی اعصاب مراجعه یا بستری بوده‌اند می‌باشد که از طریق فراخوان تلفنی و مراجعه حضوری به منازل این افراد جهت بررسی دعوت می‌گردیدند تمام این بیماران در صورت تمایل وارد مطالعه می‌شدند. بیماران بعد از مراجعه به درمانگاه غدد و اخذ شرح و معاینه فیزیکی توسط مجری طرح جهت گرفتن نمونه جهت IGF1 به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و جهت انجام کولوسکوپی به مرکز تحقیقات گوارش معرفی می‌شدند.

بیماران وارد شده در طرح کولونوسکوپی و در صورت وجود پولیپ بیوپسی شدند بعد از انجام کولونوسکوپی از بیماران شرح حال علائم گوارشی گرفته و معاینه شدند و اطلاعات فوق در پرسشنامه ثبت گردید. سپس بیماران به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد جهت انجام سطح IGF-I مراجعه که نتایج آن نیز در پرسشنامه ثبت گردید.

فعال بودن بیماری است و ۱۳٪ IGF1 نرمال داشتند (نمودار بیماریانی که دارای پولیپ کولون بودند مورد بیوپسی قرار گرفتند که نتایج آن به شرح زیر می باشد (جدول شماره ۱) شماره ۲).

جدول شماره ۱- نتایج بیوپسی در بیماران آکرومگالی دارای پولیپ کولون

شرح میکروسکوپی ضایعه	مدت بیماری	جنس	سن	ردیف
Mixed hyperplastic & Adenomatous polyp with focal mild dysplastic changes	۴ سال	زن	۴۱	۱
Tubular adenoma with mild dysplasia	۲۰ سال	زن	۴۱	۲
Mild non specific inflammation	۵ سال	مرد	۳۲	۳
Hyperplastic polyp with small adenomatons focus	۱۰ سال	مرد	۶۱	۴
Mild non specific inflammation	۳ سال	زن	۳۷	۵

ارتباط بین وجود پولیپ در بیماران و مدت زمان بیماری مورد بررسی قرار گرفت که رابطه معنی داری را نشان نمی داد (جدول شماره ۲). همچنین ارتباط بین وجود پولیپ و سطح IGF1 مورد بررسی قرار گرفت که در این مورد نیز ارتباط معنی داری یافت نشد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۲- بررسی ارتباط بین مدت ابتلا به آکرومگالی و وجود پولیپ در کولون بیماران

مدت ابتلا به آکرومگالی	وجود پولیپ		پولیپ ندارد		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
کمتر یا مساوی ۱۰ سال	۴	۸۰	۱۴	۷۷/۸	۱۸
بیشتر از ۱۰ سال	۱	۲۰	۴	۲۲/۲	۵
جمع	۵	۱۰۰	۱۸	۱۰۰	۲۳

Fisher's Exact test: p=0.7

جدول شماره ۳- بررسی ارتباط سطح IGF1 و وجود پولیپ کولون در بیماران

سطح IGF1	وجود پولیپ		پولیپ ندارد		جمع
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
طبیعی	۲	۴۰	۱	۵/۶	۳
افزایش یافته	۳	۶۰	۱۷	۹۴/۴	۲۰
جمع	۵	۱۰۰	۱۸	۱۰۰	۲۳

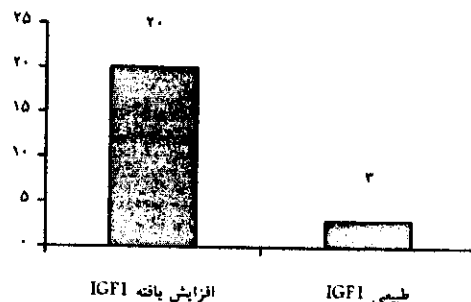
Fisher's Exact test: p=0.1

در مطالعه آقای پروتر ۴ نفر از بیماران ۲۹ نفر ۱۳/۸٪ پولیپ داشتند که در مردان بیشتر بود. آقای Klein در یک مطالعه کوچکتر در ۱۷ بیمار آکرومگالی شیوع پولیپ کولون ۲۹/۴٪ گزارش شد که این تفاوت ممکن است ریشه در اختلافات نژادی داشته باشد. در مطالعه ما ۵ نفر از بیماران ۲۳ نفر پولیپ کولون داشتند (حدود ۲۲٪) که به مطالعه آقای Klein نزدیک تر است. در مطالعه آقای Ezzat که بیماران دارای آکرومگالی فعال بودند شیوع پولیپ ۳۴/۷٪ بود.

در مطالعه دیگر ۱۳ نفر از ۲۰ بیمار پولیپ داشتند (۶۵٪) در مطالعه ما ارتباطی بین سطح IGF1 و پولیپ کولون بدست نیامده که مطالعه Delhoage نیز موید این یافته است. در مطالعه آقای Vasen نیز این یافته تایید شد شیوع پولیپ در این مطالعه ۲۲٪ بود که به مطالعه ما نزدیک تر بود. البته باید توجه داشت که با بالا رفتن سن شیوع پولیپ افزایش می یابد در مطالعه ای که روی ۲۱۰ فرد بدون شکایت گوارشی انجام شد پولیپ آدنوماتو کولون در سن ۵۰-۵۰ سالگی ۱۱/۲٪ گزارش شد که به هر حال از افراد آکرومگالی پائین تر است.

آکرومگالی به علت افزایش ترشح GH که خود باعث بالا رفتن سطح IGF1 می گردد که هر دوی این هورمون ها رشد سلولی را افزایش می دهد.

مطالعات متعددی ارتباط این فاکتورهای رشد را با ایجاد تومور در کولون نشان می دهد. ما توصیه می کنیم که بیماران آکرومگالی از ۴۰ سالگی تحت کولونوسکوپی اسکریپینگ قرار گیرند (چون جوانترین بیمار ما که پولیپ داشتند ۳۲ ساله و ۲ بیمار ۴۱ ساله بودند) و بعد از آن هر ۳ سال تکرار شود در ضمن با توجه به بزرگ بودن کولون این بیماران و اشکال در ایجاد آمادگی لازم جهت کولونوسکوپی این بیماران لازم است آمادگی ۳ روزه (قبل از کولونوسکوپی) و مصرف مایعات فراوان ( ۶ لیوان آب ۱۸، ۱۲ و ۶ ساعت قبل از کولونوسکوپی) باشد.



نودار ۲- فراوانی IGF1 بالا در بیماران آکرومگالی مورد مطالعه

## بحث

آکرومگالی یک بیماری نادر با بروز ۳ در میلیون است. امید به زندگی یک بیمار آکرومگالی کمتر از یک فرد سالم است. در سابق میزان مرگ و میر این بیماران قبل از رسیدن به پنجاه سالگی ۲۶ تا ۵۰ درصد بود. با درمانهای جدید این میزان به ۱۶ درصد در پنجاه سالگی و ۲۹ درصد در ۶۰ سالگی رسیده است. علت عمده مرگ و میر در این بیماران عبارت است از عوارض قلبی عروقی بخصوص کاردیومیوپاتی و حوادث عروقی مغز. علت بعدی از نظر شیوع بروز بدخیمی است. خطر بروز کارسینوما در یک بیمار آکرومگالی ۳ برابر یک فرد عادی است. در یک مطالعه بر روی ۱۰۰۰ بیمار آکرومگالی شانس بروز تومور ۶۰ درصد نسبت به افراد شاهد بیشتر بوده است. در مطالعه دیگری افزایش خطر بروز بدخیمی تنها در مردان مشاهده شده است. در مقایسه یک گروه ۸۷ نفری از بیماران آکرومگالی با یک گروه ۲۰۰ نفری از مبتلایان به سایر تومورهای هیپوفیز مشخص شده که در گروه اول احتمال بروز بدخیمی ۲/۵ برابر بیشتر است.

مطالعات اخیر نشان دهنده افزایش پولیپ های کولون در این بیماران است در یک مطالعه ۲۳/۲٪ از بیماران آکرومگالی مورد مطالعه پولیپ آدنوماتوی کولون داشتند که این میزان در گروه شاهد ۸٪ بود.

## منابع

1. Delhuryne B, Dencux C, Absr, et al. The prevalance of colonic polyps in acromegaly: colonoscopic and pathological study in 103 patients J Clin Endocrinol Metab 1995 80: 3223-3226.
2. Ezzats, Stormc, Meldem S. Colon polyps in acromegaly-Ann Inten Med 1991, 114: 754-755.
3. James leavitt, Irmin K, Fred, Skintag: A cutaneous marker for colonic polyp. Annals of internal medicine 1983; 98: 928-930.
4. Eloy A, John P, Jerom M. Acromegaly and colon cancer. Annals of internal medicine. 1984: 101: 627-628.
5. Irwin K, Gulnan P, Judlths. Colonic polyps in patients with acromegaly. Annals of internal Medicine 1982; 97: 27-30.
6. Agay A, Namarata A, Bostorm. Acromegaly and gastrointestinal cancer. ARCH INTERN MED, Vol 155 Jan: 3, 1995.
7. Trezolom, Tappao G; Borretta G, et al. High prevalance of colonic polyps in patients with acromegaly, Arch Intern Méd. 1994: 154: 1272-1276.
8. Vaser HFA, Von Epercum KJ, Rolfsmaf, et al. Increased prevalance of colonic adenomas in patient with acromegaly. Eur J Endocrinol, 1994; 131: 235-237.
9. Ladas SD, Thalassinos NC, Ioannides G, Rapits SA. Does acromegaly really predispose to an increased prevalance of gastrointestinal tumors; Clin Endocrinol. (OKF). 1994, 41: 547-601.
10. Turner HE., Wass J.A.H. Modern approaches to treating acromegaly. Association of Physicians. 2000; 4: 1-4.
11. Jenkins PJ, Besser GM. Colorectal neoplasia in acromegalr. Gut. 1999; 44: 585-587.
12. Pines A, Rozen P, Ron E, and Gilat T. Gastrointestinal tumors in acromegalic patients. HM. J. Gastroenterology. 1985; 80(4): 266-269.
13. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer. Cancer. 1991; 68: 1673-1677.
14. De Herder WW, Van der Lely AJ, and Lamberts SWL, colorectal cancer screening in acromegaly. Still many unresolved question. Clinical Endocrinology. 1997; 47: 644-646.
15. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, et al. Acromegaly, Colonic polyps and carcinoma. Clinical Endocrinology. 1997; 47: 17-22.
16. Sonksen P, Jacobs H, Orme S, and Belchetz P. Acromegaly and Colonic cancer. Clinical Endocrinology. 1997; 47: 647-648.
17. Ali H, Loizidou M, Dashwood M, et al. Stimulation of colorectal cancer cell line growth by Et-1 and its inhibition by ETA antagonists. Gut. 2000; 47: 685-688.
18. Rex DK, Cutter CS, Lemmel GT, et al. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. Gastroenterology 1997; 112: 24-28.
19. Cheung NW, and Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. Clinical Endocrinology. 1997; 47: 323-27.