بررسی اثر شیمی درمانی کمکی در مرحله II کانسرهای کولورکتال

هرمز محمودوند[1]، عبدالحسن طلایی زاده[2]، حجت الله شهبازیان[3]
۱- استادیار، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران.
۲- دانشیار، گروه جراحی سرطان، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.
۳-استادیار، گروه انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران.

یافته / دوره شانزدهم / شماره ۱ / بهار ۹۳ / مسلسل ۵۹

چکیده

دریافت مقاله: ۹۲/۱۲/۲۰ ، پذیرش مقاله: ۹۳/۲/۱۱

مقدمه: سرطان‌های کولورکتال بدخیم ترین و شایعترین سرطان دستگاه گوارش است که چهارمین سرطان شایع در سراسر دنیا می باشد. انتخاب نوع روش درمانی براساس مرحله بندی بیماری انجام می شود. در این پژوهش برآنیم تا با انجام مطالعه مداخله‌ای اثر شیمی درمانی کمکی را در میزان عود موضعی، متاستاز دوردست و نیز طول عمر ۳ ساله عاری از بیماری را در مبتلایان به کانسر مرحله II کولورکتال بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۰ فرد مبتلا به کانسرهای کولورکتال مرحله II از سال ۸۶-۱۳۸۰ وارد مطالعه شدند که پس از انجام جراحی ، شیمی درمانی ادجوانت طبق رژیم درمانی FOLFOX4 برای آنها انجام شد و هر ۳ ماه با استفاده از تومور مارکر، سونوگرافی و سی تی اسکن و نیز کولونوسکوپی از نظر عود موضعی و متاستاز بررسی گردیدند. نهایتاً در پایان سال سوم پس از شیمی درمانی میزان عود موضعی، متاستاز و بقای بیماران بررسی شد.

یافته‌ها: در این پژوهش ۴۰ بیمار مورد مطالعه قرارگرفتند که ۲۳ نفر مرد و مابقی زن بودند. پس از ۳ سال پیگیری، ۲ نفر عود موضعی ، ۷ نفر متاستاز دوردست داشتند. ۳۱ نفر از افراد مورد مطالعه پس از ۳ سال پیگیری نه دچار عود موضعی شدند و نه متاستاز دوردست داشتند ، به عبارت دیگر طول عمر ۳ ساله عاری از بیماری ۷۷/۵٪ بود.

بحث و نتیجه‌گیری: در این مطالعه شیمی درمانی کمکی درمرحله II کانسرکولورکتال باعث بقا کلی و بقا عاری از بیماری ۳ ساله قابل توجهی شده است.

واژه‌های کلیدی: شیمی درمانی کمکی، مرحله II کانسر کولورکتال، بقا کلی، بقا عاری از بیماری.

آدرس مکاتبه: خرم‌آباد، بیمارستان شهدای عشایر، گروه جراحی.
پست الکترونیک: ahtalaiezadeh @yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

مقدمه

سرطان‌های کولورکتال شایع‌ترین بدخیمی دستگاه گوارش (۱) و چهارمین سرطان شایع در سراسر دنیا می باشد (۲). NCCN[1] اعلام کرده است که در سال ۲۰۰۹، در ایالات متحده آمریکا حدود ۱۰۶۱۰۰ مورد جدید کانسر کولون و نزدیک به ۴۰۸۷۰ مورد کانسر رکتوم بروز کرده و در همان سال نزدیک به ۴۹۹۲۰ مورد مرگ ناشی از این سرطانها ثبت شد (۳). آمار مشابه موجود برای ایران در دسترس نمی باشد.

صرف نظر از آمار موجود، میزان مرگ و میر ناشی از کانسرهای کولورکتال در طی سه دهه گذشته کاهش داشته که این نیز احتمالاً بدلیل تشخیص سریعتر، غربالگری مناسب و به کار بردن روشهای درمانی بهتر می باشد (۳). با توجه به غیراختصاصی بودن اغلب علائم بالینی نظیر درد شکم، تغییر اجابت مزاج، ملنا، هماتوشزی، خستگی و آنمی غیرقابل توجیه، امروزه برای کاهش مورتالیتی و موربیدیتی از روشهای غربالگری مثل کولونوسکوپی، باریم انمای دبل کنتراست، سیگموئیدوسکوپی، آزمایش خون مخفی در مدفوع و کولونوسکوپی مجازی استفاده می شود که البته بهترین آنها و استاندارد طلایی کولونوسکوپی می باشد (۴).

انتخاب نوع روش درمانی براساس مرحله بندی بیماری انجام می شود و جراحی اساس درمان قطعی در مراحل اولیه می باشد. امروزه از درمانهای شیمی درمانی و بعضاً رادیوتراپی (در کانسرهای رکتوم) به صورت نئوادجوانت و نیز ادجوانت در مراحل خاصی از بیماری استفاده می شود. در خصوص نوع رژیم درمانی و داروهای مصرفی و نیز زمان استفاده از آن (ادجوانت یا نئوادجوانت) تحقیقات مختلفی در مرکز جراحی سرطان انجام شده است (۵).

از موارد بحث برانگیز درمانهای کمکی در مرحله دوم سرطانهای کولورکتال است. آنچه که انجمن سرطان ایالات متحده آمریکا پیشنهاد کرده یکی از این سه انتخاب است: تحت نظر گرفتن بیماران به ویژه در افراد با ریسک پایین، انجام شیمی درمانی ادجوانت به ویژه در افراد با ریسک بالا، انجام کارآزمایی بالینی روی پروتکل‌های درمانی جدید (۶،۷).

در این پژوهش برآنیم تا با انجام مطالعه مداخله‌ای اثر شیمی درمانی کمکی را در میزان عود موضعی، متاستاز دوردست و نیز طول عمر ۳ ساله عاری از بیماری را در مبتلایان به کانسر مرحله II کولورکتال بررسی کنیم.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع شبه تجربی بوده است و با توجه به اینکه تیم پژوهشگر به صورت آگاهانه و البته با رضایت بیمار به درمان کمکی در بیماران پرداخته، مطالعه از نوع مداخله‌ای می باشد. در این پژوهش کلیه بیماران مرحله II کانسر کولورکتال که تحت عمل جراحی و شیمی درمانی کمکی طی سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۸۶ مورد مطالعه قرار گرفتند. از این افراد آنهایی انتخاب شدند که بر اساس مرحله بندی قبل و پس از عمل جراحی (پاتولوژیک) در مرحله II بودند. متغیرهای مورد نظر اعم از عود موضعی از نظر جنسیتی، عود موضعی از نظر محل وقوع کانسر (کولون راست و سکوم، کولون چپ، توتال کولون، رکتوم و سیگموئید)، عود موضعی به تفکیک وقوع متاستاز دوردست، متاستاز دوردست بر حسب جنس، متاستاز دوردست از نظر محل وقوع کانسر، در پرسشنامه ای که از قبل طراحی شده بود، وارد شدند. سپس شیمی درمانی کمکی طبق رژیم درمانی FOLFOX4 (5-FU، لکوورین، اکسالی پلاتین) انجام شد و هر ۳ ماه با استفاده از تومور مارکر، سونوگرافی و سی تی اسکن (هر ۶ ماه) و نیز کولونوسکوپی (سال اول پس از جراحی و سپس ۳ سال بعد) از نظر عود موضعی و متاستاز بررسی گردیدند . نهایتاً در پایان سال سوم پس از شیمی درمانی میزان عود موضعی، متاستاز و بقای بیماران بررسی شد.

1. National Comprehensive Cancer Network

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

اطلاعات لازم از پرونده های بیماران استخراج و در پرسشنامه ای که به این منظور طراحی شده بود، وارد گردید. اطلاعات آماری مربوط به متغیرها وارد نرم‌افزار آماری spss نسخه ۱۶ شده و با توجه به تست‌های آماری T مستقل و کای اسکوئر در یافته‌های کمی و کیفی با آمار مطالعات مشابه موجود در متون مرجع مقایسه گردید.

از کلیه بیماران پس از توضیحات کامل در مورد انجام تحقیق، عوارض احتمالی، روش‌های درمان عوارض، رضایت نامه کتبی اخذ شد. بیمار مجاز بود تا در صورت عدم رضایت به ادامه همکاری در طرح در هر مرحله از پژوهش از آن خارج گردد. اطلاعات مربوط به بیمار کاملاً محرمانه بود و در صورت بروز هر نوع عارضه احتمالی آمادگی کامل جهت درمان آنها توسط گروه پژوهش وجود داشت.

یافته‌ها

متوسط سن افراد مورد مطالعه ۱۲/۶۴ ± ۵۲/۹۷ بود. از ۴۰ بیمار مورد مطالعه ۲۳ نفر مرد و ۱۷ نفر زن بودند. از نظر عود موضعی پس از ۳ سال پیگیری ۳۸ نفر بدون عود و ۲ نفر عود موضعی داشتند. ضمناً فراوانی عود موضعی به تفکیک جنس صورت گرفت که آزمون آماری کای دو تفاوت آماری معنی داری را از نظر ارتباط عود موضعی و جنس افراد مورد مطالعه نشان نداد. در ارتباط عود موضعی با محل وقوع کانسر نیز آزمون آماری کای دو تفاوت آماری معنی داری را نشان نداد.

پس از ۳ سال پیگیری، از ۴۰ نفر بیمار مورد مطالعه ۳۳ نفر بدون متاستاز دوردست و ۷ نفر دچار متاستاز دوردست شدند. به عبارت دیگر ۱۷/۵٪ از افراد مورد مطالعه دارای متاستاز دوردست بودند. آزمون آماری کای دو بین مقادیر فوق، تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد. ضمناً از ۴۰ نفر بیمار مورد مطالعه تنها ۲ نفر دچار عود موضعی شدند و این بدین معنی است که ۵٪ افراد مورد مطالعه عود موضعی داشتند.

همچنین ۳۱ نفر از افراد مورد مطالعه پس از ۳ سال پیگیری نه دچار عود موضعی شدند و نه متاستاز دوردست داشتند، به عبارت دیگر طول عمر ۳ ساله عاری از بیماری ۷۷/۵٪ بود. لازم به ذکر است ۱۰۰٪ افراد مورد مطالعه بعد از ۳ سال پیگیری زنده بودند. از نظر وقوع متاستاز به تفکیک محل وقوع کانسر یافته ها به شرح زیر است (جدول ۱).

جدول ۱. فراوانی متاستاز دوردست بر حسب محل وقوع کانسر

متاستاز محل	دارد	ندارد	جمع کل
کولون راست وسکوم	۲	۶	۸
کولون چپ	۱	۴	۵
توتال کولون	۱	۲	۳
رکتوم	۳	۱۲	۱۵
سیگموئید	۰	۹	۹
جمع کل	۷	۳۳	۴۰

آزمون های آماری از نظر محل وقوع کانسر بین گروهی که دچار متاستاز دوردست شدند و گروهی که متاستاز نداشتند، تفاوت معنی داری نشان نداند.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه فقط افرادی که مبتلا به مرحله II کانسر کورکتال بودند و تحت شیمی درمانی کمکی قرار گرفتند، بررسی شده اند. از نظر وقوع متاستاز دوردست و عود موضعی به تفکیک سن و جنس تفاوت آماری معنی داری یافت نشد. به عبارت دیگر سن و جنس هیچ اثری در مورد نتیجه شیمی درمانی ادجوانت در مرحله II کانسر کولورکتال، درخصوص متاستاز دوردست و یا عود موضعی ندارد. البته در مطالعات دیگری که درخصوص پیگیری طول عمر کانسرهای کولورکتال انجام شده امروزه از مقیاس های دیگری مثل کارلسون و الیکسهاوزر استفاده می شود که در این مقیاس ها سن مؤثر بوده است (۸).

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

البته با توجه به تعداد کم بیماران مورد مطالعه در خصوص یافته های فوق نمی توان به طور قطع قضاوت کرد که سن و جنس تأثیری در عود موضعی، متاستاز دوردست و نیز بقای بیماران دارند یا ندارند.

در مطالعه ای که هرموسیلو و همکاران انجام دادند بیماران مسن واجد شرایط تلقی برای شیمی درمانی کمکی در سرطان کولورکتال، تغییرات قابل توجهی در وضعیت زندگی تجربه نمی‌کنند (۹).

از نظر محل وقوع کانسر در افراد مورد مطالعه نیز آزمونهای آماری تفاوتی را در اثر شیمی درمانی در جلوگیری از عود موضعی و متاستاز دوردست در محل های مختلف وقوع کانسر نشان نداده است. به نظر نمی آید که محل تومور در پیش آگهی بیمار تأثیر بسزایی داشته باشد، هرچند برای قضاوت دقیق تر در این رابطه نیاز به حجم نمونه بیشتر و نیز کارآزمایی بالینی فاز II می باشد. اگرچه آزمون های آماری در مورد رابطه متاستاز دوردست و عود موضعی تفاوت آماری معنی داری را نشان ندادند، اما به نظر می رسد افرادی که متاستاز دوردست نداشته اند، عود موضعی نیز نداشته اند. هرچند با توجه به تعداد کم نمونه نمی توان در این خصوص نیز قضاوت قطعی کرد و انجام مطالعه با حجم نمونه بیشتر را می طلبد.

در این مطالعه بقا ۳ ساله عاری از بیماری در افراد مورد مطالعه ۷۷/۵٪ بود و ضمناً ۱۰۰٪ افراد مورد مطالعه پس از ۳ سال پیگیری زنده ماندند. اگرچه در منابع مختلف طول عمر متفاوتی برای مرحله II بین ۸۰-۵۵ درصد ذکر شده است (۱۰) . در کره بطور متوسط ۷۵٪ ، در آمریکا ۸۷٪ و در استرالیا ۸۷٪ میزان طول عمر ۵ ساله بوده است (۱۳-۱۱). در این رابطه به دو نکته باید توجه داشت که اولاً این میزان طول عمر عاری از بیماری نمی باشد و دیگر اینکه متوسط زمان پیگیری حدود ۵ سال بوده است. در حالی که در مطالعه ما میزان طول عمر ۳ ساله عاری از بیماری بررسی شده است.

در مطالعه جانسون طول عمر ۵ ساله بیماران مرحله II پس از جراحی بدون انجام شیمی درمانی ۸۰-۷۰٪ بوده است (۱۴).

انجمن NSABBP[1] با انجام ۴ کارآزمایی بالینی محاسن نسبی شیمی درمانی کمکی در افزایش طول عمر کلی و بقا عاری از بیماری در هر دو مرحله II و III کانسرهای کولورکتال نشان داد (۱۵).

این یافته ها با متاآنالیزی که در مایوکلینیک بر روی ۳۳۴۱ بیمار با و بدون متاستاز به گره های لنفاوی بدست آمده بود، همخوانی داشت (۱۶).

انجمن سرطان ژاپن تاثیر مثبت فلوروپیریمیدین خوراکی در بهبود طول عمر کلی و بقا عاری از بیماری در هر سه مرحله I و II و III کانسرهای کولورکتال نشان داد (۱۷).

درگزارشی از مطالعه گری و همکاران از مجموع ۳۲۳۸ بیمار مرحله II از ۱۵۰ مرکز در ۱۷ کشور دنیا ، تأثیر مثبت درمان 5-FU در کاهش عود موضعی از ۱ تا ۵ درصد، بهبود طول عمر کلی و بقا عاری از بیماری نشان داده است (۱۸).

انجمن کلینیکال انکولوژی آمریکا با بررسی منابعی که در زمینه درمان ادجوانت در بیماران مرحله II وجود دارد نشان داد که اگرچه بقای عاری از بیماری با درمان ادجوانت بهتر می شود اما بهبودی قابل توجهی در طول عمر کلی این بیماران وجود ندارد و محققین این طرح پیشنهاد می کنند که درمانهای کمکی را باید برای بیمارانی که به درستی انتخاب شده باشند انجام داد (۱۹).

در مطالعاتی که تحت عنوان MOSAIC در خصوص کارآزمایی بالینی مقایسه رژیم دارویی کمکی 5-FU تزریقی با رژیم دارویی 5-FU + Oxaliplatine (FOLFOX4) نشان داد که بقا ۳ ساله عاری از بیماری در ۱۱۰۰ بیماری که رژیم درمانی FOLFOX انجام شده بود، بهبودی قابل ملاحظه ای یافت (۵).

1. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

در مطالعه ای که ماکاتا و همکاران انجام دادند در خصوص درمان کمکی کولورکتال در مرحله دوم و سوم، اظهار داشتند CD-DST، برای پیش بینی پاسخ درمان شیمی درمانی ادجوانت بر اساس 5-FU در بیماران در مراحل دوم و سوم سرطان روده بزرگ مفید به نظر می رسد (۲۰).

نکته قابل تأمل اینکه در این پژوهش تعداد افراد مورد مطالعه حدود ۴۰ نفر بوده است و از طرف دیگر با توجه به اینکه گروه بدون درمان کمکی در مطالعه وجود نداشته است نمی توان بطور قطع در این مطالعه در خصوص اثر کموتراپی ادجوانت در بروز متاستاز دوردست، عود موضعی و طول عمر ۵ ساله عاری از بیماری اظهارنظر نمود. در کل نتایج مطالعه ما یک کارآزمایی بالینی فاز II می باشد و در این رابطه نیاز به مطالعات مشابه با حجم نمونه بیشتر و متاآنالیز با موارد بدون کموتراپی دارد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی همکاران و واحد تحقیقات بالینی بیمارستان شهدای عشایر به ویژه خانم الهام شیخی که در انجام این طرح ما را یاری رساندند کمال تشکر را داریم.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

References

1. Townsend JR, Beauchamp D, Evers M, Mattox L. Sabiston Textbook of surgery.19th edition, 2012;2687-2730.
2. Wilkinson N. Surgical therapy for colorectal adenocarcinoma. Gastroenterol Clin North.2008; 37(1): 253-267.
3. NCCN Guidelines. Colon Cancer ™ Version 2.2011 ;44.
4. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med. 1993;329(27): 1977-1981.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004; (23): 2343-2351.
6. Zwierzina H. Adjuvant therapy of stage II colorectal cancer – who will benefit from treatment? Memo-magazine of European Medical oncology.2008; 1(2):75-77.
7. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. AJCC Cancer Staging Manual New York, 2011;45-81.
8. Lieffers JR, Baracos VE, Winget M, Fassbender K. A comparison of charlson and elixhauser comorbidity measures to predict colorectal survival using administrative health data. Cancer.2011;117(9):1957-1965.
9. Hermosillo-Rodriguez JL, Anaya DA, Sada Y, Walder A, Amspoker AB, Berger DH, Naik AD. The effect of age and comorbidity on patient-centered health outcomes in patients receiving adjuvant chemotherapy for colon cancer. Eur J Cancer. 2003; 39(15):2214-2222.
10. McLeish JAL, Thursfield VJ, Giles GG. Survival from Colorectal Cancer in Victoria: 10-Year Follow-Up of the 1987 Management Survey. ANZ Journal of Surgery. 2002; 72(5):352-356.
11. Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Hakulinen T, Møller H, et al. Differences in Colorectal Cancer Survival between Europe and U.S. Populations: The Importance of Sub-Site and Morphology. European Journal of Cancer. 2003; 39:2214-2222.
12. Bittorf B, Merkel S, MerkelU, Matzel KE, Wein A, Dimmler A, Hohenberger W. Primary Signet-Ring Cell Carcinoma of the Colorectum. Langenbeck's Archives of Surgery. 2004;(389)3:178-183
13. Park YJL, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic Factors in 2230 Korean Colorectal Cancer Patients: Analysis of Consecutively Operated Cases. World Journal of Surgery. 1999;23(7):721-726.
14. Johnston PG. Stage II Colorectal Cancer: To Treat or not to Treat. The Oncologist. 2005; (10)5:332-334.
15. Mamounas EL, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, C-04). J Clin Oncol. 1999;17(10):1349-1355.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]

16. Gill SL, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer; who benefits and by how much? J Clin Oncol. 2004;22:1797-1806.
17. Sakamoto JL, Hamada C, Kodaira S, Nakazato H, Ohashi Y. Adjuvant therapy with oral fluoropyrimidines after curative resection for colorectal cancer: Individual patient data meta-analysis of randomized trials. Jpn J Clin Oncol. 1999;29(2):78-86.
18. Gray RG, Barnwell J, Hills R, McConkey C, Williams N, Kerr D, et al. QUASAR: a randomized study of chemotherapy (CT) vs observation including 3238 colorectal cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol. 2004;22(14):3501-3506.
19. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for Stage II cancer. J Clin Oncol. 2004;22:3408-3419.
20. Mekata E , Sonoda H , Shimizu T, Tatsuta T, Yamaguchi T, Endo Y, Tani T. Clinical predictive value of in vitro anticancer drug sensitivity test for the therapeutic effect of adjuvant chemotherapy in patients with stage II-III colorectal cancer. Mol Clin Oncol. 2013;1(4):763-767.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-03]