گزارش کوتاه
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۲، بهمن ۱۳۹۲، ۹۴۸-۹۴۳

بررسی ارتباط تمایز مورفولوژیک سرطان‌های کولورکتال با درگیری عروقی و غدد لنفاوی: یک گزارش کوتاه

کتایون زیاری[۱]، کتایون گوهری مقدم[۲]، کامیاب علیزاده[۳]، معصومه دادپی[۲]

دریافت مقاله: ۹۱/۰۸/۲۴ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۹۱/۱۰/۲۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۱/۱۱/۱۸ پذیرش مقاله:۹۱/۱۲/۰۸

چکیده

زمینه و هدف: درگیری عروقی و غدد لنفاوی جدار کولون اصلی‌ترین و شناخته شده‌ترین عامل مؤثر بر پیش آگهی سرطان‌های کولورکتال، می‌باشد. مطالعه حاضر جهت بررسی ارتباط تمایز مورفولوژیک کارسینوم کولورکتال با درگیری عروقی و غدد لنفاوی جدار کولون انجام گردیده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، تعداد ۵۲ بیمار مبتلا به سرطان‌های کولورکتال بین سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۸۹ در بیمارستان امام رضا (ع) و بعثت شهر تهران که بدخیمی آن‌ها به روش پاتولوژیک تأیید شده بود و تحت کولکتومی قرار گرفته بودند مجدداً تحت بررسی پاتولوژی قرار گرفتند. نتایج به صورت آمار توصیفی (تعداد، درصد، میانگین و انحراف معیار) گزارش گردید. به منظور بررسی ارتباط بین متغیرها از آزمون مجذور کای استفاده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه مشخص گردید که بین تمایز مورفولوژیک و درگیری غدد لنفاوی جدار کولون (p=۰/۹۳۶) و درگیری لنف نودهای محیطی (p=۰/۳۶۵) ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد. در حالی که بین درجه تمایز مورفولوژیک و درگیری عروقی (p=۰/۰۳۱) و متاستاز دوردست (p=۰/۰۳۱) ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت.

نتیجه‌گیری: تمایز مورفولوژیک تومور می‌تواند پیشگویی‌کننده درگیری عروقی و متاستاز دوردست در مبتلایان به کارسینوم کولورکتال باشد، هر چند که در مطالعه ما این ارتباط در مورد درگیری لنف نود دیده نشد.

واژه‌های کلیدی: کارسینوم کولورکتال، تمایز مورفولوژیک، درگیری عروقی، غدد لنفاوی

۱- (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی آجا، بیمارستان بعثت، تهران، ایران
تلفن: ۶۶۸۳۱۰۷-۰۳۱۱، دورنگار: ۶۶۸۳۱۰۷-۰۳۱۱، پست الکترونیکی: medicalresco2@yahoo.com
۲- استادیار گروه آموزشی پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی آجا، بیمارستان امام رضا، تهران، ایران
۳- پزشک عمومی پژوهشگر واحد تحقیقات بیمارستان بعثت، تهران، ایران

مقدمه

سرطان کولورکتال یکی از شایعترین سرطان‌های سیستم گوارشی می‌باشد. در زنان، سرطان کولورکتال بعد از سرطان پستان دومین علت مرگ ناشی از سرطان است. این در حالیست که در مردان سرطان کولورکتال سومین علت مرگ ناشی از سرطان بعد از کارسینوم ریه و پروستات می‌باشد [۱]. بسیاری از منابع علمی و صاحبنظران بر این باورند که بیشتر سرطان‌های کولورکتال از پولیپ‌های خوش‌خیم آدنوماتوز برخاسته‌اند، به همین دلیل چرخه تبدیل یک پولیپ آدنوماتوز به سرطان از مباحث بسیار مهم در بیماریابی سرطان و چگونگی انتخاب روش برداشت پولیپ می‌باشد [۲].

پیک سنی سرطان کولورکتال دهه ۶ و ۷ می‌باشد. عوامل ژنتیکی و محیطی دخیل در بروز سرطان کولورکتال آن‌ها را به سه شکل بروز می‌دهند: انواع پراکنده یا اسپورادیک که تقریباً ۷۰٪ از آن‌ها را تشکیل می‌دهد، انواع ارثی که ۱۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد و انواع فامیلی که ۲۵٪ از سرطان‌های کولورکتال را شامل می‌شوند. ۲-۱٪ از موارد سرطان کولورکتال در سنین کمتر از ۴۰ سال رخ می‌دهد که این موارد معمولاً از نوع ارثی و فامیلی می‌باشند [۲].

زنان و مردان به یک میزان گرفتار این بیماری می‌شوند. البته بعضی مطالعات برتری گرفتاری در مردان را نشان داده‌اند. علایم عمده و شایع تظاهرات بالینی به صورت هرگونه تغییر در اجابت مزاج، مدفوع همراه خونریزی روشن و تیره ، ضعف و بی‌حالی، کم‌خونی، علایم انسدادی و کاهش وزن می‌باشد [۲].

دو سیر مولکولی کارسینوژنز کولورکتال وجود دارد: توالی آدنوم – کارسینوم و مسیر ترمیم ناهمخوانی DNA (یا ناپایداری ریز اقماری). در هر مسیر، تجمع متوالی جهش‌ها در ژن‌های خاص مثل APC و ژن‌های ترمیم ناهمخوانی DNA وجود دارد [۳].

پیش آگهی در بیماران به عمق تهاجم، درگیری یا عدم درگیری لنف نود، رشد انفیلتراتیو تومور، تهاجم عروقی عصبی، سوراخ شدگی کولون در اثر رشد تومور و وجود ناپایداری ژنومی بستگی دارد [۲].

همه آدنوکارسینوم‌های کولون طیفی از انواع خوب تمایز یافته تا توده‌های تمایز نیافته واضحاً آناپلاستیک می‌باشند که از طریق گسترش مستقیم به ساختمان‌های مجاور و یا متاستاز از راه لنفاتیک‌ها و عروق خونی پخش می‌شوند [۲-۱].

مطالعه Choi و همکاران نتایج متفاوتی را در مورد ارتباط تمایز مورفولوژیک با درگیری عروقی و درگیری لنفاوی نشان داده است. نتایج این مطالعه نشان داده‌اند که هر چه درجه تمایز مورفولوژیک اندک باشد درصد درگیری عروقی و لنف نود بیشتر است [۴]. و این در حالی‌ست که نتیجه تحقیقات Kikuchi و همکاران نشان داده است که درگیری لنف نود ارتباطی با درجه تمایز مورفولوژیک سرطان کولورکتال ندارد [۵]. هدف این مطالعه بررسی ارتباط تمایز مورفولوژیک کارسینوم‌های کولورکتال با درگیری عروق و غدد لنفاوی جدار کولون بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی، روی ۵۲ بیمار مبتلا به سرطان کولون که قبلاً کولکتومی شده و به بیمارستان‌های امام رضا (ع) و بعثت شهر تهران بین سال‌های ۱۳۸۵ الی ۱۳۸۹ مراجعه‌کرده بودند، انجام شد. پروتکل پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آجا مورد تأیید قرار گرفت و کلیه اقدامات انجام گرفته مطابق با موازین اخلاقی بیانیه هلسینکی بوده است. از کلیه بیماران برای شرکت در مطالعه رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید و اطلاعات

شخصی بیماران محرمانه باقی ماند. افرادی که همزمان به نوع دیگر سرطان مبتلا بودند از مطالعه خارج شدند. تشخیص قطعی سرطان کولون با استفاده از روش‌های هیستولوژیکی مورفولوژی تومور بود. تمایز مورفولوژیک به صورت خوب، متوسط و ضعیف تعیین شد. همچنین وجود یا عدم وجود درگیری عروقی و یا غدد لنفاوی نیز مشخص شد.

تمایز مورفولوژیک بر اساس تمایل سلول‌های تومورال برای تشکیل غدد یا عدم تشکیل آن‌ها و درصد این موارد تعیین گردید. وجود تهاجم تومور به دیواره عروق، درگیری عروقی و وجود آشیانه‌های تومورال در غده‌های لنفاوی به عنوان درگیری غدد لنفاوی تعیین شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون آماری مجذور کای در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. نتایج به صورت آمار توصیفی (تعداد، درصد، میانگین و انحراف معیار) گزارش گردید. در کلیه آزمون‌های آماری مقدار p کمتر از ۰/۰۵ به عنوان ارتباط معنی‌داری در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۵۲ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال که تحت کولکتومی قرار گرفته بودند و بدخیمی آن‌ها به روش پاتولوژیک تأیید شده بود، وارد مطالعه شدند. میانگین سنی نمونه‌ها ۱۱/۱۰±۵۸/۱۲ سال بود. به‌علاوه، ۲۷ نفر (۵۱/۹٪) از بیماران مرد بودند، ۳۶ نفر (۶۹/۲٪) از جامعه مورد مطالعه در شمال کشور و بقیه در جنوب کشور زندگی می‌کردند. شایع‌ترین علامت هنگام مراجعه رکتوراژی بود که در ۲۰ نفر (۳۸/۵٪) دیده شد و پس از آن به ترتیب کاهش وزن در ۹ مورد (۱۷/۳٪)، یبوست در ۸ مورد (۱۴/۵٪) و اسهال در ۶ مورد (۱۱/۵٪) دیده شد. در ۱۰ نفر (۱۹/۲٪) سایر علایم گزارش شده بود.

سطح تمایز خوب در ۱۴ مورد (۲۶/۹٪)، متوسط در ۲۳ مورد (۴۴/۲٪) و ضعیف در ۱۵ مورد (۲۸/۸٪) دیده شد. همچنین، ۲۱٪ افراد (۱۱ نفر) متاستاز داشتند. تهاجم به غدد لنفاوی کولون در ۷۵٪ (۳۹ نفر) و درگیری لنف نود محیطی در ۴۴/۲٪ موارد (۲۳ نفر) دیده شد. تهاجم لنفوواسکولار نیز در ۶۹/۲٪ نمونه‌ها (۳۶ نفر) وجود داشت.

مقایسه میزان تمایز مورفولوژیکی نشان داد که رابطه‌ای بین میزان تمایز با درگیری غدد لنفاوی و لنف‌نود محیطی وجود ندارد. در حالی که این رابطه در مورد متاستاز و درگیری لنفوواسکولار معنی‌دار بود (p<۰/۰۵). به طوری که هر چه تمایز ضعیف‌تر وجود داشت میزان متاستاز و درگیری لنفوواسکولار بیشتر بود. (جدول ۱)

جدول ۱- بررسی ارتباط سطح تمایز با متغیرهای تهاجم

	سطح تمایز			
	خوب (n=۱۴)	متوسط (n=۲۳)	ضعیف (n=۱۵)	مقدارp
تهاجم لنفوواسکولار	۶ (٪۴۲/۹)	۱۷ (٪۷۳/۹)	۱۳ (٪۸۶/۷)	۰/۰۳۱
تهاجم غدد لنفاوی	۱۱ (٪۷۸/۶)	۱۷ (٪۷۳/۹)	۱۱ (٪۷۳/۳)	۰/۹۳۶
متاستاز	-	۵ (٪۲۱/۷)	۶ (٪۴۰)	۰/۰۳۱
درگیری لنف نود محیطی	۴ (٪۲۸/۶)	۱۱ (٪۴۷/۸)	۸ (٪۵۳/۳)	۰/۳۶۵

بحث

مهم‌ترین شاخص منفرد در تعیین پیش آگهی کارسینومای کولورکتال، وسعت (مرحله) تومور در زمان تشخیص است. معیارهای دخیل در تعیین مرحله تومور میزان تهاجم موضعی، درگیری لنف‌نودها وجود یا عدم وجود متاستاز است. در این مطالعه مشخص گردید که بین تمایز مورفولوژیک کارسینوم‌های کولورکتال با درگیری لنف‌نودهای جدار کولون (p=۰/۹۳۶) و لنف‌نودهای محیطی (p=۰/۳۶۵) ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت.

مطالعات Kikuchi و همکاران و Salinas و همکاران نشان داده‌اند که میزان تمایز مورفولوژیک دلالت بر وجود یا عدم وجود تهاجم لنفاوی ندارد [۶-۵] که نتیجه پژوهش حاضر با این مطالعات همخوانی دارد. در مورد بررسی ارتباط تمایز مورفولوژیک با میزان متاستاز اکثر محققان بر این باورند که هر چه تمایز مورفولوژیک ضعیف‌تر باشد احتمال وجود متاستاز بیشتر است [۷] که در مطالعه حاضر نیز این ارتباط از نظر آماری معنی‌داری بود. تمایز موروفولوژیک می‌تواند پیش‌گویی‌کننده درگیری عروقی و متاستاز دوردست در مبتلایان به کارسینوم کولورکتال باشد. هر چند که در پژوهش حاضر این ارتباط در مورد درگیری لنفنود دیده نشد.

در ایران مطالعاتی بر روی کارسینوم کولورکتال انجام شده که موضوع مورد بررسی با مطالعه حاضر متفاوت بود. از جمله در دانشگاه الزهرا اصفهان مطالعه‌ای بر روی اندازه متاستاز و پروگنوز سرطان کولورکتال انجام شد و مشخص گردید که رابطه معنی‌داری بین اندازه آشیانه متاستاتیک در لنف نود و پروگنوز وجود ندارد [۸]. در مطالعه‌ای که در دانشگاه شهید بهشتی بر روی اپیدمیولوژی سرطان کولورکتال انجام شد از میان ۱۱۳۸ بیمار مبتلا ۶۹۶ نفر مرد بودند. حدود ۴۳٪ از بیماران در زمان تشخیص در گروه سنی زیر ۵۰ سال قرار داشتند. ۳۵٪ از بیماران، سابقه فامیلی ابتلا به سرطان داشتند و در ۳۹٪ درجه تمایز یافتگی تومور خوب گزارش شده بود [۹].

در مطالعه‌ای که در کشور بلغارستان بر روی ارزش نقشه گره لنفاوی نگهبان در پیش‌آگهی کارسینوم کولورکتال انجام شد به این نتیجه رسیدند که این نقشه در حدود ۶۷٪ ارزش پیشگویی در پیش آگهی سرطان کولورکتال دارد و این نقشه می‌تواند راهنمای خوبی برای مرحله‌بندی و مدیریت سرطان کولورکتال برای جراحان باشد [۱۰].

از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به کم بودن نمونه‌ها و عدم دسترسی به برخی اطلاعات در اثر حذف نمونه‌ها اشاره کرد. از جمله برای بررسی درگیری لنفوواسکولار حداقل ۴ برش باید وجود داشته باشد و در مواردی که تعداد برش از نمونه‌ها کمتر از ۴ بود، بیمار وارد مطالعه نشد. همچنین، برای بررسی غدد لنفاوی فقط نمونه‌هایی وارد مطالعه شدند که در مراحل آماده‌سازی نمونه حداقل ۸ غده لنفاوی وجود داشت.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه می‌تواند راهنمایی برای دقت بیشتر یافتن تهاجم عروقی در بررسی‌های مورفولوژیک و بررسی بیشتر پاراکلینیکی برای یافتن متاستاز در کارسینوم‌های با تمایز کمتر باشد تا این یافته‌ها به عنوان راهنمای درمانی برای همکاران مورد استفاده قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از پرسنل بخش پاتولوژی و همچنین بخش مدارک پزشکی بیمارستان‌های بعثت و امام رضا (ع) تهران تشکر و قدردانی نمایند.

References

[1] Chapter 11–Gastrointestinal tract: large bowel. In: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, volume 1, 10th ed. New York: Mosby. 2011; pp: 761-4.

[2] Greenson JK, Greenson J, Lamps LW, Polydorides AD, Montgomery EA, Lauwers G, et al. Colorectal adenocarcinoma. In: Diagnostic Pathology: Gastrointestinal. 1st ed. Amirsys, Inc. Salt Lake City, Utah, USA. 2010; pp: 124-5, 127.

[3] Greenson JK, Huang SC, Herron C, Moreno V, Bonner JD, Tomsho LP, et al. Pathologic predictors of microsatellite instability in colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2009; 33(1): 126-33.

[4] Choi PW, Yu CS, Jang SJ, Jung SH, Kim HC, Kim JC. Risk factors for lymph node metastasis in submucosal invasive colorectal cancer. *World J Surg* 2008; 32(9): 2089-94.

[5] Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, et al. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38(12): 1286-95.

[6] Salinas HM, Dursun A, Klos CL, Shellito P, Sylla P, Berger D, et al. Determining the need for radical surgery in patients with T1 rectal cancer. *Arch Surg* 2011; 146(5): 540-3.

[7] Abbas S, Lam V. In colorectal liver metastases, the presence of extrahepatic disease correlates with the pathology of the primary tumour. *ISRN Oncol* 2011; 2011: 948174.

[8] Norouzi A. The Relationship between Involved Lymph Nodes, Metastatic Nest Diameters and Prognosis in Colorectal Cancer. MD thesis, Medical School, Tehran University of Medical Sciences. 2006. [Farsi]

[9] Safaei A, Mogheymi Dehkordi B, Fatemi SR, Ghiyasi S, Zali MR. Epidemiology of colorectal Cancer: Study the recorded cases in 2000-2007. *Zahedan J Res Med Scie* 2007; 9(3): 216-09. [Farsi]

[10] Kolev N, Ivanov K, Ignatov V, Deliiski T, Temelkov T, Madzhov R. Sentinel lymph node mapping in patients with colorectal cancer. *Khirurgiia (Sofiia)* 2006; (4-5): 27-30.

The Relationship between Morphological Differentiation of Colorectal Cancer with Lymph/Vascular Involvement: A Short Report

K. Ziari[1], K. Gohari Moghaddam[2], K. Alizadeh[3], M. Dadpay[2]

Received: 14/11/2012 Sent for Revision: 15/01/2013 Received Revised Manuscript: 06/02/2013 Accepted: 26/02/2013

Background and Objective: Lymphovascular involvement is the main and most important prognostic factor in colorectal cancer. This study aimed to evaluate the relationship of morphological differentiation and lymph/vascular involvement.

Materials and Methods: In this cross-sectional study, the pathological results of 52 colectomy patients between 2006 and 2011 in Emam-Reza and Be'sat Hospital in Tehran with pathological confirmed colorectal cancers were analyzed. The X^2 test was used to compare discrete variables. The findings are presented as a frequency, percentage, mean and standard deviation.

Results: There was no association between morphological differentiation and lymph node involvement (p= 0.936) as well as involvement of peripheral lymph nodes (p= 0.365). While the degree of morphological differentiation was significantly associated with vascular involvement (p= 0.031) and distant metastases (p= 0.031).

Conclusion: Morphological differentiation of the tumor can predict vascular involvement and distant metastasis in colorectal carcinoma patients, although the association was not observed with the lymph nodes involvement.

Key words: Colorectal carcinoma, Morphological differentiation, Vascular involvement, Lymph nodes

Funding: This research was funded by AJA University of Medical Sciences.

Conflict of interest: None declared.

Etical approval: The Ethics Committee of AJA University of Medical Sciences approved the study.

How to cite this article: Ziari K, Gohari Moghaddam K, Alizadeh K, Dadpay M. The Relationship between Morphological Differentiation of Colorectal Cancer with Lymph/Vascular Involvement: A Short Report. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2014; 12(11): 943-8. [Farsi]

1- Assistabnt Prof., Dept. of Pathology, Be'sat Hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding Author) Tel: (0311) 6683107, Fax: (0311) 6683107, E- mail: medicalresco2@yahoo.com
2- Assistabnt Prof., Dept. of Pathology, Imam Reza Hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- GP, Researcher Be'sat Hospital, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran