

## تاثیر درمان های نئو اجوان در مورتالیته و عوارض کوتاه مدت بیماران سرطان مری تحت جراحی به روش ترانس هیاتال در بیمارستان امام رضا (ع) مشهد

سید محمد معتمد الشریعتی<sup>1\*</sup>، علی جنگجو<sup>2</sup>، آسیه سادات فتاحی معصوم<sup>3</sup>

1) بخش سوختگی بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

2) گروه جراحی عمومی، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

3) گروه جراحی عمومی، بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ دریافت: 86/12/11

تاریخ پذیرش: 87/12/12

### چکیده

**مقدمه:** اگر چه جراحی هم چنان درمان استاندارد سرطان مری قابل رزکشن محسوب می شود، طی سال ها تلاش بر این بوده که با استفاده از روش های کمکی (Adjuvant) به اطلاع عمر این بیماران کمک نمائیم. درمان های نئو اجوان قطعا باعث سهولت رزکشن تومور و احتمالا افزایش عمر به میزان سه سال خواهد شد. با توجه به نکات مذکور، بر آن شدیم که تاثیر این درمان ترکیبی در ایجاد عوارض کوتاه مدت و فوت بیمارستانی را مورد بررسی قرار دادیم.

**مواد و روش ها:** 114 بیمار مبتلا به سرطان مری را که در یک دوره 2 ساله به روش ترانس هیاتال تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار دادیم. تصمیم گیری در مورد انتخاب یا عدم انتخاب درمان های نئو اجوان در تومور کلینیک به صورت مشترک و به کمک کلینیکال انکولوژیست بر مبنای محل و نوع آسیب شناسی و ابعاد رادیولوژیک تومور و شرایط عمومی بیمار اتخاذ شد.

**یافته های پژوهش:** در مجموع 13 مورد عارضه و 8 مورد فوت بیمارستانی مشاهده شد. در حالی که مرگ و میر در گروهی که درمان نئو اجوان نداشتند حتی شایع تر بود، اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

**بحث و نتیجه گیری:** درمان های نئو اجوان موجب افزایش مرگ و میر مبتلایان به سرطان مری تحت عمل جراحی ترانس هیاتال نمی شود. لزوم یک مطالعه کنترل شده با تعداد بیشتر و همگون کردن گروه شاهد و کنترل جهت اظهار نظر قطعی امری انکار پذیر است.

**واژه های کلیدی:** درمان های کمکی قبل از جراحی، ترانس هیاتال، کارسینوم، مری

\* نویسنده مسئول: بخش سوختگی بیمارستان امام رضا(ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

## مقدمه

عمل جراحی ازوفازکتومی ترانس هیاتال با برش خط وسط شروع و بعد از اتمام کاسترولیز با برش سمت چپ گردن و در امتداد عضله استرنوکلید و ماستوئید مری از بافتهای اطراف جدا شد. سپس با کمک دیسکشن همزمان از بالا و پائین تومور و مری داخل قفسه صدری از بافت های اطراف آزاد شد و مری به داخل شکم کشیده شد و بعد از رزکشن تومور و تمام مری توراسیک باقیمانده معده به گردن کشیده شد آناستوموز در یک لایه با نخ سیلک O<sup>3</sup> انجام شد. درن توراسیک تنها در آن گروه از بیماران گذاشته شد که خونریزی حین عمل بیشتر از 500 سی سی داشتند. زخم ناحیه گردن درناژ نشد. روز ششم اسکن تخلیه معده با تکنیسیم 99 انجام شد و به این ترتیب ضمن کنترل سلامت محل آناستوموز کفایت روش درناژ دوازدهه با توجه به زمان تخلیه معده مورد ارزیابی قرار گرفت و سپس تغذیه دهانی شروع شد. به طور متوسط اغلب بیماران در صورت عدم ایجاد عارضه تا روز دهم ترخیص شدند.

متغیرهای مورد مطالعه در بیماران عبارتند از:

سن، جنس، محل تومور، عوارض جراحی شامل خونریزی بعد از جراحی، آسیب به تراشه، شیلوتراکس مور تالیته 30 روز اول بعد از جراحی. جهت بررسی آماری عوارض بعد از عمل Fisher exact test استفاده شد و با توجه به اینکه  $P \text{ Value} = 0.302$  و بالاتر از 0.05 بود طبعاً اختلاف آماری معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

## یافته های پژوهش

نسبت مرد به زن 2 به 1 و شایع ترین محل تومور به ترتیب بخش میانی و بعد تحتانی مری بود. 2/5 درصد از تومورها در 1/3 فوقانی مری قرار داشته اند. تمامی تومورها از جنس SCC بودند بیماران مبتلا به ادنوکارسینوم و سارکوم را در جهت همگون کردن گروه مورد مطالعه از بررسی حذف کردیم. 75 درصد از بیماران رادیوکوتراپی شده بودند. خلاصه مشخصات بیماران در جدول شماره 1 ملاحظه می گردد. مورتالیته بیمارستانی 6/3 درصد بود. در جدول شماره 2 عوارض بیمارستانی و میزان فوت در 30 روز اول در دو گروه به تفکیک بیان شده است.

سرطان اولیه مری شایع ترین تومور مری و ششمین علت فوت ناشی از سرطان در سطح جهانی می باشد در حالی که سرطان مری قابل درمان است، به ندرت قابل علاج به حساب می آید، طول عمر 5 ساله همچنان در حد 20 درصد می باشد(1) تلاش های زیادی برای افزایش طول عمر این بیماران در حال انجام می باشد غربالگری سیتولوژیک نمونه ای از آن می باشد. گرچه مطالعات متعددی در ارتباط با نقش رادیوکوتراپی نئو اجهوان در درمان سرطان مری در دسترس می باشد بحث و جدل در این ارتباط هنوز ادامه دارد(1). در حالی که مطالعات کنترل نشده قبلی حکایت از نقش کمورادیوتراپی در افزایش طول عمر این بیماران دارد، بررسی های دیگر نوع آسیب شناسی را عامل مهم پیش گوئی کننده در پاسخ به درمان می داند. در واقع تمامی مطالعات بر نقش غیر قابل انکار درمان های نئو اجهوان در افزایش قابلیت رزکشن سرطان مری تاکید دارند. در مورد عوارض ناشی از درمان های نئو اجهوان باید گفت که بیشترین تاکید بر عوارض ریوی می باشد که با توجه به محدوده رادیوتراپی دور از انتظار نمی باشد(2). در مطالعه فعلی، ما به بررسی نقش کمورادیوتراپی قبل از عمل در ارتباط با عوارض کوتاه مدت در مبتلایان به سرطان مری که تحت عمل جراحی به روش ترانس هیاتال قرار گرفتند پرداختیم.

## مواد و روش ها

114 بیمار مبتلا به سرطان مری از نوع اپیدرموئید کارسینوم را مورد مطالعه قرار دادیم. بیماران با توجه به گزارش رادیوگرافی بلع باریوم و اندوسکوپی انجام شده و تخمین اندازه تقریبی تومور در تومور کلینیک و بعد از مشورت با مدیکال انکولوژیست به دو گروه تقسیم شدند که در گروهی که طول ناحیه گرفتاری بزرگتر از 5 سانتیمتر بود اقدام به کمورادیوتراپی نئو اجهوان شد. رادیوتراپی اکسترنال در طی 4 هفته و 4000 راد انجام شد. رژیم کموتراپی شامل دو دوره سپس پلاتین و 5 دوره فلورواوراسیل بود. به فاصله دو هفته بعد از اتمام کمورادیوتراپی اقدام به عمل جراحی شد.

جدول شماره 1. مشخصات کلی بیماران

114	تعداد کل
2 به 1	نسبت مرد به زن
53 سال	متوسط سن بیماران
	محل تومور
3	فوقانی
60	میانی
51	تحتانی
	نوع آسیب شناسی
114	کارسینوم اپیدرموئید
	روش درناژ راه خروجی معده
3	پیلور پلاستی
20	پیلور میو تومی
90	استرچ پیلور
1	بدون دستکاری

جدول شماره 2. عوارض و مورتالتیه 30 روز اول به تفکیک در دو گروه بیماران

نوع عارضه	تعداد در گروهی که نتوانجوان داشتند	تعداد در گروهی که نتوانجوان نداشتند
عفونت	3	1
فیستول	1	1
انسداد پیلور	-	-
آسیب به تراشه	-	2
خونریزی بیشتر از 1600 سی سی حین عمل	1	-
عود دیسفاژی در طی سه ماه	-	1
هموپتیزی	-	2
جمع کل	5 مورد	8 مورد
فوت	2	6

### بحث و نتیجه گیری

نتایج و روش های درمان در مبتلایان به سرطان مری ارتباط انکارناپذیری با مرحله بیماری دارد. اگر چه جراحی همچنان روش اصلی درمان می باشد، به علت نتایج نا امید کننده از بابت طول عمر دراز مدت بیماران تلاش های زیادی در جهت افزایش طول عمر این بیماران انجام شده است.

طرفداران کمورادیوتراپی قبل از جراحی معتقدند که در این روش درمانی تومور به مرحله پایین تری نزول خواهد نمود و میکرومتاستاز درمان می شود و عمل جراحی به علت کوچکتر شدن تومور، با سهولت بیشتری قابل انجام خواهد بود. بررسی ها حکایت از این دارد که اسکن PET می تواند میزان پاسخ به

در مورد نقش درمان های نئو اجوان در افزایش عوارض کوتاه مدت گزارشات متفاوت می باشد. برخی مراکز معتقدند که به علت افزایش اجتناب ناپذیر عوارض ریوی و سپتیک در گروه رادیو تراپی شده، بایستی در تکنیک و یا دز رادیوتراپی تجدید نظر و اصلاح صوت گیرد (12،13). عوامل موثر در این ارتباط نوع آسیب شناسی وجود آنمی و نیز کاهش شاخص های ریوی در موقع مراجعه به بیمارستان می باشد (14). Abou-Jawde و همکارانش در بررسی بیمارانشان به این نتیجه رسیدند که اگر چه درمان های نئو اجوان باعث افزایش عوارض ریوی نمی شود ولی در افراد مسن ریت اریتمی قلبی بیشتر می باشد (15) Karls معتقد است که وجود آنمی در موقع مراجعه باعث افزایش خطر عفونت جداری در گروه رادیوتراپی شده خواهد شد (16).

از سوی دیگر گزارشات پی در پی حاکی از این است که حتی در بیماران مسن درمان های نئو اجوان مطلقاً باعث ایجاد یا تشدید عوارض پری اپراتیو نخواهد شد (17).

بررسی ما نشان داده که مورتالیتته 30 روز بعد از عمل جراحی در گروه رادیو کمو تراپی نشده بیشتر می باشد در عین حال میزان بروز عوارض در دو گروه بدون اینکه اختلاف معنی داری داشته باشد متفاوت از یکدیگر می باشد برای مثال در حالی که 3 مورد عفونت جداری در گروهی که درمان نئو اجوان شدند داشتیم در گروه کمو رادیوتراپی نشده میزان شیلو توراکس بیشتر می باشد. در 2 مورد از بیمارانی که کمو رادیوتراپی شده بودند بعد از عمل جراحی هموپتیژی ایجاد شد که در هر دو مورد تومور در 1/3 میانی قرار داشت که در واقع لزوم انجام برونکوسکپی قبل از عمل جراحی در تومورهای 1/3 میانی را تأیید می نماید.

در واقع یک دلیل دیگر برای انجام کمو رادیوتراپی نئو اجوان این است که تومور کوچکتر خواهد شد، که این موضوع قطعاً باعث ایجاد سهولت بیشتر در عمل جراحی ترانس هیاتال خواهد شد و با توجه تاثیر قطعی این تکنیک جراحی در کاهش عوارض ریوی بعد از جراحی میزان بروز بسیار کم عوارض ریوی در بیماران کمو رادیوتراپی شده قبل از جراحی کاملاً قابل توجیه خواهد شد.

درمان را به خوبی تعیین نماید. در دو گزارش بیماران در دو نوبت به فاصله یک ماه قبل و بعد از عمل جراحی با اسکن PET مورد بررسی قرار گرفتند. این بررسی حکایت از نقش معنی دار کمو رادیوتراپی قبل از عمل در کوچکتر کردن متاستازهای لنفاوی داشت (3،4) Matura از رنگ آمیزی سیتوکاتین ایمونوهیستوشیمی برای بررسی میزان پاسخ به رادیو کمو تراپی نئو اجوان استفاده نمود بررسی های او حکایت از نقش غیر قابل انکار درمان های نئو اجوان داشت (5) بررسی های Hagry و همکاران حکایت از نقش مثبت کمو تراپی در افزایش طول عمر بیماران مبتلا به سرطان مری توراسیک T4 داشته است (6) گروه های مختلف از روش های شیمی درمانی متفاوتی استفاده کرده اند و صرف نظر از رژیم استفاده شده در همه موارد به درجات متفاوتی پاسخ درمانی ایجاد شده و تومورها به نسبت های متفاوتی کوچکتر شده اند (7،8،9). ما از مجموعه سیس پلاتین و فلورو اوراسیل در دو دوره استفاده می کنیم. Kim به بررسی نتایج نئو اجوان در سرطان های پیشرفته مری پرداخت. در این زیر گروه خاص عوارض بیمارستانی در گروه رادیوتراپی شده بیشتر بود و مورتالیتته بیمارستانی دو گروه تفاوتی با هم نداشت (10). Yno معتقد است که رادیو کمو تراپی قبل از عمل ارزش معادل یا بهتر از لنف آدنکتومی 3 فیلد دارد (11).

از سوی دیگر تاثیر احتمالی کمو رادیوتراپی در افزایش مورتالیتته و موربیدتی perioperate باعث تضعیف طرفداران این شیوه درمان شده است.

در یک بررسی به روش متا آنالیز که شامل 1116 بیمار بود نشان داده شد که کمو رادیوتراپی اجوان باعث افزایش طول عمر 3 ساله بیماران و کاهش میزان عدد موضعی و منطبقه ای تومور خواهد شد. در ارتباط با نقش احتمالی کمو رادیوتراپی قبل از جراحی در ایجاد عوارض در مطالعات مختلف بیماران از نظر نوع آسیب شناسی مرحله بیماری، محل تومور و شرایط عمومی بیماران به صورت کنترل شده و هماهنگ و یک دست نبود. در سری بیماران ما علی رغم اینکه بیماران رادیوتراپی شده تومور بزرگتری داشتند این موضوع باعث نشد که عوارض کوتاه مدت افزایش داشته باشد.

## References

- ۱-Mark Feldman, Lawrence S. Freidman, Lawrence J, Brand T. Gastrointestinal and liver disease. ۲۰۰۶; ۸: ۹۴۹-۶۹.
- ۲-Nabeya, Y, Ochiai, T, Matsubara H, Okazumi S, Shiratori T. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by esophagectomy for initially resectable squamous cell carcinoma of the esophagus with multiple lymph node metastasis. Diseases of Esophagus ۲۰۰۵; ۱۸(۶): ۳۸۸-۹۷.
- ۳-Flamen, P, Van Cutsem E, Lerut A, Cambier JP, Haustermans K, Bormans G. Positron emission tomography for assessment of the response to induction radiochemotherapy in locally advanced oesophageal cancer. Annals of Oncology March ۲۰۰۲; ۱۳(۳): ۳۶۱-۸.
- ۴-Brucher, Bjorn, Weber, Wolfgang, Bauer. Markus Neoadjuvant Therapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Response Evaluation by Positron Emission Tomography. Annals of Surgery March ۲۰۰۱; ۲۳۳(۳): ۳۰۰-۳۰۹.
- ۵-Matsuyama, Jin MD A, Doki, Yuichiro MD A, Yasuda, Takushi MD A. The effect of neoadjuvant chemotherapy on lymph node micrometastases in squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus Surgery May ۲۰۰۷; ۱۴۱(۵): ۵۷۰-۸۰.
- ۶-Hagry O, Coosemans W, De Leyn P, Naftaux P, Van Raemdonck D, Van Cutsem E, Hausterman K, Lerut T. Effects of preoperative chemoradiotherapy on postsurgical morbidity and mortality in cT3-4 +/- cM1 lymph cancer of the oesophagus and gastro-oesophageal junction. Eur J Cardiothorac Surg ۲۰۰۳; ۲۴: ۱۷۹-۸۶.
- ۷-Lins C-C, Hsu C-H, Cheng J, Wang H-P, Lee J-M, Yeh K-H, Yang C-H, Lin J-T, Cheng A-L, Lee Y-C. Concurrent chemoradiotherapy with twice weekly paclitaxel and cisplatin followed by esophagectomy for locally advanced esophageal cancer. Ann Oncol ۲۰۰۷; ۱۸: ۹۳-۹۸.
- ۸-Henry LR, Goldberg M, Scott W, Konski A, Meropol NJ, Freedman G, Weiner LM, Watts P, Beard M, McLaughlin S, Cheng J D. Induction Cisplatin and Paclitaxel Followed by Combination Chemoradiotherapy with ۵-Fluorouracil, Cisplatin, and Paclitaxel Before Resection in Localized Esophageal Cancer: A Phase II Report. Ann Surg Oncol ۲۰۰۶; ۱۳: ۲۱۴-۲۰.
- ۹-Goldberg M, Farma J, Lampert C, Colarusso P, Coia L, Frucht H, Goosenberg E, Beard M, Weiner LM. Survival following intensive preoperative combined modality therapy with paclitaxel, cisplatin, fluorouracil, and radiation in resectable esophageal carcinoma: A phase I report. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. ۲۰۰۳; ۱۲۶: ۱۱۶۸-۷۳.
- ۱۰-Kim MK, Cho K-J, Kwon GY, Park S-I, Kim YH, Kim JH, Song H-Y, Shin JH, Jung HY, Lee GH. Patients with ERCC1-Negative Locally Advanced Esophageal Cancers May Benefit from Preoperative Chemoradiotherapy. Clin. Cancer Res. ۲۰۰۸; ۱۴: ۴۲۲۵-۳۱.
- ۱۱-Yano M, Takachi K, Doki Y, Miyashiro I, Kishi K. Preoperative chemotherapy for clinically node-positive patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. Diseases of the Esophagus June ۲۰۰۶; ۱۹(۳): ۱۵۸-۶۳.
- ۱۲-Reynolds JV, Ravi N, Hollywood D, Kennedy MJ, Rowley S, Ryan A, Hughes N, Carey M, Byrne P. Neoadjuvant chemoradiation may increase the risk of respiratory complications and sepsis after transthoracic esophagectomy. J Thorac Cardiovasc Surg ۲۰۰۶; ۱۳۲: ۵۴۹-۵۵.
- ۱۳-Wang SL, Liao Z, Vaporciyan AA, Tucker SL, Liu H, Wei X, Swisher S, Ajani JA, Cox JD, Komaki R. Investigation of clinical and dosimetric factors associated with postoperative pulmonary complications in esophageal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy followed by surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys. ۲۰۰۶ Mar. ۱; ۶۴(۳): ۶۹۲-۹.
- ۱۴-John R, Doty MDa, Jorge D, Salazar MDa, Arlene A, Forastiere MDb, Elisabeth I, Heath MDb, Lawrence Kleinberg. Postesophagectomy morbidity, mortality, and length of hospital stay after preoperative chemoradiation therapy. Ann Thorac. Surg; ۷۴: ۲۲۷-۳۱.
- ۱۵-Rony MD, Tarek Mekhail MD, David J, Adelstein MD, Lisa A, ybicki MS, Peter J, Mazzone M, Abou-Jawde. Impact of Induction Concurrent Chemoradiotherapy on Pulmonary Function and Postoperative Acute Respiratory Complications in Esophageal Cancer. Annals of Surgical Oncology ۲۰۰۷; ۱۴: ۳۲۴۳-۵۰.

۱۶-Melis M, McLoughlin JM, Michelle Dean E, Siegel EM, Weber JM, Shah N, Kelley ST, Karl RC. Correlations Between Neoadjuvant Treatment, Anemia, and Perioperative Complications in Patients Undergoing Esophagectomy for Cancer. *J Surg Res* ۲۰۰۸ Jul ۳۱.

۱۷-Rice DC, Correa AM, Vaporciyan AA, Sodhi N, Smythe WR, Swisher SG, Walsh GL, Putnam JB Jr, Komaki R, Ajani JA. Preoperative chemoradiotherapy prior to esophagectomy in elderly patients is not associated with increased morbidity. *Ann Thorac Surg*. ۲۰۰۵ Feb;۷۹(۲):۳۹۱-۷.

## Effectiveness of Neoadjuvant Treatments on Mortalities And Short-term Complications in Esophageal Cancer Patients Undergoing Transhiatal Surgery at Emam Reza (Pbuh) Hospital of Mashhad (Iran)

Moa'tamed Elsharia'ati SM<sup>\*1</sup>, Jangjoo A<sup>2</sup>, Fatahi Ma'soom AS<sup>3</sup>

(Received: 1 Mar, 2008

Accepted: 2 Mar 2009)

### Abstract

**Introduction:** Although surgery is the corner stone of treatment for esophageal cancer, there have been widespread efforts to find new methods of treatment. Therefore, neoadjuvant CRT certainly increases the rate of resectability and 3 years survival. In our research, we reviewed effects of neoadjuvant RCT on short-term complications and hospital mortalities.

**Materials & Methods:** 114 cases of esophageal cancer during a two-year period underwent operation by trans-hiatal method. Based on the size and pathologic reports, neoadjuvant CRT was applied for a subgroup.

**Findings:** Most the tumors were in middle one-third and male to female ratio was 4 to 1. There were 13 complications and 6/3% mortalities. No significant differences were observed between the two groups.

**Discussion & Conclusion:** Neoadjuvant treatment does not increase mortality or complication of surgically operated esophageal cancers. More well-controlled studies by different centers with more cases are recommended for more reliable achievements to be reached.

**Key words:** neoadjuvant, transhiatal, carcinoma, esophagus

1. Burn Ward, Emam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran (corresponding author)

2. General Surgery Dept, Emam Reza Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3. General Surgery Dept, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran