



یافته های پرتو درمانی پس از جراحی در بیماران مبتلا به سرطان معده

چکیده

دکتر نیلوفر احمدلو*،
دکتر شاپور امیدواری*،
دکتر احمد مصلائی*،
*استادیار گروه پرتودرمانی،
دانشگاه علوم پزشکی شیراز

نویسنده مسوول:

دکتر نیلوفر احمدلو
شیراز، بیمارستان نمازی، بخش
پرتو درمانی و شیمی درمانی
تلفن: ۰۷۱۱-۶۲۶۰۱۳۵
E-mail:
icr2@sums.ac.ir

مقدمه: برگشت موضعی شایع ترین گونه برگشت بیماری در سرطان معده ی پیشرفته ی موضعی است، که در ۶۷ تا ۹۰ درصد بیماران درمان شده با جراحی تنها رخ می دهد. هدف از این پژوهش بررسی اثر پرتودرمانی پس از جراحی در این گروه از بیماران می باشد. **روش کار:** از خرداد ماه ۱۳۶۴ تا مرداد ماه ۱۳۷۴، پنجاه و هشت بیمار مبتلا به سرطان معده با ویژگی های آسیب شناختی درگیری سرروزا، درگیری غدد لنفاوی و یا درگیری حاشیه ی جراحی، با پرتودرمانی پس از جراحی درمان شدند. پرتودرمانی با کبالت ۶۰ با دو میدان درمانی جلویی و پشتی تا میزان ۵۴ گری (Gray) انجام شد. **یافته ها:** پس از حداقل پنج سال پی گیری بیماران، ۴۱ بیمار (۷۰/۷ درصد) فوت شدند، ۲۱ بیمار (۳۶/۲ درصد) از عود موضعی، ۱۸ نفر (۳۱ درصد) از متاستاز دوردست و دو نفر (۳/۴ درصد) از هر دو مورد فوت شدند. مهار موضعی بیماری در ۴۲/۵ درصد بیماران مشاهده شد. بقای کلی پنج ساله ۲۹/۳ درصد و میانگین بقای بیماران ۱۵ ماه بود. **نتیجه:** مقایسه نتایج این بررسی با بررسی های دیگر نشان دهنده ی افزایش توان مهار موضعی سرطان معده با خطر زیاد، با پرتو درمانی پس از جراحی می باشد.

کلید واژه ها: سرطان معده، پرتودرمانی پس از جراحی، عود موضعی، گاسترکتومی

مقدمه

آدنو کارسینوم معده یکی از علل اصلی مرگ ناشی از سرطان در سده ی بیستم است. اگر چه طی ۴۰ سال گذشته شیوع این بیماری کاهش یافته است، اما هنوز یکی از تهدیدات جدی برای سلامتی و حیات انسان ها به شمار می رود [۱]. پیش آگهی این بیماری بسیار بد و بقای کلی ۵ ساله این بیماری در بیشتر کشورها ۱۰ تا ۴۰ درصد است [۲، ۳]. جراحی کامل توده اصلی و میکروسکوپیک تنها احتمال درمان قطعی سرطان معده می باشد. اما پس از جراحی رادیکال نیز، احتمال برگشت دوباره بیماری بصورت موضعی و دور دست دست کم ۸۰ درصد است. برگشت موضعی شایع ترین نوع بازگشت بیماری است و

بر پایه سیستم Modified Astler Coller مرحله بندی شدند. درگیری سروزا در ۴۸ بیمار، درگیری غدد لنفاوی در ۲۵ نفر و درگیری هر دو مورد در ۲۸ بیمار یافت شد. دو بیمار درگیری میکروسکوپی حاشیه ی جراحی داشتند. در ۳۰ بیمار، آدنوکارسینوم به صورت تمایز نیافته، در ۱۷ نفر با تمایز متوسط و در ۱۱ بیمار تمایز یافته بود (جدول ۱). روش جراحی شامل برداشتن کامل یا تقریباً کامل معده و غدد لنفاوی پیرامون آن (First Echelon Lymphadenectomy) بوده است.

همه ی بیماران با دستگاه کبالت ۶۰ درمان شدند. منطقه ی درمانی در برگیرنده ی بستر معده، باقی مانده ی معده و غدد لنفاوی پیرامون معده،

جدول ۱: ویژگی ها ی بیماران از جهت جنس، مرحله بندی بیماری و یافته های آسیب شناختی تومور

شمار (درصد)	ویژگی ها
۳۸ (۶۰/۵)	جنس مرد
۲۰ (۳۴/۵)	جنس زن
۲۱ (۳۶/۲)	مرحله ی B2
۲ (۳/۴)	C1
۳۵ (۶۰/۴)	C2
۱۱ (۱۹)	G1
۱۷ (۲۹/۳)	G2
۳۰ (۵۱/۷)	G3
۴۸ (۸۲/۷)	ویژگی ها ی درگیری سروزا
۲۵ (۴۳/۱)	آسیب درگیری غدد لنفاوی
۲ (۳/۴)	شناختی درگیری حاشیه جراحی

احتمال آن، ۶۷ تا ۹۰ درصد است و در مواردی که سروزا یا غدد لنفاوی درگیر باشند، این رخداد محتمل تر است [۵،۴]. برای بهبود نتایج درمان، بسیاری از پژوهش ها درمان سیستمیک و موضعی پس از جراحی را بررسی کرده اند، اما کارآیی آنها هنوز ثابت نشده است [۶-۸].

در بسیاری از بررسی ها پرتو درمانی پس از جراحی موثر نبوده است [۶-۹]، اما در چندین بررسی تصادفی، با استفاده از پرتودرمانی پس از جراحی، برگشت موضعی کاهش یافته است [۱۰-۱۶]. به طور کلی، به نظر می رسد جهت کاهش برگشت موضعی پس از انجام جراحی در تومورهای پیشرفته ی معده (درگیری سروزا یا غدد لنفاوی) نیاز به انجام درمانهای کمکی دیگری نیز باشد. هدف از این مطالعه، بررسی پیش آگهی و چگونگی پیشرفت بیماری در ۵۸ بیمار مبتلا به سرطان معده با خطر زیاد پس از جراحی و پرتودرمانی می باشد.

مواد و روش

این بررسی گذشته نگر بر روی ۵۸ بیمار مبتلا به سرطان معده انجام شد که پس از جراحی با ویژگی های آسیب شناختی درگیری سروزا یا غدد لنفاوی به مرکز پرتودرمانی بیمارستان نمازی از تاریخ خرداد ماه ۱۳۶۴ تا مردادماه ۱۳۷۴ مراجعه کرده بودند.

۳۸ بیمار مذکر و ۲۰ بیمار مونث بودند و سن بیماران از ۲۷ تا ۷۵ سال با میانگین ۵۱ سال بود و

یافته های پرتو درمانی پس از جراحی در بیماران مبتلا به سرطان معده

متاستاز دوردست در ۱۸ بیمار (۳۱ درصد)، برگشت موضعی در ۲۱ نفر (۳۶/۳ درصد) و هردو مورد در دو بیمار (۳/۴ درصد) مشاهده شد. پس از میانگین ۷/۵ سال پی گیری بیماری (۵ تا ۱۰ سال)، بقای پنج ساله کلی و بدون بیماری برابر با ۲۹/۳ درصد بود. همه ی بیمارانی که به برگشت بیماری دچار شدند، در اثر بیماری خود فوت شدند و علل دیگر در مرگ بیماران دخالت نداشته است. میانگین زمان از پایان درمان تا برگشت موضعی نه ماه و تا متاستاز دوردست شش ماه بود.

مهار موضعی پنج ساله ی بیماری، ۴۲/۵ درصد و میانگین بقا در بیماران ۱۵ ماه بود. در هنگام پرتودرمانی، ۲۲ بیمار (۳۸ درصد) به عوارض پرتودرمانی مانند تهوع، استفراغ، بی اشتهایی و سوزش ملایم سردل دچار شدند که باعث قطع درمان در هیچ بیماری نشدند. عوارض دیررس پرتو درمانی، تنها به صورت علامت لرمیت (Lhermitte's Sign) در دو بیمار (۳/۴ درصد) مشاهده شد و مشکل دیگری دیده نشد.

بحث

خصوصیات آسیب شناختی سرطان معده از جمله درگیری غدد لنفاوی پیرامون معده، عمق درگیری لایه های معده و حاشیه جراحی از عوامل شناخته شده موثر در احتمال کنترل و پیش آگهی سرطان معده می باشند [۹]. احتمال برگشت موضعی پس از جراحی تنها،

شکمی (Celiac)، طحالی، ناف کبدی و پیرامون آئورت بود. بیماران در میدان های جلویی و پشتی با میزان روزانه ۲ تا ۵۴ گری مورد پرتو درمانی قرار گرفتند (نخاع پس از ۴۰ گری از میدان خارج شد). هشت بیمار همزمان با پرتودرمانی، شیمی درمانی با فلورووراسیل (5FU) هم دریافت کردند. برگشت موضعی بیماری، به صورت برگشت بیماری در بستر تومور، محل آناستوموز، غدد لنفاوی و بافت های پیرامون معده تعریف شده است. متاستاز دوردست، برگشت بیماری در مناطق دیگر بجز جاهای گفته شده در بالا توصیف شده است. همه ی بیماران هر دو تا سه ماه برای دو سال و هر شش ماه برای سه سال دیگر و سپس، سالانه معاینه شدند. در هر بازدید، تاریخچه، معاینه ی بالینی، آزمون های آزمایشگاهی روتین مانند شمارش گلبول های خونی و اندازه گیری آنزیم های کبدی انجام می شدند. سونوگرافی شکم هر شش ماه و عکس سینه، سالانه گرفته می شد. مدت پی گیری بیماران دست کم پنج سال بود و برگشت موضعی و بقای بیماران، ویژگی های بررسی شده برای پاسخ به درمان بودند.

یافته ها

از پنجاه و هشت بیمار مبتلا به سرطان معده پیشرفته موضعی که پس از جراحی، پرتودرمانی دریافت کرده بودند پس از پنج سال، ۱۷ بیمار بدون علایمی از برگشت بیماری زنده بودند.

شده بوده است (بقای پنج ساله ی بیماران ۲۹/۳ درصد) و علت این اختلاف می تواند استفاده از جراحی گسترده تر و پرتودرمانی به هنگام جراحی در بررسی اوگاتا باشد.

در یک مطالعه، ۴۳۶ بیمار مبتلا به سرطان معده که در مرحله دو یا سه بیماری بودند به صورت تصادفی به سه گروه شاهد (جراحی تنها)، پرتودرمانی (۴۰ تا ۵۰گری) و شیمی درمانی (فلورواوراسیل، آدریامایسین و میتومایسین) پس از جراحی تقسیم بندی شدند. در این بررسی، برگشت موضعی سرطان در گروه شاهد بیشتر از دو گروه دیگر، که پرتو درمانی یا شیمی درمانی گرفتند، بود ($p < 0/01$). اما سه گروه از نظر بقای کلی تفاوت آماری معنی دار نداشتند و میانگین بقای بیماران با بررسی کنونی برابر بود (۱۵ ماه) [۱۲]. مطالعات دیگر نیز، بهبود کنترل موضعی را با پرتو درمانی پس از جراحی نشان داده اند [۱۳، ۱۴].

در مطالعه گازل (Guzel) [۱۵] و همکارانش، در یک بررسی گذشته نگر بر روی ۲۱ بیمار مبتلا به سرطان معده با ویژگی های آسیب شناختی پرخطر، از پرتو درمانی پس از جراحی (۴۶ تا ۵۰ گری) استفاده کردند. میانگین بقا در این بیماران ۲۷ ماه و برگشت موضعی ۱۹ درصد بوده است.

مارتینز مونگ Martinez-Mong [۱۶] نیز، به ۶۲ بیمار مبتلا به سرطان معده با ویژگی های آسیب شناختی درگیری سروزا و یا غدد لنفاوی، پرتو درمانی پس از جراحی (۴۵ تا ۵۰ گری) داده

در این بیماران بسیار زیاد است [۴، ۵]. به همین علت، بر روی استفاده از پرتو درمانی پس از جراحی بررسی های بسیار انجام شده است، اما اهمیت آن هنوز کاملاً شناخته شده نیست. چندین بررسی بهبود کنترل موضعی را با این روش نشان داده اند.

در مطالعه ی موتزل Moetrel [۱۰]، ۶۲ بیمار با سرطان پیشرفته ی موضعی معده را پس از جراحی، به دو گروه تقسیم کرده است. گروه نخست، به عنوان گروه شاهد، تنها جراحی شدند و گروه دوم، شیمی درمانی (فلورواوراسیل) و پرتودرمانی (3750 ± 200 سانتی گری) پس از جراحی دریافت کردند. برگشت موضعی در گروه نخست، ۵۴ درصد و در گروه دوم، ۳۹ درصد بود. بیماران مورد بررسی ما از نظر ویژگی های آسیب شناختی و مرحله ی بیماری، همانند بررسی موتزل بودند. برگشت موضعی در بررسی حاضر ۳۹/۶ درصد بوده است که قابل قیاس با این بررسی می باشد.

در مطالعه دیگری توسط اوگاتا Ogata [۱۱]، ۱۸۳ بیمار مبتلا به مرحله ی دو و سه سرطان معده به دو گروه جراحی تنها و جراحی با پرتو درمانی به هنگام جراحی (۲۸ تا ۳۰ گری) تقسیم شدند. بقای هشت ساله در بیماران مرحله ی دو در گروه جراحی تنها، ۴۸ درصد و در گروه دیگر، ۱۰۰ درصد بوده است. این مورد در بیماران مرحله ی سه، به ترتیب ۳۵ و ۵۵ درصد بوده است. در بررسی کنونی بقای بیماران کمتر از بررسی یاد

جراحی را پیشنهاد نکرده اند [۱۷]. گرچه یافته ها در این بررسی نسبت به بسیاری از بررسی های دیگر، که از پرتودرمانی پس از جراحی استفاده کرده اند، ضعیف تر هستند، اما در مقایسه با آنانی که از پرتو درمانی استفاده نکرده اند [۵،۴]، بهبود در کنترل موضعی بیماری را نشان می دهد. اگرچه برخی از بررسی ها، اثر پرتودرمانی پس از جراحی را در افزایش بقای کلی بیماران ناچیز می دانند، اما بیشتر محققین به اثر آن در کاهش برگشت موضعی تومور باور دارند. البته، بایستی بررسی های تصادفی آینده نگر با شمار بیشتر بیمار، برای اثبات این یافته ها انجام گیرد.

نتیجه گیری

گرچه اثر پرتودرمانی پس از جراحی در بهبود نتیجه ی درمان مورد بحث است، اما این بررسی نشان دهنده ی افزایش کنترل موضعی با استفاده از پرتودرمانی پس از جراحی است.

است. در این بررسی، ۲۷ بیمار، افزون بر پرتو درمانی بیرونی، پرتو هنگام جراحی نیز دریافت کردند. پنج بیمار نیز همزمان شیمی درمانی (فلوروووراسیل) گرفتند. پس از میانگین ۶ سال پی گیری، برگشت موضعی در ۱۱/۱ درصد و بقای کلی در ۴۱ درصد بیماران که پرتودرمانی بیرونی و هنگام جراحی دریافت کرده بودند دیده شد. ۲۰ درصد برگشت موضعی بیماری و ۳۸ درصد بقای کلی پس از ۷ سال میانگین پی گیری در بیمارانی که تنها پرتودرمانی بیرونی گرفته بودند، گزارش شد.

در دو بررسی آخر، بیماران از نظر مرحله ی بیماری با بررسی کنونی قابل مقایسه هستند، اما یافته ها از بیماران ما، برگشت موضعی بیشتر و بقای کلی کمتر را نشان می دهد. علت این اختلافات می تواند بزرگتر بودن میدان پرتودرمانی در مطالعه گازل (Guzel) و استفاده از پرتودرمانی حین جراحی در مطالعه مارتینز مونگ باشد. شماری از بررسی ها نیز، پرتو درمانی پس از

Results of Post-operative Radiotherapy in Patients with High Risk Gastric Cancer

Background: Locoregional recurrence is the most common pattern of treatment failure in locally advanced gastric cancer which occurs in 67% to 90% of patients treated with surgery. Assessment of post-operative radiotherapy in locally advanced gastric cancer, was the aim of this study. **Materials and Methods:** From 1985 to August 1995, fifty-eight patients with gastric cancer and

N. Ahmadloo, M.D. *,
Sh. Omidvari, M.D. *,
A. Mosalaei, M.D. *,
* Department of Radiation
Oncology, Nemazee
Hospital, Shiraz University
of Medical Sciences

serosal and/or nodal involvement and/or positive or close margins of resection were treated with post-operative external radiotherapy. The radiation was delivered by cobalt 60 machine through anteroposterior and posteroanterior portals up to 54 Gray. **Results:** After a minimum of five years follow up, 41 patients (70.7%) died. Out of this group, 21 (36.3%) patients died from locoregional recurrence, 18 (31%) patients from distant metastases and 2 (3.4%) patients from both. Local control rate was 42.5% and overall 5-year survival rate was 29.3% with a mean of 15 months. **Conclusion:** This retrospective study, as compared to other studies, suggests favorable effects of post-operative radiotherapy in the control of locoregional recurrence in high risk gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer, Post-operative radiotherapy, Locoregional recurrence, Gastrectomy

Correspondence:
N. Ahmadloo
Department of Radiation
Oncology,
Nemazee Hospital,
Shiraz, Iran
Tel: +98-711-6260135
E-mail: icr2@sums.ac.ir

منابع

- [1]Kasakura Y, Phan A, Ajani J: Adjuvant therapy for resected gastric carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11(2):431-44.
- [2]Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al.: Patterns of failure following curative resection of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1357-62.
- [3]Noguchi Y, Imadu T, Matsumoto A, et al.: Radical surgery for gastric cancer. *Cancer* 1989; 64:2053-62.
- [4]Gunderson LL, Sosin H: Adenocarcinoma of the stomach-areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic looks): Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1-11.
- [5]Wisbeck WA, Becker EM, Russel AH: Adenocarcinoma of the stomach: Autopsy observations with therapeutic implications for the radiation oncologist. *Radiother Oncol* 1986;7:13-18.
- [6]Regine WF, Mohiuddin M: Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 921-7.
- [7]Gastrointestinal Tumor Study Group: A comparison of combination chemotherapy and combined modality therapy for advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982;49:1771-7.
- [8]Gastrointestinal Tumor Study Group: The concept of locally advanced gastric cancer: Effect of treatment outcome. *Cancer* 1990;66:2324-30.
- [9]Yu CCW, Levison DA, Dunn JA, et al.: Pathological prognostic factors in the second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant therapy in resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:1106-10.
- [10]Moetrel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al.: Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognostic gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984;2:1249-54.
- [11]Ogata T, Araki K, Matsuura K, et al.: A 10-year experience of intraoperative radiotherapy for gastric carcinoma and a new surgical method of creating a wider irradiation field for cases of total gastrectomy patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:341-7.

- [12]Allum WH, Hallisey MT, Ward LC, Hockey MS: A controlled prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy or radiotherapy in resectable gastric cancer: Interim report. British Stomach Cancer Group. *Br J Cancer* 1989;60:739-44.
- [13]Herskovic A, Martz K, Al Sarraf M, et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the stomach. *N Engl J Med* 1992; 326:1593-98.
- [14]Krook JE, Moetrel CG, Gunderson LL, et al.: Effective surgical adjuvant for high risk gastric cancer. *N Engl J Med* 1991;324:709-15.
- [15]Guzel Z, Gajl D, Grzegorzewski J: Post-operative radiotherapy in gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995;58:35-39.
- [16]Martinez-Monge R, Calvo FA, Azinovic I, et al.: Pattern of failure and long-term results in high risk resected gastric cancer treated with post-operative radiotherapy with or without intraoperative electron boost. *J Surg Oncol* 1997;66:24-9.
- [17]Dupont JB, Lee JR, Burton M, et al.: Adenocarcinoma of the stomach: Review of 1497 cases. *Cancer* 1987;41:941-7.