

سرطان مری

ترجمه از: دکتر سیاوش ناصری مقدم *

خلاصه:

سرطان مری چهارمین سرطان شایع در کشورهای در حال توسعه است. با آنکه آدنوکارسینوما در دهه‌های اخیر به نحو چشمگیری افزایش پیدا کرده است اما سرطان‌های سنگفرشی (Squamous Cell Ca) هنوز هم بیشترین تعداد را تشکیل می‌دهد. جراحی درمان اصلی این بیماری به شمار می‌رود و در این مقاله پیشرفت‌های روش‌های جراحی مرور شده است. نقش شیمی درمانی و پرتو درمانی در سرطان مری به خوبی روشن نیست، خصوصاً که اکثر مطالعات در این زمینه مطالعات کنترل نشده هستند. نتایج بررسی ۶۰۱ بیمار را که در بخش جراحی بیمارستان سنت جیمز دوبلین بین سال‌های ۱۹۷۰ تا ۱۹۹۴ تحت عمل جراحی قرار گرفتند را نیز در این مقاله مرور خواهیم کرد. این بررسی به روشنی بیانگر آن است که اگرچه مرگ و میر خود عمل جراحی زو به کاهش است، اما این روش در اکثر بیماران منجر به بهبودی نمی‌شود. به همین منظور ما مطالعه‌ای را شروع کرده‌ایم که در آن روش جراحی به تنهایی با روش استفاده از شیمی - پرتو درمانی همراه (Neoadjuvant Chemoradio - Therapy) قبل از عمل جراحی برای سرطان‌های سنگفرشی و آدنوکارسینوماهای مری مقایسه می‌شود. نتایج اولیه حکایت از بارزش بودن درمان چندجانبه (Multimodality) در بیماران مبتلا به این بیماری دارد.

شیوع:

در کشورهای در حال توسعه سرطان مری چهارمین سرطان شایع و در کشورهای توسعه‌یافته این بیماری پانزدهمین سرطان از نظر شیوع است. تا همین اواخر اکثر موارد بیماری را نوع سنگفرشی آن تشکیل می‌داد. در چند دهه اخیر شیوع آدنوکارسینوم مری افزایش چشمگیری داشته است. شواهد دال بر این افزایش به طور مستقل از کشورهای ایالات متحده آمریکا، آلمان، انگلستان و دانمارک گزارش شده است. بلات و همکاران در مطالعه‌شان نشان دادند که بین سال‌های ۱۹۷۶ تا ۱۹۸۷ بروز آدنوکارسینوم مری در ۹ منطقه ایالات متحده آمریکا سالانه ۹/۸ درصد در مردان سیاهپوست و ۹/۴ درصد در مردان سفیدپوست افزایش داشته است، به نحوی که در سال ۱۹۸۷ آدنوکارسینوم مری ۳۴ درصد سرطان‌های مری را در مردان سفیدپوست شامل شده است. تنها فاکتور خطر شناخته شده برای آدنوکارسینوم مری، مری‌بارت است. اگرچه هیچ گزارشی از افزایش مری‌بارت در جامعه در دسترس نیست اما به نظر می‌آید این افزایش که ناشی از ریفلاکس معدی مروی (Gastro-Esophageal Reflux) رو به افزایش در جوامع غربی است، وجود دارد. در مقابل نیز چندین فاکتور خطر شناخته شده برای سرطان سنگفرشی مری وجود دارد که مهمترین آنها تنباکو، الکل، نیتروزامین‌ها و کمبود برخی ویتامین‌ها (A و B) و مواد معدنی (مولیبدن) هستند (جدول ۱). اگرچه هنوز بروز بسیار بالایی (بیش از یک درهزار) از مناطق با شیوع بالا نظیر حاشیه دریای خزر، ترانسکی و شمال چین گزارش می‌شود، اما بروز سرطان سنگفرشی مری در اکثر مناطق یا کمی

کاهش یافته است یا تغییری نکرده است. در اروپا و ایالات متحده آمریکا مصرف الکل و تنباکو مهمترین فاکتورهای خطر اپیدمیولوژیک اند. بارزترین دلیل این ارتباط بروز حدود ۴۰ در ۱۰۰،۰۰۰ در شمال فرانسه در مقایسه با بروز کمتر از ۱۰ در ۱۰۰،۰۰۰ در سایر نقاط اروپا است.

عمل جراحی

در دهه‌های گذشته درمان سرطان مری تغییرات مهمی داشته است. علیرغم مرگ و میر بالای عمل جراحی (حدود ۳۰ درصد بین سال‌های ۱۹۷۰ - ۱۹۴۰)، این روش سنگبنای اصلی درمان بوده است. مولر و همکاران اطلاعات منتشر شده در این مورد بین سال‌های ۱۹۹۰ - ۱۹۸۰ را مورد مآ - آنالیز قرار دادند و نشان دادند که مرگ و میر جراحی تا حدود ۱۳ درصد کاهش یافته است و قابلیت برداشته شدن تومور (Resectability) از ۳۹ درصد به ۵۶ درصد افزایش پیدا کرده است. اما بقای پنج‌ساله از ۱۵ درصد به ۱۸ درصد رسیده است که از نظر آماری ارزشی ندارد.

کاهش مرگ و میر عمل جراحی بیش از آن که مدیون روش‌های بهتر جراحی باشد مدیون مراقبت‌های بهتر قبل و بعد از عمل، بیهوشی بهتر، درک بهتر از حمایت تغذیه‌ای و پیشگیری و درمان مؤثرتر عفونت‌ها است. عدم تغییر بقای پنج‌ساله نشانگر نارسایی روش‌های موجود جراحی است.

۲۰ درصد بوده است. حدود نیمی از مرگ و میرها به علت متاستاز بود، اما از آن مهمتر ۵۰ درصد بقیه مرگ و میر به علت بازگشت بیماری در قسمت‌های باقیمانده مری یا در مدیاستن بود.

برخی عوامل ممکن است بیانگر علت چنین نتایج ناامیدکننده‌ای باشند. از آنجا که مری فاقد لایه سروز است، تومور، در صورت نفوذ به لایه عضلانی، می‌تواند به سرعت وارد قسمت‌های مجاور خارج از مری گردد. بنابراین تشریح جانی بسیار مشکل یا حتی غیرممکن می‌گردد. همچنین تمایل تومور برای توسعه به طرف بالا از طریق یافت زیرمخاطی به این معنی است که ۱۰ - ۸ سانتیمتر از قسمت‌های سالم بالاتر از مرز فوقانی تومور را باید برداشت. با استفاده از برش سینه‌ای - شکمی برای تومورهای یکسوم تحتانی مری و روش لوییس - تنر برای تومورهای قسمت‌های میانی و فوقانی مری، این کار همیشه ممکن نیست. مقدار غدد لنفاوی که از داخل شکم برداشته می‌شود به نظر کافی می‌رسد، اما تعداد غدد لنفاوی که از مدیاستن برداشته می‌شود کافی نیست.

روش سه مرحله‌ای Mc Keown از اولین تلاش‌ها برای حل مسئله برداشتن ناکافی بافت‌ها بود. اگرچه در ابتدا روش او بسیار مورد توجه قرار گرفت، اما این روش مورد استفاده عمومی پیدا نکرد، شاید به این دلیل که در روش او تشریح شکمی - سینه‌ای و گردنی به ترتیب انجام می‌شود و عمل جراحی را بسیار طولانی می‌کند. از سوی دیگر در بسیاری موارد در آوردن تومورهای حجیم از گردن بسیار مشکل است. مشکل دیگر آوردن کاردیا به برش گردنی، باز کردن آن و ایجاد آناستوموز در آن منطقه است. اما بدون شک برداشتن مری در سه مرحله در مقایسه با روش سنتی جراحی، بروز تومور در قسمت‌های فوقانی را کاهش می‌دهد، اگرچه به قول Wong این روش با روش لوییس - تنر تنها ۲ - ۱ سانتیمتر اختلاف در محل آناستوموز ایجاد می‌کند و این مقدار کم نباید تفاوت چشمگیری ایجاد کند.

روش برداشتن کلی اسکینر راهی است برای برداشتن ریشه‌ای تومور. در این روش بافت‌های مری، لوله سینه‌ای (Thoracic Duct)، ورید آزیگوس، پریکارد خلفی، و تمام بافت فیبری - چربی مدیاستن خلفی تا ۱۰ سانتیمتر بالاتر از مرز فوقانی تومور یکجا برداشته می‌شوند. اگرچه کنترل موضعی تومور با این روش به خوبی انجام می‌گیرد، اما بازگشت تومور در غدد لنفاوی گردن نسبتاً شایع است. خود اسکینر معتقد است که روش او بیشتر برای بیمارانی مفید است که اولاً تومور تمام ضخامت مری را گرفتار نکرده است و درثانی بیش از ۵ گروه از غدد لنفاوی درگیر تومور نباشند. بقای ۵ ساله در چنین بیمارانی ۲۹ درصد بوده است. نکته مثبت دیگر این روش آن است که بازگشت موضعی

جراحی سنتی برای سرطان مری چند دهه است که استاندارد شده است (جدول ۲). ضایعات کاردیا و قسمت‌های تحتانی مری از طریق برش سینه‌ای - شکمی از طرف چپ مورد عمل جراحی قرار می‌گرفتند و قسمت‌هایی از بخش فوقانی معده و تمام مری تا نزدیکی قوس آئورت برداشته می‌شد. برای ضایعات یکسوم میانی مری از روش لوییس - تنر استفاده می‌شد و قسمت‌های میانی و تحتانی مری را برمی‌داشتند و آناستوموزی در بالای قفسه صدری ایجاد می‌شد. ضایعات یکسوم فوقانی مری را یا برای رادیوتراپی می‌فرستادند یا به روش لوییس - تنر عمل می‌کردند و آناستوموز را نزدیک به ورودی قفسه صدری (Thoracic Inlet) ایجاد می‌کردند.

جدول ۱

سرطان مری - عوامل ایجاد کننده

| سرطان سنگفرشی | آدنوکارسینوم |
|----------------------------|--------------|
| ← ژنتیک | ← مری بارت |
| ← التهاب مزمن | |
| ← کمبود ویتامین‌ها (A,B,C) | |
| ← نیتروزآمین‌ها | |
| ← کمبود مولیبدن | |
| ← الکل | |
| ← تنباکو | |

جدول ۲

انواع اعمال جراحی

| | |
|-----------------|---|
| روش‌های سنتی | برش شکمی - سینه‌ای روش لوییس - تنر ازوفاگکتومی سه مرحله‌ای ازوفاگکتومی Transhiatal |
| روش‌های رادیکال | برداشتن یکجای مری (En-Bloc Esophagectomy) برداشتن سه منطقه‌ای غدد لنفاوی (Three-Field Lymphadenectomy) |

برداشتن غدد لنفاوی متفاوت بود و در نهایت غدد محور سلیاک، معده چپ، غدد اطراف شریان‌های کبدی و طحالی، غدد قسمت تحتانی مدیاستن و اطراف کارینا برداشته می‌شدند. بقای پنجساله با این روش‌ها کمتر از

تومور، چه در محل آناستوموز و چه در مدیاستن بسیار کم است (حدود ۵۰ درصد).

Orringer به این نکته معتقد است که اکثر تومورها در زمان تشخیص میکرومتاستاز داده‌اند، بنابراین تشریح وسیع موضعی جلوی بازگشت بیماری را نمی‌گیرد. با این فرض وی جراحی Transhiatal را پیشنهاد می‌کند حسن این روش آن است که تومور و برخی از غدد لنفاوی درگیر را می‌توان برداشت بدون آنکه به دستگاه تنفسی آسیبی برسد، و به این ترتیب از یکی از عوارض مهم برداشتن مری جلوگیری می‌شود. کاستی‌های این روش عبارتند از: ۱ - Staging نامطمئن و ۲ - برداشتن غدد لنفاوی درگیر. بنا بر تجربه ما کاستی دیگر این روش افزایش بروز شیلاتوراکس (Chylothorax) است. Orringer شیوع ۲/۵ درصد Chylothorax را با روش خود گزارش کرد. این عارضه در ۱۰/۵ درصد از بیماران ما دیده شد، درحالی‌که در روش جراحی سنتی، شیوع این عارضه تنها ۰/۲ درصد است. در حال حاضر ما روش Transhiatal را فقط در مورد بیمارانی به کار می‌بریم که قبلاً حلق، حنجره و مری برای سرطان‌های خلف کریکوتیید در آنها برداشته شده باشد.

برداشتن سه منطقه‌ای غدد لنفاوی، علیرغم گزارش‌های امیدبخشی که از ژاپن وجود دارد، هنوز مورد گفتگو است. هواداران این روش بسیار رادیکال به مطالعات «سورومارو Tsurumaru» که درگیری غدد لنفاوی گردن را در ۲۴ درصد بیماران گزارش کرده است استناد می‌کنند. متاستاز به غدد لنفاوی شکم در ۵۰ درصد موارد دیده می‌شود. بعلاوه «آکی یاما Akiyama» متاستاز در غدد لنفاوی مدیاستن فوقانی را در ۲۶ درصد از تومورهای قسمت فوقانی مری، ۱۲ درصد از تومورهای قسمت میانی و ۱۱ درصد از تومورهای قسمت تحتانی پیدا کرد. در روش جراحی سنتی، غدد لنفاوی و مدیاستن فوقانی را برنمی‌دارند.

مزایای برداشتن گسترده غدد لنفاوی شکم، مدیاستن و گردن عبارتند از، ۱ - بهبود بقای پنجساله بیماران (۴۹ درصد در مطالعه «کاتو Kato» و همکاران)، ۲ - کاهش بازگشت موضعی بیماری و ۳ - Staging دقیقتر تومور. در مطالعه ملی ژاپنی‌ها به منظور مقایسه برداشتن دومنطقه‌ای و سه منطقه‌ای غدد لنفاوی، بقای پنجساله بیماران در گروه سه منطقه‌ای در حدود ۲۴ درصد بوده است. این رقم در مقایسه با رقم ۲۷ درصد برای برداشتن دومنطقه‌ای غدد لنفاوی تفاوت معنی‌دار دارد. مهم‌ترین کاستی این روش، شیوع بالای فلج عصب راجعه حنجره است. در مطالعه یادشده، شیوع این عارضه در روش سنتی ۱۴ درصد بود، حال آنکه در روش برداشتن سه منطقه‌ای غدد لنفاوی به ۲۰ درصد رسید. شیوع بالای این عارضه در روش سنتی بیانگر آن است که

غدد لنفاوی مدیاستن فوقانی به طور معمول در این عمل جراحی برداشته شده‌اند، چراکه عصب سمت چپ هنگام تشریح سمت چپ نای آسیب می‌بیند و عصب سمت راست هنگام تشریح ورودی قفسه سینه. مرگ و میر عمل جراحی وسیع ۲/۸ درصد و مرگ و میر عمل جراحی سنتی ۴/۵ درصد می‌باشد. دسای Desai و همکاران دریافتند که پس از عمل جراحی سنتی بیماری معمولاً در غدد لنفاوی عود می‌کند، حال آنکه پس از عمل جراحی وسیع عود بیماری خود را با متاستاز نشان می‌دهد. مزیت اصلی عمل جراحی با برداشتن سه منطقه‌ای غدد لنفاوی کنترل بهتر موضعی بیماری است؛ و اگر بیمار دچار میکرومتاستاز باشد، منفعت زیادی از این نوع عمل نمی‌برد. در صورت درگیری بیش از پنج غده لنفاوی شانس وجود چنین متاستازهایی زیاد است. درمان چندگانه Multi Modality Treatment روش دیگری است که شانس وجود چنین متاستازهایی را نیز دربرمی‌گیرد.

پرتو درمانی و شیمی درمانی

هم پرتو درمانی و هم شیمی درمانی توسط محققان متعددی در گذشته به کار گرفته شده‌اند. اما کمتر گزارش کنترل شده‌ای در دست است. در هر حال حقایق متعددی مشخص شده‌اند که عبارتند از: پرتو درمانی نسبت به جراحی اثر کمتری در جهت بقای عمر بیمار دارد. پرتو درمانی پیش از عمل طول عمر را افزایش نمی‌دهد و دلیلی هم در دست نیست که پس از عمل هم تأثیر چندانی داشته باشد.

بیشتر مطالعات شیمی درمانی، مطالعات کنترل نشده بوده‌اند. در یکی از معدود مطالعات کنترل شده شیمی درمانی قبل از عمل برتری نسبت به پرتو درمانی نداشته است. در مطالعات دیگر شیمی درمانی چندارویی با یا بدون پرتو درمانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند و نتایج زیر حاصل شده است:

شیمی درمانی چندارویی نسبت به درمان تک‌دارویی ارجح است. ترکیب شیمی درمانی چندارویی و پرتو درمانی اثربخشی بیشتری دارد. داروهای سیتوتوکسیک، علاوه بر اثر مستقیم خودشان، سلول‌ها را به پرتوها حساستر می‌کنند. برای نیل به این مقصود شیمی درمانی و پرتو درمانی باید همزمان انجام شوند. و بالاخره شیمی - پرتو درمانی قبل از عمل مؤثرتر از بعد از عمل است.

مؤثرترین ترکیب داروهای شیمی درمانی عبارتست از: Cis - Platin و 5 - FluoroUracil (5 - FU) - Cis. دوز نهایی پرتو درمانی بین ۲۰ - ۴۰ Gy می‌باشد. به نظر می‌رسد دوز بالاتر بهتر است. عوارض جانبی رژیم یادشده کم است و در مطالعات ما سبب افزایش مرگ و میر عمل جراحی نشده است. همان طور که انتظار می‌رود، هر چه پاسخ به

درمان کاملتر باشد و کنترل موضعی بیماری نیز بهتر صورت گیرد، طول عمر بیمار بیشتر خواهد شد. بیشتر مطالعاتی که تاکنون انجام شده‌اند، کنترل نشده بوده و حداقل یکی از آنها دوز بسیار کمی از پرتودرمانی را مورد استفاده قرار داده است. پاسخ سرطان‌های سنگفرشی بهتر از آدنوکارسینوم است. البته ما پاسخی در حدود ۲۰ درصد در مورد آدنوکارسینومها داشتیم که عدد قابل توجهی است. پاسخ سرطان‌های سنگفرشی در بیماران ما ۳۴ درصد بوده است.

پاسخ به درمان ارتباط خوبی با طول عمر دارد. در گزارش گروه سرطان‌شناسی جنوب غربی، بقای دوساله ۲۸ درصد و بقای سمساله ۱۶ درصد بوده است. وقتی که فقط بیمارانی در نظر گرفته شدند که پاسخ کامل داده بودند، بقای دوساله ۶۷ درصد و بقای سمساله ۴۵ درصد بوده است.

خلاصه پیشرفت‌های درمانی

پیشرفت‌های تکنیکی دهه‌های اخیر و دگرگونی منطق درمانی منجر به پیشرفت‌هایی در درمان سرطان مری شده‌اند. اهمیت حاشیه ۱۰ - ۸ سانتیمتری در پیشگیری از بازگشت بیماری در محل آناستوموز به خوبی شناخته شده است. بنابراین آناستوموز در فوقانی‌ترین قسمت‌های ممکن قفسه سینه برای سرطان‌های بخش فوقانی مری یا برداشتن تمام معده و آناستوموز ازوفاگوژونال در قفسه سینه برای تومورهایی که توده اصلی آنها زیر کاردیا قرار دارد، جزء اصول اعمال جراحی شده‌اند. پاک کردن وسیع جانبی (یا برداشتن یکجا En-Bloc Resection) و تشریح غدد لنفاوی مدیاستن فوقانی و تحتانی برای کاهش بازگشت موضعی ضروری است و تشریح سه منطقه‌ای غدد لنفاوی برای تومورهای یکسوم فوقانی باید انجام شود. باتوجه به عوارض زیاد و مرگ و میر Chylothorax و برای پیشگیری از آن، لوله سینه‌ای (Thorax Duct) باید در همه موارد بسته شود.

اگرچه عوارض ریوی در Transhiatal Exphagectomy کم می‌شود و پاک کردن قسمت‌های فوقانی نیز به خوبی صورت می‌پذیرد، اما در بیشتر موارد نمی‌توان تعداد کافی از غدد لنفاوی را برداشت. بنابراین بهتر است این عمل در مواردی انجام شود که تومور در اطراف کاردیا قرار دارد یا حلق و حنجره و مری قبلاً برای درمان تومورهای حلق برداشته شده‌اند. (Pharyngolaryngo-Esophagectomy). اگر از شیمی پرتودرمانی استفاده می‌شود باید در جریان یک مطالعه کنترل شده بالینی باشد.

اطلاعات گذشته‌نگر از دوبلین

درمانی که ما برای تومورهای مری انجام می‌دهیم در دو - سه

دهه گذشته تغییرات بسیاری داشته است. ۷۰۰ بیمار در فاصله سال‌های ۱۹۷۰ تا ۱۹۹۴ در بخش ما به خاطر سرطان مری یا حنجره تحت عمل جراحی قرار گرفتند. در ۷۳ نفر از آنها برای سرطان خلف کریکوئید، حلق و حنجره برداشته شد (Pharyngolaryngectomy)، پرونده ۱۵ نفر کامل نبود و در ۱۱ بیمار برداشتن عضو (Resection) ممکن نشد. بررسی ۶۰۱ بیمار باقیمانده که تومور مری در ایشان برداشته شد در زیر ارائه می‌شود.

مشخصات بیماران

۶۰ درصد بیماران مرد بودند. میانگین سنی مردان ۶۳/۷ سال (۸۴ - ۲۷ سال) و میانگین سن زنان ۶۵/۴ سال (۸۵ - ۳۰ سال) بوده است. در ۸۵ درصد بیمارانی که برای بررسی معرفی شدند، برداشتن عضو (Resection) انجام شد. ۵۱ درصد تومورها آدنوکارسینوم بودند و ۴۸ درصد آنها سرطان سنگفرشی. درصد کمی هم تومورهای نادری نظیر لنفوم و ملانوم بودند. درگیری غدد لنفاوی در ۸۰ درصد آدنوکارسینومها و ۵۲ درصد سرطان‌های سنگفرشی دیده شد. درگیری تمام ضخامت دیواره مری در ۹۵ درصد آدنوکارسینومها و ۹۶ درصد سرطان‌های سنگفرشی وجود داشت.

در مقایسه با سرطان‌های سنگفرشی که در حدود ۴۶ درصد آنها در نواحی میانی و فوقانی مری قرار داشتند، ۹۰ درصد آدنوکارسینومها در نواحی کاردیا و یکسوم تحتانی مری واقع شده بودند. تومورهای یکسوم فوقانی (بجز تومورهای حلق) که شایع نیستند، در کمتر از ۴ درصد موارد بیماران دیده شدند.

عوارض

مشکلات تنفسی نسبتاً شایع بودند و در ۴۰ درصد بیمارانی که تحت عمل برداشتن عضو (Resection) قرار گرفتند دیده شد. در ۷۰ درصد آنها مشکل ذات‌الریه یا جمع شدن مایع در پرده جنب بود که به راحتی درمان شدند. ۱۸ درصد بیماران دچار عوارض تنفسی به وسایل کمکی برای ادامه تنفس احتیاج پیدا کردند، و ۸ درصد بیماران دچار عارضه تنفسی فوت کردند.

در ۷ درصد بیماران محل آناستوموز ترشح (Leakage) داشت. مرگ و میر این عارضه ۶۲ درصد بود. این عارضه با تشریح سه مرحله‌ای غدد لنفاوی کمتر از همه دیده شد (۳ درصد) و با Transhiatal Resection ۱۴ درصد بوده است. البته ممکن است این رقم بالا به دلیل تعداد کم بیمارانی باشد که تحت این نوع عمل جراحی قرار گرفتند (n = ۲۲). البته این عارضه در ۲ نفر از ۳ بیماری که دچار ترشح محل عمل (Leakage) پس از Transhiatal Resection شدند بسیار خفیف بود و تنها یک نفر

از ایشان فوت کرد.

Chylothorax عارضه بسیار مهمی بود و ۵ نفر از ۸ بیماری که دچار این عارضه شدند، درگذشتند. شیوع آن پس از همه انواع برش‌های سینه‌ای (Trans Thoracic) یک درصد و پس از جراحی Transhiatal ۱۴ درصد بوده است. به نظر ما بهترین کار برای پیشگیری از این عارضه بستن لوله سینه‌ای (Thoracic Duct) در کناره راست آنورت درست بالای دیافراگم در اوایل عمل جراحی است.

فلج عصب راجعه در ۳/۸ درصد بیماران دیده شد و عموماً به دنبال تشریح سه‌منطقه‌ای غدد لنفاوی و جراحی Transhiatal اتفاق افتاد.

مرگ و میر

مرگ و میر کلی در طول ۲۵ سال ۱۵ درصد بوده است. مرگ و میر برای ۹۰ روز اول پس از عمل در بیمارستان محاسبه شد. مرگ و میر از ابتدا تا انتهای مطالعه سیر نزولی داشت و برای ۱۰۰ بیمار آخر حدود ۱۱ درصد بوده است. باتوجه به آنکه ۸۵ درصد بیماران بررسی شده قابلیت برداشتن عضو را داشتند (Rexeatable)، این رقم مرگ و میر، رقم قابل قبولی است. علت مرگ در ۵۰ درصد موارد مربوط به روش و تکنیک عمل نبود و به خاطر سایر علل نظیر مشکلات همزمان قلبی یا تنفسی بود. شایعترین مسایل تکنیکی که منجر به ۳۳ درصد مرگ و میرها شدند عبارت بودند از ترشح محل آناستوموز -Anastomotic-Leak، خونریزی و عفونت منتشر.

جدول ۳

بقای بیماران به دنبال برداشتن مری (با در نظر گرفتن مرگ و میر ۹۰ روزه)

| P | آدنوکارسینوم | سرطان سنگفرشی | بقا |
|----|-----------------|-----------------|--------|
| ns | ۹۳/۲۵۰ (/۳۷) | ۹۰/۲۵۰ (/۳۶) | ۱ ساله |
| ns | ۴۹/۲۲۶ (/۲۲) | ۵۵/۲۲۶ (/۲۴) | ۲ ساله |
| ns | ۲۹/۲۰۷ (/۱۴) | ۳۲/۲۱۵ (/۱۵) | ۳ ساله |
| ns | ۱۶/۱۶۸ (/۸) | ۱۹/۱۹۵ (/۱۰) | ۴ ساله |
| ns | | | ۵ ساله |

ns = Not Significant

جدول ۵

ارتباط بقای بیماران با میزان نفوذ سرطان در دیواره مری و درگیری غدد لنفاوی در سرطان سنگفرشی

| نفوذ | + | - | + | - | p |
|------------|-----------------|--------------|-----------------|----------------|---------|
| غدد لنفاوی | + | + | - | - | |
| ۱ سال | ۳۳/۱۰۰ (/۳۳) | ۵/۹ (/۵۶) | ۵۷/۱۱۹ (/۴۸) | ۲۸/۳۹ (/۷۲) | <0.0001 |
| ۲ سال | ۱۰/۹۷ (/۱۰) | ۳/۸ (/۳۸) | ۴۱/۱۱۳ (/۳۶) | ۱۹/۳۸ (/۵۰) | <0.0001 |
| ۵ سال | ۳/۷۵ (/۴) | ۰/۷ (/۰) | ۱۴/۸۱ (/۱۷) | ۷/۲۱ (/۲۳) | <0.0001 |

جدول ۴

ارتباط بقای بیماران با میزان نفوذ سرطان در دیواره مری و درگیری غدد لنفاوی در آدنوکارسینوم

| نفوذ | + | - | + | - | p |
|------------|-----------------|---------------|----------------|----------------|---------|
| غدد لنفاوی | + | + | - | - | |
| ۱ سال | ۵۸/۱۵۸ (/۳۷) | ۶/۱۱ (/۵۵) | ۲۹/۴۰ (/۷۳) | ۱۴/۱۷ (/۸۲) | <0.0001 |
| ۲ سال | ۲۸/۱۴۰ (/۲۰) | ۲/۱۰ (/۲۰) | ۱۷/۳۷ (/۴۶) | ۱۰/۱۴ (/۷۱) | <0.0001 |
| ۵ سال | ۶/۹۲ (/۷) | ۱/۵ (/۲۰) | ۴/۲۴ (/۱۷) | ۲/۵ (/۴۰) | <0.014 |

جدول ۶

برنامه شیمی - پرتودرمانی

| |
|---|
| پرتو درمانی: ۴۰ Gy، روزهای ۵ - ۱، ۱۲ - ۸ و ۱۹ - ۱۵ |
| شیمی درمانی: روزهای اول تا پنجم 5-FU 15 mg/kg/day و روزهای ۴۰ - ۳۶ روز ۷ Cis-Platin 75 mg/m ² و روز ۴۲ جراحی: روز ۵۶ |
| شیمی درمانی یا جراحی در صورتی که WBC ۲۳۵۰۰ باشد به تعویق می‌افتد. |

حاضر می‌توان اظهارنظرهایی کرد. درمان همراه جدید «Neo - Adjuvant Therapy» نسبتاً عوارض کمی دارد و جراحی بعدی را مشکلت‌ر نمی‌کند. پاسخ بافتی کامل در هر دو نوع سرطان مشاهده شده است. کاهش مرحله بیماری در هر دو نوع سرطان دیده می‌شود، به این معنی که تعداد افرادی که پس از «درمان همراه جدید» غدد لنفاوی درگیر دارند، بسیار کمتر شده است. به نظر می‌رسد بقای بیماران با هر دو نوع سرطان رو به بهبودی است.

نتایج اولیه این امید را در دل ما زنده کرده است که درمان چندگانه شاید بتواند نقش ارزشمندی در درمان بیماران مبتلا به سرطان مری ایجاد کند.

سن و نوع عمل جراحی دو فاکتور مستقلی بودند که با مرگ و میر ارتباط معنی‌دار داشتند. مرگ و میر بیماران بالای ۸۰ سال، ۴۰ درصد ($P = 0.0002$) و مرگ‌ومیر بیمارانی که تحت عمل جراحی Transhiatal قرار گرفتند ۳۳ درصد ($P = 0.0002$) بود. نتایج در بیماران مسن قابل درک است. نتایج بد در بیمارانی که تحت عمل Transhiatal قرار گرفتند احتمالاً به دلیل آن است که این نوع عمل در افرادی انجام شد که به دلایل مختلف (از جمله بیماری‌های قلبی - تنفسی) قادر به تحمل برش سینه‌ای (Trans Thoracic) یا اعمال جراحی طولانی مدت نبودند. در مجموع بقای بیماران خوب نبود (جدول ۳). اما وقتی بیماران برحسب وسعت بیماری طبقه‌بندی شدند، تفاوت واضحی وجود داشت. مهم‌ترین فاکتورها میزان نفوذ به دیواره و میزان درگیری غدد لنفاوی بود (جدول ۴ و ۵). از این جدول‌ها به آسانی می‌توان دریافت که درگیری غدد لنفاوی حتی اگر تمام ضخامت دیواره مری درگیر نباشد، پیش‌آگهی را خراب می‌کند.

افزایش بیمارانی که دچار آدنوکارسینوم هستند (و در نتیجه غدد لنفاوی ایشان بیشتر درگیر است) و آنهایی که در مراحل III و IV تشخیص داده می‌شوند، بقای بیماران را کاهش می‌دهد.

مطالعه کنترل شده شیمی - پرتودرمانی همراه (Neo-Adjuvant Chemoradiotherapy) بررسی گذشته‌نگر اعمال جراحی برای سرطان مری به روشنی نشان می‌دهد که اگرچه مرگ و میر مربوط به عمل جراحی کاهش یافته است، اما بیماران بهبودی چندانی پیدا نمی‌کنند. افزایش بقای بیماران فقط در صورتی ممکن است که تشریح سه‌منطقه‌ای غدد لنفاوی انجام شود یا از درمان‌های چندگانه (Multimodality) استفاده شود. اگرچه تشریح سه‌منطقه‌ای منجر به بهبود کنترل موضعی بیمار می‌شود، اما ژاپنی‌ها معتقدند طول عمر بیماران را نیز افزایش می‌دهد. شیمی - پرتودرمانی علاوه بر کنترل بهتر موضعی بیماری، شانس کنترل میکرومتاستازها را در صورتی که وجود داشته باشند نیز ایجاد می‌کند.

ما تصمیم گرفته‌ایم که انجام شیمی - پرتودرمانی قبل از عمل جراحی را با انجام عمل جراحی به تنهایی به صورت آینده‌نگر مقایسه کنیم. شیمی - پرتودرمانی که شامل (5-FU) 5-FluoroUracil ۱۵ mg/kg برای ۵ روز و Cis-Platin ۷۵ mg/m² در روز هفتم، و ۴۰ اشعه Gy در ۱۵ جلسه ظرف سه هفته است، قبل از عمل جراحی انجام می‌شود. شیمی درمانی در هفته‌های اول و ششم تکرار می‌شود. کلیه بیماران قبل از درمان به خوبی هیدراته می‌گردند. عمل جراحی در پایان هفته ششم انجام می‌شود. (جدول ۶)

چهار بازوی مطالعاتی در این بررسی وجود دارد: درمان چندگانه، در مقایسه با جراحی به تنهایی، برای سرطان‌های سنگفرشی و آدنوکارسینوم. اگرچه مطالعه در حال انجام است، اما در حال

* متخصص بیماری‌های داخلی

مأخذ:

T.P.J. Mennerys "Esophagus Cancer"
Postgrad Med. J. (1996); 72 : 458-463