

ارزیابی میزان بقای بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم در بیمارستان دکتر

شریعتی تهران، ۸۲-۱۳۷۵

دکتر جواد میکائیلی^۱، دکتر مرتضی خطیبیان^۲، دکتر زهره موحدی^۳، دکتر حسین قربانی بهروز^۴، دکتر رضا ملک‌زاده^۵

^۱نویسنده مسئول: دانشیار گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران E-mail: mikaeli@ams.ac.ir
^۲استادیار گروه داخلی^۳ پزشک عمومی^۴ متخصص بیماری‌های داخلی^۵ استاد گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف: کلانژیوکارسینوم سرطان اپی تلیوم مجاری صفراوی است. اگر چه این تومور شایع نیست ولی میزان مرگ و میر آن بالا است. بقای ۵ ساله بیماران فقط ۵٪ است. اکثر بیماران در مرحله‌ای که تومور غیرقابل برداشت (irresectable) است مراجعه می‌کنند بنابراین درمان تسکینی (palliative) نقش مهمی در بهبود علایم این بیماران دارد.

روش کار: ۴۳ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم در طی سال‌های ۸۲-۱۳۷۵ که بر اساس ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography) تشخیص داده شده بودند وارد مطالعه شدند و از نظر دموگرافیک، علایم بالینی، پاراکلینیک و عوامل خطر ساز بررسی و میزان بقای آنان با و بدون استنت گذاری مقایسه شد.

یافته‌ها: ۲۷ نفر (۶۲/۸٪) بیماران مرد و ۱۶ نفر (۳۷/۲٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران ۶۵ سال بود. کولیت اولسراتیو همراه کلانژییت اسکروزان اولیه فقط در یک بیمار وجود داشت. شکایت اصلی بیماران زردی، کاهش وزن و خارش بود. در ۲۷ نفر بیمار استنت به وسیله ERCP در مجاری صفراوی قرار داده شد در سایر موارد به علت عدم موفقیت در گذاشتن استنت یا عدم رضایت بیمار درمان خاصی انجام نشد. میزان متوسط بقا در کل بیماران ۱۲۵ روز بود. بقای بیماران استنت‌دار (۴/۰۷ ماه) در مقایسه با بیماران بدون استنت (۴ماه) اختلاف آماری معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: در مطالعه حاضر کلانژیوکارسینوم کمتر بطور همزمان با کولیت اولسراتیو و کلانژییت اسکروزان اولیه دیده شده است. اکثر بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم در مرحله‌ای مراجعه می‌کنند که تومور غیرقابل برداشت است و درمان تسکینی فقط علایم بالینی بیمار را بهبود می‌بخشد ولی تاثیر چشمگیری بر بقای بیمار ندارد.

واژه‌های کلیدی: کلانژیوکارسینوم، استنت، درمان تسکینی

تاریخ وصول: ۸۳/۹/۱۹ درخواست اصلاحات نهایی: ۸۳/۱۱/۶ پذیرش: ۸۴/۳/۱۶

مقدمه

کلانژیوکارسینوم سرطان اپی تلیوم مجاری صفراوی است که از مجاری صفراوی داخل یا خارج کبدی منشأ می‌گیرد. اگر چه این تومور شایع نیست ولی میزان مرگ و میر آن بالا است. این تومور حدود ۳٪ تمام بدخیمی‌های دستگاه گوارش را تشکیل می‌دهد و شیوع آن در اتوپسی حدود ۰/۴۶-۰/۰۱ درصد می‌باشد.

میزان بروز بیماری با افزایش سن بیشتر می‌شود [۱ و ۲]. میزان بروز بیماری در آمریکا بین دو تا سه هزار مورد در سال است ولی بروز این بیماری در کشورهای آسیای جنوب شرقی و شرق اروپا بیشتر است [۳]. ۹۰-۵۰ درصد بیماران در مرحله‌ای مراجعه می‌کنند که تومور غیرقابل برداشت بوده و فقط حدود ۲۵٪ از موارد کلانژیوکارسینوم در زمان تشخیص از نظر

افراد مبتلا کمتر دچار زردی می‌شوند و درد مبهم در قسمت راست فوقانی شکم و کاهش وزن دارند. با توجه به این که تاکنون بررسی جامعی در مورد کلانژیوکاریسینوم در ایران انجام نشده است این مطالعه به بررسی خصوصیات دموگرافیک، علایم بالینی، آزمایشگاهی و میزان بقای این بیماران با و بدون استنت گذاری پرداخته است.

روش کار

این مطالعه به صورت Case Series انجام شد. بیماران مبتلا به کلانژیوکاریسینوم که در طی سال های ۸۲-۱۳۷۵ در بخش گوارش بیمارستان دکتر شریعتی تهران بستری شده بودند، بررسی و در نهایت ۴۳ بیمار واجد شرایط انتخاب شدند. به این علت که تومورهای سر پانکراس می‌توانند باعث انسداد مجاری صفراوی خارج کبدی شوند و منظره کلانژیوکاریسینوم را در ERCP^۳ تقلید کنند. در همه بیماران سونوگرافی و سی تی اسکن شکم انجام شد ولی در این بررسی‌ها تومور اولیه در پانکراس دیده نشد.

بررسی مجاری صفراوی در حین ERCP با روش Brush Cytology از سال ۱۳۸۰ در بیمارستان شریعتی راه‌اندازی شده است. ۱۴ نفر از بیماران در این مطالعه با این روش بررسی شدند و در ۹ بیمار نتیجه مثبت بود یعنی سلول‌های بدخیم در سیتولوژی مشاهده شد در ۵ بیمار جواب منفی بود.

این بیماران به علت گسترش زیاد تومور به داخل کبد، درگیری هم زمان هر دو شاخه راست و چپ کبدی^۴، متاستاز، بیماری های همزمان قلبی-ریوی و عدم رضایت بیمار و خانواده وی جهت عمل جراحی انتخاب شدند.

این بیماران به دو گروه تقسیم شدند:

۱- گروه اول که تحت استنت گذاری مجاری صفراوی قرار گرفتند.

جراحی قابل برداشت هستند [۱]، بنابراین درمان تسکینی نقش مهمی در ارتقای کیفیت زندگی این بیماران دارد. هدف درمان تسکینی بهبود علایم خارش، زردی، درد و بهبود کیفیت زندگی است.

بروز بیماری اندکی در مردان بیشتر است که علت این امر شاید شیوع بیشتر کلانژییت اسکلروزان اولیه در مردان است [۲]. عوامل مستعدکننده بیماری شامل عفونت های انگلی مجاری صفراوی (Opisthorchis Viverrini و Clonorchis Sinensis) که در جنوب شرقی و شرق آسیا شایع هستند، اختلالات مادرزادی فیبروکیستیک مثل کیست کولدوک و سندرم کارولی، کلانژییت اسکلروزان اولیه، کولیت اولسراتیو، تماس شغلی با مواد سرطان‌زای احتمالی در صنایعی مثل لاستیک‌سازی و سنگ های صفراوی داخل کبدی می باشد اما در بیشتر بیماران عامل مستعدکننده یافت نمی‌شود [۳-۷].

کلانژیوکاریسینوم معمولاً زمانی علامت‌دار می‌شود که تومور موجب انسداد مجاری صفراوی و اختلال در تخلیه صفرا شود. اغلب بیماران با ایکنر بدون درد مراجعه می‌کنند. علایم دیگر شامل خارش (۶۶٪) درد شکم (۳۰-۵۰ درصد) و تب (۲۰٪) می‌باشد [۹و۸]. سایر علایم مربوط به انسداد صفراوی شامل کم‌رنگی مدفوع و پررنگی ادرار است. علایم فیزیکی شامل زردی (۹۰٪)، بزرگی کبد (۴۰-۲۵ درصد) و وجود توده در قسمت فوقانی و راست شکم^۱ (۱۰٪) است، که در صورت بروز کلانژییت دیده می‌شود [۱۱و۱۰].

از نظر یافته‌های آزمایشگاهی افزایش بیلی‌روبین تام و مستقیم و آلکالن فسفاتاز (۱۰-۲ برابر) در این بیماران وجود دارد. انسداد مزمن مجاری صفراوی معمولاً باعث اختلال عملکرد کبد و افزایش آمینوترانسفرازها و زمان پروترومبین^۲ و کاهش آلبومین سرم می‌گردد [۱۲].

کلانژیوکاریسینومی که فقط مجاری صفراوی داخل کبدی را درگیر کند با تابلویی متفاوت تظاهر می‌کند.

^۳ Endoscopic Retrograde Cholangio Pancreatography

^۴ Right and Left Hepatic Ducts

^۱ Right Upper Quadrant

^۲ Prothrombin Time

گروه اول و ۴ نفر از بیماران گروه دوم) تومور در یک سوم میانی و در ۵ بیمار (۴ نفر از گروه اول و یک نفر از گروه دوم) تومور در یک سوم تحتانی قرار داشت. در این مطالعه ۱۸/۶٪ بیماران سنگ کیسه صفرا داشتند و در هیچ بیماری سنگ مجاری صفراوی گزارش نشد. از نظر آزمایشگاهی میزان آلکالن فسفاتاز بین ۲۴۰ تا ۴۵۵۰ (بطور متوسط ۱۲۰۱) بیلیروبین توتال ۰/۸-۰/۲ (متوسط ۱۹/۲۹) و بیلیروبین مستقیم ۰/۲-۰/۳ (متوسط ۱۴/۳۱) بوده است. از ۴۳ بیمار ۴۰ نفر در طول پیگیری فوت نمودند و پیگیری ۳ بیمار (یک نفر از بیماران گروه اول و دو نفر از بیماران گروه دوم) بدلیل تغییر محل سکونت مقدور نشد. از ۴۰ بیمار فوت شده ۴۵٪ کمتر از ۲ ماه، ۳۵٪ بین ۳ تا ۵ ماه و ۲۰٪ بقای بیشتر از ۶ ماه داشتند.

از ۴۰ بیمار پیگیری شده در ۲۶ بیمار (گروه اول) استنت تعبیه شده و ۱۴ بیمار (گروه دوم) بدون استنت بودند. متوسط بقای بیماران استنت دار $3/99 \pm 0.7$ ماه و بیماران بدون استنت $6/52 \pm 4$ ماه بوده است. از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین میانگین بقای افرادی که استنت داشتند با افراد بدون استنت وجود نداشت و استنت فقط علایم بالینی مثل خارش و زردی را بهبود بخشیده ولی تاثیر چشمگیری روی بقای بیمار نداشته است.

بحث

شیوع کلانژیوکارسینوم اندکی در مردان بیشتر است، این امر ممکن است به علت شیوع بیشتر کلانژیت اسکروزان اولیه به عنوان یکی از علل مستعدکننده بیماری در مردان باشد [۱۱، ۱۳]. در مطالعه حاضر بروز بیماری در مردان قدری بیشتر بود، گرچه تنها یک نفر از بیماران، مبتلا به کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکروزان اولیه بود. میانگین سنی بیماران در این مطالعه ۶۵ سال بود و بیش از سه چهارم بیماران (۷۷٪) ۶۰ ساله و یا مسن‌تر بودند. به طور کلی میزان بروز بیماری با افزایش سن بیشتر می‌شود و بیماران به طور معمول در محدوده سنی ۵۰-۷۰ سال مراجعه می‌کنند. بیماران مبتلا به کلانژیت اسکروزان اولیه و بیمارانی که

۲- گروه دوم که به علت عدم موفقیت در گذاشتن استنت و یا عدم رضایت بیمار کار درمانی خاصی انجام نشده بود.

بیمارانی که جهت عمل جراحی به بخش جراحی انتقال یافته بودند در این مطالعه وارد نشدند. کلیه اطلاعات مربوط به خصوصیات دموگرافیک، عوامل مستعدکننده، علایم بالینی و آزمایشگاهی بیماران در پرسشنامه ثبت شد و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها

۴۳ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم بررسی شدند که از این تعداد ۲۷ نفر (۶۲/۸٪) مرد و ۱۶ نفر (۳۷/۲٪) زن بودند. حداقل سن بیماران ۲۶ و حداکثر آن ۸۵ سال با میانگین سنی ۶۵ سال بود. سه چهارم بیماران ۶۰ سال یا بیشتر سن داشتند (جدول ۱). در این مطالعه فقط یک بیمار (۲/۳٪) مبتلا به کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکروزان اولیه وجود داشت. علایم بیماران در زمان مراجعه شامل زردی (۹۵/۳٪)، کاهش وزن (۸۳/۷٪)، خارش (۷۹/۱٪)، درد شکم (۵۳/۵٪)، پررنگی ادرار (۴۸/۸٪)، تب (۱۶/۳٪)، لرز (۲/۳٪) و بزرگی کبد در معاینه بود.

جدول ۱. توزیع فراوانی بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم بر اساس گروه سنی

گروه سنی	فراوانی	
	تعداد	درصد
زیر ۶۰ سال	۱۰	۲۳/۳
۶۰-۶۹	۱۴	۳۲/۵
۷۰ سال به بالا	۱۹	۴۴/۲
جمع کل	۴۳	۱۰۰

محل کلانژیوکارسینوم در مجاری صفراوی خارج کبدی در ۳۰ بیمار از مجموع ۴۳ بیمار در یک سوم فوقانی مجاری صفراوی قرار داشت (۱۹ نفر از بیماران گروه اول که استنت تعبیه شد و ۱۱ نفر از بیماران گروه دوم که درمانی نگرفتند) در ۸ بیمار (۴ نفر از بیماران

گذاشتن استنت با بهبود کیفیت زندگی و عملکرد اجتماعی همراه بود [۱۸].

جراحی بای پس (هیپاتیکوژژنوستومی، کلدو کوژ ژنوستومی یا کله سیستوژژنوستومی) روش جراحی اولیه برای تسکین انسداد صفراوی در کلانژیوکارسینوم است ولی با عوارض اعمال جراحی بزرگ همراه است. عمل جراحی بای پس باعث کاهش زردی در باقیمانده عمر می شود ولی طول عمر را افزایش نمی دهد. در تعدادی از مطالعات میزان بقا و تسکین علایم با استنت گذاری از طریق آندوسکوپ در مقایسه با جراحی بای پس مشابه بوده است [۲۱-۱۹]. در مطالعه چانگ^۴ و همکاران از هنگ کنگ که روی ۱۳۱ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم انجام شد، با وجود ارتقای کیفیت زندگی بیماران به ویژه در تومورهای قسمت تحتانی مجاری صفراوی میزان بقا به طور متوسط ۱/۹۳ ماه بود [۲۲]. به علت مشکلات تکنیکی انجام آناستوموز داخل کبدی و خطر عمل جراحی و عدم افزایش بقا با جراحی تسکینی برای تومورهای قسمت فوقانی مجاری صفراوی استنت گذاری از طریق جلدی یا آندوسکوپی بر جراحی بای پس ترجیح داده می شود [۲۵-۲۳].

از نظر اقتصادی هزینه استنت گذاری در مقایسه با جراحی پایین تر است، استنت های فلزی جدید در مقایسه با انواع پلاستیکی دیرتر دچار انسداد می شوند بنابراین نیاز به تعویض استنت کمتر می شود. در مطالعه دپالما^۵ و همکاران متوسط بقای ۵۹ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم که تحت درمان تسکینی به صورت استنت گذاری قرار گرفتند ۱۴۰ روز بود [۲۶]. در مطالعه حاضر متوسط بقای بیماران استنت دار ۸/۰۷۶۹ ماه و بیماران بدون استنت ۴ ماه بوده است و از نظر آماری اختلاف معنی داری بین میانگین بقا در دو گروه وجود نداشت و استنت فقط علایم بالینی بیمار را بهبود می بخشد ولی تاثیر چشمگیری بر بقای بیمار نداشت.

با توجه به پیش آگهی بد و سیر کشنده کلانژیوکارسینوم و نیز چون اکثر بیماران در مرحله ای مراجعه می کنند که تومور غیرقابل جراحی است. انجام مطالعات گسترده در زمینه یافتن روش های دقیق و

کیست های کلدوک دارند دو دهه زودتر مبتلا می شوند [۱۴]. ۳۰٪ موارد کلانژیوکارسینوم در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکروزان اولیه ایجاد می شود ولی در این مطالعه فقط یک بیمار (۲/۳٪) مبتلا به کولیت اولسراتیو و کلانژیت اسکروزان اولیه وجود داشت. شاید به این دلیل متوسط سن بیماران ما بالاتر از آمار سایر کشورها است. براساس مطالعات انجام شده شیوع سنگ صفراوی در مبتلایان به کلانژیوکارسینوم در حدود ۳۰٪ بود که مشابه جمعیت کنترل است. در مطالعه حاضر نیز در ۸ بیمار (۱۸/۶٪) سنگ کیسه صفرا وجود داشت، بنابراین سنگ کیسه صفرا معمولاً به عنوان عامل خطر ساز برای کلانژیوکارسینوم مطرح نیست. البته در یک مطالعه که ۶۰۰۰ بیمار با سابقه برداشتن کیسه صفرا (کله سیستکتومی) به مدت ۱۰ سال پیگیری شدند، کاهش خطر کلانژیوکارسینوم بعد از برداشتن کیسه صفرا مشاهده شد [۱۵] و نیز در مطالعه رومالا^۱ و همکاران کلانژیت اسکروزان اولیه و سنگ کیسه صفرا با اندازه بیشتر از ۶ سانتی متر به عنوان عوامل زمینه ساز کلانژیوکارسینوم مطرح شده است [۱۶].

با Brushing محل تنگی بدخیم از طریق آندوسکوپی یا از طریق جلدی در ۷۰-۶۰ درصد موارد سلول های بدخیم در سیتولوژی مشاهده می شود [۵]. در مطالعه حاضر بررسی مجاری صفراوی با روش Brush Cytology در ۱۴ نفر از بیماران انجام شد که در ۹ بیمار (۶۴٪) سلول های بدخیم در سیتولوژی دیده شد. در مطالعه ارنست^۲ و همکاران نیز در ۷۰٪ بیماران سلول های بدخیم با این روش مشاهده شده است [۱۷].

۵۰-۹۰ درصد بیماران مبتلا به کلانژیوکارسینوم در مرحله ای مراجعه می کنند که تومور غیرقابل برداشت می باشد [۱]. در نتیجه درمان تسکینی نقش مهمی در این بیماران دارد. هدف درمان پالیاتیو تسکین علایم خارش، زردی، درد و بهبود کیفیت زندگی است. در مطالعه ابراهام^۳ و همکاران که روی ۵۰ بیمار مبتلا به کلانژیوکارسینوم انجام شد کاهش بیلی روبین بعد از

¹ Rumalla

² Ahrendt

³ Abraham

⁴ Cheung

⁵ De Palma

14- Abu-Hamda EM, Baron TH. Endoscopic management of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004 May; 24(2):165-75.

15- Ekbom A, Hsieh CC, Yuen J, Trichopoulos D, McLaughlin JK, Lan SJ, et al. Risk of extrahepatic bile duct cancer after cholecystectomy. *Lancet.* 1993 Nov; 342(8882): 1262-5.

16- Rumalla A, Petersen BT. Diagnosis and therapy of biliary tract malignancy. *Semin Gastrointest Dis.* 2000 Jul; 11(3):168-73.

17- Ahrendt SA, Nakeeb A, Pitt HA. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001 Feb;5(1):191-218.

18- Abraham NS, Barkun JS. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc.* 2002 Dec; 56(6): 835-41.

19- Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, Hatfield AR, Cotton PB. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet.* 1994 Dec; 344(8938):1655-60.

20- Shepherd HA, Royle G, Ross AP, Diba A, Arthur M. Endoscopic biliary endoprosthesis in the palliation of malignant obstruction of the distal common bile duct: a randomized trial. *Br J Surg.* 1988 Dec; 75(12):1166-8.

21- Prat F, Chapat O, Ducot B, Ponchon T, Fritsch J. Predictive factors for survival of patients with inoperable malignant distal biliary strictures: a practical management guideline. *Gut.* 1998 Jan; 42(1):76-80.

22- Cheung KL, Lai EC. Endoscopic stenting for malignant biliary obstruction. *Arch Surg.* 1995 Feb; 130(2):204.

23- Martin RC, Vitale GC. Cost comparison of endoscopic stenting vs surgical treatment for unresectable cholangiocarcinoma. *Surg Endosc.* 2002 Apr; 16(4):667-70.

24- Rumalla A, Baron TH. Evaluation and endoscopic palliation of cholangiocarcinoma. *Management of cholangiocarcinoma. Dig Dis.* 1999; 17(4):194-200.

25- Banerjee B, Teplick SK. Nonsurgical management of primary cholangiocarcinoma. Retrospective analysis of 40 cases. *Dig Dis Sci.* 1995 Mar; 40(3):701-5.

26- De Palma GD, Pezzullo A. Unilateral placement of metallic stents for malignant hilar obstruction: a prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2003 Jul; 58(1):50-3.

مناسب جهت تشخیص زودرس بیماری در مراحل قابل درمان ضروری است.

منابع

1- Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. *Semin Liver Dis.* 1994 May; 14(2):109-14.

2- Henson DE, Albores-Saavedra J. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer.* 1992 Sep; 70 (6): 1498-501.

3- Yalcin S. Diagnosis and management of cholangiocarcinomas. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jan-Feb; 51 (55): 43-50.

4- Strasberg SM, Derbin JA. Yamada Textbook of Gastroenterology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 2326-40.

5- Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system, 10th ed. London: Blackwell Science, 1997: 641-8.

6- Rall JN, Chung RT, Rustgi A. Cholangiocarcinoma and other tumors of the liver, *Gastrointestinal cancers: biology, diagnosis and therapy.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1995: 527.

7- Callea F, Sergi C, Fabbretti G, Brisigotti M. Precancerous lesions of the biliary tree. *J Surg Oncol Suppl.* 1993;3:131-3.

8- Nagorney DM, Donohue JH, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. Outcomes after curative resections of cholangiocarcinoma. *Arch Surg.* 1993 Aug;128 (8):871-7.

9- Wetter LA, Ring EJ, Pellegrini CA, Way LW. Differential diagnosis of sclerosing cholangiocarcinomas of the common hepatic duct (Klatskin tumors). *Am J Surg.* 1991 Jan;161(1):57-62.

10- Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, Coleman J. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg.* 1996 Oct;224(4):463-73.

11- Jules L, Dienstag, Kurt J. Isselbacher, Tumors of the liver and biliary tract, *Harrison's principles of internal medicine, 16th ed.* New York: Mc Graw Hill Co, 2005: 533-6.

12- Yap CK, Chee EN. Four year experience with cholangiocarcinoma: a survey of patients, clinical presentation, management and prognosis in two hospitals. *Singapore Med J.* 1992 Jun; 33(3):235-8.

13- Verbeek PC, Van Leeuwen DJ, de Wit LT, Reeders JW, Smits NJ, Bosma A. Benign fibrosing disease at the hepatic confluence mimicking Klatskin tumors. *Surgery.* 1992 Nov;112(5):866-71.