

بررسی عوامل آسیب‌شناسی بالینی موثر بر پیامد درمان کارسینوم تمایز یافته تیروئید

* دکتر حمید سعیدی ساعدی (MD)^۱ - دکتر آذرفانی پاکدل (MD)^۲ - دکتر سودابه شهید ثالث (MD)^۲ - سعید اخلاقی (MSc)^۲ -

دکتر سیده ستاره رودباری (MD)^۲

* نویسنده مسئول: رشت، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان رازی، بخش رادیوتراپی انکولوژی

پست الکترونیک: Hamidsaedi53@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۵/۱۸ تاریخ پذیرش: ۸۹/۱/۷

چکیده

مقدمه: کارسینوم تیروئید شایع‌ترین سرطان دستگاه اندوکراین است. عوامل بالینی، آسیب‌شناسی و درمانی متعددی را در فرجام بیماران کارسینوم تمایز یافته تیروئید موثر دانسته‌اند.

هدف: بررسی عوامل آسیب‌شناسی بالینی موثر در فرجام این بیماران و تأثیر احتمالی درمان‌های بکار رفته در تغییر سیر آن.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی و گذشته‌نگر، پرونده بیماران دچار کارسینوم تیروئید پذیرفته شده طی سال‌های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۵ در بخش‌های رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان‌های قائم و امید مشهد، بررسی شد. موارد با گزارش پاتولوژی کارسینوم پاپیلری یا فولیکولر وارد مطالعه شدند و پرسشنامه ویژه شامل سن، جنس، زمان پذیرش، زیرگروه پاتولوژی، اندازه تومور و مرحله بالینی، درگیری غده‌های لنفاوی و وجود متاستاز، انجام درمان‌های تکمیلی، تاریخ آخرین پی‌گیری، زمان عود، زمان مرگ، وضعیت در آخرین مراجعه براساس حال عمومی و وضعیت عملکردی به دودسته خوب و بد، برای هر بیمار ثبت شد.

نتایج: میانگین سنی بیماران ۵۰/۱۴ سال و میانگین سنی ۵۲ سال بود. ۶۶ بیمار (۸۵/۷٪) کارسینوم پاپیلری و ۱۱ بیمار (۱۴/۳٪) کارسینوم فولیکولر داشتند. وضعیت نهایی ۴۳ بیمار (۵۵/۸٪) خوب و ۳۴ بیمار (۴۴/۲٪) بد ارزیابی شد. متوسط بقاء ۴۴/۱ ماه و میانگین ۳۶ ماه بود. مرحله تومور (T-Stage) با وضعیت نهایی بیماران ارتباط معنی‌دار داشت ($P=0/037$) در حالی که درگیری غدد لنفاوی (N-Stage) چنین رابطه‌ای را نشان نداد ($P=0/665$). وجود متاستاز در بدو مراجعه، ارتباط معنی‌داری با فرجام بیماران نشان داد به طوری که ۴۱ بیمار از ۶۹ (۵۹/۴٪) بیماری که در ابتدا M₀ بودند، وضعیت نهایی مطلوب داشتند در مقابل تنها یک بیمار (۱۶/۷٪) از ۶ بیماری که از ابتدا متاستاز داشتند، وضعیت نهایی آنها مناسب بود ($P<0/001$). همچنین، فرجام بیماران با مرحله بالینی (stage) اولیه آنها ارتباط معنی‌دار نشان داد ($P=0/075$). هیچ یک از درمان‌های کمکی شامل یددرمانی ($P=0/36$) هورمون‌درمانی ($P=0/378$)، شیمی‌درمانی و پروتو درمانی در سیر نهایی بیماری تأثیری نداشتند.

نتیجه‌گیری: عواملی که بر پیامد درمان بیماران دچار کارسینوم تمایز یافته تیروئید نقش داشتند شامل مرحله تومور، متاستاز در بدو مراجعه و مرحله بالینی تومور بود و ابتلای غده‌های لنفاوی اثری بر پیش‌آگهی بیماران نداشت.

کلید واژه‌ها: پیش‌آگهی / غده تیروئید / کارسینوم / کارسینوم پاپیلری / کارسینوم پاپیلری فولیکولی

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره نوزدهم شماره ۷۴، صفحات: ۹-۱۴

مقدمه

۱۰۰۰۰۰ در مردان و ۸/۲ در زنان گزارش شده‌است (۳). عوامل بالینی، آسیب‌شناسی و درمانی متعددی را در فرجام بیماران کارسینوم تمایز یافته تیروئید موثر دانسته‌اند که از میان آنها نقش عوامل سن، جنس، اندازه تومور، متاستاز، جراحی، ید درمانی و میزان تیروگلوبولین متعاقب ید درمانی در اغلب مطالعات تأیید

کارسینوم تیروئید شایع‌ترین سرطان دستگاه اندوکراین (۹۵٪) بوده و بیشترین موارد مرگ ناشی از بدخیمی‌های اندوکراین (۶۵٪) را به خود اختصاص می‌دهد (۱). بروز (Incidence) آن در سال ۲۰۰۲ در آمریکا، ۸/۷ در ۱۰۰۰۰۰ جمعیت بوده (۲) که در سه دهه اخیر ۲۴٪ افزایش داشته است. بروز سالانه کارسینوم تیروئید در کشور ما ۶/۱ در

درمانی، ید درمانی، رادیوتراپی و شیمی درمانی)، تاریخ آخرین پی گیری، زمان عود (در صورت رخداد)، زمان مرگ (در صورت ثبت) و وضعیت در آخرین مراجعه براساس حال عمومی و وضعیت عملکردی بیمار (خوب و عاری از بیماری یا بد و دارای نشانه های فراوان حاکی از وجود بیماری فعال) برای هر بیمار ثبت شد. یافته ها وارد نرم افزار SPSS11.5 و تجزیه و تحلیل آماری شد. ملاحظات اخلاقی طبق قطعنامه هلسینکی و در مورد حفظ اسرار بیماران رعایت شد.

توزیع فراوانی عوامل آسیب شناسی بالینی یاد شده محاسبه شد و ارتباط این شاخص ها با بقای عاری از بیماری (برحسب ماه) با تست χ^2 و وضعیت نهایی بیماران (خوب یا بد) با تست فیشر سنجیده شد. مواردی که اندازه یا وضعیت درگیری غدد لنفاوی نامشخص بود از مطالعه حذف شدند.

نتایج

۷۷ بیمار واجد شرایط مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۱۴ تا ۵۰ سال و میانه سنی آنها ۵۲ ساله بود. (دامنه: ۱۳ تا ۷۸ سال $SD=17/12$). ۶۶ بیمار (۸۵/۷٪)، کارسینوم پاپیلر و ۱۱ بیمار (۱۴/۳٪) کارسینوم فولیکولر داشتند. وضعیت نهایی ۴۳ بیمار (۵۵/۸٪) خوب و ۳۴ بیمار (۴۴/۲٪) بد ارزیابی شد. میانگین و میانه بقاء عاری از بیماری از زمان تشکیل پرونده تا زمان عود در کسانی که عود لوکال یا سیستمی داشتند ۲۲/۲ ماه و در سایر بیماران ۱۳ ماه بود (دامنه: ۲ تا ۱۰۵ ماه، $SD=22/71$).

متوسط بقاء ۴۴/۱ ماه و میانه ۳۶ ماه بود. سایر اطلاعات مربوط به مرحله بیماری و درمان های انجام شده در جدول ۱ خلاصه شده است.

بیماران در دو زیرگروه پاتولوژی پاپیلر و فولیکولر از نظر وضعیت نهایی تفاوتی نداشتند ($P=0/215$). هیچیک از درمان های کمکی شامل ید درمانی ($P=0/36$)، هورمون درمانی ($P=0/378$)، شیمی درمانی و پرتودرمانی در سیر

شده است (۴). شاخص های بالینی دیگری که ارزش پیش گویی کننده آنها در بعضی از مطالعات تأیید و در گروهی دیگر رد شده اند عبارتند از وجود لنفادنوپاتی، مرحله (stage) بیماری براساس AJCC 2002 و دیسکسیون لنفاوی (۲، ۶۵). نقش رادیوتراپی کمکی (adjuvant) در افزایش کنترل موضعی یا بهبود بقاء در موارد مارژین جراحی مثبت یا نزدیک در سری های مختلف تأیید شده است (۴، ۸ و ۷) ولی متأسفانه جمعیت بیماران بررسی شده ناهمگون بوده و سایر درمان ها، خود می توانسته اند در کنترل موضعی موثر بوده باشند. نقش شیمی درمانی کمکی نیز هنوز نامشخص است بخصوص که رژیم های بکار رفته و کاربرد آنها یکسان نیستند.

چون در مطالعات مختلف، پروتکل های درمانی یکسانی بکار نرفته و نیز کاربردهای جراحی تهاجمی (aggressive) یا درمان های کمکی در مراکز مختلف متفاوت بوده است، هنوز توصیه اکید یا الگویی برای کاربری اشکال مختلف درمان در سرطان تمایز یافته تیروئید وجود ندارد. هدف این مطالعه بررسی عوامل آسیب شناسی بالینی موثر در فرجام این بیماران و تأثیر احتمالی درمان ها بر تغییر سیر آن بود.

مواد و روش ها

مطالعه ما از نوع توصیفی - تحلیلی و جمع آوری اطلاعات گذشته نگر بود. پرونده بیماران کارسینوم تیروئید که طی سال های ۱۳۷۵ تا ۱۳۸۵ در بخش های رادیوتراپی انکولوژی بیمارستان های قائم و امید مشهد پذیرفته شده بودند، بررسی شد. موارد با گزارش پاتولوژی کارسینوم پاپیلری یا فولیکولر وارد مطالعه شدند و موارد دچار کارسینوم مدولاری و آناپلاستیک تیروئید و نیز سایر تشخیص های آسیب شناسی از مطالعه حذف شدند. پرسشنامه ویژه شامل سن، جنس، زمان پذیرش، زیرگروه آسیب شناسی، اندازه تومور و مرحله بالینی آن، درگیری غدد لنفاوی و وجود متاستاز، درمان های تکمیلی (هورمون

نهایی بیماری تأثیری نداشتند.

مرحله تومور (T-Stage) با وضعیت نهایی بیماران ارتباط معنی‌دار داشت ($P=0.037$) درحالی‌که ابتلای غدد لنفاوی (N-Stage) چنین رابطه‌ای را نشان نداد ($P=0.665$). وجود متاستاز در بدو مراجعه، ارتباط معنی‌داری با فرجام بیماران نشان داد به طوری که ۴۱ بیمار از ۶۹ (۵۹/۴٪) بیماری که ابتدا M_0 بودند، وضعیت نهایی مطلوب داشتند در مقابل تنها یک بیمار (۱۶/۷٪) از ۶ بیماری که از ابتدا متاستاتیک بودند وضعیت نهایی مناسبی داشتند ($P<0.001$). همچنین، فرجام بیماران با مرحله بالینی (stage) اولیه بیماران ارتباط معنی‌دار نشان داد ($P=0.075$). همان طوری که انتظار می‌رفت بیشترین فرجام خوب به ترتیب در Stage I (۷۷/۸٪)، Stage II (۵۰٪) و سپس Stage III (۲۵٪) دیده شد.

بحث و نتیجه‌گیری

مهم‌ترین عوامل پیش‌آگهی‌دهنده در تعیین وضعیت نهایی بیماران ما عبارت بودند از متاستاز، مرحله تومور و مرحله بالینی بیماری (بر طبق مرحله بندی AJCC 2002). مرحله بالینی خود ترکیبی از مرحله تومور، وضعیت لنفاوی و وجود متاستاز است، در واقع یافته‌های ما در راستای همدیگر می‌باشند.

اهمیت گسترش تومور در پیش‌آگهی بیماران در پاره‌ای از مطالعات پیشین تایید شده است (۱). ارزش پیش‌آگهی‌دهنده مرحله تومور در مطالعه ما نیز قویاً تایید شد و این یافته در تمام مراحل تومور (از T1 تا T4) به طور معنی‌دار دیده شد. همچنین، متاستاز در تعیین پیش‌آگهی بیماران نقش اساسی دارد که تقریباً در همه مطالعات قبلی بر آن تأکید شده است (۸ و ۱). مرحله بالینی (Clinical Stage) نیز که خود ترکیبی از مرحله تومور، گسترش لنفاتیک و متاستاز است در اکثر مطالعات قبلی به عنوان یک عامل پیش‌آگهی مستقل شناخته شده است. در مطالعه ما درگیری لنفاوی ارزش پیش‌آگهی‌کننده نداشت که البته در بعضی از مطالعات مشابه نیز چنین بوده است ولی

جدول ۱: اطلاعات آسیب‌شناسی بالینی و درمان‌های انجام شده

متغیر	فراوانی	درصد(٪)
جنس :		
زن	۱۶	۲۵/۸
مرد	۶۱	۷۴/۲
پاتولوژی :		
پاپیلاری	۶۶	۸۵/۷
فولیکولار	۱۱	۱۴/۳
T مرحله :		
T1	۱۰	۱۳
T2	۱۰	۱۳
T3	۱۶	۲۰/۸
T4	۳۹	۵۰/۶
نامشخص	۲	۲/۶
N مرحله :		
No	۲۰	۲۶
N1a	۸	۱۰/۴
N1b	۳۶	۴۰/۸
نامشخص	۱۳	۱۶/۴
M مرحله :		
M O	۶۴	۸۹/۶
M1	۶	۷/۸
نامشخص	۲	۲/۶
مرحله :		
1	۲۷	۳۵/۱
2	۸	۱۰/۴
3	۴۱	۵/۲
4	۳۸	۸۴/۴
هورمون درمانی :		
بله	۵۱	۶۶/۲
خیر	۲۶	۳۳/۸
شیمی درمانی :		
بله	۹	۱۱/۷
خیر	۶۸	۸۸/۳
رادیوتراپی :		
بله	۶۳	۸۱/۸
خیر	۱۴	۱۸/۲
ید درمانی :		
بله	۶۷	۸۷
خیر	۱۰	۱۳

چون صرفاً هدف ما بررسی عوامل پیش آگهی در کارسینوم‌های تمایز یافته بود و انواع آناپلاستیک از مطالعه حذف شده بودند. بیشترین تمرکز ما در بازخوانی صحیح اطلاعات مربوط به stage اولیه بیماری بود و هر بیماری که مرحله اولیه (TNM) نامعلوم داشت از مطالعه حذف می‌شد. همانگونه که ذکر شد مرحله بیماری ($P=0.07$)، مرحله تومور ($P=0.03$) و وضعیت متاستاز یا M_1 ($P<0.001$) عوامل عمده و اساسی پیش آگهی بیماران ما بودند.

در مطالعه ما مرحله لنفاوی اهمیت پیش‌آگهی کننده نداشت که می‌تواند ناشی از دیسکسیون لنفاوی نامناسب در بسیاری از بیماران باشد. چون طبق گزارش‌های موجود، ابتلای لنفاوی بر میزان بقای بیماران دچار سرطان‌های تمایز یافته تیروئید (۳) خصوصاً نوع فولیکولر و نیز انواع پاپیلر مسن تر از ۴۵ ساله موثر است (۲)، شاید بهتر باشد کلیه بیمارانی که از وضعیت عملکردی (Performance Status) مناسبی برخوردارند، هنگام تیروئیدکتومی، لنفادنکتومی گردنی دوطرفه نیز بشوند.

در مجموع با توجه به نقش عمده مرحله بالینی (TNM) در پیش آگهی کارسینوم تمایز یافته تیروئید، برای بررسی نقش سایر عوامل پیش‌آگهی کننده احتمالی، پیشنهاد می‌کنیم مطالعات بعدی به صورت مورد - شاهدی وبا تطابق عامل‌های سن و stage در دو گروه انجام شود. همچنین، به نظر می‌رسد بررسی سطح تیروگلوبین قبل از ید درمانی و در پی‌گیری بعدی ضروری باشد.

در پاره‌ای از مطالعات ابتلای غدد‌های لنفاوی را عامل پیش آگهی نامطلوب معرفی کرده‌اند (۲ و ۵).

در مطالعه ما میانه بقاء بدون بیماری در زیرگروه بیماران با وضعیت نهایی «خوب» ۱۱ ماه (میانگین: ۲۸/۶۷ ماه) بود که از نظر آماری معنادار به حساب می‌آید ($P=0.03$).

این یافته متناقض می‌تواند ناشی از پی‌گیری طولانی‌تر بیماران با ریسک بالاتر عود بیماری باشد. به هر حال به نظر می‌رسد که بقاء عاری از بیماری (Disease Free Survival) شاخص خوبی برای بررسی پیش آگهی بیماران نیست و به همین دلیل به جای آن ارتباط عوامل آسیب شناسی بالینی با وضعیت نهایی بیماران (End condition) مورد تجزیه و تحلیل شد.

چون مطالعه ما به صورت گذشته‌نگر و در یک فاصله زمانی ۱۰ ساله انجام شده است، وضعیت نهایی بیماران به صورت مناسبی قابل ارزیابی بود. نکته جالب این که زیرگروهی از بیماران که وضعیت نهایی نامساعدی داشتند پی‌گیری طولانی‌تری شده بودند که در بررسی‌های بعدی مشخص شد که این یافته نیز ناشی از عدم پی‌گیری انکولوژی و مراجعه گروهی از بیماران بود که علاج قطعی شده بودند.

اگر چه سن بالای ۴۵ سالگی در اکثر مطالعات عامل پیش آگهی نامطلوب شمرده شده است، در مطالعه ما چنین نتیجه‌ای حاصل نشد که می‌تواند ناشی از ناهمسان بودن سایر عوامل پیش آگهی در دو گروه سنی باشد. همچنین، نقش آسیب شناسی نامطلوب در مطالعه ما بررسی نشد.

منابع

1. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer of the Endocrine System. In: DeVita, Hellman and Rosenberg. Cancer Principles and Practice of Oncology. 8th Edition. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2008:1656-81.
2. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phy JE. The Impact of lymph Node Involvement of Survival in patients with Papillary and Follicular Thyroid carcinoma. Surgery 2008; 144(6): 1070-8.
3. Center for Diseases Control, Iranian Annual of National Cancer Registration Report 1st Edition, 2004; 244-46.
4. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Bartenstein P. Prognostic Factors Determining Long-Term Survival In Well-Differentiated Thyroid Cancer: An Analysis of Four Hundred Eighty-Four Patients Undergoing Therapy and Aftercare At The Same Institution. Thyroid 2003; 13 10: 949-58.

5. Bhattacharyya N. A Population Based Analysis of Survival Factor in Differentiated and Medullary Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128: 115-23.

6. Podnos YD, Smith D, Wagman LD and Ellenhorn JD. The Implication of Lymph Node Metastasis on Survival in Patients with Well- Dif Thyroid Cancer. *Am Surg* 2005; 71: 731-4.

7. Ford D, Giridharan S, Mc Conkey C. External Beam Irradiation in The Management Of Well-Differentiated Thyroid Cancer, 1365: 457 *Clinical Oncology* 2003; 15: 337-41

8. Simpson WJ, Caruthers JS. The Role of External Irradiation in the Management of Papillary and Follicular Thyroid Cancers. *Am J Surg* 1978; 457-63.

Evaluation of Effective Clinicopathologic Factors on Patients

Outcome with Well Differentiated Thyroid Carcinoma

*Saeidi Saedi H.(MD)¹- Fani Pakdel A.(MD)²- Shahidsales S.(MD)²- Akhlaghi S.(MSc)²-
Roodbari S.S.(MD)²

*Corresponding Address: Department of Radiation Oncology, Razi Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

E-mail: Hamidsaedi53@yahoo.com

Received: 9/Aug/2009 Accepted: 25/Mar/2010

Abstract

Introduction: Thyroid cancer is the most common cancer of endocrine system. Clinical, pathological and therapeutic factors affected patients' outcome with differentiated thyroid carcinoma.

Objective: To evaluation the effective clinicopathologic factors on patients outcome with well differentiated thyroid carcinoma.

Materials and Methods: In this retrospective analytic-descriptive study. Patients' files with thyroid carcinoma who referred to radiology and oncology ward in Omid and Ghaem hospital of Mashhad were assessed from 1996-2006. Cases with pathologic report of papillary and follicular carcinoma were considered and a specific questionnaire include age, sex, accepted time, pathologic subtype, tumor size and metastases, adjuvant treatment, last follow time, recurrence time, patient condition in the end refer and death time was recorded.

Results: The patients' mean age was 50.14 and median age was 52 years. 66 patients (85.7%) had papillary and 11 cases (14.3%) had follicular carcinoma. End condition in 43 cases (55.8%) was good and in 34 cases (44.2%) was bad. Mean survival time was 44.1 and median survival time was 36 months. There was a meaningful correlation between T stage with end condition (P=0.037) but there was no meaningful correlation between N stage with end condition (P=0.665). Metastases in the first reference time had a clear correlation with patients' outcome. 41patients (59.4%) from 69 cases with MO disease had a good end condition, against only one patient (16.7%) from 6 cases with M1 had a good outcome (P<0.001). Also there was a meaningful correlation between patients' outcome and clinical stage (P=0.075). None of the adjuvant treatment included iodine therapy (P=0.36), hormone therapy (P=0.378), chemotherapy and radiotherapy affected patients outcome.

Conclusion: According to this study, factors with influence on patient's outcome with differentiated thyroid carcinoma were tumor stage, metastases in the first reference and clinical tumor stage. Lymph node involvement and adjuvant treatment had no effect on patients' prognosis.

Key words: Carcinoma/ Carcinoma, Papillary/ Carcinoma, Papillary, Follicular/ Prognoses/ Thyroid Gland

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 74, Pages: 9-14
