

## ایمنی و تأثیر استنت گذاری در انسداد بدخیم مری: یک مطالعه آینده نگر

دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده، دکتر افسانه شریفیان، دکتر وحید میرزایی، دکتر لادن ناز زاهدی، دکتر محمدرضا زالی\*

\* مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### چکیده

**سابقه و هدف:** روشهای تسکین دهنده در سرطان مری جهت حفظ عمل بلع در بیشتر موارد بر عملهای جراحی مازور ارجح می باشد. هدف این مطالعه آینده نگر کسب اطلاعات بیشتر درباره تکنیکهای درمانی، عوارض و طول عمر در بیماران مبتلا به انسداد بدخیم مری که تحت درمان تسکین دهنده با استنت های فلزی خود باز شونده (SEMS) با استفاده از آندوسکوپ قرار گرفته اند، می باشد.

**روش بررسی:** بیماران مبتلا به انسداد مری ثانویه به بدخیمی در فاصله مهر سال ۱۳۸۳ و مرداد سال ۱۳۸۴ که در آنها استنت SEMS با هدایت فلوتوروسکوپ قرار داده شده بود، بررسی شدند. در همه موارد، تومور غیر قابل برداشت و بیماری در مرحله III یا IV بود. همه بیماران دچار آفازی یا دیسفاژی شدید به مایعات و بزاق دهان بودند و به همین علت استنت گذاری اندیکاسیون یافته بود. پیگیری در مدت ۱ تا ۱۰ ماه بوسیله معاینات فیزیکی و بررسیهای آزمایشگاهی انجام شد. میزان رهایی از نشانه ها، میزان طول عمر و عوارض با استفاده از آزمون رتبه بندی علامت دار ویلکاکسون و آزمون *t-test* تجزیه و تحلیل شد.

**یافته ها:** در مدت مطالعه ۲۲ استنت SEMS با هدایت فلوتوروسکوپ در ۱۹ بیمار (۱۳ مرد، ۶ زن با میانگین سنی  $65/5 \pm 12/6$  سال) قرار داده شد. میزان موفقیت تکنیکی ۱۰۰٪ بود. در هفته اول، نمره دیسفاژی از  $3/6 \pm 0/6$  به  $2/1 \pm 0/8$  ( $p=0/001$ ) و نمره اشتها از  $1/6 \pm 0/6$  به  $1/9 \pm 0/7$  ( $p=0/058$ ) بهبود یافت. این نمرات در ماه اول پس از استنت گذاری به ترتیب به  $1/7 \pm 0/6$  ( $p=0/001$ ) و  $2/1 \pm 0/7$  ( $p=0/070$ ) بهبود یافتند. در دو بیمار (۱۰٪) عوارض زودرس اصلی شامل درد شدید بوجود آمد. هشت بیمار (۴۲٪) فوت کردند. میزان طول عمر برای ۳، ۶ و ۹ ماه به ترتیب  $68/4\%$ ،  $63/2\%$  و  $57/9\%$  بود.

**نتیجه گیری:** نتایج ما نشان داد قراردعی استنت های فلزی خودبازشونده یک روش ساده، سریع، ایمن و مؤثر در تسکین کارسینوم انسدادی مری بوده و قراردعی آن می تواند به طور مؤثر دیسفاژی را تسکین بخشد.

**واژگان کلیدی:** انسداد بدخیم مری، روشهای تسکین دهنده، استنت فلزی خود باز شونده.

### مقدمه

(۱-۳). میزان بروز بیماری در چین، خاور دور و اطراف دریای خزر به طور چشمگیری بالاتر است (۱-۳). بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان مری شانس عمل جراحی را به علت مرحله بیماری، سوء تغذیه، بار سنگین اقتصادی، ترجیحات فردی و غیره از دست می دهند. بنابراین، انسداد مری باید به طریقی تسکین یابد تا بیمار بتواند غذا بخورد و از عواقب ناگوار انسداد کامل پیشگیری شود. به این دلیل است که در بیشتر موارد، خصوصاً وقتی که امید به زندگی کوتاه است، روشهای تسکین دهنده به منظور حفاظت از بلع بر عمل جراحی مازور ارجح است (۱-۳). درمان گرمایی تماسی، درمان

سرطان مری در حدود ۵٪ تمامی مرگهای ناشی از سرطان را شامل می شود (۱-۳). از آنجا که در زمان مراجعه بیمار به پزشک این بیماری معمولاً پیشرفته است، با میزان مرگ و میر بالایی همراه است. ۷۵٪ بیماران در اولین سال پس از مراجعه به پزشک فوت می کنند و تنها ۶٪ آنان طول عمر ۵ ساله دارند

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دکتر امیر هوشنگ محمدعلیزاده (email: ahmaliver@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۲/۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۸/۱۸

۲۲ استنت SEMS (Boston Scientific Corporation, Boston, MA, USA) که ۲۰ عدد از آنها پوشش‌دار و دو عدد بدون پوشش بود، با استفاده از آندوسکوپ و تحت کنترل فلئوروسکوپ به کار برده شد. آنها طولی بین ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی‌متر (میانگین  $119 \pm 15$  میلی‌متر) و قطری بین ۱۰ تا ۲۰ میلی‌متر داشتند. همچنین، از یک پد دندان‌پزشکی و یک سیم راهنما به قطر  $0.3/0$  اینچ و طول ۲۰۰ سانتی‌متر استفاده شد.

براساس ازوفاگوسکوپی و بلع باریوم که قبلاً انجام شده بود نوع و طول استنت تعیین گردید. بیماران به پهلو خوابیده بودند. استنت‌های انتخاب شده حداقل ۴ سانتی‌متر بلندتر از طول تنگی بودند. داروی بی‌حسی موضعی (یک یا دو پاف لیدوکائین ۱٪) به ناحیه حنجره زده شد. آندوسکوپ وارد گردید، سیم راهنما قرار داده شد و محل آن تحت هدایت فلئوروسکوپ کنترل گردید. استنت قرار داده شد. آندوسکوپ مجدداً وارد شد و محل استنت به کمک نشانه‌های روی استنت و سر آندوسکوپ تحت راهنمایی فلئوروسکوپ کنترل گردید. استنت در محل دقیق داخل تنگی آزاد شد. در مواردی که تنگی بیش از حد طویل بود استنت دیگری قرار داده شد آن طور که هم پوشاندگی دو استنت بیش از ۲ سانتی‌متر باشد. از تزریق ماده حاجب در زیر مخاط استفاده نشد.

به بیماران در اولین ۱۸ ساعت هیچ غذایی از طریق دهان تجویز نشد. برحسب شرایط بیماران، غذای مایع اولین بار در صبح روز بعد و غذای نیمه سفت و سفت در طی هفته بعد داده شد. زمان شروع تغذیه طبیعی در بیماران دارای استنت پوشش‌دار به محل و درجه باز شدن استنت بستگی داشت. بررسی با باریوم معمولاً در روز دوم انجام می‌شد و اگر استنت به طور کامل باز نشده بود ازوفاگوگرافی دیگری در همان هفته انجام می‌شد.

عوارض به گروه‌های عوارض زودرس ماژور، عوارض زودرس مینور و عوارض تأخیری تقسیم شدند. منظور از عارضه زودرس، عارضه ایجاد شده در اولین ۴۸ ساعت و عارضه تأخیری، عارضه ایجاد شده بعد از ۴۸ ساعت بود. عارضه ماژور، عارضه‌ای بود که نیازمند مداخله بیشتر باشد و عارضه مینور، عارضه‌ای بود که خود به خود بر طرف می‌شد. پیگیری به مدت ۱ تا ۱۰ ماه به وسیله معاینات فیزیکی و بررسی‌های آزمایشگاهی انجام شد. نمره دیسفاژی شامل ۱= بدون دیسفاژی، ۲= دیسفاژی به غذای سخت، ۳= دیسفاژی به غذای نرم و ۴= دیسفاژی به مایعات و نمره اشتها شامل ۱= بدون اشتها، ۲= اشتهای اندک، ۳= اشتهای خوب، و ۴= اشتهای زیاد بود.

فتودینامیک، APC (انعقاد پرتو پلاسما با آرگون)، تزریق سیتوتوکسیک، دیپلاتاسیون، درمان لیزر با آندوسکوپ (ELT)، الکتروکوتر کردن، و استنت فلزی یا پلاستیکی مری نشانه‌های بالینی آنها را تخفیف می‌دهند، اما گذاشتن استنت فلزی مؤثرتر است (۴).

Gevers و همکاران (۵) به مقایسه ELT، استنت‌های پلاستیکی و استنت‌های فلزی در درمان انسداد بدخیم مری پرداختند و دریافتند که استنت‌های پلاستیکی به علت میزان بالای عوارض و مدت کوتاه تسکین‌دهندگی کمتر به کار برده شده‌اند. ELT به علت میزان عوارض پایین آن انتخاب ارجح در بیمارانی بوده است که دارای طول عمر احتمالی کوتاهتری بوده‌اند. استنت‌های فلزی باید در بیمارانی که ELT در آنها به شکست انجامیده است، دچار فیستول بوده یا طول عمر احتمالی بیشتری دارند به کار برده شود. سیم استنت فلزی کاملاً به دیواره مری می‌چسبد، به این ترتیب احتمال لغزیدن آن کم می‌شود و صدمه اندکی در بافت اطراف ایجاد می‌گردد (۶،۷). استنت‌های فلزی خود باز شونده به علت آسانی نسبی قراردگی، موربیدیت اولیه کمتر و قطر بزرگتر استنت به عنوان انتخاب اول در تسکین انسداد بدخیم مری مورد استفاده قرار گرفته‌اند (۳). در سالهای اخیر، این روش به طور گسترده در کارسینوم انسدادی مری به کار رفته است (۷،۸).

تا آنجا که ما می‌دانیم مطالعات متعددی در این زمینه در خاور دور انجام شده است، اما از دریای خزر خصوصاً ایران هیچ گزارشی موجود نیست. هدف این مطالعه آینده‌نگر ارائه اطلاعات بیشتر درباره تکنیک‌های درمانی، عوارض و طول عمر در بیماران دچار انسداد بدخیم مری است که تحت درمان تسکین بخش با استفاده از استنت فلزی خود باز شونده (Self-expandible metallic stent; SEMS) بوسیله آندوسکوپ قرار گرفته‌اند.

## مواد و روشها

در فاصله مهر سال ۱۳۸۳ و مرداد سال ۱۳۸۴، ۲۲ استنت با هدایت فلئوروسکوپ در ۱۹ بیمار دچار انسداد مری ثانویه به کارسینوم که به مرکز تحقیقات یک بیمارستان آموزشی (مرکز تحقیقات گوارش و بیماریهای کبد، بیمارستان طالقانی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران) در آن فاصله زمانی مراجعه کرده بودند، قرار داده شد. همه بیماران دچار آفاژی یا دیسفاژی شدید به مایعات و بزاق دهان بودند که به همین دلیل استنت‌گذاری اندیکاسیون پیدا کرد. هیچ یک از بیماران با پرفوراسیون قبل از استنت‌گذاری دچار عارضه نشدند.

میزان رهایی از نشانه‌ها، طول عمر و عوارض به وسیله آزمون رتبه‌بندی علامت‌دار ویلکاکسون و آزمون t استیودنت به ترتیب، برای متغیرهای بدون توزیع نرمال و متغیرهای نرمال پیوسته با استفاده از نرم افزار SPSS (Version 10.0) آنالیز گردید. نتایج در  $p < 0.05$  از لحاظ آماری معنی‌دار فرض شد.

## یافته‌ها

در مدت مطالعه ۲۲ استنت با هدایت فلئوروسکوپ به طور موفقیت‌آمیز در ۱۹ بیمار (۱۳ مرد (۶۸/۴٪) و ۶ زن (۳۱/۶٪)) مبتلا به انسداد مری ثانویه به کارسینوم با میانگین سنی  $65/5 \pm 12/6$  سال قرار داده شد. میزان موفقیت تکنیکی ۱۰۰٪ بود. ۲۰ عدد (۹۰/۹٪) از نوع پوشش‌دار و دو عدد (۹/۱٪) از نوع بدون پوشش بودند.

اتیولوژی انسداد شامل کارسینوم سلول اسکواموس (۸ نفر، ۴۲/۱٪) و آدنوکارسینوم مری (۱۱ نفر، ۵۷/۹٪) بود. در همه موارد، تومور غیرقابل برداشت و مرحله بیماری III (۱۴ نفر، ۷۳/۷٪) یا IV (۵ نفر، ۲۶/۳٪) بود. محل انسداد در قسمت فوقانی (۱ نفر، ۵/۳٪)، میانی (۳ نفر، ۱۵/۸٪) و تحتانی (۱۵ نفر، ۷۸/۹٪) مری بود. هیچ نوع پرفوراسیونی قبل از استنت‌گذاری دیده نشد. در ۱۰ نفر از ۱۹ بیمار قبل از استنت‌گذاری، یک یا چند روش درمانی به اجرا در آمده بود. در ۹ بیمار استنت‌گذاری اولین و تنها انتخاب درمانی بود. مداخله‌های پزشکی قبل از استنت‌گذاری شامل شیمی‌درمانی (۱ نفر، ۵/۳٪)، رادیوتراپی (۱ نفر، ۵/۳٪)، جراحی (۲ نفر، ۱۰/۵٪) و دیلاتاسیون با بالون (۶ نفر، ۳۱/۶٪) بود. همه بیماران دچار آفازی یا دیسفاژی شدید به مایعات و بزاق دهان بودند که به همین دلیل استنت‌گذاری اندیکاسیون پیدا کرد. هیچ یک از بیماران با پرفوراسیون قبل از استنت‌گذاری دچار عارضه نشدند.

هیچ موردی از مهاجرت یا باز نشدن استنت مشاهده نشد و همه استنت‌ها در فاصله یک هفته پس از عمل باز شدند. در دو بیمار اندازه تومور بزرگتر از آن بود که با یک استنت پوشانده شود. به این دلیل، چند روز بعد استنت دیگری گذاشته شد.

میانگین زمان شروع تغذیه پس از اجرای روش  $29/3 \pm 14/1$  ساعت (۲۲-۲۰ ساعت) و میانگین مدت بستری در بیمارستان  $33/2 \pm 18/2$  ساعت (۲۴-۲۲ ساعت) بدون اقامت در ICU بود. در دو بیمار (۱۰/۵٪) عوارض زودرس ماژور شامل درد شدید اتفاق افتاد که با داروهای مسکن درمان شد. عوارض زودرس

مینور پس از استنت‌گذاری عبارت بودند از: درد متوسط در ۱۴ بیمار (۷۳/۷٪) که در ۹ بیمار به طور خود به خود در مدت یک هفته بهبود یافت و خونریزی در یک بیمار (۵/۳٪) که بر اساس ازوفاگوسکوپی روز بعد بر طرف شده بود. در پایان هفته اول، درد خفیف در ۷ نفر (۳۶/۸٪)، سرفه در ۴ نفر (۲۱/۱٪) و خونریزی در یک نفر (۵/۳٪) مشاهده شد. پس از یک هفته، درد در سه بیمار (۱۵/۸٪)، سرفه در سه بیمار (۱۵/۸٪)، خونریزی در دو بیمار (۱۰/۵٪) به علت رشد تومور، رشد تومور در ۴ بیمار (۲۱/۱٪)، رفلکس در ۴ بیمار (۲۱/۱٪) و پنومونی آسپیراسیون در ۳ بیمار (۱۵/۸٪) دیده شد که در یک بیمار دچار پنومونی سه هفته پس از استنت‌گذاری اولیه فیستول تشکیل شد و منجر به افوزیون پلور گردید که با آنتی‌بیوتیک درمان شد. این فیستول با استنت پوشش‌دار رها شونده از قسمت پروگزیمال پوشانده شد.

در هفته اول، نمره دیسفاژی از  $3/6 \pm 0/6$  به  $2/1 \pm 0/8$  ( $p = 0/0001$ ) و نمره اشتها از  $1/6 \pm 0/6$  به  $1/9 \pm 0/7$  ( $p = 0/058$ ) بهبود یافت. این نمرات در ماه اول پس از استنت‌گذاری به ترتیب به  $1/7 \pm 0/6$  ( $p = 0/001$ ) و  $2/1 \pm 0/7$  ( $p = 0/070$ ) بهبود یافتند.

پیگیری در مدت ۱ تا ۱۰ ماه ( $5/3 \pm 2/8$ ) انجام شد. هیچ مرگ و میری در ارتباط با روش استنت‌گذاری مشاهده نشد. دو بیمار (۱۰/۵٪) پس از استنت‌گذاری در دوره زودرس پس از عمل (فاصله ۲۹ روز پس از استنت‌گذاری) و ۶ بیمار دیگر (۳۱/۶٪) در دوره متأخر پس از عمل به علت متاستاز، نارسایی ارگانهای متعدد و ایست قلبی فوت نمودند. میزان طول عمر برای ۳، ۶ و ۹ ماه به ترتیب  $68/4$ ٪،  $63/2$ ٪ و  $57/9$ ٪ بود. میزان مرگ و میر در فاصله مهر سال ۱۳۸۳ و مرداد سال ۱۳۸۴ به طور کلی  $42/1$ ٪ بود.

## بحث

۲۲ استنت به طور موفقیت‌آمیز در ۱۹ بیمار مبتلا به انسداد مری ثانویه به کارسینوم به کار گرفته شد. میزان موفقیت تکنیکی ۱۰۰٪ بود. در دو نفر (۱۰/۵٪) عوارض زودرس ماژور شامل درد شدید ایجاد شد. در فاصله یک ماه پس از استنت‌گذاری نمره دیسفاژی به طور قابل ملاحظه‌ای بهبود یافت. در همین زمان، نمره اشتها بهبودی قابل توجهی نداشت. ۸ بیمار (۴۲/۱٪) فوت کردند. میزان طول عمر برای ۳، ۶ و ۹ ماه به ترتیب  $68/4$ ٪،  $63/2$ ٪ و  $57/9$ ٪ بود.

نقطه قوت این مطالعه طراحی آینده‌نگر و میزان موفقیت تکنیکی درخشان آن می‌باشد؛ اگرچه، تعداد بیماران محدود

استنت، گزارش کردند و میزان طول عمر ۶ ماه و ۱۲ ماه را به ترتیب ۷۲٪ و ۵۸٪ گزارش کردند.

قراردی استنت فلزی مری منجر به عوارض متعدد می‌گردد. Maier (۱۱) گزارش کرد که در بیمارانی که در فاصله کوتاهی (۲۹-۳ روز) پس از دیلاتاسیون با بالون، هیپرترومی موضعی، ELT، رادیاسیون درمانی، شیمی درمانی، یا رادیوشیمی درمانی، استنت‌های مری برای آنها قرار داده شد، میزان مرگ و میر بالایی وجود داشت. معاینات پس از مرگ تأیید کرد که فشار استنت‌های کاملاً باز شده به دیواره مری موجب پارگی شده و ممکن است علت اصلی آن ضعف دیواره مری باشد. یکی از بیماران ما که دچار تب و سرفه شده بود، سه هفته پس از استنت گذاری اولیه به بیمارستان مراجعه نمود. گرافی قفسه‌سینه نشان داد فیستولی تشکیل شده است که بلافاصله بوسیله یک استنت پوشش‌دار رهاشونده از پروگزیمال پوشانده شد.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد قراردی استنت فلزی خودبازشونده روش ساده، سریع، مطمئن و مؤثری جهت تسکین انسداد بدخیم مری بوده و قرار دادن آن به طور مؤثری دیسفاژی را تسکین می‌دهد. البته، طول عمر کلی این بیماران بسیار کم است. اگرچه، دیسفاژی بوسیله استنت گذاری بهبود می‌یابد اما مشکل اصلی این بیماران از دست رفتن اشتها به علت بیماری زمینه‌ای است که نیازمند بررسی بیشتر به عنوان یکی از اهداف اولیه در مدیریت این بیماران می‌باشد.

است. این مطالعه یکی از اولین مطالعات درباره استنت گذاری برای انسداد بدخیم مری است که از خاورمیانه، خصوصاً ایران، گزارش شده است و حاوی نکته‌های کلیدی جهت توجه بیشتر به اجرای این روش می‌باشد.

تا آنجا که ما می‌دانیم در سالهای ۲۰۰۴ و ۲۰۰۵ میلادی در حدود ۳۰ مطالعه در زمینه استنت گذاری به چاپ رسیده است. در میان این مطالعات، سه مطالعه با نتایج حاضر منطبق بودند. Yang و همکارانش (۷) میزان موفقیت تکنیکی را ۹۷٪ گزارش کرده‌اند. در مطالعه آنان میزان طول عمر برای ۶ ماه، یک سال و دو سال به ترتیب ۷۸٪، ۵۷٪ و ۱۱٪ بوده است. آنها نتیجه‌گیری کردند که قرار دادن SEMS یک روش جراحی ساده، ایمن، سریع و مؤثر برای درمان کارسینوم انسدادی مری می‌باشد و می‌توان از آن به عنوان درمان تسکین‌بخش انسداد مری ثانویه به کارسینوم استفاده نمود. Xinopoulos و همکارانش (۹) قراردی موفقیت‌آمیز استنت را در تمامی بیماران خود گزارش کردند و نتیجه‌گیری کردند قراردی استنت‌های فلزی خود بازشونده روش درمانی مطمئن و کم هزینه‌ای است که کیفیت زندگی را برای بیماران مبتلا به انسدادهای بدخیم غیرقابل عمل در مری در مقایسه با سایر تکنیک‌های تسکین‌بخش بهبود می‌بخشد. در صورت گستردگی توده تومور، می‌توان از استنت دوم استفاده نمود، اما به هر حال، طول عمر کلی این بیماران بسیار کم است. Teng و همکارانش (۱۰) نیز میزان موفقیت تکنیکی ۹۷٪ را در ۳۵ بیمار بدون وجود عارضه مازور مرتبط با روش قرار دادن

## REFERENCES

- Burkitt H, Quick C, Gatt D, editors. Essential surgery. London: Churchill Livingstone, 1996;p:242.
- Jethwa P, Lala A, Powell J, McConkey CC, Gillison EW, Spychal RT. A regional audit of iatrogenic perforation of tumours of the oesophagus and cardia. Aliment Pharmacol Ther 2005;21(4):479-84.
- Moses FM, Wong RK. Stents for esophageal disease. Curr Treat Options Gastroenterol 2002;5(1):63-71.
- Baron T. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract. N Engl J Med 2001;344:1681-87.
- Gevers AM, Macken E, Hiele M, Rutgeerts P. A comparison of laser therapy, plastic stents, and expandable metal stents for palliation of malignant dysphagia in patients without a fistula. Gastrointest Endosc 1998;48:383-88.
- Bartelsman JF, Bruno MJ, Jensema AJ, Haringsma J, Reenders JW, Tytgat GN. Palliation of patients with esophagogastric neoplasms by insertion of a covered expandable modified Gianturco-Z endoprosthesis: experiences in 153 patients. Gastraintest Endosc 2000;51:134-38.
- Yang HS, Zhang LB, Wang TW, Zhao YS, Liu L. Clinical application of metallic stents in treatment of esophageal carcinoma. World J Gastroenterol 2005;11(3):451-3.
- Shiozaki H, Shigeoka H, Imamoto H, Imano M. Treatment of oncogenic emergencies in esophageal disease. Nippon Geka Gakkai Zasshi 2004;105(4):275-80.

9. Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Moschandra I, Skordilis P, Bazinis A, Kontis M, et al. Natural course of inoperable esophageal cancer treated with metallic expandable stents: quality of life and cost-effectiveness analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(12):1397-402.
10. Teng G, Guo J, Zhu G. Permanent implantation of esophageal stent embedded with 1251 in esophageal cancer: The Preliminary Clinical Results. RSNA Conference. 1<sup>st</sup> December 2004, Chicago, USA.
11. Maier A, Pinter H, Friehs GB, Renner H, Smolle-Juttner FM. Self-expandable coated stent after intraluminal treatment of esophageal cancer: a risky procedure? *Ann Thorac Surg* 1999;67:781-84.