

Recurrence in Gastric Cancer Patients with Positive Peritoneal Lavage Cytology in Comparison with Negative Lavage in Ayatollah Taleghani Hospital, Tehran

Matin Vahedi, Fereshteh Kamani*

Department of Surgery, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

(Received: 2019/04/16

Accept:2019/07/15)

Abstract

Background: The aim of the present study was to determine the recurrence rate in gastric cancer patients with positive peritoneal lavage cytology in comparison with negative lavage in patients referred to Ayatollah Taleghani Hospital.

Materials and Methods: A descriptive-analytic study was conducted on 59 patients with gastric cancer. Lavage of peritoneal cavity was performed with 150 cc of saline tare. Four LAMs were provided for each patient.

Postoperative follow-up of patients after recurrence of the disease regardless of the stage of the disease in patients with cytological lavage positive and negative was done.

Results: In our study, 59 patients were diagnosed with gastric cancer: 20 men and 39 women. The results showed that there was a significant relationship between peritoneal fluid cytology and relapse (P -value = 0.943).

Conclusion: In the current study, the peritoneal cytology values in determining the prognosis of stomach, colon, and pancreatic cancers were further studied and the relationship between positive cytology of peritoneum lavage and inappropriate prognosis was confirmed. This method was also used to determine the relapse of abdominal cancers, which has had beneficial results.

Keywords: Gastric cancer; Positive peritoneal lavage cytology; Negative peritoneal lavage cytology

* Corresponding: Fereshteh Kamani
Email: FereshtehKamani@yahoo.com

تعیین موارد عود در بیماران مبتلا به کانسر معده با سیتولوژی لاواژ پریتونئال مثبت در مقایسه با لاواژ منفی در بیمارستان آیت‌الله طالقانی تهران

متین واحدی، فرشته کمانی*

گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۴/۲۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۱۷

چکیده:

سابقه و هدف: هدف از انجام این مطالعه تعیین موارد عود در بیماران مبتلا به کانسر معده با سیتولوژی لاواژ پریتونئال مثبت در مقایسه با لاواژ منفی در بیماران بیمارستان آیت‌الله طالقانی است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه یک مطالعه توصیفی-تحلیلی است. ۵۹ بیمار مبتلا به کانسر معده وارد مطالعه می‌شوند. لاواژ حفره صفاقی با ۱۵۰ سی سی ترنال سالیین گرم انجام می‌شود. چهار عدد لام از هر بیمار تهیه می‌شود. *Follow up* بیماران پس از جراحی و بررسی موارد عود بیماری بدون توجه به مرحله بیماری در بیماران با سیتولوژی لاواژ مثبت و منفی انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۵۹ بیمار دچار سرطان معده وارد شدند که ۲۰ نفر مرد و ۳۹ نفر زن بودند. نتایج مطالعه نشان داد که میان سیتولوژی مایع پریتونئال و عود بیماری نیز ارتباط معناداری وجود دارد ($P\text{ value} = ۰,۹۴۳$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه ارزش سیتولوژی صفاقی در تعیین پیش آگهی سرطان‌های معده، کولون و پانکراس بیشتر مطالعه شده و ارتباط سیتولوژی مثبت لاواژ صفاقی با پیش آگهی نامناسب به تایید رسیده است. همچنین از این روش برای تعیین عود سرطان‌های شکمی استفاده شده که نتایج سودمندی به همراه داشته است.

واژگان کلیدی: کانسر معده، سیتولوژی لاواژ پریتونئال مثبت، سیتولوژی لاواژ پریتونئال منفی

مقدمه:

لگن است (۴). درمان اصلی برای سرطان معده جراحی و حذف ضایعه است (۵). لاواژ پریتونئال در بیماران نیاز به جراحی بسیار مهم است (۶). یکی از روش‌های تعیین استیج سرطان معده و وجود یا نبود متاستاز و توزیع سلول‌های سرطانی در داخل حفره شکمی صفاقی است. حدود سه سال پیش، نتایج سیتولوژیک درمان بیماران مبتلا به سرطان معده را تغییر نداد (۱)، اما بعد از آن بعضی از مطالعه‌ها، سیتولوژی مثبت را یک عامل پیش آگهی در بیماران مبتلا به سرطان معده نامیدند. بر این اساس، بیماران با نتیجه مثبت سیتولوژی بیشتر احتمال دارد که متاستاز و تومور غیر قابل عمل داشته باشند (۷). با توجه به این که شیوع و مرگ و میر سرطان معده در بسیاری از کشورها، از جمله ایران، افزایش یافته است و این سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر بدخیم است، تشخیص زود هنگام، پیش بینی پیش آگهی آن، پیشگیری از سرطان معده و تعیین احتمال عود بیماری مهم است (۸). بنابراین هدف از این مطالعه بررسی عود در

سرطان معده در افراد سالخورده با سطح اجتماعی و اقتصادی پایین نسبتاً رایج است (۱). عوامل خطر مرتبط با سرطان معده عبارتند از: آنمی بدخیم، گروه خون A، وضعیت خانوادگی مثبت، عفونت مزمن هلیکوباکتر پیلوری، عفونت با ویروس اپشتاین بار، عوامل ژنتیکی و گروهی از بیماری‌های مزمن مانند پولیپ معده، گاستریت آتروفیک، متابلازی روده و زخم خوش خیم معده (۲). تظاهرات بالینی شامل کاهش وزن، بی‌اشتهایی و درد شکمی خفیف است. علائم دیگر با بروز کمتری شامل تهوع، استفراغ، نفخ شکم و خونریزی حاد است. ممکن است خونریزی مخفی مزمن وجود داشته باشد که شاید به عنوان کم خونی کمبود آهن رخ داده و به آزمایش مثبت مدفوع منجر شود (۳). بهترین روش تشخیص سرطان معده آندوسکوپی و بیوپسی ضایعه است. از سوی دیگر، بهترین روش برای مرحله‌بندی این سرطان، استفاده از CT اسکن شکم و

نویسنده مسئول: فرشته کمانی

پست الکترونیک: FereshtehKamani@yahoo.com

حجم نمونه مورد نیاز برای برآورد نسبت جامعه با توجه به مطالعه‌های مشابه و فرمول کوکران ۵۹ عدد به دست آمد.

رزکسیون جراحی در بیماران انجام شد. Follow up بیماران پس از جراحی و بررسی موارد عود بیماری، بدون توجه به مرحله بیماری در بیماران با سیتولوژی لاواژ مثبت و منفی انجام شد. نتایج حاصل از مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS-۲۱ تجزیه و تحلیل خواهد شد.

یافته‌ها:

در این مطالعه ۵۹ بیمار دچار سرطان معده وارد شدند که ۲۰ نفر مرد و ۳۹ نفر زن بودند و میانگین سنی بیماران ۵۷.۵ سال بود. ۲۷ مورد از سرطان‌ها در محل Gastric و ۳۲ مورد در محل Gastric Moderately Differentiated، ۹ نفر از بیماران Well differentiated و دو مورد از بیماران poorly differentiated، ۱۷ نفر دارای شرایط Moderately Differentiated، بدون گرید بودند. ۴۷ مورد از بیماران بدون متاستاز و ۱۲ نفر دارای متاستاز بودند. ۱۳ نفر در N⁺، ۳۲ نفر در N⁰ و ۴ نفر N² بودند. دو نفر از بیماران در T_{stage} ۱، ۱۸ نفر در T₂، ۳۰ نفر در T₃ و ۹ نفر در T₄ قرار داشتند. در مدت شش ماه از بررسی به عمل آمده، ۴۸ مورد از بیماران بدون بازگشت و ۱۱ مورد دارای بازگشت بودند. ۴۸ مورد از سیتولوژی‌های بررسی شده منفی بودند و ۱۱ مورد از آن‌ها مثبت ارزیابی شدند.

در بررسی‌های به عمل آمده، ارتباط معناداری میان برگشت بیماری و جنسیت

بیماران مبتلا به سرطان معده با سیتولوژی مثبت لاواژ صفاقی در مقایسه با لاواژ منفی بود.

مواد و روش‌ها:

این مطالعه یک مطالعه توصیفی-تحلیلی است که با هدف تعیین موارد عود در بیماران مبتلا به کانسر معده با سیتولوژی لاواژ پریتونئال مثبت در مقایسه با لاواژ منفی در بیماران آیت‌الله طالقانی بررسی قرار شدند. پیش از شروع مطالعه، فرم رضایت آگاهانه‌ای تهیه خواهد شد و از تمامی بیماران برای انجام آزمایش‌ها و شروع درمان رضایت آگاهانه گرفته می‌شود. همچنین به افراد تحت مطالعه اطمینان داده می‌شود که اطلاعات آن‌ها به صورت محرمانه در فرم‌های جمع‌آوری اطلاعات نگه‌داری شده و نتایج به صورت کل جمعیت ارائه خواهد شد.

پس از تشخیص بیماران مبتلا به سرطان معده، پرسشنامه مربوط به اطلاعات دموگرافیک بیماران مطالعه شده، سابقه درمان و سایر اطلاعات تکمیل شد. مراحل (Stage) سرطان در بیماران مبتلا به سرطان معده بر اساس TNM تعیین شد. سیتولوژی لاواژ پریتونئال در بیماران و آنالیز سیتولوژیکال موارد مثبت انجام شد. لاواژ حفره صفاقی با ۱۵۰ سی سی ترنال سالین گرم انجام می‌شود. نمونه‌های جمع شده به مدت پنج دقیقه با ۳ هزار RPM سانتریفیوژ شدند. چهار عدد لام از هر بیمار تهیه می‌شود که با الکل فیکس شده است و همه لام‌ها توسط یک متخصص پاتولوژی آنالیز شد. مثبت یا منفی بودن نتایج توسط پروتکل این مطالعه مقایسه شد.

جدول ۲: بررسی ارتباط میان پارامترهای موجود در مطالعه و عود دوباره بیماری

P value	عود		متغیر	
0.543	5	15	زن	جنسیت
	6	33	مرد	
0.002	4	23	Gastroesophageal	مکان درگیری
	7	25	Gastric	
0.367	5	26	poorly differentiated	گرید
	4	13	Moderately differentiated	
	1	8	Well differentiated	
	1	1	Not state	
0.032	10	37	No metastatic disease	استیج به وسیله سی تی
	1	11	Metastases	
0.943	7	41	Negative	سیتولوژی
	4	7	Positive	
0.582	2	11	0	N Stage
	8	34	1	
	1	3	2	
0.378	1	1	1	T Stage
	3	15	2	
	5	25	3	
	2	7	4	

بیمار مورد مطالعه، ۳۶ بیمار (۲۵/۴ درصد) لاواژ پریتونئال مثبت داشتند. با وجود رزکسیون درمانی، بیماران با سیتولوژی مثبت بقای بدون بیماری کمتری داشتند (میانگین ۲۷ ماه در مقایسه با ۵۳ ماه؛ $P < 0.0001$) و میزان عود نیز بالاتر بود (۵۴/۵ درصد در قیاس با ۱۹/۳ درصد؛ $P = 0.007$) که این مطالعه با مطالعه ما همخوانی داشت (۱۶).

تأثیر جنسیت بر عود در این مطالعه معنادار نیست؛ در مطالعه لای و همکاران نیز اثر جنس معنادار نبوده و نسبت خطر در آن مطالعه نیز برابر ۱/۴ بوده است. در مطالعه پنگ و همکاران جنسیت به صورت مرزی معنادار بوده، همچنین در مطالعه یوکوتا و همکاران نیز اثر جنس بر بقا معنادار بوده است (۱۸، ۱۷، ۱۹).

نتایج این مطالعه همچنین نشان داد که از لحاظ آماری بقای بیماران دارای متاستاز تفاوت معناداری با بیماران فاقد متاستاز دارد که نتایج این مطالعه با مطالعه پنگ (۱۸)، کلینگ (۲۰)، لی (۲۱) و لای (۱۷) همخوانی دارد که این همخوانی نتایج می‌تواند به دلیل بالا بودن طول دوره مطالعه‌های مذکور باشد. متغیر استیج بیماری رابطه معناداری با عود بیماری نداشته است (در این مطالعه تمام بیماران در مراحل سه و چهار بیماری تشخیص داده شده‌اند). در مطالعه بهزادپور و همکاران، اگرچه در بررسی یک متغیره، تأثیر این متغیر بر بقا و عود معنادار بوده، ولی در بررسی چندمتغیره، این متغیر در حضور سایر متغیرها تأثیر معناداری بر بقا و عود نداشته است (۲۲). در مطالعه کلینگ که در حدود ۶۸ درصد بیماران در مراحل سه و چهار بیماری بوده‌اند، اگرچه این متغیر بر بقا تأثیر معناداری نداشته است، ولی نسبت خطر با افزایش مرحله بیماری افزایش یافته است (۲۰).

همان‌طور که نتایج مطالعه روشنایی و همکارانش نشان داد، بیش از نیمی از عودها یک سال بعد از درمان رخ می‌دهد، بنابراین تشخیص به موقع عود بیماری بر بقای بیماران بسیار موثر است. بر این اساس توصیه می‌شود بیماران ماهانه به پزشکان معالج خود مراجعه کنند. همچنین با توجه به اینکه سن تشخیص، مرحله بیماری و درجه تمایز یافتگی تومور خطر عود را افزایش می‌دهد، پزشکان بر اساس این ویژگی‌ها بیماران تحت درمان خود را در فواصل زمانی کوتاه‌تری معاینه کنند تا از عود دوباره بیماری و متاستاز به سایر بخش‌های بدن بیمار جلوگیری شود (۲۳).

نتیجه‌گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد که ارتباط معناداری میان محل سرطان و بازگشت بیماری وجود دارد. به این معنا که در بیماران دارای محل درگیری Gastroesophageal میزان بیشتری از بیماران دچار عود بیماری شده‌اند. همچنین میان وجود متاستاز در بیماران و عود بیماری ارتباط معناداری وجود دارد به این شکل که در صورت وجود متاستاز در بیماران احتمال عود بیماری نیز افزایش می‌یابد. سیتولوژی مایع پریتونئال و عود بیماری نیز ارتباط معنادار دارند.

منابع:

- 1-Mezhir JJ, Posner MC, Roggin KK. Prospective clinical trial of diagnostic peritoneal lavage to detect positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107(8): 794-798.
2. Wong J, Coit D. Detection of gastric cancer peritoneal metastases by peritoneal lavage: Current limitations and future perspectives. *Surgery* 2012; 152(1): 1-4.
3. Rossi Del Monte S, Ranieri D, Mazzetta F, Kazemi Nava A, Raffa S, Torrissi MR, Ziparo V. Free peritoneal tumor cells detection in gastric and colorectal cancer patients. *J Surg Oncol* 2012; 106(1): 17-23.
4. Pinheiro DD, Ferreira WA, Barros MB, Araujo MD, Rodrigues-Antunes S, Borges BD. Perspectives on new biomarkers in gastric cancer: Diagnostic and prognostic applications. *World J Gastroenterol* 2014; 20(33): 11574-11585.
5. Sandler S. Esophagogastric junction and gastric adenocarcinoma:

بیماران به دست نیامد ($P=0.543$). ارتباط معناداری میان محل سرطان و بازگشت بیماری دیده شد ($P \text{ value}=0.002$) به این معنا که در بیماران دارای محل درگیری Gastroesophageal میزان بیشتری از بیماران دچار عود بیماری شده‌اند. ارتباط معناداری میان گریدهای مختلف بیماری و عود بیماری به دست نیامد ($P \text{ value}=0.367$). میان سیتولوژی مایع پریتونئال و عود بیماری نیز ارتباط معناداری به دست آمد ($P \text{ value}=0.943$). میان استیج N و عود بیماری برای بیماران ارتباط معناداری دیده نشد ($P \text{ value}=0.582$) همچنین میان T استیج بیماری نیز ارتباط معناداری دیده نشد ($P \text{ value}=0.378$).

ارزش سیتولوژی صفاقی در تعیین پیش‌آگهی سرطان‌های معده، کولون و پانکراس بیشتر مطالعه شده و ارتباط سیتولوژی مثبت لاواژ صفاقی با پیش‌آگهی نامناسب به تأیید رسیده است. همچنین از این روش برای تعیین عود سرطان‌های شکمی استفاده شده که نتایج سودمندی به همراه داشته است (۹). یکی از شاخص‌هایی که می‌تواند در تشخیص قابلیت جراحی تومورهای گوارشی کمک کننده باشد، یافته‌های سیتولوژی مایع صفاقی است. بر اساس مطالعه‌های تأیید شده، وجود سلول‌های آزاد سرطانی در حفره صفاقی هنگام انجام جراحی قابلیت پیش‌بینی کنندگی سرانجام بیماران را دارد (۱۰، ۱۱).

بسیاری از مطالعه‌ها نشان داده‌اند که نتیجه مثبت بررسی سیتولوژیک مایع صفاقی نقش عمده‌ای در تعیین پیش‌آگهی بیماران داشته است. به عنوان نمونه، در مطالعه Miyashiro همکارانش پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان معده که نتیجه سیتولوژی مایع لاواژ صفاقی در آن‌ها مثبت بوده، ولی یافته ظاهری به نفع متاستاز صفاقی نداشتند را بررسی کردند. در این مطالعه ۴۱۷ بیمار ارزیابی شدند که در ۲۵ نفر نتیجه سیتولوژی مثبت بود، در حالی که یافته هنگام عمل به نفع درگیری صفاقی وجود نداشت. در ۹۷ مورد فقط یافته مثبت قابل مشاهده ثبت شد و در بقیه هم سیتولوژی و هم بررسی از طریق مشاهده منفی بود. بر این اساس میزان بقای سه ساله بیماران دسته دارای یافته قابل مشاهده صرف از دو دسته دیگر به طور معناداری کوتاه تر بود (۱۲).

به طور کلی تحقیق‌ها نشان داده است که سیتولوژی لاواژ صفاقی مثبت برای ارزیابی پیش‌آگهی ضعیف بیماران مبتلا به کارسینوم پیشرفته معده بسیار مهم است (۱۳).

همچنین بررسی‌ها نشان داده است که متاستازهای بسیاری از مبتلایان به سرطان‌ها از جمله سرطان معده به دلایل مختلف دچار عود دوباره بیماری می‌شوند. عود موضعی پس از درمان در بیماری سرطان معده شایع است که بقای بیماران را به خطر می‌اندازد (۱۴، ۱۵).

در مطالعه‌ای که توسط Chuwa و همکاران در سال ۲۰۰۵ (سنگاپور) انجام شد، اهمیت پیش‌آگهی سیتولوژی لاواژ پریتونئال در سرطان معده بررسی شد. از ۱۴۲

neoadjuvant and adjuvant therapy, and future directions. *Oncology (Williston Park)* 2014; 28(6): 505-512.

6. Hashemzadeh S, Mameghani K, Fouladi RF, Ansari E. Diagnostic peritoneal lavage in hemodynamically stable patients with lower chest or anterior abdominal stab wounds. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012; 18(1): 37-42.

7. Duffy MJ, Lamerz R, Haglund C, Nicolini A, Kalousova M, Holubec L, et.al. Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *Int J Cancer* 2014; 134(11): 2513-22.

8. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R, Lourenco L, Helyer L, Mahar A, Rowsell C, Coburn NG. A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; 15 Suppl 1: S27-37.

9. Hajinasrollah E, Dinparast A, Salehi N, Khoshkar A, Yeganeh R,

- Malekpour F, et.al. Peritoneal lavage cytology findings value as resectable or nonresectable factor for gastrointestinal cancer. *Iran J Surg* 2006; 14: 1-6.
10. Bosanquet DC, Harris DA, Evans MD, Beynon J. Systematic review and meta-analysis of intraoperative peritoneal lavage for colorectal cancer staging. *Br J Surg* 2013; 100(7): 853-862.
11. Mohan HM, O'Connor DB, O'Riordan JM, Winter DC. Prognostic significance of detection of microscopic peritoneal disease in colorectal cancer: a systematic review. *Surg Oncol* 2013; 22(2): e1-6.
12. Miyashiro I, Takachi K, Doki Y, Ishikawa O, Ohigashi H, Murata K, Sasaki Y, Imaoka S, Nakaizumi A, Takenaka A, Furukawa H. When is curative gastrectomy justified for gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology but negative macroscopic peritoneal implant?. *World journal of surgery*. 2005 Sep 1;29(9):1131-4.
13. Mezhir JJ, Shah MA, Jacks LM, Brennan MF, Coit DG, Strong VE. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(12): 3173-3180.
14. Zeraati H, Mahmoudi M, Kazemnejad A. and Mohammad K. Post-operative life expectancy in gastric cancer patients and its associated factors. *Saudi Med J* 2005; 26: 1203-1207.
15. Gunderson LL. and Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a re-operation series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982; 8: 1-11.
16. Chuwa EW, Khin LW, Chan WH, Ong HS, Wong WK. Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in gastric cancer in Singapore. *Gastric Cancer*. 2005 Nov 1;8(4):228-37.
17. Lai JF, Kim S, Kim K, Li C, Oh SJ, Hyung WJ. and et al. Prediction of recurrence of early gastric cancer after curative, resection. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1896-1902.
18. Peng L, Ping L, Cai-gang L, Hui-mian X, Shu-bao W, and et al. Time to death in recurrence following curative resection of advanced gastric carcinoma. *Chinese Clin Med* 2009, 4: 565- 569.
19. Yokota T, Saito T, Teshima S, Yamada Y, Iwamoto K, Takahashi M. and et al. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric cancer: A multiple logistic regression analysis. *Ups J Med Sci* 2002; 107: 17-22.
20. Klinge U, Ackermann D, Lynen-Jansen P. and Mertens PR. The risk to develop a recurrence of a gastric cancer- is it independent of time? *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 149-155.
21. Lee J, Lim T, Uhm JE, Park KW, Park SH. Lee SC. and et al. Prognostic model to predict survival following first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2007; 18: 886-891.
22. Behzadpoor M, Zeraati H, Mahmodi M. and Rahimi A. Life time after relapse in patients with surgeried gastric cancer and its related factors. *J School Public Health Inst Public Health Res* 2009; 7: 27-34. (Persian).
23. Roshanaei G, Kazemnejad A, Sadighi S. Survival estimating following recurrence in gastric cancer patients and its relative factors. *Koomesh*. 2011 Apr 15;12(3):223-8.