

## بررسی میزان شانس بقای بیماران مبتلا به میکرومتاستاز سرطان ریه به دنده

غلامرضا مهاجری<sup>۱</sup>، محسن کلاهدوزان<sup>۱</sup>، امیرپاشا اقبال<sup>۲</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** سرطان ریه، شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان و علت اصلی مرگ ناشی از سرطان می‌باشد. این مطالعه، با هدف بررسی وجود میکرومتاستاز در نمونه‌های برداشت شده از دنده و تأثیر آن بر میزان عود و پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان ریه در مراحل اولیه پس از عمل انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مقطعی، ۴۹ بیمار مبتلا به سرطان ریه، در حین عمل جراحی خارج کردن تومور ریه، تحت نمونه‌برداری از دنده قرار گرفتند. نمونه‌ها، به منظور تعیین میکرومتاستاز، به بخش پاتولوژی ارسال شد. در مرحله‌ی بعد، کلیه‌ی بیماران تحت پی‌گیری قرار گرفتند و وضعیت فوت و یا بقای آنان مشخص شد. میزان بقای بیماران بر حسب وجود و یا عدم وجود میکرومتاستاز دنده، مورد بررسی و مقایسه قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از ۴۹ بیمار بررسی شده، ۱۰ نفر (۲۰/۴ درصد) دارای میکرومتاستاز ریه به دنده بودند. میانگین زمان بقا در بیماران با و بدون میکرومتاستاز دنده‌ای به ترتیب  $1/75 \pm 10/8$  و  $26/58 \pm 3/58$  ماه بود و میانگین بقا در گروه دارای میکرومتاستاز دنده، به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P = 0/011$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد وجود میکرومتاستاز ریه به دنده در بیماران مبتلا به سرطان ریه با کاهش مدت زمان بقای بیماران همراه باشد. از این رو، احتمال می‌رود بیوپسی استخوان بیماران مبتلا به سرطان ریه در اولین عمل توراکتومی به منظور تعیین متاستاز دنده‌ای، می‌تواند در انجام اقدام درمانی به موقع و افزایش بقای بیماران کمک کننده باشد.

**واژگان کلیدی:** سرطان ریه؛ میکرومتاستاز؛ دنده؛ بقا

**ارجاع:** مهاجری غلامرضا، کلاهدوزان محسن، اقبال امیرپاشا. بررسی میزان شانس بقای بیماران مبتلا به میکرومتاستاز سرطان ریه به دنده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۲۱): ۲۶۲-۲۶۷.

## مقدمه

چندانی در افزایش طول عمر بیماران ندارد، اما می‌تواند در بهبود کیفیت زندگی فرد تأثیرگذار باشد (۶). از طرف دیگر، مرحله‌بندی بیماری نیز می‌تواند در پیش‌بینی بقا و نوع درمان، کمک کننده باشد که در این ارتباط، تا کنون مطالعات مختلفی صورت گرفته است (۷).

از دیگر عوامل تأثیرگذار در بقا و طول عمر بیماران مبتلا به سرطان، متاستاز است که می‌تواند منشأ جدیدی برای بروز بیماری سرطان در نقطه‌ی دیگری از بدن باشد و حتی در موارد زیادی، منشأ اولیه‌ی بیماری ممکن است تهدید کننده‌ی حیات نباشد، اما گسترش بیماری و متاستاز به اعضای حیاتی، می‌تواند پیش‌آگهی بیمار را بدتر نماید (۷) و از این رو، میکرومتاستازها که تنها از طریق سیتولوژی قابل تشخیص و فاقد علائم بالینی هستند، اهمیت زیادی در بقای بیماران

سرطان ریه، مهم‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان‌ها و شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان می‌باشد و منشأ بیش از ۹۰ درصد سرطان‌های ریه، یاخته‌های بازال اپی‌تلیوم ریه یا لایه‌ی پوششی ریه است (۱). میزان مرگ بالا از سرطان ریه، ناشی از میزان بروز بالا و میزان بقای پایین آن است (۲). تنها ۱۳ درصد مبتلایان به سرطان ریه، پنج سال پس از تشخیص زنده می‌مانند (۳).

تعیین میزان بقای بیماران مبتلا به سرطان از جمله روش‌هایی است که می‌تواند در تعیین پیش‌آگهی بیماری و روش درمان و ارزیابی تأثیر روش‌های درمانی کمک کننده باشد (۴-۵). هر چند انجام اقدامات درمانی در مبتلایان به سرطان ریه در مراحل پیشرفته‌ی بیماری، تأثیر

۱- دانشیار، گروه جراحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ناظم قاسمی؛ دستیار، گروه جراحی عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

روی هر نمونه، آزمایش ایمونوهیستوشیمی و Polymerase chain reaction (PCR) انجام گردید. برای آزمایش ایمونوهیستوشیمی، ابتدا نمونه‌ی دکلسیفای شد و سپس، جهت عملیات پروسیسینگ بافتی در دستگاه قرار گرفت و از هر نمونه، بلوک تهیه شد. برش‌هایی به قطر ۳-۴ میکرون از هر یک از نمونه‌ها تهیه شد و روی اسلاید قرار گرفت. اسلایدها دپارافیز شد و سپس، در محلول آنتی‌ژن رتیوال به مدت ۱۵ دقیقه در مایکروویو (۷۵۰ w) قرار داده شد. آن گاه، در دمای ۲۵ درجه ی سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفت و سپس، در آب‌مقطر و بافر Phosphate buffered saline (PBS) شستشو داده شد. آن گاه عملیات Protein block و Peroxidase block انجام شد و Primary antibody به بافت اضافه و یک شب در دمای ۴ درجه ی سانتی‌گراد انکوبه گردید. سپس، اسلایدها با بافر شسته شد و پس از قرار گرفتن در معرض Secondary antibody، در نهایت با کروموژن Diaminobanzodin (DAB) کمپلکس شده و بعد از Counter stain با میکروسکوپ نوری مشاهده گردید. به همراه هر نمونه، یک شاهد مثبت و یک شاهد منفی انجام شد.

برای آزمایش PCR، از بافت مورد نظر برش (Section)‌هایی به قطر ۵-۱۰ میکرون تهیه شد. آن گاه، ابتدا عملیات تجزیه‌ی سلولی به منظور شکستن دیواره‌ی سلولی و آزاد کردن اسید نوکلئیک همراه با محتویات سلولی با استفاده از Proteinase K (PK) و Lysis buffer انجام گردید.

سپس، با فیلترهای Scilica ویژه، Messenger RNA (mRNA) استخراج گردید و مواد تداخل‌کننده از سطح فیلترها شستشو داده شد و با استفاده از بافر نمکی ویژه، RNA از سطح فیلتر جدا شده همراه با آنزیم و مخلوطی از ترکیبات مورد نیاز جهت تکثیر قطعه‌ی ژنوم مورد نظر به دستگاه ترموسایکلر منتقل شد و واکنش PCR انجام گردید. در نهایت، با استفاده از الکتروفورز روی ژل، نتایج نهایی قابل مشاهده بود. به همراه هر نمونه، یک شاهد مثبت و یک شاهد منفی گذاشته شد.

تمامی فرایندهای پیش گفته، در طی مراحل تشخیص و درمان، برای بیماران انجام گرفت و در طی این مطالعه، با بررسی پرونده‌ی بیماران، اطلاعات آن‌ها شامل سن، جنس، مدت علائم، وجود کاهش وزن، میزان کاهش وزن در طی شروع علائم، محل درگیری سرطان (محیطی، مرکزی)، نوع پاتولوژی شامل Small cell lung cancer (SCLC)، (SCC) squamous cell carcinoma و NSCLC (Non-small cell lung cancers) و آدنوکارسینوما و مرحله‌ی سرطان با توجه به علائم بالینی و پیرابالینی سمت سرطان (راست یا چپ)، نوع لوب درگیر (فوقانی، میانی و تحتانی) تعیین و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت گردید.

در ادامه، با خانواده‌ی تمام بیماران تماس حاصل شد و بقا یا فوت بیمار سؤال شده و مدت زمان بقا بعد از تشخیص و همچنین در صورت فوت، فاصله‌ی تشخیص تا فوت در آن‌ها محاسبه شد.

دارند و به همین دلیل، میکرومتاستازها اهمیت پیش‌بینی‌کننده در تومورهای مختلف مثل (NSCLC) Non small cell lung cancer دارند (۸).

برخی از مطالعات انجام گرفته، وجود سلول‌های توموری نهفته در مغز استخوان بیماران مبتلا به سرطان نظیر استخوان ایلیاک و سگمان‌های دنده‌ای را ثابت کرده‌اند (۹-۱۱). همچنین، نتایج اخیر پیش‌بینی کرده‌اند که در سرطان مری احتمال مثبت بودن مغز استخوان سگمان دنده‌ای نسبت به استخوان ایلیاک بیشتر است (۱۲-۱۳). در مطالعه‌ی مهاجری و همکاران، با بررسی نمونه‌های سگمان دنده‌ای ۴۱ بیمار مبتلا به سرطان ریه، در ۴/۸ درصد بیماران، وجود میکرومتاستاز در سگمان‌های دنده‌ای مشاهده شده است (۱۴). این مطالعه، با هدف تعیین میزان شانس بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه به دنبال وجود میکرومتاستاز در دنده‌های آنان انجام گرفت.

### روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی تحلیلی بقا است که با کد MUI.REC.1395.3.589 در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و در سال ۱۳۹۷ در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان بر روی بیمارانی که به علت سرطان ریه تحت درمان توراوتومی درمانی (برای برداشتن کامل ضایعه و ریه‌ی مربوط) قرار گرفته‌اند، انجام شد. در جریان این مطالعه، تمام بیمارانی که در سال‌های ۹۷-۱۳۹۰ در بیمارستان الزهرا (س) تحت عمل توراوتومی و برداشتن ضایعه‌ی ریوی قرار گرفته‌اند، به شیوه‌ی سرشماری تحت بررسی قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مواردی بود که به دلیل ابتلا به سرطان ریه، تحت عمل جراحی توراوتومی برای برداشتن ضایعه‌ی ریوی قرار گرفته بودند و اطلاعات کافی در پرونده‌ی بیمارستانی آن‌ها موجود بود و یا امکان تماس با خانواده‌ی آنان جهت تکمیل اطلاعات وجود داشت.

آن دسته از بیمارانی که قبل از عمل تحت درمان با Neoadjuvant chemotherapy قرار گرفته‌اند، بیمارانی که متاستاز واضح استخوانی داشتند و یا دسترسی به پرونده‌ی بیمار جهت تکمیل اطلاعات وجود نداشت، به عنوان معیارهای خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

در این مطالعه، از نمونه‌ی استخوان دنده‌ی بیماران که در حین عمل توراوتومی برداشته شده و در واحد پاتولوژی بیمارستان موجود است، برای تعیین میکرومتاستاز دنده‌ای استفاده گردید. جهت بررسی مغز استخوان دنده، یک سگمان ۳ سانتی‌متری از سگمان دنده از فیلد جراحی باز، قبل از رزکسیون تومور جدا گردید و با فشار محلول نرمال‌سالین شستشو شد و در ظرف محتوی Fin fix قرار گرفت.

کمتربود (P = ۰/۰۲۹) (شکل ۲).

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و نوع و محل تومور در بیماران تحت مطالعه

متغیر	سطح	میانگین ± انحراف معیار
	فاصله‌ی شروع علائم تا تشخیص	۳/۴ ± ۲/۶
	میانگین اندازه‌ی تومور (سانتی‌متر)	۱۰/۹ ± ۶/۲
تعداد (درصد)		
	سرفه	۳۹ (۷۹/۶)
	تنگی نفس	۲۹ (۵۹/۲)
علائم بالینی شایع	خلط خونی	۲۶ (۵۳/۱)
	درد قفسه‌ی صدری	۹ (۱۸/۴)
	کاهش وزن	۲۸ (۵۷/۱)
محل درگیری	محیط	۲۵ (۵۱/۰)
	مرکزی	۲۴ (۴۹/۰)
	آدنوکارسینوما	۲۶ (۵۳/۱)
	برونکوالوئولار	۶ (۱۲/۲)
	کارسینوما	
پاتولوژی تومور	اسکواموس سل	۸ (۱۶/۳)
	کارسینوما	
	لارج سل کارسینوما	۶ (۱۲/۲)
	اسمال سل کارسینوما	۳ (۶/۱)
مرحله‌ی بیماری در زمان تشخیص	1A	۱۴ (۲۸/۶)
	1B	۲۸ (۵۷/۱)
	2A	۷ (۱۴/۳)
	1A	۶ (۱۲/۲)
	2A	۶ (۱۲/۲)
مرحله‌ی بیماری پس از عمل	3A	۸ (۱۶/۳)
	1B	۷ (۱۴/۳)
	2B	۲۲ (۴۴/۹)
	3B or 4	۲ (۴/۱)
TNM	T2N1	۲۳ (۴۶/۹)
	T2N2	۱۵ (۳۰/۶)
	T3N1	۸ (۱۶/۳)
	T2N0	۳ (۶/۱)
سمت درگیر	ریه‌ی راست	۳۰ (۶۱/۲)
	ریه‌ی چپ	۱۹ (۳۸/۸)
لوب درگیر	لوب فوقانی	۱۳ (۲۶/۵)
	لوب میانی	۵ (۱۰/۲)
	لوب تحتانی	۱۵ (۳۰/۶)
	لوب فوقانی و تحتانی	۵ (۱۰/۲)
	لوب میانی و تحتانی	۷ (۱۴/۳)
	لوب فوقانی و میانی	۴ (۸/۲)

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های  $\chi^2$ ، Mann-Whitney، آزمون تحلیل بقای Kaplan-Meier، Cox regression و آزمون Log-rank تجزیه و تحلیل گردید.

### یافته‌ها

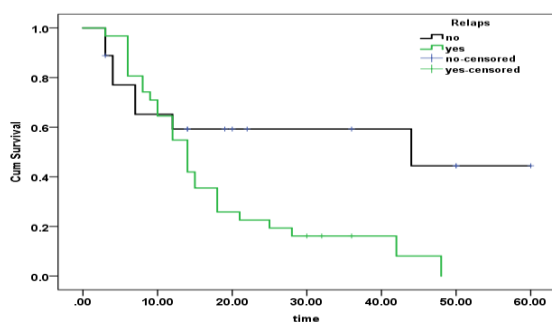
در این مطالعه، ۴۹ بیمار مبتلا به سرطان ریه که از ابتدای سال ۱۳۹۰ تا پایان ۱۳۹۷ در بیمارستان الزهراء (س) اصفهان تحت عمل جراحی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. میانگین سن بیماران ۱۲/۴ ± ۵۹/۹ سال با دامنه‌ی ۸۷-۳۸ سال بود. ۳۰ نفر (۶۱/۲ درصد) آنان مرد و ۱۹ نفر (۳۸/۸ درصد) زن بودند. میانگین سن مردان و زنان به ترتیب ۱۱/۹ ± ۶۱/۶ سال و ۱۲/۹ ± ۵۷/۲ سال بود و اختلاف معنی‌دار بین دو جنس دیده نشد (P = ۰/۲۲۰). ۲۳ نفر (۴۶/۹ درصد) از بیماران دارای سابقه‌ی قبلی جراحی، ۱۱ نفر (۲۲/۴ درصد) مصرف‌کننده‌ی سیگار و ۱۷ نفر (۳۴/۷ درصد) مبتلا به بیماری‌های همراه بودند.

شایع‌ترین علائم مشاهده شده در بیماران، سرفه، تنگی نفس، هموپتزی و کاهش وزن بود. میانگین سن شروع علائم تا تشخیص بیماری ۳/۴ ± ۲/۶ ماه بود. شایع‌ترین نوع تومور، آدنوکارسینوما با فراوانی ۲۶ مورد (۵۳/۱ درصد) بود. در زمان تشخیص، بیشتر بیماران (۵۷/۱ درصد) در مرحله‌ی 1B بودند، اما پس از عمل، ۴۴/۹ درصد بیماران در مرحله‌ی 2B قرار داشتند. از نظر طبقه‌بندی Tumor-Node-Metastasis (TNM)، بیشتر بیماران در زمان تشخیص، T2N1 بودند. درگیری ریه در ۳۰ نفر (۶۱/۲ درصد) در سمت راست بود و بیشترین درگیری در لب تحتانی با فراوانی ۳۰/۶ درصد بود (جدول ۱).

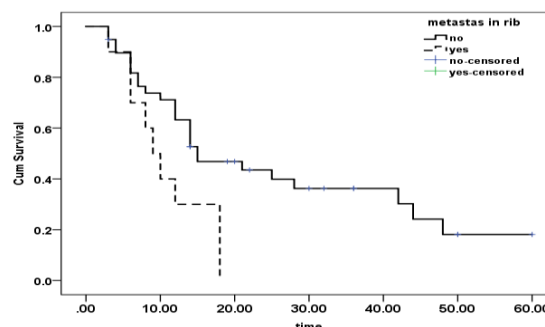
از ۴۹ بیمار بررسی شده، ۱۰ نفر (۲۰/۴ درصد) دارای میکرومتاستاز ریه به دنده بودند. میانگین زمان بقای کل بیماران مورد مطالعه به ترتیب ۲/۹۹ ± ۲۳/۱۵ و میانه‌ی زمان بقا ۱/۶۸ ± ۱۴/۰۰ ماه بود. میانگین زمان بقا در بیماران با و بدون میکرومتاستاز دنده‌ای به ترتیب ۱/۷۵ ± ۱۰/۸ و ۲۶/۵۸ ± ۳/۵۸ ماه بود و طبق آزمون Log-rank میانگین بقا در گروه دارای میکرومتاستاز دنده، به طور معنی‌داری کمتر بود (P = ۰/۰۱۱) (شکل ۱).

پس از عمل جراحی و سایر اقدامات درمانی، بیماری در ۳۱ نفر (۶۳/۳ درصد) عود کرد. میانگین زمان عود در این بیماران ۸/۹۷ ± ۷/۱۹ ماه بود. همچنین، میانگین زمان بقا در بیماران با و بدون عود بیماری به ترتیب ۲/۴۳ ± ۱۷/۸۴ و ۶/۳۳ ± ۳۵/۵۳ ماه بود و طبق آزمون Log-rank زمان بقا در بیماران دارای عود، به طور معنی‌داری

فاصله‌ی شروع علائم تا تشخیص و مرحله‌ی بیماری بعد از عمل، تفاوت معنی‌داری داشت (جدول ۲).



شکل ۲. نمودار Kaplan-Meier بقای تجمعی در دو گروه با و بدون عود



شکل ۱. نمودار Kaplan-Meier بقای تجمعی در دو گروه با و بدون میکرومتاستاز دنده

بر حسب آزمون Log-rank، میانگین زمان بقای بیماران بر حسب

جدول ۲. میانگین زمان بقای بیماران بر حسب متغیرهای دموگرافیک و تومور

متغیر	سطح	میانگین زمان بقا	مقدار P	متغیر	سطح	میانگین زمان بقا	مقدار P
سن (سال)	< 60	18/16 ± 3/96	0/220	مرحله‌ی بیماری بعد از عمل	1A	8/00 ± 2/02	0/670
	60 ≤	25/31 ± 3/70			2A	25/75 ± 6/77	
جنس	مرد	21/18 ± 3/62	0/30	سمت درگیر	3A	16/88 ± 4/69	
	زن	23/62 ± 3/96			1B	19/14 ± 6/10	
فاصله‌ی شروع علائم تا تشخیص (ماه)	< 3	16/11 ± 2/96	0/018	لوب درگیر	2B	29/17 ± 4/73	
	3 ≤	29/75 ± 4/65			3B or 4	7/00 ± 1/00	
محل درگیری	محیط مرکزی	21/89 ± 3/23	0/930	TNM	T2N1	31/60 ± 4/92	0/070
	آدنوکارسینوما	23/97 ± 4/74			T2N2	16/93 ± 3/87	
	برونکوالیولار کارسینوما	24/18 ± 4/23	0/120		T3N1	12/00 ± 2/04	
	اسکواموس سل کارسینوما	10/17 ± 2/32			T2N0	13/67 ± 2/23	
مرحله‌ی بیماری در زمان تشخیص	اسکواموس سل کارسینوما	30/10 ± 7/00		سمت درگیر	ریه‌ی راست	25/64 ± 4/07	0/290
	لارج سل کارسینوما	15/50 ± 3/92			ریه‌ی چپ	18/42 ± 3/68	
	اسمال سل کارسینوما	26/00 ± 4/90			فوقانی	24/07 ± 4/73	0/610
	1A	26/80 ± 5/43	0/670		میانی	10/80 ± 2/33	
مرحله‌ی بیماری پس از عمل	1B	20/89 ± 3/58		لوب درگیر	تحتانی	24/27 ± 5/82	
	2A	16/07 ± 3/36			فوقانی و تحتانی	23/8 ± 9/23	
	1A	8/00 ± 2/02	0/028		میانی و تحتانی	16/93 ± 4/80	
	2A	25/75 ± 6/77			فوقانی و میانی	14/00 ± 0/10	
اندازه‌ی تومور (سانتی‌متر)	3A	16/88 ± 4/69		اندازه‌ی تومور	< 10	28/59 ± 4/49	0/130
	1B	19/14 ± 6/10			10 ≤	17/98 ± 3/24	
TNM	2B	29/17 ± 4/73		TNM	T2N1	31/60 ± 4/92	0/070
	3B or 4B	7/00 ± 1/00			T2N2	16/93 ± 3/87	
					T3N1	12/00 ± 2/04	
					T2N0	13/67 ± 2/23	

جدول ۳. ضریب Regression، نسبت شانس، دامنه‌ی اطمینان و سطح معنی‌داری متغیرها بر زمان بقا

متغیر	ضریب رگرسیون	نسبت شانس	دامنه‌ی اطمینان	مقدار P
فاصله‌ی علایم تا تشخیص	-۱/۶	۰/۲	۰/۰۶-۰/۷۳	۰/۰۲۷
محل تومور (مرکزی)	۱/۵۵	۴/۷۲	۱/۱۹-۱۸/۷	۰/۰۲۷
سمت (چپ)	-۱/۶۴	۰/۱۹	۰/۰۶-۰/۶۴	۰/۰۰۷
مرحله‌ی بعد از عمل	-۰/۴۱	۰/۶۶	۰/۴۴-۰/۹۹	۰/۰۴۶
عدم وجود میکرومتاستاز دنده	۱/۸۷	۶/۵	۱/۵۵-۲۷/۱	۰/۰۱۰
زمان عود	۲/۴۷	۳/۸	۱/۵-۷/۸	< ۰/۰۰۱

Mattioli و همکاران (۱۷) در مطالعات خود گزارش کرده‌اند که احتمال مثبت بودن مغز استخوان سگمان دنده‌ای در بیماران مبتلا به سرطان ریه نسبت به استخوان ایلیاک بیشتر است. هر چند که در این بررسی‌ها، تأثیر میکرومتاستازهای استخوانی بر بقای بیماران مورد مطالعه قرار نگرفته است، اما به علت این که بیماران دارای میکرومتاستاز استخوانی در مراحل بالاتر بیماری قرار داشته‌اند، میزان مرگ و میر در این بیماران بیشتر بوده است. در این ارتباط، نتایج مطالعه‌ی Mattioli و همکاران، نشان می‌دهد شانس مرگ و میر در بیماران دارای میکرومتاستاز استخوانی حدود ۴/۵ برابر بیماران بدون میکرومتاستاز بوده است (۱۷). از این رو، به نظر می‌رسد بیماران دچار میکرومتاستاز استخوانی به جهت پیشرفت بیماری در دوران قطع درمان، پیش‌آگهی بدتری داشته باشند و در نتیجه، میزان بقای آن‌ها کمتر است. از سوی دیگر، بیمارانی که دچار میکرومتاستازهای استخوانی هستند، به شدت مستعد ابتلا به علایم ناشی از گرفتاری استخوانی می‌باشند که بر کیفیت زندگی آن‌ها تأثیر گذار است؛ به طوری که در مراحل پیشرفته، درد استخوانی ناشی از متاستاز، شایع‌ترین سندرم درد نیازمند به درمان در بیماران مبتلا به سرطان است (۱۸).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، علاوه بر میکرومتاستاز سرطان از ریه به دنده، عوامل دیگری همچون زمان بروز علایم تا تشخیص، محل تومور، مرحله‌ی بیماری بعد از عمل جراحی و زمان عود بیماری بر بقای بیماران تأثیر منفی داشتند، اما آزمون MANOVA نشان داد وجود میکرومتاستاز دنده، تأثیر بیشتری نسبت به سایر متغیرها بر بقای بیماران دارد؛ به طوری که این عامل، شانس بقای بیماران را به میزان ۶/۵ برابر کاهش می‌داد. قابل ذکر است بیمارانی که متاستاز استخوانی دارند، نسبت به بیماران با متاستاز احشایی به احتمال زیاد بقای طولانی‌تری دارند، اما بیمارانی که مبتلا به متاستاز استخوانی هستند، ناراحتی بیشتری دارند و کیفیت زندگی در آن‌ها پایین‌تر است (۱۸). در مطالعه‌ی Kakhki و همکاران، با بررسی ۱۶۰ بیمار مبتلا به انواع تومورهای بدخیم، ۵۸ نفر (۳۶/۳ درصد) دارای یافته‌های غیر طبیعی در بافت استخوانی بودند و متاستاز استخوانی در ۳۲/۷ درصد سرطان پستان، ۴۰/۶ درصد سرطان پروستات و ۳۸/۵ درصد در سرطان ریه

انجام آزمون Cox regression بر روی داده‌های به دست آمده، نشان داد از بین متغیرهای مورد تحقیق، فاصله‌ی بروز علایم تا تشخیص بیماری، محل تومور، سمت تومور، مرحله‌ی بیماری پس از عمل، میکرومتاستاز ریه به دنده و زمان عود، تأثیر معنی‌داری در زمان بقای بیماران دارند؛ به طوری که هر چه فاصله‌ی بین بروز علایم و تشخیص بیماری کمتر بود، بیماران از بقای بیشتری برخوردار بودند. همچنین، بیماران مرحله‌ی پایین‌تر و بیمارانی که زمان عمل تا عود کمتری داشتند، شانس بقای بیشتری داشتند و در مقابل، بقای بیماران مبتلا به تومور مرکزی، تومورهای سمت چپ ریه و بیماران دارای میکرومتاستاز دنده‌ای، شانس بقای کمتری داشتند. قابل ذکر است سایر متغیرها، تأثیر معنی‌داری بر بقای بیماران نداشتند و در فرایند تجزیه و تحلیل حذف شدند (جدول ۳).

### بحث

هدف از انجام این مطالعه، تعیین تأثیر میکرومتاستازهای دنده‌ای در بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه می‌باشد. برابر یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، از بین ۴۹ بیمار مبتلا به سرطان، ۲۰/۴ درصد دارای میکرومتاستاز ریه به دنده بودند که نسبت به مطالعه‌ی مهاجری و همکاران که شیوع ۴/۸ درصد را بیان کرده است، بالاتر می‌باشد (۱۴). همچنین، در مطالعه‌ی Ryan و همکاران، ۹/۴ درصد بیماران مبتلا به سرطان ریه از نظر میکرومتاستاز استخوانی مثبت بوده‌اند (۱۵) که این تفاوت‌ها می‌تواند به علت نوع نمونه‌برداری، روش سیتولوژی به کار گرفته شده و پیشرفت امکانات سیتولوژی در طی سال‌های بعدی باشد. از طرف دیگر، بیماران دارای میکرومتاستاز دنده، از میانگین بقای کمتری برخوردار بودند، میزان فوت در بیماران دارای میکرومتاستاز ریه به دنده، حدود ۶ برابر بیماران بدون میکرومتاستاز بود. Pantel و همکاران (۹)، Passlick و همکاران (۱۰) و O'Sullivan و همکاران (۱۱)، در بررسی مغز استخوان بیماران مبتلا به سرطان ریه، وجود میکرومتاستاز را استخوان ایلیاک و سگمان‌های دنده‌ای در سرطان مری و NSCLC گزارش کرده‌اند. Izbicki و همکاران (۱۶)، Passlick و همکاران (۱۰)، Cote و همکاران (۱۲)، Pantel و همکاران (۹) و

## نتیجه گیری

برابر نتایج مطالعه ی حاضر، میکرومتاستازهای استخوانی در بیماران مبتلا به سرطان ریه دارای شیوع بالایی است و وجود میکرومتاستاز دنده‌ای، عامل تأثیرگذاری در بقای بیماران مبتلا به سرطان ریه می‌باشد. از این رو، لازم است بیماران مبتلا به سرطان ریه در اولین نوبت عمل جراحی، از نظر وجود میکرومتاستازهای استخوانی مورد بررسی قرار گیرند و اقدامات درمانی لازم در مورد آنها صورت پذیرد. قابل ذکر است مطالعه ی حاضر دارای محدودیت‌هایی نظیر کم بودن تعداد بیماران بود. از این رو، پیشنهاد می‌گردد این مطالعه در سطح وسیع‌تر و در حجم نمونه‌ی بالاتری انجام گیرد.

## تشکر و قدردانی:

مقاله ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی در رشته‌ی جراحی عمومی است که با شماره‌ی ۳۹۵۵۸۹ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی تصویب و اجرا شده است. از این رو، نویسندگان مقاله از زحمات ایشان تقدیر و تشکر می‌نمایند.

مشاهده شده است. برابر نتایج این مطالعه، شایع‌ترین محل متاستاز استخوانی در دنده‌ها، پلویک و ستون فقرات بوده است (۱۹). برابر یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، نسبت شانس عود بیماری در بیماران دارای میکرومتاستاز ریه به دنده ۳/۸ برابر بیماران بدون میکرومتاستاز می‌باشد. در مطالعه ی Passlick و همکاران، خطر نسبی عود در بیماران دارای میکرومتاستاز استخوانی، ۵ برابر است (۱۰) که نسبت به مطالعه ی حاضر بیشتر می‌باشد. در مطالعه ی Ruffato و همکاران نیز، بیماران دارای متاستاز استخوانی میانگین بقای پایین‌تر و عود بالاتری داشته‌اند (۲۰). برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، فاصله‌ی زمانی بین بروز علائم تا تشخیص بیماری، یک عامل تأثیرگذار در بقای بیماران بود. بدیهی است هر چه بیماری در زمان دیرتری تشخیص داده شود، درمان بیماری مشکل‌تر و پیش‌آگهی بدتر خواهد شد. همچنین، با توجه به این که بیشتر بیماران را طبقه‌ی متوسط و فقیر جامعه تشکیل می‌دهند، ممکن است اقدامات تشخیصی بعدی جهت کشف متاستازهای استخوانی در آنها صورت نپذیرد. از این رو، بررسی میکرومتاستازهای استخوانی در اولین عمل جراحی لازم و ضروری می‌باشد.

## References

1. Yang D, Liu Y, Bai C, Wang X, Powell CA. Epidemiology of lung cancer and lung cancer screening programs in China and the United States. *Cancer Lett* 2020; 468: 82-7.
2. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthyay RA. Lung cancer: Epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* 2011; 32(4): 605-44.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2): 69-90.
4. Mohajeri G, Mohajeri MR, Afshar-Moghaddam N, Aslanpour A. The significance of clinicopathological aspects of tumor for the detection of liver micrometastasis in patients with colorectal cancer. *J Res Med Sci* 2014; 19(5): 410-3.
5. de Alencar VTL, Formiga MN, de Lima VCC. Inherited lung cancer: A review. *Ecancermedicalscience* 2020; 14: 1008.
6. Lightdale CJ. Esophageal cancer. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(1): 20-9.
7. Rankin NM, McWilliams A, Marshall HM. Lung cancer screening implementation: Complexities and priorities. *Respirology* 2020; 25(Suppl 2): 5-23.
8. Fujibayashi Y, Ogawa H, Kitazume M, Nishikubo M, Nishioka Y, Kimura K, et al. Pleural invasion, epidermal growth factor receptor mutation and carcinoembryonic antigen level affect pleural lavage cytology-positive status in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2021; 59(4): 791-8.
9. Pantel K, Izbicki J, Passlick B, Angstwurm M, Haussinger K, Thetter O, et al. Frequency and prognostic significance of isolated tumour cells in bone marrow of patients with non-small-cell lung cancer without overt metastases. *Lancet* 1996; 347(9002): 649-53.
10. Passlick B, Kubuschok B, Izbicki JR, Thetter O, Pantel K. Isolated tumor cells in bone marrow predict reduced survival in node-negative non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1999; 68(6): 2053-8.
11. O'sullivan GC, Sheehan D, Clarke A, Stuart R, Kelly J, Kiely MD, et al. Micrometastases in esophagogastric cancer: High detection rate in resected rib segments. *Gastroenterology* 1999; 116(3): 543-8.
12. Cote RJ, Hawes D, Chaiwun B, Beattie EJ. Detection of occult metastases in lung carcinomas: progress and implications for lung cancer staging. *J Surg Oncol* 1998; 69(4): 265-74.
13. Pantel K, Schlimok G, Angstwurm M, Weckermann D, Schmaus W, Gath H, et al. Methodological analysis of immunocytochemical screening for disseminated epithelial tumor cells in bone marrow. *J Hematother* 1994; 3(3): 165-73.
14. Mohajeri G, Sanei MH, Tabatabaee SA, Hashemi SM, Amjad E, Mohajeri MR, et al. Micrometastasis in non-small-cell lung cancer: Detection and staging. *Ann Thorac Med* 2012; 7(3): 149-52.
15. Ryan P, Furlong H, Murphy CG, O'Sullivan F, Walsh TN, Shanahan F, et al. Prognostic significance of prospectively detected bone marrow micrometastases in esophagogastric cancer: 10-year follow-up confirms prognostic significance. *Cancer Med* 2015; 4(8): 1281-8.
16. Izbicki JR, Hosch SB, Pichlmeier U, Rehders A, Busch C, Niendorf A, et al. Prognostic value of immunohistochemically identifiable tumor cells in lymph nodes of patients with completely resected esophageal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337(17): 1188-94.

17. Mattioli S, D'Ovidio F, Tazzari P, Pilotti V, Daddi N, Bandini G, et al. Iliac crest biopsy versus rib segment resection for the detection of bone marrow isolated tumor cells from lung and esophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(5): 576-9.
18. Bayazidi Y, Homaie Rad E. Comparison of quality of life in patients with bone metastasis under treatment with single fraction and multiple fraction radiotherapy methods in Shiraz during 2012. *Razi J Med Sci* 2015; 21(128): 28-36. [In Persian].
19. Kakhki VR, Anvari K, Sadeghi R, Mahmoudian AS, Torabian-Kakhki M. Pattern and distribution of bone metastases in common malignant tumors. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2013; 16(2): 66-9.
20. Ruffato A, Mattioli S, Pileri S, Daddi N, D'Ovidio F, Pilotti V, et al. Do bone marrow isolated tumor cells influence long-term survival of non-small cell lung cancer? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(3): 463-8.

## Evaluation of the Odds of Survival of Patients with Micrometastasis of Lung Cancer to Rib

Gholamreza Mohajeri<sup>1</sup>, Mohsen Kolahdouzan<sup>1</sup>, Amirpasha Eghbal<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Lung cancer is by far the leading cause of cancer-related death, and the most prevalent cancer worldwide. This study aimed to investigate the presence of micro metastasis in specimens obtained from rib resections after surgery, and its impact on the recurrence rate and prognosis of patients with early-stage lung cancer.

**Methods:** In this cross-sectional study, 49 patients with lung cancer underwent rib biopsy during lung resection surgery, and were referred to the pathology department for micrometastasis. In the next stage, all patients were followed up and their death or survival status was determined and the survival rate of patients according to the presence or absence of rib micrometastasis was evaluated and compared.

**Findings:** Of the 49 studied patients, 10 (20.4%) had lung to rib micrometastasis. The mean survival time in patients with and without rib micrometastasis was  $10.80 \pm 1.75$  and  $26.58 \pm 3.58$  months, respectively, and the mean survival in the group with rib micrometastasis was significantly lower ( $P = 0.011$ ).

**Conclusion:** It seems that the presence of rib micrometastasis in patients with lung cancer is associated with a reduced survival time. Therefore, bone biopsy of patients with lung cancer in the time of thoracotomy to determine rib micrometastasis, may be helpful in timely treatment and increase patient survival.

**Keywords:** Lung cancer; Micrometastasis; Ribs; Survival

**Citation:** Mohajeri G, Kolahdouzan M, Eghbal A. Evaluation of the Odds of Survival of Patients with Micrometastasis of Lung Cancer to Rib. J Isfahan Med Sch 2021; 39(621): 262-9.

1- Associate Professor, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Amirpasha Eghbal, Resident, Department of Surgery, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: ampegbal@gmail.com