

بررسی ارتباط درجه و مرحله بدخیمی با عوامل محیطی درگیر بر اساس جنسیت و سن بیماران در سرطان کولورکتال

علی اشرف^۱ (M.D)، یلدا آشوریان^۲ (M.D)، مرضیه حبیبی^۱ (M.D)، فاطمه نجاتی فر^۳ (M.D)، محمدصادق اسماعیلی دلشاد^۴ (M.D)، صدیقه صمیمیان^۱ (M.Sc)، سوگند وحیدی^۱ (M.Sc)، مرتضی رهبر طارمسری^۵ (M.D)، علی اکبر صمدانی^{۶،۷} (Ph.D)

۱- واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

۲- گروه آسیب شناسی بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

۳- مرکز هماتولوژی و آنکولوژی، بیمارستان رازی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

۴- گروه جراحی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

۵- گروه پزشکی قانونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۶- مرکز تحقیقات ترومای جاده‌ای، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۷- مرکز تحقیقات سلامت سالمندی، دانشگاه علوم پزشکی نیشابور، نیشابور، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۱۶

a_a_hormoz@yahoo.com

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۱۳۵۳۴۳۹۹

چکیده

هدف: سرطان کولورکتال سومین سرطان شایع در ایران می‌باشد. مطالعات انجام شده در سراسر دنیا نشان داده‌اند که سن و جنس با سیر و پیش‌آگهی سرطان کولورکتال در ارتباط است. با توجه به این‌که شناخت فاکتورهای موثر بر سرطان کولورکتال باعث ارتقا سیستم غربالگری و انتخاب مدالیته‌های درمانی بهتری می‌شود و به دلیل عدم بررسی‌های این چینی در ایران، در این مطالعه ارتباط درجه و مرحله بدخیمی با عوامل محیطی، جنسیت و سن بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت توصیفی - مقطعی بوده و گزارش پاتولوژی نمونه‌های بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بستری شده در طی سال‌های ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۷ در بیمارستان پورسینا رشت از نظر سن، جنس، محل تومور و stage پاتولوژیک بیماران تحت ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۹۴ گزارش پاتولوژی مورد بررسی، تعداد مردان بیش‌تر از زنان و بیش‌ترین تعداد بیمار در گروه سنی ۵۰-۶۰ سال گزارش شد. درد شکم شایع‌ترین علامت بالینی هنگام تشخیص بود. بیش‌تر تومورها در رکتوم قرار داشتند. Stage III دارای بیش‌ترین فراوانی بود. مرحله‌های بالاتر با زن بودن ارتباط معنادار آماری داشت. ارتباط معناداری بین سن و مصرف سیگار و الکل با مرحله‌ی تومور کولورکتال نشان داده نشد. هم‌چنین درجه‌ی تومور با سن و جنس و سابقه‌ی مصرف سیگار و الکل بیماران ارتباط نداشت.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، بین جنس زن و مرحله‌های بالاتر سرطان ارتباط معناداری یافت شد. ولی ارتباطی بین سن و جنس و مصرف سیگار و الکل با درجه سرطان به‌دست نیامد. هم‌چنین بین سن و مصرف سیگار و الکل با مرحله سرطان نیز ارتباطی یافت نشد.

واژه‌های کلیدی: مراحل سرطان، تکثیر سلولی، سرطان‌های کولون و راست روده، تشخیص زودهنگام سرطان

مقدمه

کوچک در حد نوکلئوتید باشد که نهایتاً منجر به تغییرات غیر قابل بازگشت در سلول می‌گردد. روش‌های موسوم در ژنتیک سرطانی عمدتاً بر پایه بررسی‌های مولکولی و یا سیتوژنتیکی می‌باشد. بر این اساس قادر خواهیم بود سرطان‌های فامیلیال را در خانواده غربال کرده و در برخی موارد خواهیم توانست به

بیماری سرطان بر پایه و اساس اختلالات ژنتیکی بنا نهاده شده است. به همین دلیل امروزه نقشی بسیار مهم در این دسته از بیماری‌ها را برای آن در نظر می‌گیرند. این اختلالات می‌تواند بزرگ (در مقیاس مولکولی) در حد کروموزوم و یا بسیار

محیطی احتمالاً در تداخل با عوامل ژنتیکی عمل کرده و موجب بروز بیماری می‌گردند. خطر مرتبط با سابقه فامیلی در این سرطان به تعداد بستگان مبتلا و سن تشخیص بیماری در آن‌ها بستگی دارد. افرادی که یکی از بستگان درجه اول آن‌ها قبل از ۵۰ سالگی مبتلا به سرطان کولورکتال تشخیص داده شده، در معرض خطر ۲ تا ۳ برابری ابتلا به سرطان کولورکتال قرار می‌گیرند؛ هم‌چنین اگر ۲ یا بیش از ۲ نفر از بستگان درجه اول یک فرد در سنین زیر ۵۰ مبتلا شوند، خطر ۴ تا ۶ برابری بروز بیماری فرد را تهدید می‌کند. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که سرطان کولورکتال افراد جوان، مراحل (Stage) بالا و تمایز یافتگی بدی دارند که منجر به بقای کم‌تر آن‌ها می‌شود [۱۰]. از طرفی دیگر، مطالعات حاکی از آن است که مراحل (Stage) بدخیمی زنان کم‌تر و شانس بهبودیشان بیش‌تر از مردان است. علاوه بر عوامل محیطی ژنتیک و فاکتورهای سلولی و مولکولی نیز بر درجه و مرحله بدخیمی تاثیرگذار است. ژن KAI1 در سرطان‌های مرحله‌ی ۳ و ۴ دارای بیان بسیار کمی است چرا که این ژن در جلوگیری از متاستاز نقش دارد و تهاجم بدخیمی را سرکوب می‌کند. از جمله ژن‌های دیگری که تاثیرگذارند می‌توان به S15A اشاره کرد که در سرطان‌های با مراحل (Stage) بالا و پیش‌آگهی بد بیش‌تر بیان می‌شود [۱۱]. از آنجایی که شناخت فاکتورهای تاثیرگذار بر سرطان کولورکتال می‌تواند باعث ارتقا سیستم غربالگری و انتخاب مدالیته‌های درمانی بهتری شود؛ و هم‌چنین با توجه به عدم بررسی‌های این چینی در کشورمان، بر آن شدیم تا مطالعه‌ای در راستای بررسی ارتباط مرحله بدخیمی با جنسیت و سن بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

روش اجرای مطالعه. در این مطالعه توصیفی - مقطعی بعد از اخذ کد اخلاق (IR.GUMS.REC.1399.380)، بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بیمارستان پورسینای رشت سال ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۷ با استفاده از گزارش پاتولوژی نمونه‌های بیماران و گزارش CT Scan مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران با نقص در پرونده اطلاعات و مدارک پزشکی و عدم انجام تست‌های پاتولوژی و تست‌های تکثیر سلولی و CT Scan از مطالعه خارج شدند.

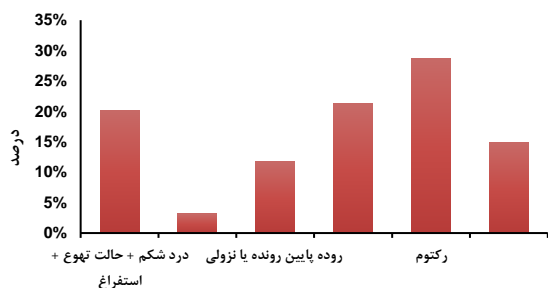
تجزیه و تحلیل داده‌ها. پس از جمع‌آوری اطلاعات پرونده‌ها بر اساس چک‌لیست مطالعاتی مبتنی بر متغیرها، داده‌ها

تشخیص بیماری و یا بررسی احتمال عود، میزان پاسخگویی به درمان و پیش‌بینی پیش‌آگهی سرطان کمک کنیم. در بعد درمانی، روش‌های ژن درمانی عمدتاً به عنوان درمان مکمل و نه قطعی به کار می‌روند. سرطان همواره یکی از اساسی‌ترین مشکلات جوامع بشری بوده است. در آمریکا سرطان هر ساله مسئول یک پنجم تمام مرگ و میرها به شمار می‌رود و در دنیا همه ساله بین ۱۰۰ تا ۳۵۰ نفر از ۱۰۰/۰۰۰ نفر در اثر ابتلاء به سرطان جان خود را از دست می‌دهند [۱]. سرطان معمولاً در اثر نقص عملکرد مکانیسم‌های تنظیمی رشد و تقسیم سلولی است که این نقص عملکردی خود در اثر ایجاد آسیب‌های ژنتیکی که اغلب به وسیله مواد شیمیایی، هورمون‌ها و برخی اوقات ویروس‌ها به وجود می‌آید. بنابراین سرطان زمانی اتفاق می‌افتد که مکانیسم‌های مسئول تثبیت روند رشد سلول‌ها دچار اشکال می‌شوند [۲]. موتاسیون در دو رده از سلول‌های tumor suppressor genes و proto-oncogenes باعث شروع سرطان می‌شود. پروتئوآنکوژن‌ها ژن‌های نرمالی هستند که مسئول تحریک رشد سلولی بوده و با ایجاد موتاسیون در آن‌ها به ژن‌های انکوژنی مبدل می‌شوند که موجب تحریک بیش از حد رشد سلولی می‌شوند. ژن‌های سرکوبگر سبب مهار رشد می‌شوند در نتیجه موتاسیون در آن‌ها موجب تقسیم بیش از حد سلولی است. نوع سومی از ژن‌ها caretaker ها هستند که نقش مهمی در سرطان دارند. این دسته از ژن‌ها موجب یک پارچگی ژنوم می‌شوند که با غیر فعال شدن آن‌ها افزایش موتاسیون پیامد آن است [۳].

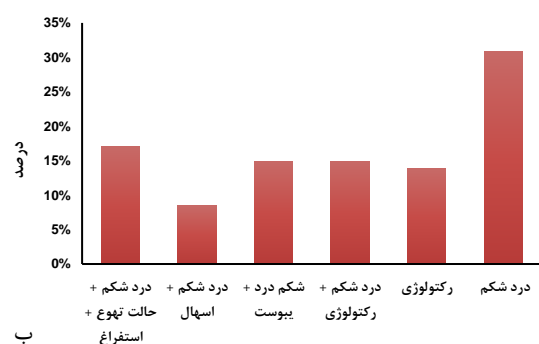
خصوصیات اپیدمیولوژیک این سرطان در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. در حالی که میزان بروز سالیانه این سرطان در شمال آمریکا و اروپا در حدود ۵۰-۳۰ مورد در صد هزار نفر گزارش می‌شود، این میزان در کشورهای خاورمیانه بین ۳ تا ۷ مورد در صد هزار برآورد می‌شود. در کشورهای اروپایی [۴] تنها ۸-۲ درصد از کل سرطان‌های کولورکتال در افراد جوان زیر [۵] ۴۰ سال رخ می‌دهد. در حالی که مطالعات مختلف نشان می‌دهد که در کشورهای خاورمیانه ۳۵-۱۵ درصد از مبتلایان به این بیماری را افراد کم‌تر از ۴۰ سال تشکیل می‌دهند [۶].

بیش‌تر موارد سرطان کولورکتال احتمالاً در اثر عوامل محیطی ایجاد می‌شوند. در حدود ۵ درصد از موارد این سرطان، عوامل ژنتیکی نقش مهمی را در ایجاد بیماری ایفا می‌نمایند [۷]. شایع‌ترین سندرم‌های ارثی که در بروز این سرطان دخیل‌اند؛ سندرم لینچ (سندرم سرطان کولورکتال غیر پولیپی ارثی) و سندرم آدنوماتوز پولیپی فامیلیال‌اند [۸]. در ۱۰-۱۵ درصد موارد سرطان کولورکتال، سابقه فامیلی سرطان در بستگان فرد مشاهده می‌شود [۹]. در این گونه موارد عوامل تغذیه‌ای و

شکل ۱. الف) توزیع فراوانی محل آناتومیک تومور و (ب) علائم بالینی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی در مطالعه. درصد درگیری تومور همراه با علائم بالینی بصورت توزیع فراوانی فاکتورهای

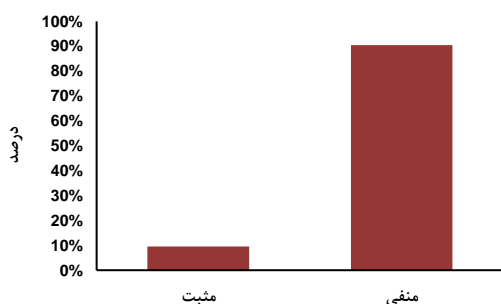
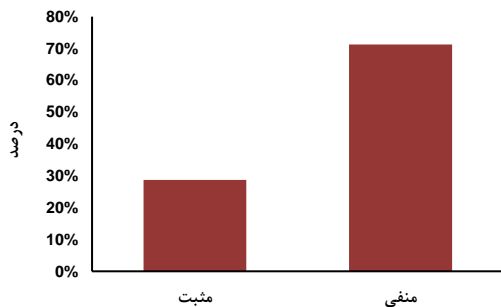


الف



ب

اندازه گیری شده مانند رکتوسیگمویید، رکتوم، سیگمویید، روده پایین رونده یا نزولی، درد شکم و اسهال، درد شکم، حالت تهوع و استفرغ مشخص هستند.



شکل ۲: توزیع فراوانی (الف) مصرف سیگار و (ب) مصرف الکل در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی در مطالعه. شرایط توزیع فراوانی بصورت نمودارهای مثبت و منفی مشخص شده اند.

با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۴ مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. تمامی متغیرهای مطالعه دسته بندی و کیفی شد و جهت بررسی آماری کلیه متغیرها و ارتباط آن ها از جداول توافقی و آزمون فیشر استفاده گردید.

نتایج

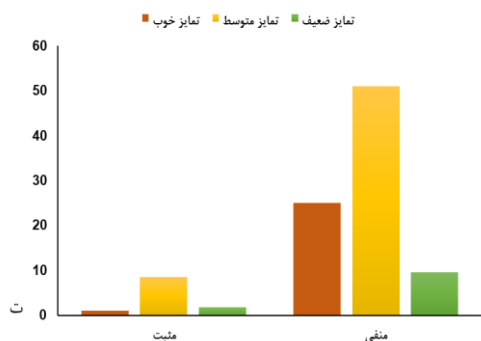
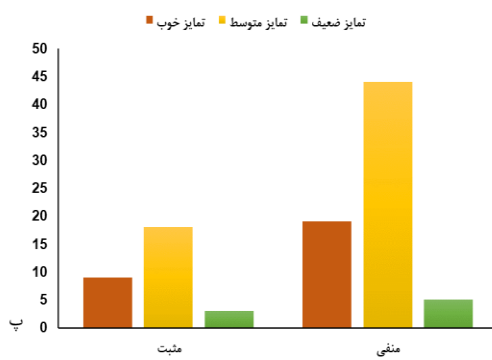
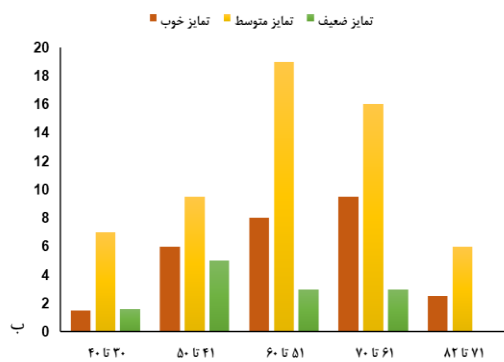
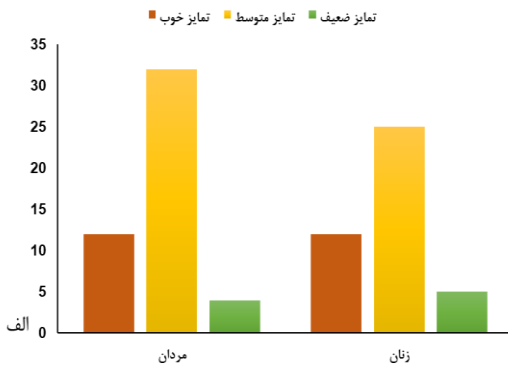
اطلاعات بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بیمارستان پورسینای رشت از سال ۱۳۹۳ تا ۱۳۹۷ مورد بررسی قرار گرفت. به دلیل فقدان روش ارزیابی Immunohistochemistry در سال های تحت مطالعه در بیمارستان پورسینای رشت، اطلاعاتی پیرامون تکثیر سلولی بیماران به دست نیامد. همین طور به دلیل در دسترس نبودن اطلاعات CT Scan بیماران، قادر به ارزیابی مرحله ی ۴۰ نفر از بیماران نشدیم.

توزیع فراوانی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال بر اساس جنسیت و سن. از ۹۴ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی، ۵۱ نفر (۵۴/۳ درصد) مرد و ۴۳ نفر (۴۵/۷ درصد) زن بودند. ۱۰ نفر (۱۰/۶ درصد) بین ۳۰ تا ۴۰ سال، ۱۷ نفر (۱۸/۱ درصد) بین ۴۱ تا ۵۰ سال، ۳۱ نفر (۳۳ درصد) بین ۵۱ تا ۶۰ سال، ۲۸ نفر (۲۹/۸ درصد) بین ۶۱ تا ۷۰ سال و ۸ نفر بین ۷۱ تا ۸۲ سال بودند. میانگین سنی آن ها $56/2 \pm 1/18$ سال بود و کوچک ترین فرد مطالعه ۳۰ سال و بزرگ ترین فرد مطالعه ۸۲ سال داشتند.

توزیع فراوانی محل آناتومیک تومور و علائم بالینی بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی در مطالعه. از ۹۴ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی، محل آناتومیک تومور ۱۹ نفر (۲۰/۲ درصد) در ascending colon، ۳ نفر (۳/۲ درصد) در transverse colon، ۱۱ نفر (۱۱/۷ درصد) در descending colon، ۲۰ نفر (۲۱/۳ درصد) در sigmoid، ۲۷ نفر (۲۸/۷ درصد) در rectum، ۱۴ نفر (۱۴/۹ درصد) در rectosigmoid قرار دارد. علامت بالینی ۲۹ نفر (۳۰/۹ درصد) abdominal pain، ۱۳ نفر (۱۳/۸ درصد) abdominal pain+rectorrhagia، ۱۴ نفر (۱۴/۹ درصد) abdominal pain+constipation، ۸ نفر (۸/۵ درصد) abdominal pain+diarrhea و ۱۶ نفر (۱۷ درصد) pain+nausea+vomiting بوده است (شکل ۱).

توزیع فراوانی مصرف سیگار و الکل در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی در مطالعه. از ۹۴ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی، ۲۷ نفر (۲۸/۷ درصد) مصرف کننده سیگار و ۶۷ نفر (۷۱/۳ درصد) غیر مصرف کننده سیگار، ۹ نفر (۹/۶ درصد) مصرف کننده الکل و ۸۵ نفر (۹۰/۴ درصد) غیر مصرف کننده الکل بودند (شکل ۲).

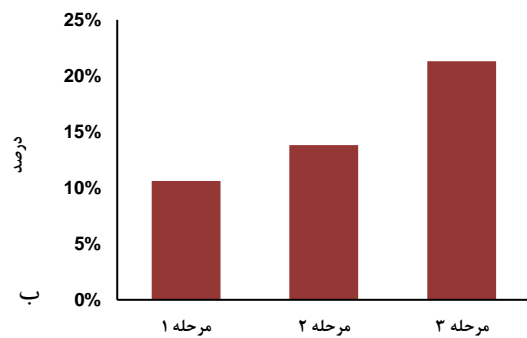
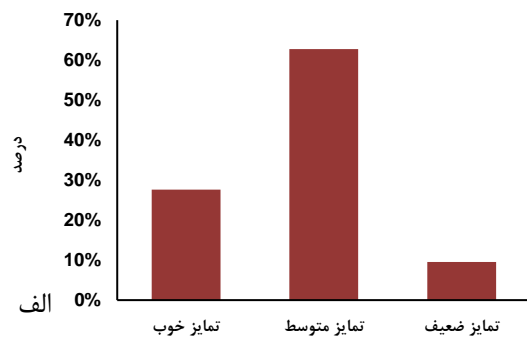
($P=0/719$)، مصرف سیگار ($P=0/241$) و مصرف الکل ($P=0/732$)، ارتباط معنی داری نداشت (شکل ۵)



شکل ۴. (الف) توزیع فراوانی درجه سرطان بیماران مبتلا به سرطان بر حسب (الف) جنس، (ب) سن، (پ) مصرف سیگار، (ت) مصرف الکل با تمایز ضعیف، متوسط و خوب مشاهده می گردند.

توزیع فراوانی درجه و مرحله سرطان در بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی در مطالعه. از ۹۴ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی، ۲۶ نفر (۲۷/۷ درصد) درجه moderate well differentiated، ۵۹ نفر (۶۲/۸ درصد) درجه moderate differentiated و ۹ نفر (۹/۶ درصد) درجه poor differentiated بودند. همچنین ۱۰ نفر (۱۰/۶ درصد) مرحله یک (Stage ۱)، ۱۳ نفر (۱۳/۸ درصد) مرحله دو (Stage ۲)، ۲۰ نفر (۲۱/۳ درصد) مرحله سه (Stage ۳) و ۱۱ نفر (۱۱/۷ درصد) مرحله چهار (Stage ۴) بودند. ۴۰ نفر (۴۲/۶ درصد) اطلاعات مرحله سرطان آنها مشخص نمی باشد (شکل ۳).

شکل ۳. توزیع فراوانی (الف) درجه و (ب) مرحله سرطان بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی در مطالعه. وضعیت تومورها در مراحل



مختلف با تمایز ضعیف، متوسط و خوب مشاهده می گردند.

ارتباط جنس، سن، مصرف سیگار و مصرف الکل با درجه سرطان بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی در مطالعه. با استفاده از آزمون فیشر ارتباط معنی داری بین جنس ($P=0/701$)، سن ($P=0/914$)، مصرف سیگار ($P=0/831$) و مصرف الکل ($P=0/552$) با درجه سرطان بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مشاهده نشد (شکل ۴).

ارتباط جنس، سن، مصرف سیگار و مصرف الکل با مرحله سرطان بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مورد بررسی در مطالعه

با استفاده از آزمون فیشر ارتباط معنی داری بین جنس مرحله سرطان بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال مشاهده شد ($P=0/022$). در حالی که مرحله سرطان در این بیماران با سن

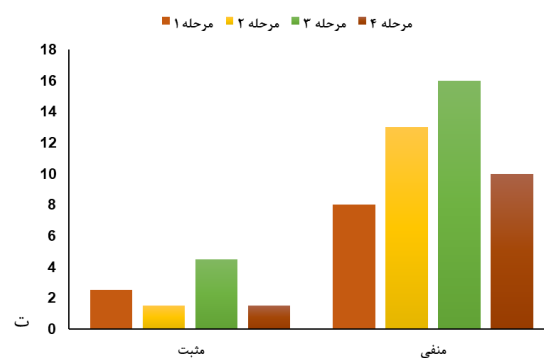
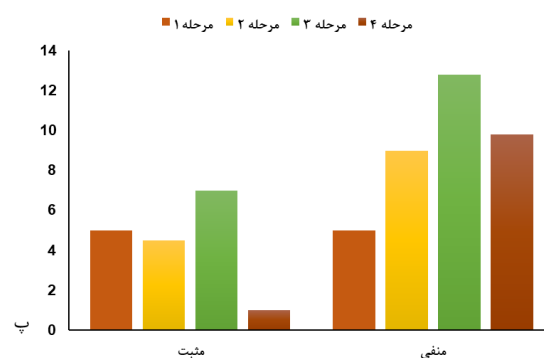
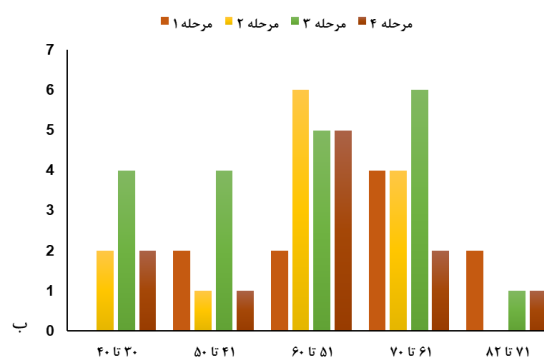
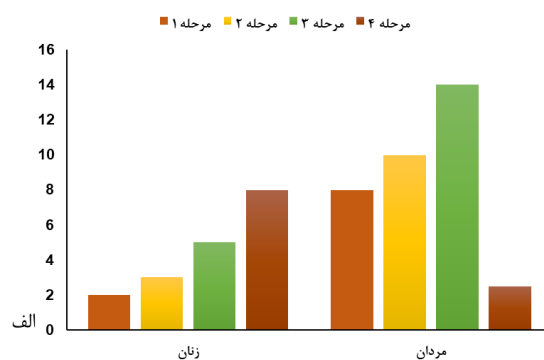
مانند عادات غذایی، فعالیت بدنی و یا مصرف الکل باشد [۱۳]. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که زنان بعد از یائسگی که تحت درمان با استروژن جایگزین قرار می‌گیرند، کاهش قابل ملاحظه‌ای در ریسک و بروز سرطان کولون دارند. از این رو استروژن به عنوان یک عامل محافظتی در برابر ناپایداری جهش استروژن (Microsatellites Instability) عمل می‌کند [۱۴]. مصرف الکل می‌تواند خطر سرطان کولورکتال و رکتال را به ویژه در مردان افزایش دهد.

مطالعه‌ی مروری Hansen IO و همکاران نشان داده‌اند که نسبت زنان مبتلا به سرطان کولون راست که غالباً stageهای وخیم‌تری دارد در زنان بیشتر از مردان است [۱۷]. نتایج مطالعه‌ی Wiencke JK و همکاران حاکی از آن است که تفاوت‌های جنسیتی در سرطان کولورکتال با توجه به جهش‌های ژنی BRAF، N-ras و ناپایداری جهش ژنتیکی (MSI) وجود دارد. به طوری که زنان جهش‌های ژنتیکی بیش‌تری نسبت به مردان دارند [۱۵].

در مطالعه‌ی دیگری نیز نشان داده شد که زنان ۸/۸ برابر مردان در معرض سرطان‌های متیلاسیون- مثبت قرار دارند [۱۶].

مطالعه‌ی Breivik و همکاران به این نتیجه دست یافت که سرطان‌های با تمایل ژنتیکی بال در مردان جوان و زنان پیر شایع‌تر است [۱۷].

در مطالعه‌ی مروری Lindblom استروژن برای زنان در برابر سرطان‌های MSI نقش محافظتی داشته و مکانیسم احتمالی آن می‌تواند تاثیر روی افزایش متیلاسیون باشد [۱۸]. میانگین سنی بیماران تحت مطالعه‌ی ما، ۵۶/۲ بود. بیش از نصف بیماران سن کم‌تر از ۵۶/۵ سال داشتند. بیش‌ترین فراوانی سرطان کولورکتال در گروه سنی ۵۱-۶۰ سال قرار داشت. طبق مطالعه‌ی Maringe C و همکاران روی بیماران ۶ کشور با درآمد بالا، میانگین سنی برای سرطان کولون در نروژ و سوئد ۷۲/۶ سال و در کانادا و استرالیا ۷۰/۵ سال و برای سرطان رکتوم در استرالیا ۶۷/۷ سال و در سوئد ۷۰/۶ سال بود. سرطان کولون در کانادا غالباً در مراحل اولیه (مرحله‌ی A دسته‌بندی Dukes' Staging System)، در سوئد و بریتانیا در مراحل میانی (مراحل B و C) و در دانمارک در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود. هم‌چنین در بریتانیا نسبت به سایر کشورها به نسبت کم‌تری بیماری پیشرفته وجود دارد. توزیع مراحل سرطان رکتوم در کشورهای کانادا، نروژ و سوئد مانند سرطان کولون بوده ولی در دانمارک موارد بیش‌تری از مراحل پیشرفته‌ی بیماری گزارش شده است [۱۹]. در مطالعه‌ی Ansari و همکاران در ایران، ۱۷ درصد کل سرطان‌های کولورکتال در افراد جوان‌تر از



شکل ۵: توزیع فراوانی مرحله سرطان بیماران مبتلا به سرطان بر حسب (الف) جنس، (ب) سن، (پ) مصرف سیگار، (ت) مصرف الکل با تمایز ضعیف، متوسط و خوب مشاهده می‌گردند

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه فراوانی سرطان کولورکتال در مردان بیش‌تر از زنان بود. در مطالعه‌ی Paula L. McClements و همکاران، میزان سرطان‌های روده‌ای تشخیص داده شده در مردان بیش‌تر از زنان بود [۱۲]. این تفاوت در جنسیت می‌تواند به دلیل فاکتورهای هورمونی مانند سطح استروژن یا فاکتورهای رفتاری

غربالگری؛ آزمون خون مخفی مدفوع و سیگموئیدوسکوپی، تنها در افراد دارای ریسک متوسط انجام می‌شوند و سیگموئیدوسکوپی به کولون پروگزیمال دسترسی ندارد و آزمون خون مخفی مدفوع توسط تعداد کمی از افراد به صورت سالانه انجام می‌شود.

میزان بروز بدخیمی با افزایش سن بیش‌تر می‌شد ولی این میزان برای کولون پروگزیمال از سایر مناطق آناتومیکی بیش‌تر بود [۲۱].

در مطالعه‌ی Loupakis F. و همکاران نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که سرطان‌های سمت چپ (دیستال به خم طحالی) با پروگنوز بدی همراه است [۲۲]. مطالعه‌ی پروین‌نیا و همکاران در سال ۱۳۹۷ در شیراز نشان می‌دهد بین مردان مراجعه‌کننده به این مرکز احتمال ابتلای مردان به سرطان رکتال ۶۵ درصد می‌باشد در حالی که احتمال ابتلای آن‌ها به کلون ۳۴ درصد و مابقی به کولورکتال مبتلا هستند ۵۴ درصد زنان به سرطان رکتال و ۳۴ درصد به کلون و مابقی به کولورکتال مبتلا هستند [۲۳]. در مطالعه‌ی ما به دلیل نقص در اطلاعات مربوط به گزارش CT Scan تنها قادر به ارزیابی stage ۵۴ نفر از بیماران شدیم. از این‌رو، در بین stage‌های به دست آمده، III بیش‌ترین فراوانی را به خود اختصاص داد. پس از آن به ترتیب stage‌های دو، چهار و یک بیش‌ترین فراوانی را داشتند. هم‌چنین جنس با مرحله سرطان ارتباط معناداری داشت ($P=0/022$). به گونه‌ای که جنس زن با مراحل بالاتر و بدخیم‌تر سرطان کولورکتال مرتبط بود. ولی هیچ ارتباط معناداری بین مرحله سرطان کولورکتال و سن بیماران یافت نشد. مانند سایر سرطان‌ها، مجموعه‌ای از عوامل مختلف شامل بیولوژیک و اجتماعی روی سرطان کولورکتال تاثیر می‌گذارند. زمانی که فردی علامت‌دار می‌شود، معمولاً سرطان کولورکتال به مراحل بالا رسیده است. در مطالعه‌ی Kevin A. Henry در نیوجرسی از ۲۷۳۲۵ بیمار، ۵۴/۹ درصد در هنگام تشخیص دارای سرطان با مرحله‌ی بالا بودند. میانگین سنی مبتلایان بین ۶۸ تا ۷۲ سال بود. مشابه آن‌چه در مطالعه‌ی ما به دست آمد، در این مطالعه نیز فراوانی سرطان کولورکتال با مرحله‌ی بالا در بین زنان (۵۶ درصد) بیش‌تر از مردان بود. در این مطالعه ۴۶/۴ درصد از کل موارد سرطان کولورکتال در گروه سنی ۶۵-۷۹ سال قرار داشت که بیش‌ترین فراوانی را به خود اختصاص داد. ولی فراوانی سرطان کولورکتال با مرحله‌ی بالا در گروه سن ۸۰ سال و بالاتر، بیش‌تر بود [۲۴].

طبق مطالعه‌ی Libby El lis و همکاران روی ۶۸/۸۸۴ مورد سرطان کولورکتال، بیماران کوچک‌تر از ۵۰ سال با احتمال بیش‌تری به مراحل آخر سرطان مبتلا شدند. به طوری که

۴۰ سال رخ داد. این نسبت مانند سایر کشورهای خاورمیانه و تقریباً ۵ برابر کشورهای غربی بوده است. ولی در این مطالعه به‌طور کلی، میزان سرطان کولورکتال در گروه‌های سنی مختلف در مقایسه با ایالات متحده‌ی آمریکا کم‌تر بوده ولی مقادیر در بیماران کم‌تر از ۴۰ سال در دو کشور به هم نزدیک‌تراند. بالا بودن میزان سرطان کولورکتال در افراد جوان در ایران را با ۲ فرضیه می‌توان توجیه کرد: بیش‌تر بودن نسبت جوانان در کل جمعیت کشور و میزان نسبتاً کم‌تر سرطان کولورکتال در گروه‌های سنی مسن‌تر. به طور کلی می‌توان فرض کرد که یک میزان پایه (baseline) در بین جوانان برای ابتلا به سرطان کولورکتال در کل دنیا وجود دارد. ولی در کشورهای غربی فاکتورهای محیطی ریسک ابتلای جوانان را افزایش می‌دهند. بنابراین نسبت ابتلای جوانان بیش‌تر می‌شود. هم‌چنین، می‌توان نتیجه گرفت که الگوی بروز سرطان کولورکتال مبتنی بر جمعیت کنونی ایران به دنبال پیروی از غرب و تغییر در عادات غذایی و سبک زندگی باشد. علاوه بر این، این احتمال وجود دارد که جمعیت پیر کنونی ایران، در دوران جوانی با عوامل محیطی کم‌خطرتری مواجه بودند و به همین دلیل ریسک سرطان کولورکتال در این افراد نسبت به افراد هم سن خود در غرب بسیار کم‌تر است. ولی نسل جدید در معرض عوامل محیطی پرخطر مشابه غرب قرار دارد [۲۰]. فرضیه‌ی احتمالی دیگری که برای توجیه فراوانی سرطان در سنین بالاتر می‌تواند همان تجمع جهش‌های سوماتیک و خاموش‌سازی اپی‌ژنتیک باشد.

در مطالعه‌ی ما شایع‌ترین محل آناتومیک ضایعات بدخیم، رکتوم (۲۸/۷ درصد) و پس از آن به ترتیب سیگموئید (۲۱/۳ درصد)، کولون صعودی (۲۰/۲ درصد)، رکتوسیگموئید (۱۴/۹ درصد)، کولون نزولی (۱۱/۷ درصد) و کولون افقی (۳/۲ درصد) بود. در مطالعه‌ی Xiao Cheng Wu و همکاران روی ۳۴۴۷۷۵ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، ۴۱/۲ درصد کل موارد در کولون پروگزیمال، ۴/۷ درصد در کولون نزولی، ۴۹/۳ درصد در کولون دیستال و رکتوم بودند. طی این مطالعه سرطان با تهاجم به نقاط دور در سن کم‌تر از ۵۰ سال شایع‌تر و سرطان موضعی (localized) کم‌تر شایع است. هم‌چنین توزیع stage با محل آناتومیک بدخیمی ارتباط زیادی داشت. به گونه‌ای که درصد بدخیمی localized از ۳۱/۹ درصد در کولون پروگزیمال به ۳۷،۰ درصد در کولون نزولی و ۴۱/۵ درصد در کولورکتوم دیستال افزایش یافت. درصد بدخیمی با تهاجم به نقاط دور، در همه مناطق آناتومیکی برابر بود ولی درصد بدخیمی با تهاجم ناحیه‌ای (regional) از پروگزیمال به کولورکتوم دیستال افزایش یافت. علت این مساله را می‌توان در روش‌های غربالگری جست‌وجو کرد، چرا که دو روش شایع

بیشترین فراوانی در بین علائم بالینی مربوط به درد شکم (۳۰/۹ درصد) بود و پس از آن درد شکم همراه با تهوع و استفراغ ۱۷ درصد، درد شکم همراه با رکتورژی ۱۴/۹ درصد، درد شکم همراه با اسهال ۱۴/۹ درصد، رکتورژی ۱۳/۸ درصد و درد شکم همراه با اسهال ۸/۵ درصد فراوانی داشتند.

در یک متاآنالیز انجام شده روی ۱۵ مطالعه این نتیجه حاصل شد که حساسیت علائم برای تشخیص سرطان کولورکتال بسیار ضعیف است و اختصاصیت آن نیز محدود است. اما اختصاصیت برای خونریزی تیره رکتوم و وجود توده شکمی قابل لمس بیش از ۹۵ درصد بود که نشان می‌دهد بیماران بدون سرطان کولورکتال ندرتاً این علائم را دارند و خودشان احتمال تشخیص را بالا می‌برند [۳۴]. در مطالعه‌ی مروری دیگری از مجموع ۶۲ پژوهش، ارتباط بین علائم و سرطان کولورکتال را مورد بررسی قرار دادند و از حساسیت و اختصاصیت برای محاسبه‌ی Diagnostic Odds Ratio (DOR) استفاده کردند. یک DOR بالا نشان‌دهنده‌ی ارتباط زیاد بین علامت و بیماری است و برعکس. طی این مطالعه این نتیجه حاصل شد که فقط خونریزی رکتال و کاهش وزن با وجود سرطان کولورکتال ارتباط دارند [۳۵].

در یک مطالعه‌ی مبتنی بر جمعیت و موردی-شاهدی، ویژگی‌های بالینی پیش از تشخیص سرطان کولورکتال مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه در ۲۱ مرکز درمانی United Kingdom با ۳۴۹ بیمار بزرگ‌تر از ۴۰ سال مبتلا به سرطان کولورکتال در طی ۴ سال و ۱۷۴۴ فرد شاهد بدون سرطان کولورکتال انجام شد. مدارک پزشکی که طی ۲ سال پیش از تشخیص سرطان ثبت شده بودند مورد بازبینی قرار گرفتند. ۶۰ درصد بیماران (۲۱۰ از ۳۴۹ بیمار) تومورهایی در دیستال خم طحالی و ۳۶ درصد (۱۲۶ از ۳۴۹ نفر) در پروگزیمال خم طحالی داشتند. ۱۰ ویژگی با بروز سرطان کولورکتال پیش از تشخیص ارتباط داشتند، که نسبت احتمال بروز (likelihood ratio) آن‌ها به قرار زیر است: خونریزی رکتال ۱۰، کاهش وزن ۵/۱، اسهال ۳/۹، یبوست ۱/۸، معاینه‌ی غیرطبیعی رکتوم ۱۸، تندرست شکمی ۴/۶، هموگلوبین کم‌تر از ۱۰ گرم بر دسی‌لیتر ۹/۵ و وجود خون مخفی در مدفوع ۳۱. ارزش پیش‌بینی‌کنندگی مثبت برای درد شکمی، یبوست، اسهال، کاهش وزن و به‌خصوص خونریزی رکتال برای بیماران ۷۰ سال و بزرگ‌تر، بیش‌تر بود [۳۶].

در مطالعه‌ی ما ارتباط معناداری بین درجه‌ی سرطان با سن و جنس بیماران به‌دست نیامد. ولی در مطالعه‌ی Ghazi S و همکاران در سال ۲۰۱۱ در سوئد، تومورهای Poorly Differentiated در زنان فراوانی بیش‌تری نسبت به مردان

۶۶ درصد از سرطان‌های کولورکتال زودهنگام (در سن پایین رخ دادند) در stageهای آخر (regional یا distant) بودند. در صورتی‌که در افراد با سن بالاتر، این میزان ۵۴ درصد گزارش شد. در کالیفرنیا طی سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۴ بروز سرطان‌های کولورکتال در بالغین ۵۰ سال و بیش‌تر احتمالاً به دلیل برنامه‌های غربالگری کاهش یافت. به‌طور کلی در سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۴ بروز سرطان کولورکتال زودهنگام در کالیفرنیا افزایش یافت که از این بین بیش‌تر موارد در stageهای آخر (regional یا distant) بودند. و میزان این افزایش در مردان بیش‌تر بود [۲۵]. علی‌رغم این‌که تعداد موارد سرطان کولورکتال در جوانان کم‌تر از بالغین با سن بالاتر است ولی طبق محاسبات انجام شده پیش‌بینی می‌شود تا سال ۲۰۳۰ در ایالات متحده‌ی آمریکا، ۱۱ درصد سرطان‌های کولون و ۲۳ درصد سرطان‌های رکتوم در افراد با سن کم‌تر از ۵۰ سال رخ دهد [۲۶]. به‌نظر می‌رسد که این پیش‌بینی محدود به آمریکا نیست و احتمالاً در سایر کشورها نیز رخ خواهد داد [۲۷].

در مطالعه‌ی Rebecca L. Siegel در بین سرطان‌های کولون طبق دسته‌بندی Dukes' ۳۸ درصد localized، ۳۶ درصد regional، ۲۲ درصد distant و ۴ درصد نامشخص است. هم‌چنین در بین سرطان‌های رکتوم ۴۳ درصد localized، ۳۳ درصد regional، ۱۸ درصد distant و ۶ درصد نامشخص است. طبق این مطالعه با توجه به محل بدخیمی ۴۱ درصد در کولون پروگزیمال، ۲۸ درصد در رکتوم، ۲۲ درصد در کولون دیستال و ۸ درصد در سایر نقاط بود [۲۸]. در مطالعه‌ی Parvinnia و همکاران، توزیع stageها در موارد بدخیمی کولورکتال به این صورت بود: stage I ۲۲/۵ درصد، stage II ۲۴ درصد، stage III ۲/۵ درصد IV و ۲۳ درصد نامشخص بود [۲۹]. طبق مطالعه‌ی Alan White و همکارانش، تفاوت کمی بین توزیع stage سرطان کولورکتال زن و مرد وجود داشت. هم‌چنین stage I در مردان و stage II در زنان بیش‌تر است. در stage III و stage IV نسبت مرد و زن برابر بود [۳۰]. در مقابل، یافته‌های مطالعه‌ی متاآنالیز Nguyen و همکاران نشان می‌دهد که ریسک stageهای بالا در مردان بیش‌تر است [۳۱]. همین‌طور در مطالعه‌ی McPhail و همکاران نیز تفاوت مختصری بین جنس مرد و زن با توجه به stage وجود داشت، به گونه‌ای که stage I در مردان بیش‌تر بود [۳۲].

مطالعه‌ی Lyraztopoulos و همکاران که بین سال‌های ۲۰۰۶ و ۲۰۱۰ در شرق انگلستان انجام شد، نشان داد با وجود این‌که جنس مرد برای ابتلا به مراحل آخر بدخیمی‌ها به‌طور کلی یک ریسک فاکتور محسوب می‌شود ولی چنین یافته‌ای برای کنسرهای کولورکتال صدق نمی‌کند [۳۳]. در مطالعه‌ی ما

نتایج این مطالعه نشان داد، بین جنس زن و مرحله‌های بالاتر سرطان ارتباط معناداری یافت شد. ولی ارتباطی بین سن و جنس و مصرف سیگار و الکل با درجه سرطان به دست نیامد. هم‌چنین بین سن و مصرف سیگار و الکل با مرحله سرطان نیز ارتباطی یافت نشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از "واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی گیلان" و تمام افرادی که در این پژوهش آن‌ها را یاری نمودند تشکر و قدردانی فراوان خود را ابراز می‌نمایند.

مشارکت و نقش نویسندگان

مرضیه حبیبی به عنوان دانشجوی پزشکی عمومی، جمع آوری نمونه‌ها و داده‌ها و نوشتن اولیه مقاله. علی اکبر صمدانی، علی اشرف، یلدا آشوریان و ویرایش نهایی و مدیریت پروژه. فاطمه نجاتی فر، محمداصادق اسماعیلی دلشاد، صدیقه صمیمیان، سوگند وحیدی همکاری در بخش‌هایی از نوشتن مقاله، پردازش داده‌ها و آنالیزهای آماری. همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

منابع

- [1] Azodi MZ, Ardestani H, Dolat E, Mousavi M, Fayazfar S, Shadloo A. Breast cancer: Genetics, risk factors, molecular pathology and treatment. Arch Adv Biosci 2013; 4.
- [2] Zali H, Rezaei-Tavirani M, Azodi M. Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2011; 4: 175.
- [3] Lodish H, Berk A, Kaiser CA, Kaiser C, Krieger M, Scott MP, et al. Molecular cell biology: Macmillan; 2008.
- [4] Boyle P, Levin B. World Cancer Report, International Agency for Research on Cancer. Lyon; 2008.
- [5] Zeng JH, Liang L, He RQ, Tang RX, Cai XY, Chen JQ, et al. Comprehensive investigation of a novel differentially expressed lncRNA expression profile signature to assess the survival of patients with colorectal adenocarcinoma. Oncotarget 2017; 8: 16811. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15161> PMID:28187432 PMCID:PMC5370003
- [6] Beg S, Siraj AK, Prabhakaran S, Bu R, Al-Rasheed M, Sultana M, et al. Molecular markers and pathway analysis of colorectal carcinoma in the Middle East. Cancer 2015; 121: 3799-3808. <https://doi.org/10.1002/ncr.29580> PMID:26218848
- [7] Tauriello DV, Palomo-Ponce S, Stork D, Berenguer-Llargo A, Badia-Ramentol J, Iglesias M, et al. TGFβ drives immune evasion in genetically reconstituted colon cancer metastasis. Nature 2018; 554: 538-543. <https://doi.org/10.1038/nature25492> PMID:29443964
- [8] Mishra N, Hall J. Identification of patients at risk for hereditary colorectal cancer. Clin Colon Rectal Surg 2012; 250: 67. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1313777> PMID:23730221 PMCID:PMC3423884

داشت. از علل این یافته می‌توان به تفاوت‌های هورمونی بین مردان و زنان اشاره کرد. تاکنون حداقل ۵ ایزوفرم از گیرنده‌ی بتااستروژن (ERB) شناخته شده که سه ایزوفرم در یک کولون نرمال وجود دارد. در مطالعه‌ی Wong و همکاران نشان داده شد که بیان زیاد ERB1 با پیش‌آگهی بهتر (مرحله T پایین‌تر، فنوتیپ موسینی و درجه‌ی کم‌تر تومور) مرتبط است. این مقاله اذعان می‌کند که استروژن باعث کاهش بیان ERB1 در روده می‌شود [۳۷].

در مطالعه‌ی ما بیش‌تر افراد تحت بررسی (۷۱/۳ درصد) غیرسیگاری بودند و ارتباط معناداری بین مصرف سیگار با درجه و مرحله‌ی سرطان کولورکتال به دست نیامد. هم‌چنین تنها ۹،۶ درصد افراد تحت مطالعه سابقه‌ی مصرف الکل را ذکر کردند. طبق آنالیزهای آماری ارتباط معناداری بین مصرف الکل با درجه و مرحله‌ی سرطان کولورکتال یافت نشد. یکی از علل احتمالی را می‌توان در عدم گزارش مصرف الکل توسط بیماران، به دلیل ممنوعیت قانونی الکل در این کشور، دانست.

در مطالعه‌ی Anderson و همکاران، مصرف سیگار با نتوپلاسم‌های کولورکتال جدی که با gradeهای بالا همراهی داشته، مرتبط بوده است [۳۸]. در مطالعه‌ی دیگری ادعا شده است که مصرف الکل در بیماران دارای سرطان کولورکتال stage IV میزان بقا و دوره‌های بدون عود بسیار کاهش می‌یابد [۳۹]. طبق مطالعه‌ی Walter و همکاران در بیماران مبتلا به سرطان کولون دارای stageهای I-III مصرف سیگار پیش‌آگهی بیماران را بسیار بدتر می‌کرد. برعکس، چنین یافته‌ای درباره سرطان رکتال دیده نشد. مصرف بیش از ۱۵ سیگار در روز نتایج درمان را برای بیماران، به خصوص مبتلایان به stageهای پایین‌تر، بدتر می‌کند. بنابراین بیماران از قطع ادامه مصرف سیگار در هنگام تشخیص سرطان سود خواهند برد [۴۰]. طبق مطالعه‌ی Elsoueidi و همکاران بر روی ۳۱۷ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال، هیچ ارتباط معناداری بین مصرف الکل، سن و جنس با grade بیماران به دست نیامد [۴۱]. در مطالعه‌ی Liang P. S. و همکاران، افراد سیگاری ریسک بالاتری برای مرگ و میر ناشی از سرطان کولورکتال دارند. علت این یافته را می‌توان در بالاتر بودن stage بیماران سیگاری دانست [۴۲]. از جمله محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم جمع‌آوری نمونه‌ها از چندین مرکز درمانی اشاره کرد که این مساله می‌تواند باعث سوگیری در نتایج شود و نتوان نتایج به دست آمده را به کل جامعه و بیماران تعمیم داد. هم‌چنین به دلیل فقدان گزارشات CT Scan بیماران، ارزیابی دقیق مرحله‌ی سرطان کلیه بیماران و ارتباط مرحله با سایر متغیرها فراهم نبود.

- [24] Henry KA, Sherman R, Roche LM. Colorectal cancer stage at diagnosis and area socioeconomic characteristics in New Jersey. *Health Place* 2009; 15: 505-513.
<https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2008.09.003>
PMid:19028134
- [25] Ellis L, Abrahão R, McKinley M, Yang J, Somsouk M, Le Marchand L, et al. Colorectal cancer incidence trends by age, stage, and racial/ethnic group in California, 1990-2014. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27: 1011-1018.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0030>
PMid:30115679
- [26] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193.
<https://doi.org/10.3322/caac.21395>
<https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [27] Maccaroni E, Bracci R, Giampieri R, Bianchi F, Belvederesi L, Brugiati C, et al. Prognostic impact of mismatch repair genes germline defects in colorectal cancer patients: are all mutations equal?. *Oncotarget* 2015; 6: 38737.
<https://doi.org/10.18632/oncotarget.5395>
PMid:26485756 PMCID:PMC4770733
- [28] Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RG, Barzi A, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 177-193.
<https://doi.org/10.3322/caac.21395>
<https://doi.org/10.3322/caac.21387>
- [29] Parvinnia E, Khayami SP. Analyzing data obtained from patients suffering from colon cancer using data mining techniques. case study: the center of colorectal research of Shahid Fagheehi hosp. *Razi J Med Sci* 2018; 25: 47-56. (Persian).
- [30] White A, Ironmonger L, Steele RJ, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer* 2018; 18: 1-1.
<https://doi.org/10.1186/s12885-018-4786-7>
PMid:30236083 PMCID:PMC6149054
- [31] Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 676-681.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2009.01.008>
PMid:19514116
- [32] McPhail S, Johnson S, Greenberg D, Peake M, Rous B. Stage at diagnosis and early mortality from cancer in England. *Br J Cancer* 2015; 112: S108-115.
<https://doi.org/10.1038/bjc.2015.49>
PMid:25734389 PMCID:PMC4385983
- [33] Lyratzopoulos G, Abel GA, Brown CH, Rous BA, Vernon SA, Roland M, Greenberg DC. Socio-demographic inequalities in stage of cancer diagnosis: evidence from patients with female breast, lung, colon, rectal, prostate, renal, bladder, melanoma, ovarian and endometrial cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 843-850.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mds526>
PMid:23149571 PMCID:PMC3574550
- [34] Ford AC, Van Zanten SV, Rodgers CC, Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P. Diagnostic utility of alarm features for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1545-1553.
<https://doi.org/10.1136/gut.2008.159723>
PMid:18676420
- [35] Adelstein BA, Macaskill P, Chan SF, Katelaris PH, Irwig L. Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2011; 11: 1-0.
<https://doi.org/10.1186/1471-230X-11-65>
PMid:21624112 PMCID:PMC3120795
- [36] Azizi F, Hatami H, Janghorbani M. Epidemiology and control of common diseases in Iran. Tehran. (Persian).
- [37] Ghazi S, Lindfors U, Lindberg G, Berg E, Lindblom A, Papadogiannakis N, Low-Risk Colorectal Cancer Study Group. Analysis of colorectal cancer morphology in relation to sex, age, location, and family history. *J Gastroenterol* 2012; 47: 619-634.
<https://doi.org/10.1007/s00535-011-0520-9>
PMid:22249212
- [38] Rauch A, Wiklund J, Lumpkin GT, Frese M. Entrepreneurial orientation and business performance: An assessment of past research and suggestions for the future. *Entrep*
- [9] De Jong A, Vasen H. The frequency of a positive family history for colorectal cancer: a population-based study in the Netherlands. *Neth J Med* 2006; 64: 367-370.
- [10] Cheong C, Oh SY, Kim YB, Suh KW. Differences in biological behaviors between young and elderly patients with colorectal cancer. *Plos One* 2019; 14: e0218604.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218604>
PMid:31211804 PMCID:PMC6581287
- [11] Chen J, Wei Y, Feng Q, Ren L, He G, Chang W, et al. Ribosomal protein S15A promotes malignant transformation and predicts poor outcome in colorectal cancer through misregulation of p53 signaling pathway. *Int J Oncol* 2016; 48: 1628-138.
<https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3366>
PMid:26847263
- [12] McClements PL, Madurasinghe V, Thomson CS, Fraser CG, Carey FA, Steele RJ, et al. Impact of the UK colorectal cancer screening pilot studies on incidence, stage distribution and mortality trends. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e232-e242.
<https://doi.org/10.1016/j.canep.2012.02.006>
PMid:22425027
- [13] Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5167.
<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5167>
PMid:25954090 PMCID:PMC4419057
- [14] Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684-696.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa055222>
PMid:16481636
- [15] Tsai YJ, Huang SC, Lin HH, Lin CC, Lan YT, Wang HS, et al. Differences in gene mutations according to gender among patients with colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2018; 16: 1-5.
<https://doi.org/10.1186/s12957-018-1431-5>
PMid:29976257 PMCID:PMC6034318
- [16] Sameer AS, Abdullah S, Nissar S, Rasool R, Shah ZA, Afroze D, et al. The blues of P (16) INK (4a): Aberrant promoter methylation and association with colorectal cancer in the Kashmir valley. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1053-1057.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2012.740>
PMid:22218684 PMCID:PMC3493103
- [17] Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ, Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. *Oncoscience* 2014; 1: 400.
<https://doi.org/10.18632/oncoscience.59>
PMid:25594038 PMCID:PMC4284625
- [18] Tariq K, Ghias K. Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. *Cancer Biol Med* 2016; 13: 120.
<https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2015.0103>
PMid:27144067 PMCID:PMC4850121
- [19] Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: a population-based study of patients diagnosed during 2000-2007. *Acta Oncol* 2013; 52: 919-932.
<https://doi.org/10.3109/0284186X.2013.764008>
PMid:23581611
- [20] Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouriae M, Kamangar F, Bishehsari F, et al. Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. *Cancer Lett* 2006; 240: 143-147.
<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.09.004>
PMid:16288832
- [21] Wu XC, Chen VW, Steele B, Ruiz B, Fulton J, Liu L, Carozza SE, Greenlee R. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2001; 92: 2547-2554.
[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011115\)92:10<2547::AID-CNCR1606>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011115)92:10<2547::AID-CNCR1606>3.0.CO;2-K)
- [22] van Erning FN, Elferink MA, Bos AC, Lemmens VE. RE: primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Nat Cancer Inst* 2015; 107: djv203.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djv203>
PMid:26389156 PMCID:PMC4836829
- [23] Parvinnia E, Khayami SP. Analyzing data obtained from patients suffering from colon cancer using data mining techniques. case study: the center of colorectal research of Shahid Fagheehi hosp. *Razi J Med Sci* 2018; 25: 47-56. (Persian).

[41] Salari A, Mahdavi-Roshan M, Ghorbani Z, Mortazavi SS, Naghshbandi M, Faraghnia F, Taramsari MR, Ahmadnia Z. An investigation of risk factors of in-hospital death due to COVID-19: a case-control study in Rasht, Iran. *Ir J Med Sci.* 2021; 190, 1321-1333.

<https://doi.org/10.1007/s11845-020-02455-5>

PMid:33449333 PMCID:PMC7809240

[42] Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124: 2406-2415.

<https://doi.org/10.1002/ijc.24191>

PMid:19142968

Theory Pract. 2009;33(3):761-87.

<https://doi.org/10.1111/j.1540-6520.2009.00308.x>

[39] Walter V, Jansen L, Ulrich A, Roth W, Bläker H, Chang-Claude J, et al. Alcohol consumption and survival of colorectal cancer patients: a population-based study from Germany. *Am J Clin Nutr* 2016; 103: 1497-1506.

<https://doi.org/10.3945/ajcn.115.127092>

PMid:27146651

[40] Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Annal Oncol* 2014; 25: 1517-1525.

<https://doi.org/10.1093/annonc/mdu040>

PMid:24692581

Correlation between the degree and stage of malignancy with environmental factors based on gender and age of patients in colorectal cancer patients

Ali Ashraf (M.D)¹, Yalda Ashoorian (M.D)², Marzieh Habibi (M.D)¹, Fatemeh Nejatifar (M.D)³, Mohammad Sadegh Esmaeili Delshad (M.D)⁴, Sedigheh Samimian (M.Sc)¹, Sogand Vahidi (M.Sc)¹, Morteza Rahbar Taramsari (M.D)⁵, Ali Akbar Samadani (Ph.D)^{6,7*}

1 - Clinical Research Development Unit of Poursina Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

2 - Dept. of Pathology and Histology, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

3- Dept. of Hematology and Oncology, Razi hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

4- Dept. of General Surgery, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

5- Dept. of Forensic Medicine, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

6 - Guilan Road Trauma Research Center, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

7. - Healthy Ageing Research Center, Neyshabur University of Medical Sciences, Neyshabur, Iran

* Corresponding author. +98 9113534399 a_a_hormoz@yahoo.com

Received: 17 Feb 2021; Accepted: 7 Jul 2021

Introduction: Colorectal cancer is the third most common cancer in Iran. Some studies have shown that age and sex are associated with the course and prognosis of colorectal cancer. Due to the fact that recognizing the factors affecting colorectal cancer improves the screening system and selects better treatment modalities, and due to the lack of such studies in Iran, in this study, the relationship between the degree and stage of malignancy with environmental factors, gender and age of patients was examined for colorectal cancer.

Materials and Methods: This is a descriptive cross-sectional study and the pathology report of samples of patients with colorectal cancer admitted during 1393-1397 in Poursina Hospital in Rasht (Iran) in terms of age, sex, tumor location and pathological stage of patients undergoing was evaluated.

Results: From 94 pathology reports, the number of men was more than women and the highest number of patients were reported in the age group of 50-60 years. Abdominal pain was the most common clinical symptom at diagnosis. Most tumors were located in the rectum. Stage III had the highest frequency. Higher stages were statistically significantly associated with being a woman. There was no significant relationship between age and smoking and alcohol consumption with colorectal tumor stage. Also, the degree of tumor was not related to age and sex and history of smoking and alcohol consumption of patients.

Conclusion: In this study, a significant relationship was found between the female gender and the higher stages of cancer. But there was no association between age and sex and smoking and alcohol consumption with the degree of cancer. Also, no relationship was found between age and smoking and alcohol consumption with the stage of cancer.

Keywords: Neoplasm Staging, Cell Proliferation, Colorectal Neoplasms, Early Detection of Cancer