

بررسی اپیدمیولوژی سرطان کولورکتال در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان های شهید دکتر رهنمون و افشار یزد

دکتر علی اکبر سالاری^{۱*}، دکتر حمید رضا دهقان^۲

چکیده

مقدمه: سرطان کولورکتال از شایع ترین سرطان های دستگاه گوارش است که در زنان پس از سرطان پستان دومین علت مرگ و میر و در مردان سومین علت مرگ را پس از کارسینومای ریه و پروستات شامل می شود. شیوع آن بیشتر در سنین بالای ۵۰ سال و با افزایش سن، ابتلا به بدخیمی آن بیشتر می شود به همین علت تنها راه بهبود و امید به زندگی در این بیماران تشخیص زودرس بیماری است. **روش بررسی:** این مطالعه از نوع توصیفی و به روش مقطعی بر روی پرونده ۱۹۱ نفر از مراجعین به بیمارستان های شهید دکتر رهنمون و افشار یزد طی سال های ۱۳۷۱ تا ۱۳۷۸ صورت گرفته است. هدف از تحقیق تعیین توزیع فراوانی سرطان کولورکتال از نظر مراحل بیماری، سن، جنس، شغل، محل سکونت، علایم بالینی و نحوه ی درمان بوده است به همین منظور بیمارانی مورد بررسی قرار گرفته اند که گزارش پاتولوژی آنها یکی از انواع سرطان های کولورکتال بوده است.

نتایج: از ۱۹۱ بیمار مبتلا به کانسر کولورکتال، ۱۸۶ نفر (۹۷/۴٪) آدنوکارسینوما و ۵ نفر (۲/۶٪) لنفوم، داشتند. دامنه سنی بیماران بین سنین ۲۸ تا ۹۴ سال قرار داشت همچنین ۱۲۷ نفر (۶۷٪) از آنها در گروه ۶۰-۶۹ سال، ۷/۴٪ در گروه سنی ۳۹-۲۰ قرار داشتند. از نظر گروه سنی ۱۰۶ نفر (۵۵/۵٪) را مرد و ۸۵ نفر (۴۴/۵٪) را زنان تشکیل داده اند. از نظر سکونت ۶۴/۹٪ شهرنشین و ۳۵/۱٪ روستایی بوده اند. اعمال جراحی انجام شده به ترتیب عبارتند از: APR در ۵۵ نفر (۲۸/۸٪) رزکسیون قدامی و آناستوموز ۴۰ مورد (۲۰/۹٪)، همی کولکتومی راست و چپ هر کدام ۲۵ مورد، رکتوسیگموئیدکتومی و آناستوموز ۱۸ مورد (۹/۴٪) انجام گرفته است. نتایج درمانی نیز به شرح زیر می باشد: ۱۷۷ نفر (۹۲/۷۶٪) پس از عمل جراحی و با بهبودی نسبی و ۵ نفر (۲/۶٪) با رضایت شخصی از بیمارستان مرخص شده، ۳ نفر (۱/۶٪) فوت نموده و فقط ۶ نفر (۳/۱٪) با حال عمومی بد و پس از لاپاراتومی مرخص شده اند.

نتیجه گیری: بیشترین فراوانی علت مراجعه بیماران را ابتلا به سرطان کولورکتال با علایم رکتورازی و بیشترین فراوانی نوع سرطان در آنها را آدنوکارسینوما (۹۷/۴٪) تشکیل داده همچنین بیشترین عمل جراحی انجام شده APR بوده است. با توجه به نتایج پژوهش علت شناسی سرطان های کولورکتال و تحقیقات در زمینه های بیماریابی، تشخیص، درمان و پیش آگهی اینگونه بیماران می تواند در جهت علاج آنها کمک کننده باشد.

واژه های کلیدی: سرطان کولورکتال، تشخیص، درمان، APR (Abdominal Prineal Resection)، AR (Anterior Resection)

مقدمه

عامل اصلی بروز کانسر کولورکتال به طور دقیق شناخته

نشده است اما تحقیقات آزمایشگاهی جدید باعث فهم بهتر اساس مولکولی پیدایش کانسر کولورکتال شده ^(۱) و پیشرفتهای اخیر نظریات موجود درباره پیدایش کانسر کولورکتال را تغییر داده زیرا علوم مولکولی موجب تغییر بنیادین روش های بیماریابی،

* ۱- نویسنده مسئول: دانشیار گروه جراحی عمومی - تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۹
تلفن همراه: ۰۹۱۳۱۵۱۴۱۶۶

Email: ali_salari@hotmail.com

۲- پزشک عمومی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۴/۳۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۷/۱۹

عبارتند از:

- ۱- بالا رفتن سن ۲- بیماری های التهابی روده از جمله کولیت اولسروز ۳- سابقه ادنوم یا کانسر کولون ۴- سندرم های پولیپوز خانوادگی ۵- سابقه کارسینوم پستان آندومتر و تخمدان ۶- کم بودن فیبر غذایی ۷- زیاد بودن چربی های حیوانی غیر اشباع و روغن های گیاهی غیر اشباع^(۵).
- هدف از این بررسی تعیین توزیع فراوانی سرطان کولورکتال در بیماران مبتلا و بررسی متغیرهای سن، جنس، علایم بالینی و روش درمان در آنها می باشد.

روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی و به روش مقطعی بر روی پرونده ۱۹۱ نفر از مراجعین به بیمارستان های شهید رهنمون و افشار یزد طی سالهای ۱۳۷۸-۱۳۷۱ صورت گرفته است.

روش نمونه گیری به صورت آسان و کلیه بیمارانی که گزارش پاتولوژی آنها یکی از انواع سرطان های کولورکتال بوده وارد مطالعه گردیده اند.

موارد بررسی شامل توزیع فراوانی سرطان کولورکتال از نظر مراحل بیماری، سن، جنس، شغل، محل سکونت، ارتباط علایم بالینی و نحوه ی درمان بوده است. داده های تحقیق با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از آمار توصیفی تجزیه و تحلیل گردید.

نتایج

در ۱۹۱ بیمار مبتلا به کانسر کولورکتال ۱۸۶ نفر (۹۷/۴٪) آدنوکارسینوما و در ۵ مورد (۲/۶٪) لنفوم مشاهده گردید.

دامنه ی سنی بیماران بین ۲۸ تا ۹۸ سال قرار داشت، همچنین ۱۲۷ نفر (۶۷٪) از آنها در گروه های ۶۹-۶۰ و ۱۰۰-۷۰ سال قرار داشتند. کمترین فراوانی (۷/۴٪) در گروه سنی ۳۹-۲۰ سال قرار داشت (جدول ۱). از نظر گروه جنسی ۱۰۶ نفر (۵۵/۵٪) را مرد و ۸۵ نفر (۴۴/۵٪) را زنان تشکیل داده اند. از نظر محل سکونت ۶۴/۹٪ شهر نشین و ۳۵/۱٪ روستایی بوده اند.

افراد مورد مطالعه از نظر شغل در ۵ گروه: کارگر، کشاورز،

تشخیص، درمان و تعیین پیش آگهی کانسر کولورکتال در سالهای آتی خواهد شد^(۲).

امروزه تشخیص داده شده است که کانسر کولورکتال یک بیماری ژنتیکی و عامل تزاید کنترل نشده سلولی که آن را کارسینوم می نامیم ناشی از بروز ناهنجاری یا تغییراتی در کد ژنتیکی است. جهش های مذکور ممکن است در سلول های ریشه ای Germline باشند که در این موارد بیماری ارثی به وجود می آورند یا اینکه احتمال بروز جهش های سوماتیک در ژنها وجود دارد که منجر به نوعی از کانسر می شود که معمولاً آن را اسپورادیک می نامند^(۱). تخمین زده می شود که ۱۰ تا ۱۵ درصد کانسر های کولورکتال علت فامیلی داشته و یک نفر از میان ۲۰۰ نفر ممکن است آلل های پرخطر ژنی به وجود آورنده کانسر کولورکتال ارثی را حمل می کند. استعداد ژنتیکی برای کانسر کولورکتال در افرادی که پولیپوز آدنومای فامیلی (F.A.P) داشته اند کاملاً شناخته شده است و بیماریابی و درمان جراحی مناسب برای آنها لازم است. کانسر کولورکتال به جز پولیپوز ارثی HNPCC (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) حداقل دارای دو نوع توارث اتوزوم غالب است^(۳،۴).

سندرم Lunch نوع I که کانسر معمولاً در کولون پروگزیمال خارج کولون مانند آندومتر، معده، مجرای فوقانی ادرار و تخمدان ها تشخیص داده می شود. در صورت فقدان این سندرم، فامیل درجه اول بیماران مبتلا به کانسر کولورکتال ۳ تا ۹ برابر بیشتر احتمال مبتلا شدن به کانسر کولورکتال دارند^(۴).

کانسر کولورکتال به طور عام یک بیماری افراد پیر و میزان بروز آن در مردان و زنان برابر است. کانسر کولورکتال دومین علت مرگ در کشورهای غربی است و بروز آن در سن زیر ۶۵ سالگی ۲۰ در صد هزار و پس از ۶۰ سالگی ۲۳۷ در صد هزار جمعیت عمومی می رسد. به دلیل پیشرفت بهداشت عمومی در طی ۲۰ سال گذشته شاهد افزایش قابل توجهی در جمعیت بزرگسالان و افراد مسن بوده ایم و این خود اهمیت دقت و سرمایه گذاری بیشتر در مورد شناخت و علل و روشهای پیشگیری و درمان این بیماری را روشن می سازد^(۵).

عوامل افزایش میزان بدخیمی های کولون راست و راست روده

کارمند، خانه دار و آزاد تقسیم گردیدند که سهم گروه های شغلی به ترتیب ۷۹ نفر خانه دار (۴۱/۴٪)، ۳۸ نفر کارمند (۱۹/۹٪)، ۳۰ نفر شغل آزاد (۱۵/۷٪)، ۲۷ نفر کشاورز (۱۴/۱٪) و ۱۷ نفر کارگر (۸/۹٪) بوده اند (جدول ۲).

شایعترین علت مراجعه رکتورژی در ۹۶ نفر (۵۰/۳۱٪) و شایعترین نوع تومور آدنوکارسینوم با ۱۸۶ نفر (۹۷/۴٪) و شایعترین درمان انجام شده APR با ۵۵ نفر (۲۸/۸۱٪) می باشد. در این مطالعه شکایت اصلی بیماران به ترتیب: رکتورژی ۵۰/۳٪، دل درد ۳۸/۷٪، انسداد ۸/۹٪، و سایر علل (ضعف، بی حالی و کاهش شدید وزن) ۲/۱٪ بوده است (جدول ۳).

بر اساس نتایج حاصله، علایم کلینیکی به ترتیب فراوانی عبارتند از: رکتورژی، آنمی، درد شکم، توده رکتومی، درد لگن، توده شکمی. سایر موارد (ضعف، بی حالی و کاهش شدید وزن)

اسهال، یبوست و تنس موس (زورپیچ). با توجه به محل آناتومیک، تومور رکتوم در ۶۲ نفر (۳۲/۵٪)، سیگموئید ۲۵ نفر (۱۳/۱٪) و کولون عرضی و نزولی ۴۲ نفر (۲۲٪) و سکوم و کولون صعودی ۳۱ نفر (۱۶/۲٪) و درگیری بیش از یک محل در ۳۱ نفر (۱۶/۲٪) می باشد (جدول ۳).

بیشترین فراوانی نوع عمل جراحی انجام شده بر روی این گروه از بیماران APR (Abdomino Prineal Resection) بوده و وضعیت بیماران در هنگام ترخیص ۱۷۷ نفر (۹۲/۷٪) با بهبودی نسبی بوده است (جدول ۴) و بقیه بیماران شامل: ۱- همی کولکتومی راست و چپ ۲- سیگموئیدکتومی ۳- آناستوموز رزکسیون تومور و آناستوموز ۴- لاپاراتومی عرضی ۵- رکتوسیگموئیدکتومی و آناستوموز و عمل های جراحی پیچیده دیگر بوده و ۵ نفر (۲/۶٪) با رضایت شخصی ترخیص شده اند.

جدول ۱: توزیع فراوانی محل تومور بر حسب سن در جامعه مورد بررسی

محل تومور	رکتوم	سیگموئید	سکوم و کولون صعودی	کولون عرضی و نزولی	درگیری بیش از یک محل	تعداد کل
سن	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
۲۰-۳۹	۶	۴۲/۸	۱	۷/۲	۲	۱۴/۳
۴۰-۴۹	۷	۲۸	۷	۲۸	۳	۱۲
۵۰-۵۹	۶	۲۴	۲	۸	۹	۳۱
۶۰-۶۹	۱۶	۲۵	۶	۹/۳	۱۱	۱۷/۲
۷۰-۱۰۰	۲۷	۴۲/۸	۹	۱۴/۳	۶	۹/۵
جمع	۶۲	۳۲/۵	۲۵	۱۳/۱	۳۱	۱۶/۲

جدول ۲: توزیع فراوانی نوع کانسر کولورکتال بر حسب شغل در جامعه مورد بررسی

نوع تومور شغل	لنفوم	آدنوکارسینوما	تعداد کل
تعداد	درصد	تعداد	درصد
آزاد	۱	۳/۳	۲۹
کارگر	۱	۵/۹	۱۶
کشاورز	۱	۳/۷	۲۶
کارمند	۱	۲/۶	۳۷
خانه دار	۱	۱/۳	۷۸
جمع	۵	۶/۲	۱۸۶

جدول ۳: توزیع فراوانی شکایت اصلی بیمار بر حسب محل آناتومیک در جامعه مورد بررسی

محل تومور	رکتوم	سیگموئید	سکوم و کولون صعودی	کولون عرضی و نزولی	درگیری بیش از یک محل	تعداد کل
شکایت اصلی	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
درد شکم	۹	۱۴/۵	۴	۱۶	۲۴	۸۳/۸
مدفوع خونی (رکتورژی)	۴۶	۷۴/۲	۱۹	۷۶	۱۰	۳/۲
عدم دفع گاز و مدفوع (انسداد)	۷	۱۱/۳	۲	۸	۶	۶/۵
سایر موارد	۰	۰	۰	۰	۲	۶/۵
جمع	۶۲	۳۲/۵	۲۵	۱۳/۱	۴۲	۱۶/۲

جدول ۴: توزیع فراوانی وضعیت بیمار هنگام ترخیص در جامعه مورد بررسی

وضعیت بیمار موقع ترخیص	تعداد	درصد
بهبودی نسبی	۱۷۷	۹۲/۷
فوت	۳	۱/۵
حال عمومی بد	۶	۳/۲
رضایت شخصی	۵	۲/۶
جمع	۱۹۱	۱۰۰

بحث

این مطالعه بر روی ۱۹۱ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال که در دو بیمارستان بستری بوده اند انجام و نشان داد که مبتلایان اکثراً مردانی مسن و شهری هستند که به دلیل رکتورژی، درد شکم و تغییرات اجابت مزاج به پزشک مراجعه نموده و تشخیص سرطان برای آن ها مطرح شده است. هرچند بیماری آنان به طور عمده مزمن بوده است ولی در مرحله مناسب (مرحله B) صورت گرفته است و درمان جراحی براساس سن، جنس، نشانه ها و برخی علائم بالینی محل و نوع تومور، مرحله بیماری و درمان جراحی انجام شده که با اصول مطرح شده در مطالعات مشابه (۴،۷،۱۶) یکسان و هماهنگ است.

وفایی و همکاران، Kumar و Cotran، Chen بیشترین فراوانی سرطان های کولورکتال را در سنین بالای ۶۰ سالگی و نسبت آن را در مردان بیشتر از زنان گزارش نموده اند (۱۹، ۱۳-۴) که با مطالعه حاضر مطابقت دارد. نسبت بیماران شهری به افراد روستایی ۱/۸ برابر می باشد. می دانیم که رژیم محتوی کم سبزیجات فیبری

مواد غذایی، فراوانی کربوهیدرات تصفیه شده و محتوای بالای چربی غذا از جمله علل مؤثر در سرطان کولون و رکتوم است^(۱). بررسی تفاوت های مردمان شهری و روستایی میتواند تا حدی پاسخگوی مطلب فوق باشد.

قابل ذکر است که در این مطالعه شغل افراد در ایجاد سرطان کولورکتال نقشی نداشته است و مطالعه مشابهی که توسط Moertel Fleming و همکاران صورت گرفته نیز بیانگر همین مطلب است^(۶). علایمی که بیشتر اوقات بیماران را به مراجعه وادار نموده است به ترتیب شامل: رکتورژی (۵۰/۳٪)، درد شکم (۳۸/۷٪)، انسداد (۸/۹٪) و یبوست (۱/۶٪) بوده است^(۱،۴،۷).

با توجه به اینکه انتخاب مناسب جراحی با محل توده، به یافته های اولیه جراحی، تجربه و قضاوت جراح بستگی دارد نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج حاصل از مطالعه در بیمارستان های دیگر متفاوت است^(۳۸).

در مطالعه ما بیشترین روش استفاده شده توسط جراحان عبارت است از: APR (۲۸/۸٪) رزکسیون و آناستوموز (۲۰/۹٪)، هموکولکتومی راست و چپ هر کدام (۱۳/۱٪) و کمترین عمل جراحی لاپاراتومی (۳/۷٪) بوده است، در صورتی که در مطالعه ی مشابهی که توسط وفایی و همکاران بر روی ۲۳۶ بیمار مبتلا به کانسر کولون و رکتوم صورت گرفت APR (۳۴٪) و رزکسیون و آناستوموز (۳۵/۵٪) بوده است^(۱۳).

محل تومور در ۵۸٪ موارد رکتوم و سیگموئید و ۴۲٪ موارد سکوم، کولون صعودی و عرضی نزولی بوده است. با توجه به

اینکه در ۳۱ مورد از بیماران بیش از یک محل درگیر بوده لذا محل های درگیری رابه تفکیک درصد جمع آوری و اعداد به دست آمده ی بررسی ما با مطالعات مشابه تا حدودی مطابقت دارد (۴،۱۰،۱۱).

در این مطالعه لنفوم در مقایسه با ادنوکارسینوم تعداد کمی را نشان می دهد ۲/۶٪ در مقابل ۹۷/۴٪ که این مطلب با بررسی بر روی سرطان های کولورکتال در مطالعات دیگران مشابه است (۴،۹،۱۲،۱۴،۱۹).

امروزه با توجه به کاربرد ابزار انعطاف پذیر سیگموئیدسکپی و کولونوسکپی سرطان های کولورکتال در مراحل اولیه MX، NX و T1 را می توان تشخیص داده و اکثراً سرطان های اولیه کولون و رکتوم را هم می توان با برداشتن کامل (به طور موضعی) مانند برداشتن پولیپ و تومور از طریق مقعد درمان نمود اگرچه فاکتورهای خطرناک مانند سرطان تمایز نیافته و مهاجم به عروق و لنفاتیک یا اینکه به طور کامل قبلاً از راه مقعد برداشته نشده باشد، در این موقع برداشتن کامل تومور ضروری است. همچنین در سرطان های قسمت تحتانی رکتوم درمان های جانبی دیگر مانند شیمی درمانی و رادیوگرافی هم ضروری است (۱۵،۱۶).

پیشرفت های بیولوژی مولکولی باعث شناخت آنتی ژن های اختصاصی شده که تنها روی سلول های کولورکتال پرزائنه می شوند و می توان پاسخ ایمنی را بر علیه آن ایجاد کرد. علاوه بر این ما نمی توانیم امید به زندگی این بیماران را افزایش دهیم.

پس ایمنوتراپی در این مقوله به عنوان یک درمان بالقوه مطرح می باشد. درحال حاضر تعدادی از راه های ایمنوتراپی نیز بیان شده است. تعدادی از مدل های درمانی در فاز III مطالعاتی هستند. اگرچه هنوز تأیید کاملی ندارند لازم است جراحان به سرعت در جریان پیشرفت های این مقوله قرارگیرند و با دیدگاهی جدید در اثربخشی این روش تلاش نمایند (۱۷).

در کانسر کولورکتال در ۹۰٪ بیماران، بقای ۵ سال وجود دارد و درمانهای دیگر در حالت متاستاتیک مفید واقع نمی شود بنابراین باید به شیمی درمانی و فاکتورهای مؤثر در پیشرفت کانسر کولورکتال توجه و دقت در درمان پیشگیری نمود. همچنین دو عامل ژنتیک و اپی ژنتیک (شامل سن، جنس و پاسخ ایمنی) در پیشرفت کانسر کولورکتال تأثیر دارد. مطالعات فراوانی نشان داده است که ۴۰-۵۰٪ مرگ و میر کانسر کولورکتال در اثر مصرف Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs (NSAIDs) کاهش می یابد (۱۸).

پیشنهاد

در بیمارانی که در معاینه شکم دارای درد مبهم شکمی و یا تغییر اجابت مزاج دارند با افراد مسنی که آنمی، ضعف، بی حالی و تغییر رنگ مدفوع پیدا می کنند باید برای آنها سیگموئیدسکوپ و کولونوسکپی انجام داده و توشه رکتال و آزمایشهای خونی را به ویژه پس از سن ۴۰ سالگی به طور سالیانه انجام داد.

References:

- 1- Cotran R.S, Kumar V, Collins T. *Robinson pathologic basis of disease 6th Ed, Philadelphia*. W.B Saunders company.1999:802-808.
- ۲- سجادی-م. نقش رادیوتراپی در درمان سرطان های رکتوسیکموئید، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه تهران، آذر و دی ۱۳۶۱ شماره ۷ و ۸: ۱۹۵-۱۹۸
- ۳- آرمی -ن. *خاصه های بالینی کانسر کولون، هفته نامه پزشکی امروز*، خرداد ۱۳۷۵، سال پنجم، شماره ۱۳۹: ۱-۶

- 4- Way L.W. *Current surgical diagnosis & treatment*. 11 th ed, California, lange.2003:721-754.
- 5- Shiang S. *Curative resections of colorectal adenocarcinoma, multivariate analysis of 5 year follow up*. World J Surg.1999; 23:1301-1306.
- 6- Moertel C.G, Fleming T.R et al. *Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage 2 Dukes B2 colon cancer*. J Clin Oncol.

- 1995; 13:2936-2956.
- 7- Schwartz S.I, Shires G.T, Spencer F.C. **Principle of surgery**. 8 th ed. New York Mc Graw Hill.2005:1066-1094.
- 8- Gole matis B.C . **Site distribution of carcinoma of the large intestine: retrospective study of 600 cases**. Dis of Colon and rectum. 1989; 32(1):14-17.
- 9- Poon R.T.P, Law W.L, Chu K.W, Wong J. **Emergency resection and primary anastomosis for left sided obstruction colorectal carcinoma in the elderly**. Br.J.Surg.1998; 85:1539-1544.
- 10- Oren J.W,Folse R, Kroudel KL and lewis B.D. **The preoperative liver scan and surgical decision-marking in patients with colorectal**. Am J Surg. 1986;151:452-456.
- 11- Cora D.C, Onim G.D, Valentine I.S, Cudjoe E. Rivera L. **Colorectal cancer in a multi-ethnic urban group**. It's anatomical and age propels int.Surg. 2000; 85:137-143.
- 12- Fleshner P. Stater G. Aufses A. **Age and sex distribution of patient with colorectal cancer disease of the colon and rectum**. 1989 Feb; 32(2):107-112.
- 13- Nivat-Von S. **Surgical management of early colorectal cancer**. World J.Surg 2000;24: 1052-1055.
- ۱۴- فقیه زاده-س، قره آغاجی اصل-ر، محمدی-ع. **تعیین تابع بقا و مخاطره در مبتلایان به سرطان روده بزرگ**. *مجله علوم پزشکی مدرس*، تابستان ۱۳۷۷ دوره ۱، شماره ۱: ۵۳-۶.
- ۱۵- وفایی. م، صدیق مستوفی. ا، انصاری. ک. **بررسی ۲۳۶ بیمار مبتلا به کانسر کولون و رکتوم**. *مجله نظام پزشکی* ۱۳۷۰ دوره یازدهم، شماره ۱، صص ۳۵-۲۸.
- 16- Rouanet P, Saint Aubert B, Eabrh J.M . **Conservative treatment for low rectal carcinoma by local excision with or without therapy**. Br J Surg. 1993; 86:1452-1458.
- 17- Maxwell-Armstrong C.A, Durrant L.G, Sehofield J.H. **Immunotherapy for colorectal cancer**. Am J Surg.1999; 177:344-348.
- 18- Saha D, Roman C, Beauchamp R.D. **New strategies for colorectal cancer prevention and treatment**. World J Surg.2002;26:762-766.
- 19- Sabiston D.C, Lyerly H.K. **Text book of surgery** 16 th ed .Philadelphia. W. B Saunders company.2001:961-969.