

بررسی ارتباط خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک آدنوکارسینومای معده غیر متاستاتیک با آلفا فیتوپروتئین سرم (AFP) در دو بیمارستان امام حسین و خاتم الانبیاء طی سالهای ۱۳۸۱-۸۳

دکتر میلاد برداران مکی^۱، دکتر ممدرضا نیک‌شعار^۲، دکتر پیام آزاده^۳، دکتر ممد فودازی^۴، دکتر ملیحه فدایمی^۵، ناصر ولایی^۶

خلاصه

سابقه و هدف: آدنوکارسینومای معده از بیماریهای شایع می‌باشد که پیش‌آگهی آن از اهمیت بالایی برخوردار است. با توجه به این که آلفا فیتوپروتئین سرم به عنوان یک تومور مارکر و فاکتور پروگنوستیک در آدنوکارسینومای معده مورد تردید است، و به منظور تعیین شیوع آلفا فیتوپروتئین سرم و رابطه آن با خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای معده غیر متاستاتیک مراجعه کننده به بخشهای جراحی بیمارستان امام حسین (ع) و بیمارستان خاتم الانبیاء در طی سالهای ۱۳۸۱-۸۳ طراحی و انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق با طراحی cross-sectional انجام گرفت. تشخیص آدنوکارسینومای معده با بررسی پاتولوژیک و میزان AFP سرم به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد. کسانی که میزان AFP سرم آنها بیشتر از ۲۰ IU/ml بود. به عنوان شیوع AFP بالا تلقی گردیدند و خصوصیات کلینیکوپاتولوژیک بیماری از جمله متاستاز کبدی، درگیری پرتون، پاتولوژی، Stage و Resectability تعیین و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۹۶ بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای معده غیرمتاستاتیک تحت بررسی تعداد ۹ نفر (۹/۴٪) AFP غیر نرمال داشتند. درگیری پرتون و Resectability با افزایش AFP رابطه معنی‌دار داشت ($p < 0/05$). سایر خصوصیات فردی و بیماری افراد تحت بررسی با افزایش این شاخص ارتباطی نداشت (N.S).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: با توجه به شیوع نسبتاً بالای AFP سرم در مبتلایان به آدنوکارسینومای معده غیرمتاستاتیک معده و رابطه آن با درگیری پرتون و Resectability پیشنهاد می‌شود اندازه‌گیری AFP سرم در این بیماران صورت گرفته و در افراد با AFP غیر نرمال قبل از عمل جراحی لا پاراسکوپیک انجام شود.

واژگان کلیدی: آدنوکارسینومای معده، خصوصیات پاتولوژیک، Resectability، درگیری پرتون

مقدمه

بیماران حداکثر ۳۰٪ می‌باشد (۱). با آن که شیوع آدنوکارسینومای معده اولیه (Surgically curable) در ژاپن به بیش از ۴۰٪ می‌رسد (۲). لکن در کشورهای غربی اغلب بیماران در مراحل پیشرفته بیماریشناسایی و بنابراین غیر قابل علاجه (۳). در ایران آمار

پیش‌آگهی آدنوکارسینومای معده به خصوص در مراحل پیشرفته بیماری بسیار بوده است (بقای ۵ ساله کمتر از ۱۰٪) و در حال حاضر تنها روش درمانی مؤثر برای این بیماری جراحی است، حتی پس از یک جراحی کامل (Curative Surgery) بقای ۵ ساله این

^۱ دستیار جراحی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۲ استادیار جراحی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ استادیار، بخش رادیوتراپی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۴ جراح بیمارستان خاتم الانبیاء

^۵ دانشیار پاتولوژی، بیمارستان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۶ مربی

Performance State بیشتر از یک، تحت لاپاراتومی و در صورت امکان گاسترکتومی رادیکال (Total و یا Partial) قرار گرفتند. اطلاعات پاتولوژیک نمونه تومورال از نظر گسترش تومور (T,N), Stage درگیری پریتونال، درگیری لنفوواسکولار، نوع پاتولوژی و محل تومور ثبت گردید.

اندازه‌گیری AFP سرم قبل از عمل جراحی با روش RIA و باکیت خریداری شده از شرکت Kavoshyar انجام شد. مقادیر AFP بالاتر از 20 IU/ml مثبت و پائین‌تر از 20 IU/ml منفی تلقی گردیدند. اطلاعات حاصل از بیماران در پرسشنامه مخصوص ثبت شد و شیوع AFP بالا در نمونه‌ها تعیین و میزان واقعی آن با احتمال 95٪ در جامعه برآورد گردید. Odd's ratio عوامل مرتبط با افزایش AFP در نمونه‌ها تعیین و Confidence Interval آن با احتمال 95٪ در جامعه برآورد گردید.

یافته‌ها

بررسی بر روی 96 بیمار واجد شرایط انجام گرفت. AFP سرم در 9 بیمار (9/4٪) غیرنرمال بود. با توجه به میزان شیوع در نمونه‌های مورد بررسی میزان واقعی AFP در جامعه به احتمال 95٪ بین حداقل 3/5 تا 15/3 درصد برآورد می‌گردد. نقش برخی عوامل مرتبط با بروز AFP در جدول شماره 1 ارائه شده است و نشان می‌دهد که سن، جنس، تهاجم به غدد لنفاوی، متاستاز کبدی، تهاجم سرورزی، Stage، پاتولوژی و محل تومور در مبتلایان به آدنوکارسینومای معده در شرایط AFP نرمال و غیر نرمال اختلاف معنی‌داری نداشته است. وضعیت AFP نرمال و غیر نرمال در مواجهه با درگیری پریتون و قابلیت برداشت تومور بیانگر این است که افراد با AFP نرمال 12/6٪ و با AFP غیرنرمال 4/4٪، درگیری پریتونال داشته‌اند (هنگام لاپاراتومی). آماره دقیق فیشر نشان داد که این رابطه به لحاظ آماری معنی‌دار است (p<0/04). بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای معده که AFP بالا داشته‌اند، 5/5 برابر نسبت به گروه شاهد درگیری پریتون داشته‌اند (Odd's ratio=5/5) به احتمال 95٪ مواجهه با درگیری پریتون در افراد دارای AFP نرمال و غیرنرمال حداقل 1/3 و تا 23 برابر برآورد می‌گردد. مبتلایان به آدنوکارسینومای معده دارای AFP نرمال در 60٪ موارد و با AFP غیرنرمال در 77/8٪ موارد تومور غیرقابل برداشت به روش جراحی داشته‌اند (p<0/04). مبتلایان به آدنوکارسینومای معده دارای AFP غیر نرمال 2/4 برابر بیشتر از افراد دارای AFP نرمال تومور غیر قابل برداشت (به روش

مشخصی در این زمینه وجود ندارد، لیکن آمارهای موجود براساس اطلاعات بیمارستانی حاکی از تشخیص بیماری در مراحل پیشرفته است (4).

بقای بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای معده رابطه تنگاتنگی با مرحله بیماری (Stage) و قابلیت جراحی (Resectability) دارد و گسترش لوکورژیونال تومور مهمترین فاکتور تعیین کننده یک جراحی مؤثر است (3). بیشتر از 80٪ بیماران در فاصله کوتاهی پس از یک جراحی کامل، دچار عود بیماری (لوکورژیونال و یا دور دست) شده و به تبع آن می‌میرند. مطلب فوق حاکی از نواقص تکنیکهای فعلی مرحله‌بندی بیماری قبل از جراحی است.

در سال 1970 Bourreille برای اولین بار افزایش آلفا فیتوپروتئین سرم (AFP) را به عنوان یک تومور مارکر در بیمار مبتلا به آدنوکارسینومای معده با متاستازهای کبدی گزارش کرد (5). پس از آن گزارشات متعددی از آدنوکارسینوماهای پیشرفته معده همراه با افزایش AFP بخصوص همراه با متاستازهای کبدی ارائه شده که حاکی از ارزش پروگنوستیک این تومور مارکر در آدنوکارسینومای معده بود (6,7). لیکن در سالهای اخیر نقش تومور مارکرهای مختلف (AFP, CA 19-9, CEA) در آدنوکارسینومای معده به عنوان فاکتور پروگنوستیک مورد تردید قرار گرفت است (8). با توجه به اهمیت ارزیابی صحیح قبل از جراحی (Staging workup) و بررسی Resectability تومور، و اساساً جهت اجتناب از جراحی‌های وسیع و بی‌مورد (در بیماران متاستاتیک و Unresectable) و تناقضات موجود در نقش تومور مارکرها به خصوص AFP در آدنوکارسینومای معده در این تحقیق تلاش شده است تا تعیین کنیم: اولاً در چند درصد از مبتلایان به آدنوکارسینومای معده غیر متاستاتیک سطح سرمی AFP بالاتر از محدوده نرمال است؟ ثانیاً رابطه AFP سرم با نوع هیستولوژی، تهاجم موضعی، انتشار دوردست و قابلیت جراحی تومور چیست؟

مواد و روش‌ها

تحقیق به روش Cross sectional انجام گرفت. 96 بیمار مبتلا به آدنوکارسینوم معده که پس از آندوسکوپی و بیوپسی تأیید شده با پاتولوژی، جهت انجام درمان علاج بخش (Curative) به بخشهای جراحی بیمارستان امام حسین (ع) و خاتم الانبیاء ارجاع شده بودند، به صورت مراجعه مستمر وارد مطالعه و تحت Staging Workup باگرافی ریه، CT Scan شکم و لگن و آزمایشات خونی از جمله AFP و سبب در صورت عدم متاستاتیک بودن بیماری و

که مطابق یافته‌های این تحقیق در محدوده برآورد در جامعه بوده است. در مورد توجیه این پدیده شاید بتوان از خصوصیات پاتولوژیک تومورهای ترشح کننده AFP نام برد. (Pathology, Serosal Invasion, Stage, Lymphovascular invasion) هر چند در مورد تمام شاخص‌های مذکور در تحقیق حاضر، موارد AFP(+) بدتر از موارد AFP(-) بود ولیکن هیچ کدام از نظر آماری معنی‌دار نشد.

در تبیین مطلب فوق (افزایش درگیری پرتونال در موارد AFP(+)) بایستی به نقش لاپاراسکوپی قبل از جراحی رادیکال (Staging laparoscopy) اشاره کرد که در مقالات اخیر نقشی غیرقابل انکار و تعیین کننده دارد و به تدریج در منابع غربی (با توجه به کشف بیماری در موارد پیشرفته‌تر) جزء بررسی‌های استاندارد قبل از جراحی علاج بخش ذکر شده است.

همچنین نشان داده شد که افزایش AFP سرم با کاهش معنی‌دار قابلیت جراحی علاج بخش (Curative resectability) همراه است. پیش از این نیز مطالعات متعدد موافق و مخالف این موضوع وجود داشت (۷،۹). در توجیه این مطلب فرضیات متعددی مطرح می‌باشد که از مهمترین آنها می‌توان به ارتباط حجم تومور با افزایش تولید AFP، وجود همزمان متاستازهای کبدی و بالا بودن AFP به علت این متاستازها و وجود بیماریهای زمینه‌ای کبد از قبیل سیروز، هپاتیت و غیره افزایش AFP در ارتباط همگی آنها با کاهش Resectability اشاره کرد.

۹/۴٪ بیماران در این مطالعه AFP بالاتر از سطح نرمال (AFP>20IU/ml) داشتند. شیوع افزایش AFP سرم در آدنوکارسینوماهای معده ۱۵٪-۱/۳ در کشورهای غربی (۱۰،۷) و حدود ۵٪ در ژاپن (۱۱،۲) گزارش شده است. با توجه به عدم انجام غربالگری آدنوکارسینومای معده در ایران (برخلاف ژاپن) و بنابراین کشف بیماری در مراحل پیشرفته‌تر، مشابهت آماری و درصد بیماران AFP(+) کشور ما با مطالعات غربی به نسبت ژاپن قابل توجیه است. به نظر می‌آید که با توجه به روند افزایش آدنوکارسینومای معده و در دسترس بودن اندازه‌گیری AFP و ارزان بودن هزینه انجام آن، اندازه‌گیری AFP سرم در افراد مبتلا به آدنوکارسینومای معده کمک کننده است. دو یافته مهم و با ارزش دیگر این تحقیق دو عامل درگیری پرتونال و قابلیت برداشت تومور در افراد دارای AFP غیر طبیعی بوده است و سایر عوامل نقشی نداشته‌اند.

در مجموع می‌توان اظهار نمود که پروتئین انکوکتال AFP، به عنوان یک تومور ما که در بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای معده می‌باشد که افزایش آن به صورت معنی‌داری با درگیری پرتونال و کاهش

جراحی) داشته‌اند (Odd's ratio = ۲/۴). البته این عامل خطر در جامعه تعمیم پذیری نداشته است.

جدول ۱- توزیع مبتلایان به سرطان معده، برحسب وضعیت آلفا فیتو پروتئین و

به تفکیک عوامل مرتبط

وضعیت AFP عوامل مرتبط	غیر نرمال (n=۹)	نرمال (n=۸۷)
جنس		
مرد	۶	۵۸
زن	۳	۲۹
سن (سال)	۵۹/۱±۴/۲	۶۱/۵±۶/۷
تهاجم عروقی - لنفاوی	۸/۱۸۸(٪)	۳۳/۷۲۲(٪)
متاستاز کبدی		
بدون متاستاز همزمان	۷/۷۸(٪)	۸۰/۹۲(٪)
با متاستاز همزمان	۲/۲۲(٪)	۷/۸(٪)
تهاجم سروری		
مثبت	۶/۶۶(٪)	۴۱/۴۷۲(٪)
منفی	۳/۳۳(٪)	۴۶/۵۲۸(٪)
Stage		
۱	۰	۴/۴۵(٪)
۲	۲/۲۲(٪)	۳۰/۳۴۴(٪)
۳	۴/۴۵(٪)	۴۲/۴۸۳(٪)
پاتولوژی		
Signet Ring	۳/۳۳(٪)	۹/۱۰۳(٪)
Intestinal	۱/۱۱(٪)	۴۶/۵۲۸(٪)
Poorly differentiated	۲/۲۲(٪)	۱۶/۱۸۳(٪)
Others	۳/۳۳(٪)	۱۶/۱۸۳(٪)
محل تومور		
Cardia	۲/۲۲(٪)	۲۷/۳۱(٪)
Fundus	۰	۶/۷۹(٪)
Corpus	۵/۵۵(٪)	۴۱/۴۷۱(٪)
Antrum & Pylor	۲/۲۲(٪)	۱۳/۱۵(٪)
درگیری پرتونال		
نداشته	۵/۵۵(٪)	۷۶/۸۷(٪)
داشته	۴/۴۴(٪)	۱۱/۱۲۶(٪)
قابلیت برداشت تومور		
قابل برداشت	۲/۲۲(٪)	۵۲/۶۰(٪)
غیر قابل برداشت	۷/۷۷(٪)	۳۵/۴۰(٪)

بحث

تحقیق نشان داد در مبتلایان به آدنوکارسینومای معده در ۹/۴٪ موارد AFP غیرنرمال وجود داشت. در بررسی پیشینه تحقیق میزان AFP غیر نرمال را ۱/۳ تا ۱۵ درصد (۱۰،۷) گزارش کرده‌اند،

جهت بررسی ارزش پروگنوستیک AFP سرم با بقاء و بقاء عاری از عود بیماران مبتلا به آدنوکارسینومای معده مطالعات تجربی بیشتر ضروری می نماید.

قابلیت جراحی در این بیماران مبتلا همراه است. با انجام لاپاراسکوپی تشخیصی قبل از جراحی در بیمارانی که AFP سرم آنها افزایش یافته است، می توان از انجام جراحی های غیرضروری اجتناب کرد.

REFERENCES

1. Takahashi Y, Mai M, Ogino T, et al. Clinicopathological study of AFP producing gastric cancer. Significance of AFP in gastric cancer. *J Jpn surg soc* 1987; 88: 696-700.
2. Kubo T, Sowa M, Nshimura M, et al. Clinicopathological study of primary gastric cancer with high serum level of a-fetoprotein. *Jpn J Gastroenterol Surg* 1990; 22:1761-7 (in Japanese).
3. MC Intire KR, Waldman TA, Moertelcg, et al . Serum X Fetoprotein in patients with neoplasm of the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1975; 35: 991-6.
4. مرتضوی سیدحسین. مطالعه اپیدمیولوژی ۱۷۶۰۶ مورد سرطان ثبت شده در مرکز رادیوتراپی آنکولوژی بیمارستان جرجانی، *مجله نظام پزشکی*، دوره بیستم، ۴، زمستان ۱۳۸۱.
5. Bourreille j, Metayer P, Sauges F, et al . Existence d'AFP and cours d'un cancer secondaire du foie d'origine gastrique. *Presse med* 1970; 78- 1277-8.
6. Alpert E, pinn VW, Lsselvacher KJ. AFP in a patient with gastric carcinoma metastatic to the liver. *New Engl J Med* 1971; 285:1058-9.
7. Alpert E, Pinn WE, Isselvacher KJ. Alpha-fetoprotein in a patient with a gastric carcinoam metastatic to the liver. *New Engl J Med* 1971; 285:1058-9.
8. Montplaisir S, Rabine B, Pelletier M, et al. Alpha- fetoprotein content of gastric carcinoma and hepatic metastases. *Am J Dig Dis* 1973; 18-416-8.
9. Libman E, Lemberger J, Kollin J. Alpha fetoprotein in the serum of patients with primary gastric cancer and liver metastases. *Acta Hepatogastroenterol* 1979; 26:198-202.
10. Mclintire KR, Waldman TA, Moertel CG, et al . Serum a-feto-protein in patients with neoplasms of the gastrointestinal tarct. *Cancer Res* 1975; 35: 991-6.
11. Chang Y-C, Nagasue N, Abe S, et a. The character of AFP producing early gastric cancer. *J Jpn Surg Soc* 1990;91:1574-80. (English abstract).

سرصفحه ها

ارتباط آدنوکارسینومای معده و آلفا فیتو پروتئین سرم

۲۲۲ / دوماهنامه پژوهنده

دکتر جلیل برادران حکاک و همکاران / ۲۲۳

شماره ۴۰، مهر و آبان ۱۳۸۳

ارتباط آدنوکارسینومای معده و آلفا فیتو پروتئین سرم

۲۲۴ / دوماهنامه پژوهنده