

بررسی نقش هلیکوباکتر پیلوری در آدنوکارسینوم معده بر حسب محل آناتومیک آن

دکتر هادی غفرانی^۱، دکتر محمد کاظم امیریگی^۲، دکتر حسین فروتن^۳

چکیده

بر اساس مطالعات قبلی، هلیکوباکتر پیلوری در بیماران دچار کانسر کاردیا نسبت به بیماران با کانسر معده نوع غیر کاردیا (تنه و آنتر) نقش کمتری دارد. هدف از این مطالعه، تعیین نقش هلیکوباکتر پیلوری در آدنوکارسینوم معده بر اساس محل‌های مختلف آناتومیک کانسر معده (کاردیا یا غیر کاردیا) می‌باشد. مطالعه به روش Case-Control انجام شد به طوری که بیماران دچار آدنوکارسینوم معده که به بخش‌های آندوسکوپی بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی تهران مراجعه کردند و نیاز به گرفتن نمونه بیوپسی جهت تأیید تشخیص داشتند در دو دسته قرار گرفتند. بیمارانی که دچار کانسر کاردیا بودند به عنوان Case در نظر گرفته شدند که ۳۰ بیمار در این گروه تحت مطالعه قرار گرفتند و بیمارانی که دچار کانسر معده غیر از ناحیه کاردیا بودند به عنوان Control در نظر گرفته شدند که ۴۵ بیمار در این گروه تحت مطالعه قرار گرفتند. پرسشنامه‌ای برای هر بیمار تکمیل شد که علاوه بر اطلاعات شخصی، تاریخچه و نتایج پاراکلینیک قبلی، جواب تست اوره آز بافت ظاهراً سالم ناحیه فوندوس و آنتر و تست سرولوژی به روش ELISA (تیتراژ IgG) و بررسی میکروب هلیکوباکتر پیلوری به روش رنگ آمیزی گیمسا از بافت تومورال که برای بررسی بافت شناسی فرستاده شده بود، در آن ثبت گردید. در این مطالعه بر خلاف یک سری مطالعات قبلی که نقش کمتری برای عفونت H.P در کانسر کاردیا قایل بودند شیوع هلیکوباکتر پیلوری در کانسر کاردیا و غیر کاردیا اختلاف معنی داری نداشت (۷۰٪ در مقابل ۷۳/۳٪). در این مطالعه همانند مطالعات قبلی شیفت کانسر معده به طرف پروگزیمال نسبت به آمارهای قبلی (قبل از دو دهه اخیر) مشاهده شد. در این مطالعه ۴۰٪ کانسر معده در ناحیه کاردیا بود در حالی که در مطالعات قبلی کانسر ناحیه کاردیا شیوع پایین تری داشت. به علاوه شیوع کانسر معده چه در کاردیا و چه غیر کاردیا در مردان ۱/۵ برابر زنان بود. احتمال عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بافت تومورال در مقایسه با بافت سالم معده در همان بیمار بطور واضحی کمتر بود. مواردی از سابقه فامیلی کانسر معده در بیماران مشاهده شد که این افراد همه دچار عفونت هلیکوباکتر پیلوری بودند.

واژه‌های کلیدی: هلیکوباکتر پیلوری، آدنوکارسینوم معده، کاردیای معده

مقدمه

آدنوکارسینوم معده دومین سرطان کشنده در سراسر جهان در مرد و زن می‌باشد. شیوع آن در نقاط مختلف دنیا اختلاف زیادی دارد (حتی تا ۱۰ برابر) به طوری که در چین و ژاپن شیوع بالا و در آمریکا و اروپا شیوع پایین دارد. در ایران مطالعات اپیدمیولوژی جامعی انجام نشده است ولی براساس

۱-۲۰۱- استادیار گروه بیماری‌های داخلی - فوق تخصص گوارش بائین

۲- دانشیار گروه بیماری‌های داخلی - فوق تخصص گوارش بائین

۳-۲۰۱- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

۲- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید صدوقی یزد

غیر کاردیا تحت مطالعه قرار گرفتند. میکروپ هلیکوباکتر پیلوری به دو روش مورد بررسی قرار گرفت:

۱- از طریق تست اوره آز که یک تست کیفی است. نمونه هم از فوندوس و هم از آنتر در ناحیه ای که توسط تومور مورد تهاجم قرار نگرفته بود برداشته شد و داخل محلول حاوی اوره و ماده حساس به PH قرار داده شد (Rapid Urease Test) و تغییر رنگ آن از زرد به ارغوانی در عرض حداکثر ۲ ساعت مثبت تلقی شد.

۲- تست سرولوژی که یک تست کمی است و به روش ELISA میزان IgG سرم بر ضد H.P را اندازه می گیرد. این تست تا یکسال پس از درمان H.P نیز مثبت باقی می ماند. البته نمونه های بیوپسی که برای بررسی بافت شناسی از ضایعه معده گرفته می شود با رنگ آمیزی گیمسا از نظر H.P نیز مورد بررسی قرار گرفت. سابقه بررسی HP در تمام بیماران از طریق پرسشنامه ثبت شد و در مورد بیمارانی که سابقه HP مثبت داشته و درمان شده بودند حتی اگر تستهای HP منفی بود مثبت تلقی گردید. از نظر محل آناتومیک تومور لازم به ذکر است که برای افتراق کانسر ناحیه کاردیا از آدنوکارسینوم قسمت تحتانی مری، اگر بیش از ۵۰٪ تومور در ناحیه پایین Squamo Columnar Junction بود کانسر ناحیه کاردیا در نظر گرفته می شد. پس از جمع آوری داده های تحقیق با استفاده از آزمونهای آماری t-Test، مجذور کسای «فیشر» و «مان ویتنی» تجزیه و تحلیل انجام گردید.

نتایج

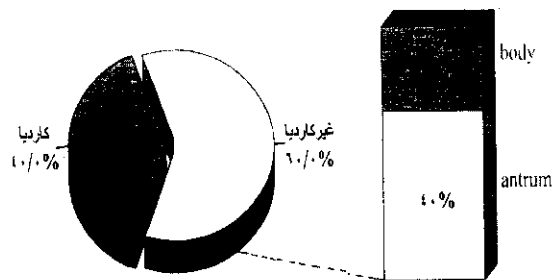
از ۷۵ بیماری که مورد مطالعه قرار گرفتند، ۳۰ بیمار (۴۰٪) دچار کانسر کاردیا و ۴۵ بیمار (۶۰٪) دچار کانسر غیر کاردیا بودند که از این بیماران ۳۰ بیمار (۴۰٪) کانسر آنتر و ۱۵ بیمار (۲۰٪) کانسر تنه معده داشتند (نمودار ۱). بروز هر دو کانسر کاردیا و غیر کاردیا در مردان ۱/۵ برابر زنان است. سن متوسط در کانسر کاردیا ۶۶/۷ سال و در کانسر غیر کاردیا ۶۳/۲ سال می باشد. شایعترین علامت در بیماران دچار کانسر کاردیا، دیسفاژی است در حالی که علامت شایع در بیماران با کانسر غیر کاردیا درد ناحیه اپی گاستر می باشد (نمودار ۲).

مطالعات پراکنده حداقل میزان بروز آن به طور متوسط ۲۵-۲۰ در ۱۰۰۰۰ نفر در سال می باشد^(۱). در چند دهه اخیر از یک طرف کانسر معده تقریباً در تمام نقاط جهان به خصوص در کشورهای پیشرفته کاهش چشمگیری داشته است که خود نشان دهنده ی تغییر فاکتورهای محیطی است و از طرف دیگر کانسر معده به طرف پروگزیمال معده (کاردیا و فوندوس) شیفت کرده است. از مواردی که در ایجاد کانسر معده دخیل می داند و هر چه زمان می گذرد به نقش آن بیشتر پی برده می شود هلیکوباکتر پیلوری است که در اغلب مطالعاتی که در دنیا انجام شده به عنوان ریسک فاکتور برای ایجاد کانسر معده با Odd Ratio بالای ۳ بوده است. هدف از این مطالعه تعیین نقش هلیکوباکتر پیلوری در آدنوکارسینوم معده بر حسب محل آناتومیک آن است. بر اساس مطالعات قبلی از جمله مطالعه ای که در سال ۱۹۹۱ توسط Talley انجام شد در کانسر معده غیر از ناحیه کاردیا (non Cardia) در ۶۵٪ موارد آنتی بادی برای H.P داشتند در حالی که تنها در ۳۸٪ موارد آنهایی که کانسر ناحیه کاردیا داشتند H.P مثبت بود که مطرح کننده کاهش نقش H.P در کانسرهای ناحیه کاردیا می باشد^(۲). در صورت اثبات این فرضیه یکی از علل افزایش کانسر ناحیه کاردیا نسبت به بقیه قسمتهای معده، ریشه کنی H.P با مصرف آنتی بیوتیک های مختلف و کاهش عفونت H.P و در نتیجه کاهش کانسر ناحیه غیر کاردیا می باشد.

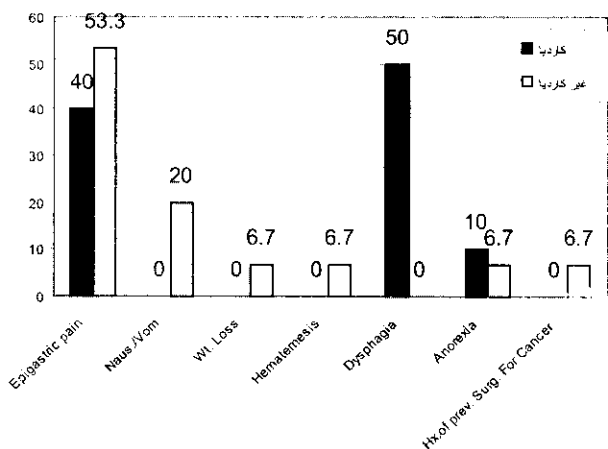
روش بررسی

در این مطالعه بیمارانی که به بخشهای آندوسکوپی گوارش بیمارستان امام خمینی مراجعه کردند و در بیوپسی از ضایعه مخاط معده جین آندوسکوپی تشخیص آدنوکارسینوم معده داده شد، مورد مطالعه قرار گرفتند. مطالعه به روش مورد-شاهدی (Case - Control) انجام شد بیمارانی که کانسر ناحیه کاردیا داشتند به عنوان مورد (Case) و بیمارانی که کانسر ناحیه تنه و آنتر معده داشتند به عنوان شاهد (Control) در نظر گرفته شدند. در این بررسی که از تاریخ ۷۹/۹/۱ لغایت ۸۰/۶/۳۱ انجام شد ۳۰ مورد کانسر کاردیا و ۴۵ مورد کانسر

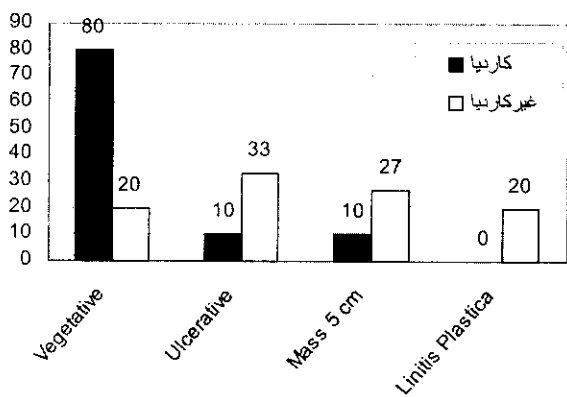
در کانسر کاردیا شکل ضایعه بیشتر به صورت وژتاتیو (Fungoid) بود ، درحالی که در کانسر غیر کاردیا شکل اولسراتیو ضایعه شایعتر بود که بر اساس آزمون مجذور کای $p=0.00002$ معنی داری بود (نمودار ۳).



نمودار ۱: شیوع کانسر معده بر حسب محل آناتومیک آن



نمودار ۲: شکایت اصلی در کانسرهای نواحی کاردیا و غیر کاردیای معده

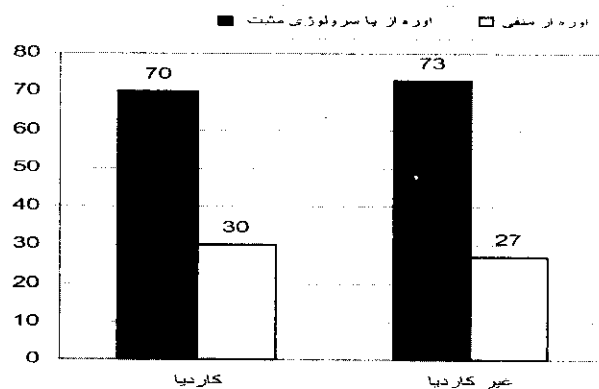


نمودار ۳: تعیین اشکال مختلف ضایعه در کانسرهای کاردیا و غیر کاردیای معده

چنانچه در بیمار حداقل مثبت شدن یکی از تستهای اوره آزی یا سرولوژی را به عنوان وجود هلیکوباکتریلوری تلقی کنیم در بیماران دچار کانسر کاردیا در ۲۱ بیمار (۷۰٪) مثبت و در بیماران دچار کانسر غیر کاردیا در ۳۳ بیمار (۷۳/۳) مثبت می باشد که اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی باشد (نمودار ۴).

اگر پاسخ تست اوره آزی از ناحیه فوندوس و آنتر را در کانسر ناحیه کاردیا و غیر کاردیا به طور جداگانه بررسی کنیم احتمالاً مثبت شدن بیوپسی فوندوس در مورد و شاهد تفاوتی ندارد. پاسخ تست اوره آزی آنتر در کانسر ناحیه کاردیا در ۲۰٪ ولی در کانسر ناحیه غیر کاردیا در ۴۰٪ موارد مثبت بود.

در این مطالعه H.P بافت تومورال در ۱۵ بیمار از ۲۷ بیمار (۵۵/۶٪) دچار کانسر کاردیا که با رنگ آمیزی گیمسا بررسی شد ، میکروب H.P مشاهده شد درحالی که تنها در ۳ بیمار (۷٪) دچار کانسر غیر کاردیا H.P در بافت تومورال مشاهده گردید. سابقه فامیلی کانسر معده هم در کانسر کاردیا (۱۰٪) و هم در کانسر غیر کاردیا (۱۳٪) مشاهده شد که در ۱۰۰٪ آنها H.P مثبت بود (در مقایسه با افراد بدون سابقه فامیلی که در ۶۸٪ موارد H.P مثبت بود).



نمودار ۴: توزیع فراوانی نسبی موارد کانسر کاردیا و غیر کاردیای معده بر اساس تست اوره آزی سرولوژی

که در بافت تومورال کانسر غیر کاردیا نسبت به کاردیا، کاهش مثبت شدن H.P چشمگیرتر است. هم در کانسر کاردیا و هم غیر کاردیا سابقه فامیلی کانسر معده وجود دارد (حدود ۱۰٪ موارد) نکته مهم وجود H.P در همه افراد با سابقه فامیلی است، هر چند اختلاف آن با افراد بدون سابقه فامیلی معنی دار نیست که احتمالاً به علت حجم کم نمونه باشد. در رابطه با بکارگیری یافته‌ها و زمینه‌های جدید برای تحقیقات بعدی توصیه‌های زیر ارائه می‌شود:

- ۱- با توجه به شیوع بالای کانسر ناحیه کاردیا در سالهای اخیر در بیمارانی که برای آندوسکوپی قسمت فوقانی دستگاه گوارشی فرستاده می‌شوند، بررسی دقیق ناحیه کاردیا و فوندوس و گرفتن نمونه بیوبسی در صورت شک به وجود ضایعه انجام شود.
- ۲- نقش H.P در کانسر کاردیا به همان اندازه کانسر غیر کاردیا می‌باشد بنابراین در مورد کانسر ناحیه کاردیا نیز مانند کانسر غیر کاردیا باید به بررسی بیشتر نقش میزبان و سوش میکروب برای ایجاد کانسر بود.
- ۳- برای توجیه افزایش کانسر ناحیه کاردیا باید دنبال علل دیگری غیر از H.P نیز بود که لازم است در مطالعات دیگر بررسی شود (از جمله نقش رفلکس ترشحات معده به مری و مری بارت)
- ۴- با توجه به شیوع بالای H.P در کشور ایران برای بررسی دقیقتر نقش H.P در کانسر معده برحسب محل آناتومیک آن نیاز به مطالعات وسیع تر در جمعیت‌های مختلف می‌باشد.
- ۵- در موارد بررسی H.P در کانسر معده باید تست اوره‌آز همیشه حداقل از دو محل آنتر و فوندوس گرفته شود، به علاوه باید همیشه با حداقل دو تست، آلودگی به عفونت H.P را تأیید کرد. چون Specificity این تستها بالاتر از Sensitivity آنهاست و PPV (Positive Predictive Value) آنها بالاتر از NPV (Negative Predictive Value) می‌باشد (۵).
- ۶- در بافت تومورال احتمال مثبت شدن H.P به خصوص در کانسر غیر کاردیا خیلی کمتر است لذا برای بررسی H.P در صورت لزوم، بررسی بافت سالم دور از ضایعه توصیه می‌شود.

احتمال وجود میکروب HP در افرادی که شکل ضایعه Linitis Plastica بود (۲۰٪ از بیماران دچار کانسر غیر کاردیا) تفاوتی با بیمارانی که اشکال دیگر ضایعه را داشتند، نداشت.

بحث و نتیجه گیری

مطالعه ما همانند مطالعات سالهای اخیر در سراسر دنیا نشان می‌دهد که کانسر معده از نظر آناتومیک به طرف پروگزیمال معده شیفت پیدا کرده است.

در این مطالعه ۴۰٪ آدنوکارسینوم معده در ناحیه کاردیا وجود دارد. در مطالعات قبلی هم ۲۷-۴۴٪ آدنوکارسینوم معده در ناحیه فوندوس و کاردیا گزارش شده است (۳).

در اکثر مطالعات، شیوع کانسر معده در مردان تا ۲ برابر نسبت به زنان ذکر شده است. در این مطالعه چه در گروه کانسر کاردیا و چه کانسر غیر کاردیا نسبت مرد به زن ۱/۵ برابر بود که قابل مقایسه با مطالعات قبلی است.

در مردان دچار کانسر کاردیا H.P بیشتر از زنان مثبت بود (۸۳٪ در مقابل ۵۰٪) ولی شیوع H.P در کانسر غیر کاردیا در مرد و زن یکسان است.

سن متوسط ابتلا به کانسر معده (کاردیا و غیر کاردیا) ۶۴/۶ سال بود که قابل مقایسه با مطالعات قبلی می‌باشد که ۶۸ سال ذکر شده است (۴).

در این مطالعه برخلاف یکسری مطالعات قبلی (۲) که نقش کمتری برای عفونت H.P در کانسر کاردیا قابل بودند شیوع هلیکوباکتر پیلوری در کانسر کاردیا و غیر کاردیا تفاوت معنی داری نداشت. البته شیوع بالای هلیکوباکتر پیلوری در کشور ما به خصوص در افراد مسن حتی بدون کانسر معده و تعداد کم حجم نمونه در مطالعه ما، باید به عنوان فاکتورهایی که ممکن است سبب عدم اختلاف در شیوع H.P در کانسر کاردیا و غیر کاردیا گردد در نظر گرفته شود. در این مطالعه نیز همانند مطالعات قبلی نشان داده شد که احتمال عفونت H.P در بافت تومورال در مقایسه با بافت سالم معده در همان بیمار کمتر است

References

- 1- Mehlke . S , Bayerdorffer . E , Meining .A & et al. *Identifying persons at risk for gastric cancer?* Helicobacter, 1997, 2 : supp 1: 561-566.
- 2- Talley .N.J , Zinsmeister .A.R, Weaver .A & et al. *Gastric & H.Pylori infection* . J . Natl Cancer inst 1991; 83 : 1734.
- 3- Antonioli . D . A , Foldman . H . *Changes in the location & type of Gastricadenocarcinoma cancer* . 1982, 50 : 775.
- 4- Tadatake Yamada , Textbook of Gastroentology 1999 , Vol 1: 1502.
- 5- Sleisenger & Fordtran's , *Gastrointestinal Liver disease* 1998, Vol 1 : 612.
- 6- Spechler . S . *Barrett's Esophagus*. Semin Oncol 1994 ; 21 : 431.
- 7- Block . G. *Vitamin . C and cancer Prevention. The epidmiology evidence*. Am J Clin Nutr 1991; 53 (1 suppl) 270S.
- 8- Lee . B . M , Jany . J. Kimjs , Jov-JC. *Association of H.Pylori with Gastricad enocarcinoma J P N* . J . Cancer . Res 1998 Jun ; 89(6) : 597-603.
- 9- شاهرخی . فرامرز « بررسی سرطان معده در استان فارس » ، دارو و درمان، شماره ۸۰ سال هفتم ، ۱۳۶۹
- 10- Nomuras . A & et al . *Helicobacter Pylori infection and gastric carcinoma among Japanese American in Hawaii*. N Eng J Med 1991, 325 : 1132.
- 11- Emad. M . E . I , Omar . Karin Oien - Lilian . S. *Muray increased prevalance of Precancerous Changes in relatives of gastric Cancer Patients*. Critical role of H.Pylori Gastroentology 2000, 118 : 22-30.