



بررسی ارتباط برخی یافته‌های هیستوپاتولوژیک مخاط معده در

هیستوژنز کارسینوم معده

دکتر داود سهرابی^{۱*}، دکتر محمدحسن کریم‌فر^۲، دکتر محمد تقی^۳

^۱ استادیار گروه بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان

^۲ استادیار گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل

^۳ دانشیار پاتولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس تهران

چکیده

زمینه: سرطان معده، دومین سرطان شایع و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در دنیا است و آدنوکارسینوم معده کشنده‌ترین سرطان در ایران می‌باشد. تعداد افرادی که به تازگی سرطان معده آن‌ها تشخیص داده شده در هر سال رو به افزایش است. هدف از این مطالعه تعیین برخی یافته‌های هیستوپاتولوژیک در ارتباط با هیستوژنز کارسینوم معده می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، یافته‌های بیوپسی ۵۴ نمونه از نواحی غیر تومورال بیمار مبتلا به کارسینوم معده و همین تعداد از افراد گروه شاهد که شامل بیوپسی‌های غیر سرطانی بودند در بخش پاتولوژی انستیتو کانسر تهران وابسته به سازمان ملی مبارزه با سرطان از نظر گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی، وجود لنفاتیک نودول، انفیلتراسیون ائوزینوفیلی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در انفیلتراسیون ائوزینوفیلی، تفاوتی میان دو گروه مشاهده نشد، اما در افراد مبتلا به کارسینوم معده، فراوانی گاستریت آتروفیک (۷۶ درصد در مقابل ۴۲ درصد؛ $P < 0/001$)، دیسپلازی (۲۳ درصد در مقابل ۹ درصد؛ $P < 0/0001$)، متاپلازی روده‌ای (۲۲ درصد در مقابل ۵ درصد؛ $P < 0/005$) و لنفاتیک نودول (۹۸ درصد در مقابل ۳۹ درصد؛ $P < 0/0001$) بیشتر از گروه شاهد بود.

نتیجه‌گیری: دیسپلازی و متاپلازی روده‌ای و حتی گاستریت آتروفیک می‌توانند نشان‌دهنده عوامل خطر ساز برای کارسینوم معده باشند. از این رو، در افرادی که بیوپسی می‌شوند و این علائم را نشان می‌دهند، نیاز به پی‌گیری منظم، ضروری است.

واژگان کلیدی: کارسینوم معده، متاپلازی روده‌ای، گاستریت آتروفیک، دیسپلازی

Archive of SID

مقدمه

تغییرات ژنتیکی مستعد کننده، ضایعات پیش سرطانی (Precancerous) به وجود می‌آید که طی مراحل به سمت سرطان معده پیشرفت می‌کند (۸ و ۹). تعیین نشانه‌های هیستوپاتولوژیک مرتبط با سرطان معده جهت ایجاد برنامه‌های غربالگری و تشخیص زود هنگام و در نتیجه اعمال اقدامات پیشگیرانه و پیگیری دقیق تر بیماران، با توجه به تشخیص دیر هنگام و پیش آگهی بد آن از اهمیت به سزایی برخوردار می‌باشد. لذا بررسی برخی ضایعات هیستوپاتولوژیک مرتبط با سرطان معده ضروری به نظر می‌رسد.

مواد و روش کار

این تحقیق یک مطالعه مورد-شاهدی است. گروه مورد شامل ۵۴ بیمار مبتلا به کارسینوم معده بود. که با طبقه‌بندی لورن (Lauren) ۶۳/۲ درصد آن‌ها از نوع روده‌ای (Intestinal) و ۳۶/۸ درصد آن‌ها از نوع منتشر (Diffuse) بودند که در آزمایشگاه پاتولوژی مرکز درمانی سائترال وابسته به سازمان ملی سرطان در تهران توسط دو نفر پاتولوژیست تشخیص داده شدند. برای بررسی تغییرات هیستوپاتولوژیک در نمونه‌های کارسینوم معده، اسلایدهای نواحی غیر تومورال انتخاب شد. گروه شاهد نیز به همین تعداد نمونه از موارد غیر از سرطان معده و افراد مبتلا به سوء هاضمه، از نمونه‌های ارجاع شده به آزمایشگاه همان مرکز، انتخاب گردید. در افراد مورد پژوهش علاوه بر تعیین خصوصیات دموگرافیک، شاخص‌های گاستریت آتروفیک (کاهش بافت ترش‌حی مخاط معده)، متاپلازی روده‌ای (جایگزینی اپی تلیوم معده توسط اپی تلیوم روده‌ای)، دیسپلازی (تغییرات

سرطان معده دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان را در جهان به خود اختصاص داده و هر ساله نه صد هزار نفر در دنیا به عنوان مورد جدید این بیماری تشخیص داده می‌شوند (۱-۲). بروز آن در برخی کشورها همچون آمریکا و انگلیس کاهش یافته (۳) اما در بسیاری کشورها همچون ژاپن، چین و کشورهای در حال توسعه همچنان در حد بالایی قرار دارد (۴).

سرطان معده در مراحل اولیه، یعنی هنگامی که بیمار قابل علاج است، علائم اغلب جزئی دارد یا اصلاً علامتی ندارد، لذا بیمار دیر به فکر چاره می‌افتد. بنابراین علی‌رغم بهبود روش‌های تشخیصی و جراحی، بقا عمر پنج ساله کمتر از ۳۰ درصد است (۵). عوامل خطر متفاوتی که عمدتاً رفتاری و تغذیه‌ای می‌باشند، در خصوص ایجاد سرطان معده مطرح می‌شود و در کنار آنها برخی تظاهرات هیستوپاتولوژیک مستعد کننده نیز گزارش گردیده است، که در خصوص وجود و یا میزان تأثیر آنها اختلاف نظراتی وجود دارد (۶). بعضی علائم هیستوپاتولوژیک مانند متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی، گاستریت آتروفیک مزمن و آنمی پرئیسوز را با ظهور کارسینوم معده در ارتباط می‌دانند (۷). مقایسه الگوی سرطان معده در جمعیت‌های مختلف کشور می‌تواند کمکی برای درک بهتر نقش عوامل محیطی، ژنتیک و نژادی در ایجاد سرطان معده باشد. مطالعاتی که در مناطق با شیوع بالای سرطان معده انجام یافته نشان می‌دهند که برخی عوامل محیطی از جمله سیگار کشیدن و غذاهای *SIBir* خانوادگی جهت سرطان معده خطرناک بوده و بر اثر این عوامل و بعضی

Archive of SID

بالینی بود.

در بررسی پاتولوژیک، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر گاستریت آتروفیک مشاهده گردید ($OR=4/25$ ، $CI=1/86-9/69$)؛ $P=0/001$. به ترتیب ۴۳/۰ درصد و ۹/۰ درصد از افراد گروه مورد و شاهد دارای دیسپلازی بودند ($P<0/0001$)، $OR=7/27$. در مقایسه بین دو گروه، تفاوت معنی‌داری از نظر متاپلازی روده‌ای مشاهده شد ($OR=18/35$ ، $CI=1/28-4/85$ ؛ $P=0/01$).

به میزان ۹۸/۰ درصد افراد از گروه مورد و ۳۹/۰ درصد افراد از گروه شاهد در بررسی میکروسکوپی نمونه‌ها دارای لنفاتیک نودول بودند ($OR=83/23$ ، $P<0/0001$). به ترتیب ۴۸ و ۴۴ درصد افراد گروه مورد و شاهد در بررسی لام‌های خود دارای انفیلتراسیون ائوزینوفیلی بودند ($P>0/05$). جدول شماره ۱، ارتباط بین متاپلازی روده‌ای با نوع روده‌ای سرطان معده را نشان می‌دهد. دیسپلازی نیز به عنوان عامل خطر مهم دیگر در این مطالعه معین گردید که در سیر پیشرفت گاستریت آتروفیک به سمت سرطان معده نقش دارد (شکل‌های ۴-۱).

ساختمانی و سیتولوژیک در اپی‌تلیوم غددی به صورت آتیبی سلولی و نامنظمی و مطبق کاذب شدن ساختار غددی، لنفاتیک نودول (تجمعات لنفوی با تشکیل مراکز زایگر) و انفیلتراسیون ائوزینوفیلی (حضور تعدادی ائوزینوفیل در لامینا پروپریا یا حضور در داخل اپی‌تلیوم سطحی) (۹) بررسی گردیدند.

در آنالیز داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۲ (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) با استفاده از روش آماری مربع کای پیرسون انجام گردید. مرز استنتاج آماری $P<0/05$ تعیین شد. محققین در کلیه مراحل تحقیق متعهد به اصول اخلاقی اعلامیه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بودند.

یافته‌ها

نتایج نشان می‌دهد که ۲۷/۵ درصد از افراد گروه مورد و ۳۷/۳ درصد از افراد گروه شاهد مؤنث بودند ($P<0/05$). میانگین سن در گروه مبتلا به سرطان معده ۶۲/۵ (۶۸-۵۷) سال و در گروه کنترل ۵۶ (۶۵-۴۷) سال بود ($P<0/05$). درد اپی‌گاستر در هر دو گروه مهم‌ترین نشانه

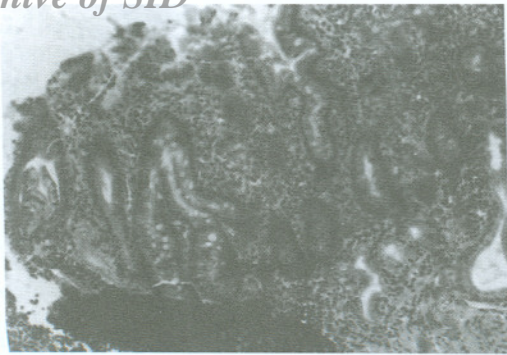
جدول ۱: بررسی عوامل خطر هیستوپاتولوژیک در کارسینوم معده

P.value	فاصله اطمینان ۹۵٪		نسبت شانس (OR)	گروه شاهد (n=54)	گروه تجربی (n=54)	عوامل خطر
	حد پایین	حد بالا				
0/001	1/86	9/49	4/25	23 (43)*	41 (76)*	گاستریت آتروفیک
0/0001	2/51	22/21	7/27	5 (9)	23 (43)	دیسپلازی
0/01	1/28	18/35	4/85	3 (5)	12 (22)	متاپلازی روده‌ای
0/0001	83/43	84/93	83/43	21 (39)	53 (98)	لنفاتیک نودول
0/5	2/47	2/47	1/16	24 (44)	26 (48)	انفیلتراسیون ائوزینوفیلی

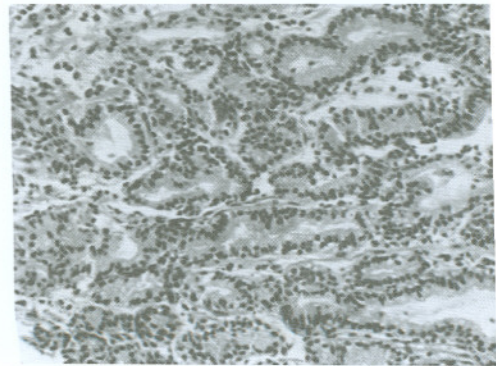
* اعداد به صورت (درصد) تعداد هستند.



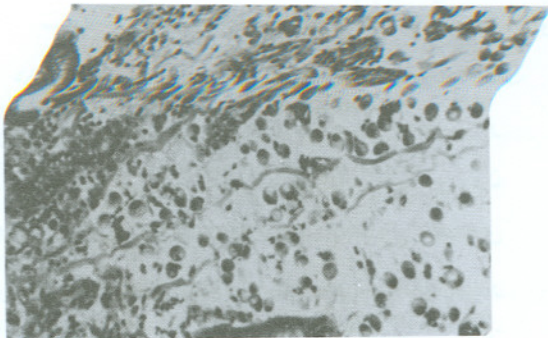
Archive of SID



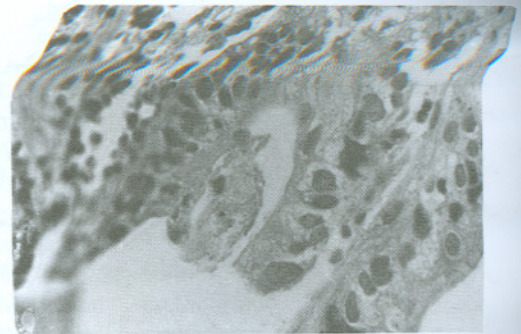
شکل ۳: متاپلازی روده ای (Intestinal Metaplasia) در مخاط سالم یکی از بیماران نشان‌دهنده تشکیلات غدیدی همراه با سلول‌های گابلت که در مخاط طبیعی معده دیده نمی‌شود و سلول‌های گابلت در مخاط روده دیده می‌شوند.



شکل ۱: نمونه از مخاط سالم یکی از بیماران مبتلا به رسینوم معده از نوع Intestinal که تمایز سلولی از نوع Intestinal یافته را نشان می‌داد. در این شکل دیسپلازی شدید در همان بیمار از مخاط سالم دیده می‌شود.



شکل ۴: مخاط معده یکی از بیماران سلول‌های تومورال با ترشح موسین از نوع Signet Ring Cells (لعل انگشتری) هستند که هسته هیپرکروم را به گوشه‌ای رانده‌اند. در طبقه بندی لورن کارسینوم از نوع Diffuse type است. در گوشه‌ای از مخاط دیسپلازی مشخص است.



شکل ۲: مخاط گرفتار آدنوکارسینوم همان بیمار در شکل شماره ۱ که نشان‌دهنده تومور با تشکیلات Glandular است که زیر مخاط را نیز مورد تهاجم قرار داده است. در طبقه‌بندی لورن کارسینوم از نوع Intestinal است.

بحث

ایجاد سرطان معده، ارتباط قوی آماری گزارش گردیده است (۱۱ و ۱۲). در این مطالعه نیز ارتباط بین گاستریت آتروفیک معنی‌دار بود که با یافته‌های آن محققین هم‌خوانی دارد. از موارد مهم در گاستریت آتروفیک، فقدان یا کاهش بسیار شدید

بسیاری از محققین، ایجاد سرطان معده را همچون پولیپ‌های آدنوماتوی روده، محصول پیشرفت وقایع متوالی به صورت متاپلازی روده‌ای، آتروفی، دیسپلازی و نهایتاً آدنوکارسینوم می‌دانند (۱۰). در بسیاری از مطالعات بین گاستریت آتروفیک و

پیشرفت گاستریت آتروفیک و متابولیک *Archive of SID* می باشد به سمت سرطان معده نقش دارد. سایر عوامل خطر هیستوپاتولوژیک سرطان معده در این مطالعه، وجود لنفاتیکی نودول در بافت معده بود. در مطالعات دیگر به این مطلب اشاره نگردیده و تنها در یک پان گاستریت وجود لنفاتیکی نودول در افراد دارای سابقه فامیلی کارسینوم معده بیشتر از افراد بدون این سابقه بوده است (۱۷). لذا پیشنهاد می گردد در مطالعات مشابه دیگر به تعیین وجود یا عدم وجود نقش لنفاتیکی نودول در ایجاد سرطان معده پرداخته شود.

انفیلتراسیون ائوزینوفیل در بافت معده را تنها به عنوان یک عامل پروگنوستیک خوب جهت پیشگویی بقای بیشتر بیماران مبتلا به سرطان معده گزارش کرده اند. در مطالعات دیگر نیز گرچه وجود ائوزینوفیلی در خون محیطی و بروز عوامل کموناکتیک ائوزینوفیل در همراهی با سرطان معده گزارش گردیده است (۲۰-۱۸)؛ اما در این مطالعه وجود انفیلتراسیون ائوزینوفیلی در بافت معده نقش تعیین کننده ای به عنوان عامل خطر سرطان معده نداشت.

در یک فراگرد کلی، با توجه به ارتباط قوی وجود متابلازی روده ای، دیسپلازی و گاستریت آتروفیک با کارسینوم معده در بیوپسی معده، با مشاهده این تغییرات هیستوپاتولوژیک، نیاز به پیگیری منظم و در فواصل کوتاه مدت این بیماران از طرف پزشک می باشد.

سلول های پاریتال تولید کننده اسیدکلریدریک در معده می باشد. بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده اند که فقدان این سلول ها سبب آمپلیفیکاسیون سلول های بنیادی یک یا چند منظوره معده که رسپتور گلکان سیالی هیدرات بروز می دهند می شود (۱۳).

در این تحقیق، متابلازی روده ای به عنوان یکی از قوی ترین عوامل خطر سرطان معده مشخص گردید. در مطالعات اخیر دیگر نیز اکثراً بر این مطلب صحه گذارده شده است (۱۳-۱۰). همچنین در برخی مطالعات، مطرح گردید که جنسیت مرد و سن بالا از مهم ترین عوامل خطر تبدیل متابلازی روده ای به سمت سرطان معده می باشد (۱۴). میانگین سن و درصد جنسیت در بیماران این مطالعه مشابه مناطق با خطر بالای این سرطان در دنیا است؛ همچنین در مطالعات حیوانی نقش نقص یا فقدان و موتاسیون ژن APC در کارسینوژنز سرطان معده و تبدیل متابلازی روده ای به سرطان معده اثبات شده است (۱۵). در یک مطالعه نیز میزان مثبت شدن p53 در سرطان معده بیش از متابلازی روده ای و میزان مثبت شدن bcl-2 در متابلازی روده ای بیشتر از سرطان معده بوده است (۱۶). از نکات جالب توجه نقش متابلازی روده ای در هیستوژنز سرطان معده از نوع روده ای می باشد. دیسپلازی نیز به عنوان عامل خطر مهم دیگر در این مطالعه معین گردید که در سیر

References:

- 1-Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiology* 2003;56:1-9.
- 2-Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11:235-56.
- 3-Walther C, Zilling T, Perfekt R, et al. Increasing prevalence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastro-oesophageal junction: A study of the Swedish population between 1970 and 1997. *Eur J Surg* 2001; 167:748-57.
- 4-Yatsuya H, Toyoshima H, Mizoue T, et al. Family history and the risk of stomach cancer death in Japan: differences by age and gender. *Int J Cancer* 2002; 97:688-94.

5. Zhang C, Yamada N, Wu YL, et al. Comparison of Helicobacter pylori infection and gastric mucosal histological features of gastric ulcer patients with chronic gastritis patients. World J Gastroenterol 2005; 11: 976-81.
6. Vieth M, Stolte M. Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. World J Gastroenterol 2006; 12: 6109-14.
7. Leung WK, Sung JJ. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1209-16.
8. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study. Gastroenterology 2000; 119: 7-14.
9. Piscocoya Rivera A, Bussalleu A, Cok J, et al. Comparison of the histopathological findings among the biopsies of non cancerous gastric mucosa of patients with gastric cancer and the biopsies of gastric mucosa of dyspeptic patients without gastric cancer. Rev Gastroenterol Peru 2001; 21: 107-14.
10. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. Gut 2002; 50: 378-81.
11. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: A clinical perspective. J Clin Gastroenterol 2003; 36 Suppl 5: 29-31.
12. Kang HY, Kim N, Park YS, et al. Progression of atrophic gastritis and intestinal metaplasia drives Helicobacter pylori out of the gastric mucosa Dig Dis Sci 2006; 51: 2310-15.
13. El Zimaity HM. Gastric atrophy, diagnosing and staging. World J Gastroenterol 2006; 12: 5757-62.
14. Mutoh H, Hakamata Y, Sato K, et al. Conversion of gastric mucosa to intestinal metaplasia in Cdx2-expressing transgenic mice. Biochem Biophys Res Commun 2002; 294: 470-9.
15. Sargan I, Motoc A, Vaida MA, et al. Anatomic and pathological aspects in the pathology of malignant gastric tumors. Rom J Morphol Embryol 2006; 47: 163-8.
16. Eda A, Osawa H, Yanaka I, et al. Expression of homeobox gene CDX2 precedes that of CDX1 during the progression of intestinal metaplasia. J Gastroenterol 2002; 37: 94-100.
17. Dong W, YU Q, Xu Y. Altered expression of a Li-cadherin in gastric cancer and intestinal metaplasia. Dig Dis Sci 2007; 52: 536-42.
18. Tsutsumi Y, Ohshita T, Yokomaya T. A case of gastric carcinoma with massive eosinophilia. Acta Pathol Jpn 1984; 34: 117-22.
19. Hong SW, Cho MY, Park C. Expression of eosinophil chemotactic factors in stomach cancer. Yonsei Med J 1999; 40: 131-6.
20. Iwasaki K, Tourisu M, Fujimura T. Malignant tumor and eosinophils. I. Prognostic significance in gastric cancer. Cancer 1986; 58: 1321.