

مروری بر تابلوی بالینی، روش‌های جدید تشخیصی و جایگاه جراحی در سرطان معده

دکتر سیدعلی جلالی*

چکیده:

با فراگیر شدن داروهای بازدارنده هیدروژن در چند دهه گذشته و شناخت بهتر از فیزیوپاتولوژی معده، نحوه برخورد با بیماری‌های معده و نوع اعمال جراحی نیز دستخوش تغییراتی شده است. با دسترسی آسان و کم‌تهاجمی چه به داخل عضو و چه به خارج آن از راه صفاق و انواع تصویر برداری‌ها باعث شده است تا طبقه‌بندی بیماری‌های بدخیم معده از این طریق قبل از عمل جراحی به طور دقیق‌تری پیش‌بینی شده و تلاش بیشتری روی آن دسته از افرادی که بتوان بیماری آنها را ریشه کن کرد، متمرکز شود.

همچنین با متداول شدن وسائل باز نگه دارنده گذرگاه‌های غذایی در موارد پیشرفته هم باعث شده تا از فشارهای روانی و جسمی ناراحت‌کننده آنها کاسته شود و رویهم رفته زندگی بهتری برای آنها ایجاد کند، ولی هنوز هم سرطان مری و معده جزو بد آگهی‌ترین بدخیمی‌های گوارشی است. بعلت اختلاف نظرها در درمان این بیماران سعی شده که مطالب و اصولی را که در آن اختلاف دیدگاه وجود ندارد، پررنگ کرده تا ضمن رعایت آنها بر حسب مورد، جراح بتواند شایسته‌ترین روش درمانی را انتخاب کند.

واژه‌های کلیدی: دیس پیپی، سرطان معده، تشخیص، درمان

زمینه و هدف

سرطان در آن دسته از افرادی که به شدت در معرض خطر قرار داشتند، شد و این شناسایی باعث اعمال جراحی وسیع‌تر و در نتیجه افزایش بقاء پنج ساله آنها گردید، ولی هنوز این بیماری جزو بد آگهی‌ترین بدخیمی دستگاه گوارش است.^{۱،۲} جا دارد که تشخیص و درمان آن در یک جمع‌بندی کلی مورد بحث و دقت قرار گیرد. شاید به علت برخورداری از گنجایش معده است که بجز در دو انتهای معده شروع تومورها هیچگونه علائم زودرسی ندارد و آنگاه که علائم آغاز می‌شود، نشانه‌ها کلی بوده که اغلب به سوء هاضمه تعبیر شده و چه به وسیله بیمار و یا بستگان آنها و حتی در مواردی پزشکان اقدامات تشخیصی به تعویق می‌افتد.^{۱-۳}

معده عضوی است که در گذشته دانشمندان و اندیشمندان آن را جایگاه روح، قدرت، سرخوشی و نیز پایه و اساس ناخوشی‌ها می‌دانستند.

در دو دهه گذشته با رایج شدن استفاده از داروهای مسدود کننده هیدروژن و باز دارنده پمپ هیدروژنی بیماری‌های زخم پپتیک تا حدود زیادی درمان‌پذیر شده و تعداد اعمال جراحی برای درمان ناپذیری بسیار کاهش یافته است. گرچه عوارض ناشی از زخم پپتیک همچنان مسئله‌ساز است ولی در اکثر موارد با جراحی به طور موفقیت‌آمیزی قابل درمان است. اگرچه پس از دهه هفتاد قرن گذشته و ابداع آندوسکوپ قابل انعطاف که منجر به تشخیص زود هنگام

نویسنده پاسخگو: دکتر سیدعلی جلالی

تلفن: ۶-۸۸۷۶۶۳۳۱

E-mail: s.aliJalali@Yahoo.com

* استاد گروه جراحی عمومی، مرکز تحقیقات گوارش، دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۰/۰۵/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۰۶/۰۳

عوامل خطر ساز

- سن بیش از پنجاه و پنج سال، استفاده از غذاهای نمک زده و دود زده و نیترات در مواد غذایی و احیاناً در آب^{۴-۱}
- کشیدن سیگار بخصوص در سرطان مری نقش مهمی دارد^{۴-۶}

- توارث - سرطان معده از نوع منتشر در خانواده گاهی بصورت خوشه‌ای (Clustering) دیده می‌شود. به این جهت نقش سابقه خانوادگی گرچه اندک است، ولی از عوامل خطر محسوب می‌شود و با موتاسیون ژن E-cadherin ارتباط دارد.
کسانی که این ژن را همراه دارند، بین ۷۰ الی ۸۰ درصد احتمال ابتلا به سرطان معده دارند. موتاستون این ژن در سرطان‌های دیگری نیز مانند تخمدان، آندومتر و پستان هم دیده شده است. تعداد دیگری از انکوژن‌ها و پروتوانکوژن‌ها و مهارکننده‌های ژن‌های سرکوب‌گر نیز شناخته شده‌اند که پرداختن به آنها باعث تطویل مطلب است.^{۴-۵}

- اندازه شاخص توده بدنی باعث افزایش خطر آدنوکارسینوما بخصوص در ناحیه اتصال مری به معده می‌شود ولی رابطه‌ای با سرطان معده دیده نشده است.

- رژیم غذایی - مسئله ارتباط مواد غذایی با سرطان معده پیچیده است. بطور کلی غذاهائی که اساس آن گیاهی است با کاهش خطر و بر عکس مصرف مواد با اساس و پایه حیوانی با افزایش خطر همراه می‌باشد. از این رو غذاهای فیبردار می‌تواند خطر را کاهش دهد، بخصوص در سرطان‌های گاستروازوفازیا^{۲-۴-۶}.

غذاهای حاوی آنتی اکسیدان مانند ویتامین C و ویتامین E و بتاکاروتن با کاهش خطر سرطان مری و معده همراه است. تحقیقات در ایالات متحده کاهش مصرف میوه‌جات را به مقدار کمتر از متوسط مصرف، با افزایش خطر سرطان مری مرتبط دانسته ولی تحقیقات دیگری در برزیل نشانگر افزایش خطر سرطان معده هم می‌باشد.^{۴-۵}

نکته ۵- بطور کلی دنبال کردن یک زندگی سالم، یعنی نکشیدن سیگار، عدم مصرف مشروبات الکلی بیش از حد متوسط و مصرف غذاهای حاوی فیبر و میوه‌جات و سبزیجات، اجتناب از افزایش وزن یقیناً خطر ابتلا به سرطان معده را کاهش می‌دهد و لذا بر عهده پزشکان است که این شیوه زندگی را به مردم گوشزد نمایند.

عوامل زمینه‌ساز

(۱) توارث

دیس پپسی و یا سوء هاضمه عمدتاً پنج علامت دارد که عبارتند از نفخ، سیری زودرس، احساس سنگینی پس از غذا و سوزش سر دل، مالش یا سایش بالای شکم و نیز برگشت غذا که در این صورت معالجه کوتاه یکی دو هفتگی می‌تواند در نظر گرفته شود. ولی چنانچه با یکی از پنج علامت هشداردهنده همراه شود، بی‌درنگ نیاز به آندوسکوپی خواهد داشت. این پنج علامت هشدار دهنده عبارتند از:

دیسفاژی، استفراغ‌های مکرر عود کننده، بی‌اشتهایی، کاهش وزن و خونریزی گوارشی که اگر چه این علائم نشانه قطعی بدخیمی نیستند، ولی به طوری که گفته شد احتیاج به اقدام عاجل برای تعیین علت آن منجمله آندوسکوپی دارد. باید تأکید کرد که سرطان معده هیچ‌گونه علائم بالینی قطعی ندارد.^{۱-۳}

نکته ۱- علائم بالینی قادر به رد یا اثبات سرطان معده نیست.

نکته ۲- هر بیماری که علائم گوارشی ساده دارد باید برای هلیکوباکتر آزمایش شده و در صورت مثبت بودن درمان شود.

نکته ۳- پس از ریشه‌کنی هلیکوباکتر بیمارانی که هنوز علامت‌دار هستند، بدون توجه به سن احتیاج به آندوسکوپی دارند.

نکته ۴- در بیمارانی که علائم برگشت غذا دارند آندوسکوپی لزومی ندارد مگر علائم هشدار دهنده داشته باشند.

سرطان معده در بسیاری از کشورهای غربی از نظر شیوع در مقام پنجم قرار دارد که بعد از سرطان ریه و برونش، پستان، کولورکتال و پروستات قرار دارد، ولی به جهت نامطلوب بودن پیش‌آگهی سومین سرطان مهلک محسوب می‌شود.

سن متوسط این بیماری در کشورهای غربی ۷۲ سالگی است و بندرت در بیماران کمتر از چهل سال تشخیص داده می‌شود، در مردان شایعتر از زنان است. متأسفانه این بیماری در هنگام تشخیص اغلب پیشرفته است که متوسط بقاء آنها کمتر از یک سال است و فقط ۴۰٪ آنها یکسال پس از تشخیص زنده‌اند. بقاء پنج ساله در مردان ۱۵ درصد و در زنان کمتر از ۲۰ درصد است.^{۱ و ۴-۵}

سرطان‌های مری معدی بر حسب تعریف در فاصله کمتر از پنج سانتیمتری محل تشریحی اتصال مری به معده قرار دارند که آنها را بر حسب قرار گرفتن فاصله مرکز تومور از محل اتصال تقسیم‌بندی می‌کنند.^{۱ و ۲}

۲) سابقه جراحی معده

۳) آشالازی

۴) بیماری سلیاک

۵) کم خونی مبرم^{۷۹}

با توجه به معلوم بودن علل زمینه ساز در بسیاری از بیماران مبتلا، آندوسکوپی های تفتیش کننده نتوانسته است بیماران را در شرایط بهتر قرار دهد.

برگشت غذا از مری به معده و مری بارت

برگشت های غذایی و یا ریفلاکس های علامت دار همراه با برسوز (به قول کرمانی ها) و یا Heart Burn عامل زمینه ساز در مری بارت (Barrett's Esophagus) است. بیماری بارت عامل شناخته شده آدنوکارسینوم مری است. در یک مطالعه وسیع نشان داده شده که فقط ۵ درصد از مبتلایان به سرطان مری سابقه مری بارت داشته اند. بیماری مری بارت می تواند عاملی نیز در ایجاد سرطان ازوفاجوگاستریک باشد.^{۹۸}

با اینکه در مورد زمینه ساز بودن بیماری بارت ظن قوی وجود دارد، ولی بازبینی های آندوسکوپیک قادر نبوده اند از وقوع سرطان پیشگیری کرده و یا طول عمر این بیماران را افزایش دهند.^{۱۰۹} جامعه گاستروآنترولوژی انگلستان پیشنهاد می کند که بازبینی آندوسکوپیک در این بیماران مکرر و روتین نبوده و بر حسب مورد هر دو سال یک بار انجام می شود. زیرا علائم ریفلاکس جزو علائم هشداردهنده نمی باشند. بیماران مبتلا به بارت اگر دچار زخم و یا ازوفازیت شدید و تنگی و یا دیسپلازی باشند، در معرض خطر بیشتری جهت ابتلا می باشند، همچنین است در مردان و بیماران بیش از شصت سال.

با وجود این در مورد آندوسکوپی های مکرر در اینگونه بیماران اتفاق نظر موجود نیست، اما بیمارانی که در آنها هنگام معاینه آندوسکوپیک روتین، آدنوکارسینوم، کشف می شود آینده بهتری نسبت به بیماران علامت دار خواهند داشت.^{۸-۱۰}

هلیکو باکتریلوری - بعضی از تحقیقات نشان داده که حضور هلیکوباکتر در معده خطر سرطان معده را دو برابر یا بیشتر افزایش می دهد، این افزایش شامل نوع Intestinal سرطان می شود و باعث افزایش نوع منتشر نمی شود.^{۱۱} از طرفی سویه های هلیکوباکتر از نوع cagA مثبت این افزایش را باعث می شوند، ولی در سویه های دیگر این باکتری روشن نیست، از طرف دیگر سرطان ناحیه اتصال مری و معده بدون ارتباط با هلیکوباکتریلوری است که این نوع سرطان در چند دهه اخیر رو به افزایش هم هست، از سوئی دیگر

هلیکوباکتر هیچگونه افزایشی در سرطان مری نمی دهد، بلکه در مطالعاتی باعث کاهش آن هم شده است. خلاصه کلام اگرچه ریشه کنی هلیکوباکتر منطقی است، ولی مطالعات وسیع کاهش خطر سرطان معده را نشان نمی دهد.^{۱۱-۱۳}

آیا تغییر ریسک فاکتورها در کاهش خطر ابتلا مؤثر است؟

با آنکه ریسک فاکتورهای سرطان مری و معده با شواهد کافی شناخته شده است، اما هنوز دلایل کافی در مورد تغییر شیوع بیماری پس از تغییر ریسک فاکتورها مشاهده نشده است. برای مثال ترک سیگار و استفاده بیشتر از میوه جات و سبزیجات و کاهش وزن و کم کردن میزان مصرف الکل در حالیکه منطقی به نظر می رسد، ولی شواهد کافی برای کاهش ابتلا پس از تغییر ریسک فاکتورها دیده نشده است.^{۱۴-۱۵}

همچنین است در مورد بیماران مبتلا به ریفلاکس و مری بارت که پس از انجام عمل جراحی آنتی ریفلاکس در آنها نیز تغییر شیوع به ثبوت نرسیده است.^{۱۶} نکته ۶- وجود ریفلاکس و مری بارت نمی تواند اندیکاسیونی جهت اقدام جراحی باشد.

پیشگیری داروئی مشاهدات نشان داده است که داروهای غیراستروئیدی و آسپرین باعث کاهش خطر ابتلا به سرطان مری و معده می شود، ولی معلوم نیست که با توجه به خطرات و مضرات آسپرین و داروهای غیراستروئیدی، این داروها صلاحیت مصرف پیشگیرانه داشته باشند، همچنین موثر بودن آنتی اکسیدان ها و ریز مغذی ها (Micronutrients) و مواد معدنی در جمعیت هایی هم که شیوع سرطان مری و معده زیاد است، به اثبات نرسیده است.^{۱۷}

نکته ۷- استفاده از آسپرین و داروهای غیراستروئیدی و آنتی اکسیدان ها و ریز مغذی ها و مواد معدنی به منظور پیشگیری از خطر سرطان معده مجاز نیست.

سرطان معده و دیس پیپسی ساده (Simple Dyspepsia)

در افراد جوان که علائم گوارشی ساده دارند و هیچگونه علائم هشداردهنده ندارند، احتمال سرطان بسیار ناچیز است، در اینگونه بیماران تست غیر تهاجمی برای هلیکوباکتریلوری و درمان آن مفید و کافی است. تعداد بیمارانی که در هر گروه سنی با علائم سوء هضم ساده دچار سرطان هستند، بسیار کم و پایین تر از یک الی دو درصد است. در خاور دور سوء هضم جزو

گذشته از آن محل تومور را می‌توان دقیقاً مشخص کرده و نقشه لنفاوی آن را تعیین کرد. عارضه آندوسکوپی بسیار کم است. مورتالیتی مستقیم مربوط به آندوسکوپی یک در ده هزار و عارضه آن نیز یک در هزار و عوارض کم اهمیت از قبیل ناراحتی گلو و حلق حدود ده درصد گزارش شده است. خلاصه آندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی در تشخیص سرطان معده روش انتخابی است.^{۲۰۱۹}

کروموآندوسکوپی (Chromoendoscopy)

کروموآندوسکوپی - اسپری کردن رنگی مخاط با آندوسکوپی برای تشخیص ضایعات کوچک و بسیار محدود و یا دیسپلازی روش خوبی است. انتخاب رنگ بستگی به مورد آزمایش دارد و شایعترین مواد رنگی مورد استفاده عبارتند از لوگل برای ضایعات دیسپلاستیک و بدخیم اسکواموس مری و بلودومتیل برای رنگی کردن متابلازی‌های بارت و نیز Indigo Carmine برای سرطان‌های کوچک و محدود به مخاط معده می‌باشند.

استفاده روتین از کروموآندوسکوپی معمول نیست، ولی در بیمارانی که در معرض خطر بالای سرطان مری و یا معده می‌باشند، ممکن است مفید باشد.^{۲۱}

تشخیص بافت‌شناسی

دقت تشخیص پاتولوژی با تعداد بیوپسی‌ها افزایش می‌یابد، به طوری که در یک مطالعه در صورتی که ۴ بیوپسی گرفته شد، میزان دقت تشخیصی ۹۵٪ و اگر ۸ بیوپسی گرفته شده بود، این دقت به صد در صد رسید. سیتولوژی به آزمایش بافت شناسی کمک می‌کند، ولی به تنهایی بهتر از بیوپسی نمی‌باشد. در بیماری که دچار مری بارت است، میزان دقت تشخیص دیسپلازی به پروتکل بیوپسی ارتباط دارد، شایسته است در اینگونه موارد از چهار طرف مری بیوپسی برداشته شود که فاصله بیوپسی‌ها از یکدیگر حدود ۲ سانتیمتر باشد و اگر ضایعه‌ای دیده شود از آن هم بیوپسی تهیه شود. باید دانست که بیوپسی‌های اتفاقی و بدون پروتکل دقیق نخواهد بود.^{۲۲}^{۲۰۱۹}

هیستوپاتولوژی - تشخیص بیماری بدخیم بایستی تأیید پاتولوژی داشته باشد. در مواردی در دیسپلازی و سرطان‌های محدود به مخاط Intramucosal ممکن است بین پاتولوژیست‌ها اختلاف نظر باشد و این اختلاف بر حسب اتخاذ هر یک از جواب‌ها متفاوت و تعیین‌کننده باشد و در بیمار هم ایجاد فشار روانی نماید. از این جهت بهتر است جواب‌ها با

علائم سرطان است، ولی در کشورهای غربی و کشور ما میزان آن معلوم نیست. تأکید می‌شود که در اینجا منظور از سوء هضم و یا دیس پیسی بدون علائم هشدار دهنده است. بدیهی است بیمارانی که علائم آنها عود کننده و یا پابرجاست بایستی مورد بررسی‌های بیشتر و نیز آندوسکوپی قرار گیرند. از طرف دیگر تعدادی از بیماران مبتلا به سرطان معده هم هستند که علائم هشداردهنده نیز نداشته‌اند.^{۱۱}^{۱۵}^{۱۴}

- تأخیر در مراجعه - اگر چه تعدادی از بیماران هنگامی که علائم پیدا می‌کنند زود به پزشک مراجعه می‌نمایند ولی بعضی علائم از نظر گریزنده بوده و توجه بیمار جلب نمی‌شود. طبق یک آمار یک سوم بیماران حداقل بیش از چهار ماه از شروع علائمشان مراجعه کرده‌اند و این تأخیر هیچگونه ارتباطی به وضع اجتماعی و اقتصادی آنها نداشته است. تعدادی بیماران نیز مطمئن نیستند علائم از چه زمانی شروع شده است و بعضی دیگر نیز به جای مراجعه پزشک ماه‌ها خود درمانی کرده و از داروهای ضد اسید و یا مهارکننده هیدروژن و یا باز دارنده پمپ آن استفاده می‌کنند.^{۱۸}

تشخیص

تشخیص سرطان معده از نظر کلینیکی ارزشمند نیست و دو وسیله تشخیص عمده بطور روتین در دسترس همگان قرار دارد: یکی رادیولوژی با باریوم و دیگری آندوسکوپی فوقانی است، انتخاب این دو وسیله بستگی به نظر پزشک، انتخاب بیمار و سهولت دسترسی دارد.^{۱۹}^{۱۵}^{۱۹}

رادیولوژی باریوم، بی‌خطر و غیرتهاجمی است و نیازی به استفاده از مسکن و یا مخدر ندارد و همه جا در دسترس است. در یک مطالعه یک سوم بیمارانی که در بیمارستان با تشخیص سرطان معده بستری شدند به عنوان اولین وسیله تشخیصی از آن استفاده شده بود.

باید اضافه کرد که گرچه این وسیله ارزشمند است اما در تشخیص سرطان‌های زودرس (سرطان T1, insitu) به نسبت آندوسکوپی از ارزش کمتری برخوردار است و همچنین قادر نیست ضایعات پیش بدخیم (Premalignant) مانند دیسپلازی را تشخیص دهد.^{۱۹}^۲

آندوسکوپی گوارشی فوقانی، آندوسکوپی از نظر تشخیصی دقیق بوده و در همان جلسه می‌توان از ضایعه بیوپسی برداشت و اشعه یونیزه هم ندارد. حتی در بسیاری موارد می‌توان آن را بدون مسکن و یا مخدر وریدی انجام داد.

بزرگ سرطان در ایالات متحده، لاپاراسکوپی در تعدادی از بیماران انجام می‌شود.^{۲۸و۲۷}

بررسی مایع صفاق - مایع به دست آمده از لاواژ صفاق ممکن است بتواند سلول‌های سرطانی را در پریتون کشف کند و به عبارت دیگر تشخیص Occult Carcinomatosis داده شود که در این مورد پیش‌آگهی بسیار بد خواهد بود و شبیه Stage IV ماکروسکوپی است. آزمایشات پیچیده‌تر از مایع صفاق مانند Immunostaining و Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction برای یافتن CEA Messenger RNA تحت بررسی است.^۱

نکته ۱۱- لاپاراسکوپی در بیماران سرطان معده و سرطان‌های مری که معده را هم درگیر کرده و تصمیم به عمل جراحی دارید، بخصوص اگر احتمال می‌دهید که کل ضخامت دیواره معده را گرفته باشد، توصیه می‌شود.

استفاده از MRI به اندازه سی تی اسکن در درجه‌بندی TNM مفید است، ولی در متاستازهای ریوی دقت کمتری دارد. رویهم رفته MRI نسبت به سی تی اسکن برتری ندارد، ولی MRI موقعی انجام می‌شود که بیمار نمی‌تواند، سی تی اسکن انجام دهد و یا آنکه پس از انجام سی تی اسکن و سونوگرافی آندوسکوپی احتیاج به بررسی بیشتری لازم است.

برونکوسکوپی - برونکوسکوپی با یا بدون برونکوسکوپی اولتراسوند و همراه و یا بدون بیوپسی باید موقعی انجام شود که احتمال تهاجم تومور به تراشه و یا برونش وجود داشته باشد.^{۱۹و۲۰}

توراکوسکوپی - توراکوسکوپی موقعی لازم می‌شود که نتوان به کمک سونوگرافی آندوسکوپی و سی تی اسکن و FNA به یک تشخیص بافت شناسی رسید.^{۱۹و۲۰}

توموگرافی با پوزیترون (PET) برای درجه‌بندی هیچ یک از سرطان‌های مری یا معده جایگاه روتین ندارد.^{۱۹و۲۰}

اسکن استخوان - هیچگونه شاهدهی وجود ندارد که اسکن استخوان در درجه‌بندی سرطان معده مؤثر باشد.^{۱۹}

تصویربرداری گردنی - این تصویربرداری چه از طریق سونوگرافی US و یا سی تی اسکن در بیمارانی که سرطان مری دارند جهت درجه‌بندی پیشنهاد می‌شود.^{۱۹}

اهمیت کاربردی درجه‌بندی تومور

بیمارانی که بطریقی که گفته شد طبقه‌بندی و درجه‌بندی می‌شوند و به اصطلاح Staging روی آنها صورت می‌گیرد به

مشاوره با همکاران دیگر داده شود و بهتر است همکاران پاتولوژیستی که در دستگاه گوارش کار می‌کنند به تشخیص صحه بگذارند، چون احتمال اینکه پاتولوژیست‌های عمومی آن را وخیم‌تر گزارش کنند، وجود دارد و گاه ممکن است احتیاج به بیوپسی‌های بیشتری قبل از تصمیم نهایی برای عمل جراحی نیز لازم باشد.^{۲۳و۲۴}

نکته ۸- دیسپلازی شدید و سرطان‌های محدود به مخاط حتماً بایستی توسط یک پاتولوژیست گوارش ارزیابی مجدد شود.

- نحوه تعیین وضعیت و درجه پیشرفت بیماری - این کار معمولاً از طریق طبقه‌بندی TNM (تومور- غده لنفاوی - متاستاز) درجه‌بندی می‌شود.

برای این کار سی تی اسکن و سونوگرافی آندوسکوپی و بالاخره لاپاروسکوپی می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند، وسایل دیگر عبارتند از MRI و PET (Positron Emission Tomography)^{۲۴و۲۵}

نکته ۹- در بیماران مبتلا به سرطان مری یا سرطان معده، سی تی اسکن قفسه صدری و شکم همراه با تزریق ماده حاجب و اتساع معده با ماده حاجب خوراکی یا آب باید بطور روتین انجام شود و کبد نیز بایستی در فاز وریدی پورتال تصویر شود.

آندوسکوپی با اولتراسوند

مطالعات زیادی وجود دارد که برتری سونوگرافی آندوسکوپی را نسبت به سی تی اسکن برای غدد لنفاوی و اندازه تومور و درجه‌بندی آن نشان می‌دهد. در سونوگرافی آندوسکوپی امکان FNA از غدد لنفاوی مشکوک هم وجود دارد که باین ترتیب درجه پیشرفت بیماری را می‌توان دقیق‌تر تعیین کرد که در نهایت در تصمیم‌گیری در مورد نحوه درمان بسیار مؤثر خواهد بود. گاهی تشخیص بین فیبروز و غده لنفاوی با سونوگرافی آندوسکوپی هم مشکل است.^{۲۶و۲۵}

نکته ۱۰- در بیماران سرطان معده و محل اتصال مری به معده که درمان شفا بخش برای آنها متصور است، لازم است که درجه پیشرفت بیماری و غدد لنفاوی و اندازه تومور از طریق سونوگرافی آندوسکوپی با و یا بدون FNA انجام و تعیین شود.

لاپاراسکوپی - لاپاراسکوپی برای درجه‌بندی تومورهای مری که معده را هم درگیر کرده‌اند و نیز سرطان معده کمک کننده است. در مورد سیتولوژی پریتون هنوز اختلاف عقیده وجود دارد و عقاید در مورد آن ضد و نقیض است. در دو مرکز

نکته ۱۴- بیماران که برای جراحی در نظر گرفته می‌شوند لازم است وضعیت جسمی آنها برآورد شود، با اولویت دستگاه تنفسی و نیز میزان فعالیت جسمی که بیمار قبل از عمل جراحی داشته است ارزیابی شود، در این صورت اغلب اوقات بیش از نیمی از بیماران مناسب عمل جراحی نخواهند بود.

درجه‌بندی آسیب‌شناسی (Pathological Staging)

میزان انفیلتراسیون تومور در دیواره معده و بخصوص تهاجم به سروز و درگیری احشاء مجاور و تعداد کل غدد لنفاوی آلوده جزو مطالب مهم است.

پیش‌آگهی بیشتر مربوط به تعداد غدد لنفاوی درگیر است تا محل تشریحی آنها، به طوری که اگر تعداد غدد آلوده بیش از شش عدد باشد، پیش‌آگهی بدتری را نشان می‌دهد. ۳۳-۳۵

جراحی

عمل جراحی پایه و اساس درمان همه بیماران است که بالقوه قابل شفا بوده و از نظر جسمی توانایی ایستادگی در برابر یک عمل بزرگ را دارند. آن دسته از بیماران که به علت بیماری‌های همراه و یا بیماری پیشرفته مناسب عمل جراحی نیستند، درمان از طریق مشاوره با متخصص‌های مختلف اعمال می‌شود.

در مورد جراحی، هدف برداشتن ضایعه همراه با حاشیه سالم که معمولاً در دو انتهای برداشته شده بایستی حداقل ۵ الی ۱۰ سانتیمتر باشد. انجام رزکسیون همچنین بایستی با در نظر گرفتن عوامل زیر باشد:

- ۱- محل تومور
- ۲- وجود یا عدم انتشار زیر مخاطی تومور که از طریق آندوسکوپی قبلاً تعیین شده باشد.
- ۳- نوع آسیب‌شناسی تومور
- ۴- وجود ندول‌های اقماری و یا متاپلازی بارت

حاشیه پیرامونی سالم بایستی بیش از یک سانتیمتر باشد. اگر تومور به دیافراگم چسبندگی دارد، برداشتن آن همراه دیافراگم بطور یکپارچه باید باشد. ۳۶ و ۳۷

نکته ۱۵- جراحی در T1, T2 و همچنین T3 هم پیشنهاد می‌شود، بشرط آنکه بار غدد لنفاوی زیاد نباشد و بیمار قدرت تحمل عمل جراحی را داشته باشد.

مطالعات بسیاری در مورد میزان مرگ و میر پیش‌آگهی در مراکز کم‌مريض (سالانه ۱۰-۵ مورد) و مراکز پرمريض (۱۱-۲۰)

طوری که گفته شد برای آن است که قبل از اقدام به عمل جراحی آن دسته از بیماران را که احتمال ریشه‌کنی بیماری وجود دارد انتخاب نموده و به منظور شفا آنها را تحت عمل جراحی قرار دهیم. اما در عمل با وجود همه دقت‌ها حدود چهار درصد موارد در عمل جراحی ریشه‌کنی روی آنها قابل انجام نبوده است، بلکه فقط عمل جراحی جنبه تسکین و آرام‌سازی داشته است و بنابراین بقاء یک ساله به علت بازگشت بیماری فقط ۵۳ درصد بوده است.

در بیماران مبتلا به سرطان معده تعداد غدد لنفاوی درگیر و نسبت تعداد مثبت به منفی در طول عمر بیماران موثر است.

در بیماران که غدد لنفاوی آنها منفی است، میزان و اندازه پیشرفت تومور نیز از معیارهای بسیار مهم است (T stage) ولی اگر غدد لنفاوی آلوده نباشند، حتی اگر تومور آنها از نوع T4 هم باشد در صورتی که قابل رزکسیون باشد، می‌تواند بقاء پنج ساله یا بیشتر هم داشته باشند. ۳۹ و ۴۰

نکته ۱۲- درگیری و آلودگی غدد لنفاوی از اهمیت بسیار زیادی برخوردار است به همین جهت بایستی قبل از عمل درجه پیشرفت بیماری تعیین شود، زیرا بقاء بیمار بیش از هر چیز به وضعیت و تعداد غدد لنفاوی آلوده بستگی دارد. اندازه تومور در درجه دوم اهمیت است، زیرا تومورهای پیشرفته‌تر با وجود غدد لنفاوی منفی می‌توانند پیش‌آگهی نسبتاً خوبی داشته باشند.

سرطان معده اگر متاستاز دوردست داشته باشد و این متاستاز مثلاً در سه بخش گردن، مدیاستن و شکم باشد و قبل از عمل شناخته شود مثلاً در Junctional Cases، قابل درمان نمی‌باشد. ۱۹

نکته ۱۳- آنگاه که قبل از عمل جراحی بطور وضوح معلوم شد که درجه و یا مرحله بیماری پیشرفته است، بایستی از رزکسیون جراحی صرف‌نظر شود.

بررسی وضعیت جسمی بیمار قبل از جراحی

روی هم رفته در بیماران دچار سرطان معده و یا مری بیش از نیمی از بیماران (۵۷٪) از نظر جسمی مناسب عمل جراحی نمی‌باشند و به عبارت دیگر تحمل عمل جراحی را ندارند. در آن دسته که وضعیت مناسب‌تری دارند و تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند ۲۰ الی ۴۰ درصد آنان مشکل تنفسی و ۱۰ الی ۱۶ درصد مشکل قلبی عمده پیدا کرده که منجر به از دست رفتن بیمار می‌شود. جداول مختلفی برای پیش‌بینی وضعیت جسمی بیماران و مورتالیتی و موربیدیتی بیماران ابداع شده است که پرداختن به آن از بحث حاضر خارج است. ۲۲-۲۰

مورد سالیانه) بعمل آمده که نشان می‌دهد، پیش‌آگهی و مرگ و میر در مراکز پر مریض بهتر بوده است.^{۳۷}

معدۀ - هدف از رزکسیون معدۀ برداشتن تومور با حاشیه مناسب و سالم همراه با غدد لنفاوی مجاور است که در تومورهای ابتدای معدۀ (Proximal) احتیاج به گاسترکتومی توتال خواهد بود. در تومورهای انتهائی معدۀ (Distal) می‌توان قسمت ابتدائی معدۀ را بدون تأثیرگذاری بر بقاء نگاهداشت.

هنوز مطالعات برای نقش و جایگاه لاپاروسکوپی و توراوسکوپی کافی نیست، ولی تعدادی از مقالات برای آنها جایگاه ویژه‌ای قائل شده‌اند.^{۳۶و۳۷}

بازسازی لوله گوارش پس از گاسترکتومی می‌تواند با یا بدون Pouch باشد، بقسمی که مواد غذایی از دوازده عبور کنند یا نکنند. ایجاد Pouch باعث سریع‌تر و بهتر وزن گرفتن بیمار شده و کیفیت زندگی آنها در دراز مدت بهتر خواهد بود؛ ولی عبور مواد غذایی از دوازدهه ارجحیت چندانی نسبت به انواع دیگر بازسازی‌ها نخواهد داشت.^{۳۷و۳۹}

نکته ۱۶- پس از گاسترکتومی توتال شایسته است راجع به ایجاد Pouch برای بیماران تصمیم‌گیری کنیم.

در مطالعات متعددی که جهت اتخاذ بهترین روش درمانی و مقایسه گاسترکتومی توتال یا ساب توتال همراه با لنفادنکتومی در سطوح D1 و D2 و D3 و پیشرفته‌تر از آن انجام شده نشان داده که لنفادنکتومی سطح D2 نسبت به سطوح پایین‌تر، از مرگ و میر و عوارض بالاتری برخوردار نمی‌باشد و بلکه در مقایسه با D1 در مرحله ۲ و ۳ میزان بقاء بیماران را به دو برابر افزایش داده است. اما گسترش سطح تشریحی غدد لنفاوی از D2 تا سقف ۲۰ غده لنفاوی به D2 پیشرفته و D3 و D4 همراه با افزایش موربیدیتی و مورتالیتی می‌باشد و در افزایش بقاء بیماران نیز بی‌تأثیر بوده است.^{۳۸-۴۱}

نکته ۱۷- لنفادنکتومی D2 تا سقف ۲۵ غده لنفاوی باید هدف جراحان در گاسترکتومی برای سرطان معدۀ باشد و گسترش سطح تشریحی به اعضاء دیگر مانند پانکراس و طحال فقط سبب افزایش عارضه شده و لذا پیشنهاد نمی‌شود.

هوشبری در سرطان معدۀ - میزان مورتالیتۀ هنگام و پس از عمل جراحی در سرطان معدۀ از ۵ تا ۲۰ درصد متغیر است. سن بالا و بیماری‌های همراه و مشکلات ریوی و قلبی، طول مدت عمل جراحی، وضعیت تهویه هنگام عمل جراحی، ناپایداری قلبی تنفسی حین عمل جراحی، احتیاج به خون و جایگزینی مایعات زیاد همگی در پیش‌آگهی بیمار تأثیرگذار

است. به نظر می‌رسد استفاده روتین از بی‌حسی اپیدورال در سرطان معدۀ روش مناسب‌تری باشد.^{۴۲و۴۳}

وضعیت تغذیه در بیماران - در سرطان معدۀ تعداد زیادی از بیماران با علائم انسدادی مراجعه می‌کنند که خود می‌تواند برای بیمار مشکلات تغذیه‌ای فراهم آورده باشد که حتی بیمار را تا حد کاشکسی یا نزاری پیش برده باشد.

بهبود بخشیدن به وضعیت تغذیه بیمار می‌تواند به کاهش عوارض پس از عمل جراحی و بالاخره کاهش مدت بستری در بیمارستان منجر شود و اگر این کمک‌ها و درمان‌ها زود هنگام شروع شود، اثر بخشی آن بهتر خواهد بود. اغلب مقالات در مورد درمان‌های کمکی حاکی از آنست که تغذیه از راه روده بهتر از راه وریدی است.^{۴۴و۴۵}

نکته ۱۸- در سرطان معدۀ تعدادی از بیماران به علت عوارض انسدادی و بی‌غذائی در وضعیت تغذیه‌ای نامطلوبی قرار دارند که بایستی قبل از عمل از تغذیه کمکی استفاده نمایند و نیز اکثر بیماران که تحت عمل جراحی قرار می‌گیرند نیز نیاز به تغذیه کمکی دارند که بهترین راه از طریق روده است.

درمان‌های آندوسکوپی با قصد ریشه‌کنی بیماری در سرطان معدۀ تهاجمی زودهنگام و همچنین در دیسپلازی شدید می‌باشند. درمان آندوسکوپی می‌تواند دو حسن داشته باشد: یکی آنکه مورتالیتی و موربیدیتی بسیار کمتری خواهد داشت و دیگر آنکه اندازه و توالی لوله گوارش تغییر نمی‌کند و بیمار از کیفیت زندگی بهتری برخوردار خواهد بود. گزارش‌هایی که از بخش‌های خاصی می‌رسد نتایج درمان آندوسکوپی را با جراحی برابر و یا قابل مقایسه می‌داند.^{۴۶و۴۹}

دیس پلازی شدید (High-Grade Dysplasia)

دیس پلازی شدید اغلب در رابطه با مری بارت و در نتیجه بازبینی‌های برنامه‌ای و مکرر معلوم می‌شود. گاهی در مری و معدۀ هم در آندوسکوپی‌ها به صورت موردی و اتفاقی نیز پیش می‌آید. قبل از تصمیم به عمل جراحی بایستی از وجود یا عدم بیماری در مرحله تهاجمی اطمینان حاصل کرد. باید گفت که در کمتر از نیمی از افرادی که با تشخیص دیسپلازی شدید عمل می‌شوند، پس از عمل جراحی و بررسی نمونه رزکسیون شده بیماری در مرحله تهاجمی دیده شده است. در دهه اخیر با پروتکل‌دار شدن بیوپسی‌ها و استفاده بهینه از سونوگرافی آندوسکوپی و آندوسونوگرافی و در رزکسیون مخاطی آندوسکوپی وجود آدنوکارسینوم‌های

داشته باشد، احتمال آلودگی غدد لنفاوی تا ۲۵ درصد افزایش می‌یابد.

با بکارگیری این معیارها است که می‌توان گفت که از نظر فاقد بیماری بودن پس از پنج سال EMR و رزکسیون جراحی قابل مقایسه است.

عوارض عمده EMR خونریزی و پرفوراسیون است و خطر سایر عوارض مهم نیز از یک درصد کمتر است. در این موارد نمونه برداشته شده به دقت مورد ارزیابی آسیب‌شناسی قرار می‌گیرد و در صورتیکه زیر مخاط آلودگی تومورال داشته باشد و بیمار هم از نظر جسمی مناسب باشد اقدام به رزکسیون جراحی خواهد شد.

پس از انجام EMR باید اطراف ضایعه بشدت مورد ارزیابی بافت‌شناسی قرار گرفته و برای وجود دیسپلازی شدید تجسس شود. تکنیک‌هایی مانند PDT و LT و APC ممکن است کاربرد داشته باشد.^{۲۳}

احتمال آنکه در این افراد در آینده و در اطراف محل EMR ضایعه‌ای ایجاد شود، حدود ۳۰٪ است و از این جهت پس از EMR باید بیماران طبق برنامه و مکرر آندوسکوپی شده و مورد ارزیابی دقیق قرار گیرند.^{۲۳}

نکته ۲۰- سرطان‌های سطحی مری و معده که محدود به مخاط می‌باشند و فراتر از لایه سطحی زیر مخاطی نرفته باشند، قابل انجام EMR هستند و سایر تکنیک‌ها Ablative مانند PDT و APC و یا LT برای آن دسته که پس از EMR بافت آلوده باقیمانده داشته باشند، و بیمار از نظر جسمی قدرت تحمل عمل جراحی را نداشته باشد، قابل اجراء است. بدیهی است اینگونه اعمال چون متکی به وسایل خاص و افراد پرکار در این زمینه است خوب است در آن مراکز انجام شود.

درمان‌های یابری‌کننده و پیش‌یابری‌کننده

(Neoadjuvant and Adjuvant Therapies)

در سرطان معده متآنالیزهای متعدد و کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده بسیار نشان داده است که شیمی‌درمانی و رادیوتراپی بصورت پیش‌یابری‌کننده در مقایسه با جراحی تنها، هیچگونه ارجحیتی در افزایش طول عمر بیمار ندارد. همچنین شیمی‌درمانی داخل صفاقی و ایمونوتراپی برای سرطان معده تجویز نمی‌شود مگر در چهار چوب تحقیقات پزشکی.^{۴۷}

شیمی‌درمانی قبل و پس از عمل جراحی - در این برنامه سه جلسه درمان استاندارد (ECF) Epirubicin, Cisplatin,

تهاجمی پس از اعمال جراحی دیسپلازی به کمتر از ۲۰ درصد رسیده است. سایر درمان‌های متداول در مورد دیسپلازی‌ها و یا تومورهای محدود به مخاط عبارتند از Laser Therapy (LT), Photodynamic Therapy (PDT) و Argon Plasma Coagulation (APC) که در بسیاری موارد هیچ کدام به هم دیگر ارجحیتی ندارد، ولی Endoscopic Mucosal Resection (EMR) بخصوص در معده بهتر از سایر روش‌ها است.^{۴۶}

نکته ۱۹- بیمار با تشخیص دیسپلازی شدید باید مورد بررسی دقیق قرار گرفته و بیوپسی‌های متعدد با یا بدون EMR انجام شود تا اینکه وجود آدنوکارسینومای هم‌زمان رد و یا اثبات شود و اگر سرطان تهاجمی وجود نداشت، درمان آندوسکوپی را پیشنهاد کرد.

سرطان زود هنگام (Early Cancer)

برای سرطان‌های بسیار محدود درمان‌های مختلفی در دسترس است. بقاء پنج ساله بیمارانی که EMR شده‌اند ۸۰٪ الی ۹۵ درصد است که با رزکسیون جراحی قابل مقایسه است. در مورد مری بارت و آدنوکارسینومای ناشی از آن بقاء سه ساله ۸۸ درصد گزارش می‌شود.^{۲۳}

در سرطان معده EMR بغیر از جنبه درمانی می‌تواند بهترین راهنمای گسترش و درجه و پیشرفت بیماری و در حقیقت راهنمای درجه‌بندی قرار گیرد.

زیرا پس از بازبینی نمونه است که با دقت می‌توان درگیری لایه‌های مختلف و عمق ارتشاح سلولی را تعیین کرد. پس از انجام EMR معیارهای زیر نشانگر درگیر نبودن غدد لنفاوی محسوب می‌شود.^{۲۳}

- کوچکتر بودن ضایعه از دو سانتیمتر $< 2\text{ CM}$
 - بافت‌شناسی Well or Moderately Differentiated
 - عدم وجود اولسراسیون ماکروسکوپی
 - بیماری تهاجمی از مخاط و یا حد اکثر از لایه سطحی زیر مخاط فراتر نرفته باشد
 - پس از EMR هیچگونه باقیمانده تهاجمی در محل وجود نداشته باشد.
- چنانچه این معیارها وجود داشته باشد احتمال وجود غدد لنفاوی آلوده بین صفر الی چهار درصد بیشتر نیست.^{۲۳}
- همین معیارها را می‌توان در مورد مری بارت چه در مورد سرطان اسکواموس و چه آدنوکارسینوم بکار برد. اما در مورد بارت در صورتیکه آلودگی لایه سطحی زیر مخاط وجود

5-Fluorouracil و یا MCF که به جای اپی رومی سین از میتومایسین استفاده می‌شود.

باین ترتیب سه جلسه قبل از عمل و سه جلسه پس از عمل داده می‌شود. در این بیماران دقیقاً نمی‌توان ارزیابی کرد که موفقیت مربوط به شاخه جراحی و یا شاخه شیمی درمانی است. بهبود بخشیدن به درجه‌بندی بیماری از طریق شیمی درمانی و یا ایجاد به اصطلاح Down Staging در بیمارانی است که دچار بیماری پیشرفته بوده و تصمیم به عمل جراحی در آنها گرفته نمی‌شود که چنانچه این بیماران پس از شیمی درمانی در وضعیت بهتری قرار گرفتند، می‌توان مجدداً آنها را درجه‌بندی و مرحله‌بندی کرد و اگر در وضعیت بهتری قرار داشتند، عمل جراحی انجام داد.^{۴۷ و ۴۸}

استنت گذاری

استنت‌های مخصوص مری و دهانه خروجی معده به سرعت در حال پیشرفت و تکمیل است. استفاده از استنت Atkinson در یک مطالعه، نزدیک به ۳۲ درصد مورتالیتی یک ماهه داشته است و عارضه مربوط به کارگذاری استنت ۲۳ درصد گزارش شده که ۱۱ درصد آن پرفوراسیون بوده است. در ۲/۳ موارد ایجاد درد قفسه صدی و در ۱/۳ موارد برگشت غذایی شدید داشتند. استنت‌های با دریچه مخالف ریفلاکس وجود دارند تا از ریفلاکس جلوگیری نماید. استنت‌های فلزی خود گشاینده نیمه پوشش‌دار از انواع فلزی بی‌پوشش و پلاستیک بهتر است، زیرا سلول‌های سرطانی می‌توانند به داخل آن رشد کنند و درد قفسه صدی و فیستول برونشیا کمتری ایجاد می‌شود.

برای دهانه خروجی معده نیز استنت‌گذاری با موفقیت انجام می‌شود که مورتالیتی کمتری دارد ولی موربیدیتی ۱۷٪ داشته و نزدیک به ۱/۴ بیماران احتیاج به اقدام مجدد جهت استنت‌گذاری دارند که در مقایسه با بای‌پس میزان بستری شدن آنها در بیمارستان کمتر است، ولی از نظر بقاء با آن بیماران یکسان می‌باشند.^{۴۹}

رزکسیون تسکینی معده (Palliative Resection)

از نظر مورتالیتی یک ماهه رزکسیون تسکینی با بای‌پس معده برابر است و نیز مطالعه نشان می‌دهد که رزکسیون تسکینی از انجام هیچگونه رزکسیون نیز بهتر است.^{۴۸}

عوامل زیر در بقاء بیماران رزکسیون تسکینی تأثیر دارد.

• مرحله بیماری - که در اینجا مربوط به میزان انتشار داخل صفاقی است.

• اندازه تومور - که اگر یک سانتیمتر کمتر باشد، از بقاء بیشتری برخوردار است.

• نوع بافت شناسی - که چنانچه از انواع Intestinal باشد، نسبت به نوع منتشر پیش‌آگهی بهتری دارد.

• میزان مشخص بودن سلول‌ها (افتراق سلولی) که هر چه بهتر باشد از بقاء بیشتری برخوردار است.

• میزان لنفادنکتومی - که در این موارد لنفادنکتومی D2 با D0 و D1 برابر است، مگر آنکه پراکندگی مختصر در اومننوم داشته باشیم و اومننکتومی را نیز اضافه کنیم که در این صورت ممکن است برای بیمار بهتر باشد.^{۴۷-۵۰}

• سوراخ‌شدگی تومور - که در این موارد مورتالیتی اولیه بالا است، ولی پس از رزکسیون با موارد دیگر برابر است.

• سن بیماران - گرچه بی‌تأثیر در مورتالیتی نیست، ولی دقیقاً بررسی نشده است.

نکته ۲۱- برای بیمارانی که انتشار پراکنده در صفاق دارند، باید از گاسترکتومی تسکینی خودداری کرد و در بیمارانی که باید رزکسیون تسکینی انجام دهید، از رزکسیون D2 خودداری کنید. زیرا در این مرحله با رزکسیون D1 و نیز D0 تفاوتی ندارد. بای‌پس تسکینی بخصوص لاپاروسکوپی و استنت‌گذاری ارجحیتی نسبت به یکدیگر ندارند، ولی چنانکه بیمار آسیت دارد، بهتر است انجام نشود.

Abstract:

Review of Clinical Picture, New Diagnostic Modalities and Role of Surgical Treatment in Ca of Stomach

*Jalali S. A. MD**

(Received: 6 Aug 2011

Accepted: 25 Aug 2013)

The development of PPI and H2-blockers with their feasibility and better understanding of physiopathology and both endoscopic and laparoscopic means of interpreting dyspeptic symptoms and different modalities in diagnosis and treatment of stomach cancer along with the most commonly used treatment protocols has been discussed. The main objective is proper staging of the patient before surgery with endoscopy, and laparoscopy, as well as imaging and if advanced; consider palliative means of treatment rather than curative resection.

Key Words: Dyspepsia, Gastric Cancer, Diagnosis, Treatment

* *Professor of General Surgery, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran*

References:

- Mercer DW, Robinson EK, "Stomach" in Sabiston Textbook of Surgery 17th edition, edited by: Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, chap 45, pp. 1265-1312. 2004, Saunders, Elsevier, Philadelphia.
- Dempsey DT, "Stomach" in: Schwartz Principles of Surgery 9th edition, edited by Brunicardi FC, Anderson DK, Hunter JG, Billiar TR, et al. chap 26, pp 904-937, 2010 McGraw Hill Medical New York-Toronto.
- Fock MK, Tally N, Moayedip, Hunt R, et al. "Asia-Pacific Consensus Guidelines on Gastric Cancer Prevention" J Gastroenterol Hepatol 2008, 23(3): 351-365 Blackwell Publishing.
- Engell S, Chow WH, Vaughan TL, et al. "Population Attributable Risks and Gastric Cancers. J Nat Cancer Inst 2003, 95(18): 404-13.
- Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP, Rodrigues JG, et al. "Risk Factors for Stomach Cancer in Brazil. J Clin Oncol 2002; 32(8): 277-83.
- Steeven J, Schouten LJ, Goldbohn RA, Van den Brandt PA, Alcohol Consumption, Cigarette Smoking and Risk of Subtypes of Esophageal and Gastric Cancer: A Prospective Cohort Study. Gut 2010; 59(1): 39-48.
- Ye W, Nygren O, Risk of Cancer of the Esophagus and Stomach by Histology or Subsite in Patients Hospitalized for Pernicious Anemia. Gut 2003; 52(7): 938-41.
- Solaymani-Dodaran M, Logan RF, West J et al. "Risk of Esophageal Cancer in Barrett's Esophagus and Gastroesophageal Reflux. Gut 2002; 53(8): 1070-4.
- Garside R, Pitt M, Somerville M, et al. "Surveillance Review of Barrett's Esophagus" Health Technology Assess. 2006; 10(8).
- Thiesen J, Nigro JJ, DeMeester TR, Peters JH, et al. "Chronology of the Barrett's Metaplasia-dysplasia-carcinoma Sequence. Dis Esophagus 2004; 17(1): 67-70.
- Xue FB, Xu YY, Pan BR et al. Association of H. Pylori Infection With Gastric Carcinoma: A Meta analysis. World J Gastroenterol 2001; 7(6): 801-4.
- Lassen AT, Hallas J, Schaffalitsky de Muckadell OE, Helicobacter Test and Eradicate versus Prompt Endoscopy for Management of Dyspeptic Patients: 6.7 Year Follow up of a Randomized Trial. Gut 2004; 53(12): 1758-63.
- Ekstrom AM, Held M, Hanson LE et al "Helicobacter Pylori in Gastric Cancer Established by Cag A Immunoblot as a Marker of Past Infection. Gastroenterology 2001; 121(4): 784-91.
- Kapoor N, Bassi A, Sturges R, Bodger K. "Predictive Value of Alarm Features in a Rapid Access Upper Gastrointestinal Cancer Service. Gut 2005; 54(1): 140-5.
- Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J, et al. "Age and Alarm Symptoms do not Predict Endoscopic Findings among Patients with Dysplasia: A Multicenter Database Study. Gut 2001; 49(1): 29-34.
- Csdes A, Burdiles P, Braghertto I, et al. "Dysplasia and Adenocarcinoma after Classic Antireflux Surgery in Patients with Barrett's Esophagus: Does an Antireflux Procedure Reduce the Need for Long term Subjective and Objective Followup. Ann Surg 2002; 235(2): 178-85.
- Corely DA, Kerlikowse K, Vema R, Buffer P, Protective Association of Aspirin/NSAIDs and Esophageal Cancer, A Systemic Review and Meta analysis. Gastroenterology 2003; 124(1): 47-56.
- Panther SJ, O'Flanagan H, Bramble MG et al. "Empirical use of Antisecretory Drug Therapy Delays Diagnosis of Upper Gastrointestinal Adenocarcinoma but Does not Effect Outcome. Aliment Pharmacol Ther 2002; 19(9): 971-8.
- Allum WH, Griffin SM, Watson A, et al "Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great B, Ireland, et al. Guidelines for the Management of Esophageal and Gastric Cancer. Gut 2002; 1(50).
- Abbas SZ, Shaw S, Campbell ID, et al. Out Patient Upper Gastrointestinal Endoscopy: Large Prospective Study of the Morbidity and Mortality rate At a Single Endoscopy Unit in England. Digestive Endoscopy 2004; 16(2): 113-6.
- Rangunath K, Krasner N, Raman VS, et al. "A Randomized Prospective Crossover Trial Comparing Methylene blue Directed Biopsy and Conventional Random Biopsy for Detecting Intestinal Metaplasia and Dysplasia in Barrett's Esophagus. Endoscopy 2003; 35(12): 998-1003.
- Jemal A, Siegel IR, Xu J, Word E, "Cancer Statistics," Cancer J Clin 2010; 60(15): 277.
- Yp W, CB, TP, Endoscopic Mucosal Resection for early Gastric Cancer (Cochrane Review) in: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC (American Joint Committee on Cancer) "Cancer Staging Manual, 7th Edition (Eds) Springer, New York 2010 p.117.
- Ganpathi IS, So JB, Ho KY, "Endoscopic Ultrasonography for Gastric Cancer: Does It Influence Treatment? Surg Endosc 2006; 20: 559.
- Kelly S, Harris K M, et al. "A Systemic Review of the Staging Performance of Endoscopic Ultrasound in Gastroesophageal Carcinoma. Gut 2001; 49(4): 534-9.
- Power DG, Schattner MA, Gerdes H et al Endoscopic Ultrasound Can Improve the Selection for Laparoscopy in Patients with Localized Gastric Cancer J Am Coll Surg 2009; 208: 173.

28. Sarela A, Lefkowitz R, Brennan MF, Karpeh MS, "Selection of Patients with Gastric Adenocarcinoma for Laparoscopic Staging. *Am J Surg* 2006; 191: 134.
29. Hartgrink HH, Van de Velde CJ, Putter H et al 'Extended Lymph Node Dissection for Gastric Cancer: Who May Benefit Final Results. "The Randomized Dutch Gastric Cancer Group Trial" *J Clin Oncol* 2004; 22(11): 2069-77.
30. Deng J, Laig H, Sun D, et al. "Suitability of 7th UICC N Stage for Predicting the Overall Survival of Gastric Cancer Patients after Curative Resection in China" *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1259.
31. Jalali SA, "Surgeons' Responsibilities in Perioperative Assessment of Surgical Patients" *J Iran Ass Surg*, 2007 (15): 1-15.
32. Jalali SA, Shamimi K, Abdollahi A, "A Review Article Concerning Peritonitis and Peritoneal Sepsis" *J Iran Ass Surg*, 2008 (15): 1-10.
33. Lee SE, Ryu KW, Nam BH, Choi IJ, Kook MC, et al. "Prognostic Significance of Intraoperatively Estimated Surgical Stage in Curatively Resected Gastric Cancer Patients." *J Am Coll Surg* 2009; 209(4): 461-7.
34. Jalali SA, "A Short Review of the Current Treatments of Colorectal Cancer". *J Iran Ass Surg* 2010, 2(18): 1-8.
35. Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C, "Significant Regional Variation Inadequacy of Lymph node Assessment and Survival In Gastric Cancer" *Cancer* 2010; 107 (9): 2143.
36. Lehnert T, Buhl K, "Techniques of Reconstruction after Total Gastrectomy for Cancer. *Br J Surg* 2004; 91(5): 528-39.
37. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. "Surgeon Volume and Operative Mortality in the United States. *N Engl J Med* 2003; 349(22): 2117-27.
38. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. "Morbidity and Mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group Randomized Clinical Trial of D1 Versus D2 Resection for Gastric Cancer, *Br J Surg* 2010; 97(5): 643-9.
39. Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al "D2 Lymphadenectomy Alone or with Para-aortic nodal Dissection for Gastric Cancer" *N Engl J Med* 2008; 359(5): 453.
40. Edwards P, Blackshaw G, Lewis WG, et al "Prospective Comparison of D1 vs Modified D2 Gastrectomy for Carcinoma" *Br J Cancer* 2004; 90(10): 1888-92.
41. Wu CW, Hsiung CA, Hsieh MC, et al "Randomized Clinical Trial of Morbidity after D1 and D3 Surgery for Gastric Cancer, *Br J Surg* 2004; 91(3): 283-7.
42. Csenda A, Burdiles P, Rojas J, et al. "A Prospective Randomized Study Comparing D2 Total Gastrectomy Versus D2 Total Gastrectomy plus Splenectomy in 187 Patients with Gastric Carcinoma. *Surgery* 2002; 131(4): 401-7.
43. Peyton PJ, Myles PS, Silbert BS, Rigg JA, et al. "Perioperative Epidural Analgesia and Outcome After Major Abdominal Surgery in High Risk Patients" *Anesth Analg* 2003; 96(2): 548-54.
44. Ballantyne JC, "Does Epidural Analgesia Improve Surgical Outcome?" *Br J Anesth* 2004; 92(1): 4-6.
45. Bazzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L, "Postoperative Enteral vs Parenteral Nutrition in Malnourished Patients with Gastrointestinal Cancer: A Randomized Multicenter Trial, *Lancet* 2001; 358(9292): 1487-92.
46. Jalali SA, Samadikuchaksaraie A, (Eds) "Enteral Feeding" in: *Basics of General Surgery*. P.84, 2001, ISBN 904-6473-22-9. Iran University Press, Tehran.
47. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, et al. "Perioperative Chemotherapy Versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer" *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11-20.
48. Wu CW, Chiou JM, Ko FS, et al. "Quality of Life after Curative Gastrectomy for Gastric Cancer in a Randomized Controlled Trial. *Br J Med* 2008; 98(1): 54.
49. Miner TJ, Jaquesi DP, Karpeh MS, et al. "Defining Noncurative Resections for Gastric Cancer. *J Am Coll Surg* 2004; 198(6): 1013-21.
50. Fiori E, Lamazza A, Volpino P, Burza A, et al. Palliative Management of Malignant Antropyloric Strictures. *Gastroenterostomy vs Stenting. Anticancer Res* 2004; 24(1): 269-71.