

## بررسی عوامل احتمالی موثر در ایجاد سرطان معده در ۹۰ بیمار

دکتر علی صارمی\*

دکتر ابراهیم حیدری\*\*

### چکیده

در این بررسی (*observational case control survey*) نود مورد سرطان معده با تشخیص نهائی پاتولوژی از بیمارستانهای شهید دکتر رهنمون و شهدای هفتم تیر، مورد مطالعه قرار گرفتند. پنجاه درصد از بیماران کشاورز بودند که در نقاط محروم و دورافتاده زندگی کرده و علاوه بر تماس با کودهای شیمیائی نترات و خاک آلوده به نترات، بعلت عدم دسترسی به روش درست و بهداشتی در تهیه و نگهداری مواد غذایی از غذاهای مانده و نیمه فاسد، پرباکتری و قارچ (توکسین های قارچی)، خشک شده و نمک آلود، دودی و نشاسته ای بمقدار زیاد مصرف می کنند. ارتباط احتمالی مواد و غذاهای مذکور با سرطان معده که مورد نظر پژوهشگران می باشد در این بررسی نیز تأیید گردیده است. در این مطالعه نسبت شیوع سرطان معده در مردان به زنان ۴/۵ به ۱ و مغایر با نسبت تقریبی ۲ به ۱ کشورهای غربی ولی در راستای این نسبت در پژوهش اخیر کشمیر (۱۱) بوده است. این بررسی تأییدی دوباره بر شیوع بیشتر سرطان معده در گروه های اجتماعی - اقتصادی پائین بویژه کشاورزان می باشد. سی و شش درصد از بیماران پیشینه طولانی استعمال دخانیات داشتند. چون این رقم با نسبت تخمینی معتادین به سیگار بویژه در زنان مطابقت ندارد می تواند توجیهی بر شیوع بسیار کمتر سرطان معده در زنان در این بررسی باشد. ۲۲ درصد از بیماران پیشینه اعتیاد به تریاک داشتند که این نسبت نیز با درصد تخمینی معتادین به تریاک در کشور ما وفق نمی کند. بنابراین نتیجه این بررسی می تواند کنجکاوای ما را درباره نقش اتیولوژی احتمالی دخانیات و تریاک در سرطان معده برانگیزد. در پاتولوژی فقط ۱۰/۸ درصد موارد از نوع انفیلاتراتیو (با بدخیمی خیلی بیشتر) و بقیه موارد از نوع اولسراتیو و پولیپوئید (با بدخیمی کمتر) بودند بنابراین گرچه سرطان معده در کشور ما بسیار شایع است ولی معمولاً از گونه خوش خیم تر آن یعنی از نوع روده ای *intestinal type* می باشد.

کلید واژه ها: ۱- سرطان معده ۲- سرطان مری ۳- ترکیبات نیتروزو ۴- توکسین قارچی

\* عضو هیات علمی - دانشگاه علوم پزشکی ایران

\*\* پزشک فارغ التحصیل دانشگاه علوم پزشکی ایران

## مقدمه

علیرغم کاهش شیوع و مرگ و میر سرطان معده در دنیا بویژه در کشورهای غربی، (۲، ۳، ۵) این بیماری در کشورهای در حال توسعه و محروم همچنان شایع و عامل بسیاری از مرگ و میرهای ناشی از سرطان است. در کشور ایران سرطان معده شایع ترین سرطان دستگاه گوارش و پس از سرطان پوست احتمالاً شایع ترین سرطان می باشد. علت یا علل کاهش شیوع و مرگ و میر سرطان معده در دنیا بویژه در کشورهای غربی در دهه های اخیر بدرستی معلوم نیست ولی شواهدی در دست است که پیشرفت روش های صحیح تهیه و نگهداری مواد غذایی با استفاده از یخچال و فریزر و غیره و بنابراین جلوگیری از مصرف غذاهای مانده و نیمه فاسد و آلوده، خشک، دود داده شده و پر نمک از عوامل احتمالی کاهش شیوع سرطان معده می باشد (۱۳، ۵). باکتریهای موجود در غذاهای مانده و نیمه فاسد نیتراتهای مواد غذایی را به نیتريت تبدیل می کند. ترکیب نیتريت ایجاد شده با آمین های دستگاه گوارش سبب ایجاد ترکیبات کارسینوژن نیتروزو (*nitroso compounds*) می شود (۱۰، ۱۴، ۶، ۱، ۱۲) این گونه واکنشهای شیمیائی هم چنین میتواند به روش آندوژنیک (*Endogenous*) در معده توسط باکتریهای بلع شده یا استقرار یافته (*colonized*) از جمله هلیکوباکتریلوری ایجاد گردد (۱۰، ۱۴، ۶). بنابراین یکی از علل شیوع سرطان معده در جوامع پائین اجتماعی - اقتصادی و کشاورزان میتواند به همین علت باشد. این گونه افراد معمولاً از غذاهای مانده و نیمه فاسد، آلوده، کپک زده همراه با حجم زیاد باکتری و توکسینهای قارچی و همچنین غذاهای خشک شده، دود داده شده و پر نمک به مقدار زیادتری مصرف می کنند (۱۱، ۱).

هیپوکلریدری (*hypochlorhydria*) و آکلریدری (*achlorhydria*) ناشی از گاستریت آتروفیک مزمن و پس از عمل جراحی برای اولسرپیتیک که سبب رشد بیش از اندازه و استقرار (*colonization*) باکتری در معده می گردد میتواند با واکنشهای شیمیائی مذکور سبب ایجاد مواد سرطانزای نیتروزو را بنماید (۶، ۱۷، ۸). اینکه آیا مصرف دراز مدت داروهای

بلوک کننده ترشح اسید معده که در درمان اولسرها و غیره بکار می رود میتواند عاملی مستعدکننده برای ایجاد سرطان معده باشد، مورد سوال و تردید است. دژنراسانس بدخیم اولسرپیتیک و پولیپ های آدنوماتوز (*adenomatous*) هنوز بخوبی معلوم نشده است، عوامل ژنتیک هم ممکن است نقش داشته باشد. این نئوپلاسم در گروه خونی A کمی شایع تر است. از نظر بافت شناسی سرطان معده به دو دسته روده ای (*intestinal*) و منتشر (*diffuse*) تقسیم می شود (۱۹). نوع روده ای سرطان معده که پیش آگهی بهتری دارد بیشتر در نواحی جغرافیایی پرمخاطره دیده میشود، شیوع نوع منتشر که بدخیم تر است و احتمالاً آتیولوژی جداگانه ای دارد تغییر نکرده است و این خود می تواند توجیهی برای پائین بودن بقاء عمر پنج ساله (*5 year survival*) سرطان معده در کشورهای غربی باشد. در عوض بقاء عمر نسبتاً طولانی و حتی درمان قطعی پس از جراحی و شیمی درمانی برای سرطان معده (بشرط اینکه تشخیص به موقع داده شده باشد) در نواحی با ریسک بالا که نوع روده ای شایع تر است، بیشتر دیده می شود (۲۰، ۱۶). سرطان معده معمولاً ناحیه دیستال را در ۵۰ درصد موارد، انحنای کوچک را در ۲۰ درصد موارد، ناحیه کاردیا را در ۲۵ درصد و انحنای بزرگ معده را در ۴ درصد موارد گرفتار می کند که این آمار مربوط به کشورهای غربی می باشد (۱۳، ۱۵، ۱۶). علائم بالینی سرطان معده ممکن است متغیر و گوناگون باشد. در مراحل اولیه که نئوپلاسم موضعی و احتمال درمان قطعی بسیار بالاست علائم اغلب وجود ندارد و یا بسیار خفیف است که بیمار آنها را معمولاً به حساب یک سوءهاضمه معمولی می گذارد. پھر حال احساس ناراحتی تدریجی با یا بدون درد ناحیه اپی گاستر شایع ترین علت مراجعه بیماران به پزشک می باشد. بی اشتها، کاهش وزن، علائم کم خونی، تهوع، استفراغ و دیسفاژی نیز از علائم شایع می باشد. بسیاری از اوقات علت مراجعه بیمار به پزشک عوارض و یا علائم ناشی از متاستاز سرطان معده می باشد.

## هدف

هدف از این پژوهش گذشته‌نگر بررسی برخی از ویژگی‌های سرطان معده در رابطه با سن، جنس، شغل، عادات و اعتیاد و میزان گرفتاری معده و رابطه برخی از ریسک فاکتورهای در رابطه با این نئوپلاسم و مقایسه آن با یافته‌های کشورهای غربی می‌باشد.

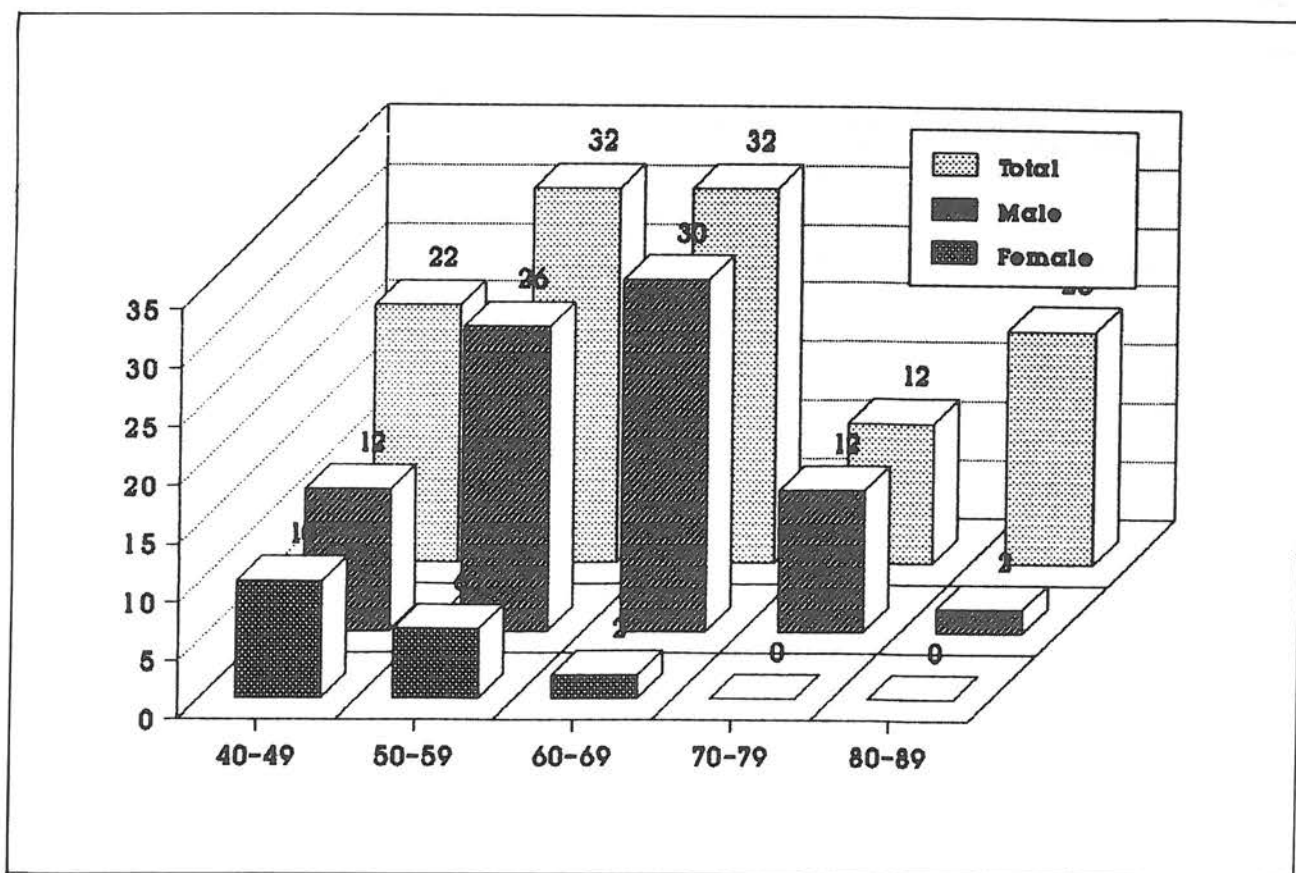
باید در نظر داشت که گرچه بیماران از دو بیمارستان دانشگاهی واقع در شهر تهران انتخاب گردیدند ولی اکثریت آنها بیمارانی بودند که از نقاط مختلف کشور ایران به این بیمارستانها مراجعه کرده بودند.

## نتایج و بحث

در این بررسی سرطان معده در مردان بین سنین ۵۰ تا ۷۰ سالگی (با میانگین ۶۰ سالگی) و در زنان بین سنین ۴۰ تا ۶۰ سالگی (با میانگین ۵۰ سالگی) شایع تر بوده است. در کل ۸۲ درصد بیماران را مردان و ۱۸ درصد آنها را زنان تشکیل داده بودند و نسبت مرد به زن ۴/۵ به ۱ بود که در مقایسه با نسبت مرد به زن ۲ به ۱ کشورهای غربی (۱۳، ۲) این نسبت نشان‌دهنده شیوع خیلی بیشتر سرطان معده در مردان بویژه در سنین بالا می‌باشد. ولی در مطالعه‌ای که توسط *khuroo* و

## مواد و روش

در این بررسی ۹۰ بیمار با تشخیص نهائی آسیب‌شناسی کانسر معده از بیمارستانهای شهید دکتر رهنمون و شهدای هفتم تیر به روش گذشته‌نگر (*retrospective*) مورد مطالعه قرار گرفت. این بیماران از نظر سن، جنس، شغل، وضعیت اقتصادی - اجتماعی، اعتیادات، گروه خونی، علائم، محل، نوع و درجه تمایز نئوپلاسم طبقه‌بندی و بررسی گردیدند.

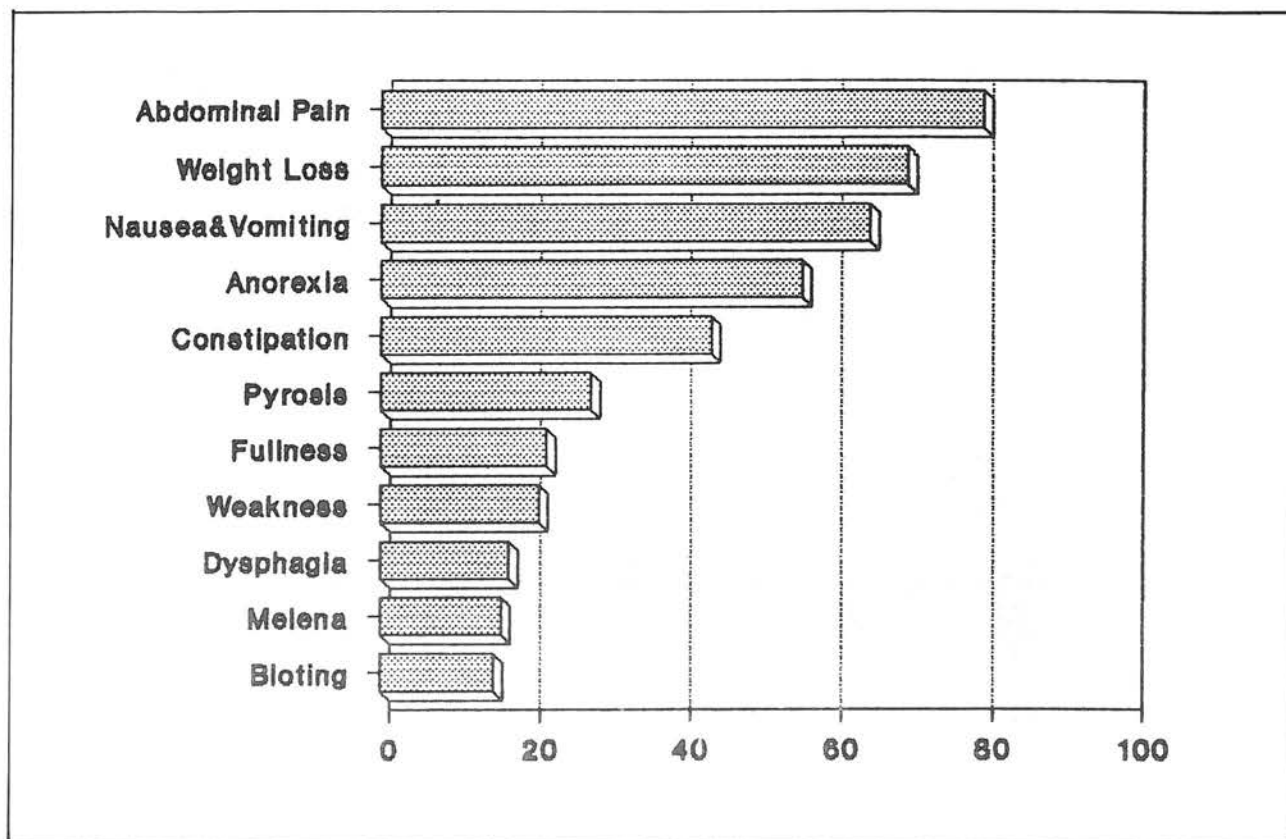


نمودار ۱- پراکندگی نسبی سرطان معده از نظر سن و جنس در ۹۰ بیمار

قارچی هم به نسبت بیشتری مصرف می‌کنند. وجود ۵۰ درصد کشاورز از نظر آماری مهم و بسیار قابل ملاحظه است و این یافته می‌تواند تأییدی باشد بر نظریه کنونی که مصرف زیاد غذاهای ذکر شده در بالا احتمالاً در پیدایش سرطان معده نقش دارد (۱۳، ۱۵، ۵).

۳۶ درصد از بیماران پیشینه طولانی در استعمال سیگار داشته و ۲۲ درصد آنها تریاک مصرف میکردند. ارتباط بین کانسر معده و سیگار قبلاً گزارش شده است (۷). و درباره استعمال تریاک بجاست گفته شود که برخی از بیماران پس از دچار شدن به سرطان معده از تریاک بعنوان یک ضد درد قوی استفاده می‌نمایند و در پرونده‌هایی که از آنها برای این بررسی استفاده گردید در این باره ذکری به میان نیامده بود ولی به هر حال رقم ۲۲ درصد قابل ملاحظه است و آیا ارتباطی بین کانسر معده و تریاک وجود دارد باید بخاطر سپرده شود. پیشینه استعمال مشروبات الکلی فقط در ۲

همکاران در سال ۱۹۹۲ در کشمیر انجام شد نسبت شیوع مرد به زن تقریباً مشابه بررسی ما را نشان داد (۱۱) لازم به ذکر است، که در این بررسی نسبت مبتلایان مرد به زن، در سنین مختلف کاملاً متفاوت است، بطوریکه در سنین بین ۴۰ تا ۵۰ سالگی نسبت مرد به زن ۱ به ۲ بوده که یک نسبت معکوس را نشان میدهد که دلالت بر شیوع نسبی بیشتر کانسر معده در زنان جوانتر را دارد. ولی در سنین بالاتر شیوع سرطان در مردان خیلی بیشتر بوده که حتی یک نسبت ۱۵ به ۱ در سنین بین ۶۰ تا ۷۰ را نشان داده و از سنین ۷۰ سالگی به بالا همه بیماران مرد بوده‌اند (نمودار ۱). بررسی نشان داد که ۵۰ درصد بیماران کشاورز و از طبقات پائین اجتماعی - اقتصادی بوده و اغلب در نقاط روستائی دورافتاده و محروم زندگی می‌کنند و تماس با کودهای شیمیائی نترات و خاک آغشته به نترات داشته و از غذاهای آلوده، نیمه فاسد، خشک و دود داده شده، نمک آلود و حاوی توکسین‌های



نمودار ۲- درصد شیوع علائم بالینی در ۹۰ بیمار مبتلا به سرطان معده

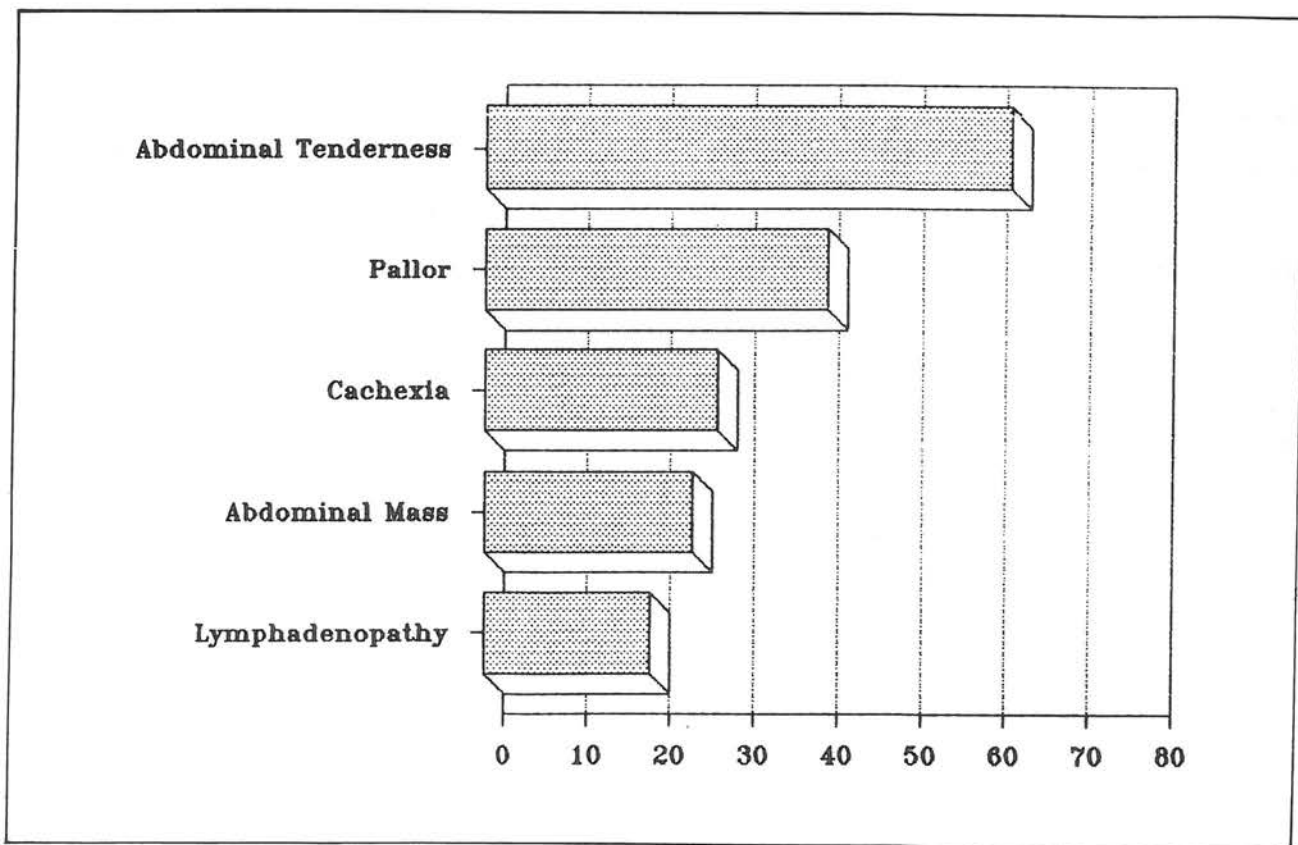
بزرگ در ۳ درصد، کاردیاریار ۸ درصد و فوندوس در ۲ درصد موارد بوده است. (نمودار ۴)

### نتیجه گیری

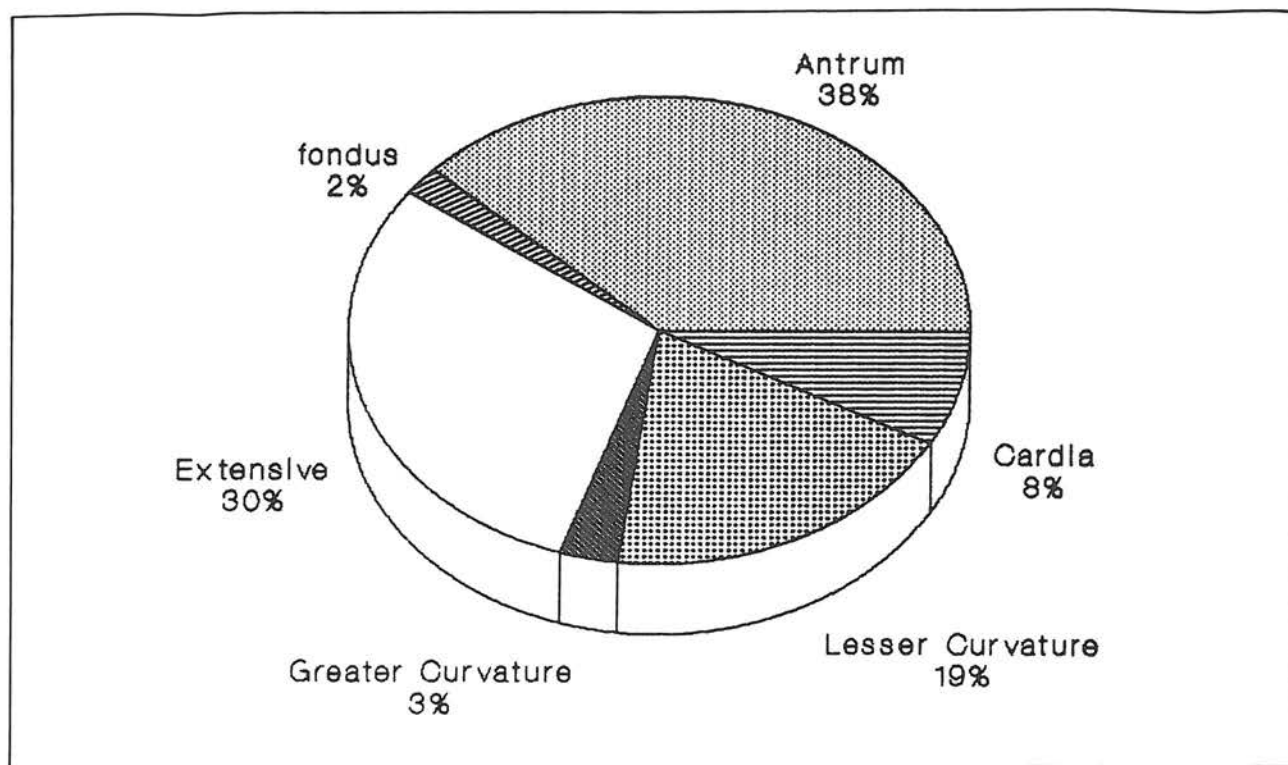
در این بررسی گذشته نگر (*Retrospective case control study*) نود مورد سرطان معده با تشخیص نهائی پاتولوژی مورد مطالعه قرار گرفت، ۵۰ درصد از بیماران کشاورز بودند که در نقاط محروم و دورافتاده زندگی کرده و علاوه بر تماس با کودهای شیمیائی نیترات و خاک آلوده به نیترات به علت عدم دسترسی به روش درست و بهداشتی در تهیه و نگهداری مواد غذایی، از غذاهای مانده، نیمه فاسد، پرباکتری و قارچ (توکسین های قارچی)، خشک شده، نمک آلود و دودی بمقدار زیادتری مصرف میکنند. ارتباط احتمالی مواد و غذاهای پیش گفته با سرطان معده که مورد نظر پژوهشگران می باشد در این بررسی نیز تأیید گردیده است. این بررسی

درصد بیماران وجود داشت که باز بخاطر خودداری از اعتراف بیماران به مصرف مشروبات الکلی رقم ۲ درصد را زیر سوال خواهد برد. سابقه فامیلی برای سرطان معده وجود نداشت. پخش نسبی سرطان معده در گروه های خونی مختلف در این بررسی تقریباً یکسان بود. علائم بالینی بترتیب شیوع، عبارتند از: احساس ناراحتی و یا درد ناحیه اپی گاستر، کاهش وزن، تهوع، استفراغ، بی اشتها، یبوست، ضعف، دیسفاژی و تیرگی مدفوع (نمودار ۲). شایعترین نشانه ها عبارتند از: دردناک بودن اپی گاستر در معاینه (*tenderness*) رنگ پریدگی، لاغری، و لمس توده در ناحیه اپی گاستر (نمودار ۳).

هشتاد درصد از بیماران در هنگام مراجعه از کم خونی با هموگلوبین های ۸-۱۳ گرم درصد رنج می بردند. در آندوسکوپی آنتروم شایعترین محل درگیری در معده بود (۳۸ درصد) گرفتاری انحنای کوچک در ۱۹ درصد، انحنای



نمودار ۳- درصد شیوع یافته های بالینی در ۹۰ بیمار مبتلا به سرطان معده



نمودار ۴- درصد درگیری نواحی مختلف معده در ۹۰ مورد سرطان معده

برانگیزد. فقط ۲ درصد از بیماران ما، اعتراف به مصرف الکل داشتند که ممکن است رقم واقعی نباشد. سابقه فامیلی هم در بررسی ما منفی بوده است که تا اندازه‌ای می‌تواند به علت آگاه نبودن برخی از بیماران از علت مرگ بستگان خود باشد. برتری گروه خونی ویژه‌ای وجود نداشت. مهمترین علائم بالینی احساس ناراحتی و درد در ناحیه اپی‌گاستر، بی‌اشتهائی و کاهش وزن و علائم ناشی از کم‌خونی بوده است.

در آندوسکوپی گرفتاری آنتروم در ۳۸/۷ درصد موارد دیده شده که تقریباً با نسبت درگیری این ناحیه در کشورهای غربی مطابقت دارد. ولی کاربرد ۸ درصد و فوندوس در ۲ درصد موارد گرفتار بود که نسبت به ۲۵ درصد درگیری ناحیه کاربرد در کشورهای غربی (۱۶) درگیری کم‌تر و قابل توجهی را نشان می‌دهد ولی گرفتاری تمام معده در ۳۰ درصد موارد دیده شد که در مقایسه با میزان ۵ درصد کشورهای غربی (۵) نشان دهنده تاخیر در مراجعه و تشخیص

همچنین نشان داد که نسبت شیوع سرطان معده در مردان به زنان ۴/۵ به ۱ و مغایر با نسبت تقریبی ۲ به ۱ در کشورهای غربی ولی مشابه پژوهش اخیر کشمیر می‌باشد (۱۱). این بررسی تائیدی دوباره بر شیوع بیشتر سرطان معده در گروه‌های پائین اجتماعی - اقتصادی بویژه کشاورزان می‌باشد. رقم ۳۶ درصد که سابقه طولانی استعمال دخانیات را داشتند قابل توجه می‌باشد. چون این رقم با نسبت تخمینی معتادین به سیگار بویژه در زنان مطابقت ندارد، می‌تواند توجیهی بر شیوع بسیار کمتر سرطان معده در زنان و شیوع بیشتر آن در مردان باشد. ۲۲ درصد با سابقه اعتیاد به تریاک هم با نسبت تخمینی معتادین به تریاک در کشور ما وفق نمی‌کند.

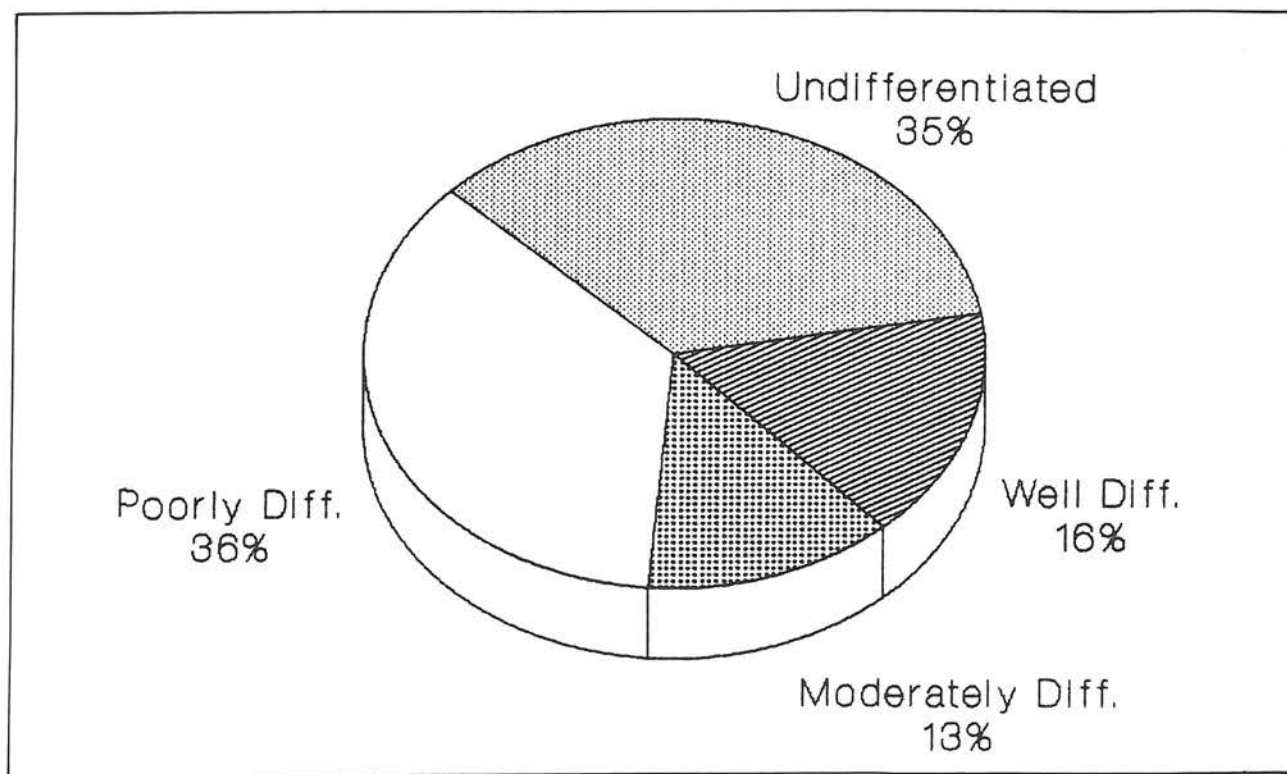
رابطه احتمالی بین سرطان معده و سیگار قبلاً گزارش شده است (۷) و از دخانیات تریاک به عنوان ریسک فاکتور احتمالی سرطان مری ذکر می‌گردد (۱۳، ۱۵، ۵) ولی نتیجه این بررسی می‌تواند کنجکاو‌ی‌ها را درباره نقش احتمالی دخانیات و تریاک در ایجاد سرطان معده نیز



در مراجعات اولیه میباشد. فقط در تعداد کمی از بیماران ضایعه سطحی (بدون گسترش و متاستاز) بوده است. در پاتولوژی ماکروسکوپی در بیشتر موارد نئوپلاسم از نوع پولیپوئید و اولسراتیو (*Polypoid and ulcerative*)، ۱۰/۸ درصد موارد از نوع منتشر (*Infiltrative*) و در ۲/۸ درصد موارد از نوع پخش شونده سطحی (*Superficial spreading*) بوده است. در میکروسکوپی ۹۶ درصد از نئوپلاسمها آدنوکارسینوما، ۳ درصد لمفوما و ۱ درصد لیومیوسارکوما تشخیص داده شد. از ۹۶ درصد آدنوکارسینوما ۱۱ درصد کاملاً تمایز یافته (*Well differentiated*) ۱۳/۵ درصد با تمایز متوسط (*Moderately differentiated*) ۳۵ درصد با تمایز کم (*poorly differentiated*) و ۳۹/۵ درصد موارد تمایز نیافته (*Undifferentiated*) بودند. (نمودار ۵)

بیماری می باشد. در ماکروسکوپی فقط ۱۰/۸ درصد از نوع منتشر و انفیلتراتیو (*Infiltrative*) با پیش آگهی بدتر و بقیه تقریباً از نوع پولیپوئید و اولسراتیو (با پیش آگهی بهتر) بوده است، در صورتیکه نوع انفیلتراتیو که از بدخیمی بمراتب بیشتری برخوردار است در کشورهای غربی شیوع زیادتری را نشان میدهد. از نظر میکروسکوپی ۹۶ درصد از نوع آدنوکارسینوما، ۳ درصد از نوع لمفوما و ۱ درصد از نوع لیومیوسارکوما بوده که تقریباً با آمار کشورهای غربی مطابقت دارد (۱۳، ۱۵، ۵).

در ۳۰ درصد موارد هم نئوپلاسم کاملاً پیشرفته با درگیری اکثر نقاط معده وجود داشت. که در مقایسه با رقم معمول ۵ درصد گرفتاری تمام معده در کشورهای غربی، رقم ۳۰ درصد نشانگر تشخیص دیررس بیماری بوده که ظاهراً به علت تاخیر در مراجعه بیماران و یا بررسی ناکامل تشخیصی



نمودار ۵- درصد تمایز هیستولوژیکی در ۹۰ مورد سرطان معده

## REFERENCES

- 1- Chen Cs et al; Levels of direct acting mutagens, total nitroso compounds in nitrosated fermented fish products consumed in high risk area for gastric cancer in Southern China, *Mutat. Res.* 1992 Feb. 265 (2):211-21
- 2- Cipniani F, Biatti E, Palli D; Gastric cancer in Italy, *Ital J Gastroenterol.* 1991 Sept - Oct 37(7): 429 - 35
- 3- Coggon D, Acheson ED; The geograhpy of cancer of the stomach, *Br. Med. Bull.* 1984. 40: 335
- 4- Correa P.; Clinical implications of recent development of gastric cancer pathology and epidemiology, *Semin Oncol.* 1985, 12:2
- 5- Davis FR, Neoplasm of the stomach in *Gastrointestinal Disease, Sleisenger - Fordtran (Eds.), 4th Edition, W.B. Saunders, Co.* 1989 (745 -767)
- 6- Forman D; *Helicobater pylori* infection: a novel risk factor with etiology of gastric cancer (editorial), *J. Natl. Cancer Inst.* 1991 83 (23): 1702 -3
- 7- Hoey J, Montvernay C, Lambert R; Wine and tobacco: risk factors for gastric cancer in France? *Am.J. Epidemiol.* 1981, 113:668
- 8- Jass JR; precancerous lesions of the stomach, *Gann Monograph on Cancer Research* 1986, 31:19
- 9- Jedrychowski, W et al; A case control study of dietary factors and stomach cancer risk in poland, *Int. J. cancer* 1986 37:837
- 10- Joossens JV, Geboers J; Nutrition and gastric cancer, *proc. Nutr. Soc.* 1981, 40:37
- 11- Khuroo MS et al; High incidences of esophageal and gastric cancer in Kashmir in a population with special personal and dietary habits, *Gut*, 1992 Jan; 23 (1): 11-15
- 12- Knight T et al; Nitrates and N nitrosoproline excretion in two italian regions with ontrasting rates of gastric cancer: the role of nitrate and other factors in endogenous nitrosation, *Int. J. Cancer* 1992 Mar 12; 50(5): 736-9
- 13- Mayer RJ; Neoplasm of the esophagus and stomach, *Harrison's principle of Internal Medicine, 12th Ed. McGraw Hill, Inc,* 1991(1248-51)
- 14- Mirvish SS; The etiology of gastric cancer, intragastric nitrosamide formation and other theories, *J. Natl Cancer Inst*, 1983 71: 631
- 15- Robert CK; Tumors of the stomach in *Internal Medicine, Jay H. Stein (Ed.) 3rd Edition, Little, Brown & Co.,* 1990 (343-348)
- 16- Rohde H et al; proximal compared with distal adenocarcinoma of the stomach: differences and consequences, *German Gastric Cancer TNM Study Group, Br. J. Surg.* 1991 Oct; 78 (10): 1242-8
- 17- Schafer I et al, The risk of gastric carcinoma after surgical treatment for benign ulcer disease, *N. Engl. J. Med.* 1983, 309: 1210
- 18- Schootenfeld D; Epidemiolgy of cancer of the esophagus, *semin. Oncol.* 1984 11:136
- 19- Shmookler BM, Buick MK; pathology and cytology of gastric cancer, *Cancer Treat. Res.* 1991 55:17-39
- 20- Silverberg E, Lubera J; *Cancer Statistics, 1986 CA,* 36: 9



