

## سرطان ناحیه کاردیای معده،

### شایعترین سرطان دستگاه گوارش فوقانی در اردبیل

#### بررسی نتایج به دست آمده در یک کلینیک اندوسکوپی

نویسندگان: دکتر عباس یزدانبد\*، دکتر محمد حسین درخشان\*\*، دکتر سید علیرضا سجادی\*\*،

دکتر رضا ملک‌زاده\*\*

\* - دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، \*\* - مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران

#### چکیده:

**مقدمه و اهداف مطالعه:** بر اساس آخرین گزارش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، سرطان معده شایعترین سرطان در کل ایران و در استان اردبیل بیش از همه جای ایران شایع است. به منظور مشخص کردن وضعیت سرطان‌های دستگاه گوارش فوقانی در این منطقه، یک بررسی اندوسکوپی طراحی و در این منطقه به مرحله اجرا گذاشته شد.

**مواد و روش کار:** این مطالعه در اولین و تنها کلینیک فوق تخصصی گوارش در استان اردبیل انجام شده است. از مجموع ۱۱۵۱۸ بیماری که در مدت یک سال به این کلینیک مراجعه کردند ۱۱۵۲ نفر (۱۰ درصد) به علت علائم گوارش مستمر تحت اندوسکوپی قرار گرفتند. ۱۶۲ نفر از این گروه بیماران دارای تومور ظاهراً بدخیم بودند (۱۴/۱ درصد). از هر بیمار حداقل ۶ بیوپسی اندوسکوپییک تهیه و نمونه‌ها برای بررسی تحویل بخش پاتولوژی شد. اطلاعات دموگرافیک پایه در مورد همه ۱۶۲ بیمار ثبت شد و تمام اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**نتایج:** میانگین و انحراف معیار کل بیماران مبتلا به سرطان ۱۰/۸ ± ۶۳/۵ سال و نسبت مرد به زن ۲/۱:۱۴ بود. ۱۱۱ نفر (۷۰/۷٪) از بیماران ساکن روستا و ۴۶ نفر (۲۹/۳٪) ساکن شهر بودند. در مطالعه هیستوپاتولوژیک، سرطان دستگاه گوارش فوقانی در ۱۵۷ نفر از بیماران (۱۳/۴٪) مشاهده شد. ۱۰۷ نفر از این بیماران (۶۸/۲٪) سرطان معده داشتند که از این تعداد ۵۳ نفر (۴۹/۵٪) در ناحیه کاردیا تومور داشتند. ۵۰ نفر از کل بیماران (۳۱/۸٪) مبتلا به سرطان مری بودند. شایعترین محل تومور در بدخیمی‌های دستگاه گوارش فوقانی به ترتیب کاردیا با ۵۳ مورد (۳۳/۸٪)، آنتروم با ۳۲ مورد (۲۰/۴٪)، تنه مری با ۲۷ مورد (۱۷/۲٪)، انتهای مری با ۲۳ مورد (۱۴/۶٪) و تنه معده با ۲۲ مورد (۱۴٪) بودند. نتیجه‌گیری: کاردیای معده در حال حاضر شایعترین محل بدخیمی معده در اردبیل است و تقریباً نیمی از موارد سرطان معده را تشکیل می‌دهد. پیشنهاد می‌شود ریسک‌فاکتورهای اختصاصی هر یک از زیرگروه‌های توپوگرافیک سرطان معده از جمله هلیکوباکتریلوری و نیتراهای غذایی مفصلاً مورد بررسی قرار گیرند.

#### کل واژگان:

سرطان معده - اردبیل - سرطان کاردیای معده

#### مقدمه:

شرقی (کناره غربی دریای خزر) از شیوع زیاد سرطان کاردیا در این مناطق حکایت می‌کنند. این مطالعه اندوسکوپی، برای مشخص شدن توزیع توپوگرافیک تومورهای مختلف دستگاه گوارش فوقانی در این منطقه که سرطان معده در آن شیوع بالایی دارد صورت گرفته است. مطالعه حاضر اولین مطالعه توصیفی است که برای تعیین زیرگونه‌های آناتومیک سرطان معده انجام گرفته و منتشر شده است.

#### مواد و روش کار:

این مطالعه در یک کلینیک خصوصی گوارش انجام شده که اولین مرکز درمانی فوق تخصص گوارش و کبد در استان اردبیل است. از مجموع ۱۱۵۱۸ بیماری که از شهریور سال ۱۳۷۸ لغایت شهریور

نتایج بررسی اخیر در زمینه مراقبت‌های سرطان توسط وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی جمهوری اسلامی نشان داده است که آدنوکارسینومای معده، شایعترین سرطان در ایران است و میزان مرگ و میر ناشی از آن در استانهای مختلف کشور ارقام متفاوتی را نشان می‌دهد. میزان مرگ و میر ناشی از سرطان معده در استان بوشهر در ساحل خلیج فارس ۳/۶ مورد در صد هزار نفر در هر سال است در حالی که در همان زمان، این میزان در آذربایجان شرقی در ناحیه شمال غرب ۸/۴ در صد هزار است<sup>(۱)</sup>. با تکیه بر یک گزارش قدیمی، این تصور وجود داشت که آدنوکارسینومای آنتر شایعترین نوع سرطان معده در ایران است<sup>(۲)</sup>. ولی برخی از گزارش‌های منتشر نشده از اردبیل و آذربایجان

## Gastric Cardia Cancer; the most common type of upper gastrointestinal cancer in Ardabil, Iran.

Abbas Yazdanbod MD\*, Mohammad Hossein Derakhshan MD\*\*, Ali Reza Sadjadi MD\*\*, Reza Malekzadeh MD\*\*

\*- Department of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil Iran.

\*\*- Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract:

**Background:** According to a recent report published by the Ministry of Health, Gastric cancer (GC) is the most common fatal cancer in Iran and its prevalence is highest in Ardabil Province. We designed this descriptive endoscopic survey to determine the type of upper gastrointestinal (GI) malignancy in this high prevalence area.

**Method:** This study was conducted in the first established subspecialty outpatient GI clinic in Ardabil City. Out of the 11,518 patients who were seen in this clinic during a period of one year, 1152 (10%) with persistent upper GI symptoms underwent upper GI fiberoptic endoscopy and 162 (14.1%) were found to have a tumor with malignant appearance. At least six endoscopic punch biopsies were obtained from all the tumors and sent for pathology. Demographic data was obtained from all 162 patients. Statistical analysis was performed using the SPSS statistical software.

**Results:** The mean age of the patients with cancer was  $63.5 \pm 10.8$  years and the male to female ratio were 2.14:1. Villagers constituted 111 (70.7%) and city residents constituted 46 (29.3%) patients. Upper GI cancer was diagnosed by histopathology in 157 patients (13.4%). Stomach cancer constituted 107 cases (68.2%), 53 (49.5%) of which were cancer of the cardia and 50 (31.8%) were esophageal cancer. The most common site of upper GI malignancy was the gastric cardia 53 (33.8%) followed by the antrum 32 (20.4%), esophageal body 27 (17.2%), distal esophagus 23 (14.6%), and gastric body 22 (14.0%).

**Conclusion:** Cancer of the gastric cardia is now the most common upper GI malignancy in Ardabil and constitutes almost half of all gastric cancers. It is recommended those subsite-specific gastric cancer risk factors, including H.Pylori and dietary nitrates, be studied in the future.

**Keywords:** Gastric Cancer, Ardabil, Gastric Cardia Cancer

هماتوکسیلین اتوزین رنگ آمیزی و توسط پاتولوژیست از نظر وجود سرطان بررسی شدند.

### نتایج:

در طول مدت یک ساله مطالعه، ۱۱۵۲ مورد اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی انجام شد و در ۱۶۲ نفر از بیماران یافته‌های اندوسکوپی دال بر سرطان مری و معده مشاهده گردید. پس از بررسی‌های پاتولوژیک نمونه‌های بیوپسی، ۱۵۱ مورد از این بیماران دارای سرطان مری و معده بودند ۶ نفر از بیماران نیز پس از انجام رزکسیون جراحی و مطالعه پاتولوژیک کشف و ثبت شدند. در نتیجه مجموع ۱۵۷ مورد (۱۳/۴ درصد) از بیماران دارای سرطان دستگاه گوارش فوقانی بودند.

میانگین سنی کلیه بیماران مبتلا به سرطان مری و معده  $63.5 \pm 10.8$  سال و نسبت مرد به زن ۲/۱۴:۱ بود. از کل ۱۵۷ مورد سرطان گاستروازوفازیا، ۵۰ مورد سرطان مری و ۱۲۷ مورد سرطان معده بود. ۱۱۱ بیمار ساکن روستا (۷۰/۷ درصد) و ۴۶ نفر بقیه (۲۹/۳ درصد) ساکن شهر بودند.

از نظر محل قرار گرفتن تومور، ۶ مورد (۱۲ درصد) از سرطان‌های

سال ۱۳۷۹، به این مرکز مراجعه کردند، ۱۱۵۲ نفر (۱۰٪) علایم و شکایات گوارشی جدی از قبیل دیسفاژی، درد شکم، کاهش وزن، آنمی، توده‌های شکمی، بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ داشتند که منجر به انجام اعمال تشخیصی مختلف از جمله اندوسکوپی دستگاه گوارش فوقانی شد. با استفاده از گاستروسکوپ Olympus مدل Q10 دستگاه گوارش فوقانی به صورت کامل بررسی شد. کلیه اندوسکوپی‌ها توسط یک گاستروانترولوژیست انجام و مخاط مری با دقت بررسی شد و محل آناتومیک Z-Line (خطی که اپیتلیوم اسکواموس با رنگ صورتی روشن را از مخاط قرمز تیره اپیتلیوم معده جدا می‌کند) مشخص گردید. در این مطالعه ناحیه دیستال مری، به قسمتی از مری که از Z-Line تا ۵ سانتی متر بالاتر از آن گسترش دارد اطلاق شده و حدود ۳ سانتی متر قسمت فوقانی معده نیز به عنوان کاردیا تعریف شده است و کلیه تومورهایی که از این ناحیه منشعب شده‌اند به عنوان سرطان کاردیا تلقی شده‌اند. در هر مورد، موقعیت تومور با دقت ثبت شد و حداقل ۶ بیوپسی پانچ از تمام توده‌ها گرفته شد.

نمونه‌های بیوپسی بعد از اوریاتاسیون روی کاغذ، در محلول فرمالین بافر ۱۰ درصد فیکس شدند و بعد از برش‌های متعدد با روش

جدول شماره ۱: سرطان مری، محل بروز و سن بیمار

محل تومور	تعداد (%)	میانگین سن ± انحراف معیار	میان سن	حداقل سن	حداکثر سن
یک سوم فوقانی	۶ (۱۲/۰)	۵۴/۷ ± ۱۷/۲	۵۴	۲۷	۷۵
یک سوم میانی	۲۱ (۴۲/۰)	۶۲/۶ ± ۱۱/۸	۶۲	۴۰	۸۵
یک سوم تحتانی	۲۳ (۴۶/۰)	۶۱/۷ ± ۱۴/۱	۶۵	۲۴	۸۸
جمع	۵۰ (۱۰۰)	۱۳/۵ ± ۶۱/۳	۶۳	۲۴	۸۸

طول نیم قرن گذشته در حال کاهش بوده است<sup>(۳-۵)</sup>. موضوع جالب توجه در این کاهش، افزایش همزمان انسیدانس سرطان کاردیا<sup>(۵-۸)</sup> بوده است که در حال حاضر بسیار شایعتر از آدنوکارسینوم ناحیه دیستال مری می باشد<sup>(۹)</sup>. در کشورهای در حال توسعه انسیدانس کل سرطان معده در حال افزایش است و تحقیقات نشان می دهند که میزان بروز سالانه این سرطان در طی چند دهه آینده نیز در نتیجه افزایش سالمندان، بیشتر خواهد شد<sup>(۱۵)</sup>.

شواهدی وجود دارند که نشان می دهند هر یک از سرطان های ناحیه آنتر و کاردیا عوامل اتیولوژیک متفاوتی دارند. تفاوت های دموگرافیک و افزایش سریع در میزان شیوع (Incidence) حاکی از این حقیقت است که دو تومور مذکور از نظر جنبه های اپیدمیولوژیک کاملاً متمایز هستند، بنابراین در بررسی های اتیولوژی و کارسینوژنز این سرطان مهلک، طبقه بندی آناتومیک باید دخیل باشد<sup>(۱۷)</sup>. مطالعات نشان داده اند که سرطان کاردیای معده سیر بالینی و رفتار بیولوژیک کاملاً متفاوتی نسبت به سرطان آنتر معده دارد و بیماران مبتلا به این گونه سرطان ها، پیش آگهی بدتری دارند و نیز برای معالجه و درمان در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان آنتر از خود کوتاهی نشان می دهند<sup>(۱۵)</sup>. بررسی های اخیر به وضوح نشان داده اند که فاکتورهای محیطی، به عنوان عوامل دخیل در پاتوژنز سرطان معده مطرح هستند و در این میان گاستریت ناشی از H.pylori؛ عادات غذایی و مواجهه با مواد کارسینوژن در محیط کار، عوامل شناخته شده تری به شمار می آیند.

مری در ناحیه فوقانی، ۲۱ (۴۲ درصد) مورد در قسمت میانی و ۲۳ مورد باقیمانده (۴۷) در قسمت دیستال مری قرار داشتند. جدول شماره ۱ محل و میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان مری را نشان می دهد. از نظر هیستوپاتولوژی، فقط ۵ مورد (۱۰ درصد) از تومورهای مری آدنوکارسینوما و ۹۰ درصد باقیمانده اسکوآموس کارسینوما بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان مری  $۶۱/۳ \pm ۱۳/۵$  سال و نسبت مرد به زن ۰/۹۲ به ۱ بود. سایر یافته های مربوط به سرطان مری در جدول شماره ۱ ملاحظه می شود.

به استثنای یک مورد Large sell lymphoma که در قسمت دیستال معده یک مرد ۶۰ ساله مشاهده شد، تمامی تومورهای معده آدنوکارسینوما بودند. کاردیای معده با ۵۳ مورد (۴۹/۵ درصد) بیشترین محل استقرار تومورهای معده بود. آنتروم با ۳۲ مورد (۲۹/۹ درصد) و تنه معده با ۲۲ مورد (۲۰/۶ درصد) دومین و سومین محل شایع تومورهای معده بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان کاردیا در زمان تشخیص  $۶۳/۵ \pm ۱۰/۲$  سال بود. مردان در زمان ابتلا به این سرطان اندکی مسن تر از زنان بودند. هر چند ساکنین شهرها ۶ سال زودتر از روستائیان به این بیماری مبتلا شده اند، اما این تفاوت با در نظر گرفتن قدرت آماری ۹۵ درصد معنی دار به شمار نمی آید (جدول ۲ و ۳).

#### بحث:

میزان بروز آدنوکارسینومای معده در کشورهای صنعتی غرب در

جدول شماره ۲: موقعیت سرطان های معده بر حسب سن و جنس

محل تومور	تعداد (درصد)	نسبت مرد به زن	میانگین سن ± انحراف معیار		میان سن
			مردان	زنان	
کاردیا	۵۳ (۴۹/۵)	۲/۵ : ۱	۶۵/۲ ± ۱۰/۳	۵۹/۸ ± ۹/۷	۶۰
تنه معده	۲۲ (۲۰/۶)	۳/۴ : ۱	۶۵/۴ ± ۸/۶	۶۶/۰ ± ۸/۹	۶۶
آنتروم	۳۲ (۲۹/۹)	۶/۸ : ۱	۶۶/۰ ± ۷/۵	۵۹/۳ ± ۵/۰	۶۱

جدول شماره ۳:

محل تومور	تعداد (درصد)	نسبت مرد به زن	میانگین سن $\pm$ انحراف معیار	روستایی	میانگین سن $\pm$ انحراف معیار	روستایی	میانگین سن $\pm$ انحراف معیار	شهری	میانگین سن $\pm$ انحراف معیار	شهری
کاردیا	۵۳ (۴۹/۵)	۱ : ۱/۷	۶۵/۲ $\pm$ ۹/۲	۶۵	۶۱/۲ $\pm$ ۱۱/۹	۶۲				
تنه معده	۲۲ (۲۰/۶)	۱ : ۲/۱	۶۶/۵ $\pm$ ۸/۶	۶۶	۶۳/۴ $\pm$ ۸/۴	۶۱				
آنتروم	۳۲ (۲۹/۹)	۱ : ۲/۴	۶۶/۰ $\pm$ ۸/۷	۶۶	۶۳/۸ $\pm$ ۴/۱	۶۲				

نقش حفاظتی در مقابل سرطان کاردیای معده داشته باشند، کما اینکه این نقش در مطالعات دیگر نیز زیر سؤال رفته است<sup>(۱۳)</sup> و از آنجا که عفونت هلیکوباکتریلوری ده‌ها سال تداوم داشته است بنابراین سایر فاکتورهای غذایی و محیطی باید در افزایش این سرطان در ایران مؤثر باشند.

بر طبق آخرین آمارهای موجود از میزان مرگ و میر در اردبیل، معلوم می‌شود که مرگ و میر ناشی از سرطان معده بیش از ۳۰ درصد از کل مرگ‌های ناشی از سرطان‌ها را به خود اختصاص داده است<sup>(۱۱)</sup>. اغلب سرطان‌های معده در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند و در این زمان، شانس زندگی ۵ ساله بیماران حداکثر ۱۵ درصد خواهد بود. به همین دلیل، سرطان معده به تنهایی مسئول ۷۵۰/۰۰۰ مرگ در هر سال در دنیا به حساب می‌آید<sup>(۱۵)</sup>. تمام تحقیقات اپیدمیولوژیک در مورد این سرطان باید به کشف عوامل اتیولوژیک، زمینه‌های ژنتیک و پاتوژنیز معطوف شوند تا بتوانند استراتژی پیشگیری مؤثر در مقابل این بیماری مهلک را مشخص کنند.

عفونت هلیکوباکتر پیلوری در بسیاری از نقاط ایران بسیار شایع است. مطالعات سرواپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که قریب به ۹۰ درصد جمعیت ایران به این میکروب آلوده هستند<sup>(۱۴)</sup> و در حدود ۸۰ درصد هلیکوباکترهای موجود از نوع Cag+ می‌باشند که قدرت بیماری‌زایی بیشتری دارند<sup>(۱۵)</sup>. در بسیاری از نقاط کشور این عفونت از سال‌های ابتدای زندگی دامن‌گیر می‌شود. بررسی قبلی بر روی کودکان مدارس ابتدایی اردبیل نشان داده است که ۳۴ درصد از کودکان گروه سنی ۱۰-۵ سال و ۴۸ درصد گروه سنی ۱۵-۱۰ سال از نظر سرولوژی عفونت باکتری دارند. این ارقام به طور قابل توجهی بالاتر از میزان‌های مشابه در کودکان استان یزد (۲۰ درصد و ۳۱ درصد) هستند.

چند مطالعه اخیر عقیده پیشین مبنی بر این که عفونت هلیکوباکتر پیلوری فقط برای سرطانهای غیرکاردیا عامل خطر است را نقض کرده و نشان داده‌اند که دو نوع سرطان معده آنترال و کاردیا می‌توانند متعاقب عفونت *H. pylori* پدید آیند<sup>(۱۴،۱۵)</sup>. فیبر غذایی و آنتی اکسیدانت‌ها هر دو، در رژیم غذایی ساکنان اردبیل به وفور وجود دارند و به نظر نمی‌رسد

## References:

- Ministry of Health and Medical Education. Death in four provinces of Iran. 2000.
- P. Haghghi and Kh. Nasr. Gastrointestinal Cancer in Iran. J Chron Dis. 1971; 24: 625-33.
- Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. Int J Cancer. 1988; 41: 184-97.
- Wangenstein OH. The problem of gastric cancer. JAMA. 1947; 134: 1161-9.
- Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics. CA Cancer J Clin. 1991; 41:19-36.
- Atonioli DA, Goldman H. Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. Cancer. 1982; 50: 775-81.
- Meyers WC, Damiano RJ, Rotolo FS, et al. Adenocarcinoma of the stomach: Changing patterns over the last 4 decades. Ann Surg. 1987; 105: 1-8.
- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA. 1991; 265: 1287-9.
- Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, et al. Increasing incidence of adenocarcinoma of esophagus and esophagogastric junction. Gastroenterology. 1993; 104: 510-31.
- Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1269-76.
- Unpublished data, Ardabil Health Branch annual reports. Ardabil University of Medical Science. 2000.
- Limburg Pj, Qiao YL, Mark SD, et al. Helicobacter pylori seropositivity and subsite-specific gastric cancer risks in Linxian China. J of Nat Cancer Inst. 2001; 93: 26-33.
- Terry p, Lagergren J, Ye W, Wolk A and Neyern O. Inverse association between intake of cereal fiber and risk of gastric cancer. Gastroenterology. 2001; 120: 387-91.
- Massarrat S, Saberi Firoozi M, Soleimani A, et al. Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome, and constipation in two populations in Iran. Euro J Gastroenterol Hepatol. 1995; 7: 427-433.
- Massarrat S. Personal communication (Un-published data).