

آیا سرطان معده قابل پیشگیری است؟

نویسنده: دکتر صادق مسرت*

Abstract: IS GASTRIC CANCER PREVENTABLE?

Massarrat s.

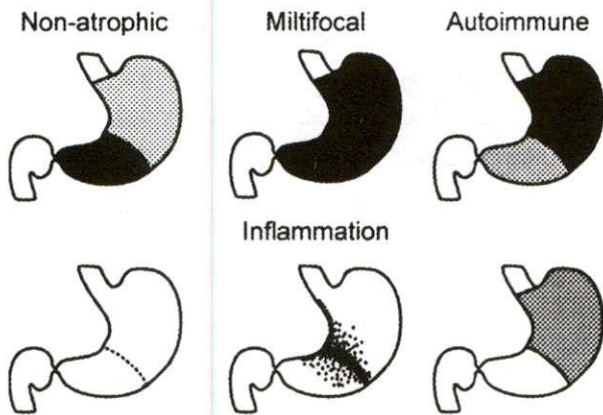
Although gastric cancer incidence is decreasing in the last decades compared with the time period after the last world war in developed countries, it is very common in the developing countries and in the north provinces of Iran. The natural history of chronic gastritis clearly showed that gastric cancer develops in the mucosa with severe atrophy and intestinal metaplasia. The most common type of gastritis is helicobacter pylori- induced antral gastritis, which usually appears in the childhood. The very less common type, namely autoimmune gastritis is located in fundus or corpus area. An other type is diffuse and widespread inflammation, which is induced by H.Pylori and occurs in all gastric areas, called multifocal gastritis or pangastritis. Epidemiologic studies have shown that H.Pylori is a major inducer of gastric cancer and the infected persons have risk to develop 3 to 6 times more gastric cancer than not-infected ones. The infected young individuals, when they take less citrus fruits, which contain C and E vitamins and beta-carotens or antioxidants, are prone to develop advanced pangastritis with mucosal atrophy and intestinal metaplasia. If these persons take more salts, the development of dysplasia and cancerous lesions is accelerated. The eradication of H.Pylori, as has been shown to reduce the peptic ulcer relapse, could probably reduce the gastric cancer of lower parts of stomach by 60%. The gastric cancer prevention programs by eradication of H.Pylori and the addition of antioxidants are in progress in China, Venezuela and other countries. The earlier results will probably be published not earlier than in the next decade. It seems to be cost-effective to eradicate H.Pylori in the populations in the areas with high gastric cancer prevalence. This policy prevents not only the development of gastric cancer, but, however, leads to reduce peptic ulcer prevalence and H.Pylori - associated gastric disorders.

خلاصه مقاله:

معده شروع می‌شوند. آزمایش‌های اپیدمیولوژی نشان داده است که افراد مبتلا به سرطان معده ۳ تا ۶ برابر بیشتر از افراد غیرسرطانی سابقه عفونت با هلیکوباکتر را نشان می‌دهند. التهاب مخاط معده در زمان طفولیت به علت عفونت این باکتری همراه با عدم مصرف مرکبات که ویتامین‌های C، E و بتاکاروتن یا آنتی‌اکسیدان را دارند باعث پیشروی التهاب به طرف آتروفی و بروز مخاط شبیه روده می‌شود، در این حال مصرف زیاد نمک ممکن است باعث ظهور سلول‌های پیش‌سرطانی (Dysplasia) و سرطانی بشود، ریشه‌کن کردن باکتری هلیکو همان طوری که از عود زخم‌های پپتیک جلوگیری می‌کند و لنفوم محدود به مخاط معده را هم بهبود می‌بخشد به احتمال می‌تواند از روند تبدیل مخاط به طرف آتروفی و بروز مخاط شبیه روده جلوگیری کند، به طوری که نبودن مواد آنتی‌اکسیدان و مصرف زیاد نمک نتوانند به نوبه خود باعث ایجاد سرطان معده بشوند پیش‌بینی می‌شود با ریشه‌کن کردن باکتری بتوان از ۶۰ درصد از سرطان‌های معده بالاخص سرطان‌های قسمت تحتانی معده جلوگیری کرد. بررسی‌های بین‌المللی در ونزوئلا، ژاپن و چین چه از راه ریشه‌کن کردن باکتری و چه از راه اضافه‌کردن

سرطان معده در ممالک صنعتی شیوع کمتری را در مقایسه با زمان بعد از جنگ جهانی دارد، اما هنوز در ممالک در حال رشد از شیوع بالایی برخوردارست، سرطان معده در ایران، در نواحی شمال به ویژه در آذربایجان جزو شایعترین سرطان‌هاست. مطالعات هیستولوژی مخاط معده و سیر تغییرات آن با زمان نشان داده است که سرطان معده هنگامی بروز می‌کند که مخاط معده به مرور زمان دچار التهاب دیرپا و مزمن (Chronic gastritis) همراه با آتروفی و بروز بافتی شبیه روده (Intestinal Metaplasia) بشود، شایعترین نوع التهاب مزمن معده التهاب ناشی از عفونت با هلیکوباکتر پیلوری از دوره کودکی و جوانی است که محدود به آنتروم (Antral gastritis) است گاستریت انواع دیگری نیز دارد نوع کم‌شایع گاستریت، بدنه (Corpus) معده را درگیر می‌کند و با مکانیسم اتوایمون همراه است (Autoimmune gastritis) نوع دیگر گاستریت که در آن گاستریت، چند کانونی است (Multifocal gastritis) هلیکوباکتر پیلوری دخالت دارد و در آن نواحی گاستریتی از چند نقطه معده بخصوص در فاصله بین آنتر و بدنه

شکل شماره ۱ سه نوع گاستریت معده
مطابق طبقه‌بندی سیدنی و هوستون:



Atrophy and Metaplasia

میزان التهاب از یک طرف (مناطق سیاه معده در رده بالا) و آتروفی و متاپلازی انتستینال از طرف دیگر (در رده پائین شکل) با نمودار کردن مناطق درگیر شده به شکل تاریک روشن و نقطه‌ای در سه نوع گاستریت معده: در قسمت راست نوع اتوایمون یا گاستریت A و در قسمت کاملاً چپ گاستریت نوع B ناشی از عفونت هلیکوباکتریپیلوری (non-atrophic) و در قسمت وسط بالا و پائین تصویر گاستریت مولتی فوکال یا چند منطقه که در آن التهاب در تمام نقاط معده منتشر شده ولی آتروفی و متاپلازی بیشتر در قسمت وسط معده بخصوص در ناحیه انحناء کوچک معده ظاهر می‌شود.

در اوایل دهه این قرن متوجه شد که سرطان هنگامی در مخاط معده بروز می‌کند که زمینه‌ای از گاستریت مزمن (Chronic gastritis) وجود داشته باشد. در واقع او را می‌توان مطرح‌کننده این تئوری که «بدون گاستریت مزمن بروز سرطان معده ممکن نیست» دانست^(۳). با به کار بردن آندوسکوپ و امکان بررسی سیر تغییر مخاط معده در بیماری‌های گوناگون معده می‌توان به این نتیجه رسید که مخاط به مرور زمان دچار انواع مختلف گاستریت می‌شود. اولین بار در نیمه دوم قرن اخیر دو نوع گاستریت به وسیله دانشمندان استرالیایی گزارش شده بود^(۴). یکی از اینها شایعترین نوع گاستریت و محدود به آنتروم یا قسمت پائین معده است که آن را گاستریت آنتر (Antral gastritis) یا گاستریت نوع B می‌نامند، این نوع گاستریت با زیاد شدن سن کم‌کم به قسمت بالای معده گسترش پیدا می‌کند و تحت شرایط خاص ممکن است تمام مخاط معده را دربرگیرد و از محدوده آنتر تجاوز کند و به گاستریت نوع منتشر و فراگیر (Diffuse gastritis or Pangastritis) تبدیل گردد. نوع دیگر گاستریت که کمتر شایع است گاستریت محدود

ویتامین‌ها به غذای روزانه در حال انجام هستند که نتایج آنها پس از گذشت لااقل ۵ تا ۱۰ سال گزارش خواهد شد. به نظر می‌رسد که در مناطق با شیوع فراوان سرطان معده درمان ضد باکتری برای پیشگیری سرطان معده باصرفه باشد. علاوه بر این که درمان ریشه‌کنی باکتری احتمال کم‌شدن چشمگیر سرطان معده را در بر خواهد داشت خود، باعث بهبودی کامل زخم و عود آن و همچنین کمک به جلوگیری از ضایعات مختلفه معده می‌شود.

۱-۱ - شیوع سرطان معده:

سرطان معده قبل از جنگ جهانی دوم در تمام ممالک شایعترین نوع سرطان را تشکیل می‌داده ولی به مرور زمان شیوع آن در چند دهه اخیر در ممالک غربی، بخصوص در آمریکای شمالی کمتر شده است. اما هنوز در اغلب ممالک جهان سوم، و نیز به علت عوامل محیطی خاص در برخی از کشورهای آمریکای جنوبی (از جمله کلمبیا و ونزوئلا) و کشورهای آسیایی مثل ژاپن از شیوع بالایی برخوردار است. حتی در بعضی از ممالک جهان از جمله چین بین شمال و جنوب آن کشور تفاوت فاحشی از نظر شیوع وجود دارد. در ژاپن و کلمبیا شیوع سرطان معده حدود ۸۰ در صدهزار نفر در سال است در حالی که در ایالات متحده و آمریکای شمالی و کشورهای اروپای غربی، شیوع کمتر از ۱۰ در صدهزار نفر دیده می‌شود^(۱). در ایالات متحده سرطان معده، در افراد آفریقایی‌الصل و در کسانی که در دهه‌های اول این قرن از ژاپن مهاجرت کرده‌اند تقریباً دو برابر شایعتر از افراد نژاد سفید و آسیایی است. مطالعه جمعیت‌ها در ممالک با شیوع بالای سرطان معده که به ممالک دیگر با شیوع کم مهاجرت کرده‌اند توانسته است اطلاعات جالبی را از نظر عوامل خطررزی سرطان معده در اختیار پژوهشگران بگذارد. این تحقیقات نشان داده است که ژاپنی‌هایی که در هنگام کودکی با پدر و مادر خود به جزیره هاوانی (Hawaii) مهاجرت کرده‌اند و تحت شرایط محیط جدید سال‌ها زیسته‌اند همچنان شیوع سرطان بالایی همانند ژاپن داشته‌اند در صورتی که خطر بروز سرطان در فرزندان آنان شبیه مردم مقیم آمریکا بوده است. این مطالعات که در بیست سال پیش انجام گرفت نشان داد که عاملی که باعث بروز شایع سرطان در ژاپنی‌های مقیم آمریکا می‌شود بستگی به وراثت و عادات محیطی و غذایی نداشته است بلکه می‌بایستی در سنین جوانی کسب شده و بعدها در دوره سنین بالا اثرهای خود را برای ایجاد سرطان بر جای گذاشته باشد که در این مقاله بعداً به آن اشاره می‌شود^(۲).

۱-۲ - چگونگی بروز سرطان معده:

قبل از این که سلول‌های سرطانی در معده شروع به نمو کنند و غده سرطانی را با علامت خاص خود به وجود آورند تغییراتی باید در فواصل چندین دهه در مخاط معده انجام گیرد که شرایط را برای نمو سلول‌های سرطانی ایجاد کند. Konjetzny دانشمند جراح و آسیب‌شناس آلمانی

شکل شماره ۲: ساختمان طبیعی مخاط معده در قسمت بالای معده:



حفره‌های ورودی به داخل فضای گلاتندول ابتدا قدری گشاد (gastric pits) و سپس تنگ و باریک و کشیده شده به عمق مخاط دیده می‌شوند که از سلول‌های اصلی ترشح کننده موکوس و سلول‌های جانبی (Parietal Cells) که محل ترشح اسید کلریدریک است تشکیل شده‌اند در فواصل بسیار محدود بین گلاتندول هیچگونه سلول‌های آماسی دیده نمی‌شود.

سرطان معده زندگی می‌کنند دیده می‌شود. سرطان معده معمولاً از دو نوع بافت تشکیل شده است که یکی ساختمان غددی شکل از نوع سلول‌های روده‌ای (Intestinal type) دارد و دیگری بدون ساختمان غددی است و سلول‌های سرطانی به طور نامنظم و گسترده بافت سرطانی را تشکیل می‌دهند که به این نوع، نوع منتشر یا گسترده (Diffuse type) می‌گویند، نوع روده‌ای بیشتر در زمینه متاپلازی روده‌ای (IM) به وجود می‌آید، در صورتی که در نوع دوم بافت سرطانی

به قسمت بالای معده است که به آن گاستریت بدنه (Corpus gastritis) یا گاستریت نوع A گفته می‌شود، با پیشرفت این ضایعه اسید معده کمتر ترشح می‌شود و یا کاملاً ترشح خود را از دست می‌دهد (Achlorhydria). در سرم این بیماران معمولاً آنتی‌بادی ضد سلول‌های کناری (Parietal cells) وجود دارد و میزان گاسترین بسیار بالا می‌رود. این نوع گاستریت به علت کمبود فاکتور اینترینسیک (Intrinsic factor) گاهی باعث ایجاد آمی پرنسیوز (Pernicious) می‌شود. در سابق تصور می‌شد که این نوع گاستریت بیشتر از سایر گاستریت‌ها با سرطان معده همراه است، اما بررسی‌های بیشتری که به وسیله آسیب‌شناسان مختلف از جمله Correa انجام گرفته است^(۶) نشان داده که نوع دیگری از گاستریت هم وجود دارد که در یک زمان در چند منطقه از معده یعنی هم در آنتروم و هم در قسمت بالای معده به وجود می‌آید که به آن گاستریت چند کانونی (Multifocal gastritis) گفته می‌شود، نوع پیشرفته این گاستریت بیشتر از دو نوع دیگر با سرطان معده همراه می‌شود^(۷) طبقه‌بندی گاستریت با موافقت متخصصین آسیب‌شناسی از نقاط مختلف جهان امروزه بر طبق همایش در شهر سیدنی استرالیا در سال ۱۹۹۰ و سپس در هاستون آمریکا در سال ۱۹۹۵ صورت گرفته است و به طوری که در تصویر شماره ۱ آورده شده شامل سه نوع گاستریت A، B و چند کانونی (Multifocal)^(۸) است.

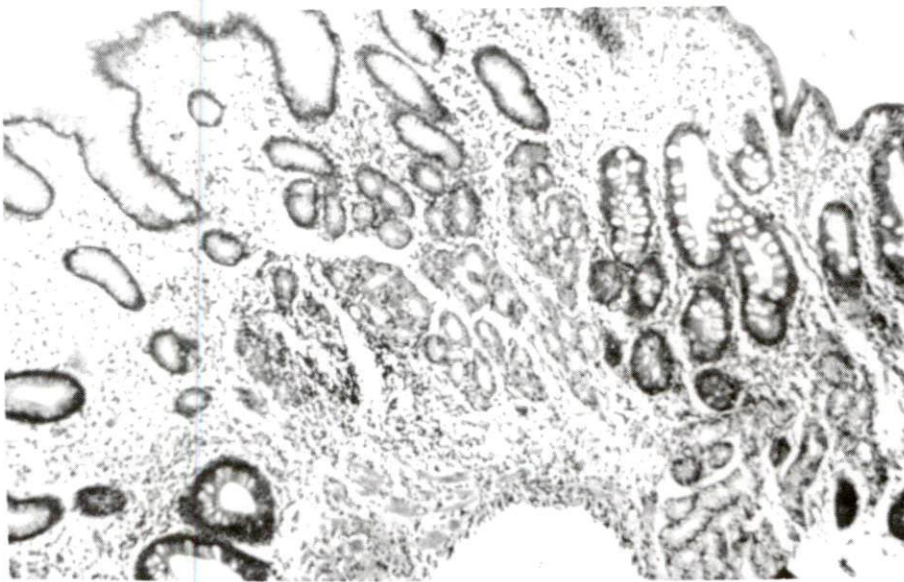
بررسی‌های مختلف که به صورت آینده‌نگر در رابطه با تغییرات مخاط معده با گذشت زمان بخصوص به وسیله گروهی از محققین فنلاندی همراه با Siurala انجام گرفت، نشان داد که التهاب مخاط معده که ابتدا از نوع سلول‌های آماسی و لنفوسیت و پلاسموسیت در نواحی سطحی مخاط ایجاد می‌شود (Superficial gastritis) با گذشت زمان به سطوح عمیق‌تر مخاط گسترش پیدا می‌کند، و تغییرات آتروفیک را سبب می‌شود (Chronic atrophic gastritis) و همچنین باعث تغییر ساختمان غددی (Glandular) و از بین رفتن آن و تبدیل آن به یک مخاط با غدد تغییر یافته شده مخاط روده (Intestinalization) با ضخامت کمتر (Atrophy) می‌شود و بالاخره با سیر طولانی بیش از ۲۰ سال به متاپلازی روده‌ای (Intestinal metaplasia = IM) که در آن سلول‌های جامی شکل مخصوص روده کوچک (Goblet cells) وجود دارند تبدیل می‌گردد^(۹). (شکل شماره ۳ و ۲). این تبدیل در منطقه بدنه و بالای معده سبب‌ساز آکلریدری (عدم ترشح کامل اسید) و از بین رفتن کامل سلول‌های ترشح‌کننده اسید (Parietal cells) می‌شود. وجود آتروفی و «روده‌ای شدن» مخاط آنتر یا بدنه معده دو تغییر اساسی مخصوص به سنین بالاست. در این نواحی نخست سلول‌های پیش‌سرطانی (قبل از سلول‌های مشکوک به سلول‌های سرطان) به وجود می‌آیند که دارای هسته‌های بزرگ و نامنظم هستند که به آن دیسپلازی (Dyplasia) گفته می‌شود. آتروفی و متاپلازی روده‌ای (IM) مدت‌ها قبل از ظهور سرطان در مخاط معده افرادی که در نواحی با شیوع بالای

زخم دوازدهه و معده و سرطان و لنفوم معده هستند و رابطه این ضایعات با باکتری هلیکو در مخاط معده که قابل ریشه کن کردن است توجه مخصوص تمام علاقه‌مندان به تحقیق در رشته گوارش را به خود معطوف کرده است، در حالی که در سال‌های آخر دهه گذشته (۱۹۸۳ تا ۱۹۸۹) تعداد انتشارات علمی در رابطه با هلیکوباکتر در مجلات پزشکی دنیا از ۲۰ عدد تجاوز نمی‌کرد در سال گذشته به تنهایی بیش از هزار کار علمی راجع به این باکتری منتشر شد. اگر به تعداد درصد عفونت جوامع به این باکتری توجه کنیم می‌بینیم که حدود نیمی از مردم ممالک صنعتی و ۸۰-۹۰ درصد مردم ممالک در حال رشد مبتلا به عفونت (در مخاط معده) با این باکتری هستند، و به خوبی می‌توان ادعا کرد که این عفونت شایع‌ترین عفونت در انسان‌ها (پس از هیاتیت‌های ویروسی و سل) است. همان طوری که مبتلایان باسیل کخ و ویروس‌های مختلف هیاتیت B، C سال‌ها بدون علامت بالینی هستند و بیماری فقط در تعداد کمی از افراد مبتلا به عفونت با علامت و پیشروی آن ظاهر می‌شود، عفونت با هلیکوباکتر پیلوری هم سال‌ها (از زمان کودکی) و در اکثریت افراد جامعه بروز می‌کند و در طول مدت عمر با عوارض توأم نیست، اما در زمینه عوامل دیگر محیطی و ارثی و غذایی و عاداتی، یک عامل مهم بیماری‌زا (Co-factor) در ایجاد بیماری‌های معدی است.

می‌تواند بدون وجود چنین زمینه‌ای و از مخاط بدون تغییر بافتی (بخصوص در قسمت بدنه معده) آغاز شود. مخاط معده آتروفیه شده همیشه به طور معمول با تغییرات بافتی مخاط از نوع متاپلازی روده‌ای همراه است، چنانچه مخاط معده همراه با گاستریت بدون آتروفی مخاط باشد ضریب خطر برای بروز سرطان در مقایسه با مخاط کاملاً طبیعی در آنتر معده حدود ۲/۵ برابر است. چنانچه گاستریت در آنتر معده همراه با آتروفی متوسط باشد این ضریب خطر به ۹ برابر افزایش می‌یابد بخصوص اگر این آتروفی و التهاب تمام نواحی معده را (Pangastritis) درگیر کرده باشد، چنانچه گاستریت همراه با آتروفی محدود به بدنه (Corpus) معده باشد و نواحی آنترال را درگیر نکرده باشد ضریب خطر برای بروز سرطان ۴/۴ برابر خواهد بود^(۱۱). در بررسی‌های مختلف نشان داده شده که گاستریت نوع B به وسیله عفونت با هلیکوباکتر پیلوری به وجود می‌آید و از این نظر به آن قبل از این که هلیکوباکتر پیلوری کشف بشود گاستریت ناشی از عوامل محیطی می‌گفتند. همان طور که می‌دانیم در گاستریت نوع A بیشتر زمینه ارثی و مکانیسم اتوایمون (Autoimmune) دخالت دارد، زیرا که در خون افراد مبتلا به این نوع گاستریت آنتی‌بادی‌های ضد سلول‌های پاریتال و ضد فاکتور داخلی یا اینترینسیک (Intrinsic factor) دیده می‌شوند.

۲-۱ - رابطه هلیکوباکتر پیلوری و سرطان معده:

شکل شماره ۳: گاستریت پیشرفته آتروفیه در قسمت بدنه معده:



در اینجا مخاط بدنه معده کاملاً تغییر یافته، در عوض حفره‌های ورودی گشادتر و طول آنها بسیار کم شده و در برخی از نواحی با سلول‌های با فضای گرد و گاهگاهی مرتبط به فضای داخل حفره گلاتدول مسلح می‌شوند که شبیه سلول‌های مخاط روده بوده (Goblet Cells) که به مجمده آنها Intestinal Metaplasia گفته می‌شود. قطر مخاط بسیار کم و در فواصل غدد سلول‌های آماسی به طور فراوان دیده می‌شود.

از بیش از صد سال پیش، رؤیت این باکتری با میکروسکپ در مخاط معده چندین بار گزارش شده است، اما شناسایی مجدد و شناخت و مورد اهمیت قرار دادن آن برای اولین مرتبه به وسیله همکاری تنگاتنگ سه دانشمند استرالیایی از سه رشته مختلف یعنی Marschal (متخصص گوارش)، Warren (آسیب‌شناس)، Goodwin (میکروشناس) در سال ۱۹۸۳ صورت گرفته است^(۱۱) در ۱۵ سال گذشته و بویژه با بررسی‌هایی که از ۸ سال پیش انجام شده، انقلابی در شناخت علل بیماری‌های گوناگون معدی و درمان آنها به وجود آمده است که در بین کشف‌های پزشکی در این قرن جایگاه ویژه‌ای را به خود اختصاص داده است، شیوع بسیار فراوان بیماری‌های معدی در افراد جامعه که اهم آنها

ریشه‌کن کردن باکتری هلیکو در بیش از هزار بررسی بالینی که در بیماران مبتلا به زخم پپتیک دوازدهه و معده انجام گرفته است بدون استثنا با کم شدن چشمگیر عود بیماری همراه بوده است، و عدم عود این بیماری در کسانی که لااقل در هفت سال پیش مورد درمان موفقیت‌آمیز رژیم ریشه‌کنی باکتری قرار گرفته‌اند ثابت شده است. هلیکوباکتریلوری عامل مهم در ایجاد زخم است، البته عوامل دیگر مانند مصرف نیکوتین، اثر محیطی و استرس و زمینه ارثی نیز در این بیماری دخالت دارند، این عوامل در صورت نبودن عفونت میکروبی، (به جز در مصرف داروهای NSAID که خود به تنهایی در معده زخم ایجاد می‌کنند) بی‌تأثیر می‌مانند و نمی‌توانند سبب‌ساز زخم شوند. دیگر بیماری‌های معده مانند لنفوم محدود به مخاط معده (لنفوم مالت) و سرطان معده نیز بیماری‌های چندعلتی را تشکیل می‌دهند که میکروب هلیکوباکتر به عنوان یکی از عوامل مهم می‌تواند نقش بیماری‌زا داشته باشد. برگشت و بهبود لنفوم معده از نوع درجه پایین (Low grade lymphoma) با ریشه‌کن شدن باکتری در مدت کوتاه و عدم عود آن تا دو سال بعد یک پدیده درمانی عجیب دیگر است که نقش مهم و پیچیده این باکتری را در به وجود آوردن یک تومور نسبتاً بدخیم معده مشخص می‌سازد^(۱۲). البته، رابطه سرطان معده با این باکتری و امکان عدم بروز آن با ریشه‌کن شده باکتری یک معما است که اثبات آن به پیگیری‌های طولانی‌مدت که بیش از ده سال لااقل بایستی در سطح جامعه مطالعه شود بستگی دارد. در حالی که تا ده سال پیش علت پیدایش سرطان معده را عواملی در رابطه با کیفیت و محتویات نامناسب غذا می‌دانستند (که در زیر به آن مشروحاً اشاره می‌شود). با شناسایی هلیکوباکتر بررسی‌های مختلف ثابت کرد که مبتلایان به سرطان معده نسبت به افراد دیگر جامعه عفونت بیشتر به آن را نشان می‌دهند.

پژوهش‌ها و مقالات بویژه در سال‌های ۱۹۹۰ و ۱۹۹۱ در مجلات معتبر اروپایی و آمریکائی^(۱۳-۱۷) در راستای تأیید این رابطه (یعنی رابطه بین اج - پیلوری و سرطان معده) بوده است. از جمله پژوهش‌ها، بررسی Nomura و همکاران در رابطه با میزان عفونت ۵۹۰۸ نفر از افراد ژاپنی‌الصل مقیم جزایر هاوایی است که سرم آنها از سال‌های ۱۹۶۷-۱۹۷۰ در یک بانک خون حفظ شده بود. در این پژوهش این افراد پیگیری شدند و دیده شد که تا سال ۱۹۸۹ یعنی در فاصله حدود ۲۰ سال ۱۰۹ نفر از آنها مبتلا به سرطان معده شده‌اند، در این افراد در ۹۴ درصد ابتلا به هلیکوباکتریلوری وجود داشته است^(۱۳) در صورتی که در مقایسه با ۱۰۹ نفر گروه شاهد که از نظر سن و جنس مشابه بوده‌اند این ابتلا ۷۶ درصد، و کمتر بوده است. در این مطالعه افراد مبتلا به عفونت هلیکوباکتر ۶ برابر بیشتر خطر ابتلا به سرطان معده را داشته‌اند.

همچنین در کالیفرنیا از بین ۱۲۸۹۹۲ نفری که در نیمه دهه ۱۹۶۰ مورد مطالعه قرار گرفته بودند و سرم آنها در بانک حفظ شده بود پس از ۱۴/۲ سال ۱۸۶ نفر مبتلا به سرطان معده شدند که در مقایسه با ۲۰۰ نفر که از نظر جنس، سن و زمان مطالعه شبیه بودند گروه مبتلا به

سرطان ۸۰٪، گروه کنترل ۵۹/۷٪ عفونت باکتری را نشان می‌دادند. ضریب خطر سرطان معده در حاملین عفونت، برای سرطان از نوع گسترده ۸ برابر و از نوع انتستینال ۳ برابر و مجموعاً ۳/۶ برابر و برای لنفوم معده ۴ برابر در مقایسه با کسانی که عفونت نداشتند بود. در صورتی که در تومورهای کاردیا ضریب خطر این‌چنینی وجود نداشت^(۱۴) این وجود خطر هم برای ابتلا به سرطان از نوع انتستینال هم از نوع گسترده (Diffuse type) بود. ضریب خطر ابتلا به سرطان در افراد مبتلا به عفونت در برخی کشورها از جمله ژاپن، کلمبیا، چین و ممالک اروپایی و همچنین آمریکا تا حدی وجود داشته است ولی در ایتالیا و تایوان و پرتغال و برخی از مناطق چین که در آنجا کمتر سرطان معده شیوع داشته، این عامل خطر وجود نداشته است^(۱۷). همچنین در ممالک آفریقائی که عفونت باکتری بسیار زیاد است سرطان معده در مقایسه با ممالک دیگر یک پدیده نادر است. علت عدم بروز سرطان معده در این کشورها که عفونت هلیکوباکتر در آنها بسیار شایع است اما سرطان معده نادر است به جهت نبودن عوامل دیگر سرطان‌زا و یا بودن عوامل ممانعت‌کننده بروز سرطان است. در سال ۱۹۹۴ گروه بهداشت سازمان ملل هلیکوباکتریلوری را به عنوان عامل مهم سرطان‌زای معده در جوامع اعلام کرد. این گروه به این نتیجه رسیدند که سرطان بدنه و بخصوص تحتانی معده (نه سرطان نواحی کاردیا) در افراد مبتلا به عفونت باکتری زیادتر دیده می‌شود^(۱۷) تصور می‌شود که لااقل بین ۴۰ تا ۶۰ درصد از سرطان‌های معده در رابطه با این باکتری (همراه با عوامل دیگر) ایجاد می‌شوند که اگر این باکتری ریشه‌کن شود عوامل دیگر بدون این عفونت قادر به ایجاد سلول‌های سرطانی و بالاخره تومور سرطانی نخواهند بود^(۱۶،۱۴)

۲ - ۲ - چگونگی اثر عفونت هلیکوباکتر در مخاط معده:

همان طوری که در ابتدا اشاره شد دانشمند آلمانی (Konjetzny) در اوایل این قرن بر این عقیده بود که بدون گاستریت نه زخم معده و دوازدهه و نه سرطان معده به وجود می‌آید، زیرا او در بررسی‌های مخاط معده (که در هنگام عمل جراحی برداشته می‌شد) همیشه این گاستریت مخاط معده را همراه با این ضایعات ازرگانیک مشاهده می‌کرد. او موفق شد که رابطه این گاستریت را با باکتری‌هائی که در سطح مخاط وجود داشته‌اند برقرار کند، و عفونت با این باکتری را به عنوان عوامل پاتوژن مورد توجه قرار دهد^(۱۹،۳). در سال ۱۹۸۲ دانشمندان استرالیائی به اهمیت این باکتری در رابطه با بروز بیماری‌های معده پی بردند و با کشت دادن و وارد کردن آن به معده ثابت کردند که گاستریت محدود به آنتر معده در پی آلودگی به این باکتری بوجود می‌آید، و ریشه‌کن کردن به مرور زمان آن با ناپدید شدن سلول‌های التهابی از نوع گرانولوسیت‌ها و در فاصله چند ماه سلول‌های لنفوسیت همراه می‌شود.^(۲۰) هلیکوباکتریلوری مستقیماً از راه دهان وارد معده می‌شود و با داشتن آنزیم اوره‌آز (Urease) و تبدیل اوره به آمونیاک اسید معده را خنثی

می‌کند. همچنین با داشتن سه تا چهار تاژک می‌تواند حرکت کند و خود را به محل مناسب برساند. این باکتری قادر به زیست در عمق حفره‌های مخاط معده (Gastric pits) است این باکتری در حالی که در همجواری موکوس مخاط و داشتن رابطه ساختمانی با آن زیست می‌کند، با ترشح مواد توکسیک باعث حرکت گرانولوسیت‌ها از داخل عروق به زیر موکوس مخاط و تجمع آنها می‌شود، ترشح سیتوتوکسین‌ها از جمله ترشح (Vac A) باعث بوجود آمدن واکوئل‌ها در داخل سلول و ضایعه سلول‌های مخاطی و نفوذپذیر شدن آنها می‌شود. نوع بخصوصی از این باکتری با قابلیت گذرندرسائی بیشتر و داشتن سیتوتوکسین دیگری (Cag A) بیشتر در افراد مبتلا به بیماری‌های معده تا افراد کاملاً سالم دیده می‌شود^(۲۳-۲۱) در ضمن این باکتری سبب‌ساز ترشح شدن مواد تحریک کننده التهاب (انترلوکین 8 Interleukin) می‌شود و باعث تجمع سلول‌های گرانولوسیت به زیر سلول‌های مخاطی معده می‌گردد. این باکتری با تحریک کردن سلول‌های لنفوسیت T (T-Lymphocytes) باعث تولید آنتی‌بادی‌ها در مقابل باکتری‌ها شده که در خون ظاهر می‌شوند، با این آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های این باکتری می‌توان تشخیص سرولوژی عفونت را داد. آنتی‌بادی‌ها در سرم قادر به نفوذ در داخل سلول مخاط نیستند و سلول‌های مخاطی نمی‌توانند مانع تکثیر و رشد و زیست باکتری‌ها در عمق حفره‌های مخاط معده شوند. حضور گرانولوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها در زیر مخاط، گاستریتی فعال را ایجاد می‌کند. در اینجا گاستریت نتیجه عفونت با هلیکوباکتریپیلوری سیر خاص خود را در اثر عوامل محیطی، غذایی و ارثی شروع می‌کند. گاستریت شروع شده از آنتروم (Antral gastritis) که به آن گاستریت ناشی از عامل محیطی (عفونت با باکتری) گفته می‌شود ممکن است محدود به آنتروم مانده، با تحریک دائمی و ترشح فاکتور آزادکننده گاسترین (Gastrin releasing peptid) باعث ترشح زیاده از حد گاسترین از سلول‌های ترشح‌کننده آن در آنتروم (Gastrin -Cell) و آزاد شدن در خون (Hypergastrinemia) بخصوص پس از تماس غذا با مخاط معده بشود و به مرور زمان اسید کلریدریک زیادتری را از سلول‌های پاریتال (Parietal Cells) آزاد کند. ترشح زیاده از حد اسید کلریدریک به مرور زمان باعث تغییراتی در محیط بولب دوازدهه می‌شود و مخاط آن را به مخاط شبیه آنتروم معده (Gastric metaplasia) تبدیل می‌کند و راه را برای زیست باکتری هلیکو که مخاط شبیه آنتر را برای خود انتخاب می‌کند هموار می‌سازد و بالاخره با ضایعات مخاطی زخم دوازدهه را به وجود می‌آورد^(۲۴). تنش‌ها (Stress) و سیگار نیز ترشح اسید معده را زیادتر می‌کنند و خطر بروز زخم دوازدهه را افزایش می‌دهند^(۲۵) از طرف دیگر ممکن است گاستریت محدود به آنتروم به وسیله عوامل محیطی (مانند خوردن نمک زیاد و کمبود ویتامین C به علت مصرف کم مرکبات) به طرف نواحی دیگر معده یعنی بدنه و فوندوس گسترش یابد و با درگیر کردن مخاط قسمت بالای معده گاستریت فراگیر (Pangastritis) یا گاستریت

چندکانونی (Multifocal gastritis) بکند، و سرانجام منجر به از بین رفتن سلول‌های پاریتال و کاهش اسید معده بشود و راه را برای فعالیت باکتری‌های مختلف از روده و دهان به معده هموار کند و امکان تبدیل نیترات به نیتريت (Nitrites) و همچنین ترکیب نیتريت با اسیدهای آمینه و ایجاد نیتروزامین را (Nitrosamines) که عامل سرطان‌زا هستند فراهم سازد. علاوه بر آن در محیط معده که ابتدا عفونت با هلیکوباکتری وجود دارد ترشح ویتامین C از راه خون به داخل معده کمتر می‌شود، پائین بودن ویتامین C در شیره معده یعنی کمبود یک ماده احیاء کننده از طرفی و حضور بیشتر اکسیژن‌های رادیکال که از گرانولوسیت‌ها آزاد می‌شوند از طرف دیگر عوامل دیگری برای بروز سلول‌های سرطانی هستند. سلول‌های مخاط معده به علت ترشح فاکتور رشد اپی‌درمال (Epidermal growth factor) و به وسیله تحریک لنفوسیت‌ها و سیتوکاین‌ها از نمو و تکثیر بیشتری (Proliferation) برخوردار می‌شوند و تشدید نمو سلول‌های مخاطی خود راه را برای ایجاد سلول‌های سرطانی باز می‌کنند.^(۲۶،۲۷) همان طوری که قبلاً به آن اشاره شد پژوهشگران در رابطه با بروز سرطان در افراد ژاپنی‌الصل که به جزیره هاوایی (که تحت قیمومت آمریکا است) مهاجرت کرده بودند به این نتیجه رسیدند که فقط افرادی که از زمان کودکی مهاجرت کرده بودند و یک عامل اکتساب شده در زمان طفولیت را داشتند بیشتر به سرطان معده مبتلا می‌شوند و آزمایش‌های اپیدمیولوژی دیگر نشان داد که عفونت با باکتری هلیکو در زمان طفولیت و جوانی با بروز سرطان در سنین بالاتر بستگی دارد و عفونت در سنین بالا نمی‌تواند حتی با بودن شرایط محیطی مناسب به سرطان معده بینجامد^(۲۸). علت این که سرطان معده در دو دهه اخیر در ممالک غربی به طور چشمگیری کم شده است به عفونت کمتر اچ - پیلوری در افراد جوامع غربی در دوره‌های طفولیت و جوانی و در اثر بهتر شدن شرایط بهداشتی مربوط می‌شود. عفونت باکتری به عنوان عامل همراه (Co-factor) و سبب‌ساز ۳۰ تا ۵۰ سال وقت لازم دارد که مخاط معده را به مخاطی آتروفیک و متاپلازیک تبدیل کند و راه را برای بروز موتاسیون و ایجاد سلول‌های سرطانی باز کند. بنابراین عفونت اچ - پیلوری در معده همراه با عوامل ویژه دیگر از یک سو باعث ایجاد زخم دوازدهه می‌شود که در این حال امکان ایجاد سرطان معده را بسیار ضعیف‌تر از افراد معمولی می‌کند^(۲۹) و از سوی دیگر با عفونت مخاط در هنگام کودکی و ایجاد گاستریت در آنتروم و انتشار آن در طول چند دهه به بدنه معده و پائین آمدن اسید راه را برای بروز سرطان معده هموار می‌سازد و همچنین با نمو و تکثیر سلول‌های لنفوسیت B لنفوم مخصوص معده را به وجود می‌آورد.

۳-۱ - نقش عوامل محیطی و غذایی در سرطان معده:

اولین بار در دهه ۱۹۷۰ مصرف نمک به عنوان عامل احتمالی سرطان معده مورد بحث قرار گرفت^(۳۰) پژوهش‌های انجام شده روی حیوانات به خوبی نشان داده است که اضافه کردن نمک و آسپرین به ترکیبات

شیمیائی سرطان‌زا مانند نیتروزامین (Nitrosamines) مخاط معده را به سرطان دچار می‌کند^(۳۰،۳۱). بررسی‌های اپیدمیولوژی در رابطه با سرطان معده نشان داده است که مصرف زیاد نمک و نمک سود کردن غذاها و مصرف نکردن مرکبات (که به مقدار زیادی ویتامین C دارند) با بروز سرطان در افراد مربوطه همراه بوده است^(۳۲-۳۶) مثلاً در ایالات شاندونگ در چین که میزان درصد سرطان معده در یک سال در مردها ۵۵ در صدهزار، یعنی دوبرابر شیوع سرطان در سطح جامعه چین است، ۶۸۵ نفر بیمار مبتلا به سرطان معده و ۱۱۶۳ نفر شاهد مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. افراد سرطانی بیشتر غذاهای پر نمک و کمتر سبزیجات و میوه تا افراد شاهد مصرف می‌کرده‌اند و بیشتر اعتیاد به سیگار داشته‌اند. در بررسی‌ها دیده شده است که پیاز و سیر اثر جلوگیری کننده در بروز سرطان معده داشته‌اند^(۳۷). در یک پژوهش اپیدمیولوژیکی دیگر، از آمریکای شمالی بر روی ۱۷۶۳۳ نفر از مهاجرین اروپایی ساکن آمریکا، که اعتیاد به سیگار و نیز دیگر عادات غذایی در آنها در سال ۱۹۶۶ مورد بررسی قرار گرفته بود دیده شد که پس از ۲۰ سال ۷۵ نفر مبتلا به سرطان معده شدند. در این پژوهش، سیگاری‌ها در مقایسه با گروه شاهد ۲/۶ برابر بیشتر خطر بروز سرطان را داشتند، اگر تعداد سیگار مصرف شده بیش از ۳۰ نخ در روز بود این خطر حتی ۵ برابر می‌شد^(۳۸) همچنین مطابق بررسی‌های اپیدمیولوژیک غذای پر نمک یکی از عوامل سرطان‌زا در ژاپنی‌های مقیم هاوانی بوده است^(۳۹) در یک بررسی که در اسپانیا شده، عادات غذایی ۱۱۷ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۲۳۴ فرد شاهد مطالعه شده است، افراد مبتلا به سرطان بیشتر گوشت دودی و نمک، کمتر سبزیجات و مرکبات در مقایسه با گروه شاهد مصرف می‌کرده‌اند.^(۴۰) در کشور همسایه ما ترکیه مطالعه بین صد بیمار سرطانی و صد فرد شاهد نشان می‌دهد که مصرف کم مرکبات و سبزیجات تازه و خوردن بیشتر غذاهای نمک‌دار در افراد سرطانی بیشتر دیده می‌شود. در این مطالعه افراد مبتلا به سرطان معده بیشتر به کار کشاورزی اشتغال داشته و جزء طبقات کم درآمد بوده و همچنین کمتر از یخچال برای محافظت غذاها استفاده می‌کرده‌اند.^(۴۱)

۳ - ۲ - نقش عوامل دیگر و تغییرات مخاط معده در سرطان معده:

باید اشاره کرد که گاستریت نوع A که در آن عوامل اتوایمون نقش دارند و سرانجام به آتروفی کامل بدنه معده ممکن است بیانجامند در صورت پیشرفت باعث آنمی پرنیسیوز (Pernicious anemia) به علت عدم جذب ویتامین B12 می‌شوند، که این بیماری نیز به علت آتروفی پیشرفته با خطر دو تا سه برابر سرطان معده همراه است^(۴۲،۴۳) مدت‌ها بود که ظهور بیشتر سرطان در معده جراحی شده به علت زخم مورد بحث و سؤال قرار گرفته بود ولی در جمع‌بندی که از بررسی‌های مختلف انجام شده است می‌توان نتیجه گرفت که خطر بروز سرطان ۱۵ تا ۲۰ سال پس از عمل جراحی با برداشتن قسمت تحتانی معده حدود ۱/۵ تا

۳ برابر زیادتر می‌شود^(۴۴) پولیپ آدنوماتوز معده هم که در افراد با سنین بالا دیده می‌شود می‌تواند همراه با افزایش سرطان معده باشد^(۴۵)

۳ - ۳ - نقش وراثت در سرطان معده:

عده بسیار کمی از بیماران مبتلا به سرطان معده (به احتمال کمتر از ۵ درصد آنها) از ظهور این تومور در اقوام نزدیک خود شکایت می‌کنند در بین اینها ممکن است عامل وراثت غالب (Dominant) باشد و لاقل نیمی از اقوام درجه یک (پدر و مادر، عمو، خاله، برادران و خواهران و فرزندان) را گرفتار کند، خانواده ناپلئون بناپارت جزء این گروه محسوب می‌شدند. در یک خانواده که مورد بررسی نگارنده بودند سه خواهر و سه برادر (از ۸ نفر خواهر و برادر) که پدرشان از سرطان معده فوت کرده بود دچار سرطان معده شده بودند که دو نفر آنها با آگاهی از بروز سرطان معده در خانواده هر سال برای پیش‌گیری تحت آندوسکوپی قرار می‌گرفتند، در یکی از این دو برادر یک پلیپ یک سانتیمتری در سن ۶۰ سالگی دیده شد. این بیمار مورد عمل جراحی گاسترکتومی توتال قرار گرفت، آزمایش پاتولوژی معده این بیمار سرطان سطحی را نشان داد، بیمار تا ۱۰ سال بعد از عمل جراحی که نگارنده از آن اطلاع دارد سالم و مشغول به کار بود (شکل شماره ۴). غیر از این نوع عامل وراثت، سرطان معده به طور کلی در اقوام درجه اول مبتلایان بیشتر دیده می‌شود که این خطر دو تا سه برابر افراد غیر فامیلی است.^(۴۶) در بیماران مبتلا به سرطان معده بویژه در نوع منتشره آن (Diffuse type) ناقلین گروه خونی A بیشتر از گروه‌های خونی دیگر دیده می‌شوند.^(۴۷،۴۸) در یک بررسی که به تازگی منتشر شده است وابستگی بروز سرطان معده با HLA (HLA-Class II) گزارش شده است.^(۴۹)

در شکل شماره ۷ عوامل مؤثر و تشدید کننده در بروز سرطان معده و تغییر و تبدیل‌های لازم برای ظهور دیسپلازی و سلول‌های سرطانی و زمان تأثیر آن بر طبق نظریه Correa آورده شده است.^(۴۷)

۴ - ۱ - پیشگیری سرطان معده:

حال که به عوامل مهم سرطان‌زا پی بردیم این سؤال پیش می‌آید که آیا روزنه امید برای پیشگیری سرطان معده در افراد حامل خطر وجود دارد و می‌توان از تبدیل گاستریت اولیه به گاستریت پیشرفته و بالاخره آتروفی و متاپلازی انتستینال جلوگیری کرد و چه شواهدی برای آن بر طبق بررسی‌هایی که انجام داده شده است وجود دارد.

۴ - ۲ - پیشگیری از راه ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر پیلوری:

اگر باکتری هلیکو، که مطابق بررسی‌های انجام شده یک عامل سرطان‌زای مهم است ریشه‌کن شود، می‌توان امیدوار بود که با از بین رفتن و یا عدم فعال شدن گاستریت و سلول‌های التهابی امکان تبدیل گاستریت به حالات پیش‌سرطانی از بین برود. از آنجایی که پیک ظهور سرطان معده در سنین ۶۰ تا ۶۴ سالگی است و می‌بایستی سال‌ها قبل از ظهور سرطان درمان برای ریشه‌کن کردن باکتری انجام گیرد، بنابراین

بیماران باکتری هلیکو دیده شود می‌توان با ریشه‌کن کردن آن به برگشت گاستریت پیشرفته هم امیدوار بود. البته هیچگونه بررسی‌ای وجود ندارد که از آن بتوان نتیجه گرفت در چه دوره از سیر تبدیل گاستریت‌های اولیه به گاستریت‌های پیشرفته همراه با آتروفی و متاپلازی انتستینال، می‌توان با اطمینان خاطر از پیشرفت و بروز سلول‌های سرطانی جلوگیری کرد. بنابراین هنوز معلوم نیست چه گروهی از افراد ناقل عفونت باید مورد بررسی و درمان برای ریشه‌کنی باکتری هلیکو قرار گیرند، اگر گاستریت پیشرفته همراه با آتروفی و متاپلازی انتستینال قابل برگشت باشد می‌توان به کمک تست‌های مختلف که آتروفی مخاط معده را نمودار می‌کند افراد حامل خطر را مشخص کرده و در این گروه از افراد جامعه، درمان ریشه‌کنی را به جای ریشه‌کنی هلیکوباکتر در انبوه بزرگسالان به کار گرفت بنابراین علاوه بر تشخیص عفونت در افراد سالم که با تست‌های سرولوژیکی انجام

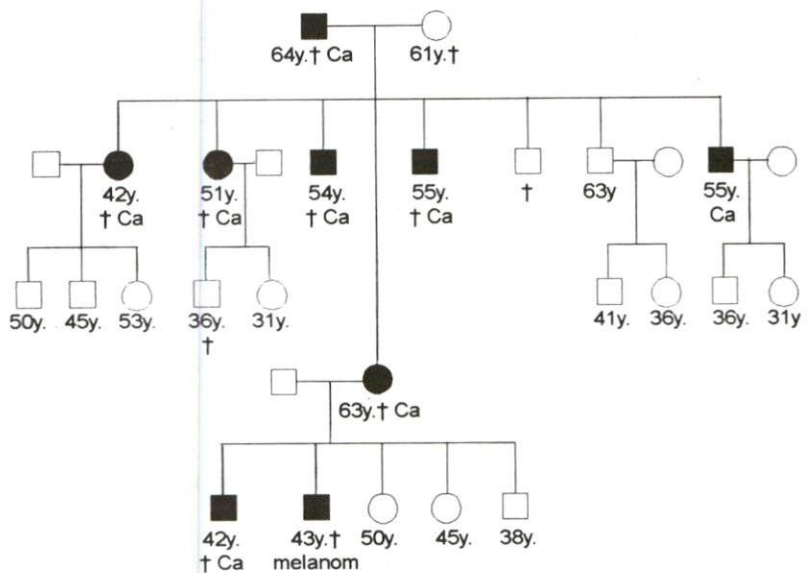
احتیاج به بررسی لاقل ۱۰ تا ۲۰ ساله را باید داشته باشیم که عواقب ریشه‌کنی باکتری هلیکو را در گروه درمان شده با مقایسه با گروه شاهد بتوانیم پیگیری کنیم. برای رسیدن به این هدف باید چنین بررسی در مناطقی صورت گیرد که هنوز ضایعه‌های پیشین سرطانی به وجود نیامده باشند. در بیمارانی که گاستریت مزمن پیشرونده داشته‌اند و مخاط معده از نظر تغییرات مختلف سال‌ها پس از ریشه‌کن شدن باکتری مورد بررسی قرار گرفته‌اند دیده شده است که سلول‌های التهابی پس از چند ماه ناپدید شده ولی آتروفی و متاپلازی انتستینال مدت زمانی پابرجا می‌مانند، اما پس از سال‌ها آتروفی مخاط از شدتش کاسته می‌شود.

در یک بررسی ۱۲ ساله که در ۸۱ نفر از اهالی استونی انجام گرفته، دیده شده است که در تعداد کمی از افراد با عفونت هلیکوباکتر امکان برگشت حالات پیشرفته گاستریت وجود دارد^(۵۰). در مطالعاتی که

نگارنده در ۱۱۸ نفر که سال‌ها یک مخاط معده آتروفیه و با متاپلازی انتستینال و عدم ترشح اسید (Achlorhydria) پس از تحریک مخاط معده با پنتاگاسترین (Pentagastrin-stimulated gastric acid secretion) داشتند، انجام داده است و همه اینها به فاصله‌های متغیر اندوسکوپی شده و از مخاط آنتروم و بدنه معده آنها ۴ بیوپسی برداشته می‌شده است مشاهده شد که پس از ۷/۴ سال (به طور متوسط ۲ تا ۲۳ سال میزان فاصله اولین و آخرین بیمار بود) در ۳ نفر آنها گاستریت مزمن بدون آتروفی و در دو نفر گاستریت همراه با آتروفی پیشرفته در آنتروم و بدنه کاملاً طبیعی شده است، که این دو نفر مجدداً با تست پنتا گاسترین مورد بررسی قرار گرفتند که اگر چه اسیدکلریدریک به مقدار زیر طبیعی ترشح می‌کردند اما ترشح اسید در آنها افزایش یافته بود (جدول شماره ۱ و شکل ۵ و ۶) از آنجائی که از زمان آخرین مطالعات در این بررسی بیش از ۱۲ سال می‌گذرد و در آن موقع هنوز رابطه هلیکوباکتر و گاستریت برای همه ناآشنا بود و ما نیز از این بیماران هیچگونه اطلاعی در دست نداریم، می‌توان طبیعی شدن مخاط معده این دو از ۱۱۸ نفر با گاستریت پیشرونده را احتمالاً ناشی از ریشه‌کن شدن باکتری به علت مصرف ترکیبات آنتی‌بیوتیکی به علل عفونت‌های دیگر تصور کرد. این بررسی نشان می‌دهد که حالات پیشرفته گاستریت حتی عدم ترشح اسید کلریدریک می‌تواند قابل برگشت باشد^(۵۱) و چنانچه در مخاط

شکل شماره ۴: شجره‌نامه یک خانواده با بروز سرطان معده در سه نسل:

Pedigree of a family with gastric cancer



این دیگرام سلسله نسب مربوط به سه نسل یک خانواده را نشان می‌دهد که در نسل اول پدر در ۶۴ سالگی در اثر سرطان معده فوت می‌کند، از این خانواده ۸ فرزند باقی می‌ماند که سه خواهر و سه برادر آنها مبتلا به سرطان معده می‌شوند که یکی از آنها (مرد) از نسل دوم ۶۰ ساله در طرف کاملاً راست رده میانی) در اثر انجام آندوسکوپی هر ساله، سرطان معده، در حالت زودرس به تشخیص رسید و تحت عمل جراحی قرار می‌گیرد. دو فرزند از یکی از خواهرانی که در سن ۶۳ سالگی به علت سرطان معده فوت می‌کنند در نسل سوم دارای ۵ فرزند است که دو نفر آنها هم یکی در سن ۴۳ سالگی در اثر ملانوم بدخیم و دیگری در اثر سرطان معده فوت می‌کنند.

(پسر سالم □ زن سالم ○ مرد مبتلا به سرطان معده ■ زن مبتلا به سرطان معده ●)

می‌گیرد باید مارکرهای مشخص‌کننده آتروفی معده را نیز اندازه‌گیری و افراد حامل خطر را مشخص کرد، از آنجایی که در آتروفی که تمام مخاط بدنه معده را درگیر می‌کند اسید معده ترشح خود را از دست می‌دهد و در این افراد Hypochlorhydria و یا عدم ترشح کامل اسید کلریدریک (Achlorhydria) وجود دارد که همزمان با آن ترشح آنزیم پپسین (Pepsin) که مقداری از آن به سیستم گردش خون وارد می‌شود بسیار کم می‌شود، لذا اندازه‌گیری Pepsinogen I در سرم می‌تواند نمودار وجود آتروفی معده باشد^(۵۴-۵۲) دیده شده است که آنزیم دیگری که خاصیت پروتئاز (Protease) را دارد و به آن Pepsinogen II گفته می‌شود در صورتی که گاستریت وجود داشته باشد بیشتر ترشح می‌شود و با پیشرفت آتروفی ترشح آن باقی می‌ماند لذا با اندازه‌گیری هر دو آنزیم Pepsinogen I, II و ضریب تقسیم $\frac{Pepsinogen I}{Pepsinogen II}$ که در حالات پیشرفته آتروفی از عدد ۵ به طرف ۲ و ۳ تنزل می‌کند گروه حامل خطر را به خوبی می‌توان شناسایی کرد^(۵۳) و درمان برای ریشه‌کنی باکتری هلیکو را در این گروه لاقلا ده سال قبل از سنین بروز سرطان معده در ۴۵ تا ۵۵ سالگی انجام داد و از درمان تمام گروه حاملین عفونت با این باکتری پرهیز کرد.

جدول شماره ۱: سیر برگشت گاستریت آتروفیه در دو بیمار

بیمار ۱	بیمار ۲	
سن در شروع بررسی	۳۷ سال	سن در شروع بررسی
میزان حداکثر اسید ترشح شده (PAO) بعد از تحریک سلول‌های پارتیال با پنتاگاسترین	۲/۲۴ (meq/hr)	میزان حداکثر اسید ترشح شده (PAO) بعد از تحریک سلول‌های پارتیال با پنتاگاسترین
بررسی مجدد بیمار در سنین	۴۷ سال	بررسی مجدد بیمار در سنین
ترشح اسید معده PAO در یک ساعت	صفر	ترشح اسید معده PAO در یک ساعت
هیستولوژی مخاط از بدنه معده	گاستریت آتروفیه شده	هیستولوژی مخاط از بدنه معده
بررسی مجدد در سنین	متاپلازی انتستینال	بررسی مجدد در سنین
مقدار اسید ترشح شده PAO	۴۹ سال	مقدار اسید ترشح شده PAO
هیستولوژی مخاط بدنه معده	۱۰/۱ (meq/hr)	هیستولوژی مخاط بدنه معده
	کاملاً طبیعی	
	گاستریت آتروفیه شده با متاپلازی انتستینال	
	۶۶ سال	
	۱۱/۹ (meq/hr)	
	کاملاً طبیعی	

هزینه‌ای معادل ۲۵ هزار دلار برای هر سال نجات عمر خواهد شد که گران خواهد بود.^(۵۵) در ممالکی که عفونت با هلیکوباکتری بسیار بالا و خطر بروز سرطان معده بسیار شایع است می‌توان تصور کرد که بدون صرف مخارج برای تشخیص عفونت، و با انتخاب داروهای مؤثر و ارزان قیمت ریشه‌کن کردن باکتری در سطح جامعه مورد خطر می‌تواند با صرفه و یک ضرورت ملی برای جلوگیری از سرطان معده باشد. از طرف سازمان بهداشت جهانی در کشور ونزوئلا چندین سال است که برنامه جلوگیری از سرطان معده (به علت شیوع فراوان در این کشور) در حال انجام است، و باید دید که با رژیم‌های درمانی مؤثر برای ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر در ده تا پانزده سال آینده تا چه حدودی پیشگیری می‌تواند مؤثر واقع شود.^(۵۶) در اولین بررسی که از ژاپن به صورت خلاصه گزارش شده است و در جامعه گاستروانترولوژی آمریکا مورد توجه قرار گرفته، در نیمی از ۱۳۲ بیماری که تشخیص سرطان زودرس در مخاط معده آنها (Early gastric cancer) با اندوسکوپ و گرفتن بیوپسی داده شده بود، و درمان ریشه‌کنی هلیکوباکتر با موفقیت صورت گرفته بود در دو سال بعد از تعقیب بیماران در هیچکدام از ۶۵ نفری که باکتری در مخاط معده آنها نبود سرطان بعدی (Metachronous carcinoma) دیده نشد در صورتی که معمولاً هنگامی که تمام معده برداشته نشود، دیده می‌شود. همچنین در این بررسی در ۶ نفر از ۶۷ نفر گروه شاهد (۹٪) که باکتری هلیکو داشتند سرطان مخاط در مکان دیگر معده دیده شد^(۵۷) باید دید که آیا بررسی‌های نقاط دیگر جهان این نتیجه را مورد تأیید قرار می‌دهند یا خیر؟

۳ - ۴ - پیشگیری از راه افزایش ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان و عوامل غذایی:

همان طوری که در تصویر شماره ۷ نشان داده شده است عوامل غذایی و

ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان در پیشگیری سرطان نقش مهمی دارند ویتامین C و ویتامین E و بتاکاروتن (Beta-Carotene) که مانع تولید نیتروزامین در معده می‌شوند چنانچه به مقدار کم مصرف شوند افراد بیشتر دچار انواع سرطان‌ها از جمله سرطان معده می‌شوند. بررسی‌های اپیدمیولوژی هم کاملاً ثابت کرده است که بیماران مبتلا به سرطان معده و همچنین افرادی که ضایعات پیش‌سرطانی و آتروفی مخاط دارند رژیم غذایی آنها با مصرف کم مرکبات و ویتامین C توام بوده است^(۵۸) لذا به نظر می‌رسد که اضافه کردن این ویتامین‌ها (Micronutrients) به غذا در مناطق سرطان‌زا می‌تواند با از بین بردن و محدود کردن اثر رادیکال‌های اکسیژن در مخاط و ممانعت از تولید نیتروزامین تبدیل

مطابق پژوهشی که Parsonnet و همکاران در ایالات متحده آمریکا انجام داده‌اند، در گروهی از افراد آمریکائی که سرطان معده در آنها بیشتر بروز می‌کند، بررسی بر روی هزینه و نتیجه (Cost and effect) صورت گرفته و مشخص شده است که با ریشه‌کن کردن عفونت باکتری هلیکو (با احتمال این که بتوان از بروز ۳۰ تا ۵۰ درصد سرطان‌های معده در افراد حامل این عفونت جلوگیری کرد) مقرون به صرفه بوده است. مطابق این بررسی، مخارج نجات یک سال از زندگی هر فرد از سرطان معده برابر ۴۵۰۰ دلار تمام می‌شود. البته اگر این بررسی بخواند در تمام افراد سفیدپوست معمولی صورت گیرد و بررسی‌های تشخیصی و نیز درمان دارویی در تمام مبتلایان به باکتری هلیکو صورت گیرد

طولانی‌تر سرطان کمتر ظاهر می‌شود یا نه؟^(۵۹)، اگر ضایعات مخاطی پیش‌سرطانی قابل برگشت باشند (که در مدت کوتاه‌تری می‌توان آن را ثابت کرد) به طور قطع باید انتظار داشت که سرطان معده از نوع انتستینال نیز کمتر در این گروه ظاهر خواهد شد و می‌توان اضافه کردن ویتامین‌ها را به عنوان یک درمان پیشگیری کننده سرطان حتی با وجود خطر کم در مناطق با شیوع پائین سرطان معده تجویز کرد.

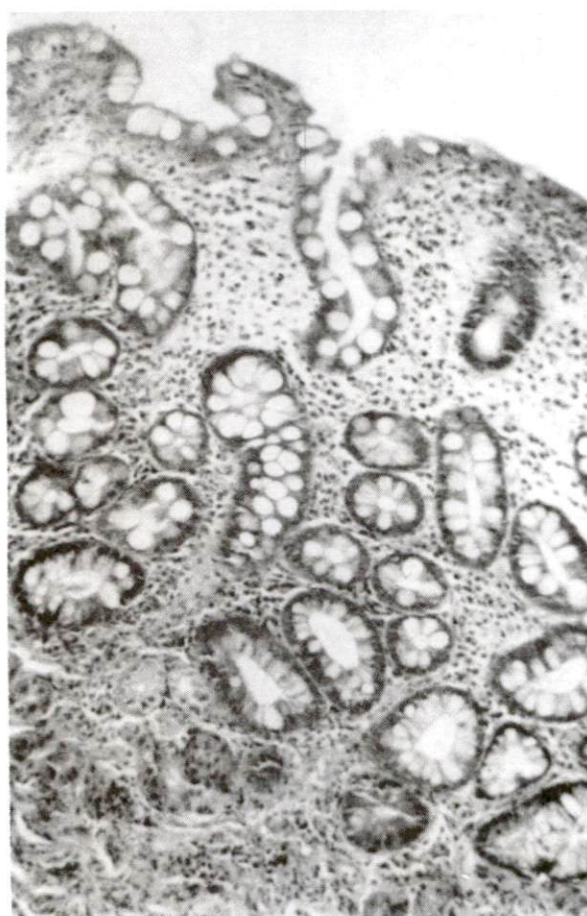
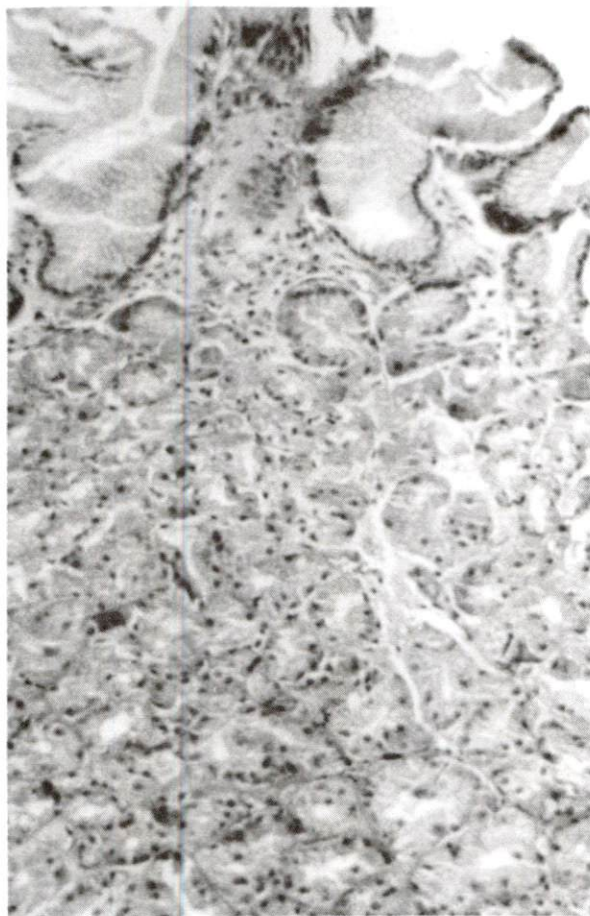
۵ - شیوع سرطان معده در ایران:

گزارش‌های گوناگونی راجع به شیوع سرطان معده در ایران داده شده است که بیشتر محدود به سرطان‌هایی است که در مراکز استان‌ها و بیمارستان‌های بزرگ شهرهای ایران دیده شده است و معلوم نیست که تمام بیماران مبتلا در استان به مراکز استان مراجعه و اعداد به دست

گاستریت را به ضایعات پیش‌سرطانی کند کند و از بروز سرطان جلوگیری به عمل آورد.

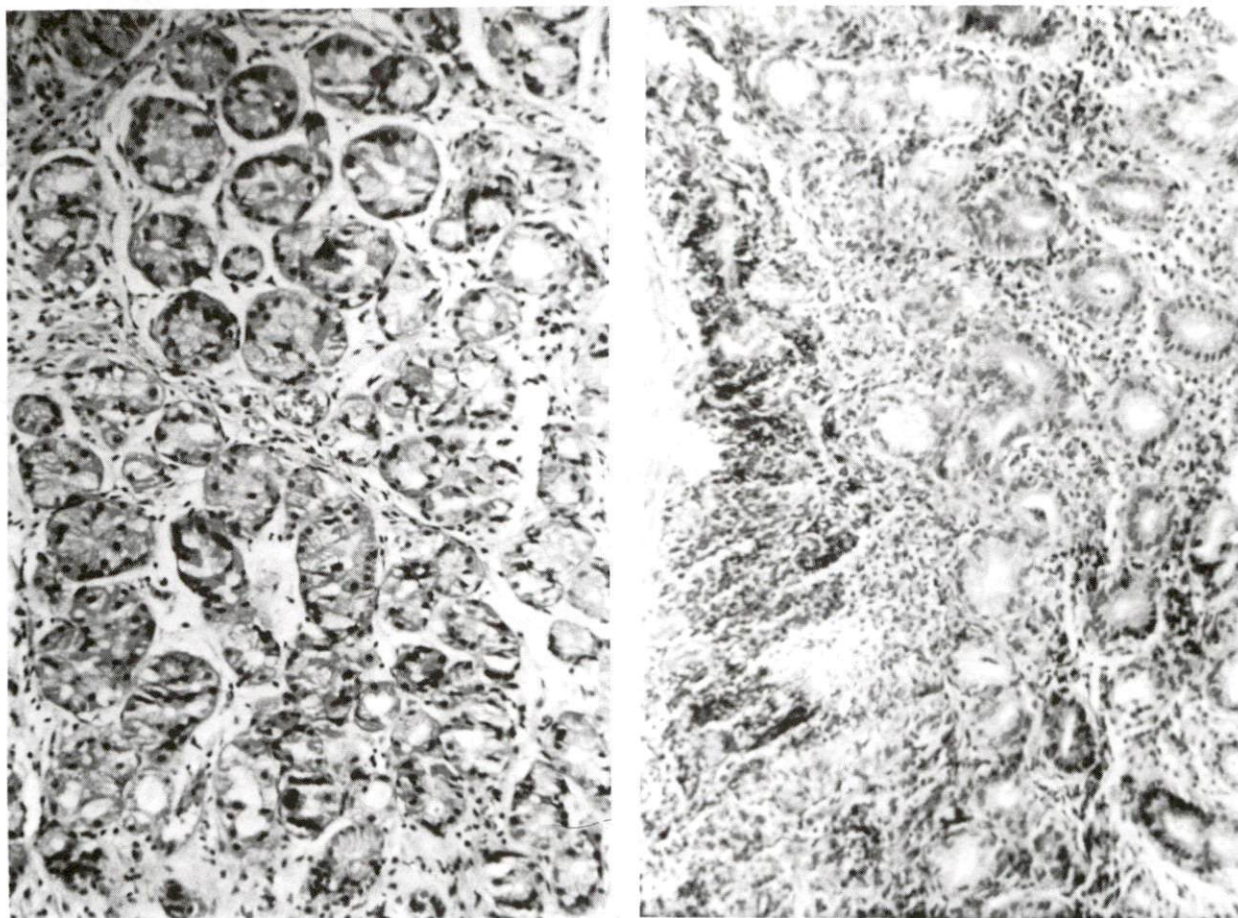
چنین بررسی فعلاً در کشور ونزوئلا، ژاپن و چین در حال انجام است. در کشور ونزوئلا از ۱۹۹۱ تا اوائل ۱۹۹۵ حدود ۲۲۰۰ نفر افراد مسن بالای ۳۵ سال تحت رژیم غذایی همراه با ویتامین C، E و بتاکاروتن و یا بدون ویتامین‌های مربوطه به عنوان گروه شاهد قرار گرفته‌اند، همه این افراد قبل از شروع رژیم غذایی، اندوسکوپی و بیوپسی مخاط معده شده‌اند حال باید دید که آیا در پیگیری‌های آینده این بیماران آتروفی مخاط معده که ابتدا در ۲۰٪ و دیسپلازی در ۷٪ دیده شده است قابل برگشت خواهد بود یا نه؟ و اگر بود در چه شرایطی به مرور زمان این وضع صورت می‌گیرد، و این که آیا سرطان معده در گروهی که ویتامین‌ها را مصرف می‌کنند نسبت به گروه شاهد با پیگیری‌های

شکل شماره ۵:



گاستریت آتروفیک مخاط با از بین رفتن کامل غدد و هیپرپلازی انتستینال (بیمار شماره ۱ از جدول شماره ۱، تصویر طرف راست) و طبیعی شدن کامل مخاط در همان بیمار پس از ۱۲ سال از شروع بررسی (تصویر طرف چپ)

شکل شماره ۶:



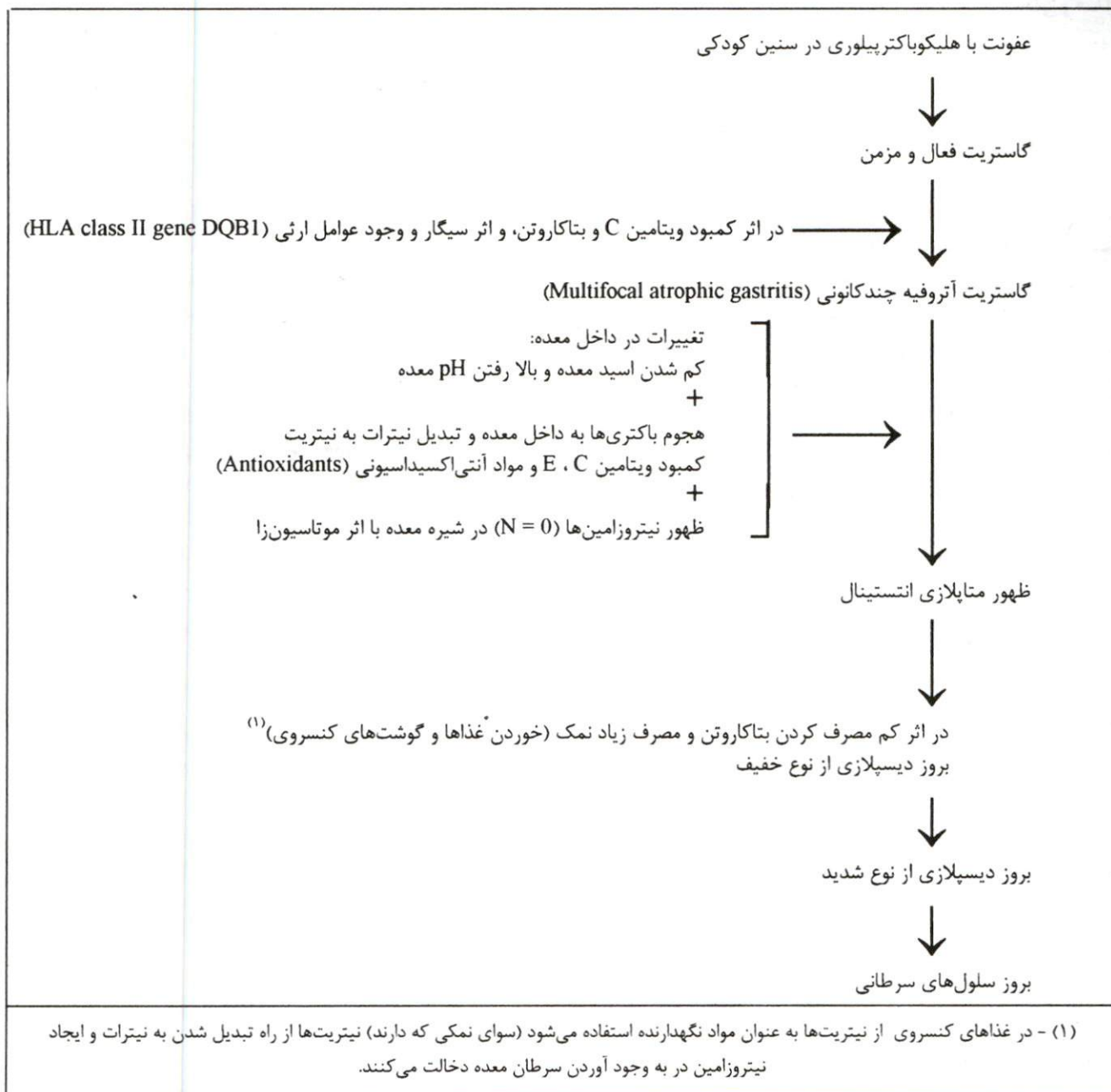
گاستریت آتروفیک مخاط بالای معده با از بین رفتن غدد و ازدیاد سلول‌های لنفاوی (بیمار شماره ۲ از جدول شماره ۱، طرف راست) و طبیعی شدن چشمگیر مخاط پس از ۸ سال از شروع بررسی (طرف چپ)

دست آمده است نمی‌توان به کامل بودن این گزارش‌ها اطمینان داشت ولی می‌توان حدس زد که با در نظر گرفتن تعداد جمعیت ایران در این سال (در حدود ۴۵ میلیون نفر) میزان شیوع سرطان لاقبل در سطح ایران بطور متوسط باید ۵/۵ در صدهزار نفر بوده باشد، پژوهش‌های اپیدمیولوژیک نشان داده است که در مناطق با شیوع بالای سرطان معده، بیشتر زخم معده و کمتر زخم دوازدهه دیده می‌شود، لذا می‌توان از میزان نسبت زخم معده به دوازدهه به شیوع سرطان معده پی برد^(۶۱). در کشور ژاپن شیوع بالای سرطان معده کاملاً با شیوع بالای زخم معده به نسبت به زخم دوازدهه تطابق داشته است.

نگارنده این مقاله در تماسی که با همکاران در مراکز بیمارستان‌های دانشگاهی استان‌های فارس، خراسان، یزد، آذربایجان شرقی و غربی و تهران داشته و میزان درصد سرطان معده و زخم معده و دوازدهه را در آمار اندوسکوپی سالیانه آنها و همچنین تهران بررسی کرده است چنین

آمده نمودار شیوع واقعی بوده است یا خیر. در یک بررسی که قبل از انقلاب انجام گرفته است آقایان ندیم، ناصری و قدیریان شیوع سرطان معده (Prevalence) را در ایالت آذربایجان غربی در مردها ۲۳/۳ و در زن‌ها ۱۰ در صدهزار نفر گزارش داده‌اند. در صورتی که در ایالت فارس این شیوع ۵/۵ در مردها و ۲/۱ در خانم‌ها، و در خوزستان ۰/۳ در مردها بوده است^(۶۰) در بررسی دیگری آقای فرامرزی شاهرخی میزان شیوع سرطان معده را در فارس ۶ در صدهزار نفر گزارش داده است^(۶۲). در آمار دیگر از آقای علیرضا خاتمی مربوط به سال ۱۳۶۵، در کلیه مؤسسات درمانی کشور از ۲۰/۰۰۰ سرطان گزارش شده ۲۴۶۹ مورد متعلق به سرطان معده بوده که بیشتر در سنین ۶۰-۷۴ سالگی این شیوع مشاهده شده است و استان آذربایجان با ۲۱۱ نفر و استان خراسان با ۳۱۸ نفر بالاترین رقم‌های سرطان معده را در کشور داشته‌اند^(۶۴). از آنجایی که این آمار فقط روی گزارش‌های رسیده شده از استان‌ها به

شکل ۷ - چگونگی به وجود آمدن سرطان معده مطابق نظریه Correa (۳۷)



داده است مشخص شده که ۸۰-۹۰ درصد مردم با سنین بیش از ۳۵ سال مبتلا به عفونت هستند^(۴۲) بنابراین برای پیشگیری سرطان معده تشخیص عفونت افراد در سطح جامعه لازم به نظر نمی‌رسد و مخارج پیشگیری سرطان معده در مقایسه با ممالک اروپائی و آمریکای شمالی بسیار با صرفه برای بهداشت جامعه تمام خواهد شد. مطابق بررسی‌های آقای علیرضا خاتمی حداکثر بروز سرطان معده در سنین ۶۰ تا ۷۴ سالگی است و در هر صد هزار نفر مردم آذربایجان در این سنین ۴۲ تا

نتیجه گرفته که شیوع سرطان معده در استان‌های آذربایجان شرقی و غربی و همچنین در استان خراسان باید کاملاً بیشتر از استان‌های یزد، فارس و کرمان و همچنین تهران باشد^(۴۵) و میزان شیوع سرطان در استان‌های شمال غرب احتمالاً باید بیش از ۲۰ در صد هزار نفر باشد. با توجه به این که میزان شیوع عفونت هلیکوباکتر در مردم ایران به طور کلی در سطح بالای شیوع بین ممالک جهان قرار گرفته است و از روی آزمایش‌های سرولوژی که نگارنده مقاله در دو گروه از مردم ایران انجام

زخم معده، دوازدهه یا لنفوم اولیه معده مالتوما (Maltoma)، ریشه‌کنی این باکتری برای جلوگیری از سرطان معده در موارد زیر منطقی و قابل قبول بسیاری از مراکز گاستروانترولوژی است، این موارد در ستون زیرین آمده است:

کاربرد یشه‌کنی در بیماران با عفونت هلیکوباکتریپیلوری و امکان خطر سرطان معده

- ۱- وابستگی و خویشان درجه اول مبتلایان به سرطان معده
 - ۲- بیماران با سابقه جراحی معده و برداشتن قسمتی از آن چه به علت زخم و چه سرطان زودرس مخاط معده
 - ۳- بیماران مبتلا به پلیپ آدنوماتوز معده (Adenomatous Polyp) یا دیسپلازی درجه دوم (Dysplasia grade II)
 - ۴- بیماران با اسید کم یا خیلی پائین (Hypochlorhdria)
 - ۵- بیماران با گاستریت از نوع A (Gastritis type A)
 - ۶- بیماران مبتلا به گاستریت منتشره در تمام معده (Pangastritis) در صورتی که تعداد نوتروفیل‌ها و التهاب لنفوسیت‌ها در مخاط بدنه معده بیشتر از مخاط آنتروم یا حداقل در همان شدت بوده و علاوه بر آن در بافت مخاط آنتروم یا بدنه متاپلازی انتستینال (Intestinal Metaplasia) داشته باشند.
 - ۷- در صورت وجود عفونت هلیکوباکتریپیلوری و تقاضای آگاهانه بیمار برای کم‌خرج کردن خطر ظهور سرطان معده.
- تشکر و امتنان:

از آقای پرفسور شمیتمس مورمان (Prof. P. Schmitz Moormann) استاد بازنشسته آسیب‌شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه ماربورگ (آلمان) که عکس‌های پاتولوژی بیماران را در اختیار اینجانب گذاشته و در بررسی هیستولوژی بیماران سال‌ها همکاری تنگاتنگی با اینجانب داشته‌اند، در اینجا کمال سپاسگزاری را مینمایم.

۶۵ نفر به احتمال باید سرطان معده مشاهده شود. در مردان این شیوع دو تا سه برابر خانم‌ها است^(۴۴)، با معالجه و ریشه‌کن کردن باکتری هلیکو و عدم ظهور مجدد آن در صد هزار نفر از مردم ساکن آذربایجان در سنین زیر ۵۰ سالگی می‌توان انتظار داشت که برای افرادی که ۵۰ ساله‌اند و لااقل خطر بروز سرطان برای ۲۰ سال آینده در آنها در هر صد هزار نفر ۸۰۰ نفر است (هر سال ۴۰ نفر) این خطر از بین خواهد رفت به عبارت دیگر با معالجه هر ۱۲۵ نفر لااقل یک نفر مبتلا به سرطان معده نخواهد شد. علاوه بر آن تعداد ده تا ۲۰ نفر از آنها هم که مبتلا به بیماری‌های خوش‌خیم معده مانند دیسپسی معده و زخم‌های پپتیک هستند نیز با درمان چند روزه ریشه‌کن کردن این باکتری درمان می‌شوند و یا از بروز احتمالی این بیماری‌ها در آینده درمان می‌مانند لذا وظیفه وزارت بهداشت و درمان است که برنامه درمان ریشه‌کن کردن باکتری هلیکو را در سطح جامعه در مناطقی که خطر بروز سرطان معده وجود دارد یا لااقل در آذربایجان، در صدر برنامه‌های بهداشتی خود قرار دهد زیرا همان طوری که بررسی‌های Parsonnet نشان می‌دهد^(۵۵) ریشه‌کن کردن هلیکوباکتر در سطح جامعه برای این مناطق بسیار باصرفه بوده مخارج مردم و دولت را در رابطه با جلوگیری از بیماری‌های معده بسیار پائین خواهد آورد. همچنین وظیفه پزشکان علاقه‌مند به تحقیقات علمی است که هر چه زودتر با شروع بررسی‌های بهداشتی در استان‌های شمال غربی و شرقی جهت ریشه‌کن کردن هلیکوباکتریپیلوری و مطالعه گروه‌های درمان شده در مقایسه با گروه شاهد برای چند سال آتی معین کنند که آیا درمان این عفونت بدون هیچگونه آزمایش‌های تشخیصی، نه تنها در افرادی که از درد مزمن نواحی بالای شکم رنج می‌برند، بلکه در تمام افراد مسن این جامعه، هم می‌تواند از بیماری‌های خوش‌خیم معده پیشگیری کند و هم می‌تواند در جلوگیری از سرطان معده مؤثر واقع شود: در واقع می‌تواند شباهت به واکسیناسیون خردسالان در افراد مسن داشته باشد.

در زمان حاضر غیر از ریشه‌کنی هلیکوباکتریپیلوری در بیماران مبتلا به

REFERENCES:

- 1-Sandler R. S "gastric cancer" in "Digestive Disease in United States, Epidemiology and Impact" Ed. J.E. Everhart, NIH publication Nr.94-1447, 1994, page 181-204
- 2-Haenszel W., Kurihara M, Segi. M., Lee R.K. "Stomach cancer among Japanese in Hawaii" J.Natl Cancer Inst.. 1972;49:969-88
- 3-Konjetzny G.E. "Magenkrebs" Enke Verlag, Stuttgart 1942
- 4-Korman, M.G., Strickland R.G., and Hansky J "Serum gastrin in chronic gastritis". Brit..Med.J. 1971;2:16-18
- 5-Korman, M.G., Strickland R.G., and Hansky J "The functional G cell mass in atrophic gastritis" Gut 1972;13:349-351
- 6-Correa P."Chronic gastritis, a clinicopathological classification" Amer. J. Gastroenterol, 1988;803:504-9
- 7-Correa P., Sasano N., Stemmermann G.N. and M. Haenzel "Pathology of gastric carcinoma in Japanese populations: comparison between Miyagi Prefecture, Japan and Hawaii" J.Natl Cancer Inst. 1973;51:1499-59
- 7a-Correa P.Haenzel W., Cuello C., Arder M. and Tannenbaum S.R.A. "A model for gastric cancer epidemiology" Lancet 1975;ii:56-60
- 8-Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. and the "Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system" Amer. J.Surg.Pathol 1996;20:1161-81
- 9-Siurala M., Sipponen P., Kekki M. "chronic gastritis: dynamic and clinical aspects" Scand.J. Gastroenterol 1985;20 Suppl 109:69-76
- 10-Sipponen P., Riihela M., Hyvarinen & K. Seppala "Chronic Nonatrophic (Superficial) gastritis increases the risk of gastric carcinoma" Scand..Gastroenterol 1994;29:336-340
- 11-Marshall. B.J. "Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis" Lancet 1983;i:1273-5
- 12-Wotherspoon A.C., Ortiz-Hilgado C., Falzon M.R., and P.G.Isaacson "Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma" Lancet. 1991;338:1175-76
- 13-Normura A., stemmermann G.N., Chyou P h., Perez-Perez G.I. and M.J. Blaser. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii" N. Engl. J. Med. 1991;325:1132-1136
- 14-Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., Chang Y., Vogelman "Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma" N. Engl. J. Med. 1991;325: 1127-1131
- 15-The Eurogast study Group "An International Association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer" Lancet 1993; 341: 1359-1362

- 16-Forman D., Newell D.G., Fullerton F. et al "Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation" *Brit.Med.J.* 1991;392:1302
- 17-Munos, N. and P. Pisani "Helicobacter pylori and gastric cancer" *Europ.J.Gastroenterol & Hepatol* 1994;1097-1103
- 18-International Agency for Research on Cancer (IARC): *Shistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori* IARC 1994;Vol 61, f.yon.
- 19-Konjetzny G.E. "Chronische Gastritis und Duodenitis als Ursache des Magenduenalgeschwurs" *Ziegler's Beitrage zur Pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie* 1923;71:595-617
- 20-Marshall B.J., Armstrong J.A., McGeachie D.B. and Glancy R.J. "attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*" *Med.J.Aust.* 1985;142:436-9
- 21-Covaccio A., Censin S., Bugnoli M. et al "Molecular characterization of the 128-kDa immunodominant antigen of *H.Pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer" *Proc.Natl. Acad.Sci USA* 1993;90:5791-5
- 22-Xiang Z., Censini S., Bayeli P.C. et al "Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *H.Pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of vacuolating cytotoxin" *Infect.Immun.* 1995;63:94-8
- 23-Parsonnet J., Friedman I. D., Orentreich N. and H. Vogelman "Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *H.Pylori* infection" *Gut* 1997;40:297-301
- 24-McColl K.E.L. & E.E1-Omar "Helicobacter pylori and disturbance of gastric function associated with duodenal ulcer disease and gastric cancer" *Scand.J.Gastroenterol* 1996;31 Suppl 215:32-7
- 25-Massarat S., Enschai and P.M. Pittner "Increased gastric secretory capacity in smoker without gastrointestinal lesion" *Gut* 1986;27:433-9
- 26-Correa P. "A human model of gastric carcinogenesis" *Cancer Res.* 1988;48:3554-60
- 27-Correa P. "Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process-First American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention" *Cancer Res.* 1992;52:6735-40
- 28-Blaser M.J., Chyou P.H. and A. Nomura "Age at establishment of *H.Pylori* infection and gastric carcinoma, Gastric ulcer, and duodenal ulcer risk" *Cancer Res.* 1995;55:562-5
- 29-Hansson L.E., Nyren O., Hsing A.W., Berastrom R. et al. "The risk of stomach, cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease" *New Engl.J. Med.* 1996;334:242-9
- 30-Tsung-Hsien C., Yu-Chung L. Kwang-Yung L. Cheng-Hsien S. et al and C. Yee-Ping "Carcinogenic action of aspirin on gastric tumors induced by N-nitroso-N-methylnitroguanidine in rats" *J.Natl. Cancer Inst.* 1983;70:1067-1069
- 31-Tatematsu M., Takahashi N., Fukushima H., Hananouchi M. and T. Shirai "Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-n-nitroquinoline or 4-nitroquinoline-oxide" *J.Nutr. Cancer Inst.* 1975; 55:101-106
- 32-Joossens J.V. and J. Geuers "Nutrition and gastric cancer" *Nutr. Cancer* 1981;2:250-261
- 33-Tsugane S., Kabuto M., Imai H. et al. "Helicobacter pylori, dietary factors, and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality" *Cancer Causes Control* 1993;4:297-305
- 34-Joossens J.V., Hill M.J., Elliott P. et al "Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries" *Intern. J. Epidem.* 1996;25:494-504
- 35-Correa P., Cuello C., Fajardo L.F. et al "Diet and gastric cancer: nutrition survey in a high risk area" *J.Natl. Cancer Inst.* 1983;70: 673-77
- 36-Burr M.L., Samloff I.M., Bates C.J. & Hilliday R.M. "Atrophic gastritis and vitamin C status in two towns with different stomach cancer death-rates" *Brit. J. Cancer* 1987;56:163-7
- 37-You W.C., Blot W.J., Change Y.S. et al. "Diet and high risk of stomach cancer in Shandong" *Cancer Res.* 1988;48:3518-23
- 38-Kneller R.W., McLaughlin J.K., Bjelke E., Schuman L. M., Blot W.J., Wacholder S. et al "A cohort study of stomach cancer in a high risk American population" *Cancer* 1991;68:612-678
- 39-Stemmermann G.N., Haenzel W. and F. Locke. "Epidemiologic pathology of gastric ulcer and carcinoma among Japanese in Hawaii"
- 40-Ramon J.M., Serra L., Cerdo C. and J. Oromi "Dietary factors and gastric cancer risk" *Cancer* 1993;71:731-35 *J.Natl. Cancer Inst.* 1977;58:13-20
- 41-Demirer T., Icli F., Uzunalimoglu O. and O. Kucuk "Diet and stomach cancer incidence; a case-control study in Turkey" *Cancer* 1990;65:2344-48
- 42-Brinton L., Gridley G., Hrubec Z., Hoover R. and Fraumeni J.F.Jr. "Cancer risk following pernicious anemia" *Br.J.Cancer* 1989;59:810-3
- 43-Mosebach J. and A. Widebæk "Mortality from and risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anemia" *Brit. Med.J.* 1950;ii:390-94
- 44-Tersmette A.C., Offerhaus G.J., Tersmette K.W. et al "Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions" *Cancer Res.* 1990;50:6486-9
- 45-Nakamura T. and Nakano G. "Histological classification and malignant change in gastric polyp" *J.Clin.Pathol* 1985;38:754-64
- 46-La Vecchia C. Negri E., Francheschi S. and A. "Family history and the risk of stomach and colorectal cancer" *Cancer* 1992;70:50-5
- 47-Aird I, Bentall H.H. and J.A. Fraser-Toberts "A relationship between cancer of stomach and ABO blood group" *Brit. Med.J.* 1953;ii.799-802
- 48-Beasley W.H. "Blood groups of gastric ulcer and carcinoma" *Brit.Med.J.* 1960;i:1167-69
- 49-Lee J.E., Lowy A.M., Thompson W.A. et al "Association of gastric adenocarcinoma with the HLA class II gene DQB1*0301" *Gastroenterology* 1996;111:426
- 50-Ullrich K., Kekki M., Maaros H.L., Sipponen P., Tammur R. and A. Tamm. "A 12-year follow-up study of chronic gastritis and *Helicobacter pylori* in a population-based random sample" *Scand.J. Gastroenterol.* 1995;30:964-7
- 51-Ullrich S., Medical Thesis at Faculty of Medicine, Philipps-University Marburg and University of Munich, Germany 1990
- 52-Samloff I.M., Liebman, M. "Radioimmunoassay of group I pepsinogen in serum" *Gastroenterology* 1974;66:494-502
- 53-Samloff I.M. "Pepsinogen I and H, purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum" *Gastroenterology* 1982;82:26-33
- 54-Massarat S. "Serum pepsin activity as a parameter of gastric acid secretion" *Hepato-Gastroenterology* 1985;32:185-90
- 55-Parsonnet J., Harris R.A., Hack H.M. and D.K.Owens "Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials" *Lancet* 1996;348:150-4
- 56-de Sanjoses S., Munos N., Sobala G., Vivas J., Peraza S. et al "Antioxidants, *Helicobacter pylori* and stomach cancer in Venezuela" *European J. Cancer Prevent.* 1996;5:57-62
- 57-Uemura N., Mukai T., Okamoto S., Yamaguchi S "Helicobacter pylori eradication inhibits the growth of intestinal type of gastric cancer in initial stage" *Gastroenterology.* 1996;110: A282
- 58-Kato I., Miki k., Munos N., Vivas J.H. Lopez G., Peraza P. et al "Determinants of plasma pepsinogen levels in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela". *Int. J. Cancer* 1995;62:512-18
- 59-Munoz N., Vivas J., Buiatti E., Kato I and W. Oliver "Chemoprevention trial on precancerous lesion of the stomach in Venezuela: Summary of study design and baseline data" *Iarc Scientific Publications No. 139, Lyon* 1996, page 125.
- 60-Nadim A., Nasser K. and P. Ghadirian "Geocancerology in Iran", in Vowe ed. "Global geocancerology, a world geography of human cancer" *Churchill Livingstone, Edinburgh* 1986
- 61-Correa P. "Gastric/duodenal ulcer ratios and gastric cancer" *Alim. Pharm. Ther.* 1995;9(suppl. 2):13-9
- 62-Massarat S., Saber-Firooz M., Soleimani A., Himmelmann G.W., Hitzges M. and H. Keshavarz "Peptic ulcer disease, irritable bowel syndrome and constipation in two population in Iran" *Europ. J. Gastroenterol. & Hepatol.* 1995;7:427-33
- ۶۳ - فرامرزی شاهرخی «بررسی سرطان معده در استان فارس» درمان و دارو، شماره ۸۰، سال هفتم، ۱۳۶۹
- ۶۴ - علیرضا خاتمی «مقایسه میزان بروز خطر نسبی ابتلا به انواع سرطان در استان‌های مختلف کشور» دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی ۱۳۶۹
- ۶۵ - صادق مسرت با همکاری بهروزیان، روغنی، سعادت‌نیا، صابرفیروزی، طاهری، فتاحی و کاشی‌فرد «نسبت شیوع زخم معده به دوازدهه و رابطه آن با شیوع سرطان معده در نقاط مختلف ایران» گوارش، سال دوم شماره ۷ و ۸، صفحه ۶-۸

* - استاد دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران، بیمارستان دکتر علی شریعتی