

## سرطان معده

ترجمه از: دکتر سیاوش ناصری مقدم \*

### خلاصه:

دانش ما در مورد علل و مکانیسم‌های ایجاد سرطان معده در حال گسترش است و شاید در آینده با ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری و اضافه کردن برخی مواد به رژیم‌های غذایی مان، شیوع این نوع سرطان را کاهش دهیم. برای اجرای چنین برنامه پیشگیری هنوز راه درازی در پیش است. غربالگری و تشخیص زودرس بیماری از اصول اصلی هستند و بر مبنای انجام آندوسکوپی به موقع و هوشیاری بیشتر بیماران و پزشکان خصوصا پزشکان عمومی استوار می‌باشند، تعیین گروه پرخطر برای غربالگری بسیار مهم است. شناخت این گروه با کمک پیشرفت‌های دانش بیولوژی مولکولی ممکن است میسر گردد. در زمینه درمان، جراحی هنوز سنگ بنای اصلی است، اما برای کارآمد بودن این روش، طبقه‌بندی (Staging) دقیق و واحد پاتولوژیک از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در سال‌های اخیر با توسعه روش‌های تصویربرداری نوین و لاپاراسکوپی، بررسی‌های قبل از عمل بسیار دقیق‌تر شده‌اند و از لاپاراتومی‌های غیردرمانی به نحو چشمگیری کاسته شده است. جراحی محدود آندوسکوپی برای مراحل بسیار ابتدائی بیماری در حال حاضر انجام‌پذیر است. وسعت جراحی‌های رادیکال هنوز مورد توافق همگان نیست: گروهی معتقدند بهتر است این نوع جراحی‌ها به گروه‌های محدودی از واحدهای بسیار تخصصی که قادرند با تجربه و آمار و ارقام خود به بسیاری سؤالات کلیدی پاسخ دهند اختصاص یابد. شیمی درمانی هنوز تغییر چشمگیری در درمان بیماری ایجاد نکرده است، اما امید هست که رژیم‌های درمانی جدید بتوانند سرنوشت محتوم بیماران را بهبود بخشند. در مجموع نتایج درمان در غرب رضایتبخش نبوده‌اند، اما به هر حال طی دو دهه اخیر پیشرفت‌هایی حاصل شده‌اند که پتانسیل بهبودهای بسیار بیشتر را نیز دارند.

مثلا در استرالیا و ایالات متحده آمریکا میزان کاهش بیماری بسیار چشمگیر است. پیگیری علت این تفاوت‌ها در دست بررسی است. بیماری در ژاپن، چین، کشورهای شرق دور، شرق اروپا و دامنه‌های آند در آمریکای جنوبی بسیار شایع است؛ در حالی که در ایالات متحده آمریکا، و استرالیا از شیوع کمتری برخوردار است. به طور کلی تفاوت شیوع بیماری در نواحی مختلف تا ده برابر متفاوت است. یکی از دلایل احتمالی این اختلافات چشمگیر، ممکن است اختلاف در نوع غذاهای مصرف شده در هر منطقه باشد. به نظر می‌رسد مصرف مواد نشاسته‌ای در مناطق با شیوع بالا زیاد است و در مقابل مصرف میوه و سبزی تازه کم است. این امر منجر به این نظریه شده است که شاید کمبود ویتامین‌هایی نظیر A, C, E و همچنین برخی مواد غذایی می‌تواند عامل افزایش شیوع بیماری باشد. به همین منظور تقویت رژیم‌های غذایی با این مواد در برخی نقاط شروع شده است. نمکی که برای نگهداری غذاها مورد استفاده قرار می‌گیرد نیز به عنوان یک عامل بیماری‌زا مطرح شده است. کاهش بروز سرطان معده در نواحی سرعت زیاد داشته که منجمد کردن مواد غذایی، جای نمک‌سود کردن آنها را گرفته است. شواهد پاتوفیزیولوژیک نیز برای متهم کردن نمک وجود دارد. رژیم‌های غذایی پرنمک تبدیل نیترات به نیتريت و در نهایت تبدیل آن به ان - نیتروز آمین‌های (N - Nitrosamines) سرطان‌زا را در معده تسهیل میکنند.

سرطان معده از دیرباز شهرت بدی دارد و در ذهن بسیاری از پزشکان غیرقابل درمان محسوب می‌شود. این باور که شوع بیماری رو به کاهش است، اطمینان کاذبی در بریتانیا ایجاد کرده است. در این کشور کاهش شیوع بیماری سیر کندی داشته است و سرطان معده هنوز در ردیف چهارمین یا پنجمین علت مرگ به خاطر سرطان قرار دارد. رمز افزایش طول عمر این بیماران، تشخیص زودرس و انجام جراحی مناسب و به موقع است. ژاپنی‌ها سابقه نبرد طولانی با این معضل بسیار شایع در منطقه خودشان را دارند و به پیشرفت‌های قابل توجهی نیز دست یافته‌اند. تمام دنیا باید در این زمینه از آنها درس بگیرد. البته بسیاری از عواملی که منجر به پیشرفت ژاپنی‌ها در این زمینه شده است منحصر به جمعیت آنها، فرهنگ و سیستم خدمات بهداشتی - درمانی ایشان است. بنابراین پیاده کردن روش‌های آنها بدون در نظر داشتن این نکات ظریف عاقلانه نیست.

پیشرفت‌هایی که در شناخت بیماری حاصل شده است

### اپیدمیولوژی

بروز سرطان معده از دهه ۴۰ میلادی به این طرف رو به کاهش بوده است. بروز بیماری و سیر کاهش آن در نواحی مختلف متفاوت است.



مطالعات جمعیتی اخیر، عفونت با هلیکوباکتریلوری را به عنوان یک عامل محیطی جدید مطرح ساخته‌اند. عفونت با هلیکوباکتریلوری بسیار شایعتر از آن است که بتواند به طور مستقل در ایجاد سرطان نقش داشته باشد. اما احتمالاً با ایجاد التهاب، آتروفی و متاپلازی زمینه را برای ایجاد سرطان فراهم می‌کند. ارتباط بسیار قوی بین بروز هلیکوباکتریلوری در جامعه و بروز سرطان معده وجود دارد. محاسبات بر اساس اطلاعات موجود پیش‌بینی می‌کنند که بروز سرطان معده در جامعه‌ای که ۱۰٪ مبتلا به هلیکوباکتریلوری هستند پنج برابر جامعه‌ای خواهد بود که بروز هلیکوباکتریلوری در آنها صفر است. وجود جوامعی که عفونت با هلیکوباکتریلوری در آنها بسیار شایع است ولی سرطان معده از شیوع زیادی برخوردار نیست حکایت از آن می‌کند که عفونت با این باکتری به تنهایی کافی نیست و عوامل محیطی بسیار مهم دیگر در ایجاد سرطان معده دخالت دارند.

نسبت انواع مختلف سرطان معده نیز در حال تغییر است. نوع روده‌ای (Intestinal Type) سرطان معده در نواحی مختلف بروز متفاوتی دارد و در نواحی پرخطر بسیار شایع است، حال آن که نوع منتشر آن (Diffuse Type) بروز نسبتاً مشابهی در نواحی مختلف جهان دارد. سرطان نواحی فوقانی معده به خصوص ناحیه کاردیا در سال‌های اخیر افزایش پیدا کرده است، حال آن که سرطان نواحی دیگر معده رو به کاهش بوده‌اند. علت ایجاد این نوع سرطان ممکن است مشابه عوامل ایجادکننده آدنوکارسینوم قسمت انتهایی مری باشند، که بروز آنها هم در سال‌های اخیر رو به افزایش بوده است. پیش‌آگهی سرطان‌های فوقانی معده بسیار بدتر از پیش‌آگهی انواع دیگر است که آن هم به دلایل آناتومیک می‌باشد.

### بیولوژی مولکولی

بیولوژی مولکولی سرطان معده به خوبی سرطان روده بزرگ مشخص نیست، اما سرعت پیشرفت بسیار خوب است. بین این سرطان و سایر سرطان‌های دستگاه گوارش تشابهاتی موجود است، اما سرطان معده ساختار ژنتیک خاص خودش را هم داراست. فعالیت غیرعادی فاکتورهای رشد و گیرنده‌های آنها به فراوانی دیده می‌شود. ظهور و یا ازدیاد گیرنده‌های مربوط به فاکتور رشد C-erb B<sup>2</sup> و C-met (گیرنده فاکتور رشد سلول‌های کبدی) و K-sam و بسیاری دیگر گزارش شده است. مثل بسیاری از تومورهای Solid فرم‌های موتاسیون یافته یا غیرفعال ژن‌های مربوط به آپوپتوز (P-53 و bcl-2) در سرطان معده دیده می‌شود. دو نوع اصلی سرطان معده اختلالات ژنتیک مخصوص به خود را دارند. در سرطان منتشر بیشتر E-cadherin و کاتنین‌ها، پروتئین‌هایی که به طور عمده مسئول اتصال سلول‌ها به یکدیگر هستند، مختل می‌باشند. مطالعات بیولوژی مولکولی در حال حاضر سعی در پاسخگویی به سؤالات کلیدی بالینی دارند. مقایسه‌هایی بین سرطان در مناطق با شیوع بالا (ژاپن) و شیوع پایین (انگلستان)

انجام شده است. تا به حال هیچ اختلاف عمده مولکولی بین این سرطان‌ها یافت نشده است. اختلالات P-53 در درصد کمی از موارد متاپلازی یا دیسپلازی روده‌ای گزارش شده است. چنانچه این تحقیقات پیشرفت کنند، ممکن است نشانه‌های خوبی برای پیدا کردن بافت‌هایی که احتمال تبدیل آنها به سرطان زیاد است به دست آید. تاهارا، مکانیسم‌هایی برای پاتونوز دو نوع سرطان معده که توسط لورن (Lauren) تعریف شده‌اند پیشنهاد کرده است. این مکانیسم‌ها بر اساس اختلاف در بیولوژی مولکولی آنها استوار است و در امر تحقیقات کمک شایانی نموده است.

### طبقه‌بندی

روش‌های دقیق Staging (رشد تومور به دیوار و اطراف آن) و Grading (درجه وخیم بودن سلول‌های تومور در بافت توموری) برای تعیین پیش‌آگهی و مقایسه نتایج درمانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند. پاتولوژیست‌های ژاپنی در این زمینه کارهای بسیار باارزشی انجام داده‌اند. نوعی طبقه‌بندی که ژاپنی‌ها از متاستاز به غدد لنفاوی انجام داده‌اند بسیار خوب است و بر اساس یافته‌های دقیق بالینی و پاتولوژیک استوار می‌باشد. ایستگاه‌های آناتومیک مختلف از N<sub>1</sub> تا N<sub>4</sub> برحسب نزدیکی و دوری آناتومیک به تومور مشخص شده‌اند (شکل ۱). روش‌های مختلف Staging که در ایالات متحده آمریکا، اروپا و ژاپن به کار می‌رود، درک متقابل از کارهای مختلف را مشکل کرده است. برای رفع این نارسایی به تلاشی برای یکسان نمودن روش‌های Staging ژاپنی‌ها، آمریکایی‌ها و اتحادیه بین‌المللی مبارزه با سرطان به عمل آمده است که امید است نتایج سودبخشی داشته باشد. یکی از مشکلات اصلی مقایسه کار ژاپنی‌ها با غربی‌ها پدیده «عوض شدن درجه‌بندی» (Stage Migration) است. علت اصلی این اختلاف آن است که جراحان ژاپنی غدد لنفاوی زیادتری را برمی‌دارند. به این ترتیب تعدادی از این غدد که ظاهراً با سرطان درگیر نبوده‌اند پاتولوژی مثبت خواهند داشت و در نتیجه Stage بیمار بالاتر می‌رود. در مجموع به نظر می‌رسد این روش پیش‌آگهی را در همه مراحل بهتر کند چرا که بیمارانی که در Stage پایین‌تر قرار می‌گرفتند، به دلیل وسعت برداشتن غدد لنفاوی به Stage بالاتری مهاجرت (Migrate) می‌کنند.

سرطان معده هم، مثل همه سرطان‌های دیگر به انواع با تمایز خوب، متوسط و ضعیف تقسیم می‌شود. برخی سرطان‌ها مقدار زیادی موکوس ترشح می‌کنند یا فیبروز شدیدی دارند که به آنها نمای ساختمانی خاصی می‌دهد. این سرطان‌ها به طور معمول به شکل جداگانه‌ای طبقه‌بندی می‌شوند. لورن سرطان‌های معده را به دو نوع روده‌ای و منتشر تقسیم کرد. این روش رایج‌ترین طبقه‌بندی بافت‌شناسی مورد استفاده است. البته انتقادهایی به این روش وارد است، از جمله آن که بیشتر تومورها علائمی از هر دو گروه را در قسمت‌های مختلف نشان می‌دهند و تا حدود ۲۵٪ از تومورها با این روش قابل تقسیم‌بندی



راه تشخیص، داشتن ضریب شک بالا نسبت به بیماری است. مثلاً در انگلستان بیماری تقریباً در افراد جوان یافت نمیشود. اما هر نوع سوءهضم، بی‌اشتهایی، استفراغ یا کاهش وزن جدید در افراد میانسال یا مسن انجام گاستروسکوپی را ضروری می‌سازد. بررسی با عکسبرداری با باریم فقط در صورتی از حساسیت کافی برخوردار است که همه شرایط زیر فراهم باشد: ۱ - انجام مطالعه با کنتراست باریم و هوا ۲ - رادیولوژیست بسیار ورزیده ۳ - وسایل و دستگاه‌های جدید و دقیق ۴ - بیمار با همکاری خوب. حساسیت گاستروسکوپی در خارج از ژاپن برای تشخیص مراحل اولیه بیماری بالاتر است. گاستروسکوپی با Dye-Spray می‌تواند ضایعات کوچک را، که با روش‌های دیگر نمی‌توان دید، تشخیص دهد.

### مزایای تشخیص زودرس

تشخیص بیماری در مراحل نخستین بسیار باارزش است. سرطانی که فقط محدود به مخاط باشد در کمتر از ۵٪ موارد غدد لنفاوی را درگیر میکند، حال آن که این رقم با درگیری زیر مخاط Submucosa به ۲۰٪ افزایش می‌یابد. عمر ۵ ساله پس از جراحی مؤثر برای مرحله نخستین بیماری بیش از ۹۰٪ است. مراحل اولیه سرطان معده ممکن است در بافت کاملاً سالم با زخم بسیار سطحی ایجاد شود که معمولاً با درمان با داروهای ضداسید به طور خودبه‌خودی بهبود می‌یابند. عبور از این مرحله و رسیدن به مرحله سرطان پیشرفته [که با درگیری زیر

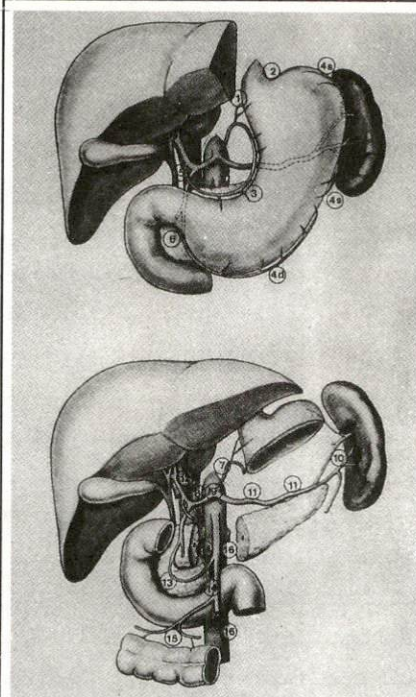
نیستند. از سوی دیگر این طبقه‌بندی ارزش زیادی از نظر تعیین پیش‌آگهی ندارد. مهمترین نقاط قوت سیستم لورن مرتبط بودن آن با اپیدمیولوژی بیماری و همچنین یافته‌های بیولوژی مولکولی آن است که در سال‌های اخیر کشف شده و حکایت از تفاوت‌های واقعی بیولوژیک بین این دو گروه دارد. ژاپنی‌ها سرطان معده را به پنج گروه، از فرم لوله‌ای (Tubular) تا بسیار کم تمایز یافته (Poorly Differentiated)، تقسیم کرده‌اند. این تقسیم‌بندی ارتباط نزدیکی با طبقه‌بندی لورن دارد. در روش مینگ (Ming)، تکیه بر روی الگوهای رشد حاشیه تومور و وجود ارتشاح لنفوسیتی است، اما این سیستم هم نمی‌تواند پیش‌آگهی را به خوبی تعیین کند. روشی که به تازگی توسط Oseki پیشنهاد شده است تومورها را بر اساس میزان ترشح موسین و ساخته شدن توپول‌ها طبقه‌بندی می‌کند. گزارش‌های اولیه حاکی از برتری نسبی این روش بر روش‌های موجود است.

### پیشرفت در یافتن و ارزیابی تومورها

علائم سرطان معده معمولاً زیاد نیست و دردی هم که ایجاد می‌کند عموماً خفیف است. اکثر علائم این نوع سرطان نظیر غدد ویرشو Blumer's Pelvic Shelf، آسیت، و یرقان که در دانشکده پزشکی می‌آموزیم معمولاً زمانی ظاهر می‌شوند که بیماری غیرقابل درمان است. شاید بهترین علامت در تاریخچه بیمار همراهی علائم سوءهاضمه (Dyspepsia) با بی‌اشتهایی مفرط (و ندرتاً با استفراغ) باشد. مؤثرترین

#### تقسیم‌بندی ژاپنی‌های از غدد لنفاوی

اعداد مشخص کننده «ایستگاه‌ها» یا گروه‌های غدد لنفاوی است که توسط ژاپنی‌ها در اطراف معده تعریف شده است. همان طور که در جدول آمده است انتخاب عدد برای برداشتن به موضع تومور اصلی وابسته است. جراحی D<sub>1</sub> شامل برداشتن غدد ۱-۲ مربوط به هر موضع تومور است. جراحی D<sub>2</sub> شامل برداشتن غدد ۱-۲ همان تومور می‌باشد. کلید: ۱ - غدد سمت راست کاردیا ۲ - غدد سمت چپ کاردیا ۳ - غدد در امتداد قوس کوچک ۴ - غدد در امتداد قوس بزرگ ۵ - غدد بالای پیلور ۶ - غدد زیر پیلور ۷ - غدد در امتداد شریان معده چپ ۸ - غدد در امتداد شریان مشترک کبدی ۹ - غدد اطراف محور سلیاک ۱۰ - غدد ناف طحال ۱۱ - غدد در امتداد شریان طحالی ۱۲ - غدد درون لیگامان هپاتودونال ۱۳ - غدد خلف سر پانکراس ۱۴ - غدد ریشه صفق ۱۵ - غدد درون مزوکولون عرضی.



#### Lymph node locations and groupings

Location	CMA	A <sub>1</sub> AM	MA <sub>1</sub> M	C <sub>1</sub> CM MC
Group 1 (n1)	1	3	3	1
	2	4	4	2
	3	5	5	3
	4	6	6	4
	5		1	
	6			
Group 2 (n2)	7	7	2*	5*
	8	8	7	6*
	9	9	8	7
	10	1	9	8
	11		10*	9
			11	10
Group 3 (n3)	12	2*	12	12
	13	10*	13	13
	14	11	14	14
			12	
		13		
		14		

Group 4 consists of transverse mesocolon, para-aortal and perirenal nodes

\*Optional



## بیمار شماره ۱

آقای ۵۷ ساله‌ای که قبلاً معدنچی بوده است، از سوءهضم متناوب همراه با دو مورد استفراغ در طول سه ماه گذشته شکایت می‌کند. در گذشته وی هیچ نوع مشکل گوارشی نداشته است. علائم وی در طول ۲ ماه گذشته به مهارکننده‌های H-2 پاشخ داده است. پس از ۳ ماه وی با عود سوءهضم، بی‌اشتهایی شدید و ۸ کیلوگرم کاهش وزن مراجعه نمود. در گاستروسکوپی بیمار دچار سرطان وسیع تنه و Antrum معده بود.

**پیام: همواره سوءهضم جدید را در افراد بالای ۴۰ سال جدی بگیرد.**

## بیمار شماره ۲

خانم بیوه ۷۱ ساله‌ای که ۲۸ سال پیش تحت عمل جراحی Billroth I قرار گرفته بود، با شکایت خستگی مراجعه می‌کند و در بررسی اولیه مشخص می‌شود که کم‌خون است. در لام خون محیطی گلبول‌های قرمز Anisocytosis, Normocytic, Hypochromic هستند و دیده می‌شود. سطح خونی B-12 در پایین‌ترین حد طبیعی است و آهن خون پایین است. بررسی مدفوع از نظر خون مثبت است (Haemocult). در گاستروسکوپی کارسینوم ۲/۵ سانتی متری در قسمت بالای آناستوموز داشت که روی آن زخم شده بود. بیمار جراحی شد و کارسینوم با موفقیت برداشته شد.

**پیام: در افراد مسنی که با شکایات غیراختصاصی مراجعه می‌کنند، سرطان معده را در نظر داشته باشید. بیماران که بیش از ۲۰ سال از عمل جراحی معده‌شان می‌گذرد در معرض خطر بیشتری قرار دارند.**

کشورهای فقیرتری که بیماری در آنها شایعتر است به نظر عملی نمی‌آید. وسایل موجود از حساسیت و ویژگی خوبی برخوردارند، اما گرانقیمت هستند. تکنولوژی پیشرفته‌ای دارند و نسبتاً ته‌اجمی می‌باشند. تست‌های ارزاتر مثل ارزیابی پپسینوژن‌ها در سرم یا ترشحات معده یا نشانگرهای دیگر ویژگی (Specificity) کمتری دارند. امکان انجام غربالگری برای تشخیص بیماری در مراحل که هنوز قابل درمان است در کشورهای غربی هنوز بررسی نشده است. اکثر بیماران مبتلا به سرطان معده در غرب، افراد مسنی هستند که بیماری‌های متعددی دیگری هم دارند. بنابراین انجام جراحی رادیکال و وسیع در مورد ایشان عملاً امکان‌پذیر نیست. باوجود این حقایق ناامیدکننده، تلاش‌هایی به منظور یافتن و غربالگری گروه‌های پرخطری که پیگیری در آنها می‌تواند مؤثر باشد، انجام شده است. دسترسی به مراکز آندوسکوپی برای پزشکان آسانتر از گذشته است و این تأخیری را که در ایجاد ارتباط بین طبیب عمومی و متخصص ایجاد می‌شد بسیار کاهش می‌دهد. افرادی که برای آندوسکوپی معرفی می‌شوند هنوز کسانی هستند که برای بررسی علائمشان به پزشک خانوادگی مراجعه نموده‌اند. شاید به همین دلیل است که هنوز تشخیص زودرس بیماری میسر نبوده است. مطالعه‌ای که در میدلند انجام شد نشان می‌دهد که ارتباط مستقیم بین اطمینان عمومی و متخصصان می‌تواند میزان تشخیص زودرس بیماری را به نحو چشمگیری افزایش دهد. باوجود آن که با این روش ۲۵٪ سرطان‌ها در مراحل نخستین تشخیص داده شدند اما نیاز به متخصص آنقدر بود که انجام چنین کاری در سطح وسیع عملاً غیرممکن می‌نماید. ما در حال انجام مطالعه‌ای هستیم که افراد را با فرستادن نامه نسبت به خطرات علائم سوءهضم در سنین بالای ۴۰ سال هوشیار می‌کنیم. با انجام این کار میزان انجام آندوسکوپی بین ۹۵ - ۱۸٪ افزایش یافته است، اما نقش آن در مرحله‌ای که سرطان تشخیص داده می‌شود هنوز مشخص نیست (اطلاعات انتشار نیافته).

## خطاهای تشخیص

در تشخیص سرطان معده ممکن است خطاهای مشخصی رخ دهد. شایعترین علت عدم تشخیص سرطان در آندوسکوپی اول نمونه‌برداری نامناسب است. بافت‌های سرطانی مقادیر قابل توجهی بافت مرده و بافت ملتهب در اطراف خود ایجاد می‌کنند. چنانچه تنها یک یا دو نمونه گرفته شود امکان زیادی وجود دارد که فقط بافت‌های مرده یا ملتهب در این نمونه‌ها وجود داشته باشند. بنابراین برداشتن حداقل شش نمونه از زخم‌های معده ضروری است. نمونه‌ها بهتر است از دیواره داخلی حاشیه زخم برداشته شوند تا احتمال تشخیص بافت سرطانی به حداکثر برسد. چنانچه نتیجه پاتولوژی اول منفی باشد، اما شک بالینی قوی وجود داشته باشد، نمونه‌برداری باید در اسرع وقت تکرار شود و وقت را به امید درمان دارویی تلف نکرد. در Linitis Plastica معمولاً زخم به خوبی دیده نمی‌شود و نمونه مناسبی هم نمی‌توان برداشت. در این موارد معده

مخاط (Submucosa) مشخص می‌شود. حدود ۵ سال طول می‌کشد، در حدود ۵۰٪ سرطان‌ها در مراحل نخستین ایجاد علامت می‌نمایند. در کشورهای غربی تشخیص سرطان در این مرحله رو به افزایش است. اما هنوز به اندازه ژاپن که ۵۰٪ سرطان‌ها در این مرحله تشخیص داده می‌شود، نرسیده است. در ژاپن برنامه‌های متعددی برای غربالگری افراد بالای ۴۰ سال با عکسبرداری با باریوم یا آندوسکوپی انجام می‌شود، اما اکثر این برنامه‌ها تصمیم‌گیری برای انجام یا عدم انجام غربالگری را به عهده خود افراد می‌گذارد، یا آن که فقط کارمندان شرکت‌های خاص و خانواده‌های آنها را در برمی‌گیرد. باوجود آن که این برنامه‌ها تنها ۱۳٪ از جمعیت ژاپن را پوشش می‌دهد، اما در طول ۳۰ سال گذشته ژاپنی‌ها به پیشرفت‌های زیادی در زمینه این بیماری دست یافته‌اند. انجام غربالگری عمومی با معیارهای سازمان بهداشت جهانی در کشورهای غربی و



به دلیل ارتشاح با بافت فیبروزه وسیع، حین آندوسکوپبی به اندازه کافی متسع نمی‌شود. در ضمن قرار گرفتن سلول‌های سرطانی در بافت‌های عمقی تشخیص آنها را با نمونه‌های کوچک آندوسکوپیک بسیار مشکل می‌سازد. Linitis Plastica در بررسی رادیولوژیک با باریوم تصویر بسیار مشخصی دارد. چنانچه تصویربرداری با روش درستی انجام شده باشد، وجود تاریخچه مناسب و تصویر اختصاصی آن کافی است تا لاپاراتومی انجام شود. می‌توان از لاپاراسکوپبی یا نمونه‌برداری سیتولوژیک با سوزن باریک (با استفاده از سوزن‌های مخصوص اسکلوترابی مری) نیز استفاده نمود.

#### پیشرفت‌های تشخیص و مرحله‌بندی (Staging)

- ↔ هوشیاری بیشتر بیماران و پزشکان عمومی
- ↔ سونوگرافی از طریق آندوسکوپ
- ↔ لاپاراسکوپبی با یا بدون سونوگرافی آندوسکوپیک و سیتولوژی
- ↔ روش‌های جدید CT

#### خطاهای تشخیصی در سرطان معده

- ↔ به فکر بیماری نبودن
- ↔ پنهان شدن علایم با درمان نامناسب
- ↔ متسع نکردن معده حین آندوسکوپبی (Linitis Plastica)
- ↔ ندیدن یا پیدا نکردن ضایعه در آندوسکوپبی (مناطق مشکل برای آندوسکوپبی، Difficult Areas, Linitis)
- ↔ مشخص نشدن ضایعه در نمونه برداشته شده (بیوپسی نامناسب آندوسکوپبی Ulcer Slough, Linitis)

با تعجب باید گفت که بسیار اتفاق می‌افتد که آندوسکوپبیست زخم را نبیند. قسمت‌های فوقانی انحنائی کوچک و دیواره خلفی تنه معده از نواحی هستند که دیدنشان با آندوسکوپ‌های (End-On) مشکل است. ضایعات اولیه ممکن است بسیار سطحی باشند و به نظر بی‌اهمیت بیایند. بنابراین راه مطمئن آن است که از تمام نواحی مخاطی غیرطبیعی در افراد بالای ۴۵ سال نمونه‌برداری کنیم.

#### مرحله بیماری (Staging)

تعیین مرحله (Stage) بیماری برای انتخاب درمان مناسب و تعیین پیش‌آگهی ضروری است. پیشرفت‌های تصویربرداری و روش‌های جراحی به نحو چشمگیری از انجام لاپاراتومی‌های غیردرمانی کاسته‌اند و امکان انجام اعمال جراحی رادیکال و وسیع را برای افرادی که از آن بهره می‌برند فراهم نموده است. یافته‌های گاستروسکوپیک و بالینی اگرچه می‌توانند تا حد زیادی قابل درمان بودن بیماری را مشخص کنند، اما به تنهایی معیار خوبی برای تصمیم‌گیری جهت عمل جراحی نیستند.

سونوگرافی و سی‌تی‌اسکن با دقت (Accuracy) ۷۵٪ می‌توانند متاستازهای کبدی را تشخیص دهند اما هیچ یک از دقت خوبی برای بررسی خود تومور برخوردار نیستند. تشخیص چسبندگی‌های خلفی به خصوص بسیار مشکل است. انجام اسکن در وضعیت خوابیده روی شکم درحالی‌که معده پر از آب است می‌تواند تا حدودی کمک کننده باشد. سونوگرافی آندوسکوپیک برای بررسی تومور اولیه با موفقیت‌هایی به کار گرفته شده است. در حال حاضر این روش دقیقترین راه برای بررسی میزان نفوذ تومور به داخل بافت معده و درگیری ساختمان‌های مجاور است. این روش برای ارزیابی غدد لنفاوی از دقت کمتری برخوردار است. در حال حاضر هیچ راهی برای افتراق غدد لنفاوی درگیر با سرطان از غددی که به طور واکنشی بزرگ شده‌اند وجود ندارد. لاپاراسکوپبی به سرعت جایز را به عنوان یک ابزار بررسی قبل از عمل باز می‌کند. بیشترین کاربرد این روش برای تشخیص کارسینوما توزصفاقی است که عملاً بیماری را غیرقابل درمان می‌کند و تشخیص آن با هیچ روش دیگری امکان‌پذیر نیست. انتشار موضعی به کبد، دیافراگم، روده بزرگ و سایر ساختمان‌ها نیز با این روش قابل بررسی است. همچنین گاهی متاستازهای کبدی که با سی‌تی یا سونوگرافی دیده نشده‌اند با لاپاراسکوپبی تشخیص داده می‌شوند. با اضافه کردن سیستم‌هایی که بتواند نمونه صفاقی برای سیتولوژی بردارد یا سونوگرافی ارگان‌های داخل شکم از طریق لاپاراسکوپ انجام دهد، کاربردهای لاپاراسکوپ گسترش خواهند یافت.

#### پیشرفت‌هایی که در زمینه پیشگیری و درمان حاصل شده‌اند.

#### مطالعات برای پیشگیری

این مطالعات بسیار تازه هستند و بیشتر بر اضافه کردن ویتامین‌ها به رژیم غذایی و ریشه‌کن نمودن هلیکوباکتریلوری توجه نموده‌اند. در مطالعه بزرگی در چین نشان دادند که اضافه نمودن بتا - کاروتن، سلنیوم (Selenium) و ویتامین E به غذا بروز بیماری را کم می‌کند. مطالعات متعددی در حال بررسی نقش ویتامین - ث با یا بدون ریشه‌کنی هلیکوباکتریلوری و افزودن سایر ویتامین‌ها به رژیم غذایی می‌باشند. پیشگیری ثانویه از طریق غربالگری حتی در گروه‌های پرخطر به دلیل تعداد زیاد افراد و پایین بودن خطر نسبی بیماری با موفقیت زیادی روبرو نبوده است. افرادی که در نمونه‌برداری دیسپلازی نشان می‌دهند کم هستند، اما افرادی که در نمونه‌شان متاپلازی مشاهده می‌شود زیادند. تلاش‌هایی برای یافتن افرادی که در معرض خطر بیشتری هستند از میان این گروه اخیر انجام شده است، اما ارزش تعیین نوع متاپلازی مورد توافق همگان نیست. در مورد پیگیری درازمدت کسانی که برای بیماری‌های خوش‌خیم گاسترکتومی شده‌اند نیز تردیدهایی به وجود آمده است.



مراحل اولیه سرطان

این مرحله بهترین حالت برای درمان سرطان با جراحی است. باید سرطانی را که محدود به مخاط است از سرطانی که به زیر مخاط توسعه یافته است جدا کرد، چرا که در حالت اول متاستاز بسیار کم است و در حالت دوم بسیار شایعتر و اختلاف نظر در مورد انجام جراحی وسیع و برداشتن غدد لنفاوی حداقل به وسعت 2 D در مورد دوم قویتر است. در سرطان محدود به مخاط و یا بیماری که مناسب جراحی نیست، درمان موضعی نیز پیشنهاد شده است. ژاپنی‌ها تجربه زیادی در مورد روشی که اصطلاحاً «Strip Biopsy» و جراحی آندوسکوپی نامیده می‌شود، دارند. در این روش حین آندوسکوپی با تزریق محلولی از سالیین و آدرنالین مخاط و زیر مخاط از عضلات جدا می‌شوند. سپس قسمت وسیعی از مخاط و زیر مخاط توسط چاقوهای دیاترمی برداشته می‌شوند. چنانچه بیماران صحیح انتخاب شوند و هرگونه تردیدی در مورد عدم برداشتن مقدار کافی بافت مخاطی و زیرمخاطی به دقت دنبال شود، این روش، روشی بی‌خطر است و شانس عود مجدد بیماری بسیار کم خواهد بود. گروهی از محققین برای بیمارانی که مناسب این نوع درمان نبودند، از جراحی به وسیله لاپاراسکوپی استفاده کرده‌اند.

پیشرفت‌های جراحی

- ↳ برداشتن غدد لنفاوی در وسعت زیاد در بیماران مناسب توسط جراحان ورزیده
- ↳ جراحی توسط آندوسکوپ برای سرطان‌هایی که در مراحل بسیار اولیه تشخیص داده می‌شوند.

تعریف D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub>:

درمان کلاسیک سرطان معده جراحی رادیکال است. اما در مورد مفهوم این اصطلاح دو اختلاف نظر عمده وجود دارد. با توجه به میزان بالای مثبت بودن حاشیه قسمت برداشته شده برای سرطان و شانس زیاد بازگشت موضعی سرطان در کشورهای غربی، برداشتن تمام معده برای کلیه سرطان‌های معده توصیه می‌شود. ژاپنی‌ها تعداد بسیار زیادتری غده لنفاوی را برمی‌دارند و مدعی هستند این روش بسیار مؤثر است. برداشتن تمام معده Total Gastrectomy هنوز هواداران خودش را دارد. بازگشت موضعی سرطان عموماً به دلیل درگیری غدد لنفاوی یا صفاق است، درحالی که نگهداشتن حتی قسمت کوچکی از معده که بتواند به عنوان یک مخزن (Reservoir) برای غذا عمل کند، در کاهش شکایات پس از عمل بیمار بسیار باارزش است. اختلاف نظر در مورد وسعت برداشتن غدد لنفاوی کماکان ادامه دارد.

جراحان ژاپنی معتقد به برداشتن گروه‌های غدد لنفاوی N<sub>1</sub>، N<sub>2</sub> و N<sub>3</sub> هستند که در اصطلاح جراحی آنها به ترتیب نام D<sub>1</sub>، D<sub>2</sub> و D<sub>3</sub> می‌گیرد. احتمالاً بهترین روش جراحی آن است که یک ردیف غده لنفاوی بیشتر از آنچه که به نظر می‌رسد درگیر باشد را بردارند. بنابراین روش استاندارد برای سرطان‌های غیرمخاطی، جراحی D<sub>2</sub> می‌باشد. در این روش غدد لنفاوی اطراف شریان‌های کبد و طحال برداشته می‌شوند و در بعضی موارد خود طحال و قسمت‌های انتهایی پانکراس نیز خارج می‌گردند. جراحان غربی عموماً فقط غدد لنفاوی اطراف شریان معدی چپ و چادرینه بزرگ (Greater Omentum) را برمی‌دارند. متأسفانه جراحان ژاپنی علاقه‌ای به انجام مطالعات Randomized برای بررسی روش خودشان ندارند. دو مطالعه بزرگ در اروپا به منظور مقایسه روش ژاپنی‌ها و غربی‌ها در حال انجام است. بیماریابی این دو مطالعه به تازگی پایان یافته است و هر دو این مطالعات نشان می‌دهند که عوارض و مرگ و میر اعمال جراحی وسیعتر دوبرابر است. محققان در یک مطالعه کوچک پیش‌نگر قبلاً نیز به نتایج مشابهی رسیده بودند. در مقابل مراکز تخصصی غربی که هر ساله تعداد زیادی عمل D<sub>2</sub>+ انجام می‌دهند، نتایج بسیار امیدبخشی را گزارش کرده‌اند. یکی از نقاط ضعف مطالعات چندمرکزی انجام شده آن است که جراحان تجربه کافی برای انجام عمل D<sub>2</sub> نداشتند. گزارش‌های اولیه حاکیست که انجام یک نوع عمل در همه موارد مشکل است. به نظر می‌رسد انجام مطالعات دیگری که فقط در مراکزی انجام شود که تجربه کافی برای این نوع اعمال جراحی دارند ضروری است. اگرچه قانع کردن افراد در این زمینه کمی مشکل به نظر می‌رسد. این مسأله مثال بسیار روشنی است از مشکلاتی که در مقایسه صحیح و اتفاقی دو روش جراحی بزرگ Major Surgery وجود دارد و سبب شده است روش‌های تحقیق در مورد اعمال جراحی مورد بازنگری قرار گیرند.

تعریف D<sub>1</sub> و D<sub>2</sub>

D<sub>1</sub>

- ↳ برداشتن چادرینه‌ها و کلیه غدد لنفاوی اطراف معده در امتداد عروق معدی و Gastro-Epiploic (ایستگاه‌های ۶ - ۱).
- ↳ عمل محدودتر است و تشریح خلف صفاقی کمتری انجام می‌شود.

D<sub>2</sub>

- ↳ برداشتن چادرینه‌ها، غدد لنفاوی اطراف معده و غدد لنفاوی اطراف محور سلیاک و در امتداد شریان‌های کبد و طحال.
- ↳ در صورت برداشتن تمام معده، ممکن است طحال و دم پانکراس هم برداشته شود.



است. در برخی موارد که این کار ممکن است می‌توان حفره مری را در دیافراگم گشود و حلقه‌ای از ژژونوم را بالا کشید و مستقیماً به قسمت‌های تحتانی مری متصل کرد. در روش Devine معده را از قسمتی بالاتر از منطقه‌ای که با سرطان غیرقابل جراحی درگیر است می‌برند و به حلقه‌ای از ژژونوم متصل می‌کنند. (Gastrojejunostomy). البته در عمل سرطان‌هایی که تا این حد پیشرفته هستند اجازه دستکاری مطمئن انحنای کوچک (Lesser Curvature) را نمی‌دهند. هیچ نوع عمل جراحی برای تخفیف علائم بیماری منتشره صفاقی مؤثر نیست. چنانچه انسداد را در قسمتی از روده برطرف کنیم، در فاصله کوتاهی قسمت دیگری از روده مسدود خواهد شد. گذاشتن لوله در ژژونوم برای تغذیه فرد نیز روش خوبی نیست. در چنین موارد آسیت و Ileus به دنبال عمل جراحی ایجاد می‌شود و مرگ در اثر سوءتغذیه را تسریع می‌کند.

### روش‌های غیرجراحی

#### شیمی درمانی

تجربه‌های قبلی: در مطالعات وسیع پیش‌نگر «شیمی درمانی همراه» (Adjuvant Chemotherapy) برای سرطان معده موفقیت چندانی نداشته است. تنها دو مطالعه یکی GITSG و دیگری Estape از اسپانیا افزایش طول عمر با «شیمی درمانی همراه» را نشان داده‌اند. شیمی درمانی برای مراحل پیشرفته بیماری با رژیم‌های جدید.

EAP (Etoposide, Adriamycin, Cisplatin) و ECF

(Epirubicin, Cis-platin, continuous Infusion of 5-FU)

موفقیت بیشتر نسبت به رژیم‌های قدیمی که فقط از 5-FU (5-Fluoro Uracil) یا FAM (5-Fluoro Uracil, Mitomycin-C, Adriamycin) استفاده می‌کردند را نشان می‌دهند. گزارش‌ها حاکی از بهبود طول عمر بیماران با این رژیم‌های جدید است. البته بیمارانی که پاسخ دهند طول عمر بیشتری خواهند داشت اما این افزایش طول عمر در حد چند ماه است. بیمارانی که از وضع جسمانی (Performance Status) خوبی برخوردار باشند معمولاً بهترین پاسخ را می‌دهند. در مورد این بیماران چنانچه عمل جراحی انجام‌پذیر نباشد، شیمی درمانی ارزش امتحان کردن را دارد.

#### پیشرفت‌های شیمی درمانی

↪ افزایش طول عمر بیماران دچار بیماری پیشرفته با ECF (برای توضیح بیشتر به متن مراجعه کنید).

↪ افزایش طول عمر بیمار با تزریق درون صفاقی Mitomycin-C آهسته رهش حین عمل جراحی

مسأله دیگری که مورد اختلاف نظر است، برداشتن طحال در هنگام گاسترکتومی کامل است. مطالعات نشان می‌دهند که در ۲۰٪ موارد که قسمت‌های فوقانی معده یا قوس بزرگ آن دچار سرطان است، غدد لنفاوی ناف طحال نیز درگیرند. محققین متعددی از شرق و غرب نشان داده‌اند که برداشتن طحال پیش‌آگهی را بد می‌کند و با عوارض زیادی در کوتاه‌مدت همراه است و به همین دلیل با برداشتن طحال مخالفند. مواردی که نیاز به برداشتن طحال دارند معمولاً خودشان پیش‌آگهی خوبی ندارند. بنابراین بدون انجام مطالعات پیش‌نگر مناسب مشکل بتوان گفت که برداشتن طحال مستقیماً منجر به پیش‌آگهی بدتر می‌شود. البته دلایل متقنی در دست است که عفونت منتشر (Sepsis) بعد از عمل در افراد میانسال و مسن با برداشتن طحال به طور چشمگیری افزایش می‌یابد. همچنین برخی محققین معتقدند که برداشتن طحال مقاومت ایمنی نسبت به سرطان را کاهش می‌دهد.

### جدول ۱

مقایسهٔ عمر بیمار بعد از جراحی رادیکال در بریتانیا و ژاپن					
بریتانیا	ژاپن	جراحی درمان‌کننده (%)	بقای کلی بیماران (%)	غدد درگیر بوده‌اند (%)	غدد درگیر نبوده‌اند (%)
۳۰	۷۵	۴۳	۷۵	۱۸	۶۰
۷۵	۸۵	۷۵	۷۵	۳۶	۸۵

این دو گزارش همزمان هستند (۱۹۸۷/۸). طول عمر بیماران ۵ سال بعد از عمل جراحی درمان‌کننده (Curative Surgery) نمایش داده شده است.

### درمان جراحی به منظور بهبودی موقت

#### (Surgical Palliation)

استفراغ‌های مکرر به خاطر انسداد پیلور یا گاستروژژونوستومی برطرف میشوند و انسداد موضعی کاردیا با گذاشتن لوله یا جراحی لیزری بهبود می‌یابد، اما در اغلب موارد درگیری منتشر معده انجام این اعمال جراحی را غیرممکن می‌سازد. برداشتن قسمت‌هایی از معده (Partial Gastrectomy) هنگامی که تومورهای قسمت‌های انتهایی اجازه انجام چنین عملی را بدهند، مدتهاست که به عنوان درمان جهت بهبودی موقت (Palliative) پذیرفته شده است. برداشتن تمام معده به همین منظور مورد توافق همگان نیست. در سال‌های اخیر توانایی ما برای کاهش مرگ و میر بعد از عمل جرات انجام چنین کاری را داده



## تجربه ژاپنی‌ها:

تازگی تمام شده است. طرح‌های جدیدی برای انجام دو مطالعه چند مرکزی (Multicenter) جدید به منظور بررسی «شیمی درمانی همراه» در انگلستان در دست بررسی است. یکی از آنها از ECF استفاده خواهد کرد و دیگری روش ژاپنی‌ها یعنی یکبار تزریق صفاقی Mitomycin-C. حین عمل جراحی به منظور کاهش عود صفاقی بیماری را خواهد آزمود.

### پرتو درمانی

کاربرد پرتو درمانی در درمان سرطان معده بسیار محدود است. گوندرسون و سوسین در مطالعه‌ای که در مورد محل‌های عود بیماری انجام دادند، پرتو درمانی به محل معده را پیشنهاد کردند (اگرچه ژاپنی‌ها معتقدند جراحی وسیعتر بهتر است). گروه انگلیسی سرطان معده هیچ برتری برای انجام «پرتو درمانی همراه» (Adjuvant Radiotherapy) نیافتند و تاکنون نیز هیچ گزارشی برخلاف آن منتشر نشده است. مطالعات مقدماتی (Pilot Study) در مورد انجام پرتو درمانی حین عمل جراحی (Intra-Operative Radiotherapy) در ژاپن تا حدودی امید بخش بوده‌اند، اما هنوز مطالعات اصلی انجام نشده‌اند.

\*- فلوی گوارش بیمارستان دکتر شریعتی - تهران

### مأخذ:

Gastric Cancer  
P. McCullough, Postgraduate Medical Journal, 1996; 72 : 450-457.

تاریخچه شیمی درمانی در ژاپن با غرب متفاوت است. ژاپنی‌ها سالیان سال است که «شیمی درمانی همراه» (Adjuvant Chemotherapy) با Mitomycin-C و 5-FU را به بیماران پرخطر می‌دهند. در ژاپن شیمی درمانی معمولاً چند روز بعد از عمل جراحی شروع می‌شود، در حالی که چنین کاری در انگلستان نادر است. همچنین ژاپنی‌ها داروهای تغییر دهنده پاسخ بیولوژیک (Biologic Response Modifier) متعددی را به منظور افزایش پاسخ ایمنی به تومور آزموده‌اند. دارویی که بیش از همه در این موارد به کار رفته، OK432 است که مشتقی از دیواره سلولی Streptococcus Pyogenes می‌باشد. مطالعات اتفاقی برای مقایسه «شیمی درمانی همراه» با جراحی به تنهایی در ژاپن صورت نگرفته است. استفاده از Mitomycin-C و 5-FU به دنبال هم و ترکیب Mitomycin وریدی و صفاقی با هم مورد استفاده قرار گرفته‌اند و گزارش‌ها حاکی از برتری این روش‌ها هستند. اخیراً در یک مطالعه وسیع نشان داده شده است که (Immunochemotherapy) بر شیمی درمانی به تنهایی برتری بسیار چشمگیری دارد، اما منطق استفاده از چنین روشی هنوز به درستی روشن نیست و متخصصین سرطان در کشورهای غربی هنوز این روش را با تردید می‌نگرند.

در برخی مطالعات کوچک مهارکننده‌های H-2 به عنوان بهبودبخش موقت (Palliative) به کار رفته‌اند و ممکن است کمی طول عمر را بیشتر کنند. موردیابی یک مطالعه وسیع در این زمینه در انگلستان به

## لغات و اصطلاحات پیشنهادی

Endoscope	درون بین (دستگاه)
Endoscopist	درون بیننده
Endoscopy	درون بینی
-Ectomy	- برداری
Gastrectomy	معدده برداری
Manometry	فشارسنجی، فشارگیری
Necrosis	تباهی
Prospective	پیش‌نگر
Retrospective	پس‌نگر
Screening	غربالگری
Sphincter	دریچه
- Tomy	- بُری
Sphincterotomy	دریچه بُری