

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
دوره ۳۲ شماره ۵ آذر و دی ۱۳۸۹ صفحات ۶۳-۷۰

## مقایسه تغییرات بافتی در مخاط معده منسوبین درجه اول مبتلایان به آدنوکارسینوم معده نسبت به افراد بدون سابقه خانوادگی مثبت با شکایت دیس پپسی

محمدحسین صومی: مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

E-mail: mhosseinsina@yahoo.com

ناصر حاجوی: گروه بیماریهای داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
امیرطاہر افتخارالسادات: گروه پاتولوژی بیمارستان امام رضا (ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
شهناز نقاشی: مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۸/۲/۷، پذیرش: ۸۹/۷/۱۴

### چکیده

**زمینه و اهداف:** در جوامع با شیوع بالای سرطان معده، بویژه در منسوبین درجه اول بیماران دچار سرطان معده دیس پپسی می تواند اولین علامت بروز بدخیمی باشد. هدف این مطالعه، بررسی تغییرات مخاط معده در بیماران دیس پپتیک با سابقه سرطان معده در منسوبین درجه اول و مقایسه آن با گروه کنترل می باشد.

**روش بررسی:** در یک مطالعه توصیفی-تحلیلی، ۲۰۰ بیمار با شکایت دیس پپسی (۹۹ نفر گروه مورد با سابقه مثبت فامیلی سرطان معده و ۱۰۱ نفر گروه شاهد بدون سابقه فامیلی) بررسی گردیدند. در تمام بیماران اندوسکوپی و بیوپسی از ۵ نقطه متفاوت معده انجام و بررسی های هیستوپاتولوژیک صورت گرفت. نتایج حاصله در دو گروه مقایسه گردید.

**یافته ها:** ۹۹ بیمار در گروه مورد (۵۰ مرد و ۴۹ زن) و ۱۰۱ بیمار در گروه شاهد (۴۸ مرد و ۵۳ زن) بررسی شدند. ضایعه قابل مشاهده در آندوسکوپی در ۳۸/۹٪ گروه مورد و ۶۹/۳٪ گروه شاهد ( $P=0/0001$ ) و آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری در ۷۶/۸٪ گروه مورد و ۶۹/۱۳٪ گروه شاهد ( $P=0/26$ ) وجود داشت. گاستریت مزمن فعال و گاستریت مزمن به ترتیب در ۶۷/۷٪ و ۲۴/۲٪ بیماران گروه مورد و در ۷۲/۳٪ و ۲۳/۸٪ بیماران گروه شاهد گزارش گردید ( $P=0/45$ ). میانگین نمره گاستریت مزمن برای گروه مورد ۹/۷ و برای گروه شاهد ۸/۵ ( $P=0/0001$ ) و میانگین نمره گاستریت مزمن فعال برای گروه مورد و شاهد به ترتیب ۳/۴ و ۳/۱ ( $P=0/031$ ) می باشد. آتروفی ( $P=0/19$ )، متاپلازی ( $P=0/97$ ) و دیس پلازی ( $P=0/22$ ) در بین دو گروه تفاوت معنی داری آماری نداشت. میانگین نمره ضایعات پیش سرطانی برای گروه مورد  $0/39 \pm 1/64$  و برای گروه شاهد  $0/15 \pm 0/64$  که با  $P=0/007$  تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه مشهود بود. الگوی گاستریت در بیماران گروه مورد و شاهد به ترتیب در ۷۷/۸٪ و ۶۳/۴٪ به صورت پان گاستریت و کورپوس پره دامینت است. ( $P=0/0001$ )

**نتیجه گیری:** مطالعه فعلی نشان داد که ضایعات پیش سرطانی مخاط معده در بیماران دیس پپتیک با سابقه خانوادگی مثبت سرطان معده بطور قابل ملاحظه ای بیشتر دیده می شود.

**کلمات کلیدی:** دیس پپسی، اندوسکوپی، پاتولوژی، هلیکوباکتر پیلوری، آدنوکارسینوم معده

### مقدمه

مرگ در ایران بویژه در استان آذربایجان شرقی را تشکیل می دهد و هر ساله ۳۹٪ مرگ های ناشی از سرطان به دلیل سرطان معده می باشد (۳-۵). همچنین این سرطان شایع ترین سرطان در استان آذربایجان شرقی می باشد (۶).

سرطان معده دومین علت شایع مرگ های ناشی از سرطان در جهان بوده و یکی از مشکلات اساسی در کشورهای در حال توسعه نسبت به کشورهای پیشرفته است (۱،۲). مطالعه ای که توسط وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی صورت گرفته نشان داده است که آدنوکارسینوم معده شایعترین سرطان منجر به

وجود آمدن کانسر معده در منسوبین درجه اول را دو برابر بیشتر می دانند (۱۴). با احتمال بالا بودن تغییرات مخاطی در منسوبین درجه اول نسبت به گروه کنترل این مطالعه طراحی شده است تا در صورت اثبات موضوع، طرح غربالگری در افراد در معرض خطر انجام پذیرد.

## مواد و روشها

در یک مطالعه توصیفی تحلیلی ۹۹ بیمار دیس پپتیک با سابقه خانوادگی مثبت سرطان معده به عنوان گروه مورد و ۱۰۱ بیمار دیس پپتیک بدون سابقه فامیلی مثبت به عنوان گروه کنترل تحت بررسی آندوسکوپی و هیستوپاتولوژیک قرار گرفتند. مکان انجام مطالعه در بخش آندوسکوپی بیمارستان امام رضا (ع) دانشگاه علوم پزشکی تبریز بود. مدت زمان انجام مطالعه ۲۱ ماه (از اول فروردین ماه ۱۳۸۶ لغایت آذرماه ۱۳۸۸) بود.

بیماران با سابقه ابتلا به کانسر معده یا زخم معده، بیماران با کتراندیکاسیون انجام آندوسکوپی، گروه سنی زیر ۲۰ سال و بالای ۷۰ سال، افرادی که سابقه ریشه کنی هلیکوباکتر پیلوری طی یک سال گذشته را داشته اند و دریافت کنندگان NSAID، امپرازول، آنتی بیوتیک و بیسموت در طی دو هفته اخیر و H2 بلوکرها در ۲ روز گذشته از مطالعه کنار گذاشته شدند.

قبل از انجام آندوسکوپی طبق فرم رضایت نامه به بیماران توضیح داده شده است که شرکت در طرح اختیاری بوده و تاکید گردید که پذیرش یا عدم پذیرش مشارکت در طرح تداخلی با نحوه درمان بیماران نخواهد داشت. و رضایت نامه کتبی از بیماران دریافت شد. طرح دارای تصویب کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی تبریز می باشد.

در بخش آندوسکوپی از بیمارانی که معیارهای مربوط به مطالعه را داشتند و رضایت به انجام بیوپسی حین آندوسکوپی داده بودند آندوسکوپی دستگاه گوارش توسط فوق تخصص گوارش و کبد انجام گرفت. همزمان در هر فرد پنج نمونه معده شامل دو نمونه آنتروم، یک نمونه از incisura، یک نمونه از انحنا کوچک ماین incisura و کاردیا و یک نمونه از انحنا بزرگ (در نقطه مقابل) برداشته شد (شکل شماره ۱). یک نمونه جهت RUT از آنتر برداشته شد.

نمونه های جمع آوری شده زیر نظر یک پاتولوژیست مجرب و توسط یک تکنسین آماده شده و توسط پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفت.

اطلاعات دموگرافیک بیماران، BMI، گروه خونی، ریسک فاکتورهای کانسر معده شامل مصرف سیگار، الکل و سابقه نان پزی، عادات غذایی بیماران، ضایعات قابل مشاهده در آندوسکوپی، آلودگی با هلیکو باکتر پیلوری و درجه بندی یافته های پاتولوژیک اطلاعات جمع آوری شده در بیماران را تشکیل می دادند.

معمولاً سرطان های معده در مراحل اولیه هیچ گونه علامتی ندارند و زمانی ایجاد علائم و نشانه می کنند که بیماری کاملاً گسترش یافته است. علائم غیر اختصاصی از قبیل کاهش وزن غیر قابل توجیه، کاهش اشتها و علائم دیس پپسی مشکلاتی هستند که در دیگر ناراحتی های دستگاه گوارش نیز بیان می شوند (۷). دیس پپسی اختلال شایعی در جمعیت سالم از سایر جهات است. تخمین زده می شود که ۲۵ تا ۴۰ درصد بالغین حداقل یک بار در طول عمر خود دچار علائم مربوطه می شوند (۸).

طبق فرضیه Correa کانسر معده ناشی از پیشرفت تغییرات مخاطی معده از گاستریت مزمن، آتروفی مخاط معده، متاپلازی روده ای، دیس پلازی و در نهایت کانسر می باشد. شایع ترین علت گاستریت حاد عفونی است (۹). عفونت حاد با هلیکوباکتر پیلوری موجب القای گاستریت می شود که در مطالعه بافت شناسی مخاط ارتشاح قابل توجه نوتروپیل ها همراه ادم و پرخونی مشاهده می گردد. در صورت عدم درمان این تابلو به یکی از انواع گاستریت مزمن تبدیل خواهد شد. از نظر بافت شناسی گاستریت مزمن با ارتشاح سلول های التهابی که به طور اولیه از لنفوسیت ها و پلازما سلها تشکیل می شوند مشخص می گردد. این تابلو ممکن است به سوی تخریب شدید غده ای همراه با آتروفی و متاپلازی پیشرفت کند. متاپلازی روده ای نشان دهنده تبدیل غدد معدی به فنوتیپ روده باریک با غدد مخاطی روده باریک شامل سلول های گابلت است. متاپلازی روده ای عامل مستعد کننده مهمی برای سرطان معده است (۷ و ۱۰).

از نظر هیستوپاتولوژی کانسر معده به دو نوع روده ای و دیفیوز تقسیم می شود. نوع روده ای شایع تر بوده و با آتروفی و متاپلازی روده ای همراه است ولی نوع دیفیوز از نواحی با التهاب حاد منشا می گیرد. ولی هر دو نوع در ارتباط قوی با عفونت هلیکوباکتر پیلوری می باشند. هرچند شدت و نوع هیستوپاتولوژیک گاستریت در ارتباط با بروز کانسر می باشد ولی الگوی گاستریت از اهمیت بیشتری برخوردار می باشد. بیمارانی که گاستریت فوندوس یا پان گاستریت دارند (گاستریتی که فوندوس را بیشتر از آنتروم گرفتار می کند یا هر دو را به طور مساوی درگیر می کند) بیشتر از کسانی که گاستریت در ناحیه آنتروم دارند در خطر کانسر می باشند. گاستریت تنه با کاهش سلول های پاریتال (آتروفی) همراه است که بدنال آن هیپو یا آکلوریدریا سبب کلونیزه شدن باکتری های نوع fecal در معده می شود که این باکتری سبب تبدیل نیترات خورده شده به نیتريت و در نتیجه تشکیل ترکیبات نیتروز کارسینوژن می گردد (۱۱).

در مطالعه وسیعی که اخیراً در ژاپن بر روی بیماران با شکایت دیس پپسی انجام گرفته است، مشخص شده که در مناطق با شیوع زیاد سرطان معده، تغییرات پیش سرطانی مخاط معده نیز شایع است (۱۲). در مطالعه دکتر یعقوبی و همکاران به رابطه ایجاد شدن کانسر معده در سن زیر ۵۰ سالگی با سابقه فامیلی مثبت تاکید شده است (۱۳). در مطالعه ای دیگر نیز در ایتالیا خطر به

محل درگیری ( $P=0/001$ ) و شکل ضایعه ( $P=0/006$ ) بین دو گروه وجود دارد.

میزان عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در گروه مورد  $76/8\%$  و در گروه شاهد  $69/3\%$  می باشد. تفاوت معنی دار آماری در بین دو گروه مورد و شاهد وجود ندارد. ( $p=0/26$ )

گاستریت مزمن فعال و گاستریت مزمن به ترتیب در  $67/7\%$  و  $24/2\%$  بیماران گروه مورد و در  $72/3\%$  و  $23/8\%$  بیماران گروه شاهد گزارش گردید. تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/45$ ).

در مورد شدت تغییرات مخاطی مشاهده شده در پاتولوژی چنانچه توضیح داده شد برای آنالیز بهتر، به تغییرات گزارش شده در پاتولوژی بر اساس شدت عارضه نمراتی از صفر تا سه داده شد و نمرات حاصل از پنج نقطه بیوپسی با هم مقایسه شد (۱۱). بر اساس آنالیزها در هر دو گروه مورد و شاهد گاستریت مزمن فعال و گاستریت مزمن به ترتیب شایع ترین تغییر بافتی در مخاط معده بیماران با شکایت دیسپسی را تشکیل می دهد. میانگین نمره التهاب مزمن برای گروه مورد  $9/7$  و برای گروه شاهد  $8/5$  ( $P=0/0001$ ) و میانگین نمره التهاب حاد (پلی مورف اکتیویته) برای گروه مورد و شاهد به ترتیب  $6/9$  و  $3/4$  ( $P=0/031$ ) می باشد. تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود دارد. آتروفی با  $P=0/19$  و متاپلازی با  $P=0/97$  و دیس پلازی با  $P=0/22$  در بین دو گروه دارای تفاوت معنی داری آماری نبودند. میانگین نمره ضایعات پیش سرطانی (آتروفی، متاپلازی و دیسپلازی) برای گروه مورد  $0/39 \pm 1/64$  و برای گروه شاهد  $0/15 \pm 0/64$  که با  $P=0/007$  تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه مشهود بود. (جدول شماره ۲)

میانگین نمرات شدت تغییرات مخاطی با توجه به گروه های سنی در نمودارهای ۳-۱ در بین دو گروه مقایسه گردیده است. الگوی گاستریت مزمن در بیماران گروه مورد و شاهد به شرح ذیل می باشد. در گروه مورد  $56$  مورد ( $56/6\%$ ) پان گاستریت،  $21$  مورد ( $21/2\%$ ) Corpus predominant و  $14$  مورد ( $14/1\%$ ) antral predominant و در گروه شاهد  $61$  مورد ( $60/4\%$ ) پان گاستریت،  $33$  مورد ( $32/7\%$ ) antral predominant و  $3$  مورد ( $3\%$ ) corpus predominant بودند. تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود داشت. ( $P=0/0001$ ). این آمار نشان می دهد که پان گاستریت و گاستریت کورپوس پره دامیننت در بیماران گروه مورد بیشتر است.

## بحث

روند بوجود آمدن کارسینوم در معده روند آهسته ولی مداومی است که از یک گاستریت سطحی شروع شده و به سمت آتروفی غددی، متاپلازی، دیسپلازی و در نهایت کارسینوم پیشرفت می کند. (۱۶ و ۱۵) این روند آهسته سرطانی شدن که ممکن است ده ها سال به طول انجامد فرصت عالی برای تشخیص زودرس و پیشگیری از پیشرفت بیماری خواهد بود. این مسئله از زمانی که

بررسی عفونت هلیکوباکتر با استفاده از RUT، پاتولوژی و سرولوژی (فقط در افرادی که RUT منفی داشتند) انجام گرفته است. بیوپسی های بدست آمده از بیماران از نظر وجود گاستریت حاد، گاستریت مزمن، آتروفی، متاپلازی روده ای، دیس پلازی و وجود آدنوکارسینوم بررسی گردیده اند. SCOR بندی یافته های پاتولوژیک بر اساس معیار های تغییر یافته SYDNEY انجام گرفته است (۱۶). برای تعیین pattern گاستریت نمرات مربوط به گاستریت مزمن در دو نقطه آنتر و ۱ با هم جمع و با نمرات حاصل از جمع نمره گاستریت مزمن در انحنای کوچک و بزرگ مقایسه شده است. اگر تفاضل این دو رقم کمتر از دو باشد پان گاستریت و در صورتی که تفاضل مساوی یا بیشتر از دو باشد anteral predominant یا corpus predominant تلقی می گردد.

آنالیز آماری با استفاده از برنامه SPSS 15 و به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. متغیرهای کمی که شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران و pattern گاستریت و عوامل خطر با استفاده از Contingency Tables و با استفاده از Chi-Square Test و یا Fisher's Exact Test بر حسب شرایط صورت گرفته است. برای مقایسه شدت تغییرات مخاطی موجود در پنج بیوپسی انجام شده به چهار حالت ممکن نمراتی از صفر الی یک (۰ منفی، ۱ خفیف، ۲ متوسط و ۳ شدید) داده شده و نمرات مربوط به پنج بیوپسی با هم جمع گردیده و با استفاده از Independent Samples T-test مقایسه گردیده است. در تمامی موارد مطالعه  $P \leq 0/05$  از نظر آماری معنی دار تلقی گردید.

## یافته ها

جمعاً ۲۰۰ بیمار با شکایت دیسپسی مورد بررسی قرار گرفتند که ۹۹ بیمار در گروه مورد (سابقه فامیلی مثبت) و ۱۰۱ بیمار در گروه شاهد (سابقه فامیلی منفی) بودند. اطلاعات دموگرافیک بیماران و عوامل خطر در جدول شماره یک خلاصه گردیده است. از نظر عوامل خطر تغذیه ای بیماران از نظر مصرف میزان روغن، نمک، غذاهای نمک سود شده، گوشت های فرآوری شده، گوشت قرمز، غذاهای دودی و عدم مصرف سبزیجات و میوه های تازه مورد بررسی قرار گرفتند که در گروه شاهد مصرف چربی ( $p=0/001$ ) و پنیر تغار ( $p=0/009$ ) و گوشت تغار ( $p=0/043$ ) به عنوان غذاهای نمک سود شده محلی بیشتر از گروه مورد بود.

از نظر ضایعات موجود در آندوسکوپی در گروه مورد در  $38/9\%$  بیماران ضایعه قابل مشاهده وجود داشته که آنتروم با  $29/3\%$  موارد بیشترین محل درگیری و هیپرمی با  $20/2\%$  شایع ترین فرم ضایعه بوده است. در بیماران گروه شاهد در  $68/3\%$  بیماران ضایعه قابل مشاهده در آندوسکوپی گزارش گردیده است که آنتروم با  $36/6\%$  موارد بیشترین محل درگیری و هیپرمی با  $34/7\%$  موارد شایع ترین فرم ضایعه بوده است. تفاوت معنی دار آماری از نظر ضایعات قابل مشاهده در آندوسکوپی ( $P=0/001$ ),

هلیکو باکتر پیلوری (که قابل درمان است) به عنوان اصلی‌ترین عامل کارسینوم در معده شناخته شده است، به واقعیت نزدیک‌تر شده است. Ummura و همکاران نشان داده‌اند که در ژاپن تمام کسانی که کارسینوم معده می‌گیرند آلوده به هلیکوباکتر پیلوری هستند و سایر علل مرتبط با کارسینوم معده به تنهایی برای بروز

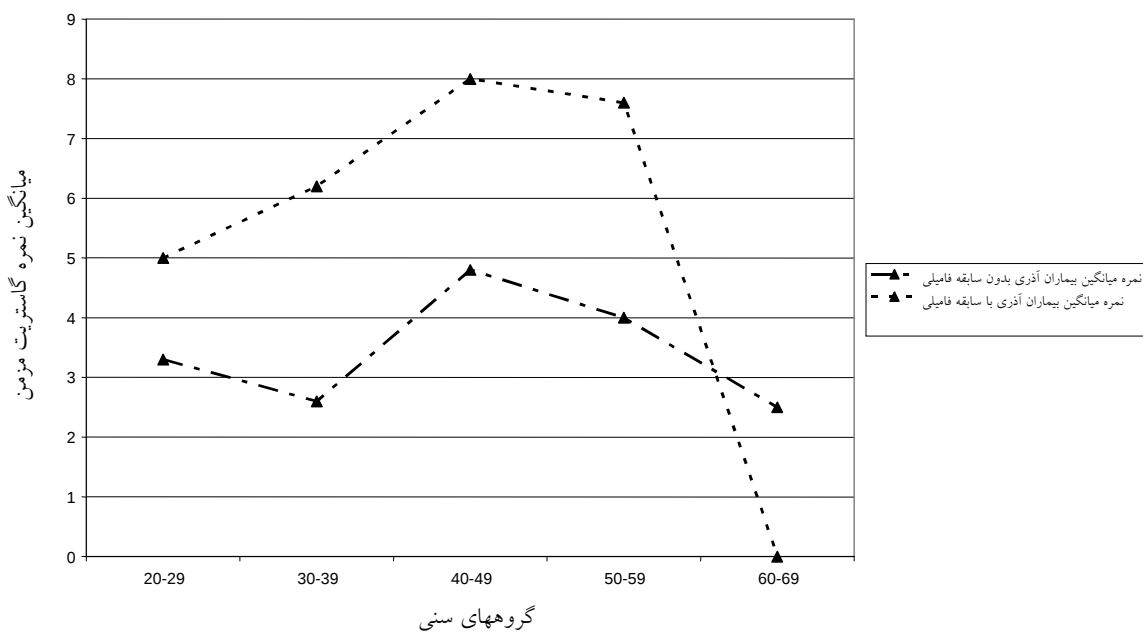
کارسینوم کافی نیستند و هلیکو باکتر پیلوری نقش اساسی در روند سرطانی شدن دارد (۱۷). ما در این مطالعه به مقایسه تغییرات بافتی در مخاط معده منسوبین درجه اول مبتلایان به آدنوکارسینوم معده با شکایت دیس پپسی (گروه مورد) نسبت به افراد بدون سابقه خانوادگی مثبت با همین شکایت (گروه شاهد) پرداختیم.

جدول شماره: مقایسه مشخصات دموگرافیک و برخی عوامل خطر در بیماران دیس پپتیک با و بدون سابقه فامیلی سرطان معده

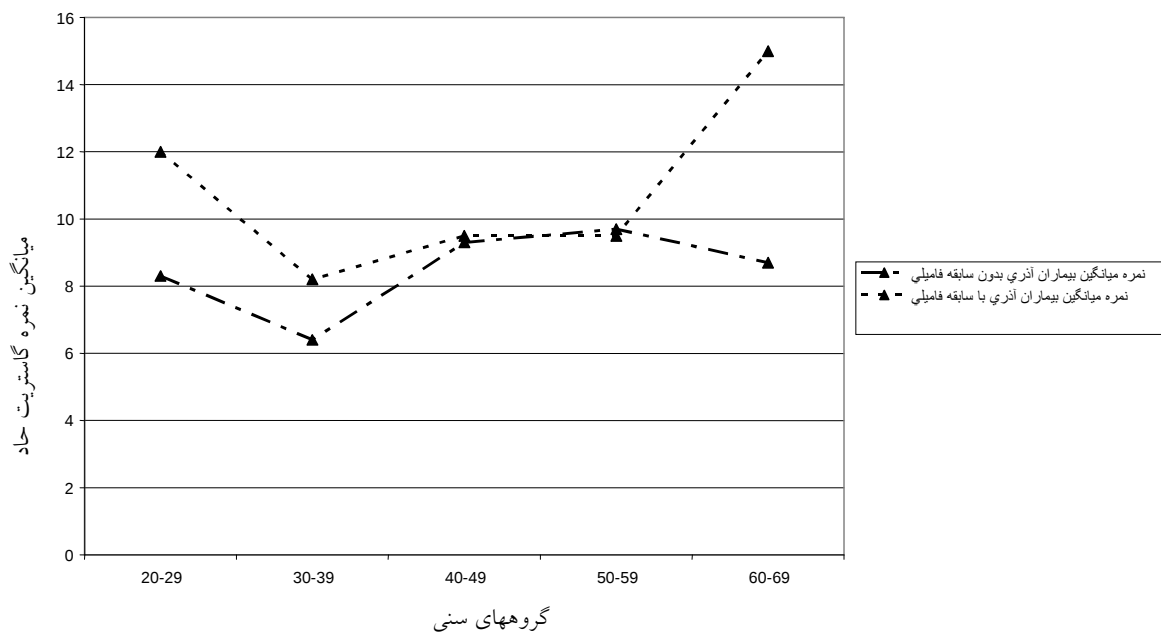
| P value | بیماران با سابقه فامیلی مثبت | بیماران با سابقه فامیلی منفی | جنس            |
|---------|------------------------------|------------------------------|----------------|
| ۰/۳     | (/۵۰/۵)۵۰                    | (/۵۲/۵)۵۳                    | زن             |
|         | (/۴۹/۵)۴۹                    | (/۴۷/۵)۴۸                    | مرد            |
|         | (/۷/۵)۷                      | (/۲۶/۷)۲۷                    | تحصیلات        |
|         | (/۲/۲)۲                      | (/۲۳/۸)۲۴                    | بیسواد         |
| ۰/۰۰۰۱  | (/۳۰/۷)۲۸                    | (/۱۵/۸)۱۶                    | خواندن و نوشتن |
|         | (/۳۳/۳)۳۰                    | (/۱۵/۸)۱۶                    | زیردیلم        |
| ۰/۷۱    | (/۲۸)۲۶                      | (/۱۷/۸)۱۸                    | دیلم           |
|         | ۲۶/۱۵±۳/۵                    | ۲۶/۹۲±۲۰/۱۱                  | دانشگاهی       |
| ۰/۲۵    | (/۳)۳                        | (/۵/۹)۶                      | BMI            |
|         | (/۹۷)۹۶                      | (/۹۴/۱)۹۵                    | مصرف الکل      |
| ۰/۵۲    | (/۱۵/۲)۱۵                    | (/۱۵/۸)۱۶                    | بله            |
|         | (/۸۴/۸)۸۴                    | (/۸۴/۲)۸۵                    | خیر            |
| ۰/۰۰۲   | (/۲)۲                        | (/۱۳/۹)۱۴                    | مصرف دخانیات   |
|         | (/۹۸)۹۷                      | (/۸۶/۱)۸۷                    | بله            |
| ۰/۰۰۹   | (/۳۳/۳)۳۲                    | (/۴۰/۶)۴۱                    | سابقه پخت نان  |
|         | (/۵۶/۶)۵۶                    | (/۵۸/۴)۵۹                    | بله            |
| ۰/۰۰۵   | (/۱۱/۱)۱۱                    | (/۱)۱                        | خیر            |
|         | (/۷۵/۸)۷۵                    | (/۱۶/۱۸)۱۷                   | گروه خون       |
|         | (/۱۲/۱)۱۲                    | (/۸۲/۲)۸۳                    | Non            |
|         | (/۱۲/۱)۱۲                    | (/۱)۱                        | نامعلوم        |
|         |                              |                              | ارهاش          |
|         |                              |                              | منفی           |
|         |                              |                              | مثبت           |
|         |                              |                              | نامعلوم        |

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین نمرات تغییرات مخاطی بیماران دو گروه

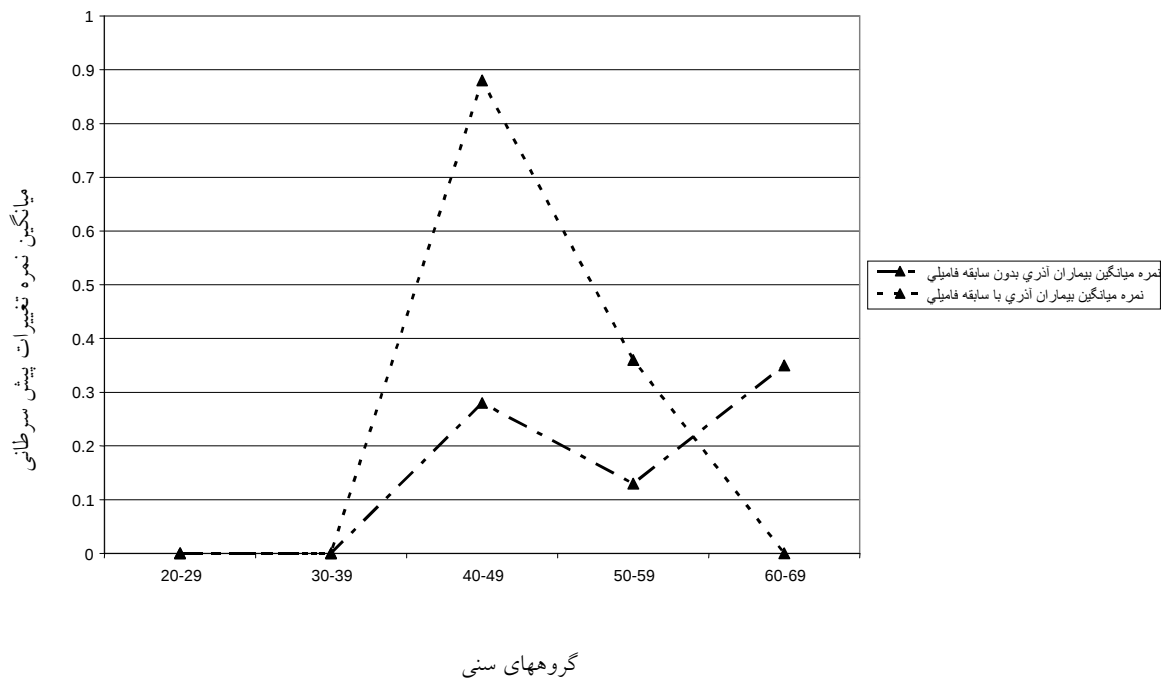
| P value | میانگین نمره بیماران با سابقه فامیلی مثبت | میانگین نمره بیماران با سابقه فامیلی منفی |                                |
|---------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------|
| ۰/۰۰۰۱  | ۶/۹                                       | ۳/۴۹                                      | التهاب حاد (پلی مورف اکتیویتی) |
| ۰/۰۳۱   | ۹/۷                                       | ۸/۵۷                                      | التهاب مزمن                    |
| ۰/۱۹۰   | ۰/۱۳۱                                     | ۰/۰۹۹                                     | آتروفی                         |
| ۰/۹۷    | ۰/۱۵۱                                     | ۰/۱۴۸                                     | متاپلازی                       |
| ۰/۲۲    | ۰/۱۱۱                                     | ۰                                         | دیسپلازی                       |
| ۰/۰۰۷   | ۰/۳۹                                      | ۰/۱۵                                      | ضایعات پیش سرطانی              |



نمودار شماره ۱: تغییرات نمره میانگین گاستریت مزمن در بیماران آذری با و بدون سابقه فامیلی در گروه های سنی مختلف



نمودار شماره ۲: تغییرات میانگین نمره گاستریت حاد در بیماران آذری با و بدون سابقه فامیلی سرطان معده



نمودار شماره ۳: تغییرات میانگین نمره تغییرات پیش سرطانی آتروفی و متاپلازی در بیماران آذری با و بدون سابقه فامیلی سرطان معده

مطالعه ما تفاوت معنی داری از نظر فراوانی متاپلازی مخاط معده بین دو گروه وجود نداشت. یکی از دلایل احتمالی این یافته، کم بودن تعداد موارد دچار متاپلازی در دو گروه می باشد. در مطالعه اشاره شده گاستریت بصورت یک لفظ کلی در نظر گرفته شده و به فعال یا غیرفعال بودن آن اشاره نشده است. در بررسی دیگری Di Mario و همکاران نشان دادند که درصد فراوانی آتروفی مخاط معده در منسوبین درجه اول بیماران دچار سرطان معده بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد می باشد (۱۹). در یک مطالعه دیگر توسط Jablonska و همکاران ۱۰۸ بیمار با سابقه خانوادگی سرطان معده و ۷۳ مورد بعنوان گروه شاهد مقایسه شدند. در این مطالعه درصد فراوانی موارد دچار آتروفی مخاط معده در گروه مورد بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد بود. این تفاوت مستقل از وجود یا عدم وجود عفونت با HP بوده است (۲۰). همان گونه که ملاحظه می گردد نتایج مطالعه ما نیز در این زمینه با نتایج دو مطالعه اشاره شده همخوانی دارد. از آنجائی که متاپلازی و آتروفی مخاط معده بعنوان ضایعات پیش سرطانی<sup>۱</sup> در معده معرفی شده اند (۲۱). بنابراین با توجه به نتایج مطالعه ما در این زمینه بنظر می رسد سابقه خانوادگی مثبت سرطان معده می تواند خطر بروز سرطان را در منسوبین درجه اول دچار دیسپلاسی افزایش دهد. Stec-Michalska و همکاران نیز در مطالعه خود نشان دادند که بروز ژن Fragile Histidine Triad (FHIT) در مخاط معده منسوبین درجه اول افراد مبتلا به سرطان معده بطور معنی داری کمتر از گروه کنترل بوده و بنابراین این افراد مستعد به بدخیمی معده می باشند

تغییرات بافتی در قسمت های مختلف معده افراد دیس پپتیک منسوبین درجه اول بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده بترتیب فراوانی شامل گاستریت مزمن فعال، گاستریت مزمن، آتروفی، متاپلازی و دیسپلازی بود. آدنوکارسینوم در هیچیک از موارد وجود نداشت. تغییرات بافتی در قسمت های مختلف معده افراد دیس پپتیک فاقد سابقه خانوادگی مثبت آدنوکارسینوم معده در بستگان درجه اول بترتیب فراوانی شامل گاستریت مزمن فعال، گاستریت مزمن و متاپلازی و آتروفی بود. شدت تمام تغییرات بافتی در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود و تفاوت معنی دار آماری فقط در گاستریت مزمن و فعال وجود داشت. از نظر الگوی گاستریت در گروه مورد پان گاستریت و گاستریت کورپوس پره دامیننت شایعتر (۷۷/۸٪) در گروه مورد در برابر ۶۳/۴٪ در گروه شاهد بود. بر اساس اطلاعات موجود، تاکنون مطالعات کمی بصورت فعلی در این زمینه انجام شده است و در بررسی های مشابه صورت گرفته که تقریباً در بیشتر موارد در کشورهای غربی انجام پذیرفته اند، نتایج متناقضی گزارش شده است. در مطالعه مشابهی که Motta و همکاران انجام داده اند ۱۰۴ منسوب درجه اول مبتلایان به آدنوکارسینوم معده با ۱۱۸ بیمار شاکی از دیس پپسی و بدون سابقه خانوادگی سرطان معده بررسی شدند. درصد فراوانی موارد با عفونت HP در دو گروه تفاوت معنی دار آماری نداشت. در بررسی هیستوپاتولوژیک مخاط معده دو گروه، گاستریت تنه و متاپلازی در گروه مورد و گاستریت آنترال در گروه شاهد بطور معنی داری بیشتر گزارش شده است (۱۸). در

تفاوت در عوامل خطر سرطان معده در مطالعات مختلف از این جمله اند. شیوع پایین عفونت با HP در جوامع غربی و پیشرفته و درصد بالای این عفونت در سطح جوامعی نظیر ایران این فرصت را فراهم ساخته است که نقش این عامل مهم را کنترل نمود (۳۰-۲۶).

### نتیجه گیری

مطالعه فعلی نشان می دهد که وجود سابقه مثبت سرطان در بستگان درجه یک بیماران با شکایت دیس پپسی می تواند خطر بروز تغییرات مخاطی پیش سرطانی را در این بیماران افزایش می دهد. بنابراین، بررسی زودرس این دسته از افراد پیشنهاد می گردد و با توجه به اینکه ممکن است پنج نمونه مخاطی معده جهت ارزیابی کافی نباشد افزایش تعداد بیوپسی ها و استفاده از روش های جدیدتر رنگ آمیزی پیشنهاد می گردد.

### تشکر

باتشکر از کارکنان مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تبریز و با تشکر از کارکنان مرکز اندوسکوپی مرکز آموزشی درمانی امام رضا (ع).

(۲۲). Meining و همکاران در یک مطالعه دیگر نشان دادند که تکثیر سلولی مخاط معده (یکی از مراحل اولیه ایجاد بدخیمی) در منسوبین درجه اول بیماران مبتلا به سرطان معده بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد است و بنابراین خطر بروز سرطان معده در این دسته از افراد افزایش می یابد (۲۳). از سوی دیگر Romiti و همکاران در یک مطالعه ۳۹ بیمار منسوب درجه اول افراد دچار بدخیمی معده را با ۳۹ نفر بعنوان گروه شاهد مقایسه کردند. در این بررسی تفاوت معنی دار آماری از نظر میزان تکثیر سلولی مخاط معده و عفونت HP بین دو گروه مشاهده نشد. در این بررسی نتیجه گیری شده است که وجود سابقه خانوادگی سرطان معده به تنهایی نمی تواند خطر ایجاد آن را افزایش دهد (۲۴). در یک مطالعه مشابه دیگر توسط Zullo و همکاران ۳۰ بیمار دچار دیس پپسی با سابقه خانوادگی مثبت سرطان معده با ۲۰ فرد دیگر بعنوان گروه شاهد مقایسه شدند. در این مطالعه نیز تفاوت معنی دار آماری از نظر شدت تکثیر سلولی مخاط معده، جهش ژن ras و عفونت با HP مشاهده نگردید (۲۵). همان گونه که ملاحظه می گردد و بیشتر نیز مورد تاکید قرار گرفت، نتایج مطالعات گوناگون در این زمینه متناقض است. علل مختلفی را می توان در توجیه این نتایج متفاوت مطرح نمود. تفاوت در جامعه آماری بررسی شده یکی از علل مهم در این زمینه است. تفاوت در حجم نمونه بررسی شده، تفاوت در روش های ارزیابی تغییرات مخاطی معده و شدت دیس پپسی بیماران، تفاوت در روش های ارزیابی عفونت با HP و

### References:

1. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Scientific Publications* 1993; **121**: 801-806.
2. Whelan SL. Cancer incidence in five continents. *IARC Scientific Publications* 1992; **120**: 31-38.
3. Haghighi P, Nasr K. Gastrointestinal cancer in Iran. *J Chronic Dis* 1971; **24** (10): 625-633.
4. Ministry of Health and Medical Education. *Death in Eighteen Province of Iran*. 4<sup>th</sup> ed. Iran, Ministry of Health and Medical Education Pub, **2004**; PP: 5.
5. Yazdannbod A, Arshi S, Derakhshan MH, Sadjadi AR, Malekzadeh R. Gastric cardia cancer. The most common type of upper gastrointestinal cancer in Ardabil, Iran: An endoscopy clinic experience. *Arch Iran Med* 2001; **4**(2): 76-79.
6. Somi MH. Gastrointestinal cancer occurrence in East Azerbaijan: a five year study from north western Iran. *Asia Pac J Cancer Prev* 2006; **7**(2): 309-312.
7. Arents NLA, Thijs JC, Kleibuker JH. A rational approach to uninvestigated dyspepsia in primary care: review of the literature. *Postgrade Med J* 2002; **78**: 707-716.
8. Ltfi A, Khan MA, Zuberi SJ. Non-endoscopic gastric mucosal biopsy in dyspepsia. *J Pak Med Assoc* 2003; **53**(9): 432-433.
9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Re* 1992; **52**: 6735-6740.
10. Tally NJ, Vakil N. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**: 2324-2337.
11. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, Shimoda T, Gatta L, Owen R. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006; **55**: 1545-1552.
12. Stamm B. Localized Hyperplastic Gastropathy of the Mucous Cell- and Mixed Cell-Type (Localized Menetrier's Disease): A Report of 11 Patients. *Am J Surg Pathol* 1997; **21**(11): 1334-1342.
13. Yaghoobi M. Hereditary risk factors for the development of gastric cancer in younger patients. *BMC Gastroenterol* 2004; **4**(28): 1-7.

14. Palli D, Galli M, Caporaso NE. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; **3**(1): 15–18.
15. Clouston AD. Timely topic: premalignant lesions associated with adenocarcinoma of the upper gastrointestinal tract. *Pathology* 2001; **33**: 271–277.
16. 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**: 6735–6740.
17. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; **345**: 784–788.
18. Motta CR, Cunha MP, Queiroz DM, Cruz FW, Guerra EJ, Mota RM, et al. Gastric precancerous lesions and Helicobacter pylori infection in relatives of gastric cancer patients from Northeastern Brazil. *Digestion* 2008; **78**(1): 3–8.
19. Di Mario F, Moussa AM, Caruana P, Merli R, Cavallaro LG, Cavestro GM, et al. Serological biopsy' in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; **38**(12): 1223–1237.
20. Jablonská M, Chlumská A. Genetic factors in the development of gastric precancerous lesions—a role of Helicobacter pylori? *J Physiol Paris* 2001; **95**(1–6): 477–481.
21. Vieth M, Stolte M. Elevated risk for gastric adenocarcinoma can be predicted from histomorphology. *World J Gastroenterol* 2006; **12**(38): 6109–6114.
22. Stec-Michalska K, Antoszczyk S, Klupinska G, Nawrot B. Loss of FHIT expression in gastric mucosa of patients with family histories of gastric cancer and Helicobacter pylori infection. *World J Gastroenterol* 2005; **11**(1): 17–21.
23. Meining A, Hackelsberger A, Daenecke C, Stolte M, Bayerdorffer E, Ochsenkuhn T. Increased Cell Proliferation of the Gastric Mucosa in First-Degree Relatives of Gastric Carcinoma Patients. *Cancer* 1998; **83**(5): 876–881.
24. Romiti A, Zullo A, Tomao S, Hassan C, Sarcina I, De Francesco V, et al. Gastric mucosa alterations in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Anticancer Res* 2005; **25**(3): 2567–2572.
25. Zullo A, Hassan C, Marangi S, Burattini O, Romiti A, De Francesco V, et al. Gastric epithelial cell proliferation and ras oncogene p21 expression in first-degree relatives of gastric cancer patients: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; **18**(8): 921–926.
26. IARC. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. 6<sup>th</sup> ed. Geneva, WHO Pub, 2002; PP: 127.
27. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen D, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; **325**(16): 1127–1131.
28. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell YWG, Stacey AR, Wald N, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; **302**(6788): 1302–1305.
29. The European Helicobacter pylori study group. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht consensus report. *Gut* 1997; **41**(1): 8–13.
30. Matsuhisa TM, Yamada NY, Kato SK, Matsukura NM. Helicobacter pylori infection, mucosal atrophy and intestinal metaplasia in Asian populations: a comparative study in age-, gender- and endoscopic diagnosis-matched subjects. *Helicobacter* 2003; **8**(1): 29–35.