

سرطان معده بعنوان یک بیماری چند عاملی

دکتر شاهرخ ابروانی^۱

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۹۲/۲/۳۰

تاریخ اعلام وصول: ۹۱/۱۱/۱۷

چکیده

سابقه و هدف: سرطان معده در جهان بعنوان چهارمین سرطان شایع و دومین عامل مرگ بر اثر سرطان شناخته می شود. اگر سرطانی شدن سلول‌ها را فرآیندی چند عاملی، ناشی از اثرات موازی محیط و ژنتیک بدانیم، در مورد عوامل خطر محیطی ایجاد سرطان معده می توان به نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری، سبک زندگی و تغذیه اشاره نمود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع مروری بوده و نتایج آن حاصل گرد آوری و تفسیر اطلاعات موجود در زمینه عوامل ایجاد سرطان معده، روش‌های تشخیصی و درمانی آن، می باشد.

یافته‌ها: عفونت هلیکوباکتر پیلوری، زمینه ژنتیکی و عوامل محیطی مانند تغذیه و سطح بهداشت، هر یک به تنهایی برای ایجاد سرطان معده عامل خطر محسوب می گردد لیکن هر یک از این عوامل بر دیگر عوامل اثر گذار می باشند. بطوریکه تغذیه نامطلوب اثر التهاب زائی باکتری را افزایش می دهد و از سوی دیگر وجود زمینه ژنتیکی در فرد، بر پیشرفت التهاب‌های خفیف به زخم، آتروفی و در نهایت بدخیمی و سرطان اثر گذار خواهد بود.

بحث و نتیجه گیری: تشخیص دیررس، پیچیدگی روش‌های درمانی و پیشگیری سرطان معده بعلت دخالت همزمان عوامل عفونی، زمینه ژنتیکی و پاسخ التهابی بدن در مقابل آن می باشد که بهبود روش‌های تشخیصی و درمانی این سرطان را به بهبود وضعیت تغذیه و پیشرفت توسعه پزشکی شخص محور، منوط می نماید.

کلمات کلیدی: سرطان معده، هلیکوباکتر پیلوری، التهاب

مقدمه

ژاپن، چین و روسیه مشاهده شده و کمترین موارد آن نیز مربوط به کشورهای توسعه یافته غربی می باشد (۴). همانطور که از این داده‌ها استنباط می شود، شیوع سرطان معده در جمعیت‌های مختلف اختلاف قابل توجهی دارد که دو دلیل عمده برای آن ذکر می گردد: تفاوت زمینه ژنتیکی جمعیت کشورهای مختلف و تفاوت در سبک زندگی بخصوص عادات غذایی مانند مصرف نمک و غذاهای آماده. البته شیوع سرطان معده با میزان مرگ و میر ناشی از آن متفاوت است و پدیده دوم بیشتر بعلت تشخیص دیر هنگام سرطان معده در فاز پیشرفته بیماری، می باشد (۵).

اگر سرطانی شدن سلول‌ها را فرآیندی چند عاملی (Multi factorial)،

سرطان در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه بترتیب اولین و دومین عامل مرگ می باشد. سرطان معده در جهان بعنوان چهارمین سرطان شایع و دومین عامل مرگ بر اثر سرطان شناخته می شود (۱). سرطان معده یکی از شایعترین بدخیمی‌ها در سرتاسر جهان می باشد، شیوع این سرطان ناشی از فرآیند ایجاد بافت سرطانی در معده چند مرحله بوده و جزء بیماری‌های چند عاملی (Multifactorial) دسته بندی می شود و دلیل آن هم ایجاد سرطان بر اثر وجود عوامل عفونی، محیطی و ژنتیکی در افراد می باشد (۲، ۳).

بر اساس آمار سال ۲۰۰۵ بیشترین موارد این سرطان در کشورهای

خواهند شد (۹، ۱۰).

با وجود رشد روزافزون جمعیت جهان، از آغاز قرن بیستم شیوع سرطان معده رو به افول گذاشته است. این کاهش قابل توجه رخداد سرطان معده علی‌الخصوص در کشورهای صنعتی مورد مطالعات گسترده‌ای قرار گرفته است و دلیل آن نیز تا حدی مشخص شده است و محققان بر این باورند که افت شیوع هلیکوباکتر پیلوری عامل اصلی این پدیده بوده است (۱۱).

عفونت هلیکوباکتر پیلوری عامل بسیار مهم و تأثیرگذاری در ایجاد خطر ابتلاء به سرطان معده بوده و بنوعی این سرطان را از دیگر انواع سرطان متمایز می‌نماید. همچنین از زمانی که ارتباط عفونت هلیکوباکتر پیلوری با سرطان معده اثبات شد، تحقیقات بیشتری بر روی احتمال وجود منشأ عفونی برای دیگر انواع سرطان صورت گرفته است، لیکن تاکنون موردی مشابه هلیکوباکتر پیلوری با این حد از تأثیر معرفی نشده است. روش‌های تشخیصی عفونت هلیکوباکتر پیلوری نیز مبتنی بر سه روش بافت شناسی، شناسایی آنتی ژن در مدفوع، تست اوره آز تنفسی و شناسایی آنتی بادی در سرم می‌باشد (۱۲). البته در سالهای پیش از شناسایی این باکتری مشخص شده بود که آدنوکارسینوما معمولاً از نقاطی از معده منشأ می‌گیرد که پیش از آن دچار گاستریت بوده است و زمانی که ارتباط هلیکوباکتر با ایجاد گاستریت (ورم یا التهاب معده) شناخته شد ذهن دانشمندان به سمت ارتباط این عفونت باکتریایی با خطر ایجاد سرطان در محل ضایعات گاستریتی (Gastritis Lesion) معطوف گردید (۱۳). بطور کلی عفونت اولیه هلیکوباکتر پیلوری باعث ایجاد یک گاستریت خفیف می‌گردد در بعضی افراد این التهاب، به زخم معده منجر خواهد شد. در صورت ادامه روند بیماریزایی و عدم درمان زخم معده التهاب آتروفیک معده ایجاد خواهد شد، افرادی که دچار این نوع التهاب هستند در خطر ایجاد بدخیمی و سرطان قرار دارند (۱۴).

عوامل تغذیه‌ای و سبک زندگی و سرطان معده

همانطور که در آغاز به اشاره شد، بیشترین شیوع سرطان معده مربوط به جمعیت ژاپن می‌باشد و این موضوع احتمال وجود زمینه ژنتیکی افزایش خطر ابتلا به این نوع از سرطان را در ذهن ایجاد می‌نماید؛ لیکن هنگامی که مطالعه بر روی ژاپنی‌های مهاجر که در کشورهای

ناشی از اثرات موازی محیط و ژنتیک بدانیم، در مورد عوامل خطر محیطی ایجاد سرطان معده می‌توان به نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter Pylori*)، سبک زندگی و تغذیه اشاره نمود؛ عوامل ژنتیکی مرتبط با این سرطان هم عبارتند از جهش‌ها و پلی مورفیسم‌ها که در این مقاله مروری در بخشی مجزا مورد بررسی قرار گرفته است.

یافته‌ها

دسته‌بندی سرطان‌های معده

سرطان معده از نظر بالینی و با هدف انجام مناسب‌ترین مداخله درمانی، به دو گروه اولیه (Early) و پیشرفته (Advance) تقسیم می‌گردد. از دیدگاه بافت شناسی نیز زیرمجموعه‌هایی برای این سرطان تعریف شده است که عمدتاً پایه ریخت شناسی دارد. دسته بندی انواع سرطان معده بر اساس ویژگی‌های آناتومیک مشکل‌تر می‌باشد زیرا خصوصیات بافت شناسی التهاب کاردیای معده ایجاد شده بر اثر، عفونت هلیکوباکتر پیلوری و متاپلازی ایجاد شده بر اثر بیماری رفلاکس، مشابه می‌باشد (۶). سرطان می‌تواند در فرد بصورت تک گیر (Sporadic) ایجاد گردد و یا منشأ ارثی داشته باشد. حدود ۱۰ درصد موارد این سرطان در شاخه ارثی جای می‌گیرد ولی از این میان تنها ۱ تا ۳ درصد کارسینوماهای معده، بر اثر سندرم‌های ارثی شناخته شده مانند FAP، HDGC، Lynch ایجاد می‌گردد. سرطان معده با منشأ HDGC یک بیماری اتوزومی غالب می‌باشد که تقریباً ۳۰ درصد افراد مبتلا به آن در یکی از ژنهای مهارکننده تومور E-Cadherin یا CDH۱ جهش دارند (۷، ۸).

عفونت هلیکوباکتر پیلوری و سرطان معده

هلیکوباکتر پیلوری (*Helicobacter pylori*) یک باکتری باسیلی شکل کوچک گرم منفی با تحرک بسیار زیاد است که در لایه مخاطی معده انسان، عفونت ایجاد می‌نماید. این باکتری در سال ۱۹۸۴ کشف شده و تاکنون ارتباط آن با التهاب معده (Gastritis) و زخم معده (Peptic Ulcer) مشخص شده است. عفونت این باکتری می‌تواند در کودکی ایجاد شود اما میزان شیوع آن با افزایش سن رابطه مستقیم دارد، و بیشتر موارد آن بدون علامت می‌باشد لیکن در صورت ادامه روند عفونت، ۱۰ تا ۱۵ درصد افراد دچار زخم معده یا سرطان معده

میزان تأثیر این عوامل بطور جداگانه مشکل می‌باشد. در مطالعه مذکور میزان مصرف نان با میزان درآمد افراد رابطه معکوس داشته است و مصرف حداکثر یک فنجان قهوه در روز که با میزان درآمد مرتبط می‌باشد. برای تعیین میزان تأثیر این عوامل بایستی مطالعات همگروهی آینده نگر با کنترل کامل عوامل مخدوشگر و همسان سازی نمونه‌ها از نظر میزان درآمد و شغل صورت پذیرد (۱۸).

مصرف مواد غذایی حاوی نیترات

نیترات ترکیب طبیعی است که در آب و برخی مواد غذایی مانند سبزیجات و سیب زمینی وجود دارد. همچنین در صنایع غذایی مانند کارخانه‌های تولید گوشت‌های فرآوری شده بعنوان افزودنی نگهدارنده بکار میرود (۲۱). ترکیبات حاصل از متابولیسم نیترات بعنوان سرطانزا (Carcinogens) شناخته می‌شوند. نیترات می‌تواند به نیتريت تبدیل گردد که می‌تواند با آمین‌ها و آمیدها واکنش داده و ترکیبات سرطانزای نیتروز (N-nitroso) ایجاد کند (۲۲). عوامل مختلفی می‌توانند بر تبدیل نیترات به نیتريت و ترکیبات نیتروز، اثرگذار باشند. اسید آسکوربیک (ویتامین ث)، می‌تواند ایجاد ترکیبات نیتروز را با عملکرد بعنوان سوسترای رقابتی برای نیتريت، مهار نماید. اسید آسکوربیک و بتاکاروتن، بعنوان خنثی‌کنندگان رادیکال‌های آزاد عمل نمایند و بدین صورت از آسیب‌های اکسیدکنندگی این رادیکال‌های آزاد بر مخاط معده و جهش‌های DNA جلوگیری نمایند (۲۳). افرادی که معده آنها اسید کمتری ترشح می‌نمایند یا دچار التهاب آتروفیک معده هستند، نسبت به اثرات نیتريت حساسیت بیشتری دارند (۲۴).

ژن‌های مرتبط با سرطان معده

زمینه ژنتیکی یکی از عوامل ایجاد سرطان‌ها در انسان هستند که به مجموعه ویژگی‌های یک فرد در سطح ژنوم اطلاق می‌شود. مؤلفه‌های اصلی زمینه ژنتیکی جهش‌ها و پلی مورفیسم‌ها هستند که اثر خود را با تغییر میزان بیان یا تغییر عملکرد پروتئین‌ها ایجاد می‌نمایند (۲۵). سرطان بر اثر تغییرات ژنهای انکوژن‌ها، مهارکننده‌های تومور و میکرو RNAها ایجاد می‌گردد؛ استفاده از اصطلاح "تغییرات" به این دلیل است که ماهیت تغییرات منجر به سرطان ممکن است جهش یا پلی مورفیسم باشد اما در هر دو حالت،

دیگر مانند ایالات متحده زندگی می‌کنند صورت می‌گیرد، بسیار کمتر است. در پژوهشی که به بررسی مهاجران ژاپنی ساکن در برزیل و امریکا پرداخته، مشخص شده است که میزان شیوع سرطان معده در ژاپنی‌های ساکن امریکا بطور معنی‌داری پائین‌تر از ژاپنی‌های ساکن ژاپن می‌باشد در حالیکه این میزان شیوع در ژاپنی‌های ساکن برزیل که عادات غذایی خود را تا حد زیادی حفظ کرده بودند، مشابه گروه ساکن ژاپن تعیین شده است (۱۵، ۱۶). علت بالاتر بودن شیوع سرطان معده در جمعیت ژاپن نیز مورد مطالعه قرار گرفته است؛ بطوریکه مشخص شده است جمعیت ژاپن در مقایسه با جمعیت بریتانیا، بیشتر دچار گاستریت شده و شدت گاستریت نیز در آنها بیشتر می‌باشد؛ همچنین آتروفی در کورپوس و متاپلازی روده کوچک نیز در این بیماران بیشتر از بیماران بریتانیایی است که می‌تواند تا حدی توضیح دهنده علت بالا بودن شیوع سرطان معده در ژاپنی‌ها باشد (۱۷). نکته مهم در مورد مطالعه مذکور در کنترل نشدن عادات تغذیه‌ای افراد مورد مطالعه می‌باشد و به نظر می‌رسد که با انجام یک مطالعه همگروهی آینده نگر و کنترل نسبی سبک زندگی افراد، نتایج قابلیت تعمیم بیشتری خواهند داشت. برای پی بردن به تأثیر عوامل محیطی که تغذیه نیز در این دسته جای می‌گیرد، علاوه بر بررسی افراد هم‌نژاد دارای عادات تغذیه و سبک زندگی متفاوت مانند مطالعه بالا، می‌توان از دوقلوهای همسان بعنوان نمونه دارای زمینه ژنتیکی یکسان استفاده نمود. بعنوان نمونه در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۰ بر روی دوقلوهای ثبت شده در سوئد، دانمارک و فنلاند انجام شده است، مشخص شده که عوامل محیطی بیشترین تأثیر را بر ایجاد سرطان‌های تک‌گیر دارند (۵). عوامل اقتصادی-اجتماعی نیز بر شرایط محیطی و تغذیه افراد تأثیرگذار هستند ولی نتایج مطالعات درباره مشکلات اقتصادی-اجتماعی بعنوان یک عامل خطر (Risk Factor) یکسان نبوده و در جمعیت‌ها و مطالعات مختلف، نتایج متفاوتی گزارش شده است (۱۸). دلیل اختلاف نتایج می‌تواند تفاوت معیارهای تعیین وضعیت اقتصادی و اجتماعی افراد باشد بطوریکه در برخی مطالعات سطح تحصیلات معیار قرار گرفته و در برخی افراد بر اساس شغل و میزان درآمد دسته بندی و مقایسه شده‌اند (۱۹، ۲۰). در مطالعه سال ۲۰۱۱ در جمعیت ترکیه مشخص شده است که بعلت پیچیدگی عوامل اقتصادی-اجتماعی با نوع تغذیه افراد مورد مطالعه، تعیین

افراد نسبت به بیماری تأثیر می‌گذارند (۳۳، ۳۴).

عفونت هلیکوباکتر پیلوری و زمینه ژنتیکی بعنوان دو عامل خطر سرطان معده سرطان معده علاوه بر عملکرد مستقل، فرآیندهای مشترکی را ایجاد می‌کنند که جدیدترین پژوهش‌ها در این زمینه به نتایج قابل توجهی دست یافته‌اند. هلیکوباکتر با تولید پروتئین Cag A وارد کردن آن به سلول‌های اپی تلیال معده، میزان بیان ژن‌های مختلفی را در این سلول‌ها تغییر می‌دهد و از این طریق بر عوامل میزبانی (Host Factors) اثر گذاشته و فرد را نسبت به ایجاد سرطان حساس (Susceptible) می‌نماید (۳۵).

پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی

پلی مورفیسم‌ها عامل تفاوت‌های فرد به فرد در حساسیت نسبت به ایجاد بیماری و پاسخ به درمان دارویی می‌باشند، از اینرو بعنوان عوامل مهم پزشکی شخص محور (Personalized Medicine) شناخته می‌شوند که مبنای طبابت در آینده نه چندان دور خواهد بود (۳۶). در پزشکی شخص محور، مسیر درمانی و دارویی بیمار بر اساس اطلاعات فارماکوژنومیک وی تعیین می‌گردد در نتیجه موفقیت درمان‌های شخص محور در آینده به فهم بهتر فرآیندهای فارماکوژنومیک و گسترش آن به همه کشورها بستگی دارد (۳۷). امروزه مطالعات گسترده و متعددی بر روی ارتباط تغییرات ژنتیکی مانند پلی مورفیسم‌ها و خطر ابتلاء به انواع سرطان‌ها صورت می‌گیرد (۳۸). پلی مورفیسم‌ها اثر خود را بر افزایش یا کاهش خطر ایجاد یک بیماری در افراد با چند روش معین ایجاد می‌کنند. بعنوان نمونه پلی مورفیسم‌های ژن‌های دخیل در ترمیم DNA ممکن است باعث تغییر عملکرد پروتئین رمز شده توسط آن ژن شده و احتمال ایجاد DNA آسیب دیده در فرد واجد پلی مورفیسم را افزایش دهند (۳۹). نقش پلی مورفیسم‌های ژنی سایتوکاین‌ها بویژه سایتوکاین‌های التهابی، یکی از عناوین مورد علاقه محققان سرطان معده می‌باشد (۴۰). تا کنون ارتباط این سرطان با پلی مورفیسم‌های ژن سایتوکاین‌های مختلف که عوامل اجرائی سیستم ایمنی بدن هستند از جمله مجموعه اینترلوکین ۱ که بر روی کروموزوم ۲ قرار دارد، اینترلوکین ۱۰ و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) مشخص شده است (۴۱). نتایج مقاله فرا تحلیلی (Meta Analysis) که بر روی همبستگی پلی مورفیسم‌های ژن سایتوکاین‌ها و خطر ایجاد

این تغییرات می‌تواند در طی زندگی فرد ایجاد شده (Somatic) و یا از طریق وراثت به فرد رسیده باشد (Germ-line) (۲۶). چند گروه اصلی از ژن‌ها با ایجاد و پیشرفت انواع سرطان‌ها مرتبط هستند که از این میان می‌توان به انکوژن‌ها (Oncogene) و مهارکننده‌های تومور (Tumor-Suppressor) (۲۶، ۲۷)، ژن‌های دخیل در ترمیم DNA (۲۸) و ژن‌های دخیل در مرگ برنامه ریزی شده سلولی (Programmed Cell Death) (۲۹)، اشاره نمود.

انکوژن‌ها بر اثر ایجاد جهش در یک زن اولیه سالم بنام پروتوانکوژن (Proto-oncogene)، ایجاد می‌شوند. انکوژن‌ها به این علت در ایجاد و توسعه بافت سرطانی شرکت می‌کنند که در اصل ایجاد خود آنها بر اثر جهش، فعالیت تنظیمی پروتوانکوژن بر رشد و تمایز سلول‌ها را مختل نموده است. یک انکوژن نسبت به پروتوانکوژن منشأ خود، پروتئینی بمراتب فعال‌تر تولید خواهد نمود به همین علت به جهش‌های عامل ایجاد انکوژن‌ها، جهش‌های فعال‌کننده می‌گویند. انکوژن‌های مهمی که ارتباط آنها با سرطان‌های دستگاه گوارش مانند معده، پانکراس و روده بزرگ مشخص شده است می‌توان به K-RAS و MYC اشاره نمود (۳۰، ۳۱).

تنوع ژنتیکی افراد یک جمعیت و سرطان

تفاوت‌های ژنتیکی افراد هر جمعیت عامل اصلی تعیین حساسیت (Susceptibility) نسبت به بیماری‌های مختلف از عفونی و مسری مانند هپاتیت‌های ویروسی تا بیماری‌های غیر واگیر مانند سرطان، می‌باشند. هنگامی که بر روی عوامل ژنتیکی ایجاد سرطان مطالعه می‌گردد، بیشترین توجه معطوف به جهش‌ها می‌باشد ولی تاکنون جهش‌های مشخصی که تعیین‌کننده حتمی ایجاد سرطان باشند برای همه انواع سرطان شناخته نشده است (۳۲)؛ بعلاوه با توجه به چند عاملی بودن بیماری سرطان، احتمال اثر پلی مورفیسم‌های ژنتیکی همزمان با عوامل محیطی و ژنتیکی دیگر بر حساسیت فرد نسبت به بروز آن وجود دارد. بطور میانگین در هر ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ نوکلئوتید از ژنوم، یک پلی مورفیسم مشاهده می‌شود؛ البته مطالعات نشان می‌دهند که درصد کمی از پلی مورفیسم‌ها در توالی اگزونی (کدکننده پروتئین‌ها) واقع شده‌اند و تعدادی از این تغییرات ژنتیکی نیز در توالی‌های تنظیمی ژن‌ها مانند پروموتور و جایگاه اتصال میکرو RNA قرار دارند که با مکانیسم تغییر بیان ژن‌ها بر حساسیت

مبتنی بر Realtime PCR انجام می‌گردد مورد استفاده قرار می‌گیرد و در هر آزمایش حدود ۱۰۰ پلی مورفیسم یا جهش، قابل بررسی می‌باشد (۴۹).

میکرو RNAها (miRNA) و سرطان معده

یکی از عوامل ژنتیکی مؤثر بر تغییر عملکرد سلول‌ها و افزایش خطر ورود سلول به فاز رشد خارج از کنترل، تغییر میزان بیان ژن‌های کنترل کننده رشد و تکثیر سلول‌ها می‌باشد. تنظیم بیان یک ژن ممکن است در مرحله رونویسی ژن و تولید mRNA، پس از رونویسی و حتی پس از ترجمه و تولید پروتئین صورت بگیرد (۵۰). میکروRNAها عوامل نوساخته تنظیم بیان ژن هستند که میزان تولید پروتئین‌های مختلف سلولی را در مرحله پس از رونویسی با مکانیسم تأثیر بر میزان پایداری mRNAها، تغییر دهند. میکروRNAها گروهی از RNAهای کوچک با نقش تنظیمی هستند که با اتصال به ناحیه غیر ترجمه شونده انتهای ۳' هر mRNA می‌توانند باعث افزایش یا کاهش پایداری mRNAها شده، بر بیان ژن‌های مختلف اثر بگذارند. بر اساس نوع و فعالیت پروتئینی که میکروRNAها به mRNA آن متصل شده و بیان آنرا تغییر می‌دهند، می‌توان به آنها عنوان مهارکننده تومور یا انکوژن اعطا نمود (۵۱). جدا از این موضوع، بیان خود میکروRNAها نیز در رده‌های سلولی سرطانی مختلف، متفاوت است و محققان احتمال می‌دهند در سلول سرطانی جهت تکثیر زیاد میکروRNAهای ویژه‌ای را بیشتر بیان می‌کنند (۵۲). توالی رمز کننده میکروRNAها و توالی جایگاه اتصال آنها در قسمت غیر ترجمه شونده انتهای ۳' هر mRNA نیز مانند هر بخش دیگری از ژنوم در معرض وجود پلی مورفیسم می‌باشد و این پلی مورفیسم‌ها می‌توانند عملکرد تنظیمی میکروRNAها را تغییر داده و بدین طریق بر میزان خطر ایجاد بیماری‌ها تأثیر بگذارند (۴۴، ۴۵). آخرین مطالعات سال ۲۰۱۳ نشان می‌دهند که میکروRNA با کد miR-18a که عملکرد انکوژنی دارد، با تأثیر بر میزان بیان پروتئین STAT3 که در پیام رسانی درون سلولی نقش دارد، خطر ایجاد آدنوکارسینومای معده را افزایش می‌دهد (۵۳).

درمان سرطان معده

علت ایجاد سرطان معده هر چه که باشد، درمان آن تا حد زیادی

ضایعات پیش سرطانی (Precancerous Lesions) انجام شده است، نشان می‌دهد برخی از آنها مانند پلی مورفیسم ژن IL1RN VNTR با خطر ایجاد این ضایعات مرتبط می‌باشند (۴۲).

همبستگی پلی مورفیسم‌های ژن‌های مرتبط با تکثیر سلولی و سرطان معده نیز در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است. در فراتحلیلی که از ۵۵ مقاله پژوهشی منتج می‌شود، پیشنهاد شده است که این پلی مورفیسم‌ها قابلیت استفاده بعنوان نشانگرهای زیستی (Biomarker) برای پیش آگهی در مورد خطر سرطان معده را دارند (۴۳).

گروهی از پلی مورفیسم‌ها که در چند سال اخیر مورد توجه قرار گرفته است، پلی مورفیسم‌های جایگاه اتصال میکروRNAها بر روی جایگاه ژنی رمز کننده بخش غیر ترجمه شونده ۳' هر mRNA می‌باشند (۴۴). این پلی مورفیسم‌ها با اثر بر انرژی اتصال میکروRNA به mRNA هدفش بر پایداری mRNA اثر گذاشته و در نتیجه بیان ژن‌های مختلف را تغییر می‌دهد (۴۵). در مورد ارتباط این دست پلی مورفیسم‌ها با سرطان روده بزرگ، در ایران مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۲ صورت گرفته است (۴۶). نتایج بررسی که در سال ۲۰۱۲ بر روی بیماران ایرانی مبتلا به سرطان روده بزرگ صورت گرفته است نشان می‌دهد پلی مورفیسم جایگاه اتصال میکروRNA به ژن سایتوکاین اینترلوکین-۱۶ همبستگی مستقیمی با خطر ابتلا به این سرطان دارد (۴۶). مطالعه مشابهی نیز در جمعیت چین صورت گرفته است با این تفاوت که دو گروه بیماران سرطان روده بزرگ و بیماران سرطان معده با افراد سالم مقایسه شده‌اند و همبستگی معنی‌داری میان پلی مورفیسم‌های ژن اینترلوکین-۱۶ با خطر ابتلا به سرطان معده و سرطان روده بزرگ گزارش شده است (۴۷).

امروزه بررسی اثر احتمالی پلی مورفیسم‌ها بر افزایش یا کاهش خطر بیماری‌ها بیشتر به روش پر بازده ریز آرایه پلی مورفیسم‌ها (Polymorphism Microarray)، صورت می‌گیرد. در این روش بطور میانگین ۱۰/۰۰۰ پلی مورفیسم بطور همزمان در ژنوم یک نفر مورد مطالعه قرار می‌گیرد و بدین ترتیب پلی مورفیسم‌های مرتبط با خطر ابتلا به بیماری مورد نظر بعنوان نشانگر مولکولی، شناسائی می‌گردد (۴۸). استفاده از ریزآرایه‌ها با وجود مزایای بسیار، پرهزینه بوده و نیازمند دستگاه‌های پیشرفته می‌باشد لذا هم اکنون روش‌های دیگری با عنوان آرایه واکنش زنجیره پلیمرز (PCR-Array)، که بر

آن با عفونت هلیکوباکتر پیلوری می‌باشد؛ این ویژگی آنرا جزء معدود سرطان‌هایی قرار می‌دهد که عامل عفونی کاملاً شناخته شده دارند. علت دوم پیچیدگی علت شناسی سرطان معده، روند التهاب زائی عفونت باکتریائی و اثر پاسخ التهابی بدن بر مستعد ساختن سلول‌های بافت معده برای سرطانی شدن می‌باشد که این مستعد بودن سلول‌ها خود ناشی از زمینه ژنتیکی فرد (Host Factors) می‌باشد (۶۱)، بطوریکه افرادی که سیستم ایمنی قویتری دارند و پاسخ التهابی شدیدتری در مقابل عفونت هلیکوباکتر ایجاد می‌کنند، از یک سو، قابلیت بهبودی بهتر و سریعتر عفونت را دارند و از سوی دیگر، خطر تشدید التهاب، آسیب بافت معده و تحریک سلول‌های مخاط معده به سرطانی شدن آنها را تهدید می‌نماید (۲).

در مورد تقسیم بندی صرفاً ژنتیکی سرطان معده نیز در تعدادی از مطالعات بر تأثیر بسیار اندک عوامل ژنتیکی بر ایجاد و پیشرفت نوع تک گیر سرطان معده تأکید شده است در حالیکه مطالعات متعددی بر روی تأثیر زمینه ژنتیکی فرد دارند و شواهدی هم بر همبستگی تغییرات ژنی با خطر ابتلا به سرطان معده ارائه شده است (۸، ۶۲). بطور خلاصه با توجه به اینکه علائم سرطان معده بسیار دیر ظاهر می‌گردد و در صورتی که در مراحل اولیه تشخیص داده شود احتمال درمان کامل بیمار بسیار بالاست. اهمیت کنترل و سنجش خطر (Risk Assessment) بیماران بر اساس مؤلفه‌های اصلی مستعد کننده فرد به ایجاد سرطان معده عفونت هلیکوباکتر پیلوری، زمینه ژنتیکی و تغذیه مشخص می‌گردد. با وجود اینکه سرطان معده هنوز بعنوان یک بیماری مرگبار شناخته می‌شود، شناسائی نشانگرهای مولکولی، ژنتیکی و تغییرات اپی ژنتیکی و ویژگی‌های فارماکوژنتیک جدید، وضعیت تشخیص و درمان بیماران را بهبود بخشیده است و امیدهایی در زمینه توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی مؤثرتر ایجاد نموده است.

به ناحیه‌ای از معده که تومور از آن منشأ گرفته و میزان گسترش به بافتهای دیگر، بستگی دارد. بهترین روش درمانی بالقوه برای بیماران دچار تومورهای معده، انجام جراحی بموقع می‌باشد ولی جراحی خارج کردن تومورها در مواردی که مرزهای تومور کاملاً مشخص نیست، معمولاً بیمار را در خطر بازگشت بیماری قرار می‌دهد (۵۴، ۵۵). شیمی درمانی پس از خارج کردن تومورهای معده تأثیر مثبتی بر بقاء بیماران خواهد داشت (۵۶). همچنین در برخی مطالعات مشخص شده است که شیمی درمانی و رادیو درمانی همزمان (Chemo radiotherapy) می‌تواند حدود ۳۰ درصد، بقاء بیماران را افزایش دهد (۵۷).

نوع درمان انتخابی برای سرطان معده بر اساس مرحله (Stage) بیماری تعیین می‌گردد. بعنوان مثال در Stage ۰ بدلیل اینکه تومور تنها در لایه‌های درونی معده وجود دارد و به لایه‌های عمقی‌تر نفوذ نکرده است، تنها انجام جراحی پیشنهاد می‌گردد و نیازی به شیمی درمانی یا رادیو درمانی نمی‌باشد (۵۸). در مورد Stage‌های بالاتر جراحی با خارج کردن بخشی یا تمام معده به همراه غدد لنفاوی اطراف همراه خواهد بود و نوع و میزان درمان داروئی (شیمی درمانی و رادیو درمانی) پس از جراحی نیز به میزان و گسترش سرطان به غدد لنفاوی بستگی خواهد داشت (۵۹). در مورد بیماران Stage ۴ بدلیل گسترش سرطان به اندامهای دیگر، درمان قطعی امکان پذیر نیست ولی انجام جراحی و شیمی درمانی در کنترل درد، خونریزی و انسداد معده، تا حدی تأثیر خواهد داشت (۶۰).

بحث و نتیجه‌گیری

تشخیص دیررس، پیچیدگی روش‌های درمانی و پیشگیری سرطان معده بعلاوه چند عاملی بودن آن می‌باشد. این سرطان بواسطه چند ویژگی از مابقی سرطان‌ها متمایز می‌گردد که مهمترین آنها ارتباط

References

- 1- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61 (2): 69-90.
- 2- Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. *Methods Mol Biol* 2012; 863: 411-35.
- 3- Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114 (6): 1169-79.
- 4- Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005 July 1, 2005; 81 (957): 419-24.
- 5- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343

- (2): 78-85.
- 6- Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM Staging System of Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2011; 11 (2): 78-85.
 - 7- Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut* 2004; 53 (6): 775-8.
 - 8- Oliveira C, Suriano G, Ferreira P, Canedo P, Kaurah P, Mateus R, et al. Genetic screening for familial gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2004; 2 (2): 51-64.
 - 9- Neale KR, Logan RP. The epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 2: 77-84.
 - 10- Jafar S, Jalil A, Soheila N, Sirous S. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children, a population-based cross-sectional study in west Iran. *Iran J Pediatr* 2013; 23 (1): 13-8.
 - 11- Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. The EUROGAST Study Group. *Gut* 1993; 34 (12): 1672-6.
 - 12- Goddard AF, Logan RP. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* detection and eradication. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (3): 273-83.
 - 13- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1 (8390): 1311-5.
 - 14- McColl KE, El-Omar E. How does *H. pylori* infection cause gastric cancer? *Keio J Med* 2002; 2: 53-6.
 - 15- Tsugane S, de Souza JM, Costa ML, Jr., Mirra AP, Gotlieb SL, Laurenti R, et al. Cancer incidence rates among Japanese immigrants in the city of Sao Paulo, Brazil, 1969-78. *Cancer Causes Control* 1990; 1 (2): 189-93.
 - 16- Iwasaki M, Mameri CP, Hamada GS, Tsugane S. Cancer mortality among Japanese immigrants and their descendants in the state of Sao Paulo, Brazil, 1999-2001. *Jpn J Clin Oncol* 2004; 34 (11): 673-80.
 - 17- Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, Shimoda T, Gatta L, Owen R, et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006; 55 (11): 1545-52.
 - 18- Icli F, Akbulut H, Yalcin B, Ozdemir F, Isikdogan A, Hayran M, et al. Education, economic status and other risk factors in gastric cancer: "a case-control study of Turkish Oncology Group". *Med Oncol* 2011; 28 (1): 112-20.
 - 19- Palli D, Bianchi S, Decarli A, Cipriani F, Avellini C, Cocco P, et al. A case-control study of cancers of the gastric cardia in Italy. *British Journal of Cancer* 1992; 65 (2): 263-6.
 - 20- Kabat GC, Ng SK, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993; 4 (2): 123-32.
 - 21- Ruiz-Capillas C, Jimenez-Colmenero F. Determination of preservatives in meat products by flow injection analysis (FIA). *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2008; 25 (10): 1167-78.
 - 22- Forman D. Dietary exposure to N-nitroso compounds and the risk of human cancer. *Cancer Surv* 1987; 6 (4): 719-38.
 - 23- Niki E, Noguchi N, Tsuchihashi H, Gotoh N. Interaction among vitamin C, vitamin E, and beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62 (6 Suppl): 1322S-6S.
 - 24- McColl KE. When saliva meets acid: chemical warfare at the oesophagogastric junction. *Gut* 2005; 54 (1): 1-3.
 - 25- Dong LM, Potter JD, White E, Ulrich CM, Cardon LR, Peters U. Genetic susceptibility to cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. *JAMA* 2008; 299 (20): 2423-36.
 - 26- Croce CM. Oncogenes and Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358 (5): 502-11. PubMed PMID: 18234754.
 - 27- Sugerman PB, Joseph BK, Savage NW. Review article: The role of oncogenes, tumour suppressor genes and growth factors in oral squamous cell carcinoma: a case of apoptosis versus proliferation. *Oral Dis* 1995; 1 (3): 172-88.
 - 28- Goode EL, Ulrich CM, Potter JD. Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 (12): 1513-30.
 - 29- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol* 2007; 35 (4): 495-516.
 - 30- Lee SH, Lee JW, Soung YH, Kim HS, Park WS, Kim SY, et al. BRAF and KRAS mutations in stomach cancer. *Oncogene* 2003; 22 (44): 6942-5.
 - 31- Calcagno DQ, Leal MF, Assumpcao PP, Smith MA, Burbano RR. MYC and gastric adenocarcinoma carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (39): 5962-8.
 - 32- Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Somatic genome variations in health and disease. *Curr Genomics* 2010; 11 (6): 387-96.
 - 33- Johnson AD. Single-nucleotide polymorphism bioinformatics: a comprehensive review of resources. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2 (5): 530-6.
 - 34- Schork NJ, Fallin D, Lanchbury JS. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Clinical Genetics* 2000; 58 (4): 250-64.
 - 35- Bach S, Makristathis A, Rotter M, Hirschl AM. Gene Expression Profiling in AGS Cells Stimulated with *Helicobacter pylori* Isogenic Strains (cagA Positive or cagA Negative). *Infect Immun* 2002 February 1, 2002; 70 (2): 988-92.
 - 36- Wang J, Pang GS, Chong SS, Lee CG. SNP web resources and their potential applications in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2012; 13 (7): 978-90.
 - 37- Nair SR. Personalized medicine: Striding from genes to medicines. *Perspect Clin Res* 2010; 1 (4): 146-50.
 - 38- Dunning AM, Healey CS, Pharoah PDP, Teare MD, Ponder BAJ, Easton DF. A Systematic Review Of Genetic Polymorphisms and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 1999 October 1,

- 1999; 8 (10): 843-54.
- 39- Gu D, Wang M, Wang S, Zhang Z, Chen J. The DNA repair gene APE1 T1349G polymorphism and risk of gastric cancer in a Chinese population. *PLoS ONE* 2011; 6 (12): 19.
- 40- Perri F, Terracciano F, Gentile M, Merla A, Scimeca D, Zullo A. Role of interleukin polymorphisms in gastric cancer: "Pros and cons". *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2 (6): 265-71.
- 41- Roberts-Thomson IC, Butler WJ. Polymorphism and gastric cancer. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2005; 20 (5): 793-4.
- 42- Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, Duraes C, Machado JC, La Vecchia C, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19 (3): 762-76.
- 43- Gao L, Nieters A, Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Eur J Hum Genet* 2009; 17 (12): 1658-67.
- 44- Chen K, Song F, Calin GA, Wei Q, Hao X, Zhang W. Polymorphisms in microRNA targets: a gold mine for molecular epidemiology. *Carcinogenesis* 2008; 29 (7): 1306-11.
- 45- Wu M, Jolicoeur N, Li Z, Zhang L, Fortin Y, L'Abbe D, et al. Genetic variations of microRNAs in human cancer and their effects on the expression of miRNAs. *Carcinogenesis* 2008 September 1, 2008; 29 (9): 1710-6.
- 46- Azimzadeh P, Romani S, Mohebbi SR, Mahmoudi T, Vahedi M, Fatemi SR, et al. Association of polymorphisms in microRNA-binding sites and colorectal cancer in an Iranian population. *Cancer Genet* 2012; 205 (10): 501-7.
- 47- Gao LB, Rao L, Wang YY, Liang WB, Li C, Xue H, et al. The association of interleukin-16 polymorphisms with IL-16 serum levels and risk of colorectal and gastric cancer. *Carcinogenesis* 2009; 30 (2): 295.
- 48- Natsume H, Shinmura K, Tao H, Igarashi H, Suzuki M, Nagura K, et al. The CRKL gene encoding an adaptor protein is amplified, overexpressed, and a possible therapeutic target in gastric cancer. *J Transl Med* 2012; 10 (97): 1479-5876.
- 49- Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol* 2013; 66 (2): 79-89.
- 50- Delgado MD, Leon J. Gene expression regulation and cancer. *Clin Transl Oncol* 2006; 8 (11): 780-7.
- 51- Lu J, Clark AG. Impact of microRNA regulation on variation in human gene expression. *Genome Res* 2012; 22 (7): 1243-54.
- 52- Lundstrom K. Micro-RNA in disease and gene therapy. *Curr Drug Discov Technol* 2011; 8 (2): 76-86.
- 53- Wu W, Takanashi M, Borjigin N, Ohno SI, Fujita K, Hoshino S, et al. MicroRNA-18a modulates STAT3 activity through negative regulation of PIAS3 during gastric adenocarcinogenesis. *British Journal of Cancer* 2013; 108 (3): 653-61.
- 54- Green D, Ponce de Leon S, Leon-Rodriguez E, Sosa-Sanchez R. Adenocarcinoma of the stomach: univariate and multivariate analysis of factors associated with survival. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (1): 84-9.
- 55- Blakely AM, Miner TJ. Surgical considerations in the treatment of gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42 (2): 337-57.
- 56- Sastre J, Garcia-Saenz JA, Diaz-Rubio E. Chemotherapy for gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (2): 204-13.
- 57- Cuschieri A. Does chemoradiotherapy after intended curative surgery increase survival of gastric cancer patients? *Gut* 2002; 50 (6): 751.
- 58- Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70 (5): 1030-7.
- 59- Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (12): 908-14.
- 60- Budisin NI, Majdevac IZ, Budisin ES, Manic D, Patrnogic A, Radovanovic Z. Surgery for patients with gastric cancer in the terminal stage of the illness - TNM stage IV. *J Buon* 2009; 14 (4): 593-603.
- 61- Zagari RM, Bazzoli F. Gastric cancer: who is at risk? *Dig Dis* 2004; 22 (4): 302-5.
- 62- Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23 (2): 147-57.

Gastric cancer as a multifactorial disease

*Shahrokh Iravani¹

Received: 5 Feb 2013

Accepted: 20 may 2013

Abstract

Background: Gastric cancer is the fourth most common cancer and it is known as the second leading cause of cancer deaths. Carcinogenesis is a multifactorial process that is dependent to parallel effects of environment and genetic. Environmental risk factors for gastric cancer are Helicobacter pylori infection, life style and nutrition.

Materials and Methods: This study was a narrative review and the results of the collection and interpretation of available information on the causes of gastric cancer, Methods of diagnosis and treatment.

Results: Helicobacter pylori infection, genetic predisposition and environmental factors such as nutrition and health are risk factors of gastric cancer. But these factors have interactions. A poor nutrition increase inflammatory effect of bacteria and genetic background causes the progression of mild inflammation to ulcer, atrophy and ultimately it causes malignancy and cancer.

Conclusion: Delayed diagnosis, treatment and prevention of gastric cancer is complex due to the involvement of infectious agents, gastric background and inflammatory response of the body. Improved diagnostic and treatment methods related to improving nutrition and development of the personalized medicine.

Keywords: Gastric Cancer, helicobacter, Inflammation

1- (*Corresponding Author) Associated Professor, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: + 98 21 85956504

E-mail: iravani.sh@gmail.com