

## پتانسیل‌های متد NLS در تشخیص سرطان‌های معده و روده

پی. آ. اسولتووا<sup>۱۷</sup>، ان. آ. سوروکینا<sup>۱۸</sup>

تی. جی. کوزنتسووا<sup>۱۹</sup>، وی. ان. نسترووا<sup>۲۰</sup>

ال. آ. یانکینا<sup>۲۱</sup>، وی. تاتیوهف<sup>۲۲</sup>

متد تشخیص غیرخطی (NLS) که در دستگاه Oberon به کار گرفته می‌شود اخیراً بصورت فعال در بسیاری از مراکز پزشکی به کار گرفته می‌شود. ملموس‌ترین نتایج با استفاده از روش NLS به عنوان روشی برای چکاپ‌های دوره‌ای بدست آمدند. این روش تبدیل به ابزاری پیشتاز در شناسایی و نظارت بر شمار گسترده‌ای از بیماری‌های اندام‌های گوارشی شده است؛ با بکارگیری این روش، اطلاعات مفصلی درباره یک ضایعه و الگوی آن و ارزیابی کارآمدی درمان بصورت سریع بدست می‌آید. این بیماری‌ها شامل اولسر معده و دوازدهه، ورم معده مزمن و همچنین تومورهای معده‌ای-روده‌ای بدخیم و خوش‌خیم می‌شوند. در روسیه مؤسسات و کلینیک‌های درمانی اجازه استفاده گسترده از روش NLS نه تنها برای تشخیص بیماری‌هایی که دارای علائم هستند، بلکه برای چکاپ‌ها را نیز دارند؛ حتی فراتر از آن عملاً تمامی بیمارانی که نیاز به معاینه دارند را نیز تحت پوشش قرار می‌دهند. بنابراین پزشکان می‌توانند وجود بیماری در افرادی فاقد علامت را با استفاده از NLS تایید کنند. بصورت ویژه، اینگونه بیماران کسانی هستند که در مرحله پیش‌سرطانی بوده یا دارای اختلالات مخاطی در بخش‌های فوقانی یا تحتانی مسیر گوارشی هستند و همچنین بیمارانی که تومورهای آنها در برخی فازهای خاص بصورت پنهان باقی می‌مانند.

بر اساس داده‌هایی که توسط برخی متخصصان پزشکی بدست آمده است و براساس مطالعاتی که بصورت سالانه روی هزاران مورد صورت گرفته‌اند، میزان تشخیص تغییرات متمرکز یا پراکنده (که در گاستریت اتروفیک متداول است) به دست آمده از دستگاه تشخیص NLS در بیماران بالای ۵۰ سال بین ۳۰-۴۰٪ است. با تحلیل معاینات طیفی بخش‌های دارای الگو مختلف از تغییرات متمرکز در مخاط معده، به همین میزان می‌توان علائم بیماری‌ها متفاوت از جمله متاپلازی روده‌ای و دیسپلازی سلول‌های پوششی را نیز تشخیص داد. در طی تحلیل NLS علائم

<sup>۱۷</sup> P.A. Svetlova

<sup>۱۸</sup> N.A. Sorokina

<sup>۱۹</sup> T.G. Kuznetsova

<sup>۲۰</sup> V.I. Nesterova

<sup>۲۱</sup> L.A. Yankina

<sup>۲۲</sup> N.V. Tatisheev

زخم معده در ۰.۵٪، پولیپ معده در ۰.۷٪ و پولیپ روده بزرگ در ۰.۴۵٪ از موارد ثبت شدند. بنابراین نتایج تحلیل NLS به تنهایی و حتی بدون در نظر گرفتن فاکتورهای ریسک، حاکی از این موضوع است که بیشتر بیماران در رنج سنی مذکور، بدلیل دارا بودن پتانسیل ابتلا به سرطان معده (GC) یا سرطان روده بزرگ (CC) به مراقبت فعال نیاز دارند.

براساس آمار کل سرطان‌ها بین سال‌های ۱۹۹۹-۲۰۰۰، میزان موارد سرطان معده و روده بزرگ در هر ۱۰۰۰۰۰ بیمار به ترتیب برابر ۸۰٫۹ و ۵۳٫۱ مورد و نرخ مرگ و میر برابر ۴۷٫۳۵٪ و ۱۹٫۵٪ بوده است. براساس نتایج واحد تشخیص و درمان، از میان حدود ۰.۷٪ از بیمارانی که تحت مراقبت فعال قرار دارند، آسیب‌هایی از این دست در ۰.۸٪-۰.۴٪ موارد شناسایی می‌شوند. بنابراین بررسی NLS امکان شناسایی GC یا CC در هر ۱۵۰-۲۰۰ فردی که تحت معاینه قرار گرفتند را به ما می‌دهد.

با توجه به اینکه ظهور علائم بالینی یکی از دلایلی است که بیمار را وادار به مراجعه به پزشک و دریافت توصیه های پزشکی می‌کند و دلیلی برای معاینه با کمک ابزارآلات است، برخی پیامدهای بالینی و الگوهای آنها در مورد بیماری‌های مذکور مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. از نتایج می‌توان اینگونه برداشت کرد که از ۷۲۰ بیمار مبتلا به GC یا CC به ترتیب در ۰.۴۲٪ و ۰.۳۲٪ از موارد بیماری فاقد علامت بوده یا برخی علائم مشخصه بیماری‌های گوارشی مزمن قبلی در آنها مشاهده می‌شدند. این نسبت‌ها در فاز اول GC یا CC به ترتیب ۰.۷۷٪ و ۰.۹۲٪؛ در فاز دوم ۰.۵۶٪ و ۰.۶۸٪؛ در فاز سوم ۰.۲۳٪ و ۰.۳۲٪؛ و در فاز چهارم ۰.۸٪ بودند. علائم بالینی سرطان معده، طبیعتی مشابه با درد سوهاضمه داشتند که در صورت وجود ضایعات در بخش فوقانی مسیر گوارشی، متداول هستند. در سرطان روده بزرگ، افراد برحسب علائم اصلی خود (خونریزی روده‌ای، اختلال دفع یا درد شکمی) به زیرگروه‌هایی تقسیم شدند. یک رابطه دوجانبه میان الگوی علائم بالینی و موضعی بودن پروسه وجود دارد. در بیش از ۰.۵۰٪ از موارد، علائم بالینی برای کمتر از سه ماه ادامه یافتند و در ۰.۲۶٪ از بیماران، CC بصورت حاد و در عرض چند روز شکل گرفته بود. باید توجه داشت که آنچه به عنوان "سندروم علامت ملایم" خوانده می‌شود به برخی از آخرین فازهای بیماری مرتبط است. همین موضوع درباره داده‌های آزمایشگاهی نیز صادق است که در آنها تغییرات در طی فازهای III و IV مشخص می‌شوند (۲).

بر اساس نتایج تشخیص NLS برای فازهای اولیه سرطان معده در یک سری ۱۰۴ تایی معاینات، در ۰.۷۲٪ موارد، پزشک با توجه به مشابهت طیفی فرآیند با استانداردهای مرجع مربوطه، ضایعاتی را به صورت خوش خیم و دارای نشانه‌ای از هایپرپلازی موضعی مخاطی، پولیپ، التهاب موضعی، تغییر شکل دیواره یا یک اولسر کوچک تشخیص داد. نشانه‌های یک تغییر بدخیم که در مود حذفی یافت شدند زیر ۰.۱٪ بودند. از بین ۱۳۴ مورد سرطان روده بزرگ

در فاز I، آدنوماهای بدخیم در ۵۸٪ بیماران مشاهده شدند. باقی بیماران به نوع "خفیف" سرطان خوانده می‌شود مبتلا بودند؛ مانند پولیپ، گاستریت آتروفیک یا گاستریت هایپرپلاستیک آتروفیک. اندوسکوپی کاملاً نتایج بررسی NLS (با ارجاع به تشخیص فازهای II، III و IV بیماری‌های GC و CC) را تایید کرد.

در بررسی NLS که در فاصله زمانی کمتر از یک سال انجام شد، مشخص شد که ۱۷۲ بیمار به GC و CC دچار هستند. در این میان ۶۲٪ از بیماران در فاز اولیه ابتلا به سرطان معده بودند و ۳۸٪ از بیماران در طی مشاهده قبلی برخی علایم ورم معده مزمن را به شکل هایپرپلازی مخاطی، التهاب موضعی داشته یا دچار تغییر شکل دیواره بودند. بر اساس بررسی‌های موفولوژیکی، بیماری مذکور خوش‌خیم بوده و سرطان تنها در طی یک سال افزایش یافته بود. در باقی بیماران، تغییرات ماکروسکوپی مرتبط با روندهای بدخیم (مشابهت طیفی با "کارسینومای معده‌ای" استاندارد مرجع  $D < 0.425$ ) در دوره بین دو معاینه آخر رخ دادند. اندوسکوپی‌هایی که قبل‌تر صورت گرفته بودند گاستریت آتروفیک فاقد تغییرات متمرکز را در محل کنونی رشد تومور مشخص کرده بودند. داده‌های NLS مشابهی نیز برای ۳۸ بیمار دیگر بدست آمدند که در طی بررسی یک ساله مشخص شد تومورهایی در فازهای II و III دارند.

NLS روده بزرگ و راست روده یک سال پیش از آنکه تومورها در ۲۱ بیمار (که دچار پولیپ بدخیم شده بودند) تشخیص داده شوند صورت گرفت و ۱۷ نفر آنها به دلیل پولیپوز (بیماری ارثی که در آن تعداد زیادی پولیپ تولید می‌شوند) تحت بررسی فعال قرار گرفتند، در حالی که هیچ‌گونه توده‌ای در طی معاینه اولیه در بدن آنها مشاهده نشده بود. بعلاوه، در همان بازه زمانی، ۱۳ بیمار مورد معاینه قرار گرفتند که شرایط پیش‌سرطانی و انواع خفیف‌تر سرطان‌ها در آنها تشخیص داده شد (مشابهت طیفی به کارسینومای راست روده، مرجع استاندارد  $D > 0.7$ ). در شش نفر از بیماران، تومور در محل پولیپ‌برداری اندوسکوپی - که با عمل اندوسکوپی، مخاط پرزدار زیادی از محل برداشته شده بود - بوجود آمد. بنابراین در ۳۴ بیمار (۲۷٪) از ۱۲۱ بیماری که پولیپ بدخیم در فاز I یا یک تومور کوچک در آنها تشخیص داده شده بود، سرطان روده بزرگ در مدت یک سال بوجود آمد. ۳۶ بیماری که در طی همان بازه زمانی معاینه شدند دچار فرآیندهایی در فازهای II و III داشتند. ۲۸ نفر از آنها تحت چکاپ‌های منظم قرار داشتند، اما هیچ علامت بالینی از بیماری نداشتند. ۳-۷ ماه پیش از تشخیص تومور، ۸ بیمار دچار علایمی همچون آنمی روبه افزایش یا احتباس مدفوع پیشرونده شدند. داده‌های حاصل از روش NLS برای این بیماران که یک سال پیش از تشخیص سرطان صورت گرفت، هیچ‌گونه توموری را نشان ندادند.

دو فاکتور اصلی وجود دارند که اهمیت فراوانی برای تشخیص بیماری بدخیم دارند؛ این دو فاکتور شامل کیفیت تکنیک‌های بالینی و تشخیصی و الگوی خاص پیشرفت بیماری هستند که در حقیقت میزان پیشرفت بیماری را

نشان می‌دهند. با توجه به امکانات و شرایط کاری موجود در موسسات درمانی، داده‌های ارائه شده در زمینه تشخیص سرطان معده و روده ممکن است تا اندازه‌ای بهینه در نظر گرفته شوند. این امر بیانگر این واقعیت است که حتی اگر بیماری در فازهای بالاتر در تمامی افراد در طی دوره غربالگری تشخیص داده شود (در حقیقت این مقدار برابر ۶۶٪) است، بیماری در فاز I تنها می‌تواند در ۴۰٪ آنها تشخیص داده شوند. با تحلیل دلایل تشخیص دیررس، می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که با بهبود عملیات سازمانی و روش‌شناسی می‌توان اینگونه موارد را کاهش داد.

بعلاوه، تمرکز اصلی باید بر ویژگی‌های خاصی از پیشرفت بیماری که احتمالاً دارای اهمیت زیادی برای تشخیص تومور هستند، باشد. با تحلیل داده‌های در دسترس می‌توان گفت که تومور ممکن است در بازه‌های زمانی کوتاه رشد کند و به صورت یک "سرطان خفیف" یا یک ضایعه گسترده در بیاید. رشد تومور ممکن است در بیماران مختلف و در فازهای مختلف بیماری متفاوت باشد و می‌تواند دارای هر دو الگوی حاد یا مزمن باشد. بنابراین یک سناریوی احتمالی برای رشد تومور متعاقب مرحله اولیه می‌تواند ظهور سرطان معده "زودرس" در پس بیماری‌های پیش‌سرطانی معده باشد که پس از گذشت یک سال قابل تشخیص است. در عین حال، این سناریوی "خوش خیم" در فرآیند پیشرفت بیماری، در برخی بیماران صورت نمی‌پذیرد و به دلیل رشد سریع تومور، ما در تشخیص فاز اولیه مشکل ناکام می‌مانیم. سرطان روده، به صورت خوش خیم و سپس از راه آدنومای بدخیم، تنها سناریوهای ممکن برای پیشرفت تومور نیستند. تومورها می‌تواند بصورت کاملاً جدید و بدون پیش‌زمینه قبلی بوجود بیایند و در این حالت نیز، سرعت پیشرفت پروسه می‌تواند سریع یا کند باشد. این سناریو می‌تواند تشخیص "اتفاقی" تومورهای نسبتاً بزرگ در بیماران، در طی غربالگری‌ها و همچنین در شمار زیادی از بیمارانی که تاریخچه بالینی کوتاهی داشته، اما در فازهای پایانی بیماری هستند را توضیح دهد.

بنابراین، NLS می‌تواند به عنوان روشی مناسب برای تشخیص سرطان‌های معده و روده در نظر گرفته شود. مشکلات موجود در تفسیر NLS بیشتر از هر چیز شامل فازهای اولیه می‌شود که در آنها تشخیص فرکانس بیماری در بلند مدت به میزان پیگیری پزشک برای گرفتن تایید طیفی از هر نوع تغییر متمرکز در مخاط، و ورم معده مزمن، انجام معاینات پیوسته در موده‌های حذفی و تحلیل NLS بستگی دارد. نتایج بدست آمده امکان تفکیک دو نوع اصلی تشخیص بیماری را می‌دهد. مورد اول، تشخیص "تصادفی" تومور در طی بررسی NLS است؛ علائم بالینی و علائم آشنای بیماری مشاهده نمی‌شود یا شدت آنها به اندازه‌ای نیست که بیمار را وادار به مراجعه به پزشک کنند. در نوع دوم، بیماران به پیامدهای بالینی دچار شده‌اند که پزشک را بر آن می‌دارند که معایناتی را انجام دهد. نتایج تعیین نوع سرطان‌های معده‌ای و روده‌ای حاکی از این موضوع بودند که مشکل

تشخیص زودرس برای بیشتر بیماران قابل حل نمی‌باشد، نه تنها به خاطر برخی فاکتورهای ارگانهای خاص، بلکه مهمتر از آن به دلیل الگوهای خاص پیشرفت و ظهور بیماری. با این همه، روش‌های حقیقی برای بهبود تشخیص بیماری در زمان مناسب در سطح عمومی، اول از همه شامل افزایش شمار بیماران که با استفاده از روش NLS درون چارچوب‌هایی از یک پایش سلامت معاینه می‌شوند و در مرحله بعدی به معاینه کامل بیماران که مشکوک به بیماری هستند، بستگی دارد.