



اپیدمیولوژی و کنترل بیماری‌های شایع در ایران

ویراست چهارم



دکتر فریدون عزیزی

دکتر حسین حاتمی دکتر محسن جانقربانی

پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی

بخش
ششم

سرطان‌ها

گفتار ۲۵ : عوامل بیولوژیک سرطان‌زا

گفتار ۲۶ : سرطان ریه

گفتار ۲۷ : سرطان پستان

گفتار ۲۸ : سرطان مری

گفتار ۲۹ : سرطان معده

گفتار ۳۰ : سرطان کولون و رکتوم

گفتار ۳۱ : سرطان پروستات

گفتار ۳۲ : سرطان مثانه

گفتار ۳۳ : سرطان پوست

گفتار ۳۴ : سرطان دهانه‌ی رحم

عوامل بیولوژیک سرطان‌زا

دکتر ابوالحسن ندیم، دکتر مهدی نورایی، دکتر محمدعلی محقق

از ویژگی‌های عمده بیماری سرطان، قابلیت پیشگیری طیف وسیعی از موارد است. سؤال اصلی در اقدامات کنترل سرطان، شناخت مصادیق و چگونگی پیشگیری مؤثر در مواردی است که براساس شواهد علمی، قابلیت پیشگیری وجود دارد. گزارش حاضر به گروهی از عوامل سرطانزای قابل پیشگیری اختصاص یافته است. پیشگیری از سرطان مترادف با ریشه کنی بیماری‌های عفونی واگیردار، نظیر آبله نیست. ترجمان پیشگیری در سرطان‌های مرتبط با عوامل بیولوژیک این است که بروز آن در گروه‌های سنی خاص (در معرض ابتلا) با اقدامات مبتنی بر شواهد، کاهش یابد و سن ابتلا تأخیر و تعداد و نسبت افرادی که تا پایان عمرشان موردی از سرطان در آنها یافت نمی‌شود، افزایش یابد (۱). در نظام بهداشت، مفهوم پیشگیری، شناسایی و استقرار و تداوم اقداماتی است که با مهار و بطور ایده آل ریشه کنی عوامل خارجی و زیست محیطی سرطان‌زا، افراد و جامعه را در مقابل تهدید سرطان محافظت می‌کند.^۱ مثال عینی مرتبط به این فصل ادغام برنامه ایمنی‌سازی گروه‌های سنی خاص زنان بر علیه ویروس پاپیلوما انسانی مسبب سرطان دهانه رحم، در نظام بهداشت ملی است که موجب کاهش بروز و مرگ به‌علت این سرطان می‌شود (۲).

تعریف و اهمیت بهداشتی

عوامل بیولوژیک، بطور عمده میکروارگانیسم‌ها، بعنوان عوامل اصلی بحث در اپیدمیولوژی بیماری‌های عفونی مورد توجه قرار دارند. طیف متنوعی از بیماری‌های حاد و گهگاه مزمن عفونی بدن‌بال جایگزینی عوامل زیست شناختی در بدن میزبان ظاهر می‌شوند. در کنترل این بیماری‌ها، سالهاست که سرطان‌های مرتبط با این عوامل نیز مورد توجه قرار گرفته‌اند. فرضیه وجود رابطه بین سرطان و عوامل زیست شناختی، به حدود ۸۰ سال قبل با مطرح شدن نقش عفونت شیستوزوما در سرطان مثانه باز می‌گردد. اما آنچه در این راه جهش بسیار بزرگی به حساب می‌آید، شناخت نقش ویروس‌ها در ایجاد سرطان می‌باشد. اولین شواهد حاکی از نقش ویروسها در ایجاد سرطان، با شناخت تومورهای حیوانی که منشاء ویروسی دارند، یافت شد. تا دهه ۱۹۷۰ عمده این شواهد متکی بر شرایط ساختگی آزمایشگاهی بود، اما از این دهه بررسی‌های اپیدمیولوژی اثر ویروسهای وحشی در رخداد تومورها را بررسی نمودند. به هر حال دسته‌های متنوعی از عوامل بیولوژیک، شامل ویروسها، انگل‌ها، و به احتمالی باکتری‌ها و قارچ‌ها، در ایجاد سرطان انسانی مؤثر شناخته شده‌اند.

^۱ Primordial prevention

طبقه بندی عوامل بیولوژیک سرطانزا

آژانس بین المللی تحقیقات سرطان (IARC)^۱ در مونوگرافی، بطور مبسوط عوامل بیولوژیک مرتبط با سرطانزایی در انسان را گردآوری و منتشر نموده است (۳). مطالب زیر از این مونوگراف تخلیص شده است. سرطانزایی، مجموعه‌ای از فرایندهای پیچیده است و در طول زمان رخ می‌دهد. انتساب سرطانزایی به یک عامل خاص بسته به میزان و اعتبار شواهدی است که در مطالعات اپیدمیولوژی مطالعات تجربی و سایر داده‌های معتبر موجود است. عوامل بیولوژیکی بر اساس ارتباط با خطر سرطان‌زایی، به چهار گروه زیر تقسیم می‌شوند:

گروه ۱- عوامل بیولوژیکی که برای انسان سرطانزا هستند: در این گروه عواملی قرار دارند که برای سرطانزایی آنها در انسان شواهد کافی موجود است. بطور استثنا ممکن است عاملی در این گروه قرار گیرد که شواهد کافی سرطانزایی آن در انسان، وجود نداشته باشد، اما دلایل قوی سرطانزایی آن عامل در حیوانات تجربی موجود باشد.

گروه ۲- عوامل بیولوژیکی که به احتمال زیاد برای انسان سرطانزا هستند: براساس شواهد، طیفی از عوامل سرطانزای بیولوژیک در این گروه قرار می‌گیرند. از یک سو عواملی که شواهد سرطانزایی آنها برای انسان، تقریباً کافی است و از سوی دیگر عواملی که داده‌های مرتبط با سرطانزایی انسانی در مورد آنها موجود نیست، اما برای حیوانات آزمایشگاهی سرطانزا هستند. این عوامل به دو زیرگروه تقسیم بندی می‌شوند:

2A- احتمالاً^۲ برای انسان سرطانزا هستند: در مورد این عوامل شواهد محدودی از سرطانزایی برای انسان و شواهد کافی سرطانزایی برای حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد.

2B- شاید^۳ برای انسان سرطانزا باشند: در مورد این عوامل شواهد محدودی از سرطانزایی برای انسان و شواهد ناکافی سرطانزایی برای حیوانات آزمایشگاهی وجود دارد. قرار گرفتن یک عامل در این گروه ممکن است منحصراً بر پایه اطلاعات قوی در مورد مکانیسم سرطانزایی و سایر داده‌های معتبر باشد.

گروه ۳- عوامل بیولوژیکی که قابل طبقه بندی بعنوان عوامل سرطانزای انسانی نیستند: این گروه اغلب در مورد عواملی بکار برده می‌شود که شواهد سرطانزایی انسانی برای آنها ناکافی و در مورد حیوانات آزمایشگاهی نیز ناکافی و یا محدود باشد. به‌طور استثنا عواملی که شواهد سرطانزایی انسانی برای آنها ناکافی است ولی برای حیوانات آزمایشگاهی کافی است ممکن است در این گروه قرار گیرند، مشروط بر آنکه به استناد شواهد قوی مکانیسم سرطانزایی در حیوانات آزمایشگاهی در مورد انسان کارآمد نباشند. عوامل متفرقه نیز در این گروه قرار می‌گیرند. عوامل این گروه بطور کامل برای انسان ایمن نیستند و مطالعات بیشتری در مورد آنها لازم است، بویژه چنانچه مواجهه^۴ با آنها گسترده باشد.

گروه ۴- عوامل بیولوژیکی که احتمالاً برای انسان سرطانزا نیستند: طبق مطالعات، عواملی در این گروه قرار می‌گیرند که شواهدی دال بر سرطانزا بودن آنها برای انسان و حیوانات آزمایشگاهی موجود نیست.

¹ International Agency for Research on Cancer

² Probably

³ Possibly

⁴ Exposure

روشهای ایجاد سرطان توسط عوامل بیولوژیک

در یک دیدگاه قدیمی، آلودگی به عامل عفونی در سلول و بافت موجب افزایش مرگ سلولی، التهاب و تشدید تقسیم سلولی می‌شود. این روند، احتمال رخداد جهش‌های ژنتیکی و ایجاد سرطان در سلول را می‌افزاید. ممکن است در حال حاضر این نگرش قدیمی در پاره‌ای از سرطانها هنوز پابرجا باشد، اما در بسیاری موارد علل دیگری به عنوان ساز و کار اصلی سرطانی مطرح شده‌اند (۴). ایجاد سرطان به دو مکانیسم احتیاج دارد:

۱. تغییر محتوای ژنی سلول هدف (مرحله آغاز^۱)، که بطور عمده با ورود ژن ویروس‌ها به DNA سلولی، صورت می‌گیرد.

۲. مواجهه مزمن که باعث تکثیر سلولی شود (مرحله تحریک^۲)، که بیشتر بدنبال واکنش بافتی صورت می‌گیرد. بعضی ویروسها مثل هیپاتیت B هر دو روش را در ایجاد سرطان بکار می‌گیرند. یک نوع شیوه دیگر سرطانی نیز وجود دارد. در این شیوه که مثال واضح آن ایدز (AIDS)^۳ است، عامل اصلی ابتلا، ضعف سیستم ایمنی و ایجاد فرصت برای رخداد تومورهای مختلف می‌باشد. شیوه‌های دیگری نیز برای سرطانی عوامل بیولوژیک مطرح است که در ادامه بررسی خواهد شد.

اصلی‌ترین مشخصه عوامل بیولوژیک سرطانی نسبت به سایر مواد سرطانی این است که این عوامل حیاتی، به میزبان‌های خاصی تمایل دارند و در آن میزبان‌های خاص یا سلولهای خاصی را مورد هدف قرار می‌دهند. در مورد ویروسها حتی سلولهای خاص در شرایط تمایز ویژه، مورد هدف قرار می‌گیرند. بهمین دلیل سرطانی مرتب با عفونتهای ویروسی اغلب سرطانی بسیار ویژه‌ای هستند، مثالی از این ارتباط تنگاتنگ، رابطه ویروس T-cell لنفوتروپیک (HTLV-1^۴) با لنفوم/لوسمی T-cell بزرگسالان^۵ و رابطه ویروس اپشتین بار (EBV^۶) با سرطان نازوفارنکس است.

در مورد باکتریهای سرطانی نیز چنین تمایلی موجود است، نظیر رابطه هلیکوباکتر پیلوری با کارسینوم غیر کاردیایی معده^۷. در مورد انگلهای سرطانی، بالعکس فقط تمایل اختصاصی به عضو^۸ موجود است، نظیر رابطه^۹ flukes با کلانژیوکارسینوم کبد و سرطان مثانه.

چهار ویروس زیر مستقیماً سرطانی ایجاد می‌کنند:

۱- انواع مختلفی از خانواده ویروس پاپیلوما^{۱۰}

¹ Initiation

² Promotion

³ Acquired Immunodeficiency Syndrome

⁴ The human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)

⁵ Adult T-cell leukemia/lymphoma

⁶ Epstein-bar Virus (EBV)

⁷ Non-cardia gastric carcinoma

⁸ Organ-specific tropism

⁹ Schistosoma haematobium

¹⁰ papillomavirus family

۲- HTLV-1

و دو هرپس ویروس شامل

۳- EBV

۴- (KSHV) Kaposi sarcoma- associated herpes virus

کارسینوم‌های غیرمستقیم، با ایجاد عفونت مزمن و متعاقب آن التهاب مزمن، موجب ترشح کموکین‌ها، سیتوکین‌ها و پروستاگلاندین‌ها توسط سلولهای آلوده یا التهابی می‌شوند. این مواد بنوبه خود موجب تولیدگونه‌های فعال اکسیژن^۱ می‌شوند که واجد آثار مستقیم موتاژن تا آثار بی‌نظمی در سیستم دفاعی و القای آنژیوژنز(رگ‌زایی) هستند. آنژیوژنز برای نئوواسکولاریزاسیون تومور و حیات تومور ضروری است. شش عامل عفونی با ایجاد التهاب مزمن، موجب سرطانزایی می‌شوند:

- ✓ ویروس هپاتیت B
- ✓ ویروس هپاتیت C
- ✓ هلیکوباکتر پیلوری
- ✓ شیستوزوما هماتوبیوم^۲
- ✓ *Opistorchis viverrini*
- ✓ *Clonorchis sinensis*

گروه دیگر از عوامل بیولوژیک عفونت‌زا، با مهار سیستم ایمنی، بطور غیرمستقیم سرطانزایی ایجاد می‌کنند. در رأس این گروه ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1) قرار دارد که موجب سرطان‌های مختلفی در انسان می‌شود. بطور شاخص، اکثر سرطان‌های مرتبط با HIV-1، علل شناخته شده عفونی دیگری دارند و عفونت HIV-1، بروز آنها را بوضوح افزایش می‌دهد. در بین این سرطان‌ها، بروز موارد مرتبط با هرپس ویروس‌های EBV و KSHV، به طور قوی بعلت تضعیف سیستم ایمنی (بعلت HIV-1) افزایش می‌یابند(۵). به جزئیات بیشتری از مکانیسم‌های سرطانزایی اختصاصی عوامل بیولوژیک در بخش‌های آتی اشاره خواهد داشت.

اپیدمیولوژی سرطان‌های مرتبط با عوامل بیولوژیک در جهان

قبل از ورود به این بحث ذکر نکات زیر لازم بنظر می‌رسد:

- درصد کمی از افراد آلوده به ویروس‌های سرطان‌زای انسانی، دچار سرطان می‌شوند.
- فاصله زمانی نسبتاً زیادی بین آلودگی با ویروس و رخداد سرطان وجود دارد.

¹ Reactive oxygen species

² *Schistosoma Haematobium*

- توزیع این سرطانها برحسب سن، نسبت به سایر سرطانها متفاوت و در بیشتر موارد حداکثر رخداد در سنین قبل از میانسالی است.
- به همین دلیل بار مالی و سال‌های از دست رفته عمر ناشی از این سرطانها بیشتر از سایر سرطانها است.
- شواهد نشان می‌دهد که عوامل ویروسی در مرگ ناشی از سرطانها، در کشورهای در حال پیشرفت، نقش مهمتری ایفا می‌نمایند. بهمین دلیل اقدامات پیشگیری از عفونت با این ویروسها، در این کشورها آثار چشمگیر بهداشتی بدنبال خواهد داشت.

ویروس‌های سرطانی انسانی

مهمترین عوامل ویروسی و سرطانی‌های مرتبط در جدول ۱ نمایش داده شده است.

ویروس اپشتاین-بار (EBV)

با وجود اینکه تمام اعضای خانواده هرپس ویروسها می‌توانند بالقوه سرطانی‌ها باشند، تنها سرطانی‌های ویروس اپشتاین-بار به اثبات رسیده است (۳-۴). آلودگی به این ویروس در همه جای دنیا وجود دارد. انتقال عفونت بطور عمده از طریق تماس بزاقی مثل جویدن غذای کودک و بوسیدن رخ می‌دهد. رابطه جنسی و انتقال خون، از راههای دیگر انتقال ویروس می‌باشند. شواهد کافی در مورد سرطانی‌های ویروس اپشتاین-بار در انسان وجود دارد. این ویروس موجب ابتلا به سرطان‌های ذیل می‌شود (۶):

- ✓ لنفوم بورکیت
- ✓ Immunosuppression-related non-Hodgkin lymphoma
- ✓ Extranodal NK/T-cell lymphoma (nasal type), Hodgkin lymphoma
- ✓ Cancer of the nasopharynx
- ✓ lymphoepithelioma-like carcinoma

لنفوم بورکیت

نوعی لنفوم است که بطور بومی (آندمیک) در کودکان مناطق آفریقای مرکزی و گینه نو رخ می‌دهد. در این مناطق نه تنها درصد زیادی از کودکان با ویروس اپشتاین-بار آلوده هستند، بلکه عفونت مکرر مالاریای فالسیپاروم شایع می‌باشد. بنظر می‌رسد تداخل این دو عامل باعث رخداد این لنفوم می‌گردد. احتمال می‌رود که در سایر مناطق که این بیماری تک‌گیر است، عوامل دیگری در ایجاد آن مؤثر باشد.

جدول ۱- بدخیمی های اصلی انسانی مرتبط با ویروسها

ردیف	نوع بدخیمی	ویروس مرتبط
۱	لوسمی سلولهای T بزرگسالان	ویروس سلول T انسانی نوع یک (HTLV-1)
۲	سرطان سلولهای کبدی (هیپاتوم- هیپاتوبلاستوم)	ویروس هیپاتیت B (HBV)
۳	سرطان سلولهای کبدی (هیپاتوم - هیپاتوبلاستوم)	ویروس هیپاتیت C (HCV)
۴	لنفوم بورکیت (Burkit's Lymphoma)	ویروس اپشتاین- بار (EBV)
۵	سرطان نازوفارنکس	ویروس اپشتاین- بار (EBV)
۶	بیماری هوچکین (Hudjkin,s Disease)	ویروس اپشتاین- بار (EBV)
۷	سرطان دهانه رحم (Cancer of Cervix)	ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)
۸	سارکوم کاپوسی (Kaposi sarcoma)	ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1)
۹	لنفوم غیر هوچکینی (Non-Hudjkin's lymphoma)	ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1)
۱۰	سرطان مقعد و رکتوم (Ano-rectal Cancer)	ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1)

سرطان حفره دهان و حلق

این بیماری در جنوب شرقی آسیا، بومی (آندمیک) می باشد. در این مناطق احتمال منشاء عفونی داشتن سرطانهای حفره دهان و حلق، بالا می باشد. خطر بروز بیماری بین سنین ۲۰ تا ۵۰ سالگی بالا می رود و سپس کاهش می یابد. در سایر مناطق دنیا عوامل خطر دیگری مانند توتون، الکل، حساسیت ژنتیک، مصرف مواد غذایی دودی و نمک سود شده و دندانهای مصنوعی نقش اصلی را در ایجاد بیماری دارند و خطر بروز بیماری با سن افزایش می یابد، تا اینکه در دهه هفتم به حداکثر می رسد. در مورد ارتباط ویروس اپشتاین- بار با سرطانزایی در معده، شواهد اپیدمیولوژیک کافی موجود نیست.

بیماری هوچکین

شبهات های اپیدمیولوژیک بین منونوکلئوز عفونی و بیماری هوچکین در جوانان و بزرگسالان وجود دارد. هر دو بیماری در طبقه های بالای اجتماعی و خانواده های کوچک بیشتر دیده می شود. در ضمن پژوهش ها نشان می دهند، خطر نسبی ابتلا به هوچکین در افرادی که سابقه ابتلا به منونوکلئوز عفونی داشته اند تا ۳ برابر بیشتر است. شواهد

دیگری نیز بنفع ارتباط این دو بیماری با هم وجود دارند. بنظر می‌رسد، آلودگی به ویروس اپشتاین-بار در انواع پیشرفته بیماری هوچکین و مبتلایان جوان بیشتر است. در واقع در جوامع غنی، حداکثر بروز بیماری در دهه دوم عمر است، ولی در جوامع فقیر حداکثر بروز بیماری در دو انتهای عمر، یکی در سنین کودکی و دیگری در سنین بالا، دیده می‌شود. قله‌های بیماری که در سنین پائین رخ می‌دهند، متناسب به ویروس اپشتاین-بار و قله‌ای از بیماری که در سنین کهنسالی است، به مواجهه‌های دیگر، مثل مواجهه‌های شیمیایی و شغلی متناسب دانسته شده‌اند. عفونت اولیه اپشتاین-بار، موجب یک پاسخ ایمنی قوی می‌شود که عفونت را تحت کنترل قرار می‌دهد و سلولهای آلوده جدید توسط واکنش تأخیری آنتی بادی اختصاصی سلولهای T^۱، حذف می‌شوند. ویروس تنها در شرایطی در میزبان ادامه حیات خواهد داد که رده خاصی از سلولهای B^۲ را که در آنها ظرفیت مقابله با ویروسها بیان نشده است، آلوده ساخته باشند و به این ترتیب از سیستم ایمنی در امان مانده باشند (۷-۸).

ویروس سلول T انسانی نوع یک (HTLV-1)

از اولین ویروسهایی که سرطانزایی آنها در انسان مشخص شد، این ویروس است که از خانواده رتروویروسها می‌باشد. مناطق مختلف دنیا از نظر میزان شیوع آلودگی به این ویروس به سه دسته تقسیم می‌شوند (جدول ۲).

جدول ۲- الگوی سرواپیدمیولوژی HTLV-1 در گروههای جمعیتی (بالای ۴۰ سال)

منطقه جغرافیایی	میزان شیوع	ردیف
ژاپن پاسیفیک جنوبی آمریکای جنوبی (برزیل)	بشدت بومی (≥ ۱۵٪)	۱
حوزه کارائیب آفریقای غربی	متوسط (۵ تا ۱۴ درصد)	۲
آمریکا فیلیپین	پائین (۱ تا کمتر از ۵٪)	۳

بیشترین میزان شیوع عفونت از ژاپن گزارش شده است. در مناطق بومی (آندمیک) میزان عفونت در کودکان پائین و ثابت است، که نشانگر عفونت دوره پیش از تولد می‌باشد. در مردان، با افزایش سن تا ۵۰ سالگی، میزان عفونت افزایش می‌یابد و سپس بتدریج ثابت می‌شود. اما در زنان، با افزایش سن، همچنان میزان عفونت افزایش می‌یابد. احتمال می‌رود که مهمترین راه انتقال در بزرگسالان، روابط جنسی و در درجه کمتر، انتقال خون باشد. سرطان

¹ The latent-antigen-specific T-cell response

² The resting memory B cells

مرتبط با این ویروس، لنفوم / لوسمی سلول T بزرگسالان، می باشد که در آن سلولهای T کمک کننده^۱ دچار تغییرات سرطانی می شوند. این بیماری برای اولین بار در ژاپن گزارش شد. میزان بروز بیماری در زن و مرد، در دهه ۶۰ عمر به حداکثر می رسد. عوامل دیگر مرتبط با این بیماری، سن پائین عفونت با HTLV-1، سوء تغذیه، حساسیت ژنتیک و نقص ایمنی می باشد. با وجود ارتباط بالای بیماری با عفونت فیلاریوز منتشر، نمی توان فیلاریوز را مسبب بیماری دانست. در این بیماری نکته مهم این است که، احتمال رخداد بیماری در حاملان HTLV-1، از ۲ تا ۵ درصد می باشد (۴). اما در افرادی که در دوره پیش از تولد، به این ویروس آلوده شده اند، این احتمال بسیار بالاتر است. بنابراین مطالعاتی در حال انجام است، که نقش عدم شیردهی در مادران آلوده، در کاهش آلودگی کودکان مشخص شود.

HTLV1 مشخصات اپیدمیولوژیکی خاصی دارد. مناطق بومی مناطق موجود نیست (۹). در این مناطق آندمیک، بروز براساس نتایج آزمایشات سرمی^۲، ۱-۲٪ است و ممکن است در بالغین بالای ۵۰ سال به ۴۰-۲۰٪ برسد. در اروپا، تنها کشوری که منطقه آندمیک HTLV-1 محسوب می شود، رومانی است. علل این تفاوت های جغرافیایی و سایر تفاوت های نژادی شناخته نشده است. در مناطق آندمیک، علیرغم محیط های متفاوت از نظر اجتماعی-اقتصادی و فرهنگی، میزان بروز براساس نتایج آزمایشات سرمی، با افزایش سن بتدریج بیشتر می شود، بویژه در زنان. این افزایش تدریجی بروز بر حسب سن، به اثر کوهورت^۳، نسبت داده می شود و در ژاپن بخوبی نشان داده شده است. همچنین محتمل است، افزایش بروز در زنان مسن، بعلت تجمع مواجهات جنسی^۴ در طول عمر باشد (۱۰). بطور خلاصه ۳ الگوی انتقال ویروس HTLV-1 موجود است (۱۱):

- انتقال از مادر به فرزند (مشروط بر شیردهی بیشتر از ۶ ماه). ۲۵-۱۰ درصد شیرخوارانی که مادرشان به HTLV-1 آلوده هستند، آلوده خواهند شد. عوامل خطر اصلی این انتقال، بالا بودن میزان HTLV V-1 proviral در شیر و تیتراژ بالای آنتی بادی در سرم مادر و نیز طول دوره شیردهی است (۱۲).
- انتقال از طریق تماس جنسی که سرایت عمدتاً از مرد به زن رخ می دهد و بنظر می رسد موجب روند افزایشی بروز بر حسب نتایج آزمایشات سرمی در زنان بموازات افزایش سن می شود (۱۳).
- انتقال از طریق فرآورده های خونی آلوده، حاوی لنفوسیت های آلوده به HTLV-1، که مسبب ابتلای اکتسابی ۶۰-۱۵٪ گیرندگان خون در مناطق آندمیک می شود (۱۴). HTLV-1 در معتادان تزریقی نیز یافت می شود، اما کمتر از HTLV-2 (۱۵)، و همچنین در جریان پیوند اعضا نیز منتقل شده است (۱۶).

ویروس هپاتیت B (HBV)

¹ T-helper cells

² Seroprevalence

³ Cohort effect

⁴ Sexual exposures

این ویروس به طور عمده سلول‌های کبدی را آلوده می‌سازد. پرخطرترین مناطق دنیا از نظر آلودگی به این ویروس، آفریقای گرمسیری و آسیای جنوب شرقی و چین (با شیوع آنتی ژن هپاتیت B^۱ (HBeAg) مثبت بیشتر از ۱۵٪) می‌باشند. در این نقاط بیشترین آلودگی در دوره قبل از تولد رخ می‌دهد که بدون علامت است. سایر روش‌های انتقال ویروس شامل انتقال خون، سرنگ مشترک (معتادان تزریقی) و تماس جنسی است. سرطان مرتبط با این عفونت، سرطان اولیه کبد می‌باشد. ۸۰٪ سرطان‌های اولیه کبد به این ویروس منتسب است (۴) و به همین دلیل بعد از سیگار، مهم‌ترین کارسینوژن به حساب می‌آید. هرچه آلودگی به ویروس در سنین پایین‌تر باشد احتمال رخداد سرطان کبد بالاتر می‌رود. بیشترین میزان بروز این سرطان در جنوب شرقی آسیا به‌خصوص چین می‌باشد. نسبت جنسی (مرد به زن)، از ۴ به ۱ تا ۹ به ۱ (در مناطق پرخطر)، متغیر است.

در یک مطالعه مروری سیستماتیک، طی دوره ۲۷ ساله (۱۹۸۰-۲۰۰۷) و با مدل سازی^۲، شیوع HBV در مناطق مختلف دنیا برای دوره ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۵ تخمین زده شد (۱۷). بر اساس یافته‌های این مطالعه در اکثر مناطق دنیا شیوع عفونت مزمن HBV کاهش یافته است. این پدیده به‌طور عمده بعثت واکسیناسیون گسترده در مناطق فوق بوده است. این کاهش شیوع در مناطق مرکزی جنوب صحرائی آفریقا، مناطق گرمسیری آمریکای لاتین، جنوب شرقی آسیا و اروپای مرکزی بارزتر بود. علیرغم کاهش شیوع، رقم قطعی تعداد افراد HBsAg مثبت از ۲۲۳ میلیون در ۱۹۹۰ به ۲۴۰ میلیون در سال ۲۰۰۵ افزایش یافت. شیوع سنی^۳ در مناطق مختلف جغرافیایی، متفاوت است. بالاترین شیوع بومی در منطقه صحرائی جنوبی آفریقا، مشهود است و شیوع زیر ۲٪ در مناطقی نظیر آمریکای لاتین مرکزی و گرمسیری، اروپای غربی و آمریکای شمالی مشاهده می‌شود. الگوی شیوع در آسیا متفاوت است. از شیوع کمتر از متوسط در جنوب آسیا تا شیوع ۸/۶٪ در شرق آسیا. بارزترین کاهش شیوع در کودکان جنوب شرقی آسیا مشاهده می‌شود. در یک مطالعه مروری سیستماتیک بر روی داده‌های منتشر شده بین سالهای ۱۹۶۵ تا ۲۰۱۳، از ۶۱ کشور، شیوع برحسب نتایج آزمایشات سرمی ویروس هپاتیت B، در دنیا بطور متوسط ۳/۶۱٪ بود (۱۸). طبق تخمین این مطالعه در سال ۲۰۱۰ میلادی در دنیا، آنتی ژن سرمی ۴۲۸ میلیون نفر بر علیه هپاتیت B مثبت بوده است. بر اساس این مطالعه، طیف شیوع در ۳ منطقه مختلف سازمان جهانی بهداشت بشرح زیر بوده است:

- منطقه آمریکا: از حداقل ۰/۲۰٪ در مکزیک تا حداکثر ۱۳/۵۵٪ در هاوایی
- آفریقا: از حداقل ۰/۴۸٪ در سیشیل تا حداکثر ۲۲/۸٪ در سودان
- اروپا: از حداقل ۰/۰۱٪ در انگلستان تا ۱۰/۳۲٪ در قرقیزستان

ویروس هپاتیت C (HCV)

شناسایی دقیق این ویروس که بیشتر از راه تزریق خون و فرآورده‌های آن منتقل می‌گردد، در سال‌های اخیر صورت گرفته است. در حالی که شیوه سرطانیابی این ویروس به روشنی مشخص نیست، پژوهش‌ها نشان می‌دهند

¹ Hepatitis B e-Antigen

² An empirical Bayesian hierarchical model

³ Age-specific prevalence

که خطر نسبی مثبت بودن پادتن ضدویروس هپاتیت C، در مبتلایان به سرطان کبد ۴/۸ می باشد. عفونت همزمان ویروس های هپاتیت B و C اثر هم افزایی (سینرژیستیک) در خطر ابتلا به سرطان کبد دارد. طبق مطالعات و بررسی های اپیدمیولوژی، در دنیا قریب ۱۷۰ میلیون نفر با عفونت ویروسی هپاتیت C زندگی می کنند و بطور مزمین مبتلا هستند. طبق همین آمار در سال ۲۰۱۰ میلادی، قریب ۵۰۰ هزار نفر بعلت بیماری کبدی مرتبط به این ویروس جان خود را از دست داده اند (۱۹). طبق تخمین های بین المللی، شیوع عفونت ویروسی هپاتیت C در بسیاری از کشورهای توسعه یافته ۲٪ یا کمتر است. در کشورهای آمریکای لاتین، اروپای شرقی، شوروی سابق، بعضی کشورهای آفریقایی، خاورمیانه، و جنوب آسیا شیوع بیماری بیشتر از ۲٪ است. بیشترین شیوع (حدود ۱۰٪) از مصر گزارش شده است. رایج ترین شیوه سرایت ویروس در آمریکا و بسیاری کشورهای توسعه یافته، از طریق اشتراک در وسایل تزریق داروها (توسط معتادین) است. بطور کلی زمینه های ابتلا به هپاتیت ویروسی C به شرح زیر خلاصه می گردد:

- انتقال خون بدون غربالگری برای HCV
- اقدامات دندانپزشکی و پزشکی (بطور عمده اقدامات تهاجمی)
- طب سوزنی، تاتو، و روش های از بین بردن مو
- استفاده غیرمحتاطانه از سرنگ های آلوده، غیراستریل، مصرف شده و وسایل آلوده بمنظور تشخیص یا درمان

• بی احتیاطی در مشاغل پزشکی، دندانپزشکی، آزمایشگاهی، که مواجهه مستقیم با خون محتمل می باشد. هپاتیت ویروسی C، در مناطق مختلف دنیا تنوع ژنوتیپی دارد و این موضوع دستیابی به واکسن های مؤثر را دشوار نموده است. در یک مطالعه جامع، روند توزیع ژنوتیپ های مختلف این ویروس، بررسی شده است (۲۰). با بررسی مروری مقالات منتشر شده در محدوده زمانی ۱۹۸۹ تا ۲۰۱۳، داده ها در مورد ژنوتیپ های مختلف HCV از ۱۱۷ کشور دنیا که در برگیرنده ۹۰٪ جمعیت جهان است، مرور گردید. بر اساس این مطالعه، ژنوتیپ ۱ هپاتیت ویروسی C، شایع ترین ژنوتیپ در دنیا می باشد و ۸۳/۴ میلیون نفر از مردم دنیا که تشکیل دهنده ۴۶/۲ درصد تمام موارد HCV هستند، و حدود یک سوم آنها در شرق آسیا زندگی می کنند، دارای این ژنوتیپ می باشند. ژنوتیپ ۳ در درجه بعدی از نظر شیوع جهانی قرار دارد و ۵۴/۳ میلیون نفر (۳۰/۱ درصد کل مبتلایان به عفونت ویروسی هپاتیت C) واجد آن هستند. ژنوتیپ های ۲، ۴ و ۶، جمعاً ۲۲/۸ موارد را تشکیل می دهند و کمتر از ۱٪ موارد باقیمانده مربوط به ژنوتیپ ۵ است. این مؤلفین نتیجه گرفتند که در شرایط مناسب، اکثر ژنوتیپ های HCV ظرفیت اپیدمی شدن دارند. همچنین عوامل اجتماعی، رفتارهای زندگی، و دموگرافیک (شامل مهاجرت در سطح بین المللی)، شاخص های مهمتری در شیوع جهانی ژنوتیپ های مختلف HCV هستند.

ویروس پاپیلوما ی انسانی (HPV)

تیپ ۱۶ و ۱۸ این ویروس در ارتباط با سرطان دهانه رحم می باشد. ویروس به طور عمده در بافت دهانه رحم، در محدوده سنی ۳ تا ۱۵ سال پیدا می شود. به نظر می رسد بعد از عفونت اولیه با ویروس، اختلال در سیستم ایمنی

ناشی از بیماری یا بارداری نقش عمده‌ای در ابتلا به سرطان دهانه رحم دارد. بیشترین میزان بروز بیماری در آمریکای جنوبی و لاتین دیده می‌شود. با کاهش سن اولین رابطه‌ی جنسی و تعدد شرکای جنسی خود زن یا همسر او، خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم بالاتر می‌رود. در کشورهای مثل ایران که عقاید مذهبی و رسوم باعث کاهش روابط جنسی نامشروع می‌شود، احتمال آلودگی به ویروس و بروز این سرطان پایین است. سایر بدخیمی‌هایی که احتمال دارد با این ویروس در ارتباط باشند، سرطان مری، مقعد، آلت تناسلی مردان و حفره دهان می‌باشد (۴). باید دانست که در بروز سرطان رحم، عفونت ویروس هرپس نوع ۲ و کیلامیدیا تراکوماتیس نیز اثر تشدیدکننده عوامل سرطانزا را دارند. یک متاآنالیز در ۸۷۹،۱۵۷ زن دارای سیتولوژی طبیعی دهانه رحم، نشان داد که شیوع نقطه‌ای^۱ پاپیلوما ویروس انسانی در دنیا، ۱۰ درصد است (۲۱). بیشترین شیوع در منطقه آفریقا بوده است که ۲۲٪ زنان به عفونت پاپیلوما ویروس انسانی مبتلا بوده‌اند. رایج‌ترین سویه پاپیلوما در دنیا ۱۶ و ۱۸ بوده که هر دو آنها با واکسیناسیون قابل پیشگیری هستند. متاآنالیز دیگر با بررسی ۱۹۴ مطالعه و متشکل از ۱۱/۷٪ زن دارای سیتولوژی طبیعی دهانه رحم، شیوع جهانی پاپیلوما ویروس انسانی در زنان را ۱۱/۷٪ تخمین زد (۲۲). در این مطالعه بصورت پیوسته در تمام مناطق دنیا تیپ‌های ۱۶، ۱۸، ۳۱، ۵۲ و ۶۸ رایج‌ترین سویه‌ها بوده‌اند. نتایج این مطالعه برای دستیابی به واکسن‌های مؤثر و دارای قابلیت استفاده در همه مناطق دنیا کاربرد دارد. شیوع عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در زنان بعد از ۳۰ سالگی بصورت بارزی کاهش می‌یابد. زنان بالای ۳۰ سالگی که عفونت در آنها ادامه می‌یابد، در معرض بیشترین خطر ابتلا به ضایعات بدخیم تهاجمی دهانه رحم خواهند بود (۲۳). عفونت پاپیلوما ویروس انسانی در مردان نیز یک مشکل بهداشتی فراگیر در همه دنیا می‌باشد. یک مطالعه مروری سیستماتیک در مقالات منتشرشده ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۶، نشان داد که شیوع این عفونت در مردان بین ۱ تا ۷۳ درصد است. این مطالعه ارتباط بین افزایش فعالیت جنسی با ابتلا به ژنوتیپ نوع پرخطر پاپیلوما ویروس انسانی را نشان می‌دهد (۲۴). در یک متاآنالیز مشتمل بر ۵۳ مطالعه مشاهده‌ای در مردان دارای انحراف جنسی که به HIV مبتلا نبودند^۲، شیوع عفونت مقعدی با عفونت پاپیلوما ویروس انسانی (همه سویه‌ها) و سویه پرخطر آن به ترتیب ۶۴ و ۳۷ درصد بود (۲۵). رایج‌ترین سویه پاپیلوما ویروس انسانی ۱۶ بود که از نظر ایجاد سرطان مقعد، پرخطر بشمار می‌رود. در مردان مبتلا به عفونت HIV، شیوع عفونت مقعدی پاپیلوما ویروس انسانی، حتی بالاتر از ارقام فوق است.

ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV-1)

به نظر می‌رسد در فرایند تکثیر سلولی، بارها سلول‌هایی تولید می‌شوند که توان سرطانی شدن را دارند، اما یک سیستم ایمنی سالم مبادرت به حذف این سلول‌ها می‌کند. در شرایطی که سیستم ایمنی، بخصوص ایمنی سلولی، دچار اشکال شود، این عمل بدرستی صورت نمی‌گیرد و احتمال رخداد سرطان‌ها افزایش می‌یابد. شرایطی مثل پیوند اعضا و دریافت داروهای ضعیف‌کننده ایمنی، بیماری‌ها و حالت‌های ضعف سیستم ایمنی، به افزایش این خطر

¹ Point prevalence

² HIV-uninfected men who had sex with men

منجر می‌شوند. سندرم نقص ایمنی اکتسابی، یا ایدز (AIDS)، به عنوان یکی از بیماریهای سیستم دفاعی بدن، همراه با سرطان می‌باشد و به دلیل اپیدمی جهانی آن، در کانون توجه قرار دارد. مهمترین تیپ ویروس ایدز - HIV 1 است و متشکل از ۴ گروه مشخص ویروسی است (گروههای M, N, O, P). گروه M رایجتر است و توزیع جهانی دارد. سندرم نقص ایمنی اکتسابی اولین بار در ۱۹۸۱ بین مردان هم‌جنسباز در آمریکا تشخیص داده شد. علیرغم محدودیت در اوایل، در سه دهه بعد، این عفونت سرعت و بصورت انفجاری گسترش یافت، و به شوم‌ترین اپیدمی قرن بیستم تبدیل شد. با ۳۵ میلیون قربانی، اپیدمی ایدز در ردیف همه‌گیری^۱ آنفلوآنزا در اوایل دهه ۱۹۰۰ و همه‌گیری طاعون در قرن ۱۴ میلادی قرار دارد (۲۶). آثار مخرب سلامتی، فرهنگی، دموگرافیک، اقتصادی و حتی سیاسی این بیماری در تمام جوامع بشری امروز احساس شده است. در پایان سال ۲۰۱۳ میلادی طبق آخرین آمار معتبر، بار جهانی HIV بشرح زیر بوده است (۲۷):

- ۳۵ میلیون بالغ و کودک با HIV/AIDS در دنیا زندگی می‌کنند.
- در آن سال ۲/۱ میلیون نفر، شامل ۲۴۰،۰۰۰ کودک جدیداً به HIV/AIDS مبتلا شدند.
- در آن سال ۱/۵ میلیون نفر در اثر بیماری ایدز جان خود را از دست داده‌اند.
- نسبت به سال ۲۰۰۱ (با ۳/۴ میلیون نفر موارد جدید)، بروز موارد جدید ۳۸٪ کاهش نشان داد.
- قریب سه چهارم موارد جمعیت مبتلا به ایدز دنیا از کشورهای منطقه صحرای جنوبی آفریقا بودند.
- ۷۰٪ از جمعیت ۲۶۰،۰۰۰ نفری کودکان مبتلا به ایدز در سال ۲۰۱۲، در کشورهای منطقه صحرای جنوبی آفریقا، ۲۵٪ در کشورهای جنوب شرقی آسیا و بقیه در آمریکای لاتین و حوزه کارائیب بدنی آمده بودند (۲۸).
- در سال ۲۰۱۳، در کل دنیا HIV/AIDS یکی از ده علت اصلی مرگ بود، اغلب این موارد در کشورهای منطقه صحرای جنوبی آفریقا، رخ داد که در این منطقه اولین علت مرگ بود (۲۹).

سایر عوامل بیولوژیک سرطان‌های انسانی

مهمترین عوامل بیولوژیک غیرویروسی و سرطانهای مرتبط در جدول ۳ نمایش داده شده است.

شیستوزوما هماتوبیوم

حدود ۸۰ سال است که ارتباط این عفونت و سرطان مثانه مطرح شده است. در کشورهایی که شیستوزوما هماتوبیوم بومی (آندمیک) است مانند مصر، سرطان مثانه، بخصوص کارسینوم سلول سنگفرشی، بروز بالایی دارد. ابتلا به این انگل، خطر سرطان مثانه را تا ۴ برابر افزایش می‌دهد. شیوه‌های احتمالی سرطانزایی این انگل عبارتند از:

۱. التهاب مزمن ایجاد شده توسط انگل و عفونت حاصله، باعث احتباس ادراری و جذب بیشتر مواد سرطانزا می‌شود.

¹ Pandemic

جدول ۳- بدخیمی‌های اصلی انسانی مرتبط با عوامل بیولوژیک غیر ویروسی

ردیف	نوع بدخیمی	عامل بیولوژیک غیر ویروسی مرتبط
۱	سرطان مثانه (Transitional Cell Carcinoma (TCC))	شیستوزوما هماتوبیوم (Schistosoma haematobium)
۲	کلانژیو کارسینوم کبد (Cholangiocarcinoma)	شیستوزوما هماتوبیوم (Schistosoma haematobium)
۳	کلانژیو کارسینوم کبد (Cholangiocarcinoma)	کرم های کبدی (Opistorchis viverrini)
۴	سرطان معده (غیر از کاردیا) (Gastric Adenocarcinoma)	هلیکو باکتر پیلوری (H-Pylori)
۵	کلانژیو کارسینوم کبد	Clonorchis sinensis

۲. عفونت با این انگل سطح ترکیب‌های سرطانزای نیتروژن دار را می‌افزاید.

۳. این انگل به احتمال زیاد باعث تضعیف ایمنی فرد مبتلا می‌شود.

شیستوزومیازیس انسانی در مناطق گرمسیری^۱ وسیعی، بومی (آندمیک) است. براساس تخمین‌های سال ۲۰۰۳، بیش از ۷۰۰ هزار نفر از مردم دنیا در ۷۴ کشور، در معرض خطر ابتلا به عفونت فوق قرار داشتند و ۲۰۰ میلیون نفر به عفونت مبتلا بودند، که ۸۵٪ از آنها در جنوب صحرای آفریقا ساکن بودند (۳۰). حدود ۹۵٪ موارد بعلت عفونت‌های *S. haematobium* و *S. mansoni* هستند. شیستوزوما هماتوبیوم در ۵۳ کشور خاورمیانه و اغلب مناطق آفریقا بومی (آندمیک) است. شیستوزومیازیس به‌طور عمده در مناطق روستایی یافت می‌شود اگرچه که در بسیاری کشورها به مشکل بزرگی در شهرها نیز تبدیل شده است. رودهای طبیعی، برکه‌ها و دریاچه‌ها مخازن معمولی عفونت هستند. در دهه‌های گذشته، عواملی نظیر مخازن و سدهای ساخت بشر و سیستم‌های تصفیه، رشد جمعیت و مهاجرت نیز در انتشار شیستوزومیازیس دخیل بوده‌اند (۳۱). طبق گزارش اخیر سازمان جهانی بهداشت، شیستوزومیازیس یک بیماری حاد و مزمن است و مردم را در اثنای فعالیت‌های عادی کشاورزی، دامداری، شغلی و سیاحتی، بعلت مواجهه با آب آلوده به انگل، مبتلا می‌سازد. فقدان بهداشت مدارس، شنا و ماهیگیری در آبهای آلوده، کودکان و دانش‌آموزان را در معرض ابتلا قرار می‌دهد. سالم سازی آب آشامیدنی و درمان با داروهای مؤثر برای کنترل توصیه شده است. در سال ۲۰۱۴ حدود ۲۵۸ میلیون نفر در دنیا به اقدامات پیشگیری کننده نیاز داشته‌اند و طبق گزارشات ۶۱/۶ میلیون نفر برای شیستوزومیازیس درمان شده‌اند (۳۲).

¹ (sub)tropics

کرم‌های کبدی

در بخش هایی از آسیا، آلودگی به انگل‌هایی مثل *Opisthorchis felinus* و *Clonorchis sinensis*، باعث رخداد سرطان مجاری صفراوی داخل کبدی^۱ می‌شوند. در مطالعه‌ای که رابطه بین *Clonorchis sinensis* و کلانژیوکارسینوم، بررسی شده است، حدود ۱۵ میلیون نفر در دنیا در سال ۲۰۰۴، به این انگل آلوده بوده‌اند که ۸۵٪ آنها در چین زندگی می‌کردند (۳۳). اغلب داده‌ها حاکی از سرطاناتزا بودن این انگل برای انسان است و طبق تخمین‌ها در دهه‌های بعدی، سالیانه حدود ۵،۰۰۰ نفر در دنیا بعلت ابتلا به *Clonorchis sinensis* به کلانژیوکارسینوم مبتلا خواهند شد.

هلیکو باکتر پیلوری

Warren و Marshall در سال ۱۹۸۲ باکتری معده، با عنوان کامپیلوباکتر پیلوریدیس^۲ را تشخیص دادند و بعداً کشت نمودند. در ادامه این باکتری بعنوان هلیکوباکترپیلوری (*H. pylori*) طبقه بندی شد (۳۴). این باکتری موجب گاستریت، اغلب موارد زخم پپتیک و آدنوکارسینوم و لنفوم معده می‌شود. با وجود شواهد اولیه مبتنی بر دخالت هلیکوباکترپیلوری در ایجاد سرطان معده، دلایل بعدی قطعیت این رابطه را مورد تردید قرار داد (۳۵):

۱. بروز سرطان معده در کشورهای در حال پیشرفت کم است، در حالی که حدود ۹۰٪ افراد در این کشورها به این باکتری آلوده هستند.
۲. نسبت جنسی زن به مرد در سرطان معده حدود ۲ تا ۴ است. در حالی که شیوع آلودگی به باکتری در زن و مرد برابر است.
۳. در ایران هم مطالعه‌ها نشان می‌دهند که شیوع هلیکوباکترپیلوری در افراد نرمال ۵۰ تا ۷۵ درصد است (۳۶).

هلیکوباکتر پیلوری رایجترین عفونت مزمن باکتریایی در انسان است (۳۷). این عفونت در همه دنیا مشاهده شده و همه گروه‌های سنی را مبتلا می‌سازد. تخمین‌های محافظه‌کارانه حکایت از آن دارد که ۵۰٪ جمعیت دنیا به آن آلوده می‌باشند. در کشورهای در حال توسعه، افراد در سنین پایین‌تر مبتلا می‌شوند. با ابتلای اولیه، عفونت ادامه می‌یابد و ممکن است به بیماری معده‌ای-دوازده‌ای منجر شود یا نشود (۳۸). در کشورهای در حال توسعه، اکثر کودکان قبل از ۱۰ سالگی به باکتری فوق آلوده می‌شوند و اوج ابتلا قبل از ۵۰ سالگی و به بیش از ۸۰٪ است (۳۸-۳۹). در کشورهای توسعه یافته، شواهد سرولوژیک آلودگی کودکان قبل از ۱۰ سالگی نادر است، در ۱۸ تا ۳۰ سالگی به ۱۰٪ و بعد از ۶۰ سالگی به ۵۰٪ می‌رسد (۳۷). در سیاه‌پوستان و اسپانیایی نسبت به سفیدپوستان عفونت رایج‌تر است و این تفاوت ممکن است به علت عوامل اجتماعی و اقتصادی است (۴۰). فراوانی عفونت هلیکوباکترپیلوری در هر گروه سنی و در هر نقطه از دنیا بازتابی از میزان ابتلای در دوران کودکی است (۴۱). ارگانسیم در افراد آلوده در نمونه‌های ترشحات معده، محتویات استفرآغ و مدفوع قابل کشت و اثبات است و این

¹ *Cholangio-carcinoma*

² *Campylobacter pyloridis*

موضوع پتانسیل انتقال، در دوره‌های بیماری، بین اعضای خانواده را مطرح می‌نماید (۴۲). عوامل اجتماعی و اقتصادی و شاخص‌هایی نظیر تراکم فضاهای مسکونی، تعداد افراد خانوار، تعدد فرزندان، استفاده از وسایل مشترک، شرایط بهداشتی آب آشامیدنی با میزان بروز آلودگی به هلیکوباکترپیلوری مرتبط دانسته شده است (۴۳). بموازات توسعه اجتماعی و اقتصادی در کشورها، بروز عفونت هلیکوباکترپیلوری کاهش می‌یابد. در ژاپن، ۷۰ تا ۸۰ درصد متولدین قبل از ۱۹۵۰، قریب ۴۵ درصد متولدین بین ۱۹۵۰ تا ۱۹۶۰ و ۲۵ درصد متولدین بین ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ به عفونت آلوده هستند (۴۴). تحولات و پیشرفت سریع در دوره بعد از جنگ در این آمار دخیل بوده است. مصرف غذاهای نمک‌سود، احتمال دوام عفونت هلیکو باکتر پیلوری را می‌افزاید (۴۵). علاوه بر این اثر هم‌افزایی بین غذاهای نمک‌سود و هلیکو باکترپیلوری، خطر سرطان معده را، طبق برخی مطالعات موردی-شاهدی، می‌افزاید (۴۶-۴۷).

مروری بر مطالعات انجام شده در مورد عوامل بیولوژیک سرطانزا در ایران

HTLV-1 در ایران

اولین بار در سال ۱۹۸۶ میلادی، دو مورد بیمار خراسانی مبتلا به لوسمی-لنفومای بالغین از نوع سلول T که هیبر کلسمیک بودند، گزارش شد. بعد از آن، ۱۳ بیمار دیگر را از همان منطقه گزارش نمودند. در مطالعات بعدی مشخص شد که خراسان یکی از نقاط بومی (آندمیک) برای HTLV-1 می‌باشد (۴۸). مطالعه‌ای در شمال شرق ایران نشان دهنده آلودگی ۲/۳٪ افراد جامعه با این ویروس بود در حالی که میزان شیوع آلودگی در همین منطقه و در بین مبتلایان به لوسمی یا لنفوم، ۱۴/۵٪، با نسبت جنسی (مرد به زن) حدود ۲/۵٪ بود. آلودگی بخصوص بعد از ۲۰ سالگی، با سن افزایش می‌یافت و در این گروه بطور عمده با تزریق خون مرتبط بود (۴۹). آلودگی به این ویروس در شمال شرقی ایران تا ۳٪ گزارش شده است (۵۰). از نظر فیلوژنتیکی از سه گروه عمده A، B، و C، در ایران، زیر گروه A بیشتر شایع است که با زیر گروه A ژاپنی در تعدادی از نوکلئوتیدها متفاوت می‌باشد (۵۱).

هپاتیت B در ایران

نتایج پژوهش‌ها در ایران نشان می‌دهد که شیوع HBsAg مثبت در ایران حدود ۱/۷٪ (در حد مناطق متوسط) می‌باشد که در مردان بیشتر از زنان و در روستا بیشتر از شهر بوده است. عمده آلودگی در دوره سنی ۴۰ تا ۶۹ سالگی رخ می‌دهد (۵۲). پژوهشی در ایران نشان داد که ۵۰٪ مبتلایان به سرطان کبد، HBsAg مثبت بوده‌اند. در یک مطالعه مروری سیستماتیک، ابتلا به عفونت هپاتیت B، در دوره زمانی طولانی ۲۵ سال اخیر (۲۰۱۴ - ۱۹۹۰ میلادی) مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه، کلیه گزارشات منتشرشده در برگیرنده سطوح سرمی HBsAg را مورد تجزیه و تحلیل سیستماتیک قرار داد. از ۱۹ گزارش واجد شرایط، شیوع برحسب نتایج آزمایشات سرمی عفونت هپاتیت B در ایران ۳٪ بوده است. توزیع استانی، متفاوت و از حداقل ۰/۸۷٪ در کردستان تا حداکثر ۸/۸۶٪ در گلستان، متغیر بوده است (۵۳). اگرچه این مطالعه در بعضی سالها روند افزایشنده نشان داد، در سالهای اخیر روند ابتلا به هپاتیت ویروسی B در ایران، بویژه در جمعیت جوان‌تر، روبه کاهش بوده است. این

مطالعه موفقیت برنامه کشوری واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B و افزایش سطح آگاهی عمومی درباره راه های پیشگیری از ابتلا به این ویروس را نشان داد. در یک مطالعه مروری، شیوع کلی عفونت هپاتیت B در ایران را ۱/۷٪ و در معتادان تزریقی ۳/۲٪ ارزیابی نمودند (۵۴). شیوع عفونت در بیماران بتا تالاسمی از صفر تا ۱/۵ درصد متغیر بود. شیوع در افراد کهنسال و میانسال بیش از کودکان و نوجوانان و در جنس مذکر ۲۵٪ بیش از جنس مؤنث بود. پژوهشگران نتیجه گرفتند که واکسیناسیون سراسری سال ۱۳۷۲ موجب کاهش بروز عفونت هپاتیت B در کودکان و نوجوانان ایرانی، که بخش مهمی از جمعیت کشور را تشکیل می دهند، شده است.

هپاتیت C در ایران

طبق مطالعات انجام شده در ایران، شیوع عفونت هپاتیت ویروسی C، نسبتاً پایین است. بعلت آمار رو به افزایش معتادین تزریقی در کشور، آمار ابتلا به این عفونت خطرناک ویروسی رو به افزایش است. علاوه بر این، تغییری در الگوی توزیع ژنوتیپ HCV در مبتلایان به این عفونت در کشور رخ داده است به طوری که ژنوتیپ 1a رایجترین ژنوتیپ در ایران بوده است، اما اخیراً افزایش در ژنوتیپ 3a و کاهش در ژنوتیپ 1a و 1b گزارش شده است. این امر ناشی از تغییر در راههای انتقال ویروس، وضعیت بهداشت عمومی، شیوه های زندگی و عوامل خطر مختلف در گروه های مختلف جغرافیایی در ایران است (۵۵). بر اساس مطالعه ای، شیوع عفونت HCV در ایران کمتر از ۱٪ گزارش شده است که از بسیاری کشورهای منطقه پایین تر است. این نویسنده نیز مشکل را به طور عمده ناشی از سوء مصرف مواد تزریقی دانسته است. نکته دیگر، توسعه مراکز همودیالیز و توسعه فراهم آوری امکانات تزریق خون برای بیماران مبتلا به هموگلوبینوپاتی ها در کشور است که موجبات تسهیل سرایت در گروه های آسیب پذیر را فراهم می سازد (۵۶). با توجه به فقدان واکسیناسیون مؤثر، افزایش آگاهی های عمومی در مورد راه های انتقال ویروس، افزایش دانش و مهارت پرسنل مراکز دیالیز و انتقال خون، کنترل بهتر و بیشتر فراورده های خونی و تجهیزات بیشتر و استاندارد در مراکز دیالیز و انتقال خون، از راهبردهای مهار این ویروس در جامعه می باشند.

عفونت ویروس پاپیلومای انسانی در ایران

بر اساس گزارش^۱ ICO HPV Information Centre در فوریه ۲۰۱۶، شاخص های اپیدمیولوژیک مرتبط به ویروس پاپیلومای انسانی در ایران بشرح زیر بوده است (۵۷):

- جمعیت زنان ایرانی ۱۵ ساله و بالاتر، محدوده خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم، ۳۰/۱۳ میلیون نفر
- میزان بروز سرطانهای مرتبط با ویروس پاپیلومای انسانی در ایران (بروز خام^۲ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال):

۲/۵	✓ دهانه رحم
۰/۲	✓ مقعد (زنان)

^۱ ICO HPV Information Centre

^۲ Crude rate

- ✓ مقعد (مردان) ۰/۴
 - ✓ واژینال ۰/۱
 - ✓ حلق (به جز بخشی که بالای کام نرم قرار می گیرد، زنان) ۰/۳
 - ✓ حلق (به جز بخشی که بالای کام نرم قرار می گیرد، مردان) ۰/۳
 - بار سرطان دهانه رحم ۱ در ایران:
 - ✓ بروز موارد جدید و مرگ در سال ۹۴۷ و ۳۷۰ بترتیب
 - ✓ میزان خام بروز و مرگ ۲/۵ و ۱ بترتیب
 - ✓ میزان طراز شده سنی^۲ بروز و مرگ ۲/۸ و ۱/۲ بترتیب
 - ✓ خطر تجمعی بروز و مرگ (۰ تا ۷۴ سال) ۰/۳ و ۰/۱ بترتیب
 - ✓ رتبه سرطان دهانه رحم (بروز و مرگ) (همه سالها) ۱۲ و ۱۶ بترتیب
 - ✓ رتبه سرطان دهانه رحم (بروز و مرگ) (۱۵ تا ۴۴ سالگی) ۹ و ۱۲ بترتیب
 - بار عفونت دهانه رحم با ویروس پاپیلومای انسانی^۳ در ایران:
 - ✓ ۷/۴٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶/۳-۸/۶) در زنان با سیتولوژی طبیعی (۲۰۱۷ مورد آزمایش)
 - ✓ ۲/۸٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲/۱-۳/۸) HPV ۱۸/۱۶ (۱۴۱۷ آزمایش)
 - ۳۹/۵٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۵/۳-۵۲/۶) ضایعات دهانه رحم با درجه وخامت کم^۴ (در ۳۸ نمونه)
 - ۶۶٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۱/۷-۷۸/۸) ضایعات دهانه رحم با درجه وخامت زیاد^۵ (در ۴۷ نمونه)
 - ۶۹/۳٪ شیوع (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۶۳/۹-۷۴/۳) سرطان دهانه رحم (در ۳۰۰ نمونه)
- در مطالعه‌ای، اپیدمیولوژی سرطان دهانه رحم و ویروس پاپیلومای انسانی را در زنان ایرانی مورد بررسی قرار دادند (۵۸). در این مطالعه متوسط بروز کنترل شده سنی سرطان دهانه رحم^۶ در ایران، در برنامه های ثبت براساس گزارشات آسیب شناسی^۷، ۲/۵ در ۱۰۰۰۰۰ نفر و براساس داده های برنامه ثبت براساس جمعیت^۸، ۶ در ۱۰۰۰۰۰ اندازه گیری شد. متوسط مرگ کنترل شده سنی^۹ در اثر سرطان دهانه رحم ۱/۰۴ به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ جمعیت بود. نسبت مرگ به بروز^{۱۰} ۴۲٪ بود. بروز سرطان دهانه رحم بعد از ۳۰ سالگی افزایش می یابد و اوج آن بین سنین ۵۵ تا ۶۵ سالگی رخ می دهد. شیوع عفونت ویروسی پاپیلومای انسانی در بیماران

¹ Burden of cervical cancer

² Age-standardized rate

³ Burden of cervical HPV infection

⁴ Low-grade cervical lesions

⁵ High-grade cervical lesions

⁶ The mean cervical cancer ASR

⁷ Pathology-based cancer registries

⁸ Population-based cancer registry

⁹ The mean cervical cancer ASMR

¹⁰ The mortality to incidence ratio

مبتلا به سرطان دهانه رحم ۷۶٪ و در زنان سالم ایرانی ۷٪ بود. فراوانترین سویه های استخراج شده، بترتیب، HPV تیپ ۱۶ (۵۴٪)، تیپ ۱۸ (۱۴٪) و تیپ ۳۱ (۶٪) بودند. این مؤلفین پیشنهاد کردند که برنامه غربالگری سرطان دهانه رحم در ایران از ۳۰ سالگی شروع شود و هر زن در طول عمر حداقل ۳ بار مورد آزمایش غربالگری قرار گیرد.

شیستوزوما هماتوبیوم در ایران

با وجود شیوع آلودگی به شیستوزوما هماتوبیوم در دهه های قبل در جنوب ایران (خوزستان)، در حال حاضر به دنبال عملیات صورت گرفته، شیوع این آلودگی در خوزستان بسیار کم می باشد (۱/۲۲ در ۱۰۰۰) (۵۹). بنابراین این آلودگی مشکل بهداشتی به حساب نمی آید. از ۱۹۸۱ تا ۲۰۰۱ تعداد ۶۵۰ روستا و ۲۰ شهر خوزستان تحت برنامه پایش^۱ شیستوزوما هماتوبیوم قرار گرفتند. بیش از ۱/۵ میلیون نمونه ادراری مورد آزمایش قرار گرفت. از سال ۱۹۸۱ تا ۱۹۹۰ تعداد ۱۱۵۸ نمونه مثبت مشخص شد که مورد درمان قرار گرفتند. اما در دوره بعدی (۱۹۹۱ تا ۲۰۰۰)، تنها ۹۸ مورد مثبت گزارش گردید و بعد از آن تا پایان مطالعه مورد مثبتی مشاهده نشد. مؤلفین نتیجه گرفتند که شمال شرقی خوزستان آلوده ترین منطقه کشور به شیستوزوما هماتوبیوم است و این بیماری با برنامه های بهداشتی و مراقبتی قابل ریشه کنی است (۶۰).

هلیکوباکتر پیلوری در ایران

مطالعات اخیر نشان داده است که تعالیم بهداشتی و ارتقای رفتار بهداشتی کودکان و آموزش خانواده ها، شاخص تعیین کننده آتی شیوع عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایران می باشد (۶۱). یک مطالعه مروری نشان داد که در ایران میزان عفونت هلیکوباکتر پیلوری بالا است و عوامل بیماریزا بر تعامل باکتری با سطح مخاطی معده در آلودگی به سویه های خطرناک تر تأثیر گذار هستند (۶۲). این مؤلفین دریافتند که در بسیاری مطالعات در ایران، رابطه ای بین عاقبت ابتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری و فنوتیپ *cagA*، موجود نیست، در حالی که *vaca* یک نشانگر پیش بینی کننده عاقبت بیماری است. در ایران در قریب ۹۰٪ جمعیت، عفونت هلیکوباکتر پیلوری وجود دارد (۶۳). ابتلا در اوایل زندگی رخ می دهد و بیش از ۵۰٪ کودکان قبل از ۱۵ سالگی به عفونت مبتلا می شوند (۶۴). کنترل این بیماری با توجه به آمار بسیار بالای سرطان معده مرهون اقدامات گسترده بهداشتی و پیشگیری در سطح ملی توسط نظام سلامت کشور است.

¹ Surveillance

1. World Cancer Research Fund: Policy and Action for Cancer Prevention. 2009. Chapter 1. PP. 4-7
2. Australian Government Department of Health and Aging. National Immunization Program schedule.
<http://immunize.health.gov.au/internet/immunize/publishing.nsf/content/nips#1226%20years>.
Access date: August 2008.
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humn. Biological Agents; volume 100 B A review of Human Carcinogens. Lyon, France – 2012
4. Mueller NE, Evans AS, London WT. Viruses. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Jr. (eds). Cancer Epidemiology and Prevention. 2nd ed. New York. Oxford University press, 1996.
5. Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868–71.
6. Aitken C, Sengupta SK, Aedes C, et al. Heterogeneity within the Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 gene in different strains of Epstein-Barr virus. *J Gen Virol* 1994; 75: 95–100.
7. Thorley-Lawson DA. EBV the prototypical human tumor virus—just how bad is it? *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116: 251–61.
8. Thorley-Lawson DA, Allday MJ. The curious case of the tumour virus: 50 years of Burkitt's lymphoma. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 913–24.
9. Mueller N, Okayama A, Stuver S, Tachibana N. Findings from the Miyazaki Cohort Study. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol: Official Publication of the International Retrovirology Association* 1996; 13:S2-7.
10. Ueda K, Kusuhara K, Tokugawa K, et al. Cohort effect on HTLV-I seroprevalence in southern Japan. *Lancet* 1989; 2:979.
11. TECHNICAL REPORT: Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. European Center for Disease Prevention and Control. Stockholm, March 2015 ,ISBN 978-92-9193-625-0,doi 10.2900/047633 Catalogue number TQ-02-15-177-EN-N
12. Li HC, Biggar RJ, Miley WJ, et al. Provirus load in breast milk and risk of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus type I. *J Infect Dis* 2004; 190:1275-8.
13. Kaplan JE, Khabbaz RF, Murphy EL, et al. Male-to-female transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II: association with viral load. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996; 12:193-201.
14. Okochi K, Sato H, Hinuma Y. A retrospective study on transmission of adult T-cell leukemia virus by blood transfusion: seroconversion in recipients. *Vox sanguinis* 1984; 46:245-53.
15. Murphy EL, Watanabe K, Nass CC, Ownby H, Williams A, Nemo G. Evidence among blood donors for a 30-year-old epidemic of human T lymphotropic virus type II infection in the United States. *J Infect. Dis* 1999; 180:1777-83.
16. Taylor GP. Editorial commentary: lessons on transplant-acquired human T-cell lymphotropic virus infection. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1425-6
17. Otta JJ, Stevens GA, Groegerb J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012; 30, 2212–9.
18. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, et al. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* 2015; 386: 1546–55.
19. Hanafiah MK, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57:1333-42.

20. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology*. 2015; 61, 77-87.
21. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:453-9.
22. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, et al. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis* 2010; 202:1789-99.
23. Wright TC Jr, Schiffman M. Adding a test for human papillomavirus DNA to cervical-cancer screening. *N Engl J Med* 2003; 348:489.
24. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep* 2015; 64:1-137.
25. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, et al. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis* 2006; 194:1044-57.
26. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13:487-500.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). The Global HIV/AIDS pandemic, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:841.
28. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. The Gap Report. September 2014 http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Gap_report_en.pdf (Accessed on May 20, 2015).
29. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic, 2013. UNAIDS Geneva. <http://www.unaids.org/en/resources/documents/2013/name,85053,en.asp> (Accessed on December 09, 2013).
30. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385:117-71.
31. Fenwick A. Waterborne infectious diseases—could they be consigned to history? *Science* 2006; 313: 1077-81.
32. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *Lancet* 2006; 368: 1106-18.
33. World Health Organization: Schistosomiasis Fact Sheet. Updated February 2016. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>
34. Qian MB1, Chen YD, Liang S, et al. The global epidemiology of clonorchiasis and its relation with cholangiocarcinoma. *Infect Dis Poverty*. 2012; 1: 4.
35. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-5.
36. Crespi M, Citarda F. Helicobacter pylori and gastric cancer. What is the real risk? *Gastroenterologist* 1998; 6: 16-20
۳۷. شیرازی م و همکاران. بررسی وجود هلیکوباکتر پیلوری در بیماران مبتلا به کاستریت، مجله بیماریهای عفونی و گرمسیری، شماره ۷، سال ۳، ص ۳۲-۴۱.
38. Pounder RE, Ng D. The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:33-9.
39. Torres J, Leal-Herrera Y, Perez-Perez G, et al. A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178:1089-94.
40. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, et al. Seroprevalence and ethnic differences in Helicobacter pylori infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181:1359-63.

41. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 2:45-51.
42. Perry S, de la Luz Sanchez M, Yang S, et al. Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:1701-8.
43. Kivi M, Johansson AL, Reilly M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children. *Epidemiol Infect* 2005; 133:645-52.
44. Asaka M, Kimura T, Kudo M, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. *Gastroenterology* 1992; 102:760-6.
45. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, et al. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999; 59:4823-8.
46. Lee SA, Kang D, Shim KN, et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. *J Epidemiol* 2003; 13:162-8.
47. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric Cancer* 2004; 7:46-53.
۴۸. تابعی ض، صفائی ا. آلودگی با ویروس **HTLV-1** در ایران و جهان. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، دوره ۱۵، شماره ۱، بهار ۱۳۸۷.
۴۹. حسینی ف، همکاران. بررسی **HTLV-1** در بیماران مبتلا به لوسمی و لنفوم. مجله دانشکده پزشکی مشهد، مجلد ۳۸، شماره ۵، ص ۳-۸.
50. Safai B, Huang JL, Boeri E, et al. Prevalence of HTLV type I infection in Iran: a serological and genetic study. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1996; 12: 1185-90.
51. Sherman MP, Saksena NK, Dube DK, et al. Evolutionary insights on the origin of human Tcell lymphoma/leukemia virus type I (HTLV-I) derived from sequence analysis of a new HTLV-I variant from Papua New Guinea. *J Virol* 1992; 66: 2556-63.
۵۲. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - معاونت پژوهشی: بررسی سلامت و بیماری در ایران. نتایج کشوری، مهرماه ۱۳۶۹.
53. Mohammadi Z, Keshtkar A, Egtesad S, et al. Epidemiological Profile of Hepatitis B Virus Infection in Iran in the Past 25 years; A Systematic Review and Meta-analysis of General Population Studies. *Middle East J Dig Dis* 2016; 8:5-18.
۵۴. پورالعجل - مجدزاده. شیوع عفونت مزمن هپاتیت B در ایران: مطالعه مروری. مجله تخصصی اپیدمیولوژی ایران، دوره ۴، شماره ۲ و صفحات ۱-۸، ۱۳۸۷.
55. Taherkhani R, Farshadpour F. Epidemiology of hepatitis C virus in Iran. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10790-810
56. Alavian AM, Adibi P, Zali MR. Hepatitis C virus in Iran: Epidemiology of an emerging infection. *Arch Iranian Med* 2005; 8: 84 – 90
57. ICO HPV Information Centre, Institut Català d'Oncologia, Avda. Gran Via de l'Hospitalet, 199-203. 08908 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona, Spain), internet adress: www.hpvcentre.net.
58. Khorasanizadeh F, Hassanloo J , Khaksar N , et al. Epidemiology of cervical cancer and human papilloma virus infection among Iranian women — Analyses of national data and systematic review of the literature. *Gynecologic Oncology* 2012; 128: 277–281.
۵۹. شاهمرادی ا. بررسی اپیدمیولوژی شیشستوزومی ادراری در منطقه شوش دانیال. دارو و درمان ، سال ۵، شماره ۵۱ ص ۲۰-۱۴، سال ۱۳۷۰.
60. Momben H, Kheradmand A. *Shistosoma hematobium* control In Khoozestan province in Iran. *Med J of IR of Iran* 2005; 19.

61. Nouraie M, Latifi-Navid S, Rezvan H, et al. Childhood hygienic practice and family education status determine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Iran. *Helicobacter* 2009; 14:40-6.
62. Hosseini E, Poursina F, Van de Wiele T, et al. *Helicobacter pylori* in Iran: A systematic review on the association of genotypes and gastroduodenal diseases. *J Res Med Sci* 2012; 17: 280-92.
63. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, et al. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high incidence province for gastric adenocarcinoma in the northwest of Iran. *J Clin Pathol* 2004; 57:37-42.
64. Mikaeli J, Valizadeh M, Khoncheh A, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in two Iranian provinces with high and low incidence of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2000; 116:A25.

سرطان ریه

دکتر محسن جانقربانی

سرطان ریه، تومور بدخیم ریه است که با رشد بی‌رویه سلول در بافت‌های ریه مشخص می‌شود. اگر این سرطان درمان نشود، این رشد بی‌رویه سلول می‌تواند در خارج ریه تحت فرایند متاستاز پراکنده شود. سرطان ریه مهمترین علت مرگ ناشی از سرطان و شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان است (۱). یکی از دلایل میزان بالای مرگ مبتلایان به سرطان ریه، شیوع بالای این سرطان و میزان پایین بقاء مبتلایان است. در آمریکا تنها ۱۶/۸٪ مبتلایان به سرطان ریه پس از تشخیص، پنج سال زنده می‌مانند (۱)، در حالیکه در کشورهای در حال توسعه پیامدها بسیار بدتر است. در دو دهه اخیر، بهبود آهسته ولی پیوسته در میزان بقاء این سرطان صورت گرفته است و بقاء ۵ ساله آن از ۱۳٪ در سال‌های ۱۹۷۴ تا ۱۹۷۶ به ۱۵/۷٪ در سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ رسیده است. بقاء ۵ ساله بیماری برحسب مرحله بیماری در هنگام تشخیص از ۴۹٪ برای سرطان‌های موضعی تا ۱۶٪ برای سرطان منطقه‌ای و ۲٪ برای سرطان‌های در مرحله متاستاز متغیر است. مرحله بیماری در هنگام تشخیص بیشترین اثر در پیش‌آگهی را دارد، ولی ویژگی‌های بیمار مثل سن بالاتر و جنس مرد نیز با بقاء بدتر بیماری همراه است. شایع‌ترین علائم سرطان ریه، سرفه (همراه با خون)، کاهش وزن، تنگی نفس و درد قفسه سینه است.

سیر بیماری

منشاء بیش از ۹۰٪ سرطان‌های ریه، سلول‌های بازال اپیتلیوم ریه یا لایه پوششی ریه است. با گذشت زمان از ابتلا به سرطان، تغییراتی در ریه روی می‌دهد. این تغییرات شامل افزایش تعداد سلول‌ها و تغییرات ساختمانی در سلول اپیتلیال خاصی است که باعث عملکرد غیر طبیعی، ظهور علائم و نشانه‌های بیماری و انتشار سرطان می‌شود. انواع سلول‌های اصلی سرطان ریه، سلول‌های سنگفرشی (۳۰-۵۰ درصد)، آدنوکارسینوم (۱۰-۳۰ درصد)، سلول‌های کوچک (۱۰-۳۰ درصد) و سلول‌های بزرگ (۵-۱۵ درصد) است (۱). این چهار نوع سلول حدود ۹۰٪ موارد سرطان ریه را تشکیل می‌دهند. میزان پیشرفت سرطان ریه براساس نوع سلول درگیر متفاوت است. به نظر می‌رسد از بین انواع سلول‌های اصلی، سرطان سلول‌های کوچک سریعتر رشد و منتشر شوند.

اپیدمیولوژی توصیفی

گروه‌های پرخطر

میزان بروز سرطان ریه با بالا رفتن سن، افزایش می‌یابد و متوسط سن در هنگام تشخیص ۶۰ سالگی است. خطر سرطان ریه در افرادی که سابقه خانوادگی سرطان ریه دارند و افرادی که قبلاً به بیماری‌های ریوی خوش‌خیم نظیر سل و آسم مبتلا شده‌اند، بیشتر است. سرطان ریه تا حدود سال ۱۹۳۰ نادر بود، پس از آن به سرعت افزایش یافت

و در حدود اواسط قرن بیستم علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در مردان شد (۲). اپیدمی ابتلا به سرطان ریه در زنان، پس از مردان روی داد و میزان آن از سال ۱۹۶۰ تاکنون به سرعت در حال افزایش است. اپیدمی سرطان ریه در زنان دیرتر از مردان آغاز شد که به علت الگوی استعمال دخانیات در گذشته بود با این وجود بروز سرطان ریه در زنان، بر خلاف مردان، هنوز کاهش نیافته است (۱). هر چند، هنوز میزان مرگ سالیانه در مردان مبتلا به سرطان ریه خیلی بیشتر از زنان است، ولی این تفاوت جنسیتی در حال کاهش است و در نهایت از بین خواهد رفت (۳،۴). بررسی روندهای زمانی میزان مرگ ناشی از سرطان ریه بر حسب سن در ایالات متحد آمریکا تفاوت در الگوهای اپیدمی در مردان در مقایسه با زنان را روشن تر می کند. میزان های سرطان ریه در گروه های سنی جوانتر در چند دهه گذشته در مردان و در دهه گذشته در زنان کاهش نشان می دهد (۳). بطور کلی خطر ابتلا به سرطان ریه برای افراد جوان تر رو به کاهش است ولی این کاهش برای مردان بیشتر از زنان است. این الگوهای روند زمانی با الگوهای شیوع سیگار کشیدن با گذشت زمان هم خوانی دارد (۳).

سیگار

ارتباط سیگار با بروز سرطان ریه آن قدر قوی است که داده های اندکی راجع به رویداد سرطان ریه در غیرسیگاری ها وجود دارد. شواهد موجود نشان می دهد که در میزان مرگ ناشی از سرطان ریه در مردان غیر سیگاری روند زمانی مشخصی وجود ندارد، ولی یک روند رو به افزایش در زنان غیرسیگاری مشاهده می شود که بیشتر به زنان سالمند محدود است (۴). اطلاعات انجمن سرطان آمریکا نشان می دهد که میزان مرگ ناشی از سرطان ریه در مردان غیر سیگاری بیشتر از زنان غیر سیگاری و در بین زنان سیاهپوست غیر سیگاری بیشتر از زنان سفید پوست غیرسیگاری است (۴).

نژاد

در حالیکه میزان بروز سرطان ریه در بین زنان سیاهپوست و سفیدپوست آمریکا تا حدی یکسان است، سرطان ریه حدود ۴۵٪ در مردان سیاهپوست بیشتر از مردان سفیدپوست است (۱). این تفاوت نژادی ممکن است ناشی از استعداد بیشتر سیاهپوستان سیگاری در مقایسه با سفیدپوستان به کارسینوزن های موجود در دود سیگار باشد (۵). میزان مرگ بیشتر سیاهپوستان از سرطان ریه نه تنها بروز بیشتر بیماری را در آنها نشان می دهد، بلکه بقا کمتر بیماری را نیز نشان می دهد. میزان بقا ۵ ساله در سال های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۱ در سیاهپوستان آمریکا، ۱۳٪ کمتر از سفیدپوستان بوده است (۱). این تفاوت نژادی در تمام مراحل تشخیص و در زنان و مردان وجود دارد (۱).

وضعیت اقتصادی - اجتماعی

افراد با وضعیت اقتصادی - اجتماعی و سطح تحصیلات پایین تر در معرض خطر بیشتر ابتلا به سرطان ریه هستند. این یافته ها از بسیاری از کشورهای جهان گزارش شده است. برای مثال، در کانادا این تفاوت در تمام مراحل تشخیص و در زنان و مردان وجود دارد (۱). خطر سرطان ریه در هر دو جنس بطور معکوس با درآمد، تحصیلات و طبقه اجتماعی حتی پس از تطبیق برای سیگار کشیدن رابطه دارد (۶). در چین، خطر سرطان ریه در بین افراد

کم‌درآمد، شش برابر بیشتر از افراد پردرآمد است (۷). در هلند، خطر سرطان ریه بطور معکوس با سطح تحصیلات رابطه داشت، این رابطه به مواجهه شغلی مربوط نبود (۸). وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین‌تر با تشخیص دیرتر بیماری نیز رابطه دارد (۹). وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین با مجموعه‌ای از عوامل خطر سرطان ریه نظیر سیگار کشیدن، رژیم غذایی نامناسب، مواجهه با سرطانها محیطی رابطه دارد. درک ارتباط پیچیده بین وضعیت اقتصادی - اجتماعی و عوامل خطر سرطان ریه برای شناخت موثر این نابرابری اجتماعی و کاهش میزان سرطان ریه در بخش‌های فقیرتر جامعه ضروری است.

توزیع جغرافیایی

سرطان ریه شایع‌ترین سرطانی است که در سراسر دنیا دیده می‌شود (۱۰) ولی توزیع جغرافیایی آن متفاوت است. سرطان ریه در کشورهای توسعه یافته بویژه در آمریکای شمالی و اروپا شیوع بیشتری دارد و در کشورهای در حال توسعه بویژه در آفریقا و آمریکای جنوبی شیوع کمتری دارد (۱۱). اپیدمی سرطان ریه در کشورهای توسعه یافته در حال کاهش است در حالیکه در کشورهای در حال توسعه روند فزاینده دارد (۱۰). در مراکز شهری بیشتر از مناطق روستایی و حومه شهرها روی می‌دهد که به آلودگی هوا نسبت داده شده است (۱۲).

اتیولوژی سرطان ریه

به‌دنبال آسیب به DNA و تغییرات اپی‌ژنتیک، سرطان ایجاد می‌شود. این تغییرات روی عملکرد طبیعی سلول از جمله تکثیر سلولی، آپوپتوز^۱ و ترمیم DNA آسیب دیده اثر می‌گذارد. هر چه آسیب به DNA سلول بیشتر باشد، خطر سرطان بیشتر افزایش می‌یابد (۱۳). هر چند علل سرطان ریه تا حدودی محیطی است، تغییرهای فردی قابل توجهی در استعداد ابتلا به سرطانهای ریوی وجود دارد. خطر ابتلا به سرطان ریه را می‌توان بازتاب مشترک عواقب ارتباط بین عوامل زیر دانست: ۱- مواجهه با عوامل بیماریزا (یا محافظ)، ۲- استعداد فردی نسبت به این عوامل بیماریزا. «محیط» در معنای وسیع آن می‌تواند از طریق مواجهه‌های مستقیم یا غیر مستقیم، روی خطر ابتلا به بیماری تأثیر داشته باشد. با توجه به چند عاملی بودن اتیولوژی سرطان ریه، تعامل همیار (سینرژستیک) بین عوامل خطر باعث سرطان ریه می‌شود. این تعامل، بطور معمول، براساس تعامل عامل با عامل در نظر گرفته می‌شود، نظیر اثر همیار سیگار کشیدن و مواجهه با آزبستوز برخطر سرطان ریه (۱۴). با درک ژنتیک سرطان ریه، تعامل ژن - محیط ارتباط دیگری را نشان می‌دهد.

با توجه به اینکه عوامل خطر متعددی برای سرطان ریه شناخته شده است، پرسش اصلی این است که سهم هر یک از این عوامل در بار اضافی سرطان ریه چقدر است. روش «خطر منتسب جمعیت» روشی است که اندازه خطر نسبی یک مواجهه را همراه با احتمال مواجهه در جمعیت عمومی در نظر می‌گیرد. این برآورد خطر منتسب شامل سهم مشترک عوامل خطر است که گاهی با هم روابط همیار (سینرژستیک) دارند. برای مثال، خطر منتسب سیگار کشیدن شامل خطر سرطان ریه منتسب به اثرات مستقل سیگار کشیدن و نیز شامل خطر سرطان ریه برای سیگار

¹ Apoptosis

کشیدن ناشی از تعامل همیار با عواملی نظیر آزیستوز و رادون است. به همین دلیل جمع درصدهای خطر منتسب بیش از ۱۰۰٪ می شود. برآوردهای خطر منتسب جمعیت سرطان ریه نشان می دهد که در ایالات متحده آمریکا، سیگار کشیدن فعال مسئول ۹۰٪ سرطان ریه است. مواجهه های شغلی با سرطانها به تقریب ۱۵-۹٪، رادون ۱۰٪ و آلودگی هوا احتمالاً ۲-۱٪ سرطان ریه را تشکیل می دهند. سهم عوامل رژیم غذایی را هنوز نمی توان دقیقاً تعیین کرد.

عوامل خطر

سیگار کشیدن: سیگار کشیدن قوی ترین عامل خطر سرطان ریه است (جدول ۱) (۱۵). در دود سیگار حداقل ۷۳ عامل سرطان زای شناخته شده وجود دارد. رابطه سیگار کشیدن و سرطان ریه یکی از روابطی است که بطور گسترده بررسی شده و در اپیدمیولوژی بیماری های مزمن رابطه کاملاً شناخته شده ای است. در مقایسه با افرادی که هرگز بطور مرتب سیگار نکشیده اند، سیگاری ها حدود ۲۰ برابر بیشتر در معرض خطر سرطان ریه هستند. کمتر عامل محیطی است که باعث چنین افزایش خطری شود. استعمال سیگار برگ نیز یک عامل خطر شناخته شده سرطان ریه است (۱۶) ولی از خطر مشاهده شده برای سیگار کشیدن کمتر است که ناشی از تفاوت در تکرار استعمال و عمق دم در هنگام مصرف است. الگوی مشابهی برای کشیدن پپ (۱۷) و قلیان وجود دارد. خطر سرطان ریه با افزایش مدت مصرف و تعداد سیگار مصرف شده در روز افزایش می یابد (۱۸). این یافته بطور مکرر در مطالعه های همگروهی و مورد-شاهدی دیده شده است.

جدول ۱- عوامل خطر قابل اصلاح سرطان ریه

اهمیت	عامل خطر
قوی (خطر نسبی بیشتر از ۴)	<ul style="list-style-type: none"> سیگار کشیدن شغل *
متوسط (خطر نسبی ۲ تا ۴)	<ul style="list-style-type: none"> مواجهه با رادون در محل سکونت مواجهه با دود سیگار دیگران رژیم غذایی با بتاکاروتن کم
احتمالی	<ul style="list-style-type: none"> رژیم غذایی پر چربی آلودگی هوای شهری

* شامل مواجهه شغلی یا آسیستوز، هیدروکربن های حلقوی متعدد، آرسینک و گاز رادون

با ترک سیگار در هر سنی احتمال ابتلا به سرطان ریه کاهش می یابد (۱۹) و هر چه زمان ترک طولانی تر باشد، خطر سرطان ریه بیشتر کاهش پیدا می کند (۲۰). با این وجود، حتی پس از بیش از ۴۰ سال ترک، خطر سرطان ریه در بین کسانی که قبلاً سیگار می کشیدند در مقایسه با کسانی که هرگز بطور مرتب سیگار نمی کشیدند، بالاتر

باقی می‌ماند (۲۰ و ۲۱). منافع ترک سیگار به دوره سیگار کشیدن نیز بستگی دارد. در یک دوره معین ترک، کاهش خطر با کاهش دوره سیگار کشیدن افزایش می‌یابد (۱۹). بطور کلی، نشان داده شده است که پس از ترک، بدون توجه به جنس، نوع سیگار مصرفی و نوع بافت شناسی سرطان ریه، خطر کاهش می‌یابد (۲۱). منافع مداخله پزشکی در ترک سیگار، کاملاً شناخته شده است (۲۲).

سیگاری‌های انفعالی^۱، افراد غیرسیگاری هستند که دود سیگار دیگران را استنشاق می‌کنند و شامل افرادی هستند که با فرد سیگاری کار یا زندگی می‌کند. سیگاری‌های انفعالی مخلوط پیچیده‌ای از دود را استنشاق می‌کنند. نخستین بار در سال ۱۹۸۱ مواجهه با دود سیگار دیگران به‌عنوان یک عامل خطر احتمالی سرطان ریه مطرح شد. در آن زمان دو مطالعه افزایش خطر سرطان ریه در زنانی که هرگز بطور مرتب سیگار نکشیده بودند و با مردان سیگاری ازدواج کرده بودند را نشان داد (۲۳ و ۲۴) و سپس شواهد بیشتری مبنی بر افزایش خطر سرطان ریه در افراد تحت مواجهه با دود سیگار دیگران، به‌دست آمد (۲۵-۲۸). رابطه سیگار کشیدن انفعالی با سرطان ریه ضعیف‌تر از سیگار کشیدن فعال است. بطور کلی، مقادیر مواد سرطان‌زای موجود در دودی که از طریق سیگار کشیدن دیگران به ریه افراد غیرسیگاری می‌رسد خیلی کمتر از مقادیری است که در سیگاری‌های فعال به ریه می‌رسد. مواجهه با دود سیگار دیگران در محیط خانه، خطر سرطان ریه را حدود ۳۰٪ افزایش می‌دهد (۳۰ و ۲۹) و مواجهه با دود سیگار دیگران در محیط کار این خطر را حدود ۱۷٪ افزایش می‌دهد (۲۹).

در خصوص مصرف محصول‌های غیر تنباکویی، نقش بالقوه استعمال ماری جوانا بر خطر سرطان ریه جالب توجه است. دود ماری جوانا حاوی بسیاری از عوامل سرطان‌زای دود سیگار است. با وجود پذیرش ماری جوانا به‌عنوان عامل خطر سرطان ریه، شواهد کنونی پس از تطبیق برای استعمال دخانیات رابطه را تایید نمی‌کنند (۱۷). بر اساس یک مطالعه مروری، استعمال کانابیس، خطر سرطان ریه را دو برابر افزایش می‌دهد (۳۱).

رژیم غذایی: رابطه رژیم غذایی و سرطان ریه حدود ۳۰ سال است که مورد مطالعه و پژوهش قرار می‌گیرد. هدف اصلی این بررسی‌ها، تعیین نقش احتمالی رژیم غذایی در تغییر خطر سرطان ریه است که مبتنی بر شواهدی است که نشان‌دهنده فعالیت ضد سرطانی ریزمغذی‌های خاص می‌باشد. مهمترین عوامل رژیم غذایی بررسی شده آن‌هایی هستند که بنظر می‌رسد بیشترین کارایی را در پیشگیری دارند و عبارتند از میوه‌ها، سبزی‌ها و آنتی‌اکسیدان‌های خاص که معمولاً در میوه‌ها و سبزی‌ها یافت می‌شوند. بیشتر پژوهش‌هایی که روی رابطه رژیم غذایی و سرطان ریه انجام شده براساس این فرضیه است که رژیم‌های غذایی سرشار از آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است آسیب اکسیداتیو DNA را کاهش دهند و در نتیجه در برابر سرطان محافظت ایجاد کنند (۳۲). یافته‌های مطالعات مورد-شاهدی و همگروهی آینده‌نگر نشان داده‌اند که خطر سرطان ریه در افرادی که مقدار زیادی میوه و سبزی مصرف می‌کنند در مقایسه با افرادی که میزان مصرف کمی دارند، کاهش می‌یابد (۳۳). مطالعات همگروهی که تا سال ۲۰۰۰ منتشر شده‌اند از این فرضیه حمایت می‌کنند (۳۴-۳۸). در مطالعات جدیدتر رابطه حفاظتی قوی با مصرف میوه‌ها دیده شده است ولی با مصرف سبزی‌ها، ارتباطی مشاهده نشده است (۴۰ و ۳۹). برای درک بهتر

¹ Passive Smokers

اساس این ارتباط حفاظتی، میوه‌ها و سبزی‌ها به طبقه‌بندی شده‌اند و رابطه هر کدام بطور مجزا با خطر سرطان ریه بررسی شده است. برای مثال، در برخی مطالعات مصرف بیشتر مصرف گوجه فرنگی (۴۳-۴۱) و سبزی‌های خانواده کلم (۳۷ و ۴۳) با کاهش خطر سرطان ریه رابطه داشت. این گونه تحلیل‌ها می‌تواند این موضوع را روشن کند که آیا حفاظت در برابر سرطان ریه ناشی از ترکیبات پیچیده موجود در میوه‌ها و سبزی‌ها است یا ناشی از وجود اجزا بیوشیمیایی خاص در برخی میوه یا سبزی‌های خاص. میوه‌ها و سبزی‌ها منبع اصلی ریز مغذی‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشند. در مطالعه‌های اپیدمیولوژی برای ارزیابی رابطه بین ریز مغذی‌ها و خطر سرطان ریه از دو راهکار استفاده می‌شود: ۱- استفاده از داده‌های خلاصه شده از پرسشنامه‌های بسامد غذایی برای برآورد مصرف ریزمغذی و ۲- گرفتن نمونه‌های خون از شرکت کنندگان در مطالعه و تعیین غلظت ریزمغذی‌های در گردش خون. روش نخست، متوسط مواجهه با ریزمغذی‌ها را بهتر می‌سنجد، در حالی که روش دوم این مزیت را دارد که غلظت‌های ریزمغذی‌ها که به سطح سلولی نزدیک‌ترند و در آنجا اثر بیولوژیک مفروض روی می‌دهد، را اندازه‌گیری می‌کند. نتایج حاصل از این دو روش در برخی موارد متفاوت است. به عنوان مثال بر اساس یک مطالعه متآنالیز، سلنیوم دریافتی با سرطان ریه رابطه نداشت در حالیکه رابطه حفاظتی غلظت‌های سلنیوم که در ناخن شست پا اندازه‌گیری شده بود، مشاهده گردید (۴۵).

بررسی‌های دریافت‌های غذایی (۴۵-۴۸) و غلظت‌های خونی (۴۹، ۵۰) یک رابطه حفاظتی بین کاروتینوئیدها و سرطان ریه را نشان داده‌اند. شواهد برای ویتامین ث اندک است ولی رابطه محافظی را پیشنهاد می‌کند، در حالی که داده‌ها برای ویتامین A ارتباطی را نشان نمی‌دهند (۵۰). مطالعات همگروهی، یافته رابطه حفاظتی بین مصرف انواع کاروتینوئیدها یا شاخص آنتی‌اکسیدان (۴۸) را با خطر سرطان ریه تأیید نموده‌اند (۵۱، ۴۳) ولی دریک متآنالیز (۴۸) شامل هفت مطالعه همگروهی روابط محافظتی قوی با هیچکدام از کاروتینوئیدها بجز بتا-کرپتوگزانتین دیده نشد.

یافته‌های یک متآنالیز نشان داد که مصرف الکل با افزایش خطر سرطان ریه همراه است (۵۲). افراد با شاخص توده بدنی کمتر در مقایسه با افراد سنگین‌تر در معرض خطر بالاتر ابتلا به سرطان ریه هستند (۵۳، ۵۴) ولی ممکن است جدا کردن اثر مصرف الکل و شاخص توده بدنی کم از اثرات همراه سیگار کشیدن دشوار باشد. هرگاه احتمال ارتباط بین سرطان ریه و عواملی نظیر نوشیدن الکل و شاخص توده بدنی کم مد نظر باشد، استعمال دخانیات را نمی‌توان بعنوان توجیه ممکن رد کرد.

سهم بسیار زیادی که استعمال دخانیات به عنوان علت سرطان ریه دارد، کشف نقش سایر عوامل شیوه زندگی نظیر رژیم غذایی که ممکن است در علت سرطان ریه نقش داشته باشد را با چالش مواجه ساخته است. سیگار کشیدن چنان ارتباط تنگاتنگی با شیوه زندگی ناسالم دارد که اغلب جدا کردن عوامل رژیم غذایی مورد نظر از اثر سیگار کشیدن دشوار است (۵۵). استعمال دخانیات می‌تواند بطور مستقیم روی غلظت‌های عوامل رژیم غذایی اثر کند. برای مثال، غلظت‌های خونی آنتی‌اکسیدان‌ها در سیگاری‌ها کمتر است (۵۵). بعلاوه روابط بین عوامل رژیم غذایی و خطر ابتلا به سرطان ریه خیلی ضعیف‌تر از رابطه سیگار کشیدن فعال است و خطاهای اندازه‌گیری رژیم غذایی

خیلی زیادتیر از اندازه گیری استعمال دخانیات است. بنابراین، در تفسیر شواهد، مخدوش کنندگان باقیمانده را نمی‌توان به عنوان توجیهی برای رابطه مشاهده شده بین عوامل غذایی و سرطان ریه کنار گذاشت. مطالعات مشاهده‌ای از فرضیه حفاظتی بتاکاروتن و رتینوئیدها بعنوان پیشگیری دارویی محتمل حمایت می‌کنند (۳۲). ولی رابطه حفاظتی بین بتاکاروتن و سرطان ریه در سه کارآزمایی شاهد دارونما دار تصادفی شده دوسوکور (۵۶-۵۸) که در دهه ۱۹۹۰ گزارش شدند یافت نشد. در واقع مکمل‌های بتاکاروتن با افزایش خطر سرطان ریه در سیگاری‌های قهار (۵۷) و کارگران سیگاری مواجهه یافته با آزبستوز رابطه داشت (۵۸).

بطور خلاصه، شواهد مشاهده‌ای حاکی از این است که خطر ابتلا به سرطان ریه در سیگاری‌هایی که سبزی بیشتری مصرف می‌کنند در مقایسه با افراد با میزان مصرف کمتر، کاهش می‌یابد. این شواهد به‌اندازه مصرف میوه ثبات ندارد و معلوم نیست کدام یک از اجزا سبزی‌ها این حفاظت را ایجاد می‌کنند.

فعالیت فیزیکی: چندین مطالعه (۵۹-۶۱) نشان داده‌اند که پس از کنترل اثر سیگار کشیدن، خطر سرطان ریه در افراد با فعالیت فیزیکی بیشتر، کمتر از افراد با فعالیت فیزیکی کمتر است. مثل ارزیابی رابطه هر عامل شیوه زندگی با خطر سرطان ریه، مخدوش کنندگان بالقوه باقیمانده بوسیله استعمال دخانیات باید به عنوان توجیه دیگر در نظر گرفته شود.

مواجهه‌های شغلی: برخی از مشاغل نیز خطر سرطان ریه را افزایش می‌دهند. در بین سرطان‌هایی که با مواجهه‌های شغلی رابطه دارند، سرطان ریه شایع‌ترین است (۶۲). گرچه در خصوص برآوردهای خاص توافق وجود ندارد (۶۳) پیام روشن است. در ملل صنعتی سهم مواجهه‌های شغلی در بار اضافی سرطان ریه در مقایسه با سیگار کشیدن کوچک است، ولی در مقایسه با سهم اغلب مواجهه‌های دیگر سهم آن بزرگ است. استعمال دخانیات اثر برخی از مواد سرطانزای شغلی را قوی‌تر می‌کند (۶۴).

سرطان ریه با مواجهه‌های شغلی زیادی رابطه دارد (۶۵، ۶۶). خطر سرطان ریه در کارگرانی که در مواجهه با قیر و دوده در غلظت‌هایی بیش از هوای شهری هستند (۶۷)، نظیر کارگران کوره‌های کک (۶۵، ۶۶) بیشتر است. مواجهه‌های شغلی با تعدادی از فلزها از قبیل آرسنیک، کروم، و نیکل نیز از علل سرطان ریه هستند (۶۸) و در بسیاری از گروه‌های کارگری که با این فلزها مواجهه یافته‌اند، خطر سرطان ریه افزایش یافته است. ولی در کشورهای توسعه یافته این خطرها به میزان زیادی کنترل شده‌اند. یافته‌های مطالعات مورد-شاهدی و همگروهی، یک رابطه ضعیف بین مواجهه با آگروز موتورهای گازوئیلی و ابتلا به سرطان ریه را نشان داده‌اند (۶۹). این رابطه یکی از نگرانی‌های بهداشت همگانی است، زیرا عموم مردم در مناطق شهری با آگروز موتورهای گازوئیلی مواجهه می‌یابند و در برخی از کشورهای اروپایی از وسایل نقلیه گازوئیلی بطور فزاینده استفاده می‌شود (۷۰). این پرسش که آیا گرد و غبار سیلیس عامل خطری برای سرطان ریه به‌شمار می‌رود، مورد بحث است (۷۱-۷۳). در یک متاآنالیز مواجهه با سیلیکوز، خطر مرگ ناشی از سرطان ریه را دو برابر افزایش داده است

(۷۴). در بیشتر این مطالعات، اثر سیگار کشیدن به خوبی کنترل نشده بود (۷۴). در سال ۱۹۹۷، IARC^۱ سیلیکای کریستالی را بعنوان عامل سرطانزای انسان طبقه بندی کرد (۷۵) ولی هنوز برخی در باره سرطانزایی آن تردید دارند (۷۶، ۷۷).

آزبستوز: آزبستوز، می تواند باعث بیماری های ریوی گوناگون شود. آزبستوز یک عامل سرطانزای شغلی کاملاً شناخته شده است که به چندین نوع الیاف که بطور طبیعی از معادن سیلیکا بدست می آید اطلاق می شود (۷۸). از دهه ۱۹۵۰ شواهد اپیدمیولوژی و قبل از آن مجموعه موارد بالینی موجب این فرضیه شد که آزبستوز باعث سرطان ریه می شود (۷۹، ۸۰). در یک مطالعه همگروهی گذشته نگر که در سال ۱۹۵۵ منتشر شد (۸۱)، در یک کارخانه نساجی آزبستوز در انگلستان خطر سرطان ریه را ده برابر افزایش یافته بود و این افزایش خطر قبل از تصویب محدودیت استفاده از گرد و غبار آزبستوز در کارخانه ها بود. در آمریکا خطر سرطان ریه در بین کارگرانی که با آزبستوز کار می کردند هفت برابر بیشتر بود (۸۲، ۸۳). خطر سرطان ریه با افزایش مواجهه با آزبستوز بیشتر می شود (۸۴) و با نوع تجاری آن رابطه دارد (۸۵). این موضوع که آیا آزبستوز بطور مستقیم بعنوان یک عامل سرطانزا عمل می کند یا از طریق ساز و کار (مکانیسم) غیر مستقیم، نظیر اینکه باعث التهاب مزمن می شود و سپس التهاب مزمن باعث ابتلا به سرطان ریه می شود، هنوز مشخص نشده است (۸۷، ۸۶).

آزبستوز و سیگار کشیدن هر دو علل مستقل سرطان ریه هستند ولی به همراه هم بطور همیار (سینرژیستیک) عمل می کنند، بطوریکه خطر سرطان ریه را بطور تصاعدی افزایش می دهند (۸۸). سیگار کشیدن می تواند خطر سرطان ریه همراه با مواجهه با آزبستوز را افزایش دهد (۸۹). آزبستوز باعث سرطان پرده جنب نیز می شود که به آن مزوتلیوم پرده جنب گویند (با سرطان ریه فرق دارد).

پرتو: مطالعه های اپیدمیولوژیکی در جوامعی که با مقادیر زیاد پرتو مواجهه یافته اند، نشان داده اند که سرطان ریه یکی از سرطان هایی است که با مواجهه با پرتوهای یون ساز همراه است (۹۰). ولی خطر همراه با مقدار کم پرتو که بیشتر به کارکنان و جامعه مربوط است را بسادگی نمی توان توجیه کرد (۹۰). ارزیابی خطر سرطان که با مواجهه با مقدار کم پرتو یون ساز همراه است از نظر روش شناسی دشوار است. به هر حال، مطالعات همگروهی بزرگ (۹۲، ۹۱)، بویژه مطالعه بازماندگان بمباران اتمی ژاپن، خطرهای ناشی از مواجهه با مقدار کم پرتوهای یون ساز را روشن ساخت.

رادون یک گاز خنثی بی رنگ و بی بو است که بطور طبیعی از رادیوم در مجموعه اضمحلال اورانیوم حاصل می شود. دو عدد از محصول های اضمحلال رادون، ذرات آلفا پخش می کنند که در واقع انرژی و توده زیاد آن می تواند به DNA سلول های اپیتلیوم دستگاه تنفس آسیب برساند. مطالعات اپیدمیولوژیکی در معدنچی های اورانیوم و سایر معادن زیر زمینی نشان داد که مواجهه با رادون باعث سرطان ریه می شود (۹۳، ۹۴). در قرن گذشته خطر بسیار زیاد سرطان ریه در معدنچی هایی دیده شد که با رادون مواجهه یافته بودند. اخیراً این خطر کاهش

¹ International Agency for Research on cancer

یافته، ولی هنوز مطالعات اپیدمیولوژیکی (۹۵) شواهد واضحی دال بر وجود خطر سرطان را نشان می‌دهند. سیگار کشیدن و محصول‌های ناشی از اضمحلال رادون بطور همیار (سینرژستیک) روی خطر سرطان ریه اثر می‌کنند (۹۵، ۹۶). برخی گروه‌های شغلی نظیر معدنچی‌های اورانیوم، مواجهه بیشتری با رادون دارند. کمترین غلظت رادون در یک معدن اورانیوم حدود ۵۰ تا ۱۰۰ مرتبه بیشتر از داخل خانه است (۹۶). مواجهه با رادون درون ساختمان نیز بنظر می‌رسد باعث سرطان ریه شود، ولی مقدار خطر هنوز معلوم نیست.

آلودگی هوا: در یک روز معمولی یک انسان بالغ حدود ۱۰۰۰۰ لیتر هوا استنشاق می‌کند (۹۷). در نتیجه، حتی اگر غلظت عوامل سرطانزای موجود در هوا کم باشد، می‌تواند در نقش یک عامل خطر سرطان ریه موجب نگرانی شود. تعمیم خطرهای همراه با مواجهه‌های شغلی با غلظت‌های کمتر عوامل سرطانزا در آلودگی هوای محیط باعث این نتیجه‌گیری شد که نسبت کوچکی از موارد سرطان ریه می‌تواند ناشی از آلودگی هوا باشد (۹۸). در اثر سوختن سوخت‌های فسیلی عوامل سرطانزایی نظیر هیدروکربن‌های حلقوی و فلزها مثل آرسنیک، نیکل و کرومیوم ایجاد می‌شوند (۶۸). ولی مطالعات اپیدمیولوژیکی آلودگی هوا و سرطان ریه با مشکل اندازه‌گیری مواجهه رو به رو هستند. بهرحال، شواهد توصیفی حاکی از نقش آلودگی هوا در ایجاد سرطان ریه باهم ثابت دارند. شهرنشینی و مرگ ناشی از سرطان ریه با هم ارتباط دارند (۹۹-۱۰۱). این ارتباط می‌تواند ناشی از تفاوت‌های موجود در توزیع سایر عوامل خطر سرطان ریه نظیر سیگار کشیدن و مواجهه‌های شغلی باشد. تطبیق برای این عوامل بطور قابل توجهی اثر شهرنشینی را تضعیف می‌کند (۱۰۲، ۱۰۳) ولی در تعدادی مطالعه اثر شهرنشینی باقیمانده است (۶۴). آلودگی هوا بعنوان یک عامل خطر سرطان ریه هم در مطالعات مورد-شاهدی و هم در مطالعات همگروهی ارزیابی شده است. در یک مطالعه در شش شهر ایالات متحده آمریکا (۱۰۴) خطر تطبیق شده مرگ ناشی از سرطان ریه در شهرها با بیشترین غلظت ذرات ریز در مقایسه با شهرها با کمترین آلودگی ۱/۴ برابر بیشتر بود. برخی مطالعات مورد - شاهدی (۱۰۵-۱۰۷) ارتباط بین شاخص‌های آلودگی هوا با افزایش خطر سرطان ریه را گزارش کرده‌اند، ولی برخی دیگر (۱۰۸) چنین رابطه‌ای را مشاهده نکرده‌اند. برآورد شده است که ۲-۱٪ موارد سرطان ریه ناشی از آلودگی هوا است (۶۲) و یافته‌های جدیدتر نیز این برآورد را تایید کرده‌اند (۱۰۹، ۱۱۰). شواهد حاکی از ارتباط آلودگی هوا با سرطان ریه محکم است (۱۰). ولی اثر بهداشتی این مواجهه در مقایسه با استعمال دخانیات کمتر است.

عوامل میزبان: عوامل محیطی حتی استعمال دخانیات، تنها در تعداد کمی از افراد مواجهه یافته باعث سرطان ریه می‌شود که منجر به ارائه فرضیه استعداد ارثی شده است. مطالعات اپیدمیولوژیکی (۱۱) نشان داده‌اند که سابقه خانوادگی سرطان ریه، خطر ابتلا به این سرطان را افزایش می‌دهد، که از فرضیه استعداد ژنتیک ابتلا به سرطان ریه حمایت می‌نماید. اکنون با استفاده از روش اپیدمیولوژیکی مولکولی این فرضیه بیشتر بررسی شده است (۱۱۲-۱۱۷). تجمع خانوادگی سرطان ریه هم در مطالعات مورد-شاهدی و هم در مطالعات همگروهی نشان داده شده است (۱۱۲). در این مطالعات، سابقه خانوادگی سرطان ریه با افزایش خطر این سرطان همراه بوده است. بیشتر این مطالعات اثر استعمال دخانیات را کنترل کرده‌اند. بزرگترین مطالعه سرطان ریه که تاکنون در دو قلوها انجام شده

است، شواهدی دال بر استعداد ژنتیک در ابتلا به سرطان ریه را گزارش نکرده است (۱۱۸). پیگیری ۱۵,۹۲۴ مرد دو قلو در ایالات متحده آمریکا توافق بیشتری بین دوقلوهای تک تخمکی در مقایسه با دو تخمکی نشان نداد و میزان توافق مرگ ناشی از سرطان ریه در این دو گروه در قلوهای زنده مانده که خواهر یا برادر آنها از سرطان ریه فوت کرده بودند، یکسان بود. در یک مطالعه اپیدمیولوژیکی ژنتیک در غیرسیگاریها، خطر خانوادگی برای سرطان ریه دیده شد و رابطه‌ای بین خطر سرطان ریه و سابقه این سرطان در بستگان درجه اول مشاهده شد (۱۱۹). این رابطه در افرادی که هنگام تشخیص ۴۰ تا ۵۹ سال داشتند خیلی قوی‌تر از افراد پیرتر بود. ارتباط این الگوی خطر با سن نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی ممکن است در جوانترها مهم‌تر باشد. برآورد شده است که حدود ۸٪ سرطان ریه می‌تواند ناشی از عوامل ارثی باشد (۱۲۰).

بیماری‌های اکتسابی ریوی: علاوه بر عوامل ارثی، افزایش استعداد ابتلا به سرطان ریه ممکن است ناشی از بیماری‌های اکتسابی ریوی باشد. این بیماری‌های اکتسابی ریوی به دو شکل هستند: ۱- بیماری‌هایی که جریان هوا را مسدود می‌کنند، نظیر COPD^۱ و ۲- اختلال‌های فیبروزی که ظرفیت ریه را محدود می‌کنند نظیر پنوموکوتیوز (۱۲۱). رابطه بین سرطان ریه و هر دو نوع بیماری اکتسابی ریوی دیده شده است، ولی این ارتباط بسیار پیچیده است و حتی پس از ۶۰ سال بحث و جدل هنوز پاسخ روشنی برای آن پیدا نشده است (۱۲۲). شواهد بسیاری نشان داده‌اند، COPD با عملکرد ریوی معیوب با رویداد سرطان ریه رابطه دارد (۱۲۳). استعمال دخانیات علت اصلی هم COPD و هم سرطان ریه است. چنین رابطه قوی با هر دو این بیماری‌ها، ممکن است باعث شده باشد که روشهای تطبیق آماری نتوانند بخوبی اثر سیگار کشیدن را حذف کنند. بنابراین، تا روشن شدن ارتباط بین COPD و ابتلا به سرطان ریه مبنی بر اینکه این رابطه نمی‌تواند بخاطر استعمال دخانیات باشد باید منتظر شواهد بیشتر بود. چندین مطالعه شواهدی دال بر همبستگی معکوس بین آسم و سرطان ریه را نشان داده‌اند (۱۲۴-۱۲۷). یک متآنالیز (۱۲۸) که اثر استعمال دخانیات را به شدت کنترل نمود یک رابطه مثبت بین آسم و خطر سرطان ریه، بویژه سرطان ریه غیر آدنوکارسینوم یافت. متعاقباً در بررسی دوم تغذیه و سلامت ملی^۲ در آمریکا رابطه آسم با مرگ ناشی از سرطان ریه دیده شد (۱۲۹). لازم است مطالعات بیشتری با طراحی مناسب‌تری انجام گیرد تا مشخص شود آیا آسم می‌تواند خطر سرطان ریه را افزایش دهد و اگر چنین است سازوکار (مکانیسم) اثر آن چگونه است. روشن کردن رابطه احتمالی بین پنوموکونیوزها و سرطان ریه بویژه چالش برانگیز است. حتی برای مواجهه با آزیستوز، که بطور واضح بعنوان یک علت بالقوه سرطان ریه مطرح شده است (۸۵)، اینکه سرطان ریه ناشی از خود آزیستوز است یا ناشی از آزیستوزیس هنوز مشخص نیست (۸۶). آزیستوز احتمال دارد از طریق چندین مکانیسم باعث سرطان ریه شود (۱۳۱، ۱۳۲). وضع سایر الیاف معدنی مبهم‌تر است. برای مثال، اثبات این موضوع که مواجهه با سیلیس است که خطر سرطان ریه را در افراد مواجهه یافته با سیلیکا افزایش می‌دهد یا ناشی از سیلیکوزیس، دشوار است (۱۳۳، ۱۳۴). وجود سیلیکوزیس با افزایش خطر سرطان ریه همراه است (۷۴). فهم

¹ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

² National Health and Nutrition Examination Survey

این رابطه براساس جداسازی اثرات مستقل مواجهه با سیلیکا و سرطان ریه است در حالیکه مواجهه با سیگار و سایر عوامل سرطانزا در نظر گرفته شوند (۷۲، ۸۷).

اپیدمیولوژی سرطان ریه در ایران

اطلاعات زیادی در خصوص سرطان ریه در ایران وجود ندارد. مطالعات پراکنده‌ای که تاکنون انجام شده نشان می‌دهد که سرطان ریه در ایران، بر خلاف کشورهای صنعتی توسعه یافته، ابتلا و مرگ زیادی ندارد و در بین پنج سرطان شایع کشور نمی‌باشد. در سال ۲۰۰۲ میلادی در مردان در رتبه ششم ابتلا و رتبه پنجم مرگ و در زنان در رتبه دهم ابتلا و هشتم مرگ از سرطان‌ها قرار داشته است (۱۳۸). همچنین، سایر مطالعات نشان می‌دهند که در ایران مواجهه‌های شغلی نقش چندانی در ایجاد سرطان ریه ندارند (۱۳۹). در مطالعه‌ای در آذربایجان شرقی نشان داده شده است که میزان بروز سرطان ریه در مردان ایرانی چهار برابر زنان است و بیش از نیمی (۵۸/۶٪) از ضایعه‌ها از نوع کارسینوم سلول‌های پوششی، ۲۷/۶٪ از نوع آدنوم، ۱۲/۶٪ از نوع کارسینوم سلول‌های کوچک، و ۰/۶٪ از نوع کارسینوم سلول‌های بزرگ می‌باشد (۱۴۰). بر اساس گزارش اداره ثبت سرطان کشوری در سال ۱۳۸۸، سرطان ریه با تعداد ۲۱۲۵ مورد و ۵/۲٪ ابتلا در مردان در رتبه هفتم و با ۸۵۵ مورد و ۲/۵٪ ابتلا در زنان در رتبه یازدهم قرار داشته است. بیشترین میزان بروز در مردان از استان مرکزی (۱۴/۴ درصد هزار نفر) و کمترین میزان از استان سیستان و بلوچستان (کمتر از یک درصد هزار نفر) گزارش شده است (۱۴۱). میزان بقای مبتلایان به سرطان ریه در ایران بسیار کوتاه است و میزان بقای یکساله، دو ساله و سه ساله به ترتیب ۳۹٪، ۱۸٪ و ۰/۰۷٪ برآورد شده است (۱۴۲).

پیشگیری و کنترل

پیشگیری از سرطان ریه با شناختن مواجهه‌هایی امکانپذیر است که بطور علتی با سرطان ریه رابطه دارند. اگر مواجهه با این عوامل را بتوان کاهش داد یا حذف کرد، آنگاه انتظار می‌رود خطر سرطان ریه نیز کاهش یابد. پیشگیری اولیه از طریق کاهش مصرف دخانیات اثر فوق‌العاده‌ای بر کاهش مرگ ناشی از سرطان ریه دارد. ترک سیگار نیز به شدت خطر سرطان ریه را کم می‌کند. ده سال پس از ترک سیگار، خطر سرطان ریه در افرادی که سیگار را ترک کرده‌اند به نصف کسانی که به سیگار کشیدن ادامه داده‌اند، تقلیل می‌یابد (۱۳۵). معمولاً سیگار کشیدن در جوانی آغاز می‌شود. بنابراین، پیشگیری از مصرف دخانیات در بین جوانان اهمیت زیادی در کاهش شیوع سیگار کشیدن دارد. راهکارهای کنترل مصرف دخانیات شامل تصویب قوانینی است که تبلیغ برای سیگار کشیدن و دسترسی کودکان به سیگار را محدود کند و استعمال دخانیات در محیط کار، رستوران‌ها و مکان‌های سرپسته را ممنوع نماید. اقامه دعوا بر علیه کارخانه‌های سیگار سازی نیز راه موثری در کنترل مصرف دخانیات شناخته شده است. مداخله‌های رفتاری برای پیشگیری از شروع به استعمال دخانیات در کودکان و نوجوانان و مداخله‌های رفتاری/دارویی برای ترک سیگار، در صورت موفقیت، رویداد سرطان ریه را کاهش می‌دهد. برای پیشگیری از سرطان ریه، گروه‌های خاصی به توجه ویژه نیاز دارند. سرطان ریه یکی از مسائل بهداشتی عمده زنان

است. با توجه به سابقه الگوی مصرف دخانیات، اپیدمی سرطان ریه در زنان دیرتر از مردان آغاز شد، ولی برخلاف وضع آن در مردان، میزان‌های بروز سرطان ریه در زنان هنوز رو به کاهش نیست (۱۳۴). هر چند سرطان ریه هنوز یک مسأله بهداشتی مهم است، کاهش سرطان ریه در بسیاری از کشورهای توسعه یافته، موفقیت راهکارهای پیشگیری را نشان می‌دهد. یک اولویت جهانی مهم، پیشگیری از استعمال دخانیات در کشورهای در حال توسعه است تا از افزایش ابتلا و میرایی از سرطان ریه که در پی افزایش شیوع استعمال دخانیات بطور قطع افزایش خواهد یافت، پیشگیری بعمل آید.

خوشبختانه در کشورهای توسعه یافته، در کاهش مواجهه‌های شغلی به مواد سرطانزا موفقیت‌هایی حاصل شده است، ولی لازم است در کشورهای در حال توسعه نیز عوامل سرطانزای محیط‌های کار کنترل شوند. کارگرانی که با مواد سرطانزای ریه مواجهه می‌یابند نظیر کارگران آذبتوز و معدنچی‌های اورانیوم، نیز باید هدف مداخله قرار گیرند. سطوح رادون در خانه‌ها، بویژه خانه‌هایی که طبقه‌ای در زیر زمین دارند، باید اندازه گرفته شود. اگر سطوح رادون بالا بود باید اصلاح‌های لازم انجام شود (۱۳۶). اصلاح رژیم غذایی با افزایش مصرف میوه‌ها و سبزی‌های تازه می‌تواند خطر سرطان ریه را کم کند. این تغییر رژیم غذایی با راهبردهای رژیم غذایی برای سرطان کولورکتال، بیماری شریانی تاجی، و دیابت نیز سازگار است.

غربالگری و تشخیص بموقع

اگر چه پرتو نگاری از قفسه سینه و آزمایش سلول‌های خلط می‌توانند سرطان ریه را در مراحل اولیه شناسایی کنند، به دلیل هزینه‌های بالای آن، این آزمون‌ها به عنوان ابزار غربالگری همگانی برای افراد بدون علامت، مناسب نمی‌باشد (۱۳۷).

درمان، توانبخشی

درمان سرطان ریه با توجه به نوع سلول و مرحله‌ای که بیماری تشخیص داده شده، تعیین می‌شود. انتخاب درمان شامل جراحی، پرتو درمانی و شیمی درمانی است. با استفاده به هنگام از درمان‌های موجود می‌توان مرگ ناشی از سرطان ریه را تا حدود ۷٪ کاهش داد (۱۳۷).

راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

نخست، لازم است نقش عوامل خطر نظیر مواجهه‌های شغلی با رادون و در محل سکونت و تعامل آن با استعمال دخانیات بیشتر بررسی شود. دوم باید نقش احتمالی رژیم غذایی در پیشگیری از سرطان ریه بیشتر ارزیابی شود. سوم باید روش‌های موثر پیشگیری از استعمال دخانیات و روش‌های موثرترک سیگار تعیین و بکار برده شود و هدف آن باید گروه‌های با رفتارهای پرخطر و به سختی قابل دسترس نظیر اقلیت‌ها، فقرا و سیگاری‌های قهار باشد. در پایان لازم است روش‌های موثر و مقرون بصره برای کشف سرطان ریه در مراحل اولیه آن شناسایی گردد. تأسیس مراکز ثبت آمار سرطان مبتنی بر جمعیت با گردآوری صحیح و جامع داده‌ها توصیه می‌شود تا بتوان اپیدمیولوژی و توزیع جغرافیایی و عوامل مرتبط را بر مبنای جمعیت بدرستی بررسی نمود.

1. Ries L, Eisner M, Kosary C, eds. Cancer statistics review, 1975–2002. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2005.
2. Cancer facts and figures. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2006.
3. Jemal A, Travis WD, Tarone RE, et al. Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer* 2003; 105:101–7.
4. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, et al. Lung cancer death rates in lifelong nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:691–9.
5. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:333–42.
6. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, et al. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *Int J Epidemiol* 2001; 30:809–17.
7. Li K, Yu S. Economic status, smoking, occupational exposure to rubber, and lung cancer: a case-cohort study. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2002; 20:21–8.
8. Van Loon AJ, Goldbohm RA, Kant IJ, et al. Socioeconomic status and lung cancer incidence in men in the Netherlands: is there a role for occupational exposure? *J Epidemiol Community Health* 1997; 51:24–29.
9. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, et al. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control* 2003; 14:761–6.
10. World cancer report. Lyon, France: IARC Press, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 2003.
11. International Agency for Research on Cancer: GLOBOCAN 2002. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2002.
12. Stocks P, Campbell JM. Lung cancer death rates among non-smokers and pipe and cigarette smokers; an evaluation in relation to air pollution by benzopyrene and other substances. *BMJ* 1955; 923–9.
13. Brown KM, Keats JJ, Sekulic A, et al. (2010). "Chapter 8". *Holland-Frei Cancer Medicine* (8th ed.). People's Medical Publishing House USA.
14. Saracci R, Boffetta P. Interactions of tobacco smoking and other causes of lung cancer. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 465–93.
15. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2000. Indirect estimates from national vital statistics. Oxford, UK: Oxford University Press, 1994.
16. Smoking and tobacco control monograph 9. Cigars: health effects and trends. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1998; publication 98–4302.
17. Boffetta P, Pershagen G, Jockel KH, et al. Cigar and pipe smoking and lung cancer risk: a multicenter study from Europe. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:697–701.
18. Mehra R, Moore BA, Crothers K, et al. The association between marijuana smoking and lung cancer: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166:1359–67.
19. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Community Health* 1978; 32:303–13.
20. Smoking and health: a national status report. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1987.
21. The health benefits of smoking cessation: a report of the Surgeon General. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1990; publication 90–8416.

22. Hrubec Z, McLaughlin JK. Former cigarette smoking and mortality among US veterans: a 26-year follow-up, 1954–1980. In: Burns D, Garfinkel L, Samet JM, eds. Changes in cigarette-related disease risks and their implication for prevention and control. Bethesda, MD: US Government Printing Office, 1997; 501–530.
23. Fiore M, Bailey W, Cohen S. Treating tobacco use and dependence: clinical practice guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
24. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ* 1981; 282:183–5.
25. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, et al. Lung cancer and passive smoking. *Int J Cancer* 1981; 27:1–4.
26. Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Passive Smoking, 1986.
27. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: a multicenter study. *JAMA* 1994; 271:1752–9.
28. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1440–50.
29. Muggli ME, Forster JL, Hurt RD, et al. The smoke you don't see: uncovering tobacco industry scientific strategies aimed against environmental tobacco smoke policies. *Am J Public Health* 2001; 91:1419–23.
30. Boffetta P. Involuntary smoking and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28(suppl):30–40.
31. Underner, M; Urban T; Perriot J (June 2014). "Cannabis smoking and lung cancer". *Revue des Maladies Respiratoires* **31** (6): 488–498.
32. Taylor R, Cumming R, Woodward A, et al. Passive smoking and lung cancer: a cumulative meta-analysis. *Aust NZ J Public Health* 2001; 25:203–211.
33. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290:201–8.
34. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. In: Sadler MJ, Caballero B, Strain JJ, eds. *Encyclopedia of human nutrition*. London, UK: Academic Press, 2005; 272–284.
35. Skuladottir H, Tjoenneland A, Overvad K, et al. Does insufficient adjustment for smoking explain the preventive effects of fruit and vegetables on lung cancer? *Lung Cancer* 2004; 45:1–10.
36. Wright ME, Mayne ST, Swanson CA, et al. Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14:85–96.
37. Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, et al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002; 156:536–47.
38. Neuhauser ML, Patterson RE, Thornquist MD, et al. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:350–8.
39. Feskanich D, Ziegler RG, Michaud DS, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1812–23.
40. Miller AB, Altenburg HP, Bueno-de-Mesquita B, et al. Fruits and vegetables and lung cancer: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2004; 108:269–76.
41. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, et al. Fruits, vegetables and lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 2003; 107:1001–11.

42. Bond GG, Thompson FE, Cook RR. Dietary vitamin A and lung cancer: results of a case-control study among chemical workers. *Nutr Cancer* 1987; 9:109–121.
43. Brennan P, Fortes C, Butler J, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 2000; 11:49–58.
44. Hu J, Mao Y, Dryer D, et al. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev* 2002; 26:129–138.
45. Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:771–8.
46. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, et al. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer* 2002; 35:43–51.
47. Knekt P, Jarvinen R, Teppo L, et al. Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:182–4.
48. Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:40–8.
49. Wright ME, Mayne ST, Stolzenberg-Solomon RZ, et al. Development of a comprehensive dietary antioxidant index and application to lung cancer risk in a cohort of male smokers. *Am J Epidemiol* 2004; 160:68–76.
50. Comstock GW, Alberg AJ, Huang HY, et al. The risk of developing lung cancer associated with antioxidants in the blood: ascorbic acid, carotenoids, alpha-tocopherol, selenium, and total peroxy radical absorbing capacity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:907–916.
51. Yuan JM, Ross RK, Chu XD, et al. Prediagnostic levels of serum beta-cryptoxanthin and retinol predict smoking-related lung cancer risk in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:767–73.
52. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997.
53. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:990–9.
54. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, et al. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol* 2002; 155:496–506.
55. Knekt P, Heliovaara M, Rissanen A, et al. Leanness and lung-cancer risk. *Int J Cancer* 1991; 49:208–13.
56. Olson JE, Yang P, Schmitz K, et al. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 2002; 156:606–15.
57. Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 2002; 180:121–37.
58. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers: the Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330:1029–35.
59. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145–9.
60. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150–5.
61. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol* 1999; 28:620–5.

62. Mao Y, Pan S, Wen SW, et al. Physical activity and the risk of lung cancer in Canada. *Am J Epidemiol* 2003; 158:564–75.
63. Thune I, Lund E. The influence of physical activity on lung-cancer risk: a prospective study of 81,516 men and women. *Int J Cancer* 1997; 70:57–62.
64. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66:1191–1308.
65. Samet JM, Lerchen ML. Proportion of lung cancer caused by occupation: a critical review. In: Bernard J, Gee L, Keith W, et al, eds. *Occupational lung disease*. New York, NY: Raven Press, 1984; 55–67.
66. Samet JM, Cohen AJ. Air pollution and lung cancer. In: Holgate S, Samet JM, Koren HS, et al, eds. *Air pollution and health*. San Diego, CA: Academic Press, 1999; 841–864.
67. Doll R, Fisher RE, Gammon EJ, et al. Mortality of gasworkers with special reference to cancers of the lung and bladder, chronic bronchitis, and pneumoconiosis. *Br J Ind Med* 1965; 22:1–12.
68. Lloyd JW. Long-term mortality study of steelworkers: V. Respiratory cancer in coke plant workers. *J Occup Med* 1971; 13:53–68.
69. Lawther PJ, Commins BT, Waller RE. A study of the concentrations of polycyclic aromatic hydrocarbons in gas works retort houses. *Br J Ind Med* 1965; 22:13–20.
70. Alberg AJ, Yung R, Strickland PT, et al. Respiratory cancer and exposure to arsenic, chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Clin Occup Environ Med* 2002; 2:779–801.
71. Cohen AJ, Higgins MWP. Health effects of diesel exhaust: epidemiology. In: *Diesel exhaust: a critical analysis of emissions, exposure, and health effects; a special report of the Institute's Working Group*. Cambridge, MA: Health Effects Institute 1995; 251–292.
72. Willett WC. Diet, nutrition, and avoidable cancer. *Environ Health Perspect* 1995; 103:165–170.
73. Goldsmith DF, Guidotti TL, Johnston DR. Does occupational exposure to silica cause lung cancer? *Am J Ind Med* 1982; 3:423–40.
74. Heppleston AG. Silica, pneumoconiosis, and carcinoma of the lung. *Am J Ind Med* 1985; 7:285–94.
75. McDonald JC. Silica, silicosis, and lung cancer. *Br J Ind Med* 1989; 46:289–291.
76. Smith AH, Lopipero PA, Barroga VR. Meta-analysis of studies of lung cancer among silicotics. *Epidemiology* 1995; 6:617–24.
77. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: volume 68; Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon, France: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, 1997.
78. Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000; 37:252–9.
79. Hessel PA, Gamble JF, Gee JB, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to a recent working group report. *J Occup Environ Med* 2000; 42:704–720.
80. *Asbestos in public and commercial buildings: a literature review and a synthesis of current knowledge*. Cambridge, MA: Health Effects Institute, Asbestos Research Committee, Literature Review Panel, 1991.
81. Wedler HW. Asbestosis and pulmonary carcinoma [in German]. *Bull Hyg* 1944; 19:362.
82. Lynch KM, Smith WA. Pulmonary asbestosis: V. A report of bronchial carcinoma and epithelial metaplasia. *Am J Cancer* 1939; 36:567–73.
83. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955; 12:81–6.
84. Selikoff IJ, Churg J, Hammond EC. Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA* 1964; 188:22–6.
85. Selikoff IJ, Hammond EC, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:91–116.

86. Newhouse ML, Berry G. Patterns of mortality in asbestos factory workers in London. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:53–60.
87. Lemen RA, Dement JM, Wagoner JK. Epidemiology of asbestos-related diseases. *Environ Health Perspect* 1980; 34:1–11.
88. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1666–80.
89. Samet JM. Does idiopathic pulmonary fibrosis increase lung cancer risk? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1–2.
90. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci* 1979; 330:473–490.
91. Churg A, Stevens B. Enhanced retention of asbestos fibers in the airways of human smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1409–13.
92. Boice JD Jr. Studies of atomic bomb survivors: understanding radiation effects. *JAMA* 1990; 264:622–3.
93. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, et al. Studies of mortality of atomic bomb survivors: report 13; solid cancer and noncancer disease mortality; 1950–1997. *Radiat Res* 2003; 160:381–407.
94. Pierce DA, Sharp GB, Mabuchi K. Joint effects of radiation and smoking on lung cancer risk among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2003; 159:511–20.
95. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters: BEIR IV. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, 1988.
96. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:817–27.
97. Health effects of exposure to radon (BEIR VI). Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Committee on Health Risks of Exposure to Radon, Board on Radiation Effects Research, Commission on Life Sciences, 1999.
98. Lubin JH, Boice JD Jr, Edling C, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:817–27.
99. Epidemiology and air pollution. Washington, DC: National Academy Press, National Research Council, Commission on Life Sciences, Board on Toxicology and Environmental Health Hazards, Committee on the Epidemiology of Air Pollutants, 1985; 1–224.
100. Doll R. Atmospheric pollution and lung cancer. *Environ Health Perspect* 1978; 22:23–31.
101. Buffler PA, Cooper SP, Stinnett S, et al. Air pollution and lung cancer mortality in Harris County, Texas, 1979–1981. *Am J Epidemiol* 1988; 128:683–99.
102. Nasca PC, Burnett WS, Greenwald P, et al. Population density as an indicator of urban-rural differences in cancer incidence, upstate New York, 1968–1972. *Am J Epidemiol* 1980; 112:362–75.
103. Stocks P. Recent epidemiological studies of lung cancer mortality cigarette smoking and air pollution, with discussion of a new hypothesis of causation. *Br J Cancer* 1966; 20:595–623.
104. Shannon HS, Hertzman C, Julian JA, et al. Lung cancer and air pollution in an industrial city: a geographical analysis. *Can J Public Health* 1988; 79:255–9.
105. Weinberg GB, Kuller LH, Redmond CK. The relationship between the geographic distribution of lung cancer incidence and cigarette smoking in Allegheny County, Pennsylvania. *Am J Epidemiol* 1982; 115:40–58.
106. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993; 329:1753–9.
107. Barbone F, Bovenzi M, Cavallieri F, et al. Air pollution and lung cancer in Trieste, Italy. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1161–9.

108. Jedrychowski W, Becher H, Wahrendorf J, et al. A case-control study of lung cancer with special reference to the effect of air pollution in Poland. *J Epidemiol Community Health* 1990; 44:114–120.
109. Vena JE. Air pollution as a risk factor in lung cancer. *Am J Epidemiol* 1982; 116:42–56.
110. Samet JM, Humble CG, Skipper BE, et al. History of residence and lung cancer risk in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1987; 125:800–11.
111. Cohen AJ, Ross Anderson H, Ostro B, et al. The global burden of disease due to outdoor air pollution. *J Toxicol Environ Health A* 2005; 68:1301–7.
112. Vineis P, Forastiere F, Hoek G, et al. Outdoor air pollution and lung cancer: recent epidemiologic evidence. *Int J Cancer* 2004; 111:647–652.
113. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005; 93:825–833.
114. Vineis P, Caporaso N. Tobacco and cancer: epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect* 1995; 103:156–160.
115. Shields PG. Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene* 2002; 21:6870–6.
116. Spitz MR, Wei Q, Dong Q, et al. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:689–98.
117. Schwartz AG. Genetic predisposition to lung cancer. *Chest* 2004; 125:86S–89S.
118. Liu G, Zhou W, Christiani DC. Molecular epidemiology of non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26:265–72.
119. Braun MM, Caporaso NE, Page WF, et al. Genetic component of lung cancer: cohort study of twins. *Lancet* 1994; 344:440–3.
120. Yang, IA; Holloway, JW; Fong, KM (October 2013). "Genetic susceptibility to lung cancer and co-morbidities". *Journal of Thoracic Disease* 5: S454–S62.
121. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144:554–62.
122. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease: 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994.
123. Macklin MT, Macklin CC. Does chronic irritation cause primary carcinoma of the human lung? *Arch Pathol* 1940; 30:924–55.
124. Tockman MS. Other host factors and lung cancer susceptibility. In: Samet JM, ed. *Epidemiology of lung cancer*. New York, NY: Marcel Dekker, 1994; 397–412.
125. *The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease; a report of the Surgeon General*. Washington, DC: US Government Printing Office, US Department of Health and Human Services, 1984.
126. Gabriel R, Dudley BM, Alexander WD. Lung cancer and allergy. *Br J Clin Pract* 1972; 26:202–4.
127. Alderson M. Mortality from malignant disease in patients with asthma. *Lancet* 1974; 2:1475–7.
128. Markowe HL, Bulpitt CJ, Shipley MJ, et al. Prognosis in adult asthma: a national study. *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 295:949–52.
129. Eriksson NE, Holmen A, Hogstedt B, et al. A prospective study of cancer incidence in a cohort examined for allergy. *Allergy* 1995; 50:718722.
130. Santillan AA, Camargo CA Jr, Colditz GA. A meta-analysis of asthma and risk of lung cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14:327–34.
131. Brown DW, Young KE, Anda RF, et al. Asthma and risk of death from lung cancer: NHANES II mortality study. *J Asthma* 2005; 42:597–600.

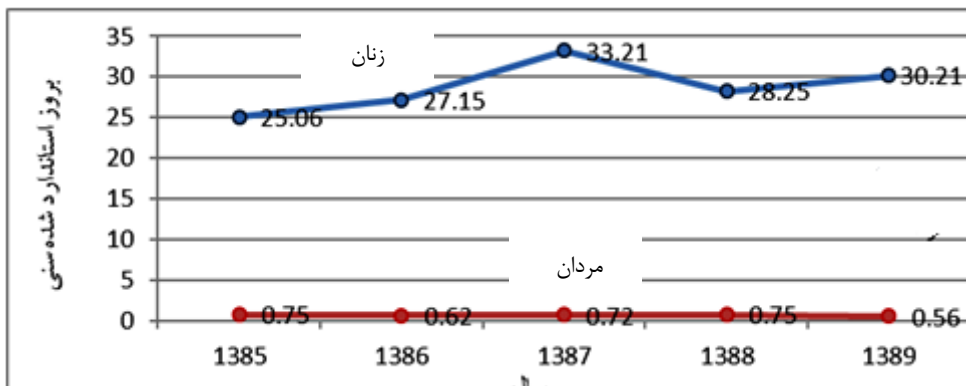
132. Barrett JC, Lamb PW, Wiseman RW. Multiple mechanisms for the carcinogenic effects of asbestos and other mineral fibers. *Environ Health Perspect* 1989; 81:81-9.
133. Rom WN, Travis WD, Brody AR. Cellular and molecular basis of the asbestos-related diseases. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:408-422.
134. Ng TP. Silica and lung cancer: a continuing controversy. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:752-5.
135. Pairen JC, Brochard P, Jaurand MC, et al. Silica and lung cancer: a controversial issue. *Eur Respir J* 1991; 4:730-44.
136. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1407-27.
137. US Dept of Health and Human Services. The health benefit of smoking cessation. Rockville, Md: Center for Disease Control, Office on Smoking and Health; 1990, DHHS publication CDC 90-8416.
138. US Environmental Protection Agency. Radon Reduction Methods: A Home-owner's Guide. 3rd ed. Washington, DC : US Environmental protection agency; 1989.
139. Greenwald P, Sondik EJ, eds. Cancer control of objectives for the nation: 1985-2000. National Cancer Institute Monograph, No. 2. Washington, DC: US Govt Printing Office; 1986. DHHS publication 86-2880.
140. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, et al. Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2005; 359-63.
141. Abazari M, Gholamnejad M, Roshanaei G, et al. Estimation of survival rates in patients with lung cancer in west Azerbaijan, the northwest of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:3923-6.
142. Mosavi-Jarrahi A, Mohagheghi M, Kalaghchi B, et al. Estimating the incidence of lung cancer attributable to occupational exposure in Iran. *Popul Health Metr* 2009; 7:7.
143. Hashemzadeh S, Hashemzadeh K. Epidemiological study of lung cancer in East Azerbaijan, Iran. *J Cardiovasc Thorac Res* 2009; 1:7-12.

۱۴۴. اعتماد ک، و همکاران. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۱۳۸۸. اداره سرطان، مرکز مدیریت بیماری های غیر واگیر، معاونت بهداشت، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تابستان ۱۳۹۱.

سرطان پستان

دکتر محمداسماعیل اکبری، دکتر مریم خیام زاده، دکتر گوهر محمدی

پستان، از اعضای بدن زنان و عاملی مهم برای استمرار حیات و ارتزاق شیرخواران است که به عنوان یکی از نشانه‌های زنانگی نیز به شمار می‌رود. توجه به این عضو حیاتی باید از بدو تولد آغاز و تا پایان عمر ادامه یابد. سرطان پستان، از شایع‌ترین و نگران‌کننده‌ترین مشکلات بهداشتی زنان در دنیا است که به علت درگیر نمودن زنان و تاثیر خانوادگی و اجتماعی آن از دیرباز مورد توجه مسئولان بهداشتی بوده است. از سویی این بیماری که شایع‌ترین سرطان زنان است، دوره پیش‌بالینی نسبتاً طولانی دارد که امکان تشخیص زودرس را فراهم می‌آورد (۱). طبق گزارش Globocan در سال ۲۰۱۲، سرطان پستان دومین سرطان شایع و شایع‌ترین سرطان زنان در دنیا بوده است. در همین سال، ۱/۶۷ میلیون مورد جدید تشخیص داده شد که این رقم، قریب به ۲۵ درصد از کل موارد سرطان زنان را شامل می‌شود (۲). سرطان پستان به عنوان پنجمین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا شناخته می‌شود (۵۲۲ هزار مورد مرگ) اما هنوز شایع‌ترین علت مرگ‌های ناشی از سرطان‌های زنان در کشورهای در حال توسعه و دومین علت مرگ پس از سرطان ریه در کشورهای توسعه‌یافته است و انتظار می‌رود بار بیماری این سرطان در آینده در کشورهای در حال توسعه افزایش یابد (۲-۴).



نمودار ۱ - روند بروز استاندارد شده سنی سرطان پستان در دو جنس در کشور از سال ۸۵-۸۹

(منبع: گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۸۹)

مطابق گزارش ثبت سرطان کشور در سال ۱۳۸۹، سرطان پستان در زنان در رتبه اول قرار دارد و با میزان بروز استاندارد شده سنی، ۳۰/۲۱ درصد هزار زن، بالاتر از موارد گزارش شده سرطان پوست غیرملانومایی است. در این

سال، ۸۲۳۸ مورد جدید سرطان پستان ثبت شد که ۸۰۶۹ مورد آن در زنان و ۱۶۹ مورد (۲/۰۵ درصد) مربوط به مردان بود (۵). احتمال می‌رود تعداد موارد تشخیص داده شده به حدود ۱۰۰۰۰ نفر برسد. نمودار ۱ روند تغییرات بروز استاندارد شده سنی طی سالهای ۱۳۸۹-۱۳۸۴ را نمایش می‌دهد. بر اساس آمار Globocan ۲۰۱۲، میزان بروز استاندارد شده این بیماری در کشورهای کمتر توسعه یافته ۳۲/۶ و در کشورهای توسعه یافته ۴۳/۳ است (۲).

اپیدمیولوژی توصیفی

بروز و مرگ ناشی از این بیماری در چند دهه اخیر دستخوش تغییرات زیادی شده است. اختلافات زیادی از نظر میزان بروز و مرگ در اثر این بیماری در جمعیت‌های متفاوت وجود دارد. بررسی‌ها نشان داده اند عواملی مانند سن، جنس، نژاد و قومیت، زمان تشخیص، طبقه اجتماعی - اقتصادی، وضعیت تأهل و موقعیت جغرافیایی در این گوناگونی موثرند (۶، ۷). کشورهای توسعه‌یافته از دهه ۱۹۸۰ دچار افزایش بروز این بیماری شدند و روند افزایش شدید آن تا دهه ۱۹۹۰ ادامه یافت که اغلب آن را به انجام ماموگرافی غربالگری مرتبط می‌دانند (۸). اگرچه میزان بروز در کشورهای توسعه‌یافته همواره بیشتر از کشورهای در حال توسعه بوده، ولی این روند افزایش بروز را در کشورهای در حال توسعه نیز شاهد بوده‌ایم. افزایش بروز سرطان پستان در افرادی که به کشورهای توسعه‌یافته مهاجرت کرده‌اند، مؤید تأثیر شیوه زندگی در ایجاد این بیماری است (۳، ۹، ۱۰).

دوره نهفتگی

بین ۵ تا ۷ درصد از سرطانهای پستان ژنتیکی تلقی می‌شوند اما بقیه موارد ابتلا، فردی و غیرژنتیکی هستند. آنچه روی می‌دهد تغییراتی است که به علت عوامل خطر محیطی روی نظامهای گیرنده‌های ژنی، تغییر بیان آنها، تغییر پروتئین‌های تولیدی و تغییرات اپی‌ژنتیک حاصل می‌شود. گاهی شکست DNA که ناشی از این عوامل خطر است توسط ساختارهای دفاعی بدن ترمیم می‌شود اما زمانی این قدرت ترمیم وجود ندارد و با نابود شدن مرگ برنامه ریزی شده سلولی^۱، ازدیاد سلولی حاصل می‌شود. اگر چه این فرآیند در انسانهای مختلف زمان‌های متفاوتی به طول می‌انجامد، اما به طور کلی می‌توان گفت که از زمان تأثیر عوامل خطر تا بروز تغییرات بیان گیرنده‌های ژنی و اپی‌ژنتیک و تا توقف مرگ برنامه ریزی شده سلولی و ایجاد سلولهای سرطانی، زمانی بین ۱۰ تا ۲۰ سال به طول می‌انجامد. از زمانی که علم اپی‌ژنتیک به فرایندهای تولید سرطان و درمان آن وارد شد، نگاه متفاوتی به زمان ایجاد سرطان پیدا شده است. این عوامل خطر می‌توانند در نسلی منجر به تغییرات اپی‌ژنتیک شده و بیماری در نسلهای آینده بروز کند (۱۱).

سیر طبیعی

سیر طبیعی^۲ برای سرطان پستان به طور استاندارد متصور نیست و در هر انسانی می‌تواند نسبت به انسان دیگر متفاوت باشد، به عنوان مثال افرادی که تشدید ژنی پیدا کرده‌اند (BRCA1، BRCA2^۳) در طول عمر خود،

¹ Apoptosis

² Natural History

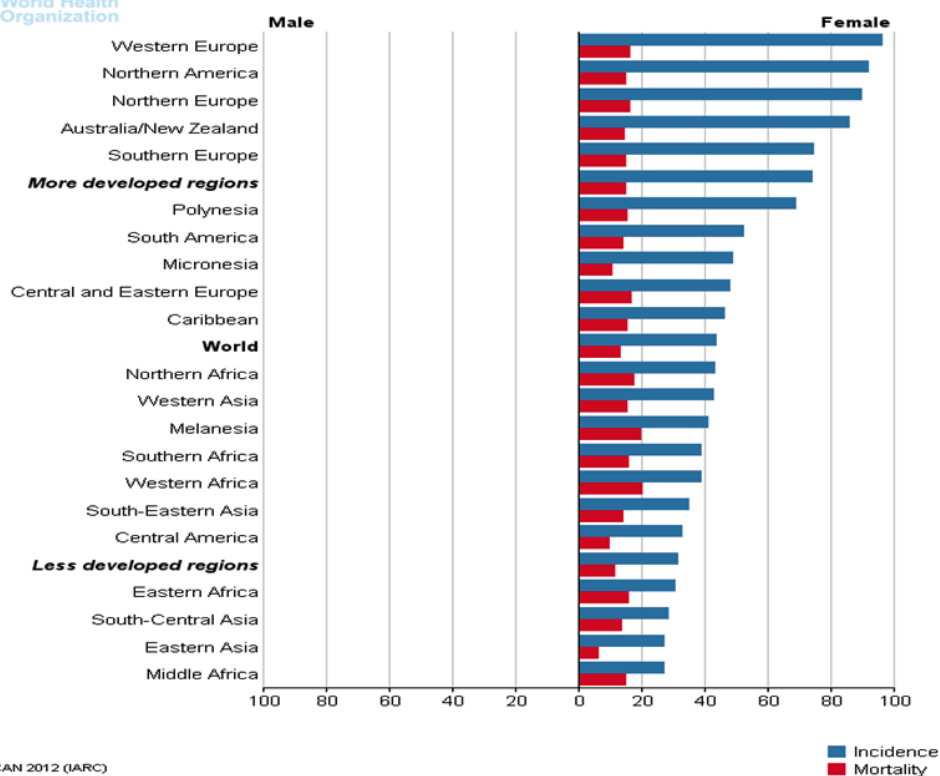
³ Breast cancer susceptibility gene

۵۰ درصد احتمال ابتلا به سرطان را دارند در حالیکه در کسانی که با تغییرات اپی ژنتیک و تاثیر عوامل محیطی گرفتار سرطان می شوند با توجه به نوع عامل خطر و زمان تماس با آن، وضعیت نظامهای ایمنی و عصبی، هورمونی، روانی- اجتماعی - معنوی^۱، این زمان متفاوت خواهد بود، لذا با شناختی که امروز از بیولوژی مولکولی سرطان پستان حاصل شده است سیر طبیعی بیماری و حتی نوع آن را باید از انسانی به انسان دیگر متفاوت تصور کنیم. به همین جهت اصطلاح بیماری شخصی و طب شخصی^۲، اصطلاح مناسبی برای این بیماری و بیماری های مشابه می باشد (۱۲).

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



GLOBOCAN 2012 (IARC)

■ Incidence
■ Mortality

نمودار ۲ - تخمین میزان بروز استاندارد شده سنی و میزان میرایی ناشی از سرطان پستان در مناطق مختلف

جهان در صد هزار نفر در سال ۲۰۱۲

¹ Physicosociospirtual

² Personal Medicine

انتشار جغرافیایی سرطان پستان در جهان

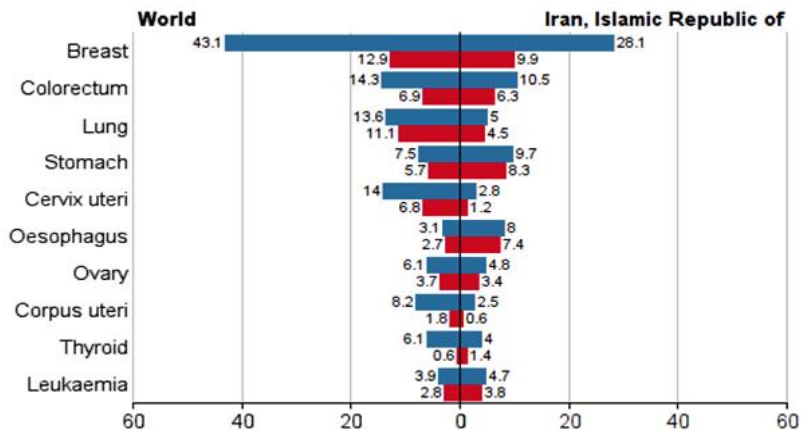
در سال ۲۰۱۲، شایع‌ترین سرطان، هم در کشورهای توسعه‌یافته و هم در کشورهای در حال توسعه سرطان پستان بوده است. در این گزارش میزان بروز سرطان پستان ۲۷ در صد هزار زن در آفریقا، خاورمیانه و آسیای شرقی تا ۹۶ در صد هزار زن در اروپای غربی متغیر بوده است (۲). بروز بالا (بیش از ۸۰ در صد هزار) در مناطق توسعه‌یافته جهان به جز ژاپن و بروز پایین آن (کمتر از ۴۰ در صد هزار) در اغلب مناطق در حال توسعه مشاهده شده است (نمودار ۲). دامنه تغییرات میزان مرگ و میر خیلی محدودتر است (تقریباً ۲۰-۶ در صد هزار نفر) که به علت بقا و بروز بیشتر سرطان پستان در مناطق توسعه‌یافته است (۴-۲). روند میزان بروز و مرگ ناشی از سرطان پستان در ۱۸۷ کشور طی سال‌های ۱۹۸۰ تا ۲۰۱۰، حاکی از آن است که در سطح جهانی، بروز این سرطان به میزان ۳/۱ درصد در سال و میزان مرگ‌ومیر با نسبت ۱/۸ درصد در سال رو به افزایش است (۱۳).

براساس نمودار ۳، شایع‌ترین سرطان در ایران و در جهان در سال ۲۰۱۲ در زنان، سرطان پستان بوده که همچنان جایگاه اول را در زنان جهان دارد.

International Agency for Research on Cancer



Female
ASR (W), all ages



GLOBOCAN 2012 (IARC) (7.11.2015)

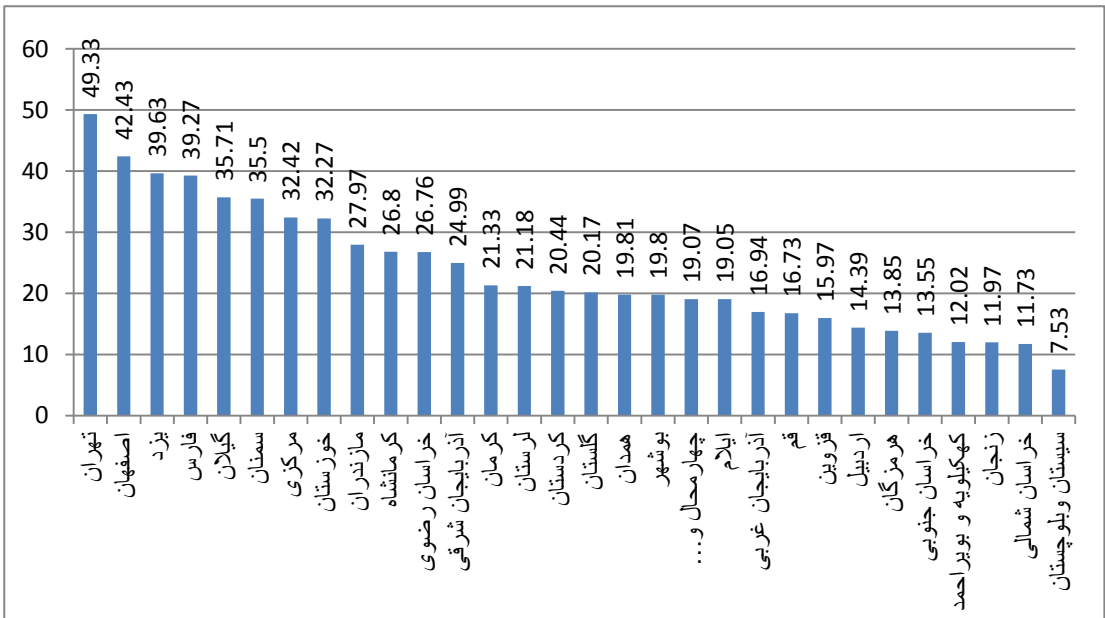
■ Incidence
■ Mortality

نمودار ۳ - مقایسه میزان بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان پستان در ایران با جهان در سال

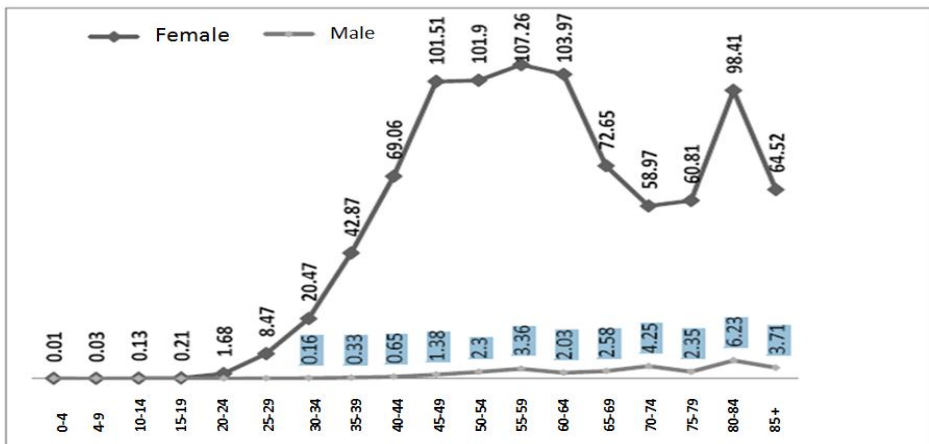
توزیع جغرافیایی سرطان پستان در ایران

سرطان پستان در سال ۱۳۸۹، با فراوانی نسبی ۲۳/۸ درصد از سرطان‌های زنان، شایع‌ترین سرطان این جنس است و ۱۰/۹ درصد کل سرطان‌ها در دو جنس را تشکیل می‌دهد. پراکندگی استانی آن در زنان تقریباً یکسان

است (نمودار ۴) و در تمامی استان‌ها بالاتر از سایر موارد سرطانی گزارش شده، قرار دارد به جز در استان اردبیل که پس از معده در جایگاه دوم قرار دارد. اوج سنی آن در زنان ایرانی ۵۴-۵۰ سال بود (نمودار ۵) (۵).



نمودار ۴ - میزان بروز استاندارد شده سنی سرطان پستان در سال ۱۳۸۹ در استانهای مختلف کشور (۵)



نمودار ۵ - میزان بروز سرطان پستان در زنان بر حسب گروههای سنی در ایران براساس تخمین Globacan

جداول یک تا سه به ترتیب فراوانی مراحل مختلف بالینی، انواع پاتولوژی و انواع بیومارکرها را در مطالعات مختلفی که در ایران بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفته‌اند، را نشان می‌دهد. در داده کاوی اطلاعات مرکز تحقیقات سرطان، فراوانی های IDC، ILC و DCIS به ترتیب ۸۷٪، ۸٪ و ۵٪ بود. مرحله بندی بالینی و وضعیت بیومارکرها در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان با واقعیت مطابقت بیشتری دارد و از روند طبیعی سرطان پستان در جهان تبعیت می‌کند.

جدول ۱- فراوانی مراحل مختلف بالینی سرطان پستان در برخی از مطالعات

IV	III	II	I	سال	نام پژوهشگر
۴	۳۰	۴۶	۲۰	۲۰۱۵	داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان
۰	۲۷	۳۸	۳۵	۲۰۱۵	محققى وهمکاران(۱۴)
۳۲		۶۸		۲۰۱۵	عرب‌خردمند و همکاران (۱۵)
۶	۸۶	۷۷	۱۸	۲۰۱۴	کریمی و همکاران (۱۶)
۲۶/۶		۴۱/۷	۳۱/۷	۲۰۱۳	علومى وهمکاران(۱۷)
۱۸	۲۸	۳۶	۱۸	۲۰۰۸	اکبری وهمکاران(۱۸)
	۲۵	۵۷	۱۸	۲۰۰۷	موسوی وهمکاران(۱۹)

اعداد به درصد گزارش شده‌اند.

عوامل خطر ساز

در رابطه با عوامل خطر ساز سرطان پستان مطالعات متعددی انجام شده و مواردی چون سن بارداری بالاتر از ۳۰ سال، عدم شیردهی یا شیردهی کمتر از ۲۴ ماه، سن منارک کمتر از ۱۳ سال، سن یائسگی بالاتر از ۵۰، سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان به ویژه در اقوام درجه یک، ازدواج نکردن، مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری و سطح تحصیلات بالاتر به عنوان عوامل خطر ساز سرطان پستان مطرح شده‌اند (۲۱). در مطالعه اکبری و همکاران بالا بودن وزن، شیردهی کمتر از ۱۸ ماه یا عدم شیردهی، نازایی و یا عدم ازدواج از عوامل خطر ساز سرطان پستان بوده‌اند (۲۲).

سن و جنس ابتلا

متوسط سن ابتلا به سرطان پستان در مطالعات مختلف بین ۴۹/۸-۴۳/۳ سال گزارش شده است (۱۳، ۱۵، ۲۲، ۲۰، ۱۶-۲۹). به این ترتیب میانگین سنی مبتلایان به نسبت سن ابتلا در دنیا یک دهه کمتر است. از نظر شیوع جنسی میزان ابتلای زنان به سرطان پستان ۹۷/۲ درصد و میزان ابتلای مردان ۲/۸ درصد گزارش شده است، میزان ابتلای مردان در ایران بیش از دو برابر مردان در دنیا است (۲۰). اگرچه در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان حدود یک درصد را نشان می‌دهد. عوامل مربوط به بیمار مانند چاقی، سیگار کشیدن و سن ممکن است

پیامد بیماری را تغییر دهند (۲۱). ارزش پیش آگهی سن بیمار در زمان تشخیص بحث انگیز است زیرا در سراسر جهان تعریف یکسانی در مورد جوان بودن وجود ندارد. در مقالات منتشر شده سن جوانی، از ۳۰ تا ۴۵ سال به صورت متغیر، تعریف شده است. اکثر گزارشات در مورد خطر سرطان پستان در سن جوانی از کشورهای غربی با نسبت های کمی از بیماران جوان است. بعضی مطالعات نشان دادند که سنین جوانی تاثیر منفی بر سرطان پستان دارد که به نظر می رسد به دلیل ویژگیهای نامطلوب وابسته به تومور که توسط زنان جوان نشان داده شده، باشد. در کشورهای در حال توسعه به دلیل کوتاه تر بودن امید به زندگی، زنان جوان مبتلا به سرطان پستان تعداد زیادی از مبتلایان به این بیماری را شامل می شوند و با توجه به تعریف های متفاوتی که از سن میشود ۱۰ تا ۳۰ درصد کل مبتلایان به سرطان پستان را تشکیل می دهند (۳۰). علیرغم فراوانی زیاد سرطان پستان در جوانان، مطالعات کمی روی تاثیر پیش آگهی سنین جوانی بر سرطان پستان در این کشورها انجام شده است. در ایران میانگین سن تشخیص سرطان پستان تقریباً ۱۰ سال کمتر از کشورهای غربی است (۲۹، ۳۱، ۳۲). در مطالعه داده کاوی که در مرکز تحقیقات سرطان بر روی ۳۰۰۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان انجام گرفت، بیشترین تعداد بیماران در گروه سنی ۴۰ تا ۴۵ سال (۱۸/۶٪) و پس از آن در گروه های سنی ۳۵ تا ۴۰ سال (۱۵/۷٪) و ۴۵ تا ۵۰ سال (۱۵/۷٪) بود. در این تحلیل، ۹/۵ درصد مبتلایان زیر ۳۰ سال و ۲۰/۱ درصد، کمتر از ۴۰ سال سن داشتند که با سن سرطان در کشورهای غربی تفاوت فاحش دارد.

جدول ۲- انواع پاتولوژی سرطان پستان در تحلیل داده های کشوری (۲۰)

مرد	زن	پاتولوژی
۲/۷	۳/۲	درجا (DCIS) ^۱
۰/۳	۰/۹	پاژه
۹۰/۸	۸۹/۶	کارسینوم مهاجم مجاری شیری (IDC) ^۲
۲/۴	۵/۱	کارسینوم اینترالبولار (ILD)
۰	۰/۲۵	مختلط
۳/۷	۰/۹	سایر

اعداد به درصد گزارش شده اند.

^۱ Ductal Carcinoma in Situ

^۲ Invasive Ductal Carcinoma

جدول ۳- انواع بیومارکرها در سرطان پستان در مطالعات مختلف

نام پژوهشگر	سال	گیرنده مثبت استروژنی (ER) ^۱	گیرنده مثبت پروژسترونی (PR) ^۲	گیرنده مثبت عامل رشد اپیدرمی انسانی-۲ (HER-2) ^۳
داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان	۲۰۱۵	۷۰	۶۶	۷۶
کریمی ^{۱۴}	۲۰۱۴	۱۶	۶۵	۴۸
عرب خردمند ^{۱۵}	۲۰۱۳	۴۰	۵۵	۴۲

اعداد به درصد گزارش شده‌اند.

تأثیر سایر عوامل مساعدکننده

سابقه خانوادگی و سبک زندگی

در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان، ۷۵٪ از مبتلایان به سرطان پستان سابقه خانوادگی نداشتند و در ۲۵٪ باقیمانده، سابقه ابتلا به این بیماری در بستگان درجه اول ۱۴٪ و در بستگان درجه دوم ۱۱٪ بود. در بررسی سبک زندگی، ۱۶٪ از مبتلایان سابقه مصرف سیگار و قلیان و ۵۷٪ مصرف غذای چرب را ذکر نمودند. لازم به ذکر است بر اساس مطالعه مرکز مبارزه با بیماری‌های غیر واگیر در سال ۱۳۹۲ که در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام گرفت، میزان استعمال دخانیات در زنان ایرانی بالای ۱۵ سال ۴ درصد بوده است (۳۳).

مصرف هورمون

مصرف هورمون‌های جنسی (استروژن و پروژسترون) در تحقیقات مختلف اثرات گوناگونی نشان داده است. به عنوان مثال مصرف هورمون زنانه (استروژن و پروژسترون) در درازمدت به عنوان درمان جایگزین در یائسگی (HRT^۴) و به ویژه مصرف این هورمون‌ها برای ایجاد باروری، آن هم بیش از حد استاندارد و مصرف آنها به عنوان یک داروی زیبایی در نگهداری ساختمان پوست، از عوامل خطر برای بروز سرطان پستان است (۱). در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان، ۲۹٪ از بیماران سابقه مصرف هورمون را ذکر نمودند.

استفاده از قرص‌های ضد بارداری

در برخی مطالعات، استفاده از قرص‌های ضد بارداری بر سرطان پستان تأثیر نداشته (۲۲، ۳۴) و در برخی دیگر به وضوح باعث افزایش خطر سرطان شده است (۳۵، ۳۶). مصرف داروی پیشگیری از بارداری به میزان کم (کمتر از

^۱ Estrogen Receptor

^۲ Progesterone Receptor

^۳ Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

^۴ Hormone Replacement Therapy

۵ سال) اثری در بروز سرطان پستان نداشته، اما مصرف طولانی مدت این داروها (پس از ۱۰ سال) به عنوان یک عامل خطر معرفی شده است. با این حال خطر ابتلا به سرطان پستان در زنانی که مصرف قرص های ضدبارداری را به مدت ده سال یا بیشتر ترک نموده اند با زنانی که هرگز از قرص های ضدبارداری استفاده نکرده اند برابر است (۱). در مطالعه داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان، استفاده از قرص های ضد بارداری اثر معنی داری در بروز سرطان نداشت.

هورمون های باروری

این هورمون ها به دلیل تاثیر بر رشد سلولها و آسیب DNA، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می دهند. قاعدگی زودهنگام (زودتر از ۱۲ سالگی) و یائسگی دیر هنگام (بعد از ۵۰ سالگی) به دلیل تاثیر هورمون های باروری بر بدن نیز از عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان هستند ولی بارداری به موقع (سن کمتر از ۳۰ سالگی) و زیاد بودن تعداد بارداری ها، خطر ابتلا به سرطان پستان را در طولانی مدت کاهش می دهد. یک افزایش گذرا در خطر سرطان پستان به دنبال بارداری کامل (ترم) وجود دارد به ویژه در زنانی که اولین بارداری آنها در سنین بالا اتفاق می افتد (۲۱).

استفاده از هورمون های جنسی پس از یائسگی

این هورمون ها که گاهی اوقات به عنوان درمان جایگزینی هورمونی یا HRT نامیده می شوند، خطر سرطان پستان را در طولانی مدت افزایش می دهند. با این حال به نظر می رسد که ۵ سال بعد از قطع مصرف هورمون، خطر سرطان کاهش یابد. استروژن به تنهایی می تواند برای زنان بدون رحم تجویز شود و این درمان با افزایش خطر سرطان پستان همراه نیست (۲۱).

عوامل بالینی

تراکم (دانسیته) بالای بافت پستان (شاخص ماموگرافی از نظر مقدار بافت غده ای نسبت به بافت چربی در پستان)، یک عامل خطر مستقل برای ایجاد سرطان پستان است. در مطالعات مختلف نشان داده شده که در زنان با بالاترین دانسیته پستان، خطر بروز سرطان پستان ۴ تا ۶ برابر بیشتر از آنهایی بود که کمترین دانسیته را داشتند (۱).

استرس و بیماری های روانی

بیماری های روانی در زنان ایرانی بالاترین بار ناتوانی را دارند (۳۷) و منجر به تغییر بیان ژنی حداقل در دو گروه ژنی سروتونین و دوپامین می شود (۳۸). وقایع بد زندگی مثل طلاق، مرگ فرزند و همسر، آتش سوزی، ورشکستگی و تغییر در جایگاه اجتماعی به ویژه در مادران مسن همراه با افسردگی و اضطراب مزمن، شایع ترین عوامل خطر روانی در بروز سرطان ها از جمله سرطان پستان است (۱). در مطالعه ای که در مرکز تحقیقات سرطان انجام شده، عدم پشتیبانی همسر مهمترین عامل در بروز و شدت بروز است.

بقا

عوامل مربوط به بیمار مانند چاقی، سیگار کشیدن و سن ممکن است پیامد بیماری را تغییر دهند (۲۱). ارزش پیش آگهی سن بیمار در زمان تشخیص بیماری به دلیل یکسان نبودن تعریف سن جوانی بحث انگیز است (۳۰، ۳۹). علیرغم زیاد بودن سرطان پستان در سن جوانی، مطالعات کمی روی تاثیر پیش آگهی سن جوانی بر سرطان پستان در این کشورها انجام شده است. در ایران میانگین سن تشخیص سرطان پستان تقریباً ۱۰ سال کمتر از کشورهای غربی است (۲۹، ۳۱، ۳۲). در مطالعه ملی بقا مبتلایان به سرطان پستان که با استفاده از داده‌های کشوری ثبت سرطان سال‌های ۸۰ تا ۸۵ صورت گرفت، تعداد ۶۱۴۷ بیمار قابل دسترسی بودند. میزان بقای ۵ ساله در این بیماران ۷۱٪ محاسبه شد. از میان بیماران پیگیری شده ۲/۸٪ مرد بودند و میانگین سنی مبتلایان $49/84 \pm 12/36$ و میان سنی ۴۸ سال بود. شایع‌ترین نوع پاتولوژی کارسینوم مهاجم مجاری شیری (IDC) بود. بقای ۵ ساله برای آقایان ۶۰٪ و بانوان ۷۲٪ محاسبه شد. بهترین میزان بقا متعلق به گروه سنی ۴۱ تا ۵۰ سال بود (۲۰).

اندازه تومور، نوع پاتولوژی، سن کمتر یا بیشتر از ۵۰ سال، نوع عمل جراحی (حفظ پستان یا ماستکتومی)، گیرنده‌های پروژسترونی، وضعیت پرتو و انکوژن HER2 و نوع پروتکل شیمی درمانی، هر کدام به تنهایی روی طول عمر تأثیری نداشته و با درمان‌های کمکی بعد از عمل جراحی، طول عمر مناسبی برای بیشتر بیماران بدست می‌آید (۴۰-۴۲). طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت در مورد منطقه مدیترانه شرقی، میزان بقای ۵ ساله سرطان پستان در مراحل بالینی صفر تا چهار به ترتیب ۹۲، ۸۷، ۷۵، ۴۶ و ۱۳ درصد برآورد شده است (۸).

عود بیماری

یکی از مسائلی که بیماران مبتلا به سرطان پستان در دوره زندگی پس از تشخیص با آن مواجهه هستند، عود بیماری است. بیشترین احتمال عود در ۲ سال اول پس از تشخیص است که با درمان‌های متداول (جراحی، شیمی درمانی، رادیوتراپی و مصرف هورمون) می‌توان آن را کاهش داد یا به تعویق انداخت. بیمارانی که در زمان تشخیص در مرحله بالاتری قرار دارند احتمال عود در آنها بیشتر بوده و زودتر روی می‌دهد. هنوز اتفاق نظر قطعی در مورد استفاده از تومورمارکرها برای پیش‌بینی عود بیماری وجود ندارد (۴۳). تومور مارکرها، پروتئین‌های برگرفته از بافت سرطانی هستند که در نمونه بافتی یا سرم بیمار قابل اندازه‌گیری می‌باشند. بدون شناخت درست از نمای پاتولوژی و بیومارکرها نمی‌توان مدیریت درستی بر سرطان پستان در ایران اعمال کرد. از نظر گیرنده‌ها، بیومارکرها گیرنده استروژنی (ER)، گیرنده پروژسترونی (PR)، P53 و انکوژن HER2¹ مهم هستند ولی فقط گیرنده ER با افزایش سن مرتبط است و در چند مطالعه با افزایش سن، میزان مثبت بودن گیرنده ER بالاتر می‌رود که منجر به پیش‌آگهی بهتر بیماری در سنین بالا می‌شود (۳۵ و ۳۶). بروز متاستاز با P53 ارتباط دارد ولی با گیرنده‌های استروئیدی رابطه معنی‌داری ندارد (۴۴). در مطالعه‌ای، تومور مارکر CA15-3² عامل مستقل در عود سرطان

¹ human epidermal growth factor receptor 2

² Cancer Antigen 15-3

پستان معرفی شد (۴۳). در داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان روی ۳۰۰۰ بیمار عواملی مانند سن ابتلا، تحصیلات، تعداد بارداری، تعداد زایمان، سابقه شیردهی، مصرف غذای چرب، نوع جراحی، اندازه تومور، تعداد غدد لنفاوی درگیر، مرحله بالینی، نوع و درجه پاتولوژی، درگیری زیر بغل و همچنین سابقه هورمون درمانی با عود رابطه معنی دار داشتند. در مطالعه‌ای در مورد بررسی علل عود، دو عامل یعنی فقدان گیرنده استروئیدی و درگیری لنفو واسکولر با میزان عود ارتباط معنی داری داشت. اندازه تومور و تعداد غدد لنفاوی درگیر در میزان عود موثر نبودند (۴۵). در مطالعه دیگری بر روی ۲۵۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان که در سال های ۲۰۱۰-۲۰۰۲ تحت درمان حفاظتی قرار گرفته بودند، بین بیماران با غدد لنفاوی مثبت با آنهایی که منفی بودند از نظر آماری تفاوت معنی دار وجود نداشت و میزان عود موضعی بعد از جراحی ۹٪ بود (۴۶). در برخی مطالعات، میزان عود موضعی بعد از عمل جراحی با حفظ پستان، از ۶ تا ۴۳ درصد متغیر بود که با رادیو تراپی حدود ۷۰٪ کاهش داشت (۴۷). عود موضعی یک عامل پیشگویی کننده برای متاستازهای سیستمیک است (۴۸،۴۹). تلاشهای زیادی برای تشخیص فاکتورهای پیش‌بینی کننده عود انجام شده است. افزایش اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی زیربغل، تومورهای موضعی متعدد، تومورهای با حاشیه مثبت، داشتن تاریخچه فامیلی سرطان پستان و جهش های BRAC1، BRAC2 به عنوان عوامل پیشگویی کننده عود بعد از جراحی سرطان پستان پیشنهاد شده‌اند (۵۰).

نوع سرطان و درجه پاتولوژیک آن، حضور آمبولی تومور، تهاجم اندولنفاتیک، گیرنده های استروژن منفی، افزایش بیان ژن HER2 (۵۱) و مثبت شدن P53 (۵۱) متغیرهایی هستند که با خطر ابتلا به عود موضعی همراه هستند. داده های بالینی نشان دادند که افزایش بیان ژن HER2 باعث افزایش مقاومت سلولی به رادیاسیون و در نتیجه باعث افزایش میزان عود بعد از درمان جراحی حفظ پستان می‌شود (۵۲).

در مطالعه‌ای نشان داده شده است که در بیماران با درمان جراحی حفظ پستان و LVI^۱ تومور مثبت، میزان عود بعد از جراحی بیشتر است اما عوامل دموگرافیک، بالینی و پاتولوژی و مارکرهای بیولوژیک (گیرنده پروژسترون، HER2 و P53) هیچ اثری بر روی عود نداشته و توصیه شده که در ارزیابی این بیماران، گیرنده استروژن و LVI به عنوان عامل پیش آگهی در بیماران درمان شده با درمان جراحی با حفظ پستان در نظر گرفته شوند (۴۶). در مطالعه داده کاوی مرکز تحقیقات سرطان، بیومارکرهای ER، PR و HER2 با عود بیماری رابطه معنی دار داشتند ولی P53 با عود بیماری رابطه معنی داری نداشت.

مشکلات خلقی بیماران مبتلا به سرطان

سرطان پستان باعث ترس، ناامیدی و آسیب های روانی می‌شود و روی جنبه‌های مختلف زندگی فرد مانند وضعیت جسمی، معنوی و عاطفی تاثیر می‌گذارد (۵۳). از آنجایی که وضع ظاهری اکثر بیماران تغییر می‌کند (ریزش مو، از دست دادن یک عضو) (۵۴) تاثیرات روانی زیادی ایجاد می‌شود (۵۵). وقتی نمای ظاهری پستان در نتیجه درمان تغییر می‌کند آنهایی که به نمای ظاهری بیشتر اهمیت می‌دهند، کمتر با وضعیت جدید سازگاری پیدا می‌کنند. تصویر بدنی با گذشت زمان بهتر می‌شود. معمولاً اضطراب در مورد بیماری و تاثیر آن که بر ظاهر فرد می‌گذارد در

¹ Lymphovascular invasion

دوره شروع درمان بالاست، اما این بیماران با گذشت زمان نسبت به وضعیت خود سازگارتر شده و اضطراب و نگرانی‌های آن‌ها کمتر می‌شود (۵۶). بیمارانی که احساسات بهتری درباره بدنشان دارند، باورهای قویتری در توانایی مقابله با بیماری و درمان آن دارند (۵۷).

در مطالعه‌ای که در رابطه با تصویر بدنی و عزت نفس روی بیماران مبتلا به سرطان پستان که توسط دو روش جراحی حفظ پستان و ماستکتومی صورت گرفت مشخص شد نوع عمل جراحی انجام شده تأثیری بر روی این دو خصوصیت (تصویر بدنی و عزت نفس) ندارد (۵۶). عزت نفس نیز می‌تواند مانع استرس بیمار شود، در برخی مطالعات گفته شده که عزت نفس بالا با پائین بودن افسردگی و بالا بودن بهزیستی رابطه دارد (۵۸). معنویت یک عامل مهم است که بطور فزاینده‌ای در بین روانشناسان و متخصصان سلامت مورد توجه قرار گرفته است (۵۳). مطالعات متعدد نشان داده اند که بین معنویت‌درمانی و امید و شادی و رضایت از زندگی ارتباط وجود دارد (۵۹،۶۰). ترغیب به جستجوی معنویت، می‌تواند به عنوان منبعی مؤثر برای مقابله با پاسخ‌های جسمانی-روانی به سرطان عمل کند (۶۱). شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد مداخلات معنوی می‌توانند در پیگیری و بهبود طیفی از بیماری‌های جسمانی مختلف و کنار آمدن با درد مزمن، بیماری و مرگ، کمک‌کننده باشند (۶۲). در ایران و شاید سایر کشورهای مذهبی، مداخلات معنوی یک راهبرد مؤثر برای افزایش کیفیت زندگی بوده و حمایت‌های اجتماعی به زنان مبتلا به سرطان پستان کمک می‌کند که تجربیات مناسبی برای درک و تحمل این بیماری بدست آورند (۶۳). در مطالعه دیگری بعضی از عوامل مؤثر بر کیفیت زندگی زنان مبتلا به سرطان پستان ۶ عامل رضایت از زندگی، خوش‌بینی، امیدواری، حمایت‌های اجتماعی، اعتماد به نفس و معنویت بررسی شد و در نهایت مشخص شد این عوامل می‌توانند ۱۷٪ کیفیت زندگی را افزایش دهند (۶۴).

در پژوهشی در مرکز تحقیقات سرطان نشان داده شد که تغییر بیان ژن گیرنده‌های دوپامینی ممکن است یک رویکرد جدید درمانی برای سرطان پستان باشد. همچنین در مطالعه دیگری که برای بررسی بیان ژن گیرنده دوپامین در بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفت مشخص شد که بیان ژن‌های DRD2^۱ و DRD4^۱ به عنوان عوامل مرتبط با استرس، در بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابند (۶۵).

کیفیت زندگی

در دهه‌های اخیر، کیفیت زندگی به عنوان پیامدی در درمان بیماران مبتلا به سرطان مورد توجه متخصصان بالینی و محققین علوم بهداشتی بوده است. عموماً پیامدهای درمان در سرطان با عوامل بالینی نظیر پاسخ به درمان، بقا و بقای عاری از بیماری مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (۶۶، ۶۷). مطالعات نشان داده اند که انجام درمان کمکی به عنوان درمان اولیه و پائین بودن سطح کیفیت زندگی بر میزان بقا ۵ ساله، ارزش پیشگویی‌کننده دارد. بنابراین، به‌منظور بهبود بقا بیماران مبتلا به سرطان پستان، علاوه بر بکارگیری دستورالعمل‌های درمانی معتبر، ارتقا کیفیت زندگی بیماران باید مورد توجه قرار گیرد (۶۸).

^۱ Dopamine Receptor D

پیشگیری و کنترل

پیشگیری سطح اول

پیشگیری اولیه در سرطان‌ها بسیار متفاوت است ولی اگر اقدامات پیشگیرانه برای کم کردن و حذف عوامل خطر (به عنوان مثال عوامل خطر اصلی شامل استعمال دخانیات، پیشگیری از افزایش وزن، افزایش فعالیت‌های بدنی و عدم مصرف الکل) صورت گیرد، در سال‌های طولانی آینده، امکان مهار سرطان‌ها از جمله سرطان پستان وجود دارد. البته در سرطان پستان، بحث دارویی نیز مطرح است، به نحوی که آسپرین، تاموکسیفن، متفورمین و ویتامین D را در پیشگیری اولیه و مدیریت سرطان پستان موثر می‌دانند. امروزه عوامل معنوی نیز با شدت و حدت بیشتری در پیشگیری‌های اولیه، ثانویه و ثالثیه سرطان پستان دخالت داده می‌شوند.

درمان‌های دارویی پیشگیری کننده^۱

پس از کشف داروی شیمیایی ضد استروژن (تاموکسیفن) که توانست جایگاه خوبی در درمان گروه زیادی از مبتلایان به سرطان پستان پیدا کند، زمزمه استفاده از این دارو برای پیشگیری از بروز بیماری در افراد سالم و به‌ویژه در افراد در معرض خطر مانند کسانی که سابقه فامیلی مثبت دارند، آغاز شد و رونق زیادی گرفت. اگرچه امروزه به عنوان یک روش استاندارد پیشگیری مورد قبول و استفاده جهانی نیست، اما به صورت‌های مختلف از این روش استفاده می‌شود و نباید از نظر دور نگهداشته شود. در مطالعه‌ای که در یک جامعه اروپایی انجام شد، تاموکسیفن حدود ۱۳ درصد احتمال بروز سرطان پستان را در جامعه مصرف‌کننده کاهش داده است (۱، ۶۹).

آسپرین با حمله به کارسینوژن‌های پستان از جمله $TGF-\beta$ دارای خاصیت درمانی و یا پیشگیری‌کننده از سرطان پستان می‌باشد (۷۰). استفاده از آسپرین موجب کاهش بروز سرطان پستان می‌شود (۷۱). تجویز آسپرین پس از تشخیص سرطان پستان، می‌تواند باعث کاهش مرگ مربوط به بیماری مذکور و یا سایر علل مرگ شود (۷۲). همچنین زنان با وزن بالاتر بیش از خانم‌ها با وزن طبیعی از مصرف آسپرین بهره می‌برند (۷۳).

مت‌فورمین که داروی قدیمی کنترل قند خون می‌باشد، امروزه از داروهای پیشگیری‌کننده سرطان پستان به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت است. رابطه این دارو با هورمون رشد شبه انسولینی^۳ که از عوامل پرولیفراتیو است، جایگاه معتبر علمی به این دارو بخشیده است. در مطالعاتی که بر روی مصرف متفورمین در بیماران مبتلا به سرطان پستان صورت گرفت، نشان داده شد که این دارو می‌تواند باعث افزایش بقای بیماران دیابتی مبتلا به سرطان پستان شود (۷۴).

استاتین‌ها که داروهای پرمصرفی در کنترل چربی خون و سندرم های متابولیک هستند هم از عوامل پیشگیری‌کننده محسوب می‌شوند که هنوز نیاز به تحقیق‌های بیشتر برای اثبات این مدعی می‌باشد.

¹ Chemoprevention

² Transforming Growth Factor Beta

³ Insulin Like Growth Hormone

به تازگی مطالعاتی منتشر شده‌اند که مصرف ویتامین D را در پیشگیری از تغییرات بدخیمی و یا پیشرفت انواع مختلف سرطان مانند سرطانهای پستان، پروستات، کولورکتال و همچنین برخی بدخیمی‌های خونی موثر دانسته‌اند. این یافته‌ها، احتمال فایده بالینی در استفاده از این ویتامین به عنوان ضدسرطان و پیشگیری کننده را مطرح می‌سازد (۷۵). همچنین در مطالعه دیگری ذکر شده که ویتامین D با میزان جذب بیش از ۵ میکروگرم در روز به عنوان یک عامل محافظت‌کننده در مقابل سرطان پستان در زنان با وزن طبیعی که در سنین پیش از یائسگی قرار دارند، محسوب می‌شود (۷۶).

وجود سابقه فامیلی و جهش‌های ژنی اختصاصی

در افرادی که سابقه فامیلی مثبت سرطان پستان به ویژه در بستگان درجه یک مثل پدر، مادر، برادر، خواهر و فرزند دارند، احتمال بروز سرطان پستان تا ۲/۵ برابر بیشتر می‌شود. در این مورد به طور عمومی اقدام خاص پیشگیری وجود ندارد و تنها باید با برنامه‌ریزی عملی به تشخیص زودرس سرطان رسید. سرطان پستان همانند بقیه سرطان‌ها، ژنتیکی نیست و در گروه بیماری‌های ارثی قرار نمی‌گیرد ولی بعضی از کشورها در افرادی که بیش از ۲ یا ۳ نفر از اعضای بستگان درجه یک، یا دو نفر درجه یک با یک تا ۲ نفر درجه ۲، یا یک مرد از بستگان درجه یک مبتلا به سرطان پستان هستند، احتمال جهش ژنی برای BRCA1 و BRCA2 وجود دارد و مشاوره ژنتیکی و در صورت لزوم، انجام این آزمایش برای بستگان درجه ۱ توصیه می‌شود. در صورت مثبت بودن این آزمایش، سه توصیه برای افراد سالم با ژن جهش‌یافته ارائه می‌شود.

الف - مراقبت کلینیکی بیشتر برای کشف زودرس سرطان

ب - درمان دارویی پیشگیری‌کننده در موارد خاص

ج - برداشتن پستان برای پیشگیری از بروز سرطان پستان. حذف پستان که معمولاً با روش‌های جراحی زیروستی و بازسازی فوری پستان با استفاده از پروتز انجام می‌شود، موثرترین روش پیشگیری از بروز سرطان پستان در این گروه خاص است که گاهی ۹۵ تا ۹۷ درصد اثربخشی دارد. بدیهی است انجام آزمایش‌های ژنتیکی در گروه‌های خاص و متعاقب آن، انجام چنین درمان‌هایی مستلزم صرف هزینه و آگاهی‌بخشی‌های اختصاصی است که باید مورد توجه قرار گیرد (۱).

پیشگیری سطح دوم

درمان سرطان پستان برحسب سن بیمار، نوع پاتولوژی، مرحله بالینی و شاخص‌های بیولوژیک کاملاً متفاوت است ولی معمولاً در موارد زیر خلاصه می‌شود:

جراحی به عنوان موثرترین درمان و درمان‌های جانبی شامل شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و هورمون‌درمانی می‌باشند. با توجه به توفیق مداخلات معنوی در مدیریت سرطان پستان از ابتدا تا انتها، این موضوع هم جایگاه ویژه‌ای پیدا کرده است. در آماری که آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان وابسته به انجمن سرطان آمریکا منتشر کرده است به طور کلی و یا به طور مصداقی در درمان سرطان پستان، جراحی را ۴۹ درصد، رادیوتراپی ۴۰ درصد و شیمی‌درمانی

را ۱۱ درصد موثر اعلام کرده است. اخیراً با بروز علم اپی ژنتیک و کشف مسائل مربوط به فاکتورهای ناشی از هایپوکسی نسجی^۱ (HIF) یک و دو، آلفا و بتا، موضوع این درمانهای کلاسیک امروز تا حدی زیر سوال رفته است. بحث مداخلات اپی ژنتیک بیش از پیش مورد توجه واقع شده است (۱۱). برای تعیین شدت بیماری و نحوه درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان عوامل متعددی مانند اندازه تومور، درگیری غدد لنفاوی و نوع آسیب شناسی مورد ارزیابی قرار می گیرند. خطر عمده در درمان سرطان پستان، بروز متاستاز و عود مجدد است بنابراین تشخیص زود هنگام بیماری، احتمال موفقیت درمان را افزایش می دهد (۷۷). بیمارانی که تومورهای با گیرنده های مثبت استروژن و پروژسترون دارند به درمان با داروهای آنتی استروژن مانند تاموکسیفن پاسخ بهتری خواهند داد. جراحی پستان و زیربغل در طول دهه های گذشته دستخوش تغییرات وسیعی شده است. امروز در ایران حدود ۶۰ درصد از بیماران امکان جراحی با روش حفظ پستان را دارند که در این موارد رادیوتراپی از اجزا اصلی درمان محسوب می شود. مصرف داروهای شیمی درمانی در ایران با استانداردهای جهانی همخوانی ندارد و دارو گاهی بیش از حد لزوم و بدون در نظر رفتن هزینه- اثربخشی استفاده می شود (۱). درمان سرطان پستان علاوه بر مهارتهای بالینی گروه معالج، نیازمند حمایت های آزمایشگاهی و تصویربرداری است که لازم است با عنایت بیشتری از سوی مدیران حوزه سلامت، مراقبت و ارزیابی شود.

پیشگیری سطح سوم

پیشگیری ثالثیه سرطان پستان مانند سایر سرطان ها نیاز به درمان های حمایتی و تسکینی دارد، به خصوص افرادی که عمل جراحی برداشتن کامل سینه (توتال ماستکتومی) را انجام می دهند علاوه بر اقدامات بازسازی پستان نیاز به اقداماتی از قبیل بازتوانی روانی دارند البته باید فاکتورهای اجتماعی هم در نظر گرفته شوند.

سایر اقدامات کنترلی

طب مکمل

استفاده از طب مکمل و جایگزین بطور فزاینده ای در بیماران سرطانی به خصوص بیماران مبتلا به سرطان پستان رواج یافته است (۷۸). مطالعات متعددی نشان داده است که استفاده از درمان های جایگزین در میان بیماران سرطانی به طور کلی و در بیماران مبتلا به سرطان پستان به ویژه افرادی که افسردگی، اضطراب و ترس از عود دارند و از سلامت روانی کمتر برخوردارند رواج یافته است (۷۹). دعا و نیایش یکی از شایع ترین روش های درمانی در طب مکمل است (۸۰). بر اساس مطالعه ای، مداخلات معنوی باعث تغییر بیان ژن های گیرنده دوپامین در بیماران مبتلا به سرطان پستان می شود که این یافته می تواند موجب تغییر واضح در مدیریت و درمان سرطان شده و تاثیر درمان های مکمل مانند مداخلات معنوی را در کنار درمان های پزشکی مرسوم مشخص نماید (۳۸).

¹ Hypoxia Inducible Factor

۱. اکبری م. ا. محمدی گ. سرطان های زنان در ایران. ۱۳۹۳، تهران: محسن. ۲۲۸.
2. International Agency for Research on Cancer, Globocan 2012, [cited by 2015 sep] Available from URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. 2010: p. 29.
4. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90.
5. Ministry of Health and Medical Education, Center for Disease Control and Prevention, Cancer Office. Iranian Annual of National Cancer Registration Report 2010. 1st edition, Tehran, Iran: Javan Pub; 1394.
6. Parkin D, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents Vol. VIII. IARC scientific publications, 2002. 155.
7. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of oncology* 2003; 14: 128-49.
8. Khatib OM, Modjtabai A. Guidelines for the early detection and screening of breast cancer. 2006: World Health Organization, Regional Office for the Eastern Mediterranean.
9. Yavari P, Hislop TG, Bajdik C, et al. Comparison of cancer incidence in Iran and Iranian immigrants to British Columbia, Canada. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7:86-90.
10. Li Ch. Breast Cancer Epidemiology, (ed.). New York: Springer; 2010.
11. Trygve Tollefsbol. Cancer Epigenetic. USA: CRC press, Taylor & Francis Group; 2013.
12. American Cancer Society. Breast Cancer. Website: [cited 2015 Sep]; Available from: URL: cancer.org/breastcancer.
13. Ferlay J, Forman D, Mathers CD, Bray F. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010. *The Lancet* 2012; 379: 1390-91.
14. Arabkheradmand a, Safari a, Seifoleslami M, et al. Down-regulated microRNA-124 expression as predictive biomarker and its prognostic significance with clinic pathological features in breast cancer patients. *Diagnostic Pathology* 2015 10:178.
15. Mohaghegh P, Yavari P, Akbari ME, et al. Associations of demographic and socioeconomic factors with stage at diagnosis of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 1627-31.
16. Karimi A, Delpisheh A, Sayehmiri K, et al. Predictive Factors of Survival Time of Breast Cancer in Kurdistan Province of Iran between 2006-2014: A Cox Regression Approach. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15: 8483-8.
17. Oloomi M, Bouzari S, Mohagheghi MA, Khodayaran-Tehrani H. Molecular Markers in Peripheral Blood of Iranian Women with Breast Cancer. *Cancer Microenvironment* 2013; 6:109-16.
18. Akbari ME, Khayamzadeh M, Khoshnevis SJ, et al. Five and ten years survival in breast cancer patients mastectomies vs. breast conserving surgeries personal experience. *IJCP* 2008; 2: 53-6.
19. Mousavi S.M., Montazeri A, Mohagheghi MA, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *The breast journal*, 2007; 13:383-91.
20. Movahedi M, Haghighat S, Khayamzadeh M, et al. Survival Rate of Breast Cancer Based on Geographical Variation in Iran, a National Study. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2012; 14: 798-804.
21. DeSantis C, Melissa M, Siegel R. Breast cancer facts and figures 2009-2010. American Cancer Society: Atlanta, 2010.

22. Akbari A, Razzaghi Z, Homae F, et al. Parity and breastfeeding are preventive measures against breast cancer in Iranian women. *Breast Cancer* 2011; 18: 51-5.
 23. Haghghat S, Akbari ME, Ghaffari S, Yavari P. Standardized breast cancer mortality rate compared to the general female population of Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 5525-8.
 24. Rezaianzadeh A, Heydari ST, Hosseini H, et al. Prevalence of Breast Cancer in a Defined Population of Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2011; 13: 647-50.
 25. Tontab Haghghi S, Lamyian M, Granpaye L. Assessment of the level of health literacy among fertile Iranian women with breast cancer. *Electronic Physician* 2015; 7: 1359-64.
 26. Sepandi M, Akrami M, Tabatabaee H, et al. Breast cancer risk factors in women participating in a breast screening program: a study on 11,850 Iranian females. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 8499-8502.
 27. Fallahzadeh H, Momayyezi M, Akhundzardeini R, Zarezardeini S. Five year survival of women with breast Cancer in Yazd. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014, 15, 6597-6601.
 28. Yasemi M, Hafezi Ahmadi MR, Khajavikhan J, et al. An 8 Years Retrospective Study of Breast Cancer Incidence in Ilam Province, Western Iran. *J Clinic and Diag Res* 2013; 7: 2923-5.
 29. Harirchi I, Kolahdoozan S, Karbakhsh M, et al. Twenty years of breast cancer in Iran: downstaging without a formal screening program. *Ann Oncol* 2011; 22: 93-7.
 30. Harford JB. Breast-cancer early detection in low-income and middle-income countries: do what you can versus one size fits all. *The lancet oncology* 2011; 12: 306-12.
 31. Harirchi I, Karbakhsh M, Montazeri A, et al. Decreasing trend of tumor size and downstaging in breast cancer in Iran: results of a 15-year study. *European J Cancer Prev* 2010; 19: 126-130.
 32. Mousavi SM, Zheng T, Dastgiri S, Miller AB. Age distribution of breast cancer in the middle East, implications for screening. *The breast Journal* 2009; 15: 677-9.
۳۳. طرح پایش عوامل خطر بیماریهای غیرواگیر - ۱۳۹۲ - وزارت بهداشت
34. Ghiasvand R, Maram ES, Tahmasebi S, Tabatabaee SH. Risk factors for breast cancer among young women in southern Iran. *Int J Cancer* 2011; 129:1443-9.
 35. Zare N, Haem E, Lankarani KB, et al. Breast Cancer Risk Factors in a Defined Population: Weighted Logistic Regression Approach for Rare Events. *Journal of breast cancer* 2013; 16: 214-9.
 36. Lotfi MH, Charkhatti S, Shobairi S. Breast cancer risk factors in an urban area of Yazd city-Iran, 2006. *Acta Medica Iranica* 2008; 46: 258-264.
۳۷. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مطالعه ملی بار بیماریها و آسیب ها در ایران. ۱۳۸۶
38. Akbari ME, Kashani FL, Ahangari G, et al. The effects of spiritual intervention and changes in dopamine receptor gene expression in breast cancer patients. *Breast cancer* 2015; Nov 23 [Epub ahead of print].
 39. Basro S, Apffelstaedt JP. Breast cancer in young women in a limited-resource environment. *World J Surg* 2010; 34:1427-33.
 40. Akbari ME, Mirzaei HR, Soori H. 5 year's survival of breast cancer in Shohada-e-Tajrish and Jorjani hospitals 2006; 9: 39-44.
 41. Baghestani AR, Shahmirzalou P, Zayeri F, et al. Prognostic factors for survival in patients with breast cancer referred to Cancer Research Center in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:5081-4.
 42. Appert-Collin A, Hubert P, Crémel G, Bennisroune A. Role of ErbB Receptors in Cancer Cell Migration and Invasion. *Front Pharmacol* 2015; 6:283.
۴۳. هاشمی ع، منتظری ع، اکبری م ا، نجفی م، حقیقت ش. نقش تومور مارکرها در عود سرطان پستان. دانشگاه علوم پزشکی گیلان.

44. Zhang SJ, Hu Y, Qian HL, et al. Expression and significance of ER, PR, VEGF, CA15-3, CA125 and CEA in judging the prognosis of breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14:3937-40.
۴۵. سیرتی ف، قهاری آ. تعیین فراوانی فاکتورهای پیش آگهی دهنده در سرطان پستان و بررسی ارتباط آنها با یکدیگر وبا سن و وضعیت منوپوز بیماران. فصلنامه بیماریهای پستان ایران، ۱۳۸۷، ۱: ۲۴.
46. Akbari ME, Mozaffar M, Heidari A, et al. Recurrence and Survival Effect in Breast Conserving Surgery: What are the Predictive and/or Prognostic Factors? *Iranian Journal of Cancer Prevention* 2011; 4: 49-54.
47. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227-32.
48. Francis M, Cakir B, Ung O, et al. Prognosis after breast recurrence following conservative surgery and radiotherapy in patients with node-negative breast cancer. *British journal of surgery* 1999; 86: 1556-62.
49. Kemperman H, Borger J, Hart A, et al. Prognostic factors for survival after breast conserving therapy for stage I and II breast cancer. The role of local recurrence. *European Journal of Cancer* 1995; 31): 690-8.
50. Noguchi S, Koyama H, Kasugai T, et al. A case-control study on risk factors for local recurrences or distant metastases in breast cancer patients treated with breast-conserving surgery. *Oncology* 1997; 54: 468-74.
51. Haffty BG, Brown F, Carter D, Flynn S. Evaluation of HER-2 neu oncoprotein expression as a prognostic indicator of local recurrence in conservatively treated breast cancer: a case-control study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 35: 751-7.
52. Sartor CI. Biological modifiers as potential radiosensitizers: targeting the epidermal growth factor receptor family. In *Seminars in oncology*. 2000.
53. Hannabuss S. Psychotherapy and Spirituality: Crossing the Line between Therapy and Religion. *Library Review* 2001; 50:99-107.
54. Moreira H, Silva S, Marques A, Canavarro MC. The Portuguese version of the Body Image Scale (BIS)—psychometric properties in a sample of breast cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2010; 14: 111-8.
۵۵. مختاری ل. رضایی م. حبیب زاده ح. باورهای بهداشتی و رفتارهای تشخیصی زودرس سرطان پستان در بین کارکنان بهداشتی زن خوی. فصلنامه علمی پژوهشی بیماریهای پستان ویژه چهارمین کنگره بین المللی سرطان پستان، ۱۳۸۷.
۵۶. صادقی صومعه علیایی ر. خدابخشی کولایی آ. اکبری م. ا. کلهرنیا گلکار م. تصویر بدنی و عزت نفس: مقایسه دو گروه از زنان مبتلا به سرطان پستان. فصلنامه بیماریهای پستان ایران، تابستان و پائیز ۹۱ (شماره دوم وسوم)، ۲۹-۱۶.
57. Pikler V, Winterowd C. Racial and body image differences in coping for women diagnosed with breast cancer. *Health Psychology* 2003; 22:632-7.
58. Schroevers MJ, Ranchor AV, Sanderman R. The role of social support and self-esteem in the presence and course of depressive symptoms: a comparison of cancer patients and individuals from the general population. *Social Science & Medicine* 2003; 57:375-85.
59. Holder MD, Coleman B, Wallace JM. Spirituality, religiousness, and happiness in children aged 8–12 years. *Journal of Happiness Studies* 2010; 11: 131-150.
60. Fallah, R. Spirituality, hope and mental health in breast cancer patients. In *Palliative medicine in the 21st century congress*. 2010.
61. Meraviglia MG. The effects of spirituality on well-being of people with lung cancer. *Oncol Nurs Forum* 2004; 31:89-94.

62. Ghahari S, Fallah R, Bolhari J, et al. Effectiveness of cognitive-behavioral and spiritual-religious interventions on reducing anxiety and depression of women with breast cancer. Article in Persian]. Know Res Appl Psychol 2012; 13:33-40.
63. Hoseini L, Lotfi Kashani F, Akbari ME, Sarafraz S. Predictive factors influencing the illness perception and quality of life in Iranian breast cancer patients. International Journal of Current Life Sciences 2014; 4: 5121-6.
64. Hoseini L, Akbari ME, Lotfi Kashani F. The impact of life satisfaction, optimism, hopefulness, social support, self-esteem and spirituality on the quality of life in women diagnosed with breast cancer. International Journal of Current Life Sciences 2014; 4:5299-304.
65. Pornour M, Ahangari G, Hajazi S, et al. Dopamine receptor gene (DRD1-DRD5) expression changes as stress factors associated with breast cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15:10339-43.
66. Tamburini M. Health-related quality of life measures in cancer. Annals of oncology 2001; 12:S7-S10.
67. Aapro M. Survival and Quality of Life: Comparing End Points in Oncology: Conference Proceedings; 24-25 February 2000, Naples, Italy. 2001: Kluwer.
68. وحدانی نیا م. صدیقی ژ. منتظری ع. ارزش پیشگویی کیفیت زندگی بر میزان بقای ۵ ساله در بانوان مبتلا به سرطان پستان: یک مطالعه مقطعی. فصلنامه پایش، ۱۳۸۳، ۱: ۴۵-۳۹.
69. Fisher B, Costantino JP. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. Journal of the National Cancer Institute 1998; 90:1371-88.
70. Maity G, De A, Das A, et al. Aspirin blocks growth of breast tumor cells and tumor-initiating cells and induces reprogramming factors of mesenchymal to epithelial transition. Lab Invest 2015; 95:702-17.
71. Yiannakopoulou ECh. Aspirin and NSAIDs for breast cancer chemoprevention. Eur J Cancer Prev 2015; 24:416-21.
72. Fraser DM, Sullivan FM, Thompson AM, Mc Cowan C. Aspirin use and survival after the diagnosis of breast cancer: a population-based cohort study. Br J Cancer 2014; 111:623-7.
73. Cui Y, Deming-Halverson SL, Shrubsole MJ, et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and reduced breast cancer risk among overweight women. Breast Cancer Res Treat 2014; 146:439-46.
74. Yang T, Yang Y, Liu S. Association between metformin therapy and breast cancer incidence and mortality: evidence from a meta-analysis. J Breast Cancer 2015; 18:264-70.
75. Giammanco M, Di Majo D, La Guardia M, et al. Vitamin D in cancer chemoprevention. Pharm Biol 2015; 53:1399-434.
76. Lee MS, Huang YC, Wahlqvist ML, et al. Vitamin D decreases risk of breast cancer in premenopausal women of normal weight in subtropical taiwan. J Epidemiol. 2011; 21:87-94.
77. Faradmal J, Kazemnejad A, Khoda bakhshi R, et al. Comparing three adjuvant chemotherapy regimes after modified radical mastectomy in breast cancer patients using log-logistic model. Koomesh 2010; 11: Pe279-Pe287.
78. Cassileth, BR, Schraub S, Robinson E, Vickers A. Alternative medicine use worldwide. Cancer 2001; 91: 1390-3.
79. Correa-Velez I, Clavarino A, Barnett AG, Eastwood H. Use of complementary and alternative medicine and quality of life: changes at the end of life. Palliative medicine, 2003; 17: 695-703.
80. Montazeri A, Sajadian A, Ebrahimi M, Akbari ME. Depression and the use of complementary medicine among breast cancer patients. Supportive Care in Cancer 2005; 13: 339-42.

سرطان مری

دکتر رضا ملک زاده، دکتر غلامرضا روشندل

سرطان مری شامل دونوع اصلی سرطان سلول سنگفرشی و آدنوکارسینوم می باشد (۱، ۲). سارکوم و کارسینوم سلول کوچک تقریبا ۱ تا ۲ درصد از موارد سرطان مری را تشکیل می دهند. بندرت ممکن است لنفوم، تومورهای کارسینوئید و ملانوم نیز در مری رخ دهد. در ادامه به بحث در مورد پاتوژنز شایعترین انواع سرطان مری یعنی سرطان سلول سنگفرشی و آدنوکارسینوم می پردازیم.

پاتوژنز و سیر طبیعی سرطان سلول سنگفرشی مری

سرطان سلول سنگفرشی، شایع ترین نوع سرطان مری در دنیا، به ویژه در کشورهای درحال توسعه می باشد (۳)، (۴). بطور کلی پاتوژنز سرطان سلول سنگفرشی مری شامل دو مرحله است (۵، ۶). در مرحله اول بدلیل مواجهه فرد با برخی عوامل خطر، بافت سالم مخاط مری دچار تغییراتی می شود. به این تغییرات، دیسپلازی سنگفرشی مری^۱ می گویند (۷، ۸). سپس در مرحله دوم و با گذشت زمان و ادامه مواجهه با عوامل خطر، ضایعه های دیسپلازی سنگفرشی مری دچار تغییرات سرطانی شده و به سمت سرطان سلول سنگفرشی مری پیشرفت می کند. به عبارت دیگر، ضایعه های دیسپلازی سنگفرشی مری بعنوان ضایعه های پیش سرطانی برای سرطان سلول سنگفرشی مری محسوب می شوند (۸).

از نظر بافت شناسی، فرآیند پیشرفت دیسپلازی سنگفرشی به سمت سرطان سلول سنگفرشی مری به سه مرحله تقسیم می شود (۷، ۹). این مراحل شامل دیسپلازی سنگفرشی با درجه خفیف، متوسط و شدید می باشند. در حقیقت در طی فرآیند پاتوژنز سرطان سلول سنگفرشی مری، ابتدا در بافت نرمال اپیتلیوم مری ضایعه های دیسپلازی سنگفرشی با درجه خفیف ایجاد شده و به مرور زمان این ضایعه ها تبدیل به دیسپلازی با درجه متوسط و شدید شده و در نهایت به سمت سرطان سلول سنگفرشی مری پیشرفت می کنند. البته ازوفاژیت نیز بعنوان یکی از ضایعه های غیرطبیعی مری بوده و نظریه ارتباط ازوفاژیت با ایجاد ضایعه های سرطانی در مری نیز مطرح شده است. ولی نتایج مطالعه های انجام شده در استان گلستان نشان داد که ازوفاژیت نمی تواند بعنوان یک ضایعه پیش سرطانی در سرطان مری در نظر گرفته شود (۱۰).

نتایج یک مطالعه در چین بر روی بیماران مبتلا به درجات مختلف دیسپلازی سنگفرشی مری نشان داد که پس از یک پیگیری ۱۳ ساله، خطر پیشرفت به سمت سرطان سلول سنگفرشی مری در افراد مبتلا به دیسپلازی سنگفرشی با درجه خفیف حدود ۲۴٪، در افراد مبتلا به دیسپلازی سنگفرشی با درجه متوسط حدود ۵۰٪ و در افراد مبتلا به دیسپلازی سنگفرشی با درجه شدید، حدود ۷۴٪ است (۱۱). بنابراین، دیسپلازی سنگفرشی متوسط و شدید را می توان بعنوان ضایعه های پیش سرطانی دارای اهمیت بالینی در نظر گرفته و تحت عنوان دیسپلازی با

¹ Esophageal Squamous Dysplasia

درجه بالا^۱ تقسیم بندی نمود. از طرفی دیسپلازی سنگفرشی خفیف که از نظر بالینی اهمیت کمتری دارد، بعنوان دیسپلازی با درجه پایین تقسیم بندی می شود. طبق پروتوکل پیشنهادی برای درمان ضایعه های پیش سرطانی و ضایعه های بدخیم مری، دیسپلازی سنگفرشی با درجه بالا باید بلافاصله پس از تشخیص درمان شوند تا از پیشرفت آنها به سمت سرطان سلول سنگفرشی پیشگیری شود. ولی در مورد ضایعه های دیسپلازی سنگفرشی خفیف (دیسپلازی با درجه پایین) نیاز به اقدام درمانی نیست و افراد مبتلا به این ضایعه ها فقط باید بصورت دوره ای پیگیری شوند (۹).

پاتوژنز و سیر طبیعی آدنوکارسینوم مری

در دهه های گذشته (دهه ۱۹۶۰) میزان بروز آدنوکارسینوم مری بسیار کم بوده و فقط حدود ۱۰٪ از موارد سرطان مری را تشکیل می داد (۱۲). ولی گزارش سال های اخیر نشان دهنده افزایش میزان بروز آدنوکارسینوم مری به ویژه در جوامع توسعه یافته مثل آمریکا، اروپای شمالی و غربی و استرالیا (۱۳، ۱۴) و همچنین برخی جوامع در حال توسعه مثل ایران بوده است (۱۵، ۱۶).

در نخستین مرحله از پاتوژنز آدنوکارسینوم مری، بعلت مواجهه فرد با برخی از عوامل خطر، به ویژه رفلاکس شدید و طولانی مدت اسید معده به مری، مخاط سالم سنگفرشی مری به ضایعه های متاپلازی استوانه ای بنام مری بارت^۲ تبدیل می شود (۱۷). سپس با گذشت زمان و ادامه مواجهه با عوامل خطر، ضایعه های مری بارت به سمت آدنوکارسینوم مری پیشرفت می کنند. در هر سال حدودا ۰/۲ تا ۰/۵ درصد از مبتلایان به ضایعه های مری بارت به سمت آدنوکارسینوم مری پیشرفت می کنند (۱۸، ۱۹). در حقیقت مری بارت، ضایعه پیش سرطانی برای آدنوکارسینوم مری می باشد (۲۰). فرآیند پیشرفت ضایعه های مری بارت به سمت آدنوکارسینوم مری شامل چند مرحله است. این مراحل شامل متاپلازی، دیسپلازی با درجه پایین، دیسپلازی با درجه بالا و آدنوکارسینوم مری می باشد (۱۷). میزان خطر پیشرفت ضایعه های دیسپلازی با درجه بالا بسیار زیاد بوده (بیش از ۳۰٪ در طی ۵ سال) و به همین دلیل دیسپلازی با درجه بالا بعنوان ضایعه پیش سرطانی دارای اهمیت بالینی در نظر گرفته می شود (۲۱). این بیماران باید بدقت از نظر بروز آدنوکارسینوم تحت نظر گرفته شوند و پیشنهاد می شود که این بیماران با روشهای آندوسکوپی تحت درمان قرار گیرند (۱۹). در مورد بیماران مبتلا به دیسپلازی با درجه پایین توصیه می شود که بصورت دوره ای و منظم پیگیری شوند.

پیش آگهی سرطان مری

سرطان مری یک بیماری بسرعت پیشرونده و مهاجم می باشد. بعلت عدم وجود لایه سرروز واقعی در جدار مری، سرطان مری یک سرطان پیشرونده بوده و بسرعت به بافت های مجاور متاستاز می دهد (۲۲). بعلاوه، علائم این بیماری بسیار دیر ظاهر شده و این موجب می شود که بیماران در مراحل انتهایی و پیشرفته بیماری به پزشک

¹ High-grade

² Barrett's esophagus

مراجعه کنند. بنابراین، پیش آگهی بیماری در اغلب موارد بسیار ضعیف است (۲۳). بطور کلی بیش از ۵۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان مری در مراحل پیشرفته یعنی با متاستاز به سایر ارگانها مراجعه نموده که غیرقابل عمل می باشند (۲۴). میزان بقای ۵ ساله سرطان مری در جوامع مختلف متفاوت است. بعبارت دیگر، میزان بقای این بیماران در جوامع توسعه یافته بیشتر از جوامع در حال توسعه می باشد. میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به سرطان مری در آمریکا ۱۷٪ گزارش شده است (۲۵). بر اساس نتایج مطالعه‌های مختلف از ایران، میزان بقای ۵ ساله سرطان مری در استانهای مختلف در حدود ۱۰ درصد بوده است (۲۶، ۲۷) ولی گزارش‌های ارائه شده از برخی از استان‌ها نشان‌دهنده میزان‌های بسیار پایین‌تر بقای سرطان مری در این مناطق می‌باشد. اخیراً نتایج یک مطالعه در استان گلستان نشان داد که میانه بقای مبتلایان به سرطان مری در حدود ۷ ماه بوده و بقای پنج ساله آنها کمتر از ۵٪ است که این یافته بیانگر پیش‌آگهی بسیار ضعیف و بالا بودن بار این بیماری در جامعه استان گلستان می باشد (۲۸).

بروز سرطان مری در دنیا

سرطان مری هشتمین سرطان شایع در دنیا بوده و طبق آمار منتشر شده توسط آژانس بین المللی تحقیقات سرطان، در حدود ۴۵۶۰۰۰ مورد جدید سرطان مری در دنیا در سال ۲۰۱۲ تخمین زده شده که این تعداد ۳/۲ درصد از کل موارد جدید سرطان در دنیا را شامل می‌شود (۲۹). بر اساس این گزارش، میزان بروز استاندارد شده سنی سرطان مری در جهان ۵/۹ در هر صد هزار نفر بوده است. بروز سرطان مری در مردان بیشتر از زنان بوده و میزان بروز استاندارد شده سنی در مردان و زنان به ترتیب ۹ و ۳/۱ در هر صد هزار نفر گزارش شده است. میزان بروز سرطان مری در کشورهای مختلف دنیا بسیار متفاوت است. برخی از مناطق در دنیا بعنوان مناطق پرخطر سرطان مری شناخته شده‌اند. بیشترین میزان بروز سرطان مری در دنیا در بخشهایی از آسیا گزارش شده که به آن کمربند سرطان مری می‌گویند. کمربند سرطان مری از کشور چین در شرق تا کشور ایران در غرب گسترش یافته است. سایر مناطق پرخطر سرطان مری شامل بخشهایی از جنوب شرق آفریقا و همچنین کشورهای برزیل و اروگوئه در آمریکای جنوبی می‌باشد (۲۹).

بروز سرطان مری در ایران

سرطان مری چهارمین سرطان شایع در ایران می باشد. بر اساس گزارش آژانس بین المللی تحقیقات سرطان در سال ۲۰۱۲ در حدود ۵۳۰۰ مورد جدید سرطان مری در ایران رخ داده که این تعداد، ۶/۳ درصد از کل سرطان‌ها در ایران را تشکیل می‌دهد. بر اساس آمار ارائه شده در این گزارش، میزان بروز سالانه سرطان مری در ایران، ۸/۶ نفر در هر صد هزار نفر می‌باشد که نسبت به میانگین جهانی (۵/۹ نفر در هر صد هزار نفر) بطور قابل توجهی بالاتر بوده و به همین دلیل کشور ایران بعنوان یکی از مناطق با خطر بالای بروز سرطان مری شناخته شده است (۲۹). سرطان مری ششمین سرطان شایع در مردان و چهارمین سرطان شایع در زنان ایران می باشد. از کل موارد سرطانی که در سال ۲۰۱۲ رخ داده، ۲۸۹۵ مورد در مردان و ۲۴۴۵ مورد در زنان بوده است. میزان بروز استاندارد

شده سنی سرطان مری در سال ۲۰۱۲ در مردان و زنان ایران به ترتیب ۹ و ۸ نفر در هر صد هزار نفر بوده است (۲۹).

میزان بروز سرطان مری در استانهای مختلف ایران تفاوت قابل توجهی دارد. یکی از پایین ترین میزانهای بروز سرطان مری در ایران، از استان کرمان گزارش شده است. میزان بروز سالانه سرطان مری در مردان و زنان استان کرمان به ترتیب ۲/۳ و ۱/۶ در هر صد هزار نفر گزارش شده است (۱۶). میزان بروز سالانه سرطان مری، ۸/۳ نفر در هر صد هزار نفر در تهران (۳۰)، در مردان و زنان استان اردبیل به ترتیب ۷/۱ و ۶/۷ در هر صد هزار نفر (۳۱)، در مردان و زنان استان گیلان به ترتیب ۶/۹ و ۴/۱ در هر صد هزار نفر (۳۲) و در مردان و زنان استان سمنان به ترتیب ۱۱/۷ و ۸/۸ در هر صد هزار نفر گزارش شده است (۳۳). بالاترین میزان های بروز سرطان مری در ایران از استان گلستان گزارش شده است. میزان بروز سرطان مری در مردان و زنان استان گلستان به ترتیب ۲۴/۳ و ۱۹/۱ نفر در هر صد هزار نفر گزارش شده است (۳۴). استان گلستان از حدود ۴۰ سال قبل بعنوان منطقه ای با بروز بسیار بالای سرطان مری شناخته شده است (۳۵). گزارش های اخیر نشان دادند که میزان بروز این سرطان در استان گلستان در طی دهه های اخیر کاهش یافته است (۳۴، ۳۶) ولی این منطقه هنوز هم بالاترین میزان بروز سرطان مری در ایران را دارا بوده و در مقایسه با سایر مناطق دنیا نیز یکی از بالاترین میزان های بروز این سرطان را دارد. بر اساس اطلاعات منتشر شده در آخرین شماره (شماره ۱۰) از کتاب "بروز سرطانها در ۵ قاره" (۳۷)، بعد از مناطقی از چین و آفریقا، بالاترین میزان بروز سرطان مری در دنیا از استان گلستان گزارش شده است (جدول ۱). نکته قابل توجه در مورد اپیدمیولوژی سرطان مری در استان گلستان این است که میزان بروز این سرطان در بخش های مختلف استان متفاوت است (۳۸). بیشترین میزان بروز سرطان مری در استان گلستان، از منطقه شرق استان یعنی شهرستان های گنبد و کلاله گزارش شده است. میزان بروز سرطان مری در مردان و زنان شهرستان گنبد به ترتیب ۳۷/۵ و ۲۷/۳ نفر در هر صد هزار نفر بوده و این میزان در مردان و زنان شهرستان کلاله به ترتیب ۷۰/۷ و ۴۲/۶ نفر در هر صد هزار نفر بوده است (۳۴). بنابراین، با مقایسه این نتایج با آمار ارائه شده در جدول ۱ می توان نتیجه گرفت که منطقه شرق استان گلستان پس از استانهای Cixian، Yangcheng و Yanting از چین، بالاترین میزان بروز سرطان مری در دنیا را به خود اختصاص داده است. با توجه به اهمیت سرطان مری در این منطقه، و با هدف تعیین عوامل خطر سرطان مری، مطالعه کوهورت استان گلستان در منطقه شرق استان گلستان طراحی و اجرا شد (۳۹، ۴۰). این مطالعه توسط پژوهشکده بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران با همکاری دانشگاه علوم پزشکی گلستان و برخی سازمان ها و نهادهای بین المللی از سال ۱۳۸۳ آغاز شد. مرحله نمونه گیری^۱ مطالعه کوهورت استان گلستان در سال ۱۳۸۷ به پایان رسیده (۴۱) و در حال حاضر مرحله پیگیری^۲ مطالعه در حال اجرا می باشد. بر اساس نتایج مطالعه کوهورت استان گلستان مهمترین عوامل خطر سرطان مری در این منطقه تعیین شده اند که در ادامه بحث در مورد هر یک از عوامل خطر بطور خلاصه توضیح داده خواهد شد.

¹ Enrollment

² Follow up

جدول ۱- فهرست ۱۰ منطقه با بالاترین میزان های بروز سرطان مری در دنیا در مردان و زنان

زنان			مردان		
میزان بروز*	نام کشور	نام منطقه جغرافیایی	میزان بروز*	نام کشور	نام منطقه جغرافیایی
۱۰۸/۵	چین	Cixian County	۱۹۲/۷	چین	Cixian County
۸۵/۵	چین	Yangcheng County	۱۴۹/۵	چین	Yangcheng County
۶۷/۷	چین	Yanting County	۱۰۰/۶	چین	Yanting County
۲۳	مالاوی	Blantyre	۳۷/۶	مالاوی	Blantyre
۱۹/۶	آفریقای جنوبی	PROMEC	۳۲	آفریقای جنوبی	PROMEC
۱۹/۱	ایران	Golestan Province	۲۴/۳	ایران	Golestan Province
۱۵/۳	زیمبابوه	Harare: African	۲۲/۲	زیمبابوه	Harare: African
۱۱/۵	اوگاندا	Kyadondo	۲۱/۵	چین	Zhongshan City
۹/۵	هند	Sikkim State	۲۰/۹	هند	Mizoram
۶/۶	هند	Bangalore	۱۷	چین	Jiashan County

* میزان بروز استاندارد شده سنی در هر صد هزار نفر

عوامل خطر بروز سرطان مری

عوامل متعددی می‌توانند در ایجاد سرطان مری نقش داشته باشند که نقش این عوامل در جوامع مختلف، متفاوت است (۴۲). از آنجایی که سرطان سلول سنگفرشی مری شایعترین نوع این سرطان در ایران است (۴۳-۴۵)، در ادامه به برخی از مهمترین عوامل خطر این بیماری که در مورد آنها شواهد کافی وجود دارد، با تاکید بر شواهد بدست آمده از مطالعه های انجام شده در ایران اشاره خواهد شد.

نوشیدن چای و سایر نوشیدنی های داغ

نقش مصرف غذاها و نوشیدنی‌های داغ در بروز سرطان مری از سال‌ها پیش مطرح شده و گزارش‌های مختلفی در این خصوص ارائه شده است (۴۶، ۴۷). در مطالعه‌ای که اخیراً در استان گلستان انجام شد، نقش مصرف چای داغ در بروز سرطان مری با یک روش دقیق اثبات شد (۴۸). نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف چای خیلی داغ میزان بروز سرطان مری را در حدود ۸ برابر افزایش داده و مصرف چای داغ، این خطر را در حدود ۲ برابر افزایش می‌دهد (جدول ۲). مکانیسم دقیق نقش آسیب حرارتی در اتیولوژی سرطان مری هنوز مشخص نشده است. یکی از فرضیه های مطرح شده این است که آسیب ناشی از حرارت زیاد می‌تواند عملکرد مخاط مری (بعنوان یک سد

دفاعی) را مختل نموده و نفوذ عوامل سرطانزای محیطی مثل هیدروکربن های چندحلقه ای آروماتیک یا ترکیبات N-nitroso به داخل مخاط مری را تسهیل نموده و موجب آغاز یا تسریع فرآیند کارسینوژنز شوند.

مصرف تریاک

تریاک بعنوان یک عامل خطر برای بروز انواع سرطانها و همچنین یک عامل خطر مهم مرگ شناخته شده است (۴۹، ۵۰). در حدود سه دهه قبل در مطالعه‌هایی که بطور مشترک توسط آژانس بین المللی تحقیقات سرطان و انستیتوی تحقیقات سلامت ایران در استان گلستان انجام شد، شواهدی از نقش مصرف تریاک بعنوان یک عامل خطر برای بروز سرطان مری ارائه شد (۵۱). نتایج مطالعه‌های تکمیلی در سال‌های اخیر در همین منطقه نیز بیانگر وجود ارتباط بین مصرف تریاک و خطر بروز و خطر مرگ ناشی از سرطان مری بوده است. در این مطالعه‌ها با روشهای تایید شده، مصرف تریاک در افراد اندازه گیری شد (۵۲). نسبت شانس بروز سرطان مری در افرادی که تریاک مصرف می‌کردند، برابر افرادی بود که تریاک مصرف نمی‌کردند (۵۳). این میزان در مطالعه‌های دیگر از این منطقه ۲ برابر بوده است (۵۴) (جدول ۲). همچنین نسبت خطر مرگ ناشی از سرطان مری در افرادی که تریاک مصرف می‌کردند، برابر افرادی بود که تریاک مصرف نمی‌کردند (۵۵). مصرف تریاک ممکن است از راههای مختلف اثرات سرطان‌زایی داشته باشد. یکی از این راهها، اثرات مضر ناشی از آلکالوئیدهای موجود در تریاک مانند مورفین و کدئین می‌باشد که با تاثیر بر اعضای مختلف بدن، فرد را در معرض ترکیبات سرطان‌زا قرار می‌دهند (۵۶). مکانیسم اصلی سرطان‌زایی تریاک، مواجهه با ترکیبات سرطانزای موجود در دود حاصل از سوختن تریاک (pyrolysates) می‌باشد. این ترکیبها در حقیقت ترکیب های چندحلقه ای حاوی نیتروژن هستند که اثرات سرطان‌زایی آنها در مری در مطالعه‌های مختلف نشان داده شده است (۵۷-۵۹).

مصرف دخانیات

مصرف سیگار بعنوان یکی از عوامل خطر اصلی سرطان مری در کشورهای غربی شناخته شده است. این عامل می‌تواند خطر بروز سرطان مری را ۳ تا ۵ برابر افزایش دهد (۶۰، ۶۱). در مطالعه‌ای در استان گلستان، رابطه مصرف انواع دخانیات شامل سیگار، قلیان و ناس را با بروز سرطان مری بررسی کرده‌اند. نتایج این مطالعه نشان داد که خطر بروز سرطان مری در افرادی که دخانیات مصرف می‌کردند ۱/۷ برابر بوده و این خطر در مورد افرادی که هم دخانیات و هم تریاک استفاده می‌کردند، ۲/۳۵ برابر بوده است (۵۴) (جدول ۲). مصرف دخانیات موجب مواجهه طولانی مدت فرد با بسیاری از عوامل سرطانزا از جمله هیدروکربن‌های چند حلقه‌ای آروماتیک و ترکیب‌های نیتروآمین شده و از این طریق اثرات سرطان‌زایی خود را در فرد موجب می‌شود.

عدم رعایت بهداشت دهان و دندان

نتایج مطالعه‌های متعدد نشان‌دهنده وجود ارتباط بیماری‌های لثه و دندان و بهداشت دهان و دندان و خطر بروز سرطان‌های مختلف از جمله سرطان دهان، معده و مری بوده است (۶۲-۶۶). در مطالعه‌ای که در شمال ایران انجام شد، نتایج نشان داد که بین بروز سرطان مری و عدم رعایت بهداشت دهان و دندان، ارتباط معنی داری وجود دارد (۶۷) (جدول ۲). در این مطالعه نقش مصرف سیگار و تریاک نیز در نظر گرفته شده و پس از کنترل نقش این عوامل مخدوش کننده، میزان خطر بروز سرطان مری در افرادی که بهداشت دهان و دندان را رعایت نکرده و از مسواک استفاده نمی‌کردند، نسبت به افرادی که بطور روزانه از مسواک استفاده می‌کردند، در حدود ۲/۵ برابر بوده است (۶۷). رعایت نکردن بهداشت دهان و دندان موجب تجمع عوامل میکروبی در دهان شده و این عوامل میکروبی با تاثیر بر مواد غذایی موجب تولید برخی ترکیب‌های سرطان زا شامل استالدهید و ترکیب‌های نیتروزامین شده و این ترکیب‌ها سرطازا ممکن است بطور مستقیم با تاثیر بر مخاط مری موجب بروز تغییرات سرطانی در سلول‌های مخاط مری شوند (۶۸، ۶۹).

تغذیه نامناسب

ارتباط بین عوامل تغذیه‌ای با بروز سرطان‌های دستگاه گوارش بخصوص مری و معده در مطالعه‌های مختلف نشان داده شده است (۴، ۷۰-۷۲). دریافت کم میوه‌ها و سبزی‌های تازه، یک عامل خطر بروز سرطان مری بوده و مصرف منظم میوه‌ها و سبزی‌ها بعنوان یک عامل محافظت کننده در برابر سرطان مری شناخته شده است (۷۳-۷۵). در مطالعه‌هایی که در حدود سه دهه قبل در شمال ایران انجام شد نیز نتایج حاکی از وجود ارتباط بین عوامل تغذیه‌ای از جمله مصرف ناکافی میوه‌ها و سبزی‌ها با بروز سرطان مری بوده است (۷۶، ۷۷). در مطالعه کوهورت استان گلستان (۳۹) که در دهه اخیر در این منطقه آغاز شده و در حال اجرا می‌باشد، با استفاده از یک پرسشنامه کامل (۷۸)، ارتباط عوامل مختلف تغذیه‌ای با بروز سرطان مری بررسی شده است. نتایج اولیه این بررسی‌ها نشان داد که کمبود شدید ویتامین‌ها از جمله ویتامین A و ویتامین C در گروه‌های پرخطر سرطان مری بطور قابل توجهی بیشتر بوده است. لذا کمبود شدید این ویتامین‌ها ممکن است تا حدی بتواند بالا بودن میزان بروز سرطان مری در این منطقه را توجیه نماید (۷۹). سایر بررسی‌های انجام شده در مطالعه کوهورت استان گلستان نشان داد که میزان مصرف سبزی‌ها و میوه‌ها در گروه‌های پرخطر سرطان مری بطور معنی‌داری کم بوده و میزان مصرف گوشت قرمز و غذاهای چرب در این گروه‌ها بطور معنی‌داری زیاد بوده است (۸۰). نتایج مطالعه‌ای که اخیراً در استان گلستان انجام شد، نشان داد که مصرف زیاد گوشت قرمز می‌تواند میزان بروز سرطان مری را بطور قابل توجهی افزایش دهد (۸۱) (جدول ۲). همچنین ارتباط مصرف عناصر کمیاب^۱ بعنوان یکی از منابع تغذیه‌ای با بروز سرطان مری بررسی شده است. نتایج این بررسی‌ها بیانگر وجود یک رابطه معکوس بین بروز سرطان مری و مصرف کلسیم و روی بوده است (۸۲، ۸۳). نتایج یک مطالعه منتشر نشده از پروژه کوهورت استان گلستان

¹ Trace elements

نشان داد که مصرف لبنیات با بروز سرطان مری رابطه معکوس دارد. بعبارت دیگر، مصرف کم لبنیات می تواند خطر بروز سرطان مری را افزایش دهد. بنابراین، عادات های تغذیه ای نامناسب شامل مصرف کم سبزی ها و میوه ها و لبنیات و برخی ویتامین ها و عناصر کمیاب و همچنین مصرف زیاد گوشت قرمز و غذاهای چرب باید بعنوان یکی از عوامل خطر بروز سرطان مری در استان گلستان در نظر گرفته شود. تغذیه نامناسب ممکن است با تغییر در متابولیسم کارسینوژن ها یا اختلال در بازسازی DNA، موجب افزایش آسیب پذیری فرد در برابر عوامل محیطی و ژنتیکی شده، بدین ترتیب خطر ابتلا به سرطان را در فرد افزایش دهد. اصلاح الگوی غذایی باید بعنوان یکی از فعالیتهای موثر در برنامه ریزی برای کنترل این سرطان در این منطقه و سایر مناطق مشابه مورد توجه قرار گیرد.

مواجهه با هیدروکربن های آروماتیک چند حلقه ای

هیدروکربن های آروماتیک چندحلقه ای (PAH)^۱ ترکیب هایی هستند که در اثر سوختن ناقص مواد آلی شامل گیاهان، سوخت های فسیلی و محصولات نفتی تولید می شوند. مواجهه با این ترکیب ها بعنوان یکی از عوامل خطر مهم سرطان مری در جوامع مختلف شناخته شده است (۸۴). نتایج مطالعه های انجام شده در استان گلستان که یک منطقه پرخطر برای سرطان مری می باشد نشان داد که میزان متابولیت های PAH در ادرار ساکنان این منطقه نسبت به سایر مناطق بسیار بیشتر بوده است که این موضوع بیانگر این است که ساکنان این منطقه در معرض میزان بالایی از PAH هستند (۸۵، ۸۶). نتایج مطالعه های انجام شده در این منطقه نشان دهنده وجود ارتباط بین مواجهه با PAH و بروز سرطان مری بوده است. در مطالعه ای، میزان PAH در بافت سرطانی مری بطور معنی داری بیشتر از بافتهای سالم مری در همان بیماران بوده است (۸۷). نتایج یک مطالعه اخیر از همین منطقه نشان داد که میزان متابولیت های PAH در بافت مری افراد مبتلا به سرطان مری بطور معنی داری بیشتر از بافت مری افراد سالم بوده است. نتایج این مطالعه همچنین بیانگر وجود یک رابطه دوز-پاسخ بین میزان PAH در بافت و شانس ابتلا به سرطان مری بوده است. بنابراین، این شواهد می توانند وجود یک رابطه علیتی بین مواجهه با PAH و ابتلا به سرطان مری را مطرح نمایند (۸۸) (جدول ۲). مواجهه با PAH باید بعنوان یکی از عوامل خطر مهم بروز سرطان مری در این منطقه مورد توجه قرار گیرد. یکی از نکات مهم در بررسی مواجهه با PAH در هر منطقه، شناسایی دقیق منبع اصلی مواجهه افراد با PAH در آن منطقه می باشد. برخی از منابع شناخته شده مواجهه افراد با PAH عبارتند از مصرف سیگار، دود آگزوز وسایل نقلیه موتوری، برخی مواد غذایی و استفاده از سوخت های فسیلی مثل زغال سنگ (۸۴). با توجه به اهمیت سرطان مری در شمال ایران، تلاش هایی برای تعیین منابع PAH در این منطقه صورت گرفته است. نتایج مطالعه ها نشان داد که مصرف برخی مواد غذایی (۸۹)، دود سیگار و دود آگزوز وسایل نقلیه می توانند بعنوان منابع احتمالی مواجهه با PAH در ساکنان این منطقه باشند ولی هنوز منبع یا منابع اصلی PAH در این منطقه شناخته نشده است و مطالعه ها در این زمینه ادامه دارد (۸۴).

^۱ Polycyclic aromatic hydrocarbons

روش پخت غذا

استفاده از روشهای ناسالم برای پخت غذا بعنوان یکی از عوامل خطر سرطان مری مطرح شده است. نتایج مطالعه کوهورت استان گلستان نشان داد که میزان خطر بروز سرطان مری در استان گلستان در افرادی که از روش سرخ کردن استفاده می‌کردند، بطور معنی‌داری بیشتر بوده است (۸۱، ۹۰) (جدول ۲). استفاده از روش‌های نادرست برای پخت غذا مانند سرخ کردن و کباب کردن که نیاز به حرارت بسیار بالا دارند، می‌تواند موجب تجمع عوامل سرطانزا از جمله PAH در مواد غذایی شده و در نتیجه خطر بروز سرطان‌های دستگاه گوارش بخصوص سرطان مری را افزایش دهد.

وضعیت اقتصادی اجتماعی

ارتباط بین وضعیت اقتصادی اجتماعی و بروز سرطان مری در مطالعه‌های مختلف بررسی شده است. نتایج مطالعات مختلف نشان دهنده وجود ارتباط معکوس بین وضعیت اقتصادی- اجتماعی و بروز سرطان مری بوده است (۹۱). یافته‌های مطالعه‌های انجام شده در دهه ۱۳۵۰ هجری شمسی در شمال ایران نیز وجود ارتباط معکوس بین وضعیت اقتصادی اجتماعی و بروز سرطان مری را در ساکنان این منطقه تایید نموده است (۹۲). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ از نتایج مطالعه کوهورت استان گلستان چاپ شده است، بین سرطان مری و وضعیت اقتصادی- اجتماعی افراد ارتباط قوی مشاهده شد. بر اساس نتایج این مطالعه، شانس ابتلا به سرطان مری در افراد با سطح اقتصادی اجتماعی پایین بطور معنی‌داری بیشتر بوده است (۹۳). وضعیت اقتصادی- اجتماعی وابسته به عوامل و متغیرهای متفاوت می‌باشد و به تنهایی نمی‌تواند بعنوان یک عامل خطر برای بروز سرطان مری محسوب شود. وجود این نوع رابطه بین وضعیت اقتصادی- اجتماعی و سرطان مری در حقیقت بیانگر این واقعیت است که هنوز برخی عوامل خطر ناشناخته سرطان مری در این منطقه وجود داشته و نیاز به انجام پژوهش‌های کاملتر برای تعیین این عوامل خطر ناشناخته می‌باشد.

تماس با حیوانات

ساکنان مناطق پرخطر سرطان مری از جمله مناطق شمال ایران و ترکیه بطور روزمره با حیوانات اهلی تماس دارند. در حقیقت زندگی در کنار حیوانات اهلی بعنوان یکی از عادات سبک زندگی ساکنان این مناطق محسوب می‌شود. بنابراین، فرضیه ارتباط بین تماس با حیوانات و خطر بروز سرطان مری توسط پژوهشگران مطرح شده است (۴). برای بررسی این فرضیه مطالعه‌ای در استان گلستان انجام شده و نتایج این مطالعه نشان داد که تماس با نشخوارکنندگان یکی از عوامل خطر مهم سرطان مری بوده و شانس ابتلا به سرطان مری در افرادی که بطور روزمره با این حیوانات اهلی تماس دارند، هشت برابر بیشتر از سایر افراد بوده است (۹۴) (جدول ۲).

جدول ۲- ارتباط عوامل خطر مختلف با بروز سرطان مری (بر اساس نتایج مطالعه کوهورت استان گلستان)

نسبت شانس تطبیق یافته (فاصله اطمینان ۹۵٪)	عامل خطر	
۱	ولرم	
۲/۰۷ (۱/۲۸، ۳/۳۵)	داغ	دمای چای
۸/۱۶ (۳/۹۳، ۱۶/۹۱)	خیلی داغ	
۱	هیچکدام	
۱/۷۰ (۱/۰۵، ۲/۷۳)	مصرف سیگار	مصرف سیگار و یا تریاک
۲/۱۲ (۱/۲۱، ۳/۷۴)	مصرف تریاک	
۲/۳۵ (۱/۵۰، ۳/۶۷)	مصرف سیگار و تریاک	
۱	بلی	
۲/۳۷ (۱/۴۲، ۳/۹۷)	خیر	مسواک زدن
۱	بسیار کم (پنجک ۱)	
۲/۴۲ (۰/۳۹، ۱۴/۸)	کم (پنجک ۲)	مواجهه با هیدروکربنهای آروماتیک چند حلقه‌ای
۵/۷۷ (۱/۰۶، ۳۱/۴)	متوسط (پنجک ۳)	
۱۱/۳ (۲/۱۶، ۵۹/۶)	زیاد (پنجک ۴)	
۲۶/۶ (۵/۲۱، ۱۳۵)	بسیار زیاد (پنجک ۵)	
۱	خیر	
۸/۰ (۳/۹۲، ۱۴/۸۶)	بلی	تماس با حیوانات
۱	نرمال	
۳/۱ (۱/۱، ۸/۵)	افراد خیلی چاق	چاقی
۱	فعالیت فیزیکی زیاد	
۱۸/۲ (۳/۹، ۸۶/۲)	بدون فعالیت فیزیکی	فعالیت فیزیکی
۱	آب لوله کشی سالم	
۴/۲۵ (۲/۲۳، ۸/۱۱)	آب غیر لوله کشی	نوع آب شرب مصرفی
۱	روشهای بدون سرخ کردن	
۳/۳۴ (۱/۳۲، ۸/۴۵)	روش سرخ کردن	روش معمول طبخ غذا
۱	کم (چارک ۱)	
۲/۸۲ (۱/۲۱، ۶/۵۷)	زیاد (چارک ۴)	مصرف گوشت قرمز

چاقی

چاقی بعنوان یکی از عوامل خطر مهم بسیاری از بیماریهای مزمن از جمله سرطان‌ها شناخته شده است. ارتباط چاقی با بروز سرطان مری در جوامع مختلف گزارش شده است (۹۵، ۹۶). یافته‌های مطالعه کوهورت استان گلستان بیانگر وجود ارتباط معنی دار بین چاقی و بروز سرطان مری در زنان استان گلستان بوده است (۹۷) (جدول ۲). با توجه به شیوع به نسبت بالای چاقی در استان گلستان (۹۸)، و نقش آن در بروز سرطان مری، برنامه ریزی برای کنترل این عامل خطر باید بعنوان یکی از اولویتهای مهم در کنترل این سرطان مورد توجه قرار گیرد.

کم تحرکی

فعالیت فیزیکی و تحرک بدنی می تواند از طریق مکانیسم های مختلف نقش کنندگی در بروز سرطان‌ها داشته باشد (۹۹). یافته‌های مطالعه‌ها در جمعیت‌های مختلف نشان داد که داشتن فعالیت فیزیکی می‌تواند خطر ابتلا به سرطان مری را کاهش دهد (۱۰۰). در مطالعه‌ای که در استان گلستان انجام شد، شانس ابتلا به سرطان مری در افرادی که فعالیت فیزیکی نداشتن بطور معنی داری نسبت به افرادی فعالیت فیزیکی داشتند، بیشتر بوده است (۹۷) (جدول ۲).

عوامل ژنتیکی

اختلالات ژنتیکی بعنوان یکی از عوامل تعیین کننده در بسیاری از بیماری‌های مزمن از جمله سرطان مری شناخته شده‌اند. در مطالعه‌های اولیه‌ای که در شمال ایران انجام شد، نتایج بیانگر وجود ارتباط فامیلی در بروز سرطان مری بوده و خطر بروز سرطان مری در بستگان درجه یک مبتلایان به سرطان مری بطور معنی‌داری بالا بوده است که این ارتباط بیانگر نقش موثر عوامل ژنتیکی در بروز سرطان مری بوده است (۱۰۱). در مورد نقش تغییرات ژنتیکی در بروز سرطان مری مطالعه‌های بسیاری انجام شده و ارتباط بین اختلالات ژنتیکی مختلف با این سرطان گزارش شده است. موتاسیون های ژن P53 بعنوان یکی از مهمترین تغییرات ژنتیکی در سرطان مری در جوامع مختلف از جمله شمال ایران گزارش شده است (۱۰۲-۱۰۴). نقش سایر اختلالات ژنتیکی از جمله موتاسیون ژن BRCA2 (۱۰۵)، NQO1 (۸۷) و P16 (۱۰۴) و همچنین بسیاری از تغییرات ژنتیکی دیگر نیز در بروز سرطان مری مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نشان دهنده وجود ارتباط بین برخی دیگر از تغییرات ژنتیکی با سرطان مری بوده است (۱۰۶-۱۱۰). با توجه به اینکه هنوز برخی عوامل خطر سرطان مری ناشناخته باقیمانده‌اند، بنظر می‌رسد نقش تغییرات ژنتیکی ناشناخته در ایجاد سرطان مری باید در نظر گرفته شود و در مطالعه های آینده مورد بررسی قرار گیرند.

پیشگیری از سرطان مری

با توجه به اینکه سرطان مری یک بیماری مهاجم و پشرونده است و معمولاً در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود، بهترین راه برای کنترل آن، پیشگیری باشد. برای پیشگیری از سرطان مری می‌توان از روش‌های پیشگیری اولیه و ثانویه استفاده نمود.

پیشگیری سطح اول

مانند بسیاری از بیماری‌های مزمن و سایر سرطان‌ها، بهترین راه برای پیشگیری از سرطان مری، پیشگیری اولیه می‌باشد. هدف اصلی در این روش این است که عوامل خطر سرطان مری در جامعه شناسایی شوند و برنامه ریزی لازم برای حذف این عوامل خطر یا پیشگیری از مواجهه افراد جامعه با این عوامل خطر انجام شود. در نهایت با حذف عوامل خطر یا پیشگیری از مواجهه با این عوامل، می‌توان از بروز این بیماری در جامعه بطور کامل پیشگیری نموده و آن را بطور موثری کنترل نمود. بعنوان مثال با توجه به اینکه منطقه استان گلستان در شمال ایران بعنوان یک منطقه با خطر بسیار بالا برای سرطان مری شناخته شده بود، و با اجرای مطالعه کوهورت استان گلستان، عوامل خطر مهم آن شناسایی شده‌اند، می‌توان برنامه ریزی مناسب برای پیشگیری اولیه این بیماری را در این منطقه طراحی و اجرا نمود.

پیشگیری سطح دوم (غربالگری) سرطان مری

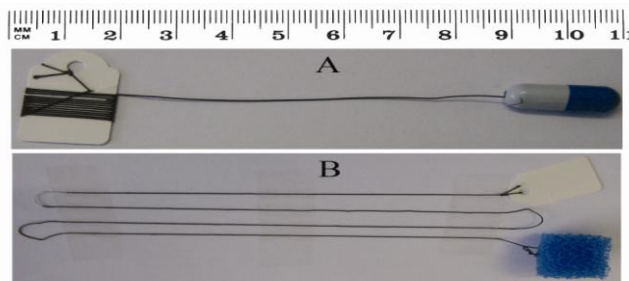
با توجه به اینکه بیماری سرطان مری یک بیماری چندعاملی می‌باشد، شناسایی و حذف کامل همه عوامل خطر آن از نظر عملی امکان‌پذیر نیست، به ویژه افراد ساکن در مناطق پرخطر همواره در معرض مواجهه با برخی از این عوامل خطر و در نتیجه در معرض ابتلا به سرطان مری می‌باشند. بنابراین، یافتن روش‌های تکمیلی موسوم به روش‌های پیشگیری ثانویه یا برنامه غربالگری برای کنترل سرطان مری همواره مورد توجه بوده است. هدف اصلی در طراحی برنامه غربالگری سرطان مری این است که ضایعه‌های پیش سرطانی مری (دیسپلازی سنگفرشی مری و یا ضایعه‌های مری بارت) تشخیص داده شده و با درمان این ضایعه‌ها از پیشرفت آنها با سمت سرطان پیشرفته جلوگیری شوند. نکته قابل توجه در درمان ضایعه‌های پیش سرطانی مری این است که پس از تشخیص این ضایعه‌ها می‌توان با استفاده از روش‌های آندوسکوپی مانند سوزاندن مخاط (RFA)^۱ و یا برش مخاط (EMR)^۲، ضایعه‌های مشاهده شده را درمان نمود.

در حال حاضر روش انتخابی برای تشخیص ضایعه‌های پیش سرطانی مری، آندوسکوپی می‌باشد (۵). ولی آندوسکوپی یک روش تهاجمی و گران بوده و در بسیاری از جوامع نمی‌توان از آن بعنوان یک روش غربالگری در سطح جامعه استفاده نمود (۱۲۱، ۱۲۲). بنابراین، پژوهشگران در جوامع مختلف دنبال یافتن یک روش غیرآندوسکوپی برای غربالگری سرطان مری بوده‌اند (۶). یکی از این روش‌ها، آزمون اسفنج کپسولی می‌باشد. در این

¹ Radio Frequency Ablation

² Endoscopic Mucosal Resection

روش با استفاده از دستگاهی بنام اسفنج کپسولی (شکل ۳) از ترشحات و مخاط سطحی مری نمونه گرفته شده و پس از تهیه لام میکروسکوپی از نمونه ها، بررسی های سیتولوژی جهت یافتن سلول های غیر طبیعی یا آتیپیک روی نمونه ها انجام می شود. در مطالعه ای در دانشگاه کمبریج از این روش برای غربالگری آدنوکارسینوم مری استفاده شد و نتایج نشان داد که آزمون اسفنج کپسولی می تواند با دقت بالایی ضایعه های پیش سرطانی آدنوکارسینوم مری (مری بارت) را تشخیص دهد (۱۲۳). همچنین در یک مطالعه پایلوت که در استان گلستان انجام شد، از این روش برای غربالگری سرطان سلول سنگفرشی مری استفاده شده است. بر اساس یافته های این مطالعه، آزمون اسفنج کپسولی توانست با حساسیت و ویژگی بالایی ضایعه های دیسپلازی سنگفرشی مری (ضایعات پیش سرطانی سرطان سلول سنگفرشی مری) را تشخیص دهد (۱۲۴). بمنظور بررسی تاثیر این روش غربالگری بر میزان بروز و مرگ و میر ناشی از سرطان مری، اخیراً یک مطالعه کارآزمایی بالینی بزرگ در استان گلستان طراحی شده و در حال اجرا می باشد. نتایج این مطالعه می تواند شواهد ارزشمندی در خصوص کارایی غربالگری سرطان مری (با آزمون اسفنج کپسولی) در کاهش بار این بیماری در این منطقه ارائه نموده و در صورت دستیابی به شواهد مثبت در این زمینه می توان آنرا بعنوان یک روش مناسب برای کنترل سرطان مری در استان گلستان و سایر مناطق پرخطر پیشنهاد نمود.



شکل ۳- کپسول اسفنجی قبل (A) و بعد (B) از انجام آزمایش

شکل ۱- کپسول اسفنجی قبل (A) و بعد (B) از انجام آزمایش

منابع

1. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB, editors. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII. Lyon: IARC; 2002.
2. Bird-Lieberman EL, Fitzgerald RC. Early diagnosis of oesophageal cancer. Br J Cancer 2009;101:1-6.
3. Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, et al. Oesophageal cancer in Golestan Province, a high-incidence area in northern Iran - A review. Eur J Cancer 2009;45:3156-65.
4. Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SM, Saidi F. Esophageal cancer in Northeastern Iran: a review. Archives of Iranian Medicine 2007;10:70-82.

5. Roshandel G, Nourouzi A, Pourshams A, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous cell carcinoma. *Arch Iran Med* 2013;16:351-7.
6. Roshandel G, Semnani S, Malekzadeh R. None-endoscopic Screening for Esophageal Squamous Cell Carcinoma- A Review. *Middle East J Dig Dis* 2012;4:111-24.
7. Wang GQ, Abnet CC, Shen Q, et al. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut* 2005;54:187-92.
8. Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, et al. Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. A prospective follow-up study from Linxian, China. *Cancer* 1994;74:1686-92.
9. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gu.* 2000;47:251-5.
10. Abedi-Ardekani B, Sotoudeh M, Aghcheli K, et al. Esophagitis may not be a Major Precursor Lesion for Esophageal Squamous Cell Carcinoma in a High Incidence Area in North-Eastern Iran. *Middle East J Dig Dis* 2011;3:28-34.
11. Taylor PR, Abnet CC, Dawsey SM. Squamous dysplasia--the precursor lesion for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:540-52.
12. Das A. Tumors of the Esophagus. In: Feldman M, Friedman L, Brandt LJ, editors. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management.* 1. 9th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 745-70.
13. Reid BJ, Li X, Galipeau PC, Vaughan TL. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. *Nature reviews Cancer* 2010;10:87-101.
14. Castro C, Bosetti C, Malvezzi M, et al. Patterns and trends in esophageal cancer mortality and incidence in Europe (1980–2011) and predictions to 2015. *Annals of Oncology* 2014;25:283-90.
15. Ghasemi-Kebria F, Roshandel G, Semnani S, et al. Marked increase in the incidence rate of esophageal adenocarcinoma in a high-risk area for esophageal cancer. *Arch Iran Med* 2013;16:320-3.
16. Haghdoost AA, Hosseini H, Chamani G, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Kerman, Iran. *Arch Iran Med* 2008;11:364-70.
17. Clemons NJ, Koh SY, Phillips WA. Advances in understanding the pathogenesis of Barrett's esophagus. *Discovery medicine* 2014;17:7-14.
18. Bhat S, Coleman HG, Yousef F, et al. Risk of malignant progression in Barrett's esophagus patients: results from a large population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1049-57.
19. Hvid-Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, et al. Incidence of adenocarcinoma among patients with Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 2011;365:1375-83.
20. Chandra S, Gorospe EC, Leggett CL, Wang KK. Barrett's esophagus in 2012: updates in pathogenesis, treatment, and surveillance. *Current gastroenterology reports* 2013;15:322.
21. Napier KJ, Scheerer M, Misra S. Esophageal cancer: A Review of epidemiology, pathogenesis, staging workup and treatment modalities. *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:112-20.
22. Ludeman L, Shepherd NA. Serosal involvement in gastrointestinal cancer: Its assessment and significance. *Histopathology* 2005;47:123-31.
23. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 381(9864):400-12.
24. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-52.
25. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:252-71.
26. Mir MR, Rajabpour MV, Delarestaghi MM, et al. Short- and long-term survival of esophageal cancer patients treated at the Cancer Institute of Iran. *Digestive Surgery* 2013;30:331-6.
27. Yarusseini A, Sharifzadeh L, Delpisheh A, et al. Survival Rate of Esophageal Carcinoma in Iran - A Systematic Review and Meta-analysis. *Iranian Journal of Cancer Prevention.* 2014;7:61-5.

28. Aghcheli K, Marjani H, Nasrollahzadeh D, et al. Prognostic Factors for Esophageal Squamous Cell Carcinoma—A Population-Based Study in Golestan Province, Iran, a High Incidence Area. *PLoS ONE* 2011;6:e22152.
29. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; (2013).
30. Mosavi-Jarrahi A, Ahmadi-Jouibari T, Najafi F, Mehrabi Y, Aghaei A. Estimation of esophageal cancer incidence in Tehran by log- linear method using population-based cancer registry data. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5367-70.
31. Amani F, Ahari SS, Akhghari L. Epidemiology of esophageal cancer in ardabil province during 2003-2011. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:4177-80.
32. Mansour-Ghanaei F, Heidarzadeh A, Naghipour MR, et al. A 10-year study of esophageal cancer in Guilan province, Iran: the Guilan Cancer Registry Study (GCRS). *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:6277-83.
33. Babaei M, Mousavi S, Malek M, et al. Cancer occurrence in Semnan Province, Iran: results of a population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:159-64.
34. Roshandel G, Sadjadi A, Aarabi M, et al. Cancer incidence in Golestan: Report of an ongoing population-based cancer registry in Iran, 2004-2008. *Archives of Iranian Medicine* 2012;12:196-200.
35. Mahboubi E, Kmet J, Cook PJ, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: the Caspian cancer registry. *Br J Cancer*. 1973;28:197-214.
36. Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, et al. Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen Plain, eastern part of the Caspian Littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. *Cancer detection and prevention* 2006;30:14-9.
37. Forman D, Bray F, Brewster DH, et al .Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication No. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
38. Hosseintabar Marzoni AS, Moghimbeigi A, Faradm J. Gastric and esophageal cancers incidence mapping in golestan province, Iran: using bayesian-gibbs sampling. *Osong Public Health Res Perspect* 2015;6:100-5.
39. Pourshams A, Khademi H, Malekshah AF, et al. Cohort Profile: The Golestan Cohort Study--a prospective study of oesophageal cancer in northern Iran. *Int J Epidemiol* 2010;39:52-9.
40. Sepanlou SG, Etemadi A, Kamangar F, et al. The gastro-esophageal malignancies in Northern Iran research project: impact on the health research and health care systems in Iran. *Arch Iran Med* 2013;16:46-53.
41. Pourshams A, Saadatian-Elahi M, Nouraie M, et al. Golestan cohort study of oesophageal cancer: feasibility and first results. *Br J Cancer* 2005;92:176-81.
42. Sadjadi A, Marjani H, Semnani S, Nasseri-Moghaddam S. Esophageal cancer in Iran: A review. *Middle East Journal of Cancer* 2010;1:5-14.
43. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004;90:1402-6.
44. Taghavi N, Nasrollahzadeh D, Merat S, et al. Epidemiology of upper gastrointestinal cancers in Iran: a sub site analysis of 761 cases. *World J Gastroenterol* 2007;13:5367-70.
45. Semnani SH, Besharat S, Abdolahi N, et al. Esophageal cancer in northeastern Iran. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology* 2005;24:224.
46. Ghadirian P. Thermal irritation and esophageal cancer in northern Iran. *Cancer* 1987;60:1909-14.
47. Islami F, Boffetta P, Ren JS, et al. High-temperature beverages and foods and esophageal cancer risk--a systematic review. *Int J Cancer* 2009;125:491-524.
48. Islami F, Pourshams A, Nasrollahzadeh D, et al. Tea drinking habits and oesophageal cancer in a high risk area in northern Iran: population based case-control study. *BMJ* 2009;338:b929.

49. Khademi H, Malekzadeh R, Pourshams A, et al. Opium use and mortality in Golestan Cohort Study: prospective cohort study of 50,000 adults in Iran. *BMJ* 2012;344:e2502.
50. Kamangar F, Shakeri R, Malekzadeh R, Islami F. Opium use: an emerging risk factor for cancer? *The Lancet Oncology* 2014;15:e69-77.
51. Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor. *Int J Cancer* 1985;35:593-7.
52. Abnet CC, Saadatian-Elahi M, Pourshams A, et al. Reliability and validity of opiate use self-report in a population at high risk for esophageal cancer in Golestan, Iran. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(6):1068-70.
53. Shakeri R, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, et al. Is opium a real risk factor for esophageal cancer or just a methodological artifact? Hospital and neighborhood controls in case-control studies. *PLoS One* 2012;7:e32711.
54. Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Aghcheli K, et al. Opium, tobacco, and alcohol use in relation to oesophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of Iran. *Br J Cancer* 2008;98:1857-63.
55. Malekzadeh MM, Khademi H, Pourshams A, et al. Opium use and risk of mortality from digestive diseases: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1757-65.
56. Schiff PL. Opium and its alkaloids. *Am J Pharm Educ* 2002;66:188-96.
57. Friesen M, O'Neill IK, Malaveille C, et al. Characterization and identification of 6 mutagens in opium pyrolysates implicated in oesophageal cancer in Iran. *Mutation research* 1985;150:177-91.
58. Humans IWGotEoCRt .IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans / World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 2010;94:v-vii, 1-412.
59. Perry PE, Thomson EJ, Vijayalaxmi, et al. Induction of SCE by opium pyrolysates in CHO cells and human peripheral blood lymphocytes. *Carcinogenesis* 1983;4:227-30.
60. Brown LM, Hoover R, Silverman D, et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;153:114-22.
61. Brown LM, Hoover RN, Greenberg RS, et al. Are racial differences in squamous cell esophageal cancer explained by alcohol and tobacco use? *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1340-5.
62. Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, et al. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. *Int J Epidemiol* 2005;34:467-74.
63. Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, et al. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer causes control* 2001;12:847-54.
64. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, et al. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer causes control* 1990;1:235-41.
65. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, et al. Association of tooth loss and oral hygiene with risk of gastric adenocarcinoma. *Cancer prevention research* 2013;6:477-82.
66. Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Aghcheli K, et al. Gastric atrophy and oesophageal squamous cell carcinoma: possible interaction with dental health and oral hygiene habit. *Br J Cancer* 2012;107:888-94.
67. Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K, et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3062-8.
68. Salaspuuro MP. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:183-208.
69. Mirvish SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer letters* 1995;93:17-48.

70. Pakseresht M, Forman D, Malekzadeh R, et al. Dietary habits and gastric cancer risk in north-west Iran. *Cancer causes control* 2011;22:725-36.
71. Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran--a population based study. *Int J cancer* 2009;125:1953-60.
72. Zamani N, Hajifaraji M, Fazel-tabar Malekshah A, et al. A case-control study of the relationship between gastric cancer and meat consumption in Iran. *Arch Iran Med* 2013;16:324-9.
73. Taylor PR, Li B, Dawsey SM, et al. Prevention of esophageal cancer: the nutrition intervention trials in Linxian, China. *Linxian Nutrition Intervention Trials Study Group. Cancer research* 1994;54:2029s-31s.
74. Tuyns AJ, Riboli E, Doornbos G, Pequignot G. Diet and esophageal cancer in Calvados (France). *Nutr cancer* 1987;9:81-92.
75. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *AJCN*2003;78:559S-69S.
76. Group. JI-IAfRoCS. Esophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: results of population studies--a prodrome. *Journal of the National Cancer Institute* 1977;59:1127-38.
77. Hormozdiari H, Day NE, Aramesh B, Mahboubi E. Dietary factors and esophageal cancer in the Caspian Littoral of Iran. *Cancer research* 1975;35:3493-8.
78. Malekshah AF, Kimiagar M, Saadatian-Elahi M, et al. Validity and reliability of a new food frequency questionnaire compared to 24 h recalls and biochemical measurements: pilot phase of Golestan cohort study of esophageal cancer. *EJCN* 2006;60:971-7.
79. Malekshah AF, Kimiagar M, Pourshams A, et al. Vitamin deficiency in Golestan Province, northern Iran: a high-risk area for esophageal cancer. *Arch Iran Med* 2010;13:391-4.
80. Islami F, Malekshah AF, Kimiagar M, et al. Patterns of food and nutrient consumption in northern Iran, a high-risk area for esophageal cancer. *Nutr cancer*2009;61:475-83.
81. Golozar A, Etemadi A, Kamangar F, et al. Food preparation methods, drinking water source, and esophageal squamous cell carcinoma in the high-risk area of Golestan, Northeast Iran. *Eur J Cancer Prev* 2016;25:123-9.
82. Hashemian M, Poustchi H, Abnet CC, et al. Dietary intake of minerals and risk of esophageal squamous cell carcinoma: results from the Golestan Cohort Study. *AJCN* 2015;102:102-8.
83. Hashemian M, Hekmatdoost A, Poustchi H, et al. Systematic review of zinc biomarkers and esophageal cancer risk. *Middle East J Dig Dis* 2014;6:177-85.
84. Roshandel G, Semnani S, Malekzadeh R, Dawsey SM. Polycyclic aromatic hydrocarbons and esophageal squamous cell carcinoma. *Arch Iran Med* 2012;15:713-22.
85. Kamangar F, Strickland PT, Pourshams A, et al. High exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons may contribute to high risk of esophageal cancer in northeastern Iran. *Anticancer research* 2005;25:425-8.
86. Islami F, Boffetta P, van Schooten FJ, et al. Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Among Never Smokers in Golestan Province, Iran, an Area of High Incidence of Esophageal Cancer - a Cross-Sectional Study with Repeated Measurement of Urinary 1-OHPG in Two Seasons. *Frontiers in Oncology* 2012;2:14.
87. Marjani HA, Biramijamal F, Rakhshani N, et al. Investigation of NQO1 genetic polymorphism, NQO1 gene expression and PAH-DNA adducts in ESCC. A case-control study from Iran. *Genetic and Molecular Research* 2010;9:239-49.
88. Abedi-Ardekani B, Kamangar F, Hewitt SM, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon exposure in oesophageal tissue and risk of oesophageal squamous cell carcinoma in north-eastern Iran. *Gut* 2010;59:1178-83.
89. Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A, et al. Dietary intake of benzo(a)pyrene and risk of esophageal cancer in north of Iran. *Nutr cancer* 2008;60:216-21.

90. Hakami R, Etemadi A, Kamangar F, et al. Cooking methods and esophageal squamous cell carcinoma in high-risk areas of Iran. *Nutr cancer* 2014;66:500-5.
91. Blot WJ, McLaughlin JK, Fraumeni JF. Esophageal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press; 2006.
92. Cook-Mozaffari PJ, Azordegan F, Day NE, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: results of a case-control study. *Br J Cancer* 1979;39:293-309.
93. Islami F, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, et al. Socio-economic status and oesophageal cancer: results from a population-based case-control study in a high-risk area. *Int J of Epidemiol* 2009;38:978-88.
94. Nasrollahzadeh D, Ye W, Shakeri R, et al. Contact with ruminants is associated with esophageal squamous cell carcinoma risk. *Int J cancer cancer*. 2015;136:1468-74.
95. Merry AH, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut* 2007;56:1503-11.
96. Steffen A, Schulze MB, Pischon T, et al. Anthropometry and esophageal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2079-89.
97. Etemadi A, Golozar A, Kamangar F, et al. Large body size and sedentary lifestyle during childhood and early adulthood and esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk population. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012;23(6):1593-600.
98. Bahrami H, Sadatsafavi M, Pourshams A, et al. Obesity and hypertension in an Iranian cohort study; Iranian women experience higher rates of obesity and hypertension than American women. *BMC public health* 2006;6:158.
99. Milton K, Macniven R, Bauman A. Review of the epidemiological evidence for physical activity and health from low- and middle-income countries. *Global public health* 2014;9:369-81.
100. Behrens G, Jochem C, Keimling M, et al. The association between physical activity and gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29:151-70.
101. Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, et al. Familial risks of esophageal cancer among the Turkmen population of the Caspian littoral of Iran. *Int J cancer* 2006;119:1047-51.
102. Patel K, Mining S, Wakhisi J, et al. TP53 mutations, human papilloma virus DNA and inflammation markers in esophageal squamous cell carcinoma from the Rift Valley, a high-incidence area in Kenya. *BMC research notes* 2011;4:469.
103. Abedi-Ardekani B, Kamangar F, Sotoudeh M, et al. Extremely high Tp53 mutation load in esophageal squamous cell carcinoma in Golestan Province, Iran. *PLoS One* 2011;6:e29488.
104. Taghavi N, Biramijamal F, Sotoudeh M, Khademi H, Malekzadeh R, Moaven O, et al. p16INK4a hypermethylation and p53, p16 and MDM2 protein expression in esophageal squamous cell carcinoma. *BMC cancer*. 2010;10:138.
105. Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, et al. Germline BRCA2 mutations and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2008;27:1290-6.
106. Sepehr A, Kamangar F, Abnet CC, et al. Genetic polymorphisms in three Iranian populations with different risks of esophageal cancer, an ecologic comparison. *Cancer letters* 2004;213:195-202.
107. Jazii FR, Najafi Z, Malekzadeh R, et al. Identification of squamous cell carcinoma associated proteins by proteomics and loss of beta tropomyosin expression in esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:7104-12.
108. Akbari MR, Malekzadeh R, Shakeri R, et al. Candidate gene association study of esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk region in Iran. *Cancer research* 2009;69:7994-8000.
109. Moaven O, Raziee HR, Sima HR, et al. Interactions between Glutathione-S-Transferase M1, T1 and P1 polymorphisms and smoking, and increased susceptibility to esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol* 2010;34:285-90.

110. Taghavi N, Biramijamal F, Sotoudeh M, et al. Association of p53/p21 expression with cigarette smoking and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients. *World J Gastroenterol* 2010;16:4958-67.
111. Kamangar F, Chow WH, Abnet CC, Dawsey SM. Environmental causes of esophageal cancer. *Gastroenterology clinics of North America* 2009;38:27-57.
112. Keshavarzi B, Moore F, Najmeddin A, et al. Quality of drinking water and high incidence rate of esophageal cancer in Golestan province of Iran: a probable link. *Environ Geochem Health* 2012;34:15-26.
113. Farhadi M, Tahmasebi Z, Merat S, et al. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of esophagus in a high-risk population. *World J Gastroenterol* 2005;11:1200-3.
114. Sitas F, Egger S, Urban MI, et al. InterSCOPE study: Associations between esophageal squamous cell carcinoma and human papillomavirus serological markers. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:147-58.
115. Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R, Ploner A et al. Variations of gastric corpus microbiota are associated with early esophageal squamous cell carcinoma and squamous dysplasia. *Scientific report*. 2015;5:8820.
116. Alizadeh AM, Rohandel G, Roudbarmohammadi S, et al. Fumonisin B1 contamination of cereals and risk of esophageal cancer in a high risk area in northeastern Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2625-8.
117. Ghasemi-Kebria F, Joshaghani H, Taheri NS, et al. Aflatoxin contamination of wheat flour and the risk of esophageal cancer in a high risk area in Iran. *Cancer Epidemiol* 2013;37:290-3.
118. Rahimzadeh-Barzoki H, Joshaghani H, et al. Selenium levels in rice samples from high and low risk areas for esophageal cancer. *Saudi medical journal* 2014;35:617-20.
119. Semnani S, Roshandel G, Zendehbad A, et al. Soils selenium level and esophageal cancer: an ecological study in a high risk area for esophageal cancer. *J Trace Elem Med Biol* 2010;24:174-7.
120. Keshavarzi B, Moore F, Najmeddin A, Rahmani F. The role of selenium and selected trace elements in the etiology of esophageal cancer in high risk Golestan province of Iran. *Sci Total Environ* 2012;433:89-97.
121. Roshandel G, Khoshnia M, Sotoudeh M, et al. Endoscopic screening for precancerous lesions of the esophagus in a high risk area in Northern Iran. *Arch Iran Med* 2014;17:246-52.
122. Saidi F, Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Farahvash MJ, Yazdanbod A, et al. Endoscopic esophageal cancer survey in the western part of the Caspian Littoral. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2002;15(3):214-8.
123. Kadri SR, Lao-Sirieix P, O'Donovan M, , et al. Acceptability and accuracy of a non-endoscopic screening test for Barrett's oesophagus in primary care: cohort study. *BMJ* 2010;341:c4372.
124. Roshandel G, Merat S, Sotoudeh M, et al. Pilot study of cytological testing for oesophageal squamous cell dysplasia in a high-risk area in Northern Iran. *Br J Cancer* 2014;111:2235-41.

سرطان معده

دکتر رضا ملک‌زاده، دکتر رامین شاکری

سرطان معده در حال حاضر از نظر میزان بروز پنجمین و از نظر میزان مرگ و میر سومین سرطان شایع در دنیاست. در سال ۲۰۱۲، در دنیا نزدیک به ۱ میلیون (۹۵۲۰۰۰) مورد جدید ابتلا به سرطان معده گزارش شده است که ۶/۸٪ کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد (۱). این آمار نشان‌دهنده تغییر قابل توجه در میزان بروز این بیماری از اواخر دهه هفتاد میلادی است (در آن زمان، سرطان معده شایع‌ترین سرطان در سطح جهان بود). در واقع، طی این مدت میزان بروز این سرطان در کشورهای غربی و ژاپن کاهش چشمگیری داشته است. این کاهش با کاهش مصرف سیگار، استفاده وسیع از یخچال‌های خانگی در نگهداری از غذا و مصرف بیشتر میوه‌ها و سبزی‌های تازه در رژیم غذایی و بهبود وضع اقتصادی این جوامع همزمان بوده است.

میزان بروز سرطان معده در همه نقاط دنیا یکسان نیست و بین نواحی با شیوع بالا و نواحی با شیوع پایین این سرطان، حتی در محدوده داخل برخی کشورها، اختلافی ۱۰ برابری وجود دارد (۲). از نظر میزان بروز سرطان معده، جهان را به سه منطقه میتوان تقسیم کرد: ۱- مناطق با شیوع بالا ($ASR^1 > 20$) شامل شرق آسیا، اروپای غربی، و مناطقی از آمریکای مرکزی و جنوبی مانند چین، روسیه، ژاپن، شیلی، کاستاریکا و اکوادور (۲) - ۲- مناطق با شیوع متوسط ($10 < ASR < 20$) شامل بخش‌هایی از اروپای شرقی، مکزیک، برزیل و هند، و ۳- مناطق با شیوع کم ($ASR < 10$) مثل ایالات متحده آمریکا، اروپای غربی، استرالیا، کانادا و اندونزی.

علی‌رغم کاهش چشمگیر میزان بروز سرطان معده نسبت به چهار دهه قبل، این بدخیمی هنوز مسئول تعداد قابل توجهی از مرگ‌های ناشی از سرطان در دنیاست. در واقع، سرطان معده با میزان مرگ حدود ۷۲۳۰۰۰ در سال ۲۰۱۲ (۸/۸ درصد کل مرگ‌های ناشی از سرطان) سومین علت مرگ ناشی از سرطان در دنیا بوده است و همانند میزان بروز، از نظر جغرافیایی بیشترین میزان مرگ و میر از شرق آسیا گزارش شده است (۱). آمارها نشان می‌دهند که علی‌رغم کاهش میزان بروز و مرگ ناشی از سرطان معده طی دو دهه گذشته، این بیماری هنوز یکی از مهمترین مشکلات بهداشتی در دنیا، به ویژه در کشورهای در حال توسعه است. در واقع، حدود ۷۰٪ (۷۱۴،۰۰۰) از موارد سرطان معده در کشورهای در حال توسعه اتفاق می‌افتد (۳).

بروز سرطان معده در ایران

در ایران، سرطان سومین علت مرگ و میر بعد از بیماری‌های قلبی عروقی و تصادفات است. در این میان، سرطان معده شایع‌ترین سرطان در مردها و سومین سرطان شایع بعد از سرطان‌های پستان و کولون در زنان ایرانی است (۴). نکته جالب اینکه کشور ما ایران را هم می‌توان از نظر میزان بروز به سه منطقه تقسیم کرد. مناطق شمالی

¹ Age Standardized Rate

کشور، به‌ویژه استان‌های آذری‌زبان، مناطق با شیوع بالا، مناطق مرکزی و غربی با شیوع متوسط و مناطق جنوبی جزو مناطق با شیوع پایین محسوب می‌شوند (جدول ۱).

بالاترین میزان بروز استانداردشده سنی سرطان معده در ایران از استان اردبیل، به ترتیب حدود ۵۲ و ۲۵ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر در مردان و زنان گزارش شده است. نکته قابل توجه در این استان، بالا بودن میزان سرطان‌های ناحیه کاردیای معده است، بطوری که مطالعات اخیر نشان می‌دهند که بیش از ۵۰٪ موارد سرطان معده در این استان از ناحیه کاردیا منشا می‌گیرد (۱۲). مطالعات همکاران ما در پژوهشکده گوارش همچنین نشان‌دهنده این است که سرطان ناحیه کاردیا به همین نسبت در استان گلستان نیز بالاست (۱۳). بر اساس مطالعه‌ای (۱۴)، در سال ۲۰۱۰ بطور کلی ۳۵۱۸۱۴ مرگ در کشور گزارش شده است که از این میان سرطان معده با حدود ۸۲۸۲ مورد مرگ در بالای فهرست مرگ‌های ناشی از سرطان قرار دارد در مطالعه دیگری، با استفاده از اطلاعات ثبت علل مرگ ایرانیان در ۲۹ استان، متوسط میزان مرگ ناشی از سرطان معده را در مردان و زنان ایرانی به ترتیب ۱۵ و ۸/۱ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر گزارش کرده‌اند (۱۵). همانند میزان بروز، تغییرات وسیع در میزان مرگ ناشی از سرطان معده در نواحی جغرافیایی مختلف ایران با شیب کاملاً مشخصی از شمال غرب به جنوب کشور وجود دارد، به‌نحوی که این میزان در استان کردستان در شمال غرب کشور ۲۹/۱ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر و در استان هرمزگان ۵ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر است (۱۵). سال‌های زندگی تطبیق‌یافته برای ناتوانی^۱ ناشی از این بیماری در مردان ایرانی (۱۵۰۲۲۷/۲-۶۳۲۲۲/۴) ۱۱۶۳۷۰/۵ و در زنان ایرانی (۸۱۷۰۷-۲۹۳۰۹/۲) ۵۵۷۵۱/۶ برآورد شده است (۱۴)، که لزوم توجه ویژه سیستم بهداشتی و درمانی کشور را برای پیشگیری، تشخیص زودرس و درمان مناسب این بیماری بیش از پیش نشان می‌دهد.

جدول ۱- میزانهای بروز استانداردشده سرطان معده در نقاط مختلف ایران

استان	میزان استاندارد سنی	
	مردان	زنان
اردبیل (۵)	۵۱/۸	۲۴/۹
سمنان (۶)	۳۶/۹	۱۴/۸
گلستان (۷)	۳۰/۷	۱۲/۴
آذربایجان شرقی (۸)	۲۳/۱	۷/۷
تهران (۹)	۱۹/۸	۱۰
فارس (۱۰)	۹/۹	۴/۶
کرمان (۱۱)	۸/۷	۴/۱
ایران (تخمینی)	۲۶/۱	۱۱/۱

^۱ Disability Adjusted Life Years (DALY)

انواع سرطان معده

سرطان معده در ۹۰٪ مواقع آدنوکارسینوم است و ۱۰٪ باقیمانده شامل لنفوم معده، تومور استرومال معده و تومور کارسینوئید می‌شوند (۱۶). از طرف دیگر، بر اساس تقسیم‌بندی لورن، سرطان معده به دو نوع بافت‌شناسی تقسیم می‌شود: روده‌ای^۱ و منتشر^۲. معمولاً ۵۰٪ سرطان‌های معده از نوع روده‌ای، ۳۵٪ از نوع منتشر و ۱۵٪ بقیه از نوع غیرطبقه‌بندی شده یا مخلوط است (۱۶). به‌نظر می‌رسد عوامل خطر محیطی نقش مهمی در پاتوژنز نوع روده‌ای بازی می‌کنند، در حالی که عوامل مستعد کننده ژنتیکی در نوع منتشر، تعیین کننده هستند. پاتوژنز نوع روده‌ای یک پدیده چندمرحله‌ای است که از گاستریت فعال مزمن^۳ شروع می‌شود و سپس به گاستریت آتروفیک، متاپلازی روده‌ای، دیسپلازی، و آدنوکارسینوم معده پیشرفت می‌کند. گاستریت فعال مزمن که در اثر عفونت با هلیکوباکتریلوری به وجود می‌آید در صورت عدم درمان در نهایت منجر به گاستریت آتروفیک می‌شود که با آتروفی پیشرونده اپیتلیوم گلندولر و از بین رفتن سلول‌های پریتال و اصلی^۴ مشخص می‌شود. از بین رفتن غدد برون‌ریز معده باعث کم شدن ترشح اسید معده و افزایش pH شیره معده، و نیز کاهش مقدار ویتامین C موجود در درون معده می‌شود. pH بالای معده اجازه استقرار باکتری‌هایی را در معده می‌دهد که دارای آنزیم نیتريت ردوکتاز هستند و می‌توانند نیتراتی که در غذا وجود دارد را به ترکیب‌های به‌شدت جهش‌زای N-nitroso تبدیل کنند. کاهش اسید معده همچنین باعث افزایش جبرانی گاسترین در خون می‌شود، که خود یک تحریک‌کننده قوی برای تقسیم سلولی در اپیتلیوم معده است. مجموع سه پدیده افزایش رشد و تقسیم سلولی در اثر تحریک ناشی از هایپرگاسترینمی، افزایش ترکیب‌های جهش‌زا مانند ترکیب‌های N-nitroso در مجرای معده و کاهش عوامل محافظت‌کننده مانند ویتامین C در مجرای معده، محیطی مطلوب برای سرطان‌زایی در افراد مستعد به وجود می‌آورد.

برعکس آدنوکارسینوم‌های معده نوع روده‌ای، آدنوکارسینوم‌های معده نوع منتشر هیچ ضایعه پیش‌سرطانی واضحی ندارند. دلیل اصلی سرطان‌زایی در نوع منتشر، عدم بیان^۵ یک پروتئین کلیدی در سطح سلول‌ها به نام E-Cadherin است که ارتباط بین سلول‌ها را برقرار می‌کند و باعث نظم و ساختاردهی به سلول‌های اپیتلیال می‌شود. غیر فعال شدن هر دو ژنی که E-Cadherin را کد می‌کند (ژن CDH1) می‌تواند در اثر جهش‌های Germline یا Somatic، Allelic Imbalance Events مانند از دست دادن Heterozygosity، و یا خاموش شدن اپی‌ژنتیک رونویسی ژنی به وسیله متیلاسیون نابه‌جای پروموتور ژن CDH1 اتفاق بیفتد.

کاهش در میزان بروز سرطان معده، در نوع روده‌ای این سرطان اتفاق افتاده است در حالیکه بروز نوع منتشر به تقریب ثابت باقی مانده است (۱۷). نوع روده‌ای بیشتر در مردان (با نسبت مرد به زن ۲ به ۱) و در گروه‌های سنی بالا و در کشورهای در حال توسعه شایع است. در حالیکه نوع منتشر بطور نسبی در افراد جوانتر، با نسبت مساوی

¹ Intestinal

² Diffuse

³ Active Chronic Gastritis

⁴ Parietal and Chief Cells

⁵ Loss of Expression

در مرد و زن اتفاق می‌افتد.

از نظر آناتومیک سرطان معده به دو نوع کاردیا، که از یک سوم فوقانی معده منشا می‌گیرد و غیر کاردیا، که از قسمت تنه معده منشا می‌گیرد، تقسیم می‌شود. بنظر می‌رسد این دو نوع سرطان اتیولوژی و پاتوژنز متفاوت از هم داشته باشند. در حالیکه عفونت هلیکوباکتر مهمترین عامل خطر سرطان غیر کاردیاست، ارتباط بین سرطان کاردیا و باکتری هلیکوباکتر آنقدر قوی نیست و حتی برخی مطالعات ارتباط معکوس نشان داده‌اند. از سال ۱۹۷۵ میزان بروز سرطان غیر کاردیا به‌نحو قابل توجهی کاهش یافته در حالیکه سرطان کاردیای معده در حال افزایش است. سرطان غیر کاردیا به نسبت ۲ به ۱ در مرد و زن بروز می‌کند در حالیکه سرطان کاردیا به نسبت ۶ به یک در سفیدپوستان آمریکا دیده شده است (۱۸).

عوامل خطر بروز سرطان معده

عوامل محیطی و سبک زندگی در ایجاد سرطان معده نقشی تعیین‌کننده دارند. برخی از شواهد این مدعا عبارتند از کاهش جهانی میزان بروز و مرگ ناشی از سرطان معده، تفاوت قابل توجه در میزان بروز این سرطان در مناطق مختلف جغرافیایی و حتی در نقاط مختلف یک کشور، کاهش معنی‌دار در میزان بروز این بیماری در افرادی که از نواحی با شیوع بالا به نواحی با شیوع پایین مهاجرت کرده‌اند، میزان بروز بالا در طبقه اجتماعی پایین جامعه، ارتباط قوی بین سرطان معده و عفونت مزمن هلیکوباکتر پیلوری و رژیم غذایی با مصرف میوه کم و نمک زیاد (۱۹). البته عوامل دیگری نظیر سن بالا، جنس مرد، نژاد، عوامل ژنتیکی و گروه خونی A در ابتلا به سرطان معده موثرند. در ادامه به برخی از عوامل خطر محیطی و قابل پیشگیری سرطان معده اشاره می‌کنیم.

۱- عفونت هلیکوباکتر پیلوری: هلیکوباکتر پیلوری برای نخستین بار توسط دکتر مارشال در سال ۱۹۸۳ بعنوان باسیل ناشناخته در اپی تلیوم معده در گاستریت مزمن فعال گزارش شد (۲۰). بدنبال آن، مطالعات مختلفی در طول ۲۰ سال انجام شد تا ارتباط بین سرطان معده و هلیکو باکتر پیلوری را بررسی کنند. تا اینکه در سال ۱۹۹۴ آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC)^۱ هلیکو باکتر پیلوری را بعنوان عامل سرطانزا در انسان معرفی کرد (۲۱). این باکتری می‌تواند باعث گاستریت فعال مزمن و گاستریت آتروفیک شود که نخستین مراحل در توالی سرطانزایی سرطان معده هستند. مطالعات متعددی ارتباط واضح بین عفونت هلیکوباکتر پیلوری و آدنوکارسینوم معده (و نیز لنفوم معده) را نشان داده‌اند. این ارتباط برای هر دو نوع روده‌ای و منتشر آدنوکارسینوم معده نشان داده شده است. به نظر می‌رسد که ترکیب اثرات عفونت با عوامل محیطی، عوامل میزبان، و تفاوت سوش‌های مختلف هلیکوباکتر پیلوری در نهایت تعیین می‌کند که عفونت باعث روند سرطانی یا غیر سرطانی شود. اگرچه خطر نسبی برای سرطان معده در افرادی که دچار عفونت هلیکوباکتر پیلوری هستند زیاد است، خطر مطلق در آنها همچنان کم است. به طور خلاصه، به نظر می‌رسد که قسمت اعظم بیماران که مبتلا به سرطان معده شده‌اند عفونت هلیکوباکتر پیلوری داشته‌اند، اما تنها بخش بسیار کوچکی از بیماران که دچار عفونت هلیکوباکتر پیلوری

¹ International Agency for Research on Cancer

هستند سرطان معده می‌گیرند. مطالعات نشان داده‌اند که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری بروز سرطان معده را در افرادی که ضایعه‌های پیش‌سرطانی ندارند، کاهش می‌دهد. اما مشخص نیست که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری می‌تواند پیشرفت ضایعه‌های پیش‌سرطانی به سمت سرطان را متوقف کند. به نظر می‌رسد که بخشی از آسیب‌های سلولی که در مراحل اولیه تشکیل ضایعه‌های پیش‌سرطانی ایجاد شده است، برگشت‌ناپذیر باشد. با این حال، طول مدت پیگیری مطالعاتی که نتیجه‌گیری کرده‌اند درمان هلیکوباکتر پیلوری در بیمارانی که ضایعه‌های پیش‌سرطانی دارند بی‌فایده است، بسیار کوتاه‌تر از آن بوده است که هرگونه فایده احتمالی درمان را نشان دهند. بنابراین مطالعاتی با پیگیری طولانی‌مدت ممکن است سود درمان هلیکوباکتر پیلوری را در افرادی که ضایعه‌های پیش‌سرطانی دارند، نشان دهد. اجماعی در مورد غربالگری و درمان هلیکوباکتر پیلوری برای پیشگیری از سرطان معده وجود ندارد. اگرچه مطالعات نشان داده‌اند که ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری خطر بروز سرطان معده را در جمعیت‌های پرخطر کاهش می‌دهد، مشکلات مربوط به غربالگری و درمان بیمارانی مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری بسیار است. هزینه غربالگری و درمان به دلیل شیوع بالای عفونت هلیکوباکتر پیلوری بسیار زیاد است. در عین حال، مطالعات متعدد آنالیز هزینه-اثربخشی^۱ نشان داده‌اند که غربالگری و درمان هلیکوباکتر پیلوری در جمعیت‌های پرخطر نسبت به غربالگری سرطان معده با پپسینوژن سرمی، عکسبرداری با باریوم، و اندوسکوپی و همچنین غربالگری سرطان سینه هزینه-اثربخش تر است. بر مبنای این شواهد، گرچه دستورالعمل‌های Asia-Pacific و اروپایی غربالگری مبتنی بر جمعیت در جمعیت‌های با خطر بالا را توصیه کرده‌اند، اما راهکارهای غربالگری این جمعیت‌ها را چالش‌برانگیز^۲ دانسته است. بنابراین، شواهد هنوز برای توصیه به غربالگری گسترده برای عفونت هلیکوباکتر پیلوری در افراد بی‌علامت برای پیشگیری از سرطان معده ناکافی هستند. در مجموع، ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری پتانسیل کاهش بار ناشی از سرطان معده را داراست، اما شرایط مناسب برای برنامه غربالگری و ریشه‌کنی هلیکوباکتر پیلوری هنوز به طور دقیق مشخص نیست. برای محدود کردن گروهی که باید تحت ریشه‌کنی قرار بگیرند، به نظر می‌رسد در مورد هلیکوباکتر پیلوری باید دنبال آنتی‌ژنهایی که بیشترین اثر سرطانی‌زایی را دارند باشیم. مطالعات گذشته اثر پروتئین‌های CagA و VacA را در سرطانی‌زایی باکتری هلیکوباکتر بسیار مهم توصیف کرده‌اند. اخیراً روشی بنام Multiplex Serology ابداع شده است که توانایی آزمون سریع تعداد زیادی سرم را از نظر وجود یا عدم وجود بیش از ۱۵ آنتی‌بادی داراست (۲۲). تاکنون این آزمون برای نمونه‌های سرمی کشورهای آلمان، سوئد و چین از نظر وجود یا عدم وجود بیش از ۱۵ آنتی‌بادی هلیکوباکتر انجام شده و نتایج آن به چاپ رسیده است (۲۳-۲۶). با توجه به شیوع بسیار بالای سرطان معده در کشور ما، لزوم انجام این آزمون از نظر بررسی آنتی‌بادی‌های مهم هلیکوباکتر پیلوری در سرطانی‌زایی احساس می‌شود. لذا پژوهشکده گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران با هماهنگی مرکز تحقیقات سرطان آلمان و انستیتو ملی سرطان آمریکا مطالعه‌ای برای بررسی الگوی این آنتی‌بادی‌ها و بیماری‌زایی آنها در جمعیت استان گلستان انجام دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که در این جمعیت از بین ۱۵ آنتی‌بادی بررسی شده فقط وجود دو آنتی‌ژن

¹ Cost-Effectiveness Analysis

² Controversial

VacA و CagA، خطر سرطان ناحیه غیرکاردیای معده را به ترتیب ۳/۱ و ۲/۴ برابر افزایش می‌دهند. این مطالعه همینطور افزایش ۱/۷ برابری در بروز سرطان کاردیا را در حضور آنتی‌ژن CagA نشان داد.

۲- **آتروفی معده:** پپسینوژن پیش‌ساز پپسین است که یک آنزیم هاضمه است که در موکوس معده تولید می‌شود. دو ایزوآنزیم مختلف از این آنزیم در معده تولید می‌شود: پپسینوژن ۱ در سلول‌های اصلی^۱ و موکوس گردن^۲ (سلول‌هایی که در قسمت پروکسیمال معده وجود دارند)، تولید می‌شود. پپسینوژن ۲ علاوه بر این سلول‌ها در سلول‌های قسمت کاردیا، پیلور، و نیز غدد برونر دئودنوم نیز تولید می‌شوند. بنابراین، سلول‌های تولیدکننده پپسینوژن ۲ از پروکسیمال معده تا دئودنوم گسترده‌گی دارند. قسمت اعظم پپسینوژن تولید شده در این سلول‌ها به داخل لوله گوارشی ترشح می‌شود، ولی حدود ۱٪ از آن وارد جریان خون می‌گردد. فرایندهایی که موکوس معده را تحت‌تاثیر قرار می‌دهند می‌توانند روی سطح سرمی پپسینوژن‌ها تاثیر بگذارند. گاستریت فعال مزمن در نهایت منجر به گاستریت آتروفیک می‌شود، که در نتیجه آن غدد معده شامل غدد مترشحه موکوس در آنتروم و سلول‌های اصلی و پاریتال^۳ در کورپوس^۴ از بین می‌روند، در نتیجه ترشح اسید معده نیز کم می‌شود. کاهش اسیدیته معده باعث افزایش ترشح گاسترین ۱۷ توسط سلول‌های G آنتروم می‌شود. آتروفی مالتی فوکال معده ممکن است منجر به پیدایش غده‌هایی با ساختار شبیه غدد روده‌ای در معده شود، که به آن متاپلازی روده‌ای^۵ می‌گوییم. این غدد ابتدا در محل اتصال آنتروم و کورپوس، به خصوص ناحیه *Incisura Angularis* به وجود می‌آیند. کانون‌های متاپلازی از سمت پروکسیمال به طرف کورپوس و از طرف دیستال به طرف آنتروم پیشرفت می‌کنند و بزرگتر و متعددتر می‌شوند. در طول زمان، غدد آتروفیک و متاپلاستیک جایگزین غدد اصلی معده می‌شوند و در نتیجه ترشح پپسینوژن در نواحی درگیر کاهش می‌یابد. به دلیل گسترش محدود سلول‌های مترشحه پپسینوژن ۱ که خیلی زود در اثر گسترش پروکسیمال نواحی آتروفیک و متاپلاستیک درگیر می‌شوند، سطح سرمی پپسینوژن ۱ متناسب با گسترش و شدت این ضایعه‌های پیش‌سرطانی کاهش می‌یابد. در مقابل، سلول‌های مترشحه پپسینوژن ۲ از پروکسیمال معده تا دئودنوم گسترده هستند، بنابراین، نواحی آتروفیک و متاپلاستیک نمی‌توانند به حدی گسترش یابند که تمامی این ناحیه وسیع را تحت‌تاثیر قرار دهند و منجر به کاهش سطح سرمی پپسینوژن ۲ شوند. در نتیجه، از سطح سرمی پایین پپسینوژن ۱ و نیز نسبت کاهش یافته پپسینوژن ۱ به ۲ می‌توان به‌عنوان نشانگرهای وسعت نواحی آتروفیک و متاپلاستیک استفاده کرد. هرچه نواحی آتروفیک و متاپلاستیک گسترده‌تر باشند، خطر سرطان بیشتر است.

¹ Chief

² Mucus Neck Cells

³ Parietal

⁴ Corpus

⁵ Intestinal Metaplasia

۳- مصرف مواد مخدر: در سال ۲۰۰۹ حدود ۰/۳ تا ۵٪ افراد بین ۱۵ تا ۶۴ سال دنیا، که حدود ۱۲ تا ۲۱ میلیون نفر می شود، حداقل یکبار ماده مخدر مصرف کرده اند (۲۷). مواد مخدر بطور سنتی در بسیاری از کشورهای جنوبی و مرکزی آسیا، مثل افغانستان، ایران، پاکستان و هند و همینطور در برخی از مناطق جنوب شرقی آسیا استفاده می شود. مطالعات قبلی نشان داده اند که مصرف مواد مخدر می تواند خطر سرطان های مری (۲۸-۳۰)، حنجره (۳۱)، ریه (۳۲)، مثانه (۳۳-۳۵) و همچنین مرگ کلی ناشی از سرطان ها (۳۶) را افزایش دهد. در مطالعه ای در پژوهشکده گوارش دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است برای نخستین بار ارتباط بین مصرف مواد مخدر و افزایش خطر سرطان معده و زیرشاخه های آناتومیک آن (کاردیا و غیر کاردیا) را نشان داد. دلایل متعددی به نفع وجود رابطه علیتی بین مصرف مواد مخدر و سرطان معده وجود دارد. این ارتباط به نسبت قوی است و مصرف مواد مخدر خطر سرطان غیر کاردیا را تا بیش از ۳ برابر و سرطان کاردیا را تا بیش از ۲ برابر افزایش می دهد. از طرف دیگر، ارتباط دوز-پاسخی هم بین مصرف تجمعی مواد مخدر و این سرطان ها وجود دارد. بعلاوه بعد از کنترل اثر متغیرهای مخدوش کننده بالقوه، شامل سن، نژاد، سطح تحصیلات و سایر شاخص های وضعیت اقتصادی اجتماعی و مصرف میوه ها و سبزی ها این ارتباط به قوت خود باقی ماند.

۴- مصرف سیگار: ارتباط بین مصرف سیگار و سرطان معده در بسیاری از مطالعات مورد-شاهدی و کوهورت مورد بررسی قرار گرفته است. متاآنالیزهایی که نتایج این مطالعات را خلاصه کرده اند، افزایش ۱/۵ تا ۲ برابری خطر سرطان معده را در افراد سیگاری نشان داده اند، ولی تفاوت قابل توجهی میان این مطالعات وجود داشته است (۳۷-۳۹). نتایج مطالعه ما در استان گلستان ارتباطی بین مصرف سیگار و سرطان معده را نشان نداده است (۴۰). جالب اینکه، مطالعات قبلی که در همین منطقه انجام شده نیز بیانگر ارتباط ضعیف بین مصرف سیگار و سرطان سلول سنگفرشی مری بوده اند (۲۸)، در حالیکه در کشورهای غربی سیگار عامل خطر قوی برای این سرطان است (۴۱-۴۳). ما دلیل مشاهده خطر پایین مصرف سیگار برای سرطان های مری و معده در این ناحیه را بخوبی نمی دانیم، ولی این واقعیت می تواند با مصرف تجمعی کمتر سیگار در این منطقه و یا نوع متفاوت تنباکوی مورد استفاده مرتبط باشد. برای مثال فقط ۱۴/۲٪ و ۱۱/۱٪ از بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده و شاهدهای آنها، به ترتیب، مصرف تجمعی سیگار بیش از ۲۰ بسته- سال را گزارش کرده اند، در حالیکه بیش از ۵۱٪ مبتلایان به سرطان معده و ۲۸٪ شاهدها در مطالعه کوهورت تغذیه و سرطان هلند این مقدار را مصرف می کرده اند (۴۴).

تاکنون هیچ مطالعه ای ارتباط بین مصرف قلیان یا ناس را با سرطان معده بررسی نکرده است. نتایج مطالعه ما در استان گلستان نشان می دهد در مدل خام و تطبیق داده نشده، مصرف قلیان ارتباط واضحی با هر دو نوع سرطان های نواحی کاردیا و غیر کاردیا دارد، ولی در مدل تطبیق داده شده هیچ ارتباط معنی داری دیده نشد (۴۰). مطالعه قبلی نشان داده است که مصرف تجمعی قلیان با سرطان سلول سنگفرشی مری در این جمعیت مرتبط بوده است (۲۸). در مورد آدنوکارسینوم معده ممکن است مصرف قلیان ارتباطی با این سرطان

نداشته باشد یا اینکه حجم نمونه بزرگتری از نظر تعداد مصرف‌کنندگان قلیان برای بررسی دقیق‌تر این ارتباط مورد نیاز باشد. لذا ضرورت دارد نتایج مطالعه ما در استان گلستان، که نخستین موردی است که این ارتباط را بررسی کرده، طی مطالعات بعدی مورد بررسی بیشتر قرار گیرد. مطالعه ما همینطور ارتباطی بین مصرف ناس و سرطان معده نشان نداد. مطالعه‌ای در هند نیز ارتباطی بین مصرف خوراکی تنباکو با سرطان معده مشاهده نکرده است (۴۵). در حالیکه مطالعه قبلی ارتباط ضعیفی بین مصرف ناس و سرطان سلول سنگفرشی مری نشان داده است (۲۸). به نظر می‌رسد مصرف ناس روی نواحی پروگزیمال دستگاه گوارش به ویژه حفره دهانی بیشترین اثر سرطانزایی را داشته باشد (۴۶).

۵- بهداشت دهان و دندان: بهداشت پایین دندان و دهان جزو عوامل محیطی است که در بروز انواع سرطان نقشی موثر دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر نشان داده‌اند که بین بهداشت پایین دهان و دندان و سرطان‌های اروفارنکس و حفره دهانی (۴۷)، مری (۴۸، ۴۹)، پانکراس (۵۰، ۵۱)، کلیه (۵۲) و ریه (۵۲) و همچنین با بیماری‌های مزمنی مثل بیماری‌های قلبی (۵۳) و دیابت (۵۴) ارتباط وجود دارد. تا کنون ۲ مطالعه (۴۹، ۵۵) نیز ارتباط بین سرطان معده و بهداشت دهان و دندان را بررسی کرده‌اند. گرچه ارتباطی بین وجود هلیکوباکترپیلوری در معده و در دهان دیده نشده است، ولی عفونت هلیکوباکترپیلوری در دهان می‌تواند به‌عنوان منبعی برای عفونت مجدد معده باشد (۵۶). مطالعه‌ای که اخیراً در کشور ما انجام شده نشان داده که بهداشت دهان و دندان پایین با افزایش خطر سرطان معده در این جمعیت ارتباط دارد (۵۷).

۶- عوامل تغذیه‌ای

۶-۱- مصرف بالای نمک: فرضیه ارتباط بین مصرف نمک و مواد غذایی نگه داشته شده در نمک با سرطان معده از سال ۱۹۶۵ مطرح شد. با گذشت چندین دهه و پس از انجام مطالعات متعدد، نتایج متاآنالیزی که در سال ۲۰۱۲ با استفاده از اطلاعات ۱۰ مطالعه آینده‌نگر، شامل ۷ مطالعه کوهورت، انجام شده، تاییدکننده ارتباط مستقیم مصرف نمک با خطر سرطان معده و افزایش میزان این خطر با افزایش مقدار مصرف نمک است (۵۸). از طرف دیگر، نتایج تعداد قابل توجهی مطالعه اکولوژیک، مورد شاهد و کوهورت در سراسر جهان نشان داده که محدود کردن مصرف نمک و غذاهای نمکی یک رویکرد قابل اجرا و عملی برای پیشگیری از سرطان معده است (۵۹).

۶-۲- مصرف کم میوه‌ها و سبزی‌های تازه

۶-۳- مصرف گوشت قرمز

۶-۴- مصرف ترشی‌ها

مطالعاتی که با هدف بررسی ارتباط سرطان معده و عوامل تغذیه‌ای در ایران انجام شده نیز نشان می‌دهد که مصرف مقدار زیاد نمک، گوشت قرمز و نوشیدن چای پررنگ و داغ از عوامل مهم خطر سرطان معده هستند. از

طرف دیگر، مصرف میوه‌ها، سبزی‌ها و ماهی تازه و نگهداری مواد غذایی در یخچال از عوامل محافظت کننده در برابر این بیماری هستند. (۶۰، ۶۱)

ویروس اپشتین بار نیز در مطالعات مختلف به عنوان عامل عفونی دیگری برای سرطان معده مطرح شده است (۶۲-۶۴). بررسی‌های انجام شده در ایران نشان داده که میزان شیوع این ویروس در نمونه‌های سرطان معده پایین است (۶۵، ۶۶).

سرطان ناحیه کاردیای معده

با توجه به روند افزایش سرطان ناحیه کاردیا در ایران، به ویژه در نواحی شمالی کشور و با توجه به تفاوت عوامل خطر این نوع سرطان با نوع غیر کاردیا، بررسی سرطان کاردیا بصورت جداگانه ضروری است. مطالعات انجام شده در کشورهای اروپایی نشان داده‌اند که هلیکوباکتریلوری در ایجاد سرطان کاردیا نقشی ندارد (۶۷). این در حالی است مطالعات انجام شده در کشور ما و همچنین در برخی از نقاط با شیوع بالای چین نشان داده‌اند که هلیکوباکتریلوری علاوه بر نوع غیر کاردیا، نقش اساسی در سرطان کاردیا دارد. (۶۸) البته بر اساس مطالعات انجام شده در استان اردبیل، سرطان کاردیا هم از نظر اتیولوژی به دو نوع تقسیم می‌شود (۶۹، ۷۰) که مشخصات یک نوع از نظر اتیولوژی و پاتوژنز بیشتر به نوع غیر کاردیا شبیه است (نوع A) و نوع دیگر بیشتر به سرطان آدنوکارسینوم مری شبیه بوده و عوامل خطری مثل چاقی و ریفلاکس در اتیولوژی آن نقش دارند.

علائم، تشخیص و پیش آگهی

سرطان معده در مراحل پیشرفته بیماری علامت‌دار می‌شود و بیشتر بیمارانی که با علائم بالینی سرطان معده مراجعه می‌کنند مبتلا به سرطان معده پیشرفته و غیر قابل درمان هستند. در زمان تشخیص، سرطان در حدود ۵۰٪ از بیماران مبتلا از محدوده Locoregional فراتر رفته است و در بیمارانی که به نظر می‌رسد سرطان Locoregional دارند، تنها ۵۰٪ می‌توانند تحت جراحی با پتانسیل درمان سرطان قرار گیرند. سرطان‌های معده در مراحل اولیه اغلب بی‌علامت هستند و تنها با برنامه‌های غربالگری می‌توان سرطان‌های معده را در مراحل اولیه تشخیص داد. از طرف دیگر، سرطان معده در مراحل اولیه با جراحی قابل درمان است. تنها شانس درمان بیماران مبتلا به سرطان معده، برداشتن کامل تومور به همراه غدد لنفاوی مجاور به وسیله جراحی است. پیش آگهی بیماران پس از جراحی وابسته به عمق تهاجم تومور در دیواره معده، درگیری غدد لنفاوی Regional، تهاجم عروقی، و وجود DNA غیر نرمال در سلول‌های توموری است، ویژگی‌هایی که در اغلب بیماران مبتلا وجود دارند. آدنوکارسینوم معده یک تومور مقاوم به رادیوتراپی است، بنابراین، نقش رادیوتراپی در این بیماران به تسکین درد محدود می‌شود. شیمی‌درمانی با ترکیب داروهای سایتوتوکسیک برای بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته معده تجویز می‌شود، و در ۳۰-۵۰٪ از بیماران نیز منجر به پاسخ‌دهی نسبی می‌شود. علیرغم این میزان بالای پاسخ‌دهی نسبی، پاسخ‌دهی کامل در این بیماران به ندرت رخ می‌دهد. پاسخ‌دهی‌های نسبی بطور معمول، موقت هستند، و در نتیجه سود کلی شیمی‌درمانی چندارویی در افزایش بقای بیماران نامشخص است. بطور کلی، پیش آگهی این

سرطان به نسبت ضعیف بوده و در اغلب کشورها بقای نسبی ۵ ساله حدود ۳۰٪ است (۲)، گرچه بدنبال غربالگری گسترده با فتوفلوروسکوپی، بقای سرطان معده تا حدود ۵۲٪ افزایش پیدا کرده است (۷۱). مطالعه‌ای که اخیراً در استان اردبیل انجام شده نشان‌دهنده میزان بقای نسبی ۵ ساله بسیار پایین (حدود ۱ درصد) در بیماران مبتلا به سرطان معده است (۷۲) این میزان در مقایسه با نقاط با بروز بالا مثل شیلی (۷۳) و چین (۷۴) پایین است و لزوم اتخاذ رویکردهایی جهت تشخیص زودرس و درمان مناسب این بیماران بیش از پیش احساس می‌شود. حتی بهترین درمان‌ها برای مبتلایان به سرطان معده علامت‌دار شده که دارای بیماری پیشرفته در زمان تشخیص هستند، غیربهبودناپذیر به نظر می‌رسد. در عوض روش‌هایی که به بدنبال غربالگری سرطان معده و تشخیص زودهنگام و نیز پیشگیری اولیه سرطان معده به وسیله بهبود عوامل خطر هستند، تنها شانس کاهش مرگ ناشی از سرطان معده به نظر می‌رسند.

غربالگری و پیشگیری

غربالگری سرطان معده در برخی کشورها که بروز آن بالا است مانند ژاپن، ونزوئلا و شیلی، به‌طور سالانه انجام می‌گیرد که هدف آن یافتن سرطان معده در مراحل اولیه بیماری است که پیش‌آگهی بسیار بهتری دارد. در ژاپن، برنامه غربالگری در سال ۱۹۶۰ به‌عنوان بخشی از برنامه غربالگری برای چندین سرطان شامل ریه، کولون، پستان و رحم آغاز شد. افراد بالای ۴۰ سال شامل غربالگری می‌شدند. غربالگری سرطان معده شامل یک مصاحبه به منظور ثبت عوامل خطر و سپس عکسبرداری دابل کانتر با باریم خوراکی می‌شد. افرادی که در عکسبرداری باریم علائم غیر نرمال داشتند تحت اندوسکوپی قرار می‌گرفتند. از طرف دیگر، برای غربالگری و یا تشخیص زودرس سرطان معده بیومارکرهای سرمی^۱ مثل آنتی‌بادی هلیکوباکتریلوری و ایزوآنزیم‌های پپسینوژن سرمی، یعنی پپسینوژن ۱ و ۲ و همچنین گاسترین ۱۷ نیز پیشنهاد شده‌اند.

در حال حاضر، راهکار بهینه مورد توافقی برای غربالگری سرطان معده در دنیا وجود ندارد. عکسبرداری با باریم نمی‌تواند گزینه خوبی برای غربالگری سرطان معده در ایران باشد، زیرا تجهیزات لازم برای آن در نقاطی که شیوع سرطان معده زیاد است (به ویژه در مناطق روستایی ایران) وجود ندارد، انجام عکسبرداری با باریم آسان نیست، همکاران رادیولوژیست در تفسیر عکسبرداری باریم گرفته شده در برنامه غربالگری به منظور یافتن نشانه‌های رادیولوژیک سرطان معده ای که در مراحل اولیه است، تجربه کمی دارند و زمان زیادی برای کسب کردن این تجربه لازم است. در عین حال، غربالگری با بیومارکرهای سرمی گزینه مناسبی به نظر می‌رسد، زیرا تفسیر نتایج آن حداقل پیچیدگی را داراست. نمونه‌های خون یا سرم گرفته شده از افراد در مناطق روستایی می‌توانند به‌صورت فریز شده به مراکزی که برای غربالگری سرطان معده تجهیز شده‌اند، منتقل و در آنجا آنالیز شوند. علاوه بر این، انجام آن راحت و هزینه آن پایین است و امکان این وجود دارد که برنامه غربالگری سرطان معده با بیومارکرهای سرمی با برنامه‌های غربالگری دیگری که در آنها از نمونه خون استفاده می‌شود (مانند غربالگری دیابت) یکجا انجام شود.

¹ Serum Biomarkers

در مجموع در حال حاضر در کشور ما ایران که سرطان معده شایعترین نوع سرطان و مهمترین علت مرگ ناشی از سرطان است و هزینه درمانی سنگینی را بر سیستم بهداشتی ما وارد می‌سازد، لزوم انجام مطالعات گسترده در مورد عوامل محیطی و قابل پیشگیری این سرطان و نیز بیومارکرهای سرمی تعیین‌کننده در غربالگری آن، بیش از هر زمان دیگری احساس می‌شود. با توجه به اینکه میزان بروز استاندارد شده سرطان معده در مردان ایرانی حدود ۲۶ در ۱۰۰,۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود، دو سوم از این تعداد نوع غیرکاردیا و سرطان کاردیای نوع A و بقیه از نوع کاردیای B هستند. لذا هر برنامه پیشگیری باید علاوه بر کنترل عفونت هلیکوباکتریلوری و بررسی آتروفی مخاط معده، باید به موضوع کنترل چاقی و درمان ریفلاکس هم توجه داشته باشد.

منابع

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136:E359-86.
2. Brenner H, Rothenbacher D, Arndt V. Epidemiology of stomach cancer. *Methods Mol Biol* 2009; 472:467-77.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-917.
4. Kolahehdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, et al. Five common cancers in Iran. *Arch Iran Med* 2010; 13:143-6.
5. Babaei M, Pourfarzi F, Yazdanbod A, et al. Gastric cancer in Ardabil, Iran--a review and update on cancer registry data. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010; 11:595-9.
6. Babaei M, Mousavi S, Malek M, et al. Cancer occurrence in Semnan Province, Iran: results of a population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6:159-64.
7. Roshandel G, Sadjadi A, Aarabi M, et al. Cancer incidence in Golestan Province: report of an ongoing population-based cancer registry in Iran between 2004 and 2008. *Arch Iran Med* 2012; 15:196-200.
8. Somi MH, Golzari M, Farhang S, et al. Gastrointestinal cancer incidence in East Azerbaijan, Iran: update on 5 year incidence and trends. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:3945-9.
9. Mohagheghi M-A, Mosavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, et al. Cancer incidence in tehran metropolis: the first report from the tehran population-based cancer registry. *Archives of Iranian medicine* 2009; 12:15-23.
10. Hassanzade J, Molavi EVH, Farahmand M, et al. Incidence and Mortality Rate of Common Gastrointestinal Cancers in South of Iran, a Population Based Study. *Iranian journal of cancer prevention* 2011; 4:163-9.
11. Haghdoost AA, Hosseini H, Chamani G, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Kerman, Iran. *Arch Iran Med* 2008; 11:364-70.
12. Yazdanbod A, Arshi S, Derakhshan M-H, et al. Gastric cardia cancer; the most common type of upper gastrointestinal cancer in Ardabil, Iran: an endoscopy clinic experience. *Arch Iran Med* 2001; 4:76-9.
13. Ghasemi-Kebria F, Roshandel G, Semnani S, et al. Marked increase in the incidence rate of esophageal adenocarcinoma in a high-risk area for esophageal cancer. *Arch Iran Med* 2013; 16:320-3.
14. Malekzadeh F, Sadaf GS, Poustchi H, et al. Burden of Gastrointestinal and Liver Diseases in Iran: Estimates Based on the Global Burden of Disease, Injuries, and Risk Factors Study, 2010. *Middle East J Dig Dis* 2015; 7:138-54.

15. Zendehtdel K, Marzban M, Nahvijou A, et al. Geographical variation in the incidence and mortality of stomach cancer and association with the established risk factors in Iran.
16. Roukos DH, Agnantis NJ, Fatouros M, et al. Gastric cancer: introduction, pathology, epidemiology. *Gastric Breast Cancer* 2002; 1:1-3.
17. Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud pública de México* 1997; 39:318-30.
18. Parkin DM, Muir CS. Cancer Incidence in Five Continents. Comparability and quality of data. *IARC Sci Publ* 1992; 45-173.
19. Moy KA, Fan YH, Wang RW, et al. Alcohol and Tobacco Use in Relation to Gastric Cancer: A Prospective Study of Men in Shanghai, China. *Cancer Epidem Biomar* 2010; 19:2287-97.
20. Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet* 1983; 321:1273-5.
21. Humans IWGoTEoCRt. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: World Health Organization; 1994.
22. Michel A, Waterboer T, Kist M, et al. *Helicobacter pylori* Multiplex Serology. *Helicobacter* 2009; 14:525-35.
23. Gao L, Weck MN, Michel A, et al. Association between Chronic Atrophic Gastritis and Serum Antibodies to 15 *Helicobacter pylori* Proteins Measured by Multiplex Serology. *Cancer Research* 2009; 69:2973-80.
24. Gao L, Michel A, Weck MN, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk: evaluation of 15 *H. pylori* proteins determined by novel multiplex serology. *Cancer Res* 2009; 69:6164-70.
25. Song H, Michel A, Nyren O, et al. A CagA-independent cluster of antigens related to the risk of noncardia gastric cancer: associations between *Helicobacter pylori* antibodies and gastric adenocarcinoma explored by multiplex serology. *Int J Cancer* 2014; 134:2942-50.
26. Michel A, Pawlita M, Boeing H, et al. *Helicobacter pylori* antibody patterns in Germany: a cross-sectional population study. *Gut pathogens* 2014; 6:10.
27. UNODC. World Drug Report_2011. United Nations Office on Drugs and Crime; 2011; Available from: http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2011/The_opium-heroin_market.pdf.
28. Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Aghcheli K, et al. Opium, tobacco, and alcohol use in relation to oesophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of Iran. *Brit J Cancer* 2008; 98:1857-63.
29. Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor. *Int J Cancer* 1985; 35:593-7.
30. Shakeri R, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, et al. Is opium a real risk factor for esophageal cancer or just a methodological artifact? Hospital and neighborhood controls in case-control studies. *PLoS One* 2012; 7:e32711.
31. Mousavi MR, Damghani MA, Haghdoost AA, et al. Opium and risk of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 2003; 113:1939-43.
32. Masjedi MR, Naghan PA, Taslimi S, et al. Opium Could Be Considered an Independent Risk Factor for Lung Cancer: A Case-Control Study. *Respiration* 2013;85:112-8.
33. Behmard S, Sadeghi A, Mohareri MR, et al. Positive association of opium addiction and cancer of the bladder. Results of urine cytology in 3,500 opium addicts. *Acta Cytol* 1981; 25:142-6.
34. Sadeghi A, Behmard S, Vesselinovitch SD. Opium: a potential urinary bladder carcinogen in man. *Cancer* 1979; 43:2315-21.
35. Hosseini SY, Safarinejad MR, Amini E, et al. Opium consumption and risk of bladder cancer: A case-control analysis. *Urol Oncol-Semin Ori* 2010; 28:610-6.

36. Khademi H, Malekzadeh R, Pourshams A, et al. Increased Mortality from Opium Use in the Golestan Cohort Study: A Prospective Cohort Study of 50,000 Adults *Bmj* 2012.
37. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, et al. Tobacco smoking and gastric cancer: Review and meta-analysis. *International Journal of Cancer* 1997; 72:565-73.
38. Tramacere I, La Vecchia C, Negri E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. *Epidemiology* 2011; 22:344-9.
39. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Cause Control* 2008; 19:689-701.
40. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, et al. Opium; an emerging risk factor for gastric adenocarcinoma. *International Journal of Cancer* 2013.
41. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, et al. A prospective study of tobacco, alcohol, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol* 2007; 165:1424-33.
42. Tuyns AJ. Oesophageal cancer in non-smoking drinkers and in non-drinking smokers. *Int J Cancer* 1983; 32:443-4.
43. Brown LM, Hoover R, Silverman D, et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US black men: Role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 153:114-22.
44. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and risk of subtypes of oesophageal and gastric cancer: a prospective cohort study. *Gut* 2010; 59:39-48.
45. Gajalakshmi CK, Shanta V. Lifestyle and risk of stomach cancer: a hospital-based case-control study. *Int J Epidemiol* 1996; 25:1146-53.
46. Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9:667-75.
47. Rosenquist K, Wennerberg J, Schildt EB, et al. Oral status, oral infections and some lifestyle factors as risk factors for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005; 125:1327-36.
48. Abnet CC, Kamangar F, Islami F, et al. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:3062-8.
49. Abnet CC, Qiao YL, Mark SD, et al. Prospective study of tooth loss and incident esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Cause Control* 2001; 12:847-54.
50. Stolzenberg-Solomon RZ, Dodd KW, Blaser MJ, et al. Tooth loss, pancreatic cancer, and *Helicobacter pylori*. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:176-81.
51. Michaud DS, Joshipura K, Giovannucci E, et al. A prospective study of periodontal disease and pancreatic cancer in US male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:171-5.
52. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, et al. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncology* 2008; 9:550-8.
53. Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. "Gum bug, leave my heart alone!"--epidemiologic and mechanistic evidence linking periodontal infections and atherosclerosis. *J Dent Res* 2010; 89:879-902.
54. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, et al. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 2010; 21:496-502.
55. Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroentero* 2005; 40:681-7.
56. Anand PS, Nandakumar K, Shenoy KT. Are dental plaque, poor oral hygiene, and periodontal disease associated with *Helicobacter pylori* infection? *J Periodontol* 2006; 77:692-8.
57. Shakeri R, Malekzadeh R, Etemadi A, et al. Association of tooth loss and oral hygiene with risk of gastric adenocarcinoma. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6:477-82.

58. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, et al. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr* 2012; 31:489-98.
59. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World journal of gastroenterology : WJG* 2009; 15:2204-13.
60. Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, et al. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran--a population based study. *International journal of cancer Journal international du cancer* 2009; 125:1953-60.
61. Pakseresht M, Forman D, Malekzadeh R, et al. Dietary habits and gastric cancer risk in north-west Iran. *Cancer Causes Control* 2011; 22:725-36.
62. Chen JN, He D, Tang F, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a newly defined entity. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:262-71.
63. de Lima MA, Ferreira MV, Barros MA, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Brazil: comparison between in situ hybridization and polymerase chain reaction detection. *Braz J Microbiol* 2012; 43:393-404.
64. Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathology, research and practice* 2011; 207:529-37.
65. Faghihloo E, Saremi MR, Mahabadi M, et al. Prevalence and characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer in Iran. *Arch Iran Med* 2014; 17:767-70.
66. Abdirad A, Ghaderi-Sohi S, Shuyama K, et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: a report from Iran in the last four decades. *Diagnostic pathology* 2007; 2:25.
67. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, et al. Helicobacter pylori infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011; 22:375-87.
68. Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with Helicobacter pylori seropositivity. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:1445-52.
69. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and Helicobacter pylori status. *Gut* 2007; 56:918-25.
70. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57.
71. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *Ca-Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
72. Samadi F, Babaei M, Yazdanbod A, et al. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Arch Iran Med* 2007; 10:32-7.
73. Cenitagoya GF, Bergh CK, Klinger-Roitman J. A prospective study of gastric cancer. 'Real' 5-year survival rates and mortality rates in a country with high incidence. *Digestive surgery* 1998; 15:317-22.
74. Tian J, Wang XD, Chen ZC. Survival of patients with stomach cancer in Changle city of China. *World J Gastroenterol* 2004; 10:1543-6.

سرطان کولون و رکتوم

دکتر محسن جانقربانی

سرطان کولون و رکتوم که به سرطان کولورکتال، سرطان کولون، سرطان رکتوم، یا سرطان روده نیز معروف است، رشد غیرطبیعی سلول‌هایی است که می‌توانند به سایر قسمت‌های بدن تهاجم کنند و چهارمین علت اصلی مرگ از سرطان در مردان (پس از سرطان ریه، کبد و معده) و زنان (پس از سرطان پستان، ریه و دهانه رحم) است (۱، ۲). هر سال در جهان بیش از یک میلیون نفر به سرطان کولورکتال مبتلا می‌شوند و حدود ۷۱۵۰۰۰ نفر از آن می‌میرند (۳). بطور کلی میزان بقا ۵ ساله برای سرطان کولورکتال در آمریکا و اروپا حدود ۶۵٪ است و در مورد سرطان‌هایی که در مرحله موضعی تشخیص داده شوند، این میزان ۸۹٪ است (۲). در کشورهای توسعه یافته حدود یک سوم مبتلایان به سرطان کولورکتال می‌میرند (۳). تشخیص بموقع از طریق غربالگری و برداشتن پولیپ‌های آدنومایی میزان مرگ و میر از سرطان کولون را ۵۰٪ کاهش می‌دهد (۴). میزان بروز تطبیق شده سنی این سرطان در مردان ۲۰/۳ و در زنان ۱۴/۶ درصد هزار نفر است و ۹٪ سرطان‌های مردان و ۱۰٪ سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد. بیشتر مبتلایان در نهایت متاستاز کبد خواهند داد. در ۳۰ تا ۴۰ درصد مبتلایان در هنگام تشخیص، متاستاز به کبد محدود است و یک چهارم تا یک سوم آن‌هایی که می‌توانند تحت عمل برداشتن متاستازهای کبدی قرار گیرند پنج سال یا بیشتر عمر خواهند کرد. بقا پس از برداشتن متاستاز بین ۲۴ تا ۴۰ ماه است. اطلاعات جدیدتر نشان می‌دهد که میزان بقا ممکن است در حال افزایش باشد (۵-۷).

میزان مرگ و نیز میزان بروز از سرطان کولورکتال هم در مردان و هم در زنان در برخی کشورها مانند آمریکا، کانادا، و انگلستان در حال کاهش است. این کاهش در بروز ممکن است تا حدودی ناشی از افزایش غربالگری و برداشتن پولیپ باشد. ولی در برخی مناطق شامل اروپای شرقی، کره جنوبی و ژاپن در حال افزایش است. این روند در مردان واضح تر است. بروز سرطان کولورکتال هم در زنان و هم در مردان در حدود ۴۰ سالگی شروع به افزایش می‌کند و در سن ۵۰ سالگی به شدت افزایش می‌یابد. ۹۲٪ سرطان‌های کولورکتال در افراد ۵۰ ساله و بیشتر تشخیص داده می‌شود. خطر سرطان کولورکتال تا ۸۰ سالگی بطور واضح افزایش می‌یابد، ۱۲/۵٪ موارد پس از ۸۵ سالگی تشخیص داده می‌شوند (۲، ۸). از آن جایی که سن یک عامل خطر مهم این سرطان است با پیرتر شدن جمعیت جهان، افراد بیشتر از همیشه در معرض خطر سرطان کولورکتال می‌باشند.

سیر بیماری

سیر طبیعی سرطان کولورکتال بروشنی درک نشده است. برخی پژوهشگران معتقدند تأخیر در زمان انتقال مواد مدفوعی ممکن است زمان تماس عوامل بیماریزا با دیواره روده را افزایش دهد و خطر سرطان کولورکتال را بالا

ببرد. این تأخیر در زمان انتقال مواد مدفوعی ممکن است به رژیم غذایی کم فیبر و یا عدم فعالیت فیزیکی و یا هر دو مربوط باشد. بیشترین سلولی که در سرطان کولورکتال دیده می‌شود آدنوکارسینوم است (بیش از ۹۸٪ تمام موارد). سایر انواع نادر عبارتند از لنفوم و کارسینوم سلول‌های سنگفرشی. در ایران حدود ۸۰٪ سرطان‌های روده بزرگ از نوع آدنوکارسینوم و ۱۳٪، سرطان‌های موسینی است (۹). در ایران بیش از ۶۰٪ سرطان‌ها در کولون انتهایی روی می‌دهد. (۱۰). به تقریب منشاء ۷۰ تا ۹۰ درصد سرطان‌های کولورکتال، پولیپ‌های آدنومایی است. پولیپ‌هایی با قطر بیش از ۲ سانتی متر، ۵۰٪ شانس بدخیم شدن دارند. هر چند برداشتن پولیپ بی‌نقص نیست، بطور مشخص بروز سرطان کولورکتال را کاهش می‌دهد. سرطان کولورکتال قبلی، خطر ابتلا به تومور اولیه جدید را حداقل ۴ برابر افزایش می‌دهد. بنابراین، غربالگری منظم با کولونوسکوپی برای تمام عمر برای این بیماران لازم است. بعلاوه، مبتلایان به بیماری التهابی روده، بویژه کولیت اولسروز و بیماری کرون، بخاطر خطر زیاد ابتلا به سرطان باید خیلی با دقت غربالگری شوند (۱۱-۱۳).

در سال‌های اخیر مطالعات اپیدمیولوژی مولکولی سرطان کولون به شدت رشد کرده است. سرطان کولورکتال پس از سال‌ها در اثر تعامل بین عوامل ژنتیک و محیطی ایجاد می‌شود. از نظر محیطی، رژیم غذایی پرچربی در ایجاد سرطان کولورکتال بویژه در کولون پائین رو و کولون سیگموئید نقش دارد. حیوان‌هایی که با رژیم غذایی پرچربی تغذیه شده‌اند بیشتر از آن‌هایی که با رژیم کم چربی تغذیه شده‌اند به سرطان کولون مبتلا شده‌اند (۱۴، ۱۵). چربی‌های رژیم غذایی به مواد بالقوه سرطانزا تبدیل می‌شوند و سنتز کلسترول و اسید صفراوی را توسط کبد افزایش می‌دهند. فلور باکتریال، این ترکیب‌ها را به اسیدهای صفراوی ثانویه، متابولیت‌های کلسترول، و متابولیت‌های دیگر بالقوه سمی تبدیل می‌کند. اسیدهای صفراوی پروتئین کیناز C را فعال می‌کند (آنزیمی در تبدیل سیگنال‌های سلول، که وقتی فعال می‌شود، باعث افزایش تولید سلول می‌شود) (۱۶). سرطان کولورکتال به عنوان تغییرات ژنتیکی شناخته شده‌اند که باعث تکثیر غیرطبیعی سلول می‌شود، و باعث پیشرفت از مخاط طبیعی کولون به آدنوم‌ها یا پولیپ‌های آدنومایی تا آدنوکارسینوم می‌شود. این پیشرفت می‌تواند ناشی از مجموعه‌ای از موتاسیون‌های ژنی ارثی یا غیر ارثی شامل ژن‌های سرطانزا و سرکوب کننده تومور باشد.

علایم

علایم و نشانه‌های سرطان کولورکتال به محل تومور در روده و این که متاستاز داده است یا خیر بستگی دارد. علایم هشدار دهنده کلاسیک عبارتند از بدتر شدن یبوست، خون در مدفوع، باریک شدن مدفوع، بی‌اشتهایی، کاهش وزن، و تهوع و استفراق در افراد ۵۰ ساله و بیشتر (۱۷). نخستین علامتی که بیشتر بیماران درک می‌کنند وجود خون در مدفوع است. با در نظر گرفتن این که خون در مدفوع بطور مطلق به معنی سرطان کولورکتال نیست، خونریزی می‌تواند ناشی از بواسیر، زخم‌ها، و بیماری‌های التهابی روده باشد. هر گونه تغییر در عادت‌های روده‌ای در یک دوره طولانی، می‌تواند علامت سرطان کولورکتال باشد (۱۷). برای مثال، یبوست مزمن یا اسهال طولانی، معرف تغییر در عادت‌های روده‌ای هستند که باید فوراً به پزشک مراجعه شود. باریک شدن مدفوع یا عدم تخلیه کامل روده نیز از علایم مهم هستند، زیرا می‌توانند علامت انسداد در کولون و یا رکتوم باشد. سایر علایم

سرطان کولورکتال عبارتند از دل درد یا کمر درد، دفع گاز یا آروغ زدن غیر معمول، کاهش وزن غیر موجه، خستگی یا کم خونی، و استفراغ. اینها مهم ترین علایمی هستند که اگر پولیپ یا سرطان کولورکتال وجود داشته باشد، دیده می شوند (۹، ۱۸). علایم می توانند قبل از اینکه پولیپها یا سرطان روده بزرگ وجود داشته باشد روی دهد، ولی در بیشتر موارد علایم قبل از ظهور سرطان وجود ندارد، بنابراین غربالگری در بیماران بدون علایم بسیار مهم است (۱۷، ۱۹). غربالگری برای سرطان کولورکتال باید در صورت امکان قبل از اینکه علایم تظاهر کنند انجام شود. صبر کردن تا وقتی علایم تظاهر کنند ممکن است برای پیشگیری از سرطان کولورکتال دیر باشد.

اپیدمیولوژی توصیفی

در آمریکا خطر ابتلا به سرطان کولورکتال در سیاهپوستان اندکی بیشتر است که دلیل آن هنوز مشخص نیست. سابقه خانوادگی یا شخصی پولیپ های کولورکتال، سرطان های کولورکتال یا بیماری های التهابی روده (کولیت اولسروز و بیماری کرون) باعث افزایش خطر ابتلا می شود. غربالگری افراد با چنین سوابقی باید در سن ۴۰ سالگی و یا ۱۰ سال زودتر از زمان تشخیص سرطان در جوانترین عضو خانواده باشد (۲۰). میزان سرطان کولورکتال در ششمین دهه عمر بطور معنی داری افزایش می یابد، به این دلیل غربالگری باید در سن ۵۰ سالگی آغاز شود (۲۱). بیماری در گروه های اقتصادی - اجتماعی پایین تر بصورت پیشرفته تر تظاهر می کند (۸). بیماری در تمام گروه های قومی دیده می شود و مطالعات اپیدمیولوژی مواجهه های محیطی را عامل احتمالی بیماری می دانند. برای مثال، ژاپنی هایی که به آمریکا مهاجرت کرده اند (بروز سرطان کولورکتال در ژاپن پایین است) عاقبت به همان میزانی که آمریکایی ها مبتلا می شوند، گرفتار خواهند شد. بروز سرطان کولورکتال در ژاپن از سال ۱۹۵۰ تا ۱۹۷۰ به سرعت افزایش یافت، که احتمالاً بخاطر نفوذ فرهنگ غرب، بویژه نفوذ رژیم غذایی غربی، مصرف زیاد رژیم غذایی حاوی شیر، گوشت، تخم مرغ و چربی و روغن می باشد (۲۲). در جهان، بخاطر ویژگی های محلی و وضع اقتصادی - اجتماعی پایین هنوز تفاوت ها در بروز بیماری دیده می شود. فرضیه رژیم غذایی به عنوان یک عامل خطر اصلی سرطان کولورکتال از تجربه های ژاپن بدست آمده است.

عوامل خطر

عوامل خطر متعددی با سرطان کولورکتال ارتباط دارند، ولی عوامل خطر قابل اصلاح معدودی به طور قطع مشخص شده است (جدول ۱). عوامل خطر غیر قابل اصلاح عبارتند از سن، جنس مرد، نژاد، و سابقه خانوادگی، ولی عوامل خطر قابل اصلاح می توانند خطر این سرطان را کاهش دهند. این عوامل عبارتند از استعمال دخانیات، رژیم غذایی نامناسب (مصرف زیاد چربی، الکل یا گوشت قرمز)، عدم فعالیت فیزیکی، چاقی و مصرف حتی مقادیر متوسط الکل (۲۳). آسیبی که سیگار کشیدن وارد می کند اغلب باعث سرطان ریه می شود، ولی برای کولون و رکتوم نیز فوق العاده مضر است. شواهد حاکی از این است که ۱۵-۲۰ مرگ های ناشی از سرطان کولورکتال به سیگار کشیدن منتسب است (۱۹، ۲۴). کارسینوژن های موجود در توتون باعث افزایش بروز سرطان کولون و رکتوم

می‌شوند و خطر تشخیص این سرطان را افزایش می‌دهند (۲۵). همچنین شواهد حاکی از بروز زودرس سرطان کولورکتال در مردان و زنان سیگاری است (۱۹). میزان شیوع مصرف سیگار در مردان ایرانی حدود ۲۴٪ و در زنان حدود ۴٪ است (۲۶). شیوع این سرطان در زنان کمتر از مردان است (۴). حدود ۱۰٪ موارد سرطان کولون با فعالیت فیزیکی کم مرتبط است (۲۷). نوشیدن روزانه ۵ لیوان آب با کاهش خطر سرطان کولورکتال و پولیپ‌های آدنومایی مرتبط است (۲۸).

جدول ۱- عوامل خطر سرطان کولورکتال

<p>عوامل خطر غیر قابل پیشگیری</p> <ul style="list-style-type: none"> • سن بیش از ۵۰ سال • سرطان کولورکتال قبلی • پولیپ‌ها • سابقه خانوادگی سرطان کولورکتال یا پولیپ‌های آدنومایی • بیماری التهابی روده - کولیت اولسروز - بیماری کرون
<p>عوامل خطر قابل پیشگیری</p> <ul style="list-style-type: none"> • رژیم غذایی پر چربی • رژیم غذایی با میوه‌ها و سبزی‌های کم • عدم فعالیت فیزیکی • چاقی • سیگار • الکل
<p>پیشگیری دارویی احتمالی</p> <ul style="list-style-type: none"> • مهار کننده سیکلواکسیژناز-۲ • داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی

یافته‌های متعدد بیانگر نقش سببی سندرم متابولیک و افزایش مقاومت به انسولین و بیماری‌های التهابی روده (کولیت اولسروز و بیماری کرون) در ایجاد سرطان‌های کولورکتال است. چاقی، به ویژه چاقی شکمی، احتمالاً با همین مکانیسم و نیز افزایش پاسخ‌های التهابی، خطر این سرطان‌ها را ۴۰٪ در مردان و ۱۶٪ در زنان افزایش می‌دهد (۲۹). در ایران میزان شیوع سندرم متابولیک در مردان حدود ۳۶٪ و در زنان حدود ۴۹٪ و شیوع چاقی در مردان ۹٪ و در زنان ۱۹٪ است (۲۶).

رژیم غذایی سالم و فعالیت فیزیکی از اجزاء مهم پیشگیری از سرطان کولورکتال هستند. مقدار چربی و فیبر رژیم غذایی بعنوان عوامل خطر سرطان کولورکتال بطور گسترده بررسی شده است. رژیم های غذایی پر فیبر و کم چربی (برای بزرگسالان ۲۰-۳۵ گرم فیبر در روز و حدود ۳۰٪ یا کمتر کالری دریافتی در روز از چربی باشد) (۲۵)، همراه با مصرف محدود گوشت قرمز، به کاهش خطر سرطان کولورکتال کمک می کند. افزایش مصرف گوشت قرمز خطر نسبی به نسبت ضعیفی (۱۱٪) برای سرطان کولورکتال است (۳۰). همچنین افزایش مصرف ویتامین D و کلسیم با کاهش خطر سرطان کولورکتال ارتباط دارد (۲۴)، از این رو، توصیه می شود بطور منظم میوه، سبزی و کلسیم مصرف شود تا خطر این سرطان کاهش یابد (۳۱). در ایران تنها حدود ۵٪ جمعیت بالغ کشور ۵ بار در روز میوه و سبزی مصرف می کنند (۲۶). فعالیت فیزیکی کم می تواند با سرطان کولورکتال رابطه داشته باشد (۳۲). بی تحرکی روزانه می تواند باعث افزایش بروز چاقی شود و چاقی یک عامل خطر دیگر سرطان کولورکتال است (۳۳). در نتیجه فعالیت فیزیکی منظم و رژیم غذایی سالم می تواند خطر سرطان کولورکتال را کاهش دهد. ۷۷٪ زنان و ۶۱٪ مردان بالغ ایرانی فعالیت بدنی مرتب روزانه ندارند (۲۶).

یکی از منافع نوشیدن الکل افزایش اندک کلسترول HDL است (۳۴)، ولی تأثیر الکل بر کولون و رکتوم مثبت نیست. نظیر سیگار کشیدن، مصرف منظم الکل باعث می شود خطر ایجاد سرطان کولورکتال دو برابر شود (۱۹). عوامل ژنتیک و بیماری های متعدد دیگر افراد را مستعد ابتلا به سرطان کولورکتال می کنند. هر چند این عوامل در جمعیت کل به نسبت نادرند. سابقه سرطان کولورکتال در بستگان درجه اول خطر را افزایش می دهد. افرادی که دو نفر یا بیشتر از بستگان درجه اول (مانند پدر و مادر و خواهر و برادر) آن ها سابقه ابتلا به سرطان کولورکتال داشته باشند دو تا سه مرتبه بیشتر در خطر ابتلا هستند. استعداد خانوادگی به پولیپ های متعدد آدنومایی (پولیپوزیس خانوادگی و سندرم گاردنر) می تواند باعث افزایش سرطان کولورکتال در جوانی شود (۳۵). یک مطالعه، ژن خانوادگی خاصی را برای سرطان کولورکتال شناسایی کرده است که ممکن است فرصت جدیدی برای کشف بموقع و درمان آن فراهم کند (۳۶). این ژن روی کروموزم ۵۹ قرار دارد. خطر ابتلا به این سرطان در مبتلایان به بیماری های التهابی روده (کولیت اولسروز و بیماری کرون)، افزایش می یابد (۳۵). افراد طبقه های اقتصادی - اجتماعی بالاتر در خطر بیشتر سرطان کولورکتال می باشند.

بیش از ۷۵-۹۰٪ سرطان های کولورکتال ارثی نیستند (۲۳) و حدود ۲۰٪ خانوادگی می باشند. دو سندرم ارثی اصلی پولیپوزیس آدنومایی خانوادگی و سرطان کولون غیر پولیپوزی ارثی می باشند. سندرم پولیپوزیس آدنومایی خانوادگی ناشی از موتاسیون ژن ارثی پولیپوزیس آدنومایی کولون است و حدود ۱ تا ۲ درصد تمام موارد سرطان کولورکتال را تشکیل می دهد. مبتلایان به سندرم پولیپوزیس آدنومایی خانوادگی قبل از ۳۰ سالگی صدها تا هزاران پولیپ دارند و عاقبت به سرطان کولورکتال مبتلا می شوند و معمولاً در سن پائین تری، بطور متوسط ۳۹ سال، گرفتار می شوند، و با برداشتن کولون می توان از آن پیشگیری کرد (۳۷). سندرم Lynch، یا سرطان کولون غیر پولیپوزی ارثی، ناشی از موتاسیون ژن ارثی در هر یک از ۵ ژن ناچور ترمیمی است و ۳ تا ۵ درصد موارد سرطان کولورکتال را تشکیل می دهد. واژه غیر پولیپوزی بدین معنی نیست که منشا سرطان پولیپ ها نیستند، بلکه از این واژه استفاده می شود تا این نوع سرطان را از سندرم پولیپوزیس آدنومایی خانوادگی مجزا کند. پولیپ ها در

مبتلایان به سرطان کولون غیر پولیپوزی ارثی زودتر ایجاد نمی‌شود، ولی وقتی تشکیل شدند تمایل آنها به بدخیم شدن سریعتر است و باعث ۷۰ تا ۸۰ درصد خطر عمری سرطان کولورکتال می‌شود. در این بیماران، سرطان در سن پائین‌تری روی می‌دهد (بطور متوسط ۴۴ سالگی). برخی از مبتلایان به سرطان غیر پولیپوزیاری، بخاطر افزایش خطر ایجاد سریع سرطان کولون، برای برداشت کامل کولون انتخاب می‌شوند. توصیه شده است افرادی که بستگان درجه اول آنها سرطان کولورکتال داشته‌اند، بجای سن ۵۰ سالگی باید در سن ۴۰ سالگی سالانه غربال شوند. اعضاء خانواده بیمارانی که خیلی زود به این سرطان مبتلا شده‌اند (برای مثال قبل از ۵۰ سالگی) باید ده سال زودتر از سنی که بستگانشان مبتلا شده‌اند غربال شوند. برای مثال، اگر برادر بیماری، یا دیگر بستگان درجه اول او در سن ۴۵ سالگی به سرطان کولورکتال مبتلا شده باشد، وی باید غربالگری را از سن ۳۵ سالگی شروع کند.

خطر منتسب

نصف موارد سرطان کولورکتال ممکن است به رژیم غذایی مربوط باشد (۳۸). برآوردهای بیشتر نشان داده‌اند ۱۵ تا ۲۵ درصد سرطان‌های کولورکتال ممکن است به مصرف چربی و ۲۵ تا ۳۵ درصد ممکن است به مصرف کم میوه‌ها و سبزی‌ها مربوط باشد (۳۹). برآورد شده ۳۲٪ سرطان‌های کولورکتال ممکن است به عدم فعالیت فیزیکی مربوط باشد (۴۰).

توزیع جغرافیایی

میزان سرطان کولورکتال در کشورهای توسعه یافته، بویژه در آمریکای شمالی، اروپای شمالی و غربی و نیوزیلند، که بیش از ۶۵٪ موارد در آنجا یافت می‌شود، شایعتر است (۴). میزان این سرطان در ژاپن فوق العاده کم است ولی ژاپنی‌هایی که به آمریکا مهاجرت کرده‌اند، میزان سرطان کولورکتال را مثل آمریکایی‌ها و ساکنان سایر کشورهای غربی تجربه می‌کنند (۳۹). این امر نشان می‌دهد که عوامل خطر شیوه زندگی در ایجاد سرطان‌های کولورکتال نقش مهمی ایفا می‌کنند. مناطق با خطر کم عبارتند از آمریکای مرکزی و جنوبی، آسیا و آفریقا. در آفریقا هر چند بروز سرطان کولورکتال کم می‌باشد، معمولاً بیشتر موارد سرطان روده بزرگ و رکتوم در افراد جوانتر دیده می‌شود. تفاوت بین کشورهای با بالاترین و کمترین میزان ده برابر است.

سرطان کولورکتال در ایران

در ایران، اطلاعات زیادی در باره اپیدمیولوژی سرطان کولورکتال وجود ندارد. در سال ۲۰۰۸ سازمان بین المللی پژوهش‌های سرطان، میزان بروز سرطان‌های کولون را در مردان ایرانی ۸/۷ و در زنان ۶/۴ در صد هزار نفر برآورد کرده است. این در حالی است که برآورد همین سازمان نشان می‌دهد که این میزان در سایر کشورهای آسیای جنوبی و منطقه مدیترانه شرقی در مردان از ۴ در صد هزار نفر در یمن و هند تا ۱۹ در صد هزار نفر در اردن و در زنان از ۳/۵ در صد هزار نفر در هند تا ۱۴/۵ در صد هزار نفر در اردن متغیر است. در ایران نیز میزان بروز این

سرطان با افزایش سن افزایش می‌یابد و سایر عوامل خطر نظیر عوامل گزارش شده می‌باشد و انتشار سرطان در استان‌های مختلف متفاوت است. به طوری که بیشترین میزان بروز این بیماری در استان‌های شمالی (مانند گلستان و مازندران) است. میزان مرگ از این سرطان در مردان ۶/۳ و در زنان ۴/۶ در یک صد هزار نفر برآورد شده است (۴۱). سرطان‌های کولون در مردان پنجمین سرطان شایع پس از معده، پروستات، مثانه و ریه و در زنان سومین سرطان شایع پس از پستان و معده می‌باشد. در ایران بروز سرطان کولون روند افزایشی نشان می‌دهد به طوری که در سال‌های ۲۰۰۰-۱۹۷۰ حدود ۱۰۰-۸۰ درصد افزایش داشته است (۴۱) که به نظر می‌رسد این افزایش بیشتر ناشی از تشخیص و گزارش بهتر باشد. مطالعه‌ای در ایرانیان مهاجر به آمریکا (ایالت کالیفرنیا) نشان می‌دهد که میزان مرگ ناشی از سرطان کولون در مردان و زنان مهاجر ایرانی بیشتر از زنان و مردان آمریکایی است (۴۲) و بیشتر از میزان جمعیت ساکن در ایران است که ممکن است ناشی از دسترسی بهتر زنان و مردان مهاجر به خدمات تشخیصی و درمانی باشد. میزان مرگ از سرطان کولون در نسل دوم مهاجران، شامل مهاجران ایرانی، از نسل اول بیشتر است، ولی این میزان با افزایش مدت اقامت رابطه نداشت. همچنین مقایسه ایرانیان مهاجر به کانادا نشان می‌دهد که میزان بروز سرطان‌های کولون در مهاجران ایرانی کم‌تر از جمعیت غیر مهاجر کانادا و بیشتر از میزان‌های جمعیت ساکن در ایران است (۴۳). مطالعه دیگری در سوئد بر روی مهاجران این کشور، شامل مهاجران ایرانی، نشان می‌دهد که افرادی که قبل از ۳۰ سالگی مهاجرت کرده‌اند بیشتر در معرض افزایش خطر ابتلا به سرطان کولون هستند (۴۴). شایان ذکر است که در تفسیر مطالعه‌های مهاجران، توجه ویژه به منابع خطا مانند تفاوت ساختار سنی و اقتصادی-اجتماعی جمعیت‌ها، دقت و درستی گزارش‌ها، تفاوت در دسترسی به خدمات تشخیصی و درمانی و نیز خطای ناشی از بازگشت بیماران به کشور محل تولد پس از تشخیص بیماری ضروری است.

پیشگیری و کنترل

سرطان کولورکتال یکی از سرطان‌های قابل پیشگیری است چرا که بسیاری از عوامل خطر آن به شیوه زندگی مربوط است. رژیم غذایی چرب با میوه و سبزی کم، عدم فعالیت فیزیکی، چاقی، استعمال دخانیات و مصرف الکل خطر را افزایش می‌دهند. اگر چه هنوز رابطه بین رژیم غذایی با سرطان کولورکتال به طور کامل معلوم نشده، تغییر رژیم غذایی عامل بالقوه‌ای در کاهش اساسی مرگ از سرطان کولورکتال است. اطلاعات بین‌المللی و مهاجران نشان داده است که ۵۰٪ برآورد کاهش در بروز سرطان کولورکتال را می‌توان در عرض ده سال تنها از طریق رژیم غذایی انجام داد (۳۸). این کاهش را می‌توان با افزایش مصرف سرانه فیبر از میوه‌ها و سبزی‌ها، ۲۰ تا ۳۰ گرم در روز و با کاهش سرانه مصرف چربی تا کمتر از ۳۰٪ کل کالری انجام داد (۳۸). مصرف ۵ وعده یا بیشتر در روز میوه‌ها و سبزی‌ها، پنج وعده یا بیشتر در روز حبوبات و یا غلات و انتخاب گروه‌های غذایی که کمترین چربی را دارد برای کاهش دریافت چربی و افزایش فیبر روزانه توصیه می‌شود (۳۹). برای نیل به هدف‌های پیشگیری از سرطان‌های وابسته به رژیم غذایی راهبردهای مکمل متعددی لازم است. این راهبردها عبارتند از آموزش تغذیه در

مدارس به عنوان قسمتی از آموزش بهداشت، اصلاح ترکیب غذاهایی که در مدرسه ارائه می شوند، مشاوره تغذیه‌ای بطور معمول با متخصصان بهداشت و اصلاح برچسب‌های روی مواد غذایی به طوری که مصرف کنندگان بتوانند رژیم غذایی مناسب‌تری را انتخاب کنند. بعلاوه مرگ از سرطان کولورکتال را می توان با افزایش فعالیت های فیزیکی در جامعه کاهش داد.

آموزش

آموزش همگانی راجع به اپیدمیولوژی، عوامل خطر، علایم و روش‌های غربالگری سرطان کولورکتال به مردم کمک می کند تا بتوانند سلامت خود را حفظ کنند. آموزشگران بهداشت در ملاقات‌های اجتماعی، مجامع مذهبی، مراکز اجتماعی، مراکز بهداشتی و غیره آموزش‌های همگانی را ارائه می کنند تا اطمینان یابند مردم از اهمیت غربالگری منظم بعنوان نجات بخش زندگی آگاهند. بطور مشخص، افراد جامعه ممکن است راجع به سرطان کولورکتال سوء تفاهم‌هایی داشته باشند. برای مثال، بسیاری از مردم تفاوت بین سیگموئیدسکوپی و کولونوسکوپی را نمی دانند، یا نمی دانند هر سال باید آزمون خون مخفی در مدفوع را انجام دهند تا کارایی سیگموئیدسکوپی افزایش یابد و به کاهش سرطان کولورکتال کمک نماید (۳۱). آموزشگران برای تفهیم این مفاهیم و مسلح کردن افراد به اطلاعات صحیح تلاش می نمایند. هدف آموزشگران بهداشت ارتقاء سطح زندگی بهداشتی است و تشویق مردم به درگیر شدن در تمرین‌ها و رفتارهایی است که به نفع سلامت در دراز مدت است.

غربالگری و تشخیص بموقع

از آنجا که منشا بیش از ۸۰٪ سرطان‌های کولورکتال پولیپ‌های آدنومایی است، تشخیص بموقع و در آوردن پولیپ‌های آدنومایی نه تنها خطر تشخیص یا مرگ از این سرطان را کاهش می‌دهد (۲۰، ۴۵، ۴۷) بلکه از آن پیشگیری می‌کند. مطالعه‌ها مکرراً نشان داده‌اند تشخیص بموقع سرطان در مراحل اولیه، بقا را بهبود می‌بخشد و در نتیجه دلیل انجام غربالگری است. تشخیص موارد سرطان کولورکتال با غربالگری، ۲ تا ۳ سال قبل از تشخیص موارد با علایم بالینی است (۳). معمولا پولیپ‌هایی که پیدا می‌شوند را می‌توان با کولونوسکوپی و سیگموئیدسکوپی برداشت و از سرطانی شدن آن‌ها جلوگیری کرد. غربالگری می‌تواند مرگ از سرطان کولورکتال را تا ۶۰٪ کاهش دهد. (۴۸).

آزمون‌های غربالگری اصلی برای کشف بموقع پولیپ‌ها یا سرطان در کولون و رکتوم عبارتند از آزمایش خون مخفی در مدفوع، آزمون غربالگری multitarget stool DNA، سیگموئیدسکوپی قابل انعطاف، کولونوسکوپی و «کولونوسکوپی مجازی»^۱ (تصویر برداری از کولون با توموگرافی کامپیوتری) (۲۰، ۴۹).

غربالگری منظم برای افراد در خطر متوسط، باید در سن ۵۰ سالگی و با آزمون خون مخفی در مدفوع و یا سیگموئیدسکوپی آغاز شود (۳). هدف از انجام آزمون خون مخفی در مدفوع، پیدا کردن خونی است که از

¹ Virtual Colonoscopy

پولیپ‌های آدنومایی و سرطان نشت می‌کند. یکی از معایب این روش غربالگری این است که بیشتر پولیپ‌ها خونریزی نمی‌کنند. این آزمون باید هر سال یا دو سال یکبار با گرفتن سه نمونه انجام شود. رهنمودهای رژیم غذایی باید قبل و در حین انجام این آزمون رعایت شود و اگر بدرستی رعایت نشود نتیجه آزمون می‌تواند نتیجه کاذب باشد. بعلاوه، نتایج منفی آزمون خون مخفی در مدفوع، لزوماً بدین معنی نیست که پولیپ یا سرطان وجود ندارد، بلکه تنها اظهار می‌دارد خون در مدفوع یافت نشد. همیطور، نتیجه مثبت آزمون خون مخفی در مدفوع به معنی ابتلا به سرطان نیست. بلکه آزمون‌های بیشتری لازم است تا محل خونریزی مشخص شود. یکبار آزمون خون مخفی در مدفوع با استفاده از یک نمونه کوچک مدفوع کافی نیست و بعنوان یک روش غربالگری سرطان کولورکتال توصیه نمی‌شود (۳). آزمون خون مخفی در مدفوع یک آزمون غربالگری غیر مهاجم است و در کارآزمایی‌های بالینی، موثر و مقرون بصره شناخته شده است (۳۱). در مطالعه‌ای برای ارزیابی تأثیر آزمون خون مخفی در مدفوع بعنوان یک ابزار غربالگری، ۴۶۵۵۱ شرکت‌کننده بطور تصادفی به سه گروه تخصیص یافتند: الف) غربالگری سالانه، ب) غربالگری دو ساله، ج) بدون غربالگری (گروه شاهد). یافته‌ها نشان داد که طی ۱۳ سال، مرگ از سرطان کولورکتال در شرکت‌کنندگانی که از غربالگری سالانه استفاده می‌کردند ۵/۸۸ و در شرکت‌کنندگانی که از غربالگری دو ساله استفاده می‌کردند ۸/۳۳ و در گروه شاهد ۸/۸۳ در ۱۰۰۰ بود. یافته‌های این مطالعه ۳۳٪ کاهش در مرگ را در گروهی که سالانه غربال شده بودند در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (۳۱).

آزمون غربالگری multitarget stool DNA یک آزمون غیر مهاجم است که برای وجود سرطان کولورکتال یا ضایعه‌های پیش سرطانی استفاده می‌شود. این آزمون با استفاده از نمونه مدفوع می‌تواند ۱۱ بیو مارکری را که معلوم شده با سرطان کولورکتال همبستگی دارند، شامل DNA و هموگلوبین تغییر یافته، را شناسایی کند. یافته مثبت این آزمون دلالت بر وجود ضایعه‌های پیش سرطانی یا سرطان کولورکتال دارد و باید با کولونوسکوپی پیگیری شود. این آزمون در اگوست سال ۲۰۱۴ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا به عنوان یک آزمون غربالگری برای بزرگسالان ۵۰ سال و بیشتر که علائم و نشانه‌های سرطان کولورکتال را ندارند و خطر این سرطان در آنها متوسط است، تصویب گردید.

دو روش دیگری که معمولاً برای غربالگری سرطان کولورکتال استفاده می‌شود سیگموئیدسکوپی انعطاف پذیر و کولونوسکوپی است که کولون و رکتوم را برای یافتن پولیپ‌ها و ضایعه‌های مشکوک بررسی می‌کنند (۲۰). سیگموئیدسکوپی انعطاف پذیر روش ارزانی است که می‌توان در مطب انجام داد و به آرام بخش نیازی ندارد. روز قبل از آزمایش، بیمار روی یک رژیم غذایی مایع گذاشته می‌شود و برای آمادگی روده دستورات لازم داده می‌شود. سیگموئیدسکوپی انعطاف پذیر همراه با آزمون خون مخفی در مدفوع هر ۵ سال یکبار در افراد بالای ۴۹ سال توصیه می‌شود (۳). افزودن آزمون خون مخفی در مدفوع کشف سرطان‌های قسمت ابتدای روده که سیگموئیدسکوپ قابل انعطاف به آنجا نمی‌رسد را ممکن می‌سازد. اهمیت افزودن آزمون خون مخفی در مدفوع به سیگموئیدسکوپی نشان داده شده است (۳۱). یافته‌ها نشان می‌دهند که کشف سرطان‌های پیشرفته بوسیله سیگموئیدسکوپ قابل انعطاف تنها ۷۰٪ است، در حالی که با افزودن آزمون خون مخفی در مدفوع، میزان کشف به ۷۶٪ می‌رسد. عیب اصلی سیگموئیدسکوپ انعطاف پذیر این است که تنها قسمت انتهایی کولون را می‌توان

بررسی کرد. با استفاده از سیگموئیدسکوپ انعطاف پذیر ۶۰ سانتی متری، به تقریب ۷۵-۶۵ درصد پولیپ‌های آدنومایی و ۴۵-۴۰ درصد سرطان‌های کولون در دسترس آن است در حالی که کولونوسکوپ می‌تواند تمام طول روده را بررسی کند (۲۰). رژیم غذایی و فرایند آمادگی در کولونوسکوپ روده مشابه همانی است که بیماران سیگموئیدسکوپ قابل انعطاف تجربه می‌کنند و رژیم غذایی مایع و ملین برای تمیز کردن روده تجویز می‌شود ولی گران‌تر است و عوارض بیشتری دارد (۵۰). در هنگام کولونوسکوپ یک لوله باریک و سبک که یک دوربین کوچک در انتهای آن نصب شده است از طریق مقعد وارد می‌شود. کولونوسکوپ در رکتوم و کولون هدایت می‌شود و اگر پولیپ دیده شود می‌توان آن را برداشت و بیوپسی گرفت. کولونوسکوپ روش غربالگری ارجحی است (۳۱). انجمن گوارش آمریکا برای افراد در خطر متوسط که کولونوسکوپ انجام داده‌اند و نتیجه آن طبیعی بوده تا ۱۰ سال پس از کولونوسکوپ هیچ غربالگری دیگری را توصیه نمی‌کند (۵۱).

کولونوسکوپ مجازی (تصویر برداری از کولون با توموگرافی کامپیوتری) روش غربالگری به نسبت جدیدتری برای تشخیص سرطان کولورکتال است (۴۶). کولونوسکوپ مجازی، تصاویر دو بعدی و سه بعدی از کولون و رکتوم می‌گیرد که با استفاده از توموگرافی اسپیرال انجام می‌شود. این روش غربالگری مورد پذیرش بسیاری از مردم است، زیرا تهاجمی نیست و به آرام بخش نیاز ندارد و تمام طول روده و رکتوم دیده می‌شود. آمادگی برای این آزمون مثل آمادگی برای کولونوسکوپ است (ملین و رژیم غذایی مایع) (۴۶). بسیاری از مردم این روش غربالگری را برسیگموئیدسکوپ و کولونوسکوپ ترجیح می‌دهند، ولی باید بخاطر داشت که اگر در اسکن پولیپ دیده شد بیمار باید برای بررسی بیشتر کولونوسکوپ شود. عیب اصلی کولونوسکوپ مجازی این است که گران است و مواجهه با اشعه دارد.

علاقه زیاد به پیشگیری دارویی وجود دارد و کارآزمایی‌ها پیشنهاد می‌کنند که مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز-۲ ممکن است خطر سرطان کولورکتال را کاهش دهند. مرگ ناشی از سرطان کولورکتال در افرادی که بطور منظم آسپیرین یا سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی مصرف می‌کنند ۴۰ تا ۵۰ درصد، کاهش می‌یابد. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز-۲، پولیپ‌ها را کاهش می‌دهد (۳۲-۳۶).

انجمن‌های پزشکی آمریکا غربالگری با آزمون multitarget stool DNA را هر سه سال یک بار، سیگموئیدسکوپ هر ۵ سال یک بار و کولونوسکوپ هر ۱۰ سال یکبار پس از ۵۰ سالگی توصیه می‌کنند. برای افراد بیش از ۷۵ سال و کسانی که احتمال بقا آن‌ها کمتر از ۱۰ سال است، غربالگری توصیه نمی‌شود (۵۲). در سال ۲۰۰۲ اداره خدمات پیشگیری ایالات متحده آمریکا^۲ شواهد موجود غربالگری برای سرطان کولورکتال را بررسی کرد و این شواهد را ضعیف تا خوب یافت. بدین صورت که چندین روش غربالگری در کاهش مرگ از این سرطان موثر بودند و اینطور نتیجه‌گیری کرد که منافع غربالگری بطور قابل توجهی بیش از معایب آن است، ولی کیفیت شواهد، تعداد، منافع، و زیان‌های بالقوه با هر روش غربالگری فرق می‌کند. شواهد حاکی از این بود که

² U.S. Preventive Services Task Force

آزمون دوره‌ای خون مخفی در مدفوع، مرگ از سرطان را ۱۶٪ کاهش می‌دهد و شواهد متوسطی حاکی از این بود که سیگموئیدسکوپی به‌تنهایی یا همراه با آزمون خون مخفی در مدفوع، مرگ را کاهش می‌دهد، ولی شواهد مستقیمی دال بر این که غربالگری باکولونوسکوپی در کاهش مرگ از سرطان کولورکتال موثر است یافت نشد. همچنین شواهد دال بر سودمندی فناوری‌های جدید غربالگری (تصویر برداری از کولون با توموگرافی کامپیوتری) در بهبود پیامدهای بهداشتی موثر کافی نبود. هر چند یافته‌های اداره خدمات پیشگیری ایالات متحده آمریکا کاملاً از رهنمودهای انجمن سرطان آمریکا و مرکز پیشگیری و کنترل بیماری‌ها و انستیتوی ملی سرطان حمایت نمی‌کند، توجه به این مطلب که روش‌های غربالگری می‌توانند در کشف بموقع بیماری کمک کنند حائز اهمیت است. با توجه به شواهد موجود، کارکنان مراقبت‌های بهداشتی باید عواملی نظیر دسترسی و کارایی روش‌های غربالگری، ترجیح‌های بیمار و نیز حمایت پرداخت کنندگان هزینه‌ها را در نظر بگیرند.

درمان، توانبخشی و بهبود

موثرترین روش درمان سرطان کولورکتال، جراحی، گاهی همراه با پرتو درمانی و شیمی درمانی است. مبتلایان به سرطان کولورکتال پس از درمان موفقیت آمیز باید بدقت پیگیری شوند، زیرا در خطر زیاد عود بیماری یا سرطان‌های جدید در کولون و رکتوم هستند.

راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

برای تعیین عوامل خطر سرطان کولورکتال در رابطه با عوامل تغذیه‌ای، آنتروپومتریک و باکتری‌های اسید لاکتیک به مطالعات اپیدمیولوژی و بالینی بیشتری نیاز است. برای ارزیابی روش‌های غربالگری به بررسی‌های بیشتر نیاز است. بعلاوه، جامعه به راهبردهای با ثبات علمی برای تغییر شیوه زندگی و رژیم غذایی، نیاز دارد. تأسیس مراکز ثبت آمار سرطان مبتنی بر جمعیت جهت تسهیل مطالعات اپیدمیولوژی و بالینی در مراکز دانشگاهی لازم است.

منابع

1. Bazensky I, Shoobridge-Moran C, Yoder LH. Colorectal cancer: an overview of the epidemiology, risk factors, symptoms, and screening guidelines. *Medsurg Nurs* 2007; 16:46-51.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006 *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130.
3. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2010; 375: 1030-47.
4. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 1.1.
5. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg* 2004; 240:438-47.
6. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241:715-22.
7. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240:644-57.
8. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2006*. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2006.

9. Azadeh S, Moghimi-Dehkordi B, Fatem SR, et al. Colorectal cancer in Iran: an epidemiological study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9:123-6.
10. Mokarram P, Kumar K, Brim H, et al. Distinct high-profile methylated genes in colorectal cancer. *PLoS One* 2009; 4:e7012.
11. Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, et al. Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res* 1991; 51:564-67.
12. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319:525-32.
13. Kinzler KW, Vogelstein B. Landscaping the cancer terrain. *Science* 1998; 280:1036-7.
14. Weber RV, Stein DE, Scholes J, Kral JG. Obesity potentiates AOM-induced colon cancer. *Dig Dis Sci* 2000; 45:890-95.
15. Morotomi M, Guillem JG, LoGerfo P, Weinstein IB. Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal microflora. *Cancer Res* 1990; 50:3595-9.
16. Reddy BS, Simi B, Patel N, Aliaga C, Rao CV. Effect of amount and types of dietary fat on intestinal bacterial 7 alpha-dehydroxylase and phosphatidylinositol- specific phospholipase C and colonic mucosal diacylglycerol kinase and PKC activities during stages of colon tumor promotion. *Cancer Res* 1996; 56:2314-20.
17. Alpers, David H.; Kalloo, Anthony N.; Kaplowitz, Neil; Owyang, Chung; Powell, Don W. (2008). Yamada, Tadataka, ed. *Principles of clinical gastroenterology*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell. p. 381.
18. Astin M, Griffin, T, Neal, RD, Rose, P, Hamilton, W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2011; 61: 231-43.
19. Zisman AL, Nickolov A, Brand RE, et al. Associations between the age at diagnosis and location of colorectal cancer and the use of alcohol and tobacco. *Arch Intern Med* 2006; 166: 629-34.
20. Hawk ET, Levin B. Colorectal cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23: 378-91.
21. Lieberman D. Race, gender and colorectal cancer screening. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100: 2756-8.
22. Kuriki K, Tajima K. The increasing incidence of colorectal cancer and the preventive strategy in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7:495-501.
23. Watson AJ, Collins, PD). Colon cancer: a civilization disorder. *Digestive Diseases*; 2011; 29: 222-8.
24. Chan AT, Giovannuci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029-43.
25. National Heart Lung and Blood Institute. (2007). How you can lower your cholesterol level. Retrieved January 15, 2007, from <http://www.nhlbi.nih.gov/chd/Tip sheets/fat.htm>.
26. Alikhani S, Delavari A, Alaedini F, et al. A province-based surveillance system for the risk factors of non-communicable diseases: A prototype for integration of risk factor surveillance into primary health care systems of developing countries. *Public Health* 2009; 123:358-64.
27. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012; 380: 219-29.
28. Valtin, H. Drink at least eight glasses of water a day. Really? Is there scientific evidence for "8 x 8"? *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2002; 283: R993-1004.
29. Donohoe CL, Pidgeon GP, Lysaght J, Reynold JV. Obesity and gastrointestinal cancer. *Br J Surg* 2010; 97:628-42.
30. Alexander DD, Weed DL, Miller PE, Mohamed MA. Red Meat and Colorectal Cancer: A Quantitative Update on the State of the Epidemiologic Science. *J Am Coll Nutr* 2015; 34:521-43.
31. Hendon SH, DiPalma JA. U.S. practices for colon cancer screening. *Keio Journal of Medicine* 2005; 54:179- 83.

32. Meyerhardt JA, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Physical activity and survival after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24:3527-34.
33. American Cancer Society (ACS). Detailed guide: Colon and rectum cancer. Can colorectal polyps and cancer be found early? Retrieved January 15, 2007, from http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_Can_colon_and_rectum_cancer_be_found_early.asp?rnav=cri.
34. American Heart Association. Alcohol, wine and cardiovascular disease. Retrieved January 15, 2007, from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4422>.
35. Page HS, Asire AJ. Cancer rates and risk. 3rd ed. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 1985. NIH publication 85-691.
36. Peltomaki P, Aaltonen LA, Sistonen P, et al. Genetic mapping of the locus predisposing to human colorectal cancer. *Science* 1993; 260:810-2.
37. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1997; 336:823-7.
38. Greenwald P, Sondik EJ, eds. Cancer control of objectives for the nation: 1985-2000. National cancer institute. No. 2 Washington, DC: US Gov printing Office 1986. DHHS publication 86-2880.
39. Tomatis L, ed. Cancer: causes, occurrence and control. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1990.
40. Powell KE, Blair SN. The public health burdens of sedentary living habits: theoretical but realistic estimates. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26:851-6.
41. Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R. Epidemiology and molecular genetics of colorectal cancer in Iran: a review. *Arch Iran Med* 2009; 12:161-9.
42. Nasseri K, Moulton LH. Patterns of death in the first and second generation immigrants from selected Middle Eastern countries in California. *J Immigr Minor Health* 2011; 13:361-70.
43. Yavari P, Hislop TG, Bajdik C, Sadjadi A, Nouraei M, Babai M, Malekzadeh R. Comparison of cancer incidence in Iran and Iranian immigrants to British Columbia, Canada. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; 7:86-90.
44. Mousavi SM, Fallah M, Sundquist K, Hemminki K. Age- and time-dependent changes in cancer incidence among immigrants to Sweden: colorectal, lung, breast and prostate cancers. *Int J Cancer*. 2012; 131:E122-8.
45. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening. *Journal of the American Medical Association* 2003; 289:1288-96.
46. Virtual colonoscopy. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 2005; 106: 398-404.
47. What Can I Do to Reduce My Risk of Colorectal Cancer? Centers for Disease Control and Prevention. April 2, 2014. Retrieved March 5, 2015.
48. He J, Efron, JE. Screening for colorectal cancer. *Advances in Surgery* 2011; 45: 31-44.
49. Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States by Tumor Location and Stage, 1992-2008. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2012; 21: 411-6.
50. Brenner, H.; Stock, C.; Hoffmeister, M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014; 348: g2467.
51. American Gastroenterological Association. Five Things Physicians and Patients Should Question. Choosing Wisely: an initiative of the ABIM Foundation (American Gastroenterological Association). Retrieved August 17, 2012.
52. Qaseem A, Denberg TD, Hopkins RH Jr; et al. Screening for Colorectal Cancer: A Guidance Statement from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2012; 156: 378-86.

سرطان پروستات

دکتر ناصر سیم‌فروش، دکتر مهدی دادپور

در حال حاضر سرطان پروستات دومین سرطان شایع مردان در سراسر جهان است. تا قبل از کشف^۱ PSA به‌عنوان فاکتوری برای غربالگری سرطان پروستات، میزان شیوع آن قابل توجه نبود، اما از زمان استفاده از این فاکتور خونی، بشر با موارد زیادتری از این بیماری مواجه شد که به‌صورت نهفته و بدون علائم در افراد بروز می‌کرد. پس از این سیر افزایش‌یابنده در شیوع سرطان پروستات تا سال ۱۹۹۵، کاهش در بروز سرطان پروستات دیده شد. این پدیده که به آن *cull effect* گفته می‌شود، به‌علت تشخیص موارد قبلی تشخیص داده نشده در ابتدای کار بود. در ادامه با تشخیص موارد کمتر سرطان در افراد غربالگری شده، مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات از زمان معرفی PSA با توجه به تشخیص زودهنگام آن، کاهش قابل توجهی داشته است (۱). علاوه بر تفاوت‌های نژادی در اقوام مختلف، عوامل دیگری از جمله رژیم غذایی، سبک زندگی و آگاهی و نگرش افراد به وضع سلامتی، سطح بالاتر تستوسترون سرم، تفاوت در وضعیت غربالگری در میزان متفاوت بروز این سرطان در نژادهای مختلف دخیل هستند. در این بیماری، سلول‌های بدخیم از بافت پروستات منشأ می‌گیرند و بیشترین نوع تشخیص بافت‌شناسی آن آدنوکارسینوم (۸۵٪) است. کمترین میزان بروز در آسیا (۲ در ۱۰۰۰۰۰ در چین) و بیشترین میزان بروز در آمریکای شمالی و اسکانندیناویا (۲۷۲ در ۱۰۰۰۰۰) می‌باشد. میزان مرگ ناشی از سرطان پروستات در کشورهای مختلف متفاوت است، بالاترین میزان مرگ و میر مربوط به کشورهای حاشیه کارائیب و پایین‌ترین میزان آن در آسیای جنوب شرقی دیده می‌شود. میزان دسترسی به خدمات بهداشتی و کیفیت این خدمات، دقت در تشخیص موارد سرطان و میزان استفاده از غربالگری با PSA در این آمار مؤثر است. مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات در ایران بالاتر از سایر کشورها گزارش شده است. سن، افزایش فعالیت جنسی و سطح سرمی استرادیول به‌عنوان برخی از عوامل خطر بالقوه برای ابتلا سرطان پروستات در مردان ایرانی در نظر گرفته می‌شود و می‌توان گفت کاهش سطح سلنیوم سرمی همراه با افزایش خطر سرطان پروستات است. سرطان پروستات به‌ندرت در افراد کمتر از ۵۰ سال دیده می‌شود و سن متوسط این بیماری در زمان تشخیص ۶۸ سال است. در حال حاضر آمار دقیقی از شیوع سرطان پروستات در مردان ایرانی وجود ندارد. در گزارش‌های فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران در سال ۱۳۹۳، میزان بروز سرطان پروستات در ایران، در هر یکصد هزار نفر ۱۲/۶ گزارش شده است. همچنین بر اساس این گزارش‌ها، سرطان پروستات با درصد فراوانی ۹/۲ درصد، دومین شیوع را در بین سرطان‌های مردان ایرانی دارد (۲).

¹ Prostate Specific Antigen

سبب شناسی (اتیولوژی)

علت سرطان پروستات هنوز شناخته نشده است ولی تحقیقات آماری و بالینی، روند بدخیمی بیماری سرطان پروستات را به عوامل مختلفی مربوط می‌دانند که تحت عنوان عوامل خطرزا نامیده می‌شوند و در ادامه به آنها اشاره خواهد شد.

علائم بالینی و سیر بیماری

سرطان پروستات به دلیل اینکه بیشتر در ناحیه محیطی پروستات ایجاد می‌شود مگر در مراحل پیشرفته‌تر بیماری، علائم زودرس خاصی ایجاد نمی‌کند. علائم هشداردهنده برای بررسی افراد عبارتند از ادرار کردن منقطع، عدم توانایی ادرار کردن، وجود خون در ادرار، انزال دردناک، درد ناحیه پایین کمر که البته در مراحل پیشرفته بیماری دیده می‌شوند.

عوامل خطر

ژنتیک: احتمال سرطان پروستات در فردی که بیشتر از یک نفر از اقوام وی به سرطان پروستات مبتلاست، بیشتر است. چنانچه افراد درجه اول فرد مثل پدر یا برادر دچار سرطان پروستات باشند، خطر ایجاد آن در فرد ۲-۳ برابر افزایش می‌یابد.

التهاب و عفونت: در عفونت مزمن برای جایگزینی بافت آسیب‌دیده، هیپرپلازی رخ می‌دهد و هیپرپلازی مزمن در طول زمان می‌تواند زمینه‌ساز سرطان باشد و این امر در مورد سرطان‌های مری، معده و مثانه نیز دیده شده است. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پدیده‌ای مشابه در مورد سرطان پروستات نیز می‌تواند وجود داشته باشد.

آندروژن‌ها: آندروژن اصلی در بافت پروستات، دی‌هیدرو تستوسترون است. برخی مطالعات ارتباط آندروژن‌ها را در ایجاد، تکامل و تداوم سرطان پروستات نشان داده‌اند در حالیکه برخی دیگر نتوانستند چنین ارتباطی را مشاهده نمایند.

سیکلوآکسیژناز: سیکلوآکسیژناز آنزیمی است که باعث تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین G_2 شده و این پروستاگلاندین‌ها عامل پاسخ‌های بافتی به هایپوکسی است که می‌تواند زمینه‌ساز مهار آپوپفر، تحرک تکثیر سلولی و در نهایت بروز تومور شود.

ویتامین D و کلسیم: شواهد متعددی دلالت بر نقش پیشگیرانه ویتامین D در ایجاد سرطان پروستات دارد و متقابلاً میزان بالای کلسیم در رژیم غذایی در ایجاد سرطان پروستات نقش مؤثری دارد.

عوامل شیمیایی: خطر سرطان پروستات در کارگران صنایع لاستیک‌سازی و بافندگی و کارخانجات باتری‌سازی (به‌علت تماس مداوم با کادمیوم که یک عنصر آنتاگونیست روی است) افزایش می‌یابد. همچنین این بیماری در شهرهایی که در معرض آلودگی هوا هستند، بیشتر است.

ویروس‌ها: ارتباط مستقیم بین ویروس‌ها و ابتلا به سرطان پروستات ثابت نشده است ولی به علت مشاهده ویروس‌ها در بخش‌هایی از بافت مبتلا به سرطان پروستات زیر میکروسکوپ، احتمال دخالت این عامل وجود دارد. **سیگار:** در این زمینه مطالعات بسیار زیادی انجام شده که بعضی از آنها ارتباط سیگار با سرطان پروستات را نشان داده‌اند.

پیشگیری

ابزار مورد استفاده در پیشگیری اولیه از سرطان پروستات شامل تغییرات در سبک زندگی (نقش رژیم غذایی، توقف مصرف سیگار و ورزش منظم) و استفاده از ترکیبات شیمیایی پیشگیری کننده شامل فیناستراید، سلنیوم، ویتامین E و استاتین‌ها، است. پیشگیری ثانویه در این بیماری به راحتی و با انجام آزمایش PSA در خون و معاینه مقعدی امکان پذیر است. در مردان بالای ۴۰ سال سالانه معاینه مقعدی و در مردان بالای ۵۰ سال سالانه آزمایش PSA انجام می‌شود و در صورت وجود اختلال در هر کدام (چه افزایش PSA و چه معاینه غیرعادی و لمس توده یا سفتی در بافت پروستات) اقدام به نمونه برداری از پروستات تحت سونوگرافی از راه مقعد می‌شود (۳).

غربالگری و تشخیص

در اغلب موارد، کشف سرطان پروستات بامشاهده افزایش PSA و نیز معاینه مقعد با انگشت (در این حالت، در پروستات سفتی و غیر قرینگی وجود دارد) صورت می‌گیرد. البته افزایش PSA به تنهایی دلیل ابتلا به سرطان نیست چون شرایطی دیگر مثل عفونت پروستات و یا بزرگی خوش خیم پروستات نیز عوامل افزایش دهنده PSA هستند. بیماری ندرتاً به خاطر رشد سرطان و علائم انسدادی ادراری و یا علائم تحریکی و یا خون در مایع انزال و یا متاستاز استخوانی تشخیص داده می‌شود. شایع ترین محل متاستاز در سرطان پروستات استخوان است. تشخیص بر پایه PSA یا معاینه مقعد و سپس در صورت وجود مورد غیرطبیعی، نمونه برداری از پروستات با استفاده از سونوگرافی از راه مقعد انجام می‌شود (۳،۱). تشخیص به موقع بیماری حداقل ۵ تا ۱۰ سال به زندگی مبتلایان به سرطان اضافه می‌کند. لازم به ذکر است این بیماری در صورت تشخیص زودهنگام قابل درمان است و کیفیت زندگی با درمان موثر به طور قابل توجهی افزایش پیدا می‌کند. توصیه می‌شود که مردان بالای ۴۰ سال سالانه مورد معاینه غده پروستات از طریق معاینه مقعد قرار گیرند و نیز در سنین بالای ۵۰ سال سالانه آزمایش PSA انجام دهند و در صورت وجود مورد غیرطبیعی، اقدام به نمونه برداری از پروستات شود.

درمان

درمان بیماران با خطر کم و انتظار طول عمر زیاد، جراحی رادیکال پروستاتکتومی به کمک رادیوتراپی یا براکترپی است (۳). در بیماران با خطر بالا، درمان ترجیحی رادیوتراپی همراه با هورمون درمانی طولانی مدت است. رادیکال پروستاتکتومی همراه با دایسکشن لنف نودهای لگن یک گزینه جدید و مؤثر در درمان بیماران مبتلا به سرطان

پیشرفته پروستات است که هم اکنون در مرحله تحقیق به سر می‌برد و موفقیت‌های چشمگیری در این زمینه حاصل شده است. خوشبختانه تجربه بسیار خوبی در جراحی رادیکال پروستاتکتومی در درمان سرطان پروستات در ایران وجود دارد، به طوری که از حدود ۷۵۰ مورد جراحی رادیکال پروستاتکتومی که از سال ۱۳۸۱ تاکنون توسط نویسندگان انجام شده است، بالای ۹۵٪ افراد تحت درمان کامل قرار گرفته‌اند، PSA نزدیک به صفر دارند و حداقل عوارض جراحی از جمله بی‌اختیاری ادراری را دارا هستند (۵). لازم به ذکر است نتایج این مطالعه در حال چاپ است. از جمله پروژه‌های تحقیقاتی دیگر در درمان سرطان‌های پیشرفته پروستات در ایران، جراحی رادیکال پروستاتکتومی همراه با دایسکشن لنف نود در بیماران با متاستاز وسیع استخوانی است نتایج بسیار خوبی در این زمینه به دست آمده است. نتایج اولیه این مطالعه توسط نویسندگان در حال چاپ است و مشابه آن در دنیا انجام نشده است (۴).

منابع

۱. سیم فروش ن، نورعلیزاده ا، سلطانی م. کتاب جامع اورولوژی ایران، انتشارات تیمورزاده سال ۱۳۹۲، فصل ۶۹-۷۱.
۲. مجموعه گزارشات رصد شاخص های کلان سلامت جمهوری اسلامی ایران - فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۹۴، فصل سیزدهم.
3. CAMPBELL-WALSH Urology 11th edition, volume 3, part XIV
4. Simforoosh N. Cyto-reductive surgery in prostate cancer with skeletal metastasis. United Arab Emirates, Abu Dhabi. 27-28 Nov. 2014. Regional conference of Urology Experts (focus)
5. Simforoosh N, Javaherforooshzadeh A, Aminsharifi A, Tabibi A. Early continence after open and laparoscopic radical prostatectomy with sutureless vesicourethral alignment: an alternative technique, 8 years' experience. Urol J 2009; 6:163-9.

سرطان مثانه

دکتر ناصر شخص سلیم

سرطان مثانه انواع مختلفی دارد. کارسینوم یوروتلیال شایع‌ترین نوع سرطان مثانه است که از یوروتلیوم منشاء می‌گیرد و به نام ترانزیشنال سل کارسینوما معروف است. در کشورهای صنعتی، این عامل، مسئول ۹۳-۹۵٪ سرطان‌های مثانه است (۱). سایر انواع بافتی شامل کارسینوم سلول سنگ‌فرشی و آدنوکارسینوما هستند (۱). در نواحی مختلف دنیا، شیوع کارسینوم سلول سنگ‌فرشی متفاوت است. به طوری که در کشورهای غربی (۲، ۳) بین ۷٪-۱۰٪ در مصر ۷۵٪ سرطان‌های مثانه را شامل می‌شود (۴). علت شیوع بالای آن در مصر عفونت مزمن با شیسیتوزوما هماتوبیوم است.

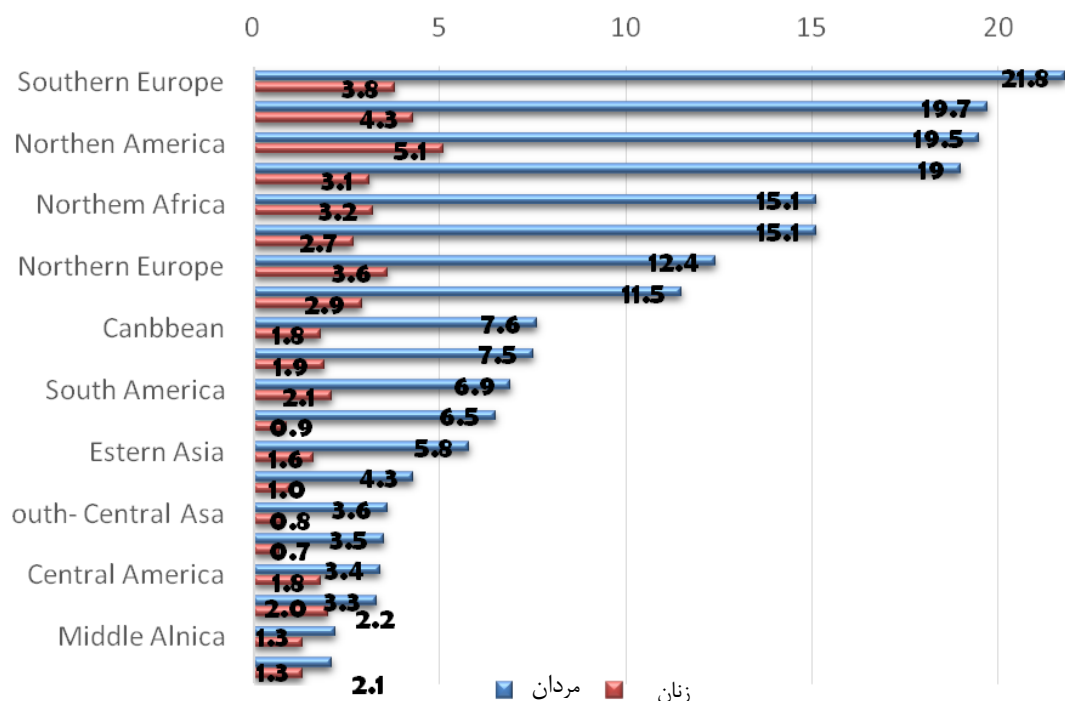
از نظر بالینی، کانسر یوروتلیال به انواع ۱- غیرتهاجمی به عضله دترسور و ۲- تهاجمی به عضله تقسیم می‌شود. زیرا تهاجم به عضله مثانه تعیین‌کننده مهم نوع درمان است که در صورت تهاجم نیاز به انجام رادیکال سیستکتومی است. بقای نسبی ۵ ساله در بین مردان بیشتر از زنان است (۸۴٪ در مقابل ۷۵٪). اکثر بیماران نیاز به پیگیری دارند و کانسر مثانه پر هزینه‌ترین نوع سرطان براساس هر بیمار است (۵). ۷۵٪ موارد کارسینوم یوروتلیال مثانه، غیرتهاجمی به عضله است که علی‌رغم درمان‌های موضعی، میزان بالای عود و پیشرفت دارد. ۲۵٪ موارد کارسینوم یوروتلیال مثانه، تهاجم به عضله دترسور دارد و نیاز به درمان جراحی رادیکال یا رادیوتراپی و شیمی‌درمانی دارد. علی‌رغم اینها نتیجه بقای بیماری پایین است. (۶، ۷). بار بهداشتی این سرطان در آینده در سطح جهانی، رو به افزایش است. علت افزایش، میزان بروز در کشورهای در حال پیشرفت خصوصاً چین است که می‌توان آن را ناشی از شیوع مصرف دخانیات دانست (۸).

اپیدمیولوژی توصیفی

در کل دنیا ۴۲۹۸۰۰ مورد جدید سرطان مثانه و ۱۶۵۱۰۰ مورد مرگ به علت آن در سال ۲۰۱۲ رخ داده است (۹) (نمودار ۱). در ایران در مجموع دو جنس، سرطان مثانه پس از سرطان‌های پوست، پستان، معده و روده‌ی بزرگ، پنجمین سرطان شایع است (۱۰). در مطالعه‌ای که در ایران روی اطلاعات ثبت سرطان کشوری انجام شد، تفاوت میزان بروز شایع‌ترین سرطان‌های ارولوژیک از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۹ میلادی بررسی شد. در مورد سرطان مثانه میزان استاندارد شده سنی (ASR)^۱ در ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال‌های ۲۰۰۳ و ۲۰۰۹ به ترتیب ۱/۵۴ و ۲/۰۱ بود. متوسط سن تشخیص در زنان به ترتیب ۶۴/۹±۱۳/۰۵ و ۶۴/۵۷±۱۵/۴۴ سال در این سال‌ها بود که تفاوت مهمی نداشت (P>۰/۰۶) و سن تشخیص در مردان نیز در زمان‌های ذکرشده، تفاوت قابل توجهی نداشت. توزیع

^۱ Age Standard Rate

بروز سنی در سنین مختلف بین سال های ۲۰۰۳ و ۲۰۰۹ تفاوت داشت به طوری که بیشترین بروز در سال ۲۰۰۳ در سنین ۷۰-۶۰ سال و در سال ۲۰۰۹ در سنین ۸۰-۷۰ سال بود (۱۱).

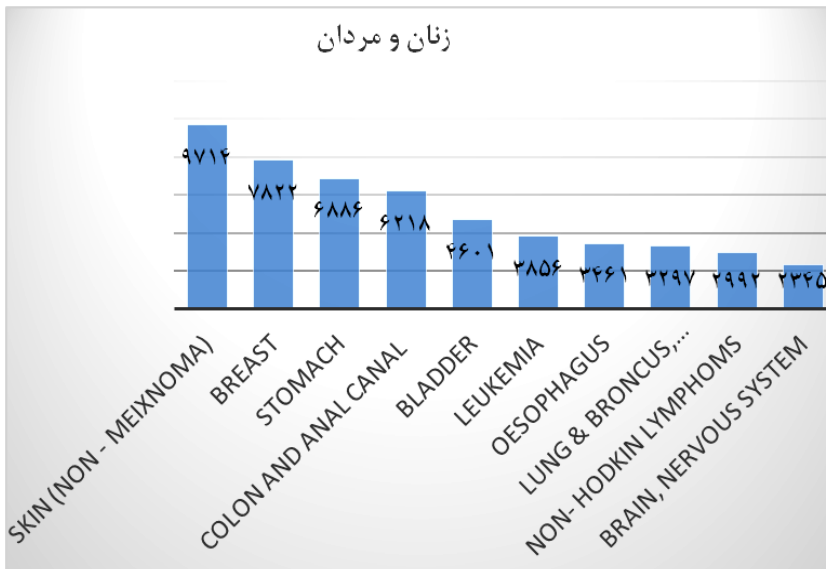


نمودار ۱- میزان بروز استاندارد شده سنی به ازای هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر سرطان مثانه در مناطق مختلف جهان

توزیع جغرافیایی

تفاوت قابل توجهی در میزان بروز سرطان مثانه در دنیا وجود دارد که علت آن علاوه بر منشاء (عمدتاً سیگار)، ناشی از سیستم ثبت سرطان است. بالاترین میزان بروز در اروپا، آمریکای شمالی، غرب آسیا و شمال آفریقا است و کمترین در شرق، مرکز و غرب آفریقا گزارش شده است. بالاترین میزان مرگ و میر در بین مردان در ترکیه گزارش شده است (۱۲/۸ در ۱۰۰,۰۰۰) که ۵۰٪ بیشتر از بالاترین میزان اروپا و سه برابر ایالات متحده آمریکا است (۹). بخشی از تفاوت در شیوع، مربوط به تفاوت ثبت اشکال پاپیلوما و درجه پایین در مناطق مختلف است. از طرف دیگر، آمار بعضی از کشورها در سیستم ثبت جهانی وجود ندارد. در ایران، کارسینوم سلول ترانزیشنال شایع ترین نوع بافتی است و حدود ۹۵٪ موارد سرطان مثانه در زنان و ۹۶٪ موارد در مردان را شامل می شود (۱۲). فراوانی کارسینوم سلول سنگفرشی و آدنوکارسینوم در زنان به ترتیب ۱/۸٪ و ۱٪ است و این فراوانی در مردان ۱/۸٪ و ۰/۶٪ است (۱۲). در کشورهای غربی، سرطان مثانه در مردان ۴-۲/۵ برابر شایع تر از زنان است (۱۳). در ایران، این

نسبت مرد به زن ۴/۷ است که از آمارهای جهانی بالاتر است (۱۲). در گزارش‌های دیگر از نواحی مختلف ایران هم این نسبت بالاتر مرد به زن تایید شده است (۱۴). در گزارش ثبت سرطان کشوری در ایران در سال ۱۳۸۸، کلاً ۴۶۰۱ مورد سرطان مثانه گزارش شد که ۳۷۶۴ مورد (۹/۱٪ سرطان‌ها) در مردان و ۸۳۷ مورد در زنان بود (نمودار ۲) (۱۰). سرطان مثانه بعد از پوست، معده و پروستات چهارمین سرطان شایع در مردان ایرانی است (نمودار ۳) (۱۰).



نمودار ۲- تعداد موارد ۱۰ سرطان شایع در مجموع مردان و زنان ایرانی در سال ۱۳۸۸

در ایران در سال ۱۳۸۳ بین سرطان‌های ادراری- تناسلی مردان، سرطان مثانه پس از سرطان پروستات، شایع‌ترین علت مرگ بود (۱۵). از نظر میزان شیوع سرطان مثانه در بین مردان ایرانی، استان‌های تهران، گیلان، البرز، اصفهان، اردبیل و آذربایجان شرقی بالاترین آمار را به خود اختصاص داده‌اند و در استان‌های ایلام، قم، خراسان شمالی، سیستان و بلوچستان و هرمزگان، شاهد کمترین میزان بروز این نوع سرطان هستیم (۱۰). بین سال‌های ۱۹۸۵ تا ۲۰۰۰ میلادی تعداد سرطان‌های مثانه تشخیص داده شده سالیانه به میزان مشابه در دو جنس (۳۳٪) افزایش یافته است. سرطان مثانه به علت ویژگی‌هایی که دارد تقریباً هیچ‌وقت به صورت تصادفی در اتوپسی کشف نمی‌شود و از طرف دیگر متد تشخیص سرطان مثانه (سیستوسکوپی و بیوپسی) طی ۶ دهه گذشته تغییری نکرده است. این موارد نشان می‌دهد که تکنولوژی جدید یا تغییر در مراقبت‌های پزشکی، عامل افزایش میزان بروز سرطان مثانه نیستند. به علاوه از آنجایی که سرطان مثانه با بالا رفتن سن در هر دو جنس افزایش می‌یابد، افزایش نسبتاً مساوی بروز سرطان مثانه در زن و مرد با طولانی‌تر شدن امید به زندگی زنان (بیشتر یا مساوی ۵ سال)

متناقض است. موضوع جالب دیگر در ارتباط با افزایش مشابه بروز در مرد و زن این است که طی سه دهه گذشته زنان وارد محیط های کاری مردان شده اند و عادات های آنها تغییر کرده است و بیشتر در معرض مواد سرطان زای محیطی - صنعتی قرار گرفته اند (مانند سیگار). انتظار می رود این فاکتورهای اجتماعی باعث افزایش بیشتر میزان بروز در زنان نسبت به مردان شود (۱۳).



نمودار ۳- تعداد موارد ۱۰ سرطان شایع در مردان ایرانی در سال ۱۳۸۸

تأثیر نژاد و جنس

میزان بروز سرطان مثانه در بین نژاد سفید غیراسپانیایی دو برابر نژاد سیاه و نژاد سفید اسپانیایی است. پایین ترین میزان شیوع در آسیایی هاست (۱۶). این میزان بالا در سفیدها در مقایسه با نژاد سیاه، فقط در مورد سرطان مثانه صدق می کند (۱۷). بقای بیماران بسته به مرحله تظاهر بیماری در نژاد سفید بهتر است. این ممکن است تنها به علت بیماری پیشرفته تر یا تهاجمی تر در زمان تشخیص نباشد بلکه دسترسی کمتر و ناکافی تر افراد سیاه پوست به درمان مناسب می تواند باعث آن باشد (۱۸). میزان بروز سرطان یورتلیال مثانه در مردان بالاتر است که می توان آنرا ناشی از مصرف بالاتر سیگار دانست. هرچند در برخی مطالعات حیوانی و انسانی مشخص شده است که تفاوت جنسی در متابولیسم کبدی وجود دارد و تأثیر اندروژنها و استروژنها روی کارسینوژنز مثانه در دو جنس متفاوت است (۱۹). زنان با تومور مرحله پیشرفته تر تظاهر می کنند و میزان بقای آنها از مردان کمتر است (۲۰). در ایران چهارمین سرطان شایع در مردان و ASR آن ۱۲/۵۹ و در زنان ۳/۲۸ است. ASR آن در مردان در کشورهای پیشرفته ۱۶/۶ و در کشورهای در حال توسعه ۵/۴ و در جهان ۱۰/۸ گزارش شده است (۹).

تأثیر سن

میزان بروز سرطان مثانه با بالا رفتن سن به طور مشخص افزایش می‌یابد. بیشتر از نیمی از موارد در افراد با سن بالاتر از ۶۵ سال رخ می‌دهد (۱۶). میزان مرگ ناشی از این بیماری با افزایش سن بالا می‌رود (۱۸). در ایران میزان بروز از سن حدود ۶۰ سال به شدت افزایش می‌یابد.

اپیدمیولوژی ژنتیک و ملکولی

استعداد ارث: خطر سرطان یوروتلیال مثانه در افرادی که بستگان درجه اول آنها به این بیماری مبتلا بوده‌اند، دو برابر است. گروه‌های خانوادگی بروز سرطان مثانه به صورت گهگاهی گزارش می‌شود. خطر نسبی تجمع خانوادگی در سرطان مثانه کمتر از یک درصد است. به نظر می‌رسد استعداد ژنتیکی ایجاد سرطان در مثانه بیشتر مرتبط با پلی‌مورفیسم‌های متابولیک باشد تا یک وضعیت مونوژنیک با نفوذ بالا (۲۱). در پلی‌مورفیسم متابولیک، N-استیل ترانسفراز (NAT2)Z با استیلاتور آهسته و گلوکوتایون S ترانسفراز، GSTMDM₁ خنثی به صورت وسیعی بررسی شده‌اند. وضعیت استیلیشن NAT2 بیشترین پلی‌مورفیسم متابولیک است که در ارتباط با سرطان مثانه و تماس با آمینهای آروماتیک ناشی از استفاده از دخانیات و مواجهات شغلی مطالعه شده است. عدم وجود دو آلل عملکردی NAT2 باعث سمیت‌زدایی آهسته‌تر آمینهای آروماتیک و متعاقباً فعال شدن بیشتر متابولیک توسط آنزیمهای P450 می‌شود (۲۱). ژنوتیپ استیلیشن آهسته در نژاد قفقازی شایع است (۵۵٪) و در ۳۰٪ نژاد سیاه و ۱۵٪ نژاد آسیایی یافت می‌شود (۲۱). آمینو بی فیل در تنباکو به‌عنوان اتیولوژی سرطان مثانه در سیگاری‌ها مطرح شده است و توسط آنزیم NAT2 سم‌زدایی می‌شود. سیگاری‌ها با پلی‌مورفیسم آهسته NAT2 نسبت به نوع سریع آن، تجمع بیشتر این ماده موتاژن ادراری را دارند (۲۲). گلوکوتایون ترانسفرازها، خانواده‌ای از آنزیم‌ها هستند که در سمیت‌زدایی چندسوپسترا شامل هیدروکربن‌های آروماتیک دود سیگار نقش دارند. ژنوتیپ خنثی GSTMI، ۱/۵ برابر خطر سرطان مثانه را افزایش می‌دهد (۲۳). ارتباط استیلیشن آهسته NAT2 و ژنوتیپ خنثی GSTM-1 در بین سرطان تهاجمی و غیرتهاجمی مثانه مشابه است. اخیراً نشان داده شده است که تغییر اسکانس در 4P16.3 نه تنها باعث سرطان یوروتلیال می‌شود بلکه ارتباطی نزدیک با گیرنده رشد فیروبلست سرطان‌زا نوع ۳ (FGFR3) - که اغلب در سرطان یوروتلیال درجه پایین غیرتهاجمی دیده می‌شود - دارد. علاوه بر این، شیوع این تغییر ترادف در سرطان حامل موتاسیون فعال FGFR3 بالاتر است که نشان‌دهنده ارتباط بین تغییرات ژنتیکی، موتاسیون سوماتیک FGFR3 و خطر سرطان یوروتلیال است (۲۴، ۲۵). در ارتباط با سایر پلی‌مورفیسم‌ها مثل GSTP، GSTT، و CYP1A1، مدارک اپیدمیولوژیک قوی وجود ندارد (۲۱).

وقایع سوماتیک: در بررسی وقایع سوماتیک در سرطان مثانه، مارکرهای غیرتهاجمی مثل FDP، NMP22 و BTA استفاده شده‌اند. بعضی مارکرهای ملکولی در ارتباط با پراکندگی و پاسخ به درمان استفاده شده‌اند که عمدتاً P53 هستند (۲۶).

عوامل خطر ساز

استفاده از سیگار و مواجهات شغلی با آمینهای آروماتیک، عوامل خطر ساز شناخته شده سرطان مثانه هستند. البته عوامل دیگری هم ممکن است تاثیر داشته باشند.

تنباکو

خطر ایجاد سرطان مثانه در سیگاری ها بیشتر از افراد غیرسیگاری است و با افزایش میزان و طول مدت مصرف سیگار، خطر افزایش می یابد (۲۷). خطر بروز سرطان مثانه در افرادی که قبلاً سیگار می کشیده اند ۲ برابر و در افرادی که در حال حاضر سیگاری هستند، ۴ برابر افراد غیر سیگاری است (۲۸). خطر سرطان مثانه در افرادی که سیگار بدون فیلتر با تار بالا یا تنباکوی سیاه می کشند در مقایسه با افرادی که از سیگار فیلتر دار و تنباکوی تلایی با تار پایین استفاده می کنند، بیشتر است (۲۹). هم نشینان سیگاری ها (سیگاری های غیر فعال) ۶۰-۳۰ درصد کمتر در معرض خطر هستند (۲۹). به طور کلی، در بیش از ۵۰ درصد موارد سرطان مثانه مردان، سیگار نقشی تعیین کننده دارد (۲۱). در مطالعه ای نشان داده شده است که خطر پیشرفت تومورهای سرطانی با درجه بالاتر در بیماران که حداقل سه سال سابقه مصرف سیگار دارند، بیشتر است (۳۰). دود سیگار محتوی آمینهای آروماتیک مثل بتانفتیلامین و هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک است که از جمله عوامل شناخته شده سرطان مثانه هستند. در گذشته شیوع سیگار در بین مردان بیشتر از زنان بود. ولی در حال حاضر در کشورهای پیشرفته شیوع مصرف سیگار تقریباً در هر دو جنس برابر است. تماس محیطی با دود سیگار نیز یک عامل خطر است. در یک آنالیز اطلاعات زمانی، افرادی که در کودکی و بلوغ در معرض دود سیگار بودند، میزان سرطان مثانه در آنها افزایش پیدا می کرد. این ارتباط در زنان قوی تر از مردان است. نقش مواجهه با سایر انواع تنباکو به غیر از سیگار، مشخص نشده است. در بعضی مطالعات خطر بیشتر در مصرف کنندگان پیپ ذکر شده است اما خطر استفاده از انفیه و جویدن تنباکو هنوز مشخص نشده است (۲۱). متعاقب قطع سیگار، خطر سرطان مثانه ۳۰-۲۰ درصد در عرض ۵ سال کاهش می یابد. در افرادی که طولانی مدت سیگار مصرف می کردند خطر بروز سرطان مثانه تا ۲۰ سال پس از قطع سیگار بالاتر است (۲۱). اخیراً مطرح شده است که زنان ممکن است استعداد بیشتری برای القای سرطان مثانه ناشی از سیگار داشته باشند (۳۱).

شغل

خطر سرطان مثانه در برخی مشاغل از جمله کارگران کارخانه هایی که با موادی مثل آمینهای آروماتیک و رنگ مواجهه دارند، کارگران کارخانه های لاستیک، آلومینیوم، چرم و نیز رانندگان کامیون و آرایشگرها بالاتر است (۲۹).

قهوه

شواهد اپیدمیولوژیک برای ارتباط قهوه و سرطان مثانه ناکافی است از آنجا که مصرف سیگار هم عامل خطر ساز سرطان مثانه است و هم ارتباط قوی با نوشیدن قهوه دارد، امکان کنترل سیگار برای تخمین خطر سرطان مثانه

مرتبط با قهوه وجود ندارد (۱۶).

مصرف مایعات

مصرف بالای مایعات باعث رقیق شدن متابولیت‌های ادرار و افزایش تواتر ادرار کردن و در نتیجه باعث کاهش تماس مواد سرطان‌زا با اپیتلیوم مثانه می‌شود. البته نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک کاملاً تطبیق ندارد که این مساله شاید به علت مشکل اندازه‌گیری دریافت آب باشد (۳۲). منشاء آب نیز می‌تواند نقش داشته باشد. نوشیدن آب محتوی کلر ممکن است با افزایش خطر سرطان مثانه همراه باشد (۳۳). آرسنیک آب آشامیدنی باعث افزایش خطر سرطان مثانه در تایوان و آرژانتین شده است (۳۴).

رژیم غذایی

مطالعات متعددی نشان داده است که مصرف سبزیجات و میوه می‌تواند نقش محافظتی در برابر سرطان مثانه داشته باشد. هر چند در ارتباط با این موضوع هنوز شواهد کافی وجود ندارد. مطالعات اپیدمیولوژیک، ارتباط بین ساخارین و سایر شیرین‌کننده‌های مصنوعی را با سرطان مثانه نشان نداده است (۲۹).

بیماری‌های دستگاه ادراری

التهاب مثانه توسط عفونت یا سنگ می‌تواند در ایجاد سرطان مثانه نقش داشته باشد. در خصوص ارتباط سیستوزوما هماتوبیوم و سرطان سلول سنگ‌فرشی مثانه، شواهد قوی و تاییدکننده وجود دارد (۳۵). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ انجام شده است، نشان داده شده است که ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند در ایجاد سرطان یوروتلیال مثانه نقش داشته باشد (۳۶).

داروها

مصرف زیاد مسکن‌های حاوی فناستین با افزایش خطر سرطان مثانه همراه است (۲۹). مصرف سیکلوفسفامید باعث ۹ برابر شدن خطر ایجاد سرطان مثانه می‌شود. اکثر این تومورها در زمان تشخیص درجه بالا دارند و به عضله مثانه مهاجم کرده‌اند. به نظر می‌رسد یک متابولیت ادراری سیکلوفسفامید به نام آکرولین باعث این خطر می‌شود. ماده محافظتی mesna در زمان مصرف این دارو ممکن است خطر را کاهش دهد (۱۸). پی‌اگلیتازون^۲ یک داروی ضد دیابت از گروه تیزولیدین دیون است که ارتباطی ضعیفی با بروز سرطان یوروتلیال دارد (۳۷). در بیماران دیابتی، افزایش بروز این سرطان وجود دارد که با طول مصرف داروهای کاهش‌دهنده قند خون ارتباط دارد (۳۸).

² Pioglitazone

عوامل خطر بومی

یک مطالعه بزرگ موردی شاهدی در ایران به بررسی عوامل خطر سرطان مثانه، پرداخته است نمونه‌گیری از بیماران ثبت‌شده در اداره ثبت سرطان انجام شد و کلاً ۱۳۸۴ پرسشنامه پر شد که ۶۹۲ نفر بیمار و ۶۹۲ نفر شاهد که هم‌جنس و با اختلاف سنی ± 5 سال بودند. تکمیل پرسشنامه به‌صورت مصاحبه حضوری با افراد انجام شد. در این مطالعه، عوامل خطر مورد بررسی به چهار گروه تقسیم شدند. ۱- عوامل تغذیه‌ای ۲- سابقه بیماری زمینه‌ای ۳- الگوی زندگی ۴- تماس‌های شغلی شیمیایی. در بین عوامل تغذیه‌ای ترشیجات و سبزیجات نقش حفاظتی داشتند. بیماری‌های مورد بررسی همه با افزایش خطر سرطان مثانه همراه بودند. در مورد الگوی زندگی، مصرف سیگار، تریاک، استفاده زیاد از مسکن و رنگ مو، با افزایش خطر سرطان مثانه ارتباط داشتند (۳۹).

تریاک

مصرف تریاک در نواحی کمی از دنیا شایع است از جمله خاورمیانه و شرق دور. ایران از جمله کشورهایی است که این ماده در آن به‌صورت استنشاقی و خوراکی مصرف می‌شود. نقش موتاژن متابولیت‌های تریاک در مطالعات محدود آزمایشگاهی نشان داده شده است. مطالعات متعددی در ایران مصرف تریاک را به‌عنوان فاکتور خطر مطرح کرده‌اند (۱۴، ۴۰-۴۴). البته با توجه به اینکه مصرف‌کنندگان تریاک عمدتاً معتاد به مصرف سیگار هستند، کنترل نقش سیگار که یک عامل خطر ساز مهم سرطان مثانه است، در این مطالعات بسیار مشکل است.

رادیوتراپی

اخیراً در مطالعه‌ای نشان داده شده است که میزان بروز سرطان مثانه متعاقب رادیوتراپی برای سرطان پروستات افزایش می‌یابد (۴۵).

پیشگیری

سه نوع برنامه برای پیشگیری از سرطان وجود دارد: سطح اول، دوم و سوم. پیشگیری سطح اول، شامل فعالیت‌هایی می‌شود که در افراد سالم انجام می‌گیرد تا از ابتلا به بیماری جلوگیری به عمل آید. پیشگیری سطح دوم، در افراد با ضایعه قبل بدخیمی انجام می‌شود تا مبتلا به سرطان نگردد. پیشگیری سطح سوم، در افرادی که سابقه درمان سرطان را دارند انجام می‌گیرد تا از ایجاد ثانویه سرطان اولی جلوگیری شود (۴۶). مصرف سیگار و مواجهات شغلی دو عامل مهم سرطان مثانه هستند. مداخلات رفتاری برای کاهش مصرف سیگار می‌تواند در پیشگیری از سرطان مثانه نقش داشته باشد. البته انجام مطالعه برای اثبات آن مشکل است زیرا اولاً فاصله تماس ماده سرطان‌زا و ایجاد سرطان طولانی و حتی بیشتر از ۲۰ سال است. ثانیاً به‌علت میزان بروز پایین بیماری نیاز به حجم نمونه بالایی است (۴۶). در بعضی کشورهای پیشرفته کنترل مواجهات شغلی به مواد سرطان‌زای مثانه باعث کاهش موارد سرطان مثانه شده است (۲۹). کاهش عفونت شیستوزوما هماتوبیوم در مناطق اندمیک یک فعالیت مهم

در پیشگیری به شمار می‌رود (۲۹). مصرف بعضی ویتامین‌ها مانند A ، B ، C و E و روی با دوز بالا باعث کاهش تعداد عود ۵ ساله بیماران سرطان مثانه شده است (۴۷).

دی فلور متیل اورنیتین (DFMO) یک مهارکننده غیر قابل بازگشت ارنیتین دکربوکسیلاز است و این یک آنزیم کلیدی در بیوسنتز پلی‌آمین است. در یک مطالعه چندمرکزی، بعد از خارج کردن تومور مثانه بیماران سرطان سطحی، به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه یک گرم DFMO خوراکی و گروه دیگر پلاسبو برای یک سال مصرف کردند. بیماران تا دو سال، یا تا اولین عود پیگیری می‌شدند. در این مطالعه، DFMO از عود تومور پیشگیری نکرد (۴۶).

سیکلوآکشیرونازها، آنزیمهای مسئول تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندینها هستند. مهارکننده‌های سیکلوآکشیروناز ۲ (COX-2) مثل سلکوکسیب برای پیشگیری از سرطان مثانه مورد توجه قرار گرفته‌اند و مطالعاتی در این مورد در حال انجام است (۴۶). اخیراً مطرح شده است که مهارکننده‌های COX-2 سمیت قلبی دارند (۴۸). مصرف چای سبز می‌تواند باعث کاهش بروز سرطان مثانه شود (۱۸).

همانگونه که قبلاً ذکر شد افزایش مصرف مایعات باعث رقیق کردن مواد سرطان‌زا در ادرار و افزایش تواتر ادرار کردن و در نتیجه مواجهه کمتر با ماده سرطان‌زا می‌تواند باعث کاهش میزان سرطان مثانه شود. در یک مطالعه، افرادی که به طور معمول آب بیشتری مصرف می‌کردند نسبت به آنهایی که مصرف معمول آب کمتری داشتند، خطر نسبی سرطان مثانه ۰/۵ بود (۱۸).

پیشگیری سطح دوم، نیاز به شناخت ضایعه‌های پیش‌بدخیمی دارد. در مثانه، ضایعه پیش‌بدخیم کاملاً شناخته‌شده‌ای وجود ندارد و میزان پیشرفت ضایعه‌های پیش‌بدخیم به سرطان را به خوبی نمیدانیم. این ضعف دانش مانع انجام پیشگیری ثانویه می‌شود (۴۶).

پیشگیری شیمیایی برای پیشگیری سطح سوم، بعد از برداشت تومور مثانه استفاده شده است. شواهد مولکولی کافی وجود ندارد تا نشان دهد عود سرطان مثانه ناشی از تومور ثانویه است یا یک تومور اولیه (حذف ناکافی تومور اولیه). پیشگیری شیمیایی به معنی متوقف کردن عود بیماری است هر چند در پیشگیری ثانویه نیز برای توقف پیشرفت به بیماری اهمیت‌دار بالینی به کار می‌رود. بعضی داروها هم برای پیشگیری شیمیایی هم برای درمان به کار می‌روند.

هر چند پیشگیری اولیه بهترین روش اجتناب از بیماری است ولی ملاحظات کاربردی تا این زمان باعث عدم سهولت انجام آن شده است. به علت شیوع بالای سرطان مثانه و فراوانی بالای عود آن، پیشگیری شیمیایی مورد توجه قرار گرفته است. البته عدم وجود بیومارکرهای معتبر تشخیصی، مانع از انجام فعالیت‌های پیشگیرانه شیمیایی شده است (۴۶).

تشخیص زودرس و غربال‌گری

برنامه تشخیص زودرس سرطان مثانه در صورتی می‌تواند ارزش داشته باشد که در مقایسه با گروه بدون غربال‌گری، باعث کاهش میزان مرگ و میر شود. برای اینکه از تورش‌های خاص مطالعات مربوط به غربال‌گری پیشگیری

شود، باید مطالعه کارآزمایی بالینی آینده‌نگر تصادفی شده انجام داد. تا این زمان چنین مطالعه‌ای در مورد سرطان مثانه انجام نشده است. از طرف دیگر، روش غربالگری بایستی مقرون‌به‌صرفه باشد و به فرد آسیب نزند و از حساسیت و ویژگی و ارزش اخباری مناسبی برخوردار باشد. متأسفانه بررسی‌های تشخیصی موجود اکثراً دارای ویژگی‌های فوق نیستند تا برای جمعیت عمومی استفاده شوند (۱۸). تاکنون هیچ سازمان بین‌المللی، غربالگری مثانه در جمعیت عمومی بدون علامت را توصیه نکرده است. اخیراً در بعضی مطالعات نشان داده شده است که شاید غربالگری در گروه‌های با خطر بالای ابتلا به سرطان مثانه، مفید باشد (۴۹).

منابع

1. Scelo G, Brennan P. The epidemiology of bladder and kidney cancer. *Nature clinical practice* 2007;4:205-17.
2. Lynch CF, Cohen MB. Urinary system. *Cancer* 1995;75:316-29.
3. Costello AJ, Tiptaft RC, England HR, Blandy JP. Squamous cell carcinoma of bladder. *Urology* 1984;23:234-6.
4. El-Bolkainy MN, Mokhtar NM, Ghoneim MA, Hussein MH. The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 1981;48:2643-8.
5. Svatek RS, Hollenbeck BK, Holmang S, et al. The economics of bladder cancer: costs and considerations of caring for this disease. *European urology* 2014;66:253-62.
6. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *European urology* 2011;59:997-1008.
7. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *European urology* 2011;59:1009-18.
8. Ploeg M, Aben KK, Kiemeny LA. The present and future burden of urinary bladder cancer in the world. *World journal of urology* 2009;27:289-93.
9. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians* 2015;65:87-108.
10. Iran cancer registry 1388.
11. Basiri A, Shakhssalim N, Jalaly NY, et al. Difference in the incidences of the most prevalent urologic cancers from 2003 to 2009 in Iran. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP* 2014;15:1459-63.
۱۲. موسوی د، دونلو د، صادقی د و همکاران. گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی سال ۱۳۸۴. تهران: وزارت بهداشت درمان آموزش پزشکی-معاونت سلامت-مرکز مدیریت بیماریها-معاونت غیر واگیر-اداره سرطان ۱۳۸۵.
13. Madeb R, Messing EM. Gender, racial and age differences in bladder cancer incidence and mortality. *Urologic oncology* 2004;22:86-92.
14. Sadeghi A, Behmard S, Vesselinovitch SD. Opium: a potential urinary bladder carcinogen in man. *Cancer* 1979;43:2315-21.
۱۵. نقوی م، جعفری ن. سیمای مرگ و میر در ۲۹ استان کشور سال ۱۳۸۳. ed: وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی؛ ۱۳۸۶.
16. Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2006. xviii, 1392 p. p.
17. Schairer C, Hartge P, Hoover RN, Silverman DT. Racial differences in bladder cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988;128:1027-37.
18. Wein AJ. *Campbell-Walsh urology ninth edition review*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007.

19. Zhang Y. Understanding the gender disparity in bladder cancer risk: the impact of sex hormones and liver on bladder susceptibility to carcinogens. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2013;31:287-304.
20. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, et al. The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU international* 2010;105(3):300-8.
21. Adami H-O, Hunter DJ, Trichopoulos D. *Textbook of cancer epidemiology*. 2nd ed. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2007.
22. Probst-Hensch NM, Bell DA, Watson MA ,Skipper PL, Tannenbaum SR, Chan KK, et al. N-acetyltransferase 2 phenotype but not NAT1*10 genotype affects aminobiphenyl-hemoglobin adduct levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9(6):619-23.
23. Johns LE, Houlston RS. Glutathione S-transferase mu1 (GSTM1) status and bladder cancer risk: a meta-analysis. *Mutagenesis* 2000;15:399-404.
24. Guey LT, Garcia-Closas M, Murta-Nascimento C, et al. Genetic susceptibility to distinct bladder cancer subphenotypes. *European urology* 2010;57:283-92.
25. Kiemeny LA, Sulem P, Besenbacher S, et al. A sequence variant at 4p16.3 confers susceptibility to urinary bladder cancer. *Nature genetics* 2010;42:415-9.
26. George B, Datar RH, Wu L, et al. p53 gene and protein status: the role of p53 alterations in predicting outcome in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:5352-8.
27. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International journal of cancer* 2000;86:289-94.
28. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011;306:737-45.
29. Bassi P, Pagano F. *Invasive bladder cancer*. London: Springer; 2007. viii, 303 p. p.
30. Mohseni M, Nourbakhsh A, Hatami Z-N. Association of smoking with high-grade transitional cell carcinoma of the urinary bladder . *Archives of Iranian Medicine* 2005;8:286-9.
31. Puente D, Hartge P, Greiser E, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women .*Cancer Causes Control* 2006;17:71-9.
32. Jones PA, Ross RK. Prevention of bladder cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1424-6.
33. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M, et al. Drinking water source and chlorination byproducts. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology* 1998;9:21-8.
34. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, et al. Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology* 1996;7:117-24.
35. Bedwani R, el-Khwsy F, La Vecchia C, et al. Descriptive epidemiology of bladder cancer in Egypt. *International journal of cancer* 1993;55(2):351-2.
36. Barghi MR, Hajimohammadmehdiarbab A, Moghaddam SM, Kazemi B. Correlation between human papillomavirus infection and bladder transitional cell carcinoma. *BMC Infect Dis* 2005;5:102.
37. MacKenzie T, Zens MS, Ferrara A, et al. Diabetes and risk of bladder cancer: evidence from a case-control study in New England. *Cancer* 2011;117:1552-6.
38. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes care* 2011;34:916-22.
39. Shakhssalim N, Hosseini SY, Basiri A, et al. Prominent bladder cancer risk factors in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11:601-6.
40. Ketabchi A, Gharaei M, Ahmadinejad M, Meershekari T. Evaluation of Bladder Cancer in Opium Addicted Patients in the Kerman Province, Iran, from 1999 to 2003. *Journal of Research in Medical Sciences* 2005; 10:355-7.

41. Nourbakhsh A, Mohseni MG, Hatmi ZN. Opium use in transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Acta Medica Iranica* 2006;44:263-7.
۴۲. نصیری م، مهدوی ر، قربانی ح، رادفر ع. مصرف سیگار، تریاک و ابتلا به سرطان مثانه: تحقیق در مراجعه کنندگان به بیمارستان امید مشهد مجله دانشکده پزشکی مشهد. ۱۳۸۱؛ ۵۴-۷۷.
43. Aliasgari M, Kaviani A, Gachkar L, Hosseini-Nassab S. Is Bladder Cancer More Common among Opium Addicts? *Urology journal* 2004;1:253-4.
44. Behmard S, Sadeghi A, Mohareri MR, Kadivar R. Positive association of opium addiction and cancer of the bladder. Results of urine cytology in 3,500 opium addicts. *Acta cytologica* 1981;25:142-6.
45. Abern MR, Dude AM, Tsivian M, Coogan CL. The characteristics of bladder cancer after radiotherapy for prostate cancer. *Urologic oncology* 2013;31:1628-34.
46. Grossman HB. Chemoprevention of bladder cancer. *Urology* 2006;67:19-22.
47. Lamm DL, Riggs DR, Shriver JS, et al. Megadose vitamins in bladder cancer: a double-blind clinical trial. *The Journal of urology* 1994;151:21-6.
48. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
49. Lotan Y, Svatek RS, Sagalowsky AI. Should we screen for bladder cancer in a high-risk population? A cost per life-year saved analysis. *Cancer* 2006;107:982-90.

سرطان پوست

دکتر علیرضا خاتمی، دکتر نساء آقازاده، دکتر یحیی دولتی

سرطان‌های پوست از شایعترین انواع سرطان‌های انسانی هستند و سالانه بیش از دو میلیون مورد جدید از سرطان پوست غیرملانومی در آمریکا تشخیص داده می‌شود (۱). مطالعات انجام گرفته در کشورمان نیز نشان می‌دهند که سرطان‌های پوست به تنهایی ۱۳/۴٪ تا ۳۲/۷٪ از کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهد (۲-۴). شیوع سرطان‌های پوست در سال‌های اخیر رو به افزایش بوده به طوری که در دو دهه گذشته بروز سرطان‌های غیرملانومی پوست سه برابر شده است و به طور متوسط سالیانه ۸ درصد افزایش داشته است (۱). بر اساس مطالعات، بروز سرطان‌های پوستی در کشور ما نیز در حال افزایش است (۲، ۵). به طوری که بروز سرطان پوست در استان کرمان به تنهایی ۲۳ در ۱۰۰،۰۰۰ نفر در سال ۲۰۱۹ پیش‌بینی شده است که در مقایسه با سال ۲۰۰۹ حدود ۲/۳ برابر بیشتر است (۶). در مطالعه دیگری که بر اساس داده‌های ثبت سرطان در ایران در سال‌های ۲۰۰۴ تا ۲۰۰۸ انجام شده است، بیشترین بروز استانداردشده سنی سرطان پوست در مردان در استان‌های سمنان، اصفهان، همدان و در زنان در استان‌های سمنان، یزد و اصفهان گزارش شده است (۷). از آنجایی که بیشتر این سرطان‌ها ناشی از تماس مکرر با نور خورشید است، تغییرات جوی و از جمله تغییر در ضخامت لایه محافظ ازون همراه با تغییر در عادات فردی و اجتماعی از قبیل برنزه کردن پوست و الگوی تفریحات و فعالیت‌های ورزشی، می‌توانند این افزایش را توجیه کند (۱).

اختلال در تقسیم و تمایز سلولی وجه مشخصه تمام انواع سرطان‌هاست و با توجه به آنکه انواع مختلفی از سلول‌ها در بافت پوست و زیر پوست یافت می‌شوند که هر یک از آنها می‌تواند منشاء ایجاد سرطان باشد، طیف وسیعی از تومورها با منشاء سلول‌های اپیدرمی، سلول‌های رنگدانه‌ساز (ملانوسیت‌ها)، فولیکول‌های مو، غدد عرق و سباسه، بافت همبندی، عروق خونی و لنفاوی و چربی زیر جلدی می‌توانند در پوست ایجاد شوند. همچنین پوست می‌تواند محل متاستاز تومورهای ارگان‌های دیگر نیز باشد که البته تومورهای متاستاتیک در پوست شیوع بسیار کمی دارند. مهم‌ترین و شایعترین تومورهای پوست را می‌توان به دو گروه یکی از منشا اپیدرم (سرطان‌های پوستی غیرملانومی^۱) شامل بازال سل کارسینوم^۲ و اسکواموس سل کارسینوم^۳ و دیگری از منشاء ملانوسیت‌ها (ملانوم بدخیم^۴) تقسیم‌بندی کرد.

¹ Non-Melanocytic Skin Cancers (NMSC)

² Basal Cell Carcinoma (BCC)

³ Squamous Cell Carcinoma (SCC)

⁴ Malignant Melanoma

سرطان های پوستی غیر ملانومی

بازال سل کارسینوم و اسکواموس سل کارسینوم، شایعترین تومورهای بدخیم پوست هستند. در یک مطالعه ۱۵ ساله در استان یزد، بازال سل کارسینوم ۷۶/۹٪ و اسکواموس سل کارسینوم نیز ۱۸/۱٪ از کل تومورهای پوست را تشکیل داده است (۸). هر دو نوع سرطان از سلول های اپیدرمی منشاء می گیرند و وجوه مشترکی از نظر اپیدمیولوژی و سرطانزایی دارند. پیش آگهی در هر دو نوع در بیشتر موارد خوب است، اگر چه اسکواموس سل کارسینوم تمایل بیشتری به متاستاز نشان می دهد.

سبب شناسی

اشعه فرابنفش خورشید

مهمترین عامل سرطانزا برای پوست اشعه فرابنفش است و هر چه میزان تابش این اشعه روی سطح پوست بیشتر باشد، شیوع این سرطان ها نیز افزایش می یابد. البته به نظر می رسد الگوهای تابش نور آفتاب بعنوان عامل خطر در ایجاد بازال سل کارسینوم و اسکواموس سل کارسینوم پوست متفاوت باشند. مطالعات نشان می دهند که عرض جغرافیایی منطقه زندگی ارتباط مشخصی با بروز سرطان پوست دارد. بدین ترتیب که در عرض های جنوبی تر موارد سرطان پوست بیشتر است. همچنین تماس شغلی با آفتاب یک عامل خطر مهم برای پیدایش این گروه از سرطان های پوست است. فعالترین بخش اشعه فرابنفش خورشید در این رابطه در طیف UVB (طول موج های ۲۹۰ تا ۳۲۰ نانومتر) قرار دارد. اشعه فرابنفش خورشید نه تنها به DNA آسیب می رساند و سلول های نئوپلاستیک را ایجاد می کند، بلکه سبب اختلال در مکانیسم های دفاعی ایمنی شناختی نیز می گردد که به طور طبیعی از پیدایش چنین سرطان هایی جلوگیری می کنند. بنابراین، مهمترین اقدامی که هر کس می تواند برای کاهش خطر ابتلا به سرطان پوست انجام دهد، کاستن از تماس با اشعه فرابنفش از طریق استفاده از لباس های محافظ و مصرف ضد آفتاب موضعی است.

زمینه ارثی

شیوع سرطان های غیرملانومی در افراد سفیدپوست در مقایسه با سیاهپوستان و رنگین پوستان بیشتر است. همچنین فنوتیپ های خاصی نسبت به این گونه سرطان ها مستعدترند. این گروه افراد به طور معمول براحتهی در تماس با نور آفتاب دچار سوختگی شده، بندرت برنزه می شوند. بعلاوه، پوست بیشتر آنها روشن همراه با کک و مک است و موهای روشن و چشمهای آبی یا سبز دارند.

عوامل سرطانزای شیمیایی

ترکیب قطران و روغن‌های معدنی که در زمره مواد شیمیایی موجود در محیط کار هستند، در پیدایش سرطان‌های اپیدرمی دخالت دارند. همچنین تماس فرد با آرسنیک از طریق آلودگی منابع آب، داروها و حشره‌کش‌ها نیز سبب پیدایش این سرطان‌ها می‌شود.

مهار سیستم ایمنی

بیمارانی که دچار نقص ایمنی هستند، بدلیل مصرف داروهای مهارکننده سیستم ایمنی (مانند دریافت‌کنندگان پیوند) و یا به علت بیماری‌های زمینه‌ای، مانند لوسمی منوسیتیک مزمن، در خطر ابتلا به سرطان‌های پوستی غیرملانومی هستند. آمارها افزایش ۵۰ برابری را در میزان بروز اسکواموس سل کارسینوم و ۵ برابری را در مورد بازال سل کارسینوم در دریافت‌کنندگان پیوند کلیه در مقایسه با جمعیت عمومی نشان می‌دهند (۱).

سن و جنس

میزان بروز تمام انواع سرطان‌های پوست با افزایش سن به طور مشخصی افزایش می‌یابد. بررسی‌های انجام شده در ایران موید آن است که میانگین سنی برای تومورهای اپیدرمی در حدود ۶۰ سالگی است. همچنین تومورهای غیرملانومی در مردان شایعتر از زنان است (۸، ۹).

عوامل دیگر

از قبیل تماس با اشعه یونیزان، وجود برخی نقایص و بیماری‌های ژنتیکی، عوامل ویروسی، اسکارها، به‌ویژه اسکار سوختگی و التهاب‌های مزمن نیز می‌توانند زمینه ساز پیدایش و رشد این تومورها باشند.

بازال سل کارسینوم

تعریف

این تومور که به نام‌های بازیلوم و بازال سل اپیتلیوم نیز خوانده می‌شود، تومور بدخیمی است که به‌ندرت متاستاز می‌دهد. منشاء اصلی تومور از سلول‌های ناحیه بازال اپیدرم و ضمایم پوست بوده و در انواع تیپیک منظره آسیب‌شناسی تومور به همراه استرومای اطراف آن بسیار مشخص است.

اپیدمیولوژی

بازال سل کارسینوم شایعترین تومور بدخیم در بین سفیدپوستان است. شیوع آن با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد به گونه‌ای که بیش از ۷۵٪ موارد بعد از چهل سالگی دیده می‌شود و ۹۵٪ از مبتلایان بین ۴۰ تا ۷۹ سال دارند. در مردان شایعتر از زنان است و بررسی‌های انجام شده در چند استان کشور نشان می‌دهد که میزان ابتلا در مردان ۱/۵ برابر زنان است. در یکی از مطالعات انجام شده در ایران ۶۲٪ مبتلایان بازال سل کارسینوم مرد و بقیه زن

بودند (۱۰). مطالعاتی که در نقاط مختلف دنیا از جمله کشور ما انجام شده است نشان می‌دهد بروز بازال سل کارسینوم در سال‌های اخیر افزایش یافته است، به طوری که در ۳۰ سال اخیر شاهد افزایشی ۲۰ تا ۸۰ درصدی در بروز این تومور هستیم (۱۱). البته در مطالعه‌ای در ایران افزایش عمده در بروز سرطان‌های پوست به کارسینوم سلول سنگفرشی نسبت داده شده، به طوری که روند کاهشی در بروز سرطان سلول‌های بازال در ایران بر اساس داده‌های ثبت سرطان بین سالهای ۲۰۰۸-۲۰۰۳ گزارش شده است (۱۲) ولی در مطالعه دیگری در ایران افزایش ۴/۹ درصدی در بروز بازال سل کارسینوم نشان داده شده است (۱۳). افرادی که تماس شغلی با آفتاب دارند (بخصوص کشاورزان) و نیز کسانی که چهره کک و مکی دارند، بیشتر مستعد ابتلا به این تومور هستند (۱). بازال سل کارسینوم در نواحی که در معرض نور قرار دارند بیشتر مشاهده می‌گردد، ولی میزان انتشار آن از تماس بیشتر با نور تبعیت نمی‌کند، به این صورت که در پشت دست و لاله گوش چندان شایع نیست، ولی در پلک، کنار چشم و پشت گوش به طور شایع مشاهده می‌گردد. اخیراً نشان داده شده است که آفتاب‌سوختگی‌های متناوب و شدید بیش از تماس مداوم با آفتاب در ایجاد بازال سل کارسینوم دخالت دارد. به احتمال زیاد عوامل موضعی نظیر نوع و تراکم فولیکول‌های پیلوسباسه در نحوه انتشار تومور دخالت دارند.

علائم بالینی

بازال سل کارسینوم دارای چندین شکل بالینی مشخص است. در شایعترین شکل آن که شکل ندولر است، ضایعه بصورت یک پاپول یا ندول براق و شفاف تظاهر می‌کند که در سطح آن تلانژکتازی ظریف دیده می‌شود. به طور معمول، یک فرورفتگی مرکزی در ضایعه ایجاد می‌شود که با پیشرفت بیماری به زخمی با حاشیه برجسته و براق تبدیل می‌شود. این ضایعه‌ها رشدی بسیار آهسته دارند و به طور معمول بجز تشکیل دلمه در سطح یا خونریزی به دنبال آسیب‌های جزئی، علامت دیگری ایجاد نمی‌کنند. رنگ ضایعه متفاوت از رنگ پوست نیست و در بیشتر موارد کمی روشن‌تر است. ضایعه‌ها بطور معمول هیچگونه درد و حساسیت حتی در صورت زخمی شدن، نشان نمی‌دهند. یک زیرگروه از این نوع سرطان به نام اولسر رودنت خوانده می‌شود. در این نوع ضایعه، در حاشیه تومور اندوراسیون (سفتی) نسبی وجود دارد که برآمده‌تر از اطراف است و به شکل یک زخم عمیق به‌ویژه در چین بینی- لبی (نازولابیال) دیده می‌شود. نوع مورفه‌ای شکل شایع نیست. علت این نام‌گذاری شباهت بالینی تومور به مورفه‌آ است که به علت وجود استرومای فیبروتیک ایجاد می‌شود و باعث می‌شود ضایعه به شکل یک پلاک سفت تظاهر کند. در این نوع، حاشیه تومور از نظر بالینی مشخص نیست، زخمی شدن سطح ضایعه شایع نیست و در بیشتر موارد تا به اندازه بزرگ نرسد تشخیص داده نمی‌شود. نوع سطحی بازال سل کارسینوم بیشتر در تنه مشاهده می‌شود و ممکن است منفرد یا متعدد باشد. شکل بالینی آن بصورت یک پلات قرمز و پوسته‌دار است که در بررسی دقیق یک حاشیه نخ مانند (thread like) دارد. شکل پیگمانته مشابه شکل ندولر است با این تفاوت که در سطح ضایعه مناطقی به رنگ سیاه و یا قهوه‌ای دیده می‌شود. البته باید توجه داشت در واقعیت تا ۲۶٪ موارد تومور ممکن است حاوی بیش از یک نوع (ساب تایپ) پاتولوژیک باشند (mixed subtype). تشخیص این موارد از نظر درمانی و احتمال عود در آینده اهمیت ویژه‌ای دارد، چرا که تا ۷۰٪ ممکن است یک جزء با رفتار تهاجمی موجود باشد که

در ۳۹٪ موارد در نمونه برداری اولیه تشخیص داده نشود (۱۴). تمام انواع بازال سل کارسینوم تمایل کمی برای متاستاز دارند، ولی قادر به تهاجم موضعی وسیع و عمیق هستند و می‌توانند تا بافت‌های زیرین و حتی استخوان گسترش پیدا کنند (۱، ۱۱، ۱۵).

تشخیص

به دلیل شکل مشخص تومور، ۷۰٪ ضایعه‌ها به‌طور بالینی قابل تشخیص هستند. انجام بیوپسی و بررسی هیستوپاتولوژیک در تمام موارد مشکوک ضرورت دارد.

درمان

درمان قطعی برداشتن کامل تومور است. نوع مورفه‌ای شکل و نیز انواعی که چین‌بینی- لبی، غضروف، استخوان و یا ناحیه چشم را گرفتار کرده‌اند، پیش‌آگهی بدتری دارند. روش‌های دیگر درمان نظیر سرما درمانی، کورتاژ، پرتودرمانی، استفاده از داروهای سایتوتوکسیک و فتودینامیک‌تراپی در انواع سطحی و در افراد مسن که قادر به تحمل جراحی نیستند، توصیه می‌شود. در مواردی که تومور از انواع مورفه آ شکل یا مهاجم باشد و یا قطر آن بیشتر از ۵ میلی‌متر و روی صورت قرار گرفته باشد، توصیه می‌شود از روش جراحی میکروگرافیک Mohs برای درمان ضایعه‌ها استفاده شود (۱۱). اخیراً داروی vismodegib خوراکی، مهارکننده مسیری پیام‌رسانی سلولی hedgehog در درمان موارد متاستاتیک و غیرقابل جراحی بازال سل کارسینوم و موارد سندرمیک بیماری مورد تایید قرار گرفته است (۱۶).

اسکواموس سل کارسینوم

تعریف

تومور بدخیم از منشاء کراتینوسیت‌های اپیدرم است.

اپیدمیولوژی

اسکواموس سل کارسینوم دومین تومور شایع پوست است و حدود ۲۰٪ تومورهای پوست را تشکیل می‌دهد. میزان بروز تومور با افزایش سن افزایش یافته و در مردان نیز شایع‌تر از زنان است. در یکی از مطالعات، افزایش ۵۰ درصدی در بروز این نوع سرطان پوست در یک دوره ۵ ساله نشان داده شده است. در ایران نسبت ابتلا در مردان ۱/۵ برابر زنان است و در نیمه دوم عمر بیشتر دیده می‌شود (۹، ۱۷). اشعه فرابنفش آفتاب نقش اساسی در پیدایش ضایعه دارد. علاوه بر آن، شواهد متعددی بیانگر نقش ویروس پاپیلوما‌ی انسانی در ایجاد برخی از اشکال اسکواموس سل کارسینوم است (۱). در بیمارانی که ضعف سیستم ایمنی دارند چه به‌صورت ایاتروژنیک (مانند دریافت‌کنندگان پیوند)، و چه به علت بیماری‌های زمینه‌ای مانند لوسمی، خطر اسکواموس سل کارسینوم افزایش می‌یابد. بیماری‌ها و آسیب‌های موضعی متعددی می‌توانند زمینه‌ساز بروز اسکواموس سل کارسینوم گردند که از آن

جمله می‌توان به آسیب‌های حرارتی، زخم‌ها و مجاری سینوسی مزمن، لوپوس ولگاریس، لوپوس اریتماتو، اوستئومیلیت و هیدرآدنیت سوپراتیو اشاره کرد. تعدادی از اختلال‌های ژنتیکی مانند گزرودرماپیگمنتوزوم، اپیدرمولیزبولوزای دیستروفیک و آلبینیسم نیز می‌توانند زمینه‌ساز پیدایش اسکواموس سل کارسینوم باشند (۱،۱۱).

علائم بالینی

شکل مشخص تومور به صورت یک پاپول، ندول و یا پلاگ هیپرکراتوتیک و به رنگ پوست است و در نواحی‌ای که آسیب آفتابی شدید است، ظاهر می‌شود. نخستین علامت بدخیمی اندوراسیون (سفتی) است. ضایعه ممکن است به شکل یک پلاک زگیلی، تومور یا زخم نیز دیده شود، ولی وجه اشتراک میان تمام شکل‌های آن، اندوراسیون است. در اعضای متحرک نظیر لب و نواحی تناسلی به شکل یک زخم راجعه با دوره‌های خونریزی و بهبودی نسبی تظاهر می‌کند. شایع‌ترین محل گرفتاری در پوست به طور واضح از نواحی‌ای که بیشترین تماس را با نور دارند تبعیت می‌کند، مانند پشت دست‌ها، قسمت فوقانی صورت، لب تحتانی و لاله گوش. بستر ناخن محل شایع این نوع تومور نبوده گاه تا بروز علائم پرتوشناختی در بند انتهایی انگشتان تشخیص داده نمی‌شود (۱، ۱۵).

تشخیص

در مواردی که آفتاب یا اشعه یونیزان عامل ایجاد تومور سفت در پوست آسیب‌دیده باشد، تشخیص راحت است. در صورت تردید بهترین و ساده‌ترین راه، بیوپسی است.

درمان

روش‌های مختلفی برای درمان ذکر شده است، از جمله جراحی، تخریب موضعی، سرمادرمانی و پرتودرمانی. ولی در حکم یک قانون کلی، تومورهای با دیفرانسیاسیون بالا با جراحی و تخریب موضعی و تومورهای با دیفرانسیاسیون کمتر با جراحی و پرتودرمانی درمان می‌شوند. در درمان مواردی از کارسینوم اسکواموس سل که پرخطر محسوب می‌شوند، استفاده از عمل جراحی میکروگرافیک Mohs می‌تواند سودمند باشد (۴).

پیشگیری

توجه به پیشگیری از تومورهای پوست اهمیت قابل‌ملاحظه‌ای دارد، زیرا این تومورها از شیوع بالایی برخوردارند و چنانچه در مراحل اولیه شناسایی شوند، درمان مناسب در بیشتر موارد منجر به بهبودی کامل خواهد شد. با این وجود، درمان ضایعه‌های پیشرفته نیازمند استفاده از روش‌های مشکل‌تر و پرهزینه‌تر است. چنین ضایعه‌هایی می‌توانند منجر به ایجاد عوارض و حتی مرگ بیمار شوند. نکته‌های اساسی در این مورد عبارتند از:

۱. آموزش عمومی دربارهٔ آثار آفتاب و اشعهٔ فرابنفش آن در پیدایش تومورهای پوست و تشویق به محافظت بیشتر در مقابل آن از طریق استفاده از لباس‌های محافظ و مصرف ضد آفتاب به‌ویژه از ابتدای زندگی.

۲. شناسایی گروه‌های در معرض خطر (که پیش از این به آنها اشاره شده است) و آموزش به آنها در رابطه با علائم اولیه سرطان‌های پوست و همچنین انجام معاینه تمام پوست به‌طور منظم توسط خود بیمار و به‌طور دوره‌ای توسط پرسنل پزشکی.
۳. درمان ضایعه‌های پیش‌سرطانی و عفونت‌ها و التهاب‌هایی که در نقش عوامل خطر ایجاد بدخیمی پوست مطرح هستند.
۴. پیگیری منظم بیمارانی که پس از ابتلا به سرطان پوست، درمان شده‌اند. در این پیگیری‌ها لازم است بیمار هم از نظر عود موضعی و هم از نظر بروز ضایعه‌های اولیه جدید تحت معاینه قرار گیرد. علت این امر آن است که شیوع سرطان پوست در این گروه بیشتر از جمعیت عمومی است.

ملانوم بدخیم

تعریف

توموری بدخیم از منشاء ملانوسیت‌های اپیدرم که بیشترین عامل مرگ ناشی از سرطان‌های پوست است.

اپیدمیولوژی

ملانوم بدخیم ۱٪ تومورهای پوست را تشکیل می‌دهد، ولی عامل ۶۰٪ مرگ ناشی از سرطان‌های پوست است. طی چهار دهه گذشته، بروز ملانوم در تمام دنیا افزایش یافته و در حال حاضر بالاترین میزان بروز در استرالیا است که به میزان ۴۰ مورد جدید در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت در سال گزارش شده است. بر اساس یکی از مطالعات انجام‌شده، میزان بروز این نوع سرطان پوست در ایالات متحده آمریکا نیز ۳۰ تا ۶۰ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر جمعیت است (۱). در یک مطالعه ۲۱ ساله ملانوم در استان یزد، بروز این تومور در مردان ۰/۴۰ و در زنان ۰/۲۷ در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر گزارش شده است (۱۸). این تومور قبل از بلوغ بسیار نادر است. در صورت ایجاد عموماً روی خال‌های ملانوسیتیک مادرزادی بزرگ ظاهر می‌شود. از دهه دوم عمر به بعد، بتدریج بر میزان بروز آن افزوده می‌شود. سن متوسط ظهور بیماری ابتدای دهه ششم است. از نظر توزیع جنسی، با اینکه در برخی از نقاط دنیا ملانوم در زنان مختصری شایع‌تر است (۱)، در کشور ما به‌طور مساوی در هر دو جنس (۱۹) یا با ارجحیت خفیف جنسیتی در زنان با نسبت ۱/۵ به ۱ گزارش شده (۲۰) و حتی در برخی مطالعات در مردان شایع‌تر بوده است (۱۸). بیماری در افراد با وضعیت اقتصادی - اجتماعی خوب بیشتر دیده می‌شود، ولی در گروه‌های با وضعیت اقتصادی پایین، میزان مرگ ناشی از آن بیشتر است (۱). بقای ۵ ساله ملانوم بر اساس مرحله بیماری متفاوت است. مجموعه‌ای از عوامل ارثی و محیطی در پیدایش ملانوم بدخیم دخالت دارند.

عوامل خطر شخصی

سفیدپوستان ۳ برابر بیشتر از رنگین‌پوستان به ملانوم مبتلا می‌شوند. در گروه‌های کم‌خطر اکثر ملانوم‌ها در کف دست و پا ظاهر می‌شوند. در میان سفیدپوستان افراد با موهای قرمز، چشمان آبی و چهره کک و مکی که در مواجهه با آفتاب به راحتی آفتاب‌سوخته می‌شوند و به‌ندرت پوستشان تیره می‌گردد، در معرض خطر بیشتری هستند. همچنین تعداد و نوع خال‌های ملانوسیتیک در یک فرد، عامل خطر مهمی برای پیدایش ملانوم، شناخته شده است زیرا در ۲۰ الی ۵۰٪ موارد، ملانوم بر روی این خال‌ها ایجاد می‌گردد. مهمترین عامل خطر برای اینکه یک فرد به ملانوم بدخیم مبتلا شود، وجود خال‌های ملانوسیتیک آتی پیک همراه سابقه خانوادگی ابتلا به ملانوم بدخیم است. سابقه خانوادگی ابتلا به ملانوم بدخیم، خطر ابتلا به این بیماری را ۲ تا ۸ مرتبه افزایش می‌دهد (۱۱).

عوامل خطر محیطی

اشعه فرابنفش خورشید مهمترین عامل خطر محیطی است و میزان بروز بیماری با نزدیک شدن به خط استوا در گروه‌های مستعد افزایش می‌یابد. بیشتر شواهد نشان می‌دهند که تماس‌های متناوب و شدید با آفتاب بیش از تماس طولانی و مداوم در پیدایش بیشتر ملانوم دخالت دارد و بعلاوه پژوهشگران ارتباطی بین آفتاب‌سوختگی منجر به ایجاد تاول در کودکان و نوجوانان با افزایش بروز ملانوم در سال‌های بعدی زندگی را گزارش کرده‌اند (۱۱، ۱۵).

انواع بالینی

چهار شکل اصلی بیماری در پوست عبارتند از:

ملانوم بدخیم لنتیگویی^۵ - این شکل ملانوم به‌طور شایع در صورت و گردن افراد مسن دیده می‌شود. حدود ۵٪ تا ۱۵٪ ملانوم را تشکیل می‌دهد و در مقایسه با سایر اشکال، کمترین بدخیمی را دارد زیرا مرحله رشد مهاجم آن سال‌ها بعد از پیدایش ضایعه اولیه آغاز می‌گردد. لنتیگویی بدخیم به‌صورت یک ضایعه مسطح پیگمانته است که به آرامی گسترش پیدا می‌کند. رنگ ضایعه ممکن است از قهوه‌ای کم‌رنگ تا سیاه متغیر باشد و گاهی در داخل آن نواحی پر رنگ قرمز، آبی، خاکستری یا سفید مشاهده می‌شود. حدود آن نامنظم است. زمانی که رشد مهاجم تومور به داخل درم زیرین آغاز شود، یک ناحیه ضخیم‌شدگی یا ندول ایجاد می‌شود (۱، ۱۱، ۱۵).

ملانوم بدخیم سطحی^۶ - شایع‌ترین شکل ملانوم است و نزدیک به ۷۰٪ موارد بیماری را تشکیل می‌دهد. حداکثر شیوع سنی آن در دهه چهارم است و محل آن به‌طور عمده در تنه (به ویژه پشت) و یا اندام‌های تحتانی است. شروع آن به‌صورت یک ضایعه پیگمانته مسطح است که ممکن است قابل لمس باشد. حدود آن نامنظم است و رنگ آن یکنواخت نیست و می‌توان سایه‌های مختلف از قهوه‌ای همراه با نقاط تیره به رنگ‌های قرمز، آبی و ارغوانی را داخل آن تشخیص داد. این شکل نیز با شروع تهاجم ندول ایجاد می‌شود (۱۱، ۱۵).

⁵ *Lentigo maligna melanoma*

⁶ *Superficial spreading malignant melanoma*

ملانوم بدخیم لنتیگویی انتهایی^۷ - این شکل در مجموع ۵٪ تا ۱۰٪ تمام ملانوم‌ها را تشکیل می‌دهد، ولی در شرقی‌ها و سیاهپوستان شایع‌ترین شکل بیماری است (۱). در بررسی ۲۵۰۰ مورد ملانوم در ایران، شکل انتهایی شایع‌ترین شکل ملانوم بوده و ۴۴٪ موارد را تشکیل داده و شایع‌ترین محل ضایعه نیز در اندام‌های تحتانی بوده است (۳۲٪) (۲۰). البته در مطالعه دیگری در استان یزد، ناحیه صورت (۳۸٪) شایع‌ترین محل بروز ملانوم بوده است (۱۸). این شکل از بیماری به‌طور عمده در کف دست و پا، سطوح مخاطی و زیر ناخن‌ها ایجاد می‌شود. ضایعه‌ها در ابتدا به‌صورت وصله‌های نامنظم، مسطح و پیگمانته است، اما برخلاف لنتیگویی بدخیم، شروع رشد مهاجم و ایجاد ندول خیلی سریع است. ملانوم زیرناخن نیز به‌طور عمده در انگشتان شست دست و پا دیده می‌شود و بیشتر در زیر ناخن به‌صورت یک نوار قهوه‌ای یا سیاه ضخیم یا نامنظم تظاهر می‌کند و با پیشرفت بیماری، ضایعه سبب تخریب صفحه ناخن می‌شود (۱۱، ۱).

ملانوم بدخیم ندولر^۸ - شکل ندولر ۱۵٪ تا ۳۰٪ کل موارد ملانوم را تشکیل می‌دهد و در این شکل از ابتدا یک ندول ایجاد می‌شود که بیشتر خونریزی می‌کند. رنگ ندول در بیشتر موارد تیره است، ولی ممکن است به رنگ قرمز یا ارغوانی و عاری از پیگمانته باشد. در بیشتر موارد حدود ضایعه نامنظم است و در نتیجه پیشرفت بیماری، سطح آن زخمی می‌شود. تشخیص شکل ندولر از سایر اشکال مشکل‌تر است و اغلب در مرحله پیشرفته‌تری تشخیص داده می‌شود (۱۵، ۱).

تشخیص

به‌دلیل آنکه ملانوم یک تومور بدخیم قابل رویت است، تشخیص زودرس آن اهمیت قابل‌ملاحظه‌ای در درمان و سرنوشت نهایی بیمار دارد. تظاهر شایع در سیر انواع ملانوم عبارت است از وجود یک ضایعه پیگمانته در حال تغییر و یا پیدایش یک ضایعه پیگمانته که شباهتی به خال‌های معمولی در سایر نواحی بدن بیمار ندارد. تغییرهایی که در ضایعه‌های پیگمانته ایجاد می‌شوند، به‌ویژه زمانی از نظر بدخیمی مهم هستند که در عرض چند هفته تا چند ماه ایجاد شوند و البته باید به‌خاطر داشت برخی بیماران متوجه تغییر در ضایعه‌های پیگمانته یا پیدایش ضایعه پیگمانته جدید نمی‌شوند (۱). یک راهنمای سریع برای شک به ملانوم در هر ضایعه پیگمانته عبارت است از ارزیابی معیارهای ABCD در آن به این شرح (۱۵ و ۱):

A	Asymmetry	غیر قرینه بودن
B	Border irregularity	نامنظم بودن حاشیه
C	Color variability	عدم یکنواختی رنگ
D	Diameter > 6 ^{mm}	قطر بیش از ۶ میلی متر

⁷ Acral lentiginous malignant melanoma

⁸ Nodular malignant melanoma

به منظور بهینه‌سازی حساسیت و ویژگی معیارهای قبلی، توصیه شده است حرف E مخفف واژه انگلیسی Enlargment به معنی بزرگتر شدن ضایعه نیز به معیارهای قبلی افزوده شود (۱۱). باید توجه داشت حتی متخصصان خبره نیز تا یک سوم موارد در تشخیص بالینی ملانوم اشتباه می‌کنند. بنابراین، در موارد مشکوک باید از بیوپسی و بررسی هیستوپاتولوژیک برای رسیدن به تشخیص بهره گرفت. با استفاده از درماتوسکپ حساسیت تشخیص ضایعه‌های پیگمانته افزایش یافته و در افراد مجرب قدرت تشخیصی ملانوم تا ۵۰ درصد بهبودی‌یابد (۱۱،۲۱).

درمان

بهترین روش جراحی است که میزان برداشت از حاشیه و عمق تومور بستگی به قطر ضایعه، میزان تهاجم تومور و نیز محل و موقعیت آن دارد.

پیش‌آگهی

احتمال متاستاز و یا مرگ ناشی از ملانوم متناسب با حجم تومور اولیه است. یک روش مناسب برای تخمین حجم تومور، اندازه‌گیری ضخامت آن در اسلایدهای هیستوپاتولوژیک است (۱). هرچه این ضخامت بیشتر باشد، احتمال متاستاز بیشتر و پیش‌آگهی بدتر است. به عنوان مثال شانس بقاء ۵ ساله فردی که ضایعه او ضخامتی کمتر از ۱ میلی‌متر دارد ۹۵٪ و میزان این شاخص در فردی با ضخامت تومور بیشتر از ۴ میلی‌متر به حدود ۴۷٪ می‌رسد. در افرادی که ضایعه ملانوم آن‌ها منجر به ایجاد متاستاز دوردست و یا احشایی شده است، شانس بقاء ۵ ساله بین ۰ تا ۵٪ می‌شود (۱۱). همچنین محل آناتومیک تومور نیز در پیش‌آگهی دخالت دارد. برای مثال، ملانوم بدخیم تنه، سطوح مخاطی، کف دست و پا، پوست سر و ناحیه تناسلی پیش‌آگهی خوبی ندارد. پیش‌آگهی ملانوم بدخیم بدون اولسر بهتر از ضایعه دارای زخم بوده و پیش‌آگهی این سرطان در زنان بهتر است (۱۱،۱۴،۱۴). در استان یزد متوسط میانگین بقاء ملانوم بدخیم ۶۱/۰۹ ماه بوده است. در این مطالعه مدت بقاء ارتباط معناداری با مرحله و محل تومور (بیشترین میزان بقاء مربوط به ملانوم تنه، سر و گردن در مقایسه با اندام) داشت (۲۲).

پیشگیری

وجود اختلاف قابل ملاحظه بین مرگ ناشی از بیماری پیشرفته و متاستاتیک و بهبود ناشی از یک ملانوم با ضخامت کم، اهمیت پیشگیری و شناسایی زودرس بیماری را به‌طور کامل آشکار می‌کند. نکته مهم در تشخیص زودرس ملانوم و همین‌طور سایر تومورهای پوستی در این است که این تومورها شایع هستند و در پوست که عضوی در دسترس است، ایجاد می‌شوند. در مراحل اولیه با پیش‌آگهی بسیار خوب همراه هستند و اگر فردی مجرب نتایج آزمایش غربالگری آنها را بررسی کند، بیش از چند دقیقه وقت نمی‌گیرد و قابل اعتماد است. با این کار می‌توان جلوی حالت تهاجمی تومورها را گرفت (۱). در یک مطالعه غربالگری پایلوت که روی ۱۳۱۴ فرد سالم در ۳۱ مرکز

بهداشت در استان تهران انجام شد، ۱۰ مورد کارسینوم سلول بازال، ۲ مورد کارسینوم سلول سنگفرشی و ۳ مورد ملانوم کشف شد (۲۳).

بهترین راه برای پیشگیری از تومورهای پوستی، آموزش علایم اولیه سرطان‌های پوست، آگاه ساختن افراد از ارتباط آنها با آفتاب به همراه شناساندن علایم خطر در خال‌ها و شناسایی گروه‌های در معرض خطر است. این آموزش هم در مورد کل جامعه و هم برای گروه‌های پزشکی ضروری است. به نظر می‌رسد رفتارهای محافظت از آفتاب در حال حاضر به مراتب کمتر از حد قابل قبول توسط جمعیت عادی اعمال می‌شود. در مطالعه‌ای در بین دانشجویان دختر، تنها ۱٪ از کلاه، ۳/۵٪ از دستکش و ۱۵/۹٪ از عینک برای پیشگیری از نور آفتاب استفاده می‌کردند (۲۴). در حال حاضر، توصیه می‌شود افراد در معرض خطر، تماس خود را با نور آفتاب کاهش دهند، از ضد آفتاب استفاده کنند. از گرفتن حمام آفتاب و استفاده از سولاریوم‌ها اکیداً خودداری کنند. به طور مرتب تمام پوست خود را معاینه کنند و در صورت پیدایش هر گونه ضایعه مشکوک، بلافاصله به پزشک مراجعه نمایند. همچنین باید به‌خاطر داشت که ۱۰٪ بیماران با ملانوم، ممکن است به یک ملانوم اولیه دیگر نیز مبتلا شوند، بنابراین، اقدام‌های محافظتی و پیشگیری‌کننده باید با جدیت در این گروه اعمال شود. همچنین توجه به تفاوت‌های جنسی، محلی و جغرافیایی نقاط مختلف کشورمان اهمیت ویژه‌ای دارد. برای مثال نشان داده شده است که سرطان‌های پوست در زنان و مردان به ترتیب در استان‌های بوشهر و کهگیلویه دارای بیشترین مرگ و در استان‌های یزد و کردستان با بیشترین عوارض همراه هستند (۲۵). راهکارهای بهداشت عمومی برای پیشگیری و آموزش در مورد سرطان‌های پوست در ایران لازم است با تاکید ویژه بر ویژگی‌های جغرافیایی، شغلی، اقتصادی-اجتماعی و گروه‌های محروم در استان‌ها صورت گیرد (۲۶).

منابع

1. Burns T, Breathnach S, Cox N, Criffiths G (editors). Rook's textbook of dermatology. 8th ed. Oxford: Wiley-Blackwell Ltd; 2010.
2. Keyghobadi N, Rafiemanesh H, Mohammadian-Hafshejani A, et al. Epidemiology and trend of cancers in the province of Kerman. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:1409-13.
3. Talaiezadeh A, Tabesh H, Sattari A, Ebrahimi S. Cancer incidence in southwest of Iran: first report from khuzestan population-based cancer registry, 2002-2009. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14:7517-22.
4. Mohagheghi MA, Musavi Jarrahi A, Shariat – Torbaghan SI, Zazaati H. Annual report of the TUMS-District Cancer Registry on 1376 ASH (1997), The Cancer Institute Publication No 7 , 1378 ASH , 1999.
5. Amoori N, Mirzaei M, Cheraghi M. Incidence of Cancers in Kuzestan Province of Iran: Trend from 2004 to 2008. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15:8345-9.
6. Dehghani L, Khanjani M, Bahrapour A. Incidence of skin cancers in Kerman Province, Iran from March 2005 to March 2010: Trend analysis for the next 10 years. *Iranian Journal of Dermatology* 2012; 15:111-6.
7. Razi S, Enayatrad M, Mohammadian-Hafshejani A, et al. The Epidemiology of Skin Cancer and its Trend in Iran. *Int J Prev Med* 2015; 6:64.
8. Noorbala MT, Kafaie P. Analysis of 15 years of skin cancer in central Iran (Yazd). *Dermatol Online J* 2007;13:1.

۹. یزدانفر آ، قاسمی افراوانی سرطان های پوست در همدان طی سالهای ۱۳۷۰ تا ۱۳۸۶. پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۳۹۰، دوره ۲: ۱۱۵-۱۲۳.
۱۰. خاتمی ع. بررسی فراوانی زیر گروههای هیستوپاتولوژیک سرطان سلول قاعده ای (BCC) پوست و محل قرارگیری ضایعات در مبتلایان به BCC پوست در انستیتو کانسر در سال ۱۳۷۷. پایان نامه دوره تخصصی پوست، دانشکده پزشکی ایران ۸۱-۱۳۸۰.
11. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (editors). *Dermatology*, 3rd Ed. Elsevier, Philadelphia 2012.
12. Razi S, Rafiemanesh H, Ghoncheh M, et al. Changing Trends of Types of Skin Cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:4955-8.
۱۳. باقرزاد س. بررسی مقایسه ای فراوانی کارسینوم سلول بازال بین سالهای ۶۹-۱۳۸۶ و ۷۹-۱۳۷۸ در کلیه بیماران دارای پرونده پاتولوژی بیمارستان رازی. پایان نامه دکترای پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی تهران ۸۰-۱۳۷۹.
14. Kamyab-Hesari K, Seirafi H1, Naraghi ZS, et al. Diagnostic accuracy of punch biopsy in subtyping basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28:250-3.
15. Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th Edition. New York. McGraw Hill Publication; 2012.
16. Sekulic A, Migden MR, Oro AE, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2012; 366:2171-9.
۱۷. مرونیاح، کرامتی ع. بررسی فراوانی کانسره های پوست و مقایسه آن با دیگر کانسرها در استان یزد. پایان نامه دوره دکترای عمومی، دانشکده پزشکی یزد.
18. Noorbala MT, Mohammadi S, Noorbala M. Cutaneous Malignant Melanoma in Central Iran: A 20-Year Study. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2013; 15:690-4.
۱۹. ایوانی منش ن. بررسی کلینیک و پاتولوژیک تومورهای بدخیم سیستم ملانیک پوست از سال ۱۳۶۲ تا پایان سال ۱۳۷۳ بر حسب نمونه های موجود در بخش آسیب شناسی بیمارستان شهید دکتر رهنمون یزد. پایان نامه دوره دکترای عمومی، دانشکده پزشکی یزد.
۲۰. نورمحمدپور پ، احسانی ا، میرشمس شهشهانی م، شاه محمدی ف، غلامعلی ف. ویژگی های دموگرافیک و بالینی مبتلایان به ملانوم بدخیم مراجعه کننده به یک درمانگاه مرجع تومورهای پوست در ایران: مطالعه ای ۵ ساله. پوست و زیبایی؛ بهار ۱۳۹۳، دوره ۵: ۹-۱۵.
21. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26:v126-32.
۲۲. ابراهیم زاده اردکانی م، اخوان تفتی م، دهقانی زاده ن. تحلیل بقا در مبتلایان به ملانوم بدخیم در یزد. پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۹۳، دوره ۵: ۱۲۴-۱۳۰.
23. Robati RM, Toossi P, Karimi M, et al. Screening for Skin Cancer: A Pilot Study in Tehran, Iran. *Indian Journal of Dermatology* 2014; 59:105.
24. Dehbari SR, Dehdari T, Dehdari L, Mahmoudi M. Predictors of Sun-Protective Practices among Iranian Female College Students: Application of Protection Motivation Theory. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:6477-80.
25. Zayeri F, Kavousi A, Najafimehr H. Spatial analysis of Relative Risks for skin cancer morbidity and mortality in Iran, 2008 – 2010. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16:5225-31.
۲۶. خاتمی ع، زرتاب ع. درماتولوژی از منظر بهداشت عمومی. پوست و زیبایی؛ زمستان ۱۳۹۰، دوره ۲: ۲۴۵-۲۵۳.

سرطان دهانه‌ی رحم

دکتر محسن جانقربانی

سرطان مهاجم دهانه‌ی رحم که به سرطان سرویکس معروف است، چهارمین سرطان شایع در بین زنان سراسر جهان و چهارمین سرطان کشنده در زنان است (۱،۲). هر سال از هر ۱۲۳ زن یک نفر به این بیماری مبتلا شده و از هر ۱۰۰,۰۰۰ زن مبتلا، ۹ نفر می‌میرند. در سال ۲۰۱۲، ۵۲۸۰۰۰ مورد جدید سرطان دهانه‌ی رحم و ۲۶۶۰۰۰ مورد مرگ از آن در جهان روی داده است. که به تقریب ۸٪ تمام سرطان‌ها و مرگ از سرطان در زنان را تشکیل می‌دهد (۳) که بیش از ۸۰٪ آن در کشورهای در حال توسعه روی می‌دهند (۱-۳). بطور متوسط میزان بقاء ۵ ساله سرطان دهانه رحم ۷۲٪ است، ولی برای سرطان‌هایی که بطور موضعی تشخیص داده می‌شوند بقاء ۵ ساله به ۱۰۰٪ می‌رسد. در کشورهای در حال توسعه کمتر از ۵۰٪ از زنان مبتلا، بیش از ۵ سال عمر می‌کنند (۴). با درمان، ۸۰ تا ۹۰ درصد مبتلایان به سرطان مرحله ۱، ۶۰ تا ۷۵ درصد با سرطان مرحله ۲، ۳۰ تا ۴۰ درصد با سرطان مرحله ۳ و ۱۵٪ یا کمتر با سرطان مرحله ۴، ۵ سال پس از تشخیص زنده می‌مانند (۵). متوسط سالهای بالقوه از دست رفته از سرطان دهانه رحم ۲۵/۳ سال است (۶).

سیر بیماری

مراحل اولیه سرطان دهانه رحم با دیسپلازی یا وجود سلول‌هایی که شکل، اندازه و نظم آنها تغییر کرده مشخص می‌شود. به تغییرهای قبل از بالینی و تهاجمی در دهانه رحم، نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم^۱ گویند. این تغییرات زودرس سرطان دهانه رحم را می‌توان با آزمون پاپ به آسانی تشخیص داد. آزمون پاپ، گردآوری و تجزیه و تحلیل نمونه کوچکی از سلول‌های دهانه رحم و جسم رحم است. نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم منادی بالقوه سرطان دهانه رحم است و از درجه بندی آن برای تغییرات دیسپلازی سرطان استفاده می‌شود. طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت ضایعه‌های پیش سرطانی به صورت دیسپلازی خفیف، متوسط و شدید یا سرطان موضعی طبقه بندی می‌شوند. از واژه نئوپلازی داخل اپیتلیال دهانه رحم برای تاکید بر پیوسته بودن ناهنجاری‌های این ضایعه‌ها و استاندارد نمودن درمان استفاده می‌شود و بصورت دیسپلازی خفیف (CIN1)، دیسپلازی متوسط (CIN2) و دیسپلازی شدید یا سرطان موضعی (CIN3) تقسیم می‌شوند. در مراحل اولیه سرطان دهانه رحم ممکن است هیچ علائمی وجود نداشته باشد. نشانه‌های بالینی سرطان دهانه رحم، خونریزی یا ترشح‌های دیگر از مهبل است. درد در هنگام نزدیکی جنسی می‌تواند از علائم سرطان دهانه رحم باشد. در بیماری پیشرفته ممکن است متاستاز در شکم، ریه یا جاهای دیگر وجود داشته باشد. علائم سرطان پیشرفته دهانه رحم

¹ Cervical Intraepithelial Neoplasia

ممکن است شامل بی‌اشتهایی، کاهش وزن، خستگی، درد لگن، کمر درد، درد در ساق پا، ورم یک ساق پا، خونریزی شدید از واژن و شکستگی استخوان باشد. انواع سلول‌های اصلی که در سرطان مهاجم دهانه رحم دیده می‌شوند سلول سنگفرشی (حدود ۹۰٪ موارد) و آدنوکارسینوم (حدود ۱۰٪ موارد) و تعداد بسیار کمی از انواع دیگر است.

اپیدمیولوژی توصیفی

بروز سرطان دهانه رحم تا ۴۵ سالگی افزایش می‌یابد و بین ۴۵ و ۵۵ سالگی به اوج می‌رسد. در آمریکا بروز سرطان دهانه رحم در زنان سیاهپوست دو برابر سفید پوست است و میزان مرگ ناشی از آن، به تقریب ۲/۴ برابر در زنان سیاهپوست بیشتر است. زنان با سطح تحصیلات و وضع اقتصادی - اجتماعی پایین‌تر در معرض خطر بیشتر سرطان دهانه رحم هستند. چندین گروه مذهبی (راهبه‌های کاتولیک، آمی‌ش‌ها، مورمون‌ها و یهودیان) میزان بسیار کم سرطان دهانه رحم دارند که شاید ناشی از عوامل خطر ازدواجی و مقاربتی باشد (۷، ۸).

توزیع جغرافیایی

سرطان دهانه رحم در آمریکای مرکزی و جنوبی، آفریقای جنوبی و شرقی و جزایر کارائیب و هندوستان با متوسط بروز ۴۰ مورد جدید در هر ۱۰۰,۰۰۰ زن در سال بیشترین است. بروز و میرایی در آمریکای شمالی و اروپای غربی به نسبت کم است. خطر سالانه بیماری در آمریکای شمالی و اروپای غربی کمتر از ۱۰ مورد جدید در ۱۰۰,۰۰۰ زن است. مناطق با کمترین خطر عبارتند از شانگهای (چین)، فنلاند، ناوارا (اسپانیا) و اسرائیل.

روند زمانی

در ۵۰ سال گذشته در کشورهای توسعه یافته میزان بروز و مرگ از سرطان مهاجم دهانه رحم بطور پیوسته در حال کاهش بوده است که دلیل آن وجود برنامه‌های غربالگری پاپ اسمیر و کاهش میزان‌های باروری در چهار دهه گذشته است.

عوامل خطر

عوامل خطر اصلی سرطان دهانه رحم عبارتند از خصوصیات اقتصادی - اجتماعی نظیر سطح تحصیلات و درآمد کم، رفتارهای جنسی نظیر داشتن شرکای جنسی متعدد، سن کم در نخستین نزدیکی جنسی و سایر عوامل شیوه زندگی مانند استعمال دخانیات (جدول ۱). عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی نیز یک عامل خطر محسوب می‌شود. به نقش سبب شناختی ویروس‌هایی که از طریق نزدیکی جنسی منتقل می‌شوند، بویژه ویروس پاپیلومای انسانی (نوع ۱۶ و ۱۸) توجه زیادی شده است. رژیم‌های غذایی که ویتامین‌های خاصی نظیر بتا کاروتن و ویتامین C کم دارند ممکن است خطر سرطان دهانه رحم را افزایش دهند (۷-۱۰).

عقودت با ویروس ها

پژوهش‌های انجام شده در اواخر دهه ۱۹۶۰ و دهه ۱۹۷۰ تلاش کردند نقش اتیولوژیک ویروس تبخال را مشخص کنند. گرچه ثابت شده که ویروس تبخال سرطانزا است، مطالعات بالینی نشان دادند که تنها جزئی از سرطان دهانه رحم دارای ردپایی از DNA ویروس تبخال است و یافته‌های مطالعات اپیدمیولوژی در خصوص نقش علتی ویروس تبخال در سرطانزایی دهانه رحم نتایج یکسانی را گزارش نکرده‌اند (۱۱). در دهه‌های ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، پژوهش‌های علمی انواع معینی از ویروس پاپیلومای انسانی را به عنوان عامل بیماریزای منتقله از طریق آمیزش جنسی در اتیولوژی سرطان دهانه رحم نشان دادند. بطور اولیه، بیشتر شواهد از مطالعات مولکولی و آزمایشگاهی بود و نخستین مطالعات اپیدمیولوژی که در اواسط دهه ۱۹۸۰ انجام شدند یافته‌های تا حدودی غیر منسجم نشان دادند (۱۲). با پیشرفت‌هایی که در فناوری‌های واکنش زنجیره ای پلیمرز^۲ (PCR) و هیبریداسیون DNA برای کشف DNA ویروس پاپیلومای انسانی حاصل شد، شواهد قوی اپیدمیولوژی مولکولی بر نقش اصلی که ویروس پاپیلومای انسانی در سرطانزایی دهانه رحم بازی می‌کند دلالت دارد (۱۵-۱۳). سرانجام در سال ۱۹۹۵، آژانس بین المللی پژوهش بر روی سرطان سازمان جهانی بهداشت، ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ و ۱۸ را بعنوان "سرطانزا" و نوع ۳۱ و ۳۲ را بعنوان "احتمالاً سرطانزا" و انواع دیگر بجز نوع ۶ و ۱۱ را بعنوان "شاید سرطانزا" برای انسان طبقه بندی کرد (۱۶).

جدول ۱- عوامل خطر قابل اصلاح سرطان دهانه زهدان

اهمیت	عامل خطر
قوی (خطر نسبی بیشتر از ۴)	ویروس پاپیلومای انسانی (نوع ۱۶ و ۱۸)
متوسط (خطر نسبی ۲ تا ۴)	شرکای جنسی متعدد سن کم در نخستین نزدیکی جنسی سابقه بیماری‌های آمیزشی
ضعیف (خطر نسبی کمتر از ۲)	سیگار کشیدن استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری با ایجاد مانع *مصرف کم ویتامین‌ها** مصرف قرص‌های پیشگیری از بارداری

* استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری با ایجاد مانع (دیافراگم و کاندوم) خطر را کاهش می‌دهد .
** شامل ویتامین های A، بتا کاروتن و فولات .

این طبقه‌بندی بطور محافظه‌کارانه براساس شواهد منتشر شده تا سال ۱۹۹۴ بود. پژوهش‌های بعدی طبقه‌بندی انواع بیشتری از ویروس پاپیلومای انسانی را بر طبق خاصیت سرطانزایی بالقوه آنها ممکن ساخت، که اصولاً

² Polymerase Chain reaction

براساس فراوانی ارتباط با سرطان دهانه رحم بود. بهترین شواهد برای طبقه‌بندی اپیدمیولوژیک، سرطانزایی انواع خاص ویروس پاپیلومای انسانی بوسیله تحلیل‌های افزوده مطالعه‌های مورد-شاهدی چند مرکزی آژانس بین المللی پژوهش بر روی سرطان بدست آمد که از ۲۰۰-۱۵۰ نوع ویروس پاپیلومای انسانی شناخته شده، ۱۵ نوع ویروس پاپیلومای انسانی را بعنوان سرطانزا یا در خطر بالا شناسایی کرد. سه نوع آن بعنوان احتمالاً انواع پر خطر (۲۶، ۵۳، ۶۶) و ۱۲ نوع بعنوان کم خطر (۶، ۱۱، ۴۰، ۴۲، ۴۳، ۴۴، ۵۴، ۶۱، ۷۰، ۷۲، ۸۱ و CP6) طبقه بندی شدند (۱۷). این ۱۲ نوع، ممکن است باعث ضایعه‌های خوش خیم قابل مشاهده تحت بالینی یا بالینی شود. سایر انواع ویروس پاپیلومای انسانی به عنوان خطر سرطانزای تعیین نشده در نظر گرفته شدند. ویروس پاپیلومای نوع ۱۶ و پس از آن نوع ۱۸ شایعترین نوع در سرطان مهاجم دهانه رحم می‌باشد. در سرطان نوع آدنوکارسینوم ویروس پاپیلومای انسانی، نوع ۱۸ غالب است و پس از آن نوع ۱۶ می‌باشد. این دو نوع ویروس با هم در بیش از ۷۵٪ آدنوکارسینوم‌های دهانه رحم در سراسر جهان یافت می‌شوند و نوع ۳۱ و ۴۵ علت ده درصد دیگر است (۱۸). امروزه، عفونت‌های بالینی و تحت بالینی با ویروس پاپیلومای انسانی شایعترین بیماری آمیزشی است (۱۹). عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی بدون علامت دهانه رحم را می‌توان در ۴۰-۵ درصد زنان از نظر جنسی فعال در سن باروری تشخیص داد (۱۵). مطالعات اپیدمیولوژی آینده نگر نشان داده‌اند که متعاقب عفونت دراز مدت و مداوم با انواع پر خطر ویروس پاپیلومای انسانی، خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۴، ۲۰-۲۴). اکنون کاملاً معلوم شده که عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی عامل علتی اصلی سرطان دهانه رحم است (۱۳، ۱۵).

خطرهای نسبی رابطه بین عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی و سرطان دهانه رحم یکی از قوی‌ترین روابط از نظر آماری معنی‌دار است که تاکنون در اپیدمیولوژی سرطان‌ها شناسایی شده است و دامنه آن بین ۷۰-۲۰ است. این دامنه خطر نسبی از رابطه بین سیگار کشیدن و سرطان ریه نیز بزرگتر است و تنها با رابطه بین هپاتیت مزمن B و سرطان کبد، که یک رابطه غیر قابل تردید است، قابل مقایسه است (۲۵). شواهدی که با استفاده از آزمون واکنش زنجیره ای پلیمرز (PCR) در یک مطالعه بزرگ بین المللی سرطان دهانه رحم بدست آمده، نشان می‌دهد که DNA ویروس پاپیلومای انسانی در ۹۹/۷٪ موارد این سرطان وجود دارد (۲۶). این یافته‌ها حاکی از این است که عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند یک علت لازم برای سرطان دهانه رحم باشد. واقعیتی که کاربردهای واضحی برای پیشگیری اولیه و ثانویه دارد (۲۷). شواهد موجود حاکی از آن است که رابطه ویروس پاپیلومای انسانی و سرطان دهانه رحم تمام معیارهای علتی برای اقدام‌های بهداشتی را دارد، هر چند هنوز چالش‌های مهم و شکاف‌هایی در دانش وجود دارد. با توجه به اینکه عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی علت لازم برای ابتلا به سرطان دهانه رحم است، نقش سایر عوامل خطر در ضمن کسب عفونت ویروسی یا تأثیر بر سیر بیماری دهانه رحم، مثلاً پس از کسب عفونت باید درک شود که در زیر شواهد اپیدمیولوژیک در رابطه با این عوامل خطر همراه ارائه می‌شود.

ویروس پاپیلومای انسانی

ویروس پاپیلومای انسانی یک ویروس DNA متعلق به خانواده Papovaviridae است و علت یکی از شایعترین عفونت‌هایی است که از طریق آمیزش جنسی منتقل می‌شود. در ایالات متحده آمریکا حدود ۷۵٪ افراد ۱۵ تا ۵۰ ساله در طول عمر خود با ویروس پاپیلومای انسانی دستگاه تناسلی آلوده می‌شوند، ۶۰٪ آنها عفونت گذرا، ۱۰٪ عفونت دائم، ۴٪ علائم خفیف سیتولوژی و ۱٪ ضایعه‌های بالینی دارند (۲۸). در ایالات متحده آمریکا، ۲۰ میلیون نفر به ویروس پاپیلومای انسانی آلوده‌اند و هر سال ۶/۲ میلیون مورد عفونت جدید روی می‌دهد (۲۹). شیوع عفونت در سراسر جهان بسیار متفاوت است. ۴۴۰ میلیون انسان در سراسر جهان به این ویروس آلوده‌اند (۲۸)، که بیشترین شیوع آن در صحرای جنوبی آفریقا دیده می‌شود (۲۹). در بین بیش از ۱۰۰ نوع ویروس پاپیلوما که انسان را آلوده می‌کنند نوع ۱۶ از همه پراکنده‌تر است (۳۰-۳۲) و ۱۵ نوع آن بعنوان انواع پرخطر طبقه‌بندی شده‌اند. ویروس پاپیلومای انسانی از طرق مختلف بطور گسترده انتشار می‌یابد. عفونت‌های مقعد و دستگاه تناسلی که شایعترین عفونت‌ها است از طریق آمیزش جنسی منتقل می‌شوند، ولی می‌توانند بوسیله اشیاء یا ابزارهای پزشکی نیز منتقل شوند (۳۳). عفونت بطور پیش‌رس پس از نزدیکی جنسی منتقل می‌شود و در بین زنان ۲۵ تا ۳۰ سال انتشار گسترده دارد. برخی مطالعه‌ها یک اوج شیوع دوم را بین زنان بیش از ۵۵ سال گزارش کرده‌اند (۳۴). عوامل خطر شناخته شده برای عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی مقعد و دستگاه تناسلی عبارتند از: شرکای جنسی متعدد، شریک جنسی جدید، سابقه تماس جنسی قبلی شریک جنسی و سن کم (۲۸). ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند باعث عفونت‌های دهانی و پوستی نیز گردد که از طریق نزدیکی جنسی دهانی - دستگاه تناسلی و تماس زخم با وسایل آلوده منتقل می‌شود (۳۵، ۳۶). سیر طبیعی عفونت‌ها با ویروس پاپیلومای انسانی به روشنی درک نشده است. به‌نظر می‌رسد بیشتر عفونت‌ها گذرا و بدون علامت باشند، ولی ویروس پاپیلومای انسانی می‌تواند باعث تکثیرهای خوش خیم (زگیل‌ها، کیست‌های اپیتلیال، هیپرکراتوز، پاپیلوم‌های مقعدی - تناسلی، دهانی - حنجره‌ای، حلقی و غیره) یا سرطان مهاجم شود.

در ۲۰ سال گذشته شواهد علمی بوضوح از این فرضیه حمایت کرده‌اند که عفونت مداوم با یکی از ۱۵ نوع ویروس پاپیلومای انسانی سرطان‌زا علت اصلی سرطان دهانه رحم است (۳۷). DNA ویروس پاپیلومای انسانی در حدود ۹۹/۷٪ موارد سرطان دهانه رحم پیدا شده است (۳۸، ۳۹). ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ و ۱۸ به ترتیب با حدود ۶۰٪ و ۱۰٪ آنها رابطه دارند (۱۱، ۲۱). عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی با سرطان مقعد، سر و گردن نیز رابطه دارد و در کودکان با پاپیلوماتوز عود کننده دستگاه تنفس مرتبط است (۲۹، ۴۰). ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۶ و ۱۱ با کارسینوم سلول سنگفرشی حنجره، برخی تومورهای مهبل، آلت تناسلی مردانه و مقعد و نیز با حدود ۹۰٪ زگیل‌های دستگاه تناسلی ارتباط دارد (۴۱).

تعداد تولد زنده (پاریتی)

تعداد زیاد تولد زنده، مستقل از رفتارهای جنسی، یک عامل خطر سرطان دهانه رحم می‌باشند. بارداری‌های متعدد ممکن است اثر ضربه‌ای یا سرکوب ایمنی تجمعی بر دهانه رحم داشته باشد، در نتیجه کسب عفونت ویروس پاپیلومای انسانی را تسهیل نماید (۴۲). همچنین ممکن است اثرات هورمونی ناشی از بارداری بر دهانه رحم روی اجزاء ژنوم ویروس پاپیلومای انسانی اثر کند (۴۳). بطور کلی، یک روند خطی در رابطه بین پاریتی و خطر سرطان دهانه رحم وجود دارد (۴۴-۴۶). یک تحلیل افزوده در زنان با ویروس پاپیلومای انسانی مثبت این رابطه را هم برای آدنوکارسینوم و هم سلول‌های سنگفرشی تأیید نمود (۴۷)، هر چند روند افزایش خطر با افزایش پاریتی مختص سلول‌های سنگفرشی است. خطر نسبی ۳/۸ برای زنانی که هفت بارداری کامل یا بیشتر داشته‌اند در مقایسه با آن‌هایی که اصلاً باردار نشده‌اند، دیده شده است. به غیر از پوشش غربالگری و کیفیت زندگی، پاریتی بالا و رژیم غذایی نامناسب زنان در کشورهای در حال توسعه می‌تواند از عوامل سهیم در میزان‌های بالای سرطان دهانه رحم در این نواحی باشد.

قرص‌های پیشگیری از بارداری

خطر سرطان دهانه رحم با مصرف بلند مدت (۱۲ سال یا بیشتر) قرص‌های پیشگیری از بارداری پس از نطباق برای بیشتر عوامل مخدوش کننده، افزایش می‌یابد (۴۸). این رابطه برای سرطان‌های آدنوکارسینوم تا حدودی قوی‌تر از کارسینوم‌های سلول‌های سنگفرشی است (۷ ، ۸). ارتباط مشاهده شده با مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری، می‌تواند ناشی از سوگرایی تشخیص باشد، زیرا زنانی که از قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری استفاده می‌کنند بیشتر مورد معاینه‌های زنانه قرار می‌گیرند و احتمال اینکه بیماری در این زن‌ها زودتر تشخیص داده شود بیشتر است (۴۹). مشکل ارزیابی صحیح اثر مصرف قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری از این حقیقت ناشی می‌شود که این متغیر با سایر عوامل خطر، نظیر فعالیت جنسی و سابقه غربالگری با آزمون پاپ اسمیر به شدت ارتباط دارد. اثر مصرف بلند مدت قرص‌های خوراکی پیشگیری از بارداری در بین زنان با ویروس پاپیلومای انسانی مثبت نیز مشاهده شده است، که افزایش سه برابری در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم در زنانی که ۵ سال یا بیشتر، قرص مصرف کرده‌اند در مقایسه با افرادی که هرگز مصرف نکرده‌اند دیده شده است (۴۶، ۵۰). یک متآنالیز نتیجه‌گیری کرد که مصرف بلند مدت (۵ سال یا بیشتر) این قرص‌ها مستقل از سابقه فعالیت جنسی، سیگار کشیدن، استفاده از موانع برای پیشگیری از بارداری و سابقه غربالگری با افزایش خطر ارتباط دارد (۴۶، ۵۱).

استعمال دخانیات

استعمال دخانیات (هم بصورت فعال و هم به صورت غیر فعال)، یک عامل خطر شناخته شده برای سرطان دهانه رحم است (۵۲). این نقش استعمال دخانیات مستقل از رفتارهای جنسی است و برخی مطالعات یک روند مثبت با

تعداد سیگار مصرف شده و مدت زمان استعمال دخانیات و خطر کمتر برای کسانی که سیگار کشیدن را ترک کرده‌اند نشان داده‌اند (۵۳-۵۵)، در حالیکه مطالعات دیگر نتوانستند رابطه‌ای با سیگار کشیدن پیدا کنند (۱۴، ۵۶-۵۸). در یک تحلیل افزوده که محدود به زنان با ویروس پاپیلومای انسانی مثبت بود، سیگاری‌ها به تقریب دو برابر بیش از غیر سیگاری‌ها در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم بودند (۵۹). در یک مطالعه همگروهی آینده‌نگر در زنان مبتلا به ویروس پاپیلومای انسانی، خطر سرطان دهانه رحم در زنان سیگاری و یا افرادی که سیگار کشیدن را ترک کرده بودند، حداقل سه برابر بیشتر بود (۶۰). اثر سرطان‌زایی مستقیم استعمال دخانیات بر دهانه رحم بر این اساس است که متابولیت‌های نیکوتین را می‌توان در مخاط دهانه رحم زنان سیگاری یافت (۶۱). ساز و کار (مکانیسم) قابل قبول دیگر، سرکوب پاسخ ایمنی موضعی به عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی است (۱۹، ۶۲). از آنجا که استعمال دخانیات با رفتارهای جنسی رابطه دارد، تعیین این که آیا این رابطه ساختگی است و می‌تواند ناشی از اثر مخدوش‌کنندگی فعالیت‌های جنسی باشد، دشوار است. سیگار کشیدن غیرفعال (پاسیو) نیز به شدت کمتر، خطر سرطان دهانه رحم را افزایش می‌دهد (۴۶).

سن کم در نخستین نزدیکی جنسی

از آنجایی که ویروس پاپیلومای انسانی در هنگام فعالیت جنسی منتقل می‌شود، رابطه‌ای بین سن کم در نخستین نزدیکی جنسی و یا تعداد شرکای جنسی متعدد و سرطان دهانه رحم وجود دارد (۶۳). زنانی که شرکای جنسی متعدد دارند (یا با مردی که شرکای جنسی متعدد دارد رابطه جنسی دارند) در خطر بیشتر ابتلا می‌باشند (۶۴، ۶۵). مواجهه با دی اتیل استیل بسترویل در رحم نیز خطر ابتلا به دیسپلازی دهانه رحم را افزایش می‌دهد.

رژیم غذایی

به نقش عوامل رژیم غذایی و ریز مغذی‌های سرم در اتیولوژی سرطان دهانه رحم توجه زیادی شده است. مصرف زیاد غذاهای دارای بتاکاروتن و ویتامین C و به مقدار کمتر ویتامین A و B12 ممکن است خطر سرطان دهانه رحم را کاهش دهد (۶۶-۷۱). مطالعات اپیدمیولوژی اثر حفاظتی مصرف میوه‌ها و سبزی‌ها، بتا کاروتن، و ویتامین‌های A و C و E را نشان داده‌اند (۶۶-۷۱) ولی در برخی مطالعات ارتباط معنی‌دار آماری برای بتا کاروتن دیده نشد (۷۲ و ۵۵) یا حتی ارتباط آن با افزایش خطر دیده شد (۶۹ و ۶۸). این تفاوت‌های بین مطالعات می‌تواند ناشی از تفاوت در روش‌های گردآوری اطلاعات راجع به عوامل رژیم غذایی و اندازه‌گیری مواد غذایی پلاسما باشد. مواد غذایی دیگری که رابطه معکوس با خطر نشان داده‌اند عبارتند از لیکوپین^۳ (۶۴، ۷۵)، توکوفرول (۷۶-۷۸) و فولات (۶۸، ۷۱، ۷۷-۷۹). روابط با رتینول کمتر ثبات دارد (۶۰، ۷۷، ۸۰) هر چند، یافته‌های یک مطالعه جدیدتر حاکی از آن است که غذاهای سرشار از ویتامین A و رتینول نه تنها خطر ضایعه‌های موضعی و مهاجم را کم می‌کند، بلکه، ممکن است سرعت پیشرفت سرطان از موضعی به مهاجم را نیز کاهش دهد (۷۴). کاروتینوئیدها،

³ Lycopene

توکوفرول و اسیداسکوربیک آنتی اکسیدان های قوی هستند که می توانند رادیکال های واکنش داخل سلولی را خاموش کنند، در نتیجه از آسیب به DNA پیشگیری نمایند (۸۱). بتا کاروتن، بویژه ممکن است خاصیت مطلوب دیگری بعنوان منادی متابولیکی اسید رتینوئیک نیز داشته باشند، که باعث تنظیم رشد و افتراق سلول اپیتلیال می شود. تتراهیدروفولات، از اسید فولیک نقش مهمی را در متیلاسیون و سنتز DNA بازی می کند. عوامل رژیم غذایی ممکن است در ایمنی دهانه رحم نیز نقشی بعهدده داشته باشند (۷۰ و ۱۹) ولی ارزیابی اثر عوامل رژیم غذایی با دشواری های روش شناختی در سنجیدن ریز مغذی های در گردش، بدست آوردن اطلاعات به نسبت صحیح مصرف رژیم غذایی با مصاحبه، مخدوش شدگی با برخی عوامل خطر، نظیر سیگار کشیدن و مصرف قرص های خوراکی پیشگیری از بارداری، پیچیده می شود (۷). نظیر عوامل تولید مثل، رژیم غذایی نیز ممکن است بین کشورها با میزان های متفاوت خطر سرطان دهانه رحم، گوناگون باشد.

سرطان دهانه رحم در ایران

در ایران، اطلاعات زیادی درباره اپیدمیولوژی سرطان دهانه رحم وجود ندارد. مطالعات پراکنده ای که در این زمینه انجام گرفته است نشان می دهد که سرطان دهانه رحم در ایران رتبه بالایی در ابتلا و مرگ ندارد و از نظر میزان بروز و مرگ بین ده سرطان شایع کشور نمی باشد. بر اساس گزارش اداره ثبت سرطان کشوری در سال ۱۳۸۸ تعداد موارد جدید سرطان دهانه رحم ۵۶۳ مورد و میزان بروز تطبیق شده سنی این سرطان ۲/۱۷ در یک صد هزار زن بوده است (۸۲). در ایران نیز میزان بروز این سرطان با افزایش سن افزایش می یابد و انتشار سرطان در استان های مختلف متفاوت است. بیشترین میزان تطبیق شده سنی مربوط به استان های یزد (۵/۰۴)، سمنان (۳/۷۱)، تهران (۳/۳۷) و خوزستان و مازندران (۳/۲۸) و کمترین آن مربوط به استان های چهارمحال و بختیاری (۰/۲۶)، سیستان و بلوچستان (۰/۲۸)، و خراسان جنوبی (۰/۴۰) بوده است (۸۳). پایین بودن میزان تطبیق شده سنی گزارش شده ممکن است به علت کم شماری (عدم تشخیص برخی مبتلایان) باشد یا زیادتر بودن میزان تطبیق شده سنی در برخی استان ها نظیر تهران می تواند ناشی از پدیده ارجاع باشد. در ایران بروز سرطان دهانه رحم روند کاهشی نشان می دهد به طوری که در سال ۱۹۸۰ میزان تطبیق شده سنی ۰/۷ و در سال ۲۰۱۰ میلادی، ۰/۲ برآورد شده است که همانند سوریه، عربستان سعودی و مصر جز کشورهای با احتمال بروز و مرگ تجمعی پایین بیماری محسوب می شود (۸۴). شیوع عفونت ویروس پاپیلومای انسانی در جمعیت عمومی شهر تهران پایین و حدود ۷/۸ درصد و شیوع انواع پر خطر این ویروس ۵/۱ درصد گزارش شده است و نوع ۱۶ شایعترین نوع ویروس و یعد از آن نوع ۱۸ بوده است (۸۵).

پیشگیری و کنترل

تغییر چندین رفتار، خطر سرطان دهانه رحم را کم خواهد کرد. این رفتارها عبارتند از محدودسازی تعداد شرکای جنسی، تأخیر نخستین نزدیکی جنسی تا سن بالاتر، پرهیز از بیماری های آمیزشی و استعمال دخانیات، استفاده از روش های پیشگیری از بارداری با ایجاد مانع (نظیر دیافراگم و کاندوم) یا اسپرم کش ها.

با وجود واکسن ویروس پاپیلومای انسانی، برخی پژوهشگران معتقدند ختنه کردن نوزادان پسر یک روش قابل قبول برای کاهش خطر سرطان دهانه رحم در شرکای جنسی آینده آن‌ها نیست. برخی دیگر بر این باورند منافع و خطرها هم سنگ نیستند و برداشتن بافت سالم ناحیه تناسلی نوزادان غیر اخلاقی است، زیرا نمی‌توان بطور منطقی فرض کرد که خود نوزادان پسر، ختنه کردن را انتخاب خواهند کرد. شواهد قطعی که از این ادعا حمایت کند که ختنه کردن پسران از سرطان دهانه رحم پیشگیری می‌کند، وجود ندارد. هر چند برخی پژوهشگران می‌گویند شواهد اپیدمیولوژی وجود دارد که مردانی که ختنه شده‌اند کمتر احتمال دارد با ویروس پاپیلومای انسانی آلوده شوند (۸۶). به هر حال، در مردان با رفتارهای جنسی کم خطر و تک همسری، ختنه کردن تفاوتی در خطر ابتلا به سرطان دهانه رحم ندارد (۸۷). استفاده از کاندوم نیز ممکن است در پیشگیری از تغییرات پیش سرطانی دهانه رحم سودمند باشد. بنظر می‌رسد مواجهه با منی خطر تغییرات پیش سرطانی را افزایش دهد و استفاده از کاندوم باعث می‌شود این تغییرات فروکش کند و از آلودگی با ویروس پاپیلومای انسانی جلوگیری نماید (۸۸). یک مطالعه پیشنهاد می‌کند که پروستاگلاندین‌های موجود در منی ممکن است رشد تومورهای دهانه رحم را کمتر کند و استفاده از کاندوم ممکن است برای زنان مبتلا سودمند باشد (۸۹). این وضعیت که اکنون عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی بعنوان علت لازم سرطان دهانه رحم شناخته شده منجر به پژوهش‌های جدیدی در پیشگیری از سرطان دهانه رحم شده است. پژوهش‌های انجام شده بر روی ایمنی و کارایی واکسن‌های پروفیلاکسی داوطلب بر علیه ویروس پاپیلومای انسانی نتایج بسیار نوید بخش با کارایی به تقریب ۱۰۰٪ در پیشگیری از عفونت مداوم نشان داده‌اند (۹۰).

واکسن ویروس پاپیلومای انسانی

واکسن ویروس پاپیلومای انسانی برای کاهش بار اضافی سرطان دهانه رحم وابسته به این ویروس ایجاد شده است. دو نوع واکسن پیشگیری وجود دارد: نوع اول یک واکسن چهار ظرفیتی است که شامل ذرات شبه ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶، ۱۸، ۶ و ۱۱ است. نوع دوم یک واکسن دو ظرفیتی است که شامل ذرات شبه ویروس پاپیلومای انسانی نوع ۱۶ و ۱۸ می‌باشد. هر دو این واکسن‌ها پیشگیری‌کننده هستند، زیرا افراد را در برابر آلودگی با ویروس پاپیلومای انسانی ایمن می‌کنند، ولی عفونت قبلی را ریشه کن نمی‌کنند. واکسن ویروس پاپیلومای انسانی واکسنی شامل گونه‌های خاصی از ویروس است که با ایجاد سرطان دهانه رحم و زگیل‌های دستگاه تناسلی ارتباط دارد (۹۱). در حال حاضر دو نوع واکسن ویروس پاپیلومای انسانی Gardasil و Carvarix در بازار وجود دارد (۹۲). مسئولان بهداشت همگانی آمریکا، استرالیا، کانادا و اروپا واکسیناسیون گسترده بر علیه ویروس پاپیلومای انسانی را توصیه کرده‌اند که دلیل آن میزان‌های بالای عفونت در جهان، تمایل به کاهش تعداد درمان‌های دردناک و پرهزینه برای دیسپلازی دهانه رحم که ناشی از این ویروس می‌باشد و تمایل به پیشگیری از زگیل‌های دستگاه تناسلی و سرطان دهانه رحم می‌باشد (۹۳). در سراسر جهان عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی شایعترین بیماری آمیزشی در بزرگسالان است (۹۴) برای مثال بیش از ۷۵٪ زنان آمریکایی تا

سن ۵۰ سالگی حداقل یک نوع از ویروس پاپیلومای انسانی را می‌گیرند (۹۵-۹۸). از آن جایی که واکسن‌های موجود تنها برخی از انواع ویروس پاپیلومای انسانی خطرناک را می‌پوشاند، هنوز غربالگری منظم پاپ اسمیر را حتی پس از واکسیناسیون توصیه می‌کنند (۹۹).

در سال ۲۰۰۶ اداره غذا و داروی ایالات متحده آمریکا نخستین واکسن ویروس پاپیلومای انسانی که توسط کمپانی مرک تحت نام Gardasil به بازار عرضه شد را تایید کرد. در سه ماه دوم سال ۲۰۰۷ این واکسن مورد تایید ۸۰ کشور قرار گرفت. در اوایل سال ۲۰۰۷ GlaxoSmithKline واکسن پیشگیری از ویروس پاپیلومای انسانی مشابهی را تحت نام Cervarix برای تصویب در ایالات متحده آمریکا و جاهای دیگر ارائه نمود. این واکسن در جون ۲۰۰۷ در استرالیا و در سپتامبر ۲۰۰۷ در اتحادیه اروپا تصویب شد (۱۰۰). علاوه بر واکسن‌های پیشگیری، نظیر Gardasil و Carvarix، پژوهش‌های آزمایشگاهی و چندین کار آزمایشی بالینی برای ایجاد واکسن‌های درمانی ویروس پاپیلومای انسانی در دست اجرا است. بطور کلی، این واکسن‌ها بر روی خاصیت سرطانزایی ویروس پاپیلومای انسانی E6 و E7 متمرکزند. نشانگر E6 و E7 برای ترویج رشد سلولهای سرطانی دهانه رحم ضروری است. امید است پاسخ‌های ایمنی بر علیه این دو نوع سرطانزها بتواند تومورهای ایجاد شده را ریشه کن کند (۱۰۱). واکسن‌های Gardasil و Carvarix، واکسن‌های پیشگیری هستند (بجای درمان) و برای زنان ۹ تا ۲۵ سال که تاکنون با ویروس پاپیلومای انسانی آلود نشده‌اند توصیه می‌شوند. ولی از آنجا که بعید است یک زن تمام چهار نوع ویروس را گرفته باشد و ویروس پاپیلومای انسانی اصولاً از طریق آمیزش جنسی منتقل می‌شود، مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌های ایالات متحده آمریکا واکسیناسیون را برای زنان تا سن ۲۶ سال توصیه نموده است.

هر چند ویروس‌های پاپیلومای انسانی نوع ۶ و ۱۱ باعث سرطان دهانه رحم نمی‌شوند، ولی می‌توانند باعث زگیل‌های دستگاه تناسلی شوند. از اینرو، از نظر بهداشت همگانی واکسیناسیون مردان همانند زنان می‌تواند مهم باشد و ویروس را در جمعیت کاهش دهد. ویروس پاپیلومای انسانی باعث سرطان مقعد و آلت تناسلی مردانه نیز می‌شود. در انگلستان این واکسن هم برای واکسیناسیون دختران و هم برای پسران ۹ تا ۱۵ سال و هم برای زنان ۱۶ تا ۲۶ سال تایید شده است.

وقتی Gardasil برای نخستین بار معرفی شد، بعنوان پیشگیری از سرطان دهانه رحم برای زنان ۲۵ سال یا جوانتر توصیه شد. شواهد اخیر حاکی از این است که تمام واکسن‌های ویروس پاپیلومای انسانی در پیشگیری از سرطان دهانه رحم زنان تا سن ۴۵ سال موثر است (۱۰۲). از نظر بی‌خطر بودن این واکسن، در کارآزمایی بالینی Gardasil ۱،۱۱۵ زن باردار واکسن ویروس پاپیلومای انسانی را دریافت کردند. بطوری که نسبت زنان با عوارض جانبی در مقایسه با زنانی که دارونما گرفته بودند یکسان بود (۱۰۳). ولی اندازه نمونه این کارآزمایی به نسبت کوچک است. در حال حاضر، این واکسن برای زنان باردار توصیه نمی‌شود (۸۷)، زیرا اثرات بلندمدت این واکسن بر باروری معلوم نیست، ولی انتظار نمی‌رود اثر سویی داشته باشد. بر طبق اداره دارو و غذا و مرکز کنترل بیماری‌ها، این واکسن اثرات جانبی جزئی، نظیر درد در حوالی محل تزریق دارد و آنرا بی‌خطر می‌دانند. آخرین نسل

واکسن‌های ویروس پاپیلومای انسانی پیشگیری براساس ذرات شبه ویروس توخالی است که از پروتئین‌های نوترکیبی پوشش ویروس پاپیلومای انسانی ساخته شده است.

این واکسن‌ها دارای دو نوع از شایعترین انواع ویروس پاپیلومای انسانی ۱۶ و ۱۸ است. Gardasil دارای ویروس نوع ۶ و ۱۱ نیز می‌باشد که باعث حدود ۹۰٪ موارد زگیل‌های تناسلی می‌شود (۱۰۴) و می‌تواند ۹۰-۱۰۰ درصد حفاظت در برابر ابتلا به ضایعه‌های پیش سرطانی دهانه رحم و زگیل‌های تناسلی از انواع ویروس پاپیلومای انسانی ایجاد کند. انتظار می‌رود این واکسن حداقل ۸ سال حفاظت ایجاد نماید، ولی دوره تاثیر آن و اینکه آیا به دوز یادآور نیاز است یا نه هنوز معلوم نیست (۱۰۵). نگرانی در خصوص این واکسن هزینه بالای آن است.

غربالگری و تشخیص بموقع

طی ۵۰ سال گذشته ابتلا و میرایی از سرطان دهانه رحم در کشورهای پر درآمد و با درآمد متوسط به شدت کاهش یافته است که قسمت عمده این کاهش ناشی از غربالگری‌های سازمان یافته یا فرصتی با سیتولوژی پاپ می‌باشد. غربالگری سیتولوژی پاپ هر ۳ تا ۵ سال با پیگیری مناسب می‌تواند بروز سرطان دهانه رحم را تا ۸۰٪ کاهش دهد. یافته‌های غیر طبیعی بر وجود تغییرات پیش سرطانی دلالت دارد و معاینه و درمان پیشگیری کننده را ممکن می‌سازد. در بسیاری از کشورهای کم درآمد، میزان سرطان دهانه رحم چندان کاهش نیافته و هنوز از غربالگری سیتولوژی پاپ بطور موثر استفاده نمی‌شود. با وجود موفقیت سیتولوژی پاپ، آزمون‌های سیتولوژی محدودیت‌های مهمی دارند که از همه مهمتر یافته‌های منفی کاذب آن‌ها است. نتیجه نصفی از نمونه‌ها، منفی کاذب است که حدود یک سوم این یافته‌ها ناشی از خطاهای تفسیر اسلایدها، و دو سوم آنها ناشی از گردآوری نامناسب نمونه و تهیه اسلاید است (۱۰۶). راه حل به حداقل رساندن خطاهای سیتولوژی اصلاح کیفیت گرفتن نمونه‌ها، فرایند تهیه اسلایدها و بطور کلی تشخیص سیتولوژی دهانه رحم است. یافته‌های منفی کاذب درگیری‌های مهم پزشکی، مالی و قانونی دارند.

شناخت ویروس پاپیلومای انسانی بعنوان علت لازم سرطان دهانه رحم منجر به پژوهش‌های جدیدی در پیشگیری از سرطان دهانه رحم شده است. آزمون برای DNA ویروس پاپیلومای انسانی نوید بخش یک ابزار غربالگری با حساسیت بهتر (احتمال کمتر، نتایج منفی کاذب) ولی تا حدودی ویژگی کمتر (احتمال بیشتر نتایج مثبت کاذب) از سیتولوژی پاپ است (۱۰۷). با ترکیب این آزمون با آزمون پاپ، می‌توان ارزش اخباری منفی آزمون سیتولوژی را اصلاح نمود، در نتیجه می‌توان فاصله بین آزمون‌ها را با اطمینان بیشتری افزایش داد و هزینه‌های برنامه غربالگری را با ایمنی قابل قبول کاهش داد. پیشرفت‌هایی که در فرایند و خودکار کردن سیتولوژی حاصل شده نیز منجر به روش‌های غربالگری جدید شده که در کشورهای پر درآمد و با درآمد متوسط مورد پذیرش قرار گرفته است. در کشورهای کم درآمد، بویژه در جاهایی که برنامه‌های غربالگری وجود ندارد، ثابت شده که بررسی چشمی با اسیداستیک روش موثر دیگری بجای سیتولوژی پاپ می‌باشد (۱۰۸). رهنمودهای انجام سیتولوژی پاپ در آمریکا عبارتند از (۱۰۹): آزمون پاپ باید در سن ۲۱ سالگی بدون توجه به سن شروع فعالیت جنسی یا سایر عوامل خطر آغاز شود و هر ۳ سال تا سن ۶۵ سالگی ادامه یابد. اگر در طی ۱۰ سال گذشته یافته غربالگری غیر طبیعی

دیده نشد و سابقه CIN2 یا بیشتر وجود نداشت پس از ۶۵ سالگی می توان غربالگری را متوقف کرد. در سن ۳۰ تا ۶۰ سال می توان غربالگری سیتولوژی پاپ را همراه با آزمون ویروس پاپیلومای انسانی هر ۵ سال یکبار انجام داد ولی غربالگری این گروه سنی با سیتولوژی پاپ به تنهایی هر ۳ سال یکبار نیز قابل قبول است. واکسیناسیون ویروس پاپیلومای انسانی، میزان های غربالگری را تغییر نمی دهد. غربالگری قبل از ۲۵ سالگی چنان سودی ندارد، زیرا در این سن میزان بروز بیماری خیلی پایین است و پس از ۶۵ سالگی اگر سابقه نتایج منفی وجود داشته باشد چندان مفید نیست. اگر دیسپلازی خفیف (نئوپلازی داخل اپیتلیال درجه ۱) یافت شد، نمونه ها باید به مدت دو سال هر ۶ ماه تکرار شود. اگر ضایعه پایدار بود یا به دیسپلازی متوسط یا شدید پیشرفت کرد (نئوپلازی داخل اپیتلیال درجه ۲ و ۳) بیمار باید برای کولپوسکوپی ارجاع شود. تمام موارد دیسپلازی متوسط یا ضایعه های بدتر باید فوراً برای کولپوسکوپی ارجاع شوند و شواهد سیتولوژی حاکی از عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی در نمونه نباید راهنمای درمان باشد (۱۱۰).

آزمون ویروس پاپیلومای انسانی بعنوان روش غربالگری اضافی

اگر عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی یک نشانگر اولیه سرطان دهانه رحم باشد آیا باید از آزمون ویروس پاپیلومای انسانی در غربالگری سرطان دهانه رحم استفاده نمود یا خیر. مخالفان غربالگری برای ویروس پاپیلومای انسانی ادعا می کنند در بسیاری از کشورها غربالگری سیتولوژی به تنهایی در کاهش مرگ و ابتلا به سرطان دهانه رحم بسیار موفق بوده است. انتقاد دیگر این است که عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی در زنان سن باروری بسیار شایع است و پیگیری تمام موارد مثبت عملی نیست. از سوی دیگر، طرفداران آزمون ویروس پاپیلومای انسانی ادعا می کنند که برای پیشگیری در سطح دوم، روشی از نظر علمی صحیح است، بویژه در کشورهای در حال توسعه، که انجام غربالگری سیتولوژی با کیفیت بالا دشوار است. آژانس بین المللی پژوهش روی سرطان و سازمان جهانی بهداشت به این نتیجه رسیده اند که شواهد کافی برای ارزیابی ویروس پاپیلومای انسانی بعنوان آزمون غربالگری، اضافه بر آزمون پاپ در سرطان دهانه رحم وجود دارد (۱۱۱، ۱۱۲).

درمان، توانبخشی و بهبودی

برحسب اینکه بیماری در چه مرحله ای تشخیص داده شده است، معمولاً سرطان دهانه رحم با جراحی، شیمی درمانی یا پرتودرمانی یا ترکیبی از آن ها درمان می شود. سرطان های موضعی را می توان با سرمدارمانی (تخریب سلول ها با سرمای شدید) و الکتروکواکولاسیون (تخریب سلول ها با حرارت شدید) یا جراحی موضعی درمان کرد. در زنان مبتلا به سرطان پیشرفته، آزمون های بیشتر برای تعیین مرحله بیماری ضروری است و درمان علاوه بر میزان پیشرفت بیماری، به عواملی نظیر سن بیمار، تمایل بیمار برای حفظ باروری و وجود سایر شرایط پزشکی بستگی دارد (۱۱۳).

راهبردهای آینده در پژوهش و پیشگیری

پژوهش‌های بیشتر در مورد علل سرطان دهانه رحم فرصت‌های بیشتری برای پیشگیری در سطح اول فراهم می‌کند. همچنین، لازم است تعامل بین عوامل خطر متعدد آن بهتر درک شود. میزان بالاتر مرگ از سرطان دهانه رحم در بین زنان اقلیت و از نظر اقتصادی محروم تر، هدایت بهتر فناوری‌های کنترل سرطان دهانه رحم به سوی این گروه‌ها را بروشنی ضروری می‌سازد. بررسی‌های اپیدمیولوژی این سرطان در سطح کشور و ارزیابی خدمات سیتولوژی پاپ توصیه می‌شود. پیشگیری اولیه از سرطان دهانه رحم را می‌توان از طریق پیشگیری و کنترل عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی دستگاه تناسلی انجام داد. راهکارهای ارتقاء بهداشت با تمرکز بر تغییر رفتارهای جنسی و پیشگیری از بیماری‌های آمیزشی، می‌تواند در پیشگیری از عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی موثر باشد (۱۱۱). هرچند راجع به این موضوع که عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی علامت‌دار (زگیل دستگاه تناسلی) باید درمان شود توافق وجود دارد، در حال حاضر موردیابی فعال عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی بدون علامت به عنوان یک روش کنترل توصیه نمی‌شود. پژوهش‌های بیشتر برای تعیین کارایی چنین راهکاری ضروری است. واکسیناسیون بر علیه ویروس پاپیلومای انسانی ممکن است بیشترین ارزش را در کشورهای در حال توسعه داشته باشد، زیرا هر سال ۸۰٪ بار اضافی سرطان دهانه رحم در این کشورها روی می‌دهد و برنامه‌های غربالگری سیتولوژی پاپ خیلی موثر نیست. در حال حاضر، دو نوع واکسن تولید شده است: واکسن‌های پروفیلاکسی برای پیشگیری از عفونت با ویروس پاپیلومای انسانی و متعاقباً پیشگیری از بیماری‌های مختلف وابسته به ویروس پاپیلومای انسانی و واکسن‌های درمانی تا ضایعه‌های پیش سرطان را برگشت دهد یا سرطان دهانه رحم پیشرفته را فروکش کند.

منابع

1. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 5.12.
2. World Health Organization (February 2014). "Fact sheet No. 297: Cancer". Retrieved 2014-06-24.
3. World Cancer Report 2014. World Health Organization. 2014. pp. Chapter 1.1.
4. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83:18–29.
5. Cervical Cancer: Cancers of the Female Reproductive System: Merck Manual Home Edition. Retrieved on 2007-03-24. Merck Manual Home.
6. SEER Cancer Statistics Review 1975-2000, National Cancer Institute (NCI).
7. Cervical Cancer: Cancers of the Female Reproductive System: Merck Manual Home Edition. Merck Manual Home Edition. Retrieved 2007-03-24.
8. Schiffman MH, Brinton LA. The epidemiology of cervical carcinogenesis. *Cancer* 1995; 76:1888–1901.
9. Herrero R. Epidemiology of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996:1–6.
10. Schiffman MH, Brinton LA, Devesa SS, Fraumeni JFJ. Cervical Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JFJ, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996:1090–1116.
11. Franco EL. Viral etiology of cervical cancer: a critique of the evidence. *Rev Infect Dis* 1991; 13:1195–1206.

12. Franco EL. The sexually transmitted disease model for cervical cancer: incoherent epidemiologic findings and the role of misclassification of human papillomavirus infection. *Epidemiology* 1991; 2:98–106.
13. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992; 52:743–749.
14. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1272–8.
15. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:958–64.
16. IARC Working Group. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 64, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1995.
17. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518–27.
18. Clifford GM, Smith JS, Plummer M et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63–73.
19. Dillman, edited by Robert K. Oldham, Robert O. (2009). *Principles of cancer biotherapy* (5th ed.). Dordrecht: Springer. p. 149.
20. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:690–8.
21. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354:20–25.
22. Ylitalo N, Josefsson A, Melbye M, et al. A prospective study showing long-term infection with human papillomavirus 16 before the development of cervical carcinoma in situ. *Cancer Res* 2000; 60:6027–32.
23. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286:3106–14.
24. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S, et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285:2995–3002.
25. Franco EL. Cancer causes revisited: human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:779–80.
26. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12–19.
27. Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:506–511.
28. Schneider A, Hotz M, Gissmann L. Increased prevalence of human papillomaviruses in the lower genital tract of pregnant women. *Int J Cancer* 1987; 40:198–201.
29. Pater MM, Mittal R, Pater A. Role of steroid hormones in potentiating transformation of cervical cells by human papillomaviruses. *Trends Microbiol* 1994; 2:229–34.
30. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, et al. Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79:23–30.
31. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, et al. Parity as a risk factor for cervical cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130:486–496.

32. Munoz N, Franceschi S, Bosetti C, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1093–101.
33. Garden JM, O'Banion MK, Shelnitz LS, et al. Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae, *JAMA* 1988; 259:1199–1202.
34. Baseman JG, Koutsky A. The epidemiology of human papillomavirus infections, *J Clin Virol* 2005; 32:S16–S24.
35. Koutsky LA, Galloway DA, Holmes KK. Epidemiology of genital human papillomavirus infection, *Epidemiol Rev* 1988; 10:122–163.
36. Melchers W, de Mare S, Kuitert E, et al. Human papillomavirus and cutaneous warts in meat handlers, *J Clin Microbiol* 1993; 31:2547–9.
37. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:930–4.
38. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide, *J Pathol* 1999; 189:12–9.
39. IARC. Human papillomaviruses. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 64th ed. Lyon: IARC Press; 1995.
40. Kashima HK, Shah F, Lyles A, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1992; 102:9–13.
41. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al. Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts, *J Clin Microbiol* 1995; 33:2058–63.
42. World Health Organization. Viral cancer. Human papillomavirus. Available from http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/en/index3.html [accessed on February 9, 2007].
43. Dunne EF, Markowitz LE. Genital human papillomavirus infection. *Clin Inf Dis* 2006; 43:624–629.
44. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the international agency for research on cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis, *Lancet* 2005; 366: 991–9.
45. Ronco G, Ghisetti V, Segnan N, et al. Prevalence of human papillomavirus infection in women in Turin, Italy, *Eur J Cancer* 2005; 41:297–305.
46. What Causes Cancer of the Cervix?. American Cancer Society. 2006-11-30. Archived from the original on 2007-10-13. Retrieved 2007-12-02.
47. Centurioni MG, Puppo A, Merlo DF, et al. Prevalence of human papillomavirus cervical infection in an Italian asymptomatic population, *BMC Infect Dis* 2005; 5:77.
48. Delgado-Rodriguez M, Sillero-Arenas M, Martin-Moreno JM, Galvez-Vargas R. Oral contraceptives and cancer of the cervix uteri. A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:368–76.
49. Irwin KL, Rosero-Bixby L, Oberle MW, et al. Oral contraceptives and cervical cancer risk in Costa Rica. Detection bias or causal association? *JAMA* 1988; 259:59–64.
50. Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1085–92.
51. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361:1159–67.
52. Winkelstein W, Jr. Smoking and cervical cancer—current status: a review. *Am J Epidemiol* 1990; 131:945–957.

53. de Vet HC, Sturmans F, Knipschild PG. The role of cigarette smoking in the etiology of cervical dysplasia. *Epidemiology* 1994; 5:631–633.
54. Brisson J, Morin C, Fortier M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994; 140:700–10.
55. Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000; 82:1332–8.
56. Olsen AO, Gjoen K, Sauer T, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1995; 61:312–5.
57. Sasagawa T, Dong Y, Saijoh K, et al. Human papillomavirus infection and risk determinants for squamous intraepithelial lesion and cervical cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1997; 88:376–384.
58. Schiff M, Becker TM, Masuk M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in southwestern American Indian women. *Am J Epidemiol* 2000; 152:716–26.
59. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–27.
60. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1406–14.
61. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, et al. Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res* 1987; 47:3886–88.
62. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:415–28.
63. Franco EL, Syrjänen K, De Wolf C, et al. Meeting report: new developments in cervical cancer screening and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:853–6.
64. Meheus A. Prevention of sexually transmitted infections through health education and counselling: a general framework. In: Franco EL, Monsonog J, editors. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford (UK): Blackwell Science; 1997. p. 84–90.
65. Cervical cancer. NIH Consensus Statement 1996; 14:1–38.
66. Brock KE, Berry G, Mock PA, et al. Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:580–5.
67. Zhang X, Dai B, Zhang B, Wang Z. Vitamin A and risk of cervical cancer: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2011; 124: 366–73
68. Myung SK, Ju W, Kim SC, Kim H. Vitamin or antioxidant intake (or serum level) and risk of cervical neoplasm: A meta-analysis". *BJOG* 2011; 118: 1285–91.
69. Liu T, Soong SJ, Wilson NP, et al. A case control study of nutritional factors and cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2:525–30.
70. Potischman N, Brinton LA. Nutrition and cervical neoplasia. *Cancer Causes Control* 1996; 7:113–126.
71. Kwasniewska A, Charzewska J, Tukendorf A, Semczuk M. Dietary factors in women with dysplasia colli uteri associated with human papillomavirus infection. *Nutr Cancer* 1998; 30:39–45.
72. Ziegler RG, Jones CJ, Brinton LA, et al. Diet and the risk of in situ cervical cancer among white women in the United States. *Cancer Causes Control* 1991; 2:17–29.
73. de Vet HC, Knipschild PG, Grol ME, et al. The role of beta-carotene and other dietary factors in the aetiology of cervical dysplasia: results of a case-control study. *Int J Epidemiol* 1991; 20:603–10.
74. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, et al. Dietary risk factors for invasive and in-situ cervical carcinomas in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control* 2002; 13:691–9.

75. Palan PR, Mikhail MS, Goldberg GL, et al. Plasma levels of beta-carotene, lycopene, canthaxanthin, retinol, and alpha- and tautocopherol in cervical intraepithelial neoplasia and cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2:181–5.
76. Cuzick J, De Stavola BL, Russell MJ, Thomas BS. Vitamin A, vitamin E and the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1990; 62:651–2.
77. Kwasniewska A, Tukendorf A, Semczuk M. Folate deficiency and cervical intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18:526–30.
78. Palan PR, Mikhail MS, Basu J, Romney SL. Plasma levels of antioxidant beta-carotene and alpha-tocopherol in uterine cervix dysplasias and cancer. *Nutr Cancer* 1991; 15:13–20.
79. Goodman MT, McDuffie K, Hernandez B, et al. Association of methylene tetra hydrofolate reductase polymorphism C677T and dietary folate with the risk of cervical dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1275–80.
80. Liu T, Soong SJ, Alvarez RD, Butterworth CE, Jr. A longitudinal analysis of human papillomavirus 16 infection, nutritional status, and cervical dysplasia progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4:373–380.
81. Giuliano AR. The role of nutrients in the prevention of cervical dysplasia and cancer. *Nutrition* 2000; 16:570–573.
82. Cancer Office CDC Deputy for Health, 2009.
83. Cancer Office CDC Deputy for Health, MoHaMEoL. Iranian Annual of Cancer Registration Report 2007-2008, 2008.
84. Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al. Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. *Lancet* 2011; 378:1461-84.
85. Khodakarami N, Clifford GM, Yavari P, et al. Human papillomavirus infection in women with and without cervical cancer in Tehran, Iran. *Int J Cancer* 2012; 131:E156-61.
86. Nader, Carol (2005-02-16). "Expert says circumcision makes sex safer", *The Age*, Fairfax Media. Retrieved on 2007-12-02.
87. Rivet C. Circumcision and cervical cancer. Is there a link?. *Can Fam Physician* 2003; 49:1096–7.
88. Cornelis JA, Hogewoning, Maaikje CG, et al. Condom use promotes the Regression of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Clearance of HPV: Randomized Clinical Trial. *International Journal of Cancer* 2003; 107: 811–816.
89. Semen can worsen cervical cancer, Medical Research Council (UK). Retrieved on 2007-12-02.
90. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645–1651.
91. CDC (2006). "STD Facts - HPV Vaccine". Retrieved on 2007-08-22.
92. Glaxo cervical cancer shot approved in Australia Reuters (2007-05-21) Retrieved on 2007-05-25.
93. <http://www.jiwh.org/content.cfm?sectionid=167> Jacobs Institute for Women's Health] New Report Examines Laws that Would Mandate HPV Vaccine for Young Women.
94. Human Papilloma Virus – Common but with direct potential consequences.
95. Medical News Today.
96. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan PDC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV Infection among Females in the United States. *JAMA* 2007; 297:813-9.
97. American Social Health Association "Genital HPV is the most common STD in America; an estimated 80% of sexually active individuals will contract it at some point in their lives."
98. "Study Reveals High Infection Rate in Teens for Virus Linked to Cervical Cancer" *Sience Daily* "The research, reported by Darron R. Brown, M.D., and colleagues at the Indiana University School of Medicine, found four out of five sexually active adolescent females infected with the human papillomavirus."

99. Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: Q & A - National Cancer Institute". Retrieved on 2008-07-18.
100. Glaxo prepares to launch Cervarix after EU okay". Retrieved on 2008-07-18.
101. Vaccination to prevent and treat cervical cancer. *Hum Pathol.* 2004; 35:971.
102. HPV Vaccine Update". *Your Cancer Today* (2007-12-11).
103. Merck Pregnancy Registries - GARDASIL.
104. Lowy and Schiller. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *Journal of Clinical Investigation* 2006; 116 (5).
105. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247-55.
106. National Institutes of Health, National Cancer Institute: PDQ® Cervical Cancer Prevention. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 12/17/2015. Accessed 05/20/2015.
107. Franco EL. Chapter 13: primary screening of cervical cancer with human papillomavirus tests. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 2003(31):89-96.
108. Miller AB, Nazeer S, Fonn S, et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer* 2000; 86:440-447.
109. Cervical Cancer Screening Guidelines for Average-Risk Women. *cdc.gov*. Retrieved 8 November 2014.
110. Franco EL. Summary and discussion: epidemiology of HPV and anogenital neoplasms. In: Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, editors. *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. Oxford (UK): Oxford University Press; 1992. p. 283-4.5.
111. Berrington de González A, Green J; International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer: Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2007; 120: 885-91.
112. Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, et al . Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women". *Am J Public Health* 2001; 91: 947-52.
113. National Institutes of Health, National Cancer Institute: PDQ® Cervical Cancer Prevention. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Date last modified 12/17/2015.

EPIDEMIOLOGY AND CONTROL OF COMMON DISEASES IN IRAN

4th Edition



Fereidoun Azizi, M.D

Hossein Hatami, M.D

Mohsen Janghorbani, Ph.D

*Research Institute for Endocrine Sciences
Shahid Beheshti University of Medical Sciences*



ISBN 978-600-209-248-9



9 786002 092489