

سرطان مری

دکتر رضا ملک زاده، دکتر غلامرضا روشنندل

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 Yanting و Yangcheng، Cixian از استانهای 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	PROMECC	۳۲	آفریقای جنوبی	PROMECC
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 سرطان ها و همچنین یک عامل خطر مهم مرگ شناخته شده است (۴۹، ۵۰). در حدود سه دهه قبل در مطالعه هایی 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 مطالعه های تکمیلی در سال های 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 مطالعه ها با روش های تایید شده، مصرف تریاک در افراد اندازه گیری شد (۵۲). نسبت شانس بروز سرطان مری در افرادی که تریاک مصرف می کردند، برابر افرادی بود که تریاک مصرف نمی کردند (۵۳). این میزان در مطالعه های دیگر از این منطقه ۲ برابر بوده است (۵۴) (جدول ۲). همچنین نسبت خطر مرگ ناشی از سرطان مری در افرادی که تریاک مصرف می کردند، برابر افرادی بود که تریاک مصرف نمی کردند (۵۵). مصرف تریاک ممکن است از راه های مختلف اثرات سرطان زایی داشته باشد. یکی از این راه ها، اثرات مضر ناشی از آلکالوئیدهای موجود در تریاک مانند مورفین و کدئین می باشد که با تاثیر بر اعضای مختلف بدن، فرد را در معرض ترکیبات سرطان زا قرار می دهند (۵۶). مکانیسم اصلی سرطان زایی تریاک، مواجهه با ترکیبات سرطانزای موجود در دود حاصل از سوختن تریاک (pyrolysates) می باشد. این ترکیب ها در حقیقت ترکیب های چندحلقه ای حاوی نیتروژن هستند که اثرات سرطان زایی آنها در مری در مطالعه های 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 می تواند خطر بروز سرطان مری را ۳ تا ۵ برابر افزایش دهد (۶۰، ۶۱). در مطالعه ای در استان گلستان، رابطه مصرف انواع دخانیات شامل سیگار، قلیان و ناس را با بروز سرطان مری بررسی کرده اند. نتایج این مطالعه نشان داد که خطر بروز سرطان مری در افرادی که دخانیات مصرف می کردند ۱/۷ برابر بوده و این خطر در مورد افرادی که هم دخانیات و هم تریاک استفاده می کردند، ۲/۳۵ برابر بوده است (۵۴) (جدول ۲). مصرف دخانیات موجب مواجهه طولانی مدت فرد با بسیاری از عوامل سرطانزا از جمله هیدروکربن های چند حلقه ای آروماتیک و ترکیب های نیتروژن آمین شده و از این طریق اثرات سرطان زایی خود را در فرد موجب می شود.

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 (۶۶-۶۲). 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 سرطانزا 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).

¹ 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

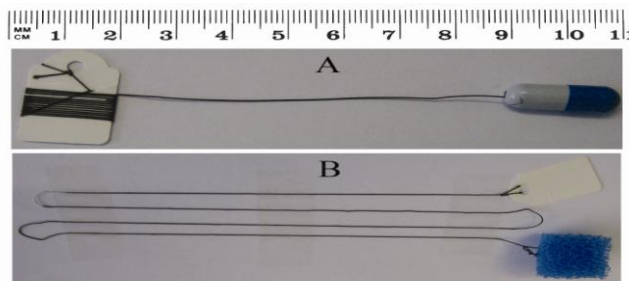
با توجه به اینکه بیماری سرطان مری یک بیماری چندعاملی می‌باشد، شناسایی و حذف کامل همه عوامل خطر آن از نظر عملی امکان‌پذیر نیست، به ویژه افراد ساکن در مناطق پرخطر همواره در معرض مواجهه با برخی از این عوامل خطر و در نتیجه در معرض ابتلا به سرطان مری می‌باشند. بنابراین، یافتن روش‌های تکمیلی موسوم به روش‌های 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.