

## 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

<sup>1</sup> 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 استاندارد شده 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<sup>۱</sup> 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 استاندارد شده 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 |

<sup>۱</sup> 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<sup>۱</sup> و منتشر<sup>۲</sup>. 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<sup>۳</sup> 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 پرییتال و اصلی<sup>۴</sup> 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<sup>۵</sup> 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

<sup>1</sup> Intestinal

<sup>2</sup> Diffuse

<sup>3</sup> Active Chronic Gastritis

<sup>4</sup> Parietal and Chief Cells

<sup>5</sup> 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)<sup>۱</sup> 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

<sup>1</sup> 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<sup>۱</sup> 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<sup>۲</sup> 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 پژوهش‌گزارش 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

<sup>1</sup> Cost-Effectiveness Analysis

<sup>2</sup> 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<sup>۱</sup> و موکوس گردن<sup>۲</sup> (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<sup>۳</sup> در کورپوس<sup>۴</sup> 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<sup>۵</sup> 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.

<sup>1</sup> Chief

<sup>2</sup> Mucus Neck Cells

<sup>3</sup> Parietal

<sup>4</sup> Corpus

<sup>5</sup> 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 هلیکوباکتر پیلوری در معده و در دهان دیده نشده است، ولی عفونت هلیکوباکتر پیلوری 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.

### علامه، 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 باریوم خوراکی می‌شد. افرادی که در عکسبرداری باریوم علائم غیر نرمال داشتند تحت اندوسکوپی قرار می‌گرفتند. از طرف دیگر، برای غربالگری و یا تشخیص زودرس سرطان معده بیومارکرهای سرمی<sup>۱</sup> 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 باریوم نمی‌تواند گزینه خوبی برای غربالگری سرطان معده در ایران باشد، زیرا تجهیزات لازم برای آن در مناطقی که شیوع سرطان معده زیاد است (به ویژه در مناطق روستایی ایران) وجود ندارد، انجام عکسبرداری با باریوم آسان نیست، همکاران رادیولوژیست در تفسیر عکسبرداری باریوم 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.

<sup>1</sup> 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 Epide 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](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.