

# فصل اول

مقدمه

## ۱-۱ سرطان

سرطان به بیماری گفته می شود که در آن گروهی از سلول ها رشد کنترل نشده (تقسیمی فراتر از سلول های طبیعی)، تهاجم (ورود به بافت های همجوار و تخریب آن ها) و گاهی متاستاز (گسترش به مناطق دیگر بدن از طریق لنف یا خون) را نشان می دهند. سرطان علت ۱۳٪ تمام مرگ ها است. طبق آمار انجمن سرطان آمریکا<sup>۱</sup> ۷/۶ میلیون از مردم در سال ۲۰۰۷ به علت سرطان فوت کرده اند.

## ۲-۱ سرطان مری

سرطان مری که بدخیمی مری است، انواع مختلفی دارد که دو نوع رایج آن عبارتند از سرطان سلول های سنگفرشی مری (ESCC) و آدنوکارسینوما. بیش از ۹۰٪ سرطان های مری از این دو نوع هستند (۱). در موارد نادری دیگر کارسینوماها، ملانوماها، لیومیوسارکوماها، کارسینوئیدها و لنفوماها نیز ممکن است در مری گسترش یابد (۲). سرطان سلول های سنگفرشی از سلول هایی منشا می گیرد که در قسمت بالایی مری (۱/۳ بالایی مری و کمتر میانی) قرار دارند. آدنوکارسینوما از سلول های غده ای که در محل اتصال معده و مری (۱/۳ تحتانی مری) هستند، منشا می گیرند. تومورهای مری معمولاً منجر به سختی بلع<sup>۲</sup>، درد<sup>۳</sup> و دیگر علائم می شوند و تشخیص بیماری از طریق بیوپسی صورت می گیرد. تومورهای کوچک و متمرکز در یک محل از طریق جراحی درمان می شوند. تومورهای بزرگتر قابل عمل جراحی نیستند. لذا رشد آن ها را می توان با شیمی درمانی<sup>۴</sup>، پرتودرمانی<sup>۵</sup> یا ترکیبی از این دو کند کرد. در برخی موارد، شیمی درمانی و پرتودرمانی

<sup>1</sup> American Cancer Society

<sup>2</sup> Dysphagia

<sup>3</sup> Odynophagia

<sup>4</sup> Chemotherapy

<sup>5</sup> Radiotherapy

می تواند اندازه این تومورها را کوچک و آن ها را قابل جراحی کند. پیش آگهی بیماری بستگی به وسعت بیماری (مرحله پاتولوژی<sup>۱</sup>) دارد اما اغلب ضعیف است (۲).

### ۱-۲-۱ علائم و نشانه های بیماری

سختی بلع، شایع ترین علامت اولیه در بسیاری از بیماران است. بلع دردناک نیز ممکن است وجود داشته باشد. خوردن مایعات و غذاهای نرم ممکن است زیاد سخت نباشد، اما خوردن غذاهایی مانند نان و گوشت با سختی همراه است. اغلب بیماران مبتلا به سرطان مری در زمان تشخیص، سختی بلع (۷۴٪) و بلع دردناک (۱۷٪) را گزارش می دهند (۱). کاهش وزن شدید از دیگر ویژگی های این سرطان است که نشان دهنده تغذیه ضعیف و سرطان فعال است (۳). کاهش وزن در ۵۷٪ بیماران شایع است و اگر میزان آن بیش از ۱۰٪ توده بدن باشد، یک شاخص مستقل برای پیش آگهی ضعیف است (۱). درد، اغلب با یک ماهیت سوختگی، ممکن است شدید باشد و با بلع بدتر شود، ماهیت آن ممکن است انقباضی نیز باشد. نشانه اولیه بیماری ممکن است صدای خش دار<sup>۲</sup> باشد که اغلب نشانه پیشرفت تومور و درگیری اعصاب حنجره می باشد<sup>۳</sup>. وجود تومور ممکن است باعث اختلال در حرکات دودی طبیعی مری شود (عکس العمل طبیعی بلع) و منجر به ایجاد حالت تهوع، استفراغ و برگرداندن غذا، سرفه و افزایش احتمال پنومونی تنفسی شود. به ایجاد تومور ممکن است حساس و خونریزی دهنده باشد و منجر به استفراغ خون<sup>۴</sup> شود. تراکم ساختارهای موضعی اثرات فشاری قوی بر روی اعضای مجاور در بیماری پیشرفته رخ می دهد که از آن جمله می توان به بروز علائمی چون سندرم superior vena cava اشاره کرد. در اثر پیشرفت تومور فیستول بین مری و نای ایجاد شود و خطر پنومونی را افزایش دهد (۲).

<sup>1</sup> Stage

<sup>2</sup> Dysphonia

<sup>3</sup> Laryngeal Nerve Recurrent

<sup>4</sup> Hematemesis

اگر بیماری به جای دیگری توسعه یابد، ممکن است باعث بروز علایمی شود؛ متاستاز به کبد می تواند سبب زردی و آسیب شود و متاستاز ریه می تواند سبب کوتاهی تنفس، تظاهرات ریوی و دیگر علائم شود.

### ۲-۲-۱ علل و عوامل خطر

#### علل ایجاد سرطان مری:

تا کنون عوامل محیطی زیادی از جمله تماس مستمر با محرک ها، ادویه ها، نوشیدنی های داغ، الکل و سیگار در رابطه با پیدایش سرطان مری یافت شده است (۲). مصرف بالای سیگار و الکل به طور مشخص و ثابت شده بروز سرطان مری را افزایش می دهد. این ارتباط در مطالعات فرانسه (۴)، دانمارک و ایالات متحده (۵) نشان داده شده است (۲). رابطه ای بین میزان مصرف سیگار و سرطان مری یافت شده است. بیمارانی که مقدار بیشتری الکل در روز مصرف می کنند، خطر نسبی بالاتری در ابتلا دارند (۲).

عوامل خطر متعددی برای سرطان مری وجود دارد (۲). برخی از آن ها با نوع خاصی از این سرطان مرتبط هستند.

#### ۱-۲-۲-۱ سن:

بسیاری از بیماران بالای ۶۰ سال سن دارند، میانگین آن در میان بیماران آمریکایی ۶۷ سال است (۲).

#### ۱-۲-۲-۱ جنس:

بیشتر در بین مردان شایع است.

۱-۲-۳ تاثیر مصرف سیگار<sup>۱</sup>، مصرف ناس<sup>۲</sup>، و مصرف نوشیدنی های الکلی<sup>۳</sup> در

### ایجاد سرطان سنگفرشی مری

بر اساس مطالعات انجام شده مصرف الکل و سیگار به عنوان ریسک فاکتورهای اصلی برای سرطان سنگفرشی مری در بسیاری از مناطق دنیا شناخته شده اند به طوری که سرطان سنگفرشی مری در اروپا و آمریکای شمالی مشخصاً در ارتباط با مصرف سیگار و الکل می باشد در حالی که بر اساس مطالعات انجام شده در ناحیه شمال شرق ایران مصرف سیگار و الکل و ناس (ترکیب تنباکو، خاکستر و لیمو) به عنوان فاکتور خطرزای اصلی برای این سرطان در نظر گرفته نمی شوند و از اهمیت کمتری برخوردار می باشند که این الگو با یافته های به دست آمده از ناحیه Linxian چین مطابقت دارد. علاوه بر این در مطالعات گروه انجام شده در این ناحیه گزارش شده است که جویدن ناس که در ساکنین این منطقه به خصوص در مردان ترکمن شهرنشین رواج دارد، ارتباط معنی داری با بروز سرطان ندارد (۶, ۷).

۱-۲-۴ نقش کمبودهای مواد غذایی<sup>۴</sup> در ایجاد سرطان سنگفرشی مری

الف) بررسی اثرات میوه و سبزیجات در ارتباط با ایجاد سرطان سنگفرشی مری : بسیاری از مطالعات انجام شده نشان داده اند که مصرف میوه و سبزیجات تازه با سرطان مری رابطه معکوس دارد (۸-۱۱). مطالعات انجام شده در ناحیه شمال شرق ایران در استان گلستان نیز بیان گر این است که میزان مصرف سبزیجات و میوه جات در ساکنین نواحی کم خطر در مقایسه با ساکنین نواحی پرخطر بیشتر می باشد (۱۲).

<sup>1</sup> Cigarette smoking

<sup>2</sup> Nass chewing

<sup>3</sup> Alcohole consumption

<sup>4</sup> Nutritional deficiency

ب) نقش کمبود سلنیوم<sup>۱</sup> به عنوان یک عامل خطرزا برای ابتلا به سرطان مری : کمبود سلنیوم می تواند به عنوان یک ریسک فاکتور مهم برای سرطان های دستگاه گوارش فوقانی مطرح باشد(۱۳) بر اساس مطالعه گروه انجام شده در شمال شرق ایران نشان داده شده است که سطح سرمی سلنیوم در ساکنین این مناطق پایین نبوده و ۱۰۰٪ افراد میزان سرمی سلنیوم آن ها در حد اشباع بوده است (۱۴).

ج) نقش کمبود روی<sup>۲</sup> به عنوان یک عامل خطرزا برای ابتلا به سرطان مری : در کشور چین در ناحیه استان Linxian نشان داده شد که دریافت کم روی از طریق مواد غذایی و نیز سطح سرمی پایین روی در ساکنین نواحی پر خطر برای ابتلا به سرطان مری می تواند در افزایش ریسک ابتلا به این سرطان موثر باشد(۱۵). در این زمینه مطالعاتی در نواحی شمال شرق ایران انجام نگرفته است.

۱-۲-۵- تاثیرات هیدروکربن های پلی سیکلیک آروماتیک<sup>۳</sup> به عنوان یک عامل موثر

#### در ایجاد سرطان سنگفرشی مری

هیدروکربن های پلی سیکلیک آروماتیک در اثر احتراق یک سری مواد ارگانیک شامل کربن و تنباکو ایجاد می کنند که به عنوان عوامل موثر در ایجاد سرطان سنگفرشی مری مطرح می باشند. بر اساس مطالعات انجام شده در چین، ارتباط مستقیم بین هیدروکربن های پلی سیکلیک آروماتیک با بروز سرطان سنگفرشی مری وجود دارد(۱۶). شواهد غیر مستقیمی دال بر نقش مهم این مواد در مراحل سرطان زایی سرطان سنگفرشی مری در شمال شرق ایران وجود دارد به

<sup>1</sup> Selenium deficiency

<sup>2</sup> Zinc deficiency

<sup>3</sup> Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)

طوریکه در مطالعه انجام شده در ناحیه گنبد واقع در شمال شرق ایران، بررسی هیدروکربن های پلی سیکلیک آروماتیک ادراری در تمام زیر گروه هایی که سیگاری نبوده اند میزان بالای هیدروکربن های پلی سیکلیک آروماتیک را گزارش کرده است. اندازه گیری (1-OHPG) (1- hydroxypyrene glucuronide) به عنوان یک متابولیت ادراری نشان داد که ۴۲٪ موارد تماس متوسط با این مواد و ۴۱٪ موارد تماس بالای با این ماده داشته اند (۱۷).

### ۶-۲-۲-۱ نقش نیتروزآمین ها<sup>۱</sup> در ایجاد سرطان سنگفرشی مری

نیتروزآمین ها و نیتروزآمید ها هر دو جزء زیرگروه های N-nitroso compounds می باشند که در اثر واکنش بین نیتريت با آمین یا آمید ایجاد می گردند. افراد به طرق مختلف از قبیل دریافت آن ها از مواد غذایی، آب آشامیدنی و یا مصرف سیگار یا تنباکو و یا از طریق تماس های شغلی می توانند در معرض این مواد قرار گیرند (۱۸) در مطالعه انجام شده در حاشیه دریای خزر در مقایسه ساکنین نواحی پر خطر و کم خطر برای ابتلا به سرطان سنگفرشی مری مشاهده شد که میزان نیتروزآمین دریافتی از طریق مواد غذایی پایین بوده است (۱۹). به علاوه هیچ گونه سطوح غیر معمول برای نیتروزآمین، نترات و نیتريت در مواد غذایی ساکنین این مناطق مشاهده نشد (۲۰).

### ۷-۲-۲-۱ مطالعه نقش ویروس ها در رابطه با ایجاد سرطان سنگفرشی مری

شیوع عفونت پاپیلوما ویروس انسانی<sup>۲</sup> در نواحی جغرافیایی مختلف متفاوت می باشد. در پاتوژن بیماری سرطان سنگفرشی مری نقش یک سری از عفونت ها شناسایی شده است که

<sup>۱</sup> N-nitroso compounds

<sup>۲</sup> (Human papilloma virus) HPV

مهمترین آن‌ها آلودگی با پاپیلوما ویروس انسانی می باشد. مطالعه انجام شده توسط Moradi و همکارانش روی نمونه های سرطان سنگفرشی مری در منطقه ترکمن صحرا نشان داد که میزان شیوع این عفونت، در اتیولوژی سرطان سنگفرشی مری مهم است (۲۱, ۲۲).

#### ۸-۲-۲-۱ مطالعه بهداشت دهان و دندان در ایجاد سرطان سنگفرشی مری

بهداشت دهان و دندان و از دست دادن دندان به عنوان یک ریسک فاکتور مهم در ارتباط با سرطان های مری و معده مطرح شده است (۱۵). بر اساس یک سری مطالعات انجام شده توسط Abnet و همکارانش از مکانیسم های مطرح شده در این زمینه در فلور نرمال دهان و تشکیل نیتروز آمین ها می باشد (۱۵) در نواحی شمال شرق ایران در استان گلستان بهداشت دهان و دندان به عنوان یک ریسک فاکتور برای دیسپلازی مری مطرح شده است و نشان داده اند که افرادی که با مشکل از دست دادن دندان روبه رو هستند نسبت به آن هایی که از بهداشت خوب دهان و دندان برخوردارند میزان ابتلا به دیسپلازی مری ۵ برابر می باشد (۲۳).

#### ۹-۲-۲-۱ نقش احتمالی برخی بیماری ها در ایجاد سرطان سنگفرشی مری

برخی بیماری ها مانند سندرم پلامر وینسون (وجود پرده مری)، آشالازی (تنگی مری در قسمت انتهایی) و آسیب های ناشی از پرتو درمانی می توانند باعث تغییر مخاط مری شده و ریسک ابتلا به سرطان مری به خصوص از نوع سرطان سنگفرشی مری را افزایش دهند (۱۷, ۲۴).



### ۱-۲-۲-۱۰ نقش احتمالی برخی ژن ها در ایجاد سرطان سنگفرشی مری

مطالعات مولکولی در سرطان مری تغییرات مکرر ژنی در نوع ESCC و آدنوکارسینومایی را نشان می دهد. این تغییرات در ژن های  $p53$ ،  $p16$ ،  $cyclin D1$ ،  $EGFR$ ،  $E-cadherin$ ،  $COX-2$ ،  $hTERT$ ،  $Rb$ ،  $ATM$ ،  $RARS$ ،  $iNOS$ ،  $p21$ ،  $p27$ ،  $APC$ ،  $c-MYC$ ،  $VEGF$ ،  $TGT-\alpha$ ،  $NF-kB$  و ... دیده شده است. در مورد بعضی از ژن ها تغییرات در هر دو نوع سرطان مری دیده شده در حالی که در مورد بعضی دیگر، تغییرات فقط در مورد نوع خاص دیده می شود. در این قسمت به تغییرات ژنی که در اغلب موارد دیده می شود خواهیم پرداخت (۲۴، ۲۵).

پروتئین  $p53$ : از مهمترین ژن های سرکوب کننده تومور است و کارکرد اولیه آن حفظ پایداری ژنتیکی انسان و ظرفیت ترمیم DNA است. میزان بروز جهش در  $p53$  در هر دو نوع سرطان مری بالا گزارش شده است (۱۲).

پروتئین  $p16$ : یک تنظیم کننده سیکل سلولی بوده و موجب مهار پروتئین های کینازی وابسته به سیکلین<sup>۱</sup> ۴ و ۶ شده که نهایتاً از فسفریله شدن پروتئین Rb جلوگیری می شود. بدین ترتیب از پیشرفت سیکل سلولی از مرحله  $G1$  به مرحله S جلوگیری می نماید. در شرایطی که قدرت تنظیمی این پروتئین در اثر جهش ها از بین برود، سیکل سلولی از تنظیم خارج شده و سلول دچار بی نظمی در تقسیم سلولی می شود. مکانیسم های مولکولی دخیل در این مولکول شامل: افزایش متیله شدن در ناحیه پروموتور ژن، جهش و حذف ژنی را مطرح می نماید (۲۶).

پروتئین  $cyclin D1$ : از عوامل مهم در پیشرفت سیکل سلولی از مرحله  $G1$  بوده که در ۷۳-۲۳٪ از موارد ESCC افزایش بیان آن دیده شده است. بیان این پروتئین همراه با مارکرهای

<sup>1</sup> Cyclin-Dependant kinase (CDK)

تکثیری بوده، لذا حضور این پروتئین به عنوان جزء ضروری در پیشرفت تومور معرفی می گردد. افزایش بیان این پروتئین در فرم Barret مری با سرطان از نوع آدنوکارسینومایی همراه بوده است. افزایش بیان cyclin D1 و کاهش بیان E-cadherin به عنوان مهمترین فاکتورهای پیش آگهی در سرطان مری مطرح می باشند (۲۵).

پروتئین EGFR<sup>۱</sup>: گیرنده عامل رشد اپیدرمی که یک گیرنده تیروزین کینازی بوده و نقش مهمی در رشد سلول و تومورزایی دارد. اتصال بخش خارج سلولی این گیرنده ها در سطح سلول با لیگاندهایی همچون فاکتور رشد اپیدرمال (EGF)<sup>۲</sup> و فاکتور رشد ترانسفورم بتا (TGF-β)، موجب دایمر شدن گیرنده شده، که این تغییر شکل موجب راه اندازی پیام داخل سلولی از طریق بخش سیتوپلاسمی این گیرنده ها شده که در نهایت موجب رونویسی از بعضی از فاکتورهای رونویسی می شود (۲۵)

پروتئین E-cadherin: متعلق به خانواده cadherin، از مولکول های چسبندگی سلول به سلول وابسته به کلسیم است که ارتباطات بین سلولی را القاء و نگه داری می کند. این پروتئین به عنوان مولکول اساسی در اتصال سلول های اپیتلیال نرمال می باشد و این در حالیست که در فرم سرطانی بیان آن دچار اختلال می شود. کاهش بیان آن هم در فرم Barret مری و نیز آدنوکارسینوما دیده شده و نیز با پیش آگهی بد همراه می باشد. همچنین بین کاهش این پروتئین و نیز تهاجم عمیق تومور و متاستاز تومور به غدد لنفاوی ارتباط مستقیمی پیدا شده است. مطالعات تکمیلی نشان داد که کاهش بیان E-cadherin تشخیص داده شده توسط روش ایمونوهیستوشیمی، با بیش متیله شدن پروموتور ژن E-cadherin همراه است (۲۵).

<sup>۱</sup> Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

<sup>۲</sup> Epidermal growth factor

COX-۲ : سیکلواکسیژناز، آنزیم کلیدی در متابولیسم اسید آراشیدونیک و تولید پروستاگلاندین H<sub>2</sub> که مولکول پیش ساز در تولید پروستاگلوئیدها است. آنزیم COX-۲، آنزیمی است که در بیشتر سرطان ها با افزایش بیان همراه می باشد. تنظیم رونویسی، فرایند اصلی در تنظیم بیان COX-۲ می باشد. به نظر می رسد که سهم COX-۲ در سرطان زایی و فنوتیپ بدخیم سلول های تومور، به توانایی های آن در افزایش تولید پروستاگلاندین ها، تبدیل عامل های پیش سرطانی به سرطان زا، مهار آپوپتوز، افزایش رگ زایی، تعدیل التهاب، کارکرد سیستم ایمنی بدن و افزایش توان مهاجمی سلول تومور، مربوط باشد (۲۵)(۳).

- ریز RNA ها: ریز RNA ها (miRNAs یا MicroRNAs) دسته ای از RNA های کوچک غیر رمزدار می باشند که با هدف گیری mRNA ها به روش شکستن یا مهار ترجمه، در تنظیم بیان ژن نقش دارند. بی نظمی miRNA ها در بسیاری از تومورها مانند سرطان پستان، لوسمی، سرطان ریه و سرطان کولون گزارش شده است. پژوهش ها نشان می دهد که miR-۲۱ در تنظیم تریاید و تهاجم ESCC نقش دارد. miRNA ها می توانند از طریق تاثیر بر چندین مسیر پیام رسانی، به عنوان فعال کننده یا مهار کننده متاستاز تومور عمل کنند. مطالعات Ye در سال ۲۰۰۸ نشان داده است که SNP در ناحیه pre-miR۴۲۳ با اثر قابل توجه یا مقدار ژن (Gene-dosage)، به کاهش خطر ابتلا به سرطان مری منجر می شود (۳، ۲۷).

### ۱-۲-۳ کاهش خطر ابتلا

- به نظر می رسد خطر ابتلا در مصرف کنندگان آسپرین یا داروهای وابسته به آن کمتر است (۲۸).

- نقش هلیکوباکتر پیلوری در پیشرفت آدنوکارسینوم مری هنوز نامشخص است، اما بر اساس مطالعات جمعیتی، ممکن است اثر محافظتی داشته باشد.
- طبق اطلاعات موسسه ملی سرطان<sup>۱</sup>، رژیم غذایی غنی از خانواده کلم ها<sup>۲</sup> (کلم، کلم بروکلی و گل کلم)، سبزیجات سبز و زرد و میوه ها با کاهش خطر ابتلا ارتباط دارند (۲۹).
- مصرف متعادل قهوه با کاهش خطر مرتبط است (۳۰).

#### ۱-۲-۴ تشخیص

تظاهرات بالینی:

اگرچه تشخیص احتمالی تومورهای انسدادی<sup>۳</sup> از جمله سرطان مری ممکن است با روش بلع باریم امکان پذیر گردد، اما تشخیص دقیق تر با اندوسکوپی مری- معده- روده (EGD<sup>۴</sup>، اندوسکوپی) صورت می گیرد. در این روش یک لوله انعطاف پذیر وارد مری می شود و دیواره آن را نمایش می دهد. بیوپسی هایی که از نواحی مشکوک برداشته می شود بعداً از نظر بدخیمی به روش هیستولوژی بررسی می گردد.

#### ۱-۲-۵ هیستوپاتولوژی

بیشتر تومورهای مری بدخیم است. نسبت کمی (زیر ۱۰٪) لیومیوما (تومور نرم ماهیچه) یا تومور استرومایی معدی- روده ای (GIST<sup>۵</sup>) هستند. تومورهای بدخیم معمولاً آدنوکارسینوما یا کارسینوما سلول سنگفرشی و گاهی کارسینوما سلول کوچک<sup>۶</sup> هستند.

#### ۱-۲-۶ دسته بندی

<sup>1</sup> National Cancer Institute

<sup>2</sup> cruciferous

<sup>3</sup> Occlusive

<sup>4</sup> Esophagogastroduodenoscopy

<sup>5</sup> Gastrointestinal stromal tumor

<sup>6</sup> Small-cell carcinoma

سرطان های مری معمولا کارسینوما هستند که از اپی تلیوم یا لایه سطحی مری منشا می گیرد. اکثر سرطان های مری در دودسته قرار می گیرند: (۱) کارسینومای سلول سنگفرشی، که مرتبط با مصرف تنباکو و الکل است، (۲) آدنوکارسینوماها، که اغلب با سابقه بیماری رفلاکس مری-معه و مری بارت همراه است.

### ۱-۲-۷ درمان

درمان با توجه به نوع سرطان (آدنوکارسینوما یا سرطان سلول های سنگفرشی مری در برابر انواع دیگر)، مرحله پاتولوژی بیماری، وضعیت عمومی بیمار و بیماریهای دیگر فرد تعیین می شود.

I. جراحی: اگر بیماری محدود و لوکالیزه باشد، جراحی امکان پذیر است که در ۲۰-۳۰٪

بیماران امکان پذیر است. اگر تومور بزرگتر باشد اما لوکالیزه، شیمی درمانی و یا

پرتودرمانی تومور را کوچک و قابل جراحی می سازد؛ با این حال، این درمان ترکیبی نیز

گاهی در حوزه درمانی بحث برانگیز است.

II. ازوفازکتومی<sup>۱</sup>: عبارتست از برداشتن قسمتی از مری؛ از آنجاییکه این کار باعث می شود

فاصله بین گلو و معده کم شود، برخی از دیگر قسمتهای لوله گوارشی (مخصوصا معده

و بخشی از روده بزرگ (کولون) به جای مری در داخل حفره قفسه سینه قرار می

گیرد (۳۱). اگر تومور متاستاتیک باشد، برداشتن آن از طریق جراحی ثمری نخواهد داشت،

اما جراحی تسکینی<sup>۲</sup> برای رفع انسداد و تسهیل تغذیه بیمار ممکن است سودمند باشد.

<sup>1</sup> Esophagectomy

<sup>2</sup> Palliative

III. لیزردرمانی: عبارتست از به کار گرفتن نور تک رنگی با شدت بالا برای نابود کردن سلول های توموری. این اثر فقط بر روی ناحیه درمان اثر می کند. این کار زمانی انجام می شود که امکان برداشتن تومور با جراحی وجود ندارد.

IV. درمان فوتودینامیک<sup>۱</sup> (PDT): نوعی از لیزر درمانی است که در آن داروهایی استفاده می شود که توسط سلول های سرطانی جذب می شود؛ وقتی در معرض نور خاصی قرار می گیرد، داروها فعال می شوند و سلول های سرطانی را نابود می کنند.

V. شیمی درمانی: بستگی به نوع تومور دارد، اما معمولاً اساس سیس پلاتین (یا کریوپلاتین یا اکسالی پلاتین) دارد. شیمی درمانی ممکن است بعد از جراحی (به عنوان کمکی<sup>۲</sup> برای جلوگیری از برگشت بیماری)، قبل از جراحی (Neoadjuvant) یا اگر جراحی امکان پذیر نباشد به کار گرفته شود. در این موارد از سیس پلاتین و FU۵<sup>۳</sup> استفاده می شود.

VI. پرتودرمانی: ممکن است در طول شیمی درمانی یا جراحی یا بعد از آن و گاهی نیز به تنهایی برای کنترل تظاهرات بیماری استفاده شود. در بیمارانی که تومور لوکالیزه دارند اما به هر علتی امکان جراحی برایشان مقدور نیست، ممکن است پرتودرمانی استفاده شود. در این روش معمولاً از اشعه X استفاده می شود.

#### ۸-۲-۱ پیگیری<sup>۴</sup>

بیماران اغلب پس از کامل شدن یک رژیم درمانی پیگیری می شوند. اغلب نیاز است درمان های دیگری نیز برای بهبود علائم به کار گرفته شود و همچنین تغذیه لازم است بهبود یابد.

#### ۹-۲-۱ پیش آگهی<sup>۱</sup>

<sup>1</sup> Photodynamic Therapy

<sup>2</sup> Adjuvant

<sup>3</sup> Fluorouracil

<sup>4</sup> Follow up

به طور کلی پیش آگهی سرطان مری بسیار ضعیف است، زیرا بسیاری از بیماران با بیماری پیشرفته تشخیص داده می شوند. میزان بقا ۵ ساله (YSR۵) آن ۲۵ تا ۳۰ درصد (۳۲)، (۳۳) و حتی در برخی مطالعات کمتر از ۱۰٪ گزارش شده است (۳۴). پیش آگهی تا حد زیادی به مرحله پاتولوژی وابسته است.

### ۱-۲-۱۰ پاتولوژی

Staging عبارتست از فرایند مطالعه میزان گسترش سرطان.

درمان و پیش آگهی سرطان مری تا حد زیادی به مرحله پاتولوژی بستگی دارد.

اطلاعات مراحل پاتولوژی در سرطان مری:

مرحله پاتولوژی، تعیین کننده درمانی یا تسکینی بودن جراحی است. کمیته مشترک سرطان آمریکا (AJCC)<sup>۱</sup>، مرحله بندی پاتولوژی را با دسته بندی TNM<sup>۳</sup> مشخص کرده است. رایجترین روش مرحله بندی برای سرطان مری نیز سیستم TNM است. این سیستم سه جزء کلیدی از اطلاعات را در سرطان مشخص می کند. T، اطلاعات مربوط به اندازه تومور اولیه و میزان گسترش آن در مری و بافت های اطراف را مشخص می کند. N، نماینده میزان گسترش سرطان به گره های لنفی مجاور است. M، نشان می دهد که سرطان متاستاز داشته است یا خیر.

تعاریف TNM:

تومور اولیه (T):

• TX: تومور اولیه قابل ارزیابی نیست.

<sup>1</sup> Prognosis

<sup>2</sup> American Joint Committee on Cancer

<sup>3</sup> Tumor, Lymph Node, Metastasis

- T0: هیچ مدرکی دال بر وجود تومور اولیه وجود ندارد.
  - Tis: کارسینوما در محل<sup>۱</sup>
  - T1: تومور به لامینا پروپریا<sup>۲</sup> یا زیرمخاط<sup>۳</sup> حمله می کند.
  - T2: تومور به ماسکولاریس پروپریا<sup>۴</sup> حمله می کند.
  - T3: تومور به ادونتیتیا<sup>۵</sup> حمله می کند.
  - T4: تومور به ساختارهای مجاور حمله می کند.
- گره لنفی ناحیه ای (N):

- NX: گره لنفی ناحیه ای قابل ارزیابی نیست.
  - N0: متاستاز گره لنفی ناحیه ای وجود ندارد.
  - N1: متاستاز گره لنفی ناحیه ای وجود دارد.
- متاستاز دوردست (M):

- MX: متاستاز دوردست قابل ارزیابی نیست.
- M0: متاستاز دوردست وجود ندارد.
- M1: متاستاز دوردست وجود دارد.

○ تومورهای پایین تر از مری توراسیک<sup>۶</sup>

▪ M1a: متاستاز در گره های لنفی سلیاک<sup>۷</sup>

▪ M1b: متاستازهای دوردست دیگر

<sup>1</sup> Carcinoma in situ

<sup>2</sup> Lamina propria

<sup>3</sup> Submucosa

<sup>4</sup> Muscularis propria

<sup>5</sup> Adventitia

<sup>6</sup> Thoracic esophagus

<sup>7</sup> Celiac



○ تومورهای میان توراسیک مری

▪ M1a: متاستاز قابل بررسی نیست

▪ M1b: گره های لنفی غیر ناحیه ای و/یا دیگر متاستازهای دور

○ تومور های بالاتر از توراسیک مری

▪ M1a: متاستاز در گره های سرویکال

▪ M1b: دیگر متاستازهای دور (۳۵)

جدول ۱-۱: مشخصات مراحل پاتولوژی مختلف در سرطان مری (۳۵)

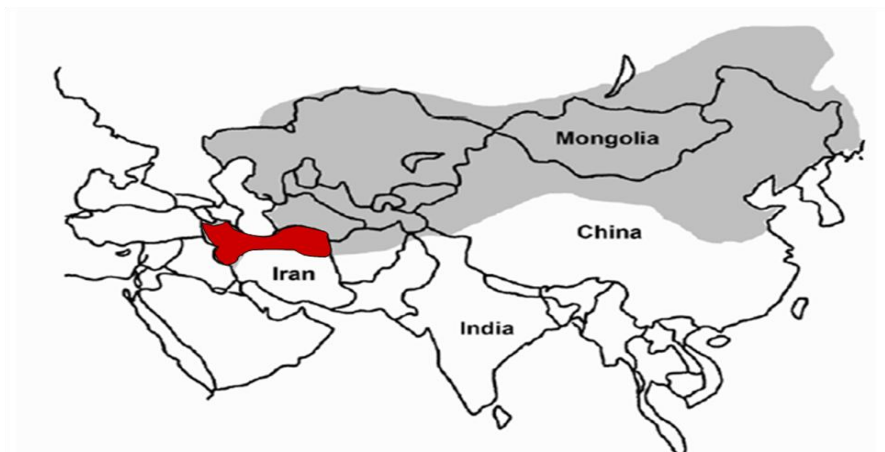
تعریف	TNM	Stage	
اولین مرحله در سرطان مری است. به مرحله صفر کارسینوما در محل نیز می گویند بدین معنی که سلول های سرطانی به اپی تلیوم (بخشی از مخاط که داخلی ترین لایه مری را شامل می شود) محدود می شوند. سرطان به بافت های پیوندی زیر اپی تلیوم حمله نکرده است.	<i>Tis, N0, M0</i>	<b>Stage 0</b>	
در این مرحله، سلول های غیرطبیعی فراتر از داخلی ترین لایه بافت مری رفته و به لایه بعدی بافت جدار مری، لامینا پروپیا یا زیرمخاط رسیده اند. سرطان فراتر از این حد نرفته است و به گره های لنفی یا بافت های دور توسعه نیافته است.	<i>T1, N0, M0</i>	<b>Stage I</b>	
سرطان به لایه ماهیچه مری یا دیواره خارجی مری گسترش یافته است.	<i>T2, N0, M0</i> <i>T3, N0, M0</i>	<i>Stage IIA</i>	<b>Stage II</b>
سرطان ممکن است به هر کدام از سه لایه اول مری و گره های لنفی مجاور توسعه یافته باشد.	<i>T1, N1, M0</i> <i>T2, N1, M0</i>	<i>Stage IIB</i>	
سرطان به دیواره خارجی مری توسعه یافته و ممکن است به بافتها یا گره های لنفی مجاور مری نیز توسعه یابد.	<i>T3, N1, M0</i> <i>T4, any N, M0</i>	<b>Stage III</b>	
سرطان به گره های لنفی مجاور یا دوردست گسترش یافته است.	<i>Any T, any N, M1a</i>	<i>Stage IVA</i>	<b>Stage IV</b> <i>Any T,</i> <i>Any N,</i> <i>M1</i>
سرطان به گره های لنفی دوردست و/یا بخشهای دیگر بدن راه یافته است.	<i>Any T, any N, M1b</i>	<i>Stage IVB</i>	

## ۱-۲-۱۱ اپیدمیولوژی

سرطان مری به عنوان یکی از سرطان های شایع دستگاه گوارش فوقانی معرفی می شود و به عنوان هشتمین سرطان شایع دنیا در هر دو جنس مطرح شده است (۲۰). اکثر بیماران مبتلا به سرطان مری سن بالای ۶۰ سال داشته و در افراد کمتر از ۴۰ سال این بیماری، تقریباً غیر شایع می باشد (۲۱). این سرطان به عنوان ششمین علت مرگ در اثر سرطان در جهان در نظر گرفته می شود، و مسئول ۳۸۶۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰۰ مورد مرگ و میر در سال می باشد (۷، ۲۲). میزان مرگ و میر بالای ناشی از این سرطان به عنوان یک مشکل جدی برای سلامت افراد در معرض خطر در کشورهای در حال توسعه در نظر گرفته می شود. به طوری که ساکنین نواحی شمال شرق ایران، جنوب ترکمنستان، نواحی شرقی ترکیه، شمال افغانستان و شمال غرب چین در حاشیه دریای خزر منطقه ای را به خود اختصاص می دهند که به صورت یک کمربند فرضی در روی کره زمین مشخص می شود این ناحیه شامل مناطقی است که بالاترین شیوع سرطان مری در آن ها گزارش شده است و به نام " کمربند سرطان مری<sup>۱</sup> " مشهور می باشد. در این نواحی سرطان سنگفرشی مری در مقایسه با آدنوکارسینوم مری، بیشترین شیوع و بروز را در جهان دارا می باشد (۲۴، ۲۶).

---

<sup>1</sup> Central Asian Esophageal Cancer Belt



شکل (۱-۱) کمربند آسیایی سرطان مری (۲۸)

#### ۱-۲-۱ جایگاه سرطان مری در ایران

سرطان سنگفرشی مری (ESCC) شایع ترین سرطان مری در ایران می باشد که مطالعات

متعددی در مورد آن صورت گرفته است (۲۵).

با توجه به گسترش جغرافیایی سرطان سنگفرشی مری در جنوب حاشیه دریای خزر در ارتباط با شیوع این سرطان در جمعیت مرد به زن تفاوت هایی در نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در این منطقه وجود دارد. به طوری که بر اساس مطالعه انجام شده در رشت و نواحی شمال غرب حاشیه دریای خزر، مشخص شد که سرطان سنگفرشی مری در مردان شیوع بالاتری داشته است که این یافته مشابه با یافته های به دست آمده از کشورهای غربی می باشد (۳۶). در حالیکه در مطالعه دیگری از ناحیه شمال شرق ایران و در جنوب حاشیه دریای خزر (استان گلستان)، نشان داده شد که شیوع سرطان مری در میان مردان ۱۰۹/۱۰۰۰۰۰ در مقایسه با زنان،

۱۷۴/۱۰۰۰۰۰ تخمین زده شده است. گرچه میزان بروز سرطان مری در استان گلستان، از آن زمان تا کنون در حال کاهش بوده است ولی این میزان همواره جزء بالاترین ارقام گزارش شده از ایران و سایر مناطق جهان بوده است. برخلاف مطالعات قبلی، مطالعات اخیر در این ناحیه نشان داده است که نسبت مرد به زن از نظر ابتلا به سرطان سنگفرشی مری تقریباً برابر می باشد، بطوریکه میزان بروز (ASR) این سرطان در ناحیه استان گلستان در شمال شرق ایران، در جنس زن و مرد به ترتیب برابر با ۴۳/۳ و ۳۶/۳ در ۱۰۰۰۰۰ گزارش شده است. این یافته با آنچه بر اساس مطالعات انجام شده در چین به دست آمده است مشابه می باشد، در حالیکه در کشورهای غربی میزان شیوع سرطان سنگفرشی مری پایین بوده و شیوع آن در مردان نسبت به زنان بیشتر می باشد (۷، ۱۲، ۲۷، ۳۶، ۳۷). ویژگی های استان گلستان به عنوان یکی از شایع ترین مناطق بروز سرطان مری در دنیا، الگوی جغرافیایی خاص توزیع بیماری و مشخصات منحصر به فرد دیگر، این منطقه را مکانی ایده آل برای انجام مطالعات مختلف اپیدمیولوژی و ژنتیکی برای این نوع سرطان نموده است.

جدول ۱-۲: میزان شیوع و مرگ و میر سرطان مری در سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۰۶ در ایران. داده ها در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر نشان داده

Topography ICD-O	2003-2004						2004-2005						2005-2006													
	Number		Crude rate per 100 000		Percent	ASR per 100 000	Number		Crude rate per 100 000		Percent	ASR per 100 000	Number		Crude rate per 100 000		Percent	ASR per 100 000								
	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male	Female	Male								
All sites	C00-C80	18849	21620	52.05	63.38	100%	100%	69.60	77.71	20473	26743	62.17	77.07	100%	100%	83.42	95.43	24495	31360	72.94	88.62	100	100	98.23	110.43	
Lip and oral cavity	C00-C06	264	377	0.82	1.11	1.57%	1.74%	1.18	1.36	264	386	0.80	1.11	1.29%	1.44%	1.09	1.34	303	302	0.90	0.85	1.24%	0.96%	1.25	1.08	
Parotid and salivary gland	C07-C08	65	92	0.20	0.27	0.39%	0.43	0.24	0.33	73	103	0.22	0.30	0.36%	0.39%	0.27	103	93	132	0.28	0.37	0.38%	0.42%	0.36	0.45	
Pharynx and tonsil	C09-C13	125	206	0.39	0.60	0.74%	0.95%	0.50	0.69	152	228	0.46	0.66	0.74%	0.85%	0.60	0.83	172	300	0.51	0.85	0.70%	0.96%	0.66	1.07	
Esophagus	C15	1093	1246	3.38	3.65	6.49%	5.76%	4.93	4.64	1192	1392	3.62	4.01	5.82%	5.21%	5.41	5.05	1428	1618	4.25	4.57	5.83%	5.16%	6.25	5.83	
Stomach	C16	1108	3088	3.60	9.03	6.92%	14.28%	5.20	11.57	1439	3770	4.57	10.87	7.03%	14.10%	6.92	13.74	1624	4212	4.84	11.90	6.63%	13.93%	6.89	13.24	
Colon and rectum	C18-C21	1269	1490	3.92	4.37	7.53%	6.89%	5.47	5.56	1558	1849	4.73	5.33	7.61%	6.91%	6.64	6.75	1801	2255	5.36	6.37	7.35%	7.19%	7.56	8.19	
Liver	C22	106	150	0.33	0.44	0.63%	0.69%	0.43	0.55	103	180	0.31	0.52	0.50%	0.67%	0.43	0.66	95	196	0.28	0.55	0.39%	0.63%	0.37	0.68	
Gall bladder	C23-C24	219	127	0.68	0.37	1.30%	0.59%	0.99	0.46	270	172	0.82	0.50	1.32%	0.64%	1.18	0.59	305	211	0.91	0.60	1.25%	0.67%	1.31	0.78	
Pancreas	C25	68	99	0.21	0.29	0.40%	0.46%	0.31	0.38	87	123	0.26	0.35	0.42%	0.46%	0.39	0.45	111	162	0.33	0.46	0.45%	0.52%	0.49	0.60	
Larynx	C32	57	553	0.18	1.62	0.34%	2.56%	0.26	2.21	71	714	0.22	2.06	0.35%	2.67%	0.31	2.78	95	783	0.28	2.21	0.39%	2.50%	0.43	3.04	
Lung	C33-C34	281	873	0.87	2.56	1.67%	4.04%	1.23	3.28	343	1163	1.04	3.35	1.68%	4.35%	1.51	4.38	484	1303	1.44	3.68	1.98%	4.15%	2.08	4.73	
Hematology system	C42	677	1057	2.09	3.10	4.02%	4.89%	2.43	3.39	946	1550	2.87	4.47	4.62%	5.80%	3.26	4.85	1068	1730	3.18	4.89	4.36%	5.52%	3.76	5.48	
Skin	C44	2296	3750	7.09	10.99	13.63%	17.35%	10.05	13.89	2779	4541	8.44	13.09	13.57%	16.98%	12.01	17.00	3162	5320	9.42	15.03	12.91%	16.96%	13.44	19.56	
Breast	C50	3946	85	12.19	0.25	23.42%	0.39%	15.96	0.33	4557	126	13.84	0.36	22.26%	0.47%	18.24	0.49	5981	175	17.81	0.49	24.42%	0.56%	23.65	0.66	
Cervix uteri	C53	394	0	1.22	0	2.34%	0	1.64	0	466	0	1.42	0	2.28%	0	1.90	0	469	0	1.40	0	1.91%	0	1.90	0	
Corpus uteri	C54	359	0	1.11	0	2.13%	0	1.59	0	482	0	1.46	0	2.35%	0	2.09	0	561	0	1.67	0	2.29%	0	2.50	0	
Ovary	C56	591	0	1.83	0	3.51%	0	2.34	0	736	0	2.23	0	3.59%	0	2.88	0	793	0	2.36	0	3.24%	0	3.04	0	
Prostate	C61	0	1548	0	4.54	0	7.16%	0	5.70	0	2072	0	5.97	0	7.75%	0	7.24	0	2722	0	7.69	0	8.68%	0	9.41	
Testis	C62	0	359	0	1.05	0	1.66%	0	1.05	0	481	0	1.40	0	2.24%	0	1.37	0	502	0	1.42	0	1.60%	0	1.44	
Kidney	C64-C65	228	367	0.70	1.08	1.35%	1.70%	0.96	1.39	260	453	0.79	1.31	1.27%	1.69%	1.10	1.76	333	569	0.99	1.61	1.36%	1.81%	1.41	2.12	
Bladder	C67	482	2263	1.49	6.63	2.86%	10.47%	2.12	835	579	2722	1.76	7.84	2.83%	10.18%	2.49	990	689	3247	2.05	9.18	2.81%	10.35%	2.92	11.53	
Brain and CNS	C70-C72	365	580	1.13	1.70	2.17%	2.68%	1.26	1.88	476	737	1.45	2.12	2.33%	2.76%	1.64	2.37	496	761	1.48	2.15	2.02%	2.43%	1.71	2.51	
Thyroid	C73	566	252	1.75	0.74	3.36%	1.17%	2.02	0.82	796	313	2.42	0.90	3.89%	1.17%	2.80	1.06	1004	356	2.99	1.01	4.10%	1.14%	3.54	1.19	
Adrenal	C74	13	6	0.04	0.02	0.08%	0.03%	0.04	0.02	27	25	0.08	0.07	0.13%	0.09%	0.10	0.09	40	45	0.12	0.13	0.16%	0.14%	0.14	0.16	
Other	C75	4	3	0.01	0.01	0.02%	0.01%	0.01	0.01	6	3	0.02	0.01	0.03%	0.01%	0.03	0.01	2	3	0.01	0.01	0.01%	0.01%	0.01	0.01	
endocrine glands																										
Lymph node	C77	446	809	1.38	2.37	2.65%	3.74%	1.49	2.52	593	926	1.80	2.67	2.90%	3.46%	1.94	2.94	725	1211	2.16	3.42	2.96%	3.86%	2.31	3.74	