



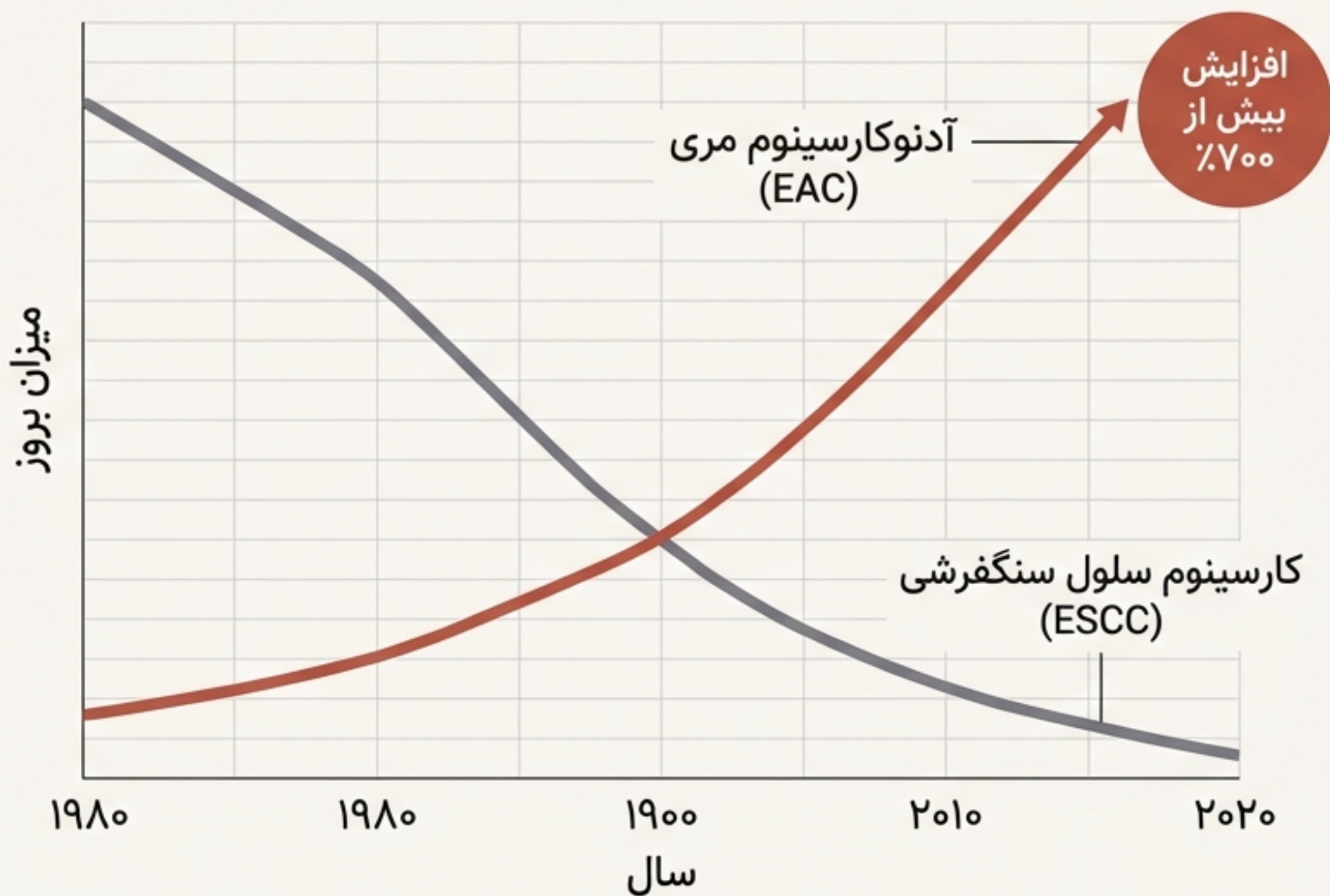
واژگونی بزرگ: چگونه زندگی مدرن داستان داستان سرطان مری را بازنویسی کرد

تحلیلی عمیق بر ظهور آدنوکارسینوم مری (EAC)، نقش محوری چاقی و پیامدهای بالینی آن

Zimad

zimad.org

یک تغییر پارادایم: ظهور انفجاری آدنوکارسینوم در جهان غرب



در حالی که ESCC، فرم تاریخی غالب، غالب، کاهش یافته، EAC به شایع‌ترین نوع سرطان مری در میان مردان سفیدپوست در کشورهای توسعه‌یافته تبدیل شده است.

این وارونگی اپیدمیولوژیک نشان‌دهنده تغییر اساسی در محرک‌های سرطان‌زا است: از آسیب مستقیم محیطی (الکل/تنباکو) به بیماری ناشی از مازاد متابولیک.

زنگ خطر برای نسل جدید: چشم‌انداز نگران‌کننده آدنوکارسینوم



پیش‌بینی برای سال ۲۰۲۵ (آمریکا)

- ۲۲,۰۷۰ ~ مورد جدید تشخیص داده می‌شود.
- خطر ابتلا در طول عمر برای مردان: ۱ در ۱۳۲ (در مقابل ۱ در ۴۳۷ برای زنان).



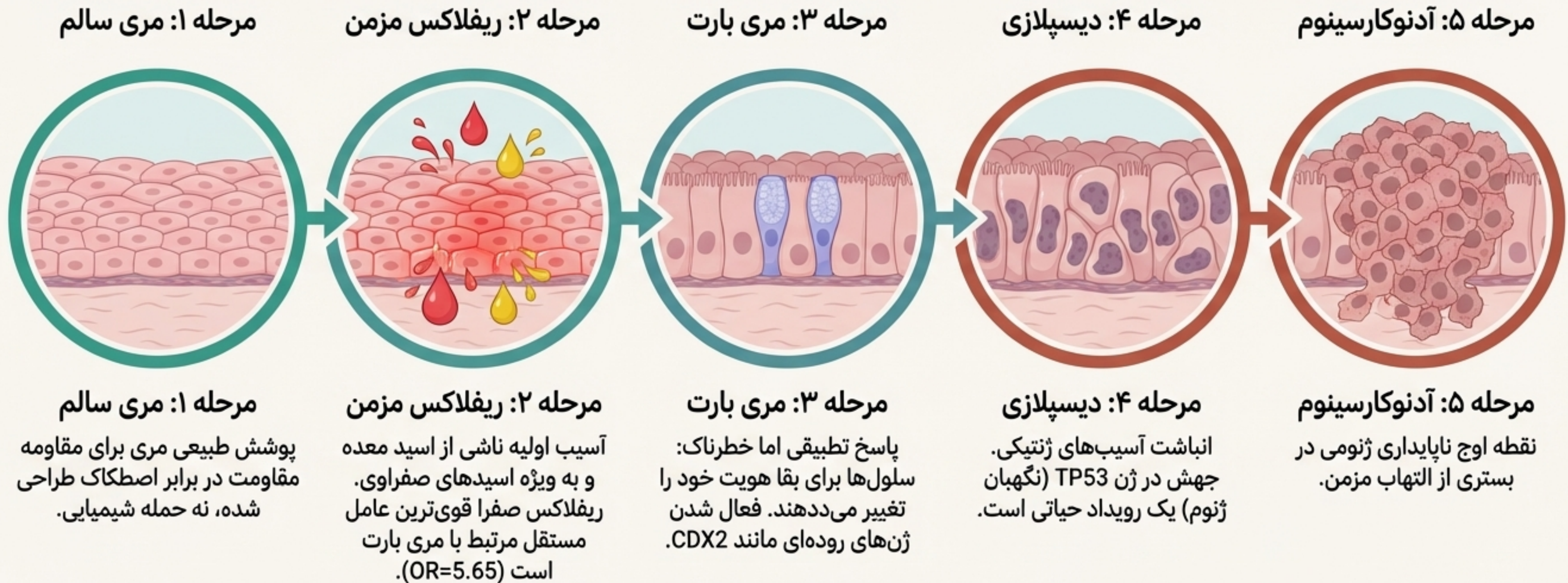
رشد در جمعیت جوان

- افزایش ۸۲٪ پیش‌بینی شده تا سال ۲۰۴۰ در گروه سنی ۴۰ تا ۶۵ سال.
- نرخ بروز در گروه سنی ۱۵ تا ۳۹ سال نیز با شیب سالانه ۱.۵۰٪ در حال افزایش است.

«ثبات ظاهری در نرخ کلی سرطان مری، یک تغییر بنیادین در زیرگروه‌های بافت بافت‌شناسی را پنهان می‌کند. ما با یک بیماری ایستا روبرو نیستیم.»

آمار برگرفته از انجمن سرطان آمریکا و مطالعات اپیدمیولوژیک.

آبشار پیشرفت بیماری: مسیر از ریفلاکس مزمن تا سرطان تهاجمی



سمیت همافزا: چرا صفرا، و نه فقط اسید، محرک اصلی تغییر است

اسید معده (HCl) 

عامل شناخته شده اما به تنهایی ناکافی برای پیشبرد کامل سرطان زایی.

مکانیسم:

محیط pH پایین را فراهم می کند.

اسیدهای صفراوی (Bile Acids) 

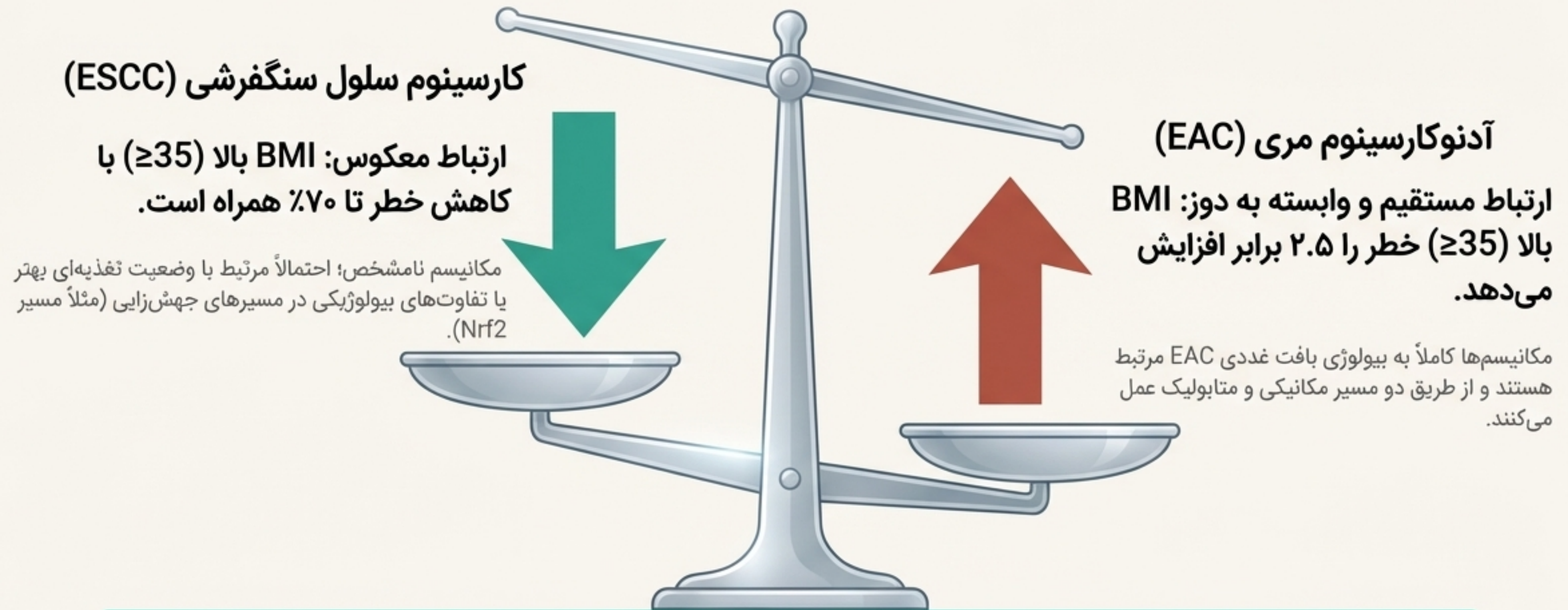
بازیگر اصلی و شاید غالب در تغییر نئوپلاستیک. ریفلاکس صفرا قوی ترین عامل خطر برای مری بارت است.

مکانیسم:

۱. نفوذ به سلول ها در pH اسیدی و ایجاد استرس اکسیداتیو (تولید ROS و آسیب DNA).
۲. فعال سازی مسیرهای سیگنالینگ التهابی (NF- κ B).
۳. القای فاکتورهای رونویسی روده ای (CDX2)، که به سلول ها دستور می دهد هویت خود را تغییر دهند.

صفرا نه تنها به سلول ها آسیب می رساند، بلکه فعالانه آنها را برای تبدیل شدن به فنوتیپ مقاوم تر اما مستعد مستعد سرطان، بازبرنامه ریزی می کند.

پارادوکس چاقی: شمشیر دولبه‌ای که یک نوع سرطان را مهار و دیگری را شعله‌ور می‌کند

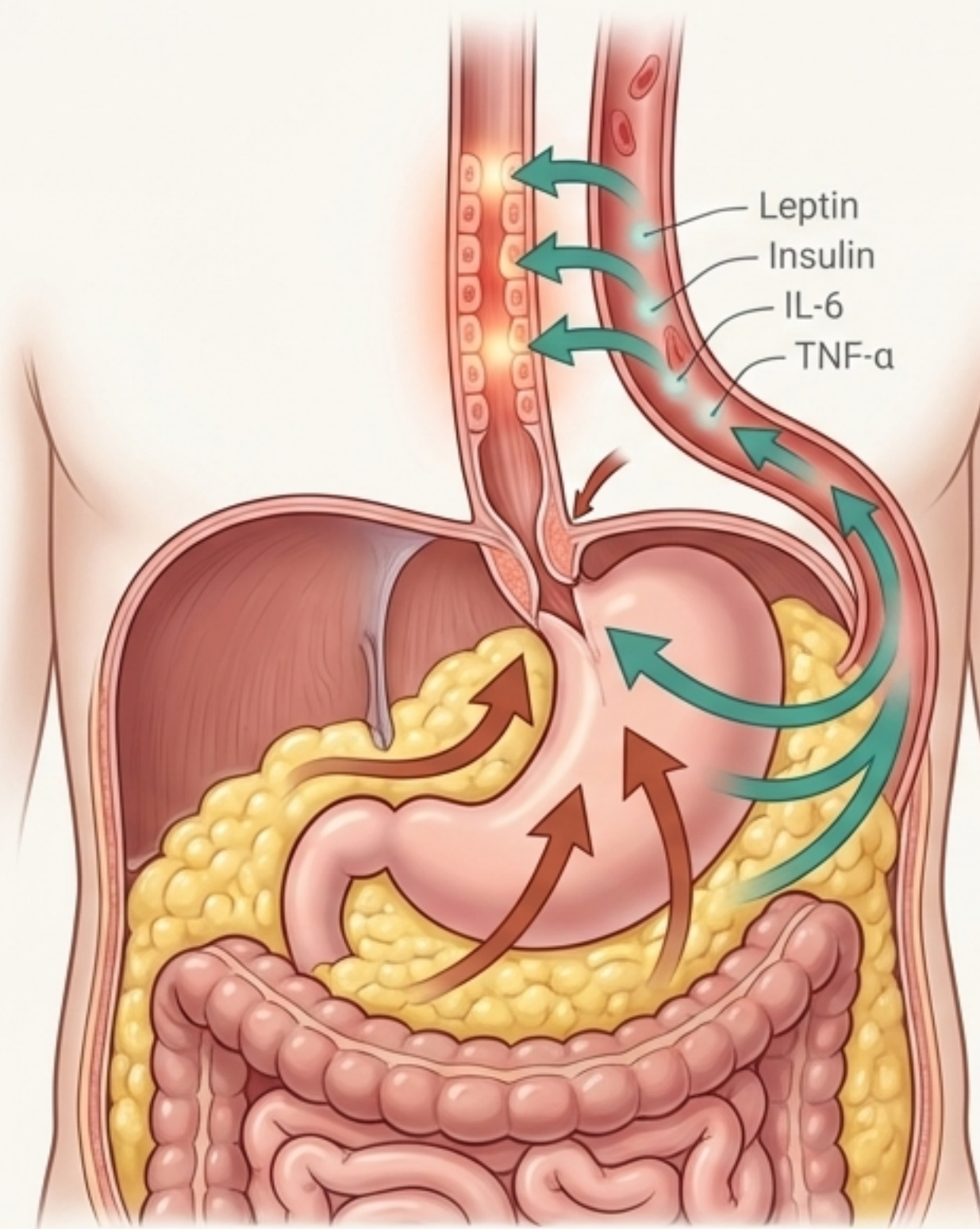


این واگرایی نشان می‌دهد که چاقی یک عامل خطر عمومی نیست، بلکه یک محرک سرطان‌زای منحصر به فرد برای آدنوکارسینوم است.

حمله دو جانبه: چگونه چاقی احشایی مری را از درون و بیرون هدف قرار می‌دهد

حمله از پایین (مکانیکی)

۱. افزایش فشار داخل شکمی بر LES غلبه می‌کند.
 ۲. خطر فتق هیاتال را افزایش داده و سد ضد ریفلاکس را از هم می‌پاشد.
- **نتیجه‌گیری: چاقی به صورت فیزیکی "مولد ریفلاکس" است.**



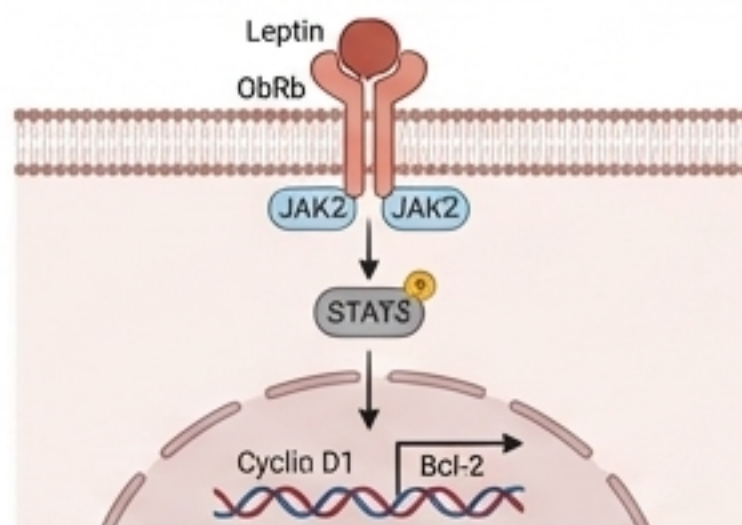
حمله از درون (متابولیک)

- بافت چربی احشایی به عنوان یک غده درون‌ریز عمل کرده و مولکول‌های پیش‌التهابی و محرک رشد ترشح می‌کند، ترشح می‌کند.
- **نتیجه‌گیری: چاقی مری را از طریق جریان خون "ملتهب" می‌کند.**

نبرد هورمونی در سطح سلولی: محور لپتین-آدیپونکتین

لپتین (مهاجم - The Proliferator)

وضعیت در چاقی: افزایش می‌یابد.



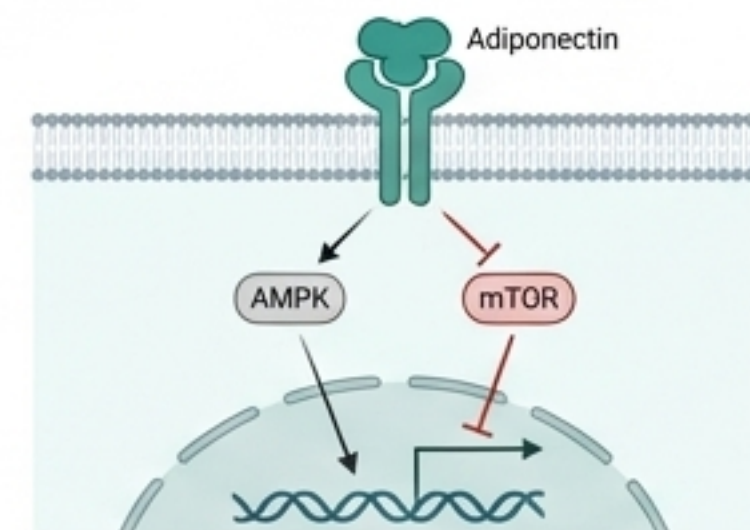
عملکرد: یک هورمون پیش‌التهابی و میتوزنیک (محرک رشد).

مسیر سیگنالینگ: با اتصال به گیرنده ObRb، مسیر JAK2/STAT3 را فعال کرده و ژن‌های تکثیر (Cyclin D1) و بقا (Bcl-2) را روشن می‌کند.

نتیجه: مهار آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) و ترویج رشد تومور.

آدیپونکتین (محافظ - The Protector)

وضعیت در چاقی: کاهش می‌یابد. (به صورت متناقض)



عملکرد: دارای اثرات ضد نئوپلاستیک.

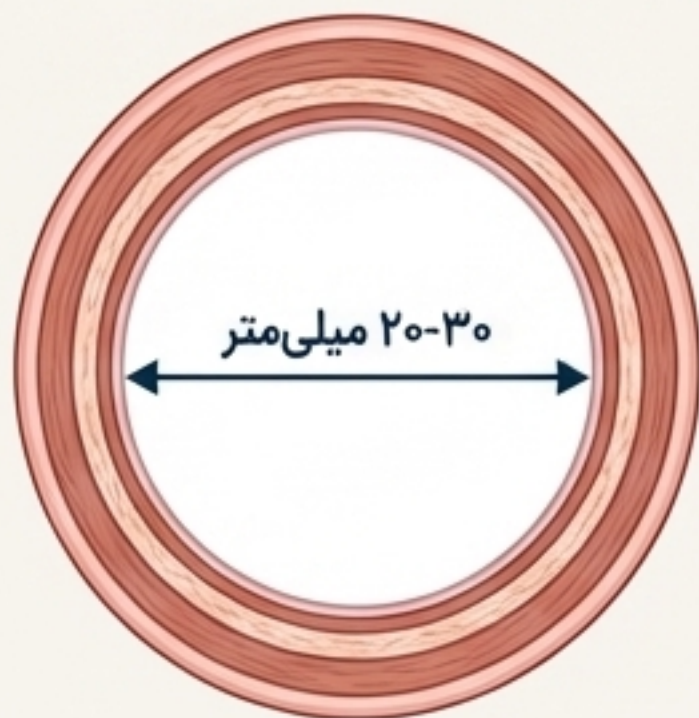
مسیر سیگنالینگ: با فعال‌سازی AMPK و مهار مسیر mTOR، رشد سلولی را متوقف و آپوپتوز را القا می‌کند.

نتیجه: کاهش سطح آن، 'ترمز' طبیعی رشد سلولی را از بین می‌برد.

وضعیت 'لپتین بالا / آدیپونکتین پایین' در چاقی، یک 'ضربه دوگانه' بیولوژیکی ایجاد می‌کند که به شدت به نفع بدخیمی است.

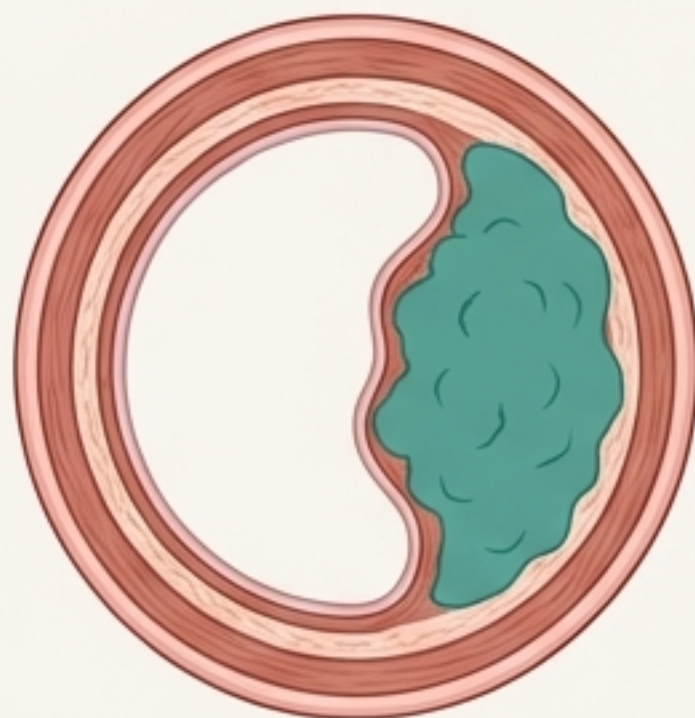
پیشرفت خاموش: چرا علائم زمانی ظاهر می‌شوند که بیماری پیشرفته است

مرحله ۱: لومن طبیعی (Normal Lumen)



بدون علامت

مرحله ۲: تومور در حال رشد (Growing Tumor)



بیمار ناخودآگاه با جویدن بیشتر یا اجتناب از غذاهای سفت (سندرم استیک‌هاوس) خود را تطبیق می‌دهد.

مرحله ۳: آستانه دیسفاژی (Dysphagia Threshold)



دیسفاژی (دشواری در بلع) معمولاً زمانی آشکار می‌شود که تومور بیش از ۵۰-۶۰٪ از قطر لومن را مسدود کرده باشد.

این واقعیت بیومکانیکی، دلیل اصلی تشخیص دیر هنگام در اکثر بیماران است. گذار از "سوزش سر دل" به "دشواری در بلع" نشان‌دهنده عبور از یک پیش‌ساز قابل درمان به یک بیماری تهدیدکننده زندگی است.

علائم هشداردهنده پیشرفته: وقتی تومور فراتر از دیواره مری نفوذ می‌کند

سکسکه‌های مداوم (Persistent Hiccups)

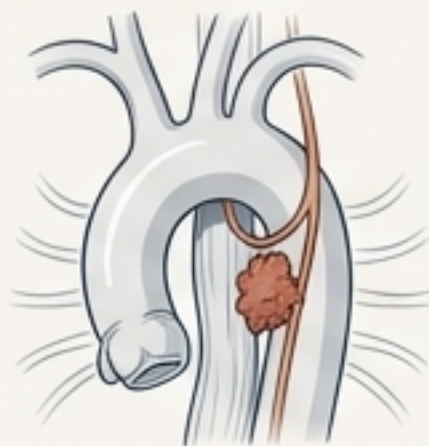


تحریک یا تهاجم به عصب فرنیک (Phrenic Nerve) یا خود دیافراگم می‌تواند باعث انقباضات اسپاسمودیک و سکسکه‌های مقاوم شود.

سکسکه‌هایی که بیش از ۴۸ ساعت در یک بیمار سرطانی طول بکشد، نشانه جدی درگیری مدیاستن است.



تهاجم تومور یا متاستاز لنفاوی در مدیاستن می‌تواند عصب حنجره‌ای راجعه چپ (Left Recurrent Laryngeal Nerve) را فشرده کرده و باعث فلج یک‌طرفه تار صوتی شود.



این علامت اغلب نشان‌دهنده بیماری غیرقابل جراحی (مرحله T4) است.

تغییر استراتژی: از تشخیص مبتنی بر علائم به نظارت مبتنی بر خطر

غربالگری و نظارت بر مری بارت (BE)

۱. شناسایی جمعیت پرخطر (Target Population for Screening)

مردان مبتلا به GERD مزمن (>5 سال) + حداقل دو عامل خطر دیگر:
✓ سن بالای ۵۰
✓ نژاد سفیدپوست
✓ چاقی مرکزی
✓ سابقه سیگار کشیدن
✓ سابقه خانوادگی BE/EAC

۲. پروتکل نظارت پس از تشخیص BE (Surveillance Protocol)

****No Dysplasia****

آندوسکوپی هر ۳-۵ سال.

****Low-Grade Dysplasia (LGD)****

تایید توسط پاتولوژیست دوم، سپس نظارت دقیق (هر ۱۲ ماه) یا درمان ریشه‌کنی آندوسکوپیک (Ablation).

****High-Grade Dysplasia (HGD)****

اندیکاسیون قطعی برای مداخله (EMR یا RFA) به دلیل خطر بالای پیشرفت به سرطان تهاجمی.

با وجود این دستورالعمل‌ها، اکثریت موارد EAC در بیمارانی تشخیص داده می‌شوند که سابقه تشخیص BE را ندارند. این "شکست غربالگری" نیاز به آگاهی بیشتر و نشانگرهای زیستی بهتر را برجسته می‌کند.

چارچوب Zimad برای درک آدنوکارسینوم مری در عصر مدرن

تغییر اپیدمیولوژیک

EAC به دلیل تغییر سبک زندگی، به ویژه اپیدمی چاقی، به فرم غالب سرطان مری در غرب تبدیل شده است.



واقعیت بالینی

بیماری به دلیل ماهیت پیشرفت خاموش، اغلب دیر تشخیص داده می‌شود. تمرکز باید بر شناسایی و نظارت بر افراد پرخطر قبل از ظهور علائم باشد.



طوفان بیولوژیکی کامل

آسیب مزمن (ریفلاکس اسید و صفرا) + التهاب سیستمیک (ناشی از چاقی احشایی) + ناپایداری ژنومی (جهش TP53) = مسیر پیشرفت سرطان.



تشخیص منظومه عوامل خطر – چاقی مرکزی، GERD مزمن، و جنسیت مذکر
بهترین ابزار ما برای مداخله زودهنگام است.

پیشگام در درک سرطان‌های متابولیک

اپیدمیولوژی در حال تحول آدنوکارسینوم مری نیازمند رویکردی جدید در تحقیق، آموزش و آگاه‌رسانی بالینی است. موسسه Zimad متعهد به ارائه تحلیل‌های عمیق و مبتنی بر شواهد برای توانمندسازی جامعه پزشکی پزشکی و پژوهشی است.

برای دسترسی به تحقیقات بیشتر و منابع تخصصی

www.zimad.org



Zimad

Navigating the Complexity of Modern Disease