

A 10-year Survey of Clinicopathological Finding of Laryngeal Lesions in Sari Bu Ali Hospital, Iran (2009-2019)

Somayeh Sheidaei¹,
Mahsa Salehi²,
Rostam Pourmousa³,
Maryam Ghasemi⁴

¹ Assistant Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Pathology Resident, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Assistant Professor, Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Pathology, Immunogenetics Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 14, 2021 ; Accepted February 22, 2022)

Abstract

Background and purpose: Laryngeal cancers are associated with high rates of mortality and disability. No effective screening test is proven for this disease, so, the best way seems to be controlling the disease by identifying and eliminating individual predisposing factors. The aim of this study was to pave the way for a better understanding of the risk factors and factors affecting the type and prognosis of laryngeal lesions.

Materials and methods: A cross-sectional study was performed using the records of patients who had a biopsy in Sari Bu Ali Hospital, between 2009 and 2019. Demographic and clinical information such as age, gender, clinical diagnosis, pathological diagnosis, location of recurrence, recurrent cases, and type of benign tumors were collected.

Results: We studied 423 patients, including 331 (78.3%) males and 92 (21.7%) females, 254 (60%) lived in cities and 169 (40%) patients lived in rural areas. History of narcotics consumption, alcohol, and smoking were seen in 189 (44.6%), 136 (32%), and 312 (74%), respectively. In patients with malignancies, the mean age at onset of disease decreased during the years of study, but in patients with benign lesions the average age of incidence of lesions has increased significantly ($P < 0.05$). In this study, men were found to be at higher risk of developing non-malignant lesions than women.

Conclusion: These findings are a warning and should be considered in educational social and epidemiological programs for preventive measures.

Keywords: laryngeal tumor, clinicopathological evaluation, biopsy

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (207): 67-78 (Persian).

* **Corresponding Author: Mahsa Salehi-** Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.
(E-mail: mahsa.salehi2020@gmail.com)

بررسی کلینیک و پاتولوژیک و عوامل مرتبط با ضایعات حنجره در بیماران بیوپسی شده در بیمارستان بوعلی ساری، یک مطالعه ده ساله 1388-1398

1 سمیه شیدایی
2 مهسا صالحی
3 رستم پورموسی
4 مریم قاسمی

چکیده

سابقه و هدف: ابتلا به سرطان‌های حنجره با مرگ و میر و نیز ناتوانی بالایی همراه است. از آنجایی که هیچ تست غربالگری موثری برای این بیماری به اثبات نرسیده است، به نظر می‌رسد بهترین راه جهت کنترل بیماری، شناخت و حذف فاکتورهای مستعدکننده از زندگی افراد است. لذا این مطالعه به قصد برداشتن گامی موثر در جهت شناخت ریسک فاکتورها و عوامل موثر بر نوع و پروگنوز ضایعات حنجره انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، اطلاعات کلیه بیمارانی که طی سال‌های 88 لغایت 98 در بیمارستان بوعلی شهر ساری بیوپسی شده بودند و پرونده داشتند، جمع‌آوری گردید. در این بیماران تمام ضایعات حنجره اعم از خوش‌خیم و بدخیم از منظر کلینیکوپاتولوژیک بررسی شد. بدین صورت که از طریق پرونده خوانی، اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران نظیر سن، جنسیت، تشخیص بالینی و پاتولوژیک، محل عود، موارد عود و نوع خوش‌خیمی جمع‌آوری و آنالیز شد. **یافته‌ها:** 423 بیمار بررسی شدند. از میان این افراد 331 نفر (78/3 درصد) مرد و 92 نفر (21/7 درصد) زن بودند. 254 نفر (60 درصد) ساکن شهر و 169 نفر (40 درصد) ساکن روستا، 189 نفر (44/6 درصد) سابقه مصرف مواد مخدر، 136 نفر (32 درصد) سابقه مصرف الکل و 312 نفر (74 درصد) سابقه استعمال دخانیات داشتند. در مطالعه حاضر، در گروه دارای بدخیمی میانگین سنی بروز ضایعات در طی سال‌های مورد بررسی کاهش داشته است ولی در ضایعات خوش‌خیم، میانگین سنی بروز ضایعات به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده است ($P < 0/05$). همچنین مردان در مقایسه با زنان ریسک ابتلای بیش‌تری به ضایعات غیر بدخیم دارند.

استنتاج: این مشاهدات بیانگر یک هشدار بوده و لازم است در برنامه‌های آموزشی-اجتماعی و اپیدمیولوژیک جهت اقدامات پیشگیرانه در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: تومور حنجره، ارزیابی کلینیکوپاتولوژیک، بیوپسی

مقدمه

سرطان حنجره یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های سر و گردن به‌شمار می‌آید و به‌عنوان دومین سرطان شایع راه

E-mail: mahsa.salehi2020@gmail.com

مؤلف مسئول: مهسا صالحی - ساری: کیلومتر 17 جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

1. استادیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. دستیار پاتولوژی، گروه پاتولوژی، دانشکده علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. استادیار، گروه گوش و حلق و بینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. استاد، گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات ایمونونئوپلاسما، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1399/11/26 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1399/12/19 تاریخ تصویب: 1400/12/3

حنجره شامل مصرف تنباکو، سیگار و الکل است، در حالی که برخی ترکیبات مرتبط با مشاغل خاص مانند آزبستوز، هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای و گرد و غبار نیز از دسته مواد افزایش‌دهنده ریسک ابتلا به سرطان حنجره می‌باشند. برخی شواهد حاکی از تاثیر فاکتورهای ژنتیک در بروز سرطان حنجره هستند، برای مثال افرادی که سابقه خانوادگی از سرطان‌های سر و گردن دارند ریسک افزایش یافته‌ای برای ابتلا به سرطان حنجره دارند. علی‌رغم اطلاعات بالا هنوز میزان بقای بیماران مرتبط با هر کدام از این فاکتورها مشخص نشده است (21-12). اغلب محققین عامل اصلی در پیشگیری از ابتلا به سرطان‌های حنجره را قطع مصرف سیگار و الکل دانسته‌اند (22). سایر عوامل خطر ساز شامل صنعتی شدن جوامع، افزایش آلودگی محیط‌های شغلی شامل آمین‌های ارگانیک و کربوهیدرات‌های پلی‌سیکلیک، تغییر رفتار و عادات اجتماعی، ویروس‌ها و عفونت‌های مزمن مثل هلیکوباکتر پیلوری، رادیاسیون، لکوپلاکی و کراتوز طناب‌های صوتی و سابقه خانوادگی سرطان‌های سر و گردن می‌باشد (20، 21، 23، 24). از آن‌جا که هیچ تست غربالگری موثری برای این بیماری به اثبات نرسیده است؛ به نظر می‌رسد که بهترین راه جهت کنترل بیماری، شناخت و حذف فاکتورهای مستعدکننده از زندگی افراد می‌باشد (25).

مطالعه حاضر با بررسی ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک ضایعات حنجره در بیماران بیوپسی شده در بیمارستان بوعلی ساری طی سال‌های 1398-1388 قصد دارد گامی موثر در جهت شناخت ریسک فاکتورها و عوامل موثر بر نوع و پروگنوز ضایعات حنجره بردارد. لازم به ذکر است که محدوده زمانی بررسی مطالعه فعلی (کوهورت 10 ساله و از نوع تاریخی یا گذشته‌نگر است)، نمونه‌گیری از شهر ساری (منطقه شمال کشور)، بررسی تمام ضایعات حنجره (اعم از خوش‌خیم و بدخیم) و تعداد بیش‌تر آیت‌های ارزیابی بالینی و پاتولوژیک از موارد اختصاصی و متفاوت مطالعه حاضر با مطالعات قبلی می‌باشد.

داده شده در سال را تشکیل می‌دهند. تومورهای خوش‌خیم حنجره، غیر از پاپیلومای اسکواموس شایع نیستند. اسکواموس سل کارسینوم 98-95 درصد تمامی بدخیمی‌های حنجره را تشکیل می‌دهد. بدخیمی حنجره معمولاً افراد مسن، خصوصاً مردان مسن را درگیر می‌کند و بیش‌ترین شیوع سنی آن در دهه‌های ششم و هفتم زندگی مشاهده می‌شود؛ به نحوی که قبل از سن 45 سالگی نادر است، اما بعد از آن شیوع آن متناسب با سن افزایش می‌یابد (2، 1). سازمان جهانی بهداشت (WHO) در سال 2012 پیشگیری از سرطان و بالا بردن کیفیت زندگی بیماران سرطانی را مورد تاکید قرار داده است. سرطان به‌طور فزاینده‌ای عامل مهمی در بار جهانی بیماری در دهه‌های آینده خواهد بود. با توجه به نرخ رشد فعلی، به نظر می‌رسد که تا سال 2030 سالانه 13 میلیون مرگ ناشی از سرطان در جهان خواهیم داشت. در ایران سالانه بیش از 30000 نفر جان خود را در اثر سرطان از دست می‌دهند. تخمین زده می‌شود که هر سال بیش از 70000 مورد جدید سرطان اتفاق می‌افتد. با توجه به افزایش درصد سالمندی و دور شدن سبک زندگی از محیط پاک و بدون آلاینده سرطان زای صنعتی، انتظار می‌رود موارد بروز سرطان در دو دهه آینده به دو برابر افزایش یابد (3). مطالعات مختلف برخی عوامل خطر سرطان حفره دهان و اوروفارنژیال را به خوبی نشان داده است. استفاده از تنباکو خطر ابتلا به سرطان را به ویژه زمانی که سیگار کشیدن بیش از 20 سال و یا روزانه بیش از 20 عدد باشد به مقدار قابل توجهی افزایش می‌دهد (4، 5). 40-30 درصد از موارد ابتلا به سرطان در جهان را می‌توان به رژیم غذایی ناسالم، کمبود فعالیت فیزیکی و چاقی نسبت داد. 15-10 درصد موارد مربوط به کمبود مصرف میوه و سبزیجات می‌باشد (6، 7). از آن‌جا که غذاهای گیاهی حاوی آنتی‌اکسیدان‌ها و ضدسرطان‌ها می‌باشند؛ می‌توانند نقش اساسی در ایجاد و تعادل با اثرات زیان‌آور فعالیت‌های سرطان‌زا از جمله استفاده از تنباکو ایفا نماید (8-11). شایع‌ترین ریسک فاکتورها برای سرطان

مواد و روش ها

پژوهش حاضر از نوع مطالعات مقطعی است که در آن اطلاعات کلیه بیمارانی که در طی سال‌های 88 لغایت 98 در بیمارستان بوعلی شهر ساری بیوپسی شده‌اند و پرونده داشتند، جمع‌آوری گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل تمام بیمارانی که طی سال‌های 1388 تا 1398 در بیمارستان بوعلی سینا ساری نمونه‌برداری ضایعه حنجره برایشان انجام شد بود و معیارهای خروج از مطالعه شامل بیمارانی که لام نمونه بیوپسی آن‌ها قابل بررسی و تشخیص نبود و بیمارانی که اطلاعات پرونده آن‌ها پس از دو مرحله پیگیری ناقص بود. با رعایت اصول هلسینکی و امانت‌داری و بعد از تایید در کمیته اخلاق (کد اخلاق: IR.MAZUMS.REC.1398.5742) دانشگاه علوم پزشکی مازندران، این مطالعه انجام شد. همچنین این مطالعه، صرفاً یک مطالعه کوهورت بوده و هیچ تهاجم، مداخله یا هزینه اضافی در روند مطالعه به بیمار تحمیل نگردید. اطلاعات مربوط به بیماران به عنوان یک سند پزشکی محرمانه حفظ شد. روش به کار رفته جهت جمع‌آوری داده‌ها، تمام‌شماری است. در نهایت بر اساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه تعداد 423 بیمار انتخاب شدند. در این بیماران تمام ضایعات حنجره اعم از خوش‌خیم و بدخیم از منظر کلینیکوپاتولوژیک بررسی شد. به این صورت که ابتدا از طریق پرونده خوانی، اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران نظیر سن، جنسیت، تشخیص بالینی، تشخیص پاتولوژیک، محل عود، موارد عود، نوع خوش‌خیمی و سایر متغیرهای درج شده در جدول متغیرها جمع‌آوری و در مرحله بعد اطلاعات ناقص پرونده و سایر متغیرها نظیر محل سکونت، مصرف سیگار، مصرف مواد مخدر، شغل و ... از طریق پیگیری تلفنی جمع‌آوری شد. شایان ذکر است بیمارانی که شماره تلفن آن‌ها در پرونده ثبت نشده بود یا پرونده ناقص داشتند از مطالعه خارج شدند. لذا با این توضیح، بیمارانی وارد مطالعه شدند که علاوه بر داشتن معیارهای ورود و خروج در هر دو مرحله پرونده

خوانی و همچنین پیگیری تلفنی نیز اطلاعات آن‌ها ثبت شده بود.

توصیف اطلاعات گردآوری شده به‌وسیله شاخص‌های مرکزی و پراکندگی و جداول فراوانی بیان شد. برای حصول اطمینان از نرمال بودن توزیع متغیرهای کمی از آزمون کلموگروف-اسمیرنف استفاده گردید. علاوه بر این جهت مقایسه متغیرهای کمی با توزیع نرمال در دو گروه از آزمون تی مستقل و در صورت عدم توزیع نرمال از آزمون ناپارامتری معادل آن یعنی من-ویتنی یو و برای سنجش ارتباط بین متغیرهای کیفی از آزمون مربع کای و آزمون دقیق فیشر استفاده شد. همچنین برای بررسی ارتباط متغیرهای مختلف با بدخیمی از رگرسیون لجستیک استفاده شد. تمامی تحلیل‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه 20 در سطح معنی‌داری 0/05 انجام شد.

یافته ها

در این مطالعه 423 بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. از میان این افراد 331 نفر (78/3 درصد) مرد و 92 نفر (21/7 درصد) زن بودند. میانگین سن مراجعه کنندگان $51/94 \pm 15/177$ سال (محدوده 10 تا 95 سال) بود. اکثر مراجعه کنندگان بین 30 تا 70 سال سن داشتند و بیش‌ترین موارد مراجعه مربوط به رنج سنی 40 تا 45 سال با 55 مورد (13 درصد) بود.

در بررسی‌های پاتولوژیک، 268 بیمار (63/3 درصد) non neoplastic، 50 بیمار (11/8 درصد) دارای ضایعه Well Differentiated Squamous Cell Carcinoma، 45 بیمار (10/6 درصد) Moderately Differentiated Squamous Cell Carcinoma، 19 بیمار (4/5 درصد) دارای کارسینوم Poorly differentiated squamous cell carcinoma، 4 بیمار دارای عود (0/9 درصد)، 4 بیمار دارای کارسینوم درجا (0/9 درصد)، 6 بیمار دارای لنفوم (1/4 درصد)، 1 بیمار دارای سارکوم (0/2 درصد)، 1 بیمار دارای کارسینوم

درصد) ساکن روستا بودند. به صورت کلی شیوع ضایعات در شهر بیش تر از روستا بود. در شهر و روستا بیش ترین پاتولوژی های گزارش شده به ترتیب ضایعات غیر بدخیم، اسکواموس سل کارسینوم با تمایز خوب و اسکواموس سل کارسینوم با تمایز متوسط بود. از میان 423 ضایعه گزارش شده، 254 مورد در شهر و 169 مورد در روستا گزارش شده اند.

نتیجه تعداد ضایعات گزارش شده هر پاتولوژی به تفکیک شهر و روستا در جدول شماره 1 آمده است. بر اساس آزمون مربع کای تفاوت توزیع ضایعات در شهر و روستا از لحاظ آماری معنادار نبود ($P=0/789$). از میان 423 نفر مراجعه کننده 136 نفر (32 درصد) دارای سابقه مصرف الکل و 287 نفر (68 درصد) بدون سابقه مصرف الکل بودند. میزان شیوع مصرف مواد مخدر بر اساس ضایعات پاتولوژی در ادامه در جدول شماره 1 آورده شده است. میزان بروز ضایعات بدخیم با مصرف الکل ارتباط معنی دار آماری داشت ($P=0/016$). از میان 423 نفر مراجعه کننده 189 نفر (45 درصد) دارای سابقه مصرف مواد مخدر و 234 نفر (55 درصد) بدون هر گونه سابقه مصرف مواد مخدر بودند. همچنین، 312 نفر (74 درصد) دارای سابقه استعمال دخانیات و 109 نفر (25/8 درصد) بدون سابقه مصرف دخانیات بودند. میزان شیوع مصرف مواد مخدر بر اساس ضایعات پاتولوژی در ادامه در جدول شماره 1 آورده شده است.

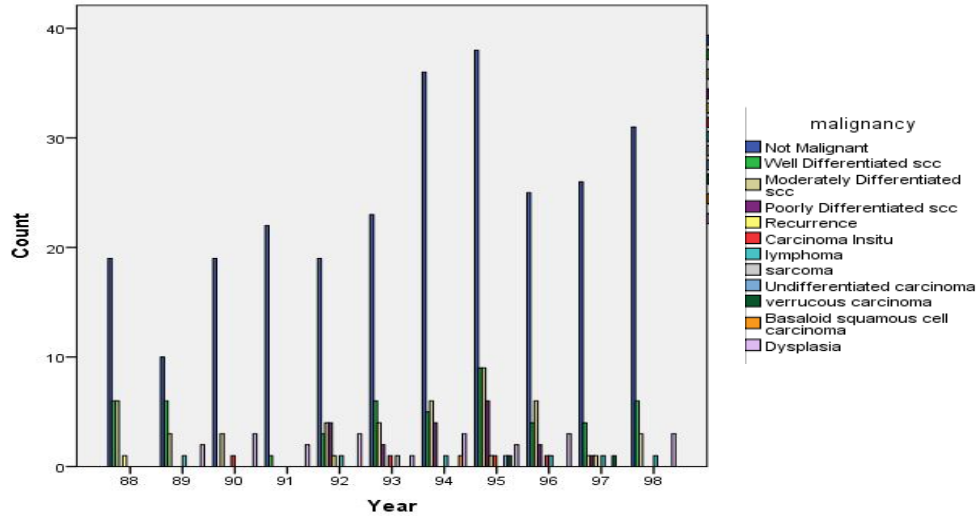
undifferentiated (0/2 درصد)، 2 بیمار دارای کارسینوم وروکوز (0/5 درصد)، 1 بیمار دارای Basaloid SCC (0/2 درصد)، 11 بیمار دارای دیس پلازی خفیف (2/6 درصد)، 9 بیمار دارای دیس پلازی متوسط (2/18 درصد)، 2 بیمار دارای دیس پلازی شدید (0/5 درصد) گزارش شد. در بررسی نمونه های پاتولوژی از نظر دیسپلازی، 401 بیمار (95/2 درصد) بدون دیسپلازی، 11 بیمار دارای دیسپلازی خفیف (2/59 درصد)، 9 بیمار دارای دیسپلازی متوسط (2/18 درصد)، 2 بیمار دارای دیسپلازی شدید (0/5 درصد) بودند. همچنین در توزیع فراوانی در سال های مختلف، دیسپلازی در سال 98 بیش ترین تعداد را داشته است و روند صعودی دیسپلازی در سال ها به تفکیک دارای رابطه معنی دار می باشد ($P=0/017$).

بیش ترین فراوانی مراجعات مربوط به سال های 94-96 بود و سال 95 با 70 مورد مراجعه بیش ترین فراوانی را داشت. تعداد موارد گزارش شده از هر ضایعه به تفکیک سال در نمودار شماره 1 آمده است. بیش ترین گزارشات در بازه زمانی سال های 88 الی 98 به ترتیب متعلق به سال های 94 و 95 است. در تمامی سال ها گزارشات غیر بدخیم بیش ترین تعداد موارد گزارش داده شده را به خود اختصاص می دهند. نهایتاً به صورت کلی 15 درصد کاهش شیوع بدخیمی در طی 10 سال مطالعه گزارش شده است.

254 بیمار (60 درصد) ساکن شهر و 169 بیمار (40

جدول شماره 1: توزیع ضایعات پاتولوژیک به تفکیک محل سکونت، مصرف الکل و مواد مخدر

تعداد کل	dysplasia	Basaloid squamous cell carcinoma	Verrucous carcinoma	Undifferentiated carcinoma	سارکوما	لنفوما	کارسینوما درجا	recurrence	Poorly differentiated	Moderately differentiated	Well differentiated	غیر بدخیمی
254	12	0	1	1	1	4	1	2	10	30	32	160
169	10	1	1	0	0	2	3	2	9	15	18	108
136	0	0	1	0	1	4	2	0	8	12	13	95
287	22	1	1	1	0	2	2	4	11	33	37	173
189	13	0	1	0	1	1	4	3	10	31	32	93
234	9	1	1	1	0	5	0	1	9	14	18	175



نمودار شماره 1: فراوانی مراجعه کنندگان براساس سال مراجعه به تفکیک نوع ضایعه

استفاده از تست ANOVA در گروه دارای بدخیمی و مقایسه روند نزولی به صورت کلی در بین 10 سال متوالی روند کاهش سن به صورت معنی داری در هر سال نسبت به سال قبل مشاهده شده است ($P=0/008$). همچنین به صورت کلی روند صعودی افزایش سن در گروه با عدم بدخیمی به صورت معنی داری در هر سال نسبت به سال قبل گزارش شده است ($P<0/001$).

جدول شماره 2: میانگین سن بیماران به تفکیک بدخیمی و عدم بدخیمی در بازه سال های 1388-1398

سال مراجعه	تعداد بیمار با بدخیمی و دیپلازی	میانگین سن	انحراف معیار	تعداد بیمار با عدم بدخیمی	میانگین سن	انحراف معیار
1388	18	64/11	17/095	14	44/36	16/369
1389	12	56/58	14/381	10	48/80	15/775
1390	11	59/64	11/422	15	39/47	11/070
1391	11	60/27	14/469	14	41/71	12/269
1392	20	61/50	13/636	15	46/40	15/986
1393	16	56/31	10/524	22	43/09	11/555
1394	20	59/00	8/944	36	47/33	14/803
1395	29	54/52	11/534	39	50/97	11/911
1396	17	53/24	17/782	25	59/32	14/949
1397	9	45/00	17/219	26	52/15	16/480
1398	14	46/71	13/708	30	50/07	15/507
مجموع	177	54/56	14/368	246	48/63	14/903

در بین بیماران با تفکیک هیستولوژی بیشترین میانگین سنی مربوط به دو بیمار با Severe dysplasia و poorly differentiated scc و کمترین میانگین سنی

از 423 بیمار 314 بیمار (74/2 درصد) دارای مصرف دخانیات و 109 بیمار مصرف دخانیات نداشتند (25/8 درصد)، در مصرف کنندگان دخانیات 13 بیمار (4/15 درصد) سابقه مصرف یک پاکت در سال، 73 بیمار (23/25 درصد) سابقه مصرف دو پاکت در سال، 102 بیمار (32/5 درصد) سابقه مصرف سه پاکت در سال، 78 بیمار (24/8 درصد) سابقه مصرف چهار پاکت در سال، 33 بیمار (10/5 درصد) سابقه مصرف پنج پاکت در سال و 15 بیمار (4/8 درصد) سابقه مصرف بیش از پنج پاکت در سال داشتند.

میانگین سنی افراد دارای بدخیمی $56/54 \pm 14/368$ سال گزارش شده است در بررسی سن بیماران به تفکیک بدخیمی و عدم بدخیمی در بازه سال های 1388-1398 کمترین میانگین سنی در سال های 97 و 98 گزارش شده است که به ترتیب 45 و 26/71 سال بوده است و بیشترین میانگین سنی در سال 88 با 64/11 سال بوده است. با توجه به جدول شماره 2 روند نزولی در میانگین سنی ابتلا به بدخیمی ها مشاهده می شود، در صورتی که در ضایعات غیر بدخیم این روند صعودی سن مشاهده می شود و کمترین سن ابتلا در سال 91 با 41 سال و بیشترین سن در سال 96 با 59 سال می باشد.

مرد (P=0/001) که 2/8 برابر شانس بدخیمی بیش تری نسبت به زنان دارند (CI95: 5/18-0/05)، مصرف سیگار (P=0/035) که شانس ابتلا به بدخیمی در افراد مصرف کننده سیگار 1/93 برابر بیش تر است (CI95: 3/58-1/046) و متغیر مصرف مواد مخدر (P=0/001) که شانس ابتلا به بدخیمی در افراد مصرف کننده مواد مخدر 2/35 برابر بیش تر است (CI95: 3/83-1/45) و در پیشبینی ابتلا به بدخیمی های حنجره نقش موثری داشتند.

جدول شماره 4: بررسی جنسیت بیماران به تفکیک بدخیمی و عدم بدخیمی

سال مراجعه	بدخیمی و دیپلازی			عدم بدخیمی		
	مرد	زن	مجموع	مرد	زن	مجموع
1388	17	1	18	11	3	14
1389	11	1	12	5	5	10
1390	11	0	11	10	5	15
1391	10	1	11	9	5	14
1392	19	1	20	10	5	15
1393	15	1	16	15	7	22
1394	17	3	20	24	12	36
1395	28	1	29	27	12	39
1396	13	4	17	18	7	25
1397	5	4	9	21	5	26
1398	11	3	14	30	6	30
مجموع			177			246

بحث

در مطالعه حاضر 423 نمونه مورد مطالعه قرار گرفت که از این تعداد 155 مورد بدخیمی و 22 مورد دیسپلازی گزارش شد. این تعداد در مقایسه با مطالعات اپیدمیولوژیک منتشر شده در اروپا و آمریکا حجم نمونه پایین تری داشت، اما تفکیک و ارائه گزارش جامع از موارد ابتلا به سرطان های حنجره به تفکیک ویژگی های دموگرافیک و ریسک فاکتورها، در منطقه محلی شمال ایران بی سابقه است. با توجه به تفاوت های بوم شناختی و توزیع متفاوت ریسک فاکتورها و عوامل حفاظت کننده محیطی و نیز تفاوت های ژنتیکی ساکنان مناطق مختلف، ارائه اطلاعات به روز و محلی در مناطق جغرافیایی متفاوت از اهمیت اپیدمیولوژیک برخوردار است. همچنین با بررسی ریسک فاکتورهای محلی و ارتباطات آنها با میزان بروز سرطان حنجره و نیز نوع ضایعه

مربوط به بیماران مبتلا به لنفوم و ضایعات خوش خیم با 42/67 سال سن بود. با استفاده از تست ANOVA در مقایسه بین گروه های مختلف تفاوت بین هیستولوژی ها معنادار نبود (P=0/265). همچنین، با توجه به پراکندگی مختلف در هیستولوژی اگر در پنج گروه غیر بدخیم، Well Differentiated Squamous cell carcinoma، Moderately Differentiated Squamous cell carcinoma و Squamous cell carcinoma Poorly Differentiated سایر دسته بندی کنیم نیز این تفاوت میانگین سنی معنادار نمی شود (P=0/119) (جدول شماره 3).

جدول شماره 3: میانگین سن بیماران به تفکیک هیستولوژی

نوع بدخیمی	تعداد (درصد)	انحراف معیار ± میانگین
بدون بدخیمی	268 (63/4)	49/09 ± 15/298
Well Differentiated scc	50 (11/8)	55/46 ± 11/959
Moderately Differentiated scc	45 (10/6)	57/58 ± 13/193
Poorly Differentiated scc	19 (4/5)	60/16 ± 14/811
Recurrence	4 (0/9)	50/75 ± 16/378
Carcinoma Insitu	4 (0/9)	57/75 ± 8/655
lymphoma	6 (1/4)	42/67 ± 26/666
sarcoma	1 (0/2)	60/00 ± 0
Undifferentiated carcinoma	1 (0/2)	56/00 ± 0
verrucous carcinoma	2 (0/5)	52/50 ± 9/192
Basaloid squamous cell carcinoma	1 (0/2)	58/00 ± 0
Dysplasia	22 (5/2)	60/86 ± 12/695
Total	423 (100)	51/94 ± 15/177

در بررسی جنسیت بیماران به تفکیک بدخیمی و عدم بدخیمی در بازه سال های 1388-1398 بیش ترین تعداد بیماران بدخیم مربوط به سال 95 و شامل 29 بیمار بوده است، با استفاده از تست پیرسون در مقایسه جنسیت، تعداد مردان نسبت به زنان دارای ضایعات بدخیم بیش تری بودند (P=0/001)، اگر چه بروز بدخیمی در زنان طی 10 ساله مطالعه روند افزایشی را نشان داد (P<0/005) (جدول شماره 4).

همچنین بیش ترین تعداد بیماران غیر بدخیم مربوط به سال 95 شامل 39 بیمار بوده است و در ضایعات غیر بدخیم نیز تعداد مردان نسبت به زنان در ضایعات بدخیم بیش تر گزارش شده است (P=0/007).

از رگرسیون لجستیک برای بررسی ارتباط متغیرهای مختلف با بدخیمی استفاده شد. نهایتاً متغیرهای جنس

داشته باشد. همراهی مطالعات با بررسی‌های ژنتیکی برای دسته‌بندی صحیح‌تر بیماران احتمالاً در جهت به نتیجه رسیدن روند بروز این سرطان از دیدگاه آماری مفید خواهد بود.

در مطالعه حاضر، بیش‌ترین تعداد بیماران بدخیم مربوط به سال 1395 و شامل 29 بیمار بوده است و در مقایسه جنسیتی، تعداد مردان نسبت به زنان دارای ضایعات بدخیم بیش‌تری بودند ($P=0/001$). شاید بتوان این شیوع بیش‌تر سرطان در مردان نسبت به زنان را به شیوع بیش‌تر مواجهه مردان با ریسک فاکتورهای سرطان حنجره و به خصوص سیگار ارتباط داد. با این وجود تفاوت‌های دیگر جنسیتی نیز باید مدنظر قرار گیرد. همچنین پیک شیوع بدخیمی در سال 1394 و 1395 مشاهده می‌شود که نهایتاً به‌طور متوسط 15 درصد کاهش شیوع بدخیمی گزارش شده است. در مطالعه دانمارک، در طی سال‌های مورد بررسی تعداد مردان مطالعه به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داشت ($1/3-0/7=95$ درصد CI) ولی تعداد زنان تغییر قابل ملاحظه‌ای نداشت (26). از آنجایی که میزان مرگ و میر با شیوع نسبت مستقیم دارد، در مطالعه دیگری که میزان مورثالیتی در افراد مبتلا به کانسر حنجره را در کلیه کشورهای اروپایی در بازه‌های ده ساله از 1990 تا 2012 مورد بررسی قرار داد مشخص شد که میزان مرگ و میر در مردان در کشورهای اروپایی شامل فرانسه، ایتالیا و اسپانیا در دهه اخیر نسبت به دهه قبلی کاهش داشته است، در صورتی که مرگ و میر مردان در کشورهای مرکزی و شرقی نظیر مجارستان، اوکراین و روسیه در دهه اخیر نسبت به دو دهه قبلی در بیش‌ترین میزان قرار داشته است. شاید بتوان الگوی مذکور را با تغییرات اجتماعی و صنعتی این کشورها و توسعه تکنولوژیک و نیز تغییرات سطح خدمات بهداشتی و مراقبتی و استانداردهای زندگی مرتبط دانست. به‌علاوه بررسی‌های انجام شده در این مطالعات، کاهش میزان مرگ و میر زنان در همه کشورهای اروپایی (و در بدترین حالت

پاتولوژیک و شدت آن، میزان اهمیت هر کدام از ریسک فاکتورهای محیطی و نیز ریسک فاکتورهای ژنتیکی میسر می‌شود. هر چند در جهت جمع‌بندی و ادغام نتایج مطالعات محلی با یکدیگر برای به‌دست آمدن تصویری واضح در ابعاد جهانی، رعایت استانداردهای اندازه‌گیری و ثبت اطلاعات ضروری به نظر می‌رسد. در این مطالعه با اتکا به تشخیص‌های پاتولوژی و درجه‌بندی ریسک فاکتورها و نیز تشخیص‌های بالینی و پاتولوژی تلاش بر رعایت استانداردها و ارائه اطلاعات حداکثری برای بررسی‌های آتی بود. با توجه به اطلاعات ارائه شده در شمال ایران، از 155 مورد بدخیمی حداکثر تعداد بیماران در سال 1391 و شامل 20 بیمار و کم‌ترین تعداد در سال 1397 بود که به 9 بیمار کاهش یافته بود، اما این کاهش از لحاظ آماری قابل ملاحظه نبود. در مطالعه‌ای در دانمارک که در سال 2019 منتشر شده و به بررسی 8748 بیمار مبتلا به کانسر حنجره در بین سال‌های 1980 تا 2014 پرداخته بود تعداد بیماران که در سال 1980 به ازای هر 100 هزار نفر 3/2 بیمار بود به 2/3 در سال 2014 کاهش یافت ($1/1-0/6=95$ درصد CI) 0/8 درصد اما این کاهش مشابه مطالعه حاضر از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (26).

در سال 2016 مطالعه‌ای در استکاتلند منتشر شد که به بررسی بیماران مبتلا به کانسرها‌ی حفره دهان و حنجره در سال‌های 1975 تا 2012 پرداخته بود، بیماران مبتلا به کانسر حنجره شامل 9753 بیمار بودند که در بازه 1975 تا 2012 شیوع بیماری 12 درصد افزایش داشت ولی این افزایش مشابه مطالعه حاضر قابل ملاحظه نبود ($1/35-0/92=95$ درصد، $RR=1/12$) و در بازه زمانی 2000 تا 2012 به تفکیک نیز 23 درصد کاهش داشته است ($0/90-0/65=95$ درصد CI، $RR=0/77$) (27). بنابراین با توجه به نتایج مطالعه حاضر و مطالعات فوق به نظر می‌رسد اظهار نظر در مورد افزایش و یا کاهش بروز سرطان حنجره نیاز به بررسی‌های بیش‌تر و دقیق‌تر بر اساس ویژگی‌های دموگرافیک اعم از سن، جنس و نژاد

وضعیت ثابت مرگ و میر) را در دهه 2000 تا 2012 نسبت به دهه قبل گزارش کردند (28).

در مطالعه اسکاتلند در بازه زمانی 1975 تا 2012، شیوع کانسر حنجره در مردان 4/77 برابر بیش تر از زنان گزارش شده است (4/54-5/01=95 درصد CI، RR=4/77). آن‌ها گزارش کردند که روند ابتلا در مردان ثابت و در زنان رو به افزایش است (27). در مطالعه دیگری که در سال 2017 از دیتا SEER در ایالات متحده آمریکا گزارش شده است به‌طور قابل ملاحظه‌ای شیوع کانسر حنجره در مردان بیش تر است که این در همه مطالعات نیز تایید شده است. در بین سال‌های 2001 تا 2012 شیوع در مردان رو به کاهش است و سالانه این کاهش 2/09 درصد گزارش شده است همچنین در زنان نیز کاهش 1/71 درصد سالانه مشاهده شد (29).

در مطالعه ما، در ضایعات بدخیم بیش ترین سن ابتلا در بازه 50 تا 70 سالگی گزارش شد که نسبت به مطالعه دانمارک سن درگیری پایین تر است. همچنین در مطالعه دانمارک از نظر تغییر سن شیوع سرطان حنجره در بین سال‌های 1980 تا 2014، در هر دو جنس زن و مرد بیش ترین شیوع در بازه سنی 70 تا 80 سال گزارش شد (26). در سال 2016 مطالعه‌ای در استکهلم منتشر شد که به بررسی بیماران مبتلا به کانسرهای حفره دهان و حنجره در سال‌های 1975 تا 2012 پرداخته بود، کانسر حنجره در بازه سنی 71 تا 75 سال بیش ترین شیوع را داشته است که نسبت به مطالعه ما بیماران دارای سن بالاتری بودند (27).

در مطالعه سال 2017 در ایالات متحده از دیتا SEER، در ارتباط با ترند سنی، که بسیار با مطالعه ما همخوان است بیان می‌کنند که در بازه سال‌های 2001 تا 2012، بیش ترین تعداد مربوط به بازه 50 تا 59 سال و پس از آن 40 تا 49 سال است و روند کاهش سنی قابل ملاحظه‌ای در افراد مبتلا به کانسر حنجره وجود دارد ($P < 0/001$) (29).

بر اساس مقاله‌ای که Barrington-Trimis و همکاران در سال 2020 منتشر کردند، تعداد افرادی که

در طی سال‌های 2002 تا 2018 در سنین پایین تر شروع به مصرف سیگار کرده‌اند بیش از دو برابر شده است (30). از این رو با افزایش شیوع مصرف سیگار به عنوان اصلی ترین ریسک فاکتور شناخته شده برای بروز ضایعات پاتولوژیک حنجره، شاید بتوان کاهش سن بروز سرطان‌های حنجره را همراستا با افزایش میزان مواجهه افراد در سنین پایین تر دانست.

در ارتباط با ضایعات خوش خیم، بر خلاف ضایعات بدخیم یافته‌های این مطالعه بر افزایش میانگین سن بروز ضایعات از 41/71 به 59/32 سال حکایت دارند که از لحاظ آماری رشدی معنادار دارد ($P=0/001$). در مطالعه‌ای که Jung بر روی شیوع ضایعات خوش خیم تارهای صوتی در جمعیت کره‌ای در فاصله سال‌های 2006 تا 2015 انجام داد، بروز ضایعات در ابتدا با افزایش سن افزایش پیدا کرده و سپس در فاصله سن 65-70 سالگی شیوع ضایعات رو به کاهش گذاشت (31). در اطلاعات منتشر شده در این مطالعه ریسک ابتلای زنان بالاتر از مردان گزارش شده است که بر خلاف یافته‌های مطالعه ماست. این عدم همگرایی نتایج به دلیل تفاوت در ضایعات مورد بررسی است به صورتی که ضایعات مورد بررسی در این مطالعات دسته‌بندی بزرگ تری را در مقایسه با مطالعه Jung در بر می‌گیرند. با توجه به نتایج مطالعه فعلی و با توجه به مواجهه بیش تر مردان با سیگار به عنوان ریسک فاکتور مهم ابتلای به ضایعات حنجره، یافته‌های این مطالعه مبنی بر درگیری بیش تر مردان در مقایسه با زنان ($P=0/007$) به نظر می‌رسد، سیگار در بروز پاتولوژی‌های خوش خیم در ناحیه حنجره نیز مشابه با ضایعات بدخیم ارتباط مهمی دارد.

در بررسی ماهیت ضایعات، پولیپ‌های خوش خیم پیک بروز در سنین 35 تا 40 سالگی دارند. این در حالی است که بروز ضایعات خوش خیم و بدخیم در سنین بالاتری است. با توجه به ماهیت سرطان‌ها و ضایعات حنجره‌ای و اهمیت بالای تشخیص زودهنگام در کنترل پیش‌آگهی بیماری، به نظر می‌رسد در صورت توسعه

همچنین بروز دیسپلازی در جمعیت مورد مطالعه به طرز معنی داری افزایش پیدا کرده است. اگرچه در مردان شانس بدخیمی بیش تری نسبت به زنان مشاهده شد، در گروه زنان نیز بروز بدخیمی طی سال‌های مطالعه روند افزایشی نشان داد. در ارتباط با مصرف سیگار و مواد مخدر با توجه این که شانس ابتلا به بدخیمی در افراد مصرف کننده بیش تر بود این دو مورد مهم ترین ریسک فاکتورهای بدخیمی شناسایی شده‌اند. این مشاهدات بیانگر یک هشدار بوده و لازم است در برنامه‌های آموزشی - اجتماعی و اپیدمیولوژیک جهت اقدامات پیشگیرانه در نظر گرفته شود.

محدودیت مطالعه

در این پژوهش به منظور زمینه‌یابی از تماس تلفنی استفاده شد و به دلیل پرسش‌هایی از قبیل مصرف مواد مخدر و الکل ... ممکن است برخی از افراد از ارایه پاسخ واقعی خودداری کرده و پاسخ غیر واقعی داده باشند. از محدودیت‌های دیگر مطالعه به علت بررسی تمامی موارد اعم از خوش خیم، بدخیم و دیسپلازی در این ده سال تعداد موارد دیسپلازی کم تر از حد نیاز برای معنی دار شدن به دست آمد.

منابع مالی

این تحقیق با حمایت‌های دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شد.

استانداردها و معیارهای غربالگری، دهه چهارم زندگی به ویژه در مردان دارای ریسک فاکتورهای زمینه‌ای، زمان مناسبی برای غربالگری‌های سرطان‌های حنجره باشد.

در بررسی‌ها ارتباط معنی دار آماری در مصرف الکل با بروز کلی ضایعات در حنجره مشاهده شد. این یافته همراستا با یافته‌های سایر محققان می‌باشد (4،5،12،14). در ارتباط با اثر مخدوش کنندگی احتمالی مصرف سیگار به همراه الکل، La Vecchia با اتکا به بررسی‌هایش که در مطالعه‌ای در سال 2008 منتشر کرد، این اثر مخدوش کنندگی بالقوه را رد کرده و الکل را ریسک فاکتوری مستقل برای بروز سرطان‌های حنجره می‌داند. در این مطالعه متاآنالیز که اطلاعات حاصل از 20 مطالعه منفرد در سرتاسر جهان جمع‌بندی شده‌اند، ریسک ابتلا به سرطان‌های حنجره در ارتباط با مصرف الکل وابسته به دوز عنوان شده است. در این بررسی ارتباط بین ضایعات سوپراگلوتیک با مصرف الکل در مقایسه با سایر ضایعات ارتباط قوی تری بوده است (32). با توجه به این همراهی و با توجه به اثر مخرب هر دو عامل بر روی اپی تلیوم و سایر بافت‌های ناحیه حنجره و نیز اثر تخریبی آن‌ها بر روی مکانیسم‌های محافظتی ناحیه حنجره، وجود سینرژی در مصرف همزمان سیگار و الکل به دور از ذهن نیست که نیازمند بررسی‌های بیش تر است.

با توجه به بررسی‌های انجام شده در مطالعه حاضر، روند کاهشی در سن ابتلا به بدخیمی مشاهده شد و

References

- Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2003; 8(6): 541-552.
- Hasani Afshar A. Laryngeal tumors and investigation of 163 cases in West Azerbaijan province. *Urmia Med J* 1991; 2(1-2): 23-40 (Persian).
- Education MoHaM, editor. Iranian Annual of National Cancer Registration Report 1387.
- Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99(23): 1801-1810.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al.

- Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(10): 777-789.
6. Popkin BM. Understanding global nutrition dynamics as a step towards controlling cancer incidence. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(1): 61-67.
 7. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(10): 1091-1094.
 8. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol* 2009; 45(4-5): 340-350.
 9. Kane MA. The role of folates in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Detect Prev* 2005; 29(1): 46-53.
 10. Rossi M, Garavello W, Talamini R, Negri E, Bosetti C, Dal Maso L, et al. Flavonoids and the risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(8): 1621-1625.
 11. Garavello W, Rossi M, McLaughlin J, Bosetti C, Negri E, Lagiou P, et al. Flavonoids and laryngeal cancer risk in Italy. *Annals Oncol* 2007; 18(6): 1104-1109.
 12. Ramroth H, Dietz A, Becher H. Interaction effects and population-attributable risks for smoking and alcohol on laryngeal cancer and its subsites. *Methods Inf Med* 2004; 43(5): 499-504.
 13. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Fabiánová E, Fletcher T, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006; 164(4): 367-375.
 14. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2002; 13(10): 957-964.
 15. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer* 2005; 116(3): 451-457.
 16. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, Estéve J, Pisani P, Crosignani P, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: an international case-control study in France, Italy, Spain, and Switzerland. *Cancer Causes Control* 2003; 14(3): 203-212.
 17. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108(6): 907-911.
 18. mroth H, Dietz A, Ahrens W, Becher H. Occupational wood dust exposure and the risk of laryngeal cancer: A population based case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 2008; 51(9): 648-655.
 19. Ramroth H, Ahrens W, Dietz A, Becher H. Occupational asbestos exposure as a risk factor for laryngeal carcinoma in a population-based case-control study from Germany. *Am J Ind Med* 2011; 54(7): 510-514.
 20. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Maso LD, et al. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer* 2009; 124(2): 394-401.
 21. Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, Dietz A, Ramroth H. Effects of tumour stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review

- and a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011; 268(2): 165-179.
22. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of laryngeal cancer: an exploratory factor analysis in Uruguayan men. *Int Cancer* 2007; 121(5): 1086-1091.
 23. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. *Cancer statistics 2006*; 56(2): 106-30.
 24. Sepulveda AR, Graham DY. Role of *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(2): 517-535.
 25. Sarafraz M, Nikakhlagh S, Ghazipour A, Saki N, Ahmadi K. Comparative evaluation of laryngeal cancer risk factors in elderly and non-elderly patients. *Jundishapur Sci Med J* 2009;7(4): 479-485 (Persian).
 26. Nahavandipour A, Jakobsen KK, Grønhoj C, Hebbelstrup Jensen D, Kim Schmidt Karnov K, Klitmøller Agander T, et al. Incidence and survival of laryngeal cancer in Denmark: a nation-wide study from 1980 to 2014. *Acta Oncologica* 2019; 58(7): 977-982.
 27. Purkayastha M, McMahon AD, Gibson J, Conway DI. Trends of oral cavity, oropharyngeal and laryngeal cancer incidence in Scotland (1975–2012)—a socioeconomic perspective. *Oral oncol* 2016; 61: 70-75.
 28. Chatenoud L, Garavello W, Pagan E, Bertuccio P, Gallus S, La Vecchia C, et al. Laryngeal cancer mortality trends in European countries. *Int J Cancer* 2016; 138(4): 833-842.
 29. Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA, Moubayed S, Moshier E, Urken ML. Epidemiological trends of head and neck cancer in the United States: a SEER population study. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 75(12): 2562-2572.
 30. Barrington-Trimis JL, Braymiller JL, Unger JB, McConnell R, Stokes A, Leventhal AM, et al. Trends in the age of cigarette smoking initiation among young adults in the US From 2002 to 2018. *JAMA* 2020; 3(10): e2019022-e.
 31. Jung SY, Chun MS, Chung SM, Kim HS. Trends in the incidence and treatment of benign vocal fold lesions in Korea, 2006–2015: a nationwide population-based study. *J Voice* 2020; 34(1): 100-104.
 32. La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur J Cancer Prev* 2008; 17(2): 116-124.