

## سرطان مری در ایران

دکتر رضا ملک زاده<sup>\*</sup>، دکتر شهریار سمنانی<sup>\*\*</sup>، دکتر علیرضا سجادی<sup>\*\*\*</sup><sup>\*</sup>استاد مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران<sup>\*\*</sup>دانشیار مرکز تحقیقات گوارش دانشگاه علوم پزشکی گلستان گرگان<sup>\*\*\*</sup>پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

## چکیده

سرطان مری پس از سرطان معده دومین و سومین سرطان شایع به ترتیب در مردان و زنان ایرانی است. تخمین زده می شود که هر سال نزدیک به ۵۸۰۰ نفر ایرانی در اثر سرطان مری فوت می کنند. در ایران هنوز سرطان نوع SCC بیش از ۹۰ درصد سرطانهای مری را تشکیل می دهد ولی سرطان انتهایی مری نوع آدنوکارسینوما به تدریج در حال افزایش است.

میزان بروز (ASR) سرطان مری در منطقه شمال شرق استان گلستان ایران در ۳۵ سال پیش ۱۰۰ در صد هزار نفر در مردان و زنان گزارش گردیده ولیکن بر اساس مطالعات جدید میزان بروز (ASR) سرطان مری نوع SCC (Squamous cell carcinoma) طی ۲۵ سال گذشته به کمتر از نصف کاهش یافته است. این کاهش پس از بهبود چشمگیر در وضعیت اقتصادی، اجتماعی و فرهنگی منطقه رخ داده است. میزان بروز (ASR) سرطان مری نوع SCC در منطقه جنوب کشور و استان کرمان ۳ در مردان و ۲ در زنان بود، که کمتر از یک دهم میزان بروز استان گلستان است. علل بروز بالای سرطان مری در شمال شرق ایران در مطالعات متعدد در سه دهه گذشته و به خصوص طی ده سال اخیر مورد بررسی دقیق قرار گرفته است. مهمترین عوامل موثر در ایجاد این سرطان عدم مصرف کافی میوه جات و سبزیجات، مصرف چای داغ، مصرف تریاک و مشتقات آن همراه با دخانیات، عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده، مصرف آب آشامیدنی غیر بهداشتی و فقر و تنگدستی برآورد شده است. همچنین وجود نوعی استعداد ژنتیک در بین جمعیت ساکن در شمال شرق ایران به عنوان یکی از علل شیوع بالا مطرح می باشد. مهمترین مواد سرطان زا (Mutagen) نیز عبارتند از هیدروکربورهای آروماتیک حلقوی (PAH) و ترکیبات نیتروز آمین (Nitrosamine-N) که به روشهای گوناگون به مری می رسند. برای طراحی برنامه پیشگیری اولیه و ثانویه این بیماری مطالعات و پژوهش های متعدد و وسیعی هم اکنون در منطقه شمال شرق ایران با تشکیل یک کوهورت پنجاه هزار نفری با پیگیری ده ساله در دست انجام است. پیش بینی می شود بر اساس شواهد علمی و متقن حاصل از این مطالعه آینده نگر (prospective) بتوان برنامه های پیشگیری موثر و قابل انجام در این منطقه را طراحی نمود.

کلیدواژه: سرطان مری، میزان بروز، عوامل خطر ساز

گوارش / دوره ۱۳، بهار ۱۳۸۷، ۲۵-۳۴

۲۰۲۵ تا حدود ۴۵٪ در کشورهای پیشرفته افزایش یابد. ایران به عنوان یک کشور در حال توسعه، در سال های اخیر دارای رشد قابل توجه جمعیت بوده و وضعیت اقتصادی - اجتماعی جامعه نیز تغییراتی داشته است. گزارش های اخیر نشان می دهد که انواع مختلف سرطان ها، دومین علت مرگ پس از سوانح و تصادفات را بعد از بیماریهای قلبی عروقی تشکیل می دهد. (۱-۳) در ایران سالیانه در حدود ۵۱۰۰۰ مورد جدید سرطان رخ میدهد. بیشترین ارگان درگیر از هر دو جنس دستگاه گوارش می باشد (۳۸٪) که حدود ۶۵۰۰ مورد آن سرطان مری است. (۴)

سرطان مری (Esophageal Cancer -EC) دو گروه اولیه سلولی شامل

## هدف

سرطان یکی از شایع ترین علل مرگ در جهان می باشد، که بروز و شیوع آن در حال افزایش است. تخمین زده می شود که میزان شیوع سرطان تا سال

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی،

مرکز تحقیقات گوارش و کبد

تلفن و نمابر: ۸۸۲۲۰۰۲۶

آدرس الکترونیکی: malek@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۱۰ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۷/۳/۱۱

تاریخ پذیرش: ۸۷/۳/۱۲

داده است که علل اصلی سرطان نوع SCC سیگار و الکل نبوده بلکه عوامل دیگری مطرح هستند. (۱۸-۲۰)، در جدول شماره (۴) عوامل موثر در بروز سرطان مری نوع SCC در کشورهای پیشرفته و در حال توسعه با هم مقایسه شده است.

سرطان سلول سنگفرشی (SCC) و آدنوکارسینوما (Adenocarcinoma - ADC) دارد که هر دو از جمله کشنده ترین سرطان ها با بقای عمر پنج ساله کمتر از ۱۰٪ محسوب می شوند. (۵)

#### اپیدمیولوژی:

تخمین زده شده که از ۳۵۰۰۰ مورد مرگ سالیانه ناشی از سرطان که در ایران اتفاق می افتد حدود ۵۸۰۰ مورد مرگ ناشی از سرطان مری باشد، و از نظر آماری ایران دومین کشور دارای بالاترین مرگ و میر در اثر سرطان در بخش شرقی خاورمیانه سازمان بهداشت جهانی است. (۴)، میزان بروز سرطان مری در نقاط مختلف جهان و در استان های ایران بسیار متفاوت است. (۳ و ۱)، در جدول شماره (۱) میزان بروز تطبیق داده شده سنی (ASR) سرطان مری را در سطح جهان و در جدول شماره (۲) در استان های مختلف ایران نشان داده شده است. (۴-۶-۹)

تا حدود سی سال پیش سرطان مری نوع سنگفرشی (SCC) در سطح جهان از جمله کشورهای غربی شایع ترین نوع و نزدیک به ۹۰٪ سرطان های مری را تشکیل می داد. طی بیست سال گذشته به تدریج میزان شیوع سرطان مری نوع SCC در آمریکای شمالی و اروپای غربی کاهش یافته به نحوی که امروزه فقط ۴۰٪ سرطان های مری را تشکیل می دهد. همزمان با این کاهش در میزان شیوع سرطان نوع SCC سرطان نوع آدنوکارسینوما (ADC) انتهای مری رو به افزایش می باشد بنحوی که هم اکنون ۶۰٪ از سرطان های مری در آمریکای شمالی و اروپای غربی را تشکیل می دهد. (۳ و ۱۰-۱۱)

در کشورهای جهان سوم از جمله چین و ایران هنوز هم سرطان مری نوع SCC شایع ترین نوع سرطان مری است و نزدیک به ۹۰٪ سرطان های مری را تشکیل می دهد. (۱۲)، مطالعات جدید در ایران نشان می دهد که طی بیست سال اخیر سرطان مری نوع SCC رو به کاهش نهاده و سرطان نوع ADC روندی فزاینده داشته است. (۸ و ۱۳)، این تغییرات در اپیدمیولوژی انواع سرطان مری در جهان و ایران ۲ تا ۳ دهه پس از ارتقا سطح بهداشت و توسعه فرهنگی، اقتصادی و اجتماعی رخ داده و مشخصاً متعاقب اپیدمیولوژی چاقی و رفلکس اسید از معده به مری صورت گرفته است. (۱۴ و ۱۵)

#### سرطان مری نوع سنگفرشی SCC :

علل اصلی سرطان مری نوع SCC در کشورهای پیشرفته مانند آمریکا مصرف تنباکو، نوشیدن زیاد الکل، رژیم غذایی فاقد میوه ها و سبزیجات تازه و وضعیت اجتماعی - اقتصادی پایین، گزارش شده است. سایر عوامل خطر احتمالی شامل جنس مرد و نژاد آفریقایی - آمریکایی است. (۱۶ و ۱۷)

مطالعات انجام شده در چین، ایران و سایر کشورهای در حال توسعه نشان

جدول شماره ۱: مقایسه میزان های (ASR) مختلف مرگ و میر ناشی از سرطان مری (SCC) در سطح جهان (سال ۱۹۸۰ میلادی)

منطقه‌ی جغرافیایی	ASR
۱- مناطق با ریسک خیلی بالا	
لینشان چین	>۱۰۰
گنبدکاووس - ایران	>۱۰۰
۲- مناطق با ریسک متوسط	
آفریقای جنوبی - ترانساکا	۳۳
فرانسه (کالوادوس)	۲۴
سیاه پوستان فقیر در آمریکا	۲۹
۳- مناطق با ریسک پایین	
سفید پوستان آمریکا	۴
کرمان - ایران	۳

جدول شماره ۲: میزان بروز (ASR) سرطان مری در استان های مختلف ایران (سال ۲۰۰۰ میلادی)

استان	میزان بروز در مردان در هر صد هزار نفر	میزان بروز در زنان در هر صد هزار نفر
گلستان ۸	۴۳/۳	۳۶/۳
اردبیل ۶	۱۵/۴	۱۴/۴
سمنان ۹	۱۱/۷	۸/۸
کرمان ۷	۳/۰	۲/۱
ایران (تخمین) ۴	۱۷/۶	۱۴/۴

جدول شماره ۳: کاهش میزان بروز (ASR) سرطان سنگفرشی مری در شمال شرق ایران در یک دوره سی ساله ۸

تاریخ مطالعه	مردان ASR	زنان ASR
۱۹۷۰	۳۹	۱۰۰
دکتر محبوبی و همکاران		
۲۰۰۳	۴۴	۶۳
دکتر سمنانی و همکاران		

شانس ابتلا به ACD مری را کاهش می دهد ولی سیگار کشیدن و علائم رفلاکس اسید از مری به معده شانس ابتلا به ACD مری را افزایش می دهند. یکی دیگر از علل مهم سرطان نوع ACD مری، چاقی و اضافه وزن است. پیش بینی می شود با توجه به اپیدمی مهم چاقی در ایران که همراه با اپیدمی رفلاکس اسید از معده به مری و کاهش میزان عفونت با هلیکوباکتر پیلوری می باشد در آینده شیوع این نوع سرطان را به نحو چشمگیری افزایش دهد. نسبت مرد به زن در سرطان نوع ACD مری در ایران مشابه آمریکا است. (۱-۳)، بنابراین بر خلاف سرطان نوع SCC که نسبت میزان شیوع مرد و زن در ایران مساوی است در سرطان نوع ACD جنس مرد به عنوان یک عامل خطر مهم تلقی می شود. (۲۹)

جدول ۶- عوامل موثر در بروز سرطان آدنوکارسینوما مری در اردبیل

ایران ۲۹

P Value	Adjusted Odd Ratio	فاکتورهای موثر
۰/۱۳۱	۰/۲۶	کاهش شدید پپسینوژن سرم (گاستریت آتروفیک)
۰/۰۲۵	۰/۲۵	عفونت با هلیکوباکتر پیلوری معده
۰/۰۰۱	۲۸	علائم هفتگی رفلاکس اسید معده به مری
۰/۰۰۷	۴/۷	سیگار کشیدن

فرضیات مهم در مورد اتیولوژی SCC در ایران:

در مطالعات ۳۵ سال پیش در شهر رشت در جنوب غربی دریای خزر و نواحی اطراف آن، میزان بروز استاندارد شده سرطان مری (SCC) برای سن (ASR) در مردان ۲۰ در ۱۰۰ هزار و در زنان ۱۰ در ۱۰۰ هزار بوده است. (۳۰)، میزان پایین این بروز و جنس غالب مرد در این ناحیه، مشابه مطالعات اپیدمیولوژیک سرطان مری در بسیاری از کشورهای غربی می باشد. در مقابل، در جنوب شرقی دریای خزر در اطراف شهر گنبد، به سمت شرق، میزان شیوع در زنان تقریباً برابر با مردان بوده و میزان بروز استاندارد شده برای سن در این نوع سرطان نسبت به سایر نقاط جهان، بیشترین میزان گزارش شدهی آن در زنان می باشد. (بیش از ۱۰۰ در ۱۰۰ هزار نفر) ۳۰ میزان بالای سرطان مری در زنان یک یافته اپیدمیولوژیک نادر است که فقط در منطقه لینزاین\* در چین با بروز بیش از ۱۰۰ در ۱۰۰ هزار نیز گزارش شده است. (۱۰۹)، احتمال ابتلای بسیار بالا و الگوی بروز غیر معمول از نظر جنس، حضور احتمالی عامل خطر بسیار قوی را در هر دو جنس مطرح می کند. علاوه بر شمال ایران، سرطان مری در بسیاری از مناطق شرقی و مرکزی آسیا مثل ترکمنستان، ازبکستان (۲۱)، قزاقستان (۳۲) و مناطقی از چین (۱۸) گزارش شده است. این مناطق جغرافیایی با احتمال ابتلای بالا از شمال تا چین، در مسیر جاده ابریشم گسترش یافته و کمربند آسیای مرکزی سرطان مری نامیده می شوند. اگر چنین کمربندی در مسیر جاده ابریشم وجود داشته باشد، حضور عوامل خطر محیطی مشترک در میان قبایل ترک و مغول که در طول این مسیر ساکن

\* Linxian

جدول شماره ۴: عوامل موثر در بروز سرطان مری نوع سنگفرشی (SCC) در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه

مناطق با ریسک بالا (چین، ایران، آمریکای جنوبی)	مناطق با ریسک پایین (آمریکای شمالی، اروپای غربی)
رژیم غذایی	رژیم غذایی
چای داغ	الکل
مصرف تریاک	دخانیات (تنباکو)
فقر	فقر
بهداشت پایین دهان و دندان	عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده
†PAH	
Nitrosamine	
سابقه ی خانوادگی	
عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده	
دخانیات (تنباکو)	

† Polycyclic Aromatic Hydrocarbons

مطالعات متعدد انجام شده در مورد علل سرطان مری نوع SCC در منطقه گنبد از استان گلستان توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران (DDRC) عوامل متعددی را مطرح نموده که به طور خلاصه در جدول شماره (۵) نشان داده شده است. (۱۹-۲۸)

جدول شماره (۵) عوامل موثر در بروز سرطان مری (SCC) در استان گلستان به ترتیب اهمیت (۱۹-۲۸)

ریسک فاکتور	Adjusted Odd Ratio
مصرف چای خیلی داغ	۱۰
مصرف آب آشامیدنی غیر بهداشتی (آب انبار، چشمه)	۱۰
مصرف گوشت کباب شده و سرخ شده	۸
سابقه خانوادگی کانسرمی	۲/۳
مصرف تریاک	۲/۲
عفونت هلیکوباکتر پیلوری در معده	۲
مصرف ناس	۲
دخانیات (تنباکو)	۱/۸

سرطان انتهایی مری نوع Adenocarcinoma (ADC)

میزان شیوع این نوع سرطان همان طور که در بالا ذکر شد در سطح جهان در حال افزایش است. در ایران نیز با وجود اینکه در حال حاضر کمتر از ۵٪ سرطانهای مری را تشکیل می دهد ولی میزان شیوع آن به تدریج در حال افزایش است. (۱۲)، در جدول شماره (۶) علل مهم این سرطان در شمال غرب ایران (استان اردبیل) نشان داده شده است. (۲۹)

همانطور که ملاحظه می شود عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در معده که منجر به گاستریت آتروفیک و کاهش اسید معده و پپسینوژن سرم می شود

می‌گیرد.

مصرف مواد مخدر: نقش مواد مخدر در اتیولوژی سرطان مری در ایران، اولین بار در مطالعه اکولوژیک IARC-IPHR مطرح شد. (۳۶)، حضور متابولیت‌های مورفین در افراد تحت مطالعه در مناطق با احتمال ابتلای بالای بیماری، احتمال وجود ارتباط بین مصرف مواد مخدر و سرطان مری را در مناطق با شیوع بالای بیماری مطرح می‌کند. (۳۶)، مصرف تریاک در استان گلستان بخصوص در میان مردان روستایی شایع است (۲۲)، و ممکن است در میزان بالای بروز سرطان مری در این ناحیه هم نقش داشته باشد. احتمالاً مواد باقیمانده از مصرف تریاک، بیشتر از تریاک خام و خالص برای مخاط مری سرطان زاست (۳۷)، بخصوص این که تریاک خالص ماده‌ای گران است و نوع ناخالص آن نیز به صورت معمول توسط افراد، به شکل تزریقی یا خوراکی استفاده می‌شود. مواد مشتق از تریاک مثل سوخته در S.Typhimorium جهش ایجاد می‌کنند همچنین تغییراتی در لنفوسیت‌های انسانی (۳۸)، را سبب می‌شود و حتی در سلول‌های بافت جنینی همستر (Hamaester) (۳۸)، هم تغییرات مورفولوژیک به وجود می‌آورند اما تریاک خالص جهش‌زا (mutagen) نمی‌باشد. (۳۸ و ۳۹)، دلیل احتمالی دیگر برای سرطان زا بودن سوخته و سایر مشتقات تریاک، حضور فرآورده‌های pyrolysis مانند هیدروکربن‌های آروماتیک پلی سیکلیک (PAH) می‌باشد. علی‌رغم دلایل و نتایج فوق، نقش تریاک یا فرآورده‌های آن در ایجاد سرطان مری هنوز بخوبی مشخص نشده است. دلیلی که برای رد این امر می‌توان آورد این است که در استان کرمان که مصرف تریاک حداقل به اندازه استان گلستان شایع است، بروز سرطان مری پایین می‌باشد. (۷)، در مطالعات اخیر که در استان گلستان بر روی بیماران مبتلا به سرطان مری انجام شد، تنها ۳۳٪ آن‌ها سابقه مصرف تریاک را داشته‌اند. (۱۹-۲۰ و ۲۲)، به هر صورت اگرچه این مورد را به عنوان یک عامل نمی‌توان رد کرد، احتمالاً باید آن را به عنوان بخشی از علل ایجاد کننده بیماری در افراد مبتلا به سرطان مری در گلستان باید در نظر داشت. (۱۲)

نوشیدنی‌های داغ: نوشیدنی‌ها و چای داغ، عامل خطر اصلی برای بروز سرطان سلول سنگفرشی مری در مناطق خاص در آمریکای جنوبی می‌باشند. (۴۰-۴۲)، مکانیسم سرطان زایی در وهله اول آسیب ناشی از حرارت مستمر به مخاط و ایجاد التهاب ناشی از آن است. مکانیسم بالقوه دیگر برای سرطان زایی مایعات برای سرطان زایی مایعات زایی مایعات هیدروکربن‌های آروماتیک آنهاست. (۴۳)، مطالعات اکولوژیک در شمال شرق ایران (۴۴)، نشان داده‌اند که ساکنین مناطق با احتمال بروز بالای بیماری، میزان بالایی از مایعات داغ مصرف می‌نمایند. تعدادی از مطالعات مورد-شاهدی در ایران (۴۵)، سنگپور (۴۶)، نشان داده‌اند که نوشیدن چای و قهوه داغ شانس ابتلا به سرطان مری را بالا می‌برند. در مطالعات موردی شاهدی چون یادآوری دقیق دمای حرارت چای مصرفی در دوران زندگی برای بیماران که با سرطان مری مراجعه می‌کنند مشکل است نتیجه گیری در مورد ارتباط درجه حرارت چای و

هستند، وجود یک یا چند ژن نفوذ کننده در این گروه‌ها و یا وجود عوامل سرطان‌زای محیطی مثل گیاهان، شرایط آب و هوایی و مواد آلوده کننده را مطرح می‌سازد. (۱۲)، در یک مطالعه اپیدمیولوژیک در گذشته در جاده ابریشم، در ناحیه گنبد، شیوع بالای سرطان سلول سنگفرشی در میان جمعیت ترکمن و گروه‌های دیگر محلی بررسی شد، اما یافته‌های این مطالعه کافی نبود. (۳۳)، مطالعات اخیر در استان گلستان نشان می‌دهند که نسبت مرد به زن هنوز نزدیک به یک است و اکثر سرطان‌ها از نوع سنگفرشی هستند. (۲۲)، در حال حاضر میزان بروز سرطان مری هنوز بالاست اما، افت قابل توجه در بروز این بیماری در طول ۳۰ سال گذشته وجود داشته است. (۸)، این افت قابل توجه به احتمال قوی به علت بهبود وضعیت اجتماعی - اقتصادی در شهر گنبد و دیگر نواحی استان گلستان می‌باشد. این کاهش در آمار سرطان مری مشابه با کشورهای پیشرفته است و در نوع سرطان سلول سنگفرشی مری ESCC که زیر گروه اصلی سرطان مری در ایران است، اتفاق افتاده است. (۸)

در شمال شرق ایران، مطالعات گذشته در مورد علل محیطی سرطان مری، به علت ناتمام ماندن بررسی‌ها، قابل استناد نمی‌باشند و مطالعات اندکی هم در زمینه ژنتیک بیماری در این منطقه صورت گرفته است.

تغییر شیوه زندگی و عوامل خطرزا در جمعیت در طول ۳۰ سال اخیر باعث کاهش میزان سرطان شده است. به طور مثال در مطالعه اخیر در منطقه شهری و روستایی گنبد، ۶۰٪ افراد BMI بالای ۲۵ و ۲۵٪ آنها BMI بالای ۳۰ داشتند. استفاده از یخچال در مناطق روستایی از ۵٪ در سال ۱۹۷۰ به بیش از ۹۰٪ در حال حاضر رسیده است. بهبود وضعیت اجتماعی - اقتصادی، از جمله درآمد بیشتر، دسترسی به انرژی برق، آب آشامیدنی سالم و گاز طبیعی برای طبخ غذا، بهبود وضعیت ارتباطی و حمل و نقل در مناطق شهری تا ۹۸٪ و در مناطق روستایی تا ۹۰٪ در حال حاضر در ایران دیده می‌شود. (۳۴)

جالب این که، در لینز این چین که یک ناحیه با احتمال ابتلای بالا است، از سال ۱۹۷۴ تا ۱۹۹۶ میزان سرطان مری فقط کمی کاهش یافته و این امر به دلیل تغییر کمتری در وضعیت اجتماعی - اقتصادی ساکنین این ناحیه در طول این دوره زمانی بوده است. (۳۵)، احتمال دیگری که وجود دارد این است که در مطالعات قدیمی تر سرطان کاردیای معده، به عنوان سرطان بخش تحتانی مری، طبقه بندی می‌شد. (۸ و ۲۲)، در سال‌های ۱۹۶۰ و اوایل ۱۹۷۰ اکثر موارد سرطان مری با شرح حال و معاینه بالینی یا با یافته‌های رادیولوژیک تشخیص داده می‌شد. سرطان کاردیا و سرطان مری هر دو دیسفاژی ایجاد می‌کنند و یافته‌های رادیولوژیک هم ممکن است مشابه هم باشد و ممکن است که بعضی موارد سرطان کاردیا، اشتباهاً در طبقه بندی سرطان مری قرار بگیرد.

#### عوامل موثر در بروز سرطان

برخی از مهم‌ترین ریسک فاکتورهای سرطان نوع SCC در شمال شرق ایران و نقش آنها در ایجاد سرطان در این قسمت مورد بررسی بیشتر قرار

استان های مختلف کشور با شیوع بالا و پایین کانسر مری نوع SCC نشان داده شده است. (۲۸)

جدول شماره (۸) میزان سلنیم سرم (۲۸) در استانهای مختلف ایران در سال ۱۳۸۳

استان	میزان شیوع سرطان مری (ASR)	غلظت میان مدیان سلنیم سرم (IQR) (mg/l)
گلستان	۴۴	۱۵۵ (۱۴۱-۱۷۳)
مازندران	۱۹	۱۲۳ (۱۱۱-۱۳۲)
اردبیل	۱۵	۸۲ (۷۵-۹۴)
کرمان	۳	۱۱۹ (۱۱۰-۱۲۸)

هیدروکربن های آروماتیک پلی سیکلیک (PAH): این هیدروکربن ها مواد شناخته شده سرطان زا می باشند که در حین سوختن ناکامل چوب و مشتقات آن از جمله زغال و غیره، زغال سنگ و تنباکو و... ایجاد می شود. مطالعات متعدد نشان داده است که PAH به عنوان عامل اتیولوژیک مرتبط با سرطان های لوله گوارش از جمله سرطان مری SCC مطرح است (۵۸ و ۵۹)، در تحقیقات انجام شده در لینزاین شواهد پاتولوژی بافتی منطبق با تماس بالای PAH با موارد سرطان سلول سنگفرشی مری (۵۸)، حضور میزان بالای PAH در غذاهای خام و پخته (۵۹) و غلظت بالای هیدروکسی پیرین گلوکونید ۱-OHPG که یک متابولیت PAH در نمونه های ادرار می باشد، گزارش شده است. (۲۴ و ۱۲)، در شمال شرق ایران مطالعات جدید شواهدی مبنی بر نقش احتمالی PAH به عنوان یک عامل مهم در ایجاد سرطان مری نوع SCC یافت شده است. (۲۴ و ۱۲)، یک مطالعه در منطقه گنبد در استان گلستان نشان داده است که ۱-OHPG در هر دو جنس، جمعیت شهری و روستایی، افراد سیگاری و غیر سیگاری بالا می باشد. در حالی که تنها ۱۵٪ علل تماس با ۱-OHPG توسط سن، جنس، مصرف سیگار، ناس و مواد مخدر و محل اقامت توجیه می شود. (۲۴)، در مطالعه دیگری میزان PAH در غذاهای خام و پخته در منطقه گنبد به مراتب بیشتر از غذاهای مصرفی در شیراز که منطقه با شیوع پایین سرطان مری است مشاهده شده است. (۶۰) ترکیبات N-nitroso: نیتروز آمین ها و نیتروز آمیدها هر دو زیرگروههای ترکیبات N-nitroso می باشند که توسط واکنش نیترات ها با آمین ها یا آمیدها ایجاد می شوند. ترکیبات N-nitroso باعث افزایش بروز سرطان های حفره بینی، مری و کبد در بسیاری از مدل های حیوانی می شوند. انسان توسط رژیم غذایی، مصرف تنباکو، تماس های شغلی و یا آب آشامیدنی در معرض این ترکیبات شیمیایی قرار می گیرد. هر چند که ۴۵-۷۵٪ موارد تماس با این مواد در اثر سوخت و ساز، در داخل بدن ایجاد می شود. (۶۲)، به طور مستقیم نیتريت ها در نیتريت سدیم که یک ماده نگهدارنده در غذاهای آماده مختلف می باشد و متابولیسم نیتريت های هضم شده یافت می شوند. سبزیجات، منبع اصلی نیتريت های محیطی هستند.

سرطان مری ممکن است دقیق نباشد لذا نتایج حاصل از مطالعات کهورت آینده نگر (prospective) در این مورد قابل اعتماد تر خواهند بود. مطالعه کهورت سرطان مری در گلستان که در آن درجه حرارت چای مصرفی در بیش از پنجاه هزار نفر از ساکنین منطقه گنبد و کلاله اندازه گیری شده است به احتمال زیاد تا ۵ سال آینده اطلاع دقیق و کاملی را در این مورد ارائه خواهد داد. (۳۴)، بر اساس آخرین مطالعه موردی - شاهدهی انجام شده در گنبد کاووس یکی از مهم ترین عوامل ایجاد سرطان مری مصرف چای خیلی داغ

جدول شماره ۷: نقش مصرف چای داغ در ایجاد سرطان مری (۴۷)، مطالعه مورد مشاهده استان گلستان (۱۳۸۵-۱۳۸۲)

درجه حرارت چای	بیماران با SCC	کنترل (افراد سالم همسایه)	Adjusted Odd Ratio
ولرم	۱۲۷ (٪۴۲/۶)	۳۹۴ (٪۶۹/۶)	۱
داغ	۱۰۸ (۳۶/۲)	۱۵۵ (٪۲۷/۳)	۲
خیلی داغ	۶۳ (٪۲۱/۱)	۱۹ (٪۳/۳)	۱۰

می باشد که شانس ابتلا به سرطان مری را تاده برابر افزایش می دهد (جدول شماره ۷). (۴۷)

سوء تغذیه: تغذیه ناکافی به وضوح احتمال ابتلا به سرطان سلول سنگفرشی مری را در تمام مناطق دنیا افزایش می دهد. مطالعات متعددی رابطه بین دریافت میوه ها، سبزیجات و سلنیوم و احتمال بروز سرطان سلول سنگفرشی مری بررسی نموده اند که خلاصه نتایج مهم آن به قرار زیر است. (۱۲) دریافت کم میوه ها و سبزیجات تازه به طور مشخص احتمال ابتلا به سرطان مری SCC را افزایش می دهد. (۴۸-۵۵)، مرکز تحقیقات جهانی سرطان و انستیتوی آمریکایی تحقیقات سرطان به طور مشترک (WCRF-AICR) و همراه با کمیته سیاست گذاری های تغذیه (COMA) بر اساس شواهد علمی قابل قبول اعلام نموده اند که مصرف مستمر میوه ها و سبزیجات تازه احتمال ابتلا به سرطان نوع سنگفرشی را کاهش می دهد. (۵۳)، مطالعات انجام شده در شمال شرق ایران نتایج مشابهی را نشان می دهد. در خانواده های ساکن در مناطق با بروز بالای سرطان مری، مصرف بسیار کم میوه ها و سبزیجات در مقایسه با خانواده های ساکن در مناطق با بروز پایین سرطان مری نشان داده شده است. (۵۴ و ۵۵)

کمبود سلنیوم: مطالعات متعدد در لینزاین چین نشان داده است که سلنیوم سرم مردم در این منطقه یک چهارم میزان سلنیوم سرم مردم آمریکا است و تصور می شود که فقر سلنیوم نقش موثری در ایجاد سرطان مری در این منطقه داشته باشد. (۵۶)، مطالعه انجام شده در ایران (۲۸) نشان داده است که میزان سلنیوم سرم در شمال و شمال شرق ایران از سلنیوم سرم مردم آمریکا بالاتر است. در جدول شماره (۸) میزان سلنیوم سرم مردم در

پوسیدگی دندان، بیماری‌های دهان و لثه و از دست دادن دندان جلوگیری کند، در تحقیقات انجام شده با احتمال پایین ESCC مرتبط بوده است. مکانیسم‌های متعددی وجود دارد که ممکن است توسط آن‌ها بهداشت و سلامت ضعیف دهان، خطر سرطان سلول سنگفرشی مری را افزایش دهد. (۷)، خراش و آسیب فیزیکی اپیتلیوم مری در ارتباط با بلع غذاهای جویده نشده، تغییر الگوی غذایی به علت داشتن دندان‌های ناسالم، تغییر فلور دهان با افزایش میکروارگانیسم‌های سرطان‌زا، عفونت مخاط مری با میکروارگانیسم‌های دهانی و عوامل ژنتیک که روی سلامت دهان اثر می‌گذارند، همگی در بروز سرطان سلول سنگفرشی مری موثر هستند. در لینزاین (۶۳) چین تشکیل نیتروزآمین در اثر تغییر فلور باکتریایی، بیشترین مکانیسم احتمالی مسوول بروز بیماری مطرح شده است. در استان گلستان، سلامت ضعیف دهان با دیسپلازی اسکوآموس مری ارتباط داشت و افزایش ریسک ۵ برابری دیسپلازی در مقایسه با افراد دارای بهداشت مناسب دهان، دیده شد. (۲۱)، توجه به وجود عوامل متنوع بیماری‌زا در سرطان مری در مناطق با احتمال ابتلای بالا در خوراکی‌ها اهمیت است. بررسی‌های اپیدمیولوژیک ارتباط بین بیماری‌های دهان و لثه و از دست دادن دندان را با میزان بیشتر سرطان در دهان و معده مطرح کرده‌اند. در چین (۲۶)، آمریکای لاتین، اروپای شرقی و ژاپن نیز مانند ایران بهداشت ناکافی دهان و دندان به عنوان پیش ساز دیسپلازی اسکوآموس مری بررسی شده است. (۷)

**فاکتورهای ژنتیکی:** همان‌طور که پیش‌تر بحث شد، گسترش مناطق با احتمال بالای سرطان سلول سنگفرشی مری از چین تا آسیای مرکزی به سمت روسیه و شمال شرق ایران و گزارش از بروز بالا در میان مردمی که فنوتیپ مغولی دارند، ممکن است درگیری عوامل ژنتیک را در این بیماری مطرح نماید. مطالعات انجام شده در چین و ایران نشان داده است که شانس ابتلا به کانسر مری نوع SCC در بستگان درجه اول بیماران با کانسر مری بیشتر از دوبرابر افرادی است که سابقه سرطان مری در خانواده ندارند. (۲۲)، یک بررسی ژنتیکی در گنبد از استان گلستان اخیراً نشان داده است که موتاسیون ژن BRCA۲ شانس ابتلا به SCC مری را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد. (۲۶)، جهش‌های سوماتیک در TP۵۳ و دیگر ژن‌های مهارکننده تومورهای سرطان سلول سنگفرشی مری به صورت وسیع مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در بررسی انجام شده در تهران، جهش TP۵۳ با اکثریت در جنس مذکر، در ۵۰٪ تومورها یافت شد (۷۲) و شایع‌ترین جهش، انتقال C>T در CpG در هر دو جنس و جهش جفت A:T بود. وجود جهش‌های بالای C>T در بخش CpG یک فرآیند التهابی را مطرح می‌کند که در ایجاد سرطان سلول سنگفرشی مری در ایران ممکن است درگیر باشد. بروز بالای جهش در A:T در جمعیت ایران ممکن است اثرات مصرف مواد مخدر یا سایر رفتارهای مردانه را مطرح نماید. پلی مورفیسم ژنی در رابطه با سرطان سلول سنگفرشی مری بررسی شده است و نشان داده شده است که پلی مورفیسم این آنزیم‌ها برای تغییر احتمال بروز سرطان مطرح می‌باشد. (۷۳)،

اما سطوح بالای نیتريت هم‌مکن است در آب هم یافت شود. (۶۱ و ۶۲)، تبدیل نیترات به نیتريت توسط باکتری‌های دهان، عامل اصلی در تشکیل ترکیبات N-nitroso است و ممکن است که پاسخ این پرسش باشد که چرا بهداشت ناکافی دهان با احتمال بالای سرطان‌های مری و معده ارتباط دارد. (۶۳ و ۶۴) تماس با سطوح بالای ترکیبات N-nitroso از طریق رژیم غذایی در مناطق با احتمال بالا نسبت به مناطق با احتمال پایین در چین در مورد سرطان مری شایع تر بوده است. (۶۴)، همچنین یک مطالعه در مناطق با ریسک بالا در شمال شرق ایران، نشان داده است که میزان نیتروزآمین موجود در بزاق مردم گنبد چهار برابر این میزان در مردم آلمان است (۱۲) و نیز غلظت نیتراتها در آب موجود در آب انبارها که منبع اصلی آب آشامیدنی مردم در منطقه گنبد در گذشته بوده است به مراتب بالاتر از حد مجاز آن گزارش شده است. به همین دلیل استفاده از آب موجود در آب انبارها یک ریسک فاکتور برای ایجاد سرطان مری نوع SCC شناخته شده (جدول ۵) و مصرف آب آشامیدنی بهداشتی که از طریق لوله کشی آب آشامیدنی در این مناطق پس از پیروزی انقلاب اسلامی ایران عمومیت یافته است یکی از عوامل کاهش میزان شیوع کانسرمی نوع SCC در شمال شرق ایران محسوب می‌شود. (۸)

**عوامل ویروسی:** ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) تنها ویروسی است که در ارتباط با سرطان مری شناخته شده است. گونه‌های مختلف HPV بخصوص نوع ۱۸ و HPV نوع ۱۶ به عنوان عوامل خطر اصلی در سرطان سرویکس شناخته شده و نیز در سرطان وولو، آنال، پنیس و اوروفارنکس اهمیت دارند. (۶۵)، در طول ۲۰ سال گذشته تحقیقات متعددی با استفاده از روش‌های مختلف شامل جداسازی HPV DNA در بافت توموری و روش‌های سرولوژیک جهت آزمایش ارتباط بین تماس با HPV و ریسک ابتلا به سرطان سلول سنگفرشی مری انجام گرفته است. (۶۶)، اما نتایج تحقیقات HPV DNA با هم سازگار نمی‌باشد. روش‌هایی که در آن‌ها PCR استفاده شده است، شواهدی دال بر حضور HPV در بافت توموری از ۰-۶۷٪ را ذکر کرده‌اند. (۶۷ و ۶۶)، مطالعات اپیدمیولوژیک با روش‌های بررسی سرولوژیک type-restricted نیز نتایج مشابهی را نشان داده‌اند (۶۸) در حالیکه بعضی از مطالعات سرولوژیک ارتباط مثبتی بین ESCC و HPV ۱۶ (۶۹ و ۷۰) پیدا کرده‌اند و در باقی مطالعات مورد خاصی یافت نشده است. در ایران هیچ مطالعه‌ای جهت بررسی ارتباط بین گروه‌های HPV و سرطان سلول سنگفرشی مری در مناطق با ریسک بالا در شمال شرق ایران تاکنون انجام نشده است. نتیجه تنها مطالعه انجام شده در این مورد در ایران، ارتباط HPV۱۶ را با سرطان سلول سنگفرشی مری، مشخص کرده است. اما در این بررسی، ارتباطی بین این بیماری با HPV۱۸ یافت نشده است. (۷۱)

**بهداشت پایین دهان و دندان:** بهداشت ضعیف دهان و دندان با احتمال بالاتر بروز سرطان‌های مری و معده همراه است. (۶۳)، ارتباط واضحی بین از دست دادن دندان و دیسپلازی اسکوآموس مری که پیش ساز ESCC می‌باشد، مطرح است. (۷)، بهداشت مناسب دهان که ممکن است از

یک ویروس ناشناخته یا سایر عوامل عفونی باشد. برای پاسخ قطعی و مبتنی بر شواهد علمی تردیدناپذیر باید در انتظار نتایج تحقیقات کوهورت ۵۰ هزار نفری استان گلستان که توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران (DDRC) با همکاری دانشگاه علوم پزشکی گلستان، آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان (IARC) وابسته به WHO، موسسه ملی تحقیقات سرطان آمریکا (NCI) و دانشگاه کمبریج انگلستان بود، براساس شواهد فعلی و به طور خلاصه می‌توان چنین تصور نمود که افراد در مناطق با شیوع بالای سرطان مری نوع SCC زمینه‌های ژنتیکی مستعدکننده‌تری نسبت به مردم مناطق با شیوع پایین دارند. این استعداد ژنتیکی احتمالاً مجموعه‌ای از پلی مورفیسمها (SNPs) در ژن‌های می باشد. عوامل محیطی چون فقر، سوء تغذیه و مصرف مایعات داغ همراه با وجود عوامل میوتاژن چون PAH و N-nitrosamine و یا ویروس‌های ناشناخته به طور مشترک باعث ایجاد سرطان مری نوع SCC می‌شوند.

یک مطالعه اکولوژی یک فرکانس پلی مورفیسم را در ۱۰ ژنی که از لحاظ تئوری نقشی در سرطان سلول سنگفرشی مری داشتند، در میان سه گروه قومی ایرانی (ترکمن‌ها از استان گلستان باریسک بالا، با ترک‌های اردبیل باریسک متوسط و زرتشتی‌های ساکن تهران باریسک پایین) مقایسه کرده است؛ در مقایسه با زرتشتی‌ها، ترکمن‌ها فرکانس بالای ۴ آلل (CYP 1A m1, CYP 1A1 m2, CYP 2A6 \*, ADH 2 \*1) که به نظر می‌رسد سرطان‌زایی بیشتری دارند را دارا بودند. این نتایج با تاثیر این آلل‌ها در جمعیت با احتمال سرطان سلول سنگفرشی مری سازگار بود. (۷۵)

### نتیجه‌گیری

احتمالاً تعداد یک یا بیشتری از عوامل خطر ناشناخته وجود دارند که در شمال شرق ایران حضور دارند و در سایر مناطق با احتمال ابتلای خیلی بالا مثل لیزاین چین هم موجود هستند. یکی از عوامل خطر قوی ممکن است

## References

- 1 Parkin MD, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74- 108.
- 2 Naghavi M. Death report from 10 provinces in Iran. Tehran: Ministry of Health; 2000.
- 3 Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2137- 50.
- 4 Sadjadi A, Nourai M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekzadeh R, Donald MP. Cancer Occurrence in Iran in 2002, an International Perspective, Asian Pacific. *J Cancer Prev* 2005; 6: 359-63.
- 5 Samadi F, Babaei M, Yazdanbod A, Fallah M, Nourai M, Nasrollahzadeh D, et al. Survival rate of gastric and esophageal cancers in Ardabil province, North-West of Iran. *Arch Iran Med* 2007; 10: 32-7.
- 6 Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nourai M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003; 107: 113-8.
- 7 Sadjadi A, Zahedi MJ, Moghadam SD, Malekzadeh R. The first population-based cancer survey in Kerman Province of Iran. *Iranian Journal of Public Health* 2007; 36: 26-34.
- 8 Semnani S, Sadjadi A, Fahimi S, Nourai M, Naeimi M, Kabir J, et al. Declining incidence of esophageal cancer in the Turkmen Plain, eastern part of the Caspian Littoral of Iran: a retrospective cancer surveillance. *Cancer Detect Prev* 2006; 30: 14-9.
- 9 Babaei M, Mousavi S, Malek M, Tosi G, Masoumeh Z, Danaei N, et al. Cancer occurrence in Semnan Province, Iran: results of a population-based cancer registry. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 159-64
- 10 Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surg Oncol Clin N Am* 2002; 11: 235-56.
- 11 Ke L. Mortality and incidence trends from esophagus cancer in selected geographic areas of China circa 1970- 1990. *Int J Cancer* 2002; 102: 271-4.
- 12 Kamangar F, Malekzadeh R, Dawsey SD, Saidi F. Esophageal Cancer in Northeastern Iran: A review. *Arch Iran Med* 2007; 10: 70- 82.
- 13 Haghdoost AK, Hosseini H, Chamani G, Zarei MR, Rad M, Hashemipoor M, et al. Rising Incidence of Adenocarcinoma of the Esophagus in Kerman. *Iran Arch Iran Med* 2008; 11: .
- 14 Malekzadeh R, Mohamadnejad M, Merat S, Pourshams A, Etemadi A. Obesity pandemic: an Iranian perspective. *Arch Iran Med* 2005 ;8: 45-50.
- 15 Malekzadeh R, Nasseri-Moghaddam S, Sotoudeh M. Gastroesophageal Reflux Disease: The New Epidemic. *Arch Iran Med* 2003; 6: 14-20.
- 16 Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1404- 13.
- 17 Brown LM, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson GM, et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among U.S. Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 114-22.
- 18 Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey S, Dong ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer* 2005; 113: 456-63.
- 19 Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Aghcheli K, Sotoudeh M, Islami F, Abnet C, et al. Opium, tobacco, and alcohol use in relation to oesophageal squamous cell carcinoma in a high-risk area of Iran. *Br J Cancer* 2008; 98: 1857-63.
- 20 Abnet CC, Saadatian- Elahi M, Pourshams A, Boffetta P, Feizzadeh A, Brennan P, et al. Reliability and validity of opiate use self- report in a population at high risk for esophageal cancer in Golestan Iran. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1068-70.
- 21 Sepehr A, Kamangar F, Fahimi S, Saidi F, Abnet CC, Dawsey SM. Poor oral health as a risk factor for esophageal squamous dysplasia in northeastern Iran. *Anticancer Res* 2005; 25: 543-6.
- 22 Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancer in northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004; 90: 1402-6.
- 23 Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amanian D, Sun P, Islami F, et al. Familial risks of esophageal cancer among the Turkmen population of the Caspian littoral of Iran. *Int J Cancer* 2006; 119: 1047-51.
- 24 Kamangar F, Strickland PT, Pourshams A, Malekzadeh R, Boffetta P, Roth MJ, et al. High exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons may contribute to high risk of esophageal cancer in northeastern Iran. *Anticancer Res* 2005; 25: 425-8.
- 25 Taghavi N, Nasrollahzadeh D, Merat S, Yazdanbod A, Hormazdi M, Sotoudeh M, et al. Epidemiology of upper gastrointestinal cancers in Iran: a sub site analysis of 761 cases. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5367-70.
- 26 Akbari MR, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, Amanian D, Islami F, Li S, et al. Germline BRCA2 mutations and the risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Oncogene* 2008; 27: 1290-6.
- 27 Islami F, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Abnet C,



- Boffetta B, Dawsey SM, et al. Socioeconomic status in relation to esophageal cancer in a high-risk area of Iran. *Gastroenterology* 2008; 134: A301-301.
- 28 Nouarie M, Pourshams A, Kamangar F, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Akbari MR, Fakheri H, Zahedi MJ, Caldwell K, Abnet CC, et al. Ecologic study of serum selenium and upper gastrointestinal cancers in Iran. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2544-6.
  - 29 Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008; 57: 298-305.
  - 30 Mahboubi E, Kmet J, Cook PJ, Day NE, Ghadirian P, Salmasizadeh S. Esophageal Cancer Studies in the Caspian Littoral of Iran: the Caspian cancer registry. *Br J Cancer* 1973; 28: 197-214.
  - 31 Senko AI. The epidemiology of cancer in central of Asia. *Vopr ONKOL* 1975; 21: 40-4.
  - 32 kirakbaev MK. Malignant neoplasms among ethnic groups in the Kazakh SSR. *Vopr ONKOL* 1978; 24: 100-4.
  - 33 Ke L. Mortality and incidence trends from esophagus cancer in selected geographic areas of China circa 1970- 1990. *Int J Cancer* 2002; 102: 271-4.
  - 34 Pourshams A, Saadatian- Elahi M, Nourai M, et al (2005). Golestan Cohort Study of Esophageal Cancer : feasibility and first results. *Br J Cancer*, 92; 176- 181.
  - 35 He YT, Hou J, Qiao CY, Chen ZF, Song GH, Li SS, et al. An analyses of esophageal cancer incidence in Cixian county from 1974 to 1996. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 209-13.
  - 36 Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, Roberfroid MB, Mahon GA, Bartsch H, et al. Esophageal 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.
  - 37 Hewer T, Rose E, Ghadirian P, Castegnaro M, Malaveille C, Bartsch H, et al. Ingested mutagens from opium and tobacco pyrolysis products and cancer of the esophagus. *Lancet* 1978; 2: 494-6.
  - 38 Pery PE, Thomson EJ, Vijayalaxm I, Evans HJ, Day NE, Bartsch H. Induction of SCE by opium pyrolysates in CHO cells and human peripheral blood lymphocytes. *Carcinogenesis* 1983; 4: 227-30
  - 39 Freisen M, O'Neill IK, Malaveille C, Garren L, Huatefeuille A, Cabral JR, et al. Characterization and identification of 6 mutagens in opium pyrolysates implicated in esophageal Cancer in Iran. *Mutant Res* 1985; 150: 177-91.
  - 40 Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Castelletto R, Rolon PA. Influence of mate drinking, hot beverages, and diet on esophageal cancer risk in south America. *Int J Cancer* 2000; 88: 658-64.
  - 41 Castelletto R, Castellsague X, Munoz N, Iscovich J, Chopita N, Jmelnitsky A. Alcohol, tobacco, diet, mate drinking, and esophageal cancer in Argentina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 557-64.
  - 42 Fagundes RB, Abnet CC, Strickland PT, Kamangar F, Ro9th MJ, Taylor PR, et al. Higher urine 1- hydroxypyrene glucuronide ( 1-OHPG ) is associated with tobacco smoking exposure and drinking mate in healthy subjects from Rio Grand do Sul, Brazil. *BMC Cancer* 2006; 6: 139.
  - 43 De Jong UW, Day NE, Mounier- Kahn PL, Haguenaer JP. The relationship between the ingestion of hot coffee and intraesophageal temperature. *Gut* 1972; 13: 24-30.
  - 44 Ghadirian P. Thermal irritation and esophageal cancer in northern Iran. *Cancer* 1987; 60:1909-14
  - 45 Cook- Mozaffari PJ, Azordegan F, Day NE, Ressicaud A, Sabai C, Aramesh B. Cancer Studies in the Caspian littoral of Iran: results of a case- control study. *Br J Cancer* 1979; 39: 293-309.
  - 46 Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1277- 84.
  - 47 Islami F, Nasrollahzadeh D, Kamangar F, Pourshams A, Merat S, Nasserri-Moghaddam S, et al. Tea drinking habits and risk of esophageal cancer in northern Iran 2008 In press.
  - 48 Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: Supplementation with specific vitamin/ mineral combinations, cancer incidence, and disease- specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1483-92.
  - 49 Tuyns AJ, Riboli E, Doombas G, Pequignot G. Diet and esophageal cancer in Calvados ( France ). *Nutr Cancer* 1987; 9: 81-92.
  - 50 Yang CX, Wang HY, Wang ZM, Du HZ, Tao DM, Mu XY, et al. Risk factors for esophageal cancer: a case- control study in southwestern China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005; 6: 48-53.
  - 51 Guo W, Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Liu BQ, Wang W, et al. A nested case- control study of esophageal and stomach cancers in the Linxian nutrition intervention trial. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 444-50.
  - 52 Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Bueno- de- Mesquita HB, Ceroti M, Boeing H, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and esophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition ( EPIC- EURGAST ). *Int J Cancer* 2006; 118: 2559-66.
  - 53 Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the

- protective effect of fruits and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78 suppl 3: 559s-69s.
- 54 Hormozdiari H, Day NE, Aramesh B, Mahboubi E. Dietary factors and esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran. *Cancer Res* 1975; 35: 3493-8.
  - 55 Joint Iran- International Agency for Research on Cancer Study Group. Esophageal Cancer Studies in the Caspian littoral of Iran: results of population studies- a prodrome. *J Natl Cancer Inst* 1997; 59: 1127-38.
  - 56 Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Sun XD, et al. Prospective study of serum selenium concentration and esophageal and gastric cardia cancers, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 80-5.
  - 57 Roth M, Qiao Y, Rothman N, Tangarea J, Dawsey S, Wang G, et al. High urine 1- hydroxypyrene glucuronide concentration in Linxian, China, an area of high risk for squamous esophageal cancer. *Biomarkers* 2001; 6: 381-6.
  - 58 Roth MJ, Guo- Qing W, Lewin KJ, Ning L, Dawsey S, Wesley MN, et al. Histopathologic changes seen in esophagectomy specimens from the high risk region of Linxian, China: Potential clues to an etiologic exposure? *Hum Pathol* 1998; 29: 1294-8.
  - 59 Roth MJ, Strickland KL, Wang GQ, Rothman N, Greenberg A, Dawsey SM. High levels of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons present within food from Linxian, China may contribute to that regions high incidence of esophageal cancer. *Eur J Cancer* 1998; 34: 757-8.
  - 60 Hakami R, Mohtadinia J, Etemadi A, Kamangar F, Nemati M, Pourshams A, et al. Dietary intake of benzo(a)pyrene and risk of esophageal cancer in north of Iran. *Nutr Cancer* 2008 ; 60: 216-21.
  - 61 Bartsch H, Spiegelhalder B. Environmental exposure to N- nitroso compound (NNOC) and precursors: an overview. *Eur Prev* 1996; 5 suppl 1:11-7.
  - 62 Tricker AR. N- nitroso compounds and man: source of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 226-8.
  - 63 Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Pietineh P, et al. Tooth loss is associated with increased risk of gastric noncardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 681- 687.
  - 64 Link K, Shen W, Shen Z, Wu Y, Lu S. Dietary exposure and urinary excretion of total N- nitroso compounds, nitrosamino acids, and volatile nitrosamine in inhabitants of high and low risk areas for esophageal cancer in southern China. *Int J Cancer* 2002; 102: 207-11.
  - 65 Gillison ML, Shah KV, Chapter G. Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 57-65.
  - 66 Surjanen KJ. HPV infections and esophageal cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 721-8.
  - 67 Kamangar F, Qiao YL, Schiller JT, Dawsey SM, Fears T, Sun XD, et al. Human papillomavirus serology and the risk of esophageal and gastric cancers: results from a cohort in a high risk region in China. *Int J Cancer* 2006; 119: 579-84.
  - 68 Dillner J, Lnekt P, Schiller JT, Hakuline T. Prospective seroepidemiological evidence that human papillomavirus type 16 infection is a risk factor for esophageal squamous cell carcinoma. *BMJ* 1995; 311: 1346.
  - 69 Han C, Qiao G, Hbert NL, Li L, Sun C, Wang Y, et al. Serologic association between human papillomavirus type 16 infection and esophageal cancer in Shaanxi province, China. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1467-71.
  - 70 Lagergren J, Wang Z, Bergstrom R, Dillner J, Nyren O. Human papillomavirus infection and esophageal cancer: a nationwide seroepidemiologic case- control study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 156-62.
  - 71 Farhadi M, Tahmasebi Z, Merat S, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of esophagus in a high- risk population. *World J Gastroenresol* 2005; 11: 1200-3.
  - 72 Sepehr A, Taniere P, Martel- Planche G, Zia'ee AA, Rastgar- Jazii F, Yazdanbod M, et al. Distinct Pattern of TP53 mutations in squamous cell carcinoma of the esophagus in Iran. *Oncogene* 2001; 20: 7368-74.
  - 73 Yang CX, Matsu K, Wang ZM, Tajima K. Phase ½ enzyme gene polymorphisms and esophageal cancer risk: meta- analysis of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 2531-8.
  - 74 Yokoyama A, Omori T. Genetic polymorphisms of alcohol and aldehyde dehydrogenases and risk for esophageal and head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 111-21.
  - 75 Sepehr A, Kamangar F, Abnet CC, Fahimi S, Pourshams A, Poustchi H, et al. Genetic polymorphisms in three Iranian populations with different risks of esophageal cancer, an ecologic comparison. *Cancer Lett* 2004; 213: 195-202.