

تعیین فراوانی سرطان‌های نوع تک گیر و خانوادگی دستگاه گوارش در استان آذربایجان غربی (سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴)

دکتر میرداود عمرانی^۱، دکتر آیدا غیبی^۲، دکتر ویدا اسدی‌راد^۳، مرتضی باقری^۴، دکتر محمدحسین یوسفی‌راد^۵

تاریخ دریافت 86/11/29 تاریخ پذیرش 87/03/08

چکیده

پیش زمینه و هدف: میزان بروز و فراوانی سرطان‌های دستگاه گوارش به‌طور محسوسی طی دهه‌های اخیر در حال تغییر می‌باشد. میزان شیوع بدخیمی‌ها در قسمت‌های بالایی دستگاه گوارش به‌طور وسیع به تفاوت‌های جغرافیایی، نژاد و وضعیت اقتصادی وابسته است. در این مطالعه فراوانی سرطان‌های نوع تک گیر و خانوادگی دستگاه گوارش در استان آذربایجان غربی از سال ۱۳۸۲ تا ۱۳۸۴ تعیین می‌شود.

مواد و روش کار: در این مطالعه گذشته نگر با بازخوانی پرونده ۱۵۰۰ بیمار مبتلا به سرطان، ۹۸۳ بیمار با سرطان دستگاه گوارش که اطلاعات پزشکی و سابقه ارثی آنها مشخص بود، انتخاب و وارد مطالعه شدند. تشخیص و طبقه بندی این بیماران براساس یافته‌های بالینی و پاراکلینیکی انجام شده بود. تمام بیماران انتخاب شده دارای نمونه‌های بیوپسی و لام رنگ آمیزی شده به‌روش هماتوکسیلین و اتوزین بودند.

یافته‌ها: نتایج بررسی نشان داد ۹۶/۹۵٪ (۹۵۳) از بیماران به‌صورت تک گیر و ۳/۰۵٪ (۳۰) از بیماران به فرم خانوادگی سرطان مبتلا بودند. ۶۳/۰۷٪ (۶۲۰) از بیماران مذکر و ۳۶/۹۲٪ (۳۶۳) مونث بودند. میزان شیوع سرطان معده در بین مردان مبتلا نسبت به زنان مبتلا به طرز معنی‌داری بیشتر بود. سن متوسط افراد در دو گروه تک گیر و خانوادگی به‌ترتیب ۶۱/۹۶±۱۲/۶ و ۶۲/۶۲±۱۱/۷ می‌باشد.

بحث و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد فراوانی سرطان‌های دستگاه گوارش در استان آذربایجان غربی در مقایسه با سایر نقاط کشور بالا می‌باشد و بین سن بیماران و شانس ابتلا به سرطان‌های مختلف دستگاه گوارش ارتباط قوی وجود دارد.

کلید واژه‌ها: سرطان‌های دستگاه گوارش، بیوپسی، سرطان، تک گیر و خانوادگی

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره سوم، ص ۲۳۰-۲۲۴، پاییز ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: ارومیه، خیابان کاشانی، بیمارستان مطهری بخش ژنتیک، تلفن: ۱۶۶۰ ۲۲۴۰ ۰۴۴۱

E-mail: davood_omrani@umsu.ac.ir.

مقدمه

میر می‌گردند. سرطان معده به‌عنوان یک بیماری در سراسر جهان از مشکلات اساسی برای سلامت انسان‌ها می‌باشد. در سال ۱۹۸۰، سرطان معده به‌عنوان رایج‌ترین نئوپلاسم به‌میزان ۱۰/۵ درصد از میان کل سرطان‌های دیگر تعیین گردید.

سرطان‌های نوع خانوادگی معمولاً در بسیاری از اعضای بدن نظیر پستان، روده، پروستات، ریه و معده دیده می‌شود (۱-۳). بسیاری از اطلاعات جمع‌آوری شده در مورد سرطان‌ها براساس یافته‌های حاصله از طریق مصاحبه و اطلاعات کسب شده از خانواده‌های مستعد خطر و یافته‌های پاراکلینیکی به‌دست آمده است (۴). در بسیاری از موارد، سرطان‌های دستگاه گوارش منجر به مرگ و

^۱ دانشیار ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

^۲ پزشک عمومی

^۳ پزشک عمومی

^۴ مربی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

^۵ استادیار گوارش، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مواد و روش کار

با مطالعه پرونده ۱۵۰۰ بیمار مبتلا به سرطان از اسفند ۱۳۸۲ تا بهمن ۱۳۸۴، از میان بیماران مراجعه کننده به بیمارستان‌های بزرگ شهرستان ارومیه شامل بیمارستان امام خمینی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، بیمارستان امام رضا (ع) و بیمارستان آذربایجان، اطلاعات ۹۸۳ بیمار مبتلا به سرطان‌های دستگاه گوارش گردآوری شد. عمده‌ترین مشکلات این بیماران در هنگام مراجعه به پزشک، دردها و توده‌های توموری موجود در ناحیه معده و روده، کاهش وزن، کم خونی، کم اشتها، سوزش معده، تهوع و استفراغ بود. بیماران به این مرکز یا به شکل شخصی و یا به واسطه ارجاع توسط سایر پزشکان معرفی شده بودند و با روش‌های کلینیکی و یا پاراکلینیکی نظیر آندوسکوپی و یا کلونوسکوپی سرطان‌های دستگاه گوارش آنان تشخیص داده شده بود. در هنگام آندوسکوپی برای تمام بیماران اسپری لیدوکائین ۱۰ درصد در ناحیه حلق به کار گرفته شده و آندوسکوپی استاندارد در قسمت فوقانی دستگاه گوارش با استفاده از دستگاه گاستروفیبروسکوپ مدل المپیوس‌ای (Olympus-Keymed, UK) انجام پذیرفته بود. تنظیم شجره نامه برای بیماران با کمک نرم افزار Genepro صورت پذیرفت. تمامی بیماران وارده در مطالعه دارای گزارش‌های پاتولوژی و نمونه فیکس شده در بافرهای حاوی ۱۰ درصد فرمالین بودند. همچنین نمونه‌های همه بیماران کاندید توسط روش هماتوکسیلین و اتوزین رنگ آمیزی شده بودند. سن متوسط، انحراف از معیار و میانه برای سرطان‌های دستگاه گوارش با استفاده از برنامه آماری SPSS-13/0 محاسبه گردید. تقسیم بندی موارد تک گیر و خانوادگی و اثری بر مبنای روش بتسودا صورت پذیرفت.

نتایج

براساس شجره نامه‌های ترسیم شده برای تمام خانوارها، ۹۶/۹۵ درصد (۹۵۳ نفر) از بیماران به شکل تک گیر و ۳/۰۵ درصد (۳۰ نفر) از بیماران به شکل خانوادگی مبتلا به بیماری بودند. فراوانی و درصد فراوانی بیماران مذکر و مونث و نسبت بیماران مذکر به مونث برای ارگان‌های مبتلا شده شامل: مری، معده، روده کوچک و راست روده، کبد، کیسه صفرا و پانکراس در جدول شماره ۱ گرد آوری و محاسبه شده است. همان‌طور که نمایان است سرطان معده در افراد مذکر بیشتر از افراد مونث و لکن سرطان در سایر نواحی دستگاه گوارش افراد مونث بیشتر از افراد مذکر می‌باشد. نسبت کل بیماران مبتلای سرطان‌های دستگاه گوارش افراد مذکر (۶۳/۰۷٪) ۶۲۰ به افراد مونث (۳۶/۹۲٪) ۳۶۳ تقریباً ۱/۷ می‌باشد. مقادیر سن، سن متوسط، انحراف از معیار و میانه برای سرطان‌های دستگاه گوارش

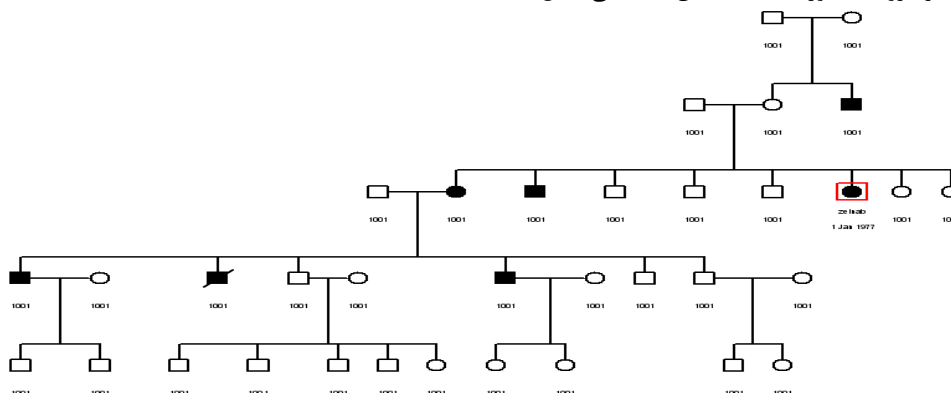
شیوع سرطان معده تقریباً معادل ۶۶۹۴۰۰ نفر در سال می‌باشد (۵). در اواسط ۱۹۸۰ شیوع سرطان معده ۹/۹ درصد موارد ثبت شده سرطان‌ها و تقریباً معادل ۷۵۵۰۰۰ نفر بود که از نظر فراوانی بعد از سرطان ریه با فراوانی ۱۱/۸ درصد یا تقریباً معادل ۸۹۶۰۰۰ نفر قرار داشت (۶). در بسیاری از کشورهای جهان بدخیمی سرطان معده هنوز به‌عنوان یکی از مشکلات اساسی برای انسان‌ها مطرح می‌باشد. مرگ و میر ناشی از سرطان معده در سراسر جهان در رتبه دوم قرار دارد. سرطان معده در میان جنس مذکر در رتبه دوم و بعد از سرطان ریه و در جنس مونث در رتبه چهارم بعد از بدخیمی‌های پستان، سرویکس، روده و کولورکتال قرار دارد (۶). در ایالات متحده آمریکا ۲۰ درصد مرگ و میرها ناشی از سرطان‌های دستگاه گوارش می‌باشد و به‌خصوص میزان شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان معده در آمریکا برای سنین بیش از ۵۰ سال در حال افزایش است (۷،۸). در ایران، از بین بدخیمی‌های دستگاه گوارش، مرگ و میر ناشی از آدنوکارسینوما معده، معمول‌ترین دلیل برای مرگ و میر گزارش شده است (۹،۱۰).

در سال‌های اخیر مطالعه روی سرطان‌های معده به‌طور غالب برای شناسایی ریسک فاکتورهای محیطی و ژنتیکی تمرکز یافته است (۹). برای سرطان معده از لحاظ اتیولوژیکی ریسک فاکتورهای متعددی نظیر غذاهای رژیمی قندی و نمکی، ماهی، سبزی‌های شور تهیه شده و التهاب معده به‌عنوان پیش زمینه زخم‌های معده، شناسایی و بررسی شده است (۱۱-۱۳). هر چند هیچ یک از فاکتورهای اپیدمیولوژیک به تنهایی در پاتوژنز بیماری سرطان معده کافی نیستند (۱۴). مطالعه بدخیمی‌ها در تاریخچه‌های خانوادگی و پزشکی می‌تواند نقش و اهمیت بسترهای ژنتیکی را نشان دهد (۱۴).

قوام و همکاران طی مطالعات پیشین در استان آذربایجان غربی، نشان دادند میزان شیوع سرطان معده خانوادگی در حال افزایش است (۱۵). در این مطالعه سعی شد تا با جمع‌آوری اطلاعات پرونده‌های بیماران و بررسی آن‌ها گام‌های اولیه جهت طبقه بندی موارد تک گیر و خانوادگی سرطان صورت گیرد و در صورت امکان با تهیه خون محیطی از کاندیدهای جالب به بررسی عوامل ژنتیکی مستعد کننده این افراد پرداخته شود چرا که نتایج محققان متعددی نشان می‌دهد فاکتورهای ژنتیکی در پاتوژنز سرطان‌های دستگاه گوارش نقش بسیار مهمی را بازی می‌کنند. برای مثال خطر ایجاد سرطان معده در افرادی که از سابقه ارثی برخوردارند ۱/۶ برابر افرادی است که از سابقه ارثی برخوردار نیستند (۱۶).

بوده و همان‌طور که از این منحنی نمایان است بیشترین میزان به‌ترتیب از آن ارومیه، سلماس، بوکان و ماکو می‌باشد. نمونه‌ای از شجره نامه یک خانواده که به شکل خانوادگی به سرطان کولورکتال مبتلا هستند.

در جداول ۲ و ۳ گزارش شده است. میزان متوسط سنی و انحراف از معیار برای بیماران تک گیر ۶۱/۹۶ و ۱۲/۶ و از آن بیماران خانوادگی ۶۲/۶۲ و ۱/۷ می‌باشد. توزیع جغرافیایی سرطان‌های دستگاه گوارش در گروه‌های مورد مطالعه مطابق با منحنی شکل ۲



شکل (۱): نمونه‌ای از شجره نامه یک خانواده که به شکل موروثی به سرطان کولورکتال مبتلا هستند. در این خانواده فرزندهای پسر، مادر، دایی، خاله به‌طور غالب در دو نسل پشت سر هم علائم بالینی بیماری را نشان داده‌اند.

جدول (۱): اندام‌های مبتلا شده در سرطان‌های دستگاه گوارش

سرطان دستگاه گوارش	بیماران مونث F %	بیماران مذکر F %	نسبت بیماران مذکر به مونث	کل بیماران مبتلا	میزان هر یک از سرطان‌های دستگاه گوارش (%)
معده	۸۷	۲۳/۹۶	۴۴/۳۵	۳۶۲	۳۶/۸۲
مری	۱۰۳	۲۸/۳۷	۲۲/۷۴	۲۴۴	۲۴/۸۲
کولورکتال	۹۱	۲۵/۰۶	۱۶/۲۹	۱۹۲	۱۹/۵۳
کبد	۱۷	۴/۶۸	۴/۶۷	۴۶	۴/۶۷
کیسه صفرا	۲۳	۶/۳۳	۱/۹۳	۳۵	۳/۵۶
پانکراس	۳۵	۹/۶۴	۹/۱۹	۹۲	۹/۳۵
روده کوچک	۷	۱/۹۲	۰/۸	۱۲	۱/۲۲
کل	۳۶۳	۳۶/۹۲	۶۳/۰۷	۹۸۳	

تماس با مواد جهش‌زا و عوامل محیطی خطرناک مانند مواد شیمیایی و سرطان‌زا، آفت‌کش‌ها و اشعه ایکس هستند و همچنین مردان بیش از زنان سیگارودخانیت مصرف می‌نمایند. نتایج این مطالعه مطابق با یافته‌های سایر پژوهش‌ها می‌باشد (۱۷،۱۰-۱۹).

دکتر ملک‌زاده و همکاران در سال ۱۳۸۳ گزارش کردند که بیشترین میزان سرطان‌های معده در شهرستان اردبیل (تقریباً ۳۰ درصد) می‌باشد (۱۸). نتایج پژوهش‌های ما نشان داد میزان سرطان‌های معده تقریباً ۳۶/۸ درصد (جدول ۱) می‌باشد که بیشتر از میزان سرطان‌های معده در اردبیل است. از آنجا که نتایج پژوهش‌های دکتر ملک‌زاده و همکاران از چندین مرکز سرطان در سطح کشور جمع‌آوری گردیده است لذا معتبر و قابل اطمینان می‌باشد. بنابراین با مقایسه یافته‌های این مطالعه و نتایج پژوهش‌های دکتر ملک‌زاده و همکاران می‌توانیم میزان بالای سرطان‌های دستگاه گوارش را در مطالعه حاضر گزارش نماییم. برای توجیه شیوع بالای سرطان‌های دستگاه گوارش در این منطقه بایستی عنوان کرد یک کمربند مفروض برای سرطان در قسمت‌های بالایی سیستم دستگاه گوارش (نظیر معده و مری) وجود دارد که منشأ آن در خاور دور یعنی آسیای شرقی (ژاپن، کره و چین) قرار دارد و از کشورهای آسیای میانه (ازبکستان و ترکمنستان)، و خاور نزدیک (ایران، Caucasian، و منطقه آناتولیای شرقی کشور ترکیه) می‌گذرد. استان آذربایجان غربی و استان کردستان از کشور ایران در روی این کمربند قرار گرفته‌اند. در این منطقه اندمیک برای سرطان‌های قسمت بالایی دستگاه گوارش، عادات غذایی و وضعیت اقتصادی - اجتماعی افراد در سطح پایین تری می‌باشد. بعلاوه وجود یکسری فاکتورهای خطر محیطی و جغرافیایی شایع در منطقه نظیر فاضلاب‌ها و پسمان‌های کشاورزی و فلزات سنگین که وارد آب‌های زیرزمینی می‌شوند بر میزان مشکل افزوده است (۲۰). بسیاری از رژیم‌های غذایی مورد مصرف در منطقه نظیر پنیر کوزه، ترشیجات و مواد غذایی نمک‌دار حاوی مواد پیش‌ساز مواد سرطان‌زا به‌خصوص نیترات‌ها می‌باشند که خود می‌تواند خطر بالقوه‌ای برای بالا بردن میزان وقوع سرطان باشد (۲۲،۲۱).

به هر حال بسیاری از فاکتورهای خطر محیطی که در پاتوژنز سرطان در قسمت‌های بالای دستگاه گوارش نقش دارند شامل فلزات سنگین، مواد مقاوم به حرارت و حل‌نشده می‌باشند. به‌نظر می‌رسد نقش عوامل و رژیم‌های خطر سنتی مهم‌تر است. همچنین با توجه به این‌که در حاشیه شهرها که پیشرفت کمتری حادث گردیده است هنوز هم از منابع حیوانی به میزان بیشتری به‌عنوان منابع سوخت برای پخت و پز نان، غذاهای سرخ‌شدنی مثل

گوشت، در اون‌های قدیمی دودی استفاده می‌شود احتمال بروز سرطان بیشتر می‌گردد (۱۵). همچنین مصرف پنیروغنی از دانه‌های گیاهی که سرشار از ترکیبات نیتروژو هستند، در این منطقه به‌صورت سنتی رایج می‌باشد. و آنالیز آب در مناطق حاشیه‌ای شهر نشان می‌دهد میزان نیترات و نیتريت در آب این منطقه بالا می‌باشد. وضعیت مشابهی در کشورهای مجاور و همسایه ما نظیر ترکیه، آذربایجان و عراق وجود دارد. مطالعات Turkdogan و همکاران در کشور ترکیه نشان داد در منطقه وان میزان نیترات و نیتريت در سرم بیماران مبتلا به سرطان معده مبتلا به عفونت هلیکوباکتر پیلوری به مقدار معنی‌داری افزایش یافته است (۱۲،۱۱).

ترکیبات نیترات موجود در مواد غذایی توسط فلور طبیعی دهان و معده به نیتريت احیا می‌شوند؛ این کار در pH بالا انجام می‌شود. سپس نیتريت حاصل با آمین‌ها واکنش داده و به نیتروژو آمین‌های سرطان‌زا در معده تبدیل می‌شود. تقریباً ۲۰ درصد از نیترات‌های موجود در بزاق توسط فلور طبیعی دهان احیا شده و به نیتريت تبدیل می‌شوند و این مقدار تقریباً ۸۰ درصد نیتريت‌های معده را تشکیل می‌دهند (۲۳). در نواحی اندمیک، سطح نیترات و نیتريت موجود در بزاق بیماران به میزان بالایی با بروز سرطان معده به‌صورت مثبت همبستگی دارد (۲۴،۲۰). چندین مطالعه نشان می‌دهد که ارتباط مثبتی بین مصرف غذاهای حاوی نیترات، شیوع بالای سرطان‌های معده و مری با فراوانی این سرطان در نواحی کوهستانی دارد. و این ارتباط با افزایش سطح نیترات در غذاهای خانگی که به روش‌های قدیمی دودی تهیه می‌شوند همبستگی دارد (۲۱). در کشور چین نیز منطقه اندمیک برای سرطان‌های دستگاه گوارش، یافته‌ها نشان می‌دهد سبزیجاتی که در محلول‌های شور و نمکی تهیه می‌شوند و آب‌های نوشیدنی منطقه ای سرشار از ترکیبات شیمیایی نیترات، نیتريت و نیتروژو آمین هستند و این میزان از ترکیبات شیمیایی به‌طور معنی‌داری بالا می‌باشد (۲۵،۲۱). محصولات نهایی پراکسیداسیون چربی‌ها با کارسینوژن‌های معده ارتباط دارند (۲۶). و همچنین در نمونه‌های بیوپسی از موکوس معده رت‌هایی که از رژیم‌های غذایی شور و نمکی برخوردار بودند، افزایش یافته است. بعلاوه غذاهای نمکی منجر به تجمع کلونی‌های هلیکوباکتر پیلوری و زخم‌های بدخیم و پیش‌رونده معده (آتروفی معده، متاپلازی یا دیسپلازی روده) می‌گردد (۲۷). بنابراین نتیجه‌گیری می‌شود که مصرف مکرر از غذاهای سنتی با موادی که پتانسیل کارسینوژنیک دارند (ترکیبات شیمیایی نیترات و نیتريت و ...)، فاکتور خطر جدی برای بروز سرطان‌های دستگاه گوارش می‌باشد و این فاکتورها در کنار سایر عوامل خطر محیطی و ژنتیکی نقش بسیار مهمی را در پاتوژنز

نهادینه ساختن مراکز غربال‌گری سرطان‌ها می‌توانیم تغییرات مولکولی و اپی ژنتیکی موجود در سطح اسیدهای نوکلئیک را شناسایی نماییم.

سرطان‌ها بازی می‌کنند. بنابراین تغییر فرهنگ مصرف در افراد جامعه و ایجاد تفکر اجتماعی جدید به‌خوبی افزایش روش‌های غربال‌گری سرطان‌ها، می‌تواند منجر به کاهش بروز سرطان‌های دستگاه گوارش در منطقه مورد نظر این مطالعه شود. همچنین با

References:

1. Easton DF. The inherited component of cancer. *Br Med Bull* 1994; 50: 527-35.
2. Cannon-Albright LA, Thomas A, Goldgar DE. Familiarity of cancer in Utah. *Cancer Res* 1994; 54:2378-85.
3. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H, Feychting M, Hemminki K, Pedersen NL. Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89(4): 287-93.
4. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, Steinberg GD, Childs B, Isaacs WB, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993; 150(3):797-802.
5. Parkin DM, Lara E, Mair CS. Estimates of the world wide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-97.
6. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the world wide incidence of eighteen major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54: 594-606.
7. Levin DL, Devesa SS, Godwin JD, Silverman DT. Cancer rates and risks. Washington DC: US Government Printing Office; 1974.
8. Haenszel W. Variation in incidence of and mortality from stomach cancer with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958; 21: 213-62.
9. Yazdanbod A, Arshi S, Derakhshan MH, Sadjadi AR, Malekzadeh R. Gastric cardia cancer; the most common type of upper gastrointestinal cancer in Ardabil, Iran. *Arch Irn Med* 2001; 4 (2): 76-9.
10. Haghghi P, Nasr K. Gastrointestinal cancer in Iran. *J Chron Dis* 1971; 24: 625-33.
11. Turkdogan MK, Akman N, Tuncer I, Dilek FH, Akman E, Memik F, et al. The high prevalence of upper gastrointestinal cancers in eastern Turkey. *Med Biol Environ* 1998; 26(1):79-84.
12. Turkdogan MK, Testerecy H, Akman N, Kahraman T, Kara K, Tuncer L, et al. Dietary nitrate and nitrite levels in an endemic upper gastrointestinal (esophageal and gastric) cancer region of Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14 (1): 50-3.
13. Blot WJ. The epidemiology of cancer. In: Wyngaarden, Smith, Bennett, Editors. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1992. P. 1027-37.
14. Nishisho I, Nakamura Y, Miyoshi Y, Miki Y, Ando H, Horii A, et al. Mutation of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *J Sci* 1991; 253: 665-9.
15. Ghavam F. Epidemiologic, pathologic and clinical study of risk factors and characters of esophageal cancer in West Azerbaijan province during 1985-1993. *Med J Tabriz Uni Medical Sci* 1379; 36(31): 81-6.
16. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *J Cancer* 1990; 66(9): 2047-51.
17. Ogawa H, Kato I, Tominaga S. Family history of cancer among cancer patients. *JPN J Cancer Res* 1985; 76(2):113-8
18. Malekzadeh R, Sotoudeh M, Derakhshan MH, Mikaeli J, Yazdanbod A, Merat S. Prevalence of gastric precancerous lesions in Ardabil, a high-incidence province for gastric adenocarcinoma in

- the North-West of Iran. *J Clin Pathol* 2004; 57: 37-42.
19. Yoshie T, Yoko H. Aggregation of stomach cancer history in parents and offspring in comparison with other site. *Inter J Epid* Aug 2003; 32(4): 579-83.
20. Boland CR, Scheiman JM. Tumors of the stomach. In: Yamada T, Alpers DH, Editors. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia Lipincot Co; 1995. P. 1494-583.
21. Xu G, Song P, Reed PI. The relationship between gastric mucosal changes and nitrate intake via drinking water in a high risk population for gastric cancer in Moping county, China. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1: 437-43.
22. Ghadirian P, Ekoe JM, Thouez JP. Food habits and esophageal cancer: an overview. *Cancer Detect Prev* 1992; 16:163-8.
23. Mirvish SS. The etiology of gastric cancer. Intra gastric nitrosamide formation and other theories. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 629-47.
24. Tannenbaum SR, Sinskey AJ, Weisman M. Nitrite in human saliva: its possible relationship to nitrosamine formation. *J Natl Cancer Inst* 1974; 53: 79-84.
25. Ji C, Li M. Studies of pickled vegetables and cause of esophageal cancer in Linxian II. Determination of nitrosamines and their precursors. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 1991; 13(3):230-2.
26. Takahashi M, Furukawa F, Okamiya H, Shinoda K. Lipid peroxidation as a biological marker of mucosal changes in the stomach. *J in Vitro Pert Embryo Transf* 1990; Spec: 293-8.
27. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Nagano K, Ito T, Hayashi N, et al. Ammonia: a possible promotor in *Helicobacter pylori*-related gastric carcinogenesis. *Cancer Lett* 1992; 65:15-18.