مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۶، آبان ۱۳۹۱، صفحه ۹۶-۹۱

مقایسه فراوانی آنتی بادی بر علیه ویروس HTLV-1 در بیماران مبتلا به سرطان معده و سرطان روده بزرگ با گروه کنترل

سیدمحمدابراهیم طاهائی(MSc)[۱]، سیدرضا فاطمی (MD) [۱]، سیدرضا محبی(PhD)[۱*]، پروانه محمدی (BSc) [۱]،
فاطمه نعمتی ملک (MD)[۱]، پدرام عظیم زاده (MSc) [۱]، محمدرضا زالی(MD)[۱]

۱- مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

دریافت: ۹۰/۷/۱۲، اصلاح: ۹۰/۸/۱۸، پذیرش: ۹۰/۱۱/۱۹

خلاصه

سابقه و هدف: عوامل خطرزای زیادی از جمله عوامل عفونی در ایجاد سرطان معده و روده بزرگ نقشی دارند. از آنجائیکه تاکنون در مورد ارتباط ویروس Human Lymphotropic Virus 1 (HTLV-1) با سرطانهای دستگاه گوارش بررسی صورت نگرفته، لذا این مطالعه به منظور بررسی فراوانی و مقایسه این عفونت در بیماران مبتلا به سرطان معده و روده بزرگ با گروه کنترل انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مورد شاهدی در بین سالهای ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۱ بر روی ۲۶۵ مورد سرطان معده و روده بزرگ تائید شده توسط پاتولوژی و ۲۴۴ فرد سالم که تحت آندوسکوپی و کولونوسکوپی قرار گرفته و هیچ نشانه غیرطبیعی نشان ندادند، انجام شد. با استفاده از تست الایزا نسل سوم برعلیه آنتی بادی HTLV1 سرم افراد مورد بررسی قرار گرفت تا وضعیت آنتی بادی مشخص گردد.

یافته ها: در این مطالعه ۲۰۱ بیمار مبتلا به سرطان معده، ۶۴ بیمار سرطان روده بزرگ و ۲۴۴ فرد سالم بررسی شدند. میانگین سنی بیماران سرطان معده در هنگام تشخیص ۱۲/۵۰±۵۹/۲۴ سال، میانگین سنی افراد دچار سرطان روده بزرگ ۱۳/۳۹±۵۸/۹۸ سال و میانگین سنی گروه کنترل ۱۱/۲۵±۵۷/۸۳ سال بود. تنها ۱ مورد آنتی بادی مثبت در بین بیماران سرطان معده مشاهده شد و هیچ فردی دارای آنتی بادی در بین افراد دارای سرطان روده بزرگ مشاهده نشد، در حالی که ۴ مورد مثبت در بین افراد کنترل دیده شد. رابطه معنی داری بین مثبت شدن آنتی بادی و سرطان معده و روده بزرگ مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که آلودگی با ویروس **HTLV-1** در بیماران مبتلا به سرطان معده از شیوع کمتری نسبت به افراد کنترل برخوردار است.

واژه های کلیدی: HTLV-1، نئوپلاسمهای معده، نئوپلاسمهای روده بزرگ، مطالعه سرواپیدمیولوژی.

مقدمه

ویروس HTLV-1 متعلق به خانواده رتروویریده است که در جنس دلتارتروویروس رده بندی شده و موجب نوعی از لوسمی در انسان می‌گردد. این نوع از لوسمی به نام سرطان لنفومای سلول T بزرگسالان (Adult T-cell lymphoma) شناخته می‌شود. ویروس عامل این سرطان در سال ۱۹۸۰ توسط Poiesz کشف شد (۱). این ویروس همچنین موجب میلوپاتی وابسته به HTLV-1 (فلج اسپاسمی مناطق حاره) HAM/TSP می‌گردد. راه انتقال عمده این ویروس از طریق خون بوده، ولی راههای انتقال دیگری مثل راه تماس جنسی، استفاده از سرنگ آلوده مشترک بین معتادان تزریقی و انتقال از مادر به جنین و نوزاد وجود دارد (۲). این ویروس در برخی از مناطق جهان از جمله جنوب ژاپن، مناطق کارائیب و مناطقی از آفریقا به صورت شایع دیده می‌شود (۳). در ایران در مناطقی از خراسان به صورت شایع دیده شده که طبق گزارشهای مختلف میزان شیوع ویروس در این مناطق به ۰/۷۷٪ در جمعیت عمومی می‌رسد (۴). این ویروس دارای قدرت انکوژنی بوده و انکوژن آن به نام tax-1، قادر به جاودانه کردن سلولهای T کشت شده، می‌باشد. این پروتئین سبب افزایش بیان ژنهای ویروسی و ژنهای سلولی که دارای توالیهای پاسخگوی مناسب باشند، می‌گردد (۵). علاوه بر این پروتئین، این ویروس پروتئینهای دیگری را نیز کد می‌کند که بر روی فرآیند تکثیر ویروس و یا به عبارتی در سرطان زایی ویروس نقش دارند (۶). ارتباط این ویروس با بسیاری از سرطانها غیر از سرطان لنفومای سلول T

▣ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۵۹۳ مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: تهران، خیابان ولنجک، بیمارستان آیت اله طالقانی، طبقه هفتم، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، تلفن: ۵و ۰۲۱-۲۲۴۳۲۵۱۴
e-mail:srmohebbi@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.12.8]

بزرگسالان در کشور ژاپن که دارای بالاترین شیوع این ویروس در جهان می‌باشد بررسی شده است. در بسیاری از این مطالعات رابطه معنی داری بین عفونت این ویروس و سرطانهای مختلف دیده نشده است (۸و۷). در مقابل در چندین مطالعه محققان دریافتند که ارتباط معکوسی بین ابتلا به ویروس HTLV-1 و سرطان معده وجود دارد. این بدین معنا است که مبتلایان به این عفونت دارای شیوع پایینتر سرطان معده هستند (۹و۸).

سرطان روده بزرگ رتبه سوم از نظر شیوع و رتبه چهارم را از نظر علت مرگ و میر در جهان دارا می‌باشد (۱۰). سرطان معده رتبه چهارم، از نظر میزان شیوع بین سرطان‌ها و دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در سطح جهان پس از سرطان ریه را دارا می‌باشد (۱۱). طبق آمار وزارت بهداشت سرطان روده بزرگ، رتبه پنجم در بین مردان و سوم در بین زنان و سرطان معده دومین رتبه فراوانی را در بین مردان و چهارمین رتبه را در بین زنان ایرانی در اختیار دارد (۱۲). هر چند بروز سرطان معده در کشورهای صنعتی غربی در چند دهه اخیر کاهش پیدا کرده، اما بروز این سرطان در کشورهای دیگر مثل ژاپن و کره بسیار بالا می‌باشد (۱۴و۱۳). در مقابل سرطان روده بزرگ بیماری کشورهای صنعتی غربی است و در ایران شیوع این بیماری در سنین بالا، پائین می‌باشد، هر چند در سنین پائین بروز این سرطان در حال افزایش می‌باشد (۱۶و۱۵). در ایران سرطان معده در مناطق شمالی به خصوص اردبیل بروز بالایی دارد (۱۷).

عوامل خطرزای زیادی در ایجاد سرطان‌ها نقش دارند که دسته‌ای از آنها عوامل عفونی می‌باشند (۱۱). از آنجائیکه تاکنون در مورد ارتباط ویروس HTLV-1 و سرطان های دستگاه گوارشی مطالعه‌ای در ایران صورت نگرفته است و هیچ گونه داده‌ای در دسترس نمی‌باشد، لذا برای اولین بار در ایران این مطالعه به منظور بررسی فراوانی عفونت HTLV-1 در بین بیماران سرطان معده و روده و مقایسه آن با گروه کنترل، انجام شد، تا بدین ترتیب سهمی در روشن شدن ارتباط این عامل عفونی و دو سرطان شایع در ایران داشته باشیم.

مواد و روشها

این مطالعه مورد شاهدی بین سال‌های ۱۳۸۸ تا ۱۳۹۱ بر روی بیماران مبتلا به سرطان معده و روده بزرگ مراجعه کننده به بیمارستان آیت الله طالقانی صورت پذیرفت. بیماران سرطانی در مرحله اول با استفاده از آندوسکوپی و کولونوسکوپی شناسایی شدند و سپس از ضایعات نمونه برداری و به قسمت پاتولوژی فرستاده شد تا با پاتولوژی سرطانی بودن آنها تائید گردد. برای گروه کنترل از افرادی استفاده شد که به دلایل مختلف آندوسکوپی و کولونوسکوپی شده ولی شواهدی از سرطان معده و روده بزرگ نشان ندادند. همسان سازی برای سن (±۳) بین سه گروه انجام گرفت. از هر سه گروه مورد و شاهد ۵ سی سی خون گرفته شد. اطلاعات دموگرافیک از قبیل سن و جنس در سه گروه مورد و شاهد ثبت گردید. از برگه آندوسکوپی و کولونوسکوپی برای تعیین مکان ضایعه و نمونه برداری استفاده شد. کلیه افراد در جریان اهداف طرح تحقیقاتی قرار گرفته و فرم رضایت‌نامه کمیته اخلاق مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه شهید بهشتی از آنها اخذ گردید.

سرم خون این افراد جداسازی و در فریزر ۷۰- درجه سانتیگراد تا زمان انجام تستهای سرولوژیک نگهداری شد. کیتهای الایزا تا زمان انجام تستها در یخچال نگهداری شدند. بر روی این نمونه ها تست الایزا برای شناسایی آنتی بادی بر علیه ویروس HTLV-1 گذاشته شد. از کیت الایزای کمپانی دیاپرو (DIA.PRO REF HTLV AB.CE) برای تعیین حضور آنتی بادی استفاده گردید. تمام مراحل انجام تست و تعیین میزان cut-off بر اساس دستورالعمل کیت انجام پذیرفت. داده ها با استفاده از آزمون مربع کای برای بررسی ارتباط معنی دار بین متغیرها و آزمون تی برای سنجش اختلاف بین میانگین‌ها تجزیه و تحلیل شدند و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه ۲۰۱ بیمار مبتلا به سرطان معده، ۶۴ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ و ۲۱۹ نفر از افراد سالم بعنوان گروه کنترل بررسی گردیدند. میانگین سنی بیماران سرطان معده در هنگام تشخیص ۱۲/۵۰±۵۹/۲۴ سال و محدوده سنی آنها ۸۵-۲۲ سال بود. میانگین سنی بیماران سرطان روده بزرگ در هنگام تشخیص ۱۳/۳۹±۵۸/۹۸ سال و محدوده سنی آنها ۸۴-۲۸ سال بود. میانگین سنی گروه کنترل ۱۱/۲۵±۵۷/۸۳ سال و بین سنین ۸۴-۲۱ سال قرار داشتند. میانگین سنی مردان و زنان در گروه بیماران سرطان معده به ترتیب ۱۲/۶۸±۶۰/۶۴ سال و ۱۲/۱۶±۵۵ سال بود و هیچ ارتباط معنی داری بین آنها مشاهده نشد. میانگین سنی مردان و زنان در گروه شاهد نیز به ترتیب ۱۶/۲۳±۵۵/۴۹ سال و ۱۶/۴۹±۵۹/۶۳ سال بود که هیچ ارتباط معنی‌داری بین آنها نیز دیده نشد. میانگین سنی مردان و زنان در گروه سرطان روده بزرگ ۱۵/۸۸±۵۹/۷۲ سال و ۱۰/۴۳±۵۸/۲۳ سال بود و هیچ رابطه معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد.

۱۵۵ نفر (۷۷/۱۱٪) از بیمارن سرطان معده مرد و ۵۶ بیمار (۲۲/۸۹٪) زن بودند. ۳۳ نفر (۵۱/۵۶٪) از بیماران سرطان روده بزرگ مرد و ۳۱ نفر (۴۸/۴۴٪) زن بودند. در گروه کنترل ۹۲ مرد (۴۲/۰٪) و ۱۲۷ نفر زن (۵۸/۰٪) بودند. در گروه بیماران تنها ۱ بیمار (۰/۴۹٪) مرد دارای آنتی بادی بر علیه ویروس HTLV-1 بود. در مقابل ۴ نفر (۱/۸٪) در گروه شاهد دارای آنتی بادی بودند که از این بین ۳ نفر زن و یک نفر مرد بود. میانگین سنی افراد مبتلا بدون توجه به گروه بندی مورد- شاهدی ۱۳/۵۷±۶۰ سال در افراد دارای آنتی بادی و ۱۹/۰۴±۴۸/۲۳ سال در افراد فاقد آنتی بادی بود.

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه حضور آنتی بادی بر علیه ویروس HTLV-1 در بین افراد کنترل بیشتر از افراد مبتلا به سرطان معده و روده بزرگ بود، هر چند به دلیل تعداد کم نمونه های بیمار قادر به بررسی ارتباط معنی دار بین این عفونت و افزایش و یا کاهش خطر این دو سرطان نبودیم. در مطالعه Homaee و همکاران که در مشهد بر روی ۴۹ بیمار تازه تشخیص داده شده سرطان گردن رحم انجام شد، هر چند فراوانی در گروه مورد (۶/۱٪) بیشتر از گروه شاهد (۲٪) بود، ارتباط معنی داری بین آلودگی به ویروس HTLV-1 و این سرطان دیده نشد (۱۸).

در مطالعه دیگری که توسط Khooei و همکاران بر روی بیماران مبتلا به سرطان سرویکوواژینال انجام شد، محققان قادر به یافتن ارتباط معنی دار بین عفونت HTLV-1 و این سرطان نبودند (۱۹). در مطالعه Mahmoudi و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.12.8]

همکاران جهت بررسی حضور ویروس HTLV-1 و HHV-8 و سرطان سارکوم کاپوزی صورت پذیرفت، با استفاده از تکنیک PCR نشان داده شد که در تمام نمونه ها ویروس HHV-8 حضور داشت، در حالی که ویروس HTLV-1 در هیچ کدام از نمونه ها مشاهده نشد. این محققان از این یافته ها به این نتیجه رسیدند که ویروس HTLV-1 در ایجاد این سرطان نقشی ندارد (۲۰).

در ژاپن که یکی از بالاترین آمار شیوع این ویروس در جهان را دارد، بر روی ارتباط ویروس HTLV-1 و سرطانهای مختلف از جمله سرطان پانکراس، روده بزرگ و ریه مطالعات زیادی صورت پذیرفته است. در اغلب این مطالعات به غیر از لوکمی بزرگسالان مربوط به T-Cell هیچ ارتباط معنی داری بین عفونت به این ویروس و ایجاد سرطان دیده نشد (۸-۶). وضعیت در مورد سرطان معده کاملاً متفاوت است. در مطالعه Hirata و همکاران در ژاپن، محققان متوجه شدند که شیوع عفونت HTLV-1 در بین بیماران مبتلا به سرطان معده کمتر از افراد گروه کنترل می‌باشد (۸). Matsumoto و همکاران نیز در مطالعه دیگری به نتایج مشابهی دست یافتند، این محققان نشان دادند که ارتباط معنی داری بین ابتلا به HTLV-1 و کاهش ابتلا به سرطان معده در بین ژاپنی‌ها وجود دارد (۹).

در این مطالعه سرطان نوع غیر کاردیا (دیستال) در بین بیماران مراجعه کننده دارای بیشترین میزان بود. مطالعات مختلف در سطح جهان نشان داده‌اند که شیوع این نوع از سرطان در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است، این در حالی است که میزان نوع کاردیا در کشورهای پیشرفته در طول سالهای اخیر افزایش یافته است (۲۲و۲۱). این یافته با نتایج حاصل از مطالعه Derakhshan و همکاران در اردبیل تفاوت دارد. آنها مشاهده کردند که میزان سرطان کاردیا در این استان از دیگر کشورهای جهان بالاتر می‌باشد (۲۳). دلیل این تفاوت ممکن است به علت تمرکز جمعیت مورد مطالعه در یک منطقه خاص باشد. در حالی که در مطالعه حاضر بیماران از تمام مناطق کشور مراجعه کرده بودند. ۷۷ درصد از بیماران سرطان معده در مطالعه حاضر مرد بودند. در مطالعات مختلفی مشاهده شده است که مردان نسبت به زنان شیوع بیشتری از سرطان معده را نشان می‌دهند (۲۴و۱۱). در مورد سرطان نوع غیر کاردیا این نسبت ۲ به ۱ و در مورد نوع کاردیا ۳ تا ۵ به ۱ اعلام شده است. Derakhshan و همکاران در مطالعه خود در استان اردبیل به نسبت مرد به زن، ۲/۲ به ۱ رسیدند (۲۳). در آن مطالعه جنسیت مذکر داشتن به عنوان عامل خطری برای سرطان معده اعلام شد.

در این مطالعه شیوع پائینتری از ویروس HTLV-1 در بین افراد گروه کنترل نسبت به گروه بیماران مشاهده شد. پیشنهاد می‌شود که با تعداد نمونه بیمار بیشتر و در مناطق مختلف کشور، مطالعات گسترده تری در این زمینه انجام شود تا رابطه عفونت با این ویروس و سرطان معده مشخص گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از خانمها مهسا خوان یغما و هانیه میرطالبی که در آماده سازی نمونه های سرم همکاری صمیمانه‌ای داشته‌اند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.12.8]

Study of Anti-HTLV-1 Antibody Frequency in Gastric Cancer and Colorectal Cancer Patients in Compare to Control Group

S.M.E. Tahaei (MSc) [1], S.R. Fatemi (MD) [1], S.R. Mohebbi (PhD) [1*], P. Mohammadi (BSc) [1], F. Nemati Malek (MD)[1], P. Azimzadeh (MSc) [1], M.R. Zali (MD) [1]

1. Gastroenterology and Liver Diseases Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(6); Nov 2012; pp: 91-96

Received: Oct 4th 2011, Revised: Nov 9th 2011, Accepted: Feb 8th 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Several different factors play role in developing gastric and colon cancers including infectious agents. Since there is no study about association of human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1) with cancers of digestive organ yet, so this study was performed to investigate the frequency of this infection in patients infected with gastric and colorectal cancers.

METHODS: This project was performed as a case-control study between years 2009 to 2012. Two hundred and sixty five patients were cases of gastric and colorectal cancer confirmed by pathology and 244 healthy subjects were those who underwent endoscopy and colonoscopy and shown no sign of abnormality. We used third generation ELISA on sera of these people to assess their anti-HTLV-1 antibody status.

FINDINGS: Two hundred and one GC patients, 64 CRC patients and 244 control subjects were enrolled in this study. Mean age of GC patients in the time of diagnosis was 59.24±12.50 years, CRC patients 58.98±13.39 and control subjects 57.83±11.25 years. One GC patient was positive for HTLV-1 antibody, no CRC patient was positive, while 4 control subjects had antibody against HTLV-1. There was no significant relationship between antibody positivity and gastric cancer or colorectal cancer.

CONCLUSION: On the basis of current study, even though the rate of infection with this virus in GC patients was lower than control subjects.

KEY WORDS: *HTLV-1, Stomach neoplasms, Large intestine neoplasms, Seroepidemiologic study.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Gastroenterology and Liver Diseases Research Center ,Seventh floor, Taleghani hospital, Velenjak St., Tehran, Iran
Tel: +98 21 22432514-5
E-mail: srmohebbi@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.12.8]

References

1. Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U S A 1980;77 (12):7415-19.
2. Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. Proc Natl Acad Sci U S A 1982;79 (6):2031-5.
3. Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. Oncogene 2005;24(39):6058-68.
4. Abbaszadegan MR, Gholamin M, Tabatabaee A, Farid R, Houshmand M, Abbaszadegan M. Prevalence of human T-lymphotropic virus type 1 among blood donors from Mashhad, Iran. J Clin Microbiol 2003;41(6):2593-95.
5. Grassmann R, Aboud M, Jeang KT. Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 tax. Oncogene 2005;24(39):5976-85.
6. Boxus M, Willems L. Mechanisms of HTLV-1 persistence and transformation. Br J Cancer 2009;101 (9):1497-501.
7. Arisawa K, Sobue T, Yoshimi I, et al. Human T-lymphotropic virus type-I infection, survival and cancer risk in southwestern Japan: a prospective cohort study. Cancer Causes Control 2003;14 (9):889-96.
8. Hirata T, Nakamoto M, Nakamura M, et al. Low prevalence of human T cell lymphotropic virus type 1 infection in patients with gastric cancer. J Gastroenterol Hepatol 2007;22(12):2238-41.
9. Matsumoto S, Yamasaki K, Tsuji K, Shirahama S. Human T lymphotropic virus type 1 infection and gastric cancer development in Japan. J Infect Dis 2008;98 (1):10-15.
10. Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009;22(4):191-7.
11. Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. Dig Dis 2010;28(4-5):600-3.
12. Iranian Annual of National cancer registration report 2006-2007. In. Edited by office. CfDcaPNDC: Iran Ministry of Health and Medical Education 2007.
13. Yamamoto S. Stomach cancer incidence in the world. Jpn J Clin Oncol 2001;31(9):471.
14. Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, et al. Incidence estimation of stomach cancer among Koreans. J Korean Med Sci 1991;6 (1):7-14.
15. Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer: Epidemiology. BMJ 2000;321(7264):805-8.
16. Malekzadeh R, Bishehsari F, Mahdavinia M, Ansari R. Epidemiology and molecular genetics of colorectal cancer in Iran: a review. Arch Iran Med 2009;12(2):161-9.
17. Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, et al. Cancer occurrence in Ardabil: results of a population-based cancer registry from Iran. Int J Cancer 2003;107(1):113-18.
18. Homaee F, Zahedifard T, Gilani Modarresi M, Tavasoli F, Varshoee Tabrizi F. S Evaluation of relationship between human T cell leukemia lymphoma virus type 1 (HTLV1) and cervical cancer. Iran J Obstet Gynecol Infertil 2010;13(4):15-20. [in Persian]
19. Khooei AR, Mahmoudi M, Farzadnia M, Sedaghat M. Association of HTLV-1 genome with cervicovaginal cancers. Razi J Med Sci 2009;15(60):63-70. [in Persian]
20. Mahmoudi M, Rastin AR, Khouei AR. Detection of HHV-8 and HTLV-1 sequences in Kaposi's Sarcoma. Iran J Basic Med Sci 2005;8(2):119-24.
21. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265 (10):1287-9.
22. Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Surg Oncol Clin N Am 2002;11(2):235-56.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.12.8]

23. Derakhshan MH, Yazdanbod A, Sadjadi AR, Shokoohi B, McColl KE, Malekzadeh R. High incidence of adenocarcinoma arising from the right side of the gastric cardia in NW Iran. Gut 2004;53(9):1262-6.
24. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. Gut 2002;50(3):368-72.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.6.12.8]