

ارتباط بین عفونت هلیکوباکتری پیلوری (H.pylori) با اسکوآموس سل کارسینوما (ESCC)

جواد شکری شیروانی (MD)*^۱، علی محمد جعفری (MD)^۲، انسیه شفیق (MD)^۳، سپیده سیادت (MD)^۴، بهزاد حیدری (MD)^۱

علی بیژنی (MD)^۴، آمنه قربانی (BSc)^۵

- ۱- گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۲- گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی بجنورد
- ۳- گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۴- مرکز تحقیقات عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی بابل
- ۵- بیمارستان آیت اله روحانی

دریافت: ۸۹/۵/۳، اصلاح: ۸۹/۷/۱۴، پذیرش: ۹۰/۶/۱۶

خلاصه

سابقه و هدف: ارتباط بین عفونت هلیکوباکتری پیلوری و آتروفی معده با سرطان سلول سنگفرشی مری (Squamous Cell carcinoma, SCC) گزارش شده است، اما به دلیل تفاوت جغرافیایی گسترده این کانسر در گروههای نژادی مختلف، این مطالعه به منظور ارزیابی ارتباط بین عفونت (H. pylori) و آتروفی معده با اسکوآموس سل کارسینوما مری انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه مورد - شاهدهی بر روی ۳۳ بیماری که تحت آندوسکوپی قرار گرفته و در آندوسکوپی مشکوک به اسکوآموس سل کارسینوما مری بودند، پس از تأیید پاتولوژی، و ۳۳ نفر کنترل که از نظر سن و جنس، با گروه مورد همسان بودند، انجام شد. آتروفی معده و عفونت هلیکوباکتری پیلوری بوسیله هیستولوژی نمونه های بیوپسی ارزیابی شد و این ارتباط در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: در این مطالعه ۲۰ نفر (۶۰/۶٪) از گروه مورد و ۸ نفر (۲۴/۲٪) از گروه شاهد دارای عفونت هلیکوباکتری پیلوری بودند که این خطر با افزایش شدت عفونت (H. pylori) افزایش یافت ($p=0/035$). ارتباط معنی داری بین آتروفی معده و اسکوآموس سل کارسینوما مری در مطالعه ما، مشاهده نشد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که ارتباطی بین شدت عفونت (H. pylori) و اسکوآموس سل کارسینوما مری وجود دارد. مطالعات بیشتری نیاز است تا یک ارتباط علیتی را جستجو و اثبات کند.

واژه های کلیدی: هلیکوباکتری پیلوری، سرطان سلول سنگ فرشی مری، آتروفی معده.

مقدمه

کشورهای غربی میزان اسکوآموس کارسینوما مری در حال کاهش بوده و میزان آدنوکارسینوم در حال افزایش می باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک زیادی نشان دادند که نوشیدن زیاد الکل و کشیدن سیگار ریسک فاکتورهای اصلی برای اسکوآموس کارسینوما مری می باشد. اما تعداد قابل توجهی از بیماران فاقد این فاکتورهای خطر بودند که نشان دهنده دخالت عوامل دیگر مانند آتروفی معده و عفونت (Helicobacter pylori, H.Pylori) در بروز این بیماری است. یک مطالعه مورد شاهدهی در سوئد نشان داد که آتروفی معده و گونه های

کانسر دستگاه گوارش از شایع ترین کانسرها در کشور ایران است (۱). میزان بروز کانسر مری در جهان بطور وسیعی متفاوت است و دومین کانسر دستگاه گوارش است که با مرگ و میر بالایی همراه است (۲). در ایران خصوصاً در نواحی شمالی و شمال شرقی ایران از شیوع بالایی برخوردار است (۱). دو نوع بافت شناسی این کانسر وجود دارد، آدنوکارسینوما و اسکوآموس سل کارسینوما که هرکدام از آنها نیز توزیع متفاوت جغرافیائی دارند. در حالیکه بیش از ۹۰٪ کانسر مری در ژاپن در طی ۷ سال گذشته، اسکوآموس کارسینوما مری بوده است. در

این مقاله حاصل پایان نامه علی محمد جعفری دانشجوی دستیار داخلی و طرح تحقیقاتی به شماره ۷۱۴۱۷۸ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله:

آدرس: بابل، بیمارستان آیت اله روحانی، گروه داخلی، تلفن: ۰۱۱۱-۲۳۳۸۳۰۱-۳

e-mail: javadshokry@gmail.com

جدول ۱. درجه بندی شدت ضایعات بافتی از نظر آتروفی مخاط معده و متاپلازی روده ای و آلودگی به عفونت هلیکو باکتریلوری در نمونه بیوپسی بافتی

درجه	توصیف ضاعه بافتی
۰	بیوپسی نبود آتروفی یا متاپلازی
۱	آتروفی یا متاپلازی خفیف
۲	آتروفی یا متاپلازی متوسط
۳	آتروفی یا متاپلازی شدید
۰	عدم وجود عفونت
۱	عفونت هلیکو باکتر پیلوری - عفونت خفیف
۲	- عفونت متوسط
۳	عفونت شدید

یافته ها

میانگین سن بیماران و شاهدان به ترتیب $66/9 \pm 11$ و $65/1 \pm 11/4$ سال بود. میانگین اندکس توده بدنی در گروه مورد و شاهد به ترتیب $24/78 \pm 4/2$ و $25/6 \pm 3/98$ بود. شیوع مصرف سیگار در گروه بیمار و گروه کنترل به ترتیب $6/1\%$ و $12/1\%$ بود (در هیچکدام از دو گروه بیمار و کنترل، مصرف الکل گزارش نشد (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه خصوصیات و متغیرهای مورد بررسی در گروه

مورد و شاهد		
مورد N=33	شاهد N=33	P value
سیگار (%)	۲ (۶/۱)	۴ (۱۲/۱)
الکل (%)	۰	۰
ایپوم (%)	۳ (۹/۱)	۰
عفونت H. Pylori (%)	۲۰ (۶۰/۶)	۱۳ (۳۹/۴)
آتروفی (%)	۱۰ (۳۰/۳)	۶ (۱۸/۲)
متاپلازی روده ای (%)	۱۴ (۴۲/۴)	۶ (۱۸/۲)

* (اعداد داخل پرانتز) در این موارد با توجه به درجه بندی شدت عفونت هلیکوباکتری پیلوری و متاپلازی روده ای مطابق جدولی که در زیر می آید با استفاده از Mann Whitney test آنالیز صورت گرفت که ارتباط بین شدت عفونت هلیکوباکتر و متاپلازی روده ای با کانسر سنگفرشی مری معنی دار بود ($p=0/035$ & $0/043$).

در گروه بیمار ۳ نفر ($9/1\%$) مصرف ایپوم را گزارش نمودند ولی در گروه شاهد، موردی از مصرف ایپوم گزارش نشد. شیوع عفونت H. pylori در گروه بیماران و کنترل به ترتیب: $6/1\%$ و $39/4\%$ بود ($p=0/035$). عفونت شدید در گروه بیمار ۴ نفر ($12/1\%$) بیشتر از شاهدان، ۲ نفر ($6/1\%$) بود که ارتباط معنی داری بین شدت عفونت H. pylori با اسکوآموس کارسینوما مری مشاهده شد.

A cag مثبت هلیکوباکتریلوری ممکن است باعث افزایش خطر اسکوآموس کارسینوما مری شوند (۳). یک مطالعه دیگر در ژاپن نشان داد، آتروفی معده که بوسیله بافت شناسی یا سرولوژی مشخص شده بود، بعنوان یک ریسک فاکتور مستقل قوی با اسکوآموس کارسینوما مری مرتبط است. اما در این مطالعه رابطه معنی داری بین عفونت (H. pylori) با اسکوآموس کارسینوما مری مشاهده نشد (۴). با توجه به شیوع بالای این بیماری در جهان و تفاوت و تنوع نژادی در مناطق مختلف جغرافیائی و شیوع نسبتاً قابل ملاحظه این بیماری در این ناحیه جغرافیائی مطالعه حاضر به منظور بررسی ارتباط بین اسکوآموس کارسینوما مری و عفونت هلیکوباکتریلوری انجام شد.

مواد و روشها

در این مطالعه مورد - شاهدهی ۳۳ بیمار مبتلا به اسکوآموس سل کارسینوما مری که تشخیص آنها با انجام بیوپسی مری تایید شده بود با ۳۳ شاهد همسن (با محدوده ± 3 سال) که در همان محدوده زمانی بعلت یسپسی مراجعه کرده بودند و در معاینه و آندوسکوپی ضایعه ای لوکالیزه در مری یا در معده و اثنی عشر نداشتند از نظر عفونت هلیکو باکتریلوری و آتروفی معده مقایسه شدند. موارد مشکوک تشخیصی، بیماران درمان شده از نظر عفونت هلیکوباکتریلوری، بیماران مبتلا به بیماریهای سیستمیک، بیماران با سابقه جراحی مری و یا معده، بیمارانی که چهار هفته اخیر داروهای ضد ترشح اسید دریافت کرده بودند و بیمارانی که نمونه بافتی کافی برای تایید تشخیص نداشتند، از مطالعه خارج شدند. اطلاعات در مورد مشخصات فردی شامل سن، جنس، قد، وزن و نیز مصرف ایپوم، الکل و استعمال سیگار در فرم مخصوص ثبت شد.

پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل از کلیه بیماران و شاهدان دو نمونه بیوپسی از دو محل (در امتداد انحنای بزرگ معده) یکی از قسمت فوقانی تنه معده (جهت بررسی آتروفی و متاپلازی روده ای) و دیگری از ناحیه آنتروم (جهت بررسی عفونت (H. pylori)) گرفته شد. نمونه ها توسط دو نفر پاتولوژیست مجرب دانشگاهی گزارش شدند و شدت گاستریت با استفاده از Sydney classification بررسی و شدت آن بر همین اساس بین (۳-۰) درجه بندی شد (۵). از نظر وجود آتروفی مخاط معده و متاپلازی روده ای درجه شدت آنها از درجه صفر (عدم وجود آتروفی یا متاپلازی) تا درجه ۳ (آتروفی و متاپلازی شدید) تقسیم بندی شدند. تشخیص عفونت H. pylori بر اساس بررسی هیستولوژیک صورت گرفت و از نظر شدت عفونت هلیکوباکتر نیز از ۰ تا ۳ طبقه بندی شدند (جدول ۱).

نمونه ها از نظر ارتباط بین عفونت (H. pylori) و کارسینوما اسکوآموس سل مری (اسکوآموس کارسینوما مری) و ارتباط بین گاستریت آتروفیک مری و کارسینوما اسکوآموس سل مری مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. بیماران و شاهدان همچنین از نظر شیوع عفونت هلیکوباکتریلوری و شدت ضایعات مخاطی مورد مقایسه قرار گرفتند. مقایسه شدت عفونت در دو گروه با استفاده از Mann-Whithney و مقایسه نسبتها با Chi-square test و تست دقیق فیشر صورت گرفت. برای بررسی ارتباط از Multiple logistic regression analysis استفاده شد و $p < 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

ارتباط بین عفونت (H. pylori) و اسکوآموس کارسینومای مری مطالعات متعددی انجام شده است که با نتایج متناقضی همراه است (۷-۱۱ و ۳). در حالی که عفونت (H. pylori) در بعضی مطالعات اثرات حفاظتی در برابر کارسینومای مری نشان داده است (۸ و ۹).

در مطالعات دیگر ارتباط مثبت با بیماری نشان داده اند (۷ و ۱۰ و ۴). در یک مطالعه اسکوآموس کارسینومای مری ارتباط مستقل و معنی داری با آتروفی معده نشان داد ولی با عفونت (H. pylori) (بدون در نظر گرفتن شدت آن) ارتباط وجود نداشت (۴). اما در یک مطالعه دیگر که در سوئد انجام شد بین آتروفی معده به علت عفونت (H. pylori) و اسکوآموس کارسینومای مری ارتباط دیده شد در حالی که بین عفونت (H. pylori) و آدنوکارسینومای مری ارتباطی مشاهده نشد (۱۰).

نتایج مطالعات مختلف در ارتباط با عفونت (H. pylori) و اسکوآموس کارسینومای مری یکسان نیست. در یک مطالعه از ۷۵ بیمار اسکوآموس کارسینومای مری و ۷۵ شاهد بین عفونت (H. pylori) و گاستریت آتروفیک با اسکوآموس کارسینومای مری ارتباطی مشاهده نشده است (۱۲) Khoshbaten و همکاران نشان دادند که عفونت (H. pylori) اثر محافظتی در برابر اسکوآموس کارسینومای مری دارد (۱۳). گاستریت آتروفیک و هیپوکلریدی بعنوان فاکتور مستقل اسکوآموس کارسینومای مری شناخته شده است. ارتباط قوی و معنی داری بین هیپو کلریدی و اسکوآموس کارسینومای مری نشان داده شده است (۱۴ و ۴). ارتباطی بین شدت آتروفی و بروز بیماری وجود ندارد (۱۳).

در ارتباط با عفونت (H. pylori) و کارسینومای مری یک متا آنالیز از مطالعات قبلی نشان داد که کولونیزاسیون HP CagA-positive سبب کاهش آدنوکارسینوما و CagA negative HP سبب افزایش ریسک آن شده است. اما در مورد اسکوآموس کارسینومای مری ریسک بروز ۱/۱ برابر (۹۵٪) حدود اطمینان ۰/۷۸ تا ۱/۵۵) شده بود (۱۵). یک متا آنالیز دیگر نشان داد که عفونت (H. pylori) در برابر آدنوکارسینوما اثر محافظتی دارد اما ارتباط معنی دار بین عفونت (H. pylori) و اسکوآموس کارسینومای مری مشاهده نشد (۱۶). در این مطالعات اثر حفاظتی عفونت (H. pylori) در برابر اسکوآموس کارسینومای مری به تشدید آپوپتوز ساولهای اسکوآموس کارسینومای مری در بیماران مبتلا به عفونت (H. pylori) نسبت داده شده است (۱۷). مشاهدات موجود نشان میدهد که احتیاج به مطالعات بیشتر با تعداد نمونه های زیادی می باشد و بر اساس اطلاعات موجود نمیتوان بطور قاطع اظهار نظر نمود. بهرحال یافته های این مطالعه بر خلاف اکثر مطالعات قبلی و در تائید تعدادی دیگر از مطالعات گذشته ارتباط واضح و معنی داری بین عفونت (H. pylori) و اسکوآموس کارسینومای مری نشان داده است. این مشاهدات نشان میدهد که ممکن است زمینه ژنتیکی بیماران ما یا تیپ سرولوژیکی (H. pylori) در این منطقه جغرافیائی متفاوت با نواحی دیگر باشد.

در تفسیر نتایج این مطالعه باید به محدودیتهای زیر توجه نمود. تعداد نمونه کم و کمبود اطلاعات در مورد فاکتور های مهم مرتبط با کارسینوما مانند اطلاعات در مورد غذاهای حاوی نیترات که در غذاهای دودی یا نمک سود شده وجود دارند یا در مورد سموم قارچی در سبزیجات ترشی شده که بعنوان عامل خطری برای اسکوآموس کارسینومای مری مطرح شده اند (۱۸ و ۳) و نیز اطلاعات

($p=0/035$). شیوع آتروفی معده در دو گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۳/۲٪ و ۱۸/۲٪ بود که به سطح معنی دار نرسید ($p=0/195$). شیوع متاپلازی روده ای در گروه بیماران و شاهدان به ترتیب ۴/۴٪ و ۱۸/۲٪ بود ($p=0/043$) (جداول ۳ و ۴). مقایسه شدت عفونت H. pylori با متاپلازی روده ای و اسکوآموس سل کارسینومای مری نیز مقایسه شد (جداول ۳ و ۴).

جدول ۳. مقایسه شدت عفونت هلیکوباکتریلوری در گروه مورد و شاهد با اسکوآموس کارسینومای مری

گروه	شدت عفونت هلیکوباکتریلوری	۰	۱	۲	۳
		تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
کنترل (بدون اسکوآموس کارسینومای مری)		۱۵ (۴۵/۵)	۱۱ (۳۳/۳)	۵ (۱۵/۲)	۲ (۶/۱)
بیمار (با اسکوآموس کارسینومای مری)		۱۳ (۳۹/۴)	۶ (۱۸/۲)	۱۰ (۳۰/۳)	۴ (۱۲/۱)

(۰: نبود ۱: خفیف ۲: متوسط ۳: شدید)

جدول ۴. مقایسه شدت متاپلازی روده ای در گروه مورد و شاهد با اسکوآموس سل کارسینومای مری

گروه	شدت متاپلازی روده ای	۰	۱	۲	۳
		تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)
کنترل (بدون اسکوآموس کارسینومای مری)		۲۶ (۷۸/۸)	۳ (۹/۱)	۲ (۶/۱)	۲ (۶/۱)
بیمار (با اسکوآموس کارسینومای مری)		۱۹ (۵۷/۶)	۱۱ (۳۳/۳)	۱ (۳/۰)	۲ (۶/۱)

(۰: نبود ۱: خفیف ۲: متوسط ۳: شدید)

با تحلیل چند متغیره رگرسیون لجستیک رابطه ای بین سیگار (۳/۲۸۴- $OR=0/087$, $CI=0/0533$) و آتروفی معده ($OR=0/417$, $CI=0/417-4/978$) و عفونت H. pylori ($OR=2/064$, $CI=0/772-05/921$) نشان نداد. اما ارتباط معنی داری بین شدت عفونت (H. pylori) و اسکوآموس کارسینومای مری دیده شد ($p=0/035$).

بحث و نتیجه گیری

یافته های این مطالعه نشان داد که بین عفونت هلیکوباکتریلوری و شدت عفونت (H. pylori) ارتباط معنی داری با کارسینومای مری از نوع اسکوآموس کارسینومای مری وجود دارد. در این مطالعه بین مصرف الکل و سیگار با اسکوآموس کارسینومای مری ارتباطی دیده نشد. ارتباط معنی داری بین شدت عفونت (H. pylori) و متاپلازی روده ای با کانسر مری دیده شد. در زمینه

در مورد، انواع غذاهای بومی و روش نگهداری آنها صورت گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت مالی از تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

در مورد سیگار یا الکل که در تعداد معدودی از بیماران مورد استفاده قرار گرفته اند. نمیتوان نقش مستقیم یا غیر مستقیم این متغیرها را در بروز اسکوآموس کارسینوما مری نادیده گرفت. با این حال ارتباط عفونت (*H. pylori*) با اسکوآموس کارسینوما مری که در این مطالعه دیده شده است میتواند راه گشای مطالعات بعدی باشد که باید با تعداد نمونه زیادتیر همراه با اطلاعات بیشتر خصوصا

Association between Helicobacter Pylori (H. Pylori) Infection and Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)

J. Shokry-Shirvany (MD)^{*1}, A.M. Jafari (MD)², E. Shafigh (MD)³, S. Siadati (MD)³, B. Heidari (MD)¹,
A. Bijani (MD)⁴, A. Ghorbani (BSc)⁵

1. Department of Internal Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

2. Department of Internal Medicine, Bojnord University of Medical Sciences, Bojnord, Iran

3. Department of Pathology, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

4. Infectious Diseases & Tropical Medicine Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

5. Ayatollah Roohani Hospital, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(1); Jan 2012

Received: Jul 25th 2010, Revised: Sep 6th 2010, Accepted: Sep 7th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Recent studies were reported that H. Pylori infection and gastric atrophy were associated with an increased risk for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). However this finding needs to be confirmed in other ethnic group due to the wide geographic variation of this cancer. This case-control study was designed to evaluate the association between H. Pylori infection and gastric atrophy and ESCC.

METHODS: In this case-control study, 33 patients suspected with ESCC who underwent upper gastrointestinal endoscopy and confirmed by histology, and 33 sex-and age-matched controls were enrolled. Gastric atrophy and H. Pylori infection were evaluated by histology of biopsy specimens. The association between two groups was compared.

FINDINGS: Twenty (60.6%) patients in case group and 8 (24.2%) in control group were infected with H. Pylori. Severe H. Pylori infection defined histologically was associated with an increased risk of ESCC ($p=0.035$). There was no association between gastric atrophy and ESCC in our study.

CONCLUSION: Our study showed a significant relationship between H. Pylori infections and ESCC. Further studies are warranted to explore the causal relationship.

KEY WORDS: *Helicobacter Pylori, Esophageal squamous cell carcinoma, Gastric atrophy.*

^{*}Corresponding Author;

Address: Department of Ayatollah Roohani Hospital, Babol, Iran

Tel: +98 111 2238301-3

E-mail: javadshokry@gmail.com

References

1. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancer in northeastern Iran. *Br J Cancer* 2004;90(7):1402-6.
2. Malekzadeh R, Derakhshan MH, Malekzadeh Z. Gastric cancer in Iran: epidemiology and risk factors. *Arch Iran Med* 2009;12(6):576-83.
3. Ye W, Held M, Lagergren J, et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):388-96.
4. Iijima K, Koike T, Abe Y, et al. Extensive gastric atrophy: an increased risk factor for superficial esophageal squamous cell carcinoma in Japan. *Am J Gastroenterol* 2007;102 (8):1603-9.
5. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161-81.
6. Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol* 2001;15(9):591-8.
7. Siman JH, Engstrand L, Berglund G, Forsgren A, Floren CH. Helicobacter pylori and CagA seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(8):933-40.
8. Henrik Simán J, Forsgren A, Berglund G, Florén CH. Helicobacter pylori infection is associated with a decreased risk of developing oesophageal neoplasms. *Helicobacter* 2001;6(4):310-6.
9. Wu DC, Wu IC, Lee JM, et al. Helicobacter pylori infection: a protective factor for esophageal squamous cell carcinoma in a Taiwanese population. *Am J Gastroenterol* 2005;100 (3):588-93.
10. Ye W, Held M, Lagergren J, et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(5):388-96.
11. Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ, et al. Helicobacter pylori and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer* 2007;96(1):172-6.
12. Venerito M, Kohrs S, Wex T et al. Helicobacter pylori infection and fundic gastric atrophy are not associated with esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(10):859-64.
13. Khoshbaten M, Zadimani A, Bonyadi MR, Mohammadzadeh M, Gachkar L, Pourhoseingholi MA. Helicobacter pylori infection reduces the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(1):149-51.
14. de Vries AC, Capelle LG, Looman CW, et al. Increased risk of esophageal squamous cell carcinoma in patients with gastric atrophy: independent of the severity of atrophic changes. *Int J Cancer* 2009;124(9):2135-8.
15. Islami F, Kamangar F. Helicobacter pylori and esophageal cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2008;1(5):329-38.
16. Zhuo X, Zhang Y, Wang Y, Zhuo W, Zhu Y, Zhang X. Helicobacter pylori infection and oesophageal cancer risk: association studies via evidence-based meta-analyses. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(10):757-62.
17. Wu IC, Wu MT, Chen YK, et al. Apoptotic effect of Helicobacter pylori on oesophageal squamous-cell carcinoma cells in vitro. *Eur J Clin Invest* 2008;38(10):760-5.
18. Crowe SE, Feldman M, Bonis PAL. Bacteriology and epidemiology of helicobacter pylori infection. [www/uptodate.com](http://www.uptodate.com) 17. 2. (Last literature review version: May 2009)