

美和科技大學

九十九年度教師產學合作計畫

結案報告書

計畫名稱：飲食習慣與發生食道癌位置以及其預後之相關性
研究

計畫編號：100-FI-DNF-IAC-R-004-100

計畫期間：自民國 100 年 1 月 1 日起至民國 100 年 12 月 31 日

計畫主持人：陳玉桂

共同主持人：林慧麗、沈國平

經費總額：50000 元

經費來源：根盈企業有限公司

- 計畫名稱：飲食習慣與發生食道癌位置以及其預後之相關性研究

- 中文摘要：

研究背景：許多研究已經證實飲食因子對於食道癌而言，扮演重要角色。根據我們在台大、高醫及高雄榮總三家醫學中心共同合作的研究結果發現，抽菸、喝酒及嚼食檳榔為國人導致食道鱗狀上皮細胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 之主要環境危險因子，而且抽菸和嚼食檳榔與食道癌發生在食道的上、中或下三分之一具有相關；因此本研究使用醫院基礎病例對照研究方法，欲探討國人食道癌發生位置與飲食之間的關係，同時也探討飲食習慣與疾病的進展和預後之相關性，希望未來可以提供國人預防方針，以減少食道癌的發生。

方法：收集 1996 年至 2006 年期間，488 位食道鱗狀上皮細胞癌及 755 位健康控制組，探討食物與食道癌發生位置的相關性。

結果：40 歲以上男性每週攝取超過一次，相較於每週攝取少於一次的發酵豆類食品，罹患為於食道上 1/3 的食道癌的危險性分為 2.3 倍 (95%CI, 1.0-5.0)，燙口的食物對於食道上、中及下 1/3 部位的腫瘤都具危險性(OR=2.8; 95%CI=1.4-5.6, OR=2.6; 95%CI=1.5-4.5, OR=2.5; 95%CI=1.3-4.5)，另外，新鮮蔬菜、深綠色蔬菜及生吃洋蔥或蒜頭對於食道癌的危險性具負相關。

結論：國人食道鱗狀上皮細胞癌發生部位的百分比分別為：食道上 1/3 為 23%、食道中 1/3 為 46% 及食道下 1/3 為 31%。我們初步的分析結果發現食物對於不同位置的食道腫瘤有不同的影響。

- 前言

1. 研究背景

依據 2003 年行政院衛生署的生命統計，惡性腫瘤佔國人十大死亡原因的第一位；雖然食道癌佔癌症死亡原因的第九位，但在男性中是第六位，每年約有一千人死於食道癌 (DOH, 2003)。一旦診斷食道癌後，其預後非常差，平均五年存活率為 30.7%¹，因此，如何預防食道癌的發生在公衛和醫學上成為重要課題。

2. 食道癌的流行病學

食道癌的危險因子包括年齡、性別、種族、酒精^{2,3}、抽菸^{4,5}、嚼食檳榔⁶、營養缺乏⁷等因素，最近本實驗室與台大醫院和高雄榮民總醫院共同合作，研究國人罹患食道癌的危險因子；我們實驗室針對 513 位新診斷為食道鱗狀細胞癌的病患及 818 位健康對照，發現抽煙、喝酒和嚼食檳榔是國人罹患食道癌之主要危險因子，具有抽菸、喝酒和嚼食檳榔習慣者，對於罹患食道癌的危險比高達 41.2 倍 (95% CI, 23.6~72.0)⁸。另外，飲食因子一直被認為是影響癌症發生的重要環境因素^{9,10}。根據流行病學研究顯示，蔬菜、水果及茶葉¹¹⁻¹³對於食道癌具有保護作用，而燙口的食物及醃漬類食物¹¹⁻¹⁶會增加罹患食道癌的危險性。我們的研究室對於飲食與食道癌的相關性已經有一些初步結果發表，針對 284 位男性食道鱗狀上皮細胞癌病患及 480 位對照組，發現攝取醃漬類及過熱的食物會增加食道癌的危險性，反之，新鮮水果、蔬菜及茶葉與食道癌的危險性呈現負相關；攝取發酵豆類食物、鹽漬食物及醃漬蔬菜者每週攝取次數超過一次者，其得到食道癌的危險性較每週攝取頻率少於一次者分別高出 3.4 倍 (95% CI, 1.9~6.2)、2.3 倍 (95% CI, 1.2~4.2) 及 2.5 倍 (95% CI, 1.3~4.5)¹⁷。

3. 食道癌的種類及發生部位

食道癌依其病理型態主要可分為鱗狀上皮細胞癌 (squamous cell carcinoma) 和腺癌 (adenocarcinoma) 兩種，臨床上的比例約為 8:2。發生於食道上、中及下部位腫瘤的機制可能並不盡相同，临床上發現，台灣地區食道癌發生部位多在食道中三分之一的部位，約佔 41.7%¹⁸，西方國家則常發生於食道下三分之一的部位，約佔 80%~90%¹⁹，多以胃酸逆流所導致的腺癌居多。導致中三分之一食道腫瘤的發生，可能是前致癌因子經過代謝後產生致癌因子藉由血液循環送達食道中三分之一處，易產生癌化病變；而發生於食道上三分之一的食道腫瘤可能是食物含有直接傷害食道黏膜的物質，長期刺激食道黏膜而產生病變¹⁸。

4. 食物與食道癌的相關性探討

流行病學調查研究發現，醃製食物會增加食道癌的危險性²⁰，每週攝取醃製食品的次數 4~6 次時，罹患食道癌的勝算比為 6.3 (95% CI: 2.0~19.4)²¹，而本研究室收集的食道癌病患的資料分析結果也發現大於 40 歲以上的食道癌男性病患攝取發酵豆類食物、鹽漬食物及醃漬蔬菜者每週攝取次數超過一次者，其得到食道癌的危險性較每週攝取頻率少於一次者分別高出 3.4 倍、2.3 倍及 2.5 倍¹⁷。醃漬的食物可能含有 nitrosamine 或 nitrosamine 的前驅物質及可能遭受具致癌性的 mycotoxin 的污染^{4,22,23} 而提高食道癌的危險性。有研究指出，蔬菜及水果中的成分可以抑制 nitrosation，而減少醃漬類食物的傷害性^{24,25}，本研究除了希望探討醃製類食物是否會造成特定位置食道腫瘤的發生外，在問卷中詳細紀錄受訪者蔬菜及水果的攝取頻率，並同時探討這些食物是否會減低因攝取過多的醃漬類食物所導致之食道癌的危險性。

Hung 等學者 (2004) 研究發現蔬菜及水果的攝取對食道鱗狀上皮細胞癌具有保護性，另外，亦有研究指出，隨著蔬菜及水果的攝取量增加，其保護性亦隨之增加²⁶。根據研究指出，當每週蔬果類攝取少於四次時，則罹患食道癌的機率是攝取大於四次的 2 倍²⁷。另外中國大陸方面的研究發現攝取蔬果類和維他命會降低食道癌的發生，研究在上海進行 196 位食道癌病患，392 位健康對照組個案的研究發現，蔬果類的攝取與食道癌間有負相關，每天增加 300 g 的攝取量時則會降低食道癌的罹患機率約 35%，維他命 C 的攝取也和食道癌具有負相關的關係存在，每天增加 100 mg 的攝取量則會降低 39% 的機率²⁸。另外，蔥蒜類蔬菜與食道癌之間的相關性研究並不多^{4,28,29}，Gao 等學者 (1999) 研究指出，較高頻率的攝取蔥蒜類蔬菜，可以降低罹患食道癌的危險性。因此，本研究除了探討蔥蒜類蔬菜對食道癌的保護性之外，也將分析這類食物的保護性是否針對特定位置的食道癌具保護作用。另外，研究指出，幽門螺旋桿菌 (*H. pylori*) 感染對於好發於食道下三分之一的食道癌具有保護作用¹⁹，在 *In vitro* study 中證實，大蒜油及其萃取物可以強烈的抑制幽門螺旋桿菌 (*H. pylori*) 的生長³⁰⁻³³，因此，本實驗將探討蔥蒜類蔬菜的攝取與發生在食道下三分之一的腫瘤之間的相關性。

針對 830 位食道癌病患、1779 位健康對照組的研究中發現，非常熱的飲料，會增 2~4 倍罹患食道癌的危險性^{14,28}，熱食對食道黏膜的刺激及傷害所引發的食道癌的機制可能與酒精所引發的機制類似，酒精及熱食所引發的慢性發炎反應而導致 Nitrogen oxides (NO) 及 hydroxyl radical 的產生，傷害及攻擊 DNA³⁴，而造成罹患食道癌的危險性增加。因此，燙口的食物可能對食道上部份的腫瘤危險性較高。另外，茶葉具有抗發炎及抗癌的機制在一些文獻已被發表^{35,36}，茶葉除了是優良的抗氧化劑之外，也可以促進促進細胞內的抗氧化劑的表現^{37,38}，如果喜好燙口的食物而又常喝具有抗發炎因子的茶葉，或許可以減少罹患食道癌的危險性。本研究也會探討茶葉對不同部位的食道腫瘤的保護效果，並且針對飲用不同茶葉的種類及頻率做進一步分析。此外，咖啡豆中含有 phenolic compounds，其具有抗氧化的特性^{39,40}，研究指出，每天喝三杯以上的咖啡，罹患食道癌的勝算比為 0.6 (95% CI: 0.4~0.9)⁴¹，因此認為咖啡可能可以降低食道癌的危險性。而本研究則進一步分析咖啡對於不同部位的食道腫瘤是否具有相同的保護能力。

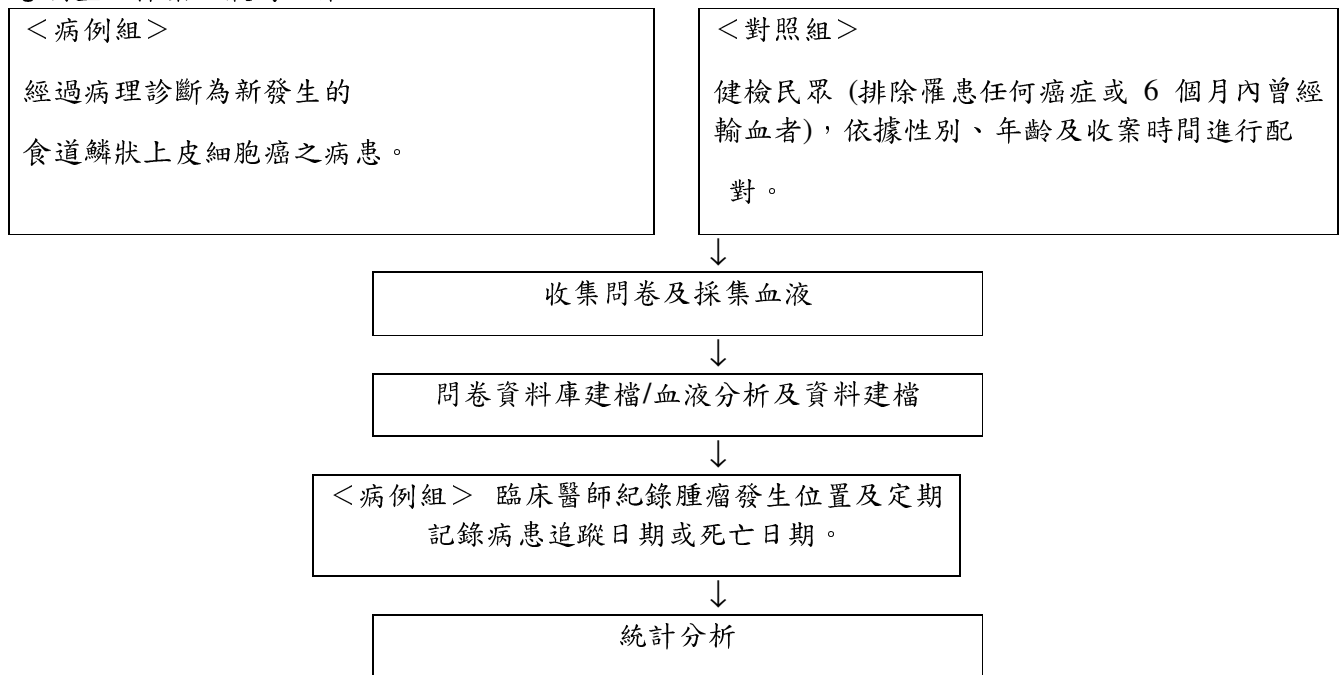
● 研究方法

1. 研究對象

本研究計劃採用以醫院為基礎之病例對照研究法 (hospital-based case-control study)，探討食物攝取與食道癌發生和發生部位以及預後之相關性。研究個案來自三家醫學中心 (高雄醫學大學附設中和紀念醫院、高雄榮民總醫院及台大醫院)，經醫師及病理切片診斷為新發生的食道鱗狀上皮細胞癌 (squamous cell carcinoma) 之病患。對照組則是來自同一醫院健康檢查並證實無發生癌症的民眾，研究組和對照組配對 (約 1:1~3) 其年齡 (± 3 歲)、性別及收案時間 (在三個月內)。

2. 實驗設計

本研究已經通過高雄醫學大學附設中和紀念醫院人體試驗委員會審核，每位個案同意後方進行問卷調查及採集血液的工作。



3. 問卷資料

對病例組及對照組個案進行問卷訪視，問卷內容包括性別、年齡、教育程度、雙親種族、抽煙、喝酒、嚼檳榔、家族癌症病史、茶的使用情形、綠色蔬菜、水果及其他醃製品使用頻率、刺激物使用情形 (包括咖啡、辛辣食物、冰品)、熱食飲用情況以及其他營養品補充情形 (包括維他命 A、B、C、E)。

(1) 飲食方面的問卷設計分成三個年齡層：10 歲~20 歲、20 歲~40 歲、40 歲~到診斷日。各飲食攝取頻率如下：

- ① 硝製食品 (如臘肉、火腿、香腸等)、鹽漬食品 (如鹹魚、鹹瓜等)、煙燻類食品 (如燻雞、燻魚、燻肉等)、醃製蔬菜 (如酸菜、梅乾菜、鹹菜等)、辛辣食物 (如咖哩、辣椒、芥末等) 及生洋蔥或蒜頭：攝取情形分成每天一次以上、每週 3~6 次、每週 1~2 次、每月 1~3 次、每月少於 1 次、一年少於一次、從未吃過、不清楚等八個項目。
- ② 蔬菜水果攝取：蔬菜分成新鮮蔬菜及深綠色蔬菜兩大類，蔬果攝取頻率則分成每天幾餐或每週幾餐，每次使用情形分成多量、適量、少量。
- ③ 熱食攝取頻率，則是一天喝幾次，是否燙口。
- ④ 咖啡、冰品使用頻率以週為單位。
- ⑤ 茶葉使用情形亦以週為單位，且將所飲用的茶葉類別分成紅茶類、烏龍茶類及綠茶類三種。

(2) 營養品補充情形

平常營養品補充情形需持續至少一年以上，營養品補充可分成綜合維他命、維他命 A、維他命 B、維他命 C、維他命 E、鐵劑、鈣片、鋅劑，使用頻率可分成幾乎不吃、每月 1~3 次、每週 1~6 次、每天 1~2 次及每天 3 次以上。

(3) 食道腫瘤位置的紀錄及病患追蹤紀錄

臨床醫師查閱病歷，並紀錄腫瘤發生位置位於食道上、中、下部位。病患存活狀況則紀錄診斷日

期及月份、目前是否存活及死亡或追蹤日期。

食道癌發生部位及分級定義：

食道腫瘤位置依照發生部位分為食道上三分之一、食道中三分之一及食道下三分之一部位。食道上三分之一的位置為：從環狀軟骨與咽部的括約肌 (cricopharyngeal sphincter) 到氣管的分歧(tracheal bifurcation) (23 cm)；食道中三分之一的位置為：從 23 cm 處到接近 T9 脊椎處 (T9 vertebral body) (32 cm)；食道下三分之一的位置為：從食道下 32 cm 處到胃及食道接合處 (gastro-esophageal junction) (40 cm)。若腫瘤發生位置在食道上三分之一到食道中三分之一之間，則兩個部位都必須紀錄^{42, 43}。腫瘤分期則採用 The American Joint Committee on Cancer (AJCC) 分期系統 (AJCC, 1988)。

4. 實驗室 QA/QC

我們在每份問卷均包括訪視品質 (quality of interview) 的確認。訪視品質分為四個等級：很可靠 (very reliable)，可靠 (reliable)，稍微可靠 (somewhat reliable)，以及不可靠 (not reliable)。本部分是由訪視者 (interviewer) 在訪視個案後立刻評估。如果訪視品質為稍微可靠或不可靠，其問卷不進行日後的分析。另外，我們也藉由隨機任選 10% 研究個案做進一步問卷回答再確認；換句話說，每完成 10 位研究個案後，就要任選一位個案做確認工作。其中有兩個問題會做再確認：1) 受訪者的生日 2) 受訪者最高教育程度。我們會詢問受訪者的太太或子女來再次確認這兩個問題的正確性，如果這兩個項目發生錯誤，則其餘 9 位受訪者均要接受再一次確認，未達品質的問卷將被捨棄，不進入日後的分析。

5. 統計分析

問卷資料以 dbase 建立資料庫，再以卡方檢定檢定各變項分佈情況，並以 polytomous 多變項邏輯回歸 (multiple logistic regression)，在控制其他干擾因子，分析飲食各變項因子與食道癌的相關性；使用 Kaplan-Meier survival 來估算飲食對存活率的影響，且用 long-rank test 作評估。在調整共變數後，使用 Cox proportional hazard model 來評估食物對存活率的影響，所有的數據以 SAS software 8.0 作統計分析，所有檢定將均採雙尾檢定，統計顯著相關水準為 $\alpha=0.05$ 。

● 研究結果

1. 研究對象之基本人口學特徵

發生在三個不同部位的食道病患其平均年齡及種族與控制組沒有顯著差異。但是，食道癌病患其教育程度顯著的低於控制組，而且食道癌病患較多人有抽菸、喝酒及嚼食檳榔的習慣 (all p-values < 0.0001) (表一)。

2. 食物與食道癌的相關性分析

表二為發酵的豆類食物、硝製食品 (如臘肉、火腿、香腸等)、鹽漬食品 (如鹹魚、鹹瓜等)、煙燻類食品 (如燻雞、燻魚、燻肉等)、醃製蔬菜 (如酸菜、梅乾菜、鹹菜等)、辛辣食物 (如咖哩、辣椒、芥末等) 及生洋蔥或蒜頭與食道癌之相關性分析。經過邏輯式迴歸調整過可能的干擾因子 (年齡、教育程度、父親籍貫、抽煙、飲酒、嚼食檳榔) 後發現，新鮮蔬菜、深綠色蔬菜、洋蔥/咖哩、新鮮水果及茶葉對於食道鱗狀上皮細胞癌有顯著的保護作用 (表二)。而且，茶葉的攝取頻率與食道鱗狀上皮細胞癌呈現負相關 (p for trend = 0.005)。喝不發酵茶或混合性茶葉 (不發酵茶及發酵茶都喝) 者與不喝茶葉者比較，對食道癌的發生具有保護作用 (OR=0.5; 95%CI=0.2-0.5)，達統計上顯著差異。而發酵茶對食道癌的發生不具相關性。雖然喝熱湯跟飲料與食道癌的發生沒有顯著的相關性，但是，吃燙口的食物，使得到食道癌的危險性高出 2.2 倍 (95%CI=1.4-3.3; $p<0.0001$)；另外，冰品及咖啡對於食道癌的發生亦沒有顯著的影響。發酵的豆類食物、鹽漬食品及醃製蔬菜對食道癌的發生可能有危險性但統計上沒有顯著差異。

3. 飲食習慣和食道癌發生位置之相關性分析

根據食物對發生在不同部位的食道癌的保護作用及危險性分析(表三、表四)，我們發現新鮮蔬菜、洋蔥/ 咖哩及茶葉對於三個部位的食道鱗狀上皮細胞癌都有顯著的保護作用 (表三)，但是對三個部位的保護效果相似。茶葉的攝取頻率越多保護性增加 (p for trend < 0.01)。攝取不發酵茶及混合性茶葉 (不發酵茶及發酵茶都喝) 對於發生在中及上 1/3 的食道癌有較高的保護作用。咖啡對於發生在中 1/3 的食道鱗狀上皮細胞癌相對於發生在下 1/3 的食道癌有明顯的保護作用。不同的加工類食物 (發酵豆類、煙燻類食、鹽漬食品、醃製肉類及醃製蔬菜對於發生在不同部位的食道癌沒有顯著差異。燙口的食物對三個部位食道癌的發生都有顯著的危險性，三個部位之間沒有顯著差異 (表四)。

● 參考文獻。

1. Rouvelas I, Zeng W, Lindblad M, Viklund P, Ye W, Lagergren J. Survival after surgery for oesophageal cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2005;6:864-70.
2. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, et al. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1091-4.
3. Franceschi S, Bidoli E, Negri E, et al. Role of macronutrients, vitamins and minerals in the aetiology of squamous-cell carcinoma of the oesophagus. *Int J Cancer* 2000;86:626-31.
4. Gao YT, McLaughlin JK, Gridley G, et al. Risk factors for esophageal cancer in Shanghai, China. II. Role of diet and nutrients. *Int J Cancer* 1994;58:197-202.
5. Yu MC, Garabrant DH, Peters JM, Mack TM. Tobacco, alcohol, diet, occupation, and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res* 1988;48:3843-8.
6. Wu MT, Lee YC, Chen CJ, et al. Risk of betel chewing for oesophageal cancer in Taiwan. *Br J Cancer* 2001;85:658-60.
7. Launoy G, Milan C, Day NE, Pienkowski MP, Gignoux M, Faivre J. Diet and squamous-cell cancer of the oesophagus: a French multicentre case-control study. *Int J Cancer* 1998;76:7-12.
8. Lee CH, Lee JM, Wu DC, et al. Independent and combined effects of alcohol intake, tobacco smoking and betel quid chewing on the risk of esophageal cancer in Taiwan. *Int J Cancer* 2005;113:475-82.
9. Williams MT, Hord NG. The role of dietary factors in cancer prevention: beyond fruits and vegetables. *Nutr Clin Pract* 2005;20:451-9.
10. Cheong E, Ivory K, Doleman J, Parker ML, Rhodes M, Johnson IT. Synthetic and naturally occurring COX-2 inhibitors suppress proliferation in a human oesophageal adenocarcinoma cell line (OE33) by inducing apoptosis and cell cycle arrest. *Carcinogenesis* 2004;25:1945-52.
11. Levi F, Pasche C, Lucchini F, et al. Food groups and oesophageal cancer risk in Vaud, Switzerland. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:257-63.
12. Terry P, Lagergren J, Hansen H, Wolk A, Nyren O. Fruit and vegetable consumption in the prevention of oesophageal and cardia cancers. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:365-9.
13. Phukan RK, Chetia CK, Ali MS, Mahanta J. Role of dietary habits in the development of esophageal cancer in Assam, the north-eastern region of India. *Nutr Cancer* 2001;39:204-9.
14. 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.
15. Ke L, Yu P, Zhang ZX. Novel epidemiologic evidence for the association between fermented fish sauce and esophageal cancer in South China. *Int J Cancer* 2002;99:424-6.

16. Pohle T, Domschke W. Results of short-and long-term medical treatment of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:317-23.
17. Hung HC, Huang MC, Lee JM, Wu DC, Hsu HK, Wu MT. Association between diet and esophageal cancer in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:632-7.
18. Wu MT, Wu DC, Hsu HK, Kao EL, Lee JM. Relationship between site of oesophageal cancer and areca chewing and smoking in Taiwan. *Br J Cancer* 2003;89:1202-4.
19. Celinski K, Slomka M, Kasztelan-Szczerbinska B, Madro A, Cichoz-Lach H, Kurzeja A. Helicobacter pylori infection and the risk of adenocarcinoma of the esophagus. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]* 2004;59:424-7.
20. Yang CX, Wang HY, Wang ZM, et al. Risk factors for esophageal cancer: a case-control study in South-western China. *Asian Pac J Cancer Prev* 2005;6:48-53.
21. Sharp L, Chilvers CE, Cheng KK, et al. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus in women: a case-control study. *Br J Cancer* 2001;85:1667-70.
22. Bever RJ, Jr., Couch LH, Sutherland JB, et al. DNA adduct formation by Fusarium culture extracts: lack of role of fusarin C. *Chem Biol Interact* 2000;128:141-57.
23. Turner PC, Nikiema P, Wild CP. Fumonisin contamination of food: progress in development of biomarkers to better assess human health risks. *Mutat Res* 1999;443:81-93.
24. Leaf CD, Vecchio AJ, Roe DA, Hotchkiss JH. Influence of ascorbic acid dose on N-nitrosoproline formation in humans. *Carcinogenesis* 1987;8:791-5.
25. Helser MA, Hotchkiss JH, Roe DA. Influence of fruit and vegetable juices on the endogenous formation of N-nitrosoproline and N-nitrosothiazolidine-4-carboxylic acid in humans on controlled diets. *Carcinogenesis* 1992;13:2277-80.
26. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Correa P, Mendilaharsu M. The role of vegetable and fruit consumption in the aetiology of squamous cell carcinoma of the oesophagus: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 2005;116:130-5.
27. Nayar D, Kapil U, Joshi YK, et al. Nutritional risk factors in esophageal cancer. *J Assoc Physicians India* 2000;48:781-7.
28. Hu J, Nyren O, Wolk A, et al. Risk factors for oesophageal cancer in northeast China. *Int J Cancer* 1994;57:38-46.
29. Gao CM, Takezaki T, Ding JH, Li MS, Tajima K. Protective effect of allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:614-21.
30. O'Gara EA, Hill DJ, Maslin DJ. Activities of garlic oil, garlic powder, and their diallyl constituents against Helicobacter pylori. *Appl Environ Microbiol* 2000;66:2269-73.
31. Jonkers D, van den Broek E, van Dooren I, et al. Antibacterial effect of garlic and omeprazole on Helicobacter pylori. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:837-9.
32. Chung KT, Wong TY, Wei CI, Huang YW, Lin Y. Tannins and human health: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1998;38:421-64.
33. Cellini L, Di Campli E, Masulli M, Di Bartolomeo S, Allocati N. Inhibition of Helicobacter pylori by garlic extract (Allium sativum). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1996;13:273-7.
34. Putz A, Hartmann AA, Fontes PR, et al. TP53 mutation pattern of esophageal squamous cell carcinomas

in a high risk area (Southern Brazil): role of life style factors. *Int J Cancer* 2002;98:99-105.

35. Surh Y. Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances. *Mutat Res* 1999;428:305-27.
36. Park AM, Dong Z. Signal transduction pathways: targets for green and black tea polyphenols. *J Biochem Mol Biol* 2003;36:66-77.
37. Khan SG, Katiyar SK, Agarwal R, Mukhtar H. Enhancement of antioxidant and phase II enzymes by oral feeding of green tea polyphenols in drinking water to SKH-1 hairless mice: possible role in cancer chemoprevention. *Cancer Res* 1992;52:4050-2.
38. Valerio LG, Jr., Kepa JK, Pickwell GV, Quattrochi LC. Induction of human NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene expression by the flavonol quercetin. *Toxicol Lett* 2001;119:49-57.
39. Daglia M, Papetti A, Gregotti C, Berte F, Gazzani G. In vitro antioxidant and ex vivo protective activities of green and roasted coffee. *J Agric Food Chem* 2000;48:1449-54.
40. Anese M, Nicoli MC. Antioxidant properties of ready-to-drink coffee brews. *J Agric Food Chem* 2003;51:942-6.
41. Tavani A, Bertuzzi M, Talamini R, et al. Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer. *Oral Oncol* 2003;39:695-700.

Table 1. Distribution of selected demographic characteristics and substance use by different cancer lesions of esophageal squamous cell carcinoma patients and their controls.

Variables n	Controls 755	Upper 79	<i>p</i>	Middle 159	<i>P</i>	Lower 105	<i>p</i>
Age (years)	Mean±SD 60.0±10.7	60.0±11.6	0.51	61.0±10.7	0.40	60.0±11.2	0.50
	n (%)						
40-50	199 (26.4)	21 (26.6)		33 (20.8)		31 (29.5)	
51-60	209 (27.7)	16 (20.3)		43 (27.0)		23 (21.9)	
61-70	210 (27.8)	26 (32.9)		50 (31.5)		28 (26.7)	
>70	137 (18.2)	16 (20.3)		33 (20.8)		23 (21.9)	
Year of education (years)							
<7	141 (18.7)	39 (49.4)	<0.0001	93 (58.5)	<0.0001	54 (51.4)	<0.0001
7-12	205 (27.2)	25 (31.7)		50 (31.5)		32 (30.5)	
>12	381 (50.5)	12 (15.2)		10 (6.3)		12 (11.4)	
Ethnicity							
Fukienese	563 (74.6)	62 (78.5)	0.54	124 (78)	0.43	75 (71.4)	0.58
Provincial	131 (17.4)	14 (17.7)		25 (15.7)		18 (17.1)	
Hakka/ Aborigine	34 (4.5)	1 (1.3)		8 (5.0)		8 (7.6)	
Cigarette smoking							
No	414 (54.8)	3 (3.8)	<0.0001	12 (7.6)	<0.0001	13 (12.4)	<0.0001
Yes	333 (44.1)	75 (94.9)		145 (91.2)		90 (85.7)	
Alcohol consumption							
No	530 (70.2)	12 (15.2)	<0.0001	22 (13.8)	<0.0001	21 (20.0)	<0.0001
Yes	214 (28.3)	66 (83.5)		134 (84.3)		81 (77.1)	
Betel quid chewing							
No	697 (92.3)	37 (48.8)	<0.0001	86 (54.0)	<0.0001	52 (49.5)	<0.0001
Yes	47 (6.2)	41 (51.9)		71 (44.7)		51 (48.6)	

Table 2 Association between selected dietary factors and esophageal cancer

Variable	Control <i>n</i>	Case <i>n</i>	Crude OR ¹ (95% CI)	Adjusted OR ² (95% CI)
Cured meat				
<1 time per week	659	285	1.0	1.0
≥1 times per week	50	35	1.6 (1.0-2.5)*	0.8 (0.4-1.4)
Smoked food				
<1 time per week	668	297	1.0	1.0
≥1 times per week	33	19	1.3 (0.7-2.3)	0.6 (0.3-1.3)
Fermented bean product				
<1 time per week	614	257	1.0	1.0
≥1 times per week	92	59	1.5 (1.1-2.2)*	1.6 (0.9-2.7)
Salted food				
<1 time per week	633	263	1.0	1.0
≥1 times per week	68	55	1.9 (1.3-2.9)*	1.5 (0.8-2.5)
Preserved/ pickled vegetables				
<1 time per week	606	270	1.0	1.0
≥1 times per week	70	47	1.5 (1.0-2.2)*	1.5 (0.9-2.6)
Spicy condiment				
<1 time per week	530	234	1.0	1.0
≥1 times per week	156	83	1.2 (0.9-1.6)	0.8 (0.5-1.3)
Fresh Vegetables				
<1 time per day	31	52	1.0	1.0
≥1 time per day	671	266	0.2 (0.1-0.4)*	0.4 (0.2-0.7)*
Fresh deep-green vegetables				
<1 time per day	67	64	1.0	1.0
≥1 time per day	634	253	0.4 (0.3-0.6)*	0.5 (0.3-0.9)*
Raw onions/ garlic				
<1 time per week	222	146	1.0	1.0
≥1 times per week	58	18	0.5 (0.3-0.8)*	0.2 (0.1-0.5)*
Fresh fruits				
<1 time per day	152	159	1.0	1.0
≥1 time per day	547	158	0.3 (0.2-0.4)*	0.5 (0.3-0.8)*
Hot drink or soup				
<1 time per day	86	48	1.0	1.0
≥ time per day	562	226	0.7 (0.5-1.1)	0.8 (0.5-1.4)
Discomfort when eating hot foods				
No	436	153	1.0	1.0
Yes	261	168	1.8 (1.4 -2.4)*	2.2 (1.4-3.3)*
Tea				
<1 time per week	250	149	1.0	1.0
1~6 time per week	167	57	0.6 (0.4-0.8)*	0.5(0.3-0.8)*
≥7 times per week	277	94	0.6 (0.4-0.8)*	0.4(0.2-0.6)*
			<i>p for trend= 0.0008</i>	<i>p for trend= 0.005</i>
Tea type				
No	242	146	1.0	1.0
Fermented tea	14	5	0.6 (0.2-1.7)	1.2 (0.3-5.1)
Unfermented tea	258	115	0.7 (0.5-1.0)	0.5 (0.3-0.8)*
Mixed	98	33	0.6 (0.4-0.8) *	0.5 (0.3-1.0)
Ice				
<1 times per week	388	235	1.0	1.0
≥1 times per week	278	89	0.5 (0.4-0.7)*	0.8(0.5-1.2)
Coffee				
<1 time per week	471	280	1.0	1.0
≥1 times per week	231	44	0.3 (0.2-0.5)*	0.6(0.4-1.0)

¹OR, odds ratio; CI, confidence interval.

²Adjusted for age, educational levels, ethnicity, source of hospital, smoking, alcohol drinking and areca nut chewing. *
p<0.05

*

Table 3 Adjusted odds ratios for esophageal cancer associated with suspected protective dietary factors arranged by the respective anatomical subsite of the esophagus²

Variable	Control n	Upper Third (n=79)		Middle Third (n=159)		Lower Third (n=105)		Global test of homogeneity P value
		Cases n	AOR* (95 %CI)	Cases n	AOR* (95 %CI)	Cases n	AOR* (95 %CI)	
Fresh Vegetables								>0.05
<1 time per day	31	13	1.0	23	1.0	16	1.0	
≥1 time per day	671	60	0.4 (0.2-0.8)*	124	0.4 (0.2-0.8)*	82	0.3 (0.2-0.7)*	
Fresh deep-green vegetables								>0.05
<1 time per day	67	17	1.0	29	1.0	18	1.0	
≥1 time per day	634	55	0.5 (0.2-1.0)	118	0.5 (0.3-1.0)	80	0.5 (0.3-1.0)	
Raw onions/ garlic ³								>0.05
<1 time per week	222	30	1.0	61	1.0	55	1.0	
≥1 times per week	58	2	0.1 (0.03-0.5)*	10	0.3 (0.1-0.7)*	6	0.2 (0.1-0.6)*	
Fresh fruits								>0.05
<1 time per day	152	45	1.0	74	1.0	40	1.0	
≥1 time per day	547	27	0.3 (0.2-0.6)*	73	0.6 (0.3-1.0)	58	0.6 (0.4-1.1)	
Tea								>0.05
<1 time per week	250	35	1.0	75	1.0	39	1.0	
1-6 time per week	167	15	0.5 (0.2-1.0)	26	0.4 (0.2-0.8)*	16	0.6 (0.3-1.3)	
≥7 times per week	277	23	0.3 (0.2-0.7)*	43	0.3 (0.2-0.6)*	28	0.5 (0.3-0.9)*	
			<i>p for trend = 0.0009</i>		<i>p for trend = 0.0001</i>		<i>p for trend = 0.0017</i>	
Tea type								>0.05
No	242	33	1.0	74	1.0	39	1.0	
Fermented tea	14	1	1.1 (0.1-11.7)	4	2.1 (0.4-10.9)	0	—	
Unfermented tea	258	31	0.6 (0.3-1.1)	45	0.4 (0.2-0.7)*	39	0.7 (0.4 -1.2)	
Mixed	98	7	0.3 (0.1-0.9)*	16	0.5 (0.2-1.0)	10	0.8 (0.3-2.0)	
Coffee								<0.05
<1 time per week	471	62	1.0	137	1.0	81	1.0	
≥1 times per week	231	12	0.6 (0.3-1.4)	15	0.4 (0.2-0.9)*	17	1.0 (0.5-1.8)	
Middle 1/3 vs. Lower 1/3					0.4 (0.2-0.9)*		1.0	

Table 4 Adjusted odds ratios for esophageal cancer associated with suspected harmful dietary factors arranged by the respective anatomical subsite of the esophagus²

Variable	Upper Third (n=79)			Middle Third (n=159)		Lower Third (n=105)		Global test of homogeneity P value
	Control n	Cases n	AOR ¹ (95%CI)	Cases n	AOR ¹ (95%CI)	Cases n	AOR ¹ (95%CI)	
Fermented bean product								>0.05
<1 time per week	614	55	1.0	123	1.0	79	1.0	
≥1 times per week	92	15	1.9 (0.9-3.9)	27	1.5 (0.8-2.8)	17	1.5 (0.8-2.9)	
Hot drink or soup								>0.05
<1 time per day	86	9	1.0	24	1.0	15	1.0	
≥1 time per day	562	54	1.1 (0.4-2.5)	110	0.8 (0.4-1.5)	62	0.8 (0.4-1.6)	
Smoked food								>0.05
<1 time per week	668	66	1.0	139	1.0	92	1.0	
≥1 times per week	33	7	1.0 (0.4-2.6)	9	0.7 (0.3-1.7)	3	0.3 (0.1-1.1)	
Salted food								>0.05
<1 time per week	633	59	1.0	121	1.0	83	1.0	
≥1 times per week	68	14	1.6 (0.7-3.3)	29	1.6 (0.9-3.0)	12	1.1 (0.5-2.3)	
Cured meat								>0.05
<1 time per week	659	65	1.0	131	1.0	89	1.0	
≥1 times per week	50	7	0.6 (0.2-1.6)	20	0.9 (0.5-1.9)	8	0.6 (0.2-1.4)	
Preserved and pickled vegetables								>0.05
<1 time per week	606	62	1.0	126	1.0	82	1.0	
≥1 times per week	70	11	1.5 (0.7-3.3)	23	1.6 (0.8-3.1)	13	1.4 (0.7-2.9)	
Spicy condiment								>0.05
<1 time per week	530	51	1.0	109	1.0	74	1.0	
≥1 times per week	156	20	0.8 (0.4-1.6)	42	0.9 (0.6-1.6)	21	0.7 (0.4-1.3)	
Discomfort when eating hot foods								>0.05
No	436	37	1.0	72	1.0	44	1.0	
Yes	261	38	2.3 (1.3-4.3)*	69	2.4 (1.4-3.9)*	51	1.8 (1.1-3.2)*	
Ice								>0.05
<1 times per week	388	50	1.0	114	1.0	71	1.0	
≥1 times per week	278	23	0.8 (0.5-1.6)	39	0.7 (0.4-1.1)	27	1.0 (0.5-1.7)	

¹Adjusted for age, educational levels, ethnicity, source of hospital, smoking, alcohol drinking and areca nut chewing.

²Number of missing data from 8 (5.0%)-28 (27%)

* p<0.05