

## بررسی عوامل خطر ساز سرطان مری در یک منطقه با شیوع بالا در حاشیه دریای خزر ایران

دکتر عباس کاظمی اقدام<sup>۱</sup>، دکتر محمدرضا اکبری<sup>۱</sup>، دکتر رضا ملک‌زاده<sup>۲</sup>، دکتر داریوش نصراله‌زاده<sup>۱</sup>، دکتر دایان امانیان<sup>۲</sup>، پینگ سان<sup>۳</sup>، دکتر فرهاد اسلامی<sup>۱</sup>، دکتر مسعود ستوده<sup>۴</sup>، دکتر شهریار سمنانی<sup>۵</sup>، دکتر پائولو بو فتا<sup>۶</sup>، استانفورد داوسی<sup>۷</sup>، پرویز قدیریان<sup>۸</sup>، استیون ای نرود<sup>۳</sup>  
<sup>۱</sup> پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۲</sup> استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۳</sup> استاد، مرکز تحقیقات سلامتی زنان، دانشگاه تورونتو، تورنتو، کانادا  
<sup>۴</sup> دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران  
<sup>۵</sup> دانشیار، گروه طب داخلی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان  
<sup>۶</sup> استاد، آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، لیون، فرانسه  
<sup>۷</sup> استاد، شاخه اپیدمیولوژی انستیتو تغذیه، انستیتو بین‌المللی سرطان، ایالات متحده آمریکا  
<sup>۸</sup> استاد، گروه تغذیه، دانشگاه مونترال، مونترال، کانادا

### چکیده

#### زمینه و هدف

در شمال شرقی ایران منطقه‌ای دارای شیوع بالایی از سرطان مری واقع است که جمعیت مقیم آن از نژاد ترکمن می‌باشند. عوامل خطر ساز متعدد محیطی برای سرطان معده پیشنهاد شده است، لیکن نقش عوامل فامیلی و ژنتیک به طور گسترده‌ای در جمعیت ترکمن مطالعه نشده است.

#### روش بررسی

ما عوامل خطر ساز فامیلی مهمی را برای سرطان مری به وسیله یک مطالعه مورد-شاهدی، که در آن ۱۶۷ بیمار مبتلا به سرطان مری از نوع سنگفرشی و ۲۰۰ نفر از افراد شاهد با نژاد ترکمن حضور داشته‌اند را بررسی کرده‌ایم. جزئیات خانوادگی شجره‌نامه تمام بیماران و افراد گروه شاهد شرکت کننده در مطالعه که به طور ثابت شده‌ای سرطان در وابستگان درجه اول یا درجه دوم آنها وجود داشتند ترسیم گردید. به طور آماری خطر بروز سرطان در وابستگان درجه اول ۲۰۳۸ نفر از بیماران مبتلا به سرطان و ۲۷۶۰ نفر از وابستگان درجه اول افراد گروه شاهد شرکت کننده در مطالعه به دست آمد. یک نسبت خطر به صورت بروز نسبی در یک منحنی تجمعی ترسیم گردید.

#### یافته‌ها

خطر بروز سرطان مری در سن ۷۵ سالگی در وابستگان درجه اول بیماران ترکمن مبتلا به سرطان مری از نژاد ترکمن ۳۴٪ و در وابستگان درجه اول افراد گروه شاهد ۱۴٪ بود ( $p=3 \times 10^{-8}$  و  $p=2/3$  = نسبت خطر). ۹/۶٪ از بیماران گزارش شده از والدین وابستگان بودند و ۲/۵٪ در افراد شاهد ( $p=0/006$ ) و  $(OR=4/1)$ .

#### نتیجه‌گیری

عوامل خانوادگی در اتیولوژی سرطان مری از نژاد ترکمن مقیم ایران نقش مهمی دارند. مقدار نسبت خطر در وابستگان درجه اول بیماران به میزان ۲/۳ برآورد شده است که سهم مهمی در عواملی که از طریق ارثی منتقل می‌شوند دارد. این مطلب اهمیت تعیین شاخصهای ژنتیکی را در این گروه نشان می‌دهد.

**کلید واژه:** سرطان مری، ارثی و خانوادگی، ژنتیک، ترکمن، ایران

گوارش / دوره ۱۰، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۴، ۸۷-۹۳

#### زمینه و هدف

سرطان مری یکی از ده علت شایع بدخیمی در جهان می‌باشد و در مرتبه هفتم علت مرگ در بین عوامل سرطانی است. (۱). به میزان ۷٪ از سرطانهای دستگاه گوارش و یکی از مهمترین علل مرگ ناشی از سرطان را نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، کدپستی ۱۴۱۱۴

تلفن و نمابر: ۸۸۰۱۲۹۹۲

E-mail: malek@ams.ac.ir

تشکیل می‌دهد. (۳،۲)

میزان بروز سرطان مری در جمعیت‌های مختلف بسیار متفاوت است که از یک منحنی با ۵۰٪ اختلاف در بین جمعیت‌های با شیوع بالا و پایین گزارش شده است. (۴)

این بیماری در بین آسیا و کشورهای غربی بسیار شایع است. سرطان مری دارای یک کمربند جغرافیایی است و شیوع آن در مناطقی از جهان بالا است که از شمال چین به سمت غرب به مرکز آسیا و شمال ایران ختم می‌شود. (۵، ۶)

در یک مطالعه اپیدمیولوژیکی که توسط قدیریان و دیگر همکاران متعاقباً صورت گرفته است وجود یک سابقه خانوادگی مثبت از سرطان مری را در ۴۷٪ از بیماران ترکمن گزارش کرده است. (۲۰)، این مطالعه‌ای بود که وجود تجمع فAMILIARY در سرطان مری را در شمال شرقی ایران و وابستگی آن و متأثر بودن آن در وابستگان درجه اول را تأیید کرد.

### روش بررسی

شهر گنبدکاووس دومین شهر بزرگ استان گلستان است که در ناحیه شرقی کرانه ساحلی دریای خزر در شمال شرقی ایران در چمنزارهای مسطح جلگه ترکمن قرار دارد. در مرداد سال ۸۰ مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران\* (DDRC) یک درمانگاه ارجاعی را برای سرطانهای دستگاه گوارش فوقانی به نام درمانگاه اترک در شهر گنبدکاووس در محل بیمارستان خاتم که بزرگترین بیمارستان گلستان شرقی می باشد تأسیس کرد. همچنین یک مطالعه مورد-شاهدی برای بدخیمی های دستگاه فوقانی گوارش در این شهر آغاز نمود. بیش از ۷۰٪ از شاغلان حرف پزشکی اعم از پزشکان عمومی، متخصصین داخلی و یا جراحان محلی در شهر و در روستاهای خارج شهری و دور از شهر بیمارانشان را با شک به سرطان دستگاه گوارش به درمانگاه اترک ارجاع می دهند تا در آنجا بیماریهای دستگاه گوارش آنها بررسی شود.

### بیماران

تمام بیماران که به درمانگاه اترک مابین ۱۰ مرداد ۸۰ و ۲۶ فروردین ۸۴ با شک به سرطان دستگاه گوارش فوقانی ارجاع شده اند مناسب برای این بررسی بودند.

بعد از بررسی نشانه‌ها و معاینات و گرفتن رضایت نامه از بیماران، به وسیله یک پزشک مصاحبه‌ای انجام و یک پرسشنامه طراحی شده از اطلاعات بیماران تکمیل می گردد و پس از معاینات بالینی یک ویدیو آندوسکوپی به عمل می آید.

آندوسکوپی توسط یک دستگاه ویدیو آندوسکوپ پنتاکس EPK-700 یا المپیوس CV-230 انجام می شود. در انتها چهار قطعه بیوپسی منگنه‌ای برای روشن شدن محل‌های مورد شک تومور برداشته می شود. قطعات بیوپسی برای گستردن آنها به صورت نوار روی کاغذ و فیکس کردن آنها خیلی سریع در محلول فرمالین ۱۰٪ آماده می شوند. نمونه‌ها به DDRC (مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران) فرستاده می شود، نمونه‌ها در آنجا جاسازی می شوند

آمار سرطان مری که از شهر لینکستان در شمال چین به صورت سالیانه گزارش شده عبارتند از ۱۵۱ نفر در ۱۰۰/۰۰۰ مرد و ۱۱۵ نفر در ۱۰۰/۰۰۰ زن که در سال ۱۹۷۰ گزارش شده است. (۷)

در دورترین نقطه غربی گنبدکاووس در شمال شرقی ایران آمار سالیانه بروز آن ۱۰۹ نفر در هر ۱۰۰/۰۰۰ مرد و ۱۷۴ نفر در هر ۱۰۰/۰۰۰ زن گزارش شده است. (۹، ۸)، بروز آن در چین و ایران مشخص کننده کاهش سرطان در طول سه دهه گذشته است ولی به طور تقریبی هنوز ۱۰۰ نفر در هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر در سال در هر دو جنس مردان و زنان به این بیماری مبتلا می شوند. (۱۱، ۱۰، ۷) گنبدکاووس دومین شهر بزرگ استان گلستان در ایران است که در قسمت نیمه شرقی استان در نقشه قرار دارد و یکی از نژادهای اصلی جمعیتی آن ترکمنها می باشند که از نژاد و قبیله آگوزتورکیک (oguz Turkic) هستند که به نظر می رسد از مناطق کوهستانی آلتی (Altai) (مناطق از چین و مغولستان) به شمال ایران مهاجرت کرده اند. (۱۲)

ترکمنها دارای یک چهره شرقی بوده، احتمالاً یک زمینه ژنتیکی مشابه با اقوام آسیای شرقی دارند. دو فرم اصلی از سرطان مری در این منطقه وجود دارد. سرطان از نوع سلول سنگفرشی مری و نوع دیگر آدنوکارسینوم مری. غالب بر ۹۰٪ از سرطان مری در بیماران در ایران از نوع سرطان سلول سنگفرشی است. (۱)، گمان زده می شد که عامل خطر ساز اصلی سرطان مری مربوط به عوامل محیطی باشد. عوامل خطر ساز شناخته شده سرطان مری عبارت بودند از استعمال تنباکو و مصرف الکل. (۱۳، ۳، ۲)، اما الکل بندرت توسط مردان در شمال شرقی ایران مصرف می شود و عامل خطر ساز شایعی در بین زنان نیست. در این ناحیه از ایران عوامل خطر ساز پیشنهاد شده شامل استفاده ناکافی از میوه‌ها و سبزیجات در رژیم‌های غذایی است (۱۴) و از جمله مصرف نوشیدنی‌های خیلی داغ (۱۵، ۱۴) و در معرض بودن مواد کارسینوژن موجود در مواد مخدر می باشد. (۱۶، ۱۸)، به هر حال عوامل خطر ساز موجود به شدت شیوع در این جمعیت که بتواند به قدر کافی شدت و بروز بسیار بالای این بیماری را در این ناحیه توجیه کند ناتوان است.

بنابراین نه خطرات نسبی وابسته به عوامل ذکر شده در این جمعیت ایرانی توجیه کننده کافی برای بالا بودن بروز آن در این بیماران می باشند و نه شیوع بیماری‌ها. و این مطلب دلیل مهمی است که عوامل خانوادگی به عنوان عوامل خطر احتمالی کمک کننده به بروز سرطان سنگفرشی مری در شمال شرقی ایران مورد بررسی قرار گیرند.

یکی از عوامل اصلی که نقش عوامل خطر ساز خانوادگی را در ایجاد سرطان مری در این ناحیه نشان می دهد وجود ۱۳ مورد سرطان مری تنها در یک روستا است. (۱۹)

\* Digestive Disease Research Center

دسترس بود)، سن مرگ، تشخیص بالینی و پاتولوژیک سرطان در زمان گزارش برای بستگان درجه اول بود.

تمام وابستگی‌های پدری و مادری در بیماران و اعضای گروه شاهد مشخص می‌شد. اغلب سرطانهای مری تشخیص داده شده به وسیله پزشکان منطقه توسط رادیوگرافی (۵۵٪) یا به وسیله آندوسکوپی و پاتولوژی در بیمارستان شهری که ارجاع شده بودند (۳۵٪) تشخیص داده شده بودند.

تعداد کمی از بیمارانی که فوت کرده بودند و توسط وابستگانشان شرح حال داده می‌شد، ذکر می‌کردند که این بیماران در هنگام بلع (۱۰٪) قبل از فوت مشکل داشتند. علائم بالینی سرطان مری در آنها مشخص بود و مشکلات بلع به آسانی در علائم آنها تشخیص داده می‌شد.

ما شجره‌نامه ۱۳ نفر از بیماران و ۲۰ نفر از افراد شاهد را به خوبی نتوانستیم مشخص کنیم زیرا یا نشانی آنها عوض شده بود و یا آنها حاضر به همکاری نبودند.

#### تجزیه و تحلیل آماری

اساس و پایه شجره‌نامه از اطلاعات دو مطالعه کوهورت شکل یافته بود که ترکیبی از ۲۰۹۷ نفر از وابستگان درجه اول بیماران و ۲۷۸۳ نفر از وابستگان درجه اول افراد شاهد می‌شد. هر کدام از افراد درجه اول بیماران و افراد شاهد به عنوان فرد مورد بررسی در نظر گرفته شده بودند. بیماران مورد بررسی تا بروز سرطان مری یا مرگ به علل دیگر از زمان مصاحبه مورد پیگیری قرار گرفتند. مواجهه شوندگان کوهورت عبارت بودند از وابستگان درجه اول بیماران و غیرمواجه شوندگان کوهورت عبارت از وابستگان درجه اول افراد شاهد بودند.

منحنی خطر تجمعی ترسیم گردید که توصیف‌کننده شیوع زیاد سرطان مری تشخیص داده شده در طول زمان است. میزان وقوع سرطان مری در میان وابستگان بیماران و افراد شاهد شرکت کننده در مطالعه با یکدیگر به وسیله مدل Cox proportional مقایسه گردید.

این پروتکل به وسیله کمیته اخلاق مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی تهران تأیید گردید.

#### یافته‌ها

خصوصیات بیماران و اعضای شاهد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است.

میانگین سنی بیماران در زمان تشخیص ۶۴/۷ (سن ۳۱ تا ۹۰ سالگی) بود. ۶۹ نفر از بیماران زن (۴۱/۳٪) و ۹۸ نفر از بیماران مرد بودند (۵۸/۷٪).

برش می‌خورند و به وسیله هماتوکسین و اتوزین رنگ‌آمیزی می‌شوند و به وسیله یک پاتولوژیست ماهر DDRC مورد بررسی قرار می‌گیرند. مابین ۱۰ مرداد ۸۰ تا فروردین ۸۴ از ۱۳۵۰ بیمار ارجاع شده به درمانگاه اترک ۳۵۸ بیمار مبتلا به سرطان سلول سنگفرشی مری تشخیص داده شدند.

۱۸۰ نفر آنها از نژاد ترکمن بودند که افراد شرکت کننده اصلی این مطالعه گردیده‌اند، سیزده نفر از بیماران به علت عدم همکاری از مطالعه خارج شدند و ۱۶۷ نفر وارد مطالعه شدند.

#### شاهد

گروه شاهد شامل ۸۳ بیمار سرپایی بود که با شک به سرطان دستگاه گوارش به درمانگاه اترک ارجاع شده بودند که بعد از آندوسکوپی و بیوپسی سرطان از آنها یافت نشد (گروه شاهد اترک) یا ۱۳۷ بیمار دیگری که به علل دیگری در بیمارستان خاتم پذیرش شده بودند (شاهد بیمارستانی) در مجموع ۲۲۰ کنترل در این مطالعه وجود داشت.

بیماریهای بالینی تشخیص داده شده در گروه شاهد اترک عبارت بودند از ریفلاکس دستگاه گوارش، بیماری التهابی روده و بیماری ناشی از اسید پپتیک.

تشخیصهای گروه شاهد بیمارستانی شامل دیگر غیربدخیمی‌ها، بیماریهای زنان و زایمان، تروماها، فتقها، آب مروارید، سنگ کیسه صفرا، سنگهای کلیوی، بیماریهای خوش خیم، هیپرپلازی پروستات و بواسیر بود.

#### جمع‌آوری اطلاعات شجره‌نامه

شجره‌نامه بیماران و افراد گروه شاهد از تاریخ یازدهم شهریور ۸۳ مشخص گردید. یک مصاحبه حضوری چهره به چهره انجام و یک پرسشنامه طراحی شده در خانه بیماران تکمیل شد. تیم تحقیقاتی مرکب بود از یک پزشک آموزش دیده و یک پرستار که شجره‌نامه خانوادگی را ترسیم می‌کرد. اگر بیمار زنده و سلامتی خوبی داشت از خود او مصاحبه به عمل می‌آمد، ولی اگر بیمار یا شاهد مرده بودند (۹۶ بیمار، ۱۶ شاهد) یا از نظر سلامتی وضعیت خوبی نداشتند مصاحبه از برادر و یا خواهر او به عمل می‌آمد. در تعدادی از بیماران دیگر اعضای خانواده در مصاحبه شرکت می‌کردند.

هر شجره‌نامه حاوی پرسشنامه از تمام بستگان درجه اول یا دوم و عموزاده، دایی زاده، خاله زاده و عمه زاده بود. اطلاعات به دست آمده مربوط به وضعیت حیاتی در اعضای خانواده و وقوع سرطان مری و دیگر سرطانها بود. سن فعلی، سن تشخیص سرطان، محل سرطان (اگر قابل

بستگان به علت اشکالات در دادن اطلاعات از مطالعه خارج شدند).

جدول ۲ وقوع سرطان مری را در این دو گروه نمایش می دهد. ریسک خطر تجمعی نسبی تحت تأثیر قرار داده شده در سن ۷۵ سالگی را برای هر دو گروه کوهورت در جدول ۳ نشان می دهد. ریسک خطر تجمعی استخراج شده برای سرطان مری در بستگان درجه اول بیماران ۳۴٪ در سن ۷۵ سالگی بود که با اعضای گروه شاهد مقایسه گردید و نتیجه ۱۴٪ بود. ( $p=3 \times 10^{-8}$ ,  $OR=2/3$  = خطر نسبی)

جدول ۲: میزان وقوع سرطان مری در بستگان درجه اول بیماران و گروه شاهد

نسبت شانس (Odds ratio)	بستگان کنترل		بستگان بیماران		وابستگی
	جمع	تحت تأثیر قرار گرفته	جمع	تحت تأثیر قرار گرفته	
۲/۶ (۱/۷-۴/۰)*	۳۷۹	۳۹	۲۸۲	۶۵	والدین
۳/۱ (۱/۶-۵/۹)*	۱۸۷	۱۶	۱۳۹	۳۱	مادر
۲/۳ (۹/۳-۴/۱)*	۱۹۲	۲۳	۱۴۳	۳۴	پدر
۲/۷ (۱/۸-۴/۰)*	۱۰۷۶	۴۲	۶۴۶	۶۳	هم‌نیا (پسرعمو- دخترعمو)
۱/۳ (۱/۲-۳/۸)*	۵۲۵	۲۲	۲۹۹	۲۵	خواهر
۳/۳ (۱/۹-۵/۷)*	۵۵۱	۲۰	۳۴۷	۳۸	برادر

\*  $p < 0.02 - 0.0001$

جدول ۳: ریسک تجمعی سرطان مری در سن ۸۰ سالگی و ارتباط آن با نسبت خطر در بستگان درجه اول

نسبت خطر	ریسک تا ۷۵ سالگی در وابستگان شاهد	ریسک تا سن ۷۵ سالگی در وابستگان بیماران
۲/۳ (۱/۷-۳/۱)*	٪۱۴	٪۳۴
۲/۹ (۱/۹-۴/۴)*	٪۱۴	٪۴۵
۲/۰ (۱/۳-۳)*	٪۱۵	٪۲۸
۲/۳ (۱/۵-۳/۵)*	٪۱۳	٪۳۴
۲/۳	٪۱۴	٪۳۴

\*  $p(0.001-1 \times 10^{-8})$

مقدار بسیار کم ولی معناداری اختلاف در سن، جنس و گروههای نژادی بین بیماران و اعضای گروه شاهد وجود داشت. بدین جهت برای کنترل اثر مخدوش کنندگی متغیرها و آنالیز متفاوت تکرار شده اطلاعات به دست آمده با مدل Cox-proportional کنترل شد.

بعد از محاسبه اصلاح خطر نسبی برآورده شد. برای بیماران ( $p=2 \times 10^{-7}$ ,  $OR=2/2$  = خطر نسبی) به دست آمد.

٪۹/۶ از بیماران گزارش شده از والدین بودند، در مقایسه در اعضای

گروه شاهد ٪۲/۵ از والدین بودند ( $p=0.006$ ,  $OR=4/1$ ).

ریسک سرطان مری در افراد هم‌نیا با طبقه‌بندی والدین اعضای

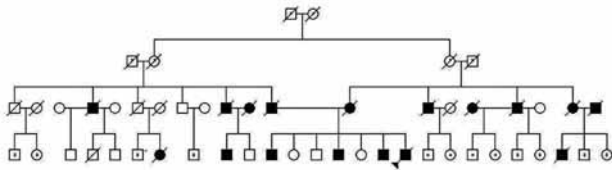
جدول ۱: نسبت اعضای گروه شاهد و بیماران

متغیر	بیماران n = ۱۶۷	کنترل n = ۲۰۰	Pvalue, Odd ratio (OR)
سن	۶۴/۷ *	۶۰/۴	-
جنس			
زن	۶۹ (۴۹/۳)**	۱۰۷ (۵۳/۵)	$p < 0.02$
مرد	۹۸ (۵۸/۷)	۹۳ (۴۶/۵)	
زیرگروههای نژادی*			
گوگلان	۶۲ (۳۷/۱)	۳۴ (۱۷/۰)	
یموت	۹۶ (۵۷/۵)	۱۵۹ (۷۹/۵)	
تکه	۶ (۳/۶)	۳ (۱/۵)	
اتابای	۳ (۱/۸)	۴ (۲/۰)	
وابستگی			
تمام وابستگان درجه اول	۹۱ (۶۲/۳)	۵۹ (۳۱/۴)	$P < 0.002$ , $OR=9/2 (1/9-4/4)$
والدین	۵۳ (۳۹/۳)	۳۶ (۱۹/۴)	$P < 0.002$ , $OR=2/7 (1/6-4/4)$
افراد هم‌نیا	۴۷ (۱۵/۵)	۳۰ (۲۹/۲)	$P < 0.002$ , $OR=2/2 (1/3-3/8)$
وضعیت حیاتی			
هنوز زنده	۷۱ (۴۲/۵)*	۱۸۴ (۹۲/۰)	$P < 0.001$

در هنگام مصاحبه ۹۶ نفر از بیماران مرده بودند (٪۵۷/۵) که میانگین محاسبه شده مرگ آنها ۱/۵ سال بعد از تشخیص بود و ۷۱ نفر از آنها زنده بودند (٪۴۲/۵). سنی افراد فوت کرده ۶۶/۲ سال بود. از ۲۰۰ نفر اعضای گروه شاهد ۱۰۷ نفر زن (٪۵۳/۵) و ۹۳ نفر مرد (٪۴۶/۵) بود. هشت درصد از اعضای کنترل (٪۸) در هنگام مصاحبه مرده بودند و وابستگی آنها برادر یا خواهر بود. علل فوت اعضای شاهد عبارت بود از حوادث، بیماریهای قلبی عروقی، حوادث عروق مغزی و بیماریهای عفونی. میانگین سنی اعضای شاهد فوت کرده ۶۷/۴ سال بود.

جدول ۲ اعضای بیماران و گروه شاهد و کمترین وابستگی فامیلی آنها را با توجه به سرطان مری گزارش شده نمایش می دهد. سرطان مری از نظر آماری بیشتر در بستگان درجه اول بیماران تا در اعضای گروه شاهد دیده می شد. در ٪۶۲ از بیماران و ٪۳۱ از اعضای گروه شاهد در حداقل یک فامیل درجه اول که سرطان مری داشتند کمترین وابستگی فامیلی را گزارش کردند. ( $p=2 \times 10^{-8}$ ,  $OR=2/9$ ) به طور متوسط بستگان درجه اول بیماران ۰/۸ در مقابل اعضای گروه شاهد که ۰/۴ متأثر شده بودند ( $p < 10^{-6}$ ).

تعداد بستگان درجه اول ۱۶۷ بیمار شرکت کننده در مطالعه ۲۰۳۸ نفر و تعداد بستگان درجه اول ۲۰۰ نفر از اعضای شاهد ۲۷۶۰ نفر بود (۸۲ نفر از



شکل ۱: میزان تجمع سرطان مری در یک فامیل ترکمن

تشخیص آنها گذشته بود. اگرچه امکان دسترسی به تفکیک نوع پاتولوژیک سرطان مری در وابستگان آنها نبود ولیکن براساس پایه گزارشهای تشخیصهای قبلی بیش از ۹۰٪ این بیماران سرطان مری از نوع سلول سنگفرشی داشتند. (۱۱)، سرطان مری در آنها بسیار شایع بود و هم در والدین و هم افراد هم‌نیا بیماران و خطر نسبی در آنها مشابه بود (در تعداد کمی از کودکان در این مطالعه نیز بیماری وجود داشت که کودکان را به‌طور جداگانه بررسی نکردیم). با توجه به شرح حالی که از آنها به عمل آمد یک الگوی غالب در انتقال بیماران با نفوذ غیرکامل وجود داشت. به هر حال قرابت بسیار زیاد فامیلی در والدین که در بیماران و اعضای گروه شاهد شرکت داشتند وجود داشت و این مسئله سازگار با انتقال ارثی به‌صورت اتوزومال مغلوب است.

رسیدگی کردن بیشتر به این مطلب و الگوی پیچیده انتقال ارثی، یک چنین مدل ژن چندگانه یا وضعیت غالب کاذب لازم است (در آخرین بررسی ویژگی این انتقال را به‌صورت مغلوب مشخص کرده‌اند ولی دلایلی از وجود ژنهای ناهمسان خیلی شایع در این جمعیت وجود داشت).

ریسک سنی سرطان مری از وابستگان اعضای گروه شاهد ۱۴٪ در ۷۵ سالگی بود. اساس اصلی و ارزیابی عامل خطر ساز ایجاد کننده سرطان مری در نژاد ترکمن در این ناحیه مشخص نشده است و گواه بر این مطلب در این منطقه با شیوع بسیار بالا و بیماران بسیار زیاد، دخیل دانستن نقش عوامل محیطی در بیماران است. این ریسک در مردان نزدیک به ۱۳٪ و در زنان ۱۴٪ در بستگان درجه اول بود.

این اطلاعات مغایراتی با منطقه شمال آمریکا دارد که در آنجا ریسک سرطان مری در سن ۷۵ سالگی فقط ۰/۳٪ گزارش شده است یا در حدود ۵۰ بار کمتر از این منطقه وجود دارد. در شمال آمریکا، سرطان مری در مردان بسیار شایعتر از زنان است و میزان آن بسیار بالاتر از آمریکایی‌هایی است که از نژاد آفریقایی هستند و در زنان شایع نیست. در آمریکایی‌ها که از نژاد آفریقایی هستند بالاترین تعداد در افرادی دیده شد که هر دو

شرکت کننده در مطالعه در سن ۷۵ سالگی تخمین زده شد. بیماران که هیچ‌کدام از والدین آنها عامل خطر ساز سابقه سرطان مری در آنها وجود نداشت ریسک خطر جمعی ۲۳٪ بود و برای بیماران که یکی از والدین آنها مبتلا بودند ۱۰٪ و برای بیماران که هر دو والد آنها سرطان مری داشتند ۴۶٪ برآورد شد. (P=۰/۰۰۶)

وقوع سایر سرطانها در وابستگان بیماران و اعضای گروه شاهد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۴ گزارش شده است.

جدول ۴: میزان وقوع سرطانها در افراد درجه اول بستگان بیماران و گروه شاهد

نوع سرطان	بستگان درجه اول بیماران	بستگان درجه اول گروه شاهد
مثانه	۱	۰
پستان	۲	۱
استخوان	۲	۱
کولون	۱	۳
خون	۳	۱
کبد	۱	۱
ریه	۱	۰
غدد لنفاوی	۱	۰
پوست	۳	۱
رحم	۱	۰

### بحث

شیوع بسیار متفاوتی از سرطان مری در نقاط مختلف جغرافیایی وجود دارد که گمان می‌شود به علت قرار گرفتن در معرض عوامل مختلف محیطی باشد. به هر حال، حدس می‌زنیم که عوامل ژنتیکی ممکن است در این اختلافات شرکت داشته باشند.

به‌ویژه نقش عوامل ژنتیکی به‌طور مهمی در نقاط با شیوع بالا در شمال شرقی ایران مشخص شد. در تعدادی از خانواده‌ها نقش ژنتیکی ظهور سرطان مری به‌نحو خاصی ظاهر گردید. برای مثال در یک خانواده ۱۷ بیمار گزارش شده که همه آنها سرطان مری داشتند (شکل ۱).

در مجموع، ۳۹ خانواده را شناسایی کردیم (۲۲ بیمار و ۱۷ شاهد) که چهار یا بیش از ۴ بیمار آنها سرطان مری داشتند. در این خانواده‌ها به نظر می‌رسد نفوذ بالایی از سرطان به‌طور جداگانه وجود دارد و ژنهای ناهمسان مستعد در این امر دخیل‌اند و باید به‌طور مناسبی اینها با هم متصل می‌شدند. به هر حال میزان بالایی از مرگ و میر در این بیماران وجود داشت که تعداد کمی از وابستگان آنها جهت مطالعه در دسترس بودند.

به علاوه ۵۸٪ از بیماران مرده بودند که به‌طور متوسط ۱۸ ماه از

در کشورهای غربی مشخص شود.

در مطالعاتی که در ایالات متحده صورت گرفته است سابقه‌ای از ریسک فامیلی سرطان به دست نیامده است. در یک مطالعه مورد-شاهدی سرطان مری (تمام انواع بافت‌شناسی) که در شمال کارولینا صورت گرفت هیچ اثری از وابستگی فامیلی به دست نیامد. (۲۹)

در مطالعه دیگری که در نیویورک صورت گرفت هیچ‌کدام از ۱۳۹ بیمار مردی که سرطان مری از نوع سلول سنگفرشی داشتند سابقه مثبتی از ابتلای اعضای خانواده به سرطان مری به دست نیامد. (۳۰)، این مغایرت در شمال آمریکا ممکن است به علت اختلاف در شیوع ژنهای ناهمسان که فرد را مستعد بررسی سرطان مری می‌کنند و یا عوامل محیطی و یا ترکیبی از هر دو آنها باشد. (۲۵)

عوامل خطر ساز موجود در غرب عبارتند از جنس مرد، سیگار کشیدن و استفاده از الکل (۳) و اینها خود عوامل خطر ساز اصلی در ایران نیست. به هر حال به نظر می‌رسد ژنها و عوامل محیطی بسیار مهم و با هم در تداخل می‌باشند. (۳۱)

در مطالعات آتی، باید آماده شویم اطلاعاتی را درباره سهم ژنتیک وابستگان و عوامل محیطی در گسترش سرطان مری در ایران جمع‌آوری کنیم.

والدین آنها یا یکی از برادران یا خواهران آنها این بیماری را داشتند و بخصوص در این گروه باسن بالای ۷۵ سال میزان خطر نزدیک به ۵۰٪ بود. گزارشهایی، مشابه گزارشهای مناطق با شیوع بالا در چین است. (۲۷، ۲۲)

در دو مطالعه مورد-شاهدی که در مناطق با شیوع بالا در چین انجام گرفته بود در یکی از آنها افزایش ریسک سرطان مری در ۷۰٪ از افرادی که سابقه‌ای از سرطان مری یا سرطان معده در یکی از والدین آنها گزارش شده بود پیدا شد. (۲)

در مطالعه دیگری در وابستگان آنها ریسک ۲ گزارش شد وقتی که یکی از وابستگان آنها در معرض بیماری قرار داشتند. (۲۲)

در یک مطالعه شاهددار (۱۶۷ بیمار و ۸۲۰ شاهد) که در سوئد انجام گرفته است به طور معناداری بین سابقه فامیلی سرطان مری و بسیاری از انواع بافت‌شناسی آن وابستگی وجود دارد. (۲۵)

همچنین در یک بررسی ملی که به تازگی در ۱۰/۱ میلیون نفر در رابطه با سرطان فامیلی در سوئد انجام گرفته است ۶۰۰۰ سرطان مری گزارش شده است. شیوع نسبی استاندارد شده آن وقتی یکی از والدین سرطان مری تشخیص داده شده داشتند ۳/۹ بوده و وقتی افراد هم‌نیا سرطان داشتند ۱۲/۶ بود. (۲۳)، این گواهی بر انجام دادن یک مطالعه با تعداد نمونه بسیار بزرگ در کشورهای غربی است تا علت کم بودن این بیماری

## References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Levine MS, Halvorsen RA. Carcinoma of the esophagus. In: Gore RM, Levine MS, editors. Textbook of gastrointestinal radiology. Philadelphia: Saunders; 2000: 403-33.
3. Munoz N, Day NE. Esophagus. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. Cancer Epidemiology and Prevention. New York: Oxford University Press; 1996. p. 681-706.
4. Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184-97.
5. Schottenfeld D. Epidemiology of cancer of the esophagus. *Semin Oncol* 1984; 11: 92-100.
6. The coordinating group for research on the etiology of esophageal cancer of north China. The epidemiology of esophageal cancer in north China and preliminary results in the investigation of its etiological factors. *Sci Sin* 1991; 18: 131-48.
7. Kmet J, Mahboubi E. Esophageal cancer in the Caspian littoral of Iran: initial studies. *Science*. 1972; 175: 846-53.
8. Mahboubi E, Kmet J, Cook PJ, Day NE, Ghadirian P, Salmasizadeh S. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: the Caspian cancer registry. *Br J Cancer* 1973; 28: 197-214.
9. Saidi F, Sepehr A, Fahimi S, Farahvash MJ, Salehian P, Esmailzadeh A, et al. Oesophageal cancer among the Turkomans of northeast Iran. *Br J Cancer* 2000; 83: 1249-54.
10. Islami F, Kamangar F, Aghcheli K, Fahimi S, Semnani S, Taghavi N, et al. Epidemiologic features of upper gastrointestinal tract cancers in Northeastern Iran. *Br J*

- Cancer* 2004; 90: 1402-6.
11. Sumer F. Oguzlar (Turkmenler), fifth edition. Turk Dunyasi Arastirmalari Yakf, Istanbul, 1999.
  12. Kato H, Yoshikawa M, Miyazaki T, Nakajima M, Fukai Y, Tajima K, *et al.* Expression of p53 protein related to smoking and alcoholic beverage drinking habits in patients with esophageal cancers. *Cancer Lett* 2001; 167: 65-72.
  13. Cook-Mozaffari PJ, Azordegan F, Day NE, Ressicaud A, Sabai C, Aramesh B. Oesophageal cancer studies in the Caspian Littoral of Iran: results of a case-control study. *Br J Cancer* 1979; 39: 293-309.
  14. Ghadirian P. Thermal irritation and esophageal cancer in northern Iran. *Cancer* 1987; 60: 1909-14.
  15. 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* 1977; 59: 1127-38.
  16. Dowlatshahi K, Miller RJ. Role of opium in esophageal cancer: a hypothesis. *Cancer Res* 1985; 45: 1906-7.
  17. Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, Roberffroid MB, Mahon GA, Bartsch H, *et al.* Oesophageal 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.
  18. Pour P, Ghadirian P. Familial cancer of the esophagus in Iran. *Cancer* 1974; 33: 1649-52.
  19. Ghadirian P. Familial history of esophageal cancer. *Cancer* 1985; 56: 2112-6.
  20. Li JY, Ershow AG, Chen ZJ, Wacholder S, Li GY, Guo W, *et al.* A case-control study of cancer of the oesophagus and gastric cardia in Linxian. *Intr J Cancer* 1989; 43: 755-61.
  21. Wang YP, Han XY, Su W, Wang YL, Zhu YW, Sasaba T, *et al.* Esophageal cancer in Shanxi province, People's Republic of China: a case-control stusy in high and moderate risk areas. *Cancer Causes and Control* 1992; 3: 107-13.
  22. Chang-Claude J, Becher H, Blettner M, Qiu S, Yang G, Wahrendorf J. *et al.* Familial aggregation of oesophageal cancer in a high incidence area in China. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1159-65.
  23. Hu N, Dawsey SM, Wu M, Bonney GE, He LJ, Han XY, *et al.* Familial aggregation of oesophageal cancer in Yangcheng County, Shanxi Province, China. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 877-82.
  24. Yu Y, Taylor PR, Li JY, Dawsey SM, Wang GQ, Guo WD, *et al.* Retrospective cohort study of risk-factors for esophageal cancer in Linxian, People's Republic of China. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 195-202.
  25. Guo W, Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Liu BQ, Wang W, *et al.* A nested case-control study of oesophageal and stomach cancers in the Linxian nutrition intervention trial. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 444-50.
  26. Tran GD, Sun XD, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, 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.
  27. Lagergren J, Ye W, Lindgren A, Nyren O. Heredity and risk of cancer of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 757-60.
  28. Hemminki K, Jiang Y. Familial and second esophageal cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2002; 98: 106-9.
  29. Brown LM, Blot WJ, Schuman SH, Smith VM, Ershow AG, Marks RD, *et al.* Environmental factors and high risk of esophageal cancer among men in coastal South Carolina. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 1620-5.
  30. Wynder EL, Bross IJ. A study of etiological factors in cancer of the esophagus. *Cancer* 1961; 14: 389-413.

**Kazemi Aghdam A**

Digestive Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

**Akbari MR**

Digestive Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

**Malekzadeh R**

Digestive Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

**Nasrollahzadeh D**

Digestive Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

**Amanian D**

Digestive Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

**Sun P**

Centre for Research in Women's  
Health, University of Toronto,  
Toronto, Canada

**Islami F**

Digestive Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

**Sotoudeh M**

Digestive Disease Research Center,  
Tehran University of Medical  
Sciences

**Semnani Sh**

Department of Internal Medicine,  
Golestan University of Medical  
Sciences

**Boffeta P**

International Agency for Research on  
Cancer, Lyon, France

**Dawsey S**

Nutritional Epidemiology Branch,  
National Cancer Institute, USA

**Ghadirian P**

Department of Nutrition, University  
of Montreal, Montreal, Canada

**Narod SA**

Centre for Research in Women's  
Health, University of Toronto,  
Toronto, Canada

**Corresponding Author:**

Reza Malekzadeh M.D., Digestive  
Disease Research Center, Shariati  
Hospital, Kargar-e-Shomali Ave.,  
Tehran 14114, Iran  
Tel: +98 21 88026481  
Fax: +98 21 88012992  
E-mail: malek@ams.ac.ir

## Familial Risks of Esophageal Cancer in the Caspian Littoral of Iran

### ABSTRACT

**Background:** In northeastern Iran there is an area of high incidence of esophageal cancer which is populated by residents of Turkmen ancestry. Several environmental risk factors for esophageal cancer have been proposed, but the roles of familial and genetic factors have not been studied extensively in the Turkmen population.

**Materials and Methods:** We evaluated the importance of familial risk factors for esophageal cancer by performing a case-control study of 167 cases of esophageal squamous cell carcinoma and 200 controls of Turkmen ethnicity. Detailed family pedigrees of the cases and controls were constructed, which documented all cancers in first- and second-degree relatives. The actuarial risk of cancer was then estimated in 2097 first-degree relatives of cases and 2783 first-degree relatives of the controls. A hazard ratio was constructed, based on a comparison of the two cumulative incidence curves.

**Results:** The risk to age 75 of esophageal cancer in the first-degree relatives of Turkmen patients with esophageal cancer was 34%, versus 14% for the first-degree relatives of the controls (hazard ratio = 2.3;  $p = 3 \times 10^{-8}$ ). 9.6% of the cases reported that their parents were related, versus 2.5% of the controls (odds ratio = 4.1;  $p$ -value = 0.006).

**Conclusions:** Familial factors are important in the etiology of esophageal cancer among the Turkmen residents of Iran. The hazard ratio of 2.3 for cancer among first-degree relatives is consistent with an important contribution of heritable factors. It will be of interest to perform marker studies to establish which genes are responsible. *Govaresh*/ Vol. 10, No. 2, Summer 2005; 87-93

**Keywords:** Esophageal cancer, Hereditary, Familial, Genetic, Turkmen, Iran