

بررسی تجمع فامیلی سرطان مری در شهرستان بابل در شمال ایران

طیبه شفیعی زاده: دانشجوی کارشناسی ارشد گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر کوروش هلاکویی نایینی: استاد گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران - نویسنده رابط holakoin@sina.tums.ac.ir

دکتر اکبر فتوحی: استادیار گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دکتر محمود محمودی: استاد گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
دریافت: ۸۳/۱۲/۱۷ پذیرش: ۸۴/۲/۱۰

چکیده:

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه، ارزیابی تجمع فامیلی سرطان مری در یک جمعیت مشخص تحت پوشش ثبت سرطان ایستگاه تحقیقات بهداشتی بابل وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران در یکی از نواحی با بروز بالا در شمال ایران به منظور بررسی خطر بروز بیماری در ارتباط با اقوام درجه اول است.

روش کار: در این مطالعه، اطلاعات سه تا چهار نسل متوالی از اقوام و سابقه فامیلی سرطان مری و سایر سرطان ها از موارد مبتلا به این بیماری که طی سالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۰ در مرکز ثبت سرطان در شهرستان بابل به ثبت رسیده، جمع آوری گردید. تجمع فامیلی سرطان مری با استفاده از نسبت شانس (OR) نوعی مدل Logistic regression تحت رویکرد GEE₂ در اقوام درجه اول محاسبه شد. نتایج با کنترل متغیرهای سن، جنس فامیل و سن، جنس پروبند به دست آمده است.

نتایج: نسبت موارد سرطان مری در اقوام درجه اول ۳/۰۹٪ (۳/۸٪ در مردان و ۲/۳٪ در زنان خویشاوند) به دست آمد. نسبت شانس (OR) جفتی در بین اعضای درجه اول ۱/۷۹ و با فاصله اطمینان ۹۵٪ (۲/۹۳ - ۱/۱) به دست آمد. همچنین این نسبت برای جفت والدین - فرزندان ۲/۲۱ و با فاصله اطمینان ۹۵٪ (۴/۴۴ - ۱/۱) و برای ارتباط بین همزادها (sibling)، ۱/۹۲ و با فاصله اطمینان ۹۵٪ (۴/۲۴ - ۰/۸۷) محاسبه شد. ارتباط بین والدین (همسران) به دست نیامد.

نتیجه گیری: تجمع فامیلی در بین اقوام درجه اول در این منطقه مشاهده شد. ارتباط بین والدین - فرزندان وجود جزء ژنتیکی را در بروز بیماری پیشنهاد می نماید.

واژگان کلیدی: تجمع فامیلی، GEE، سرطان مری، ایران

مقدمه:

بیماری ۱/۹٪ تمام سرطانها و ۳/۱٪ مرگ های ناشی از سرطان را به خود اختصاص می دهد (Parkin D.M. and Muir C.S. ۱۹۸۴).

شمال ایران در حاشیه جنوبی دریای خزر که منطقه مورد بررسی یعنی شهرستان بابل در استان مازندران هم جزیی از این منطقه محسوب می شود، روی کمر بند

در میان بیماری های سرطان، سرطان مری هشتمین سرطان شایع دنیا می باشد (Hendricks D. and Parker M.I. ۲۰۰۲) و ۲ میلیون مرگ سالانه در دنیا یکی از سرطان های با بروز بالا به خصوص در کشورهای آسیایی از جمله ایران به شمار می رود. این

جمعیت تحت مطالعه در این بررسی، بیماران مبتلا به نوع اسکواموس سل کارسینومای مری سن بالای ۳۰ سال که طی سالهای ۱۳۸۲-۱۳۸۰ در ایستگاه تحقیقات بهداشتی دانشگاه تهران در شهرستان بابل ثبت شدند می باشد.

این مطالعه با رویکرد Family set و تعیین مجموعه مشخصی از خویشاوندان (خویشاوندان درجه اول شامل: پدر، مادر، خواهر، برادر و فرزند) صورت گرفت. داده ها با استفاده از یک پرسشنامه ساختاری با تکیه بر ساختار شجره نامه و رسم شجره نامه سه تا چهار نسل متوالی از خویشاوندان افراد پروبند، جمع آوری شد. داده ها شامل مشخصات زمینه ای افراد پروبند، تعداد اعضای فامیل در درجات مختلف فامیلی، سن و جنس اعضای فامیل درجه اول، وضعیت حیاتی هر یک از اعضای فامیل و در صورت فوت، علت فوت و سن در زمان فوت و وقوع سرطان مری و سایر سرطان ها در اقوام است.

اطلاعات به شکل مصاحبه، با مراجعه به درب منازل پروبندها جمع آوری شد. منبع اطلاعات خود پروبندها بوده و در صورت فوت آن ها، هریک از بستگان نزدیک وی که راجع به ساختار فامیلی خانواده اطلاعات کافی داشته باشد.

به منظور تأیید داده های سابقه فامیلی، اسامی خویشاوندان مبتلا به سرطان مری و یا سایر سرطان ها استخراج شده و به آدرس آن ها مراجعه و اقدام به گرفتن شجره نامه و پرسشنامه گردید و با اطلاعات قبلی موجود در پرسشنامه و شجره نامه پروبندها تطبیق و در صورت لزوم اصلاحات لازم صورت گرفت و تعدادی از موارد با دفاتر ثبت ایستگاه و اداره ثبت احوال شهرستان نیز مطابقت داده شد.

داده های مربوط به جنس و تعداد برای کلیه اعضای درجه اول به دست آمد و سن ۹ نفر از پدران و ۷ نفر از مادران نامعلوم گزارش شد. اما داده مربوط به تعداد اقوام درجه دوم، سوم و چهارم به طور کامل به دست

آسیایی سرطان مری قرار گرفته و از مناطق پر خطر در دنیا است. براساس آمارهای سال ۱۳۶۵ این بیماری رتبه سوم را در بین ده سرطان شایع در ایران داشته. در سال ۱۳۸۱، ۹/۶٪ از کل موارد ثبت سرطان در استان مازندران مربوط به سرطان مری بوده است.

نقش عوامل ژنتیک و وراثت در بروز این بیماری کمتر از عوامل محیطی مطالعه شده است. سابقه فامیلی مثبت به عنوان یکی از فاکتورهای مستعد کننده در بروز بیماری سال ها مورد توجه بوده است. اما نقش این فاکتور در ایجاد این بیماری در نواحی مختلف جغرافیایی، متفاوت گزارش شده است. در کشورهای غربی نظیر سوئد و آمریکا ارتباط مشاهده شده بین داشتن سابقه فامیلی مثبت سرطان مری و بروز این بیماری ضعیف و حتی در مواردی ارتباطی مشاهده نشده (Dhillon P. et al. ۲۰۰۰, Lagergren J. et al. ۲۰۰۱) در حالی که در مطالعات کوهورت و مورد - شاهدهی در چین و مطالعات مورد - شاهدهی در ایران نقش سابقه فامیلی مورد تأیید قرار گرفته است (Wu Y.K. and Loucks H.H. ۱۹۵۱, Li J, Y. et al. ۱۹۸۹, Wang Y.P. et al. ۱۹۹۲, Li G.H. and He L.J. ۱۹۸۵, Hu N. et al. ۱۹۹۲، هلاکویی نایینی ۱۳۶۷، باقری ۱۳۷۵، علاءالدینی ۱۳۷۹).

باتوجه به این که نسبت شانس محاسبه شده در این گونه مطالعات با فرض استقلال بین اعضای خانواده انجام شده واریبی های ناشی از مطالعات مورد - شاهدهی مطالعه حاضر با رویکردی صورت گرفته که فرض وابستگی بین اعضای فامیل را لحاظ می نماید. در واقع این بررسی به منظور ارزیابی وجود تجمع فامیلی سرطان مری در میان مبتلایان به این بیماری در شهرستان بابل و تعیین خطر در ارتباط با نسبتهای مختلف خویشاوندی در اقوام درجه اول صورت گرفته است.

روش کار:

از OR مدل رگرسیون نشان داده شد. مراحل فوق به وسیله نرم افزارهای SAS, version ۹,۱ و SPSS مورد آنالیز قرار گرفت.

نتایج :

از ۱۴۳ مورد مبتلا به نوع اسکوآموس سل کارسینوما مری ساکن شهرستان بابل که طی سالهای ۱۳۸۰-۱۳۸۲ در ایستگاه تحقیقات بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی تهران در بابل ثبت شده بودند به ۱۰۹ مورد (۷۶/۲۲٪) دسترسی یافتیم.

از ۱۰۹ بیمار تحت بررسی (پروبندها) ۴۷/۷٪ (۵۲ نفر) مرد و ۵۲/۳٪ (۵۷ نفر) زن می باشند. میانگین سنی افراد شاخص مطالعه ۶۸ سال با انحراف معیار ۱۲/۲ می باشد. که در بازه سنی ۳۲-۸۸ سال قرار داشتند.

از نظر توزیع گروههای سنی بیشترین درصد در هر دو جنس متعلق به گروه سنی ۸۰-۶۱ سال (۵۹/۶٪) و کمترین در صد به گروه سنی زیر ۴۰ سال (۱/۱٪) تعلق دارد.

۳۴/۹٪ (۳۸ نفر) پروبندها سابقه فامیلی مثبت سرطان مری دارند. نسبت افراد دارای سابقه فامیلی در مردان ۴۰/۴٪ (۲۱ نفر) و در زنان ۲۹/۸٪ (۱۷ نفر) می باشد و در کلیه گروه های سنی این نسبت در مردان بیشتر از زنان می باشد.

بررسی پروبندها نشان می دهد که ۶۵/۱٪ (۷۱ نفر) سابقه فامیلی سرطان مری در فامیل نداشته، ۲۰/۲٪ پروبندها (۲۲ نفر) یک فامیل مبتلا، ۶/۴٪ (۷ نفر) دو فامیل مبتلا، ۵/۵٪ (۶ نفر) سه فامیل مبتلا و ۲/۸٪ (۳ نفر) چهار فامیل مبتلا در اقوام داشتند.

در این بررسی ۳۳/۹ (۳۷ نفر) پروبندها دارای سابقه سایر سرطانها در اقوامشان هستند. ۵۶/۸٪ (۲۱ نفر) این سابقه را در اقوام درجه اول داشته و به ترتیب ۱۶/۲٪ (۶ نفر) در اقوام درجه دوم، ۱۳/۵٪ (۵ نفر) در اقوام درجه سوم، ۵/۴٪ (۲ نفر) در اقوام درجه اول و دوم، ۲/۷٪ (۱ نفر) در اقوام درجه چهار، ۲/۷٪ (۱ نفر) در اقوام درجه

نیامد به طوری که تعداد اقوام درجه دوم از ۸۱/۶۵٪، اقوام درجه سوم از ۳۰/۲۷٪ و تعداد اقوام درجه چهارم از تنها ۴/۵٪ پروبندها گزارش شد. بنابراین، نسبت موارد سرطان مری تنها در بین اقوام درجه اول افراد پروبنده محاسبه گردید.

برای بررسی تجمع فامیلی سرطان مری از مدل Logistic regression تحت رویکرد تحلیلی GEE₂ (Second order –Generalized estimating equation) استفاده شد. این رویکرد به منظور آنالیز داده های به هم وابسته (Correlated data) زمانی که متغیر پاسخ دو حالتی باشد کاربرد دارد (Liang K.Y., Zegler S.L. ۱۹۸۶ and Liang K.Y. et al. ۱۹۹۲).

در این روش، ارتباط فامیلی سرطان مری، به وسیله نسبت شانس (OR) جفتی بین اعضای مختلف که مستقل از بعد فامیل بوده و با فرض وابستگی بین اعضا، برآورد می شود.

$$OR_{kj} = \frac{\Pr(Y_{ij} = Y_{kj} = 0) \Pr(Y_{ij} = Y_{kj} = 1)}{\Pr(Y_{ij} = 0, Y_{kj} = 1) \Pr(Y_{ij} = 1, Y_{kj} = 0)} \quad (i \neq k)$$

در این فرمول J تعداد خانواده های وارد شده در آنالیز است. برای یک خانواده به حجم n_j (j=۱, ..., J)، Y_{ij} پیامد بیماری مورد نظر برای فرد i ام در خانواده j ام است، که به صورت دو حالتی یعنی ۰ و ۱ در نظر گرفته می شود.

نسبت شانس بین فرد i ام و k ام خانواده j ام OR_{ikj} است.

همان طور که (Liang K.Y. and Beaty T. ۱۹۹۱ و Tosteson T. et al. ۱۹۹۱) اشاره کرده اند به علت تأثیر مخدوش کنندگی نمونه های پروبنده بر روی شاخص به دست آمده، نمونه های پروبنده از آنالیز خارج شدند.

در این آنالیز از متغیرهای سن و جنس پروبنده و سن و جنس اعضای فامیل به عنوان Covariate استفاده شد. ارتباط های درون خوشه فامیلی با استفاده

گروه های سنی این نسبت ابتدا در مردان خویشاوند بالاتر از گروه زنان بوده است.

ارتباط سرطان مری بین اعضای درجه اول فامیل به وسیله OR جفتی بین اعضا با رویکرد GEE₂ یک بار با کنترل متغیرهای سن و جنس پروبند و سن و جنس اعضای فامیل و یک بار بدون کنترل این متغیرها (آنالیز تک متغیره) صورت گرفت.

جدول شماره ۱ آنالیز تک متغیره ارتباط فامیلی سرطان مری در بیماران سرطان مری شهرستان بابل را نشان می دهد. رابطه بین کلیه اعضای فامیل درجه اول با OR ۱/۸ و فاصله اطمینان ۹۵٪ (۲/۹۸ - ۱/۰۹) از لحاظ آماری معنی دار می باشد.

تجزیه اقوام درجه اول به زیرگروه های مختلف خویشاوندی نشان داد که رابطه بین والدین - فرزندان با برآورد نقطه ای ۲/۲۷ و فاصله اطمینان ۹۵٪ (۴/۵۵ - ۱/۱۳) نیز از نظر آماری معنی دار است. اما رابطه بین همزادها (Sibling) با OR معادل ۱/۶۲ و فاصله اطمینان ۹۵٪ (۳/۶۷ - ۰/۷۱) از نظر آماری معنی دار نیست.

در زیر گروه همزادها (Sibling)، رابطه بین برادر - برادر با OR برابر ۴/۱۷ و فاصله اطمینان ۹۵٪ (۱۴/۸۵ - ۱/۱۷) از لحاظ آماری معنی دار است و رابطه آماری بین جفت برادر - خواهر از لحاظ آماری معنی دار نشد.

در زیر گروه روابط بین والدین و فرزندان، رابطه والدین - فرزند پسر، والدین - فرزند دختر، پدر - پسر، پدر - دختر، مادر - پسر از لحاظ آماری معنی دار نشد.

علاوه بر آن، رابطه مورد نظر برای جفت های: خواهر - خواهر، مادر - دختر، والد - والد (همسران) به دست نیامد.

جدول شماره ۲، آنالیز چند متغیره ارتباط فامیلی سرطان مری را بین اعضای درجه اول فامیل با کنترل

دوم و سوم و ۲/۷٪ (۱ نفر) این سابقه را در اقوام درجه اول و دوم و سوم داشتند.

۶۵/۱٪ از افراد تحت مطالعه سابقه ای از سرطان در اقوامشان نداشتند. ۲۲٪ تنها یک فامیل مبتلا به سرطان و ۵/۵٪ ۲ فامیل، ۴/۶٪ ۳ فامیل، ۱/۸٪ ۴ فامیل و ۰/۹٪ ۶ فامیل مبتلا به سرطان داشتند.

در این بررسی در یکی از خوشه ها دو عضو یک خانواده همزمان جزء موارد ثبت شده اسکوآموس سل کارسینومای مری بوده و جزء پروبندهای مطالعه محسوب می شدند، عضوی که مسن تر بود پروبند و عضو دیگری عنوان فامیل در نظر گرفته شد، بنابراین تعداد پروبند از این پس ۱۰۸ نفر در نظر گرفته شده است. آنالیزها روی اقوام درجه اول صورت گرفت.

اقوام درجه اول ۱۰۸ پروبند در این بررسی ۱۲۲۹ نفر می باشد، که شامل ۱۰۸ پدر، ۱۰۸ مادر، ۱۸۳ خواهر، ۲۰۶ برادر و ۶۲۴ فرزند است.

از ۱۲۲۹ خویشاوند درجه اول اطلاعات سنی در مورد ۱۲۱۳ نفر به دست آمد. سن جوانترین فرد ۱ سال و مسن ترین فرد ۱۱۵ سال می باشد. میانگین سنی خویشاوندان درجه اول، ۴۹/۳ با انحراف معیار ۲۱/۱۴ سال می باشد. میانگین سنی پدرها ۷۰/۹۵ سال، مادران، ۷۰/۵۲ سال، خواهران ۵۹/۹۹ سال، برادران ۶۱/۰۹ سال می باشد.

۳/۰۹٪ (۳۸ نفر) اقوام درجه اول سابقه ابتدا به سرطان مری داشتند و از این تعداد ۳/۸٪، مردان و ۲/۳ درصد زنان مبتلا به سرطان مری می باشند.

۲/۶ درصد (۳۲ نفر) از اقوام درجه اول (۲/۶٪ مردان و ۲/۵٪ زنان) سابقه ابتدا به سایر سرطان ها (غیر از سرطان مری) دارند.

نسبت موارد سرطان مری در اقوام درجه اول در دو جنس در گروه سنی بالای ۶۶ سال، ۶/۲٪ بوده (۸/۱٪ در مردان و ۴/۴٪ در زنان خویشاوند) و در دو جنس با افزایش گروه های سنی این نسبت افزایش داشته و در کل

میانگین سنی پایین تر در همزادها برای بروز سرطان نسبت به میانگین سنی والدین برمی گردد.

نسبت های شانس محاسبه شده در آنالیز تک متغیره و چند متغیره تغییر زیادی نداشته ، به نظر می رسد که متغیرهای کمکی (Covariate) تأثیر چندانی روی برآورد نتایج مطالعه نداشتند.

برخلاف مطالعه قبلی در چین (Chang-claude J. et al. ۱۹۹۷) ، در این مطالعه ارتباط بین والدین (همسر - همسر) به علت عدم مشاهده جفت همزمان مبتلای همسر - همسر در یک خوشه به دست نیامد. شاید این امر به علت تأثیر کمتر عوامل محیطی مشترک در محیط خانواده در این منطقه در برقراری این ارتباط باشد.

نتیجه گیری :

در کل نتایج به دست آمده، وجود تجمع فامیلی متوسط در بین اعضای درجه اول فامیل را نشان می دهد . ارتباط مشاهده شده بین والدین - فرزندان وجود جزء ژنتیکی رادربروز این بیماری پیشنهاد می نماید . در کل، بررسی های بیشتر در زمینه تفکیک نقش فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در بررسی این بیماری با توجه به نتایج مذکور لازم است.

تشکر و قدردانی :

این پژوهش با حمایت مالی قطب علمی انستیتو تحقیقات بهداشتی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفته است. شماره قرارداد ۲۴۰/۳۸۸۹ (شماره طرح: ط - ۲۴۱/۸۳/۸۲).

متغیرهای سن و جنس پروبند و سن و جنس اعضای فامیل نشان می دهد.

در این آنالیز رابطه بین کلیه اعضای فامیل درجه اول با $OR = ۱/۷۹$ و فاصله اطمینان $(۲/۹۳ - ۱/۱)$ از لحاظ آماری معنی دار شد و مقدار OR تفاوت چندانی با قبل نداشت. ارتباط بین برادر - برادر، والدین - فرزندان و پدر-فرزند از نظر آماری معنی دار شد و سایر ارتباط ها همانند آنالیز تک متغیره غیر معنی دار باقی ماند.

بحث :

در این گونه مطالعات فامیلی هر خانواده به عنوان یک خوشه تلقی می شود ، خوشه ای که کلیه اعضای آن از نظر وقوع یا عدم وقوع سرطان مری به هم وابسته می باشند. به منظور ارزیابی ارتباط بین اعضای درون خوشه های فامیلی از نوعی مدل Logistic regression تحت رویکرد GEE۲ استفاده شد.

تجزیه اعضای درجه اول فامیل به زیرگروه های مختلف خویشاوندی به منظور بررسی با جزئیات بیشتر و پیش زمینه بهتر برای تصمیم گیری صورت گرفت و ارتباط واضح و مشخص بین جفت والدین - فرزندان مشاهده شد. در این بررسی هم مشابه تنها مطالعه انجام شده با این روش در کشور چین (Chang-claude J. et al. ۱۹۹۷)، ارتباط بین همزادها (Sibling) از نظر آماری معنی دار نشد. با توجه به این که سرطان مری از مدل وراثت مندلی اتوزومال مغلوب پیروی می کند (Carter C.L. et al. ۱۹۹۲)، انتظار برقراری چنین رابطه ای را داریم. فقدان چنین ارتباطی احتمالاً به

جدول ۱- ارتباط فامیلی تک متغیره سرطان مری در بیماران مبتلا به این بیماری در شهرستان بابل

P VALUE	فاصله اطمینان ۹۵٪	OR	نسبت شانس	ارتباط فامیلی
۰/۰۲	۱/۰۹ - ۲/۹۸	۱/۸		تجمع فامیلی در اقوام درجه اول
۰/۲۴۵۲	۰/۷۱ - ۳/۶۷	۱/۶۲		همزاد
۰/۰۲۷۲	۱/۱۷ - ۱۴/۸۵	۴/۱۷		برادر - برادر
-----	-----	-----		خواهر - خواهر
۰/۹۸۶۴	۰/۲۷ - ۴/۸	۰/۹۸		برادر - خواهر
۰/۰۲۱	۱/۱۳ - ۴/۵۵	۲/۲۷		والدین - فرزندان
۰/۱۹۸۱	۰/۶۸ - ۵/۹۹	۲/۰۳		والدین - فرزند پسر
۰/۵۱۰۲	۰/۵۱ - ۳/۷۸	۱/۳۹		والدین - فرزند دختر
۰/۰۷۷۶	۰/۹۱ - ۴/۹۹	۲/۱۴		پدر - فرزند
۰/۶۹۷۲	۰/۲۹ - ۶/۱۹	۱/۳۵		پدر - پسر
۰/۱۶۰۷	۰/۷۱ - ۷/۵۹	۲/۳۲		پدر - دختر
۰/۲۶۱۷	۰/۵۳ - ۱۰/۱۵	۲/۳۲		مادر - فرزند
۰/۱۴۹۴	۰/۶۴ - ۱۷/۰۵	۳/۳۲		مادر - پسر
-----	-----	-----		مادر - دختر
-----	-----	-----		والد - والد

جدول ۲- آنالیز چند متغیره ارتباط فامیلی سرطان مری در بیماران مبتلا به این بیماری در شهرستان بابل

P VALUE	فاصله اطمینان ۹۵٪	OR	نسبت شانس	ارتباط فامیلی
۰/۰۱۸۸	۱/۱ - ۲/۹۳	۱/۷۹		تجمع فامیلی در اقوام درجه اول
۰/۱۰۳۳	۰/۸۷ - ۴/۲۴	۱/۹۲		همزاد
۰/۰۴۴	۱/۰۴ - ۱۹/۳۵	۴/۴۸		برادر - برادر
-----	-----	-----		خواهر - خواهر
۰/۷۸۳۱	۰/۳ - ۴/۸۸	۱/۲۱		برادر - خواهر
۰/۰۲۵۷	۱/۱ - ۴/۴۴	۲/۲۱		والدین - فرزندان
۰/۲۵۹	۰/۶۳ - ۵/۲۸	۱/۸۳		والدین - فرزند پسر
۰/۵۵۶	۰/۴۷۹ - ۳/۹۳	۱/۳۷		والدین - فرزند دختر
۰/۰۴۹۲	۱/۰۰۳ - ۵/۳۲	۲/۳۱		پدر - فرزند
۰/۷۲۹۵	۰/۲۷ - ۶/۲۳	۱/۳۱		پدر - پسر
۰/۲۳۱	۰/۶ - ۸/۲۶	۲/۲۲		پدر - دختر
۰/۳۶۵۲	۰/۴۴ - ۹/۱۵	۲/۰۱		مادر - فرزند
۰/۲۳۲	۰/۵۳ - ۱۲/۹۹	۲/۶۴		مادر - پسر
-----	-----	-----		مادر - دختر
-----	-----	-----		والد - والد

منابع :

- Ghadirian P. (۱۹۸۵) Familial History of esophageal Cancer. *Cancer*. ۵۶(۸):۲۱۱۲-۱۶.
- Hendricks D. and Parker M.I. (۲۰۰۲) Oesophageal cancer in Africa. *IUBMB life*. ۵۳(۴-۵): ۲۶۳- ۸.
- Hu N., Dawsey S.M. and Wu M. (۱۹۹۲) Familial aggregation of esophageal cancer in Yangcheng County, Shanxi Province, China. *Int J Epidemiolol* . ۲۱:۸۷۷-۸۲.
- Lagergren J., Weimin Y.E., Lindgren A. and Olof N. (۲۰۰۰) Heredity nad risk of cancer of the esophagus and gastric cardia. *Cancer epidemiology biomarkers P&prevention*. ۹:۷۵۷-۷۶۰.
- Li G.H. and He L.J. (۱۹۸۵) Asurvey on the familial agyregation of esophageal Cancer in Yangcheng county. *Chinese Med J*. ۹۸: ۷۴۹- ۵۲.
- Li J.Y., Ershow A.G. and Chen Z.J. (۱۹۸۹) Acase control study of cancer of the esophagus and gastric cardia inlinxian. *Int J cancer*. ۴۳:۷۵۵-۶۱.
- Liang K.Y. and Beaty T. (۱۹۹۱) Measuring familial aggregation by using odds ratio regression models. *Genet Epidemiol*. ۸: ۳۶۱-۳۷۰.
- Liang K.Y. and Zegler S.L. (۱۹۸۶) Longtudinal data analysis using
- باقری، موسی (۱۳۷۵). تعیین عوامل خطر سرطان های دستگاه گوارش در استان مازندران، پایان نامه برای دریافت درجه تخصصی رشته اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران.
- علاءالدینی، فرشید(۱۳۷۹). بررسی ارتباط نوع و برخی کیفیتهای فیزیکی و شیمیایی غذا ونوشیدنیها با سرطان های مری ومعهه در شمال کشور، پایان نامه برای دریافت درجه تخصصی رشته اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران.
- هلاکویی نایینی، کوروش(۱۳۶۷). تعیین میزان بقای ۵ساله مبتلایان به سرطان مری،پایان نامه برای دریافت درجه تخصصی رشته اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران.
- Carter C.L., Hu N., Wu M., Lin P.Z., Murigande C. and Bonney G.E. (۱۹۹۲) Segregation analysis of esophageal cancer in ۲۲۱ high –risk Chinese families. *J Nat cancer Inst*. ۸۴:۷۷۱-۷۶.
- Chang-claude J. and Heiko B. (۱۹۹۷) Familial aggregation of esophageal cancer in a high incidence area in china. *Int J Epidemiology*. ۲۶(۶):۱۱۵۹-۱۱۶۴.
- Dhillon P.K., Farrow D.C., Vaughan T.L. and Chow W.H. (۲۰۰۱) Family history of cancer and risk of esophageal and gastric cancers in the United states. *Int J Cncer*. ۹۳:۱۴۸-۱۵۲.

- application to family aggregation of sleep disorders. *Biometrics*. ۴۷:۱۲۵۷-۱۲۶۵.
- Wnag Y.P., Han X.Y. and Su W. (۱۹۹۲) Esophageal cancer in shanxi province, people's republic of china. *Cancer causes and control*. ۳:۱۰۷-۱۳.
- Wu Y.K. and loucks H.H. (۱۹۵۱) Carcinoma of the esophagus or cardia of the stomach. *Ann surg*. ۱۳۱:۹۴۶-۵۶.
- generalized linear models. *Biometrics*. ۷۳:۱۳-۲۲.
- Liang K.Y., Zegler S.L. and Qaquich B. (۱۹۹۲) Multivariate regression analyses for categorical data. *J R Statist Soc*. ۵۴:۳-۴۰.
- Parkin D.M. and Muir C.S. (۱۹۸۴) Estimates of the world wide frequency of twelve major cancers. *Bulletin of the World Health Organization*. ۶۲:۱۶۳-۱۸۲.
- Tosteson T., Rosner B. and Redline S. (۱۹۹۱) Logistic regression for clustered binary data in proband studies with