

سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ در ایران

دکتر محبوبه مهدوی نیا^۱، دکتر فراز بیشه سری^۱، دکتر رضا انصاری^۲، دکتر نسیم نوروزبیگی^۱، دکتر احمد خالق نژاد^۳، دکتر مهشید هرمزدی^۴، دکتر ناصر رخشانی^۴، دکتر رضا ملک زاده^۵
^۱ پژوهشگر، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۲ دانشیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۳ استاد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
^۴ استادیار، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران
^۵ استاد، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

زمینه و هدف

مطالعات قبلی نشان دهنده نسبت بالای سرطان روده بزرگ در افراد جوان در ایران می باشد. هدف از انجام این مطالعه جست و جو کردن دسته بندی سرطان روده بزرگ در خانواده های بیماران مبتلا به این بیماری در ایران می باشد.

روش بررسی

سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ در ۴۴۹ بیمار، که ۱۱۲ نفر از آنان کمتر از ۴۵ سال و ۳۳۷ نفر بیشتر از ۴۵ سال داشتند، بررسی شد. این بیماران در دو بیمارستان تهران در طی مدت ۴ سال بستری شدند.

یافته ها

سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ در نوع همراه با شروع زودرس بیماری نسبت به نوع همراه با شروع دیررس بیماری، شایعتر است (۲۹/۵٪ در مقابل ۱۲/۸٪). توزیع محل تومور بین دو گروه با سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ و بدون آن تفاوت آشکاری دارد. شایعترین محل درگیری روده بزرگ در بیماران با سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ، سمت راست روده می باشد.

نتیجه گیری

ارتباط میزان بالای بروز سرطان روده بزرگ در میان افراد مبتلا به سرطان کولورکتال غیر پولیپوز ارثی (HNPCC) در بیماران مورد بررسی ما، باید در آینده با مطالعات بیشتر و نمونه گیری در حجم بزرگتر تأیید شود و ارزشمندی بیماریابی از طریق مطالعات ژنتیکی و مولکولی مشخص شود.

کلید واژه: HNPCC، سرطان روده بزرگ، سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ

گوارش / دوره ۱۰، شماره ۱، بهار ۱۳۸۴، ۶-۱۰

زمینه و هدف

سرطان روده بزرگ سومین سرطان شایع منجر به مرگ در سراسر دنیا می باشد. (۱)، سرطان کولورکتال غیر پولیپوز ارثی (HNPCC*) یکی از شایعترین انواع ارثی سرطان روده بزرگ به شمار می رود. میزان بروز HNPCC در دنیا بین ۱ تا ۶ درصد متغیر است. (۲)

این تغییر پذیری می تواند ناشی از اختلاف تغییر (معیارهای بالینی و با مولکولی) باشد. (۳-۵)، جدا از سندرم های ژنتیکی سرطان روده بزرگ، در مطالعات گذشته نگر و آینده نگر ثابت شده است که این بیماری در

نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی،

مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد

تلفن: ۸۸۰۱۲۹۹۲، نمابر: ۸۸۰۱۲۹۹۲

E-mail: malek@ams.ac.ir

افراد با سابقه مثبت خانوادگی افزایش می یابد. (۶-۷)

سرطان روده بزرگ وابسته به سن با میزان ۶-۷/۹ در ۱۰۰/۰۰۰ مورد در

سال چهارمین سرطان شایع در ایران می باشد. (۸-۹)

شروع زودرس سرطان روده بزرگ (قبل از سن ۴۰ سالگی) بیش از یک

پنجم موارد سرطان روده بزرگ در ایران می باشد. (۹-۱۰)، این تناسب

به صورت قابل توجهی کمتر از کشورهایی با خطر بالای ابتلا می باشد.

میزان بروز در این کشورها بین ۲ تا ۸ درصد می باشد. (۱۱-۱۲)

تاکنون گزارشی از وضعیت بروز خانوادگی این بیماری در کشور ایران

داده نشده است. هدف از انجام مطالعه اخیر مشخص نمودن وضعیت

ژنتیکی سرطان روده بزرگ در بیماران مبتلا و مقایسه فراوانی سرطان روده

بزرگ و سایر بدخیمی ها در خانواده افراد مبتلا در سنین کم و زیاد می باشد.

* Hereditary Non Polypsis Colorectal Cancer

روش بررسی

تمامی اطلاعات پاتولوژی موجود در دو بیمارستان تهران از بهمن ماه سال ۲۰۰۰ تا بهمن ماه ۲۰۰۴ مورد مطالعه قرار گرفت. بیماران دارای سابقه بیماری آدنوماتوز روده و یا سایر بیماریهای التهابی روده بزرگ خارج شدند. از ۶۶۲ بیمار وارد شده در طرح ۱۷۴ بیمار به دلیل تغییر نشانی و یا تلفن تماس و ۳۳ بیمار به دلیل عدم تمایل و تعداد ۶ بیمار به دلیل کامل نبودن شجره نامه از طرح خارج شدند. ۴۴۹ بیمار (۱۱۲ نفر با سن کمتر از ۴۵ و ۳۳۷ نفر با سن بیشتر از ۴۵ سال) به همراه بستگان درجه اول وارد طرح شدند.

مشخصات تومور در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ از پرونده بیمارستان جمع آوری شد. معیارهای گردآوری شده شامل جنس، سن شروع بیماری، مکان و سال تولد و عوامل مربوط به تومور نظیر محل، مرحله (stage) و درجه (grade) تمایز و تولید موکوس بود.

همه بیماران یا وابستگانشان از نظر سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ و بروز بدخیمیها در افراد خانواده و نوع سرطان و سن بیمار در زمان تشخیص مصاحبه شدند.

شجره نامه تا نسل دوم کشیده شد. شجره نامه به دست آمده از خویشاوند دیگری نیز پرسیده و تأیید شد، و در نهایت در مورد بدخیمیهای دیگر نیز درمانهای انجام شده مورد سوال قرار گرفت تا از تشخیص اطمینان حاصل شود. در ایران ارتباط خویشاوندان بسیار نزدیک است و افراد معمولاً از بیماریهای جدی نظیر سرطان در بقیه خویشاوندان اطلاع دارند.

بیمارانی که معیارهای آمستردام (Amsterdam II criteria) را نداشتند ولی در دو خویشاوند درجه اول و دوم آنها سابقه ابتلا به سرطان روده بزرگ وجود داشت، به عنوان مبتلا به سرطان روده بزرگ ارثی طبقه بندی شدند. (۱۳)

این مطالعه توسط مرکز تحقیقات گوارش و کبد بیمارستان دکتر شریعتی به صورت توصیفی انجام شده است و از کلیه بیماران رضایت نامه کسب شده است.

آنالیز آماری

مقادیر کیفی توسط آزمون کای-دو (Chi-squared) مقایسه می شوند. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ نشان دهنده اختلاف معنی دار آماری است. محاسبات آماری توسط نرم افزار SPSS 11.5 انجام گرفته اند.

یافته ها

۴۴۹ بیمار مبتلا به سرطان روده بزرگ تأیید شده توسط گزارش پاتولوژی، در این مطالعه وارد شدند. مکان تومور به دو نوع با شروع زودرس و دیررس به صورت جداگانه در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: مشخصه سرطان روده بزرگ در میان مبتلایان به این بیماری در دو گروه سنی جوان و مسن

| متغیر | شروع زودرس (n=۱۱۲) | شروع دیررس (n=۳۳۷) | p value* |
|------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| جنس (مذکر/مونث) | ۴۳/۶۹ | ۱۳۸/۱۹۹ | NS** |
| محل تومور سمت راست روده بزرگ | ۳۰ (٪۲۶/۸) | ۶۲ (٪۱۸/۴) | NS |
| سمت چپ روده بزرگ | ۴۳ (٪۳۸/۴) | ۱۳۴ (٪۳۹/۸) | NS |
| رکتوم | ۳۶ (٪۳۲/۱) | ۱۴۱ (٪۴۱/۸) | NS |
| نامشخص | ۳ (٪۲/۶) | ۰ | - |

* وجود اختلاف معنی دار بین دو گروه

** عدم وجود اختلاف معنی دار

هیچ اختلاف معنی داری از نظر محل تومور بین دو گروه مشاهده نشد. سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ تا نسل دوم در ۶۰ بیمار با شروع زودرس و در ۱۴۴ بیمار با شروع دیررس به ترتیب مشاهده شد. شایعترین تظاهرات سرطان روده بزرگ در خویشاوندان درجه اول و دوم در جدول ۲ آمده است. سابقه سرطان روده بزرگ در یکی از خویشاوندان در نوع با شروع زودرس ۳۳ (٪۲۹/۵) در مقایسه با ۴۳ (٪۱۲/۸) در شروع دیررس شایعتر می باشد. فراوانی انواع دیگر بدخیمی در خانواده به صورت آشکار بین دو گروه اختلافی نداشت. فراوانی انواع ارثی سرطان روده بزرگ در دو گروه سنی در جدول ۳ نشان داده شده است. در میان ۲۱ خانواده مبتلا به سرطان غیر پولیپی روده بزرگ، ۱۹ مورد معیارهای آمستردام را پر کردند. (۱۴)

توزیع محل تومور بین بیماران با سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ نسبت به بیماران بدون سابقه خانوادگی اختلاف واضحی داشت

جدول ۲: فراوانی سرطان روده بزرگ در خویشاوندان بیماران با شروع زودرس بیماری

| سابقه خانوادگی سرطان | شروع زودرس (n=۱۱۲) | شروع دیررس (n=۳۳۷) | p value* |
|--------------------------------|--------------------|--------------------|----------|
| سابقه خانوادگی سرطان | ۶۰ (٪۴۳/۶) | ۱۴۴ (٪۴۲/۷) | NS** |
| سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ | ۳۳ (٪۲۹/۴) | ۴۳ (٪۱۲/۸) | ۰/۰۰۱ |
| پستان | ۱۱ (٪۹/۸) | ۱۷ (٪۵) | NS |
| معهده | ۹ (٪۸) | ۱۷ (٪۵) | NS |
| ریه | ۵ (٪۴/۵) | ۲۵ (٪۷/۵) | NS |
| لوسمی و لنفوم | ۴ (٪۳/۶) | ۱۴ (٪۴/۲) | NS |
| مغز | ۴ (٪۳/۶) | ۹ (٪۲/۷) | NS |
| رحم | ۲ (٪۱/۸) | ۱۲ (٪۳/۶) | NS |

* وجود اختلاف معنی دار بین دو گروه

** عدم وجود اختلاف معنی دار

جدول ۳: انواع ارثی سرطان روده بزرگ بین دو گروه سنی

| متغیر | کل موارد | شروع زودرس | شروع دیررس | p value* |
|--|-----------|------------|------------|----------|
| HNPCC | ۲۱ (٪۴/۷) | ۱۲ (٪۱۰/۷) | ۹ (٪۲/۹) | <۰/۰۰۱ |
| HCRC | ۱۵ (٪۳/۴) | ۹ (٪۸) | ۶ (٪۱/۷) | <۰/۰۰۱ |
| اقوام درجه اول مبتلایان به سرطان روده بزرگ | ۲۶ (٪۵/۸) | ۷ (٪۶) | ۱۹ (٪۵/۶) | NS** |

* وجود اختلاف معنی دار بین دو گروه
** عدم وجود اختلاف معنی دار

(جدول ۴). در کل تومور کولون راست به صورت شایعتری نسبت به سایر محللهای بروز در بیماران با سابقه خانوادگی مثبت مشاهده شد. در مقابل، تومور کولون چپ در بیماران بدون سابقه خانوادگی شایعتر بود. سرطان رکتوم به ندرت در بیماران جوان با سابقه خانوادگی مثبت دیده می شود، به نحوی که ۱۲/۱ درصد در مقایسه با ۳۸ درصد در بیماران بدون سابقه خانوادگی می باشد.

جدول ۴: توزیع محل تومور در کنار سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ و ارتباطی سنی آن در بیماران

| گروه سنی | با سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ | بدون سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ |
|--------------------|--------------------------------------|--|
| کل موارد | ۷۶ | ۳۷۳ |
| سمت راست روده بزرگ | ۲۸ (٪۳۶/۹) | ۶۶ (٪۱۷/۷) |
| سمت چپ روده بزرگ | ۲۴ (٪۳۱/۶) | ۱۶۷ (٪۴۴/۸) |
| رکتوم | ۲۲ (٪۲۹) | ۱۳۹ (٪۳۷/۳) |
| سایر موارد | ۲ (٪۲/۵) | ۱ (٪۰/۰۳) |
| بالای ۴۵ سال | ۴۳ | ۲۹۴ |
| سمت راست روده بزرگ | ۱۴ (٪۳۲/۶) | ۴۹ (٪۱۶/۷) |
| سمت چپ روده بزرگ | ۱۱ (٪۲۵/۶) | ۱۳۶ (٪۴۴/۳) |
| رکتوم | ۱۸ (٪۴۱/۸) | ۱۰۹ (٪۳۷/۱) |
| زیر ۴۵ سال | ۳۳ | ۷۹ |
| سمت راست روده بزرگ | ۱۴ (٪۴۲/۴) | ۱۷ (٪۲۱/۵) |
| سمت چپ روده بزرگ | ۱۳ (٪۳۹/۴) | ۳۱ (٪۳۹/۲) |
| رکتوم | ۴ (٪۱۲/۱) | ۳۰ (٪۳۸) |
| سایر موارد | ۲ (٪۶/۱) | ۱ (٪۱/۳) |

بحث و نتیجه گیری

این گزارش بیان کننده اولین مطالعه انجام شده برای مشخص کردن نمودار سرطان روده خانوادگی در بیماران ایرانی می باشد. اگرچه تلاش ما برای وارد کردن تمامی بیماران ثبت شده بود ولی ۲۱۳ (٪۳۲) بیمار در این آنالیز وارد نشدند (به قسمت مواد و روشها مراجعه شود). هر چند

اختلاف بارزی از نظر سن، جنس و محل تومور در دو گروه بیمارانی که شرکت داشتند و نداشتند، دیده نشد.

برآورد فراوانی HNPCC در بیماران مبتلا به سرطان روده با سابقه خانوادگی مثبت در جمعیت های مختلف متفاوت بود. در مطالعه چند مرکزی خاتمه یافته فراوانی معیارهای آمستردام ۱/۷ درصد بوده است. (۱۵)، دکتر پونز و همکاران فراوانی HNPCC را در سرطان روده خانوادگی را در شمال ایتالیا ۳/۴ - ۴ درصد برآورد کردند، (۳) و در اسپانیا این فراوانی ۲/۵ درصد گزارش شده است. (۱۶)، در یک مطالعه آزمایشی توسط دکتر سلیمان و همکاران در مصر ۷/۲ درصد بیماران سرطان روده بزرگ با سابقه خانوادگی مثبت مطرح کننده نوع غیرپولیپ سرطان (HNPCC) می باشد. (۱۷)

اختلاف در گزارش فراوانی HNPCC در جمعیت های مختلف شاید منعکس کننده اختلاف جمعیت باشد. فراوانی این سندرم در ایران تاکنون مطالعه نشده است. در مطالعه ما، از مجموع بیماران ۲۱ مورد (۴/۷ درصد) معیارهای آمستردام را داشتند.

فراوانی نسبی بالای HNPCC در بیماران ما باید توسط نمونه های بیشتر جمعیت مورد مطالعه و بررسی ژنتیکی مورد تأیید قرار گیرد. تشخیص بالینی HNPCC در بین بیماران جوان در مطالعات قبلی انجام شده مورد موافقت بوده است. در مطالعات دیگر انجام شده متوسط سن تشخیص ۶۰-۵۲ سال ذکر شده است، (۱۸-۲۱) هر چند در این مطالعه فراوانی بیماران بالای ۴۵ سال که معیارهای آمستردام را پر کرده بودند، ۳٪ به دست آمد.

نشان داده شده که گرفتن سابقه خانوادگی دقیق حتی در بیماران با سن بالا، جهت سرطان خانوادگی روده بزرگ با احتمال بالای ژنتیکی مفید می باشد. همچنین ما فراوانی بیشتری از بروز سرطان خانوادگی روده بزرگ جدا از HNPCC را در بیماران جوانتر یافتیم، و این یافته در سایر مطالعات انجام شده تأیید شده است و مطرح کننده قوی زمینه ژنتیکی در بروز این بیماری در افراد جوان می باشد. (۲۲)

ما ۱۵ خانواده را که معیارهای HNPCC را پر نکردند ولی بیشتر از ۲ مورد سرطان روده بزرگ در خویشاوندان خود داشتند، مورد مطالعه قرار دادیم (جدول ۳). در گذشته پیشنهاد شده بود که برخی از انواع سرطانهای خانوادگی تحت تأثیر عوامل محیطی بیشتر از عوامل ژنتیکی اتفاق می افتد؛ (۲۳)، ولی اخیراً نشان داده شده که خطر بروز سرطان روده بزرگ ناشی از عوامل وراثتی عامل اصلی می باشد. (۲۴)، بنابراین این خانواده ها برای آنالیز ژن MMR به گروه HNPCC اضافه شدند. (۲۵)، اگرچه تمامی موارد سرطان روده بزرگ قابل نسبت دادن به اختلالات ژنی نیستند (۲۶) و احتمال دارد لوکوس های ناشناخته موجب بروز بیشتر سرطان خانوادگی روده بزرگ باشد. (۲۷)

این مطلب مطرح کننده سابقه خانوادگی سرطان روده بزرگ و ارتباط

شده است، در بروز تومورهای رکتوم و انتهای روده بزرگ نسبت به ابتدای روده بزرگ بیشتر شایع است. از سوی دیگر ناپایداری های میکروستلایت (microstellate) در تومورهای پروگزیمال شایعتر می باشد. (۳۰)، اختصاص دادن استراتژی بیماریابی باید به درستی جهت کاهش سرطان روده بزرگ در ایران مطرح شود. مطالعات ژنتیکی و مولکولی ما شامل آنالیز ناپایداری های میکروستلایت و اختلال در ترمیم جهشهای ژنی می باشد و جهت مشخص کردن اساس مولکولی در بروز سرطان روده بزرگ در میان خانواده های افراد جوان مبتلا به این بیماری می باشد، و می تواند راهنمایی کننده در جهت بیماریابی بر اساس مولکولی در آینده باشد.

تشخیص بالینی HNPCC در ۲۱ بیمار (۴/۷٪) تأیید شد. موارد خانوادگی سرطان روده بزرگ در ایران در افراد جوان شایع می باشد. سمت راست روده بزرگ در بیماران با سابقه خانوادگی مثبت شایعتر است و نشان دهنده این مطلب است که گرفتن یک سابقه خانوادگی در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ به ویژه در بیماران جوانتر همراه با گرفتاری سمت راست روده بزرگ دارای اهمیت ویژه ای می باشد.

* adenomatous polyposis coli

آن با محل تومور می باشد. برخی مطالعات رابطه خانوادگی را در بروز این بیماری به میزان بیشتر در بخشهای بالایی (proximal)، روده نسبت به پایینی (distal) را پیشنهاد می کنند. (۲۸،۶)، در حالی که این ارتباط در سایر مطالعات دیده نشده است. (۲۹)، در مطالعه ما، تومور سمت راست در بیماران با سابقه خانوادگی مثبت به میزان بیشتری نسبت به بیماران بدون سابقه خانوادگی اتفاق افتاده است. این الگو در بیماران کمتر و بیشتر از ۴۵ سال یکسان می باشد (جدول ۴). همچنین در مطالعه ما مشخص شد که سرطان رکتوم در بیماران جوان با سابقه خانوادگی مثبت شیوع کمتری دارد.

این یافته در توافق مطالعات قبلی انجام شده توسط دکتر اولسان (Olsson) و دکتر لیندبلوم (Lindblom) می باشد که نشان داده شده سرطان سیگموئید در بیماران با سابقه خانوادگی مثبت نسبت به بیماران بدون سابقه خانوادگی به میزان کمتری دیده می شود. (۲۱)، این یافته مطرح کننده اختلاف تأثیر خط سیر سرطانزای مؤثر در محل تومور با علل ارثی روی سمت راست روده و عوامل خارجی مسئول در بروز سرطان در قسمت انتهایی روده بزرگ می باشد. پیشنهاد شده است که ناپایداری کروموزومی که موجب فقدان آللیک (allelic) در ژنهای P53 و APC* کروموزومی که موجب فقدان آللیک (allelic) در ژنهای P53 و APC* می باشد.

References

- Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-43.
- Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348: 919-32.
- Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population: the 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993; 71: 3493-501.
- Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331: 1694-702.
- Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, Canzian F, Hemminki A, Peltomaki P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998; 338: 1481-7.
- Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994; 331: 1669-74.
- St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118: 785-90.
- Sadjadi A, Malekzadeh R, Derakhshan MH, Sepehr A, Nouraie M, Sotoudeh M, et al. Cancer occurrence in Ardabil: Results of a population-based cancer registry from Iran. *Int J Cancer* 2003; 107: 113-8.
- Hosseini SV, Izadpanah A, Yarmohammadi H. Epidemiological changes in colorectal cancer in Shiraz, Iran: 1980-2000. *ANZ J Surg* 2004; 74: 547-9.
- Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouraie M, Kamangar F, Bishehsari F, et al. Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran, results of a population-based cancer registry. *Can Lett*, in Press.
- Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology* 1991; 100: 1033-40.
- Mitry E, Benhamiche IS, Jouve JL, Clinard F, Finn-Faivre C, Faivre J. Colorectal adenocarcinoma in patients under 45 years of age: comparison with older patients in a well-defined French population. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:

- 380-7.
13. Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116: 1453-6.
 14. Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-5.
 15. Mecklin JP, Jarvinen HJ, Hakkiluoto A, Hallikas H, Hiltunen KM, Harkonen N, *et al.* Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. A prospective multicenter study in Finland. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 588-93.
 16. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Frequency of hereditary non-polyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial forms in Spain: A multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 39-45.
 17. Soliman AS, Bondy ML, Levin B, El-Badawy S, Khaled H, Hablas A, *et al.* Familial aggregation of colorectal cancer in Egypt. *Int J Cancer* 1998; 77: 811-6.
 18. Mecklin JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. *Dis Colon Rectum* 1986; 29: 160-4.
 19. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, *et al.* Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *Gastroenterology* 1993; 104: 1535-49.
 20. Peel DJ, Ziogas A, Fox EA, Gildea M, Laham B, Clements E, *et al.* Characterization of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families from a population-based series of cases. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1517-22.
 21. Olsson L, Lindblom A. Family history of colorectal cancer in a Sweden county. *Fam Cancer* 2003; 2: 87-93.
 22. Paraf F, Jothy S. Colorectal cancer before the age of 40: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1222-6.
 23. Khouri, M.J., Beatty, T.H. and Liang, K.-Y. Can familial aggregation of disease be explained by familial aggregation of environmental risk factors? *Amer J Epidemiol* 1988; 127, 674-83.
 24. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1253-6.
 25. Vasen, H.F.A. What is hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Anticancer Res* 1994; 14, 1613-6.
 26. Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, *et al.* Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996; 2: 169-74.
 27. Lewis CM, Neuhausen SL, Daley D, Black FJ, Swensen J, Burt RW, *et al.* Heterogeneity and unmapped genes for colorectal cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 1382-8.
 28. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M. Estimation of the familial relative risk of cancer by site from a French population based family study on colorectal cancer (CCREF study). *Gut* 2004; 53: 1322-8.
 29. Kee F, Collins BJ. Families at risk of colorectal cancer: Who are they? *Gut* 1992; 33: 787-90.
 30. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to nonpolyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 801-18. Review.

Mahdavinia M

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Bishehsari F

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Ansari R

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Norouzbeigi N

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Khaleghnejad A

Shahid Beheshti University of
Medical Sciences

Hormozdi M

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Rakhshani N

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Malekzadeh R

Digestive Disease Research
Center, Tehran University of
Medical Sciences

Corresponding Author:

Reza Malekzadeh M.D., Digestive
Disease Research Center, Shariati
Hospital, Kargar-e-Shomali Ave.,
Tehran, Iran.

TeleFax: +98 21 88012992

E-mail: malek@ams.ac.ir

Family History of Colorectal Cancer in Iran

ABSTRACT

Introduction and Aims: Previous reports show a high proportion of young CRC patients in Iran. In this study we aim to look for the clustering of colorectal cancer in families of a series of CRC patients from Iran.

Materials and Methods: The family history of cancer is traced in 449 CRC patients of which 112 were 45 years or younger and 337 were older than 45 years at time of diagnosis. The patients were admitted in two hospitals in Tehran, during a 4-year period.

Results: Clinical diagnosis of HNPCC was established in 21 (4.7%) probands. Family history of CRC was more frequently reported by early-onset than by late-onset patients (29.5% vs. 12.8%, $p < 0.001$).

Distribution of tumor site differed significantly between those with and without family history of CRC. Right colon cancer was the most frequent site (23/45, 35.4%) observed in patients with positive family history of colorectal cancer.

Conclusions: The relatively high frequency of CRC clustering along with HNPCC in our patients should be further confirmed with larger sample size population-based and genetic studies to establish a cost effective molecular screening for the future. *Govaresh/ Vol. 10, No. 1, Spring 2005; 6-10*

Keywords: NHPCC, Colon cancer