

متاآنالیز و بررسی اثر سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان معده بر ابتلا به این بیماری

دکتر محمد یعقوبی، دکتر راحله بیجارچی
پژوهشگر، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا

چکیده

زمینه و هدف

علل سرطان معده متعدد می‌باشند. تصور می‌شود احتمال ابتلای بستگان درجه اول مبتلایان به سرطان معده به این بیماری، بیشتر از افراد عادی است. این مطالعه به بررسی مقدار این خطر به روش متاآنالیز می‌پردازد.

روش بررسی

مرور مقالات با استفاده از PubMed و دیگر منابع تا فوریه ۲۰۰۸ صورت گرفت. مطالعات موردی-شاهدی که میزان شیوع سابقه فامیلی مثبت ابتلا به سرطان معده را در مبتلایان به این سرطان، در مقایسه با جمعیت غیرمبتلا به سرطان بررسی کرده بودند؛ در متاآنالیز گنجانده شدند. متاآنالیز از نوع ratio Pooled odd توسط نرم‌افزار 4.2. Review Manager انجام شد.

یافته‌ها

چهارده مطالعه از مجموع ۱۱۳ مطالعه وارد متاآنالیز شدند. این متاآنالیز شامل ۸۵۰۶ بیمار مبتلا به سرطان معده و ۵۴۷۸۲ شاهد است. ۲۳/۵٪ بیماران و ۱۱/۵٪ گروه شاهد حداقل یک سابقه فامیلی داشتند ($p < 0.0001$). ریسک نسبی (RR) ابتلا به سرطان معده در افراد دارای سابقه فامیلی ۲/۸۶ (۲/۷۰) - ۲/۲۱ (۲/۹۵ = CI) می‌باشد. پراکندگی در متاآنالیز معنی‌دار بود و فقط در مطالعات با کیفیت بالا کاهش یافت. محاسبه در زیرگروه‌ها، تغییر معنی‌داری در زیرگروه بیماران آسیایی، مطالعات با کیفیت بالا، نوع هدف اصلی مطالعه و درجه نسبت فامیلی با ابتلا به سرطان معده نشان نداد.

نتیجه‌گیری

احتمال ابتلای بیمارانی که سابقه سرطان معده در بستگان درجه اول و دوم خود دارند، به این بیماری، سه برابر است. برای پیشگیری و درمان به موقع این افراد نیاز به طراحی راهکارهای مشخص است.

کلید واژه: سرطان معده، سابقه خانوادگی، درجه نسبت فامیلی

گوارش / دوره ۱۲، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۶، ۲۳۵-۲۳۸

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۱/۹

تاریخ اصلاح نهایی: ۸۶/۱۲/۵

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۲/۵

زمینه و هدف

سرطان معده چهارمین سرطان شایع و دومین علت مرگ ناشی از سرطان است (۱). هر ساله تقریباً ۹۰۰/۰۰۰ نفر به این سرطان مبتلا می‌شوند و حدود ۷۰۰/۰۰۰ نفر از این سرطان می‌میرند (۲). سرطان معده یک بیماری چندعلتی است و عوامل محیطی و وراثتی، هر دو در ابتلا به آن مؤثر هستند. دو گروه عمده عوامل محیطی شامل عوامل عفونی و تغذیه‌ای می‌باشند. هلیکوباکتریلوری ارتباط مستقیم با ابتلا به سرطان معده دارد (۳). عامل غذایی مؤثر در این سرطان، شامل افزایش مصرف نیتراتها، نیتروزالین و غذاهای نمک سود می‌باشند (۴ و ۵). در این بین عوامل ارثی نیز در ابتلا به سرطان معده مؤثر دانسته شده‌اند و اعتقاد بر این است که خطر بیشتری بستگان درجه اول این

بیماران را برای ابتلا به این سرطان تهدید می‌کند. مطالعات اپیدمیولوژیک نیز از این نظریه پشتیبانی کرده‌اند (۶ و ۷). گرچه عوامل متعددی در ابتلا به سرطان معده ذکر شده‌اند اما هیچ راهکار غربالگری برای بستگان این بیماران ارائه نشده است و این اولین مطالعه‌ای است که از روش متاآنالیز مطالعات قبلی در ارزیابی مقدار خطر در بستگان بیماران می‌پردازد.

روش مطالعه

در یافتن مطالعات از Pub Med، مرکز کوکران برای RCTها و EMBASE تا فوریه ۲۰۰۸ استفاده شد. منابع مورد استفاده در مقالات مروری نیز بررسی شد و جست‌وجوی زبان خاصی محدود نبود. مطالعات موردی-شاهدی در مبتلایان به سرطان معده در مقایسه با غیرمبتلایان به این سرطان در این متاآنالیز وارد شدند. هدف این مطالعه بررسی سابقه فامیلی مثبت در بیماران مبتلا به سرطان معده در مقایسه با سایر افراد است. مطالعاتی که داده‌های آنها قابل استخراج نبودند،

نویسنده مسئول: کانادا، تورنتو، خیابان دانشگاه تورنتو، دانشگاه تورنتو، بخش ژنتیک بالینی و متابولیک

تلفن و نامبر: ۸۸۰۱۲۹۹۲

E-mail: Mohammad.yaghoobi@utoronto.com

مطالعه دارای بیشترین خطر نسبی، تغییر معنی داری نشان نداد، به همین سبب در متاآنالیز، از مدل تصادفی استفاده شد. نتایج در ۱۱ مطالعه‌ای که فقط سابقه خانوادگی را در بستگان درجه اول مطالعه کرده بودند، تغییر معنی داری با نتایج کلی نداشت ($RR = 2/86, p < 0/0001$).

محاسبات زیرگروهها

مطالعه در زیرگروه نژاد زرد در مقاله با نژاد اروپایی تفاوت مشخصی را نشان نداد. خطر نسبی ابتلا در نژاد زرد $2/57$ ($p < 0/0001, 1/79-3/70$) بود. تست پراکندگی نیز برای این محاسبه مثبت بود ($I^2 = 96/7$ ، $p < 0/0001$). در جمعیت غیر نژاد زرد خطر نسبی $2/87$ ($1/97-4/17$) و $p < 0/0001$ بود. در این محاسبه نیز پراکندگی معنی داری ($I^2 = 48/8$ ، $p < 0/0001$) به چشم می خورد.

مطالعات در جمعیت زیر ۱۸ سال و خلاصه مقالات و مطالعاتی که بیش از یک بار منتشر شده بودند، از مطالعه خارج شدند. هیچ محدودیتی از نظر زبان انتشار، موقعیت جغرافیایی و کیفیت مقاله اعمال نشد و برای بررسی میزان خطای انتشار از نمودار کیفی استفاده شد.

به منظور افزایش قابلیت اطمینان در مطالعه دو پژوهشگر مسئولیت جست و جو و استخراج آمار را برعهده داشتند. تفاوت در جمعیت مورد مطالعه و کیفیت مقالات به عنوان منشأ پراکندگی در نظر گرفته شدند و برای بررسی تأثیر این عوامل، محاسبات در زیرگروههای مربوط به طور جداگانه صورت گرفت.

شاخص نیوکاسل-آتاوا برای بررسی کیفیت مقالات به کار رفت. (۸)، در این روش به هر مقاله امتیازی بین صفر و ۹ تعلق گرفت.

روش آماری

متاآنالیز به روش Pooled relative risk (random effect) با استفاده از نرم افزار Review manager 4.2.0 انجام شد. فاکتور I^2 نیز برای بررسی مقدار عدم هماهنگی بین نتایج محاسبه شد. محاسبات زیرگروهی در زیرمجموعه‌های جمعیت نژاد زرد و مقالات با کیفیت بالا صورت گرفت. همچنین محاسبه‌ای جداگانه برای بستگان درجه اول و درجه دوم انجام شد.

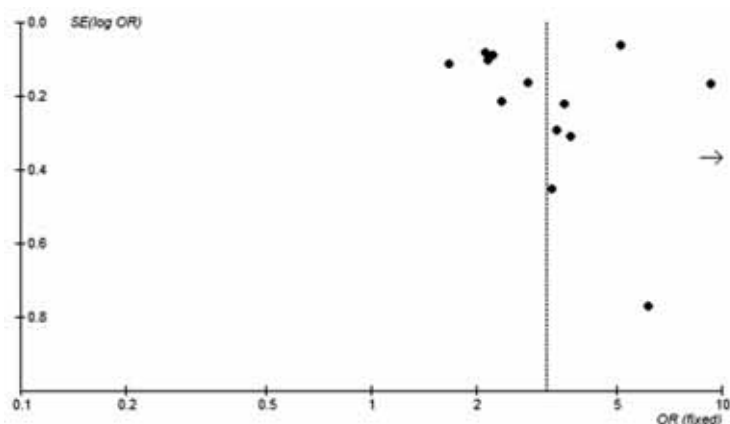
نتایج

از مجموع ۱۱۳ مقاله منتخب، ۱۴ مقاله وارد مطالعه شدند (۵ مقاله اروپایی، ۷ مقاله آسیایی، یک مقاله از هند و یک مقاله از آمریکا). این مطالعات شامل ۸۵۰۶ بیمار و ۵۳۷۸۲ کنترل

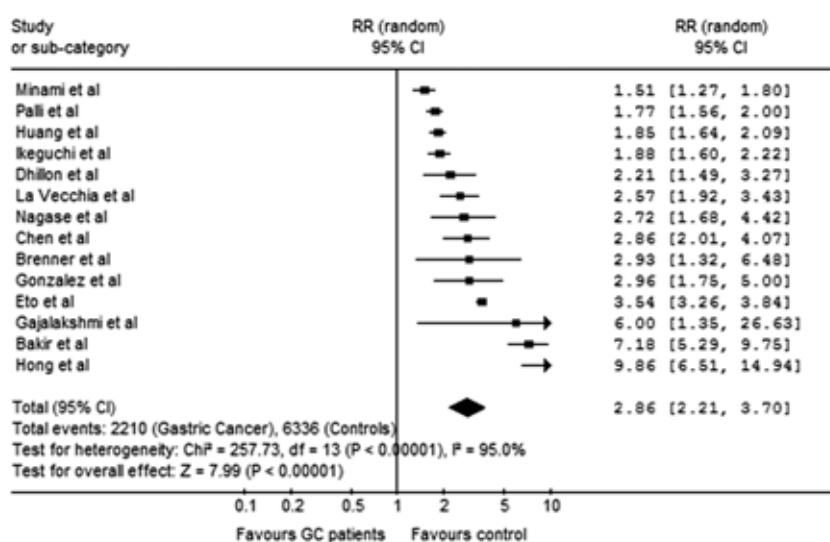
می شدند. تمام مقالات، به جز یک مقاله، به انگلیسی چاپ شده بودند. مطالعه بکیر و همکاران در دو جا به چاپ رسید که هر دو مورد به صورت یک مطالعه در متاآنالیز وارد شد.

۲۳/۵٪ از بیماران و ۱۱/۵٪ از گروه شاهد حداقل یک مورد سابقه خانوادگی مثبت داشتند ($p < 0/0001$). نمودار کیفی برای بررسی خطای انتشار در شکل ۱ نمایش داده شده است. چهار مطالعه، کیفیتی بالاتر از ۵ داشتند.

خطر نسبی (RR) برای ابتلا به سرطان معده با وجود سابقه خانوادگی در بستگان درجه اول یا دوم $2/86$ ($CI: 95\%: 2/21-3/70$) بود (شکل ۲). تست Q کوکران برای تخمین مقدار پراکندگی مثبت بود ($I^2 = 95/3$ ، $p < 0/0001$ و $df = 13$ ، $\chi^2 = 50/278$). این مقدار، پس از خروج ۳



شکل ۱: نمودار کیفی از مقالات وارد شده ($n=14$)



شکل ۲: متاآنالیز تمام مقالات وارد شده و خطر نسبی (RR) ابتلا به سرطان معده با وجود سابقه خانوادگی ($n=14$)

مقالات، محاسبات خود را با تحلیل اثر این عوامل انجام دادند و اثر این عوامل را از مقدار خطر نسبی موجود خارج کردند، ولی همچنان عواملی که ناشناخته هستند، ممکن است در این بین مؤثر باشند. برای بی‌اثر نمودن این عوامل محیطی به یک متآنالیز روی داده‌های تک‌تک بیماران نیاز است، که در مطالعه حاضر امکان پذیر نبود.

در میان عوامل محیطی، عفونت با هلیکوباکتریلوری به عنوان یک عامل خطر ساز شناخته شده است. متآنالیز مطالعات کوهورت نشان داد که مبتلایان به این عفونت $2/36$ (۲/۸۱-۱/۹۸) برابر، بیشتر در معرض ابتلا به سرطان معده هستند. (۱۰)

متآنالیز دیگری روی سه مطالعه RCT از طرف دیگر، $OR=0/67$ را نشان داد. (۳)

عوامل محیطی دیگر شامل کاهش مصرف غذاهای حاوی نیتريت و نتروزامین و غذاهای نمک سود و افزایش مصرف میوه‌ها و سبزی‌های تازه در کاهش خطر ابتلا به سرطان معده مؤثر شناخته شده‌اند. (۵، ۴)

عوامل ژنتیکی نیز در افزایش خطر ابتلا به سرطان معده مؤثر دانسته شده‌اند. حدوداً ۱۰٪ موارد سرطان معده از تجمع خانوادگی برخوردارند. (۱۱، ۱۲)، همچنین سرطان معده با برخی سندرم‌های سرطانی خانوادگی نظیر FAP، HNPCC، پوتز جگرز، بیماری کودن و سندرم لی-فرامینی همراه بوده است. موتاسیون در ژن BRC-2 نیز در ۲۱٪ خانواده‌های دچار سرطان‌های معده و سینه یافت شده است. (۱۳)

سرطان معده منتشره ارثی (HDGC) نیز از انواع ارثی سرطان معده با وراثت غالب می‌باشد. (۱۴)

به طور خلاصه، شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند خطر ابتلا به سرطان با وجود برخی عوامل محیطی و ژنتیکی افزایش پیدا می‌کند. مطالعه ما مقدار عددی این افزایش خطر را در بستگان بیماران مبتلا مشخص کرد. در این راستا یک مطالعه متآنالیز فردی بیماران برای بررسی بیشتر نقش عوامل ژنتیکی پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

احتمال ابتلای بیمارانی که سابقه سرطان معده در بستگان درجه اول و دوم خود دارند، به این بیماری، سه برابر است. برای پیشگیری و درمان به موقع این افراد نیاز به طراحی راهکارهای مشخص است.

بررسی در زیرگروه مطالعات با کیفیت بالاتر در مقایسه با بقیه مطالعات، با کاهش محسوس پراکندگی در این مطالعات همراه بود، $(p=0/02, I^2=69/5)$ در صورتی که در مطالعات با کیفیت پایین‌تر، پراکندگی همچنان به چشم می‌خورد $(p<0/0001, I^2=95/4)$.

بحث

این مطالعه اولین بررسی کلیت خطر ابتلا به سرطان معده، با وجود سابقه خانوادگی، با استفاده از روش متآنالیز است و ما نشان دادیم که این خطر تا $2/8$ برابر در این افراد افزایش می‌یابد. این مقدار در جمعیت‌های مختلف نسبتاً ثابت بوده است.

گرچه مطالعات اپیدمیولوژیک قبلی، احتمال افزایش خطر در این افراد را ذکر کرده بودند، اما تاکنون راهکار مشخصی برای غربالگری و تشخیص زودرس افراد پرخطر ارائه نگشته است. اخیراً یک مقاله مروری، عوامل ژنتیکی و راهکارهای غربالگری برای یازده بیمار سرطانی را که سابقه خانوادگی مرتبط داشتند، بررسی کرد ولی سرطان معده در این میان عنوان نشده بود. (۹)، این امر می‌تواند به منزله فقدان اطلاع‌رسانی صحیح، در این زمینه باشد.

مطالعه ما مانند هر مطالعه مشاهده‌ای دیگری، محدودیت‌هایی دارد. نخست، ما نمی‌توانیم فقدان خطای انتشار را به طور کامل ثابت کنیم. هر چند در این مطالعه محدودیتی برای گنجاندن مقالات نبود، اکثر مقالات به زبان انگلیسی بودند. بنابراین احتمال دارد برخی مقالات غیرانگلیسی یا مقالات منتشر نشده نیز در این زمینه وجود داشته باشند. شکل ۱ نمودار کیفی بررسی خطای انتشار را نشان می‌دهد که کاملاً قرینه نمی‌باشد. پراکندگی بسیار زیاد و کیفیت پایین مقالات نیز ممکن است به بی‌قرینگی این منحنی بیافزاید.

محدودیت دیگر این مطالعه، پراکندگی بالای موجود در محاسبات مختلف بود. محاسبات در زیرگروه‌های مختلف انجام شد و به نظر می‌رسد یکی از دلایل اصلی این پراکندگی کیفیت مقالات انتخاب شده است. این پراکندگی، در زیرگروه مقالات دارای کیفیت بالا، کاهش چشمگیری نشان داد.

افزایش خطر ابتلا با وجود سابقه خانوادگی، را می‌توان با وجود عوامل محیطی و ژنتیکی یا تقابل این عوامل تا حدی توجیه کرد. بیشتر

References

1. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004; 23: 6329-40.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Suppl. 8): S4-66.
3. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Alim Pharma Therap* 2007; 25: 133-41.
4. Jakszyn P, González CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: A systematic review of the epidemiological evidence *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4296-303.
5. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007; 10: 75-83.
6. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 274-9.
7. Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Hamajima N, Hirose K, Koda Y, *et al.* Family history and subsite of gastric cancer: data from a case-referent study in Japan. *Int J Cancer* 1998; 76: 801-5.
8. Wells GA, Shea B, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/libaccess/lib.mcmaster.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm. Last accessed 20 January 2007.
9. Featherstone C, Colley A, Tucker K, Kirk J, Barton MB. Estimating the referral rate for cancer genetic assessment from a systematic review of the evidence. *Br J Cancer*. 2007 Jan 29; 96(2): 391-8.
10. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-53.
11. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, *et al.* Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990; 66: 2047-51.
12. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 50-5.
13. Jakubowska A, Nej K, Huzarski T, Scott RJ, Lubinski J. BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. *Br J Cancer* 2002; 87: 888-91.
14. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, *et al.* E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-5.

Impact of Familial Clustering on the Risk of Development of Gastric Cancer: A Meta-Analysis

ABSTRACT

Background: It is presumed that gastric cancer has several etiologies. First-degree relatives of patients with gastric cancer are suggested to be at higher risk compared to others. This is the first study aimed at estimating this risk, using meta-analysis of case-control studies.

Materials and Methods: All records prior to February 2008 in PubMed and EMBASE were searched for case-control studies comparing the frequency of positive family history of gastric cancer in patients with the cancer vs those without gastric cancer. Meta-analysis of pooled odd ratio (random model) was performed by software Review Manager®, ver 4.2.

Results: Fourteen studies out of 113 potential abstracts were included. These included 8,506 patients in gastric cancer group and 53,782 in the control group. 23.5% of the patients and 11.5% of the controls had at least one relative with gastric cancer ($p < 0.00001$). Relative risk for development of gastric cancer in those with a positive family history to controls was 2.86 (95% CI: 2.21-3.70). There was a significant large heterogeneity in the findings of the studies. The heterogeneity was only low in studies with high quality scores. Subgroup analyses of studies in Asian populations, studies with higher quality scores, those with study question as the primary objective and those considering only first-degree relatives were not significantly different from those studies in populations.

Conclusion: Patients with a first- or second-degree relative with gastric cancer are almost 3 times more likely to develop gastric cancer compared to other people. Screening guidelines should be developed to early diagnosis and management of gastric cancer in this population.

Govaresh/ Vol. 12, No. 4, Winter 2008; 235-238

Keywords: Gastric cancer, Familial clustering, Degree relatives

Yaghoobi M

University of Toronto
The Hospital for Sick Children
Division of Clinical and
Metabolic Genetics

Bijarchi R

University of Toronto
The Hospital for Sick Children
Division of Clinical and
Metabolic Genetics

Corresponding Author:

*Mohammad Yaghoobi, MD,
MSc, Department of Metabolic
and Clinical Genetics,
University of Toronto The
Hospital for Sick Children
Division of Clinical and
Metabolic Genetics, 555
University Avenue, Toronto,
ON M5G1X8, CANADA.
Telefax: 88012992*

E-mail:

Mohammad.yaghoobi@utoronto.com