

تحلیل برآورد اثر متقابل ژن - محیط در بیماران مبتلا به سرطان پستان

پروین یاوری^۱، محمد امین پورحسینقلی^۲

^۱ دانشیار اپیدمیولوژی، گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران

^۲ کارشناس ارشد آمار زیستی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران

نویسنده رابط: پروین یاوری، گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، کد پستی: ۴۱۳۹-۱۹۳۹۵، تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۱۴۱۰۸-۲۲۴۱۴۱۰۸،

نمبر: ۰۲۱-۲۲۴۱۴۱۰۸، پست الکترونیک: parvinyavari@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۱/۸، پذیرش: ۸۵/۷/۱۵

مقدمه و اهداف: برآورد اثر متقابل ژن-محیط، در مطالعات مورد-شاهد، به طور گسترده‌ای مورد توجه محققان قرار گرفته است. به دلیل برخی از مشکلات و محدودیت‌های مربوط به نمونه‌گیری گروه شاهد، روش‌های نوینی برای برآورد اثر متقابل ژن-محیط ابداع شده است که بدون نیاز به گروه شاهد، اثر متقابل ژن-محیط را برآورد می‌کند. یکی از این روش‌ها، مطالعه فقط-مورد است که در آن اثر متقابل ژن-محیط فقط براساس اطلاعات موجود در گروه مورد به دست می‌آید. هدف از این تحقیق برآورد اثر متقابل ژن-محیط در بیماران مبتلا به سرطان پستان مراجعه‌کننده به بیمارستان، با استفاده از روش آنالیز فقط-مورد و مقایسه نتایج حاصل با روش آنالیز مورد-شاهد است.

روش کار: در این تحقیق، متغیرهای باروری شامل سن در اولین بارداری، تعداد تولدهای زنده، یائسگی و تعداد سال‌های بعد از یائسگی به عنوان فاکتورهای محیطی انتخاب شدند. هم‌چنین سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در بستگان درجه اول به عنوان فاکتور ژنتیکی انتخاب شد. از دو روش آنالیز فقط-مورد و آنالیز مورد-شاهد برای برآورد اثرات متقابل ژن-محیط استفاده شد. برای مقایسه‌ی کارایی آماری دو روش آنالیز مورد-شاهد و آنالیز فقط-مورد، خطای استاندارد و فاصله‌های اطمینان ۹۵٪ و نیز $2\loglikelihood$ -مورد استفاده قرار گرفت. **نتایج:** اثر معنی‌داری بین متغیر یائسگی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=4/32$, $CI=1/10-16/90$). در آنالیز مورد-شاهد و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=3/40$, $CI=1/17-9/87$). هم‌چنین اثر معنی‌داری بین متغیر تعداد سال‌های پس از یائسگی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=1/07$, $CI=0/98-1/16$). در آنالیز مورد-شاهد و $OR=1/07$, $CI=1/01-1/12$ ، تمام فواصل اطمینان برآوردشده برای نسبت‌های شانس اثرات متقابل در آنالیز فقط-مورد از آنالیز مورد-شاهد کمتر بودند و $2\loglikelihood$ -مدل‌های آنالیز فقط-مورد از مدل‌های متناظر خود در آنالیز مورد-شاهد نیز کمتر بود. **نتیجه‌گیری:** با توجه به کوتاه‌تر بودن فواصل اطمینان و $2\loglikelihood$ -مدل‌ها، آنالیز فقط-مورد نسبت به آنالیز مورد-شاهد برای برآورد اثر متقابل ژن-محیط در بیماران مبتلا به سرطان پستان از نظر آماری کاراتر است. **واژگان کلیدی:** اثر متقابل ژن-محیط، فقط-مورد، مورد-شاهد، سرطان پستان

مقدمه

محیط ابداع شده است که در آن‌ها بدون نیاز به گروه شاهد، اثر متقابل ژن-محیط برآورد می‌شود (۴). یکی از این روش‌ها، مطالعه فقط-مورد است. در مطالعه‌ی فقط-مورد اثر متقابل ژن-محیط فقط براساس اطلاعات موجود در گروه مورد یا همان گروه بیماران به صورت مقایسه‌ی فراوانی عامل مواجهه‌ی محیطی در نمونه‌های با یا بدون فاکتور ژنتیکی به دست می‌آید (۵). هدف از این تحقیق برآورد اثر متقابل ژن-محیط در بیماران

برآورد اثر متقابل ژن-محیط، به ویژه در مطالعات مورد-شاهد، به طور گسترده‌ای مورد توجه محققین بوده است (۱). اگرچه مطالعات مورد-شاهد برای به دست آوردن اثر متقابل ژن-محیط مناسبند؛ ولی به دلیل برخی مشکلات و محدودیت‌ها، از جمله هزینه و زمان لازم برای انتخاب گروه شاهد، حجم نمونه‌ی بالاتر برای برآورد اثر متقابل (۲،۳) و محدودیت‌های مربوط به انتخاب گروه شاهد مناسب، روش‌های نوینی برای برآورد اثر متقابل ژن-

که چنانچه به عنوان فرض استقلال، نسبت شانس در مطالعه‌ی فقط-شاهد آزمون شود و بتوان آن را مساوی یک دانست، اثر متقابل ضربی برابر نسبت شانس در مطالعه‌ی فقط-مورد خواهد بود. در این تحقیق نیز برای بررسی فرض استقلال، نسبت شانس در گروه شاهد مورد آزمون قرار گرفته است (۸). برای مقایسه‌ی کارایی آماری دو روش آنالیز مورد-شاهد و آنالیز فقط-مورد، خطای استاندارد و حدود اطمینان ۹۵٪ و نیز $-2\loglikelihood$ مدل‌ها مورد استفاده قرار گرفت. همه‌ی محاسبه‌ها با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ انجام شد.

یافته‌ها

بررسی فرض استقلال فاکتورهای ژنتیکی و محیطی براساس آنالیز فقط-شاهد انجام شد و نتایج نشان داد به جز متغیر تعداد تولد زنده ($P\text{-value}=0/03$)، ارتباط آماری معنی‌داری (در سطح اطمینان ۹۵٪) بین فاکتورهای محیطی و سابقه خانوادگی سرطان پستان وجود ندارد (جدول ۲) که بر این اساس متغیر تعداد تولد زنده در آنالیز وارد نشد. سپس اثرات متقابل فاکتورهای محیطی و ژنتیکی براساس آنالیز مورد-شاهد به دست آمد. برای محاسبه‌ی اثرات متقابل در آنالیز فقط-مورد، در داده‌های مربوط به بیماران، متغیر سابقه‌ی خانوادگی سرطان پستان به عنوان یک متغیر پاسخ دو حالتی و فاکتورهای باروری و قاعدگی به عنوان متغیرهای مستقل در آنالیز تک متغیری وارد مدل شدند. نتایج حاصل نشان داد به جز متغیر سن در اولین بارداری ($P\text{-value}=0/81$ در آنالیز مورد-شاهد و $P\text{-value}=0/34$ در آنالیز فقط-مورد) سایر اثرات متقابل در هر دو آنالیز مورد-شاهد و آنالیز فقط-شاهد معنی‌دار شدند.

در مطالعه‌ی حاضر اثر معنی‌داری بین متغیر یائسگی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=4/32$ ، $CI=1/10-16/90$) در آنالیز مورد-شاهد و $OR=3/40$ ، $CI=1/17-9/87$ در آنالیز فقط-مورد) که نشان دهنده افزایش خطر بروز سرطان پستان در زنانی است که یائسه شده و دارای سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان هستند.

هم‌چنین اثر معنی‌داری بین متغیر تعداد سال‌های پس از یائسگی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در هر دو روش آنالیز مشاهده شد ($OR=1/07$ ، $CI=0/98-1/16$) در آنالیز مورد-شاهد و $OR=1/07$ ، $CI=1/01-1/12$ در آنالیز فقط-مورد)؛ که نشان‌دهنده‌ی افزایش خطر بروز سرطان پستان با افزایش تعداد سال‌های پس از یائسگی در زنانی است که سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان دارند.

مبتلا به سرطان پستان، مراجعه‌کننده به بیمارستان با استفاده از روش آنالیز فقط-مورد و مقایسه نتایج حاصل با روش آنالیز مورد-شاهد است. در این تحقیق، سابقه‌ی خانوادگی سرطان پستان به عنوان فاکتورهای محیطی انتخاب شده با استفاده از آنالیز فقط-مورد اثر متقابل ژن-محیط برآورد و کارایی این روش با آنالیز مورد-شاهد مقایسه شده است.

روش کار

برای محاسبه‌ی اثر متقابل ژن-محیط، از اطلاعات تحقیقی استفاده کرده‌ایم که بر اساس یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی مربوط به عوامل خطر سرطان پستان جمع آوری شده است (۶). در این تحقیق که در فاصله‌ی زمانی بهمن ۸۲ تا آذر ۸۳ بر مبنای اطلاعات بیمارستانی انجام شد، گروه مورد، بیماران بودند که سرطان پستان آن‌ها با استفاده از آزمایش‌های پاتولوژیکی تشخیص قطعی داده شده و یا برای درمان و پیگیری به بیمارستان مراجعه کرده بودند. گروه شاهد شامل زنانی می‌شد که به دلایلی غیر از سرطان پستان و به‌طور هم‌زمان در بخش‌های دیگر بیمارستان مثل جراحی، پوست، داخلی و غیره بستری و یا برای پی‌گیری و درمان به درمانگاه بیمارستان مراجعه کرده و از نظر سنی با گروه مورد با حداکثر ۲ سال اختلاف به صورت گروهی مشابه سازی شده بودند. با اطمینان ۹۵ درصد و توان آزمون ۸۰ درصد، تعداد نمونه برای هر گروه ۳۰۰ نفر انتخاب شد.

در این تحقیق متغیرهای باروری شامل سن در اولین بارداری، تعداد تولدهای زنده، یائسگی و تعداد سال‌های بعد از یائسگی که در آنالیز تک متغیره رگرسیون لجستیک معنی‌دار شده بودند به عنوان فاکتورهای محیطی و سابقه‌ی فامیلی سرطان پستان در بستگان درجه اول به عنوان فاکتور ژنتیکی انتخاب شدند (جدول ۱).

در آنالیز فقط-مورد، اثرات متقابل ژن-محیط از طریق مقایسه‌ی فراوانی عامل مواجهه‌ی محیطی در بیماران با یا بدون فاکتور ژنتیکی به دست می‌آید. لیکن ابتدا باید فرض مهم استقلال فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در جمعیت مورد مطالعه و یا گروه شاهد هم‌سان شده برقرار باشد (۷). در صورتی که نسبت شانس به طور جداگانه براساس مطالعه‌ی فقط-مورد و فقط شاهد برای بروز اثر محیطی در بیماران و شاهدان هم‌سان‌شده‌ی آن‌ها محاسبه شود، رابطه زیر برای محاسبه اثر متقابل برقرار است (۸):

$OR\text{-فقط-شاهد} / OR\text{-فقط مورد} = \text{اثر متقابل ضربی}$

جدول ۱- برآورد اثر فاکتورهای ژنتیکی و محیطی بر اساس آنالیز تک متغیره مورد-شاهد

متغیرها	نسبت شانس (با حدود اطمینان ۹۵٪)	P-value
سابقه سرطان پستان در افراد خانواده	۲/۰۹ (۱/۲۲-۳/۵۵)	P<۰/۰۰۶
تعداد تولد زنده	۰/۸۷ (۰/۸۱-۰/۹۳)	P<۰/۰۰۰۱
سن در اولین زایمان	۱/۰۵ (۱/۰۱-۱/۰۹)	۰/۰۱
یائسگی	۲/۹۷ (۲/۰۹-۴/۲۰)	P<۰/۰۰۱
تعداد سال‌های بعد از یائسگی	۰/۹۳ (۰/۹۰-۰/۹۶)	P<۰/۰۰۰۱

جدول ۲- بررسی فرض استقلال فاکتورهای ژنتیکی-محیطی براساس آنالیز فقط-شاهد

متغیرها	نسبت شانس (با حدود اطمینان ۹۵٪)	P-value
تعداد تولد زنده	۰/۸۰ (۰/۶۵-۰/۹۵)	۰/۰۳
سن در اولین زایمان	۱/۰۲ (۰/۹۲-۱/۱۲)	۰/۷۰
یائسگی	۱/۲۷ (۰/۵۴-۲/۹۷)	۰/۵۸
تعداد سال‌های بعد از یائسگی	۱/۰۱ (۰/۹۳-۱/۰۸)	۰/۸۸

جدول ۳- برآورد اثر متقابل ژن-محیط براساس آنالیز مورد-شاهد و فقط-مورد و مقایسه‌ی کارآیی مدلها

متغیر محیطی	اثر متقابل ژن-محیط (OR)	خطای استاندارد	P-value	حدود اطمینان ۹۵٪	-2 Log likelihood
سن در اولین بارداری	۱/۰۲	۰/۰۶	۰/۸۱	(۰/۹۰-۱/۱۵)	۷۵۹/۹۵
فقط مورد	۱/۰۳	۰/۰۳	۰/۳۴	(۰/۹۶-۱/۰۱۰)	۲۳۷/۰۴
یائسگی	۴/۳۲	۰/۷۰	۰/۰۳۵	(۱/۱۰-۱۶/۹۰)	۷۸۳/۹۲
فقط مورد	۳/۴۰	۰/۵۴	۰/۰۲۴	(۱/۱۷-۹/۸۷)	۲۴۳/۴۶
تعداد سال‌های بعد از	۱/۰۷	۰/۰۴	۰/۱۲	(۹۸/۰-۱/۱۶)	۴۲۸/۸۶
یائسگی	۱/۰۷	۰/۰۲	۰/۰۰۸	(۱/۰۱-۱/۱۲)	۱۸۲/۱۱

بحث

نمونه‌ی کم‌تری می‌خواهد (۷) و به‌طور کارایی می‌تواند اثر ژن-محیط را برآورد کند (۹). اردلان و هم‌کاران نیز در مطالعه‌ی مشابهی نشان داده‌اند که توان آماری آنالیز فقط-مورد از آنالیز مورد-شاهد برای محاسبه‌ی اثر متقابل ژن-محیط در مبتلایان به سرطان پستان بالاتر است (۱۰).

همان‌گونه که بیان شد، فرض استقلال فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در جامعه، فرض اساسی در مطالعه‌ی فقط-مورد است. به جز روش محاسبه‌ی نسبت شانس در گروه شاهد برای بررسی فرض استقلال، روش‌های دیگری نیز مانند استفاده از آنالیز هم‌بستگی و آزمون کای-دو پیشنهاد شده است (۱۱). اما در این جا به یکی از محدودیت‌های آنالیز فقط مورد برخورد می‌کنیم و آن نیاز به اطلاعات گروه شاهد برای بررسی فرض استقلال است. هم‌چنین مانند سایر مطالعات مشاهده‌ای، در مطالعات فقط-مورد نیز که بیماران براساس مواجهه و مواجهه نداشتن مقایسه

مقایسه‌ی نتایج به‌دست آمده از آنالیز مورد-شاهد و آنالیز فقط-مورد نشان می‌دهد که نسبت‌های شانس به دست آمده در آنالیز فقط-مورد برای برآورد اثر متقابل، اگرچه به مقادیر متناظر خود در آنالیز مورد-شاهد نزدیک است؛ ولی خطای استاندارد کم‌تری داشته در نتیجه فواصل اطمینان کوتاه‌تری دارند. هم‌چنین مقادیر به دست آمده برای $-2\log\text{likelihood}$ مدل‌ها نشان می‌دهد که مدل‌های به دست آمده از آنالیز فقط-مورد از مدل‌های متناظر خود در آنالیز مورد-شاهد از نظر آماری کاراتر هستند ($-2\log\text{likelihood}$ آن‌ها کمتر است).

محاسبه‌ی آنالیز فقط-مورد علاوه بر طراحی آسان‌تر و هزینه‌ی کمتر، به دلیل حذف تغییرات نمونه‌های گروه شاهد، دقت بالاتری نیز دارد (۵) و هم‌چنین نسبت به مطالعه‌ی مورد-شاهد، حجم

3. Hwang SJ, Beaty TH, Ling KY, Coresh J, Khoury MJ. Minimum sample size estimation to detect gene-environment interaction in case-control design. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 1029-37.
 4. Khoury MJ, Flanders WD. Nontraditional epidemiologic approaches in the analysis of gene-environment interaction: case-control studies with no controls. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 207-13.
 5. Piegorsch WW, Weinberg CR, Taylor JA. Non-hierarchical logistic models and case-only design for assessing susceptibility in population-based case-control studies. *Stat Med* 1994; 13(2): 153-62.
 6. Yavari P, Mosavizadeh M, Sadrol-Hafezi B, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer, A case-control study. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2005; 6: 370-75.
 7. Yang Q, Khoury MJ, Felander W. Sample size requirement in case-control designs to detect gene-environment interaction. *Am J Epidemiol* 1997; 146(9): 713-20.
 8. Botto LD, Khoury MJ. Commentary: Facing the challenge of gene-environment interaction: The tow-by-four table and beyond. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 1016-20.
 9. Umbach DM, Weinberg CR. Design and analysis case-control studies to exploit independence of genotype and exposure. *Stat Med* 1997; 15: 1731-43.
۱۰. اردلان علی، هلاکویی نایینی کورش، محمودی محمود، مجلدزاده سیدرضا، درخشنده پیکر پویک. برآورد اثر متقابل ژن - محیط در سرطان پستان با مطالعات مورد - شاهد و فقط مورد. مجله دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی ۱۳۸۵؛ ۲: ۲۰-۷.
11. Albert PS, Ratnasinghe D, Tangrea J, Wacholder S. Limitation of the case-only design for identifying gene-environment interactions. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 687-93.
 12. Rosenbaum PR. The case-only odds ratio as a causal parameter. *Biometrics* 2004; 60: 233-40.
 13. Koopman JS. Causal models and sources of interaction. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 439-44.
 14. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied linear statistical models*. IRWIN, USA, 2004.
 15. Rothman KJ, Greenland S, Walker AM. Concepts of interaction. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 467-70.
 16. Yang Q, Khoury MJ, Sun F, Felander WD. Case-only design to measure gene-gene interaction. Office of Genomics & Disease Prevention, Centers for Disease Control and Prevention, Research Report Mar, 1999.

می‌شوند، وجود اثر متغیرهای مخدوش‌گر امکان‌پذیر است (۱۲). یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه‌ها ممکن نبودن برآورد اثرات اصلی فاکتورهای محیطی است.

از طرف دیگر توجه به این نکته ضروری است که اثر متقابل به‌دست آمده در آنالیز فقط-مورد متفاوت از اثر ضربی است و این مسئله به تفاوت بین مفهوم اثر متقابل در متون اپیدمیولوژی با اثر متقابل در مفهوم آماری برمی‌گردد (۱۳). در مفهوم آماری، اثر متقابل، اثر ضربی دو متغیر است (۱۴)؛ حال آن‌که، در مفهوم بیولوژیک، اثر متقابل به مکانیسم مشابه دو فاکتور در رخداد بیماری برمی‌گردد (۱۵) و در مطالعه‌ی فقط-مورد، منظور از اثر متقابل، مفهوم بیولوژیک آن است.

نتیجه‌گیری

با وجود برخی محدودیت‌ها و نیز ممکن نبودن برآورد آثار اصلی فاکتورهای ژنتیکی و محیطی، آنالیز فقط-مورد با شرط برقراری فرض استقلال در جامعه روشی آسان‌تر و کارآتر از آنالیز مورد-شاهد برای برآورد اثر متقابل ژن-محیط است. هم‌چنین این روش می‌تواند به عنوان یک روش غربال‌گری برای غربال سریع اثر متقابل ژن-محیط به کار رود (۱۰).

بالا بودن کارایی آماری این روش باعث شده که در مطالعات جدید، برآورد اثر متقابل ژن-ژن نیز در این روش مورد توجه قرار گیرد (۱۶).

منابع

1. Thompson WD. Statistical analysis of case-control studies. *Epidemiol Rev* 1994; 16: 33-50.
2. Goldstein AM, Falk RT, Korczak JF, Lubin JH. Detecting gene-environment interaction using a case-control design. *Genetic Epidemiol* 1997; 14: 1085-89.