

# ASSOCIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DA INTERLEUCINA-10 -592A>C E -819T>C COM RISCO DE CÂNCER GÁSTRICO: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE DE 44 ESTUDOS DE CASO-CONTROLE

*Association of Interleukin-10 -592a>c and -819t>c polymorphisms with gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis of 44 case-control studies*

Mansour **MOGHMI**<sup>1</sup>, Amir **ARJMANDI**<sup>2</sup>, Kazem **AGHILI**<sup>3</sup>, Mohammadali **JAFARI**<sup>4</sup>, Masoud **ZARE-SHEHNEH**<sup>2</sup>,  
Shohreh **RASTEGAR**<sup>5</sup>, Seyed Mojtaba **ABOLBAGHAEI**<sup>6</sup>, Hossein **NEAMATZADEH**<sup>2</sup>

Como citar este artigo: Moghmi M, Arjmandi A, Aghili K, Jafari M, Zare-Shehneh M, Rastegar S, Abolbaghaei SM, Neamatzadeh H. Associação de polimorfismos da Interleucina-10 -592a>c e -819t>c com risco de câncer gástrico: revisão sistemática e metanálise de 44 estudos de caso-controle. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(1):e1415. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1415

Trabalho realizado na <sup>1</sup>Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Pathology, Yazd, Yazd; <sup>2</sup>Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Medical Genetics, Yazd, Yazd; <sup>3</sup>Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Radiology, Yazd, Yazd; <sup>4</sup>Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Emergency Medicine, Yazd, Yazd; <sup>5</sup>Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Anesthesiology, Yazd, Yazd; <sup>6</sup>Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Forensic Medicine, Tehran, Tehran, Iran.

**DESCRITORES** - Neoplasias Gástricas. Interleucina-10. Polimorfismo genético. Metanálise

**RESUMO - Introdução:** Uma série de estudos avaliou a associação entre os polimorfismos -592A>C e -819T>C nas regiões promotoras do risco de interleucina-10 (IL-10) e câncer gástrico (GC). No entanto, os resultados permanecem inconclusivos. **Objetivo:** Para entender melhor a associação dos polimorfismos com o risco de GC, realizamos uma meta-análise abrangente. **Método:** Foi realizada busca eletrônica de vários bancos de dados para identificar estudos relevantes até abril de 2018. **Resultados:** Um total de 44 estudos caso-controle, incluindo 26 estudos sobre IL-10 -592A>C (5.332 casos e 8.272 controles) e 18 estudos sobre IL-10 -819T>C (3.431 casos e 6.109 controles) foram selecionados. No geral, o polimorfismo -592A> C foi associado ao risco de GC sob o modelo heterozigoto (OR=1,153, 95% IC=1,020-1,305, p=0,023), mas não polimorfismo -819T>C. Quando estratificada por etnia, associação significativa foi observada apenas nos asiáticos sob o modelo alelo (OR=1,153, IC 95%=1,007-1,320, p=0,040) e o modelo heterozigoto (OR=1,218, IC 95%=1,076-1,379, p=0,002) para -592A>C. **Conclusão:** Os atuais resultados são inconsistentes com metanálises anteriores; mostrou que o polimorfismo IL-10 -592A> C, mas não o polimorfismo -819T>C, pode ter contribuído para a suscetibilidade de GC em populações globais e asiáticas.

## Correspondência:

Amir Arjmandi  
E-mail: [hn\\_1364@yahoo.com](mailto:hn_1364@yahoo.com);  
[hn\\_1364@yahoo.com](mailto:hn_1364@yahoo.com)

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 21/08/2018  
Aceito para publicação: 11/10/2018

**HEADINGS** - Stomach neoplasms. Interleukin-10. Polymorphism, genetic. Meta-analysis

**ABSTRACT - Introduction:** A series of studies have evaluated the association between -592A>C and -819T>C polymorphisms in the promoter regions of Interleukin-10 (IL-10) and gastric cancer (GC) risk. However, the results remain inconclusive. **Objective:** To better understand the association of the polymorphisms with GC risk, we performed a comprehensive meta-analysis. **Method:** An electronic search was performed of several databases to identify relevant studies up to April 2018. **Results:** A total of 44 case-control studies, including 26 studies on IL-10 -592A>C (5,332 cases and 8,272 controls) and 18 studies on IL-10 -819T>C (3,431 cases and 6,109 controls) were selected. Overall, -592A>C polymorphism was associated with the risk of GC under the heterozygote model (OR=1.153, 95% CI=1.020-1.305, p=0.023), but not -819T>C polymorphism. When stratified by ethnicity, significant association was only observed in the Asians under the allele model (OR=1.153, 95% CI=1.007-1.320, p=0.040) and the heterozygote model (OR=1.218, 95% CI=1.076-1.379, p=0.002) for -592A>C. **Conclusion:** The current meta-analysis results inconsistent with previous meta-analyses; showed that the IL-10 -592A>C polymorphism, but not -819T>C polymorphism, may be contributed to the susceptibility of GC in overall and Asian populations.

## INTRODUÇÃO

O câncer gástrico (CG) é o quinto câncer mais comum e a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo<sup>21,32,36</sup>. Em 2016, estimaram-se 26.370 novos casos de GC nos Estados Unidos<sup>39</sup>. Os últimos anos trouxeram muito progresso em relação à genética do GC e o número de SNPs confirmados associados ao GC e os genes aumentaram dramaticamente<sup>4,48</sup>. Além disso, vários estudos têm apoiado o conceito de que os fatores ambientais são componentes críticos da patogênese do GC<sup>52</sup>. No entanto, fatores genéticos podem modificar a propensão ao desenvolvimento do CG por meio de uma alteração do estado inflamatório e também interagir com outros fatores de risco<sup>44</sup>.

Atualmente os mecanismos da etiologia e progressão da GC estão longe de ser claros<sup>4,38</sup>. Vários genes foram identificados como associados ao risco de GC, incluindo Interleucina-10 (IL-10). Ela é uma citocina multifuncional com propriedades anti-inflamatórias, que tem sido relatada envolvendo no progresso e desenvolvimento de

algumas neoplasias<sup>22,48</sup>. O gene humano que codifica IL-10 (Gene ID: 3586) mapeia para o braço longo do cromossomo 1 (1q31-32), que contém três mais comuns 21082A> G (rs1800896), 2592C> A (rs1800872) e 2829C> T (rs1800871) polimorfismos localizados dentro da região promotora. Esses polimorfismos estão associados à baixa/alta quantidade de secreção de IL-10<sup>31,45</sup>.

Uma série de estudos epidemiológicos relatou a associação dos polimorfismos -592A> C (rs1800872) e -819T> C (rs3021097) do gene IL-10 com o risco de GC<sup>22,31,45</sup>, mas os resultados permanecem conflitantes e não conclusivos. Algumas metanálises foram publicadas anteriormente sobre a associação dos polimorfismos -592A> C (rs1800872) e -819T> C (rs3021097) com o risco de GC<sup>4,48,55</sup>. Alguns estudos não foram incluídos nessas metanálises e, também, estudos originais com amostras maiores em diferentes etnias foram publicados desde então. Além disso, algumas das metanálises anteriores relataram conclusões conflitantes.

Assim, realizamos essa metanálise para avaliar se os polimorfismos IL-10 -592A> C e -819T> C contribuíram para a suscetibilidade do GC. Com base em nosso conhecimento, esta é a metanálise mais abrangente e precisa da associação dos polimorfismos IL-10 -592A> C e -819T> C com o risco de GC.

## MÉTODO

### Estratégia da pesquisa

As bases de dados eletrônicas do PubMed, EMBASE, Web of Knowledge, Scholar, Wanfang, CNBNCI e Chinese Biomedical Literature Database (CBM) foram sistematicamente pesquisadas para recuperar publicações potenciais que avaliaram a associação entre -592A> C e -819T> C polimorfismos do gene IL-10 e GC risco, até 10 de abril de 2018. Os principais descritores utilizados foram os seguintes: (câncer gástrico ou neoplasia gástrica ou neoplasias do estômago) E (interleucina-10 OR IL-10) E (-592A> C OU rs1800872) E (-819T> C OU rs1800871) E (Polimorfismo OR SNP OU polimorfismo de nucleotídeo único OR variação ou mutação). Esta metanálise incluiu apenas publicações relativas a seres humanos, cobrindo todas as publicações relevantes em inglês e chinês com artigos de texto completo disponíveis. Listas de referências de artigos recuperados, artigos de revisão e metanálises anteriores também foram manualmente pesquisadas para evitar a falta de estudos relevantes.

### Crítérios de inclusão e exclusão

Os estudos foram incluídos na metanálise se satisfizessem os seguintes critérios: 1) texto completo disponível; 2) estudos caso-controle ou coorte; 3) os estudos que enfocassem a associação dos polimorfismos -592A> C (rs1800872) e -819T> C (rs3021097) do gene da IL-10 com o risco de GC; 4) dados publicados suficientes para frequências genotípicas e alélicas para calcular o Odds Ratio (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC).

As principais razões para a exclusão dos estudos foram as seguintes: 1) resumo, artigos de revisão, relatos de casos, dados não publicados e comentários; 2) estudos com dados sobrepostos ou duplicados; 3) nenhum grupo controle saudável estabelecido no estudo; 4) estudos com dados pouco claros ou ambíguos ou frequências genotípicas. Quando os estudos estavam duplicados e publicados pelo mesmo autor com base na mesma amostra de pacientes, apenas aquele com o maior tamanho de amostra foi incluído nesta metanálise.

### Extração de dados

Os dados foram cuidadosamente extraídos de todos os estudos elegíveis, independentemente por dois investigadores, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os seguintes dados foram coletados de cada estudo: primeiro autor, ano de publicação, origem do país, etnia, número total de casos e controles, frequências de genótipos, alelos menores (MAFs),

valor de p para o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE). Em caso de discordância (na extração de dados), foi resolvido por consenso, ou um terceiro autor avaliaria esses artigos. Na metanálise atual, a qualidade dos estudos selecionados foi testada pela confirmação de HWE em grupos controle, e estudos sem a confirmação de HWE em controles foram definidos como estudos de baixa qualidade, enquanto estudos com a confirmação de HWE em controles foram definidos como estudos de alta qualidade (Tabela 1).

### Análise estatística

Todas as metanálises foram conduzidas usando o software Comprehensive Meta-Analysis (CMA) (EUA, versão 2.2.064) e p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. A força da associação dos polimorfismos -592A> C e -819T> C do gene da IL-10 com o risco de GC foi estimada por odds ratio brutas (OR) com correspondentes intervalos de confiança de 95% (ICs). A significância da OR agrupada foi determinada pelo teste Z. Um modelo de contraste de alelo (C vs. T), modelo homocigoto (CC vs. TT), modelo heterocigoto (CT vs. TT), modelo dominante (CC + CT vs. TT) e recessivo (CC vs. CT + TT) foram utilizados para o polimorfismo IL-10 -819T> C. Um modelo de contraste de alelo (C vs. A), modelo homocigoto (CC vs. AA), modelo heterocigoto (CA vs. AA), modelo dominante (CC + CA vs. AA) e recessivo (CC vs. CA + AA) foram utilizados para o polimorfismo -592A> C. O teste estatístico Q baseado no qui-quadrado de Cochran foi utilizado para avaliar a heterogeneidade estatística entre os estudos (com p < 0,05 para significância estatística). Além disso, medida quantitativa da heterogeneidade entre os estudos também foi investigada usando a estatística I<sup>2</sup>, e a heterogeneidade entre os estudos foi considerada baixa, moderada e alta com base nos valores I<sup>2</sup> de 25%, 50% e 75%, respectivamente<sup>18</sup>. Se a heterogeneidade entre os estudos foi estatisticamente significativa, o modelo de efeitos aleatórios<sup>7</sup> foi aplicado; caso contrário, o modelo de efeitos fixos<sup>29</sup> foi usado. A análise de sensibilidade foi realizada para avaliar a contribuição de estudos individuais para a estimativa do efeito agrupado, removendo sequencialmente cada estudo, um de cada vez, e computando estimativas diferenciais para o repouso. Além disso, a análise de sensibilidade foi realizada excluindo os estudos de baixa qualidade para testar a estabilidade dos resultados. O viés de publicação foi examinado usando o gráfico de funil de Begg e o teste de Egger<sup>29</sup>. Se o viés de publicação existisse, o método não-paramétrico "trim and fill" de Duval e Tweedie era usado para ajustá-lo. Análises de subgrupos por etnia e qualidade dos estudos (por status de HWE) foram realizadas posteriormente. A distribuição dos genótipos nos grupos de controle foi avaliada para uma partida do HWE usando o teste do qui-quadrado.

## RESULTADOS

### Características dos estudos

As Tabelas 1 e 2 mostram as características de todos os estudos elegíveis selecionados na metanálise. Os processos de seleção estão apresentados na Figura 1 (PRISMA 2009 Flow Diagram). Avaliamos todos os estudos recuperados, examinando títulos, resumos e conclusões. De acordo com a elegibilidade dos critérios, foram identificados 44 estudos em 29 publicações referentes à associação entre os polimorfismos IL-10 -592A> C e -819T> C com susceptibilidade ao GC. Todos estes 44 estudos eram caso-controle e forneceram dados suficientes para calcular a associação entre a IL-10 -592A> C <sup>1,3,5,6,8,10,11,14,19,20,22,24,25,27,28,31,33,34,43,46,47,37,39,50,53,54</sup> e -819T> C <sup>1,5,14,19,22-24,26,27,33,37,43,46,47,51,53,54</sup> polimorfismos com risco de GC. As características dos estudos selecionados estão resumidas nas Tabelas 1 e 3. Dentre esses estudos, 26 caso-controle avaliaram a associação do polimorfismo -592A> C com GC com 5.332 casos e 8.272 controles, incluindo cinco grupos de caucasianos<sup>5,10,11,19,53</sup>, 16 grupos de asiáticos <sup>8,14,20,22,24,25,27,28,33,34,37,43,47,46,50,54</sup> e cinco

latinos<sup>1,3,6,31,39</sup> (Tabela 1). Dezoito estudos de caso-controle avaliaram a associação entre os polimorfismos -819T> C e o risco de GC, com 3.431 casos e 6.109 controles, incluindo três grupos de caucasianos<sup>5,19,53</sup>, 14 de asiáticos<sup>14,22-24,26, 27,33,37,42,43,46,47,51,54</sup> e uma população latina<sup>1</sup> (Tabela 2). Os países desses estudos incluíram China, Coreia, Japão, Índia, EUA, Itália, Finlândia, Espanha, Holanda, Costa Rica, Brasil, México e Chile. Todas as distribuições dos genótipos dos controles estavam de acordo com o HWE para os polimorfismos IL-10 -592A> C e -819T> C, exceto em nove estudos em cinco publicações<sup>11,21,30,31,40</sup>. Portanto, 35 dos 44 estudos de caso-controle foram definidos como estudos de alta qualidade (Tabelas 1 e 2).

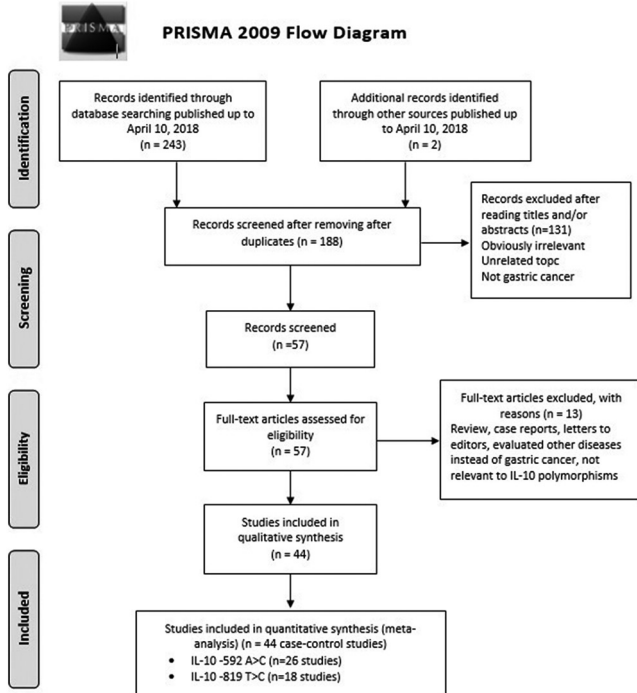


FIGURA 1 - Fluxograma da seleção de estudos nesta metanálise (IL-10 -592A> C e -819T> C Polimorfismos)

**Metanálise**

*Polimorfismo IL-10 -592A> C*

A Tabela 3 lista os principais resultados da metanálise do polimorfismo IL-10 -592A> C e do risco de GC. Quando todos os estudos elegíveis do polimorfismo IL-10 -592A> C foram nela agrupados, uma associação significativa foi encontrada apenas sob o modelo heterozigoto (CA Vs. AA: OR=1,153, IC 95%=1,020-1,305, p=0,023, Figura 2A). Além disso, heterogeneidade significativa entre os estudos foi detectada em todos os modelos genéticos. Quando estratificada por etnia, associação significativa entre o polimorfismo IL-10 -592A> C e o aumento do risco de GC entre asiáticos foi detectada no modelo alelo (C vs. A: OR=1,153, IC 95%=1,007-1,320, p=0,040) e o modelo heterozigoto (CA Vs. AA: OR=1,218, IC 95%=1,076-1,379, p=0,002), mas não entre as populações caucasiana e latina. A análise de subgrupos de estudos com alta qualidade mostrou que houve associação significativa entre o polimorfismo IL-10 -1082 A> G e aumento do risco de GC apenas sob o modelo alélico (OR=1,154, IC 95%=1,004-1,326, p=0,044, Tabela2).

*Polimorfismo IL-10 -819T> C*

A Tabela 4 e a Figura 2B mostram os principais resultados da metanálise do polimorfismo IL-10 -819T> C e do risco de GC. Quando todos os estudos elegíveis foram agrupados na metanálise do polimorfismo IL-10 -819T> C, não foi observada associação significativa em nenhum modelo genético. Nas análises estratificadas baseadas na etnia e na qualidade dos estudos, ainda não houve associação significativa entre o polimorfismo IL-10 -819T> C e o risco de GC.

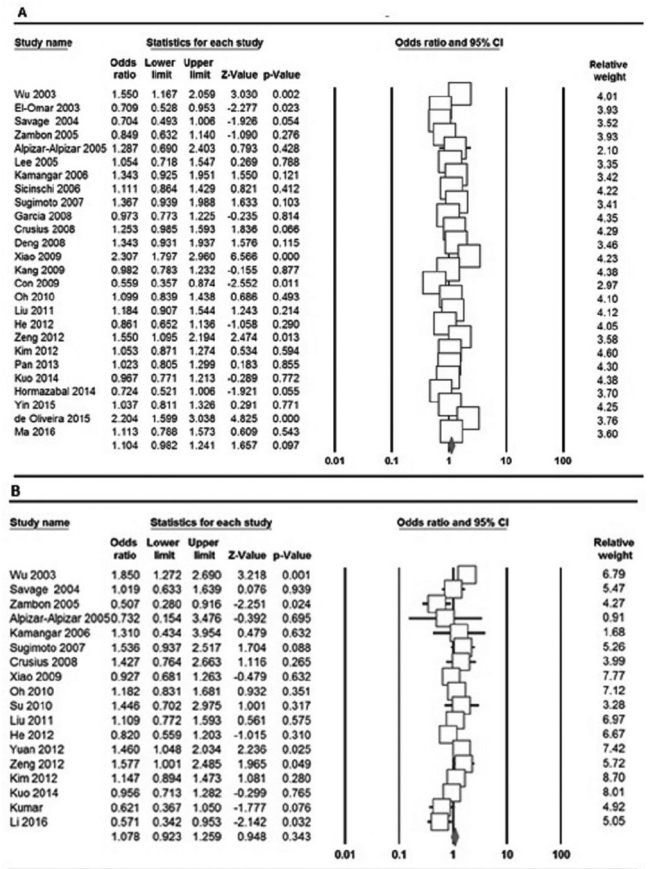


FIGURA 2 - Gráfico de floresta da associação de IL-10 -592A> C e -819T> C Polimorfismos com GC: A) -592A> C (modelo homozigótico: C vs. A); B) -819T> C (modelo dominante: CC + CT vs. TT).

**Análise de heterogeneidade e sensibilidade**

Como mostrado nas Tabelas 3 e 4, houve heterogeneidade significativa entre os estudos para o polimorfismo IL-10 -592A> C em todos os modelos genéticos (C vs. A: Ph=0,001; CC vs. AA: Ph=0,001; CA Vs. AA: Ph=0,009; CC + CA vs. AA: Ph=0,001; CC vs. CA + AA: Ph=0,001), e para o polimorfismo IL-10 -819T> C (rs3021097) sob quatro modelos genéticos (C Vs. A: Ph=0,001; CC vs. TT: Ph=0,0160,001; CT vs. TT: Ph=0,21 e CC + CT vs. TT: Ph=0,002), exceto o modelo genético recessivo (CC vs. CT + TT: Ph=0,150). Realizamos a análise de sensibilidade omitindo um estudo de cada vez e calculando novamente os OR agrupados. No entanto, os resultados não mostraram diferenças estatísticas significativas quando os estudos foram omitidos. Portanto, a estabilidade do estudo não foi influenciada por nenhum estudo individual.

**Viés de publicação**

Tanto o gráfico de funil de Begg quanto o teste de Egger foram realizados para avaliar os vieses de publicação dos estudos. As Tabelas 3 e 4 apresentam os resultados sob os cinco modelos genéticos. Como mostrado na Figura 3A as formas dos gráficos de funil de Begg sob o modelo de alelo do polimorfismo IL-10 -592A> C mostraram evidências aproximadamente simétricas e significativas de viés de publicação não foram observadas pelo teste de Egger. Quanto ao polimorfismo IL-10 -819T> C, as formas dos gráficos do funil de Begg sob o modelo de comparação heterozigoto pareciam simétricas (Figura 3B). Além disso, os testes de Egger (todos os valores de p para o teste de Egger >0,05) também mostraram que não havia evidência de viés de publicação para ambos os polimorfismos.

**TABELA 1** - Características gerais dos estudos elegíveis na metanálise de IL-10 -592A> C

Primeiro Autor	País (Etnia)	Caso	Controle	Casos					Controles					MAFs	HWE
				Genotipos			Alelo		Genotipos			Alelo			
				AA	CA	CC	A	C	AA	CA	CC	A	C		
Wu 2003 <sup>46</sup>	China (asiáticos)	220	230	88	105	27	281	159	127	83	20	337	123	0,267	0,231
El-Omar 2003 <sup>10</sup>	EUA (caucasiano)	314	210	35	101	178	171	457	13	70	127	96	324	0,771	=0,001
Savage 2004 <sup>37</sup>	China (asiáticos)	84	386	9	39	36	57	111	49	166	171	205	567	0,734	0,382
Zambon 2005 <sup>53</sup>	Itália (caucasiano)	129	644	17	42	70	76	182	46	245	353	337	951	0,738	0,696
Alpizar-Alpizar 2005 <sup>1</sup>	Costa Rica (latinos)	45	45	3	20	21	27	63	5	21	18	32	58	0,647	0,761
Lee 2005 <sup>25</sup>	Coreia (asiáticos)	122	120	52	62	8	166	78	53	60	7	166	74	0,308	0,059
Kamangar 2006 <sup>19</sup>	Finlândia (caucasiano)	112	237	6	38	68	50	174	17	82	109	132	342	0,721	0,775
Sicinschi 2006 <sup>39</sup>	México (latinos)	181	369	40	90	51	170	192	95	176	98	366	372	0,504	0,376
Sugimoto 2007 <sup>43</sup>	Japão (asiático)	105	168	43	54	8	140	70	88	70	10	246	90	0,267	0,419
Garcia 2008 <sup>11</sup>	Espanha (caucasiano)	404	404	24	143	237	191	617	28	131	245	187	621	0,768	0,075
Crusius 2008 <sup>5</sup>	Holanda (caucasiano)	237	1122	11	78	148	100	374	83	397	642	563	1681	0,749	0,049
Deng 2008 <sup>8</sup>	China (asiáticos)	125	110	30	39	56	99	151	39	25	46	103	117	0,531	=0,001
Xiao 2009 <sup>47</sup>	China (asiáticos)	220	624	100	100	20	300	140	272	283	69	1038	210	0,337	0,718
Kang 2009 <sup>20</sup>	Coreia (asiáticos)	333	332	142	157	34	441	225	146	145	41	437	227	0,341	0,591
Con 2009 <sup>3</sup>	Costa Rica (latinos)	52	191	10	26	16	44	60	23	65	103	111	271	0,709	0,015
Oh 2010 <sup>33</sup>	China (asiáticos)	178	362	77	81	20	235	121	167	159	36	493	231	0,319	0,861
Liu 2011 <sup>27</sup>	China (asiáticos)	234	243	99	96	39	294	174	109	106	28	324	162	0,333	0,772
He 2012 <sup>14</sup>	China (asiáticos)	196	248	82	96	18	260	132	92	128	28	312	184	0,371	0,095
Zeng 2012 <sup>54</sup>	China (asiáticos)	151	153	59	77	15	195	107	80	66	7	226	80	0,261	0,147
Kim 2012 <sup>22</sup>	Coreia (asiáticos)	495	495	231	214	50	676	314	248	191	56	687	303	0,306	0,041
Pan 2013 <sup>34</sup>	China (asiáticos)	308	308	144	128	36	416	200	142	135	31	419	197	0,319	0,895
Kuo 2014 <sup>24</sup>	China (asiáticos)	358	358	186	134	38	506	210	358	180	141	501	215	0,340	=0,001
Hormazabal 2014 <sup>31</sup>	Chile (latinos)	147	172	19	73	55	111	183	11	83	78	105	239	0,694	0,070
Yin 2015 <sup>50</sup>	China (asiáticos)	228	461	112	96	20	320	136	235	184	42	654	268	0,290	0,490
de Oliveira 2015 <sup>6</sup>	Brasil (latinos)	207	240	104	82	21	290	124	169	64	7	402	78	0,162	0,753
Ma 2016 <sup>28</sup>	China (asiáticos)	147	150	67	63	17	197	97	71	67	12	208	92	0,303	0,486

**TABELA 2** - Características gerais dos estudos elegíveis na metanálise de IL-10 -819T> C

Primeiro Autor	País (Etnia)	Caso	Controle	Casos					Controles					MAFs	HWE
				Genotipo			Alelo		Genotipos			Alelo			
				TT	CT	CC	T	C	TT	CT	CC	T	C		
Wu 2003 <sup>46</sup>	China (asiática)	220	230	88	105	27	281	159	127	83	20	337	123	0,267	0,231
Savage 2004 <sup>37</sup>	China (asiática)	84	382	37	38	9	112	56	170	163	49	503	261	0,341	0,314
Zambon 2005 <sup>53</sup>	Itália (caucasiano)	129	644	17	42	70	76	182	46	245	353	337	951	0,738	0,696
Alpizar-Alpizar 2005 <sup>1</sup>	Costa Rica (latinos)	45	45	4	16	25	24	66	3	24	18	30	60	0,666	0,179
Kamangar 2006 <sup>19</sup>	Finlândia (caucasiano)	98	152	5	35	58	45	151	10	62	80	114	222	0,730	0,662
Sugimoto 2007 <sup>43</sup>	Japão (asiático)	105	168	42	57	6	141	69	86	73	9	245	91	0,270	0,194
Crusius 2008 <sup>5</sup>	Europeu (caucasiano)	229	1094	12	72	145	96	362	80	378	636	538	1650	0,754	0,023
Xiao 2009 <sup>47</sup>	China (asiática)	220	624	100	100	20	300	140	272	283	69	827	421	0,337	0,718
Oh 2010 <sup>33</sup>	China (asiática)	188	379	81	87	20	249	127	179	158	42	516	242	0,319	0,425
Su 2010 <sup>42</sup>	China (asiática)	43	100	18	21	4	57	29	51	43	6	145	55	0,275	0,433
Liu 2011 <sup>27</sup>	China (asiática)	234	243	99	96	39	294	174	109	106	28	324	162	0,333	0,772
He 2012 <sup>14</sup>	China (asiática)	196	248	82	96	18	260	132	92	128	28	312	184	0,371	0,095
Yuan 2012 <sup>51</sup>	China (asiática)	279	296	108	129	42	345	213	142	120	34	404	188	0,317	0,265
Zeng 2012 <sup>54</sup>	China (asiática)	151	153	60	80	11	200	102	78	65	10	221	85	0,277	0,466
Kim 2012 <sup>22</sup>	Coreia (asiática)	495	495	231	214	50	676	314	248	191	56	687	303	0,306	0,041
Kuo 2014 <sup>24</sup>	China (asiática)	358	358	190	132	36	512	204	186	132	40	504	212	0,296	0,028
Kumar 2015 <sup>23</sup>	Índia (asiática)	200	250	36	103	61	175	225	30	119	101	179	321	0,642	0,574
Li 2016 <sup>26</sup>	China (asiática)	157	248	36	83	38	155	159	36	127	85	199	297	0,598	0,300

**TABELA 3 - Metanálise do polimorfismo IL-10 -592A> C e risco de CG**

Subgrupo	Número do estudo	Modelo genético	Tipo do modelo	Heterogeneidade			Odds ratio			Viés publicação	
				I2 (%)	PH	OR	95% CI	Ztest	POR	PBegg	PEggers
Geral	26	C vs. A	Randomizado	76,40	=0,001	1,104	0,982-1,241	1,657	0,097	0,724	0,974
	26	CC vs. AA	Randomizado	63,55	=0,001	1,081	0,868-1,345	0,694	0,488	0,427	0,401
	26	CA vs. AA	Randomizado	44,34	0,009	1,153	1,020-1,305	2,268	0,023	0,860	0,569
	26	CC+CA vs. AA	Randomizado	89,63	=0,001	1,085	0,828-1,422	0,589	0,556	0,964	0,559
	26	CC vs. CA+ AA	Randomizado	77,34	=0,001	1,003	0,815-1,235	0,030	0,976	0,171	0,254
Por etnia											
Caucasiana	5	C vs. A	Randomizado	67,19	0,016	0,992	0,797-1,235	-0,007	0,944	0,806	0,953
	5	CC vs. AA	Randomizado	65,33	0,021	0,959	0,572-1,608	-0,157	0,875	0,806	0,601
	5	CA vs. AA	Randomizado	60,26	0,039	0,891	0,540-1,470	-0,452	0,651	1,000	0,869
	5	CC+CA vs. AA	Randomizado	81,47	=0,001	1,125	0,569-2,223	0,339	0,735	0,462	0,252
	5	CC vs. CA+ AA	Randomizado	55,56	0,061	1,071	0,922-1,245	0,895	0,371	0,462	0,456
Asiática	17	C vs. A	Randomizado	73,59	0,001	1,153	1,007-1,320	2,057	0,040	0,224	0,664
	17	CC vs. AA	Randomizado	59,74	0,001	1,193	0,937-1,519	1,429	0,153	0,029	0,003
	17	CA vs. AA	Randomizado	40,21	0,044	1,218	1,076-1,379	3,111	0,002	0,536	0,356
	17	CC+CA vs. AA	Randomizado	92,39	=0,001	1,133	0,810-1,585	0,728	0,467	0,483	0,648
	17	CC vs. CA+ AA	Randomizado	81,80	=0,001	1,050	0,755-1,461	0,290	0,771	0,052	0,013
Latina	5	C vs. A	Randomizado	87,97	=0,001	1,053	0,660-1,681	0,216	0,829	0,806	0,759
	5	CC vs. AA	Randomizado	80,95	0,001	0,518	0,151-1,776	-1,047	0,295	0,308	0,373
	5	CA vs. AA	Fixo	20,76	0,286	1,001	0,707-1,418	0,007	0,995	1,000	0,737
	5	CC+CA vs. AA	Fixo	55,11	0,083	0,925	0,667-1,283	-0,469	0,639	1,000	0,591
	5	CC vs. CA+ AA	Randomizado	65,75	0,033	0,787	0,491-1,261	-0,997	0,319	0,734	0,757
Estudos de alta qualidade											
	20	C vs. A	Randomizado	77,22	=0,001	1,154	1,004-1,326	2,012	0,044	0,417	0,791
	20	CC vs. AA	Randomizado	54,37	0,002	1,191	0,989-1,342	1,820	0,069	0,381	0,717
	20	CA vs. AA	Randomizado	45,14	0,015	1,131	0,982-1,304	1,710	0,087	0,721	0,873
	20	CC+CA vs. AA	Randomizado	63,33	=0,001	1,176	0,997-1,387	1,930	0,054	0,256	0,630
	20	CC vs. CA+ AA	Fixo	31,81	0,086	1,079	0,961-1,211	1,285	0,199	0,040	0,029

**TABELA 4 - Metanálise do polimorfismo IL-10 -819T> C e risco de CG**

Subgrupo	Número do estudo	Modelo genético	Tipo de modelo	Heterogeneidade			Odds ratio			Viés publicação	
				I2 (%)	PH	OR	95% CI	Ztest	POR	PBegg	PEggers
Geral	18	C vs. T	Randomizado	58,48	0,001	1,057	0,950-1,177	1,017	0,309	0,820	0,381
	18	CC vs. TT	Randomizado	46,47	0,016	0,987	0,795-1,225	-0,120	0,905	0,544	0,469
	18	CT vs. TT	Randomizado	44,86	0,021	1,092	0,943-1,264	1,171	0,242	0,324	0,376
	18	CC+CT vs. TT	Randomizado	55,29	0,002	1,078	0,923-1,259	0,948	0,343	0,404	0,621
	18	CC vs. CT+ TT	Fixo	25,96	0,150	1,003	0,890-1,131	0,056	0,955	0,448	0,492
Por etnia											
Caucasiana	3	C vs. T	Fixo	50,64	0,132	1,086	0,914-1,289	0,937	0,349	1,000	0,982
	3	CC vs. TT	Randomizado	66,66	0,050	1,008	0,474-2,144	0,021	0,983	1,000	0,753
	3	CT vs. TT	Fixo	59,86	0,083	0,803	0,524-1,232	-1,004	0,315	1,000	0,799
	3	CC+CT vs. TT	Randomizado	67,42	0,046	0,938	0,445-1,980	-0,167	0,867	1,000	0,744
	3	CC vs. CT+ TT	Fixo	0,00	0,552	1,163	0,941-1,438	1,398	0,162	1,000	0,979
Asiática	14	C vs. T	Randomizado	63,82	0,001	1,046	0,924-1,184	0,708	0,479	0,742	0,499
	14	CC vs. TT	Randomizado	49,48	0,018	0,987	0,778-1,254	-0,104	0,917	0,661	0,545
	14	CT vs. TT	Randomizado	42,40	0,047	1,132	0,980-1,307	1,684	0,092	0,742	0,879
	14	CC+CT vs. TT	Randomizado	57,22	0,004	1,105	0,942-1,295	1,224	0,221	0,584	0,826
	14	CC vs. CT+ TT	Fixo	20,33	0,232	0,917	0,792-1,062	-1,157	0,247	0,125	0,170
Estudos de alta qualidade											
	15	C vs. T	Randomizado	54,22	0,006	1,085	0,966-1,219	1,377	0,169	0,552	0,391
	15	CC vs. TT	Randomizado	52,77	0,009	0,974	0,742-1,278	-0,191	0,848	0,620	0,488
	15	CT vs. TT	Randomizado	52,86	0,008	1,077	0,894-1,297	0,779	0,436	0,276	0,326
	15	CC+CT vs. TT	Randomizado	61,51	0,001	1,063	0,874-1,294	0,611	0,541	0,198	0,460
	15	CC vs. CT+ TT	Fixo	30,61	0,125	0,980	0,848-1,132	-0,275	0,784	0,322	0,150

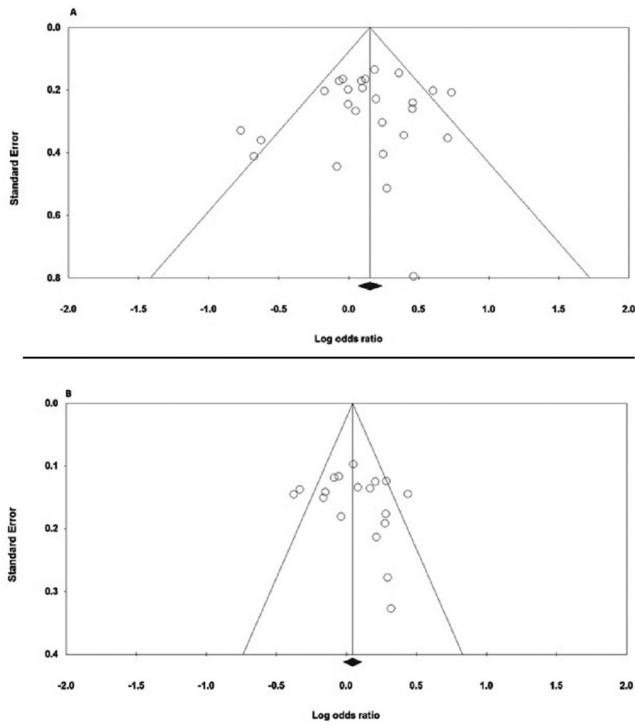


FIGURA 3 - Gráfico de funil para viés de publicação na metanálise dos polimorfismos IL-10 -592A> C e -819T> C com GC: A) -592A> C (modelo heterozigótico: CA vs. AA); B) -819T> C (modelo alelo: C vs. T)

## DISCUSSÃO

Uma metanálise pode combinar resultados de estudos individuais para superar a limitação de amostras pequenas e poder estatístico inadequado, produzir uma única estimativa do efeito principal, responder questões não resolvidas pelos estudos individuais, resolver debates controversos decorrentes de estudos conflitantes e citar limitações do conhecimento atual<sup>12,15</sup>. Até o momento, várias metanálises foram realizadas para avaliar a associação do gene IL-10 -592A> C e -819T> C polimorfismos com GC. No entanto, devido à falta de capacidade de obter conclusões confiáveis em geral, devido ao tamanho limitado das amostras, um consenso não foi alcançado. Portanto, para melhor elucidar a associação dos polimorfismos IL-10 -592A> C e -819T> C com o GC, foi realizada metanálise atualizada e mais abrangente através da coleta de 44 estudos de caso-controle relevantes em 29 publicações.

Em 2014, Qi et al. em metanálise de 12 estudos com 2.116 casos de GC e 4.077 controles, relataram que não houve associação significativa entre o polimorfismo IL-10 -592C> A e o risco de GC na população total<sup>35</sup>. Desde então, uma série de estudos de caso-controle mais bem desenhados sobre essa associação foram realizados. Portanto, seus resultados como uma metanálise permanecem essencialmente como um campo aberto. Nesta metanálise 26 estudos de caso-controle elegíveis com 5.332 casos e 8.272 controles foram identificados e analisados. Nossos resultados mostraram que houve associação significativa entre o polimorfismo IL-10 -592C> A e a suscetibilidade ao GC na população total. Além disso, em comparação com a metanálise de Qi et al, o modelo genético de alelos e a análise de subgrupos entre os latinos também foram realizados. Nesta metanálise descobrimos que o polimorfismo IL-10 -592C> A estava associado ao risco de GC em asiáticos sob o modelo de alelo (C vs. A: OR=1,153, IC 95%=1,007-1,320, p=0,040) e o modelo heterozigoto (CA vs. AA: OR=1,218, IC 95%=1,076-1,379, p=0,002). Além disso, vale ressaltar que a associação entre o polimorfismo IL-10 -592C>

A e o risco de GC foi significativa pela qualidade dos estudos sob o modelo alelo (OR=1,154, IC95%=1,004-1,326, p=0,044).

Em 2016, Cui et al. realizaram uma metanálise para avaliar a suscetibilidade do polimorfismo IL-10 -819T> C ao GC, incluindo 11 artigos com 1.960 casos e 3.705 controles<sup>4</sup>. Seus resultados sugeriram que L-10 -819T> O polimorfismo C tem papel protetor na suscetibilidade ao GC, embora seus resultados tenham sugerido que o polimorfismo IL-10 -819T> C pode não contribuir para o risco de GC; no entanto, esses estudos foram com pequeno número de casos e controles. Na metanálise atual, incluímos um total de 18 estudos de caso-controle com 3.431 casos e 6.109 controles. Os resultados agrupados indicaram que não houve associação óbvia entre o polimorfismo IL-10 -819T> C para GC. Portanto, nossa metanálise não apenas confirmou os resultados de Cui et al, mas também forneceu resultados estatísticos mais confiáveis, incluindo mais sete estudos de caso-controle<sup>4</sup>.

A heterogeneidade entre os estudos é comum na metanálise de estudos de associação genética<sup>41,49</sup>. Em cada caso, ela pode ser resultado de diferentes covariáveis, como etnia, fontes de controles, tamanho da amostra, HWE e métodos utilizados, entre outros<sup>16,17,30</sup>. Na metanálise atual, heterogeneidade significativa foi detectada entre todos os estudos sob todos os modelos genéticos e, portanto, selecionamos o modelo de efeitos aleatórios para resumir as ORs. Portanto, realizamos a análise de metarregressão para encontrar a fonte de heterogeneidade entre os estudos. Os resultados mostraram que a qualidade da etnia e dos estudos não contribuiu para a heterogeneidade substancial entre os trabalhos da metanálise atual. Além disso, realizamos análises de sensibilidade de acordo com o tamanho da amostra e a análise do leave-one-out para determinar se a modificação dos critérios de inclusão através da remoção de um estudo de cada vez afetou os resultados. No entanto, para os polimorfismos IL-10 -592A> C e -819T> C, as análises de sensibilidade não afetaram materialmente os resultados originais.

A presente metanálise tem algumas vantagens em comparação com as anteriores. No entanto, ela tem algumas limitações que devem ser levadas em conta. Primeiro, incluímos apenas estudos publicados em inglês e chinês; portanto, viés de publicação pode ter ocorrido. Em segundo, nesta metanálise, a grande proporção do poder estatístico foi contribuída pela etnia asiática. Não houve estudos suficientes em caucasianos e latinos, o que limitou o poder estatístico. Além disso, o africano foi uma das três maiores etnias, mas não encontramos nenhum estudo sobre os africanos. Terceiro, a metanálise atual foi realizada para analisar esses polimorfismos separadamente; entretanto, uma análise de haplótipos poderia ter sido mais poderosa para encontrar associações significativas com GC. As OR extraídas de cada estudo elegível foram baseadas em estimativas não ajustadas, enquanto análise mais precisa deveria ser realizada em todos os dados individuais disponíveis, o que permitiria o ajuste por outras co-variantes, incluindo idade, exposições ambientais, tabagismo e outros fatores de estilo de vida. Finalmente, as interações gene-gene e gene-ambiente que podem modular a suscetibilidade do GC não foram abordadas nesta metanálise pela falta de dados suficientes.

## CONCLUSÃO

A atual metanálise resulta inconsistente com as metanálises anteriores; mostrou que o polimorfismo IL-10 -592A> C contribuiu para a suscetibilidade de GC na população geral, particularmente em populações asiáticas. No entanto, o polimorfismo IL-10 -819T> C não foi associado a um risco aumentado de GC. Outros grandes estudos bem desenhados ainda são necessários para determinar os efeitos dos polimorfismos IL-10 -592A> C e -819T> C no GC.

## REFERÊNCIAS

- Alpizar-Alpizar W, Pérez-Pérez GI, Une C, Cuenca P, Sierra R. Association of interleukin-1B and interleukin-1RN polymorphisms with gastric cancer in a high-risk population of Costa Rica. *Clin Exp Med*. 2005;5(4):169-176. doi:10.1007/s10238-005-0082-3.
- Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994;50(4):1088-1101.
- Con SA, Takeuchi H, Con-Chin GR, Con-Chin VG, Yasuda N, Con-Wong R. Role of bacterial and genetic factors in gastric cancer in Costa Rica. *World J Gastroenterol*. 2009;15(2):211-218. doi:10.3748/WJG.15.211.
- Cui X, Huang Q, Li X, Liu F, Wang D, Yan D, et al. Relationship between Interleukin-10 Gene C-819T Polymorphism and Gastric Cancer Risk: Insights from a Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2016;22:2839-2845.
- Crusius JB1, Canzian F, Capellá G, Peña AS, Pera G, Sala N, et al. Cytokine gene polymorphisms and the risk of adenocarcinoma of the stomach in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC-EURGAST). *Ann Oncol*. 2008;19(11):1894-1902. doi:10.1093/annonc/mdn400.
- de Oliveira JG, Rossi AF, Nizato DM, Cadamuro AC, Jorge YC, Valsechi MC, et al. Influence of functional polymorphisms in TNF- $\alpha$ , IL-8, and IL-10 cytokine genes on mRNA expression levels and risk of gastric cancer. *Tumor Biol*. 2015;36(12):9159-9170. doi:10.1007/s13277-015-3593-x.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188.
- Deng W, He L, Peng X. [The relationship among IL-10 gene polymorphisms Helicobacter pylori and noncardia gastric cancer development in Fujian province]. [Article in Chinese]. *Wei Chang Bing Xue He Gan Bing Xue Za Zhi*. 2008;17:212-214.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997;315(7109):629-634.
- El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2003;124(5):1193-1201.
- García-González MA, Lanasa A, Quintero E, Nicolás D, Parra-Blanco A, Strunk M, Benito R, et al. Gastric Cancer Susceptibility Is Not Linked to Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Gene Polymorphisms in Whites: A Nationwide Multicenter Study in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(9):1878-1892. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01423.x
- Garg AX, Hackam D, Tonelli M. Systematic Review and Meta-analysis: When One Study Is Just not Enough. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):253-260. doi:10.2215/CJN.01430307.
- Gonzalez-Hormazabal P, Muehle M, Bustamante M, Stambuk J, Escandar S, Valladares H, et al. Role of cytokine gene polymorphisms in gastric cancer risk in Chile. *Anticancer Res*. 2014;34(7):3523-3530.
- He B, Pan Y, Xu Y, Nie Z, Chen L, Gu L, et al. Increased Risk for Gastric Cancer in Carriers of the Lymphotoxin- $\alpha$ +252G Variant Infected by Helicobacter pylori. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2012;16(1):9-14. doi:10.1089/gtmb.2011.0078.
- Haidich AB, Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 2010;14(Suppl 1):29-37.
- Jafari Nedooshan J, Kargar S, Neamatzadeh H, Haghighi F, Dehghani Mohammad-Abadi R, Seddighi N. Lack of Association of the Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene rs9939609 Polymorphism with Breast Cancer Risk: a Systematic Review and Meta-Analysis Based on Case - Control Studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(4):1031-1037. doi:10.22034/APJCP.2017.18.4.1031.
- Jafari Nedooshan J, Forat-Yazdi M, Neamatzadeh H, Zare Shehneh M, Kargar S, Seddighi N. Genetic Association of XRCC1 Gene rs1799782, rs25487 and rs25489 Polymorphisms with Risk of Thyroid Cancer: Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):263-270.
- Kamali M, Hantoushadeh S, Borna S, Neamatzadeh H, Mazaheri M, Noori-Shadkam M, et al. Association between Thrombophilic Genes Polymorphisms and Recurrent Pregnancy Loss Susceptibility in the Iranian Population: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Iran Biomed J*. 2018;22(2):78-89.
- Kamangar F, Abnet CC, Hutchinson AA, Newschaffer CJ, Helzlsouer K, Shugart YY, et al. Polymorphisms in inflammation-related genes and risk of gastric cancer (Finland). *Cancer Causes Control*. 2006;17(1):117-125. doi:10.1007/s10552-005-0439-7.
- Kang JM, Kim N, Lee DH, Park JH, Lee MK, Kim JS, et al. The effects of genetic polymorphisms of IL-6, IL-8, and IL-10 on Helicobacter pylori-induced gastroduodenal diseases in Korea. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(5):420-428. doi:10.1097/MCG.0b013e318178d1d3.
- Khoram-Abadi KM, Forat-Yazdi M, Kheirandish S, Saeidi N, Zarezade Z, Mehrabi N, et al. DNMT3B -149 C>T and -579 G>T polymorphisms and risk of gastric and colorectal cancer: A meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(6).
- Kim J, Cho YA, Choi IJ, Lee YS, Kim SY, Shin A, et al. Effects of interleukin-10 polymorphisms, Helicobacter pylori infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *Kato M, ed. PLoS One*. 2012;7(1):e29643. doi:10.1371/journal.pone.0029643.
- Kumar S, Kumari N, Mittal RD, Mohindra S, Ghoshal UC. Association between pro-(IL-8) and anti-inflammatory (IL-10) cytokine variants and their serum levels and H. pylori-related gastric carcinogenesis in northern India. *Meta Gene*. 2015;6:9-16. doi:10.1016/j.mgene.2015.07.008.
- Kuo WH, Huang CY, Fu CK, Hsieh YH, Liao CH, Hsu CM, et al. Effects of interleukin-10 polymorphisms and smoking on the risk of gastric cancer in Taiwan. *In Vivo*. 2014;28(5):967-971.
- Lee JY, Kim HY, Kim KH, Kim SM, Jang MK, Park JY, et al. Association of polymorphism of IL-10 and TNF- $\alpha$  genes with gastric cancer in Korea. *Cancer Lett*. 2005;225(2):207-214. doi:10.1016/j.canlet.2004.11.028.
- Li L, Tang XY, Ye LM, Yang Q, Li Y. Investigation on the association between IL-10 C819T gene polymorphisms and susceptibility to gastric cancer. *Genet Mol Res*. 2016;15(4). doi:10.4238/gmr15047915.
- Liu J, Song B, Wang J-L, Li Z-J, Li W-H, Wang Z-H. Polymorphisms of interleukin-10 promoter are not associated with prognosis of advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(10):1362. doi:10.3748/wjg.v17.i10.1362.
- Ma B, Zhang T, Wan Y, Zhan F. [A case-control study of interleukin-10 gene -592A/C polymorphism and the risk of gastric cancer]. [Article in Chinese].
- Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959;22(4):719-748.
- Mehdinejad M, Sobhan MR, Mazaheri M, Shehneh MZ, Neamatzadeh H, Kalantar SM. Genetic association between ERCC2, NBN, RAD51 gene variants and osteosarcoma risk: A systematic review and meta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2017;18(5). doi:10.22034/APJCP.2017.18.5.1315.
- Mocellin S, Marincola FM, Young HA. Interleukin-10 and the immune response against cancer: a counterpoint. *J Leukoc Biol*. 2005;78(5):1043-1051. doi:10.1189/jlb.0705358.
- Namazi A, Forat-Yazdi M, Jafari M, Farahnak S, Nasiri R, Foroughi E, et al. Association of Interleukin-10 -1082 a/G (Rs1800896) Polymorphism With Susceptibility To Gastric Cancer: Meta-Analysis of 6,101 Cases and 8,557 Controls. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(1):33-40. doi:10.1590/s0004-2803.201800000-18.
- Oh SS, Chang SC, Cai L, Cordon-Cardo C, Ding BG, Greenland S, et al. Single nucleotide polymorphisms of 8 inflammation-related genes and their associations with smoking-related cancers. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2169-2182. doi:10.1002/ijc.25214.
- Pan XF, Yang SJ, Loh M, Xie Y, Wen YY, Tian Z, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese population: single nucleotide and haplotype analyses. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14(4):2577-2582.
- Qi M, Liu DM, Pan LL, Lin YX. Interleukin-10 gene -592C>G polymorphism and susceptibility to gastric cancer. *Genet Mol Res*. 2014;13(4):8954-8961. doi:10.4238/2014.October.31.10.
- Sahami-Fard MH, Yazd EF, Khazaei Z, Neamatzadeh H. Lack of association between the CDH1 -160C>A polymorphism and risk of gastrointestinal cancer - Ameta-analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2016;17(5). doi:10.7314/APJCP.2016.17.5.2415.
- Savage SA, Abnet CC, Haque K, Mark SD, Qiao YL, Dong ZW, et al. Polymorphisms in interleukin -2, -6, and -10 are not associated with gastric cardia or esophageal cancer in a high-risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(9):1547-1549.
- Shi J, Qu Y-P, Hou P. Pathogenetic mechanisms in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13804. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13804.
- Sicinschi LA, Lopez-Carrillo L, Camargo MC, Correa P, Sierra RA, Henry RR, et al. Gastric cancer risk in a Mexican population: role of Helicobacter pylori CagA positive infection and polymorphisms in interleukin-1 and -10 genes. *Int J Cancer*. 2006;118(3):649-657. doi:10.1002/ijc.21364.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332.
- Sobhan MR, Mehdinejad M, Jamaladini MH, Mazaheri M, Zare-Shehneh M, Neamatzadeh H. Association between aspartic acid repeat polymorphism of the asporin gene and risk of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2017;51(5). doi:10.1016/j.aott.2017.08.001.
- Su SP, Yang ZB, Tian YL, Xiang Y, Wu M, Ma X. Relationship between Polymorphisms of IL-1 $\beta$ -31, IL-10-819 and TNF- $\alpha$ -1031 Genes and Susceptibilities to H. Pylori Infection-Associated Gastric Ulcer and Cancer. *Chinese Journal of Biologicals*. 2010;23(5):517-520.
- Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Sugimura H, et al. Effects of interleukin-10 gene polymorphism on the development of gastric cancer and peptic ulcer in Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1443-1449. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04613.x
- Tan P, Yeoh K-G. Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(5):1153-1162.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.059.
- Wang P, An J, Zhu Y, Wan X, Zhang H, Xi S, et al. Association of three promoter polymorphisms in interleukin-10 gene with cancer susceptibility in the Chinese population: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(37):62382-62399. doi:10.18632/oncotarget.18220.
- Wu MS, Wu CY, Chen CJ, Lin MT, Shun CT, Lin JT. Interleukin-10 genotypes associate with the risk of gastric carcinoma in Taiwanese Chinese. *Int J Cancer*. 2003;104(5):617-623. doi:10.1002/ijc.10987.

47. Xiao H, Jiang Y, Li R, Xia B. [Association of IL-10 gene polymorphisms with gastroduodenal diseases in Hubei Han population]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2009;26(4):423-426.
48. Xue H, Lin B, An J, Zhu Y, Huang G. Interleukin-10-819 promoter polymorphism in association with gastric cancer risk. *BMC Cancer*. 2012;12(1):102. doi:10.1186/1471-2407-12-102.
49. Yazdi MM, Jamalaldini MH, Sobhan MR, Jafari M, Mazaheri M, Zare-Sheneh M, et al. Association of ESR $\alpha$  Gene PvuII T>C, XbaI A>G and BtgI G>A Polymorphisms with Knee Osteoarthritis Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on 22 Case-Control Studies. *Arch Bone Jt Surg*. 2017;5(6). doi:10.22038/abjs.2017.22391.1578.
50. Yin J, Wang X, Wei J, Wang L, Shi Y, Zheng L, et al. Interleukin 12B rs3212227 T>G polymorphism was associated with an increased risk of gastric cardiac adenocarcinoma in a Chinese population. *Dis esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus*. 2015;28(3):291-298. doi:10.1111/dote.12189.
51. Yuan LJ, Jin TB, Yin JK, Du XL, Wang Q, Dong R, et al. Polymorphisms of tumor-related genes IL-10, PSCA, MTRR and NOC3L are associated with the risk of gastric cancer in the Chinese Han population. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(6):e366-e372. doi:10.1016/j.canep.2012.05.016.
52. Zabaleta J. Multifactorial Etiology of Gastric Cancer. *Methods Mol Biol*. 2012;863:411-35. doi: 10.1007/978-1-61779-612-8\_26.
53. Zamboni CF, Basso D, Navaglia F, Belluco C, Falda A, Fogar P, et al. Pro- and anti-inflammatory cytokines gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: interactions influence outcome. *Cytokine*. 2005;29(4):141-152. doi:10.1016/j.cyto.2004.10.013.
54. Zeng X, Li Y, Liu T, Zhang J. Diverse H. pylori strains, IL-10 promoter polymorphisms with high morbidity of gastric cancer in Hexi area of Gansu Province, China. *Mol Cell Biochem*. 2012;362(1-2):241-248. doi:10.1007/s11010-011-1149-y.
55. Zhuang W, Wu XT, Zhou Y, Liu L, Liu GJ, Wu TX, et al. Interleukin 10 -592 promoter polymorphism associated with gastric cancer among Asians: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Dig Dis Sci*. 2010;55(6):1525-1532. doi:10.1007/s10620-009-0922-1.