Helicobacter Pylori Seropostivity of Colon Cancer

Kolon Kanserinde Helikobakter Pylori Seropozitifliği

Helikobakter Pylori ve Kolon Kanseri / H. Pylori and Colon Cancer

F.Tuğba Köş[1], Sevilay Sezer[2], Ozan Yazıcı[3], Burak Civelek[3], Ayla Yıldız[4], Sercan Aksoy[3], Nuriye Özdemir[3], Doğan Uncu[3], Bülent Akıncı[3], Nurullah Zengin[3]
[1]Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Kahramanmaraş,
[2]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Kliniği, Ankara,
[3]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara,
[4]Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Yapılan bazı çalışmalarda Helicobacter pylori (H.pylori) enfeksiyonunun kolorektal kanser etiyolojisiyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada kolorektal kanserli hastalarımızda H.pylori seropozitifliği sıklığını ve bu hastaların klinikopatolojik özelliklerini negatif olanlarla karılaştırmayı amaçladık. Gereç ve Yöntem: Yetmiş dört kolorektal kanser tanısı bulunan hastamızın genel özellikleri, cerrahi ve patoloji bilgileri arşiv verilerinden retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan serum örnekleri alınarak ELISA yöntemi ile H.pylori Ig G düzeyi kantitatif olarak ölçüldü. 5 arbU/ml düzeyinin üstü seropozitif olarak kabul edildi. Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 60.5 (aralık:26-83) idi. %56.8 (n=42) hasta erkekti. Hastaların %37.8'inde (n=28) H.pylori Ig G pozitif, %62.2'sinde (n=46) negatif olarak bulundu. H.pylori seropozitif olan hastaların ortanca tanı yaşı 56 iken negatif olanların tanı yaşı 64 idi (p=0.01). H.pylori seropozitifliği ile cinsiyet, CEA düzeyi, CA 19-9 düzeyi, evre, lenf nodu tutulumu, perinöral invazyon, vasküler invazyon, polip varlığı, diferansiasyon, tümör lokalizasyonu arasında anlamlı fark bulunamadı. Tartışma: H.pylori seropozitif hastaların daha genç yaşta tanı almışlardır. Bu bulgunun etiyoloji ile ilişkili olup olmadığı net değildir. Sağlıklı kontrollerle yapılacak çalışmalar H. pylori pozitifliğinin etiyoloji ile ilişkisi olup olmadığı konusunda detaylı veriler elde etmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler

Kolorektal Kanser; Helikobakter Pilori; Seropozitif

Abstract

Aim: Until now many researches have showed that Helicobacter pylori infection may be etiological factor of colorectal cancer. The aim of current study was to investigate the frequency of H.pylori infection seropositivity of colorectal cancer patients and compare the clinicopathological features of H.pylori positive patients with negative ones. Material and Method: Seventy four colorectal patients were included in study. Retrospectively, patients clinical features, surgery history and pathological characteristics were screened. Patients group serum samples were collected. H.pylori Ig G level were quantitatively measured with ELISA method and levels above 5 arbU/ml were accepted as seropositive. Results: Patients median age was 60.5 (range 26-83) and 56.8% (n=42) were male. H.pylori Ig G was positive in 37.8% (n=28) and negative in 62.2% (n=46) of patient group. H.pylori serpositive and negative patients median age of diagnosis were 56 and 64 respectively (p=0.01). There were no significant difference between H.pylori seropositive group when compared with negative group according to age, level of CEA and Ca 19-9, stage, lymph node involvement, perineural and vascular invasion, presence of polyps, differantion, localisation of tumours. Discussion: H.pylori seropositive patients were diagnosed at younger age. Association of this finding with etiology was confusing. Further studies with healthy controls may provide detailed information about whether H.pylori seropositivity is associated with colorectal cancer etiology.

Keywords

Colorectal Cancer; Helicobacter Pylori; Seropositivity

DOI: 10.4328/JCAM.1826 Received: 19.04.2013 Accepted: 07.05.2013 Printed: 01.01.2015 J Clin Anal Med 2015;6(1): 79-82
Corresponding Author: F. Tugba Kos, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, 46000, Merkez, Kahramanmaraş, Türkiye.
GSM.: +905323064615 F.: +90 3442212371 E-Mail: tugbasan@yahoo.com

Giriş

Gram negatif bir bakteri olan Helikobakter pylori (H. pylori) gastrik mukozayı enfekte ederek kronik gastritis, peptik ülserasyona neden olur. Ayrıca enfeksiyonunun gastrik kanserler için major risk faktörlerinden olduğu bilinmektedir [1]. Ayrıca gastrik mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoma gelişimi ile de ilişkisi gösterilmiştir [2]. H. pylori serum gastrin seviyesinde yükselmelere yol açarak mukozal hücre proliferasyonuna neden olur. Zaman içinde meydana gelen glandüler atrofi ve kronik gastriti takiben tümöral büyüme ile H. pylori'ye bağlı kanser oluşum mekanizması açıklanmaya çalışılmıştır [3]. Benzer etkinin kolon mukozasında da olabileceği yönünde yayınlar vardır. Çalışmalarda H. pylori etkisiyle siklooksijenaz-2 (COX-2) overekspresyonu ve artan prostaglandin E2 'nin de kolon mukozal proliferasyonunun artması katkıda bulunduğunu göstermiştir [4,6]. Ancak kolon kanseri ile H. pylori ilişkisi gastrik kanser kadar netlik kazanmamıştır. Biz de kliniğimizdeki kolon kanserli hastalarda H. Pylori seropozitifliği sıklığını kolonoskopi yapılan ve kolon kanseri olmayan kontrollerle karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hastalar ve Kontrol Grubu

Hasta grubu olarak Eylül 2010 ve Ağustos 2011 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğince takipli olan (yeni tanı, tedavi alan veya tedavisiz takipli) hastalar çalışmaya dahil edildi. Hasta bilgilerine hastalara ait dosyalardan ve hemşire gözlemlerinden ulaşıldı. Bu hastaların hepsinin dosya bilgilerinde endoskopik kolonoskopi ve patoloji raporları mevcuttu. Yine hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından preoperatif dönemde ölçülen cancer antigen 19-9 (CA 19-9) ve carcinoembryonic antigen (CEA) düzeyi bilgisine ulaşıldı. CA 19-9 düzeyi için 35 IU/mL'ın üstünde olanlar, CEA düzeyi için sigara içmeyenlerde 3 ng/mL ve sigara içenlerde 7 ng/mL'nin üstü pozitif kabul edildi.

Kontrol grubu olarak aynı tarihler arasında Gastroenteroloji kliniğinde çeşitli nedenlerle (anemi, karın ağrısı, konstipasyon) endoskopik kolonoskopisi yapılan ve endoskopik kolonoskopi sonucu tamamen normal olarak gözlenen kişiler dahil edildi. Hem hasta grubuna hem de kontrol grubuna dosya bilgilerinin ve serum örneklerinin kullanılacağı yönünde ve çalışma hakkında bilgilendirilerek olur formu alındı. Ayrıca çalışma için lokal etik kuruldan da onay alındı.

Serolojik testler

H.pylori IgG antikorları DİA.PRO (Milano, Italya) marka kit ile enzim-linked immunosorbent assay (ELIZA) yöntemi kullanılarak analiz edildi. Örneklerdeki anti H.pylori IgG konsantrasyonu 5 arb U/ml'den yüksek olanlar seropozitif, düşük olanlar seronegatif kabul edildi.

İstatiksel analiz

Nominal verilerin değerlendirilmesinde Fischer's ve Ki kare testi kullanılırken, sayısal verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi, yaş gibi sürekli değişkenler değerlendirilirken student t test kullanıldı. Odds ratio ve %95 confidence interval (CI) hesaplamak için logistic regresyon modeli kullanıldı. Veriler bilgisayar tabanlı istatistik paket programda (SPSS, versiyon 13.0) analiz edildi. P<0.05 değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya 74 kolon kanserli hasta ve 27 kolon taraması normal olan (kolon kanseri veya polipi olmayan) kişi dahil edildi.

Kolon kanserli 74 hastanın 28'inde (%37,8) H.pylori seropozitif, 46'sında (%62,2) seronegatifliği saptandı. Seropozitif grubun ortanca yaşı 64 yıl (aralık 35-83) ve seronegatif grubun ortanca yaşı 56 yıl (aralık 26-79) idi. Seropozitif grup istatiksel anlamlı olarak daha yaşlıydı (p=0,026). Her iki grup arasında cinsiyet, evre, lenf nodu tutulumu, kolonoskopik bulgularda maligniteye eşlik eden polip varlığı, vasküler invazyon, perinöral invazyon, tümör diferansiyasyonu ve lokalizasyonu açısından fark yoktu. Preoperatif CEA ve CA19-9 düzeylerinin yükseklik oranlarıyla H.pylori seropozitifliği arasında da anlamlı ilişki saptanmadı. Her iki grubun klinik ve patolojik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Helicobacter pylori seropozitifliğine göre hasta özelliklerinin dağılımı

	H.pylori pozitif n (%)	H.pylori negatif n (%)	p
n	28 (%37.8)	46 (%62.2)	
Ortanca Tanı Yaşı	64 (35-83)	56 (26-79)	0.026
Cinsiyet			
Kadın	10 (42.9)	22 (47.8)	0.34
Erkek	18 (64.3)	24 (52.2)	
Evre			
1	5 (17.9)	2 (4.3)	0.16
2	10 (35.7)	25 (54.3)	
3	9 (32.1)	11 (23.9)	
4	4 (14.3)	8 (17.4)	
Lenf nodu tutulumu			
Var	13 (46.4)	18 (39.1)	0.63
Yok	15 (53.6)	28 (60.9)	
Polip			
Var	11 (39.3)	10 (21.7)	0.09
Yok	17 (60.7)	36 (78.3)	
Vasküler invazyon			
Var	4(14.3)	7 (15.2)	0.60
Yok	24(85.7)	39 (84.8)	
Perinöral invazyon			
Var	4(14.3)	7 (15.2)	0.60
Yok	24(85.7)	39 (84.8)	
Diferansiyasyon			
İyi	16 (14.3)	22 (47.8)	0.73
Orta	6 (21.4)	15 (32.4)	
Kötü	2 (7.1)	4 (8.7)	
Bilinmiyor	4	5	
Lokalizasyon			
Sağ	12 (42.9)	23 (50.0)	0.78
Sol	9 (32.1)	12 (26.1)	
Rektosigmoid	7 (25.0)	11 (23.9)	
Yüksek Preop CEA	8 (28,6)	17 (37)	0,61
Yüksek Preop CA 19-9	5 (17,9)	11 (23,9)	0,77

Yetmişdört kolon kanserli hastanın ortanca yaşı 60,5 yıl (aralık 26-83) ve kontrol grubunun ortanca yaşı 48 yıl (aralık 24-78) İdi. Kolon kanserli hasta grubu kontrol grubuna göre daha yaşlıy-

dı (p=0,007). Kolon kanseri hastalarının %56,8'i (n=42) erkek ve kontrol grubunun %44,4'ü (n=12) erkekti. Cinsiyetleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p=0,36) (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre yaş, cinsiyet ve H.pylori dağılımı

	Kolon kanserli hastalar (n=74)	Kontrol (n=27)	p
Ortanca yaş (yıl) (aralık (yıl))	60,5 (26-83)	48 (24-78)	0,007
Cinsiyet Erkek (%)	42 (56,8)	12 (44,4)	0,36
Kadın (%)	32 (43,2)	15 (55,6)	
H.pylori Seropozitif (%)	28 (37,8)	13 (48,1)	0,36
Seronegatif (%)	46 (62,2)	14 (51,9)	

Kontrol grubunda 13 kişi (%48,1) H.pylori seropozitif ve 14 kişi (%51,9) seronegatifti. Hasta grubu ile karşılaştırıldığında iki grup arasında seropozitiflik açısından istatiksel anlamlı fark yoktu (odds ratio=1,53; %95 CI=0,6-3,7; p=0,36).

Tüm gruplar (kolon kanseri+kontrol) değerlendirmeye alındığında H.pylori seropozitifliğinin cinsiyetle ilişkisi saptanmadı (p=0,69) ancak H.pylori seropozitifliğinin yaşla birlikte arttığı saptandı (p=0,04).

Tartışma

Kolon kanseri tüm dünyada kansere bağlı mortalite ve morbiditeler açısından önemli bir kanser türüdür [7]. Etyolojisinde diyette fiber eksikliği, yağlı ve hayvansal ürünlerle beslenme, alkol, sigara tüketimi gibi faktörlerin yer aldığına dair veriler vardır [8]. Son yıllarda bu faktörler arasında H. Pylorinin de olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Dünya popülâsyonunun %50'sinde midede H.pylori taşıdığı tahmin edilmektedir [9]. Biz çalışmamızda HP pozitifliği sıklığının kolon kanserili hastalarımızda kolon kanseri olmayan hastalardan istatistiksel olarak farklı olmadığı saptandı.

H.pylori ile kolon kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki küçük vaka sayılarıyla az sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Bu çalışmalarda H.pylori durumunun tespitinde ELISA, üre nefes testi, hızlı üreaz testi, biopsi materyalinde histokimyasal tanı gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Biz çalışmamızda H.pylori durumunu tespit etmek için önceki H.pylori maruziyetini gösteren hızlı, doğru, güvenilir bir test olmasından dolayı serum Ig G düzeyini ölçerek belirlemeyi tercih ettik.

H. Pylori ile kolon kanseri ve kolon polipi arasındaki ilişkiyi saptamak için yapılan çalışmalarda pozitif sonuçlanan çalışmalar [10-13] kadar negatif sonuçlanan çalışmalar [14-18] da mevcuttur.

2006 yılında Zumkeller ve ark tarafından 11 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde H.pylori infeksiyonu ile kolorektal kanser arasındaki ilişki için OR 1,4 (%95 CI 1,1-1,8) olarak hesaplanmış [19]. 2008 de yayınlanan Ya-shuang ve ark yaptığı meta analizde Zumkeller ve ark. yaptığı analizdeki 11 çalışmaya ek olarak 2005 yılında yayınlanan 2 Japon çalışması da eklenerek 13 çalışma dahil edilmiş ve H.pylori infeksiyonu ile kolorektal kanser ilişkisi için OR 1,49 (%95 CI 1,17-1,91) hesaplanmıştı [20]. Bu analizdeki 11 çalışmada H.pylori durumu Ig G ölçümü ile belirlenmiş ve sadece bunlar dahil edildiğinde OR 1,56 (%95 CI 1,14-2,14) hesaplandı. Her iki meta-analizde de çalışmalardaki tanı yöntemlerinin farklılığı ve etnik köken ve hasta popülasyonunun heterojenitesinin sonuçları etkileyebileceği üzerinde durulmuştur.

Yakın zamanda yapılan yayınlanan bir çalışmada 96 H..pylori pozitif ve 96 H.pylori negatif kolonoskopik bulguları anormal (adenomatöz polip, kolon kanseri, hiperplastik polip) olan hasta karşılaştırıldığında H.pylori pozitif grupta kolon kanseri oranı %2, negatif grupta %6 saptanmış, kollar arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı değildi (p=0,28) [21]. Bizim çalışmamızda da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kolon kanserli grupta H.pylori seropozitiflik açısından anlamlı fark bulunmadı (p=0,36). H. Pylori ırk, coğrafi bölge gibi faktörlerden etkilenebilir [20]. Türkiye'den yapılan bir başka çalışma olan Soylu ve ark. tarafından yapılan çalışmada da bizim çalışmamızdaki negatif korelasyonu destekler sonuçlar elde edilmişti [22].

Fireman ve ark yaptığı çalışmada kolon kanserli hastalarda serum H.pylori IgG antikorlarıyla CA19-9 düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmış (p=0,01) ancak CEA ile korelasyon saptanmamış [11]. Bizim çalışmamızda ne CEA ne de CA19-9 düzeyleriyle H.pylori seropozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızın bazı kısıtlayıcı özellikleri mevcuttu. Hasta sayımıza göre kontrol grubu sayımız yetersiz sayılabilir. Çalışmadaki hasta grubunun doku tanısı retrospektif tarandığından hastaların ve kontrol grubundakilerin üst gastrointestinal sistem taramaları yapılmadı.

Sonuçta kolon kanserinin etyolojisinde H.pylori infeksiyonunun yeri konusu hala netlik kazanmamıştır, daha geniş standart tanı yöntemlerinin kullanıldığı çok sayıda hasta ve kontrol grubuyla yapılacak prospektif çalışma verilerine ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325(16):1127-31.
2. Parsonnet J, Isaacson PG. Bacterial infection and MALT lymphoma. N Engl J Med 2004;350(3):213-5.
3. Konturek PC, Hartwich A, Zuchowicz M, Labza H, Pierzchalski P, Karczewska E, et al. Helicobacter pylori, gastrin and cyclooxygenases in gastric cancer. J Physiol Pharmacol 2000;51(4 Pt 1):737-49.
4. Konturek SJ, Konturek PC, Hartwich A, Hahn EG. Helicobacter pylori infection and gastrin and cyclooxygenase expression in gastric and colorectal malignancies. Regul Pept 2000;93(1-3):13-9.
5. Smith AM, Watson SA. Review article: gastrin and colorectal cancer. Aliment Pharmacol Ther 2000;14(10):1231-47.
6. Ciccotosto GD, McLeish A, Hardy KJ, Shulkes A. Expression, processing, and secretion of gastrin in patients with colorectal carcinoma. Gastroenterology 1995;109(4):1142-53.
7. Cummings LC, Cooper GS. Colorectal cancer screening: update for 2011. Semin Oncol 2011;38(4):483-9.
8. Gustin DM, Brenner DE. Chemoprevention of colon cancer: current status and future prospects. Cancer Metastasis Rev 2002;21(3-4):323-48.
9. Williams MP, Pounder RE. Helicobacter pylori: from the benign to the malignant. Am J Gastroenterol. 1999;94(11):11-6.
10. Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, Rump B, Leiendecker B, Breuer N, et al. Helicobacter pylori and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. Digestion 1999;60(3):210-5.
11. Fireman Z, Trost L, Kopelman Y, Segal A, Sternberg A. Helicobacter pylori: seroprevalence and colorectal cancer. Isr Med Assoc J 2000;2(1):6-9.
12. Mizuno S, Morita Y, Inui T, Asakawa A, Ueno N, Ando T, et al. Helicobacter pylori infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-

resolution colonoscopy. Int J Cancer 2005;117(6):1058-9.
13. Fujimori S, Kishida T, Kobayashi T, Sekita Y, Seo T, Nagata K, et al. Helicobacter pylori infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. J Gastroenterol 2005;40(9):887-93.
14. Moss SF, Neugut AI, Garbowski GC, Wang S, Treat MR, Forde KA. Helicobacter pylori seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. J Natl Cancer Inst 1995;87(10):762-3.
15. Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, Ranzi ML, Biguzzi E, Beccari G, et al. High prevalence of Helicobacter pylori infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. J Clin Gastroenterol 1997;25(4):605-7.
16. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Colbert LH, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Taylor PR, et al. Helicobacter pylori seropositivity and colorectal cancer risk: a prospective study of male smokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002;11(10 Pt 1):1095-9.
17. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, Kelly SB. Seroprevalence of Helicobacter pylori in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. Am J Gastroenterol 2001;96(1):84-8.
18. Penman ID, el-Omar E, Ardill JE, McGregor JR, Galloway DJ, O'Dwyer PJ, et al. Plasma gastrin concentrations are normal in patients with colorectal neoplasia and unaltered following tumor resection. Gastroenterology 1994;106(5):1263-70.
19. Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, Rothenbacher D. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. Helicobacter 2006;11(2):75-80.
20. Zhao YS, Wang F, Chang D, Han B, You DY. Meta-analysis of different test indicators: Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2008;23(9):875-82.
21. Abbass K, Gul W, Beck G, Markert R, Akram S. Association of Helicobacter pylori infection with the development of colorectal polyps and colorectal carcinoma. South Med J 2011;104(7):473-6.
22. Soylu A, Ozkara S, Alis H, Dolay K, Kalayci M, Yasar N, et al. Immunohistochemical testing for Helicobacter Pylori existence in neoplasms of the colon. BMC Gastroenterol 2008;8:35. doi: 10.1186/1471-230X-8-35.