



Kanser Hastalarında Tanı Öncesi Enfeksiyonlar ile Tümör İnsidans Oranının Pozitif Korelasyonu

Inaida S, Matsuno S. Previous infection positively correlates to the tumor incidence rate of patients with cancer. *Cancer Immunol Res* 2020;8(5):580-6.

Tuğba Erat¹ (iD)

¹ T.C. Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

Giriş

Bağışıklık ve enflamasyon tümör gelişimi ile ilişkilidir. İnfluenza gibi sık görülen patojenler, pnömoni, farenjit ve sinüzitin tetiklediği enflamasyon ile tümör gelişimine uygun hücrel ortam hazırlanabilir. Human papilloma virüs (HPV), *Helicobacter pylori* ve hepatit enfeksiyonlarının ve sigara ve hava kirliliğinin sebep olduğu kronik enflamasyonun kansere sebep olduğu bilinmektedir. Kanser gelişimi bağışıklık sistemi baskılar. Kanser gelişimi öncesi dönemde de bağışıklık sistemi baskılanmış ve enfeksiyon riski artmıştır. Bu bulgular ile kanser gelişimi öncesi dönemde enflamasyon, enfeksiyon ve bağışıklık sisteminin değerlendirilmesi erken teşhiste ve kanserin önlenmesinde yardımcı olur.

Bu çalışma, geçirilen influenza, gastroenterit, hepatit, pnömoni görülme sıklığının ve bağışıklık sisteminin kanser gelişimi öncesi dönemde değerlendirilmesi amacıyla düzenlendi. Bu çalışmada yedi yıl boyunca Japonya veri taban bilgileri kullanılarak kaydedilen dört enfeksiyon hastalığının sıklığının sağlıklı ve kanser gelişen hastalarda karşılaştırılması planlandı.

Materyal ve Metod

2005-2012 yılları arasında yaklaşık 1.6 milyon kişinin tıbbi kayıtlarını içeren Japonya kurumsal sosyal sigorta sistemi (JMDC)'nde kayıtlı medikal veriler kullanıldı. Veri tabanı; orta ve büyük şirket çalışanları, onların aileleri, benzer sosyal ve

ekonomik statüye sahip bireyler gibi geniş bir popülasyonun verilerini kapsamaktadır. JMDC'de kayıtlı ICD-10 kodlarına bakılarak hastanede yatan ve ayaktan başvuran hastaların kayıtları alındı. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle hastalardan onam alınmasına gerek görülmedi. Çalışma için Kyoto Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı.

Olgu-Kontrol Grubu

Çalışma ≥ 30 yaş olan kişileri içeren yedi yıllık olgu-kontrol çalışmasıdır. Çalışmanın amacı ≥ 30 yaş hastaların kanser gelişimi öncesi bağışıklığının araştırılması ve bu hastaların enfeksiyonlara eğiliminin olgu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılmasıdır. Olgu grubu, çalışmanın yedinci yılında, Temmuz 2010/Haziran 2011 tarihleri arasında tespit edilen ve kanser tanısı ile başvuran kişilerden oluşmaktaydı. Bu kişilerin kanser tanısından önceki altı yıl içerisinde ilkbahar/yaz ve kış epidemisi sezonlarında (2004-2005 ile 2009-2010) klinik bulguları ve influenza, gastroenterit, hepatit, pnömoni sıklığı ile hastaneye başvuru kayıtları ICD-10 kodları esas alınarak kaydedilmiştir.

Altta yatan kronik hastalığı olanlar (hematolojik hastalık, konjenital malformasyon, kromozom anomalileri, böbrek yetmezliği, kronik hepatit, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, dalak hastalıkları ve HIV pozitif olanlar) enfeksiyonların daha ağır seyirli olabileceği için çalışma dışında bırakıldı. Benign karakterli tümör gelişimi olan hastalar da çalışmaya alınmadı.

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Tuğba Erat

T.C. Sağlık Bakanlığı Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Şanlıurfa-Türkiye

E-mail: tugbacancan84@hotmail.com

Geliş Tarihi: 19.05.2020

Kabul Tarihi: 25.05.2020

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 04.08.2020

Kontrol grubu, Ocak 2005/Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran ve kanser tanısı almayan kişiler olarak belirlendi, olgu grubundan bir yıl daha fazla kanser gelişimi açısından izlendi. Bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığı yıl ve mevsimlere göre değişebileceğinden olgu ve kontrol grupları bu konuda eşleştirildi.

Hem viral hem de bakteriyel gastroenteritler kaydedildi. En sık gastroenterit etkeni görülme sıklığı kış mevsiminde artan norovirüstür. Hepatit etkeni olarak tip A büyük çoğunluğu oluşturmaktaydı. Pnömoni verileri influenza ve diğer viral pnömoniler ile bakteriyel pnömonileri içermekteydi. 2004/2005 epidemisi için sadece 2005 Ocak/Haziran aylarını içerdiğinden veri kısıtlılığı mevcuttur. Çalışma dönemi; 2009/2010 yıllarında influenza A (H1N1) pandemisini ve 2006/2007 yılında da norovirüs alt tip GII.4 ile büyük epidemileri de içermektedir.

Enfeksiyonların Yıllık Görülme Sıklığı

Enfeksiyon verileri yıllık değerlendirilerek çalışma grupları influenza, gastroenterit, hepatit ve pnömoni görülme sıklığı açısından karşılaştırıldı. Hastalar bir yılda aynı bulaşıcı hastalık için bir kez kaydedildi. Karşılaştırmalar, çeşitlilik analizi ve p değerini belirlemek için X2 analizi ve Benjamini Hochberg metodu kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analiz için SPSS v21 kullanıldı.

Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile kanser saptanmadan önceki yaşa göre yıllık risk oranı değerlendirildi. Yaşa göre risk oranları her yıl gelişen kanser tipi için analiz edildi. Meme ve germ hücreli kanser gelişimi karşılaştırılmaları her cins için ayrı ayrı yapıldı. Kanser saptandığı bölgeler ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunamadı. Bu nedenle cinsiyet çok değişkenli lojistik regresyon analizlerine dahil edilmedi. İstatistiksel analiz için SPSS v21 kullanıldı. Anlamlılık düzeyi %5 olarak belirlendi.

Bulgular

Karakteristik Özellikler

Çalışmaya katılan olgu sayısı 2354 (erkek/kadın: 1843/511) olup kontrol grubu sayısı ise 48.395 (erkek/kadın: 37.779/10.616) idi. Çalışma popülasyonunun yaş ortalaması benzerdir. Gastrointestinal sistem (mide dışında; $n = 583$), baş-boyun ($n = 399$) ve mide ($n = 346$) kanserleri en sık görülen kanser tipleridir. Daha sonra akciğer ($n = 288$), germ hücreli ($n = 271$, erkek/kadın: 169/102), genitouriner sistem ($n = 182$), karaciğer ($n = 99$), meme (kadın $n = 60$), hematolojik ($n = 41$), endokrin ($n = 30$) ve diğer (göz, deri, $n = 55$) kanser tipleri gelmektedir.

Olgu-Kontrol Grupları Arasındaki Enfeksiyon Sıklığındaki Farklılıklar

Kanser gelişiminden önceki altı yıl boyunca influenza, gastroenterit, hepatit ve pnömoni görülme sıklığı olgu grubunda daha yüksektir. Kontrol grubu içinde hepatit ve pnömoninin görülme sıklığı benzerdir, bu bir yıl boyunca sağlıklı popülasyonun bu enfeksiyonlara duyarlılığının benzer olduğunu gösterir. Olgu ve kontrol grupları karşılaştırıldığında özellikle kanser tanısından önceki son bir yıl içinde enfeksiyon görülme sıklığının olgu grubunda belirgin arttığı görülmektedir. Bu durum da kanser gelişim öncesi bağışıklık sisteminde meydana gelen değişiklikleri desteklemektedir. Altıncı yıl kontrol grubu influenza görülme sıklığı 0.11 (%95 güven aralığı, 0.11-0.12), gastroenterit görülme sıklığı 0.09 (%95 güven aralığı, 0.08-0.09), hepatit ve pnömoni görülme sıklığı ise 0.010 (%95 güven aralığı, 0.009-0.011) saptanmıştır. Olgu grubu altıncı yıl influenza görülme sıklığı 0.13 (%95 güven aralığı, 0.12-0.15) olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0.02 (%18)'lik, gastroenterit görülme sıklığı 0.13 olup kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 0.04 (%46.1)'lük mutlak bir artış görülmüştür. Olgu grubu altıncı yıl hepatit ve pnömoni görülme sıklığı da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artmıştır. Lojistik regresyon analizine bakıldığında yaşa göre risk oranı her kanser tipinde artmıştır. İnfluenza enfeksiyonu germ hücreli tümörü olan erkek olgularda diğer kanser tiplerine göre daha sık görülmüştür. Gastroenteritler kadın germ hücreli tümör, baş-boyun ve gastrointestinal sistem kanserlerinde daha sık görülmüştür. Mide kanseri olanların risk oranı pnömoni için en yüksektir. Hepatit ise en sık hematolojik maligniteler olmak üzere karaciğer, meme ve genitouriner sistem malignitelerinde sık görülmektedir.

Tartışma

Bu çalışma enfeksiyon sıklığındaki artış ile kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla düzenlenmiştir. Çalışmamız kanser gelişiminden önce influenza, gastroenterit, hepatit ve pnömoni sıklığındaki artışı göstermektedir. Yetişkinlerde görülen bu enfeksiyonların değerlendirilmesi prekanseröz durumun incelenmesi konusunda yararlı olabilir. Benzer şekilde enfeksiyon sıklığının artışı kanser gelişiminin ve bağışıklık sisteminin baskılanmasının göstergesi olabilir. Ayrıca tetkikler erken kanser tespitine yardımcı olabilir. Çalışma popülasyonunu enfeksiyöz ajanlara maruz kalmada benzer risklere sahipti, bizim hipotezimize göre enfeksiyöz ajana maruziyet sonrası semptomatik hale gelmeleri bireysel immün sistem durumları ile ilişkiliydi.

Her kanser tipi için saptanan olgu sayısı sınırlı olması nedeni ile bakılan dört enfeksiyon ile spesifik kanser tipi ilişkilendirilememiştir. Hepatit B ve C virüsü enfeksiyonlarının ka-

raciğer kanseri ile ilişkisi bilinmektedir fakat olgu sayısı sınırlı olması nedeni ile bu ilişkide gösterilememiştir. Endokrinolojik ve hematolojik maligniteler gibi farklı kanser tiplerinin birbiri ile ilişkisi nadirdir, bu durumda enfeksiyon görülme sıklığının hesaplanması ile karşılaştırmak daha az güvenilir olabilir. İnfluenza ile karşılaştırıldığında gastroenterit, hepatit ve pnömoni enfeksiyonlarının risk oranının artışı daha yüksektir. Bu durum influenza ve diğer üç enfeksiyonun bulaşıcılık derecesi ile ilişkilidir. İnfluenza özellikle solunum yolu enfeksiyon etkeni olup, birkaç ay içerisinde sık görülmektedir. Bu dönemde influenzaya duyarlılık gastroenterit, hepatit ve pnömoniyeye göre daha fazladır. Kontrol grubunda da influenzaya duyarlılık fazladır. Ayrıca enfeksiyon sıklığında artış ve kanser öncesi dönemde enfeksiyona yatkınlık influenza ile karşılaştırıldığında gastroenterit, hepatit ve pnömonide de fazla olabilir. Kanser gelişim öncesindeki üçüncü ve beşinci yıllardaki kontrol grubunda influenza görülme sıklığı benzer iken altıncı yılda 2009/2010 pandemik influenza A (H1N1) salgını sırasında influenza enfeksiyonu ve influenza pnömonilerinde artış görülmüştür. Az sayıda çalışmalarda kanser öncesi enfeksiyonlar ele alınmıştır. Kronik lenfositik lösemi (KLL), miyelom lenfoma gibi solid olmayan tümörlerin gelişiminde enfeksiyonların tetikleyici olduğu tartışılmaktadır. Bir çalışmada 109 KLL tanılı hastanın %44'ünde, KLL tanısından 9.8 yıl önce monoklonal (M-) protein, hafif ve serbest zincir değişikliği, üç yıl öncesinde ise hipogamaglobulinemi saptanmıştır. Bu hastalarda KLL gelişiminde enfeksiyonların inflamatuvar yanıtı tetiklediğinden şüphelenilmiştir. İnfluenza ve pnömoni gibi solunum yolu enfeksiyonları onkojenik inflamasyon ile ilişkili olabilir. KLL tanısı pnömoni sonrası konulmuş olabilir, risk oranı tanı öncesi dört yılda giderek artmıştır. Sinüzit, farenjit, bronşit, selülit, tüberkülozis, herpes simpleks ve diğer toplum kaynaklı enfeksiyonlar onkojenik inflamasyonu tetikleyebilir ve artmış risk oranı öncelikle hematolojik malignitelerde görülmüştür.

Bu konularda ileri araştırmalara gerek vardır. Kanser gelişimine enfeksiyonların veya immünitinin neden olup olmadığının kesin bir göstergesinin olmaması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Enflamasyon kronikleşirse kanser gelişebilir. Örneğin, HPV enfeksiyonu sonrası servikal kanser gelişiminin immünite ilişkili kronik enflamasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Tüm kanser tiplerinin %20'si kronik enflamasyon ile ilişkilidir, hücre aracılı kanser gelişiminin mekanizması hala bilinmemektedir. Sigara, ilaç kullanımı, çevresel etkenler, genetik faktörler gibi doğal bağışıklığı kesintiye uğratan durumlar onkojenik enflamasyona sebep olabilir. Bizim çalışmamızda kanserojen maruziyeti, genetik ve yaşam tarzı gibi diğer komorbiditeler kaydedilmemiştir. Th₁, Toll-like reseptör ve B hücre gibi immün modülatör hücrelerin bağışık baskılanma sırasında monitörizasyonu prekanserojeniteyi gösterebilir. Yaşlanma da bağışıklık sistemini baskılanmasında etkilidir. Hastalıkların ICD-10 kodu kullanılarak kayıt edilmesi, klinisyenin teşhisine bağlı olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır (örn. hepatit A ve C farklılığı). Her hasta için ilk kanser tanısını aldığı ve gözlem süresi sekiz yıl ile sınırlandırıldığı için daha sonraki kanser tanıları kaydedilmemiştir. Bu çalışma kanser öncesi dönemi kapsamakla beraber kanser teşhisinde gecikme olursa kanser öncesi dönem ile kanser dönemi çakışmış olabilir. Çalışma için kış dönemi ve haziran/temmuz ayında kayıtlar yapılmış olup kanser tipine özel mevsimsel epidemiyolojik eğilim görülmemiştir. İnfluenza aşısı influenza enfeksiyonunu engeller fakat verilere kaydedilmemiştir. Bizim çalışmamız dört enfeksiyon tipini baz alarak düzenlenmiş olsa da diğer enfeksiyonların da zamanlaması, kanser öncesi risk potansiyelleri araştırılmalıdır. Kanser gelişimi ömür boyu olabileceğinden enfeksiyonlar, bağışıklık baskılanması ve kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi netleştirmek için ileri araştırmalar gereklidir. Bu çalışma kanser öncesi dönemde bağışıklık baskılanması ve artmış enfeksiyon sıklığını desteklemektedir.