UČESTALOST *HELOCOBACTER PYLORI* INFEKCIJE KOD BOLESNIKA SA KARCINOMOM ŽELUCA LIJEČENIH U KLINIČKOM CENTRU BANJA LUKA

FREQUENCY OF *HELOCOBACTER PYLORI* INFECTION IN PATIENTS WITH
GASTRIC CANCER TREATED IN THE CLINICAL CENTER BANJA LUKA

Branislava Jakovljević, Ivanka Rakita, Saša Jungić, Zdenka Gojković

Sažetak. Maligne neoplazme danas predstavljaju jedan od najčešćih uzroka smrti. Jedan od vodećih karcinoma po učestalosti kod oba pola je karcinom želuca. Pojava karcinoma želuca jako varira u pojedinim dijelovima svijeta, kao i među različitim narodima. U etiologiji karcinoma želuca važnu ulogu igra način ishrane, ekspozicija različitim karcinogenima, a u posljednje dvije decenije i infekcija *Helicobacter pylori*.

Cilj rada je bio da se ispita prevalencija *Helicobacter pylori* infekcije kod bolesnika sa karcinomom želuca, te kod ispitanika iz kontrolne grupe bez želučanih tegoba.

U radu je ispitano 80 osoba, koje su podijeljene u dvije grupe. Bolesnici sa patohistološki verifikovanim karcinomom želuca činili su jednu grupu (40 ispitanika), dok su u drugoj, kontrolnoj grupi, bile zdrave osobe bez gastričnih tegoba (40 ispitanika). Kod ispitanika obe grupe serološki su ELISA tehnikom dokazivana IgG i IgA antitijela za *Helicobacter pylori*.

Prevalencija *Helicobacter pylori* infekcije kod zdrave populacije u regiji Banja Luka je 27,5%, dok je kod bolesnika sa karcinomom želuca ona iznosila 72,5%. Vjerovatnoća nalaza *Helicobacter pylori* infekcije u odnosu na zdravu populaciju je značajno viša, što govori u prilog činjenici da je *Helicobacter pylori* infekcija jedan od značajnih etioloških faktora za nastanak karcinoma želuca.

Ključne riječi: *Helicobacter pylori*, Karcinom želuca, Epidemiologija

Uvod

U razvijenom zemljama maligniteti se kao uzrok smrti nalaze na drugom mjestu, odmah iza kardiovaskularnih oboljenja. Jedan od čestih maligniteta kod oba pola je karcinom želuca. Posljednjih decenija u razvijenim zemljama pojava karcinoma želuca ima tendenciju opadanja, dok se u nerazvijenim incidencija ovog karcinoma bitno ne mijenja [1,2].

Pojava karcinoma želuca u veoma varira u raznim dijelovima svijeta, a i među različitim narodima. U Japanu je decenijama najučestaliji oblik maligniteta i po statističkim podacima 50%

svih muškaraca umrlih od raka bolovalo je od karcinoma želuca. Dakle, u Japanu je utvrđena najviša stopa incidencije ove bolesti kod muškaraca od 82,0 na 100.000 stanovnika. Najniža incidencija ovog oboljenja u svijetu zabilježena je kod muškaraca u Kuvajtu: 3,7 na 100.000 stanovnika [1]. U SAD je od 1930. godine zapažena stalna tendencija smanjivanja broja osoba koje boluju od karcinoma želuca: sa 50 na 100.000 stanovnika 1930. godine na 5 na 100.000 stanovnika 1994. godine, tako da se sad nalazi na devetom mjestu u odnosu na ostale malignitete [2,4].

Geografske razlike u učestalosti karcinoma želuca nameću pretpostavku da je za nastanak ove

neoplazme važan način ishrane i ekspozicija različitim karcinogenima. Uzroci smanjenja morbiditeta nisu jasni, ali se smatra da savremeni metodi pripremanja i čuvanja hrane imaju veliko značenje.

Warren i Marshall su otkrili *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 1982. godine u Australiji. Ovo otkriće otvorilo je nove dileme o etiologiji i patogenezi karcinoma želuca [5]. Rezultati brojnih istraživanja su pokazala da prisustvo *H. pylori* u sluznici želuca izaziva upalnu reakciju, a često, i pojavu erozija i ulceracija [6,7]. Eradikacijom ove bakterije dolazi do smirivanja upalnog procesa. Prema podacima iz literature, *H. pylori* je uzročnik duodenalnog ulkusa u gotovo 100% slučajeva, a želudačnog u više od 70%. Hronični gastritis, pod uticajem određenih faktora, može preći u atrofični gastritis. Hronični atrofični gastritis je prekancerozna lezija sluznice želuca nakon čega se može javiti displazija i intestinalna metaplazija, te karcinom [8,9].

Takođe, *H. pylori* igra značajnu ulogu u nastanku MALT limfoma želuca. MALT limfom želuca je jedinstven primjer u onkologiji, gdje se eradikacijom terapijom bakterije može postići potpuno ozdravljenje [10-12], zbog čega je SZO 1994. godine *H. pylori* proglasila karcinogenom I klase. Međutim, postoje brojni primjeri gdje želudačni karcinom nastaje i bez prisustva *H. pylori* infekcije, a isto tako je veliki broj bolesnika inficiranih *H. pylori*, kod kojih se nikada ne razvije karcinom želuca.

Cilj rada je bio da se ispita prevalencija *H. pylori* infekcije kod zdravih osoba, kao i kod pacijenata sa karcinomom želuca koji su liječeni u Klinici za onkologiju Kliničkog centra Banja Luka.

Bolesnici i metode

Ispitivanje je provedeno u Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Banjoj Luci. Ispitano je 80 osoba, koje su podijeljene u dvije grupe. U prvoj grupi su bili pacijenti sa patohistološki verifikovanim karcinomom želuca (40 ispitanika), dok su u drugoj, kontrolnoj grupi, bile osobe bez subjektivnih i objektivnih znakova želudačnog oboljenja (40 ispitanika). Ispitanici su podijeljeni i poređeni prema polu, starosti, zanimanju, obrazovanju, životnom standardu, navici pušenja duvana, uzimanja kafe i alkohola. Prikupljeni su i podaci o naslijeđnim bolestima, kao i o bolestima želuca do početka ispitivanja. Svim ispitanicima

ELISA tehnikom su utvrđivana antitijela IgG i IgA klase za *H. pylori* (Novum Diagnostica, Dietzenbach, Germany).

Rezultati

U grupi ispitanika sa karcinomom želuca bilo je 13 žena i 27 muškaraca. Kod muškaraca je bilo 20 (74%) *H. pylori* IgG pozitivnih u odnosu na 9 (69%) *H. pylori* pozitivnih žena. U kontrolnoj grupi radi se o 23 žene i 17 muškaraca. U ženskoj populaciji radilo se o 7 (30%) osoba, a u muškoj o 4 (23,5%) osobe kod kojih su dokazana *H. pylori* antitijela (slika 1). Statističkom obradom podataka vezanih za pol koristeći χ^2 test dobijena je vrijednost $p < 0,05$, što predstavlja statistički značajnu razliku.

Slika 1. IgG seropozitivnost za *H. pylori* u ispitivanim grupama prema polu

Pacijenti sa karcinomom želuca su bili starosti od 30 do 75 godina. *H. pylori* IgG antitijela su dokazana u većem procentu kod starijih ispitanika (slika 2). Ispitanici iz kontrolne grupe bili su različite dobi (od djece do starijih osoba preko 60 godina). *H. pylori* seropozitivnost je bila najveća kod osoba preko 60 godina, odnosno u 67% ispitanika (slika 3).

Slika 2. IgG seropozitivnost za *H. pylori* kod pacijenata sa karcinomom želuca po starosnim grupama

Slika 3. IgG seropozitivnost za *H. pylori* kod zdravih po starosnim grupama

Prema patohistološkom tipu tumora kod 36 pacijenata se radilo o adenokarcinomu, 3 pacijenta su imala anaplastički oblik karcinoma, a kod jednog ispitanika je verifikovan MALT limfom želuca (engl., *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*) (slika 4).

Slika 4. Patohistološka podela tumora

Metodom χ^2 testa ($\chi^2=5,447$, $p>0,05$) dokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u rezultatima seropozitivnosti između bolesnika prema patohistološkoj dijagnozi na nivou značajnosti $p=0,05$ (5%).

Svim pacijentima sa karcinomom želuca su uzeti detaljni anamnestički podaci, iz kojih se saznalo da su 24 (60%) pacijenta konzumirali alkohol, 35 pacijenata (87,5%) je redovno uzimalo kafu, a 26 pacijenata (65%) su naveli podatak o dugogodišnjem pušenju cigareta. Od 24 pacijenta, koji u svojoj anamnezi navode uzimanje alkohola, 16 (67%) je bilo *H. pylori* seropozitivno u odnosu na 13 (81%) *H. pylori* seropozitivnih koji negiraju uzimanje alkohola. Od 35 pacijenata koji su pili kafu 27 (77%) je bilo *H. pylori* seropozitivno, u odnosu na 2 (40%) *H. pylori* pozitivne osobe u grupi koje nisu uzimale kafu. Od 26 pacijenata koji su pušili cigarete 20 (77%) je bilo *H. pylori*

pozitivno, u odnosu na 9 (64%) *H. pylori* pozitivnih osoba u grupi nepušača (slika 4).

Slika 5. Potencijalni faktori rizika kod IgG seropozitivnih za *H. pylori* sa karcinomom želuca

Ne postoji statistički značajna razlika u rezultatima seropozitivnosti među bolesnicima prema faktorima rizika (konzumiranje alkohola i kafe, pušenje) na nivou značajnosti $p=0,05$ (5%).

Takođe, dobijen je podatak da je 26 pacijenata sa lošim uslovima života i niskim socioekonomskim statusom, dok 14 pacijenata ima dobre životne uslove i bolji standard. Kod 23 pacijenta (88%) iz prve grupe dokazana su *H. pylori* antitijela, a u drugoj grupi su dokazana kod 6 ispitanika (43%).

Ranije gastrične tegobe imalo je 15 ispitanika (37,5%), a *H. pylori* antitijela su dokazana kod 93% tih ispitanika. Koristeći χ^2 test dobili smo podatak da postoji statistički značajna razlika u rezultatima seropozitivnosti između bolesnika koji su imali prethodne gastrične tegobe u odnosu na one koji ih u anamnezi ne navode, na nivou značajnosti $p=0,05$ (5%), $\chi^2=5,2$.

Kod 14 pacijenata (35%) došlo se do podatka da je neko od članova bliže porodice imao maligni tumor različitih organa.

Obradom ispitanika prema mjestu stanovanja dobijen je podatak da 16 pacijenata živi u gradu, a 24 u selu. Od 16 ispitanika nastanjenih u gradu 11 (69%) je bilo *H. pylori* pozitivnih, u odnosu na 18 (75%) *H. pylori* pozitivnih osoba koje stanuju u selu. Ne postoji statistički značajna razlika u rezultatima seropozitivnosti između bolesnika prema mjestu stanovanja, na nivou značajnosti $p=0,05$ (5%), $\chi^2=0,18$.

Zastupljenost krvnih grupa kod ispitanika je bila različita. Nije postojala statistički značajna razlika u rezultatima seropozitivnosti između bolesnika prema zastupljenosti krvnih grupa na nivou značajnosti $p=0,05$ (5%), $\chi^2=3,67$.

Bolesnici sa karcinomom želuca su upitani i za stepen obrazovanja. U ovoj grupi je bilo 3 ispitanika sa visokim obrazovanjem, 19 sa srednjom, 11 sa osnovnim i 7 ispitanika bez obrazovanja. Ne postoji statistički značajna razlika ($\chi^2=2,8$, $p>0,05$) u rezultatima seropozitivnosti između bolesnika prema stepenu obrazovanja na nivou značajnosti $p=0,05$ (5%).

Serološkim ispitivanjem IgA antitijela nađena su kod 25 bolesnika, a IgG antitijela kod 26. Statističkom obradom rezultata χ^2 testom ($\chi^2=16,2$, $p<0,05$) došlo se do zaključka da postoji statistički značajna razlika u rezultatima seropozitivnosti između ispitanika u grupi bolesnih i ispitanika iz kontrolne grupe.

Takođe, dobijen je rezultat da je Odds Ratio, odnosno $OR=6,95$ (95% $CI=2,60-18,55$), što znači da je mogućnost nastanak karcinoma želuca kod *H. pylori* pozitivnih osoba za 6,95 puta veća u odnosu na *H. pylori* negativne osobe.

Diskusija

U etiologiji karcinoma želuca pored brojnih drugih faktora važnu ulogu igra *H. pylori* infekcija. U radu je utvrđeno da se u regiji Banja Luka *H. pylori* infekcija kod zdrave populacije javlja u 27,5% slučajeva. Kod pacijenata sa karcinomom želuca *H. pylori* infekcija je utvrđena kod 72,5%.

U nekim zemljama, *H. pylori* infekcija je prisutna i u 100% stanovnika. Ovo je bakterija koja zaražava najveći broj osoba u svijetu. Smatra se da je 50 do 60% svjetske populacije inficirano, ali sa neravnomjernim rasporedom [3].

U ovde prikazanom ispitivanju, pažnja je, između ostalog, usmjerena i na starost ispitanika zbog poznate činjenice da infekcija nastaje još u djetinjstvu. Važan faktor je i životni standard ispitanika. Što je niži socioekonomski standard stanovništva, infekcija je češća kod mladih. Prema podacima iz svjetske literature u nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju u značajnoj mjeri stanovništvo je zaraženo već do 20. godine života.

Posljednjih 50 godina prati se pad incidencije karcinoma želuca, što je posebno izraženo u razvijenim zemljama. To se pokušava objasniti masovnom upotrebom oralnih antibiotika unazad 50 godina, kao i upotrebom frižidera i zamrzivača umjesto sušene i konzervisane hrane [1].

Ukupna incidencija karcinoma želuca u većini zemalja opada, ali je karakteristično da incidencija

karcinoma kardije ostaje na istom nivou ili se povećava. U nerazvijenim zemljama učestalost karcinoma želuca i dalje ima tendenciju blagog rasta. Očekuje se dalji pad incidencije ove bolesti sa poboljšanjem uslova života i smanjenjem učestalosti *H. pylori* infekcije.

MALT limfom želuca je jedinstven primjer u onkologiji gdje je eradikacijom *H. pylori* moguće postići potpuno izlječenje. Otkriće bolesti u ranoj fazi, upotreba preporučenog antibiotskog protokola nakon čega nastaje kompletna remisija, odnosno potpun histološki nestanak malignog limfoma duže od 6 mjeseci, postiže se kod 38 do 100% tretiranih bolesnika [10-12].

Zaključci

Učestalost *H. pylori* infekcije je nešto veća kod mladih osoba, dok se kod osoba sa karcinomom želuca *H. pylori* infekcija češće javlja kod starijih.

Navike ispitanika kao što su konzumacija kafe, alkohola i pušenje cigareta prema ovom ispitivanju ne utiču bitno na nastanak *H. pylori* infekcije.

Postoji statistički značajna razlika u rezultatima *H. pylori* seropozitivnosti kod ispitanika iz kontrolne grupe koji su u anamnezi naveli ranije gastrične tegobe.

Vjerovatnoća nalaza *H. pylori* infekcije kod obolelih od karcinoma želuca u odnosu na zdravu populaciju je značajno je veća.

Literatura

1. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004; 31: 450-64.
2. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998; 83: 2049-53.
3. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004; 9 Suppl 1: 1-6.
4. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989: V, Lymphohaemopoietic and all cancers. *Eur J Cancer.* 1992; 28A: 1509-81.
5. Warren JR. The discovery of *Helicobacter pylori* in Perth, Western Australia. In: Marshall B, editor. *Helicobacter Pioneers (Firsthand account from the scientists who discovered helicobacters. 1892-1982).* Melbourne: Blackwell Science Asia; 2002: 151-64.

6. Goto H. *Helicobacter pylori* and gastric diseases. Nagoya J Med Sci. 2003; 66: 77-85.
7. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 1994; 89 (8 Suppl): S116-28.
8. Forman D, Webb P, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Lancet. 1994; 343: 243-4.
9. De Koster E, Buset M, Fernandes E, Deltenre M. *Helicobacter pylori*: the link with gastric cancer. Eur J Cancer Prev. 1994; 3: 247-57.
10. Personet J, Hansen S, Rodrigez, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. New Engl J Med. 1994; 330: 1267-71.
11. Isaacson PG. Gastric MALT lymphoma: From concept to cure. Ann Oncol. 1999; 10: 637-45.
12. Jong J, Aleman BMP, Taal BG, Boot H. Controversies and consensus in diagnosis, work-up and treatment of gastric lymphoma: an international survey. Ann Oncol. 1999; 10: 275-80.

Summary. Malignant neoplasms represent one of the most numerous causes of death nowadays. One of the most frequent carcinoma at both genders is gastric cancer. Incidence of gastric cancer varies significantly amongst different parts of the world as well as amongst different peoples. In etiology of the gastric cancer a very important role is played by the diet, exposition to various carcinogens and, in the last two decades, infection with *Helicobacter pylori*.

The aim of the work was to examine the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer and in the examinees from the control group without gastric troubles.

The work included 80 persons, separated into two groups. The patients with pathohistologically verified gastric cancer were put in one group (40 examinees, while in the control group there were healthy persons without gastric troubles (40 examinees). In the examines from both groups there were serologically determined, by means of ELISA technique, IgG and IgA antibodies for *Helicobacter pylori*.

Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in healthy population in the Banja Luka region was 27.5% while in the patients with gastric cancer it was 72.5%. The probability of *Helicobacter pylori* infection findings in relation to the healthy population was significantly higher, which adds to the fact that *Helicobacter pylori* infection is one of important etiological factors for occurrence of the gastric cancer.

Key words: *Helicobacter pylori*, Gastric cancer, Epidemiology

*Branislava Jakovljević, Ivanka Rakita, Saša Jungić, Zdenka Gojković,
Klinika za onkologiju, Klinički centar Banja Luka*