

Kolorektal Kanserlerde Kan Grubu Özellikleri

Blood Group Characteristics in Colorectal Cancers

© Şahin Kahramanca¹, © Turgut Anuk², © Ali Cihat Yıldırım¹, © Oskay Kaya³

¹Kars Harakani Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kars, Türkiye

²Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kolorektal kanserler (KRK) tüm dünyada 3. en sık görülen kanser tipidir. Tümör lokalizasyonu en fazla rektosigmoid bölge yerleşimlidir. Etiyolojisinde yaş, coğrafi özellikler, aile öyküsü, obezite, diyet, malignite öyküsü gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Çalışmamızda mide kanseri etiyojisinde rol oynayan kan grubu özelliklerinin, kolorektal kanser etiyojisi üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Yöntem: KRK tanısı ile tarafımızdan opere edilen ve dış merkezlerde opere edilip merkezlerimizde takip altında olan hastaların dosyaları retrospektif incelendi. Hastaların; yaş, cinsiyet, histopatolojik TNM (tümör, lenf nodu tutulumu ve metastaz varlığı) evreleri, tümörlü kolon segmentleri, hastaların ABO kan grupları ve Rh antijenleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların 265'inde (%54,5) lenf nodu pozitifliği, 53'ünde (%10,9) karaciğer metastazı tespit edildi. En sık tümör yerleşimi rektum (n=203) idi. Kan grubu ve Rh antijen alt grupları incelendiğinde; 253 hastada (%52,1) A kan grubu, 115 hastada (%23,7) B kan grubu, 78 hastada (%16) O kan grubu ve 40 hastada (%8,2) AB kan grubu saptanırken, 370 hastada (%76,1) Rh antijeni pozitif olarak tespit edildi. A (+) kan grubuna sahip hastalarda kolon kanseri görülme sıklığının anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0,001).

Sonuç: Birçok etiyojik faktörün risk faktörü olarak kabul edildiği kolorektal kanserlerde, genetik çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte, A (+) kan grubunun mide kanserinde olduğu gibi risk faktörü olduğu sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, ABO kan grubu, Rh antijeni

ABSTRACT

Aim: Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in the world. Tumors are most commonly located in the rectosigmoid region. There are many factors in the etiology such as age, geographical features, family history, obesity, diet, and history of malignancy. In the present study, we aimed to determine the effect of blood group characteristics, which play a role in the etiology of stomach cancer, on the etiology of CRC.

Method: We retrospectively reviewed the files of patients who were diagnosed with CRC and operated in our center or at other centers and were followed postoperatively at our centers. Age, gender, histologic TNM stage (tumor, lymph node involvement, and metastasis), tumor-bearing colon segment, ABO blood group, and Rh antigen were examined from the patients' records.

Results: There were 265 (54.5%) patients with lymph node involvement and 53 (10.9%) with liver metastasis. The most common tumor location was the rectum (n=203). When the blood group and Rh antigen subgroups were examined, blood group A was detected in 253 patients (52.1%), blood group B in 115 patients (23.7%), blood group O in 78 patients (16%), and blood group AB in 40 patients. The incidence of colon cancer was found to be significant in patients with A (+) blood group (p<0.001).

Conclusion: As in stomach cancer, our findings show that the A (+) blood group is a risk factor in colorectal cancers, which have multifactorial etiology. Further genetic studies are needed.

Keywords: Colorectal cancer, ABO blood group, Rh antigen



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şahin Kahramanca

Kars Harakani Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kars, Türkiye

Tel.: +90 531 429 84 84 E-posta: drkahramancasahin@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4080-640X

Geliş Tarihi/Received: 05.12.2017 Kabul Tarihi/Accepted: 14.03.2018

Giriş

Kolorektal kanserler (KRK) tüm kanserler içinde üçüncü sıklıkta görülen kanser olup, kansere bağlı ölüm sebepleri içinde erkeklerde üçüncü, kadınlarda dördüncü sıradaki malignitedir.¹ Etiyolojisinde yaş, cinsiyet, obezite, diyet, coğrafi ve kalıtsal özellikler gibi birçok etken rol oynamaktadır. Kalıtsal geçişi ispatlanmış olan KRK içinde Polipozis sendromları ve Herediter Non-polipozis sendromları yer alır. Ancak tüm bu kalıtsal ve edinsel etiyolojik faktörlere bağlı görülen sıklık, KRK'ler içinde oldukça küçük bir popülasyonu oluşturmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğunda rol alan etkenler ise halen saptanamamıştır. Kan grupları da KRK gelişimindeki tartışmalı etiyolojik faktörlerden biridir. 1901 yılında Karl Landsteiner tarafından keşfedilmiş olan kan grubu antijenleri, 1953'te Aird tarafından A kan grubunun mide kanserinde rol oynadığını deklare etmesiyle birçok malignitede araştırma konusu olmuştur.² Bugün özellikle A kan grubunun mide, uterus, böbrek ve nörolojik malignitelere, B kan grubunun özefagus kanserlerinde, O kan grubunun da melanom gelişiminde rol oynadığını bildiren literatür verileri bulunmaktadır.^{3,4,5} Çalışmamızda KRK'li hastalarda, kan grubu farklılıklarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. 26.10.2016 tarihinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde alınan 105 numaralı yerel etik kurul onayını takiben, Helsinki Deklarasyon Kriterleri'ne uygun olarak Kars Devlet Hastanesi ve Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Haziran 2013-Eylül 2016 tarihleri arasında genel cerrahi polikliniği ve acil servislerine karın ağrısı, dışkılama alışkanlığında değişim, rektal kanama ve halsizlik şikayetleri ile başvurarak yapılan tetkikler sonucunda KRK tanısı alan ve dış merkezde opere edilmiş olup, takiplerini merkezlerimizde yaptıran hastaların dosya kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların; yaş, cinsiyet, elektif/acil şartlarda operasyon öyküleri, patoloji raporlarından tümör, lenf nodu tutulumu ve uzak oran metastaz (TNM) evreleri, tümör yerleşim segmentleri, hastaların ABO kan grupları ve Rh antijenleri incelendi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 22 (Chicago, IL, USA) paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırılıp, tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler non parametrik chi-square testiyle değerlendirilip, p<0,05

için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 486 hastada erkek/kadın oranı 1,52 idi. İki yüz altmış beş hastada (%54,5) lenf nodu pozitifliği, 53 hastada (%10,9) karaciğer metastazı tespit edildi. TNM evrelemede en sık evre 3B (n=96), evre 3C (n=96), evre 2A (n=87) ve evre 2B (n=80) saptandı. En sık tümör yerleşimi rektum (n=203) ve sigmoid bölgede (n=138) idi. Altmış iki hasta acil şartlarda opere edilmiş idi. Demografik özellikler Tablo 1'de verilmiştir. Kan grubu ve Rh antijen alt grupları incelendiğinde; 253 hastada (%52,1) A kan grubu, 115 hastada (%23,7) B kan grubu, 78 hastada (%16) O kan grubu ve 40 hastada (%8,2) AB kan grubu saptanırken, 370 hastada (%76,1) Rh antijeni pozitif olarak tespit edildi (Tablo 2). Kan grubu ve Rh antijen pozitifliği incelendiğinde, A (+) kan grubuna sahip hastalarda kolon kanseri görülme sıklığının anlamlı olduğu gözlemlendi (p<0,001). ABO kan grupları ile lenf nodu tutulumu, TNM evreleme sistemi ve karaciğer metastazı varlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında; lenf nodu tutulumu ve TNM evreleme sistemi ile kan grupları arasında ilişki olmadığı gözlenirken (p=0,239 ve p=0,055), özellikle A kan grubunda daha baskın görülmek üzere kan grupları ile

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Hasta sayısı (n) ve oran	
Yaş	61,4±12,3	
Cinsiyet (Erkek/kadın)	293/193	
TNM evrelemesi	Evre 1	42 (8,4)
	Evre 2A	87 (%17,9)
	Evre 2B	80 (%16,5)
	Evre 2C	2 (%0,4)
	Evre 3A	17 (%3,5)
	Evre 3B	96 (19,8)
	Evre 3C	96 (19,8)
	Evre 4A	47 (%9,7)
Evre 4B	20 (%4,1)	
Tümörlü kolon segmenti	Sağ kolon	105 (%21,6)
	Transvers kolon	19 (%3,9)
	Sol kolon	138 (%28,4)
	Rektum	203 (%41,8)
	Anal kanal	8 (%1,6)
Senkron/metakron	13 (%2,7)	

TNM: Tümör, lenf nodu tutulumu, uzak organ metastazı

karaciğer metastazına yatkınlık arasında anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,020$). Rh antijeni ile TNM evreleme sistemi, lenf nodu tutulumu ve karaciğer metastazı arasında ise herhangi bir ilişki saptanmadı ($p=0,579$, $p=0,849$ ve $p=0,140$).

Tartışma

Birçok etiyolojik faktörün rol oynadığı kolorektal bölge kanserlerinde, ABO kan grupları ve Rh antijeninin kanser gelişimindeki etkisini araştırdığımız çalışmamızda, A ve B kan grupları ile Rh antijen varlığı sıklığının KRK'de anlamlı şekilde yüksek oranlarda tespit edildiği sonucuna vardık. Çalışmamızın, bir arşiv çalışması olmasına rağmen retrospektif olarak dizayn edilmiş olmasının, kanıt gücü açısından negatif yanı olduğunu düşünüyoruz. ABO kan grubu antijenleri 1901 yılında Karl Landsteiner, Rh antijenleri ise 1940 yılında Huang ve ark.² tarafından keşfedilmiştir. ABO kan grubu antijenleri 9q34 kromozomu tarafından kodlanmaktadır. Antijenler eritrosit membranında bulunan biyokimyasal komponentler olsa da, gastrointestinal mukoza epitel hücrelerinde de tanımlanmaktadır.⁶ ABO kan grupları ile malignite arasındaki patofizyoloji incelendiğinde, olası bir hipotez dikkati çekmektedir. İmmün yanıtta hücre membranı kaynaklı sinyal oluşumu ve hücreler arası adezyondan sorumlu olan Glycosiltransferase A ve Glycosiltransferase B'deki enzimatik aktivitedeki düzensizleşmeler, plasma von Willebrand faktör artışına sebep olarak, angiogenez, apoptozis ve tümörögenezise neden olmaktadır. Ayrıca ABO antijenleri ile tümör nekrozu faktörü- α , E-selectin, P-selectin ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 arasında gösterilen ilişki de malignite başlangıcı ve yayılımında ABO allellerinin etkisi olduğu tezini desteklemektedir.⁷ Tüm bu aydınlatıcı patofizyolojik mekanizmalar doğrultusunda, 1953 yılında Huang ve ark.², mide kanseri ile A grubu ve Rh antijeni arasındaki ilişkiyi göstermiş ve bu ilk adım, birçok malignite türünde, kan grubu antijenlerinin predispozan faktör olabileceği tezinin doğmasına ve bugün hala bu konuda yeni çalışmalar yapılmasına ışık tutmuştur. Aird ile başlayan mide kanseri-kan grubu arası ilişki tezi daha sonraları, Etemadi ve ark.'nın.⁸ A ya da B allelerinden en az birini taşıyan hasta grubunu non-0 olarak tanımladığı çalışmada, non-0 hasta grubunda, mide kanseri görülme sıklığının arttığını ve total mortalite hızının da

yaklaşık 1,09 kat arttığını açıklamasıyla perçinlenmiştir. Xu ve ark.⁹ da gastrektomili hastalarda A kan grubu alleli taşıyan hastalarda prognoz daha kötü seyirli olduğunu bildirmişlerdir. Beckman ve Angqvist¹⁰ 0 kan grubunun tümör büyümesi ve yayılımında koruyucu etkisini gösterirken, Qiu ve ark.¹¹ yine 0 kan grubunun tümör varlığında lenfatik invazyonu azalttığını bildirmişlerdir. Pankreas kanserleri tanı konulduğu anda genelde ileri evrelerde tespit edilen kanser tiplerinden olup, operasyon varlığında dahi prognozu çok kötüdür. Wolpin ve ark.¹² non-0 kan grubunda pankreas kanserlerinin fazla görüldüğünü gösterirken, Greer ve ark.¹³ özellikle A kan grubunda pankreas kanserinin daha sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Tüm dünyada 3. sıklıkta görülen KRK konusunda, ülkemizde de literatürle benzer şekilde görülme sıklığı bildirilmektedir. Henderson ve ark.³, A kan grubunun KRK'li hastalarda daha sık görüldüğünü bildirirken, ürün ve arkadaşlarının ülkemizde yaptıkları KRK ile kan grupları arası ilişkili makalede, non-0 kan grubunda, bunlar içinde de özellikle A kan grubu alleli taşıyan hastalarda KRK görülme sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹ Çalışmamızda çıkan, %52,1'lik A kan grubu pozitifliği de literatürle paralellik göstermektedir.

KRK gelişmesinde rol oynayan kalıtsal sendromlar arasında yer alan non-polipoid sendromları inceleyen Nakagoe ve ark.¹⁴ 2001 yılında A kan grubunun non-polipoid KRK ile ilişkili olduğunu yayımlamışlardır.

Tüm gelişen erken tanı, tedavi yöntemleri ve endüstriyel ilerlemelere rağmen halen KRK, kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ön sıralarda yer almaktadır. Komorbid faktörler dışında maligniteye bağlı mortalite sebepleri arasında; tümör evresi, uzak organ metastazı, lenf nodu invazyonu bulunmaktadır. Nakagoe ve ark.¹⁴, A kan grubuna sahip KRK'li hastalarda lenf nodu metastazı riskinin arttığını göstermiştir. Hastalık sonrası ortalama yaşam süresini araştıran Cao ve ark.⁶, postoperatif dönemde en kısa ortalama yaşam sürelerinin 99,8 ay ile A, 103,4 ay ile B kan grubuna ait hastalarda olduğunu, en uzun ortalama yaşam süresinin ise 113,9 ay ile AB kan grubu hastalarda olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Rh antijeni pozitifliğinin de A ve B antijenleri gibi malignite yayılımında etkin olduğunu bildirir veriler olsa da¹⁵ çalışmamızda Rh antijeni ile lenf nodu metastazı, karaciğer metastazı varlığı ve TNM evreleme sistemi arasında bir bağlantı bulunmadığı, ABO kan grupları ile lenf nodu tutulumu ve TNM sistemi arasında Rh antijeni gibi bir ilişki olmadığı ancak özellikle A kan grubu pozitifliğinde karaciğer metastazı saptanma riskinin arttığı sonucuna varılmıştır. KRK en sık görülen gastrointestinal sistem maligniteleridir. Etiyolojisinde birçok edinsel ve kalıtsal faktörler rol oynamaktadır. Polipozis ve Non-polipozis sendromlar bunlardan en bilinen kalıtsal hastalıklardır.

Tablo 2. ABO kan grupları ve Rh antijenlerinin dağılımı

ABO kan grubu				Rh antijeni	
A	B	O	AB	Rh+	Rh-
253/486	115/486	78/486	40/486	370/486	116/486
%52,1	%23,7	%16,0	%8,2	%76,1	%23,9

$p<0,001$

$p<0,001$

Birçok gastrointestinal sistem malignitesinde araştırılan kan grubu ve alt gruplarını incelediğimiz çalışmamızda, her ne kadar kanaat oluşturmak için hasta sayımız az olsa da, KRK tanısıyla takibimizde olan hastalarda A kan grubu ve Rh antijeni varlığının daha sık görüldüğü sonucuna ulaştık.

Etik

Etik Kurul Onayı: 26.10.2016 tarihinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır (onay numarası: 105).

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ş.K., O.K., T.A., Konsept: T.A., A.C.Y., Dizayn: Ş.K., Veri Toplama veya İşleme: A.C.Y., Analiz veya Yorumlama: Ş.K., Literatür Arama: O.K., T.A., Yazan: Ş.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Urun Y, Ozdemir NY, Utkan G, Akbulut H, Savas B, Oksuzoglu B, Oztuna DG, Dogan I, Yalcin B, Senler FC, Onur H, Demirkazik A, Zengin N, Icli F. ABO and Rh Blood Groups and Risk of Colorectal Adenocarcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012;13:6097-6100.
2. Huang JY, Wang R, Gao YT, Yuan JM. ABO blood type and the risk of cancer - Findings from the Shanghai Cohort Study. *PLoS One* 2017;12:e0184295.
3. Henderson J, Seagroatt V, Goldacre. Ovarian cancer and ABO blood groups. *J Epidemiol Community Health* 1993;47:287-289.
4. Kumar N, Kapoor A, Kalwar A, Narayan S, Singhal MK, Kumar A, Mewara A, Bardia MR. Allele Frequency of ABO Blood Group Antigen and the Risk of Esophageal Cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014:286810.
5. Karakousis CP, Evlogimenos E, Sun O. Blood groups and malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1986;33:24-26.
6. Cao X, Wen ZS, Sun YJ, Li Y, Zhang L, Han YJ. Prognostic value of ABO blood group in patients with surgically resected colon cancer. *Br J Cancer* 2014;111:174-180.
7. Franchini M, Liunbruno GM, Lippi G. The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. *Blood Transfus* 2016;14:434-440.
8. Etemadi A, Kamangar F, Islami F, Poustchi H, Pourshams A, Brennan P, Boffetta P, Malekzadeh R, Dawsey SM, Abnet CC, Emadi A. Mortality and cancer in relation to ABO blood group phenotypes in the Golestan Cohort Study. *BMC Med* 2015;13:8-11.
9. Xu YQ, Jiang TW, Cui YH, Zhao YL, Qiu LQ. Prognostic value of ABO blood group in patients with gastric cancer. *J Surg Res* 2016;201:188-195.
10. Beckman L, Angqvist KA. On the mechanism behind the association between ABO blood groups and gastric carcinoma. *Hum Hered* 1987;37:140-143.
11. Qiu MZ, Zhang DS, Ruan DY, Luo HY, Wang ZQ, Zhou ZW, Wang FH, Li YH, Xu RH. A relationship between ABO blood groups and clinicopathologic characteristics of patients with gastric adenocarcinoma in China. *Med Oncol* 2011;28:268-273.
12. Wolpin BM, AT Chan, P Hartge, Chanock SJ, Kraft P, Hunter DJ, Giovannucci EL, Fuchs CS. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:424-431.
13. Greer JB, Yazer MH, Raval JS, Barmada MM, Brand RE, Whitcomb DC. Significant association between ABO blood group and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16:5588-5591.
14. Nakagoe T, K Fukushima, A Nanashima, Sawai T, Tsuji T, Jibiki MA, Yamaguchi H, Yasutake T, Ayabe H, Matuo T, Tagawa Y. Comparison of the expression of ABH/Lewis-related antigens in polypoid and non-polypoid growth types of colorectal carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16:176-183.
15. Halvorsen TB. ABO blood groups, rhesus types, and colorectal adenocarcinoma. A retrospective study of 747 cases. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:979-983.