

Mide Adenokarsinomlarında Helikobakter Piloni Varlığı Detection of Helicobacter Pylori Existency in Gastric Adenocarcinomas

Şemsi Altaner¹, Filiz Özyılmaz¹, Galin Eruklu², A. Kemal Kutlu¹

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Edirne

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Edirne

Helikobakter pilori ilk kez 1983 yılında Warren ve Marshall tarafından kültürü yapılan gram (-) bakteridir. Helikobakter pilori'nin mide karsinom gelişiminde prekürsör lezyon olan kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplaziye neden olması, gastrik adenokarsinomların patogeneğinde olası rolünü gündeme getirmiştir. Çalışmamızda mide adenokarsinomu nedeniyle gastrektomi yapılan 47 vakada Warthin Starry boyama yöntemi ile Helikobakter pilori araştırılmış ve bu oran % 55.3 olarak bulunmuştur. Bu oranlar intestinal adenokarsinomlarda % 47.4, diffüz adenokarsinomlarda % 63.6 ve indifferansiye adenokarsinomlarda % 50'dir.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pilori, mide adenokarsinomu

Helicobacter pylori is a bacteria that was first cultured by Warren and Marshall in 1983. Causing chronic atrophic gastritis, which is a precursor lesion in the gastric adenocarcinoma/ development, has put forward the probable role of Helicobacter pylori (HP) in the pathogenesis of gastric adenocarcinomas. We studied histologically 47 patients by Warthin-Starry staining method, who has underwent gastrectomy because of their gastric adenocarcinomas and the ratio of having HP was found as % 55.3. This ratio was % 47.4 in intestinal types, % 63.6 in diffuse types and % 50 in undifferentiated adenocarcinomas.

Key Words: Helicobacter pylori, gastric adenocarcinoma

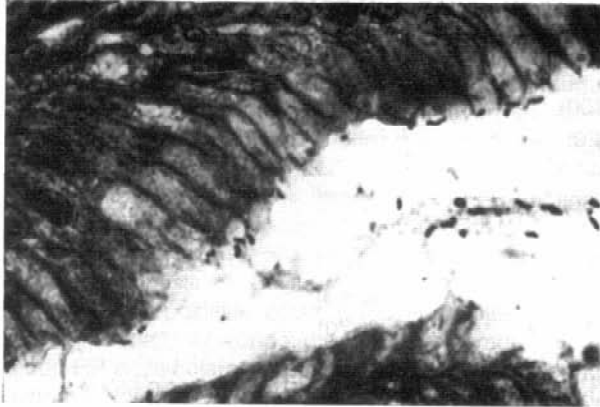
Helikobakter Piloni (HP) ince spiral biçimli, hareketli, kamçılı, gram (-) bir bakteridir. HP kılıflı kamçıları ve spiral yapısı ile hızlı hareket yeteneğine sahiptir. Bakteri salgıladığı üreaz enzimi ile çevresinde alkali bir ortam yaratarak mide asitinden, katalaz enzimiyle de nörofillerden salınan reaktif metabolitlerin toksik etkisinden korunmaktadır⁽¹⁾. HP mide mukozasında, mukus içinde ve özellikle pitler içinde bulunur. HP'nin metaplazik, displazik ve malign dokuya afinitesi yoktur^(2,3). Normal duodenum mukozasında ve mide içindeki intestinal metaplazi odağında HP bulunmaz⁽⁴⁾.

HP'nin en sık ve ilk yaptığı hastalık süperfisyal gastrit⁽⁵⁾. Lokalizasyonu en sık antrumdadır⁽⁶⁾. Hastalığın akut başladığı, sonra kronik inflamasyonun eklendiği düşünülmektedir. Enfeksiyon genellikle fokal lokalizasyon gösterir, diffüz enfeksiyon nadirdir⁽⁵⁾. Fokal olarak başlayan inflamasyon zamanla ilerleyerek mide mukozasının tüm katlarını tutar ve glandüler hasar oluşturur. Bunu takiben atrofi ve intestinal metaplazi görülür. Atrofi genellikle intestinal metaplaziden önce oluşur. Metaplazi başlangıçta intestinal tipte (komplet) olup, zaman içinde fırçamsı kenarın kaybolduğu kolonik (inkomplet) metaplaziye dönüşür⁽⁵⁾. HP enfeksiyonunda lamina propria lenfoid follikül formasyonu vardır. Lenfoid follikül sayısı midenin proksimalinden distaline doğru artış gösterir⁽⁷⁾.

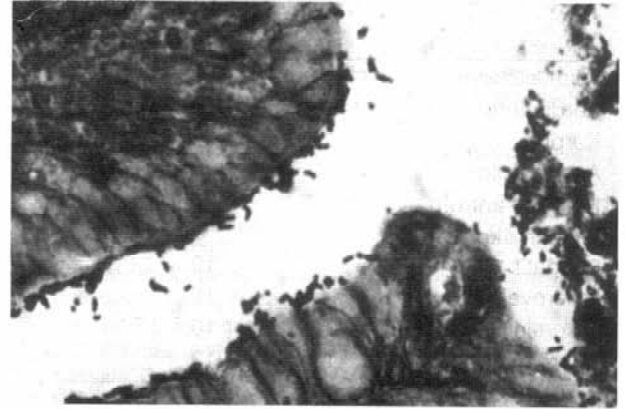
HP, süperfisyal gastritte % 90-100⁽⁸⁾, non-ülser dispepside % 55⁽⁹⁾, kronik gastritte % 60⁽⁹⁾, mide ülserinde % 76⁽⁴⁾, duodenal ülserli hastalarda % 85-100^(4,9,10), mide karsinomlu vakalarda % 50-90^(3,4,11) oranında tespit edilmiştir. HP'normal mukozanın metaplazik epitele dönüşümünde muhtemelen infekte gastrik mukozada hiperproliferasyonu stimüle eden bir faktör olarak rol oynadığı kabul görmektedir. Ayrıca yüksek riskli bölgelerde yapılan çalışmalarda intestinal tip gastrik adenokarsinomların kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi gibi kanser prekürsörlerinden orijin aldığı düşünülmektedir. HP'nin rol oynadığı bu prekanseröz lezyonları başlatan ve ilerlemesini sağlayan faktörler; gastrik hipoasidite oluşumu, bakteriyel gelişim, diyetle antioksidanların az alınması, buna karşın fazla iritan ve mutajen prekürsör kullanımıdır^(2,3,8,12-15). HP'nin coğrafik dağılımı ve gastrik karsinom insidansı arasında kuvvetli epidemiyolojik paralellik vardır. HP enfeksiyon prevalansı, düşük sosyoekonomik gelişim gösteren şehirlerde yükseklik göstermektedir^(16,17).

GEREÇ VE YÖNTEM

1984-1997 yılları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında primer mide adenokarsinomu tanısı almış 47 gastrektomi materyali çalışmaya alınmıştır. Tümörün makroskopik sınıflandırması Borrmann⁽¹⁸⁾, mikroskopik sınıflamalar ise Lauren⁽¹⁹⁾ ve Ming'e⁽²⁰⁾ göre yapılmıştır. Tümör dışı alanlardan yeni



Resim 1: Epitel yüzeyinde (+) olarak değerlendirilen HP varlığı (Warthin-Starry, x400)



Resim 2: Yüzey epiteli apikalinde yoğun ve koloni halinde HP basilleri (+++) (Warthin-Starry, x400)

kesitler elde edilerek Warthin-Starry gümüşleme yöntemi uygulandı⁽²¹⁾. HP varlığı şu şekilde değerlendirildi: Fokal alanlarda (1-2 kript içinde) ve az sayıda HP varlığı (+) (Resim 1), diffüz çok sayıda kriptte dağılmış, değişebilen yoğunlukta HP varlığı (+++) (Resim 2), ikisinin arasında olan vakalar (++) olarak değerlendirildi⁽⁴⁾. İstatistiksel değerlendirmede ki-kare ve Fisher ki-kare testi kullanıldı.

BULGULAR

HP pozitifliğinin kadın ve erkek hastalara göre dağılımı; kadın hastaların % 22.2'sinde, erkek hastaların % 63.2'sinde HP tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.034$).

Yaş ve HP varlığı birlikte değerlendirildiğinde; 50 yaş altındaki vakaların % 66.7'sinde, 50 yaş üzerindeki vakaların % 57.1 'inde HP pozitifliği. Yaş ile HP pozitifliği kıyaslandığında anlamlılık bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

HP pozitifliğinin tümör lokalizasyonuna göre dağılımı incelendiğinde; Korpus lokalizasyonlu vakaların % 80'inde, antrum lokalizasyonlu vakaların % 55.2'sinde,

korpus+antrum lokalizasyonlu vakaların % 20'sinde tümör dışı alanlarda HP pozitifliği. Mide kardial lokalizasyonlu tek vaka HP negatifliği.

Tümör makroskopik tipine göre HP dağılımı; fungatif tip makroskopik görünüme sahip vakaların % 41.7'sinde, ülsero-vegetan vakaların % 58.3'ünde, ülsero-infiltratif vakaların % 70'inde ve skirroz özellikteki vakaların % 53.8'inde HP pozitif olarak saptanmıştır. HP varlığı ile makroskopik tip dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

HP pozitifliğinin tümör histolojik tipine göre dağılımı; intestinal tip adenokarsinomların % 47.4'ünde, diffüz adenokarsinomların % 63.6'sında ve indifferansiyel karsinomların % 50'sinde HP pozitif olarak bulunmuştur. Tümör histolojik tipi ile HP pozitifliği arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz olarak saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tümör büyüme paternine göre HP dağılımı; infiltratif tip vakaların % 60'ında, ekspansiv yayılan vakaların ise % 47.1 'inde HP pozitif olarak tespit edilmiştir. Bu özellik ile HP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlılık yoktur ($p > 0.05$) (Tablo 2).

	TOPLAM	WARTHIN-STARRY (-)	WARTHIN-STARRY (+)	p DEĞERİ
Cins				0.031 * ^{&}
Kadın	9	7 (% 77.8)	2 (% 22.2)	
Erkek	38	14 (% 36.8)	24 (% 63.2)	
Yaş				0.518 ^{&}
50 yaş altı	6	2 (% 33.3)	4 (% 66.7)	
50 yaş üstü	28	12 (% 42.9)	16 (% 57.1)	
Yaşı bilinmeyen 13				

&= Fisher ki-kare, * $p < 0.05$

Tablo 1: HP pozitifliği ile yaş-cins kıyaslaması

	TOPLAM	WARTHIN-STARRY (-)	WARTHIN-STARRY (+)	p DEĞERİ
1. Lokalizasyon*				0.100 #
Kardia-fundus	1	1 (% 100)	0	
Korpus	10	2 (% 20)	8 (% 80)	
Antrum-pilor	29	13 (% 44.8)	16 (% 55.2)	
Korpus + antrum	5	4 (% 80)	1 (% 20)	
2. Makroskopi				0.607 #
Fungatif	12	7 (% 58.3)	5 (% 41.7)	
Ülserevejetan	12	5 (% 41.7)	7 (% 58.3)	
Ülsereinfiltratif	10	3 (% 30)	7 (% 70)	
Skirröz	13	6 (% 46.2)	7 (% 53.8)	
3. Tümör tipi				0.557 #
İntestinal	19	10 (% 52.6)	9 (% 47.4)	
Diffuz	22	8 (% 36.4)	14 (% 63.6)	
İndiferansiye	6	3 (% 50)	3 (% 50)	
4. Büyüme paterni				0.580 #
İnfiltratif	30	12 (% 40)	18 (% 60)	
Ekspansiv	17	9 (% 52.9)	8 (% 47.1)	

*Vakaların 2'sinde lokalizasyon belli değildi. # Ki-kare

Tablo 2: HP pozitifliğinin makroskopik ve histopatolojik parametrelerle kıyaslanması

TARTIŞMA

Mide karsinomunun etiyolojik nedeni olarak ileri sürülen ve son yıllarda kabul edilişliliği gittikçe artan bir etken HP'dir. Mide karsinom oluşumundaki çevresel faktörlerden biri olan HP, genellikle intestinal tip adenokarsinomlarda sorumlu tutulmaktadır. Corea^(8,12), mide karsinom riskinin yüksek olduğu bölgelerde, HP sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir. Corea'nın⁽²²⁾ New Orleans'da yaptığı çalışmada mide karsinom riskinin yüksek olduğu ve sosyoekonomik düzeyi düşük zenci populasyonunda, beyaz populasyona göre HP sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Amerika'da yapılan çalışmalarda erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek oranlarda HP varlığı saptanmıştır^(2,13). Çalışmamızda da benzer şekilde HP pozitifliği erkeklerde daha yüksek oranlarda bulunmuştur. Bu oranlar erkeklerde % 63, kadınlarda % 22'dir ve iki oran arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.031$).

Gelişmiş şehirlerde HP pozitifliği genel populasyonda yaş ile artış göstermektedir. Oysa mide karsinomlu vakalarda artan yaş ile HP seropozitifliğinin ters ilişkili olduğu söylenmektedir^(2,13). Çalışmamızda HP pozitifliğinde 50 yaş altı (% 66.7) ve 50 yaş üzeri (% 57.1) arasında anlamlı fark bulunamadı.

Yapılan değişik çalışmalarda, korpus ve antrumda lokalize olan karsinomlarda, kanda HP antikoru kardial lokalizasyonlu olanlardan belirgin şekilde yüksek bulunmuştur^(2,3,8,13). Çalışmamızda kardial lokalizasyonlu tek vaka vardı ve bu HP negatifti. Kardial ve diğer lokalizasyonlar açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$). Makroskopik görünüm ve büyüme paterni ile HP poziti-

fligi arasındaki ilişkiden literatürde bahsedilmemektedir. Çalışmamızda her iki parametreyle HP pozitifliği arasında istatistiksel fark yoktur ($p>0.05$).

Corea^(8,12,22) çalışmalarında mide karsinomu için yüksek riskli popülasyonda en yaygın görülen adenokarsinom tipinin intestinal tip olduğunu, bu tip karsinomun kronik gastrit, gastrik atrofi ve intestinal metaplaziyi takiben geliştiğini öne sürülmektedir. Atrofi, HCl ve pepsin azalmasına yol açmakta, gastrik pH'nın yükselmesine, takiben aneorobik bakterilerin çoğalmasına sebep olmaktadır. Diffüz karsinomun diyet veya çevresel faktörler ile ilişkisi açık değildir. Genellikle diffüz karsinom oluşmadan önce intestinal metaplazi mevcut değildir. Hollanda'da yapılan başka bir çalışma, Corea'nın bulgularını destekler niteliktedir. Bu çalışmada, intestinal tip adenokarsinomlu hastaların % 60'ında, diffüz tip karsinomlu hastaların % 46'sında HP pozitif bulunmuştur⁽³⁾.

Hansson ve arkadaşlarının⁽¹³⁾ yaptıkları çalışmalar Corea'nın teorileri ile ters düşmektedir. Bu çalışmada, HP'nin midenin kardial dışında lokalize tümörlerin oluşumunda önemli olduğu söylenmektedir. Mide kardial lokalizasyonlu karsinomlarda HP pozitifliği % 68.4, kardial dışındaki karsinomlarda % 82.8 olarak tespit edilmiştir. HP pozitiflik oranı intestinal tip adenokarsinomlarda % 80, diffüz tip karsinomlarda % 78.6 olarak ve birbirlerine eşit oranlarda saptanmıştır. Aynı otörler yaptıkları bir diğer çalışmada, HP oranını intestinal tipte % 82, diffüz tipte % 74 olarak bulmuşlardır⁽²⁾. Her iki çalışmada midenin intestinal ile diffüz tip adenokarsinomlarında HP pozitifliği açısından önemli farklılık olmadığı, HP'nin her iki tip karsinom oluşumunda da önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır^(2,13). Singapur'da yapılan bir diğer çalışmada da tümör histolojik tip ile HP pozitifliği arasında herhangi bir fark görülmemiştir. Eğer gerçekte

HP atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve intestinal tip karsinom sırasını izleseydi, HP'nin intestinal tip adenokarsinomlarda daha fazla oranda pozitif olması gerektiği, oysa her iki tümör tipinde eşit oranlarda bulunduğu bildirilmiştir. Bu nedenle HP'nin bilinmeyen birtakım mekanizmalarla mide karsinomuna neden olabileceği öne sürülmektedir ⁽¹⁴⁾.

Ülkemizde yapılmış olan mide karsinomu-HP arasındaki ilişkiyi araştıran iki ayrı çalışmada histolojik tip ayırımı yapılmaksızın % 50 ve % 30 oranlarında HP varlığı tespit edilmiştir ^(4,9). Çalışma grubumuzda, tümör dışı alanlarda HP pozitiflik oranı % 55.3'tür. İntestinal tip karsinomlarda % 47.4'ünde, diffüz tip karsinomda % 63.6'sında HP pozitif olarak saptanmıştır. Literatür bilgilerine uygun olarak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$).

Sonuç olarak vakalarımızın % 55.3'ünde tümör çevre mukozasında HP pozitifliği tespit edilmiştir. Yaş, lokalizasyon, makroskopik tip, histolojik tip ve büyüme paterni ile HP varlığı kıyaslandığında anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda kanserli vakalarda; HP'nin cinsiyete göre dağılımı, genel popülasyondaki HP dağılımına benzer şekilde erkek üstünlüğü göstermektedir. Bu da, cinsiyetler arası farklı dağılımın karsinoma özgü olmadığını düşündürmektedir. Ancak mide karsinomlu vakalarda HP'nin yüksek oranda pozitif olması literatürde de vurgulandığı gibi HP'nin karsinom gelişiminde rol oynayan etiyolojik bir faktör olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Dunn BE. Pathogenic mechanism of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22:43-57.
2. Hansson LE, Engstrand L, Nyrin O, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 885-888.
3. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 533-547.
4. Göksel S, Filizel F, Çokerler Ö. *Helicobacter pylori*-mide karsinomu ilişkisi. *Türk Patoloji Dergisi* 1992; 8: 40-43.
5. Şimşek H. Gastritler. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 1992; 1 : 297-300.
6. Warren JR. Unidentified curved bacillion gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 4: 1273.
7. Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993; 24: 577-583.
8. Core P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 37-43.
9. Turhanoglu M, Göral V, Arkan E, et al. Çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarında *Helicobacter pylori* sıklığı. *Klinik dergisi* 1992; 5: 19-21.
10. Altın M. *Helicobacter pylori* ve peptik ülser hastalığındaki rolü. *Klinik dergisi* 1992; 5: 3-5.
11. Hessey SJ, Spencer J, Wyatt JL, et al. Bacterial adhesion and disease activity in *Helicobacter* associated chronic gastritis. *Gut* 1990; 31: 134-8.
12. Corea P, Chen VW. Gastric cancer. *Cancer Surveys* 1994; 19: 41-76.
13. Hansson LE, Engstrand L, Nyrin O, et al. *Helicobacter pylori* infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-103.
14. Wee A, Kang JY, The M. *Helicobacter pylori* and gastric cancer correlation with gastritis, intestinal metaplasia, and tumour histology. *Gut* 1992; 33: 1029-32.
15. Antonioli DA. Precursors of gastric carcinoma. *Hum Pathol* 1994; 25: 994-1005.
16. Dwyer B, Kaldor J, Tee W, et al. Antibody response to *Campylobacter pylori* in diverse ethnic groups. *Scand J Infect Dis* 1988; 20: 349-350.
17. Sipponen P. *Helicobacter pylori*: A cohort phenomenon. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 30-36.
18. Borrmann R. Makroskopische Formen des vorgeschrittenen Magenkrebses. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie* Vol 4/1 Berlin: Springer, 1926.
19. Lauren P. Two histological main types of gastric carcinoma diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Path Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
20. Ming SC. Gastric carcinoma; A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-2485.
21. Kerr DA. Warthin-Starry method for spirochetes and Donovan bodies. *Am J Pathol Tech Suppl. Williams and Wilkins (AFIP modification)* 1938; 8: 63-67.
22. Corea P, Fox J, Fonham E, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 2569-2574.