

# Mide kanseri ve mide lenfomasında *Helikobakter pilori* sıklığı

*Helicobacter pylori* prevalence in gastric carcinoma and gastric lymphoma

Arif Hakan DEMİREL<sup>1</sup>, Ali Ulvi ÖNGÖREN<sup>1</sup>, Murat KAPAN<sup>1</sup>, Muzaffer ÇAYDERE<sup>2</sup>, Hüseyin ÜSTÜN<sup>2</sup>

SB. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği<sup>1</sup>, Patoloji Kliniği<sup>2</sup>, Ankara

**Giriş ve amaç:** Mide malignitelerinde *Helikobakter pilori* sıklığının tanımlanması ve etiolojideki değerinin saptanması amaçlanmıştır. *Helikobakter pilori* enfeksiyonu gastrik adenokarsinom ve gastrik lenfoma riskinde artışla ilişkilidir. **Gereç ve yöntem:** 1998-2005 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. ve 5. Genel Cerrahi Klinikleri'nde malignite nedeniyle total ve subtotal mide rezeksiyonu yapılan 42 hastanın gastrik spesimenleri retrospektif olarak tekrar incelendi. Histolojik değerlendirme Lauren's sınıflaması ve *Helikobakter pilori* yoğunluk tayini için Sydney sınıflaması kullanıldı. **Bulgular:** Çalışmaya 32 gastrik karsinoma, 10 non-Hodgkin gastrik lenfoma vakası alındı. *Helikobakter pilori* enfeksiyonu; gastrik karsinomlu hastaların 10'unda (%33.3), gastrik lenfomalı hastaların 7'sinde (%70) saptandı. *Helikobakter pilori* yoğunluğu 9 gastrik karsinomlu, 7 gastrik lenfomalı hastada '1' iken, 1 gastrik karsinom vakasında ve 1 gastrik lenfomalı hastada yoğunluk '2' idi. Mide lenfoması vakalarında *Helikobakter pilori* prevalansı anlamlı olarak daha yüksek idi. *Helikobakter pilori*, intestinal tip gastrik karsinoma nazaran difüz gastrik karsinomda daha sık görüldü. Ayrıca gastrik karsinom klinik evresi arttıkça *Helikobakter pilori* yoğunluğu da artmakta birlikte istatistiksel olarak bu bulgular anlamlı bulunmadı. **Sonuç:** Gastrik maligniteler arasında lenfoma olgularında yüksek sıklıkta *Helikobakter pilori* bulunması gastrik lenfomanın oluşmasında *Helikobakter pilori*'nin rolünü doğrulamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** *Helikobakter pilori*, gastrik karsinoma, gastrik lenfoma

**Background/aim:** We aimed to determine *Helicobacter pylori* prevalence in gastric malignant disease and to examine its value in the etiology. Infection with *Helicobacter pylori* is associated with an increased risk of gastric adenocarcinoma and gastric lymphoma. **Materials and methods:** We retrospectively examined the surgical specimens of 42 patients with malignant gastric tumors, who had been hospitalized in the second and fifth Department of General Surgery, Ministry of Health Ankara Training and Research Hospital, between 1998 and 2005 and treated with gastrectomy. Histological assessment and *Helicobacter pylori* density determinations were made according to Lauren and Sydney classifications, respectively. **Results:** Thirty-two had gastric carcinoma and 10 had gastric non-Hodgkin lymphoma. *Helicobacter pylori* infection was present in 10 (33.3%) of the gastric carcinoma patients and 7 (70%) of the gastric lymphoma patients. The density of *Helicobacter pylori* was '1' in nine gastric carcinoma and six gastric lymphoma cases, and '2' in one gastric carcinoma and one gastric lymphoma case. *Helicobacter pylori* prevalence is significantly higher in lymphoma cases than carcinoma cases. Diffuse type gastric carcinoma is more correlated with *Helicobacter pylori* than the intestinal type, and *Helicobacter pylori* density increases in conjunction with an increase in the gastric carcinoma clinical stage, but these findings were not significant. **Conclusion:** A high prevalence of *Helicobacter pylori* among the gastric lymphoma patients confirms the role of *Helicobacter pylori* in gastric lymphoma genesis.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, gastric carcinoma, gastric lymphoma

## GİRİŞ VE AMAÇ

Marshall ve Warren tarafından 1982 yılında izole edilip duodenal ülser ile ilişkisi ortaya konduktan sonra *Helikobakter pilori*'nin (*Hp*) kronik gastritis, gastrik karsinom, gastrik non-Hodgkin lenfoma (1) ve gastrik MALT lenfoma (2) patogenezinden sorumlu olabileceği iddia edilmiştir. Düşük sosyo-ekonomik koşullarda yaşayan insanlarda ve bu nedenle de gelişmekte olan ülkelerde *Hp* enfeksiyonu daha sık gözlenmektedir (3). Sanayileşen ülkelerdeki nüfusun yaklaşık yarısı ve gelişmekte olan ülkelerdeki insanların %90'ı *Hp* ile enfektir (4). Biz *Hp* enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinen midenin malign hastalıklarının karakteristiklerini inceledik.

## GEREÇ VE YÖNTEM

1998 ve 2005 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. ve 5. Genel Cerrahi Klinikleri'nde primer mide malignitesi nedeniyle total ve subtotal mide rezeksiyonu yapılan (17'si total ve 25'i subtotal) 11'i kadın ve 31'i erkek toplam 42 hasta çalışmaya alındı. Tüm cerrahi spesimenler retrospektif olarak incelendi. Bu spesimenler 48 saat boyunca %10 formol solüsyonuyla fikse edildi ve parafin bloklara yerleştirildi. Bu materyaller 6µ kalınlığında bölümlere ayrılacak şekilde kesildi, 12 saat boyunca 50°C'de enkübe edildi, ksilol ile deparafinize edildi ve etil alkol ile dehidrate edildi. Deiyonize suyla hidrate edildikten sonra Hematoksilin-eozin ile boyandı. Bütün spesimenler *Hp* mevcudiyeti için tekrar değerlendirildi.

dirildi; inceleme tümör dokusunun komşuluğundaki normal mide mukoza bölgesinde yapıldı. Histolojik değerlendirme Lauren (5) ve Hp yoğunluğu tayini için Sydney (6) klasifikasyonu kullanıldı.

Sydney klasifikasyonuna göre *Helikobakter pilori* görülmemesi: Hp yoğunluğu= '0'; tek tek organizmaların bulunması veya mukozal yüzeyin üçte birinden daha azını kaplayan küçük grupların bulunması: Hp yoğunluğu='1'; mukozal yüzeyde büyük organizma gruplarının bulunması, mukozal yüzeylerin 2/3'ünden daha fazla alanda tespit edilmesi: Hp yoğunluğu= '3'; 1-3 arası bulgular Hp yoğunluğu= '2' olarak değerlendirildi.

Tümörlü hastaların klinik evrelemesi TNM klasifikasyonuna göre yapıldı (7). Çalışmamızda istatistiksel analiz SPSS 10.0 kullanılarak, Spearman korelasyon, Kruscal-Wallis ve Mann-Whitney-U testleri istatistiksel analizde kullanıldı.

## BULGULAR

Midede malign tümörü bulunan 42 hastadan 32'sinde gastrik karsinom, 10'unda gastrik lenfoma mevcuttu. Gastrik karsinomların lokalizasyonları: 17 vakada antrum (%53.1), 9 vakada korpus (%28.1), 2 vakada kardiya (%6.3), 2 vakada fundus (%6.3) ve 2 vakada difüz yerleşim (%6.3) şeklinde idi. Tablo 1'de görüldüğü gibi Hp sıklığı gastrik karsinomun lokalizasyonu kardiyaya ve fundustan antruma doğru ilerlediğinde artmakta idi; ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Gastrik karsinomların 17'si (%53) intestinal ve 15'i (%47) difüz tipteydi. Klinik evre arttıkça gastrik karsinomun difüz tipte olma oranı artmaktaydı. Hp yoğunluğu intestinal tip gastrik karsinomlarda difüz tiplere oranla daha düşüktü. Evrelere göre değerlendirildiğinde 32 gastrik karsinoma olgusu şu şekilde dağılıyordu: 1 hasta evre 1A, 1 hasta 1B idi. 10 hasta evre 2 iken 16'sı evre 3A ve 4'ü evre 3B idi. Hp pozitifliği evre I'de %0, evre II'de %30, evre III'de %35 oranlarında idi. Karsinomada evrenin ilerlemesi ile Hp enfeksiyonunun sıklığının artması ve difüz tip gastrik karsinomlarda daha yüksek oranda Hp pozitifliği saptanması guruplarda olgu sayısının azlığı sebebiyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 1).

Sydney klasifikasyonuna göre 32 gastrik karsinomlu hastanın gastrektomi spesimenleri

**Tablo 1.** Karsinoma vakalarında evre ve lokalizasyonlarına göre Hp pozitifliği

Evre	n	Hp pozitifliği
Evre I	2 (%6.3)	0 (%0)
Evre II	10 (%31.3)	3 (%30)
Evre III	20 (%62.5)	7 (%35) #
Lokalizasyon	n	Hp pozitifliği
Kardia-Fundus	4 (%12.6)	1 (%25)
Korpus	9 (%28.1)	3 (%33.3)
Antrum	17 (%53.1)	7 (%41.2)
Yaygın	2 (%6.3)	0 (%0) #
Toplam	32	10

Hp: *Helikobakter pilori*, #:P<0.05

incelendiğinde 9 gastrik karsinomlu olguda Hp yoğunluğu '1' iken 1 gastrik karsinomlu hastada yoğunluk '2' idi.

Gastrik lenfomaların yerleşimi: 7 vakada (%70) antrum, 3 vakada (%30) korpus olarak belirlendi. Hp prevalansı lenfoma vakalarında karsinom vakalarına göre daha yüksekti (%70). Tablo 2'de görüldüğü üzere 10 gastrik lenfoma olgusunun 7'sinde Hp enfeksiyonu mevcut idi. Gastrik lenfoma vakaları ve gastrik karsinom vakaları arasında Hp sıklığında anlamlı farklılık mevcuttu (%31.3, %70, p=0.029).

Sydney klasifikasyonuna göre Hp pozitif olan 7 gastrik lenfoma vakasının 6'sında Hp yoğunluğu '1', diğerinde ise yoğunluk '2' idi.

**Tablo 2.** Gastrik malignitelerde *Helikobakter pilori* sıklığı ve yoğunluğu

Tanı	n	Hp Pozitifliği	p	Hp Yoğunluğu		
				1	2	3
Mide Karsinomu	32	10 (%31.3)	p=0.029	9 (%90)	1 (%10)	-
Mide Lenfoması	10	7 (%70.0)		6 (%85.7)	1 (14.3)	-
Toplam	42	17 (%40.5)		15 (%88.2)	2 (11.8)	-

Hp: *Helikobakter pilori*

## TARTIŞMA

*Helikobakter pilori* 1994 yılında WHO tarafından gastrik adenokarsinomları ve midenin mukoza ilişkili lenfoid tümörlerinde (MALT) birinci derece karsinojen olarak tanımlanan yaygın bir mikroorganizmadır (8). Araştırmacılar tarafından gastrik karsinom spesimenlerinde değişik oranlarda Hp sıklığı rapor edilmiştir. Gastrik karsinomun en sık görülen kanser tipi olduğu Japonya'da Hp sıklık oranı %90'dır (9). Hollanda'da (6), Tayvan'da (10) ve Amerika'da (11) ise araştırmacılar sıklık oranlarını sırasıyla %58.5, %27.5 ve %30 olarak

bildirmişlerdir. Türkiye popülasyonunda *Hp* enfeksiyonu sıklığı yapılan önceki çalışmalarda asemptomatik insanlarda %53 (12), semptomatik insanlarda %86 (13) gibi yüksek oranlarda seyretmektedir. Yakarıılmaz ve arkadaşlarının endoskopik biyopsi örnekleri ile yaptığı bir çalışmada *Hp* sıklığı sağlıklı kontrol gurubunda %40, mide kanserinde ise %60 oranında bildirilmiştir; ancak bu çalışmada kanser gurubunda biopsiler tümör dokusu üzerinden alınmıştır (14). Karahan'ın çalışmasında Isparta yöresinde mide karsinomalı vakalarda *Hp* sıklığı %70.6 olarak bildirilmiştir (15). Daha önceki bir çalışmamızda *Hp* saptanma oranları peptik ülser ve mide kanseri olgularında sırasıyla %47 ile %25 olarak bulunmuştu (16). Toplumumuzda yaygın bir şekilde görülmesi nedeniyle gastrik karsinom spesimenlerinde *Hp* enfeksiyonu insidansının yüksek olması beklenilebilir. Bu çalışmada *Hp* sıklığı gastrik karsinom vakalarında %31.3 idi. Diğer çalışmalara göre daha düşük bulunan *Hp* sıklık oranı, hastaların çoğunluğunun ileri evrelerde olmalarına ayrıca *Hp*'nin hayatta kalmasını sağlayabilecek uygun biyolojik ortamın kaybolmuş olması nedeniyle bağlanabilir (17). Diğer bir faktör ise çalışmamızdaki hasta sayısının göreceli olarak az olmasıdır.

Çalışmamızda saptanan bir bulgu da *Hp* prevalansının distalde yerleşmiş gastrik karsinomlarda proksimalde yerleşenlere göre daha sık olmasıdır bu bulgu diğer çalışmalarda da ortaya konmuştur (18), ancak mide karsinoma vakalarımızda lokalizasyonu içeren alt guruplarda vaka sayısının yeterli olmaması nedeniyle farklılık istatistiksel olarak değerlendirilememiştir.

Yapılan birçok çalışmada *Hp* enfeksiyonunun diffüz tiplere oranla intestinal tip gastrik karsinomlarla daha güçlü bir ilişki içinde olduğu sonucuna varılsa da (15) çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikte diffüz tip karsinomlarda *Hp* enfeksiyonunun daha sık olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (19). Palestro ve gurubunun yaptığı 176 vakalık bir çalışmada ise intestinal ve diffüz mide kanserinde *Hp* görülme oranları birbirine yakın bulunmuştur (20).

*Hp* enfeksiyonu gastrik non-Hodgkin lenfoma (21) ve gastrik MALT lenfoma (2,22) riskindeki artışla da ilişkilidir. Gastrik MALT lenfoma ve *Hp* enfeksiyonu arasındaki ilişki *Hp*'ye karşı etkili antimikrobiyal ajanlarla tedavi edilen lenfomalı hastalarda tümörün tamamıyla gerilemesiyle ispatlanmıştır (23). Gastrik non-Hodgkin lenfomalarda *Hp*'nin rolünü destekleyen çalışmalar dışında gastrik non-Hodgkin lenfoma vakalarında *Hp* sıklığının normal popülasyonla benzer olması nedeniyle primer gastrik lenfomalarda *Hp*'nin tek etiyolojik faktör olamayacağını bildiren yazarlar da mevcuttur (24). Çalışmamıza dahil edilen non-Hodgkin lenfomalı hastaların gastrektomi spesimenlerinde *Hp* enfeksiyonu sıklığı %70 oranı ile literatürde normal popülasyonda bildiren *Hp* enfeksiyonu oranlarından ve gastrik karsinomalı olgularımızda saptanan orandan daha yüksek bulunmuştur (12). Bu bulgu ise literatürde *Hp* enfeksiyonun gastrik non-Hodgkin lenfomalarla kuvvetli etiyolojik ilişki içinde olduğunu bildiren çalışmaları desteklemektedir.

Bu çalışma, *Hp* enfeksiyonu ile ilişkilendirilen mide malignitelerinde literatürde bildirilen bulgulardan birtakım farklılıklar arz etmekle birlikte, ülkemize ait bazı karakteristikleri ortaya koymaktadır. Gastrik non-Hodgkin lenfomalı hastalarda gastrik karsinomaya oranla *Hp* enfeksiyonu sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Gastrik kanser evresi ile *Helikobakter* yoğunluğu arasında pozitif bir ilişkinin olması, ayrıca *Hp* prevalansının diffüz tip gastrik karsinomada intestinal tipe oranla daha sık bulunmuş olması istatistiksel olarak anlamlı olmasa da çalışmamızda ulaşılan neticelerdir.

Mide karsinomasında *Helikobakter pilori*'nin rolü kesinleşmiş olup bu konuyu aydınlatmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Ancak MALT dışı non-Hodgkin lenfoma etiyopatogenezinde *Helikobakter pilori*'nin rolünü ortaya koyan çalışmaların sayısı daha azdır. Bu konudaki pozitif bulgularımızı destekleyecek nitelikte, geniş hasta gruplarında başka çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-15.
2. Eidt S, Stolte M, Fischer R. *Helicobacter pylori* gastritis and primary non-Hodgkin's lymphomas. *Clin Pathol* 1994; 47: 436-9.
3. Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 720-3.
4. Monath TP, Lee CK, Ermak TH, et al. The search for vaccines against HP. *Infect Med* 1998; 15: 539-42.

5. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31.
6. Craanen ME, Blok P, Dekker W. *Helicobacter pylori* and early gastric cancer. *Gut* 1994; 35: 1372-74.
7. Kocaoglu H, Karaayvaz M, Demirci S. Mide kanserleri. In: Unal A. (ed.), *Klinik Cerrahi Onkoloji*, Ankara, Turkiye Klinikleri Yayinevi, 1997, 468-78.
8. Brown, L.M. *Helicobacter pylori* and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 283-97.
9. Shibata T, Imoto I, Ohuchi Y, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric carcinoma in biopsy and surgical resection specimens. *Cancer* 1996; 77: 1044-49.
10. Hung YB, Wang CS, Hsueh S, et al. *Helicobacter pylori* in surgical specimens from patients with resectable gastric adenocarcinoma. *Changeng Yi Xue Za Zhi* 1998; 21: 179-83.
11. Zhang HM, Wakisaka N, Maeda O, et al. Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori*. *Cancer* 1997; 80: 1897-903.
12. Us D, Hascelik G. Seroprevalance of *Helicobacter pylori* infection in an Asymptomatic Turkish population. *J Infect* 1998; 37: 148-50.
13. Sandıkcı MU, Doran F, Koksall F, et al. *Helicobacter pylori* prevalence in a routine upper gastrointestinal endoscopy population. *Br J Clin Pract* 1993; 47: 187-9.
14. Yakaryılmaz F, Cindoruk M, Karakan T, et al. Frequency of *Helicobacter pylori* in patients with gastric carcinoma. *Gazi Medical Journal* 1999; 10: 86-9.
15. Karahan N, Bircan S, Kapucuoğlu N, et al. Isparta bölgesinde mide kanserli hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 12: 30-3.
16. Demirel AH, Oncel S, Çaydere M, et al. *Helicobacter Pylori Infection In Gastrectomy Specimens. The Internet Journal of Gastroenterology* 2000. Volume 1 Number 1.
17. Tokunaga Y, Shirahase H, Hoppou T, et al. Density of *Helicobacter pylori* infection evaluated semiquantitatively in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 217-21.
18. Kikuchi S, Wada O, Nakajima O, et al. Anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1995; 75: 2789-93.
19. Mc Farlane, GA, Munro A. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1190-9.
20. Palestro G, Pellicano R, R. F Gian , et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia in subjects who had undergone surgery for gastric adenocarcinoma in Northwest Italy. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7131-5.
21. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 5: 1310-1.
22. Fiscbach W, Jung T, Goebeter-Kolve E, et al. Comparative analysis of the *Helicobacter pylori* status in patients with gastric MALT-type lymphoma and their respective spouses. *Z Gastroenterol* 2000; 38: 627-30.
23. Falco JG, Martinez EA, Sanchez CJ, et al. Regression of primary gastric B-cell mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91: 537-40.
24. Gisbertz IA, Jonkers DM, Arends JW, et al. Specific detection of *Helicobacter pylori* and non-*Helicobacter pylori* flora in small and large-cell primary gastric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 1997; 2: 33-6.