

Özofagus Kanserinde Helicobacter Pylori ve Barret Özofagus'un Rolü

The Role Of Helicobacter Pylori And Barretts Esophagus In Esophageal Cancer

Cabir Yüksel, Ayça Karabörk, İlker Ökten

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi ABD

Özofagus kanserlerinin gelişiminde; sigara ve alkol kullanımı, beslenme ile ilgili etkenler, genetik ve çevresel faktörler ve bazı predispozan hastalıklar rol almaktadır. Peptik veya kostik özofajit, Barret özofagus, Plummer Winson Sendromu, akalazyza, tylosis, gluten enteropatisi gibi hastalıklar predispozan hastalıklardır. Özofagus kanseri oluşumunda Barret özofagusun önemli bir predispozan faktör olduğu tüm otörler tarafından kabul edilmektedir. Helicobacter pylori'nin ise predispozan rol aldığını belirten yayınlar olmakla birlikte bunun tersini iddia eden görüşler de ortaya atılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Barret Özofagus, Helicobacter Pylori, Özofagus Kanseri.

Smoking and alcohol usage, nutritional factors, genetic and environmental factors, and some predisposing diseases are effective in the development of the esophageal cancers. Peptic or caustic esophagitis, Barrett's esophagus, Plummer-Winson syndrome, achalasia, tylosis, gluten enteropathy are predisposing diseases. It is accepted by all the authors that Barrett's esophagus is an important predisposing factor in the formation of esophageal cancers. Although it is controversial, some of the literatures state that Helicobacter pylori plays an important role in the development of esophageal carcinomas.

Key Words: Barrett's Esophagus, Helicobacter Pylori, Esophageal Cancer.

Özofagus kanseri, tüm kanserler arasında 6. sıradadır ve tüm gastrointestinal sistem kanserlerinin % 5-7'sini oluşturur. Ülkemizde de önemli bir sağlık problemi olan özofagus kanserlerinin gelişiminde; sigara ve alkol kullanımı, beslenme ile ilgili etkenler, genetik ve çevresel faktörler ve bazı predispozan hastalıklar rol almaktadır(1,2). Peptik veya kostik özofajit, Barret özofagus, Plummer Winson Sendromu, akalazyza, tylosis, gluten enteropatisi gibi hastalıklarda özofagus kanseri gelişme riski normal popülasyona göre daha yüksektir(3).

Özofagus kanseri oluşumunda Barret özofagusun önemli bir predispozan faktör olduğu tüm otörler tarafından kabul edilmektedir(4). Helicobacter pylori'nin (H.pylori) ise malignite gelişiminde predispozan rol aldığını belirten yayınlar olmakla birlikte(5) son dönemlerde yapılan araştırmalar sonucunda bunun tersini iddia eden görüşlerde ortaya atılmıştır(6,7).

Hastalar ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı'nda 2001-2004 yılları arasında özofagus ve kardial kanseri tanısı ile opere edilen ve parafin bloklarına ulaşılabilen 56 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastaların özofagogastrik bileşke düzeyinde hazırlanmış ve hematoksilen eosin ile boyanmış preparatları Barret özofagus varlığının araştırılması için yeniden değerlendirildi. H. pylori varlığının araştırılması için ise özofagogastrik bileşke ve kardial lokalizasyonundan hazırlanmış parafin bloklardan 4 mikrometrelik bir kesit alınarak preparat giemsa boyası ile boyandı. Patolojik inceleme ışık mikroskopunda 4,10, 20 ve 100'lük büyütmelemlerde yapıldı. Barret özofagus varlığı hematoksilen eosin boyaması ile hazırlanmış preparatlarda intestinal metaplazinin görülmesi ile saptandı. H.pylori varlığı ise giemsa ile boyanmış preparatlarda fove-

Başvuru tarihi: 12.02.2010 • Kabul tarihi: 12.02.2010

İletişim

Uz. Dr. Cabir Yüksel
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı
Tel : 0312 508 31 65
Faks : 312.309 57 22
E-Posta Adresi:yukselcabir@hotmail.com

olar epitelle yapılmış, mukus içerisinde ince, dalgalı mavi mikroorganizmaların görülmesi ile saptandı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif gastrik yakınmaları ve patolojik inceleme sonuçları değerlendirilerek, özofagogastrik bileşkede Barret metaplazi ve helicobacter pylori varlığı, özofagus kanserli hastalarda görülme sıklığı ve hastaların preoperatif döneme ait yakınmaları ile ilişkisi istatistiksel olarak analiz edildi, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların 37(%66,1)'si erkek 19(%33,9)'u kadındı ve yaş ortalaması 61(32-75) idi. En sık gözlenen semptom yutma güçlüğü ($n=51$, %91), ikinci en sık semptom ise reflü yakınmasıydı ($n=21$, %37,5). Bu semptomlar dışında 6(%10,7) hastada kilo kaybı, 4(%7,1) hastada epigastrik ağrı, 3(%5,3) hastada takılma hissi, 1(%1,7) hastada ise gastrointestinal sistem kanaması eşlik ediyordu (Tablo 1).

Hastalarda saptanan tümör histopatolojisinin yıllara göre dağılımı incelendiğinde adenokarsinom görülme sık-

lığında bir artış dikkati çekmekteydi (Şekil1).

Preparatların yeniden incelenmesi sonucunda toplam 17(%30,3) hastada Barret özofagus saptanırken, 22(%39,2) hastada H.pylori saptandı. H.pylori enfeksiyonu olan hastaların 5'inde Barret özofagus eşlik ediyordu ancak Barret özofagus gelişimi ile H.pylori varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,225$).

Reflü anamnezi ile Barret özofagus arasındaki ilişki değerlendirildiğinde reflü anamnezi olan 21 hastanın 14(%66,6)'ünde Barret özofagus saptandı. Reflü septomları bulunmayan 35 hastanın ise sadece 4(%11,4)'ünde Barret özofagus saptandı. Bu sonuçlara göre reflü anamnezi ile Barret özofagus varlığı arasındaki ilişki anlamlıydı ($p < 0.001$).

Adenokarsinom saptanan 25 hastanın 16(%64)'sında reflü anamnezi, 16(%64)'sında Barret özofagus, 7(%28)'sinde H.pylori enfeksiyonu saptanırken, 4 hastada H.pylori ve Barret özofagus birlikte saptandı. Yassı hücreli karsinom saptanan 31 hastanın ise 5(%16)'inde reflü anamnezi, 1(%3)'ünde Barret özofagus,

15(%48)'inde H.pylori enfeksiyonu saptandı. İstatistiksel değerlendirmede adenokarsinomlu hastalarda Barret özofagus ve reflü anamnezi yassı hücreli karsinomlu hastalara göre belirgin olarak fazlaydı ($p=0,001$).

Yassı hücreli karsinom ve adenokarsinom gelişen hastalar yaş, cinsiyet, H.pylori varlığı, Barret özofagus ve gastroözofageal reflü anamnezi varlığı açısından karşılaştırıldı. Adenokarsinomlu hastalardaki Barret özofagus ve reflü anamnezi, yassı hücreli karsinomlu hastalara göre belirgin olarak fazlaydı ($p=0,001$) (Tablo2)

Tartışma

Özofagus kanseri gelişiminde rol alan predispozan hastalıklardan olan Barret özofagusun en sık nedeni gastroözofageal reflüdür ve bu hasta grubunun çoğunda alt özofageal sfinkter basıncı normalden düşüktür. Sürekli asit reflü nedeniyle özofageal mukozanın onarımı güçleşmekte ve bu nedenle zamanla mukozal hasar ilerleyerek, intestinal metaplazi ve ardından da özofageal adenokarsinom gelişimine zemin hazırlamaktadır (8,9). Bizim çalışmamızda da gastroözofageal reflü ile Barret özofagus görülme sıklığı arasındaki ilişki anlamlıydı ($p=0,001$).

Özofagus kanseri gelişiminde üzerinde tartışmalar yaşanan bir diğer etken de H.pylori enfeksiyonudur. H.pylori kolonizasyonu mide mukozasında bir dizi inflamatuvar değişikliklerle karakterli kronik gastrite neden olduğundan ve kronik gastrit zemininde gastrik adenokarsinom gelişme riskinin arttığından yola çıkılarak, H.pylori'nin de gastrik adenokarsinom gelişiminde rolü olabileceği düşünülmüştür (10).

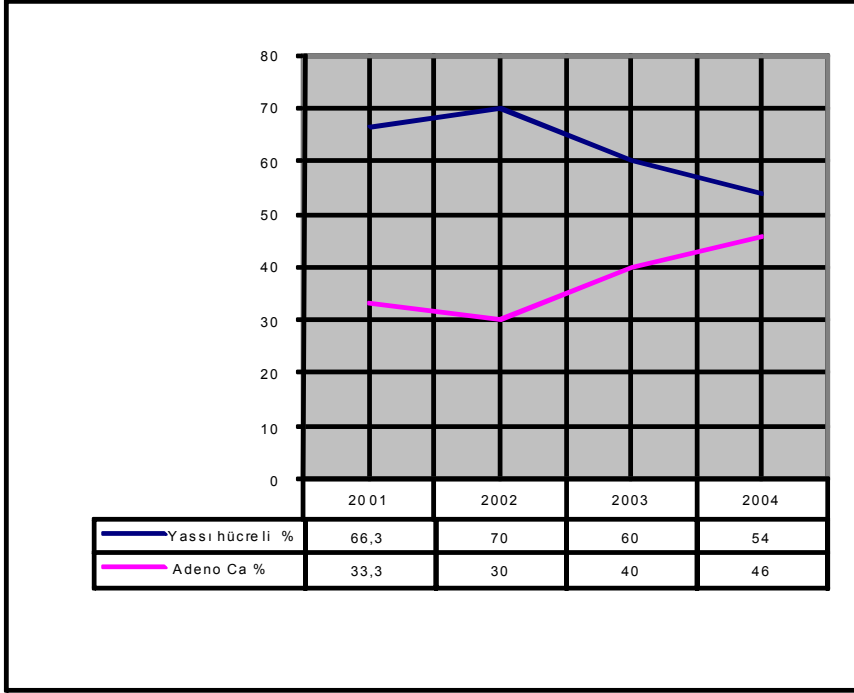
Özellikle batı toplumlarında son 20 yılda H.pylori insidansında bir düşme gözlenmekte ve buna gastrik ülser, duodenal ülser ve gastrik kanserlerdeki düşüş de eşlik etmektedir. H.pylori'nin insidansının azalmasıyla gastrik kanser insidansındaki azalma arasında paralellik olması, H.pylori enfeksiyonu ile gastrik kanserun epidemiyolojik

Tablo 1: Semptomların tümör histopatolojisine göre dağılımı.

Semptom	Adenokarsinoma	Yassı hücreli karsinoma	Toplam (n)	Toplam (%)
Yutma güçlüğü	22	29	51	91
Gastroözofageal reflü	16	5	21	37,5
Kilo kaybı	6	-	6	10,7
Epigastrik ağrı	-	4	4	7,1
Takılma hissi	1	2	3	5,3
Kanama	1	-	1	1,7

Tablo 2: Histopatolojik tanıya göre yaş, cinsiyet, H.pylori, Barret özofagus ve reflü anamnezi varlığı

	Adenokarsinom (n=25) (%)	Yassı hücreli karsinom (n=31) (%)	p
Yaş ortalaması	57,6	60,3	0,390
Kadın	6 (%24)	13 (%41)	0,159
Erkek	19 (%76)	18 (%59)	0,350
H.pylori	7 (%28)	15 (%48)	0,097
Barret özofagus	16 (%64)	1 (%3)	0,001
Reflü anamnezi	16 (%64)	5 (%16)	0,001



Şekil 1: Adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom görülme oranlarının yıllara göre dağılımı.

özellikleri arasında benzerlikler bulunması, H. pylori kolonizasyonunun intestinal metaplazi ve atrofik gastrit gibi her ikisi de kanser riski taşıyan patolojik değişikliklere neden olması, H. pylori'nin özellikle mide ve kardial lokalizasyonlu adenokarsinomlardan sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (11,12).

H. pylori insidansının azalmasıyla birlikte gastroözofageal reflü (GÖR), Barret özofagus ve özofagus adenokarsinomu görülme sıklığında ise artış olduğu bildirilmektedir. (11,12). Bu durum H. pylori enfeksiyonunun gastroözofageal reflü ve dolayısıyla özofageal adenokarsinomdan koruyucu bir faktör olabileceğini düşündürmüştür (12). H. pylori eradikasyon tedavisi verilenlerde GÖR sıklığının artması ve GÖR bulunan kişilerde H. pylori kolonizasyonunun düşük olması da H. pylori'nin koruyucu rolünü doğrulamaktadır. Bazı araştırmacılar bu bulgulara dayanarak Barret özofaguslu hastalarda H.pylorinin tedavi edilmesi halinde özofagus kanseri gelişme riskinin artabileceğini iddia etmişlerdir (13).

Bizim çalışmamızda da 4 yıllık analiz yapıldığında özofagus ve kardial adenokarsinomu görülme sıklığında bir ar-

tış dikkati çekmektedir (Şekil 1). Ülke genelinde H.pylori görülme sıklığının azalması, bizim çalışmamızda ise özofagus adenokarsinomu görülme sıklığının artmış olması H.pylori enfeksiyonunun, Barret özofagus ve özofagus adenokarsinomu gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda H.pylori enfeksiyonu ile Barret özofagusun birlikte görülme oranlarına bakıldığında, H.pylori pozitif olan olguların sadece 5(%23)'inde Barret özofagus bulunurken, 17(%77)'sinde Barret özofagus bulunmadığı gözlemlendi. İstatistiksel değerlendirmede bu oran anlamlı bulunmamıştı (p=0.225) ancak H.pylori enfeksiyonu bulunan hastalarda Barret özofagus görülme oranı neredeyse 3 kat daha azdı.

H.pylori enfeksiyonu ile özofageal adenokarsinom gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise H.pylori pozitif hastaların %68.2'sinde özofageal adenokarsinom bulunmadığı, % 31.82 sinde bulunduğu gözlemlendi. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildi fakat H.pylori negatif olgularda özofageal adenokarsinom görülme oranı 2 kat fazla idi (p=0.097) (Tablo 1).

H.pylori enfeksiyonunun Barret özofaguslu hastalardaki koruyucu mekanizması hala tam olarak bilinmemektedir ancak bu konu ile ilgili bazı çalışmalar kronik H.pylori enfeksiyonu sonucunda pH'nın artması nedeniyle gastroözofageal reflüde özofagus mukozasının daha az asite maruz kaldığı dolayısıyla daha az hasarlandığını düşündürmektedir (13).

H.pylori enfeksiyonu ile özofageal adenokarsinom arasındaki bu ters ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, bu sonuçlar H.pylori enfeksiyonunun özofageal adenokarsinoma karşı koruyucu bir etkisi olduğunun belirten yayınları desteklemektedir (14).

Klinik çalışmamızda Barret özofagus ile özofageal adenokarsinom gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, Barret özofagus izlenen hastaların % 94.1'ünde adenokarsinom bulunurken, %5.9'unda adenokarsinom bulunmadığı gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0.001) (Tablo 1).

Reflü anamnezi ile özofageal adenokarsinom arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise reflü anamnezi olan hastaların %76' sında adenokarsinom bulunduğu izlendi. Bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.001).

Adenokarsinomlu hastalarda H.pylori görülme oranı %28 iken, % 64'ünde Barret özofagus görülmesi ve yine % 64'ünde reflü semptomlarının bulunması ile birlikte değerlendirildiğinde bu sonuçlar; kronik reflü durumunda zamanla Barret özofagus geliştiği ve bu zeminde de özofageal adenokarsinom geliştiğini belirten yayınları destekliyordu(15). Bu hastalarda H.pylori görülme oranının düşük kalmasını da, H.pylori enfeksiyonunun kronik gastroözofageal reflüye karşı koruyucu bir etkisi bulunduğu şeklinde yorumlayabiliriz.

Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde; kronik reflü semptomlarının ve Barret özofagusun, özofageal adenokarsinom gelişiminde önemli bir predispozan faktör olduğu, H.pylori enfeksiyonunun ise gastroözofageal reflü, Barret özofagus ve özofageal ade-

nokarsinoma karşı koruyucu bir etkisinin olabileceği görülmektedir. Bu durumda kronik reflü ve Barret özofagusu bulunan hastaların takibi çok büyük önem taşımaktadır.

H.pylori enfeksiyonunun gastroözofageal reflüye karşı koruyucu etkisi olabileceği düşünülür ise H.pylori pozitif olan Barret özofaguslu hastalarda enfeksiyonun tedavi edilip edilmeyeceği bir tar-

tışma konusudur. Ancak eldeki veriler henüz yeterli değildir ve H.pylorinin koruyucu etkisi üzerine geniş, çok merkezli başka çalışmalarında yapılması gereklidir.

KAYNAKLAR

- 1- Ikeda G, İsaji S, Chandra B et al. Prognostic significance of biologic factors in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1999 Oct 15;86(8): 1396-405.
- 2- Yokokawa Y, Ohta S, Hot J et al. Ecological study on the risk of esophageal cancer in Cixian China: the importance of nutritional status and the use of well water. *Int J Cancer* 1999 Nov 26;83(5):620-4.
- 3- Ökten İ. Özofagus kanserleri. *Güncel Gastroenteroloji* 1999; 3(1): 94-105.
- 4- Cameron AJ, Souto EO, Smyrk TC. Small adenocarcinomas of the esophagogastric junction: association with intestinal metaplasia and dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2002 Jun;97(6):1375-80.
- 5- Grimley CE, Holder RL, Loft DE et al. Helicobacter pylori-associated antibodies in patients with duodenal ulcer, gastric and oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 May;11(5):503-9.
- 6- Quddus MR, Henley JD, Sulaiman RA et al. Helicobacter pylori infection and adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus. *Hum. Pathol.* 1997 Sep;28(9):1007-9.
- 7- Wright TA, Myskow M, Kingsnorth AN. Helicobacter pylori colonization of Barrett's esophagus and its progression to cancer. *Dis. Esophagus* 1997 Jul;10(3):196-200.
- 8- Edelstein ZR, Bronner MP, Rosen SN et al. Risk factors for Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a community clinic-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2009 Apr;104(4):834-42
- 9- Stein HJ, Siewert JR. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. *Dysphagia* 1993;8(3):276-88.
- 10- Blaser MJ. Helicobacter pylori and Related Organisms. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York:Churchill Livingstone; 2000;2285-93.
- 11- Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS et al. Long-term sequelae to Helicobacter pylori gastritis. *Lancet*. 1995 Jun 17; 345(8964):1525-8.
- 12- Weston AP, Badr AS, Topalovski M et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric Helicobacter pylori infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000 Feb;95(2):387-94
- 13- Labenz J, Blum AL, Bayerdörffer E et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1997 May;112(5):1442-1447.
- 14- Werdmuller BF, Loffeld RJ. Helicobacter pylori infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 1997 Jan;42(1):103-5.
- 15- Stein HJ, Siewert JR. Barrett's esophagus: pathogenesis, epidemiology, functional abnormalities, malignant degeneration, and surgical management. *Dysphagia* 1993;8(3):276-88.