

Özofagus Kanseri ve *Helicobacter pylori*

Esin KORKUT

Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Dünyada kanser tipleri arasında %4,2 görülme oranıyla sekizinci sırada olan özofagus kanserleri, ölüm sıklığı açısından altıncı sırada yer almaktadır (1). Türkiye'de ise tüm kanserlerin %2'sini oluşturmakta ve en sık Doğu Anadolu bölgesinde görülmektedir (2).

Özofagus kanserlerinin çoğunluğunu yassı hücreli karsinomalar ve adenokarsinomalar oluşturur ve bunlar arasında belirgin epidemiyolojik ve etiyolojik farklılıklar bulunmaktadır.

Özofagusun yassı hücreli kanseri genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülürken, adenokarsinomu ise gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (3). Yassı hücreli karsinom Çin, Kazakistan, Özbekistan, Türkmenistan, Afganistan, Kuzeydoğu İran, Hindistan ve Latin Amerika'nın bazı bölgelerinde endemiktir (4). Ülkemizde ise en sık Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde görülmektedir (5). Erkeklerde kadınlara oranla 2-5 kat daha sık görülür. Ancak Çin ve İran gibi bazı yüksek riskli bölgelerde kadın-erkek oranı eşitlenmektedir. Yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar ve 70 yaşında pik yapar.

Özofagusun genişleme özelliği nedeniyle tümörler lümeni belirgin olarak daraltıp, ileri boyutlara ulaşmasına kadar klinik bulgu vermez ve hastalar sıklıkla ilerlemiş hastalık evresinde disfaji, kilo kaybı, regürjitasyon, retrosternal veya epigastrik ağrı gibi semptomlarla başvururlar (6).

Özellikle Batı ülkelerinde görülen yassı hücreli karsinomanın %90'ında tütün ve alkol kullanımı önemli rol oynamaktadır.

Etiyolojisinde rol oynayan faktörler Tablo 1'de belirtilmiştir (Tablo 1).

Helicobacter pylori'nin (*H. pylori*) özofagus kanserinde rol oynadığına dair yayınlar mevcuttur. *H. pylori* enfeksiyonu yassı hücreli özofagus kanseri riskini artırırken, adenokanser riskini azaltmaktadır (3).

H. pylori enfeksiyonunun nitrozamin üretimini stimüle ederek yassı hücreli özofagus karsinomasına yol açtığı ileri sürülmektedir (7).

Nitrozaminler özofagus kanser etiyolojisinde tanımlanan en güçlü ve stabil karsinogenik faktördür. Farelerde küçük dozlarda bile özofagus karsinomasına yol açtığı gözlenmiştir. Hayvanlarda karsinogen olarak rol oynadığı bilenen 20'den fazla çeşidi mevcut olup N-nitro bileşikleri tuzlu sebze ve balıklarda mevcuttur (8).

Özofagus kanseri ilişkili mortalite (özellikle yassı hücreli karsinoma) endojen nitrojen üretimi ile korele olduğu ekolojik bir çalışmada bildirilmiştir (9).

H. pylori ilişkili atrofik gastrit bakteriyel aşırı üretime neden olarak bu da intragastrik nitrozasyona neden olabileceği ileri sürülmektedir (10).

H. pylori ile enfeksiyonu, özellikle CagA-pozitif suşları özofagus yassı hücreli karsinoma için risk faktörü olabilir. Literatür tarandığında bu konu ile ilgili birkaç araştırma mevcuttur.

Tablo 1. Yassı hücreli karsinoma etyolojisinde rol oynayan faktörler

Tütün ve alkol kullanımı
Beslenme ile ilgili faktörler
Sıcak yiyecek ve içecekler
Nitrozaminleri içeren küflenmiş veya salamura yiyecekler
Vitamin A ve C eksikliği, çinkodan fakir diyet
Radyasyon maruziyeti
Fungal toksinler
Predispozan hastalıklar
Plummer Winson sendromu
Tylozis
Akalazya
Çölyak hastalığı

Çin'den yapılan vaka-kontrol çalışmasında CagA-pozitif suşlar ile özofagus yassı hücreli kanser arasında ilişki olduğunu gösterilmiştir (11).

Ye W. ve ark. yaptığı çalışmada özofagus yassı hücreli karsinoma olan hastalarda CagA-pozitif suşların kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamışlardır (12). Bu fark özellikle gastrik atrofi olan vakalarda daha belirgin olarak tespit edilmiştir. Dolaylı olarak karşılaştırıldığında ise gastrik atrofi olan vakalarda özofagus yassı hücreli kanser riski artmış olarak saptanmıştır. Gastrik atrofi CagA-pozitif *H. pylori* enfeksiyonundan yassı hücreli özofagus kanseri arasında ara basamak olabilir.

CagA-pozitif *H. pylori* enfeksiyonu gastrik atrofiyi ara yolak

olarak kullanarak özofagus yassı hücreli karsinoma riskini artırıyor gözükmektedir.

Gastrik atrofide aklorhidri ya da şiddetli hipoklorhidri aerobik ve anaerobik bakteriyel floranın aşırı üretimine neden olarak nitratların nitritlere dönüşümüne bu da N-nitrozo bileşiklerine dönüşüme yol açmaktadır (10).

Bu tümör tipinde N-nitrozaminler önemli çevresel faktör olarak rol oynamaktadır (7). Nitekim Nitrozamin ve diğer alkilasyon maddelerin DNA alkilasyon ürünü olan O6- metilde-oksiganazın özofagus yassı hücreli kanser riski yüksek olan alanlarda yaşayan vakalarda tespit edilmiştir (13). *H. pylori* tarafından oluşturulan şiddetli atrofik gastrit anaerobik bakterilerin üremesine neden olarak intragastrik nitrozasyona yol açar (10). Gastrik nitrozaminler reflü ya da superfisyial gastroözofajial venöz pleksus aracılığı ile özofagus mukozasına ulaşır. Sitokrom P450 izoformları özofagusta nitrozaminleri karsinojen maddelere aktive edebilir (14). Özetle endojen nitrozaminler özofagus yassı hücreli karsinoma etyolojisinde rol oynuyor görülmektedir.

Sonuç olarak CagA-pozitif *H. pylori* artmış özofagus yassı hücreli karsinoma ile ilişkili görülmektedir. *H. pylori* gastrik atrofide önemli bir mediatördür. Özellikle gastrik atrofinin saptandığı vakalarda *H. pylori*'nin suş tiplendirmesinin yapılması eradikasyon için değerlendirilmesi önemli görülmektedir.

H. pylori ve özofagus kanseri ile ilgili yapılacak çalışmalar *H. pylori*'nin özofagus yassı hücreli karsinoma hatta Barrett's özofagus, adenokarsinomadaki önemini ortaya çıkaracaktır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108.
2. Koruk M, Onuk MD, Gürsan N, et al. Özofagus kanseri: Klinik, endoskopik ve histopatolojik özellikleri. Endoskopi 2000;11:1-5.
3. Mao WM, Zheng WH, Ling ZQ. Epidemiologic risk factors for esophageal cancer development. Asian Pac J Cancer Prev 2011; 12:2461-6.
4. Huang J, Bashir M, Janettoni MD. Carcinoma Of The Esophagus. General Thoracic Surgery. Eds.: Shields TW, Lo Cicero III J, Reed CE, Feins RH in. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2009. 7th Edition, p.1984-2016.
5. Tuncer İ, Uygan İ, Kösem M, et al. Van ve çevresinde görülen üst gastrointestinal sistem kanserlerinin demografik ve histopatolojik özellikleri. Van Tıp Derg 2001; 8:10-3.
6. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. New Engl J Med 2003; 349:2241-52.
7. Craddock VM. Aetiology of oesophageal cancer: some operative factors. Eur J Cancer Prev 1992; 1:89-103
8. Morita M, Kumashiro R, Kubo N, et al. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: epidemiology, clinical findings, and prevention. Int J Clin Oncol 2010; 15:126-34.
9. Wu Y, Chen J, Ohshima H, et al. Geographic association between urinary excretion of N-nitroso compounds and oesophageal cancer mortality in China. Int J Cancer 1993; 54:713-9.
10. Houben GM, Stockbrugger RW. Bacteria in the aetio-pathogenesis of gastric cancer: a review. Scand J Gastroenterol Suppl 1995; 212:13-8.

11. Limburg PJ, Dawsey SM, Qiao Y, et al. Helicobacter pylori seropositivity and esophageal squamous cancer risk in Lianxian, China. Gastroenterology 2000; 118:A724.
12. Ye W, Held M, Lagergren J, et al. Helicobacter pylori infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. J Natl Cancer Inst 2004; 96:388-96.
13. Umbenhauer D, Wild CP, Montesano R, et al. O(6)-methyldeoxyguanosine in oesophageal DNA among individuals at high risk of oesophageal cancer. Int J Cancer 1985; 36:661-5.
14. Lechevrel M, Casson AG, Wolf CR, et al. Characterization of cytochrome P450 expression in human oesophageal mucosa. Carcinogenesis 1999; 20:243-8.



FRANÇOIS DE LA ROCHEFOUCAULD
(1613-1680)

*Yapılan iş ne kadar parlak olursa olsun, yüksek bir amacın sonucu değilse,
büyük sayılmamalıdır.*