

The Relationship between the Presence of *Helicobacter Pylori* in the Normal Mucosa Adjacent to Tumor and the Degree of Differentiation in the Gastric Carcinoma. A Retrospective Analysis of 104 Gastrectomy Cases

Mide Karsinomunda Tümörün Diferansiasyon Derecesi İle Tümöre Komşu Normal Mukozadaki *Helicobacter Pylori* Varlığı Arasındaki İlişki. 104 Gastrektomi Vakasının Retrospektif Analizi

Mahir Tayfur¹ , Mecdi Gürhan Balcı¹ , Gülay Sınmaz Akalın² 

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, Erzincan, Türkiye

²İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Tayfur M, Balcı MG, Sınmaz Akalın G. The Relationship between the Presence of *Helicobacter Pylori* in the Normal Mucosa Adjacent to Tumor and the Degree of Differentiation in the Gastric Carcinoma. A Retrospective Analysis of 104 Gastrectomy Cases. Arch Basic Clin Res 2019; 1(2): 58-63.

ORCID IDs of the authors: M.T. 0000-0001-7137-5465; M.G.B. 0000-0003-3713-3344; G.S.A. 0000-0002-1112-9059.

ABSTRACT

Objective: To determine whether there is a relationship between the degree of differentiation of the tumor in patients with gastric carcinoma and *Helicobacter pylori* in the normal mucosa adjacent to the tumor.

Materials and Methods: 104 gastrectomy materials with carcinoma operated due to cancer at Istanbul Haseki Education and Research Hospital were examined retrospectively. Gastrectomy materials were fixed with 10% formalin. The paraffin blocks were prepared from tissue samples. 4 microns thick sections were taken from the blocks. The relationship between the presence of *Helicobacter pylori* in the mucosa adjacent to tumor and the degree of differentiation of gastric carcinoma was investigated. Descriptive summary statistics were obtained for all independent and outcome variables. Statistically significant p value was accepted to be less than 0.05. Statistical analysis was performed using SPSS statistical software (IBM SPSS Statistic for Windows, Version 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results: Of the 104 carcinoma cases in the stomach, 5 were well-differentiated (4.8%), 20 were moderately differentiated (19.2%), 55 were low differentiated (52.9%), and 24 were undifferentiated (23.1%). *Helicobacter pylori* was found in 47 (45%) of 104 cases. *Helicobacter pylori* was observed in 4 (4.8%) of 5 well-differentiated carcinoma, in 13 (65%) of 20 moderately differentiated carcinomas, in 25 (45.4%) of 55 low-differentiated carcinomas, and in 5 of 24 undifferentiated carcinomas.

ÖZ

Amaç: Mide karsinomu vakalarında tümörün diferansiasyon derecesi ile tümöre komşu normal mukozadaki *Helicobacter pylori* varlığı arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kanser sebebiyle ameliyat edilen karsinom özelliğine sahip 104 gastrektomi materyali retrospektif olarak incelendi. Gastrektomi materyalleri %10'luk formalin ile tesbit edildi. Doku örneklerinden parafin bloklar hazırlandı. Bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen-Eosin ve Giemsa ile boyandı. Mide karsinomunun diferansiasyon derecesi ile tümöre komşu normal mukozadaki *Helicobacter pylori* varlığı arasındaki ilişki incelendi. Tüm bağımsız ve sonuç değişkenleri için tanımlayıcı özet istatistikler elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerinin 0,05'ten küçük olduğu kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS istatistiksel yazılımı (Windows için IBM SPSS Statistic, Sürüm 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Midedeki 104 karsinom vakasının 5'i iyi diferansiye (%4,8), 20'si orta diferansiye (%19,2), 55'i az diferansiye (%52,9), ve 24'ü indiferansiye (%23,1) idi. 104 vakanın 47'sinde (%45) *Helicobacter pylori* izlendi. 5 iyi diferansiye karsinomun 4'ünde (%80), 20 orta diferansiye karsinomun 13'ünde (%65), 55 az diferansiye karsinomun 25'inde (%45,4) ve 24 indiferansiye karsinomun 5'inde *Helicobacter pylori* (%20,8) izlendi.

Sonuç: Mide karsinomunda tümör diferansiasyon derecesinin

This study was presented at the International Eurasian Conference on Biological and Chemical Sciences, 26-27 April 2018, Ankara, Turkey.

Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Mahir Tayfur **E-mail / E-posta:** drmahirtayfur@gmail.com



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Submitted / Geliş Tarihi: 24.10.2019

Accepted / Kabul Tarihi: 03.12.2019

Conclusion: In parallel with the decrease in tumor differentiation in gastric carcinoma, the presence of Helicobacter pylori in normal mucosa adjacent to the tumor was decreased. Statistically significant difference was found ($p<0.05$).

Keywords: Gastric carcinoma, differentiation, Helicobacter pylori

GİRİŞ

Mide, sindirim sisteminin bir parçasını oluşturan ve özofagus ile duodenum arasında bulunan bir organdır. Makroskobik olarak, proksimalden distale doğru kardial, fundus, korpus ve pilorik antrum olarak ayrılır. Mide duvarı, içeriden dışarıya doğru mukozal, submukozal, muskularis propria ve serozadan oluşur.

Organ kanserleri arasında görülme sıklığı açısından 1900'lerde ilk sırada bulunan mide kanseri günümüzde dünyada bütün kanserler arasında görülme sıklığı açısından dördüncü, ölümlerde ise ikinci sıradadır (1, 2). Türkiye'de ise erkeklerde en sık görülen ikinci kanser, kadınlarda da en sık görülen altıncı kanser türüdür (3). Genelde 50 yaşın üzerinde görülür, 40 yaşın altında nadirdir. Genç mide kanserleri hastalarının yaşlı hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü klinik ve patolojik özellikleri vardır (4, 5). Erkek/kadın oranı 1,5-3,2 / 1'dir (6-8). Mide kanserlerinin %95'ini mukozadan gelişen karsinomlar, %5'ini ise lenfoma, leiomyosarkom ve diğer kanserler oluşturur (3, 9)

Adenomatöz polipler, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi mide karsinomunun öncü lezyonlarıdır. Bu lezyonların görüldüğü mide mukozasında karsinom görülme sıklığı artar. Mide karsinomunun gelişimi sırasıyla kronik gastrit, kronik atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve adenokarsinom şeklindedir (10).

Makroskobik olarak mide karsinomu gelişim evresine göre erken mide kanseri ve ileri mide kanseri olarak 2 gruba ayrılır. Erken mide kanseri, lenfatik tutulumdan bağımsız olarak mukozal ve submukozal ile sınırlıdır (11). Histolojik olarak erken gastrik karsinomun en sık görülen şekli iyi diferansiye olandır (3).

İleri mide kanseri, makroskobik olarak Borrmann sınıflandırması kullanılarak polipoid, fungating (iyi sınırlı ülseröz), ülseroinfiltratif ve diffüz infiltratif olarak 4 gruba ayrılır (12).

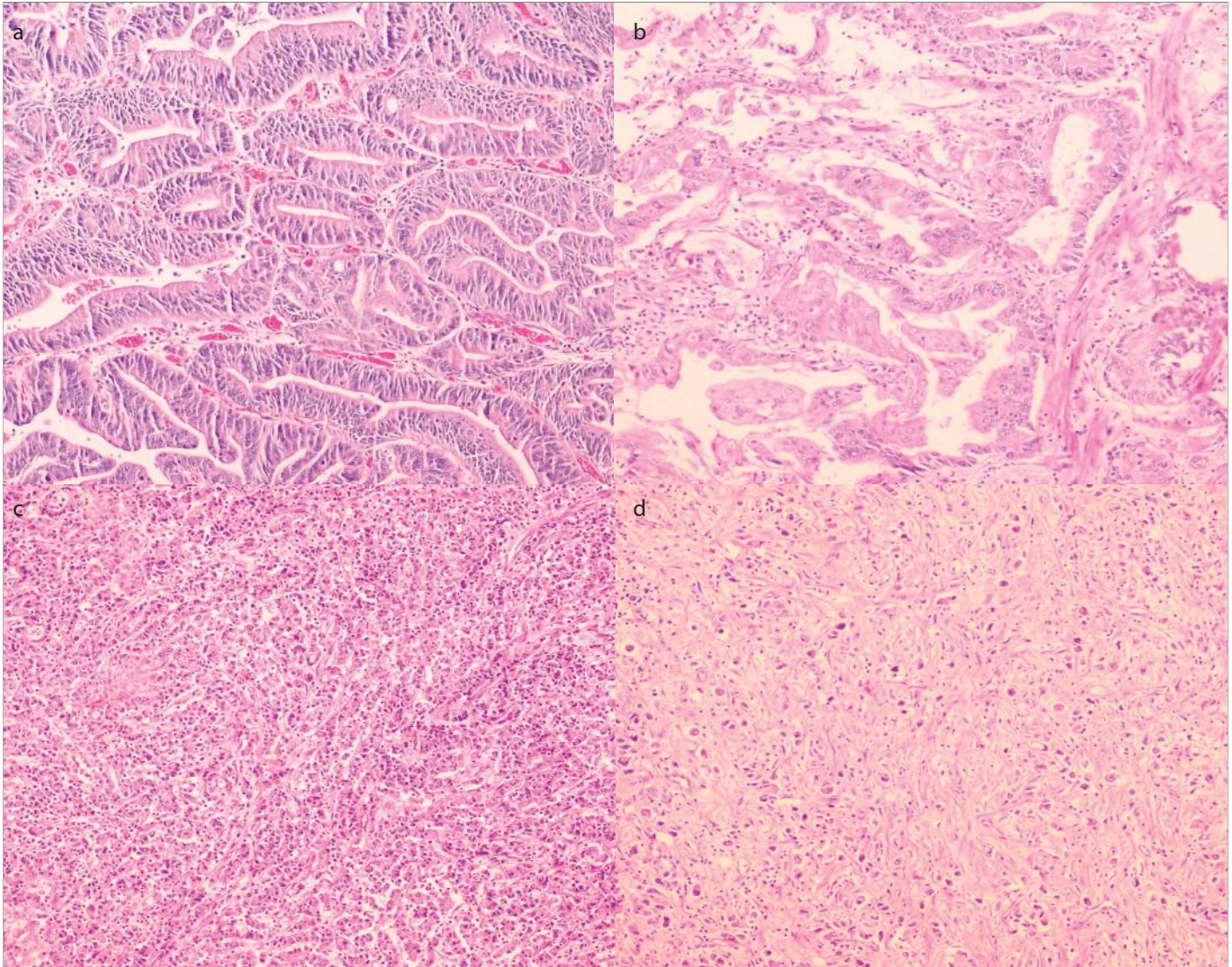
Mide karsinomunda mikroskobik olarak Ming, Lauren ve WHO sınıflandırmaları kullanılır. Ming sınıflaması ekspansiyon tip ve infiltratif tip olmak üzere 2 gruba ayrılır. Lauren sınıflaması intestinal tip, diffüz tip ve sınıflandırılmamış tip olarak 3 gruba ayrılır. WHO sınıflandırması adenokarsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, indifferansiye karsinom ve diğerleri olmak üzere 6 gruba ayrılır. Ming sınıflamasındaki ekspansiyon tipinde, Lauren sınıflamasındaki intestinal tipde olduğu gibi tümör yapıları çevre dokudan keskin bir sınır ile ayrılır. Ming sınıflamasında infiltratif tip ekspansiyon tip-

ten, Lauren sınıflamasında ise diffüz tip intestinal tipten daha kötü prognoza sahiptir. WHO sınıflamasında ise küçük hücreli ve indifferansiye karsinom daha kötü prognoza sahiptir (13-15). Diferansiasyon tümör hücresinin köken aldığı hücreden farklılaşmasını ifade eder. Grade ise derece demek olup kanser dokusunun malignite derecesi ve farklılaşmasının sınıflandırılmasıdır. Normal hücreler, köken aldıkları hücreden tam olarak farklılaşmış yani diferansiye olmuş hücrelerdir (16, 17).

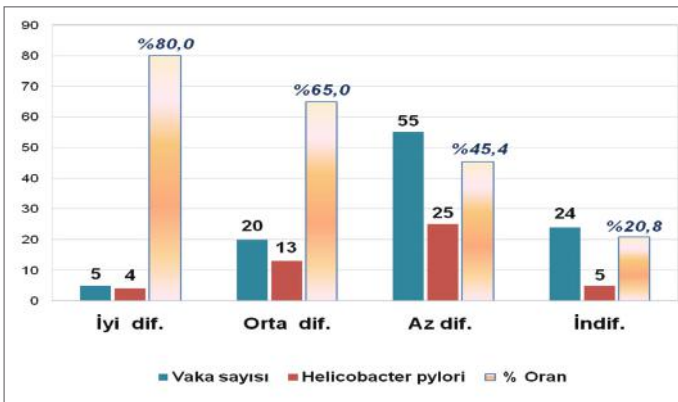
Anahtar Kelimeler: Mide karsinomu, diferansiasyon, Helicobacter pylori

Mide karsinomları midede en sık 1/3 distalde, ardından 1/3 proksimal bölümde görülür (3). Mide kanserleri de diğer kanserler gibi diferansiasyonlarına göre iyi, orta, az diferansiye ve indifferansiye olarak sınıflandırılırlar. Diferansiasyon ile grade arasında ters orantı mevcuttur. Yani diferansiasyon iyi ise grade düşük, diferansiasyon az ise grade yüksektir. Diferansiasyon derecesi hastalığın stage (evre) ini etkilemektedir. Tümör hücrelerinin diferansiasyonu arttıkça yani grade'i azaldıkça kanserlerin nüks ve metastazı daha azalır. Dolayısıyla stage'i daha düşük olur ve prognoz daha iyi olur. Diferansiasyon derecesi azaldıkça da stage artar ve dolayısıyla prognoz daha kötü olur. İyi diferansiye tümör hücreleri, köken aldığı hücrelere çok benzerler. Nükleer atipi azdır. Malignitesi en az olan tümörler olup daha iyi davranışa sahiptirler. Orta derece diferansiye tümör hücreleri, köken aldığı hücrelere orta derecede benzerler. Nükleer atipi orta derecededir. Malignitesi ve davranışı iyi ve az diferansiye tümörler arasındadır. Az diferansiye tümör hücreleri köken aldığı hücrelere az benzer. Nükleer atipi daha da belirgindir ve daha kötü davranışa sahiptirler. İndifferansiye tümör hücreleri ise köken aldığı normal hücrelere hiç benzemezler. Nükleer atipi en çoktur. Bu tümörler malignitesi en yüksek olan tümörler olup en kötü davranışa sahiptirler (16, 17).

Diferansiasyon, adenokarsinomlarda bez yapıların farklılaşma derecesine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmaktadır. Grade x: Tesbit edilemeyen. Grade 1: İyi diferansiye (tümörün %95'i gland dokusundan oluşmaktadır). Grade 2: Orta diferansiye (tümörün %50-95'i gland dokusundan oluşmaktadır). Grade 3: Az diferansiye (tümörün %49'undan azı gland dokusundan oluşmaktadır). Grade 4: İndifferansiye. Tubüler karsinomlar genellikle diferansiasyon açısından derecelendirilmezler ve iyi diferansiye olarak kabul edilirler. Taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar diferansiasyon açısından genellikle kötü diferansiye olarak derecelendirilirler. Küçük hücreli karsinomlar ve indifferansiye tümörler grade 4 olarak değerlendirilirler (3, 17).



Şekil 1 a-d. a) İyi diferansiye adenokarsinom. (HEx200), b) Orta diferansiye adenokarsinom. (HEx200), c) Az diferansiye adenokarsinom. (HEx200), d) İndiferansiye karsinom. (HEx200).



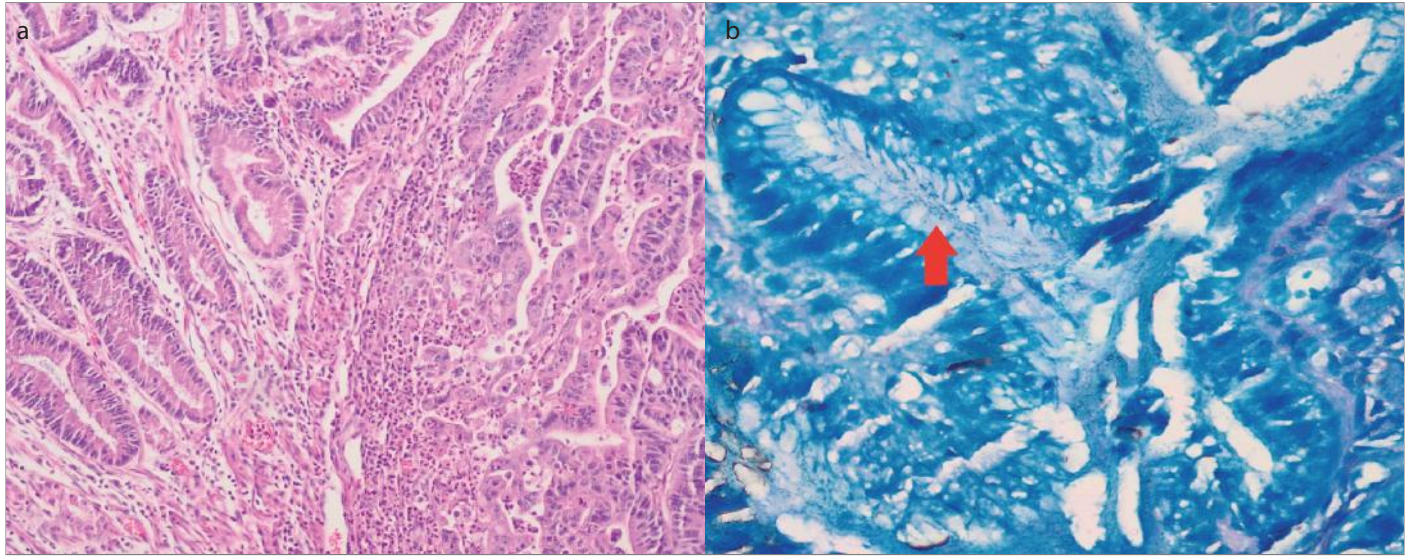
Şekil 2. Tümörlerin diferansiasyonu ile tümöre komşu normal mukozadaki *Helicobacter pylori* varlığının oranı.

Helicobacter pylori, mide mukozasında bulunan 4-6 kutuplu flagella içeren gram negatif, spiral şekilli bir mikroaerofilik bakteridir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, gastrit, peptik ülser ve gastrik adenokarsinomun en çok tanınan risk fak-

törü ve ana sebebidir. *Helicobacter pylori* esas olarak hücre dışı bulunsa da, bazı çalışmalar mide mukozasına ve mide lenf bezlerine yayıldığına dair kanıtlar göstermektedir (18-21). Bu bakteri türü, dünya nüfusunun yarısından fazlasının midesinde bulunmakla beraber sadece çok küçük bir oranda enfekte ederek adenokarsinom geliştirmektedir (2, 22). Veriler, ileri mide karsinomaların tümör dokusunda ve ameliyat edilen mide tümörüne komşu normal mukozada yüksek *Helicobacter pylori* prevalansının hipotezini doğrulamaktadır (23). *Helicobacter pylori* WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kanserojen bir ajan olarak tanımlanmaktadır (24).

GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kanser sebebiyle ameliyat edilen karsinom özelliğine sahip olan 104 gastrektomi materyali incelendi. Gastrektomi materyalleri %10'luk formalin ile tesbit edildi. Her gastrektomi materyalinden doku örnekleri alındı. Doku örneklerinden



Şekil 3. a, b. a) İyi diferansiye adenokarsinom (sağ), normal mukozada (sol). (HEx100). b) Tümöre komşu normal mukozada glandin lümeninde *Helicobacter pylori*'ler (Kırmızı ok). (Giemsa x400).

parafin blokları hazırlandı. Bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyondan sonra Hematoksilen-Eosin ve Giemsa boyaları ile boyandı. Vakalar tümöre komşu normal mukozadaki *Helicobacter pylori* varlığına göre pozitif ve negatif olarak ayrıldı. Mide karsinomunun diferansiasyon derecesi ile tümöre komşu normal mukozadaki *Helicobacter pylori* varlığı arasındaki ilişki incelendi.

İstatistiksel Analiz

Tüm bağımsız ve sonuç değişkenleri için tanımlayıcı özet istatistikler elde edildi. İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerinin 0,05'den küçük olduğu kabul edildi. İstatistiksel analiz SPSS istatistiksel yazılımı (Windows için IBM SPSS Statistic, Sürüm 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapıldı.

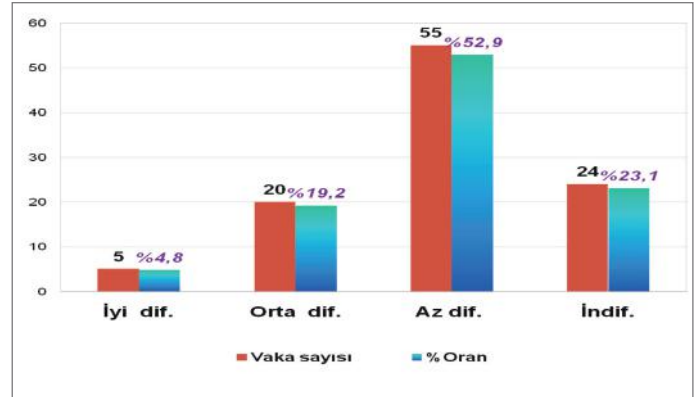
BULGULAR

Midedeki 104 karsinom vakasının 5'i iyi diferansiye (%4,8), 20'si orta diferansiye (%19,2), 55'i az diferansiye (%52,9) ve 24'ü indifferansiye (%23,1) idi. (Şekil 1, 2).

Mide karsinomunun diferansiasyon derecesi ile tümöre komşu normal mukozadaki *Helicobacter pylori* varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde; 104 vakanın 47'sinde (%45) *Helicobacter pylori* izlendi (Şekil 3). Karsinomların diferansiasyonlarına göre dağılımında; 5 iyi diferansiye karsinomun 4'ünde (%80), 20 orta diferansiye karsinomun 13'ünde (%65), 55 az diferansiye karsinomun 25'inde (%45,4) ve 24 indifferansiye karsinomun 5'inde *Helicobacter pylori* (%20,8) izlendi (Şekil 4).

TARTIŞMA

Çalışmamızda 104 vakanın 47' sinde (%45) tümöre komşu normal mukozada *Helicobacter pylori* varlığı izlendi. Araújo-Filho ve ark.'nın (23) 56 vakalık çalışmasın-



Şekil 4. Tümörlerin diferansiasyon oranı.

da bu oran %53,5 olarak bulundu. Çalışmamızdaki oran Araújo-Filho ve ark.'nın (23) çalışmasındaki oranına göre daha düşüktü.

Araújo-Filho ve ark.'nın (23) çalışmasında tümör bölgele-
rindeki *Helicobacter pylori* varlığının oranı (%60,7), tümör dışı bölgelerindeki orandan daha yüksekti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışmamızda 104 vakanın 47'sinde (%45) *Helicobacter pylori* izlenirken karsinomların diferansiasyona göre dağılımında 5 iyi diferansiye karsinomun 4'ünde (%80), 20 orta diferansiye karsinomun 13'ünde (%65), 55 az diferansiye karsinomun 25'inde (%45,4) ve 24 indifferansiye karsinomun 5'inde *Helicobacter pylori* (%20,8) izlendi. Tümörde diferansiasyon azaldıkça tümöre komşu normal mukozadaki *Helicobacter pylori* varlığında da bir azalma görüldü.

Mevcut yayınlarda genelde tümörün diferansiasyon derecesinden ziyade tümörün histopatolojik gelişim tipi ile *Helicobacter pylori* arasındaki ilişki incelenmekte idi. Bu araştırmaların bir kısmında Lauren sınıflaması kullanıldı.

Lauren sınıflamasında mide karsinomları histolojik olarak intestinal, diffüz ve sınıflandırılmayan olarak 3 tipe ayrılır. Bunlardan intestinal tip diffüz tipten daha iyi bir prognoza sahiptir. Araújo-Filho ark.'ın (23) erken mide karsinomları *Helicobacter pylori* varlığı intestinal tipte (%63,6) diffüz tipten (%54,5) daha fazla bulunmuştur. Benzer şekilde Wang ve ark.'ın (25) ileri mide karsinomları ilgili çalışmasında da *Helicobacter pylori* varlığı intestinal tipte diffüz tipten daha fazla bulunmuştur. Çalışmamızdaki tümör diferensiasyon derecesi açısından, intestinal tip iyi ve orta diferansiye karsinom görünümüne daha yakın, diffüz tip ise az ve indiferansiye karsinoma daha yakın olarak düşünülebilir. Çalışmamızdaki sonuca benzer şekilde diferansiasyon arttıkça tümöre komşu normal mukozada *Helicobacter pylori*'nin varlığının arttığını söyleyebiliriz.

Mide karsinomunun diferansiasyon derecesi ile tümöre komşu normal mukozadaki *Helicobacter pylori* varlığı arasındaki ilişki konusunda literatürde benzer yayınlar çok az olup çalışmamızın bu alanda yapılacak diğer benzer araştırmalara faydalı olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Mide karsinomunda tümör diferansiasyon derecesinin azalmasına paralel şekilde tümöre komşu normal mukozada *Helicobacter pylori* varlığında azalma görüldü. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.05$).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of local ethics committee.

Informed Consent: Informed consent is not necessary due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept – M.T.; Design – M.T.; Supervision – G.S.A.; Resources – M.T., M.G.B.; Materials – M.T.; Data Collection and/or Processing – M.T.; Analysis and/or Interpretation – M.T., M.G.B.; Literature Search – M.T.; Writing Manuscript – M.T.; Critical Review – G.S.A.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı yerel etik kurulundan alınmıştır.

Hasta Onamı: Retrospektif dosya verisine dayanan çalışma olması nedeniyle yazılı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – M.T.; Tasarım – M.T.; Denetleme – G.S.A.; Kaynaklar – M.T., M.G.B.; Malzemeler – M.T.; Veri Toplanması ve/

veya İşlemesi – M.T.; Analiz ve/veya Yorum – M.T., M.G.B.; Literatür Taraması – M.T.; Yazıyı Yazan – M.T.; Eleştirel İnceleme – G.S.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer: epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 239-48. [CrossRef]
2. Correa P, Piazuelo MB. *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Adenocarcinoma. *US Gastroenterol Hepatol Rev* 2011; 7: 59-64.
3. Kayacetin S. Approach to Gastric Cancers. *J Gastric Disord Ther* 2016; 2: 10.16966/2381-8689.119 [CrossRef]
4. Gore R. Gastrointestinal cancer. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 295-310.
5. Theuer CP1, Kurosaki T, Taylor TH, Anton-Culver H. Unique features of gastric carcinoma in the young: a population-based analysis. *Cancer* 1998; 83: 25-33. [CrossRef]
6. Luo G, Zhang Y, Guo P, Wang L, Huang Y, Li K. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int J Cancer* 2017; 141: 1333-44. [CrossRef]
7. Yu J, Guo Z. Age trend of the male to female sex ratio in surgical gastric cancer patients at a single institution. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 269. [CrossRef]
8. Sun B, Ma T, Ding J, Ai S, Cao M, Zhu Z, et al. Original Article Gender differences of risk factors for early gastric cancer with lymph node metastasis. *Int J Clin Exp Med* 2017; 10: 10542-7.
9. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975- 2014, National Cancer Institute. Based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017. Available from: [https://seer.cancer.gov.csr/1975 2014/](https://seer.cancer.gov.csr/1975%2014/) [Last accessed on 18 April 2019].
10. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Gastroenterol Clin North Am* 2013; 42: 261-84. [CrossRef]
11. Murakami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monohr Cancer Res* 1971; 11: 53-5.
12. Borrmann R. Geschwulste des magens. In: Henke F, Lubarsch O, editors. *Handbuch spez pathol anat und histo*. Berlin: Springer-Verlag; 1926. p.864-871. [CrossRef]
13. Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39: 2475-85. [CrossRef]
14. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49. [CrossRef]
15. Cimerman M, Repse S, Jelenc F, Omejc M, Bitenc M, Lamovec J. Comparison of Lauren's, Ming's and WHO histological classifications of gastric cancer as a prognostic factor for operated patients. *Int Surg* 1994; 79: 27-32.
16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds). *Robbins Basic Pathology*. 9th edition. Elsevier Saunders. Philadelphia. 2013: p.162-166.

17. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 71: 127-64. [\[CrossRef\]](#)
18. Ito T, Kobayashi D, Uchida K, Takemura T, Nagaoka S, Kobayashi I, et al. Helicobacter pylori invades the gastric mucosa and translocates to the gastric lymph nodes. Lab Invest 2008; 88: 664-81. [\[CrossRef\]](#)
19. Necchi V, Candusso ME, Tava F, Luinetti O, Ventura U, Fiocca R, et al. Intracellular, intercellular, and stromal invasion of gastric mucosa, preneoplastic lesions, and cancer by Helicobacter pylori. Gastroenterology 2007; 132: 1009-23. [\[CrossRef\]](#)
20. Ozbek A, Ozbek E, Dursun H, Kalkan Y, Demirci T. Can Helicobacter pylori invade human gastric mucosa?: an in vivo study using electron microscopy, immunohistochemical methods, and real-time polymerase chain reaction. J Clin Gastroenterol 2010; 44: 416-22. [\[CrossRef\]](#)
21. Rocco A, Nardone G. Diet, H pylori infection and gastric cancer: Evidence and controversies. World J Gastroenterol 2007; 13: 2901-12. [\[CrossRef\]](#)
22. Polk DB, Richard, Peek RM. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. Nat Rev Cancer 2010; 10: 403-14. [\[CrossRef\]](#)
23. Araújo-Filho I, Brandão-Neto J, Pinheiro LA, Azevedo IM, Freire FH, Medeiros AC. Prevalence of Helicobacter pylori infection in advanced gastric carcinoma. Arq Gastroenterol 2006; 43: 288-92. [\[CrossRef\]](#)
24. Lahner E, Annibale B. Letter: gastric cancer and pernicious anaemia—often Helicobacter pylori in disguise—authors' reply. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37: 765-6. [\[CrossRef\]](#)
25. Wang X, Wei M, Sun Z. An association study of histological types of gastric carcinoma with Helicobacter pylori infection. Cell Biochem Biophys 2014; 70: 1283-7. [\[CrossRef\]](#)