

Επιδημιολογικά δεδομένα

Ευστάθιος Παπαβασιλείου

Ο καρκίνος του στομάχου (αδενοκαρκίνωμα) παρά την πτωτική τάση που έχει, είναι ο συχνότερος καρκίνος στην Ασία, ο τρίτος σε συχνότητα στην Ανατολική, Νότια Ευρώπη και Νότια Αμερική και ο τέταρτος σε συχνότητα καρκίνος παγκόσμια.¹ Τα θεραπευτικά αποτελέσματα δεν είναι ικανοποιητικά, ακόμα και σε ανακάλυψη του καρκίνου σε πρώιμα στάδια και στις ΗΠΑ παραμένουν σε ποσοστά μικρότερα του 25%. Εξαιρέση αποτελεί η Ιαπωνία, όπου με τη συστηματική ενδοσκοπική παρακολούθηση και την έγκαιρη ανακάλυψη του καρκίνου όταν ακόμα περιορίζεται στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο χιτώνα (early cancer), η 5ετής επιβίωση υπερβαίνει το 90%.²

Ιστολογικά τα αδενοκαρκινώματα διακρίνονται σε εντερικού τύπου και διαχύτου τύπου. Τα εντερικού τύπου είναι κυρίως επεκτατικά, επικρατούν σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, είναι συχνότερα στους άνδρες και στις μεγάλες ηλικίες, έχουν καλύτερη πρόγνωση και εμφανίζονται συνήθως σε έδαφος προϋπάρχουσας προκαρκινικής κατάστασης. Τα διαχύτου τύπου είναι διηθητικά, είναι συχνότερα στις γυναίκες και στις νεότερες ηλικίες, έχουν χειρότερη πρόγνωση και δεν συνδέονται με κάποια προκαρκινική κατάσταση.³

Ο καρκίνος του στομάχου μπορεί να διακριθεί ανατομικά σε καρδιακού τύπου και μη-καρδιακού τύπου αδενοκαρκινώματα. Η μείωση της συχνότητας οφείλεται στη μείωση του καρκίνου του κατώτερου στομάχου. Το αδενοκαρκίνωμα της καρδιακής μοίρας μπορεί να προέρχεται από βλεννογόνο

Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος ΓΝΜ "Αμαλία Φλέμινγκ"

οισοφάγου τύπου Barrett ή από βλεννογόνο της καρδιάς του στομάχου. Ο καρκίνος που προέρχεται από οισοφάγο Barrett έχει αυξητικές τάσεις, ενώ της καρδιάς πτωτικές, ακολουθώντας την πορεία του καρκίνου του κατώτερου στομάχου. Τούτο σημαίνει ότι η αύξηση του καρκίνου της καρδιακής μοίρας του στομάχου προέρχεται, στις περισσότερες τουλάχιστον περιπτώσεις, από οισοφάγο Barrett.^{4,5}

Αδενοκαρκίνωμα από βλεννογόνο οισοφάγου τύπου Barrett

Υπολογίζεται ότι η συχνότητα ανάπτυξης καρκίνου από βλεννογόνο Barrett είναι 0,5-2,0% ανά έτος.^{6,7} Με την υπόθεση ότι το *H. pylori* μπορεί να αποικίσει το γαστρικό επιθήλιο του οισοφάγου Barrett έχει προταθεί η συμμετοχή του στην καρκινογένεση του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου. Από διάφορες όμως μελέτες δεν έχει αποδειχθεί ότι το *H. pylori* είναι συχνότερο ή ότι έχει διαφορετική κατανομή στο επιθήλιο Barrett σε σύγκριση με τους μάρτυρες.¹⁰ Έχει όμως αποδειχθεί ότι η φλεγμονή της καρδιακής μοίρας του στομάχου (καρδίτιδα) είναι ίδια σε ασθενείς με και χωρίς γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση και ότι η φλεγμονή αυτή συνδέεται σε στατιστικά σημαντικά βαθμό με την *H. pylori* λοίμωξη. Επίσης ότι η εντερική μετάπλαση της καρδιακής μοίρας του στομάχου συνδέεται επίσης στατιστικά σημαντικά με την *H. pylori* καρδίτιδα, όπως και με την εντερική μετάπλαση σε οποιοδήποτε άλλο μέρος του στομάχου¹¹, δεδομένα που τη διακρίνουν από το επιθήλιο Barrett. Και η διάκριση αυτή συμφωνεί με τα πρόσφατα δεδομένα που προαναφέρονται^{4,5} ότι η ανοδική τάση του καρκίνου της καρδιακής μοίρας του στομάχου οφείλεται στην αύξηση του αδενοκαρκινώματος που αναπτύσσεται σε επιθήλιο Barrett και όχι στην καρδιά του στομάχου.

Η εκρίζωση του *H. pylori* έχει συσχετισθεί με την ανάπτυξη γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης και επομένως δυνητικά με επιθήλιο Barrett. Η σύνδεση όμως αυτή είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική και εξαρτάται από τα στελέχη και την κατανομή του *H. pylori* στο στόμαχο και την προδιάθεση για την ανάπτυξη γαστρο-οισοφαγικής παλινδρόμησης.

Αδενοκαρκίνωμα στομάχου μη-καρδιακού τύπου

Στην παθογένεια εμπλέκονται περιβαλλοντογενείς παράγοντες, γενετικοί παράγοντες και ορισμένες προδιαθεσικές καταστάσεις.⁸

Περιβαλλοντογενείς παράγοντες: Σύνθετοι υδατάνθρακες, αλατισμένα, συντηρημένα σε άλμη ή καπνιστά τρόφιμα, ξηραμένα ψάρια, μαγειρευμένο λάδι, ύπαρξη νιτρικών στα τρόφιμα, κάπνισμα, κατανάλωση αλκοόλ. Με αρ-

νητική συσχέτιση συνδέεται η χρήση ψυγείων και η κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών.

Γενετικοί παράγοντες: Κληρονομικός μη πολυποδιασικός καρκίνος παχέος εντέρου, οικογενής πολυποδίαση παχέος εντέρου, μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA2, ομάδα αίματος A, έλλειψη ή αδρανοποίηση της E-cadherin και μεταβολές των ογκο-κατασταλτικών γονιδίων που εμπλέκονται και στην παθογένεια του καρκίνου του παχέος εντέρου (MCC, APC, DCC).

Προδιαθεσικές καταστάσεις: Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα με εντερική μετάπλαση, λοίμωξη από *H. pylori*, λοίμωξη με ιό Epstein-Barr, κακοήθης αναιμία, έλκος στομάχου, αδενωματώδεις πολύποδες, ευμεγέθεις υπερπλαστικοί πολύποδες, υπερτροφική γαστροπάθεια και σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας.

Η διαδικασία της καρκινογένεσης του εντερικού τύπου του μη-καρδιακού αδενοκαρκινώματος του στομάχου θεωρείται ότι ακολουθεί την παρακάτω πορεία⁹:

Προϋπάρχουσα χρόνια επιφανειακή γαστρίτιδα που προκαλείται από χρόνια *H. pylori* λοίμωξη, κακοήθη αναιμία ή λήψη ενοχοποιούμενων τροφών, η οποία μεταπίπτει σε χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση ⇒ Η γαστρική ατροφία συνοδεύεται από απώλεια τοιχωματικών κυττάρων και επομένως μείωση της έκκρισης γαστρικού οξέος (υποχλωρυδρία ή αχλωρυδρία), μείωση της βιταμίνης C του αυλού και αντισταθμιστική αύξηση της έκκρισης γαστρίνης του ορού η οποία επάγει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών κυττάρων του στομάχου. Εδώ υπεισέρχεται και η γαστρεκτομή (Billroth II) που έχει σαν επακόλουθο υποχλωρυδρία ή αχλωρυδρία και αναγωγή χολής ⇒ Η αύξηση του pH του στομάχου επιτρέπει την ανάπτυξη βακτηριδίων που μετατρέπουν τα νιτρικά της τροφής σε νιτροζο-ενώσεις που δυνητικά είναι καρκινογόνες. Η χρόνια φλεγμονή δυνητικά οδηγεί σε βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, περαιτέρω μείωση της βιταμίνης C και αύξηση της κυτταρικής ανακύκλωσης ⇒ Η αύξηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων που επάγεται από την υπεργαστριναιμία ή/και την αναγωγή χολής, τα αυξημένα επίπεδα καρκινογόνων (νιτροζο-ενώσεις και ελεύθερες ρίζες οξυγόνου) και η ελάττωση των προστατευτικών παραγόντων (βιταμίνης C), δημιουργούν κατάλληλο περιβάλλον για καρκινογένεση σε καταστάσεις με ειδικό υπόστρωμα ή προδιάθεση.

Η χρόνια γαστρίτιδα και η επακόλουθη γαστρική ατροφία → εντερική μετάπλαση → δυσπλασία που προκαλούνται από την *H. pylori* λοίμωξη αποτελούν πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης του στομάχου. Το 40-50% των ατόμων με την *H. pylori* λοίμωξη εμφανίζουν την κατάσταση αυτή, η οποία είναι σπάνια σε άτομα χωρίς τη λοίμωξη και παρατηρείται συνήθως κατά την πορεία της γήρανσης. Η διαταραχή αυτή αυξάνει κατά 8 φορές (διακύμανση

5-90 σε διάφορες μελέτες) τον κίνδυνο για ανάπτυξη εντερικού τύπου καρκίνου στομάχου. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν εμφανίζουν γαστρική ατροφία όλοι οι πάσχοντες από την *H. pylori* λοίμωξη και ότι από αυτούς με γαστρική ατροφία μόνο ένα μικρό ποσοστό θα αναπτύξει καρκίνο. Στην καρκινογένεση συμμετέχουν εκτός από τη γαστρική ατροφία, ο χρόνος που υπάρχει η λοίμωξη, το στέλεχος του ελικοβακτηριδίου, το υπόστρωμα του ατόμου και παράγοντες του περιβάλλοντος. Ο ρόλος της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου στη πρόληψη του μη-καρδιακού τύπου καρκίνου στομάχου και της συμμετοχής της στη γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση και τον καρδιακό τύπο καρκίνου στομάχου δεν έχει διευκρινισθεί και αναμένονται απαντήσεις από μελέτες που είναι σε εξέλιξη.¹²

Επιδημιολογικά δεδομένα

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση του καρκίνου του στομάχου με την *H. pylori* λοίμωξη υποστηρίζονται από τα ευρήματα που ακολουθούν:

- Το ελικοβακτηρίδιο έχει διαπιστωθεί σε φυσιολογικό βλεννογόνο στομάχου ατόμων με καρκίνο στομάχου ή προκαρκινικές καταστάσεις.¹³
- Επάγει την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος σε πειραματόζωα.¹⁴
- Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση καρκίνου στομάχου και αντι-*H. pylori* αντισωμάτων ορού. Σε μια πολυκεντρική μελέτη (EUROGAST)¹⁵ σε 17 πληθυσμούς από 11 Ευρωπαϊκές χώρες, τις ΗΠΑ και την Ιαπωνία αναφέρεται ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου στομάχου σε πληθυσμούς με *H. pylori* λοίμωξη είναι 6 φορές μεγαλύτερος από πληθυσμούς χωρίς τη λοίμωξη. Σε άλλες ελεγχόμενες αναδρομικές μελέτες στις οποίες έγινε σύγκριση αντι-*H. pylori* αντισωμάτων ασθενών με καρκίνο στομάχου με φυσιολογικούς μάρτυρες, βρέθηκε ότι: ο σχετικός κίνδυνος κυμαινόταν μεταξύ 2,8-6,0, ο εκτιμώμενος κίνδυνος μεταξύ 46-63%, ο κίνδυνος αφορούσε κυρίως τον εντερικό τύπο και ότι υπήρχε αρνητική συσχέτιση με τον καρδιακού τύπου καρκίνο στομάχου.¹⁶⁻¹⁸
- Σε δύο μετα-αναλύσεις προοπτικών και αναδρομικών μελετών^{19,20} που διερεύννησαν τη συσχέτιση θετικών αντι-*H. pylori* αντισωμάτων και καρκίνου στομάχου βρέθηκε ότι η *H. pylori* λοίμωξη συνοδευόταν με διπλάσιο κίνδυνο για καρκίνο στομάχου και ότι ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος στους νεότερους ασθενείς.
- Σε μια μελέτη με 279 ασθενείς με καρκίνο στομάχου²¹ βρέθηκε ότι η *H. pylori* λοίμωξη συσχετίζεται και με τον εντερικό τύπο και με τον διάχυτο τύπο του καρκίνου του στομάχου.

- Σε μια πρόσφατη προοπτική μελέτη²² που είχε διάρκεια 7,8 χρόνια, σε 1526 λάπωνες από τους οποίους οι 1246 είχαν *H. pylori* λοίμωξη, έγινε ενδοσκοπηση και ιστολογική εξέταση στην αρχή, σε ένα και σε τρία χρόνια. Το 2,9% (36 ασθενείς) ανέπτυξαν καρκίνο στομάχου. Όλοι είχαν *H. pylori* λοίμωξη.
- Σε μια άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση²³ που περιελάμβανε 12 ελεγχόμενες μελέτες όσον αφορά την ηλικία, το φύλο, τον ιστολογικό τύπο και την ανατομική θέση του καρκίνου και το χρονικό διάστημα από τη λήψη του αίματος έως τη διάγνωση του καρκίνου, με 1228 καρκίνους στομάχου και 3406 μάρτυρες και στις οποίες η *H. pylori* λοίμωξη είχε διαγνωσθεί με αντισώματα, διαπιστώθηκε ότι: Ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου στομάχου μη-καρδιακού τύπου ήταν 5,9 και ότι η *H. pylori* λοίμωξη δεν αύξανε το κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου στη καρδιακή μοίρα του στομάχου.
- Σε άλλη μετα-ανάλυση²⁴ με 16 ελεγχόμενες όσον αφορά το φύλο και την ηλικία μελέτες, με 2284 περιπτώσεις και 2770 μάρτυρες, βρέθηκε ότι η *H. pylori* λοίμωξη με Cag (+) στελέχη αυξάνει κατά 1,64 επιπλέον τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου από την *H. pylori* λοίμωξη μόνη. Έχει διαπιστωθεί μάλιστα ότι ο τύπος της τοξίνης Cag (+) που επικρατεί στην Ανατολική Ασία (και διαφέρει από εκείνον που επικρατεί στις Δυτικές χώρες), συνοδεύεται σε σημαντικά υψηλότερα ποσοστά με ατροφική γαστρίτιδα και καρκίνο στομάχου.²⁵
- Το International Agency for Research on Cancer (IARC) του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας κατέταξε το 1994 το *H. pylori* στα καρκινογόνα Ι κατηγορίας και εκτιμά ότι 36% και 47% των καρκίνων του στομάχου στις ανεπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες αντίστοιχα προέρχονται από την *H. pylori* λοίμωξη.²⁶
- Η λοίμωξη σε νεαρή ηλικία φαίνεται ότι είναι προδιαθεσικός παράγοντας για καρκίνο στομάχου, σε αντίθεση με τη λοίμωξη στην ενήλικη ζωή που προδιαθέτει για πεπτικό έλκος.²⁷
- Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου συνοδεύεται με ελάττωση της υπερπλασίας των κυττάρων, αύξηση της βιταμίνης C, υποχώρηση της φλεγμονής, εξαφάνιση των υπερπλαστικών πολυπόδων, αποκατάσταση της απόπτωσης και υποστροφή της γαστρικής ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας.^{28,29} Υπάρχουν όμως και μελέτες που υποστηρίζουν ότι η εντερική μεταπλασία και η γαστρική ατροφία είναι μη αναστρέψιμες.³⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Cancer Report, IARC, 2003.
2. Correa P. Gastric neoplasia. Current Gastroenterology Report 2002;4:463-470.
3. Lauren PA, Nevalainen JT. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. Cancer 1993;71:2926-2933.
4. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991;265:1287-1289.
5. El-Serag HB. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. Gut 2002;50:368-372.
6. Drewitz DJ, Sampliner RE, Garewal HS. The incidence of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: A prospective study of 170 patients followed 4.8 years. Am J Gastroenterol 1997;92:212-215.
7. Souza RF, Meltzer SJ. The molecular basis for carcinogenesis in metaplastic columnar-lined esophagus. Gastroenterol Clin North Am 1997;26:583-597.
8. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Eng J Med 1995;333:32-41.
9. Correa P. Human cancer carcinogenesis: A multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52:6735-6740.
10. Newton M, Bryan R, Burnham WR, Kamm MA. Evaluation of *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis and Barrett's oesophagus. Gut 1997;40:9-13.
11. Papavassiliou ED, Mourouti G, Lyra T, Markoglou K, Kalantzis C, Kalogeropoulos N, Kalantzis N. The incidence of intestinal metaplasia in the gastroesophageal junction and the antrum of patients with dyspepsia. Digestion 1998;59(Suppl 3):593.
12. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 1999;13(Suppl 1):3-11.
13. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal-and diffuse- type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst 1991;83:640-643.
14. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 1998;115:642-648.
15. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. Lancet 1993;341:1359-1362.
16. Parsonnet J, Friedma GD, Vandersteen DP, Chang Y, Volgeman JH, Orentreich N et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Eng J Med 1991;325:1127-1131.
17. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. BMJ 1991;302:1302-1305.
18. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardiac cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. Scan J Gastroenterol 1999;34:353-360.

19. Huang JQ, Spidhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114:1169-1179.
20. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-2379.
21. Hansson LR, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995;109:885-888.
22. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Eng J Med* 2001;345:684-789.
23. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Helicobacter* and Cancer Collaborative Group. *Gut* 2001;49:347-353.
24. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-1644.
25. Azuma T, Yamazaki S, Yamakawa A, Ohtani M, Muramatsu A, Suto H, et al. Association between diversity in the Src homology 2 domain-containing tyrosine phosphatase binding site of *Helicobacter pylori* CagA protein and gastric atrophy and cancer. *J Infect Dis* 2004;189 :820-827.
26. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France, June 7-14, 1994. *Monog Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
27. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-565.
28. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke AM, Sobala GM, Jackson P, Morrison L, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995;36:346-350.
29. Ohkusa T, Takashimizu I, Fujiki K, Suzuki S, Shimoi K, Horiuchi T, et al. Disappearance of hyperplastic polyps in the stomach after eradication of *Helicobacter pylori*. A randomized, clinical trial. *Ann Intern Med* 1998;129:712-715.
30. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001;134:380-386.