

# Εξωγαστρικές νεοπλασίες

Θεόδωρος Ροκκάς

## Εισαγωγή

Το 1983 οι Marshall και Warren διαπίστωσαν ότι στο στομάχι πολλών ασθενών που έπασχαν από χρόνια γαστρίτιδα υπήρχε ένα μικρόβιο το οποίο απομόνωσαν και το ονόμασαν Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Για την ανακάλυψή τους αυτή τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel Ιατρικής το 2005. Οι μελέτες που ακολούθησαν, έδειξαν ότι το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι το κύριο αίτιο της γαστρίτιδας του άντρου του στομάχου και έχει σαφή αιτιοπαθογενετική σχέση με το πεπτικό έλκος και το λέμφωμα MALT. Επίσης πολλές μελέτες έδειξαν ισχυρή επιδημιολογική συσχέτιση του μικροβίου αυτού με τον καρκίνο του στομάχου.<sup>1</sup>

Τα τελευταία χρόνια αρκετοί ερευνητές μελέτησαν την πιθανή συσχέτιση της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με διάφορες εξωγαστρικές νεοπλασίες. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η ανασκόπηση της σχέσης της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με τις πιο κύριες μορφές εξωγαστρικής νεοπλασίας, όπως καρκίνος οισοφάγου, παχέος εντέρου, παγκρέατος και ήπατος.

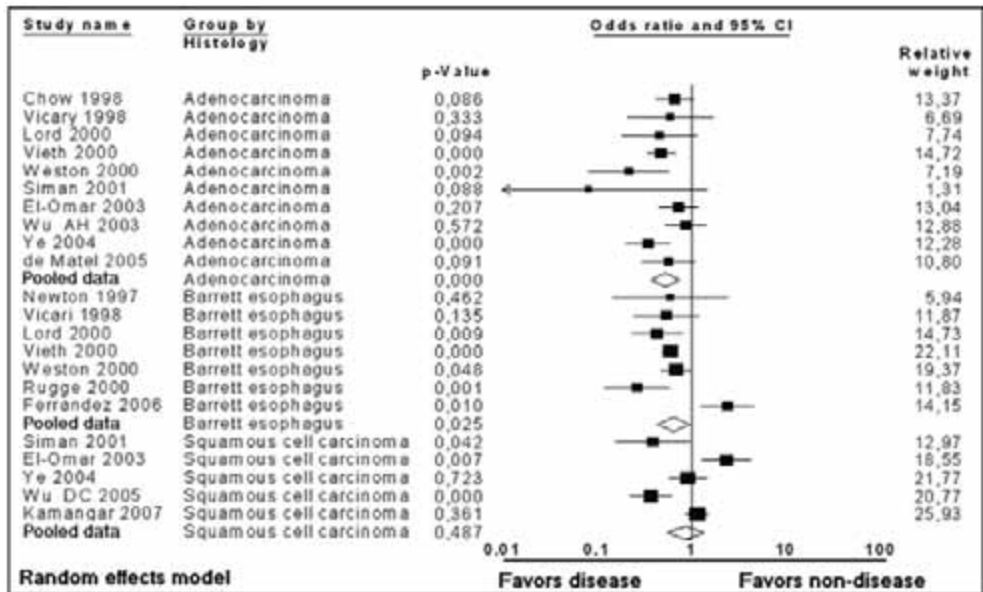
## Καρκίνος οισοφάγου

Αρκετές μελέτες αναφέρονται στην επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και οισοφαγικού καρκίνου.<sup>2-18</sup> Μερικές από τις μελέτες διαπίστωσαν θετική και άλλες αρνητική συσχέτιση. Μια πρόσφατη ανασκόπηση του συνόλου της σχετικής βιβλιογραφίας και μετανάλυση<sup>19</sup> έδειξε τα ακόλουθα.

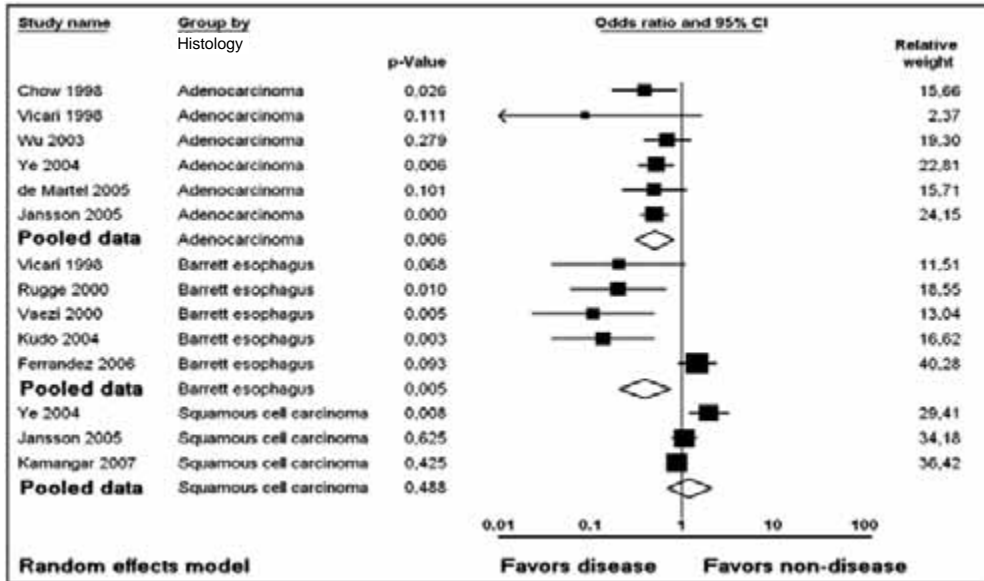
Διευθυντής Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο «Ερρίκος Ντυνάν»

1. Αρνητική σημαντική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου [OR (95% CI) = 0,52 (0,37-0,73),  $p < 0,001$ ] (Εικόνα 1). Η σημαντική συσχέτιση παρέμενε όταν ελήφθη υπόψη η θετικότητα *cagA* [OR = 0,51 (0,31-0,82),  $p = 0,006$ ] (Εικόνα 2). Παρόμοια συσχέτιση διαπιστώθηκε όταν αναλύθηκε η σχέση μεταξύ Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και οισοφάγου Barrett [OR 0,64 (0,43-0,94),  $p = 0,025$  και 0,39 (0,21-0,76),  $p = 0,005$  για *cagA* θετικά στελέχη].
2. Δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και οισοφαγικού καρκίνου από πλακώδες επιθήλιο [OR 0,85 (0,55-1,33),  $p = 0,48$  και 1,22 (0,7-2,13),  $p = 0,48$  για *cagA* θετικά στελέχη].

Τα ανωτέρω ευρήματα πιθανότατα σημαίνουν προστατευτικό ρόλο που ασκεί η λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού για ανάπτυξη οισοφάγου Barrett και αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου. Η ερμηνεία της παρατήρησης είναι δύσκολο να διατυπωθεί, αλλά το πιθανότερο είναι να σχετίζεται με την παραγωγή του HCl, η οποία είναι ελαττωμένη επί παρουσίας λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και ιδιαίτερα επί παρουσίας λοίμωξης από *cagA* θετικά στελέχη.<sup>20-22</sup> Ωστόσο τα ανωτέρω ευρήματα θα πρέπει να συναξιολογηθούν με τον πιθανό κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο που απορρέει από την παραμονή του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού.



Εικόνα 1. Μετα-ανάλυση (forest plot) των εργασιών που αναφέρονται στην επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και οισοφαγικής νεοπλασίας.

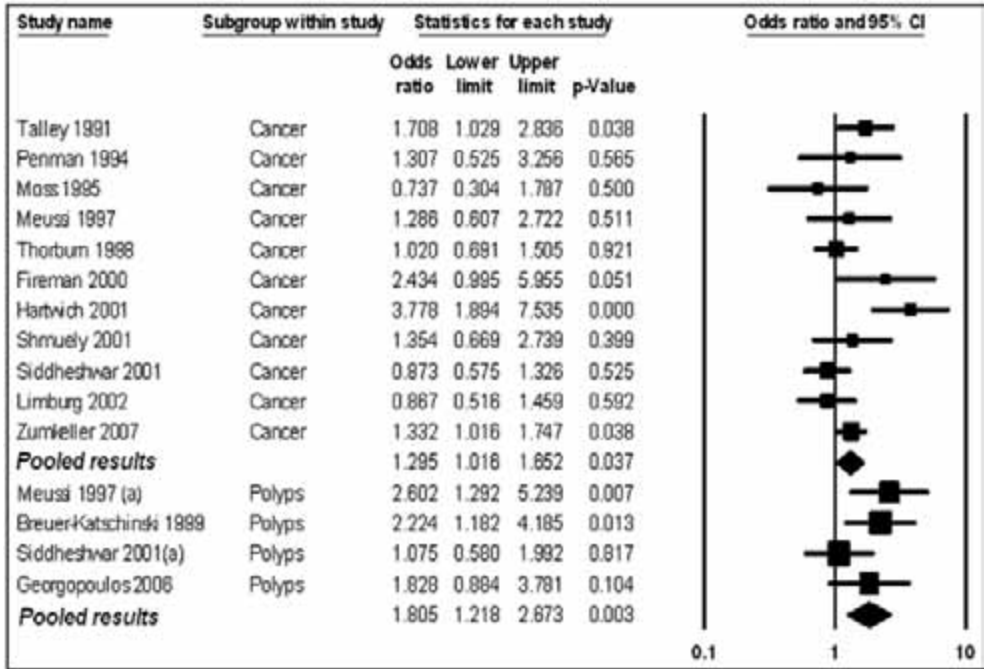


**Εικόνα 2.** Μετα-ανάλυση (forest plot) των εργασιών που αναφέρονται στην επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (Cag θετικά στελέχη) και οισοφαγικής νεοπλασίας.

Εργασίες που να συναξιολογούν τους δύο κινδύνους δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα και αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον.

### Καρκίνος παχέος εντέρου

Στα πλαίσια αναζήτησεως της σχέσεως Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και εξω-γαστρικών νεοπλασιών, τα τελευταία χρόνια υπήρξαν αρκετές μελέτες που αναφέρονται στην επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης και καρκίνου παχέος εντέρου. Όπως και με τον οισοφαγικό καρκίνο μερικές από τις μελέτες διαπίστωσαν θετική και άλλες αρνητική συσχέτιση. Μια μετανάλυση,<sup>23</sup> που ανέλυσε τα δεδομένα μέχρι το 2005, έδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και καρκίνου παχέος εντέρου [OR 1,4 (95% CI 1,1-1,8)]. Μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε τις μεταγενέστερες μελέτες επιβεβαίωσε τη σημαντική θετική συσχέτιση τόσο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου [OR 1,295 (1,016-1,652),  $p=0,037$ ], όσο και για τους πολύποδες [OR 1,806 (1,218-2,673),  $p=0,003$ ] (Εικόνα 3). Όπως στην περίπτωση του οισοφαγικού καρκίνου η ερμηνεία των ανωτέρω ευρημάτων είναι δύσκολο να διατυπωθεί, αλλά το πιθανότερο είναι να σχετίζεται



Εικόνα 3. Μετα-ανάλυση (forest plot) των εργασιών που αναφέρονται στην επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και νεοπλασίας παχέος εντέρου.

με την υπεργαστραιμία που σχετίζεται με τη λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.<sup>23</sup> Η γαστρίνη, όπως είναι γνωστό, αποτελεί τροφικό παράγοντα για το βλεννογόνο του πεπτικού σωλήνα.

### Καρκίνος παγκρέατος

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν 3 μελέτες που αναφέρονται στον πιθανό ρόλο της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης στον καρκίνο του παγκρέατος.<sup>24-26</sup> Στις εργασίες αυτές η επίπτωση της λοίμωξης μελετήθηκε σε 307 ασθενείς και 515 μάρτυρες. Σε καμία από τις μελέτες αυτές δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση και η μετα-ανάλυση των τριών εργασιών έδειξε OR 1,407 (95% CI 0,795-2,490), p=0,241.

### Καρκίνος ήπατος

Αρκετές πρόσφατες μελέτες αναφέρονται στον πιθανό ρόλο της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο.<sup>27</sup> Στις εργασίες αυτές συγκρίθηκε η συχνό-

τητα της λοίμωξης συνολικά σε 242 ασθενείς και 280 μάρτυρες. Στους αρρώστους με ηπατοκυτταρικό καρκίνο η συχνότητα της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης ήταν 53,3% (129 θετικοί από τους 242) και στους μάρτυρες 10,4% (29 θετικοί από τους 280). Η διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων ήταν στατιστικά σημαντική, όπως έδειξε και η σχετική μετα-ανάλυση των εργασιών αυτών [OR 13,63 (95% CI, 7,90-23,49)]. Όπως και στην περίπτωση των άλλων συσχετίσεων της ελικοβακτηριδιακής λοίμωξης με εξωγαστρικούς καρκίνους, έτσι και στην περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου η ερμηνεία της θετικής συσχέτισης είναι δύσκολο να διατυπωθεί. Πιθανολογείται ότι το μικρόβιο αυτό καθεαυτό σχετίζεται με την καρκινογένεση και η υπόθεση αυτή ενισχύεται από την εύρεση του μικροβίου σε ηπατικό ιστό.<sup>28</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-781.
2. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, et al. An inverse relation between *cagA*+ strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998;58:588-590.
3. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, et al. The seroprevalence of *cagA* positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1998;115:50-57.
4. Rugge M, Russo V, Busatto G, et al. The phenotype of gastric mucosa coexisting with Barrett's oesophagus. *J Clin Pathol* 2001;54:456-460.
5. Lord RV, Frommer DJ, Inder S, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 160 patients with Barrett's esophagus or Barrett's adenocarcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000;70:26-33.
6. Vieth M, Masoud B, Meining A, et al. *Helicobacter pylori* infection: protection against Barrett's mucosa and neoplasia? *Digestion* 2000;62:225-231.
7. 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;95:387-394.
8. Siman HJ, Forsgren A, Berglund G, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a decreased risk of developing oesophageal neoplasms. *Helicobacter* 2001;6:310-316.
9. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of non-cardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;124:1193-1201.
10. Wu AH, Crabtree JE, Bernstein L, et al. Role of *Helicobacter pylori* *CagA*+ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. *Int J Cancer* 2003;103:815-821.
11. 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;96:388-396.

12. de Martel C, Llosa AE, Farr SM, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma. *Infect Dis* 2005;191:761-767.
13. Wu DC, Wu IC, Lee JM, et al. *Helicobacter pylori* infection: a protective factor for esophageal squamous cell carcinoma in a Taiwanese population. *Am J Gastroenterol* 2005;100:588-593.
14. Ferrandez A, Benito R, Arenas J, et al. *CagA*-positive *Helicobacter pylori* infection is not associated with decreased risk of Barrett's esophagus in a population with high *H. pylori* infection rate. *BMC Gastroenterol* 2006;6:7.
15. Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *Br J Cancer* 2007;96:172-176.
16. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, et al. *CagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2206-2211.
17. Kudo M, Gutierrez O, El-Zimaity HM, et al. *CagA* in Barrett's oesophagus in Colombia, a country with a high prevalence of gastric cancer. *J Clin Pathol* 2005;58:259-262.
18. Jansson C, Johansson ALV, Nyryn O, et al. Socioeconomic factors and risk of esophageal adenocarcinoma: a nationwide Swedish case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1754-1761.
19. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1413-1417.
20. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2003;326:737-743.
21. El-Omar EM, Penman ID, Ardiff JE, et al. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities in acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-691.
22. Kuipers EJ, Perez-Perez GI, Meuwissen GM, et al. *Helicobacter pylori* and atrophic gastritis: importance of *cagA* status. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1777-1780.
23. Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, Rothenbacher D. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: A meta-analysis. *Helicobacter* 2006;11:75-80.
24. Raderer M, Wrba F, Kornek G, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998;55:16-19.
25. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, Perez-Perez G, Taylor PR, Virtamo J, Albanes D; ATBC Study. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001 20;93:937-941.
26. de Martel C, Llosa AE, Friedman GD, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1188-1194.
27. Xuan SY, Xin YN, Chen AJ, et al. Association between the presence of *H. pylori* in the liver and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14:307-312.
28. Wu XZ, Chen D. *Helicobacter pylori* and hepatocellular carcinoma: correlated or uncorrelated? *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:345-347.