

## Η εκρίζωση του *H. Pylori* προλαμβάνει στην πραγματικότητα τον καρκίνο;

Περικλής Αποστολόπουλος

Επιμελητής Α', Γαστρ/κή Κλινική ΝΙΜΤΣ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι η δεύτερη συχνότερη μορφή καρκίνου παγκοσμίως. Η ανακάλυψη του *Helicobacter Pylori* (HP) το 1983 είχε ως αποτέλεσμα την ριζική αλλαγή των απόψεών μας περί γαστρικής καρκινογένεσης και η σχέση μεταξύ HP και καρκίνου του στομάχου έγινε ευρέως αποδεκτή. Το 1991 οι εργασίες των Nomura και συν.<sup>1</sup> και Parsonnet και συν.<sup>2</sup> ήταν από τις πρώτες που επισήμαναν την σχέση HP λοίμωξης και γαστρικής καρκινογένεσης. Έτσι το 1994 το International Center for Cancer Research (IRCAD), βασιζόμενο σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες που είχαν ήδη δημοσιευθεί, αναγνώρισε το HP ως καρκινογόνο πρώτης τάξης για τον καρκίνο του στομάχου.<sup>3</sup> Σήμερα γνωρίζουμε καλά ότι ο γαστρικός καρκίνος σπανίζει επί απουσίας HP λοίμωξης. Η HP λοίμωξη προκαλεί χρόνια φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου και σύμφωνα με την θεωρία του Correa,<sup>4</sup> η χρόνια γαστρίτιδα οδηγεί στην ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας και εντερικής μεταπλασίας, τα οποία αποτελούν σημαντικά ενδιάμεσα στάδια για την ανάπτυξη εντερικού-τύπου γαστρικού καρκίνου. Επιπλέον αρκετοί ερευνητές έχουν δείξει την στενή συσχέτιση της HP λοίμωξης και με τον διαχύτου-τύπου γαστρικό καρκίνο, που εμφανίζεται συνηθέστερα σε νεότερους ασθενείς.<sup>5</sup> Το 2001, προοπτική μελέτη των Uemura και συν.<sup>6</sup> διάρκειας 7.8 ετών, έδειξε ότι γαστρικός καρκίνος αναπτύχθηκε μόνο σε ασθενείς με χρόνια HP λοίμωξη. Νεότερες ερευνητικές εργασίες έχουν αποσαφηνίσει αρκετούς από τους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς γαστρικής καρκινογένεσης της HP λοίμωξης, ανάμεσα στους οποίους η πρωτεΐνη CagA, που παράγεται από το HP, έχει τραβήξει την μεγαλύτερη προσοχή σε ερευνητικό επίπεδο.<sup>7</sup> Βασιζόμενοι λοιπόν στα παραπάνω δεδομένα καλούμαστε να απαντήσουμε στο ερώτημα: τελικά με την θεραπεία εκρίζωσης της HP λοίμωξης μπορούμε να ελέγξουμε ή και να προλάβουμε τον καρκίνο του στομάχου;

Θεωρητικά η απάντηση φαίνεται απλή. Η εκρίζωση της HP λοίμωξης διακόπτει τη βλαπτική επίδραση του βακτηριδίου στον γαστρικό βλεννογόνο και άρα προστατεύει. Δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες των Sung και συν.<sup>8</sup> και Correa και συν.<sup>9</sup> βρήκαν η μεν πρώτη ότι η εκρίζωση προλαμβάνει την εμφάνιση γαστρικής ατροφίας και η δε δεύτερη ότι όχι μόνο μειώνει τον βαθμό της ατροφίας, αλλά μειώνει επίσης την εντερική μεταπλασία του γαστρικού βλεννογόνου. Ιαπωνική μελέτη 5ετούς παρακολούθησης ασθενών στους οποίους εκριζώθηκε η HP λοίμωξη επιβεβαίωσε ότι η ατροφία των κρυπτών και η εντερική μεταπλασία είναι αναστρέψιμες βλάβες, και τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από πολλές άλλες προοπτικές μελέτες.<sup>10</sup> Επιπλέον οι Cotoda και συν. ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν την ενδοσκοπική υποστροφή γαστρικού αδενώματος μετά από επιτυχή εκρίζωση της λοίμωξης.<sup>11</sup>

Τι συμβαίνει όμως με τον γαστρικό καρκίνο; Καλά σχεδιασμένες μελέτες τόσο από την δύση όσο και από την ανατολή και μετα-αναλύσεις μελετών που διερεύνησαν την συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου μετά την εκρίζωση της HP λοίμωξης δεν έδειξαν ότι η εκρίζωση του HP οδήγησε σε ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.<sup>12</sup> Το μόνο που φαίνεται καθαρά σε Ιαπωνικές μελέτες είναι ότι η εκρίζωση της HP λοίμωξης μειώνει σημαντικά την επανεμφάνιση γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί ήδη σε ενδοσκοπική αφαίρεση πρωτοπαθούς πρώιμου γαστρικού καρκίνου. Πως θα μπορούσε η εκρίζωση να επηρεάσει την γαστρική καρκινογένεση; Η εκρίζωση θα μπορούσε να αναστείλει: α) την εξέλιξη των χρόνιων βλεννογονικών αλλοιώσεων προς κακοήθεια και β) την ανάπτυξη του γαστρικού καρκίνου.

Η πρώτη υπόθεση είναι δύσκολο να αποδειχθεί. Οι περισσότεροι καρκίνοι που διαπιστώνονται μετά από εκρίζωση είναι εντερικού τύπου και η διάρκεια παρακολούθησης των μελετών αυτών είναι μικρή (κάτω από 10 έτη). Χρειάζεται αρκετός χρόνος έως ότου ένα καρκινικό κύτταρο που θα αναπτυχθεί να μπορέσει να ταυτοποιηθεί ενδοσκοπικά. Είναι πιθανό ότι όταν εμείς ταυτοποιούμε μια προκαρκινική βλάβη στον στόμαχο με την ενδοσκόπηση, τα καρκινικά κύτταρα να είναι ήδη εκεί. Μελέτη από την Κίνα με 7.5 έτη παρακολούθησης ανέφερε ότι αν και η εκρίζωση του HP συνολικά δεν οδήγούσε σε εμφανή μείωση του ποσοστού γαστρικού καρκίνου, στην υποομάδα των ασθενών

που δεν εμφάνιζαν προκαρκινικές βλάβες του γαστρικού επιθηλίου και εκρίζωσαν την λοίμωξη, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του ποσοστού εμφάνισης κακοήθειας.<sup>13</sup> Σε άλλη μελέτη από την Ταϊβάν σε ασθενείς με ΗΡ λοίμωξη έδειξε ότι η γρήγορη (εντός 1 έτους) εκρίζωση οδήγησε σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης γαστρικού καρκίνου, ενώ αντιθέτως η καθυστερημένη εκρίζωση οδήγησε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας.<sup>14</sup> Οι μελέτες αυτές οδηγούν στην υπόθεση ότι βελτίωση των προκαρκινικών βλαβών (ατροφία και εντερική μεταπλασία) σε ένα πολύ πρώιμο στάδιο, συνδέεται με υποστροφή της καρκινογένεσης. Ποιο όμως είναι τελικά το πρώιμο και θεωρητικά αναστρέψιμο και ποιο το όψιμο και μη αναστρέψιμο στάδιο; («point of no return»). Το σίγουρο είναι ότι απαιτείται η διενέργεια προοπτικών μελετών, με μεγάλο αριθμό ασθενών και με πολύ μεγάλο χρόνο παρακολούθησης (πάνω από 10 έτη) προκειμένου να διαπιστωθεί με ακρίβεια η επίδραση της εκρίζωσης στην γαστρική καρκινογένεση.

Η δεύτερη υπόθεση, ότι η εκρίζωση ασκεί ανασταλτική επίδραση στα καρκινικά κύτταρα του πρώιμου γαστρικού καρκίνου, είναι πιο εύκολο να μελετηθεί. Μελέτες έδειξαν ότι ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 σε καρκινικά κύτταρα ήταν χαμηλότερος σε καρκινικές βλάβες χωρίς ΗΡ λοίμωξη, συγκριτικά με ΗΡ θετικές βλάβες.<sup>15</sup> Γνωρίζουμε βέβαια ότι τα «αληθινά καρκινικά κύτταρα» από την ώρα που εμφανίζονται αναπτύσσονται αυτόνομα και εμφανίζουν επιθετική-διηθητική συμπεριφορά. Η εκρίζωση του ΗΡ μπορεί να επηρεάσει το μικροπεριβάλλον των κυττάρων, ελαττώνοντας κάποιες σημαντικές για την ανάπτυξή τους ουσίες, όπως χυμοκίνες, κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Έτσι λοιπόν η εκρίζωση μπορεί να μειώσει τον ρυθμό ανάπτυξης και πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, όμως η αυτόνομη ανάπτυξή τους, από την στιγμή που θα εμφανιστούν, είναι φυσικό ότι δεν αναστέλλεται.

Συμπερασματικά αρκετές μελέτες και μετα- αναλύσεις μελετών δείχνουν ότι η εκρίζωση της ΗΡ λοίμωξης προστατεύει έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου. Παρά την εκρίζωση της λοίμωξης, ο κίνδυνος εμφάνισης γαστρικού καρκίνου δεν μηδενίζεται και εξακολουθεί να υπάρχει λόγω της συνεχιζόμενης εξέλιξης των προκαρκινικών βλαβών. Άρα ο ιδανικός χρόνος εκρίζωσης της λοίμωξης φαίνεται να είναι πριν της εμφάνιση μη αναστρέψιμων αλλοιώσεων. Το πότε ακριβώς ίσως διαφέρει από χώρα σε χώρα και μένει να απαντηθεί. Πάντως το βέβαιο είναι ότι ακόμη και σε μεγαλύτερους σε ηλικία με προχωρημένες βλάβες η εκρίζωση της λοίμωξης επιβάλλεται αφού σίγουρα προσφέρει κάποιου βαθμού προστασία.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med.* 1991; 325:1132-6.
2. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325:1127-31.
3. IARC Working Group. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC working group on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994; 61:1-241.
4. Correa P. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12:238s-41s.
5. Komoto K, Haruma K, Kaya S, et al. Helicobacter pylori infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1271-6.
6. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.3
7. Higashi H, Tsutsumi R, Muto S, et al. SHP-2 tyrosine phosphatase as an intracellular target of helicobacter pylori CagA protein. *Science* 2002; 295:683-6.
8. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119:7-14.
9. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia : randomized trial of antioxidant supplements and Helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1881-8.
10. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004; 53:1244-9.

11. Gotoda T, Saito D, Kondo H, et al. Endoscopic and histological reversibility of gastric adenoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1999; 34(Suppl 11):91-6.
12. Ito M, Takata S, Tatsugami M, et al. Clinical prevention of gastric cancer by *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol* 2009; 44:365-71.
13. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:187-94.
14. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, et al. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009; 137:1641-8.
15. Sasaki A, Kitadai Y, Ito M, et al. *Helicobacter pylori* infection influences tumor growth of human gastric carcinomas. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:153-8.