

## Είναι δυνατή η αναστροφή των προνεοπλασματικών βλαβών εκτός MALT;

*Γεράσιμος Μάντζαρης*

Η λοίμωξη από *E. πυλωρού* έχει χαρακτηριστεί ως καρκινογόνο τύπου I από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και συνδέεται εξ ίσου με την ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος εντερικού τύπου όσο και διαχύτου τύπου. Είναι πιθανότατα ο πυροδοτικός παράγοντας από τον οποίο εκκινούν μια σειρά μοριακών διεργασιών, που σε συνδυασμό με άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (π.χ. κάπνισμα, ουσίες που εμπεριέχονται στην τροφή και το πόσιμο νερό) αλλά και ενδογενείς παράγοντες (π.χ. η γενετική σύσταση του ατόμου) οδηγούν σε επιλεκτική ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του στομάχου σε άτομα γενετικώς μεν προδιατεθειμένα αλλά και εκτεθειμένα στους ως άνω προδιαθεσικούς παράγοντες. Η ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος διέρχεται μέσω διαδοχικών σταδίων μοριακών και μορφολογικών διαταραχών που οφείλονται σε διαταραχές της φυσιολογικής δυναμικής ομοιοστασίας μεταξύ του φυσιολογικού κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης των κυττάρων. Είναι προφανές ότι παράγοντες που μεμονωμένα ή σε συνδυασμό αποτρέπουν την κυτταρική απόπτωση επάγουν τις διαδικασίες καρκινογένεσης. Σε μορφολογικό επίπεδο αυτές οι διαταραχές αυτές αναγνωρί-

ζονται ιδιαίτερα στον εντερικού τύπου καρκίνο του στομάχου και έχουν περιγραφεί στο πρότυπο του Correa. Στο πρότυπο αυτό η λοίμωξη, δρώντας δυναμικά (και πιθανότατα σε συνεργασία) με επιπλέον περιβαλλοντικούς και ενδογενείς παράγοντες, ευνοεί την εξέλιξη της χρόνιας γαστρίτιδας προς αναγνωρισμένες προνεοπλασματικές βλάβες του γαστρικού βλεννογόνου, ήτοι την αδενική ατροφία, την εντερική μεταπλασία και τέλος την επιθηλιακή δυσπλασία.

Ο ρόλος όμως της λοίμωξης στην εγκατάσταση και εξέλιξη της αλληλουχίας των μοριακών μεταβολών που οδηγούν σε χρόνια γαστρίτιδα αλλά και στην επακολουθούσα πρόοδο της χρόνιας γαστρίτιδας προς ατροφία, εντερική μεταπλασία και δυσπλασία δεν είναι προφανής. Συνεκδοχικά, αν και δεν είναι προφανές αν και σε ποιο στάδιο η εκρίζωση της λοίμωξης αποκαθιστά ή αναστρέφει τις μοριακές μεταβολές που οδηγούν στις προκαρκινικές βλάβες είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι αυτό θα πρέπει να συμβαίνει στα όλως πρώιμα χρονικώς στάδια της εξελικτικής διαδικασίας. Αντίθετα, είναι πάλι εύλογο να υποθέσουμε ότι άπαξ και οι δυνητικώς αυτόνομα εξελισσόμενες προκαρκινικές βλάβες εγκατασταθούν στον στόμαχο είναι πολύ αμφίβολο αν η εκρίζωση της λοίμωξης μπορεί να αποτρέψει την αναπόφευκτη πρόοδό τους προς πρώιμο αρχικώς και τελικώς προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου.

Ατροφία είναι η απώλεια αδενικού ιστού. Οφείλεται στη χρόνια φλεγμονή που εγκαθιστά η λοίμωξη από *E. πυλωρού* αλλά και άλλοι παράγοντες (π.χ. χρόνια λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, παλινδρόμηση χολής, αυτοανοσία, κ.λπ.). Έλκη, διαβρώσεις, απόπτωση του υγιούς επιθηλίου, όλα συμβάλλουν στη χρόνια φλεγμονή που επιταχύνει τις διεργασίες απώλειας αδενικού ιστού. Έναντι αυτών, μηχανισμοί ανάπλασης του επιθηλίου και αποκατάστασης των βλαβών κινητοποιούνται αλλά αν δεν αντιρροπήσουν επαρκώς τους βλαπτικούς μηχανισμούς το τελικό αποτέλεσμα είναι η απώλεια γαστρικών αδένων να υποκαθίσταται από ανάπτυξη ινώδους ιστού που προέρχεται από καθίζηση της θεμελίου ουσίας. Η ατροφία πρέπει να ελέγχεται χωριστά σε κάθε τμήμα του στομάχου (άντρο, σώμα, και ίσως καρδία). Η βαρύτητά της διαβαθμίζεται από ήπια έως εκσεσημασμένη. Η ατροφία του άντρου αναγνωρίζεται δυσχερώς αν υπάρχει έντονη γαστρίτιδα. Η ατροφία στο σώμα επιφέρει υποχλωρυδρία και συνδυάζεται με αληθή ή ψευδή εντερική μεταπλασία. Η υποχλωρυδρία αφ' εαυτής μπορεί να κινητοποιήσει διεργασία καρκινογένεσης με μη αδρανιοποίηση εξωγενών καρκινογόνων ή ενεργοποίηση προκαρκινογόνων ουσιών ή και τα δύο. Φαίνεται ότι το κρίσιμο σημείο στην εξέλιξη της ατροφίας είναι η διατήρηση της ακεραιότητας ή η ανεπα- νόρθωτη καταστροφή των stem cells. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ατροφία ανα-

στρέφεται αν η φθοροποιός διαδικασία δεν έχει παραβιάσει τα stem cells του γαστρικού αυχένα. Τα κύτταρα αυτά είναι τα πολυδύναμα κύτταρα που συμβάλλουν στην ανάπτυξη των κυττάρων τόσο των κρυπτών όσο και του επιφανειακού επιθηλίου.

Εντερική μεταπλασία (EM) είναι η αντικατάσταση γαστρικών από εντερικούς αδένες και διακρίθηκε από τους Jass και Filipe σε 3 τύπους, τον τέλειο (τύπος I) και τους ατελείς (τύποι II και III) ανάλογα με τον τύπο των εντερικών κυττάρων που υπερέχει (γαστρικά, απορροφητικά λεπτού εντέρου και κύτταρα παχέος εντέρου) και τα ανοσοϊστοχημικά χαρακτηριστικά των βλεννών (σιαλοβλέννες και θειοβλέννες). Κυρίως διαφέρει η έκφραση των πυρηνικών πρωτεϊνών των βλεννών (MUP, Mucin Core Proteins) στους 3 τύπους EM. Η EM πρέπει να διαβαθμίζεται χωριστά από τη γαστρική ατροφία. Τελευταία πειραματικά δεδομένα συνηγορούν την άποψη ότι η εντερική μεταπλασία “προσαρμόζεται” στη λοίμωξη από *E. πυλωρού* και εξαρτάται από την Th2 ανοσοαπόκριση. Ο συνδυασμός EM τύπου III με γαστρική ατροφία θεωρείται ότι ενέχει το μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης εντερικού τύπου γαστρικού αδενοκαρκινώματος καρκίνου όντας 4 φορές μεγαλύτερος συγκριτικά με ασθενείς με συνδυασμό EM τύπου I και γαστρικής ατροφίας. Υπάρχουν όμως ενδείξεις ότι δεν είναι τόσο ο τύπος όσο η κατανομή της EM στον στόμαχο που αυξάνει τον κίνδυνο, με πλέον επικίνδυνη την κατανομή της κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου. Φαίνεται ότι όπως και με την ατροφία, ο ρόλος των διαταραχών που παρατηρούνται στα “βλαστικά” πολυδύναμα κύτταρα του αυχένα των αδένων (stem cells) είναι καθοριστικός: Επιγενής αίτια, όπως η λοίμωξη από *E. πυλωρού*, μεταβάλλουν το φαινότυπο των κυττάρων αυτών. Αν και μεταλλάξεις τους παρατηρούνται σε όλους τους τύπους εντερικής μεταπλασίας είναι συχνότερες στην EM τύπου III, που ενέχει και τη μεγαλύτερη προκαρκινική δυναμική. Είναι συνεπώς πιθανόν ότι όπως με την αναστροφή της ατροφίας η άρση του αιτίου που μεταβάλλει το φαινότυπο των πολυδυνάμων κυττάρων (stem cells) μπορεί να αναστρέψει την εντερική μεταπλασία.

Σύμφωνα με την ομοφωνία της Βιέννης (1998) η δυσπλασία θεωρείται πλέον ως “μη διεισδυτική” νεοπλασία και ταξινομείται όπως παλαιότερα η επιθηλιακή δυσπλασία ως αρνητική ή ακαθόριστη, χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη. Εξέλιξη της τελευταίας είναι η διεισδυτική νεοπλασία. Ενώ η υψηλόβαθμη μη διεισδυτική νεοπλασία δεν υποστρέφεται, φαίνεται ότι η ακαθόριστη μη διεισδυτική νεοπλασία αναστρέφεται με εκρίζωση της λοίμωξης από *E. πυλωρού*. Αυτό όμως μπορεί να οφείλεται στην καταστολή της αναγεννητικής επιθηλιακής υπερπλασίας που κινητοποιεί ως μηχανισμό αντιρρόπησης στην ιστική βλάβη ο οργανισμός: Η αναγεννητική επιθηλιακή υπερπλασία, όμως,

είναι απότοκη της χρόνιας φλεγμονής δεν συνιστά πραγματική επιθηλιακή δυσπλασία.

Συνεπώς, χρειάζονται τόσο το γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή όσο και το κατάλληλο στέλεχος του *E. πυλωρού* για να εμφανισθούν οι προϋποθέσεις ανάπτυξης προνεοπλασματικών βλαβών. Αν και το κρίσιμο σημείο των μοριακών μεταβολών και των μορφολογικών διαταραχών πέραν του οποίου οι βλάβες εξελίσσονται ανεξάρτητα από την εκκρίωση της λοίμωξης δεν έχει αποσαφηνισθεί, πολλές μελέτες έχουν αποπειραθεί να απαντήσουν στο ερώτημα. Η επιστημονική τεκμηρίωση είναι δυσχερής: Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αναστροφή της ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας μετά από εκκρίωση της λοίμωξης κι άλλες που δείχνουν αναστροφή μόνο της ατροφίας αλλά όχι της εντερικής μεταπλασίας. Έτσι, μια προοπτική μελέτη εκκρίωσης της λοίμωξης από την Άπω Ανατολή έδειξε ότι μετά πάροδο ενός αρχικώς και 5 κατόπιν ετών η ατροφία και η εντερική μεταπλασία όχι μόνο δεν προχώρησε αλλά υποστράφηκε ως ένα βαθμό (Sung et al, Leung et al). Στην ίδια κατεύθυνση όσον αφορά μεταβολές της εντερικής μεταπλασίας και της γαστρικής ατροφίας κινούνται και τα ευρήματα προοπτικής 5ετούς μελέτης των Ito και συν σε 22 ασθενείς που έλαβαν επιτυχώς εκκρίωση της λοίμωξης. Οι Teres και συν διαπίστωσαν προοπτικά μετά 2 και 4 έτη από την εκκρίωση της λοίμωξης ότι οι μεν ατροφικές αλλοιώσεις στο γαστρικό άντρο υποστράφηκαν, ενώ αντίθετα δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διαβάθμιση της εντερικής μεταπλασίας.

Σε μετανάλυση των Hojo και συν, που δημοσιεύθηκε σχετικώς πρόσφατα στο APT, συμπεριλήφθηκαν 28 μελέτες εκκρίωσης του *E. πυλωρού* και επακόλουθης μεταβολής των προνεοπλασματικών ευρημάτων στον στόμαχο της περιόδου 1992-2001. Αναστροφή της ατροφίας τεκμηριώθηκε σε 11 δημοσιεύσεις από 24, ουδεμία μεταβολή σε 13 μελέτες και επιδείνωση σε μία μελέτη. Αντίστοιχα, αναστροφή της εντερικής μεταπλασίας καταγράφηκε σε 4 από 28 μελέτες και ουδεμία αλλαγή σε 24 μελέτες, αντίστοιχα. Τα δεδομένα επιβεβαιώθηκαν πιο πρόσφατα από την ομάδα του Malfertheiner (Πίνακας 1),

**Πίνακας 1.** Μετανάλυση της εξέλιξης της ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας μετά από εκκρίωση της λοίμωξης από *E. πυλωρού*.

Ιστολογική παράμετρος	Δημοσιεύσεις	N	Παρακολούθηση (μήνες)	Βελτίωση Σταθερότητα Επιδείνωση ιστολογικής παραμέτρου		
Ατροφία	34	1905	1-84	18	15	1
EM	34	1961	1-84	6	27	1

*Nardone, Rocco, Malfertheiner, περίοδος 1992-2004, APT 2004*

που έδειξαν επίσης ότι μετά την εκρίζωση της λοίμωξης η μεν ατροφία αναστρέφεται ή δεν επιδεινώνεται αλλά η εντερική μεταπλασία πιθανώς δεν βελτιώνεται. Τα αποτελέσματα αυτά γεννούν πολύ περισσότερες ερωτήσεις παρά επιλύουν προβλήματα. Για παράδειγμα, παρατηρείται μια διαφορά στα αποτελέσματα από την Ιαπωνία και τον υπόλοιπο κόσμο που ίσως οφείλεται σε διαφορετικό γενετικό υπόστρωμα, περιβαλλοντικούς παράγοντες (δίαιτα, στελέχη *E. πυλωρού*), μεθοδολογία, εμπειρία, κ.ά. Δεύτερον, υπάρχει σαφώς διαφορά μεταξύ άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων, διαιτητικών κατά βάση που επηρεάζουν τις προκαρκινικές παραμέτρους παράλληλα με την εκρίζωση της λοίμωξης και οι οποίες διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των μελετηθέντων πληθυσμών. Καθοριστικό ρόλο φαίνεται ότι παίζουν οι αντιοξειδωτικές ουσίες της τροφής και το ασκορβικό οξύ. Χαρακτηριστικό είναι και το Κρητικό παράδειγμα στην Πανευρωπαϊκή μελέτη όπου δείχθηκε ότι παρά τον μεγάλο επιπολασμό της λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό η συχνότητα του γαστρικού καρκίνου είναι μικρή πιθανότατα ως συνέπεια της μεγάλης περιεκτικότητας ασκορβικού οξέος και αντιοξειδωτικών στη διατροφή του πληθυσμού. Τρίτον, υπάρχουν διαφορές μεταξύ των πρωτοκόλλων μελέτης της ατροφίας και της εντερικής μεταπλασίας, όσον αφορά τις θέσεις λήψης βιοψίας, τα ιστολογικά κριτήρια τεκμηρίωσης ατροφίας και εντερικής μεταπλασίας, τη συμφωνία των παθολογοανατόμων ως προς τη φύση των ατροφικών βλαβών, ιδίως, κ.ο.κ. Κοινή εργασία και κοινά προοπτικά πρωτόκολλα ίσως εξομαλύνουν τις ως άνω διαφορές.

Ως συμπέρασμα, η εκρίζωση της λοίμωξης αναμφίβολα βελτιώνει δραματικά τη γαστρική ιστολογία, καταπραΰνοντας σταδιακά και με την πάροδο του χρόνου τις χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις. Αν η χρόνια φλεγμονή είναι η βάση της βλάβης του γενετικού υλικού είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι η αναστολή της θα διακόψει το φαύλο κύκλο περαιτέρω βλαβών και θα αποτρέψει δυνητικές μεταλλάξεις που οδηγούν στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου εντερικού ή διαχύτου τύπου. Όσο πιο πρώιμα συμβεί αυτό τόσο αποτελεσματικότερη θα είναι και η αποτροπή της καρκινογένεσης. Όμως, επιπρόσθετοι παράγοντες, και δη διαιτητικοί, τροποποιούν τα μοριακά φαινόμενα έτσι ώστε η λοίμωξη να μη είναι το *sine qua non* για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Borody TJ, Andrews P, Jankiewicz E, Ferch N, Carroll M. Apparent reversal of early gastric mucosal atrophy after triple therapy for *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1993;88:1266-1268.
- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995;19:S37-S43.
- The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. Lancet 1993;341:1359-1362.
- Fenoglio-Priser C, Carneiro F, Correa P, et al. Gastric carcinoma. In Hamilton SR, Aaltonen LA (eds). Pathology and Genetics: Tumors of the Digestive System. Lyon, IRAC press, 2000, pp 39-52.
- Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, et al. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1923-1932.
- Ito M, Haruma K, Kamada T, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:1449-1456.
- Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. Histopathology 1980;4:271-279.
- Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. Gut 2004;53:1217-1219.
- Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article. *Helicobacter pylori* and molecular alterations in precancerous gastric lesions. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:261-270.
- Satoh K. Does eradication of *Helicobacter pylori* reverse atrophic gastritis or intestinal metaplasia? Data from Japan. Gastroenterol Clin North Am 2000;29:829-835.
- Sung JJ, Sin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized study. Gastroenterology 2000;119:7-14.
- Tepes B, Kavcic B, Zaletel LK, et al. Two- to four-year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. J Pathol 1999;188:24-29.