

---

# Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και εξωγαστρικός καρκίνος

Απόστολος Νταιλιάνας

Η συσχέτιση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H. pylori*) με το γαστρικό καρκίνο είναι τεκμηριωμένη. Η συσχέτισή του όμως με άλλους, εξωγαστρικούς καρκίνους είναι αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το ελικοβακτηρίδιο αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη αδενωματοδών πολυπόδων και κατ' επέκταση για **αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου**. Ως πιθανή βιολογική βάση ενοχοποιούνται τα αυξημένα επίπεδα γαστρίνης που οδηγούν σε αύξηση του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου, ενώ παρατηρήθηκαν υποδοχείς γαστρίνης σε πολλά καρκινικά κύτταρα.

Το 1997 ο Meucci και οι συνεργάτες στο Μιλάνο<sup>1</sup>, παρατηρώντας ότι σε μερικές μη ελεγχόμενες με μάρτυρες μελέτες, η συχνότητα λοίμωξης από *H. pylori* ήταν απροσδόκητα υψηλή σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, πραγματοποίησαν έλεγχο με ανοσοενζυμική μέθοδο των IgG αντισωμάτων για *H. pylori* σε 100 μάρτυρες, 56 ασθενείς με πολύποδες και 38 ασθενείς με καρκίνο παχέος. Η συχνότητα των αντισωμάτων ήταν αντίστοιχα 49%, 71,4% ( $p < 0,006$ ) και 55% (μη σημαντική διαφορά). Όμως στους ασθενείς με καρκίνο η συχνότητα ήταν υψηλή (69,2%) την ώρα της διάγνωσης, ενώ έπεφτε στο 48% 1-9 έτη μετά το χειρουργείο. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα νεοπλάσματα του παχέος, ειδικά τα αδενώματα, σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα από *H. pylori*.

Σε προοπτική μελέτη γαστρίνης και καρκίνου παχέος εντέρου, από 128.992 άτομα, ο ορός των οποίων καταψύχθηκε μεταξύ των ετών 1964-1969, 15,3 έτη μετά από 1881 καρκίνους παχέος, επιλέχθηκαν οι 250. Για κάθε περίπτωση ελέγχθηκε και 1 μάρτυρας χωρίς καρκίνο με ανάλογη ηλικία, φύλο, μόρφωση και χρόνο λήψης του ορού. Έγινε έλεγχος για *H. pylori* IgG και γαστρίνη. Η γαστρίνη σε ασθενείς και μάρτυρες ήταν ίδια (41,7 vs. 40,7 pg/mL). Όμως όταν η τιμή της γαστρίνης ήταν μεγαλύτερη του φυσιολογικού, υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο παχέος εντέρου -odds ratio 3,9 (1,5-9,8). Εάν αυτή η συσχέτιση είναι αιτιολογική, σύμφωνα με μαθηματικούς υπολογισμούς των συγγραφέων, 8,6% των καρκίνων παχέος οφείλονται σε αυξημένα επίπεδα γαστρίνης.<sup>2</sup>

Σε άλλη μελέτη, μετρήθηκαν IgG αντισώματα για *H. pylori* με ELISA και CagA πρωτεΐνη με Western blot assay σε 67 ασθενείς με αδενόCa παχέος, 36 με αδενόCa στομάχου, 47 με άλλες κακοήθειες και 45 μάρτυρες. Αντισώματα για *H. pylori* είχαν 31/36 ασθενείς με Ca στομάχου, 50/67 ασθενείς με Ca παχέος, 31/47 μάρτυρες με άλλο καρκίνο και 32/45 από τους λοιπούς μάρτυρες. Από τα άτομα που έφεραν το ελικοβακτηρίδιο, θετικοί στην πρωτεΐνη CagA ήταν 29 (94%), 41 (82%), 11 (35%), και 13 (41%) αντίστοιχα ( $p < 0.001$ ). Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η λοίμωξη με *H. pylori* CagA+ σε σχέση με *H. pylori* CagA- δημιουργεί αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο παχέος [or = 10,6 (2,7-41,3),  $p=0.001$ ] και καρκίνο στομάχου [or = 88,1 (6,3-1229,2),  $p= 0.001$ ].<sup>3</sup>

Αντίθετα με τις προηγούμενες δημοσιεύσεις, προοπτική μελέτη από την Αγγλία το 2001, δεν διαπίστωσε αυξημένη οροθετικότητα για ελικοβακτηρίδιο στους ασθενείς με πολύποδες ή καρκίνο παχέος εντέρου, σε σχέση με τους μάρτυρες.<sup>4</sup> Μελέτη όμως από την Ιαπωνία, με υψηλής ευκρίνειας ολική κολονοσκόπηση και ορολογικό έλεγχο για IgG αντισώματα για ελικοβακτηρίδιο σε 332 ασθενείς, έδειξε σημαντική αύξηση στην ανεύρεση αδενωμάτων ( $p < 0,0001$ ) και μείωση στα φυσιολογικά ευρήματα ( $p < 0,0005$ ) στους οροθετικούς σε σχέση με τους οροαρνητικούς.<sup>5</sup> Η μελέτη υποδηλώνει αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης με *H. pylori* και νεοπλασίας παχέος και την ανάγκη για κολονοσκόπηση σε οροθετικούς ασθενείς.

Τέλος σε προοπτική ελληνική μελέτη από τον Ευαγγελισμό,<sup>6</sup> σε 78 ασθενείς με αδενώματα παχέος και 78 μάρτυρες δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα αντισώματα για *H. pylori*. Η πρωτεΐνη cagA ήταν πιο συχνή στους ασθενείς με αδενώματα (42,3%) σε σχέση με τους μάρτυρες (25,6%,  $p < 0,03$ ), ενώ η γαστρίνη ήταν αυξημένη στους ασθενείς με αδενώματα [55 (20-975) pg/ml] σε σχέση με μάρτυρες [45,2 (23-529) pg/ml] ( $p < 0,001$ ). Η υπεργαστριναιμία ήταν ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αδενώματα [o.r. 3,2 (1,4-7,5)] και υπήρχε σημαντική συσχέτιση υπεργαστριναιμίας και περιφερικής κατανομής αδενωμάτων ( $p < 0,002$ ).

Η λοίμωξη με *H. pylori* έχει συσχετισθεί με αύξηση κινδύνου και για τον **καρκίνο του παγκρέατος**. Στελέχη μάλιστα *H. pylori* CagA+ φαίνεται ότι αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο. Ο βιολογικός μηχανισμός είναι άγνωστος. Πιθανές αιτίες μπορεί

να είναι η χρόνια υπεροξύτητα και η παραγωγή N-νιτροζοαμινών. Σε μελέτη των Raderer και συνεργατών,<sup>7</sup> σε 92 ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος, το 65% είχαν IgG αντισώματα για το ελικοβακτηρίδιο, έναντι 45% στην ομάδα ελέγχου ( $p=0.035$ ). Στη μικροσκοπική εξέταση όμως, σε κανένα από τα 20 αδενοκαρκινώματα του παγκρέατος που εξετάστηκαν δεν βρέθηκε το *H. pylori*.

Ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μελέτη 121 ασθενών με καρκίνο παγκρέατος, όταν συγκρίθηκαν με 226 άτομα ομάδας ελέγχου. Ο σχετικός κίνδυνος των ασθενών για *H. pylori* ήταν 1,87 και για CagA+ 2,01.<sup>8</sup>

Σε Σουηδική μελέτη,<sup>9</sup> μεταξύ των ετών 1965 και 2003, 88.338 ασθενείς παρουσίασαν γαστρικό έλκος και 70.516 έλκος δωδεκαδακτύλου. 14.887 ασθενείς υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή, 8.205 σε βαγοτομή. Κατά τη διάρκεια 3-38 ετών παρακολούθησης, οι ασθενείς με μη χειρουργημένο γαστρικό έλκος, παρουσίασαν 20% επιπλέον κίνδυνο για καρκίνο παγκρέατος. Όσοι είχαν έλκος δωδεκαδακτύλου ή βαγοτομή, δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής ευνοούν την υπόθεση της εμπλοκής των N νιτροζοαμινών, αφού το γαστρικό έλκος σχετίζεται με αποίκιση του σώματος του στομάχου από το *H. pylori*, ατροφική γαστρίτιδα και σχηματισμό N νιτροζοαμινών. Αντίθετα, η υπόθεση της υπεροξύτητας ως αιτιολογικού παράγοντα δεν ευσταθεί, αφού στο έλκος δωδεκαδακτύλου που αποικίζεται το άντρο και υπάρχει υπεροξύτητα δεν υπήρχε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο παγκρέατος.

Πρόσφατα όμως, από 507 καρκίνους παγκρέατος που αναπτύχθηκαν σε ένα πληθυσμό 128.000 ενηλίκων, που συμμετείχαν σε προληπτικό έλεγχο μεταξύ των ετών 1964 και 1969, επιλέχθηκαν τυχαία οι 104 και συγκρίθηκαν με 262 υγιείς από τον ίδιο πληθυσμό. Ούτε η λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο, ούτε η πρωτεΐνη CagA φάνηκαν να σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου παγκρέατος, σε αντίθεση με το κάπνισμα και τα έτη εκπαίδευσης.<sup>10</sup>

Ενδείξεις συσχέτισης του ελικοβακτηριδίου με τον **καρκίνο του πνεύμονα** από μικρές μελέτες,<sup>11</sup> δεν επαληθεύθηκαν σε άλλες<sup>12</sup> και απαιτούνται μεγαλύτερες, καλά σχεδιασμένες μελέτες για επιβεβαίωση τυχόν υπάρχουσας σχέσης και των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών.<sup>13</sup>

Ο ρόλος του *H. pylori* στον **καρκίνο του οισοφάγου** είναι αμφιλεγόμενος, αλλά σε αντίθεση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του παγκρέατος, η παρουσία του ελικοβακτηριδίου φαίνεται να ασκεί προστατευτική δράση. Αποικίζει βέβαια περιοχές με γαστρική μετάπλαση στον οισοφάγο, σχετίζεται με φλεγμονή της καρδιάς, εντερική μετάπλαση και αδενοκαρκίνωμα καρδιάς, που είναι δύσκολο να ξεχωρίσει από τον καρκίνο που ξεκινά από τον κατώτερο οισοφάγο, ειδικά εάν η νόσος είναι προχωρημένη. Όμως το ελικοβακτηρίδιο δεν αποικίζει τον οισοφάγο, δεν σχετίζεται με ΓΟΠΝ και δεν είναι πιο συχνό στον οισοφάγο Barrett. Άλλωστε η *H. pylori* θετική χρόνια γαστρίτιδα οδηγεί σε μείωση του παραγόμενου οξέος και μείωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Μάλιστα τα CagA+ στελέχη προστατεύουν

περισσότερο. Η απουσία του *H. pylori* λοιπόν ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο για αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου.

Σε μελέτη 153 ασθενών με ΓΟΠΝ, οισοφάγο Barrett, οισοφάγο Barrett και δυσπλασία ή αδеноCa οισοφάγου και 57 μάρτυρες, διαπιστώθηκε ότι αντισώματα για *H. pylori* cagA+ είχαν από τους μάρτυρες 42,3%, από τους ασθενείς με μη διαβρωτική ΓΟΠΝ 41,2%, με διαβρωτική ΓΟΠΝ 30,8%, με Barrett 13,3%, με Barrett και δυσπλασία ή αδеноCa 0% ( $p=0,008$ ).<sup>14</sup> Φαίνεται λοιπόν ότι οι ασθενείς με *H. pylori* CagA+ προστατεύονται από επιπλοκές ΓΟΠ, ειδικά από τον οισοφάγο Barrett, δυσπλασία και αδενοκαρκίνωμα.

Σε Σουηδική μελέτη διαπιστώθηκε επίσης αρνητική συσχέτιση αδενοκαρκινώματος οισοφάγου και ελικοβακτηριδίου με ή χωρίς πρωτεΐνη CagA, ενώ αντίθετα το ελικοβακτηρίδιο CagA+ ήταν πιο συχνό στους ασθενείς με πλακώδες Ca οισοφάγου.<sup>15</sup> Υπήρχε εξάλλου συσχέτιση μεταξύ αδενοκαρκινώματος καρδιάς και γαστρικής ατροφίας που εκτιμούνταν μετρώντας τα επίπεδα στον ορό του πεψινογόνου I. Σε άλλη μελέτη από την Καλιφόρνια φάνηκε ότι η απουσία ελικοβακτηριδίου (όπως και το κάπνισμα και BMI>25) αυξάνει τον κίνδυνο για αδενοκαρκίνωμα οισοφάγου.<sup>16</sup>

Τα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας συνοψίσθηκαν σε πρόσφατη Ελληνική μεταανάλυση<sup>17</sup> που κατέληξε στα εξής συμπεράσματα: Η συχνότητα παρουσίας ελικοβακτηριδίου (με ή χωρίς την πρωτεΐνη CagA), σε περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος οισοφάγου και οισοφάγου Barrett, είναι περίπου η μισή της συνήθους. Φαίνεται δηλαδή πως η παρουσία του ελικοβακτηριδίου προστατεύει πράγματι από το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Συσχέτιση μεταξύ ελικοβακτηριδίου και πλακώδους καρκινώματος οισοφάγου δεν υπάρχει.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:605-607.
2. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, et al. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998;115:275-280.
3. Shmueli H, Passaro D, Figer A, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3406-3410.
4. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2001;96:84-88.
5. Mizuno S, Morita Y, Inui T, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. *Int J Cancer* 2005;117:1058-1059.
6. Georgopoulos SD, Polymeros D, Triantafyllou K, et al. Hypergastrinemia is associated with increased risk of distal colon adenomas. *Digestion* 2006;74:42-46.

7. Raderer M, Wrba F, Komek G, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998;55:16-19.
8. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:937-941.
9. Luo J, Nordenvall C, Nyren O, et al. The risk of pancreatic cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *Int J Cancer* 2007 Jan 15;120(2):368-372.
10. De Martel C, Llosa AE, Friedmana GD, et al. *Helicobacter pylori* infection and development of pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1188-1194.
11. Ece F, Hatabay N, Erdal N, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in lung cancer? *Respir Med* 2005;99:1258-1262.
12. Najafizadeh K, Falah Tafti S, Shieh-morteza M, et al. *H. pylori* seroprevalence in patients with lung cancer. *World J Gastroenterol* 2007;13:2349-2351.
13. Roussos A, Filippou N, Gourgoulialis KI. *Helicobacter pylori* infection and respiratory diseases: a review. *World J Gastroenterol* 2003;9:5-8.
14. 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.
15. 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.
16. De Martel C, Llosa AE, Farr SM, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma. *J Infect Dis* 2005;191:761-767.
17. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:1413-1417.