

# Προνεοπλασματικές αλλοιώσεις και κίνδυνος εμφάνισης γαστρικών κακοηθειών

*Περικλής Αποστολόπουλος*

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί τον τέταρτο κατά σειρά συχνότητας καρκίνο και τη δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασματική νόσο παγκοσμίως. Υψηλότερη επίπτωση εμφανίζεται στην Ανατολική Ασία, Ανατολική Ευρώπη και Νότια Αμερική, ενώ στη Δυτική Ευρώπη η συχνότητα εμφάνισής του είναι χαμηλή. Ενδεικτικά αναφέρουμε ότι η επίπτωση της νόσου στην Ιαπωνία φθάνει τις 44 περιπτώσεις/100000 άτομα/έτος, ενώ στη Δυτική Ευρώπη η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου υπολογίζεται περί τις 7 περιπτώσεις/100000 άτομα/έτος.<sup>1</sup> Η επίπτωση της νόσου τις τελευταίες δεκαετίες φαίνεται σταδιακά να μειώνεται και αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στις δυτικές χώρες. Παρ' όλα αυτά, παγκοσμίως ο απόλυτος αριθμός νέων περιστατικών ανά έτος αυξάνει συνεχώς, λόγω: α. της γήρανσης του πληθυσμού και β. της πολύ μεγάλης αύξησης του πληθυσμού στις αναπτυσσόμενες χώρες, χώρες με αυξημένη επίπτωση γαστρικού καρκίνου (π.χ. Κίνα). Επιπλέον στις δυτικές χώρες, η επίπτωση επηρεάζεται από τη συνεχώς αυξανόμενη μετανάστευση πληθυσμού υψηλής επίπτωσης γαστρικού καρκίνου.

Είναι δεδομένο ότι η διάγνωση του καρκίνου του στομάχου συνήθως τίθεται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου και συνεπώς η πρόγνωση είναι κατά κανόνα φτωχή. Άρα κύριο μέλημα στη μάχη ενάντια στο γαστρικό καρκίνο θα έπρεπε να είναι ο έγκαιρος

---

Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α', Γαστρεντερολογική Κλινική ΝΙΜΤΣ

**Πίνακας 1.** Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του στομάχου.

<b>Προνεοπλασματικές καταστάσεις</b>	<b>Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χρόνια ατροφική γαστρίτιδα</li> <li>• Εντερική μετάπλαση</li> <li>• Δυσπλασία</li> <li>• Γαστρικό αδένωμα</li> <li>• Έλκος στομάχου</li> <li>• Ιστορικό γαστρεκτομής</li> <li>• Νόσος Menetrier</li> <li>• Κακοήθης αναιμία</li> <li>• Οισοφάγος Barrett</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Χρόνια λοίμωξη με Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού</li> <li>• Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου στομάχου</li> <li>• Ομάδα αίματος A</li> <li>• Οικογενής πολυποδίαση (FAP)</li> <li>• Κληρονομικός μη-πολυποδισιακός καρκίνος παχέος εντέρου (HNPCC)</li> <li>• Σύνδρομο Peutz-Jeghers</li> <li>• Χαμηλή κατανάλωση ασπιρίνης</li> <li>• Χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών</li> <li>• Αυξημένη κατανάλωση άλατος και καπνιστών τροφών</li> <li>• Κάπνισμα</li> <li>• Αλκοόλ</li> <li>• Παχυσαρκία</li> </ul>

εντοπισμός προνεοπλασματικών αλλοιώσεων που οδηγούν στην εμφάνιση κακοήθειας, με σκοπό την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση και αναστολή της εξέλιξης προς κακοήθεια ή την πρώιμη διάγνωση και την εφαρμογή της κατάλληλης ενδοσκοπικής ή χειρουργικής παρέμβασης που θα μπορούσε να οδηγήσει στην πλήρη ίαση. Καθώς όμως τα συμπτώματα του ασθενούς δεν μπορούν να προβλέψουν την παρουσία προνεοπλασματικής αλλοίωσης ή πρώιμου γαστρικού καρκίνου, ο εντοπισμός των ασθενών που θα ωφεληθούν από την έγκαιρη παρέμβαση, θα έπρεπε να στηρίζεται σε προγράμματα προληπτικού ελέγχου του γενικού πληθυσμού. Σε χώρες με υψηλή επίπτωση γαστρικού καρκίνου, όπως η Ιαπωνία, προγράμματα μαζικού προληπτικού ελέγχου έχουν εφαρμοσθεί και πολλές μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση της θνητότητας από τον καρκίνο του στομάχου. Όμως σε χώρες με χαμηλή επίπτωση γαστρικού καρκίνου, όπως η δυτική Ευρώπη, τέτοιου είδους προγράμματα δεν ενδείκνυνται (ή τουλάχιστον η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας δεν τα δικαιολογεί) και έτσι απαιτείται μια πιο στοχευμένη προσέγγιση, προσέγγιση που προϋποθέτει την ταυτοποίηση ατόμων υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου.

Τις τελευταίες δεκαετίες μια σειρά παθολογικών καταστάσεων και γενετικών-περιβαλλοντικών παραγόντων, έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου και χαρακτηρίζονται ως προνεοπλασματικές αλλοιώσεις (Πίνακας 1). Ανάμεσά τους η χρόνια λοίμωξη από Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H. pylori*) και οι επιπτώσεις της (ατροφική γαστρίτιδα, εντερική μετάπλαση, δυσπλασία) κατέχουν

δεσπόζουσα θέση, αφού αποτελούν τις πιο συχνές παθολογικές καταστάσεις που προδιαθέτουν στην εμφάνιση γαστρικής κακοήθειας. Στη σύντομη αυτή ανασκόπηση θα παρουσιαστούν κυρίως οι τρέχουσες απόψεις για τη συχνότητα των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων του γαστρικού βλεννογόνου που σχετίζονται με τη χρόνια *H. pylori* λοίμωξη και θα επισημανθούν οι παράγοντες κινδύνου για την περαιτέρω εξέλιξη αυτών των αλλοιώσεων προς κακοήθεια. Δευτερευόντως θα αναφερθούν περιληπτικά τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τις προνεοπλασματικές αλλοιώσεις που δεν σχετίζονται με τη χρόνια *H. pylori* λοίμωξη.

### Γαστρικός καρκίνος και *H. pylori* λοίμωξη

Ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί ετερογενή νόσο με ιδιαίτερα πολύπλοκους και πολυπαραγοντικούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Ο καρκίνος του εγγύς στομάχου έχει πιθανότατα μικτή αιτιολογία, σχετιζόμενη τόσο με την αιτιολογία του καρκίνου του κατώτερου οισοφάγου όσο και με την αιτιολογία του καρκίνου του περιφερικού τμήματος του στομάχου.<sup>2</sup> Από την άλλη μεριά, ο καρκίνος του περιφερικού τμήματος του στομάχου στη συντριπτική του πλειοψηφία είναι αδενοκαρκίνωμα και διακρίνουμε δύο τύπους: το εντερικού τύπου και το διαχύτου τύπου (αδιαφοροποίητο) αδενοκαρκίνωμα. Ο εντερικού τύπου αποτελεί το συνηθέστερο τύπο και απαντάται στο 60-75% των περιπτώσεων.<sup>3</sup> Και οι δύο τύποι καρκίνου συνδέονται στενά με τη χρόνια *H. pylori* λοίμωξη. Ο αποικισμός του γαστρικού βλεννογόνου με το βακτηρίδιο αυξάνει τουλάχιστον κατά 6 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.<sup>4</sup> Έτσι, το 1994, το *International Agency for Research on Cancer* κατέταξε το *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ως τάξης I (βέβαιο) καρκινογόνο, καθώς η *H. pylori* λοίμωξη αναγνωρίστηκε ως σημαντικός παράγοντας που «πυροδοτεί» τη βιολογική διαδικασία που τελικά θα οδηγήσει στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου.<sup>5</sup> Για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου η παρουσία *H. pylori* αποτελεί «*conditio sine qua non*» (απαραίτητη προϋπόθεση), καθώς στο 90% των ασθενών με γαστρικό καρκίνο τεκμηριώνεται τρέχουσα ή προηγηθείσα *H. pylori* λοίμωξη.

Η *H. pylori* λοίμωξη οδηγεί στην εμφάνιση χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας, η οποία ουσιαστικά παραμένει δια βίου. Σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, η χρόνια λοίμωξη θα οδηγήσει σε απώλεια γαστρικών αδένων και συνεπώς σε μείωση της εκκριτικής λειτουργίας του γαστρικού βλεννογόνου, κατάσταση η οποία ορίζεται ως ατροφική γαστρίτιδα. Στη συνέχεια η ατροφική γαστρίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε εντερική μετάπλαση και δυσπλασία. Στην εντερική μετάπλαση τα κυλινδρικά επιθηλιακά γαστρικά κύτταρα αντικαθίστανται από κύτταρα με μορφολογία παρόμοια εκείνων του εντέρου, ενώ η δυσπλασία μορφολογικά χαρακτηρίζεται από μεταβολές του μεγέθους, του σχήματος και του προσανατολισμού των επιθηλιακών κυττάρων, καθώς και από διόγκωση και ατυπία των πυρήνων τους.

Η υπόθεση της εξελικτικής διαδικασίας με την οποία η χρόνια ενεργός *H. pylori* γαστρίτιδα, διαμέσου διαφόρων προ-νεοπλασματικών σταδίων (π.χ. ατροφική γαστρίτιδα, εντερική μετάπλαση, δυσπλασία), οδηγεί στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου, προτάθηκε αρχικά από τον Correa και συν.<sup>6</sup> και αργότερα υιοθετήθηκε από πολλούς ερευνητές.<sup>7</sup> Επιδημιολογικές προοπτικές μελέτες έδειξαν ότι η εξέλιξη των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων προς κακοήθεια απαιτεί αρκετό χρονικό διάστημα και η παρατήρηση αυτή αποτελεί τη βάση πάνω στην οποία στηρίζονται οι προσπάθειες πρόληψης του γαστρικού καρκίνου, μέσω της έγκαιρης παρέμβασης (π.χ. εκρίζωση *H. pylori* λοίμωξης, πρώιμη διάγνωση και θεραπεία πρώιμου γαστρικού καρκίνου). Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών θα μπορούσαμε γενικά να υποστηρίξουμε ότι από τους 100 *H. pylori* θετικούς ασθενείς, οι 50 θα αναπτύξουν ατροφική γαστρίτιδα, από αυτούς οι 40 θα παρουσιάσουν εντερική μετάπλαση, δυσπλασία θα βρεθεί σε 8 ασθενείς και 1-2 ασθενείς τελικά θα αναπτύξουν γαστρικό καρκίνο.<sup>8</sup> Τα στάδια εξέλιξης προς κακοήθεια φαίνεται ότι είναι διαδοχικά και ο κίνδυνος εξέλιξης του ενός σταδίου στο επόμενο εξαρτάται από τη βαρύτητα του προηγούμενου σταδίου. Έτσι, ατροφική γαστρίτιδα εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με βαριά και διάχυτη χρόνια ενεργό γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση εμφανίζεται συνθέστερα σε ασθενείς με πιο βαριά και διάχυτη ατροφική γαστρίτιδα.

## Παράγοντες εξέλιξης της *H. pylori* λοίμωξης προς κακοήθεια

### Επιδημιολογικοί παράμετροι

Είναι γνωστό ότι σε μια δεδομένη γεωγραφική περιοχή και σε μια δεδομένη πληθυσμιακή ομάδα, η επίπτωση των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων συνδέεται άμεσα με τον επιπολασμό της *H. pylori* λοίμωξης. Βέβαια στην παραπάνω παρατήρηση δεν λείπουν και οι εξαιρέσεις. Έτσι υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν χαμηλά ποσοστά προνεοπλασματικών αλλοιώσεων και γαστρικού καρκίνου σε περιοχές και πληθυσμούς με υψηλά ποσοστά *H. pylori* λοίμωξης.<sup>9</sup> Συνδυάζοντας λοιπόν τα επιδημιολογικά αυτά δεδομένα θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι εκτός της παρουσίας της χρόνιας *H. pylori* λοίμωξης, στη χρόνια εξελικτική διαδικασία προς κακοήθεια, σπουδαίο ρόλο παίζουν επίσης και άλλοι παράγοντες όπως διαιτητικοί παράγοντες, παράγοντες του ξενιστή και πιθανόν διαφορές μεταξύ στελεχών του βακτηριδίου.

Στις δυτικές χώρες ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης κυμαίνεται μεταξύ 30-40%. Ατροφική γαστρίτιδα παρουσιάζουν το 25-30% και εντερική μετάπλαση περίπου το 45% των ατόμων με χρόνια *H. pylori* λοίμωξη. Από την άλλη πλευρά ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση εμφανίζεται στο 5-10% των ατόμων που δεν έχουν τη λοίμωξη. Στην Ασία ο επιπολασμός της *H. pylori* λοίμωξης ανέρχεται στο 60%. Ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση εμφανίζει μεγάλο ποσοστό εξ αυτών, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό σε άτομα που δεν έχουν τη λοίμωξη φθάνει

το 10%. Το ποσοστό ανεύρεσης δυσπλασίας σε ασθενείς με χρόνια *H. pylori* λοίμωξη κυμαίνεται από 0,5-4% σε περιοχές χαμηλής επίπτωσης γαστρικού καρκίνου, όπως η δυτική Ευρώπη και φθάνει το 9-20% σε περιοχές υψηλού κινδύνου γαστρικού καρκίνου, όπως περιοχές της Ασίας.<sup>10</sup> Ο γαστρικός καρκίνος είναι συχνότερος στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, αν και οι προνεοπλασματικές αλλοιώσεις απαντούν με την ίδια συχνότητα στα δύο φύλα.

Η επίπτωση προνεοπλασματικών αλλοιώσεων αυξάνει με την ηλικία, ως αποτέλεσμα της προοδευτικής βλάβης του γαστρικού βλεννογόνου από την παραμένουσα λοίμωξη. Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι με τη συνεχή βελτίωση των κοινωνικο-οικονομικών συνθηκών ιδίως στην παιδική ηλικία, το ποσοστό της λοίμωξης από γενιά σε γενιά βαίνει συνεχώς μειούμενο. Συνεπώς όσο νεότερο είναι ένα άτομο τόσο μικρότερο αναμένεται το ποσοστό *H. pylori* λοίμωξης και κατ' επέκταση τόσο μικρότερο αναμένεται το ποσοστό ανεύρεσης προνεοπλασματικών αλλοιώσεων. Υπολογίζεται ότι στις επόμενες δεκαετίες η επίπτωση γαστρικού αδενοκαρκινώματος θα μειωθεί κατά 20-25%, χωρίς καμιά παρέμβαση, απλώς και μόνο ως αποτέλεσμα της μείωσης του επιπολασμού της χρόνιας *H. pylori* λοίμωξης.<sup>11</sup>

### **Ο ρόλος της χρόνιας *H. pylori* γαστρίτιδας**

Ο κίνδυνος εξέλιξης της χρόνιας *H. pylori* γαστρίτιδας προς προνεοπλασματικές βλάβες και γαστρικό καρκίνο εξαρτάται από τη διάρκεια, την κατανομή και τη βαρύτητα της χρόνιας ενεργού *H. pylori* γαστρίτιδας. Μελέτη σε ιαπωνικής καταγωγής Αμερικανούς υποστήριξε την άποψη ότι όσο νωρίτερα στη ζωή ένα άτομο μολύνεται με το βακτηρίδιο, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης προνεοπλασματικών αλλοιώσεων και ακολούθως εξέλιξης προς γαστρικό καρκίνο.<sup>12</sup> Ιαπωνική μελέτη έδειξε ότι γαστρικός καρκίνος εμφανίστηκε σε 36 από τους 1246 *H. pylori* θετικούς ασθενείς που συμμετείχαν και σε κανένα από τους 280 *H. pylori* αρνητικούς. Αναλυτικότερα, η παρουσία βαριάς ατροφικής γαστρίτιδας και εκτεταμένης εντερικής μετάπλασης, καθώς και γαστρίτιδας που είναι εντονότερη στο σώμα του στομάχου αποτέλεσαν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης εντερικού τύπου αδενοκαρκινώματος.<sup>13</sup> Επιπλέον, ασθενείς με γαστρικά έλκη, στους οποίους συνήθως συνυπάρχει ατροφική γαστρίτιδα και γαστρίτιδα κυρίως του σώματος, έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου σε σύγκριση με ασθενείς με δωδεκαδακτυλικά έλκη, στους οποίους συνήθως βρίσκουμε μικρότερου βαθμού ατροφία και η γαστρίτιδα αφορά κυρίως την περιοχή του άντρου.<sup>14</sup>

Έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι οι παρατηρούμενες διαφορές στην κλινική έκφραση της *H. pylori* λοίμωξης οφείλονται σε διαφορές στην έκκριση του οξέος από ασθενή σε ασθενή. Ασθενείς με αυξημένη έκκριση οξέος έχουν γαστρίτιδα κυρίως του άντρου, ενώ ασθενείς με μειωμένη έκκριση οξέος εμφανίζουν διάχυτη φλεγμονή που προκαλεί πανγαστρίτιδα. Η γαστρίτιδα που προκαλείται από τη λοίμωξη είναι

πιο έντονη στις μεταβατικές ζώνες του γαστρικού βλεννογόνου και ειδικότερα εκεί που ο γαστρικός βλεννογόνος μεταπίπτει από τύπου άντρου σε τύπου σώματος. Οι επιπτώσεις της χρόνιας γαστρίτιδας, δηλαδή η ατροφία και η εντερική μετάπλαση επίσης εμφανίζονται σε πιο βαριά μορφή στην ίδια περιοχή. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα όρια της μεταβατικής ζώνης να μετακινούνται όλο και κεντρικότερα και σταδιακά να «οπισθοχωρεί» και να μειώνεται η έκταση του φυσιολογικού γαστρικού βλεννογόνου του σώματος. Έτσι ως αποτέλεσμα της συνεχιζόμενης φλεγμονής, η μεταβατική ζώνη μετακινείται προς τα πάνω, αυτό προκαλεί περαιτέρω μείωση της έκκρισης οξέος και τελικά πανγαστρίτιδα και ατροφία.<sup>15</sup> Μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης ασθενών έδειξαν ότι η εξέλιξη της γαστρίτιδας του άντρου, σε γαστρίτιδα κυρίως του σώματος και ακολούθως σε πανγαστρίτιδα με ατροφία, μπορεί επίσης να παρατηρηθεί (και πιθανόν η εμφάνισή της να επιταχύνεται), σε ασθενείς με χρόνια *H. pylori* λοίμωξη που λαμβάνουν μακροχρόνια ισχυρή αντιεκκριτική αγωγή.<sup>16</sup>

### **Η λοιμογόνος δράση του *H. pylori***

Το είδος του στελέχους του *H. pylori* που προκαλεί τη χρόνια λοίμωξη καθορίζει σε σημαντικό βαθμό και την εξέλιξη της χρόνιας *H. pylori* λοίμωξης. Η παρουσία στελέχους που φέρει το παθογενετικό νησίδιο *cag* (*cag*-PAI) συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πεπτικού έλκους, προνεοπλασματικών αλλοιώσεων και τελικώς γαστρικού καρκίνου. Το *cag*-PAI αποτελεί μια ομάδα 30 περίπου γονιδίων (μεταξύ των οποίων και το *cag* γονίδιο), που εμφανίζουν διαφορετική αναλογία βάσεων από το υπόλοιπο χρωμόσωμα του βακτηριδίου. Το παθογενετικό νησίδιο είναι στην ουσία μια ομάδα επίκτητων γονιδίων, τα οποία προέρχονται από άλλους οργανισμούς, ενσωματώνονται στην πορεία της εξέλιξης των βακτηριδίων και τα καθιστούν πιο παθογόνα. Στις Ασιατικές χώρες σχεδόν το σύνολο των *H. pylori* λοιμώξεων οφείλονται σε *cagA* θετικά στελέχη. Επιπλέον, *vac-A* και *bab-A* θετικά στελέχη *H. pylori* συνδέονται επίσης με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Τέλος, ο συνδυασμός διαφόρων λοιμογόνων γονιδίων (*cagA*+/*vacA*+, *vacA* s1/m1) αυξάνει ακόμη περισσότερο τη λοιμογόνο δράση του βακτηριδίου και κατ' επέκταση τον κίνδυνο εμφάνισης βαριάς χρόνιας γαστρίτιδας, ατροφικής γαστρίτιδας και γαστρικού αδενοκαρκινώματος.<sup>17</sup>

### **Ο παράγοντας ξενιστής**

Η γενετική προδιάθεση αποτελεί το βασικό «υπόστρωμα» πάνω στο οποίο αναπτύσσεται ο γαστρικός καρκίνος. Ο γενετικός πολυμορφισμός γονιδίων που εμπλέκονται στη διαδικασία της φλεγμονής, όπως τα γονίδια που κωδικοποιούν τις κυταροκίνες IL-1, IL-10, IL-8 και TNF- $\alpha$ , έχει αναφερθεί ότι επηρεάζουν τη βαρύτητα της χρόνιας *H. pylori* φλεγμονής και συνεπώς επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης δυσπλασίας και γαστρικού καρκίνου.

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι, ενώ ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης γαστρικού καρκίνου σε συγγενείς ασθενών με εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα είναι μικρός, σε συγγενείς ασθενών με διαχύτου τύπου αδενοκαρκίνωμα ο σχετικός κίνδυνος είναι σημαντικά μεγαλύτερος. Ενδιαφέρον επίσης είναι ότι οι προνεοπλασματικές βλάβες εμφανίζονται συχνότερα σε συγγενείς ασθενών με γαστρικό καρκίνο και αυτό ίσως να είναι ανεξάρτητο από την παρουσία ή μη *H. pylori* λοίμωξης.<sup>18</sup>

### **Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Το κάπνισμα συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης προνεοπλασματικών αλλοιώσεων και γαστρικού καρκίνου. Στους καπνιστές, ο κίνδυνος ανάπτυξης εντερικής μετάπλασης τετραπλασιάζεται και ο κίνδυνος μετάπτωσης της εντερικής μετάπλασης σε δυσπλασία διπλασιάζεται, συγκριτικά με τους μη καπνιστές. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι και χαμηλή περιεκτικότητα σε αντιοξειδωτικές ουσίες επισπεύδουν την ατροφία του βλεννογόνου. Επιπλέον, η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ, φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου γρήγορης εξέλιξης προς κακοήθεια.<sup>19</sup>

### **Αλληλεπιδράσεις**

Είναι γνωστό ότι η χρόνια *H. pylori* λοίμωξη εξελίσσεται σε ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση μόνο στους μισούς από τους ασθενείς που έχουν μολυνθεί. Φαίνεται λοιπόν ότι η εξελικτική διαδικασία προς την εμφάνιση προνεοπλασματικών αλλοιώσεων και γαστρικού καρκίνου προϋποθέτει την αλληλεπίδραση περισσότερων του ενός από τους παράγοντες κινδύνου που αναφέραμε. Η σημασία της αλληλεπίδρασης φαίνεται καθαρά σε μελέτη που έδειξε ότι ο κίνδυνος εμφάνισης γαστρικού καρκίνου, από μια αναλογία πιθανοτήτων (odds ratio, OR) 1,8 σε ασθενείς με IL-1β-511T πολυμορφισμό του γονιδίου IL-1β, αυξάνει σε OR 25 σε ασθενείς cagA+/IL-1β-511T και φθάνει σε OR 87 σε ασθενείς vacA s1+/IL-1β-511T.<sup>20</sup> Η μελέτη αυτή σε συνδυασμό και με άλλες παρόμοιες μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση ότι σε ορισμένα άτομα η *H. pylori* λοίμωξη αποτελεί τον παράγοντα ενεργοποίησης μιας σειράς αλληλεπιδράσεων που οδηγούν στην πρόωμη εμφάνιση ατροφικής γαστρίτιδας και εντερικής μετάπλασης. Οι αφιλόξενες αυτές συνθήκες για την περαιτέρω επιβίωση του βακτηριδίου εντός της γαστρικής κοιλότητας, οδηγούν στη μείωση της πυκνότητας και τελικά στην απώλεια του βακτηριδίου. Στη συνέχεια, η εξέλιξη των προνεοπλασματικών καταστάσεων προς κακοήθεια εξαρτάται λιγότερο πλέον από την παρουσία της *H. pylori* λοίμωξης και επηρεάζεται περισσότερο από το γενετικό υπόστρωμα του ξενιστή και την ενδεχόμενη αλληλεπίδρασή του με επιβαρυντικούς ή προστατευτικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Συμπερασματικά το *Helicobacter pylori* χαρακτηρίζεται ως τάξης I καρκινογόνο και αναγνωρίζεται ως σημαντικός παράγοντας που πυροδοτεί τη βιολογική διαδικασία, η οποία μέσω δεδομένων προνεοπλασματικών σταδίων, θα οδηγήσει τελικά στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου. Βέβαια, η εξελικτική αυτή διαδικασία προς κακοήθεια αφορά τη συντριπτική μειοψηφία των ασθενών με χρόνια *H. pylori* λοίμωξη, αφού υπολογίζεται ότι από τους 100 ασθενείς με χρόνια *H. pylori* λοίμωξη, μόνο 1-2 ασθενείς θα εμφανίσουν τελικά γαστρικό καρκίνο δια βίου. Φαίνεται λοιπόν ότι εκτός από την έκταση και τη βαρύτητα της λοίμωξης και τις ιστολογικές αλλοιώσεις που αυτή προκαλεί και άλλοι παράγοντες (όπως το στέλεχος του *H. pylori* και η λοιμογόνος δράση του, ο γενετικός πολυμορφισμός του ξενιστή και περιβαλλοντικοί παράγοντες) αλληλεπιδρούν και καθορίζουν την τελική έκβαση της χρόνιας λοίμωξης. Το εάν οι παραπάνω παράμετροι μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην πράξη σε προγράμματα προληπτικού ελέγχου, σε χώρες με χαμηλή επίπτωση γαστρικού καρκίνου, με σκοπό τον εντοπισμό ατόμων ή ομάδων υψηλού κινδύνου και την περαιτέρω μείωση του γαστρικού καρκίνου αποτελεί το ζητούμενο. Το βέβαιο είναι ότι η *H. pylori* λοίμωξη με τη βελτίωση των κοινωνικο-οικονομικών συνθηκών βαίνει συνεχώς μειούμενη. Είναι συνεπώς βέβαιο ότι τις επόμενες δεκαετίες, τουλάχιστον στο δυτικό κόσμο, θα παρατηρηθεί σημαντική μείωση της επίπτωσης του γαστρικού αδενοκαρκινώματος, και αυτό χωρίς καμιά περαιτέρω παρέμβαση.

## Άλλες προνεοπλασματικές αλλοιώσεις της γαστρικής κοιλότητας

### Γαστρικοί πολύποδες

Οι γαστρικοί πολύποδες είναι συνήθως ασυμπτωματικοί και σε ποσοστό >90% ανευρίσκονται τυχαία. Μεγαλύτεροι πολύποδες μπορούν να παρουσιάσουν κλινικά με αιμορραγία και αναιμία και σπανιότερα με κοιλιακό άλγος και πυλωρική στένωση. Αν και μερικοί γαστρικοί πολύποδες έχουν τυπική ενδοσκοπική εικόνα, η παρουσία δυσπλασίας δεν μπορεί να αποκλειστεί παρά μόνο με τη λήψη ιστολογικού δείγματος. Μερικοί γαστρικοί πολύποδες μπορεί να εμφανιστούν στα πλαίσια γενετικών συνδρόμων και μπορεί να είναι ενδεικτικοί αυξημένου κινδύνου εντερικής ή και εξωεντερικής κακοήθειας. Συνηθέστεροι ιστολογικοί τύποι γαστρικών πολυπόδων είναι οι κυστικοί πολύποδες του θόλου, οι υπερπλαστικοί πολύποδες και οι αδενωματώδεις πολύποδες.<sup>21</sup>

*Κυστικοί πολύποδες του θόλου (fundic gland polyps, FGPs):* Οι FGPs απαντούν είτε ως σποραδικοί πολύποδες, είτε στα πλαίσια συνδρόμου οικογενούς πολυποδίασης (FAP). Οι σποραδικοί FGPs, είναι συχνοί και συνήθως απαντώνται στο σώμα και το θόλο του στομάχου. Δυσπλασία ανευρίσκεται σε <1% των σποραδικών FGPs<sup>22</sup> και η παρουσία τους δεν συνδέεται με ατροφική γαστρίτιδα ή/και *H. pylori* λοίμωξη. Οι FGPs στα πλαίσια συνδρόμου οικογενούς πολυποδίασης είναι συχνοί και προέρχονται



από μετάλλαξη του γονιδίου APC. Στα πλαίσια του συνδρόμου FAP είναι συνήθως πολλαπλοί και σχεδόν καλύπτουν «σαν στρώμα» το σώμα του στομάχου. Επιθηλιακή δυσπλασία απαντά στο 15-41% των FGPs που συνδέονται με σύνδρομο FAP. Η διάκριση μεταξύ σποραδικών FGPs και FGPs στα πλαίσια FAP δεν είναι πάντοτε εύκολη και η ανεύρεση δυσπλασίας θα πρέπει πάντοτε να εγείρει την υποψία FAP.

**Υπερπλαστικοί πολύποδες:** Αρκετά συχνοί γαστρικοί πολύποδες, που μπορεί να είναι μισχωτοί ή επίπεδοι, και συνήθως έχουν διαμέτρου <2 cm. Ανευρίσκονται είτε ως μονήρεις πολύποδες συνήθως στο άντρο του στομάχου, είτε ως πολλαπλοί πολύποδες σε όλη την επιφάνεια του στομάχου. Πολλαπλοί υπερπλαστικοί πολύποδες επίσης ανευρίσκονται στη νόσο Menetrier. Η εμφάνισή τους συνδέεται στενά με την παρουσία χρόνιας *H. pylori* γαστρίτιδας, κακοήθους αναιμίας και συχνά ανευρίσκονται κοντά σε χειρουργικές αναστομώσεις. Αναφέρεται ότι σε ποσοστό έως και 80% οι υπερπλαστικοί πολύποδες υποστρέφουν πλήρως μετά την εκρίζωση της *H. pylori* λοίμωξης. Οι υπερπλαστικοί σπάνια εξαλλάσσονται. Η ανάπτυξη αληθούς δυσπλασίας εντός του υπερπλαστικού πολύποδα αμφισβητείται. Τα αναφερόμενα ποσοστά κυμαίνονται ευρύτατα (1,9-19%), ενώ και τα ποσοστά εμφάνισης αδενοκαρκινώματος κυμαίνονται από 0,6-21%. Είναι όμως καλά τεκμηριωμένο ότι η παρουσία τους συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο παρουσίας σύγχρονου καρκίνου σε άλλη θέση του γαστρικού βλεννογόνου. Για το λόγο αυτό φαίνεται επιβεβλημένη η προσεκτική επισκόπηση της γαστρικής κοιλότητας και η βιοψία κάθε βλεννογονικής ανωμαλίας. Θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο κίνδυνος αδενοκαρκινώματος στον πέριξ του πολύποδα βλεννογόνο είναι μεγαλύτερος από ότι στον ίδιο τον πολύποδα.

**Αδενοματώδεις πολύποδες:** Πρόκειται για αληθή νεοπλασμάτα και ιστολογικά διακρίνονται σε σωληνώδη, λαχνωτά και σωληνολαχνωτά αδενώματα. Απαντώνται σε ποσοστό 3-26% μεταξύ των γαστρικών πολυπόδων. Συνήθως είναι μονήρεις και ανευρίσκονται οπουδήποτε στη γαστρική κοιλότητα, συνηθέστερα όμως στο άντρο. Στο ιστολογικό υπόστρωμα που αναπτύσσονται συνήθως προϋπάρχει ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση, αλλά αποδεδειγμένη σχέση μεταξύ αδενοματωδών πολυπόδων και *H. pylori* λοίμωξης δεν υφίσταται. Η κακοήθης εξαλλαγή είναι συχνότερη σε πολύποδες >2cm και απαντά στο 28-40% των λαχνωτών και στο 5% των σωληνωδών αδενωμάτων. Επιπλέον υπάρχει στενή σχέση μεταξύ παρουσίας γαστρικών αδενωμάτων και ανάπτυξης σύγχρονου ή μετάγχρονου γαστρικού αδενοκαρκινώματος.

### **Οικογενής πολυποδίαση**

Στα πλαίσια του συνδρόμου της οικογενούς πολυποδίασης γαστρικοί πολύποδες ανευρίσκονται στο 30-100% των ασθενών και μάλιστα στους ασθενείς αυτούς συνηθίζεται ο όρος οικογενής γαστρική πολυποδίαση (familial gastric polyposis). Οι γαστρικοί πολύποδες εμφανίζονται είτε συγχρόνως με τους πολύποδες του παχέος

εντέρου, είτε στην πορεία της νόσου. Συνήθως πρόκειται για καλοήθεις κυστικούς πολύποδες του θόλου, ενώ αδενωματώδεις πολύποδες εμφανίζονται στο 5% και συνήθως βρίσκονται στο άντρο του στομάχου. Η βιοψία των πολυπόδων είναι απαραίτητη προκειμένου να καθορισθεί ο ιστολογικός τους τύπος. Η συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς με FAP, στο δυτικό κόσμο φαίνεται ότι είναι χαμηλή (0,6% σε μια αμερικάνικη σειρά), σε αντίθεση με μελέτες από την Ιαπωνία που δείχνουν σχετικά υψηλότερη επίπτωση.

### **Κακοήθης αναιμία**

Η κακοήθης αναιμία, επακόλουθο της αυτοάνοσης χρόνιας γαστρίτιδος, θεωρείται ένας ακόμη παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. Εν τούτοις, η επίπτωση γαστρικού καρκίνου είναι ελαφρώς υψηλότερη (2-3 φορές) σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Μάλιστα μελέτη στις ΗΠΑ απέτυχε να δείξει υψηλότερη επίπτωση γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς με κακοήθη αναιμία σε σύγκριση με τον αντίστοιχο γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος φαίνεται να είναι μεγαλύτερος κατά το πρώτο έτος από τη διάγνωση της νόσου.

### **Προηγηθείσα γαστρεκτομή**

Αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε γαστρεκτομή για καλοήγη νόσο, έχουν δείξει 1,5 έως 3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του γαστρικού κολοβώματος σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Εν τούτοις, άλλες μελέτες απέτυχαν να δείξουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου σε ασθενείς μετά-γαστρεκτομή. Ο σχετικός κίνδυνος εμφανίζεται μεγαλύτερος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή και Billroth II αναστόμωση. Μελέτες ενδοσκοπικής παρακολούθησης ασθενών μετά γαστρεκτομή έχουν ανιχνεύσει γαστρικό καρκίνο στο 4-6% των ασθενών. Ο κίνδυνος φαίνεται ότι αυξάνει 15-20 χρόνια μετά την αρχική επέμβαση.

### **Κληρονομικός μη πολυποδιασικός καρκίνος παχέος εντέρου (HNPCC)**

Σε ασθενείς με HNPCC, ο κίνδυνος εμφάνισης γαστρικού καρκίνου δεν είναι καλά τεκμηριωμένος. Έχει αναφερθεί ότι ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή θέση εμφάνισης εξωεντερικού καρκίνου, μετά τον καρκίνο του ενδομητρίου. Σε μελέτη από την Κορέα η επίπτωση γαστρικού καρκίνου ήταν διπλάσια σε ασθενείς με HNPCC σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Ειδικότερα, στις ηλικίες των 30 και 40 ετών ο σχετικός κίνδυνος βρέθηκε 11 και 5 φορές, αντίστοιχα, πιο αυξημένος σε σύγκριση με αναλόγων ηλικιών γενικό πληθυσμό. Αντιθέτως, αντίστοιχη μελέτη από τη Φιλανδία δεν έδειξε μεγαλύτερη συχνότητα γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς με HNPCC.<sup>23</sup> Αρκετοί είναι εκείνοι που υποστηρίζουν ότι ο κίνδυνος είναι αυξημένος σε

πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με γνωστό ιστορικό γαστρικού καρκίνου και σε ασθενείς από περιοχές με αυξημένη επίπτωση της νόσου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, et al. GLOBOCAN 2002: cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No5 version 2.0, IARCPress, Lyon 2004.
2. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008;57:298-305.
3. Henson DE, Dittus C, Younes M, et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:765-770.
4. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
5. Schistosomes, liver flukes and *helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of carcinogenic Risks to Humans. Lyon 7-14. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
7. Ohata H, kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J cancer* 2004;109:138-143.
8. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 1):3-11.
9. Miwa H, Go MF, Sato N. *H pylori* and gastric cancer: the Asian enigma. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1106-1112.
10. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut* 2006;55:1545-1552.
11. de Vries AC, Meijer GA, Looman CW, et al. Epidemiological trends of premalignant gastric lesions: a long-term nationwide study in the Netherlands. *Gut* 2007;56:1665-1670.
12. 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.
13. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
14. Hansson LE, Nyren O, Hsing AW, et al. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-249.
15. Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. *Gastroenterology* 1999;116:1217-1229.
16. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:639-647.

17. Maeda S, Mentis AF. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007;12(Suppl 1):10-14.
18. Yatsuya H, Toyoshima H, Tamakoshi A, et al. Individual and joint impact of family history and *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer: a nested case-control study. *Br J Cancer* 2004;91:929-934.
19. 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;53:1244-1249.
20. Wu MS, Chen CJ, Lin JT. Host-environment interactions: the impact on progression from gastric inflammation to carcinogenesis and on development of new approaches to prevent and treat gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1878-1882.
21. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, et al. The management of gastric polyps. *Gut* 2010;59:1270-1276.
22. Jalving M, Koornstra JJ, Gotz JM, et al. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1153-1156.
23. American Society for Gastrointestinal Endoscopy: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006;63:570-580.