

Εκρίζωση Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και πρόληψη γαστρικού καρκίνου

Αγγελική Χρηστίδου

Ο καρκίνος του στομάχου είναι ο τέταρτος σε συχνότητα καρκίνος παγκοσμίως και η δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασματικά νοσήματα. Η επίπτωση του ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων χωρών, με τις χώρες της Ανατολικής Ασίας (Ιαπωνία, Κίνα) να παρουσιάζουν τα μεγαλύτερα ποσοστά. Το 90% των νεοπλασμάτων του στομάχου είναι αδενοκαρκινώματα τα οποία διακρίνονται σε δύο κύριους τύπους: το εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα (50%) και το διάχυτου τύπου ή αδιαφοροποίητο (33%).

Οι παράγοντες κινδύνου για την καρκινογένεση στο στόμαχο σχετίζονται με τον ξενιστή (φύλο, γενετικοί παράγοντες), το περιβάλλον (διατροφή, κάπνισμα) και την μειωμένη γαστρική έκκριση (χρόνια *H. pylori* ατροφική γαστρίτιδα, κακοήθης αναιμία, υφολική γαστρεκτομή).^{1,2}

Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι πληθώρα μελετών στο πρώτο ήμισυ του 20^{ου} αιώνα ανέδειξαν τη συσχέτιση της μειωμένης γαστρικής έκκρισης με την εμφάνιση γαστρικού έλκους και καρκίνου. Το 1951 ο Comfort συνόψισε τις πιθανές αιτίες της υποχλωρυδρίας και κατέληξε ότι η πλειονότητα των γαστρικών καρκίνων εμφανίζεται σε έδαφος μειωμένης γαστρικής έκκρισης που οφείλεται σε 3 πιθανούς παράγοντες: ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου λόγω «εκφύλισης» των οξυντικών κυττάρων, καταστροφή των οξυντικών κυττάρων από χρόνια φλεγμονή, καταστολή της γαστρικής

έκκρισης από «ανασταλτικές» ουσίες.³ Στο επόμενο ήμισυ του αιώνα οι παράγοντες αυτοί αποσαφηνίστηκαν με την περιγραφή της αυτοάνοσης καταστροφής του οξυντικού επιθηλίου στην αναιμία Biermer, την ανακάλυψη του *H. pylori* ως αιτίου της χρόνιας γαστρίτιδας και τον προσδιορισμό των ανασταλτικών ουσιών (φλεγμονώδεις κυτταροκίνες) που παράγονται ως αποτέλεσμα της χρόνιας *H. pylori* λοίμωξης. Το 1975 ο Correa περιέγραψε την οδό της γαστρικής καρκινογένεσης.⁴ Με την ανακάλυψη από τους Marshall και Warren του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού συνδέθηκε η λοίμωξη με την οδό αυτή.⁵

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί χρόνια φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου σε όλους τους ασθενείς. Από αυτούς το 40% περίπου θα αναπτύξει χρόνια ατροφική γαστρίτιδα, το 8-10% εντερική μεταπλασία και το 1-2% δυσπλασία και καρκίνο.⁶ Μέχρι πρόσφατα θεωρείτο ότι η διαδοχή αυτή αφορούσε κυρίως το εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα και λιγότερο το διάχυτου τύπου καθώς και ότι το *H. pylori* δεν συσχετιζόταν ή σχετιζόταν αρνητικά με τα αδενοκαρκινώματα του εγγύς στομάχου. Πρόσφατες μελέτες όμως έδειξαν ότι ο επιπολασμός της λοίμωξης είναι ίδιος και για τους 2 ιστολογικούς τύπους, δεν διαφέρει σε ασθενείς με καρκίνο του άνω και του εγγύς στομάχου και η λοίμωξη σχετίζεται με την καρκινογένεση τόσο στην καρδιακή μοίρα του στομάχου όσο και στην οισοφαγογαστρική συμβολή.^{7,8}

Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, μια σειρά από case-control μελέτες ανέδειξαν τη συσχέτιση του *H. pylori* με τη χρόνια γαστρίτιδα και το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα και, βάσει αυτών, το 1994 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας κατέταξε το ελικοβακτηρίδιο στα Τάξεως I καρκινογόνα.⁹ Τα στοιχεία αυτά επιβεβαιώθηκαν τα επόμενα χρόνια με μετα-αναλύσεις,^{10,11} με προοπτικές μελέτες¹² και με την ανάπτυξη πειραματικών μοντέλων.¹³ Η λοίμωξη από *H. pylori* τριπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Εάν ληφθούν υπόψη και διαφορετικοί παράγοντες όπως η λοίμωξη με συγκεκριμένα στελέχη (CagA+), η παρουσία στο γαστρικό βλεννογόνο προκαρκινικών βλαβών (ατροφία, εντερική μετάπλαση) καθώς και γενετικοί παράγοντες (πολυμορφισμοί γονιδίων IL, TNF-α) ο σχετικός κίνδυνος αγγίζει το 20.¹⁰⁻¹²

ΕΚΡΙΖΩΣΗ ΤΟΥ *H. PYLORI* ΚΑΙ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η ισχυρή αιτιολογική συσχέτιση του *H. pylori* με το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα δημιουργεί το εύλογο ερώτημα εάν η εκρίζωση του μικροβίου προλαμβάνει την εμφάνιση του καρκίνου. Παρότι το ελικοβακτηρίδιο είναι αναγκαία προϋπόθεση για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου δεν φαίνεται να είναι επαρκής. Ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός φαίνεται πως είναι η χρόνια φλεγμονή του οξυντικού επιθηλίου που οδηγεί σε εκσεσημασμένες δομικές και λειτουργικές μεταβολές του. Έτσι, ακόμα και αν εξαφανιζόταν αυτοστιγμεί η λοίμωξη, η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου δε θα άλλαζε για αρκετά χρόνια. Η εκρίζωση της λοίμωξης οδηγεί τελικά στην εξάλειψη της γαστρικής φλεγμονής και των επακόλουθων της αλλά η επίδραση στον κίνδυνο

εμφάνισης γαστρικού καρκίνου εξαρτάται από το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η γαστρική βλάβη τη στιγμή της εκρίζωσης (δηλαδή την έκταση και τη βαρύτητα της ατροφίας και της μεταπλασίας).

Η πρόληψη μπορεί να είναι πρωτογενής (σε ασθενείς με λοίμωξη χωρίς προκαρκινικές ιστολογικές βλάβες), δευτερογενής (σε ασθενείς με ιστολογικές προκαρκινικές βλάβες) και τριτογενής (σε ασθενείς μετά από ενδοσκοπική ή χειρουργική αφαίρεση γαστρικού καρκίνου). Επειδή η νόσος έχει σχετικά χαμηλή επίπτωση και μακρά φυσική ιστορία οι τυχαίοποιημένες μελέτες που καλούνται να απαντήσουν στο ερώτημα της πρωτογενούς πρόληψης πρέπει να περιλαμβάνουν μεγάλο αριθμό ασθενών και μακρύ χρονικό διάστημα παρακολούθησης. Σύμφωνα με ένα θεωρητικό μοντέλο για να αποτυπωθεί μείωση κατά 50% στην επίπτωση του γαστρικού καρκίνου μετά την εκρίζωση, το δείγμα πρέπει να περιλαμβάνει περίπου 17000 ασθενείς/ομάδα και παρακολούθηση τουλάχιστον για 10 έτη.¹⁴ Για το λόγο αυτό υπάρχουν μέχρι στιγμής πολύ λίγες μελέτες που αφορούν την πρωτογενή πρόληψη και τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες σε ασθενείς με προκαρκινικές βλάβες όπου εξετάζεται εάν η εκρίζωση οδηγεί σε υποστροφή, ή σταθεροποίηση των προκαρκινικών βλαβών.

Οι πρώτες μελέτες που υπαινίχθηκαν την σημασία της εκρίζωσης για την πρόληψη του γαστρικού καρκίνου αφορούσαν ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις για τις οποίες έλαβαν προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή. Στους ασθενείς αυτούς η συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου ήταν μικρότερη κατά 40%, περισσότερο από 10 έτη μετά την επέμβαση.^{15,16}

Στη μοναδική μέχρι στιγμής μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη που είχε ως πρωτογενή στόχο την εμφάνιση γαστρικού καρκίνου μετά από εκρίζωση, 1630 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη τυχαίοποιήθηκαν σε 2 ομάδες (εκρίζωση vs placebo) και παρακολούθηθηκαν για 7,5 έτη.¹⁷ Στην ομάδα του placebo 11/813 ασθενείς εμφάνισαν καρκίνο έναντι 7/817 της ομάδας που έλαβε εκρίζωση, διαφορά στατιστικά μη σημαντική. Το σημαντικότερο όμως στοιχείο αυτής της μελέτης ήταν ότι στην υποκατηγορία των ασθενών που έλαβαν εκρίζωση και δεν είχαν προκαρκινικές βλάβες εξαρχής, κανείς δεν εμφάνισε καρκίνο (0/485 vs 6/503 p=0.02).

Στη μελέτη των Uemura και συνεργατών,¹² κανείς από τους 253 ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης δεν παρουσίασε γαστρικό καρκίνο στη διάρκεια της παρακολούθησης (4,8 έτη) έναντι 36 ασθενών στην ομάδα που δεν έλαβε θεραπεία (36/993, διάρκεια παρακολούθησης 8,5 έτη). Η μελέτη αυτή βέβαια δεν ήταν σχεδιασμένη ως μελέτη παρέμβασης.

Στη μη τυχαίοποιημένη μελέτη των Take και συν, ασθενείς με πεπτικό έλκος στους οποίους απέτυχε η θεραπεία εκρίζωσης εμφάνισαν περισσότερους γαστρικούς καρκίνους σε σχέση με όσους είχαν εκριζώσει τη λοίμωξη (1/176 vs 6/944).¹⁸

Σε μελέτη κοόρτης που περιέλαβε 80.000 ασθενείς με πεπτικό έλκος, όσοι έλαβαν εκρίζωση νωρίς είχαν ελάχιστο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και όσο νωρίτερα μετά τη διάγνωση του έλκους έλαβαν θεραπεία

τόσο μικρότερος ήταν ο κίνδυνος.¹⁹

Σε μια Ιαπωνική μελέτη, δημοσιευμένη με τη μορφή abstract, με διάρκεια παρακολούθησης 4 έτη, 379 ασθενείς έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης και σε 2 εμφανίσθηκε γαστρικός καρκίνος έναντι 3/313 της ομάδας ελέγχου (μη σημαντική διαφορά). Δεν υπήρχαν στοιχεία όσον αφορά τις προκαρκινικές βλάβες που υπήρχαν στο στόμαχο.²⁰

Η μελέτη PRISMA, μια πολυκεντρική μελέτη από την Ευρώπη, που ξεκίνησε το 1998, τελικά διεκόπη λόγω μειωμένης συμμετοχής.²¹

Σε ασθενείς με προκαρκινικές βλάβες (ατροφία, μεταπλασία, δυσπλασία) το αποτέλεσμα που έχει η εκρίζωση στην πρόληψη του γαστρικού καρκίνου είναι ακόμα ασαφές. Έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες και ανασκοπήσεις για την επίδραση της θεραπείας εκρίζωσης στην εμφάνιση και εξέλιξη των προκαρκινικών βλαβών, και κάποιες από αυτές εξετάζουν δευτερευόντως και την επίδραση στην επίπτωση του γαστρικού καρκίνου.

Σε πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση²² συνδυάζοντας τα στοιχεία από 2 μη τυχαιοποιημένες μελέτες και την μελέτη των Uemura και συν,¹² η εκρίζωση του *H. pylori* ήταν ευεργετική (OR 0,23 95% CI:0,11-0,47) για την πρόληψη εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Αντίθετα, η συνδυασμένη ανάλυση των στοιχείων 4 τυχαιοποιημένων μελετών παρέμβασης σε ασθενείς με προκαρκινικές βλάβες, που είχαν ως δευτερογενή στόχο την εμφάνιση ή μη γαστρικού καρκίνου, δεν είχε το ίδιο αποτέλεσμα. Συνολικά η επίπτωση του καρκίνου ήταν 29/2020 ασθενείς στο σκέλος της θεραπείας έναντι 43/2020 στο σκέλος της ομάδας ελέγχου.²² Όμως νεώτερη μετα-ανάλυση που περιέλαβε συνολικά 6695 ασθενείς, κυρίως από ασιατικές μελέτες, έδειξε ότι η εκρίζωση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (RR 0.65).²³

Σε μια μελέτη από την Κίνα, εξετάσθηκε η επίδραση 3 διαφορετικών θεραπευτικών παρεμβάσεων (θεραπεία εκρίζωσης, βιταμίνες, σκόρδο, placebo) στις προκαρκινικές βλάβες και στην συχνότητα του γαστρικού καρκίνου: Συνολικά σε διάστημα παρακολούθησης 9 ετών, γαστρικό καρκίνο εμφάνισαν 19/1130 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης έναντι 27/1128 που έλαβαν placebo.²⁴ Η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική, αλλά διαφαίνεται μια τάση μείωσης της επίπτωσης του καρκίνου που είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες.^{9,10,12}

Η επίδραση που έχει η εκρίζωση της λοίμωξης στην πορεία των προκαρκινικών βλαβών είναι αμφιλεγόμενη. Φαίνεται ότι η εκρίζωση μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της ατροφίας μέσα σε 1-2 έτη από την θεραπεία²⁵ ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με την εντερική μετάπλαση.²⁶

Το σημείο πέραν του οποίου η εκρίζωση δεν αναμένεται να έχει θετικό αποτέλεσμα δεν έχει ακόμα καθορισθεί. Σημαντικά δεδομένα που έρχονται σε αντίθεση με όσα προαναφέρθηκαν για την εξέλιξη των προκαρκινικών βλαβών προκύπτουν από μελέτες σε *H. pylori* (+) ασθενείς με πρώιμο γαστρικό καρκίνο που υπεβλήθησαν σε ενδοσκοπική θεραπεία και έλαβαν στη συνέχεια αγωγή εκρίζωσης. Σε πολυκεντρική μελέτη από την Ιαπωνία,²⁷ η χορήγηση θεραπείας εκρίζωσης σε αυτούς τους ασθενείς

μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης μετάχρονου καρκίνου κατά 30%, γεγονός που είναι σε συμφωνία με παλαιότερες μελέτες.^{28,29}

Συμπερασματικά, η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου φαίνεται ότι μειώνει αλλά δεν εξαφανίζει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Όσο νωρίτερα γίνει η θεραπεία, πριν την εγκατάσταση ατροφίας και μετάπλασης, τόσο πιθανότερη είναι η αποτροπή της εμφάνισης καρκίνου. Γι αυτό σε χώρες όπου η επίπτωση του καρκίνου είναι μεγάλη έχει ιδιαίτερη σημασία ο προσυμπτωματικός έλεγχος του πληθυσμού σε νεαρή ηλικία. Ασθενείς με προκαρκινικές βλάβες χρειάζονται επιτήρηση ανεξαρτήτως της εκρίζωσης του *H. pylori* γιατί ο κίνδυνος παραμένει και μετά την ίαση της λοίμωξης. Σε ασθενείς με πρώιμο γαστρικό καρκίνο που αφαιρέθηκε, η εκρίζωση μπορεί να καθυστερήσει ή να αποτρέψει την εμφάνιση μετάχρονου καρκίνου. Η καρκινογένεση στο στόμαχο δεν εξαρτάται αποκλειστικά από το ελικοβακτηρίδιο και για το λόγο αυτό η πρόληψη θα πρέπει να περιλαμβάνει και άλλα μέτρα (διαιτητικές παρεμβάσεις, μείωση του καπνίσματος και του αλκοόλ, αύξηση της σωματικής άσκησης).³⁰

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Shahjahan K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on incidence of gastric cancer in human and animal models: underlying biochemical and molecular events. *Helicobacter* 2009;14:159-171.
2. Tepes B. Can gastric cancer be prevented? *J Physiol Pharmacol* 2009;60: Suppl 7:71-77.
3. Comfort MW. Gastric acidity before and after development of gastric cancer: its etiologic, diagnostic and prognostic significance. *Ann Int Med* 1951;36:1331-1348.
4. Correa P, Haenszel W, Cuello C et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58-60.
5. Warren RJ, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273-1275.
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. Bornschein J, Selgrad M, Warnecke M, et al. *H. pylori* infection is a key risk factor for proximal gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2010;55:3124-3131.
8. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011;22:375-387.
9. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 61: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter Pylori*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1994.
10. *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.
11. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between CagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-1644.
12. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. *Helicobacter pylori* infection and the development

- of gastric cancer. *NEJM* 2001;345:784-789.
13. Watanabe T, Tada M, Nagai H et al. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-648.
 14. Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. *Gut* 2005;54:735-738.
 15. Akre K, Signorello LB, Engstrand L, et al. Risk of gastric cancer after antibiotic prophylaxis in patients undergoing hip replacement. *Cancer Res* 2000;60:6376-6380.
 16. Nyren O, McLaughlin JK, Gridlry G et al. Cancer risk after hip replacement with metal implants: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:28-33.
 17. 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;291:187-194.
 18. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1037-1042.
 19. 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;137:1641-1648.
 20. Saito D, Boku N, Fujioka T, et al. Impact of H.pylori eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial (JITHP-study). A randomized multicenter trial. *Gastroenterology* 2005;128(Suppl.2):33.
 21. Trautmann K, Stolte M, Miehke S. Eradication of H pylori for the prevention of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:5101-5107.
 22. Fuccio L, Zagari M, Minardi ME et al. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;25:133-141.
 23. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Int Med* 2009;151:121-128.
 24. You WC, Brown L, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-983.
 25. De Vries AC, Kuipers EJ. Review article: helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(Suppl 2):25-35.
 26. Rokkas Th, Pistoras D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of Helicobacter pylori eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12 (Suppl 2):32-38.
 27. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;372:392-397.
 28. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of helicobacter pylori eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-642.
 29. Saito K, Arai K, Mori M, et al. Effect of helicobacter pylori eradication on malignant transformation of gastric adenoma. *Gastointest Endosc* 2000;52:27-32.
 30. Bornschein J, Rokkas Th, Selgrad M, et al. Gastric cancer: clinical aspects, epidemiology and molecular background. *Helicobacter* 2011;16(Suppl.1):45-52.