

## **ΣΤΡΟΓΓΥΛΗ ΤΡΑΠΕΖΑ**

**Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και γαστρικός καρκίνος**

## Ο ρόλος του πεψινογόνου στην παρακολούθηση των προκαρκινικών καταστάσεων του γαστρικού βλεννογόνου

Δημήτριος Χριστοδούλου

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Σχολής Επιστημών Υγείας, Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου είναι πολύ υψηλή στην Ιαπωνία, την Κορέα και την Κίνα, ενώ ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Η πρώιμη διάγνωση του καρκίνου και των προκαρκινικών καταστάσεων του γαστρικού βλεννογόνου οδηγεί σε σημαντική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από την πάθηση αυτή. Από το 1990, ξεκίνησε η εφαρμογή της μέτρησης του πεψινογόνου I και II για την πρώιμη ανίχνευση του γαστρικού καρκίνου, αρχικά στην Ιαπωνία, και στη συνέχεια και σε άλλες χώρες όπως η Κορέα. Η συνοπτική αυτή ανασκόπηση εξετάζει το ρόλο του πεψινογόνου για την πρώιμη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου, αλλά και το ρόλο άλλων παραμέτρων, όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, που μπορεί να επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των μετρήσεων του πεψινογόνου ορού.

### Εισαγωγή

Ο γαστρικός καρκίνος είναι η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, αλλά υπάρχει ευρεία διακύμανση της επίπτωσης του γαστρικού καρκίνου από χώρα σε χώρα, ακόμη και εντός της Ασίας, όπου έχει παρατηρηθεί υψηλότερη γενικά επίπτωση. Περιοχές υψηλού κινδύνου είναι η Κορέα, η Ιαπωνία και η Κίνα, με προσαρμοσμένη για την ηλικία επίπτωση υψηλότερη από 20/100.000 (στην Κορέα 65/100.000 στους άνδρες και 25.8/100.000 στις γυναίκες). Στην Ιαπωνία η επίπτωση μειώθηκε από 69.9 σε 34.5 ανά 100.000 στους άνδρες και από 34.1 σε 13.2 ανά 100.000 στις γυναίκες από το 1980 ως το 2003. Χώρες χαμηλής επίπτωσης (<10/100.000) είναι η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία, η Ινδία και η Ταϊλάνδη. Η γεωγραφική διακύμανση του γαστρικού καρκίνου εξηγείται από τη συνεργική αλληλεπίδραση μεταξύ λοίμωξης από το *H. Pylori* και περιβαλλοντικών παραγόντων όπως η δίαιτα (αλάτι, νιτρικές ενώσεις, χαμηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών) ή το κάπνισμα. Η πρώιμη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου επιτρέπει την ενδοσκοπική θεραπεία με τις τεχνικές της βλεννογονεκτομής (EMR) ή της ενδοσκοπικής διατομής (ESD) ως εναλλακτικών του χειρουργείου και οδηγεί σε πενταετή επιβίωση > 90%. Αντίθετα, στα προχωρημένα στάδια, η πενταετής επιβίωση είναι πολύ χαμηλότερη (<50% και με τις πιο προηγμένες θεραπείες).<sup>1,2</sup>

Διάφορες μέθοδοι προληπτικού ελέγχου έχουν καθιερωθεί για την πρώιμη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου. Στην Κορέα καθιερώθηκε για τα άτομα >40 ετών προληπτικός έλεγχος με γαστροσκόπηση και γαστρογραφία από το 2001 κάθε δύο έτη, αλλά υπάρχει σκεπτικισμός για το κόστος προς όφελος αυτής της στρατηγικής. Στην Ιαπωνία, ως μέθοδος γενικού ελέγχου προτάθηκε η φωτοφλουρογραφία. Σε ένα νησί, το Matzu, που βρίσκεται μεταξύ Κίνας και Ταϊλάνδης, προτάθηκε να γίνεται γαστροσκόπηση σε όσους έχουν θετικό έλεγχο από το *H. Pylori* αντίσωμα (ανοσοσφαιρίνη IgG) ή από το κλάσμα πεψινογόνου I/II ή αναφέρουν θετικό ιστορικό γαστρικού καρκίνου ή πεπτικού έλκους σε σχετικό ερωτηματολόγιο.<sup>3,4</sup>

Είναι γνωστή η αλυσίδα των γεγονότων που οδηγεί στην ανάπτυξη του γαστρικού καρκίνου, με τη σταδιακή ανάπτυξη γαστρίτιδας, ατροφίας, εντερικής μετάπλασης, δυσπλασίας και τελικώς του καρκίνου. Το *H. Pylori* αποικίζει το γαστρικό βλεννογόνο και πυροδοτεί μια σειρά από φλεγμονώδεις αντιδράσεις που οδηγούν σε ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας.<sup>5-8</sup> Η ατροφική γαστρίτιδα που προκαλείται από το *H. pylori* ξεκινά συνήθως από το άντρο και επεκτείνεται σταδιακά εγγύτερα προς την καρδία, οδηγώντας σε μείωση της γαστρικής εκκριτικής λειτουργίας, καθώς μειώνονται οι αδένες του θόλου και του σώματος του στομάχου.<sup>9</sup> Αν και η ατροφική γαστρίτιδα αποτελεί παθολογοανατομική διάγνωση, η ακριβής της αξιολόγηση με ορισμένα δείγματα βιοψίας είναι δύσκολη, ιδίως στα αρχικά στάδια, όπου η κατανομή της νόσου είναι πολυεστιακή και κατά θέσεις του βλεννογόνου. Το πεψινογόνο ορού βρέθηκε ότι αποτελεί δείκτη της κατάστασης του γαστρικού

βλεννογόνου και της ατροφίας αυτού.<sup>10-13</sup> Χαμηλές τιμές πεψινογόνου I ορού και χαμηλό κλάσμα πεψινογόνου I/πεψινογόνου II έχουν συσχετιστεί με σοβαρή γαστρική ατροφία και βρίσκονται συχνά στο γαστρικό καρκίνο.<sup>14-19</sup> Στην Ιαπωνία οι μετρήσεις των τιμών του πεψινογόνου I και II βρέθηκαν ότι αποτελούν ένα μη επεμβατικό και αναλογικό δείκτη για το μαζικό έλεγχο του πληθυσμού για γαστρικό καρκίνο κατά την σύγκριση με την ενδοσκόπηση.<sup>11,20,21</sup> Οι περισσότερες από τις μελέτες χρησιμοποίησαν μία ανοσοραδιομετρική μέθοδο για το πεψινογόνο I και II (RIA BEAD kits, Dainabot, Tokyo). Σε αντίθεση με τις μελέτες αυτές από την Ιαπωνία, μία πρόσφατη μελέτη από την Κορέα έδειξε ότι η ευαισθησία και ειδικότητα της αναλογίας πεψινογόνου I/II  $\leq 3$  για την ανίχνευση του γαστρικού καρκίνου ήταν μάλλον χαμηλή (59.2% και 61% αντίστοιχα, με τη χρήση της μεθόδου L-TIA, Shima Laboratories, Tokyo, Japan).<sup>14</sup> Επιπροσθέτως, μία μελέτη από τη Σιγκαπούρη έδειξε ότι ο επιπολασμός χαμηλού πεψινογόνου I ήταν πολύ υψηλός στους Ινδούς, αν και ο επιπολασμός του γαστρικού καρκίνου σε αυτή τη φυλή ήταν πολύ χαμηλότερος σε σχέση με τους Κινέζους και τους Μαλαισιανούς.<sup>22</sup> Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η μέτρηση του πεψινογόνου πρέπει να αξιολογείται σε συνάρτηση με τη φυλή του ασθενούς.

## Πεψινογόνο I και II

Δύο διαφορετικά είδη πεψινογόνου παράγονται από το γαστρικό βλεννογόνο. Το πεψινογόνο I (που ονομάζεται και πεψινογόνο A) παράγεται αποκλειστικά από τα κύρια και βλενώδη αυχενικά κύτταρα των αδενίων του θόλου-σώματος, ενώ το πεψινογόνο II (που ονομάζεται και πεψινογόνο C) παράγεται από τα ίδια κύτταρα αλλά επιπλέον και από τα κύτταρα των πυλωρικών αδένων και των αδένων του Brunner.<sup>23</sup> Έχειδειχθεί ότι οι συγκεντρώσεις του πεψινογόνου αντανακλούν τη μορφολογική και λειτουργική κατάσταση του γαστρικού βλεννογόνου. *Καθώς ο αδενικός βλεννογόνος του θόλου-σώματος ελαττώνεται, τα επίπεδα του πεψινογόνου I σταδιακά μειώνονται ενώ τα επίπεδα του πεψινογόνου II παραμένουν ανεπηρέαστα.*<sup>12</sup> Έτσι, το πεψινογόνο I και το κλάσμα πεψινογόνου I/II έχουν συσχετιστεί θετικά με τη μέγιστη γαστρική έκκριση, αν και υπάρχουν αναφορές που το αμφισβητούν. Για το λόγο αυτό, ο Iijima και συνεργάτες πρότειναν ότι το πεψινογόνο I δεν επηρεάζεται μόνο από τη μάζα των τοιχωματικών κυττάρων αλλά και από τη φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου που προκαλείται από το *H. pylori*. Το *H. pylori*, που ως γνωστόν προκαλεί χρόνια γαστρίτιδα και πεπτικό έλκος, έχει αναδειχθεί ως σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τα επίπεδα του πεψινογόνου, καθώς και τη γαστρική έκκριση.

## Μέθοδοι μέτρησης του πεψινογόνου I και II

Υπάρχουν αρκετές διαφορετικές μέθοδοι για τη μέτρηση του πεψινογόνου. Η ραδιοανοσολογική μέθοδος που αρχικά εφαρμόστηκε, δεν είναι πλέον διαθέσιμη. Αντίθετα, δημοφιλής έγινε μια παραλλαγή της μεθόδου, η ανοσοραδιομετρική μέθοδος (PG I/II RIA BEAD, Dainabot Co., Tokyo, Japan). Λίγο αργότερα, η βιοχημική μέθοδος LIA (latex enhanced turbidimetric immunoassay), που είναι εύκολη στην εφαρμογή, κατέστησε δυνατή τη μέτρηση σε μεγάλους πληθυσμούς.<sup>24</sup> Τελικώς και μέθοδοι ELISA (enzyme-linked immunosorbent assays) έγιναν διαθέσιμες (Bihit ELISA kit, Biohit, Helsinki, Finland).<sup>25, 26</sup> Κάθε μέθοδος έχει τα δικά της ακριβή όρια των φυσιολογικών τιμών, ενώ η αναλογία πεψινογόνου I/II θεωρείται ενδεικτική ατροφικής γαστρίτιδας σε τιμές μικρότερες από 2 ως 3.3, ανάλογα με τη μέθοδο και τη φυλή. Στην αξιολόγηση της μέτρησης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η παρουσία ή όχι του *H. pylori*. Γενικά, μπορεί να συμπεράνει κανείς ότι για να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα του κλάσματος πεψινογόνου I/II για την ανίχνευση της ατροφικής γαστρίτιδας ή του γαστρικού καρκίνου το όριο του πεψινογόνου I ή του κλάσματος πεψινογόνου I/II πρέπει να διαβαθμίζεται ανάλογα με το το προφίλ του *H. pylori*, την εθνότητα και τη μέθοδο μέτρησης που χρησιμοποιήθηκε.

## Το πεψινογόνο ως βιοχημικός δείκτης για την ατροφική γαστρίτιδα και την εντερική μετάπλαση

Στη διαδικασία της γαστρικής καρκινογένεσης, ειδικά για τα εντερικού τύπου γαστρικά καρκινώματα, έχει προταθεί ότι ο γαστρικός βλεννογόνος εξελίσσεται μέσα από τα στάδια της χρόνιας ενεργού γαστρίτιδας, αδενικής ατροφίας, εντερικής μετάπλασης και δυσπλασίας πριν την ανάπτυξη του

γαστρικού αδενοκαρκινώματος.<sup>6</sup> Ο κίνδυνος καρκίνου αυξάνει ανάλογα με τη βαρύτητα και την έκταση της ατροφικής γαστρίτιδας. Η ιστολογική εκτίμηση της ατροφικής γαστρίτιδας, αν και σημαντική ενέχει τον κίνδυνο της δειγματοληψίας από λιγότερο προσβεβλημένη περιοχή, ιδίως κατά τα αρχικά στάδια. Έτσι, τα χαμηλά επίπεδα πεψινογόνου και οι διαβαθμίσεις αυτών έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της κατάστασης του γαστρικού βλεννογόνου.

Καθώς η γαστρίτιδα αναπτύσσεται, οι τιμές του πεψινογόνου I και II συσχετίζονται αναλόγως με την ενεργότητα και τη χρόνια φλεγμονώδη διεργασία στο άντρο και το σώμα - θόλο του στομάχου.<sup>27</sup> Εντούτοις, το κλάσμα πεψινογόνου I/II συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ενεργότητα και τη χρόνια φλεγμονή της γαστρίτιδας στο σώμα - θόλο, ενώ δεν μεταβάλλεται στο άντρο. Το φαινόμενο αυτό έχει αποδοθεί στην μεγαλύτερη αύξηση του πεψινογόνου II σε σχέση με το πεψινογόνο I με την αυξανόμενη ενεργότητα και χρόνια φλεγμονή. Καθώς η νόσος προχωρά σε ατροφική γαστρίτιδα, τα τοιχωματικά κύτταρα αντικαθίστανται από πυλωρικούς αδένες με αποτέλεσμα τη μείωση του πεψινογόνου I, ενώ το πεψινογόνο II παραμένει υψηλό και συνεπώς η αναλογία πεψινογόνου I/II μειώνεται περαιτέρω αντανακλώντας τη γαστρική ατροφία και την εντερική μετάπλαση. Καθώς η ατροφική γαστρίτιδα έχει αναγνωριστεί ως προκαρκινική κατάσταση ή αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο εντερικού τύπου, τιμές πεψινογόνου I  $\leq 70$  ng/mL και κλάσμα πεψινογόνου I/II  $\leq 3$  έχουν αναγνωριστεί ευρέως ως ύποπτες για παρουσία γαστρικού καρκίνου στην Ιαπωνία.<sup>25, 28-30</sup>

Μολαταύτα, άλλες μελέτες έχουν δείξει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα για την αξία της μέτρησης των πεψινογόνων για την εκτίμηση της παρουσίας ατροφίας του γαστρικού βλεννογόνου. Ο Broutet και συν έδειξαν ότι μόνο το κλάσμα πεψινογόνου I/II ήταν αξιόπιστο για την αξιολόγηση της ατροφίας στο σώμα του στομάχου με ευαισθησία 77% και ειδικότητα 87% με τιμές  $\leq 5.6$ . Η Κορεάτικη μελέτη έδειξε ότι τιμές πεψινογόνου I  $\leq 70$  ng/mL είχαν ευαισθησία 80% για την ανίχνευση της ατροφίας / εντερικής μετάπλασης στο σώμα του στομάχου, αλλά χαμηλή ειδικότητα περί το 30%, ενώ το κλάσμα πεψινογόνου I/II  $\leq 3$  είχε ευαισθησία 67% και ειδικότητα 70-75% για την ανίχνευση των αλλοιώσεων αυτών.<sup>14,31</sup> Επιπλέον, σε μία Ιταλική μελέτη, ακόμη και το κλάσμα πεψινογόνου I/II δεν ήταν αξιόπιστο για την πρόβλεψη της γαστρικής ατροφίας του άντρου κι έτσι οι μετρήσεις του πεψινογόνου πρέπει να αξιολογούνται σε συνάρτηση με την εθνότητα, τον υπό μελέτη πληθυσμό και τη μέθοδο που εφαρμόζεται.

### **Το πεψινογόνο ως βιοχημικός δείκτης για το γαστρικό καρκίνο**

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρηση του πεψινογόνου είναι χρήσιμη για τη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου. Ο Miki με τους συνεργάτες πραγματοποίησε μια μετανάλυση των αποτελεσμάτων ευαισθησίας και ειδικότητας από 42 ανεξάρτητες μελέτες.<sup>32</sup> Σε αυτή τη μετανάλυση, τιμές πεψινογόνου I  $\leq 70$  ng/mL και κλάσμα πεψινογόνου I/II  $\leq 3$  είχαν ευαισθησία 77% και ψευδώς θετικό ποσοστό 27%. Η θετική προγνωστική αξία κυμαινόταν μεταξύ 0.77-1.25% και η αρνητική προγνωστική αξία μεταξύ 99.08-99.9%. Σε μελέτες από άλλες χώρες ο συντελεστής OR του κλάσματος πεψινογόνου I/II ήταν μεταξύ 2-3 (Κορέα, Κίνα, Μαλαισία), σαφώς χαμηλότερος από ότι στις Ιαπωνικές μελέτες (που είχαν OR μεταξύ 2.8-9.7). Μολαταύτα, σε ορισμένες φυλές, όπως οι Ινδοί, οι χαμηλές τιμές πεψινογόνου I έχουν μικρή προγνωστική αξία στη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου (και η λοίμωξη από *H. pylori* στην Ινδία δεν συσχετίζεται επίσης με το γαστρικό καρκίνο, σε αντίθεση με τις περισσότερες περιοχές του πλανήτη.<sup>22</sup> Συμπερασματικά λοιπόν, ο γαστρικός καρκίνος και ο κίνδυνος εμφάνισής του είναι σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς με χαμηλότερο κλάσμα πεψινογόνου I/II, αν και ο σχετικός κίνδυνος διαφέρει από χώρα σε χώρα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν επίσης ότι όσο εξελίσσεται η ατροφική γαστρίτιδα, τόσο αυξάνεται και ο σχετικός κίνδυνος γαστρικού καρκίνου.

### **Παράγοντες που επιδρούν στην αποτελεσματικότητα του πεψινογόνου ως βιοχημικού δείκτη για το γαστρικό καρκίνο**

Μπορεί να υπάρχουν διάφοροι λόγοι για τη διαφορετική αξία του πεψινογόνου ως προγνωστικού δείκτη γαστρικού καρκίνου ανάμεσα σε διάφορες χώρες. Τέτοιοι λόγοι μπορεί να είναι η λοίμωξη

από *H. pylori*, το φύλο, ο ιστολογικός τύπος, η κατανομή και το στάδιο του γαστρικού καρκίνου, καθώς και η ηλικία διάγνωσης της νόσου.

#### A. Λοίμωξη από το *H. Pylori*

Η λοίμωξη του γαστρικού βλεννογόνου από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετίζεται στενά με τα επίπεδα του πεψινογόνου και έχει δείχθει ότι αυξάνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Καθώς προχωρά η ατροφική γαστρίτιδα, η διαγνωστική αξία της εκτίμησης του ελικοβακτηριδίου μειώνεται λόγω ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ή λόγω σταδιακής απώλειας του ελικοβακτηριδίου από τον ατροφικό γαστρικό βλεννογόνο. Ο Parsonnet και συν δεν βρήκαν διαφορά στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου σε *H. Pylori* αρνητικούς ασθενείς με χαμηλό ή φυσιολογικό πεψινογόνο I.<sup>7,8</sup> Εντούτοις οι περισσότερες αναφορές έχουν δείξει ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα του πεψινογόνου και τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου, τόσο σε *H. Pylori* αρνητικούς όσο και θετικούς ασθενείς.<sup>16,17</sup> Μία Ιαπωνική μελέτη έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος γαστρικού καρκίνου ήταν υψηλότερος σε *H. Pylori* αρνητικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα πεψινογόνου (πεψινογόνο I  $\leq 70$  ng/mL και πεψ I/II  $\leq 3$ ).<sup>19</sup> Αντίθετα η γνωστή Κορεάτικη μελέτη έδειξε ότι ο κίνδυνος γαστρικού καρκίνου ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με θετικό *H. Pylori* και χαμηλό κλάσμα πεψινογόνου I/II  $\leq 3$ . Συνεκτιμώντας τα στοιχεία αυτά, το όριο αξιολόγησης του πεψινογόνου και η αποτελεσματικότητα της μέτρησής του πρέπει να συνεκτιμώνται με τον επιπολασμό του *H. Pylori* και τη σοβαρότητα της ατροφικής γαστρίτιδας σε κάθε χώρα.

#### B. Φύλο

Ο γαστρικός καρκίνος είναι 3-4 φορές συχνότερος στους άντρες. Ο Oishi και συνεργάτες έδειξαν ο σχετικός κίνδυνος γαστρικού καρκίνου αυξημένος στους άνδρες (OR=3.42, 95% CI 1.91-6.11) αλλά μη σημαντικά αυξημένος στις γυναίκες (OR=1.88, 95% CI 0.69-5.16) για τιμές πεψινογόνου I  $\leq 70$  ng/mL και PGI/PGII  $\leq 3$ .<sup>17</sup> Μειώνοντας όμως τα όρια με πεψινογόνο I  $\leq 50$  ng/mL και PGI/PGII  $\leq 2$  (ισχυρά θετική αναλογία), ο κίνδυνος ήταν σημαντικά αυξημένος και στις γυναίκες (OR=5.77, CI 1.91-17.39). Φαίνεται πάντως από επιδημιολογικά δεδομένα ότι οι άνδρες έχουν αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου σε έδαφος σοβαρής ατροφικής γαστρίτιδας. Η αξία της μέτρησης του πεψινογόνου είναι μειωμένη στις γυναίκες, αλλά μπορεί να βελτιωθεί ουσιαστικά με την αναπροσαρμογή των ορίων συναγερωμού, όπως περιγράφηκε πιο πάνω.

#### Γ. Ιστολογικός τύπος γαστρικού καρκίνου

Ο εντερικός τύπος γαστρικού καρκίνου βρίσκεται συχνότερα στους άντρες, σε μεγαλύτερες ηλικίες και σε περιοχές υψηλού κινδύνου για γαστρικό καρκίνο. Από την άλλη μεριά, ο διάχυτος τύπος είναι πιο συχνός σε νεότερες ηλικίες και η επίπτωσή του δεν διαφέρει σε άνδρες και γυναίκες. Το πεψινογόνο I και το κλάσμα PGI/PGII έχει πολύ μεγαλύτερη αξία για τη διάγνωση του εντερικού τύπου γαστρικού καρκίνου σε σχέση με το διάχυτο τύπο, λόγω των διαφορετικών βαθμών ατροφικής γαστρίτιδας και εντερικής μετάπλασης σε κάθε τύπο. Θεωρείται γενικά ότι ο εντερικός τύπος εξελίσσεται σταδιακά καθώς η χρόνια γαστρίτιδα εξελίσσεται σε ατροφία, εντερική μετάπλαση, δυσπλασία και τελικά εντερικό καρκίνο. Αντίθετα ο διάχυτος τύπος δεν αναπτύσσεται μέσω σοβαρής γαστρικής ατροφίας. Η πολυπαραγοντική ανάλυση στη μελέτη του Oishi για τιμές πεψινογόνου I  $\leq 70$  ng/mL και PGI/PGII  $\leq 3$  έδειξε OR=3.75 (CI 95% 2.07-6.80) για εντερικό τύπο καρκίνου και OR=1.69 (CI 95% 0.66-4.30) για το διάχυτο τύπο. Τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν ούτε μετά από αναπροσαρμογή των ορίων του πεψινογόνου.<sup>17</sup>

#### Δ. Εντόπιση γαστρικού καρκίνου

Η αξία του πεψινογόνου είναι μεγαλύτερη για γαστρικούς καρκίνους που εντοπίζονται στα περιφερικά 2/3 του στομάχου σε σχέση με το εγγύς 1/3. Ο σχετικός κίνδυνος με πεψινογόνο I  $\leq 70$  ng/mL και PGI/PGII  $\leq 3$  ήταν 2.98 (CI 95% 1.69-5.23) για γαστρικούς καρκίνους στα περιφερικά 2/3 του στομάχου, αλλά μη αυξημένος για καρκίνους στο εγγύς 1/3 του στομάχου (OR=1.91, 95% CI 0.68-5.35). Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι η ατροφία ξεκινά και αναπτύσσεται αρχικά από το άνω του στομάχου και σταδιακά επεκτείνεται εγγύτερα. Η αναπροσαρμογή των τιμών αξιολόγησης του πεψινογόνου (πεψινογόνο I από  $\leq 70$  ng/mL σε  $\leq 50$  ng/mL και από PGI/PGII από  $\leq 3$  σε  $\leq 2$ ) δίνει αυξημένο σχετικό κίνδυνο και για τους εγγύς όγκους του στομάχου (OR=4.11, CI 95% 1.24-11.94).<sup>17,33</sup>

### Ε. Στάδιο γαστρικού καρκίνου

Η αξία της μέτρησης του πεψινογόνου έγκειται στο γεγονός ότι μπορεί να ανιχνεύσει και προκαρκινωματώδεις βλάβες το ίδιο καλά με τον καρκίνο, και ότι είναι εξίσου ευαίσθητο στον πρώιμο, όσο και στον προχωρημένο καρκίνο. Όσον αφορά τις προκαρκινικές βλάβες η Κορεάτικη μελέτη έδειξε ότι το κλάσμα PGI/PGII είχε παραπλήσια ευαισθησία και ειδικότητα τόσο στην ομάδα της δυσπλασίας, όσο και στην ομάδα του καρκίνου (καρκίνος: ευαισθησία 59.2%, ειδικότητα 69.0% • δυσπλασία: ευαισθησία 61.7%, ειδικότητα 61%).<sup>14</sup> Όσον αφορά το γαστρικό καρκίνο, η Ιαπωνική μελέτη σταθμός έδειξε για τιμές πεψινογόνου I  $\leq 70$  ng/ml και PGI/PGII  $\leq 3$  OR=2.7 στον πρώιμο γαστρικό καρκίνο (95% CI 1.5-4.8) και OR=4.42 (95% CI 1.6-11.6) στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο.<sup>17</sup>

### ΣΤ. Ηλικία

Με την πάροδο της ηλικίας αυξάνεται η ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου και ανάπτυξη εντερικής μετάπλασης και αντίστοιχα αυξάνεται και η αξία της μέτρησης του πεψινογόνου για την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου. Επίσης τα ηλικιωμένα άτομα μπορεί να έχουν ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα για το *H. Pylori* λόγω της βαριάς ατροφίας / εντερικής μετάπλασης. Η πιο μικρή ηλικία μειώνει, αλλά δεν αναιρεί την προγνωστική αξία της μέτρησης του πεψινογόνου του ασθενή για την πρώιμη διάγνωση δυσπλασίας και καρκίνου.

### Συνδυασμός της μέτρησης του πεψινογόνου και ανίχνευσης της λοίμωξης από *H. Pylori* για τον καθορισμό του κινδύνου του γαστρικού καρκίνου

Όπως περιγράφηκε, στην Ιαπωνία, όπου η νοσηρότητα και θνητότητα από το γαστρικό καρκίνο είναι ιδιαίτερα υψηλή, ο έλεγχος του πεψινογόνου με μέτρηση του πεψινογόνου I και του κλάσματος πεψινογόνου I/II έχουν καθιερωθεί για τον προληπτικό έλεγχο για γαστρικό καρκίνο. Η λοίμωξη του γαστρικού βλεννογόνου από το *H. Pylori* σχετίζεται με τα επίπεδα του πεψινογόνου και συσχετίζεται ισχυρά με τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Όμως υπάρχουν αναφορές που καταδεικνύουν ότι το θετικό *H. Pylori* με απουσία χαμηλής τιμής πεψινογόνου I ( $< 50$  ng/mL) συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου (OR=2.4,  $p=0.04$ ), ενώ αντίθετα, η χαμηλή τιμή πεψινογόνου I επί απουσίας *H. Pylori* δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου.<sup>7,8,34</sup> Αυτές οι αναφορές δείχνουν ότι η λοίμωξη από *H. Pylori* μπορεί να είναι πιο σημαντικός παράγοντας από το χαμηλό πεψινογόνο I για τον καθορισμό του κινδύνου γαστρικού καρκίνου στις ΗΠΑ και την Κορέα. Εντούτοις, σε περιοχές όπως η Κορέα, όπου ο επιπολασμός του *H. Pylori* είναι υψηλός (59.6% σε ηλικία άνω των 16 ετών) ο καθορισμός της παρουσίας του ελικοβακτηριδίου δεν επαρκεί για την πρώιμη εντόπιση των ασθενών με γαστρικό καρκίνο, αλλά χρειάζεται και πρόσθετο δείκτη όπως το κλάσμα PGI/PGII  $\leq 3$ . Αντίθετα, στην Ιαπωνία, η μέτρηση του πεψινογόνου είναι πολύ χρήσιμη για την ανίχνευση του γαστρικού καρκίνου ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα της ανίχνευσης του *H. Pylori*. Στη χώρα αυτή οι ασθενείς με αρνητικό έλεγχο *H. Pylori* και θετική δοκιμασία πεψινογόνου είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου, για τους λόγους που εξηγήθηκαν (πιθανή βαριά ατροφία / εντερική μετάπλαση με απώλεια η μεγάλη μείωση του πληθυσμού του ελικοβακτηριδίου στο γαστρικό βλεννογόνο).

### Βιβλιογραφία

1. Kim JR, Lee K, Jung WT et al. Validity of serum pepsinogen levels and quininium resin test combined for gastric cancer screening. *Cancer Detect Prev* 2005;29(6):570-575.
2. Kim N, Jung HC. The role of serum pepsinogen in the detection of gastric cancer. *Gut Liver* 2010;4(3):307-319.
3. Liu CY, Wu CY, Lin JT, Lee YC, Yen AM, Chen TH. Multistate and multifactorial progression of gastric cancer: results from community-based mass screening for gastric cancer. *J Med Screen* 2006;13 Suppl 1:S2-S5.

4. Lynch P. Biology of gastric cancer: gastritis-metaplasia-dysplasia sequence, role of H Pylori, and molecular correlates of tumor progression. *J Infus Chemother* 1995;5(3):93-96.
5. Correa P. Serum pepsinogens in gastric cancer screening. *Dig Dis Sci* 2010;55(8):2123-2125.
6. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):493-498.
7. Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. Helicobacter pylori, pepsinogen, and risk for gastric adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2(5):461-466.
8. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelmann H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. *Gut* 1997;40(3):297-301.
9. Kuipers EJ, Pals G, Pena AS et al. Helicobacter pylori, pepsinogens and gastrin: relationship with age and development of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(2):153-156.
10. Kitahara F, Shimazaki R, Sato T, Kojima Y, Morozumi A, Fujino MA. Severe atrophic gastritis with Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1(2):118-124.
11. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino MA. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut* 1999;44(5):693-697.
12. Miki K, Ichinose M, Shimizu A et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987;22(2):133-141.
13. Miki K, Ichinose M, Kawamura N et al. The significance of low serum pepsinogen levels to detect stomach cancer associated with extensive chronic gastritis in Japanese subjects. *Jpn J Cancer Res* 1989;80(2):111-114.
14. Kang JM, Kim N, Yoo JY et al. The role of serum pepsinogen and gastrin test for the detection of gastric cancer in Korea. *Helicobacter* 2008;13(2):146-156.
15. Nomura AM, Kolonel LN, Miki K et al. Helicobacter pylori, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii. *J Infect Dis* 2005;191(12):2075-2081.
16. 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(1):138-143.
17. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: the Hisayama study. *Am J Epidemiol* 2006;163(7):629-637.
18. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M et al. Effect of Helicobacter pylori infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(7):1341-1347.
19. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y et al. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005;54(6):764-768.
20. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):735-739.
21. Miki K. Gastric cancer screening by combined assay for serum anti-Helicobacter pylori IgG antibody and serum pepsinogen levels - "ABC method". *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2011;87(7):405-414.

22. Ang TL, Fock KM, Dhamodaran S, Teo EK, Tan J. Racial differences in *Helicobacter pylori*, serum pepsinogen and gastric cancer incidence in an urban Asian population. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(10):1603-1609.
23. Huang SC, Miki K, Sano J et al. Pepsinogens I and II in gastric cancer: an immunohistochemical study using monoclonal antibodies. *Jpn J Cancer Res* 1988;79(10):1139-1146.
24. Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med* 2007;46(6):261-266.
25. Iijima K, Abe Y, Kikuchi R et al. Serum biomarker tests are useful in delineating between patients with gastric atrophy and normal, healthy stomach. *World J Gastroenterol* 2009;15(7):853-859.
26. Ren JS, Kamangar F, Qiao YL et al. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. *Gut* 2009;58(5):636-642.
27. Di MF, Cavallaro LG, Cavestro GM, Franze A. Are there useful biomarkers for gastric cancer? *Dig Liver Dis* 2006;38(5):308-309.
28. Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H et al. The Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(4):259-267.
29. Kikuchi S, Kurosawa M, Sakiyama T et al. Long-term effect of *Helicobacter pylori* infection on serum pepsinogens. *Jpn J Cancer Res* 2000;91(5):471-476.
30. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res* 1993;84(10):1086-1090.
31. Broutet N, Plebani M, Sakarovich C, Sipponen P, Megraud F. Pepsinogen A, pepsinogen C, and gastrin as markers of atrophic chronic gastritis in European dyspeptics. *Br J Cancer* 2003;88(8):1239-1247.
32. Miki K. [Serum pepsinogen I/II ratio test]. *Nihon Rinsho* 2003;61(1):92-95.
33. Mizuno S, Kobayashi M, Tomita S et al. Validation of the pepsinogen test method for gastric cancer screening using a follow-up study. *Gastric Cancer* 2009;12(3):158-163.
34. Kang W, Rathinavelu S, Samuelson LC, Merchant JL. Interferon gamma induction of gastric mucous neck cell hypertrophy. *Lab Invest* 2005;85(5):702-715.