

# Αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του στομάχου

*Πάρις Κοσμίδης, Ιωάννης Τριανταφυλλίδης*

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι το δεύτερο σε συχνότητα κακόηθες νεόπλασμα παγκοσμίως. Στις υπανάπτυκτες χώρες είναι ο πρώτος σε συχνότητα καρκίνος στους άνδρες και ο τρίτος στις γυναίκες. Στη Κίνα και την Ιαπωνία η συχνότητά του δεν διαφέρει στα δύο φύλα. Υπολογίζεται ότι ετησίως και σε όλο τον κόσμο 700.000 άτομα αποθνήσκουν εξ αιτίας αυτού του καρκινώματος, ενώ σε 800.000 άτομα ετησίως και σε όλο τον κόσμο τίθεται η διάγνωση της νόσου.<sup>1,2</sup> Παρ' όλα αυτά τόσο η συχνότητα όσο και η θνητότητα από καρκίνο στομάχου δεν είναι όμοιες στις διάφορες χώρες του κόσμου. Η διάγνωση του συνήθως καθυστερεί εξ αιτίας του ότι στα αρχικά τουλάχιστον στάδια είναι ασυμπτωματικός, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα στην πλειονότητά τους οι ασθενείς να διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο.

Η καρκινογένεση του στομάχου είναι μια πολυσταδιακή διεργασία. Εμφανίζεται αφού προηγουμένως εμφανιστούν διάφορες γενετικές μεταβολές που αφορούν ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια, προσκολλητικά μόρια, δραστητικότητα τελομεράσης και τελομεριδίων αλλά και γενετική αστάθεια σε πολλές μικροδορυφορικές θέσεις. Οι θεωρίες που αναφέρονται στην αιτιοπαθογένειά του σχετίζονται κατά κύριο λόγο με γενετικούς και περιβαλλοντικούς

(κυρίως διαιτητικούς) παράγοντες. Το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Επ*) θεωρείται ότι παίζει ρόλο-κλειδί στην ανάπτυξη του. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 1994 ταξινόμησε το *Επ* ως καρκινογόνο τάξεως 1 δηλαδή ως καρκινογόνο παράγοντα με αναμφίβολη καρκινογόνο δράση. Αξιοσημείωτο πάντως ποσοστό ασθενών με καρκίνο του στομάχου (18-25%) είναι αποδεδειγμένα (με αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης) αρνητικοί στο *Επ*.<sup>3</sup> Τα περιστατικά αυτά παρουσιάζουν αρκετά διακριτά κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά όπως π.χ. εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στην καρδιά του στομάχου, ιστολογικά είναι διαχύτου τύπου και προσβάλλουν κατά κύριο λόγο γυναίκες.

Εν τούτοις πολλοί άλλοι παράγοντες όπως διαιτητικοί, εξωγενείς χημικές ουσίες, ενδογαστρική σύνθεση καρκινογόνων ουσιών, γενετικοί παράγοντες, δυσλειτουργία της κυτταρικής διαίρεσης του γαστρικού επιθηλιακού κυττάρου, σχηματισμός παθολογικού DNA, σχηματισμός ελευθέρων ριζών, μεταβολές στην έκκριση αυξητικών παραγόντων και διαφόρων κυττοκινών, μειωμένη γαστρική έκκριση, καθώς και ιστολογικές βλάβες του στομάχου (γαστρίτις) θεωρείται ότι συμμετέχουν στην παθογένεση του.<sup>4</sup>

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι οι διάφορες μεταβολές που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη του γαστρικού καρκίνου διαφέρουν μεταξύ των δύο ιστολογικών τύπων (διαχύτου και εντερικού) παρά το ότι και οι δύο αυτοί τύποι καρκίνου αρχίζουν από το ίδιο "μητρικό" επιθηλιακό κύτταρο που εκφράζει ανθρωπίνη ανάστροφη τρανσκριπτάση της τελομεράσης αλλά και δραστηριότητα της τελομεράσης. Το *Επ* φαίνεται ότι αποτελεί ισχυρό παράγοντα που μεταβάλλει την υπερπλασία του "μητρικού" κυττάρου σε εντερική μεταπλασία, ακολουθούμενη από μείωση των τελομεριδίων και αύξηση της δραστηριότητας της τελομεράσης αλλά και υπερέκφραση της ανάστροφης τρανσκριπτάσης της τελομεράσης. Οι διεργασίες αυτές φαίνεται ότι προηγούνται του εσφαλμένου διπλασιασμού του DNA, του παθολογικού transcript του CD44 και των μεταλλάξεων του p53, διεργασίες που εμφανίζονται στο ως πρόιμα συμβάντα στο 30% των περιπτώσεων εντερικής μεταπλασίας αλλά και της πολυσταδιακής διεργασίας της ανάπτυξης του καλώς διαφοροποιημένου γαστρικού καρκινώματος.<sup>5</sup>

Οι κυριότεροι παράγοντες που συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια του γαστρικού καρκινώματος επιχειρείται να αναλυθούν στη συνέχεια.

## **ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΠΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ**

Η σχέση μεταξύ λοίμωξης από *Επ* και καρκίνου του στομάχου στηρίζεται σε αρκετά και εν πολλοίς αναμφίβολα δεδομένα τα οποία αναλύονται κατωτέρω.

## Επιδημιολογικά δεδομένα καρκίνου στομάχου και λοίμωξης από *Hp*

Τα επιδημιολογικά δεδομένα που συσχετίζουν τη λοίμωξη από *Hp* με τον καρκίνο του στομάχου, προέρχονται από δύο πηγές. Η πρώτη αφορά στην εκτίμηση του επιπολασμού της λοίμωξης από *Hp* σε ασθενείς με διαγνωσμένο καρκίνο στομάχου συγκριτικώς με κατάλληλους μάρτυρες και η δεύτερη αφορά σε δεδομένα προερχόμενα από επιδημιολογικές προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες διαφόρων πληθυσμιακών ομάδων.

Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα αποδεικνύουν αναμφίβολα ότι υφίσταται σχέση μεταξύ λοίμωξης από *Hp* και καρκίνου του στομάχου. Έτσι Α) σε περιοχές στις οποίες παρατηρείται αυξημένη επίπτωση γαστρικού καρκίνου υπάρχει αυξημένη επίπτωση λοίμωξης από *Hp*. Στις ίδιες περιοχές φαίνεται ότι η λοίμωξη από *Hp* αποκτάται σε πρώιμη ηλικία. Β) Υπάρχει αρνητική επίπτωση τόσο της λοίμωξης από *Hp*, όσο και του καρκίνου του στομάχου σε χώρες με υψηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Γ) Τόσο η συχνότητα του καρκίνου του στομάχου όσο και η επίπτωση της λοίμωξης από *Hp* αυξάνουν όσο αυξάνει η ηλικία και Δ) υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από *Hp* και θανάτων από αδενοκαρκίνωμα στομάχου σε ορισμένες περιοχές του κόσμου όπως την Ασία και Ν. Αμερική. Η πτωτική τάση της συχνότητας του καρκίνου του στομάχου σε πολλές χώρες συμβαδίζει παράλληλα με την πτώση της συχνότητας λοίμωξης από *Hp*.

Σε μελέτες που ανιχνεύουν τη λοίμωξη από *Hp* σε χειρουργικά παρασκευάσματα καρκίνου του στομάχου η συχνότητα λοίμωξης ποικίλει ευρέως. Έχουν έτσι περιγραφεί συχνότητες που κυμαίνονται από 38% έως 100%.<sup>6</sup> Η συχνότητα λοίμωξης τείνει να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με πρωιμότερο στάδιο της νόσου παρά σε προχωρημένο πιθανότατα εξ αιτίας της σχετικής ήπιας ατροφικής γαστρίτιδας και της ήπιας συνοδού εντερικής μεταπλασίας. Οι διαφορές στην επίπτωση της λοίμωξης από *Hp* στις διάφορες μελέτες πιθανότατα σχετίζονται με τη μείωση της συχνότητας ανεύρεσης της λοίμωξης που παρατηρείται με τη πάροδο της ηλικίας στα θετικά προηγουμένως άτομα με ή χωρίς καρκίνο στομάχου, λόγω της βαρύτερης ατροφικής γαστρίτιδος και της πλέον εκτεταμένης εντερικής μεταπλασίας που παρατηρείται. Εάν ληφθεί ο παράγων αυτός υπ' όψιν τότε η συχνότητα λοίμωξης στους ασθενείς με καρκίνο στομάχου θα πρέπει να είναι ακόμη μεγαλύτερη από αυτήν που περιγράφεται στις διάφορες μελέτες. Αυτό έχει αποδειχθεί και σε πρόσφατη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε αλυσωτή αντίδραση πολυμεράσης για την κατάδειξη της λοίμωξης.<sup>3</sup> Η ανίχνευση των αντισωμάτων στον ορό αν και αποτελεί πολύ καλή μέθοδο εν τούτοις έχει και πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα (που εγγίζουν ακόμη και το 15%) λόγω α) της μείωσης των ανοσολογικών αποκρίσεων με την πάροδο της ηλικίας και β) της ανάπτυξης ατρο-

φικής γαστρίτιδος και εντερικής μεταπλασίας. Με βάση επίσης τα θεωρητικά αυτά δεδομένα η ιστολογική κατάδειξη της λοίμωξης θα πρέπει να έχει μικρότερη ευαισθησία συγκρινόμενη με την ορολογική μέθοδο, δηλαδή υπάρχουν πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Αυτό αποδείχθηκε με βεβαιότητα σε τελευταίες μελέτες.<sup>3</sup> Η συχνότητα λοίμωξης από *Ep* δεν σχετίζεται με την ανατομική εντόπιση του καρκίνου (καρδία ή άντρο)<sup>6</sup> και αυτό αποδείχθηκε σε πρόσφατη μεταανάλυση 42 σχετικών μελετών.<sup>7</sup>

Σε αντιδιαστολή με όσα προαναφέρθηκαν υπάρχουν και στοιχεία που συσχετίζουν αρνητικά τη λοίμωξη από *Ep* με την ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στομάχου. Τα δεδομένα αυτά είναι Α) η μεγαλύτερη επίπτωση αδενοκαρκινώματος στομάχου στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες αν και ο επιπολασμός της λοίμωξης δεν διαφέρει στα δύο φύλα και Β) υπάρχουν πληθυσμοί με υψηλό επιπολασμό λοίμωξης από *Ep* και χαμηλή σχετικώς συχνότητα καρκίνου του στομάχου (Ευρώπη, λευκοί κάτοικοι ΗΠΑ).

Σε τρεις μελέτες, που ήσαν οι πρώτες στη διεθνή βιβλιογραφία σχετικώς με τη σχέση της λοίμωξης από *Ep* και καρκίνου του στομάχου και στις οποίες αναλύθηκαν δείγματα ορών, ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου σε ασθενείς με θετικά αντισώματα ορού έναντι του *Ep* ήταν 2,8, 3,6 και 6,0.<sup>8-10</sup> Όταν αναλύθηκαν δείγματα αρχειακού υλικού ορών που διατηρούνταν για διάστημα μεγαλύτερο των 15 ετών ο σχετικός κίνδυνος αυξανόταν στο 8,67, γεγονός που μπορεί να ερμηνευθεί μέσω της αυτόματης εκκρίωσης του βακτηριδίου από τον στόμαχο των ασθενών με ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μεταπλασία αφού το βακτηρίδιο συνδέεται μόνο με το γαστρικό επιθήλιο.

Σε πρόσφατη μεταανάλυση<sup>7</sup> και η οποία αφορούσε σε 42 συνολικά μελέτες δείχθηκε ότι υφίσταται πράγματι συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από *Ep* και καρκίνου του στομάχου. Στη μεταανάλυση αυτή η συχνότητα λοίμωξης από *Ep* ήταν 74,1% (3212/4334) στους ασθενείς με καρκίνο στομάχου και 57,4% (4527/7887) στους μάρτυρες. Ο συνολικός σχετικός κίνδυνος στους θετικούς στο *Ep* ήταν 2,04 με 95% όρια αξιοπιστίας 1,69-2,45. Στην ίδια μεταανάλυση δεν διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος για τις γυναίκες.

Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση μιας υπάρχουσας μελέτης, που αφορά στον Ελληνικό χώρο<sup>11</sup> και στην οποία δεν αποδείχθηκε ότι υφίσταται σχέση μεταξύ λοίμωξης από *Ep* και καρκίνου του στομάχου. Όμοια αποτελέσματα έχουν περιγραφεί και σε άλλες χώρες. Οι διαφορές που παρατηρούνται στις διάφορες μελέτες πιθανώς αντανακλούν διαφορές στην εθνικότητα, γεωγραφικές συνθήκες και γενετικά χαρακτηριστικά των ασθενών που μελετήθηκαν.

Τέλος η λοίμωξη από *Ep* συνδέεται σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση προκαρκινωματώδων καταστάσεων όπως είναι η ανάπτυξη

αδενωματωδών πολυπόδων στον στόμαχο.<sup>12</sup> Στην ίδια μελέτη η λοίμωξη από *Επ* συνδεόταν στατιστικά σημαντικά με καρκίνο εκτός της καρδιακής μοίρας του στομάχου, με το άρρεν φύλο και με ηλικία μικρότερη των 65 ετών.

### **Γαστρίτιδα και εντερική μεταπλασία και *Επ* λοίμωξη**

Η λοίμωξη από *Επ* προκαλεί χρόνια ενεργό γαστρίτιδα. Στις περισσότερες των περιπτώσεων η γαστρίτιδα εντοπίζεται στο άντρο. Η γαστρίτιδα αυτή προκαλεί μείωση της εκκρίσεως σωματοστατίνης και ως συνέπεια αυτού αύξηση της έκκρισης γαστρίνης και ακολούθως υδροχλωρικού οξέος. Σε ορισμένους όμως ασθενείς, ιδιαίτερα σ' αυτούς που η λοίμωξη από *Επ* επισυνέβη στην παιδική ηλικία, αναπτύσσεται πανγαστρίτις, η οποία τελικώς οδηγεί σε ατροφία του βλεννογόνου του στομάχου και υποχλωρυδρία. Στην ομάδα εκείνη των ασθενών που τελικώς θα αναπτύξουν καρκίνο του στομάχου η ατροφική γαστρίτιδα εξελίσσεται σε εντερική μεταπλασία, δυσπλασία και τελικώς σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου.

Αν και ο διακύτου τύπου καρκίνος του στομάχου έχει γενετική βάση, εν τούτοις φαίνεται ότι συνδέεται και αυτός (όπως και ο εντερικού τύπου καρκίνος στομάχου) με λοίμωξη από *Επ*.<sup>12</sup> Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι συγγενείς ασθενών με καρκίνο στομάχου παρουσιάζουν εντονότερο βαθμό γαστρίτιδος συγκριτικώς με άτομα που δεν έχουν θετικό κληρονομικό ιστορικό καρκίνου του στομάχου. Αυτό ενδεχομένως σημαίνει ότι υπάρχει γενετική προδιάθεση που επηρεάζει την έκφραση της γαστρίτιδος.<sup>13</sup> Θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι υπάρχουν δεδομένα<sup>14</sup> σύμφωνα με τα οποία δεν αποδεικνύεται συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από *Επ* και ανάπτυξης εντερικής μεταπλασίας.

Η παρατεταμένη ατροφία του βλεννογόνου προκαλεί εξαφάνιση της λοίμωξης από *Επ* και πτώση του τίτλου των αντισωμάτων του ορού έναντι του *Επ*. Καθώς η ατροφία και η εντερική μεταπλασία επιδεινώνονται, ο αποικισμός από το *Επ* μειώνεται λόγω της υποχλωρυδρίας αλλά και της βακτηριδιακής υπερανάπτυξης που αναπτύσσεται ως επακόλουθο της υποχλωρυδρίας. Στους ασθενείς όμως αυτούς θετικός τίτλος αντισωμάτων έναντι του *Επ* συνήθως παραμένει για αρκετό διάστημα.

### **Ασκορβικό οξύ και λοίμωξη από *Επ***

Ο αναγωγικός παράγων ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C), θεωρείται ως ο διαιτητικός παράγων που προστατεύει τον στόμαχο από την ανάπτυξη καρκίνου. Το ασκορβικό οξύ δρα επίσης ως αντιοξειδωτικός (κατά των ελευθέρων ριζών οξυγόνου) παράγων στο γαστρικό υγρό. Το *Επ* είναι γνωστό ότι προκαλεί

γένεση ελευθέρων ριζών οξυγόνου. Τόσο η υποκλωρυδρία όσο και η έλλειψη υδροχλωρικού οξέος προκαλούν τη γένεση μεγάλων ποσοτήτων νιτρικών και νιτρωδών ενώσεων που αποδεδειγμένα αποτελούν καρκινογόνες ουσίες. Το *Ep* αναστέλλει την ενεργό έκκριση του ασκορβικού οξέος στο γαστρικό υγρό. Σε άτομα με λοίμωξη από *Ep* οι συγκεντρώσεις ασκορβικού οξέος του γαστρικού υγρού είναι πολύ χαμηλές. Η εκρίζωση του βακτηριδίου έχει ως αποτέλεσμα επάνοδο των τιμών του ασκορβικού οξέος του γαστρικού υγρού στο φυσιολογικό. Το ασκορβικό οξύ μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου μειώνοντας την παραγωγή νιτρωδών ενώσεων στο γαστρικό υγρό και εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία υψηλές δόσεις ασκορβικού οξέος αναστέλλουν τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* την ανάπτυξη του *Ep*.<sup>15</sup>

### **Ρυθμός πολλαπλασιασμού κυττάρων γαστρικού επιθηλίου – Ρυθμός απόπτωσης και *Ep* λοίμωξη**

Ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός έχει χρησιμοποιηθεί ως ένας ικανοποιητικός δείκτης για την κατάδειξη της ύπαρξης αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός μπορεί να εκτιμηθεί με διάφορες ανοσοϊστοχημικές τεχνικές. Με τις τεχνικές αυτές έχει δειχθεί ότι η γαστρίτιδα που οφείλεται σε λοίμωξη από *Ep* συνοδεύεται από αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Ακόμη η ατροφική γαστρίτιδα και η εντερική μεταπλασία που συνοδεύουν τη λοίμωξη από *Ep* συνδυάζονται από αυξημένο ρυθμό κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Ο αυξημένος αυτός κυτταρικός πολλαπλασιασμός επιστρέφει στο φυσιολογικό μετά επιτυχή εκρίζωση του *Ep*. Εν τούτοις σε ποιο στάδιο της γαστρίτιδος η εκρίζωση του *Ep* προσφέρει τα μεγαλύτερα οφέλη είναι άγνωστο. Είναι όμως πιθανό ότι το όφελος θα είναι μικρό στα άτομα στα οποία έχει ήδη εγκατασταθεί ατροφική γαστρίτις και εντερική μεταπλασία. Η γνώση αυτών των γεγονότων μπορεί να επιτρέψει στο μέλλον την κατάδειξη ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου και επομένως την εφαρμογή προληπτικών του καρκίνου του στομάχου προγραμμάτων.<sup>16</sup>

Η απόπτωση, δηλαδή ο προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, είχε μέχρι πρότινος παντελώς αγνοηθεί ως παράγων που πιθανώς να ενέχεται στους μηχανισμούς καρκινογένεσης του στομάχου. Η απόπτωση των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων είναι ένα προγραμματισμένο φυσιολογικό συμβάν με μεγάλη σημασία στην ομαλή εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου. Το *Ep* φαίνεται ότι επιταχύνει τις διεργασίες του κυτταρικού θανάτου αφού απορυθμίζει την ομαλή σχέση μεταξύ απόπτωσης και πολλαπλασιασμού των κυττάρων μειώνοντας την απόπτωση. Έχει διαπιστωθεί ότι στις εστίες εντερικής μεταπλα-

σίας (πρόδρομη ιστολογική αλλοίωση του καρκίνου του στομάχου), ενώ η απόπτωση παραμένει φυσιολογική, ο ρυθμός του κυτταρικού πολλαπλασιασμού αυξάνει (συγκριτικώς με βλεννογόνο που έχει αποικισθεί από *Επ* και ο οποίος επιδεικνύει αυξημένο ρυθμό απόπτωσης αλλά και κυτταρικού πολλαπλασιασμού), γεγονός που ίσως συμβάλλει στην σχετιζόμενη με το *Επ* καρκινογένεση του στομάχου.<sup>17</sup>

Ακόμη παρατηρήθηκε πρόσφατα ότι η επιτυχής εκρίζωση του *Επ* είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της δραστηριότητας της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης (η οποία αυξάνει σε πολλούς καρκίνους του πεπτικού) ενώ ταυτόχρονα αυξάνει το ρυθμό της κυτταρικής απόπτωσης στο γαστρικό βλεννογόνο, γεγονός που υποδεικνύει ότι εκρίζωση του *Επ* μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.<sup>18</sup>

### Έκφραση Κυκλοοξυγενάσης-2 και λοίμωξη από *Επ*

Η έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 ερευνήθηκε με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους και μεθόδους *in situ* υβριδισμού σε ασθενείς με λοίμωξη από *Επ* και συνοδό εντερική μεταπλασία, χρόνια ενεργό γαστρίτιδα ή γαστρική ατροφία πριν και ένα έτος μετά επιτυχή εκρίζωση του *Επ*. Έκφραση της κυκλοοξυγενάσης διαπιστώθηκε κατά κύριο λόγο στο αδενικό επιθήλιο και το επιθήλιο των βοθρίων και σε μικρότερο βαθμό στο χόριο όλων των ασθενών με λοίμωξη από *Επ* αλλά μόνο στο 35% των ατόμων χωρίς λοίμωξη. Η ένταση της έκφρασης δεν διέφερε μεταξύ των διαφόρων ομάδων. Στους ασθενείς με εντερική μεταπλασία η έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 μειώθηκε σημαντικά ένα έτος μετά την εκρίζωση του *Επ*, χωρίς όμως να υποστρέφει την εντερική μεταπλασία.<sup>19</sup> Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε επίσης ότι η εκρίζωση του *Επ* έχει ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της έκφρασης της κυκλοοξυγενάσης-2 χωρίς παράλληλη μείωση στις περιοχές της εντερικής μεταπλασίας. Είναι επομένως πιθανό ότι η εκρίζωση του *Επ* μειώνει τον κίνδυνο γαστρικής καρκινογένεσης λόγω μείωσης της έκφρασης της κυκλοοξυγενάσης-2 και των νιτροζοενώσεων όχι όμως στα άτομα με εντερική μεταπλασία.<sup>20</sup>

### Ο ρόλος των στελεχών του Ελικοβακτηριδίου

Η προηγηθείσα λοίμωξη από *Επ* μπορεί: α) να ενισχύει τη βλαπτική δράση των παραγόντων κινδύνου που προαναφέρθηκαν είτε προκαλώντας τη γένεση ατροφίας και εντερικής μετάπλασης είτε προκαλώντας μετάλλαξη στον ήδη αλλοιωμένο βλεννογόνο, β) να ενεργοποιεί την αλληλουχία ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου και γ) να προάγει τις διεργασίες που έπονται της ανάπτυξης της ατροφικής γαστρίτιδος.

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος σχετίζεται με στελέχη *Επ* θετικά στο CagA και VacA. Στελέχη του *Επ* θετικά στο CagA προκαλούν αυξημένο επιθηλιακό κυτταρικό πολλαπλασιασμό χωρίς αυτό να συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση στο ρυθμό απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων.<sup>21,22</sup> Η παρατήρηση αυτή μπορεί να ερμηνεύει εν μέρει τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος στομάχου στα άτομα με λοίμωξη από *Επ*.

Η λοίμωξη από CagA(+) στελέχη σχετίζεται με την ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδος και εντερικής μεταπλασίας του γαστρικού βλεννογόνου. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι λοίμωξη από CagA στελέχη σχετίζεται με ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στομάχου σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Τελευταία διαπιστώθηκε ότι τόσο η λοίμωξη από *Επ* CagA(+) όσο και η λοίμωξη από *Επ* CagA(-) συνδυάζεται με ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στομάχου.<sup>23</sup> Σε πρόσφατη μελέτη που αφορούσε νέους (κάτω των 40 ετών) ασθενείς με καρκίνο στομάχου, η ανάπτυξη του καρκίνου (διαχύτου ή αδενικού τύπου) συνδεόταν στατιστικά σημαντικά με την λοίμωξη από *Επ* και την έκφραση του CagA.<sup>24</sup>

### Ελεύθερες ρίζες και *Επ*

Τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται με έμφαση ότι τα δραστικά είδη οξυγόνου (reactive oxygen species) παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. *In vivo* μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη σύνθεση ενεργών ειδών οξυγόνου στο βλεννογόνο ατόμων με λοίμωξη από *Επ*. Πειραματικά έχει διαπιστωθεί ότι επώαση γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων με εκχυλίσματα *Επ* αυξάνει τη σύνθεση δραστικών ειδών οξυγόνου μειώνει τα επίπεδα της αναχθείσης γλουταθειόνης, προκαλεί διάσπαση του DNA και αυξάνει τη σύνθεση του DNA στα γαστρικά κύτταρα.<sup>25</sup>

### Αυξητικοί παράγοντες και *Επ*

Ο Επιδερμικός Αυξητικός Παράγων (EGF) θεωρείται ως ένα ισχυρό μιτογόνο των επιθηλιακών κυττάρων, αλλά και ως σημαντικής σπουδαιότητας ογκοπρωτεΐνη. Έχει δείχθει ότι τόσο ο EGF όσο και ο υποδοχέας του αυξάνουν κατά τουλάχιστον 2 φορές σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα σε υλικό βιοψιών βλεννογόνου στομάχου ασθενών με λοίμωξη από *Επ*. Η εκκρίωση του *Επ* έχει ως αποτέλεσμα επάνοδο των τιμών στα φυσιολογικά επίπεδα. Η υπερέκφραση αυτή μπορεί να συμμετέχει στους μηχανισμούς καρκινογένεσης του στομάχου.<sup>26</sup>



## Ο ρόλος των νιτρικών και νιτροζοενώσεων

Ενώ μέχρι πρότινος ο ρόλος των ισχυρών αναστολέων της γαστρικής έκκρισης σχετικά με το σχηματισμό νιτροενώσεων στο γαστρικό περιβάλλον είχε υποεκτιμηθεί, πρόσφατες παρατηρήσεις δείχνουν ότι σε άτομα με λοίμωξη από *Επ* η ομепραζόλη προκαλεί διαταραχές στις συγκεντρώσεις των νιτρικών του στομάχου καθώς και στον αποικισμό του από βακτηρίδια που ευνοούν το σχηματισμό νιτροζοενώσεων που με τη σειρά τους ευνοούν τις μεταλλάξεις και την καρκινογένεση.<sup>27</sup>

Εν τούτοις πειράματα σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε ομепραζόλη για δύο εβδομάδες είχε ως αποτέλεσμα (μέσω της αύξησης του pH του στομάχου) αύξηση των ενδογαστρικών συγκεντρώσεων των βακτηριδίων που προκαλούν αναγωγή των νιτρικών όχι όμως αυτών καθ' εαυτών των νιτρικών ή των νιτροζοενώσεων. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι μείωση της γαστρικής οξύτητας δεν αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για το σχηματισμό των καρκινογόνων νιτροζοενώσεων.<sup>28</sup>

## Ο ρόλος της λοίμωξης από *Επ* στην καρκινογένεση του χειρουργημένου στομάχου

Η προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στομάχου σύμφωνα με τα περισσότερα δεδομένα αποτελεί προκαρκινική κατάσταση. Υποστηρίζεται ότι στο χειρουργημένο στομάχο λαμβάνουν χώρα όμοιες διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στην καρκινογένεση του μη χειρουργημένου στομάχου (αδενοκαρκίνωμα στομάχου). Έχουν έτσι περιγραφεί μεταλλάξεις του K-ras κωδικονίου τόσο στον άθικτο όσο και στο χειρουργημένο στομάχο με αδενοκαρκίνωμα.<sup>29</sup> Σε σχετική μελέτη,<sup>30</sup> διαπιστώθηκε παθολογική έκφραση S-phase στην κυτταρομετρία ροής του βλεννογόνου του στομάχου ασθενών χειρουργηθέντων για καλοήγη νόσο του στομάχου η οποία δεν σχετιζόταν με τη λοίμωξη από *Επ*. Είναι πιθανό ότι ο αυξημένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός στο χειρουργημένο στομάχο, αντανακλά σε άλλες διεργασίες και όχι τόσο στη λοίμωξη από *Επ*.

## ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι υπεισέρχονται στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του στομάχου. Οι παράγοντες αυτοί αναλύονται κατωτέρω δια βραχέων.

## Διαιτητικοί

Διαιτητικοί παράγοντες φαίνεται ότι ευθύνονται για την παρατηρούμενη διεθνώς πτώση της συχνότητας και της θνητότητας από καρκίνο του στομάχου. Δύο συστάσεις για πρόληψη του καρκίνου του στομάχου και οι οποίες σχετίζονται με διαιτητικές τροποποιήσεις γίνονται σήμερα καθολικώς αποδεκτές. Η πρώτη σχετίζεται με αυξημένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και η δεύτερη με μείωση του προσλαμβανόμενου με την τροφή άλατος. Ακόμη υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την προφυλακτική δράση διαφόρων βιταμινών όπως C, E και Καρωτίνης καθώς και αλάτων όπως το σελήνιο προς τα οποία και αναμένεται να στραφεί το ερευνητικό ενδιαφέρον στα επόμενα έτη.<sup>31</sup>

Έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη διατροφική πρόσληψη NaCl αυξάνει το ρυθμό αποικισμού του βλεννογόνου του στομάχου στον άνθρωπο και στα πειραματόζωα (ποντικούς). Ακόμη η χρόνια πρόσληψη NaCl επιδεινώνει τη βαρύτητα της γαστρίτιδας μέσω αύξησης του αποικισμού του βλεννογόνου του στομάχου από *Hp*. Ακόμη το NaCl ευοδώνει την καρκινογένεση του στομάχου (μέσω του *Hp*) αφού αυξάνει το ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, προκαλεί γαστρική ατροφία καθώς και υπερπλασία των κυττάρων των κρυπτών.<sup>32</sup>

## Κάπνισμα και χρήση αλκοόλ

Από παλαιότερες αλλά και πολύ πρόσφατες μελέτες σε διάφορες χώρες του κόσμου έχει διαπιστωθεί ότι το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. Σε πρόσφατη μελέτη από την Taiwan ο κίνδυνος αυτός υπολογίσθηκε ότι ήταν τριπλάσιος σε σχέση με τους μάρτυρες.<sup>33</sup> Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η κατανάλωση αλκοόλ δρούσε συνεργιστικά σε σχέση με το κάπνισμα αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι το κάπνισμα αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα ανάπτυξης καρκίνου στον στόμαχο ανεξάρτητα από την εντόπιση (καρδία, σώμα, άντρο).<sup>34</sup> Ο κίνδυνος φαίνεται ότι είναι ανάλογος με την ποσότητα και τη διάρκεια του καπνίσματος. Είναι επίσης ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι οι διακόψαντες το κάπνισμα δεν εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο. Στην ίδια μελέτη δεν φάνηκε ότι η κατανάλωση αλκοόλ σχετίζεται αιτιολογικά με την εμφάνιση καρκίνου του στομάχου.

## Επάγγελμα

Στον πληθυσμό της Σουηδίας διαπιστώθηκε ότι οι εργάτες της βιομηχανίας μετάλλων αλλά και η έκθεση σε φαινοξυοξείκο οξύ συνδέονται θετικά και ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου.<sup>35</sup>

## ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Πολλές γενετικές μεταβολές που σχετίζονται με ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια, γονίδια υπεύθυνα για την επιδιόρθωση του DNA, ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, προσκολλητικά μόρια, και συστήματα αυξητικών παραγόντων εμπλέκονται στην πορεία της πολυσταδιακής διεργασίας μεταβολής του φυσιολογικού επιθηλιακού κυττάρου του στομάχου σε κλινικά έκδηλο καρκίνωμα. Οι δύο διαφορετικοί ιστολογικοί τύποι γαστρικού καρκινώματος (διαχύτου και εντερικού τύπου) υποδηλώνουν ότι πιθανότατα υπεισέρχονται δύο διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί στη γαστρική καρκινογένεση. Η γενετική αστάθεια, η χρωμοσωμιακή αστάθεια (μείωση τελομεράσης) και η «αθανασία» (ενεργοποίηση τελομεράσης και έκφραση της ανάστροφης τρανσκριπτάσης της τελομεράσης) φαίνεται ότι συμμετέχουν στα αρχικά στάδια της γαστρικής καρκινογένεσης. Το γονίδιο της κυκλίνης E μεγιστοποιείται στο 15-20% των περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου. Μειωμένη έκφραση του εξαρτώμενου από την κυκλίνη αναστολέα της κινάσης p27Kip1, ανευρίσκεται σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο υψηλού βαθμού κακοήθειας. Απώλεια της ετεροζυγωτίας του p73 (ογκοκατασταλτικό γονίδιο που πρόσφατα αποκαλύφθηκε και το οποίο συνδέεται με το γονίδιο p53) εμφανίζεται κατά κύριο λόγο σε καλώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα που εκφράζουν pS2 ένα ειδικό για τον στόμαχο τριφυλλοειδές πεπτιδίο, πράγμα που υποδηλώνει τη σημασία της απώλειας της ετεροζυγωτίας του p73 για την καρκινογένεση του στομάχου.<sup>36</sup> Μερικά από τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τις γενετικές διαταραχές που αναφέρθηκαν ανωτέρω, περιγράφονται στη συνέχεια.

## Δραστηριότητα τελομεράσης

Είναι γνωστό ότι η δραστηριότητα της τελομεράσης θεωρείται ως αναγκαία προϋπόθεση για κυτταρική αθανασία και καρκινογένεση. Το mRNA το οποίο κωδικοποιεί την καταλυτική υπομονάδα της τελομεράσης (hTERT) ανακαλύφθηκε πρόσφατα. Η έκφραση αυτού του mRNA φαίνεται ότι ρυθμίζει τη δραστηριότητα της τελομεράσης. Έχει διαπιστωθεί ότι το hTERT mRNA εκφράζεται σε περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου και ακόμη σημαντικότερα ότι η έκφραση αυτή αποτελεί πρώιμο συμβάν στις διεργασίες καρκινογένεσης.<sup>37</sup>

## Δραστικότητα E-Cadherin

Η E-cadherin είναι ένα κυτταρικό μόριο προσκόλλησης το οποίο θεωρείται επίσης ως κατασταλτικός παράγων της διηθητικής/μεταστατικής διεργασίας. Το μόριο αυτό θεωρείται ότι αδρανοποιείται μέσω μεταλλάξεων περίπου στο 50% των αδιαφοροποίητων (διαχύτου τύπου) καρκινωμάτων του στομάχου. Επί πλέον η CpG μεθυλίωση της promoter περιοχής της E-cadherin έχει ως αποτέλεσμα την αδρανοποίησή της και αυτό έχει παρατηρηθεί σε πολλές κυτταρικές σειρές καρκίνου του στομάχου. Πολύ πρόσφατα αυτό αποδείχθηκε και σε περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του στομάχου ιδιαίτερα αυτών με αδιαφοροποίητο τύπο. Η υπερμεθυλίωση αυτή θεωρείται ότι εμφανίζεται πρώιμα στη διεργασία της καρκινογένεσης του στομάχου.<sup>38,39</sup>

## Ενεργοποίηση TPR-MET mRNA

Άλλα πρώιμα γεγονότα στην καρκινογένεση του στομάχου περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του TPR-MET mRNA στο 47% των ασθενών με καρκίνο στομάχου και σε 6% των συγγενών πρώτου βαθμού. Το τελευταίο αυτό είναι πιθανό να αποτελεί χρήσιμο δείκτη για την ανίχνευση ατόμων με προδιάθεση για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου.<sup>40</sup>

## Μεταλλάξεις ογκογονιδίου H-ras

Μεταλλάξεις του κωδονίου 12 του ογκογονιδίου H-ras αποτελούν επίσης πρώιμο συμβάν στις διεργασίες καρκινογένεσης του στομάχου (32% σε προχωρημένο και 50% σε πρώιμο καρκίνο). Αν και οι μεταλλάξεις αυτές διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο και στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου και τη λευχαιμία, εν τούτοις φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση και με τον καρκίνο του στομάχου.<sup>41</sup>

## Μικροδορυφορική αστάθεια

Πολλές μελέτες που έχουν μέχρι τώρα δημοσιευθεί περιγράφουν διαφορετικούς ρυθμούς μικροδορυφορικής αστάθειας σε περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του στομάχου. Φαίνεται ότι οι διαφορές αυτές σχετίζονται με φυλετικά χαρακτηριστικά (καταγωγή, διαμονή, εθνικότητα), όπως περιγράφηκε προσφάτως.<sup>42</sup>

## **ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ**

Αν και οι πρόοδοι στη μοριακή βιολογία του καρκίνου του στομάχου υπολείπονται αυτών του καρκίνου του παχέος εντέρου, εν τούτοις η επιστημονική κοινότητα τα τελευταία χρόνια καθίσταται μάρτυς μιας σημαντικής προόδου που βοήθησε αποφασιστικά στην κατανόηση πολλών από τους μηχανισμούς καρκινογένεσης του στομάχου. Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ εντερικού και διαχύτου τύπου καρκινώματος του στομάχου υποδηλώνουν ότι οι τύποι αυτοί μπορεί στην πραγματικότητα να αντιπροσωπεύουν δύο διαφορετικές κλινικές οντότητες. Οι μοριακές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη διάρκεια των τελευταίων λίγων ετών έχουν επικεντρωθεί στα ακόλουθα σημεία.

### **Έκφραση κυκλοοξυγενάσης-2**

Ο ρόλος των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου μέσω αναστολής των κυκλοοξυγενασών, οδήγησε τους ερευνητές στο να μελετήσουν το ρόλο της κυκλοοξυγενάσης-2 και στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του στομάχου. Η κυκλοοξυγενάση-2 είναι ένα ένζυμο που υπεισέρχεται στο ρυθμό βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών. Η λειτουργία του συνδέεται με τις φλεγμονώδεις διεργασίες και τις διεργασίες της καρκινογένεσης. Έχει προσφάτως αποδειχθεί ότι σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνωμα υπάρχει υπερέκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 πρώιμα στις διεργασίες καρκινογένεσης. Αν η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη του καρκίνου του στομάχου αν και θεωρητικώς πιθανό, παραμένει αναπόδεικτο.<sup>43</sup>

### **Ο ρόλος της γαστρίνης και των τροφικών του γαστρεντερικού ορμονών**

Όπως είναι γνωστό η γαστρίνη αποτελεί μεταξύ άλλων και τροφική ορμόνη του γαστρεντερικού βλεννογόνου. Παράγεται από ενδοκρινείς όγκους αλλά και όγκους της γαστρεντερικής οδού. Αποτελεί αυτοκρινή αυξητικό των όγκων παράγοντα. Η έκκριση και έκφραση της γαστρίνης βρίσκεται υπό τον έλεγχο της σωματοστατίνης. Η τελευταία παράγεται από τα D κύτταρα του άντρου τα οποία βρίσκονται σε στενή επαφή με τα G κύτταρα τα οποία παράγουν γαστρίνη. Τα D κύτταρα επιπλέον περιέχουν συνθετάση του NO και φαίνεται ότι ρυθμίζουν την απόπτωση από τα G κύτταρα με παρακρινική απελευθέρωση NO. Τόσο τα G όσο και τα D κύτταρα προέρχονται από κοινό πρόδρομο πολυορμονικό κύτταρο που εντοπίζεται στην αναγεννητική περιοχή των γαστρικών μονάδων. Τα πρόδρομα κύτταρα υφίστανται ασύμμετρες διαιρέσεις

που έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή κυττάρων G ή D που μεταναστεύουν στους γαστρικούς αδένες. Τα πρόδρομα κύτταρα επίσης δίνουν γένεση στην τρίτη ομάδα ενδοκρινικών κυττάρων τα ενδοκρινικά κύτταρα που παράγουν σεροτονίνη. Η ωρίμανση όλων αυτών των κυττάρων ρυθμίζεται από transcription παράγοντες. Η χρήση διαφορετικών συνδυασμών αυτών των παραγόντων για τη ρύθμιση της έκφρασης διαφόρων ορμονών μπορεί να ερμηνεύσει το φαινόμενο της ανώμαλης ορμονικής έκκρισης στη διάρκεια της καρκινογένεσης.<sup>44</sup>

### **Ο ρόλος της alpha-catenin**

Είναι γνωστό ότι μεταβολές στην προσκολλητική ικανότητα των κυττάρων παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των επιθηλιακών καρκίνων. Η E-cadherin παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της προσκολλητικής ικανότητας των κυττάρων. Η λειτουργία της θεωρείται ότι ρυθμίζεται από κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες οι κυριότερες από τις οποίες είναι η alpha-catenin και η beta-catenin. Σε πολύ πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου αλλά και στους συγγενείς τους πρώτου βαθμού υπάρχει απώλεια ή προς τα κάτω ρύθμιση της έκφρασης της alpha-catenin γεγονός που φαίνεται ότι ενισχύεται ή συνδυάζεται με λοίμωξη από *Hp*.<sup>45</sup>

### **Έκφραση μεταλλοθειονίνης και καρκίνος στομάχου**

Η Μεταλλοθειονίνη είναι μια μικρή πλούσια σε θειόλες μεταλλοπρωτεΐνη με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, η οποία εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία των κακοήθων νεοπλασμάτων, αλλά και στις διαδικασίες αντίστασης στη θεραπεία. Η Differential display είναι μια πολύτιμη τεχνική για την κατάδειξη των εκφραζόμενων γονιδίων σε ασθενείς με καρκίνο. Έχει πρόσφατα διαπιστωθεί υπερέκφραση μεταλλοθειονίνης σε γαστρικό καρκίνο περιοχές εντερικής μεταπλασίας και δυσπλασίας. Η υπερέκφραση αυτή έχει παρατηρηθεί και σε αξιοσημείωτη αναλογία συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με καρκίνο του στομάχου.<sup>46,47</sup>

### **Δραστικότητα πρωτεϊνικής κινάσης C**

Η πρωτεΐνη αυτή θεωρείται ότι συμμετέχει στις διεργασίες καρκινογένεσης. Η δραστικότητα της μικροσωματικής πρωτεϊνικής κινάσης ήταν μικρότερη στον καρκινικό ιστό σε σχέση με το φυσιολογικό βλεννογόνο. Φαίνεται ότι η δραστικότητα της πρωτεϊνικής κινάσης ρυθμίζεται προς τα κάτω σε περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου αρχικών σταδίων.<sup>48</sup>

Υπάρχουν επίσης πολλές ενδείξεις υπέρ της άποψης ότι οι κινάσες της τυροσίνης εμπλέκονται στις διεργασίες καρκινογένεσης πολλών κακοήθων νεοπλασμάτων. Ενισχύσεις ορισμένων κινασών της τυροσίνης (c-met, k-sam και erbB2/neu) συνδέονται με τον καρκίνο του στομάχου. Ακόμη υπερέκφραση ορισμένων κινασών της τυροσίνης συσχετίστηκαν με την κλινική εξέλιξη ασθενών με καρκίνο του στομάχου. Πρόσφατα δύο νέοι μοριακοί δείκτες για τον καρκίνο του στομάχου (tie-1 και mkk4) αποδείχθηκε ότι έχουν προγνωστική σημασία σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο.<sup>49</sup>

### Ασκορβικό οξύ και καρκίνος στομάχου

Μια ακόμη ενδιαφέρουσα παρατήρηση προστέθηκε τελευταίως σχετικώς με τον προστατευτικό ρόλο του ασκορβικού οξέος στη γαστρική καρκινογένεση. Φάνηκε ότι η χορήγηση ασκορβικού οξέος από του στόματος σε δόση 500 mg για 6 μήνες σε ασθενείς με εντερική μεταπλασία ως αποτέλεσμα λοίμωξης από *Επ*, (και μετά την εκρίζωση του *Επ*), είχε ως αποτέλεσμα υποστροφή της προκαρκινικής κατάστασης σε σημαντική αναλογία των ασθενών. Η ενδιαφέρουσα αυτή παρατήρηση επαναφέρει το θέμα της χορήγησης ασκορβικού οξέος και του ρόλου του ως χημειοπροφυλακτικού παράγοντος έναντι της ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου.<sup>50</sup>

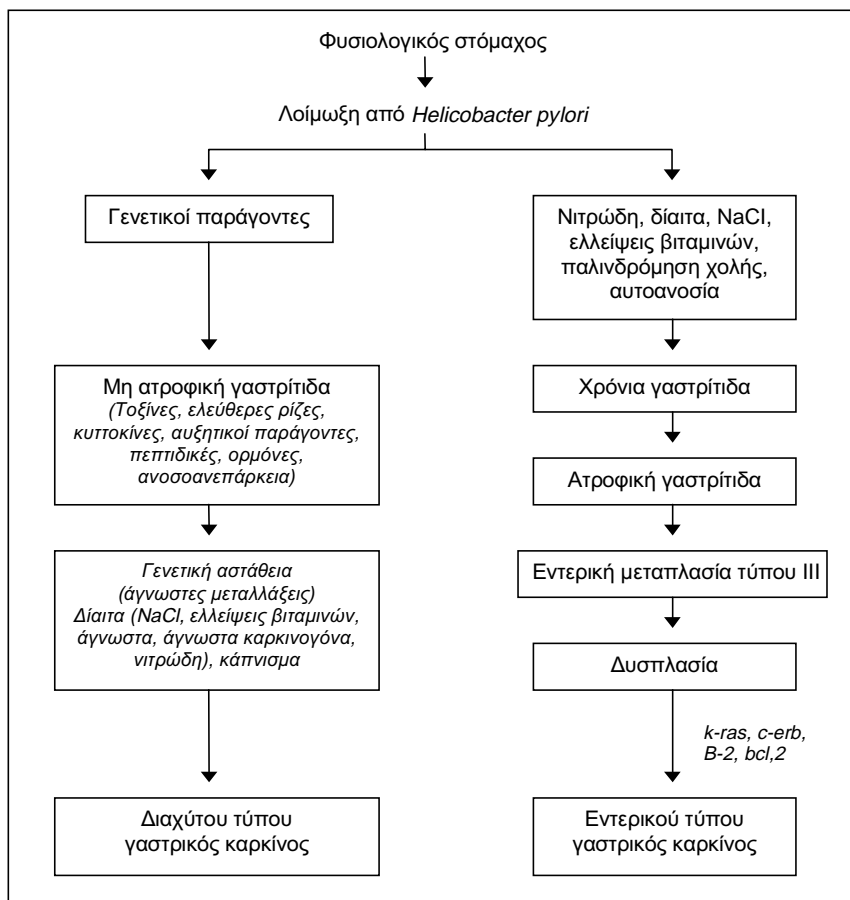
### Έκφραση τελομεράσης RNA και γαστρικός καρκίνος

Όπως προαναφέρθηκε η τελομεράση είναι ένα ένζυμο σχετιζόμενο με την κυτταρική αθανασία αλλά και κακοήθη εκτροπή. Καταστέλλεται στα περισσότερα από τα σωματικά κύτταρα, όμως ενεργοποιείται σε κακοήθη κύτταρα και αθάνατες κυτταρικές σειρές, υποδηλώνοντας ότι σχετίζεται με την καρκινογένεση. Ίσως η υπερέκφραση αυτή της τελομεράσης να καταστεί σύντομα ικανοποιητικός δείκτης για την πρόωμη κατάδειξη του γαστρικού καρκίνου.<sup>51</sup>

### ΑΛΛΗΛΟΥΧΙΑ ΓΕΓΟΝΟΤΩΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η αλληλουχία των γεγονότων που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου φαίνεται στο Σχήμα 1. Με την πάροδο των ετών και ως αποτέλεσμα της λοίμωξης από *Επ* αναπτύσσεται ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μεταπλασία.<sup>52,53</sup> Οι δύο αυτές καταστάσεις αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.

Πολλοί άλλοι παράγοντες υπεισέρχονται στην ανάπτυξη του καρκίνου του στομάχου πέραν του *Επ* μεταξύ των οποίων και γενετικοί, όπως εκτέθηκε στα προηγούμενα κεφάλαια.<sup>54</sup> Ο χρόνος θα δείξει αν η εκρίζωση του *Επ* ή η



**Σχήμα 1.** Προτεινόμενη αλληλουχία γεγονότων για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου.

ανάπτυξη εμβολίου έναντι του *Επ* θα μειώσει τη συχνότητα του καρκίνου του στομάχου.

## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ

Αν και η σχέση λοίμωξης από *Επ* και καρκίνου του στομάχου είναι αναμφίβολη εν τούτοις υπάρχει σημαντικότερη δυσαρμονία μεταξύ του τεράστιου αριθμού των μολυσμένων ατόμων και του σημαντικά μικρότερου αριθμού ατόμων που τελικώς θα αναπτύξουν καρκίνο στομάχου. Με βάση τα επιδημιολο-



γικά στοιχεία είναι αδύνατο να εκριζώσει κανείς τη λοίμωξη από όλα τα προσβεβλημένα άτομα για οικονομικούς κυρίως λόγους. Εάν υπάρξουν μακροχρόνιες μελέτες που να αποδείξουν ότι η εκρίζωση του *Επ* μειώνει σε σημαντικό βαθμό τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του στομάχου τότε και μόνο μπορεί να υιοθετηθεί πρόγραμμα εκρίζωσης του *Επ* που να αφορά σε όλο τον πληθυσμό. Οι ενδείξεις ότι τα προγράμματα προληπτικού ελέγχου για έγκαιρη κατάδειξη καρκίνου του στομάχου βασιζόμενα στην ανίχνευση λοίμωξης από *Επ* μπορεί να είναι αποτελεσματικά, στηρίζονται σε μελέτες ασυμπτωματικών ατόμων. Στις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε η ύπαρξη πρώιμου γαστρικού καρκίνου σε ένα από 69 και σε 2 από 200 άτομα θετικά στο *Επ*.

Οποιοδήποτε πρόγραμμα προληπτικού ελέγχου θα πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν του την πιθανότητα ότι ηλικιωμένα άτομα μπορεί να μην έχουν πια λοίμωξη από *Επ* για τους λόγους που προαναφέρθηκαν και παρ' όλα αυτά να αναπτύξουν καρκίνο στομάχου ως αποτέλεσμα προηγηθείσης μακροχρόνιας λοίμωξης. Η πρακτική σημασία αυτής της γνώσης έγκειται στο ότι τα ηλικιωμένα άτομα θα πρέπει να υφίστανται ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού μάλλον για την κατάδειξη της λοίμωξης ενώ νέα άτομα θα πρέπει να υποβάλλονται σε δοκιμασίες ανίχνευσης του τύπου των αναπνευστικών δοκιμασιών ή του προσδιορισμού των αντισωμάτων έναντι του *Επ* στον ορό.

Είναι ενδεχόμενο στη διάρκεια των επομένων ετών να υιοθετηθεί πρόγραμμα εκρίζωσης του *Επ* σε ορισμένες ομάδες ατόμων φυσιολογικού πληθυσμού υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου όπως π.χ. συγγενών πρώτου βαθμού ασθενών με καρκίνο του στομάχου ή ατόμων με λοίμωξη που αποκτήθηκε σε νεαρή ηλικία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Καραγιάννης Ι. Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και καρκίνος στομάχου. Πρακτικά 1<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Αθήνα 1995, σελ 87-91.
2. Buckley M, O'Morain C. *Helicobacter pylori*: its role in gastric cancer. Πρακτικά 1<sup>ου</sup> Πανελληνίου Συνεδρίου για το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Αθήνα 1995, σελ. 95-97.
3. Ming-Shiang WU, Hsu-Wei Hung, Jin Town Wang, et al. *Helicobacter pylori*-seronegative gastric carcinoma: A subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2432-6.
4. Moss SF. The carcinogenic effect of *H. pylori* on the gastric epithelial cell. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:847-56.

5. Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Tahara E. *Helicobacter pylori* infection and carcinogenesis of the stomach. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:69-74.
6. Shibata T, Imoto I, Gabazza EC. Detection of *Helicobacter pylori* in biopsy of patients with gastric carcinoma. *Biomed Pharmacother* 1997;51:22-8.
7. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2373-9.
8. Forman D, Newell DG, Fullerton S, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and the risk of gastric cancer: evidence from a prospective study. *Br Med J* 1991;302:1302-15.
9. Parsonnet J, Friedman G, Vandersteen D, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer. *N Engl J Med* 1991;325:1127-31.
10. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-6.
11. Archimandritis A, Bitsikas J, Tjivras M, et al. Non-cardiac gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol* 1993;25:368-71.
12. Komoto K, Haruma K, Kamada S, Yoshihara M, Sumii K, Kajiyama G, Talley NJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1271-6.
13. Meining A, Hackelsberger A, Daenecke C, Stolte M, Bayerdorffer E, Ochsenuhn T. Increased cell proliferation of the gastric mucosa in first-degree relatives of gastric carcinoma patients. *Cancer* 1998;83:876-81.
14. Evrensel T, Manavoglu O, Ozyardimci C, Gulden M, Nak SG, Yerci O. *Helicobacter pylori* and intestinal metaplasia. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:215-9.
15. Zhang HM, Wakisaka N, Maeda O, Yamamoto T. Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori*. *Cancer* 1997;80:1897-903.
16. McNamara D, O'Morain C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998;30(Suppl 3):S294-298.
17. Scotinotis IA, Rokkas T, Furth EE, Rigas B, Shiff SJ. Altered gastric epithelial cell kinetics in *Helicobacter pylori*-associated intestinal metaplasia: implications for gastric carcinogenesis. *Int J Cancer* 2000;85:192-200.
18. Hirasawa R, Tatsuta M, Iishi H, Yano H, Baba M, Ueto N, Sakai N. Increase in apoptosis and decrease in ornithine decarboxylase activity of the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis and gastric ulcer after successful eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2398-402.
19. Sung JJ, Leung WK, Go MY, To KF, Cheng AS, Ng EK, Chan FK. Cyclooxygenase-2 expression in *Helicobacter pylori*-associated premalignant and malignant gastric lesions. *Am J Pathol* 2000;157:729-35.
20. Kimura A, Tsuji S, Tsujii M, Sawaoka H, Hijima H, Kawai N, et al. Expression of cyclooxygenase-2 and nitrotyrosine in human gastric mucosa before and after *Helicobacter pylori* eradication. *Prostaglandins Leucot Essent Fatty Acids* 2000;63:315-22.
21. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:863-8.

22. Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, et al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig Dis Sci* 1999;44:487-93.
23. Kikuchi S, Crabtree JE, Forman D, Kurosawa M. Association between infections with CagA-positive or -negative strains of *Helicobacter pylori* and risk for gastric cancer in adults. Research group on prevention of gastric carcinoma among young adults. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3455-9.
24. Rugge M, Bussato G, Cassaro M, Shiao YH, Russo V, Leandro G, et al. Patients younger than 40 years with gastric carcinoma: *Helicobacter pylori* genotype and associated gastritis phenotype. *Cancer* 1999;85:2506-11.
25. Obst B, Wagner S, Sewing KF, Beil W. *Helicobacter pylori* causes DNA damage in the gastric epithelial cells. *Carcinogenesis* 2000;21:1111-5.
26. Coyle WJ, Sedlack RE, Nemecek R, Peterson R, Duntemann T, Murphy M, Lawson JM. Eradication of *Helicobacter pylori* normalizes elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2885-9.
27. Mowat C, Williams C, Gillen D, Hossack M, Gilmour D, Carswell A, Wirz A, Preston T, McColl KE. Omeprazole, *Helicobacter pylori* status and alterations in the intragastric milieu facilitating bacterial N-nitrosation. *Gastroenterology* 2000;119:339-447.
28. Viani F, Siegrist HH, Pignatelli B, Cederberg C, Idstrom JP, Verdu EF, Fried M, Blum AL, Armstrong D. The effect of intra-gastric acidity and flora on the concentration of N-nitroso compounds in the stomach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:165-73.
29. van Rees BP, Musler A, Caspers E, et al. K-ras mutations in gastric carcinomas and in carcinomas from the non-operated stomach. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2063-8.
30. Triantafyllidis JK, Govosdis V, Manioudaki E, et al. Dysplasia and aneuploidy of the gastric mucosa of patients operated-on for benign gastric disorders. International College of Surgeons, XX European Federation Congress, Athens 17-20/9/1997. Volume of Proceedings pp 267-271.
31. La Vecchia C, Franceschi S. Nutrition and gastric cancer. *Can J Gastroenterol* 2000;14 (Suppl D):51D-54D.
32. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-8.
33. Chen MJ, Chiou YY, Wu DC, Wu SL. Lifestyle habits and gastric cancer in a hospital-based case-control study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3242-9.
34. Ye W, Ekstrom AM, Hansson LE, Bergstrom R, Nyren O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by subsite and histological type. *Int J Cancer* 1999;83:223-9.
35. Ekstrom AM, Eriksson M, Hansson LE, Lindgren A, Signorello LB, Nyren O, Hardell L. Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res* 1999;59:5932-7.
36. Yasui W, Yokozaki H, Fujimoto J, Naka K, Kuniyasu H, Tahara E. Genetic and epigenetic alterations in multistep carcinogenesis of the stomach. *J Gastroenterol* 2000;35 (Suppl 12):111-5.
37. Suzuki K, Kashimura H, Ohkawa J, Itabashi M, Watanabe T, Sawahata T, Nakahara A, Muto H, Tanaka N. Expression of human telomerase catalytic subunit gene in

- cancerous and precancerous gastric conditions. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:744-51.
38. Tamura G, Yin J, Wang S, et al. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:569-73.
  39. Lida S, Akiyama Y, Nakajima T, Ichikawa W, Nihei Z, Sugihara K, Yuasa Y. Alterations and hypermethylation of the p14(ARF) gene in gastric cancer. *Int J Cancer* 2000;87:654-8.
  40. Yu J, Miehle S, Ebert MP et al. Frequency of TPR-MET rearrangement in patients with gastric carcinoma and in first degree relatives. *Cancer* 2000;88:1801-6.
  41. Hao Y, Zhang J, Lu Y, Yi C, Qian W, Cui J. The role of ras gene mutation in gastric cancer and precancerous lesions. *J Tongji Med Univ* 1998;18:141-4.
  42. Sepulveda AR, Santos AC, Yamaoka Y, Wu L, Gutierrez O, Kim JG, Graham DY. Marked differences in the frequency of microsatellite instability in gastric cancer from different countries. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3034-8.
  43. Lim HY, Joo HJ, Choi JH, Yi JW, Yang MS, Cho DY et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000;6:519-25.
  44. Larsson LI. Developmental biology of gastrin and somatostatin cells in the antropyloric mucosa of the stomach. *Microsc Res Tech* 2000;48:272-81.
  45. Yu J, Ebert MP, Miehle S, Rost H, Lendeckel U, Leodolter A, Stolte M, Bayerdorffer E, Malfertheiner P. Alpha-catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut* 2000;46:639-44.
  46. Ebert MP, Gunther T, Hoffmann J, Yu J, Miehle S, Schulz HU, Roessner A, Korc M, Malfertheiner P. Expression of metallothionin II in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer. *Cancer Res* 2000;60:1995-2001.
  47. Janssen AM, van Duijn W, Oostendorp- Van De Ruit MM, Kruidenier L, Bosman CB, Griffioen G, et al. Metallothionein in human gastrointestinal cancer. *J Pathol* 2000;192:293-300.
  48. Uchida N, Okamura S, Kuwano H. Protein kinase C activity in human gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2000;7:793-6.
  49. Lin Wc, Kao HW, Robinson D, Kung HJ, Wu CW, Chen HC. Tyrosine kinases and gastric cancer. *Oncogene* 2000;19:5680-9.
  50. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, Diana F, Winn S, Castagna G, Attili AF. Ascorbic acid and intestinal metaplasia in the stomach: a prospective randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1303-9.
  51. Rathi A, Hur K, Gazdar AF, Bae JS, Jang JJ, Kim DY. Telomerase RNA expression during progression of gastric cancer. *Hum Pathol* 1999;30:1302-8.
  52. Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, et al. Serological and direct diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric carcinoma: a case-control study. *J Med Microbiol* 1999;48:501-506.
  53. McFarlane GA, Munro A. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1190-9.

54. Wu MS, Hung HW, Wang JT, et al. *Helicobacter pylori*-seronegative gastric carcinoma: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathologic features. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2432-6.