

Είναι το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αιτιολογικός παράγοντας του καρκίνου του στομάχου;

Κατά

Ιωάννης Καραγιάννης

Για την ορθολογική, επιστημονικά τεκμηριωμένη, αποτελεσματική, ασφαλή και με αποδεκτό κόστος προσέγγιση κάθε ενδεχόμενης δοκιμασίας ελέγχου του γενικού πληθυσμού που έχει σαν στόχο την ανίχνευση ατόμων τα οποία αποτελούν ομάδα σχετικά αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση οιουδήποτε νοσήματος και στη συνέχεια εφαρμογής της ενδεικνυόμενης ιατρικής παρέμβασης (ένταξη σε πρόγραμμα περιοδικού ελέγχου ή/και θεραπευτικής αντιμετώπισης) πρέπει να προηγούνται:

- Προσδιορισμός του μεγέθους του προβλήματος
- Τεκμηρίωση του/των παραγόντων κινδύνου
- Διερεύνηση της δυνατότητας παρέμβασης
- Αποτελεσματικότητα της παρέμβασης
- Παρενέργειες (άμεσες και έμμεσες) της παρέμβασης
- Σχέση κόστους/αποτελέσματος (cost efficiency)

Διευθυντής Γαστρεντερολογικού Τμήματος, Νοσοκομείο "Αγία Όλγα" Αθήνα

Όσον αφορά το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου αυτό εξακολουθεί να αποτελεί τη δεύτερη (ή ενδεχομένως τρίτη) αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασμάτα σε παγκόσμιο επίπεδο (παγκόσμια διασπορά), η συχνότητά του όμως στις Δυτικές κοινωνίες είναι σαφώς και εξελικτικά πτωτική κατά τις τελευταίες δεκαετίες, της Ελλάδος συμπεριλαμβανομένης. Αντίθετα, παρά τις αναμφισβήτητες προόδους της ιατρικής επιστήμης η πρόγνωσή του εξακολουθεί να παραμένει κακή (μικρή πενταετής επιβίωση).

Τα ανωτέρω δεδομένα αφορούν το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου που αναπτύσσεται στον άπω στόμαχο (περιοχή άντρου, σώματος) και για το οποίο έχει ενοχοποιηθεί προηγηθείσα λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ενώ, αντίθετα, φαίνεται να παρατηρείται μία αυξητική τάση για το αδενοκαρκίνωμα του εγγύς στομάχου (θόλου-καρδιοοισοφαγικής συμβολής) για το οποίο όμως η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού δεν φαίνεται να αποτελεί γενεσιουργό ή προδιαθετικό παράγοντα. Συνολικά όμως, και παρά την αυξητική τάση στον εγγύς στόμαχο, η συνολική επίπτωση του καρκίνου του στομάχου βαίνει βαθμηδόν μειούμενη.

Τόσο επιδημιολογικά δεδομένα όσο και δεδομένα βασικής έρευνας συνηγορούν απόλυτα για την κλασική πλέον διεργασία ατροφική γαστρίτις, εντερική μεταπλασία, δυσπλασία, αδενοκαρκίνωμα για την οποία προηγηθείσα λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποτελεί ουσιώδη γενεσιουργό παράγοντα.

Τα πράγματα όμως περιπλέκονται σημαντικά από διάφορα άλλα, πλήρως τεκμηριωμένα, δεδομένα όπως:

- Το ελικοβακτηρίδιο δεν αποτελεί τον μόνο προδιαθετικό παράγοντα (γενετικοί, κληρονομικοί, διατροφικοί και περιβαλλοντογενείς παράγοντες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο).
- Σημαντικού βαθμού ανομοιογένεια μεταξύ επιπολασμού λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και επίπτωσης καρκίνου του στομάχου (African enigma).
- Εξαιρετικά μεγάλη δυσκολία επιδημιολογικής τεκμηρίωσης (η διεργασία ατροφία-καρκίνωμα φαίνεται ότι είναι πολύ μακροχρόνια και για το λόγο αυτό απαιτούνται εξαιρετικά μακρές προοπτικές μελέτες της τάξεως των 40 ετών).
- Ύπαρξη πολλών στελεχών ελικοβακτηριδίου του πυλωρού από τα οποία μόνον το *cagA* έχει σαφώς συσχετισθεί με γαστρική καρκινογένεση.
- Οι με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σχετιζόμενες φαινοτυπικές διεργασίες δεν φαίνεται να ισχύουν για το "διαχύτου τύπου" αδενοκαρκίνωμα του στομάχου.
- Το ιστορικό δωδεκαδακτυλικού έλκους σε άτομα θετικά για λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού φαίνεται ότι δρα προστατευτικά για ενδεχόμενη μελλοντική ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος.

- Αρνητική συσχέτιση με αδenoκαρκίνωμα εγγύς στομάχου (θόλου/ΚΟΣ).
- Αρνητική συσχέτιση με αυτοάνοση γαστρίτιδα η οποία σαφώς προδιαθέτει για γαστρικό καρκίνο.

Οι περισσότερες μελέτες που συσχετίζουν την ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη με καρκίνο του στομάχου στηρίζονται στο γεγονός της εμπλοκής της λοίμωξης στη διεργασία ατροφία-δυσπλασία και όχι στην τεκμηρίωση αληθούς καρκίνου λόγω του ότι, όπως προαναφέρθηκε, απαιτείται πολύ μακροχρόνια παρακολούθηση των υπό μελέτη ατόμων. Επιπλέον, το πρόβλημα της ενδεχόμενης γαστρικής καρκινογένεσης μετά ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη περιπλέκεται από το γεγονός της μη πλήρως διευκρινισμένης εξέλιξης της διεργασίας ατροφία-δυσπλασία μετά επιτυχή εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου. Οι περισσότερες μελέτες είναι συνηγορητικές του ότι όταν η ανωτέρω διεργασία έχει ήδη ενεργοποιηθεί η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου ολίγον (ή ενδεχομένως και καθόλου) δεν προφυλάσσει από τη γαστρική καρκινογένεση. Είναι άλλωστε γνωστό ότι σε πολλές περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου δεν διαπιστούται ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη, έστω και εάν είχε προηγηθεί, λόγω του ότι η επιβίωση του ελικοβακτηριδίου δεν ευνοείται σε περιβάλλον υπο- ή ακλωρυδρίας η οποία οφείλεται στην προηγηθείσα χρόνια ατροφική γαστρίτιδα.

Στους ανωτέρω λόγους φαίνεται να οφείλεται το γεγονός ότι όλες σχεδόν οι μελέτες που είχαν ως πρωταρχικό στόχο (primary end-point) την ανάπτυξη ή μη αδenoκαρκινώματος του στομάχου (οι περισσότερες μάλιστα των οποίων διεξήχθησαν σε πληθυσμούς με αυξημένη γενικώς επίπτωση της νόσου) απέτυχαν να επιβεβαιώσουν αυξημένη επίπτωση καρκίνου του στομάχου σε άτομα θετικά για λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και τα οποία δεν υπεβλήθησαν σε θεραπεία εκρίζωσης συγκριτικά με αυτά τα οποία υποβλήθηκαν σε επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης.

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον όμως είναι το γεγονός ότι στην πλέον πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη που διεξήχθη σε περιοχή της Κίνας (με αυξημένη επίπτωση καρκίνου του στομάχου) και με συνολική παρακολούθηση (follow-up) για επτά έτη (1994-2001) δεν διεπιστώθη στην αρχική ανάλυση των δεδομένων (primary analysis) συνολικά στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου μεταξύ των *HP(+)* ατόμων που υπεβλήθησαν σε επιτυχή θεραπεία εκρίζωσης σε σχέση με αυτά που έλαβαν εικονικό φάρμακο (placebo). Σε ειδικότερη όμως υπο-ανάλυση (secondary analysis) διαπιστώθηκε ότι ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στα άτομα τα οποία είχαν ήδη ιστολογικά διαπιστωμένες προκαρκινικές βλάβες (ατροφία ή/και εντρική μεταπλασία) κατά τη φάση εισόδου στη μελέτη, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα άτομα τα οποία είχαν ιστολογικά φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο (υψηλότερη επίπτωση καρκίνου του στομάχου στα άτομα της ομάδος η οποία δεν υπεβλήθη σε θεραπεία εκρίζωσης).

Τα ανωτέρω δεδομένα περιπλέκουν περαιτέρω το θέμα υπό την έννοια

ότι αφ' ενός μεν η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη δεν φαίνεται να αυξάνει συνολικά την επίπτωση καρκίνου του στομάχου αφ' ετέρου δε επιβεβαιώνει για μία ακόμη φορά ότι μετά την έναρξη της διεργασίας ατροφία-δυσπλασία η θεραπεία εκρίζωσης δεν προσφέρει ουσιαστικά στην αποτροπή εμφάνισης της νόσου. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι, εάν κάποια άτομα ενδεχομένως οφελθούν από τη θεραπεία εκρίζωσης, αυτά είναι εκείνα στα οποία η διεργασία ατροφία-δυσπλασία δεν έχει ήδη ενεργοποιηθεί προ της εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου.

Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της φαρμακευτικής αγωγής εκρίζωσης αυτή έχει πολλαπλώς αποδειχθεί ότι είναι τόσο αποτελεσματική (επιτυχής εκρίζωση ~85-90% με αγωγή πρώτης ή/και δεύτερης επιλογής) όσο και ασφαλής με σχετικά μικρό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αντίστοιχα περιπεπλεγμένος με την αποτρεπτική δράση της θεραπείας εκρίζωσης του *HP* όσον αφορά τη μετάχρονη εμφάνιση γαστρικού καρκίνου είναι και ο προσδιορισμός της σχέσης κόστους/αποτελέσματος (cost-efficiency). Για τη συγκεκριμένη παράμετρο πρωταρχικής σημασίας είναι η επίπτωση του νοσήματος (γαστρικός καρκίνος) στην υπό μελέτη πληθυσμιακή ομάδα. Κατά διάφορες μελέτες σε πληθυσμούς με μικρή επίπτωση της νόσου (ΗΠΑ, Μεγ. Βρεταννία, Αυστραλία) και με έλεγχο και θεραπεία (στους *HP* θετικούς), αρχής γενομένης από την ηλικία των 40-50 ετών σε ασυμπτωματικά άτομα το υπολογιζόμενο κόστος για κάθε κερδιζόμενο έτος ζωής (life-year saved, LYS) ανέρχεται σε περίπου 13000-18000 Ευρώ, ενώ για πληθυσμούς με σχετικά αυξημένη επίπτωση της νόσου (Ιαπωνία, Φινλανδία, Κολομβία, Κίνα) σε περίπου 5000 Ευρώ. Φαίνεται λοιπόν ότι σε εθνικές ομάδες με σχετικά μικρή (και μάλιστα βαθμειά μειούμενη επίπτωση) όπως οι Δυτικοευρωπαϊκές και Βορειοαμερικανικές, της Ελλάδος συμπεριλαμβανομένης, στρατηγική μαζικού ελέγχου του πληθυσμού και εκρίζωσης είναι και πολυδάπανη (άμεσα και έμμεσα) και μάλλον (υπό το πρίσμα των προαναφερθέντων νεότερων δεδομένων) μη αποδοτική.

Συμπερασματικά και με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, και υπό την αίρεση ολοκλήρωσης και δημοσίευσης νεωτέρων που θα ανατρέπουν τα μέχρι τούδε ισχύοντα, μαζικός έλεγχος (mass screening) για λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ακολουθούμενος από θεραπεία εκρίζωσης με σκοπό την αποτροπή μελλοντικής εμφάνισης καρκίνου του στομάχου δεν φαίνεται να είναι δικαιολογημένος. Αντίθετα, ο ανωτέρω έλεγχος και θεραπεία θα πρέπει να ακολουθείται, και μάλιστα πρώιμα, σε συγκεκριμένα άτομα υψηλού κινδύνου όπως τα γενετικά προδιατεθειμένα και οι πρώτου βαθμού συγγενείς πασχόντων από γαστρικό καρκίνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC 1994; 61:177.
2. Whelan SL, Parkin DM, Masuyer E (Eds). Trends in cancer incidence and mortality. IARC Scientific Publications, Lyon, France 1993. no.102
3. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 1991; 265:1287.
4. Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. Br J Cancer 1990; 62:440.
5. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995; 333:32.
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.
7. Sirurala M, Varis K, Wiljasalo M. Studies of patients with atrophic gastritis: A 10-15 year follow-up. Scand J Gastroenterol 1966; 1:40.
8. Kuipers EJ. Review article: Exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13 Suppl 1:3.
9. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst 1991; 83:640.
10. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, et al. The association between *Helicobacter pylori* infection with gastric cancer and preneoplastic lesions in Chiapas, Mexico. Cancer 1993; 71:297.
11. Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. Gastroenterology 1998; 115:642.
12. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. Lancet 1993; 341:1359.
13. Parsonnet J, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325:1127.
14. Nomura A et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med 1991; 325:1132.
15. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. Br Med J 1991; 302:1302.
16. Hansen S, Melby KK, Aase S, et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. Scand J Gastroenterol 1999; 34:353.
17. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998; 114:1169.
18. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: A meta-analysis. Am J Gastroenterol 1999; 94:2373.
19. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. Gastroenterology 1995; 109:885.

20. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784.
21. Blaser MJ, Chyou PH, Nomura, A. Age of establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995; 55:562.
22. Yoshida N, Granger DN, Evans DJ Jr, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1993; 105:1431.
23. Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA-positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995; 48:41.
24. Crabtree JE, Wyatt JL, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993; 34:1339.
25. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40:297.
26. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, et al. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003; 125:1636.
27. Xia HH, Talley NJ. Apoptosis in gastric epithelium induced by *Helicobacter pylori* infection: Implications in gastric carcinogenesis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:16.
28. Moss SF, Calam J, Agarwal B et al. Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 1996; 38:498.
29. Jones NL, Shannon PT, Yeger H, Sherman PM. Increase in proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells early in the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Pathol* 1997; 151:1695.
30. Wagner S, Beil W, Westermann J, et al. Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*. Evidence for a major role of apoptosis. *Gastroenterology* 1997; 113:1836.
31. Jones NL, Day AS, Jennings HA, Sherman, PM. *Helicobacter pylori* induces gastric epithelial cell apoptosis in association with increased Fas receptor expression. *Infect Immun* 1999; 67:4237.
32. Correa P, Miller MJ. *Helicobacter pylori* and gastric atrophy—cancer paradoxes [editorial; comment]. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1731.
33. Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J. Immunohistochemical evidence of aberrant Bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia. *Cancer* 1994; 73:2900.
34. Peek RM Jr, Moss SF, Tham KT, et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:863.
35. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer [In Process Citation]. *Nature* 2000; 404:398.
36. 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.

37. Tsugane S, Kabuto M, Imai H et al. *Helicobacter pylori*, dietary factors and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality. *Cancer Causes Control* 1993; 4:297.
38. Azuma T, Ito S, Sato F, et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 1998; 82:1013.
39. Rood JC, Ruiz B, Fontham, ET, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and the ascorbic acid concentration in gastric juice. *Nutr Cancer* 1994; 22:65.
40. Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, et al. Family history and subsite of gastric cancer: Data from a case-referent study in Japan. *Int J Cancer* 1998; 76:801.
41. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, et al. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000; 88:274.
42. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000; 118:22.
43. Ruiz B, Correa P, Fontham ET, et al. Antral atrophy, *Helicobacter pylori* colonization, and gastric pH. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:96.
44. Lynch DA, Mapstone NP, Clarke, AM, et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995; 36:346.
45. Uemura M, 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.
46. Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, et al. Improvement in atrophic gastritis and intestinal metaplasia in patients in whom *Helicobacter pylori* was eradicated. *Ann Intern Med* 2001; 134:380.
47. van der Hulst RW, Van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA: A prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997; 113:25.
48. Sung JY, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;119:7.
49. 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.
50. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: A mandate for clinical trials. *Lancet* 1996; 348:150.
51. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, et al. Clinical and economic effects of population-based *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer. *Arch Intern Med* 1999; 159:142.