

INFEKCE *HELICOBACTER PYLORI* A KARCINOM ŽALUDKU

prof. MUDr. Petr Dítě, DrSc.

Interní gastroenterologická klinika, FN MU Brno

Incidence žaludečního karcinomu ve světě vykazuje mírný, ale zřetelný pokles. Přesto karcinom žaludku patří mezi zvláště závažné lokalizace maligních nádorů. Alarmující je skutečnost, že v posledních letech došlo ke změně lokalizace v žaludku, významně přibývá karcinomu lokalizovaných na přechodu jícnu v žaludeční tělo.

Helicobacter pylori je velice frekventně nalézán u osob s žaludečním karcinomem a nádorem lymfatické tkáně, MALTOMEM. Při vývoji malignit u osob *H. pylori* pozitivních hraje nepochybně významnou roli celá řada dalších faktorů, m. j. i doba trvání, po kterou byl nemocný jedinec infikován bakterií. Zvláště častým je uváděn vztah toxiny obsahujících kmenů *H. pylori* (obsahují např. CagA, VacA) a nádorů žaludku.

Zásadní otázkou ovšem je, zda eradikací *H. pylori* kmenů lze dosáhnout snížení incidence karcinomu a zda tedy eradikace má prevelentní efekt.

Některé studie prokazují regresi u osob s MALT-lymfomy po úspěšné eradikaci *H. pylori*.

K definitivní odpovědi je ovšem třeba dalších, prospektivních a dlouhodobých studií.

Klíčová slova: *Helicobacter pylori*, patogenita *H. pylori*, žaludeční karcinom.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND GASTRIC CANCER

The world's incidence of gastric cancer, including the Czech Republic, decreased during the last few years. Infection of *Helicobacter pylori* is very frequently connected with gastric cancer and with lymphoid tissue lymphoma MALT lymphoma. From prospective cohort studies of diseases connected with infection of *H. pylori* and gastric cancer is well known, that very important factor is the interval between diagnosis of seropositivity *H. pylori* and the disease.

H. pylori strains with positivity of cytotoxins, as is CagA or VacA are frequently found in patients with gastric cancer or MALT lymphoma.

Crucial question is the prevention of gastric cancer with *H. pylori* eradication. Till now there do not exists studies demonstrated clearly the effect of eradication and decrease of incidence gastric cancer.

In some studies was demonstrated the effect of eradication *H. pylori* in patients with MALT lymphoma demonstrated.

Definitive answer needs still other long-term prospective studies.

Key Words: *Helicobacter pylori*, strain's pathogenity, gastric cancer.

Incidence žaludečního karcinomu v posledních letech má sestupnou tendenci. Platí to i pro ČR. Problémem ovšem je, že žaludeční karcinom mění svoji lokalizaci tj., z oblasti žaludečního těla přibývá případů, kdy karcinom je lokalizován v ezofagogastrické junkci (1). Vysvětlením pro tento fakt je celá řada. Jedním z možných vysvětlení je vztah nádorového postižení s gastroezofageálním refluxem nemoci označovanou také jako „choroba příštího století“.

Po řadu let je uváděn fakt, že osoby u nichž byl zjištěn karcinom žaludku (2) mají neobyčejně vysoký výskyt *Helicobacter pylori* (HP) (až 80 % pozitivita). V posledních letech byla v tomto smyslu učiněna řada epidemiologických studií, sledujících seroprevalenci infekce HP a jeho cytotoxinů u osob s žaludečním karcinomem. Mezi takové studie patří studie Wongova z roku 1999 (3), která sledovala dvě populace v Číně stran mortality žaludečního karcinomu při současné pozitivitě HP. Oblast s vysokou mortalitou, kde byla současně zjištěna v 76 % pozitivita pro anti-Cag A protilátky byla porovnávána s oblastí Hongkongu, kde mortalita na žaludeční karcinom činí asi 10 %. V této oblasti byla pozitivita HP se současnou přítomností anti-Cag A protilátek pouze ve 28 %. Při hodnocení 42 recentních epidemiologických studií bylo potvrzeno, že u osob, kde pozitivita HP byla prokázána, je dvojnásobné riziko vzniku karcinomu (4).

Podobně epidemiologicky zajímavé jsou studie, které sledovali pozitivitu HP a rodinného výskytu žaludečního karcinomu (5).

Bylo prokázáno, že u osob s pozitivním rodinným výskytem karcinomu žaludku a současnou přítomností Cag A pozitivních kmenů HP by bylo riziko pro vznik žaludečního karcinomu až 8× vyšší než u osob HP negativních (5). Řada dalších studií prokázala význam přítomnosti vakolizačního toxinu označeného jako Vac A, který u osob HP pozitivních je významným faktorem, spojeným s HP indukovanými onemocněními (6).

Z patologicko anatomického pohledu jsou zajímavé studie popisující roli hyperplazie ve vývoji žaludečního karcinomu (8). Typickou studií je studie Coylova (7), která prokázala, že slizniční hladina epidermálního růstového faktoru je potentním epiteliálním mitogenem, který přibližně 2× zvyšuje riziko u osob HP pozitivních pro vznik žaludečního karcinomu. Prokázali, že infekce HP má vztah ke vzniku chronické gastritidy. U těchto osob byly nalezeny abnormality v obsahu DNA a prokázána exprese p53 v souvislosti s atrofií a metaplazií. Tyto změny byly ovšem reverzibilní a vymizely po eradikaci HP (9).

Jak již bylo zmíněno, přítomnost antigenu Cag A je považována za možný významný faktor pro vznik žaludečního karcinomu. Ne všichni autoři ovšem toto potvrzují. Např. studie Kikučiho (10) prokázala, že kmeny HP obsahující Cag A i kmeny, které jsou Cag A negativní, zvyšují riziko intestinální metaplazie a mohou být spojeny s výskytem častého žaludečního karcinomu (11).

V posledních letech je věnována zasloužená pozornost genetickému faktoru u nositelů infekce HP ve vztahu k možnému vzniku karcinomu žaludku. Genetické faktory jsou nepochybně neobyčejně významné. Bylo zjištěno, že stupeň gastritidy HP pozitivní je, pokud jde o vznik karcinomu, významným faktorem, kdy karcinom žaludku vzniká u osob s vyšším stupněm HP pozitivní gastritidy častěji než u kontrol (11). Tento poznatek podporuje názory o možné genetické predispozici mající vztah ke vzniku HP gastritidy a následně karcinomu žaludku.

Neobyčejně zajímavé je ovšem zjištění, že změny interleukinu 1, především pokud jde o polymorfismus interleukinu 1, mohou určovat, proč některé osoby, které jsou infikovány HP, jsou později nositeli karcinomu žaludku a u jiných osob tomu tak není (2).

V současné době v České republice probíhající studie PRISMA patří mezi jednu ze studií, které v dlouhodobém sledování mají prokázat, zda skutečně u rizikových skupin eradikací HP může být sníženo riziko rakoviny žaludku. Bylo pozorováno, že osoby, u nichž aktivita gastritidy žaludečního těla je větší než aktivita gastritických změn v antru při současné infekci HP, jsou ohroženy větším rizikem vzniku karcinomu. Zda tomu opravdu tak je a zda eradikace HP významně ovlivní incidenci karcinomu žaludku se ale v současné době spolehlivě odpovědět nedá, i když již v úvodu uveřejněná zmínka, že dochází k poklesu karcinomu žaludku obecně, což by mohlo být vzdáleně vysvětlováno větším počtem eradikovaných osob, by tomu nasvědčovala. S tímto názorem je třeba však zacházet velice opatrně, protože žádné konkrétní studie o této možnosti zatím přineseny nebyly.

Toto již ne tak zcela platí, pokud jde o problematiku tumorů vznikajících z lymfatické tkáně, označených jako

MALTOMY (13, 14). Celá řada studií prokázala, že u osob u nichž byl prokázán MALTOM, je vysoká pozitivita infekce HP (14). Některá pozorování naznačují možnost existence specifického antigenu HP, který by mohl být spojen s transformací MALTOMU v klasický lymfom. Ovšem chybí stále spolehlivé důkazy, jaká je skutečná role HP. Pravděpodobně však HP není mandatorním faktorem, který by ovlivňoval progresi nízkou diferencovaného lymfomu do lymfomu s vysokou diferenciací. A jaká je role eradikační terapie HP pokud jde o regresi na MALTOMU (14, 15)? Některé studie prokazují regresi maltomu při eradikační terapii (15, 16, 20). Studie, která byla uveřejněna v roce 2000 Raderem a spol. (15) ukázala, že eradikace HP vede k regresi synchronních lézí MALTlymfomu. Studie, která byla publikována Ng (16) rovněž v roce 2000, prokázala regresi MALTOMU po klasické eradikační léčbě trojkombinací antibiotik.

Přes řadu rozporuplných nálezů je možno říci, že problematika nádorů ve vztahu k HP je problematikou aktuální, že byl většinou retrospektivně potvrzen úzký vztah, pokud jde o frekventní výskyt bakterie HP u osob s karcinomy žaludku (17, 18, 19), avšak není zatím recentní studie, která by prokázala, že preventivní eradikace HP bude faktorem, který významně sníží incidenci karcinomu žaludku. Lze se ještě domnívat, že u starších osob léčba asymptomatické infekce HP může vést ke snížení incidence karcinomu (2).

Důvodem pochybnosti je i skutečnost, že karcinom žaludku je z etiologického pohledu záležitostí multifaktoriální a infekce HP je zřejmě jedním, i když významným, z rizikových faktorů, vedoucím k progresivním změnám, označených jako prekanceróza nebo rizikový stav z pohledu možnosti vzniku karcinomu.

Literatura

1. Fuchs, C. S., Mayer, R. J.: Gastric carcinoma. *New Engl.J.Med.* 1995, 333, s. 32–41.
2. Feldman, R. A.: Review article would eradication of *Helicobacter pylori* infection reduce the risk of gastric cancer. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2001, 15, (Suppl.1), s. 2–5.
3. Wong, B. C., Lam, S. K., Ching, C. K. a spol.: Seroprevalence of cytotoxin-associated gene A positive HP strains in Changle, an area with very high prevalence of gastric cancer in south China. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1999, 13, s. 1295–1300.
4. Eslick, G. D., Lim, L. L., Byles, J. E. a spol.: Association of HP infection with gastric carcinoma: a meta analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94, 2373–2379.
5. Brenner, H., Arndt, V., Stürner, T. a spol.: Individual and joint contribution of family history and HP infection to the of gastric carcinoma. *Cancer* 2000, 88, s. 274–279.
6. Grimley, Holder, R. L., Loft, D. E. a spol.: HP associated antibodies in patients patients with duodenal ulcer, gastric and oesophageal carcinoma. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999, 11, s. 503–509.
7. Coyle, W. J., Sedlack, R. E., Nemec, R. a spol.: Eradication of HP normalized elevated mucosal levels of epidermal growth factor and its receptor. *Am. J. Gastroenterol.* 1999, 94, 2885–2889.
8. Fox, J. G., Dangler, C. A. Taylor, N. S. a spol.: High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances HP colonization in C57BL/ mice. *Cancer Res.* 1999, 59, s. 4823–4828.
9. Nardone, B., Staibanos, S., Rocco, A. a spol.: Effect of HP infection and its eradication on cell proliferation, DNA status and oncogene expression in patients with chronic gastritis. *GUT*, 1999, 44, s. 789–799.
10. Kikuchi, S., Grabtree, J. E., Forman, D. a spol.: Association between infections with VagA-positive strains of HP and risk for gastric cancer in young adults. *Am. J. Gastroenterol.*, 1999, 94, 3455–3459.
11. Murakami, K., Fujika, T., Okimoto, T. a spol.: Analysis of p53 gene mutations in HP – associated gastritis mucosa in endoscopic biopsy specimens. *Scand. Gastroenterol.*, 1999, 54, s. 474–477.
12. El-Omar, E. M., Carrington, M., Chow, W. H. a spol.: Interleukin 1 polymorphism associated with increased risk of gastric cancer. *Nature*, 2000, 404, s. 398–402.
13. D'Elia, M. M., Amedei, A., Manngheiti, M. a spol.: Impaired T-cell regulation of B-cell growth in HP – related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology*, 1999, 117, s. 1105–1112.
14. Bouzourene, M., Haefliger, T., Dellacretaz, F. a spol.: The role of *Helicobacter Pylori* in primary gastric MALT lymphoma. *Histopathology*, 1999, 34, s. 118–123.
15. Raderer, M., Pfeffel, F., Pohl, G. a spol.: Regression of colonic low grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of HP. *GUT*, 2000, 46, s. 133–135.
16. Ng, W. W., Lam, C. P., Chau, W. K. a spol.: Regression of high-grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma with *Helicobacter Pylori* after triple antibiotic therapy. *Gastrointest. Endosc.*, 2000, 51, s. 93–96.
17. Correa, P.: *Helicobacter Pylori* and gastric carcinoma. *Am. J. Sur. Pathol.*, 1995, 19 (Suppl. 1), s. S37–S43.
18. Blaser, M. J., Perez-Perez, G. I., Kleaanthous, H. a spol.: Infection with *Helicobacter Pylori* strains possessing Cag A associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res.*, 1995, 55, s. 2111–2115.
19. Endo, S., Ohkusa, T., Saito, Y., a spol.: Detection of HP infection in early stage gastric cancer. *Cancer Res.*, 1995, 75, s. 2203–2208.
20. Bayerdorffer, E., Neubauer, A., Rudolph, B. a spol.: Regression of primary gastric lymphoma of mucosa – associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet*, 1995, 345, s. 1951–1954.