

**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΖΩΓΡΑΦΟΣ

**«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΥ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ
ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ
ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ».**

ΙΑΤΡΟΣ

ΣΤΡΟΦΥΛΑΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ


ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2012

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΚΕΙΜΕΝΟ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΩΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ
 ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥ-
 ΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΣ ΟΥΣ ΑΝ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΕΥΓΕΝΕΙΗΝ ΜΗΔΕ ΚΑΤΗΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ
 ΔΙΔΑΣΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΤΕ ΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ
 ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
 ΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΜΕ ΑΔΕΛΦΕΥΣΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ
 ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΚΑΤΑ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΗ-
 ΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΕΥΓΕΝΕΙΗΝ ΠΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ
 ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΓΑΘΟΤΗΤΑΤΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗ-
 ΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΤΙΣΙ ΤΟΙΣ ΕΞ ΕΔΙΔΑΣΑΝΤΟΣ ΚΑΙ
 ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΕΥΓΕΝΕΙΗΝ ΕΝΑΝΤΙΟΝ ΤΟΙΣ ΑΝΕΥΚΡΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ
 ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙΣ ΜΑΘΗΤΑΙΣ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠΙ
 ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ
 ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΔΙΚΗΤΕΡΕΝ ΝΟΜΟΝ ΟΥΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ
 ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΤΙΟΝ, ΟΥΔΕ ΟΥΔΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΥΜΒΟΥΛΙΗΝ
 ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΕΣ ΣΕΞΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.
 ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΟΣ ΕΡΧΕΤΕΡΟΝ ΚΡΙΝΟΜΕΝΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ
 ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΔΕ ΠΟΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ
 ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΝΟΝΤΕΣ ΕΙΣ ΕΠΙΦΟΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ
 ΕΣΙΩ, ΕΣΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠΙ ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΖΩΝ
 ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΗΔΕ ΦΘΟΡΗΣ ΠΡΟΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟ-
 ΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΠΥΛΑΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ,
 ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η
 ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ
 ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΚΑΛΕΕΣΘΑΙ ΕΣΩ, ΕΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ
 ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ. ΟΡΚΩ ΔΕ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ
 ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΕΥΓΕΝΕΙΗΝ ΚΑΤΗΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧ-
 ΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟ-
 ΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΙΚΟΣ ΟΡΚΟΣ ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ



ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΣΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΙΟΝ ΙΑΤΡΟ ΚΑΙ ΣΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΘΕΕΣ, ΠΟΥ ΒΑΖΩ ΣΗΜΕΙΝ ΤΗΝ ΕΚΠΛΗΡΩΣΗΝ ΤΟΥ ΟΡΚΟΥ ΜΟΥ ΑΥΤΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟΝ ΤΟ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΕΤΕΩΣΤΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΕΞΙΜΟΝ ΠΟΥ ΜΟΥ ΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ ΤΟΝ ΜΕΤΕΩΣΤΙ ΠΟΝΕΣ ΜΟΥ, ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΚΑΝΩ ΚΟΙΝΩΝΟ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΦΕΡΩ ΑΠΟ ΤΑ ΔΙΚΑ ΜΟΥ ΟΤΙ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΤΟΙΣ ΠΟΓΟΝΟΙΣ ΤΟΥ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΣΩΔΕΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗ, ΑΝ ΕΠΙΘΥΜΟΥΝ ΝΑ ΜΑΘΟΥΝ, ΧΩΡΙΣ ΜΙΣΗΝ ΚΑΙ ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΦΩΝΙΑ. ΟΤΙ ΘΑ ΜΕΤΑΔΩΣΩ ΤΟΥΣ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟΥΣ ΚΑΝΟΝΕΣ, ΤΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΤΙΣ ΥΠΟΛΟΙΠΕΣ ΠΡΟΦΕΤΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΠΙΟΥΣ ΜΟΥ, ΣΤΟΥΣ ΓΙΟΥΣ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΕ ΜΑΘΗΤΕΣ ΠΟΥ ΘΑ ΕΧΟΥΝ ΣΥΝΔΕΘΗ ΜΑΖΙ ΜΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΕΚΠΛΗΡΩΣΗΝ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΛΑΙΟΥ, ΚΑΤΑ ΤΗ ΣΥΝΗΘΕΙΑ ΤΩΝ ΙΑΤΡΩΝ, ΚΑΙ ΤΩΝ ΑΙΣΙΟΛΟΓΩΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΕΝΤΕΛΗΝ ΜΟΝΟ ΓΙΑ ΩΦΕΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΟΣΟ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΑΝ ΤΗ ΔΥΝΑΜΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΚΡΙΣΗ ΜΟΥ, ΚΑΙ (ΥΠΟΣΧΟΜΑΙ ΟΤΙ) ΘΑ ΤΟΥΣ ΣΤΕΦΥΛΑΩ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΒΛΑΒΗ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑ.

ΔΕΝ ΘΑ ΧΟΡΗΓΗΣΩ ΘΑΝΑΤΟΦΕΡΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΣΕ ΚΑΝΕΝΑ, ΟΣΟ ΚΑΙ ΑΝ ΠΑΡΑΚΛΗΘΩ ΜΕ ΕΛΕΥΘΕΡΟΙ ΟΙ ΤΙΣ ΣΥΜΣΟΥΛΗ. ΕΠΙΣΗΣ ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΣΕ ΓΥΝΑΙΚΑ ΚΑΙ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΕΚΤΡΩΤΙΚΟ. ΑΓΝΗ ΚΑΙ ΚΑΘΑΡΗ ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ. ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΩ ΟΠΩΣ ΔΗΛΟΣ Ε ΑΥΤΟΙΣ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΥΝ ΑΠΟ ΠΕΤΡΑ, ΑΛΛΑ ΘΑ ΑΦΕΩ ΤΗΝ ΕΠΙΣΧΗΝ ΤΗΝ ΤΟΥΣ ΕΞΑΣΚΗΜΕΝΟΥΣ. ΣΕ ΟΣΑ ΣΠΙΤΙΑ ΠΡΟΣΚΑΛΟΥΣΑΙ, ΘΑ ΚΛΙΝΩ ΓΙΑ ΤΟ ΚΑΛΟ ΤΩΝ ΑΡΡΩΣΤΩΝ, ΚΡΑΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΕΣΥΣΤΟΝ ΜΟΥ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΘΕΛΗΜΑΤΙΚΗ ΑΔΙΚΙΑ ΚΑΙ ΑΝ ΔΙΚΑΘΟΡΑ ΚΑΙ ΠΡΟ ΠΑΝΤΩΝ ΜΑΚΡΙΑ ΑΠΟ ΚΑΘΕ ΑΠΡΟΣΕΛΙΝΗ ΠΡΑΞΗ ΣΕ ΣΩΜΑΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΑ ΔΩ Η ΘΑ ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΠΕΡΑ ΑΠΟ ΤΙΣ ΑΣΧΟΜΕΣ ΜΟΥ ΕΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΖΩΗ, ΟΣΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΚΑΝΩΝΟ ΛΟΓΟΥΝΤΑΙ ΣΤΟΥΣ ΕΞΩ, ΘΑ ΤΑ ΑΠΟΣΙΩΠΩ, ΥΠΟΛΟΓΙΖΟΝΤΑΣ ΟΤΙ ΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΠΕΡΑ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΟΣΟ ΛΟΙΠΟΝ ΘΑ ΤΗΡΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟ, ΚΑΙ ΔΕΝ ΘΑ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΙΑΣΩ, ΕΙΘΕ ΝΑ ΠΕΤΥΧΑΙΝΩ ΣΤΗΝ ΕΠΙΣΧΗΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΕΧΝΗ ΜΟΥ, ΕΧΟΝΤΑΣ ΚΑΛΟ ΟΝΟΜΑ ΠΑΝΤΟΤΕ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ· ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΩ ΚΑΙ ΤΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ, ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ.

Στους γονείς μου

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα (Οργανισμός του Πανεπιστημίου Αθηνών, άρθρο 202, παράγραφος 2, νόμος 5343)

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής : 23/05/2005

Ημερομηνία ορισμού θέματος Διδακτορικής διατριβής: 18/11/2005

Ημερομηνία αλλαγής μέλους της τριμελούς Συμβουλευτικής

Επιτροπής :19/09/2012

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Καθηγητής Χειρουργικής Ιωάννης Μπράμης

Καθηγητής Χειρουργικής Ανδρέας Μανουράς

Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής Γεώργιος Θεοδωρόπουλος

Βιογραφικό Σημείωμα

Του Ιατρού

Ημερομηνία γεννήσεως	26 Μαρτίου 1973
Τόπος γεννήσεως	Αθήνα
Οικογενειακή κατάσταση	Έγγαμος
Δ/νση κατοικίας	Μανδηλαρά 7, Ηλιουπόλη
Τηλέφωνο	6945800871
E-mail	alex_strof@yahoo.gr

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ	
Σεπτέμβριος 2006	Τίτλος ειδικότητας Παθολογίας (Νομαρχία Αθηνών)
Δεκέμβριος 1997	Αποφοίτηση από ΣΣΑΣ - πτυχίο Ιατρικής Α.Π.Θ.
Ιούνιος 1987	First certificate in English Un.of Cambridge

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ	
Σεπτέμβριος 2012-	Διευθυντής ΤΥΥ Σ.Σ.Ευελπίδων
Ιανουάριος 2009-Σεπτέμβριος 2012	Επιμελητής Παθολογικής κλινικής 401 ΓΣΝΑΑθηνών
Σεπτέμβριος 2006-Δεκέμβριος 2008	Διευθυντής Παθολογικού Τμήματος 496 ΓΣΝΔιδυμοτείχου
Αύγουστος 2002-Ιούλιος 2006	Ειδικευόμενος Παθολογίας Α Παθολογικής κλινικής ΝΟΣ. Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ
Αύγουστος 2001-Ιούλιος 2002	Ειδικευόμενος Παθολογίας Β Παθολογικής κλινικής ΝΟΣ. ΝΙΜΤΣ

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS Αθήνα 25-27 Νοεμβρίου 2005
2. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Πρωκτού 19-22 Μαΐου 2011, Θεσσαλονίκη
3. 10ο Συνέδριο της Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος 8-10 Οκτωβρίου 2011, Θεσσαλονίκη

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Toutouzas K., Strofilas A., Lagoudianakis E., Manouras G., Pappas A., Keramidaris D., Koronakis N., Manouras A. Hypergastrinemia and colorectal cancer. European Colorectal Congress, 29th November - 2nd December, 2011, St.Gallen, Switzerland.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΩΝ HIV ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΔΙΑΜΕΝΟΥΝ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ Ξυλωμένος Ι. Γεώργιος, Ευαγγελίου Κων/νος, Περδίδος Ιωάννης, Στροφύλας Αλέξανδρος, Στεφάνου Ιωάννης, Γαργαλιάνος Παναγιώτης. 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS Αθήνα 25-27 Νοεμβρίου 2005
2. Στροφύλας Α., Κεραμιδάρης Δ., Λαγουδιανάκης Ε., Παππάς Α., Κορονάκης Ν., Μανουράς Α. ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Πρωκτού 19-22 Μαΐου 2011, Θεσσαλονίκη.
3. Στροφύλας Α., Κεραμιδάρης Δ., Μανουράς Ι., Λαγουδιανάκης Ε., Παππάς Α., Σερέτης Χ., Κορονάκης Ν., Μανουράς Α. ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΑΣΤΡΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ

ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Πρωκτού 19-22 Μαΐου 2011, Θεσσαλονίκη.

4. Στροφύλας Α., Κεραμιδάρης Δ., Λαγουδιανάκης Ε., Σερέτης Χ., Μαρκογιαννάκης Χ., Μανουράς Α. ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΑΣΤΡΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ 10ο Συνέδριο της Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος 8-10 Οκτωβρίου 2011, Θεσσαλονίκη

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Alexandros Strofilas, Emmanuel E Lagoudianakis, Charalambos Seretis, Apostolos Pappas, Nikolaos Koronakis, Dimitrios Keramidaris, Ilias Koukoutsis, Ioannis Chrysikos, Ioannis Manouras , Andreas Manouras. Association of Helicobacter Pylori Infection and Colon Cancer. J Clin Med Res • 2012;4(3):172-176.
2. Strofilas A, Manouras A, Lagoudianakis EE, Kotzadimitriou A, Pappas A, Chrysikos I, Menenakos E. Emphysematous pyelonephritis, a rare cause of pneumoperitoneum: a case report and review of literature. Cases J. 2008 Aug 14;1(1):91.
3. Collision tumour of the stomach with a cancer to cancer metastasis: a case report. Strofilas A, Dalianoudis IG, Lagoudianakis EE, Genetzakis M, Tsekouras D, Chrysikos J, Koronakis N, Katergiannakis V, Manouras A. Cases J. 2008 Jul 28;1(1):63.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

1. Μελέτη των μεταβολών της μικροβιακής χλωρίδας της χολής σε πειραματικό χολοπεριτόναιο σε ποντίκια. Στροφύλας Α., Πάττας Μ., Λαγουδιανάκης ε., Τσεκούρας Δ., Αντωνάκης Π., Παπαδήμα Α., Λουίζου Χ., Κατεργιαννάκης Β. Ρυσμός 2005; 3(10): 24-26

2. Χειρουργική αντιμετώπιση ψευδοκύστεων παγκρέατος. Ημετέρα εμπειρία 10ετίας.
Στροφύλας Α., Λαγουδιανάκης Ε., Γιαννόπουλος Π., Τσεκούρας Δ., Πάττας Μ.,
Παπαδήμα Α., Λουίζου Χ., Μανουράς Α. Ρυσμός 2005; 3(10): 32-35
3. Στροφύλας Α., Λαγουδιανάκης Ε., Παππάς Α., Παπαδήμα Α., Αντωνάκης Π.,
Αλεβίζος Α., Πανουσόπουλος Σ., Μανουράς Α. Νεώτερα δεδομένα στην
επούλωση του τραύματος. Αρεταίος, 1(2): 1239-1242, 2008.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	13
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ	18
ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ	19
ΑΝΑΤΟΜΙΑ	21
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	25
ΤΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ	28
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	34
ΔΙΑΓΝΩΣΗ	36
ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΜΕ ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	42
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	48
ΓΑΣΤΡΙΝΗ	50
Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ	53
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	59
<i>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</i>	59
<i>ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</i>	61
<i>ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ</i>	68
<i>ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ</i>	72

<i>ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ</i>	77
<i>ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ</i>	81
<i>ΘΕΡΑΠΕΙΑ</i>	85
<i>ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ</i>	89
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	92
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	93
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	98
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	117
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	127
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	130
SUMMARY	132
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	134
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ	157
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ	158

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στην Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Π.Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» υπό την επίβλεψη του Καθηγητή κ. Ανδρέα Μανουρά, τον οποίο ευχαριστώ θερμά για την καθοδήγηση και την ενθάρρυνση που μου παρείχε καθώς και για τις πολύτιμες ιδέες και συμβουλές του κατά την εκπόνηση και την συγγραφή της εργασίας αυτής.

Πρόκειται για μια προοπτική μελέτη συσχέτισης της ενεργού λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και των επίπεδων γαστρίνης του ορρού με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά, το στάδιο και την πρόγνωση σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού.

Τα μέλη της Τριμελούς Εξεταστικής Επιτροπής, τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Θεοδωρόπουλο Γεώργιο και τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Τούτουζα Κωνσταντίνο, ευχαριστώ θερμά για την συμμετοχή τους στην αξιολόγηση της παρούσας εργασίας και για τις χρήσιμες παρατηρήσεις και υποδείξεις τους. Τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής, που στην κρίση τους υποβάλλεται αυτή η διατριβή, ευχαριστώ θερμά για την διάθεση του πολύτιμου χρόνου τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν από τη θέση του Ιατρού ή του Παθολογοανατόμου και του τεχνολόγου ώστε να ολοκληρωθεί με επιτυχία αυτή η εργασία.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να μελετήσουμε την συσχέτιση της με ορολογικό έλεγχο ταυτοποίησης της χρόνιας λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με τα επίπεδα στον ορό της γαστρίνης και την στατιστική συσχέτιση των ευρημάτων με την παρουσία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ειδικότερα η παρούσα μελέτη θα καταγράψει την συχνότητα της παρουσίας χρόνιας λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού σε πληθυσμό ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου καθώς και τα επίπεδα της γαστρίνης στον ορό και θα συγκρίνει τα αποτελέσματα με ομοειδή πληθυσμιακή ομάδα με καλοήγη πάθηση η οποία δεν συσχετίζεται με λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού όπως είναι η κήλη των κοιλιακών τοιχωμάτων. Επιπρόσθετα από τα αποτελέσματα της μελέτης θα εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με την συσχέτιση της χρόνιας λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού του και της γαστρίνης με την εντόπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, το στάδιο της νόσου, την ιστολογική διαφοροποίηση, την παρουσία λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων και τέλος με την απομακρυσμένη πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου προκειμένου να κατανοήσουν τον πιθανό ρόλο τους στην αιτιολογία και εξέλιξη αυτής της κακοήθους νόσου και να αξιολογήσουν τη

χρησιμότητα της μελέτης της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο και της γαστρίνης στην έρευνα και την κλινική πρακτική.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΜΒΡΥΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το αρχέγονο έντερο σχηματίζεται από το οπίσθιο τμήμα του ομφαλικού κυστιδίου (λεκιθικός σάκος) που ενσωματώνεται μέσα στο έμβρυο. Από το ενδόδερμα του αρχέγονου εντέρου σχηματίζεται το επιθήλιο που επενδύει το πεπτικό σύστημα¹⁻³.

Ο εντερικός σωλήνας του εμβρύου αποτελείται από το πρόσθιο, το μέσο και το οπίσθιο έντερο, τμήματα τα οποία αρδεύονται από την κοιλιακή, την άνω μεσεντέριο και την κάτω μεσεντέριο αρτηρία αντίστοιχα. Το παχύ έντερο προέρχεται από το μέσο και το οπίσθιο έντερο. Από το μέσο έντερο προέρχεται το τυφλό, το ανιόν, και τα εγγύς 2/3 του εγκαρσίου κόλου. Από το οπίσθιο έντερο σχηματίζεται το αριστερό τριτημόριο του εγκαρσίου κόλου, το κατιόν και το σιγμοειδές κόλον, το ορθό και το άνω τμήμα του πρωκτικού σωλήνα. Το κάτω τμήμα του πρωκτικού σωλήνα διαπλάθεται από τον αρχέγονο πρωκτό¹⁻²,

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το τοίχωμα του παχέος εντέρου αποτελείται από τους 4 ομόκεντρους χιτώνες των άλλων τμημάτων της πεπτικής οδού, με ορισμένες όμως διαφορές. Ο βλεννογόνος αποτελείται από επιθήλιο, χόριο και βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα, η οποία χωρίζει το βλεννογόνο από την υποβλεννογόνια στοιβάδα. Ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου στερείται λαχνών και χαρακτηρίζεται από βαθείς ευθείς εντερικούς αδένες (κρύπτες). Το επιθήλιο του βλεννογόνου είναι μονόστιβο κυλινδρικό, περιέχει πολυάριθμα καλυκοειδή κύτταρα που ο αριθμός τους αυξάνεται σιγά-σιγά από το τυφλό προς το ορθό. Το κυτταροβριθές χόριο περιέχει πολλά λεμφοζίδια που μπορεί να διαπεράσουν την βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα φθάνοντας στον υποβλεννογόνιο χιτώνα⁵⁻⁶. Κύτταρα Paneth υπάρχουν στο τυφλό και στην σκωληκοειδή απόφυση, αλλά φυσιολογικά λείπουν από τις κρύπτες και το υπόλοιπο κόλον. Για την ανανέωση του επιθηλίου οι κρύπτες έχουν αρχέγονα κύτταρα καθώς και εντεροενδοκρινή κύτταρα, διάσπαρτα μεταξύ των εντεροκυττάρων και των καλυκοειδών κυττάρων. Ο υποβλεννογόνιος αποτελείται από συνδετικό ιστό με αιμοφόρα και λεμφοφόρα αγγεία και το υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα του Meissner. Η βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα αποτελείται από μια έσω κυκλοτερή και μια έξω επιμήκη

στοιβάδα λείων μυϊκών κυττάρων. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από μία συνεχή έσω κυκλωτερή στοιβάδα λείων μυϊκών ινών. Η έξω στοιβάδα με ανόμοιο πάχος έχει τρεις, σε ίση απόσταση επιμήκεις ταινίες που ονομάζονται κολικές ταινίες, η συνεχής σύσπαση των οποίων δημιουργεί μεταξύ των κολικών ταινιών κολικές κυψέλες. Τέλος ο **ορογόνος** είναι το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου. Αποτελείται από λεπτό στρώμα συνδετικού ιστού, πλούσιο σε αγγεία, λεμφαγγεία, λιπώδη ιστό και καλύπτεται από μονόστοιβο πλακώδες επιθήλιο, το μεσοθήλιο⁵⁻⁷.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Το παχύ έντερο είναι η συνέχεια του λεπτού εντέρου και εκτείνεται από το τέλος του ειλεού έως τον πρωκτό με συνολικό μήκος 1,5 περίπου μέτρο ⁸. Περιγραφικά το παχύ έντερο διαχωρίζεται στο τυφλό με τη σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον που αποτελείται από το ανιόν , το εγκάρσιο, το κατιόν και το σιγμοειδές και τέλος το ορθό ⁸⁻⁹.

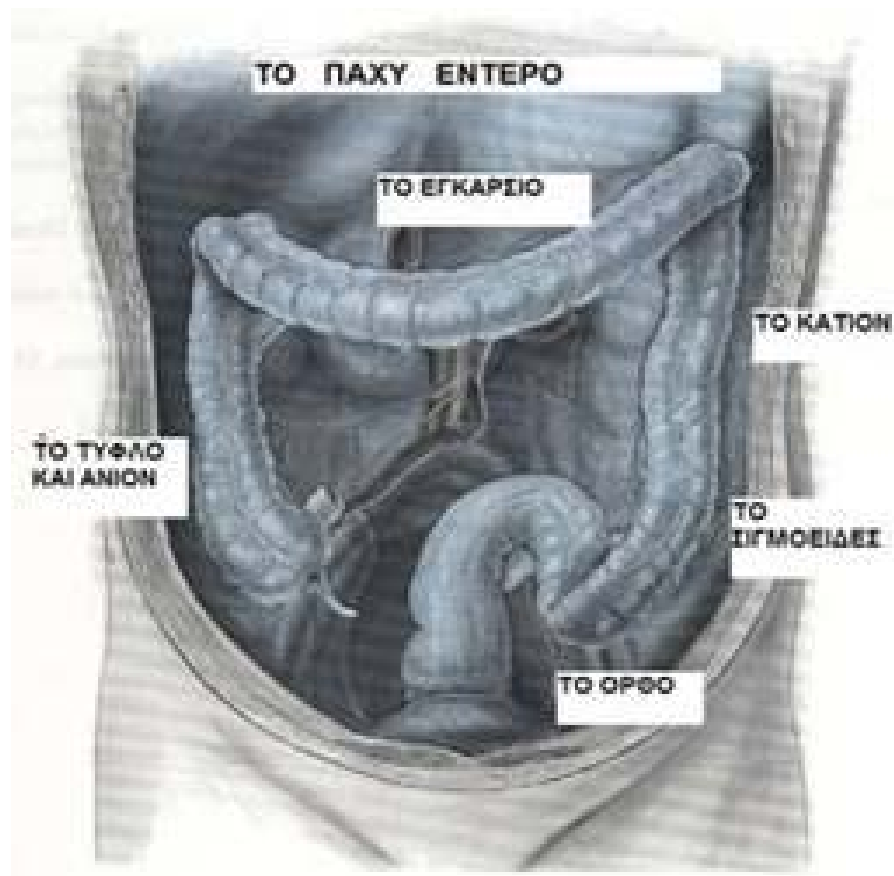
Το τυφλό, είναι το σακοειδές πρώτο τμήμα του παχέος εντέρου έχει μήκος 5-7 cm περίπου και πλάτος περίπου 7,5 εκατοστά. Η ειλεοτυφλική βαλβίδα βρίσκεται στη οπίσθια έσω πλευρά του τυφλού ενώ η σκωληκοειδής απόφυση εκβάλλει στο έσω τοίχωμά του. Η σκωληκοειδής απόφυση, αποτελεί σωληνώδες όργανο με ποικίλο μήκος, το οποίο κατά μέσο όρο ανέρχεται σε 8 cm. Καλύπτεται ολόκληρη από περιτόναιο και τα αγγεία που την αιματώνουν διέρχονται από το μεσεντερίδιο ⁹⁻¹⁰.

Το κόλον είναι η δεύτερη μοίρα του παχέος εντέρου. Το ανιόν κόλον, έχει μήκος 15 εκ., αρχίζοντας από τον δεξιό λαγόνιο βόθρο μεταπίπτει στο εγκάρσιο κόλο μετά την δεξιά κολική καμπή. Το εγκάρσιο κόλο, έχει μήκος 50 εκ. και σε μια απότομη και οξεία αριστερή κολική καμπή μεταπίπτει στο κατιόν κόλο. Το κατιόν κόλο έχει μήκος 25

εκ., και στην ελάσσονα πυέλο μεταπίπτει στο σιγμοειδές. Το σιγμοειδές κόλον έχει μήκος 40 εκ. και μεταπίπτει στο ύψος του 3ου ιερού σπονδύλου στο ορθό. Το ορθό αποτελεί την συνέχεια του σιγμοειδούς έως και την ορθοπρωκτική συμβολή. Έχει μήκος 12 εκ. περίπου και διάμετρο 4 εκ. Ο πρωκτός με μήκος περίπου 4 εκ αποτελεί το τελευταίο σημείο του εντερικού σωλήνα⁸⁻¹⁰.

Το τυφλό δέχεται αίμα από την ειλεοκολική αρτηρία. Η σκωληκοειδής απόφυση δέχεται αίμα από την σκωληκοειδική αρτηρία, κλάδο της ειλεοκολικής αρτηρίας. Το ανιόν κόλον και η δεξιά κολική καμπή δέχονται αίμα από την ειλεοκολική και την δεξιά κολική αρτηρία. Το εγκάρσιο κόλον αρδεύεται κυρίως από την μέση κολική αρτηρία, κλάδο της άνω μεσεντέριας αρτηρίας, δέχεται όμως αίμα και από την δεξιά και την αριστερά κολική αρτηρία. Το κατιόν κόλον δέχεται αίμα από την αριστερή κολική αρτηρία και την άνω σιγμοειδική αρτηρία. Το σιγμοειδές κόλον αιματώνεται από 2-3 σιγμοειδικές αρτηρίες. Οι αρτηρίες που αιματώνουν το τυφλό, το ανιόν και τα δύο τριτημόρια του εγκάρσιου προς τα δεξιά είναι κλάδοι της άνω μεσεντέριας αρτηρίας ενώ οι αρτηρίες που αιματώνουν το προς το αριστερά τριτημόριο του εγκάρσιου, το κατιόν, το σιγμοειδές και την ανώτερη μοίρα του ορθού είναι κλάδοι της κάτω μεσεντέριας αρτηρίας. Η κατώτερη μοίρα του ορθού (πρωκτικός σωλήνας) αιματώνεται από τη μέση και κάτω

αιμορροϊδική αρτηρία που είναι κλάδοι της έσω λαγόνιας αρτηρίας. Οι φλέβες του παχέος εντέρου είναι η άνω και η κάτω μεσεντέριος φλέβα (που εκβάλλουν στο σύστημα της πυλαίας) και οι φλέβες της κατώτερης μοίρας του απευθυσμένου που εκβάλλουν στην έσω λαγόνιο φλέβα και με αυτή στο σύστημα της κάτω κοίλης φλέβας.. Η λέμφος του παχέος εντέρου συγκεντρώνεται σε λεμφαγγεία που σχηματίζονται από την αναστόμωση τριών λεμφαγγειακών τριχοειδικών δικτύων (υποβλεννογόνιο, μυϊκό και υπορογόνιο) και στη συνέχεια αποχετεύεται σε λεμφαδένες. Οι λεμφαδένες του παχέος εντέρου μπορούν να χωρισθούν σε αυτούς που βρίσκονται κοντά στο εντερικό τοίχωμα (παρακολικοί και παραορθικοί) και σε εκείνους που ακολουθούν τη διαδρομή των αγγείων⁸⁻¹⁰.



Εικόνα 1.: Η ανατομία του παχέος εντέρου στην ανατομική του θέση.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ο ρόλος του παχέος εντέρου συνίσταται στην ανακύκλωση των θρεπτικών συστατικών που συμβαίνει στο κόλον, ενώ η αποβολή των κοπράνων αποτελεί την λειτουργία του ορθού¹². Πολλοί παράγοντες ρυθμίζουν την ανακύκλωση των θρεπτικών συστατικών, όπως η λειτουργικά επαρκής μικροβιακή χλωρίδα του οργάνου, η κινητικότητά του και η ικανή λειτουργική δραστηριότητα του βλεννογόνου του με τη μορφή της απορρόφησης και της έκκρισης¹²⁻¹⁴.

Η συνολική απορροφητική επιφάνεια του οργάνου είναι περίπου 900 cm². Τα στοιχεία που κατεξοχήν απορροφώνται είναι το νερό, ιόντα νατρίου και χολικά οξέα. Το περιεχόμενο του λεπτού εντέρου κατά την διέλευσή του από τις μοίρες του παχέος εντέρου αφυδατώνεται έτσι ώστε περίπου 150 κ.εκ. του νερού να αποβάλλονται με τα κόπρανα. Ταυτόχρονα χλώριο και το νάτριο απορροφώνται από το παχύ έντερο. Η απορρόφηση του νατρίου γίνεται ενεργητικά με κατανάλωση ενέργειας έναντι χημικής και ηλεκτρικής βαθμίδωσης. Επιπρόσθετα το κόλον απορροφά τα χολικά οξέα που διαφεύγουν την απορρόφηση από τον τελικό ειλεό, καθιστώντας έτσι το κόλον τμήμα της εντεροηπατικής κυκλοφορίας. Αντίθετα τα διττανθρακικά και κυρίως το κάλιο αποβάλλονται από το βλεννογόνο του παχέος εντέρου με παθητική

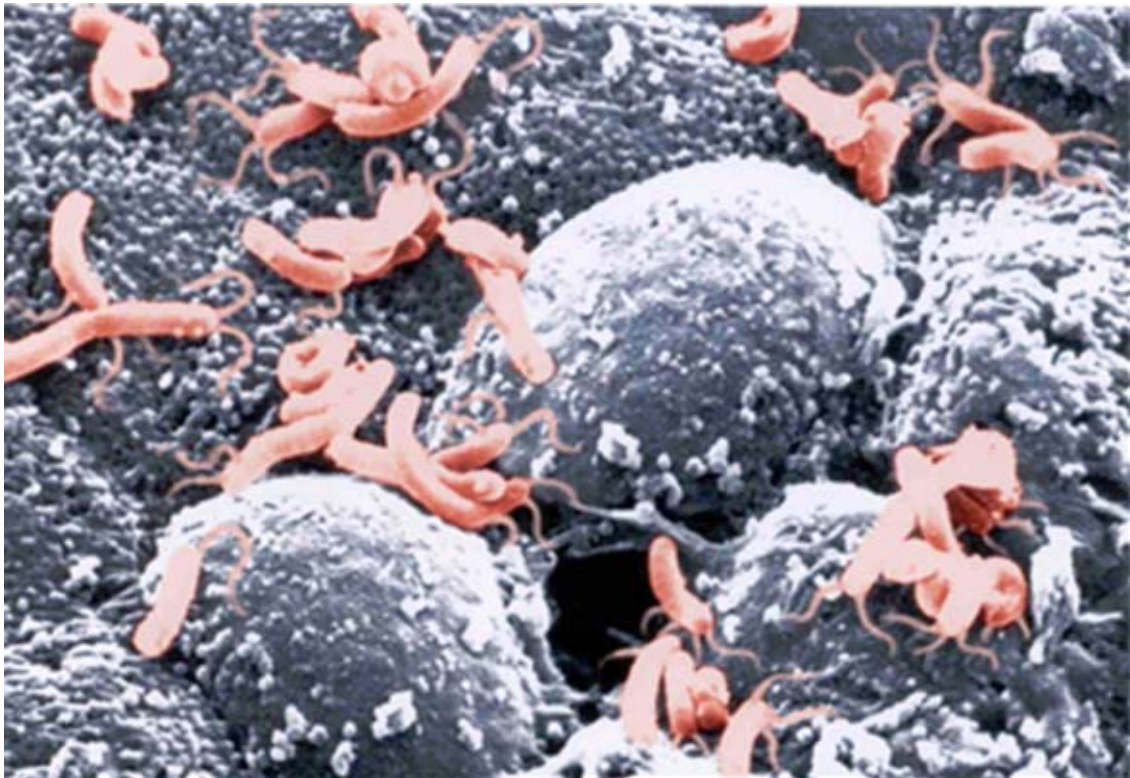
διάχυση και έκκριση με την βλέννη. Η απορρόφηση της αμμωνίας πραγματοποιείται κυρίως από τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αποβολή 200-400ml κοπράνων ημερησίως, με χαμηλή περιεκτικότητα σε Na και CL και υψηλή περιεκτικότητα σε K και διττανθρακικά. Ο συνδυασμός της έκκρισης ιόντων υδρογόνου και διττανθρακικών, με την απορρόφηση ιόντων καλίου και νατρίου καθορίζει απόλυτα το ρόλο του παχέος εντέρου στην οξεοβασική ισορροπία^{12-14, 16}.

Το κόλον και το ορθό συμμετέχουν συνεργικά στην αποθήκευση και αποβολή των κοπράνων. Το περιεχόμενο του παχέος εντέρου προωθείται στο ορθό προς αποβολή. Οι βασικές κινητικές δραστηριότητες είναι δύο, η ανάμιξη του περιεχομένου και η προώθησή του. Τα κόπρανα προωθούνται αργά μέχρι το σιγμοειδές όπου και παραμένουν εφόσον δεν γίνεται αφόδευση. Οι νευρικοί υποδοχείς στο τοίχωμα του ορθού φυσιολογικών ατόμων είναι σε θέση να διακρίνουν εάν το προς αποβολή υλικό είναι στερεό, υγρό ή αέριο. Η κινητικότητα του παχέος εντέρου ρυθμίζεται με την αλληλεπίδραση χολινεργικών, αδρενεργικών, πεπτιδεργικών νευρώνων και γαστρεντερικών ορμονών. Όταν τα κόπρανα φθάνουν στο ορθό, τούτο διατείνεται. Η διάταση αυτή στη συνέχεια προκαλεί αντανακλαστικές συσπάσεις του παχέος εντέρου. Η σύγχρονη σύσπαση των κοιλιακών μυών, ο χειρισμός Valsalva και η

χαλάρωση του σφιγκτήρα του δακτυλίου έχουν ως αποτέλεσμα την αφόδευση. Φυσιολογικά απαιτούνται 6 ώρες περίπου μετά από ένα γεύμα για να φτάσουν τα πρώτα υπολείμματα των τροφών στην ηπατική καμπή, 9 ½ ώρες για να φτάσουν στην σπληνική καμπή και 12 με 24 ώρες για να φτάσουν στο σιγμοειδές. Το ορθό είναι φυσιολογικά κενό αμέσως πριν την αφόδευση^{2-14, 17}.

ΤΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Οι πρώτοι παθολογοανατόμοι που παρατήρησαν το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ήταν οι Warren και Marshall το 1983 σε βιοψίες παρασκευασμάτων στομάχου από ασθενείς με γαστρίτιδα ¹⁹⁻²¹. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού απομονώθηκε ως μικροοργανισμός ελικοειδούς σχήματος που έμοιαζε με τα *Campylobacteria* και είχε σχέση με τη γαστρίτιδα τύπου Β. Στην αρχή, του δόθηκε το όνομα *Cambylobacter pyloridis*, στη συνέχεια μετονομάστηκε σε *Helicobacter pylori* (HP) ²²⁻²³.



Εικόνα: Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένα μικροαερόφιλο, Gram-αρνητικό, καμπυλωτό παθογόνο με έντονη κινητικότητα²⁴. Η ανίχνευση του στα ιστολογικά παρασκευάσματα μπορεί να είναι δύσκολη λόγω της απουσίας εξειδικευμένης χρώσης. Όμως το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να παρατηρηθεί και με τη συνηθισμένη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Η ειδικότητα και η ευαισθησία της μεθόδου εξαρτάται κατά πολύ από την εμπειρία του παθολογοανατόμου αλλά σε έμπειρα μάτια είναι τόσο ακριβής όσο και η καλλιέργεια. Στις καλλιέργειες, το βακτηρίδιο χαρακτηρίζεται από μικρές, ομοιόμορφου μεγέθους ημιδιαφανείς αποικίες²⁵⁻²⁹. Στο μικροσκόπιο οι οργανισμοί μπορούν μορφολογικά να χαρακτηριστούν από την χρώση Gram και την τυπική ελικοειδής ή σχήματος ράβδου εμφάνισή τους. Σε υψηλότερη μεγένθυση αποκαλύπτεται ότι το ελικοβακτηρίδιο διαθέτει από δύο έως επτά μαστίγια που ενισχύουν την κινητικότητα του μέσα από ιξώδη διαλύματα. Ο μικροοργανισμός, εκτός από τον μορφολογική χαρακτηρισμό μπορεί επιπρόσθετα να ταυτοποιηθεί βιοχημικά σε σχέση με την θετικότητα στην αντίδραση καταλάσης, οξειδάσης και ουρεάσης²⁹⁻³⁰.

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού εντοπίζεται σ' όλη την έκταση του γαστρικού βλεννογόνου, στις γαστρικές κρύπτες, μεταξύ των κυττάρων του βλεννογόνου και βλέννης. Το στρώμα αυτό της βλέννης που τα

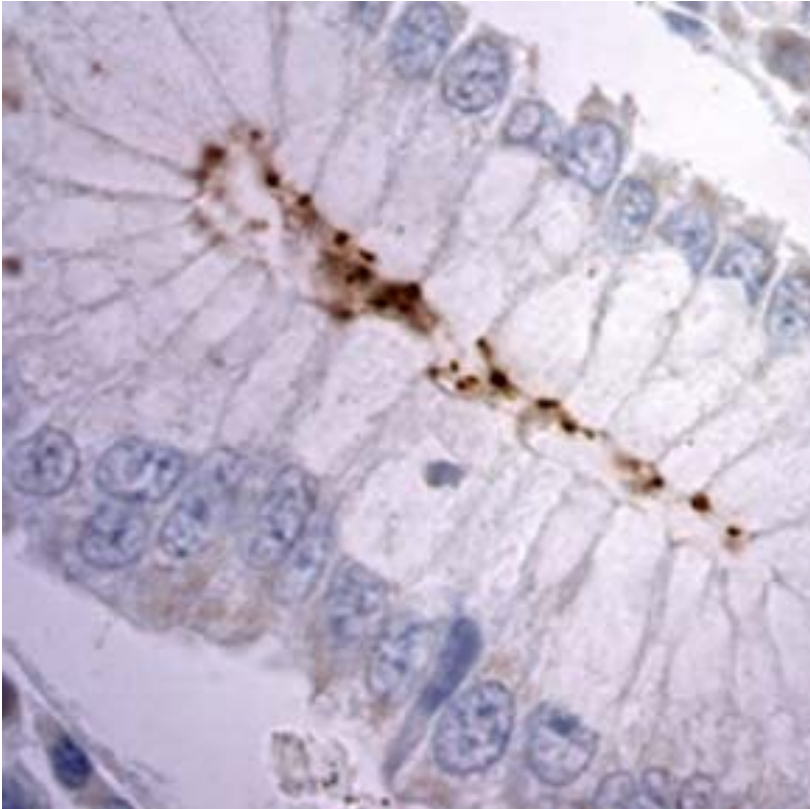
καλύπτει, τα προστατεύει από την επίδραση του υδροχλωρικού οξέος, στο οποίο είναι πολύ ευαίσθητα ³¹.

Η κινητικότητα, και η ικανότητα να προσκολλώνται στα κύτταρα του βλεννογόνου του γαστρικού επιθηλίου με παρόμοιο μηχανισμό όπως και το E.Coli είναι παράγοντες που επιτρέπουν να επιβιώνουν και να πολλαπλασιάζονται στο γαστρικό περιβάλλον. Έτσι προφυλάσσεται από την περισταλτικότητα του στομάχου και μπορεί να συγκεντρώσει τοπικά μεγάλες ποσότητες τοξινών ²³⁻²⁴. Η διατάραξη της δραστηριότητας της ουρεάσης, της βακτηριακής κινητικότητας, ή της προσκόλλησης εμποδίζει τον αποικισμό του στομάχου από το *H. pylori*. Το ελικοβακτηρίδιο περιέχει λιποσακχαρίτες με λιπίδια A που είναι υπεύθυνα για τη δημιουργία ενδοτοξινών πολλών Gram αρνητικών βακτηριδίων. Η κυτταροβλαπτική του όμως ικανότητα δεν οφείλεται μόνο σ' αυτό γιατί αναστέλλοντάς την με αντιορό κατά του κλάσματος των λιποσακχαριτών το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού συνεχίζει να είναι δραστικό. Το σπειροειδές σχήμα του μικροβίου, τα μαστίγια, και τα βλεννολυτικά ένζυμα τα οποία παράγει διευκολύνουν τη διέλευσή του μέσα από το στρώμα βλέννας στο γαστρικό επιθήλιο. Από την άλλη πλευρά, η γαστρική βλέννα φαίνεται να χρησιμεύει ως ένα φυσικό αντιβιοτικό, για την προστασία του ξενιστή έναντι της μόλυνσης ³²⁻³⁵.

Η προσκόλληση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στο γαστρικό επιθήλιο εξαρτάται από την δέσμευση των βακτηριακών συγκολλητινών σε ειδικούς επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς του βλεννογόνου του επιθηλίου. Συνεπάγεται ότι παράγοντες του ξενιστή μπορεί να ρυθμίζουν αυτή τη διαδικασία. Με αυτόν τον τρόπο ορισμένα άτομα μπορεί να εκφράζουν ειδικούς υποδοχείς επιφανείας με μεγαλύτερη προσκολλητική ικανότητα ή μεγαλύτερο αριθμό υποδοχέων, καθιστώντας τα πιο ευπαθή στον αποικισμό από το *H. Pylori*^{33, 35-36}.

Τα ένζυμα που παράγει, μπορούν να δρουν σε διάφορα επίπεδα και ιδιαίτερα η ουρεάση, με τη δράση της οποίας παράγεται NH_3 που προστατεύει τα βακτηρίδια από τη δράση του HCl και δρα βλαπτικά στα κύτταρα του βλεννογόνου επηρεάζοντας τη φυσιολογική λειτουργία της αντλίας K^+-Na^+ και κατά συνέπεια την απέκκριση H^+ . Η ουρεάση φαίνεται να είναι ζωτικής σημασίας για την επιβίωση και αποικισμό του ελικοβακτηριδίου. Η ουρεάση παράγεται από το βακτηρίδιο σε μεγάλη ποσότητα και αποτελεί περισσότερο από το 5 τοις εκατό του συνολικού βάρους της πρωτεΐνης του οργανισμού. Ένα από τα γονίδια (*ureI*) που κωδικοποιούν την σύνθεση της πρωτεΐνης της ουρεάσης είναι εξαρτώμενο από το pH του περιβάλλοντος και εντοπίζεται εντός μιας συστάδας γονιδίων της ουρεάσης του *H. pylori*. Καθώς το pH του περιβάλλοντος πέφτει εκτός των οργανισμών, η συνεπακόλουθη

αυξημένη παραγωγή ουρεάσης δημιουργεί αμμωνία και σε συνδυασμό με την παρουσία ενός ενδοκυτταρικού αγωγού ουρίας που μεταφέρει ουρία στο εξωτερικό περιβάλλον επιτρέπει την διατήρηση ενός ευνοϊκού ενδοκυττάρου pH δημιουργώντας ένα νέφος αμμωνίας γύρω από το μικρόβιο και επιτρέποντας στο βακτήριο να επιβιώσει σε όξινο περιβάλλον³⁷⁻³⁸. Επίσης η βακτηριακή δραστηριότητα της ουρεάσης είναι κλινικώς σημαντική επειδή αποτελεί τη βάση για πολλές επεμβατικές και μη επεμβατικές εξετάσεις για τη διάγνωση την λοίμωξης από το βακτηρίδιο³⁰. Εκτός της ουρεάσης το ελικοβακτηρίδιο παράγει οξειδάση, καταλάση, γ-γλουταμινική τρανσφεράση με έντονη δραστηριότητα, αλκαλική φωσφατάση, δεσοξυριβονουκλεάση (DNAse) για την υδρόλυση του DNA, ιπουρινάση, αναγωγή των νιτρικών, αμινοπεπτιδάση, εστεράση και άλλα^{33-34, 39}.



Εικόνα 2: Ανοσοϊστοχημική ταυτοποίηση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στο γαστρικό επιθήλιο με την χρήση πολυκλωνικών αντισωμάτων κουνελιού αντίσωμα έναντι σωματικών αντιγόνων του ελικοβακτηριδίου.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι η πιο κοινή χρόνια βακτηριακή λοίμωξη σε ανθρώπους ⁴⁰. Οι άνθρωποι είναι η μόνη σημαντική δεξαμενή του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Συντηρητικές εκτιμήσεις δείχνουν ότι περίπου στο 50 τοις εκατό του παγκόσμιου πληθυσμού υπάρχει λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ⁴⁰⁻⁴⁴. Η λοίμωξη είναι πιο συχνή και παρουσιάζεται σε μικρότερη ηλικία σε αναπτυσσόμενες χώρες, σε σύγκριση με τις βιομηχανικές χώρες ⁴³. Η μόλυνση είναι χρόνια και μπορεί ή δεν μπορεί να προκαλέσει γαστροδωδεκαδακτυλικό έλκος. Ο αυξημένος επιπολασμός της λοίμωξης σε συσχέτιση με την αύξηση της ηλικίας αρχικά πιστευόταν ότι οφειλόταν στην σταθερή πιθανότητα της βακτηριακής λοίμωξης καθόλη τη διάρκεια ζωής ενός ατόμου ⁴⁴. Ωστόσο, επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν τώρα ότι οι περισσότερες λοιμώξεις από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποκτήθηκαν κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας ⁴⁴⁻⁴⁸. Τα παιδιά μπορούν να αποκτήσουν τον οργανισμό από τους γονείς τους (πιο συχνά από τη μητέρα) ή από άλλα παιδιά ⁴⁵. Επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι ο κίνδυνος λοίμωξης από το *H. pylori* σχετίζεται με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και τις συνθήκες διαβίωσης ιδιαίτερα κατά τις μικρές ηλικίες ⁴⁷⁻⁴⁸. Μελέτες σε παιδιά σε ιδρύματα έδειξαν ότι ο επιπολασμός του βακτηριδίου ήταν υψηλότερος από ότι αναμενόταν σε

σχέση με τον γενικό πληθυσμό ⁴⁹⁻⁵⁰, ενώ σε άλλες μελέτες οικογενειών στις οποίες υπάρχει τουλάχιστον ένα μολυσμένο παιδί έδειξαν ότι τα άλλα μέλη της οικογένειας είναι πολύ πιο πιθανό να έχουν μολυνθεί ενδοοικογενειακά. Η αρχική μόλυνση μπορεί συχνά να αποδοθεί τις περισσότερες φορές στον κύριο φροντιστή, δηλαδή στους γονείς, και συνήθως στην μητέρα ⁵¹⁻⁵³.

Ειδικότερα στην Ελλάδα, η οροθετικότητα του πληθυσμού έναντι του *H. Pylori* υπολογίστηκε σε μία μελέτη στο 40% των ανθρώπων ηλικίας 21-40 και 77% σε πληθυσμό ηλικίας μεγαλύτερης από 60 ετών ⁵⁴. Σε ανάλογη μελέτη που πραγματοποιήθηκε μια δεκαετία αργότερα φαίνεται ότι ο επιπολασμός μειώθηκε κατά περίπου 10 μονάδες. Οι συγγραφείς επεξήγησαν το εύρημα αυτό επιχειρηματολογώντας ότι η δυναμική της μόλυνσης το 1987 αντιστοιχεί με αυτή που παρατηρείται στις αναπτυσσόμενες χώρες ενώ δέκα χρόνια αργότερα, το 1997, η εικόνα άλλαξε προς αντιστοιχία με τις ανεπτυγμένες χώρες και η αλλαγή συμβαδίζει με την άνοδο του βιοτικού επιπέδου του πληθυσμού ⁵⁵.

Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι η συχνότητα των *CagA* θετικών στελεχών ήταν 77,4% και των *VacA* θετικών στελεχών ήταν 59,7% ⁵⁵.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ο εργαστηριακός έλεγχος για την διάγνωση της λοίμωξης από το ελικοβακτηριδίο του πυλωρού αποτελείται από δύο ομάδες εξετάσεων: Τις επεμβατικές δοκιμές, οι οποίες απαιτούν την ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού και βασίζονται στην ανάλυση των ληφθέντων δειγμάτων βιοψίας, και τις μη επεμβατικές δοκιμασίες ⁵⁶⁻⁵⁷.

Στην πρώτη περίπτωση, όπου έχουν ληφθεί ιστοτεμάχια από τον γαστρικό βλεννογόνο η πιο δόκιμη εξέταση είναι η εξέταση ουρεάσης, στην οποία ένα μεγάλο ή δύο μικρά δείγματα βιοψίας από το άντρο του στόμαχου τοποθετούνται σε ένα πήκτωμα που περιέχει ουρία και ένα δείκτη. Η παρουσία ουρεάσης που προέρχεται από το *H. pylori* οδηγεί σε μεταβολή του pH και επομένως αλλαγή του χρώματος του δείκτη, η οποία συχνά λαμβάνει χώρα μέσα σε λίγα λεπτά, αλλά μπορεί να απαιτήσει μέχρι 24 ώρες ⁵⁸⁻⁵⁹. Το υλικό της βιοψίας μπορεί επίσης να ελεγχθεί για την παρουσία ουρεάσης με τις δοκιμασίες CLOtest ⁶⁰ ή HPquick ⁶¹⁻⁶³ ή με τη δοκιμασία επί μεμβράνης PyloriTek ⁶³⁻⁶⁴. Αυτές οι ταχείες δοκιμασίες προσδιορισμού της ουρεάσης αποτελούνται από ένα μέσο πλούσιο σε ουρία και μια ευαίσθητη στην αλλαγή του pH βαφή. Εάν η ουρεάση είναι παρούσα στο βλεννογόνο τότε καταλύει την υδρόλυση της ουρίας σε αμμωνία και διοξείδιο του άνθρακα. Η προκύπτουσα αύξηση του pH του μέσου από την παραγωγή αμμωνίας αλλάζει το

χρώμα του δείκτη από κίτρινο σε καφέ (pH=6,8) ή σε ροζ (pH=8,4). Η αλλαγή του χρώματος επέρχεται σε λίγα λεπτά ή μέχρι μια ώρα ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο εμπορικό σκεύασμα. Η ειδικότητα του τεστ είναι 100% και η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη από 90% ⁶¹⁻⁶⁴. Ταχείες δοκιμές ουρεάσης έχουν εξειδίκευση και ευαισθησία μεγαλύτερη από 90%, αλλά ψευδώς-θετικά αποτελέσματα συμβαίνουν. Οι εξετάσεις ταχέως έλεγχου αντίδρασης ουρεάσης είναι οι λιγότερο ακριβείς, και αποτελούν εξαιρετική δοκιμασία προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς και διαγνωστική εξέταση πρώτης εκλογής όταν συνυπάρχει γαστρικό έλκος ⁶³.

Το βιοπτικό υλικό μπορεί επίσης να εξετασθεί μικροβιολογικά όμως η απομόνωση του βακτηριδίου από το δείγμα είναι προβληματική λόγω της δυσκολίας καλλιέργειας του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ⁶⁵. Μόλις το βακτηρίδιο καλλιεργηθεί, η ταυτότητά του μπορεί να επιβεβαιωθεί με την τυπική εμφάνιση του στην χρώση κατά Gram καθώς και με τις θετικές αντιδράσεις του στην οξειδάση, καταλάση, και στο τεστ ουρεάσης ⁶⁶. Επιπλέον, η ευαισθησία του οργανισμού στα αντιβιοτικά μπορεί να προσδιορισθεί, και αυτή η πληροφορία μπορεί να είναι κλινικά χρήσιμη σε δύσκολες περιπτώσεις ⁶⁵⁻⁶⁷.

Το βιοπτικό υλικό μπορεί επίσης να εξετασθεί στο οπτικό μικροσκόπιο ⁶⁸. Για την ανίχνευση του μικροβίου έχουν προταθεί διάφορες χρώσεις

όπως Warthin-Starry, Genta και El-Zimaity που είναι τροποποιημένη Genta ενώ συνίσταται να χρησιμοποιούνται διπλές και τριπλές χρώσεις σε συνδυασμό με H & E και μπλε της Αλσατίας για την ανίχνευση της εντερικής μεταπλασίας όταν υπάρχει χαμηλή πυκνότητα βακτηρίων, μικρά δείγματα βιοψίας, άφθονα θραύσματα επιθηλίου ή βλέννας στην επιφάνεια του στομάχου και εκτεταμένη εντερική μεταπλασία ⁶⁶⁻⁶⁸. Ο συνδυασμός της H & E και Diff-Quick χρώσης είναι ίσως η καλύτερη εναλλακτική λύση. Η ιστολογική μελέτη των δειγμάτων που λαμβάνονται τόσο από το άντρο και το σώμα, δίνει πρόσθετες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένου του βαθμού της φλεγμονής, της ύπαρξης ατροφίας του επιθηλίου, μεταπλασίας, δυσπλασίας και ανάπτυξης νεοπλασίας ⁷⁰⁻⁷¹.

Όμως η πρόσφατη χρήση αντιβιοτικών, βισμούθιου ή PPIs μπορεί να καταστήσει την ιστολογική εξέταση, την καλλιέργεια, και τις ταχείες δοκιμασίες ουρεάσης ψευδώς αρνητικές ^{65, 72}.

Η πιο σταθερή μη επεμβατική εξέταση με την μεγαλύτερη ειδικότητα είναι η δοκιμασία αναπνοής ραδιενεργού ουρίας ⁷³⁻⁷⁴. Σε αυτό το απλό τεστ, ο ασθενής πίνει ένα διάλυμα ουρίας επισημασμένης με το ραδιενεργό ισότοπο C14 και στη συνέχεια φυσά μέσα σε ένα σωλήνα. Αναλυτικά χορηγείται 350 ml υγρών, και ακολούθως 20 ml σεσημασμένης με 14C, ουρίας. Ακολούθως συλλέγεται ο αέρας από

εκπνοή τού αρρώστου στα 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100 και 120 λεπτό μετά το γεύμα. Αν υπάρχει στον στόμαχο ουρεάση, η ουρία υδρολύεται σε CO₂ και NH₃ και το σεσημασμένο διοξείδιο του άνθρακα ανιχνεύεται σε δείγματα αναπνοής. Το CO₂ απορροφάται εύκολα στην κυκλοφορία και αποβάλλεται από τους πνεύμονες. Η εκπνοή γίνεται μέσα σε ένα φασματομετρητή μάζας όπου μετριέται η ποσότητα τού ραδιενεργού άνθρακα που περιέχεται στον εκπνεόμενο αέρα. Το CO₂ που προέρχεται από το στόμαχο είναι το ραδιοσημασμένο και μετρώντας το, δημιουργείται μια καμπύλη όπου ο άξονας χ αφορά το χρόνο και ο ψ το μετρούμενο σεσημασμένο διοξείδιο του άνθρακα. Από την μορφή της καμπύλης τίθεται και η διάγνωση της λοίμωξης ή όχι με ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ⁷⁵.

Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να ανιχνευθεί με μεγάλη ευαισθησία και με ορολογικές μεθόδους. Η χρόνια *H. pylori* λοίμωξη προκαλεί την έκκριση IgG αντισώματος που μπορεί να μετρηθεί ποσοτικά. Δύο μέθοδοι υπάρχουν ουσιαστικά για την μέτρηση των ειδικών αντισωμάτων κατά του *H.P.* στον ορό. Η πρώτη είναι μέθοδος ραδιοανοσοκαθίζησης (RIPA) και περιλαμβάνει τον διαχωρισμό και τον προσδιορισμό των αντιγόνων επιφανείας των βκτηριδίων, σεσημασμένων με I¹²⁵ που συνδέονται με τα αντισώματα του ορού και καθιζάνουν σε άγαρ. Η δεύτερη και απλούστερη μέθοδος (Western

blotting) περιλαμβάνει την ηλεκτροφορητική μεταφορά σε νιτροκυτταρίνη αντιγόνων των βακτηριδίων που έχουν διαχωριστεί με ηλεκτροφόρηση σε gel πολυακρυλαμίδης (PAGE). Μια ειδική μέθοδος εναλλακτική της Western blotting είναι ο διαχωρισμός των παρασκευασμένων με την PAGE πολυπεπτιδίων και ανάλυση της αντιγονικότητας τους με μία ένζυμο-συνδεδεμένη ανοσοπροσοφορητική δοκιμασία προσδιορισμού (ELISA). Η μέθοδος αυτή με ELISA είναι και η μέθοδος εκλογής των περισσότερων εργαστηρίων επειδή είναι απλή, γρήγορη, χαμηλού κόστους και εύκολα επαναλαμβανόμενη^{30, 77}.

Ο ορολογικός έλεγχος γίνεται με την ποσοστική μέτρηση του IgG αντισώματος έναντι του ελικοβακτηριδίου. Οι αντίστοιχες εξετάσεις για IgA ή IgM αντισώματα δεν είναι αξιόπιστες για την επιβεβαίωση οξείας λοίμωξης, έτσι ώστε μόνο τα αντισώματα IgG θα πρέπει να προσδιορίζονται. Οι ορολογικές εξετάσεις είναι τόσο ευαίσθητες και ειδικές όσο και εκείνες που βασίζονται σε βιοπτικό υλικό. Οι ορολογικές εξετάσεις επίσης είναι ευπαθείς σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης χορήγησης των αναστολέων αντλίας πρωτονίων ή αντιβιοτικών^{30, 77-78}.

Οι ορολογικές εξετάσεις είναι χρήσιμες για την αρχική διάγνωση της λοίμωξης από *H. pylori*, αλλά γενικά δεν χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση ίασης μετά την αντιμικροβιακή θεραπεία^{30, 77-78}.

Επίσης ορολογικά μπορούν να ταυτοποιηθούν και χαρακτηριστικά του στελέχους του υπεύθυνου μικροβίου που συνδυάζονται με αυξημένη λοιμωγόνο δύναμη⁷⁹⁻⁸⁰. Ειδικότερα μετράται η θετικότητα του στελέχους στην πρωτεΐνη CagA και στην πρωτεΐνη VAC. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη VAC εκφράζεται σε όλα τα στελέχη αλλά η υπερέκφραση του συνδυάζεται με αυξημένη λοιμωγόνο δύναμη και εμφάνιση κλινικών συνδρόμων. Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης VAC που έχει χαμηλή αντιγονική ισχύ συσχετίζεται με την θετικότητα του στελέχους στην πρωτεΐνη CagA που είναι υψηλής αντιγονικότητας έτσι ώστε τα CagA+ στελέχη να θεωρούνται υψηλού κινδύνου στελέχη⁸¹⁻⁸³.

Μια άλλη νέα, μη επεμβατική διαγνωστική εξέταση είναι η ανίχνευση αντιγόνου του ελικοβακτηριδίου στα κοπράνα (π.χ., η δοκιμή HPSA)⁸⁴⁻

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΜΕ ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Το 1994, η διάσκεψη συναίνεσης του ΝΙΗ αναγνώρισε το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ως αιτία των γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών⁸⁶. Η λοίμωξη από *H. pylori* επάγει μια ιστική αντίδραση του βλεννογόνου του στομάχου η οποία περιλαμβάνει διήθηση από μονοπύρρηνα και πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα που παίρνουν την μορφή της χρόνιας επιφανειακής γαστρίτιδας⁷⁰⁻⁷¹. Εκτός από πολυμορφοπύρρηνα, ο βλεννογόνος διηθείται από λεμφοκύτταρα, το μεγαλύτερο ποσοστό των οποίων είναι πλασματοκύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες, αρχικά του τύπου των IgA και IgG⁷⁰⁻⁷¹. Η συσχέτιση μεταξύ *H.P.* και χρόνιας γαστρίτιδας επί απουσίας άλλων βακτηριδίων εγείρει την υπόνοια ότι η φλεγμονώδης αυτή αντίδραση οφείλεται στα αντιγόνα του ελικοβακτηριδίου⁸⁷. Αν και τα βακτηρίδια που είναι σε επαφή με το βλεννογόνο είναι καλυμμένα από αντισώματα, η χημική αλλά και η κυτταρική ανοσολογική απάντηση δεν εξαλείφει τον αποικισμό του στομάχου από τα βακτηρίδια καθώς και την επανεμφάνιση της φλεγμονής μετά από την θεραπεία. Πιθανολογείται ότι η αναποτελεσματική απάντηση του οργανισμού στην λοίμωξη μπορεί να

οφείλεται εν μέρει στην από το *H. pylori* προκαλούμενη τοπική ανοσοκαταστολή^{70-71, 87-88}.

Οι περισσότεροι ασθενείς με *H. pylori* λοίμωξη δεν αναπτύσσουν κλινικά επακόλουθα. Η πιθανότητα η λοίμωξη να προκαλέσει κλινικά εμφανή νόσο, πιθανώς σχετίζεται με έναν συνδυασμό παραγόντων που περιλαμβάνουν τα χαρακτηριστικά του βακτηριακού στελέχους, την ευαισθησία του ξενιστή στην ασθένεια, και περιβαλλοντικούς παράγοντες⁸⁹.

Ορισμένα αντιγονικά χαρακτηριστικά είναι κοινά μεταξύ των στελεχών που σχετίζονται με κλινικά εμφανή νόσο από ό, τι μεταξύ εκείνων που δεν προκαλούν κλινική συνδρομή. Τα πιο δραστικά στελέχη πιο συχνά απομονώνονται από ασθενείς με πεπτικό έλκος ή γαστρικό καρκινώμα. Το επιτόπιο *cag* ανήκει σε μια ομάδα γονιδίων που κωδικοποιεί ένα βακτηριακό σύστημα έκκρισης μέσω του οποίου μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, η CagA, έχει μετατοπισθεί μέσα στα επιθηλιακά κύτταρα. Η πρωτεΐνη CagA επηρεάζει τα κύτταρα του ξενιστή μέσω επιδράσεων στην μεταγωγή σήματων μεταξύ των κυττάρων, καθώς επίσης επάγει αυξητικές και φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Σε πειράματα με ποντίκια που εκφράζουν γονιδιακά την πρωτεΐνη CagA στα κύτταρα του βλεννογόνου, ανέπτυξαν σε αυξημένο ποσοστό αδενοκαρκίνωμα στομάχου. Άλλα βακτηριακά αντιγόνα που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο κλινικής

νόσου περιλαμβάνουν συγκολλητίνες, όπως τις Baba και Saba, και ατελώς χαρακτηριζόμενα γονίδια, όπως το Dura⁹⁰⁻⁹².

Το μοτίβο της γαστρικής φλεγμονή σχετίζεται με τον κίνδυνο της επαγόμενης νόσου⁹³. Με αυτόν τον μηχανισμό η γαστρίτιδα του άντρου συνδέεται με δωδεκαδακτυλικό έλκος, ενώ η πανγαστρίτιδα συνδέεται με γαστρικό έλκος και ανάπτυξη αδеноκαρκινώματος⁷⁰⁻⁷¹. Αυτή η διαφορά εξηγεί πιθανώς γιατί οι ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος δεν έχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού αδеноκαρκινώματος παρά την χρόνια λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού⁹⁴⁻⁹⁵.

Ο μηχανισμός της πρόκλησης δωδεκαδακτυλικού έλκους συσχετίζεται με την μείωση του αριθμού των γαστρικών κυττάρων που παράγουν σωματοστατίνη. Λόγω της μείωσης της έκκρισης τοπικά σωματοστατίνης που φυσιολογικά αναστέλλει την απελευθέρωση γαστρίνης, τα παρατηρούμενα επίπεδα γαστρίνης είναι υψηλότερα στους νοσούντες από ό, τι στα αρνητικά για λοίμωξη, και αυτά τα υψηλότερα επίπεδα οδηγούν σε αυξημένη έκκριση οξέος από το γαστρικό σώμα. Η αυξημένη έκκριση οξέος μπορεί να συμβάλει στην δημιουργία γαστρικής μεταπλασίας του βλεννογόνου του δωδεκαδάκτυλου που παρατηρείται σε ασθενείς με δωδεκαδακτυλικό έλκος⁹⁶⁻⁹⁷. Οι εστίες γαστρικής μεταπλασίας στο δωδεκαδάκτυλο μπορούν επίσης να αποικιστούν από το ελικοβακτηρίδιο και να προκληθεί φλεγμονή και δημιουργία του έλκους.

Παθοφυσιολογικά η επαγόμενη από το ελικοβακτηρίδιο φλεγμονή έχει συσχετισθεί με την απελευθέρωση από τα φλεγμονώδη κύτταρα της κυτοκίνης IL-8 που προάγει την και ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων. Με την προσκόλληση των ουδετερόφιλων αυξάνονται η μικροαγγειακή διαπερατότητα και προκαλείται αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων. Θεωρητικά και πρακτικά, η λοίμωξη από το *H. pylori* είναι μια χρόνια βακτηριακή λοίμωξη στην επιφάνεια του βλεννογόνου⁹⁸.

Η φλεγμονή στο βλεννογόνο του στομάχου προκαλεί συνήθως υποχλωρυδρία που σημαίνει μειωμένη παραγωγή οξέως παρά την υπεργαστριναιμία. Τα γαστρικά έλκη συνήθως συμβαίνουν στη περιοχή της διασταύρωσης του άντρου και του σώματος στην οποία η φλεγμονή είναι ιδιαίτερα έντονη. Ο μηχανισμός πρόκλησης γαστρικού έλκους φαίνεται ότι συνδέεται με την βλάβη των προστατευτικών μηχανισμών του βλεννογόνου από την φλεγμονή παρά από την υπερέκκριση οξέως^{94,99}.

Έχει επίσης αναφερθεί πιθανός προστατευτικός ρόλος για το ελικοβακτηρίδιο ενάντια στην γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, την ανάπτυξη οισοφάγου του Barrett, καθώς και του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου και της καρδιακής μοίρας του στομάχου¹⁰⁰⁻¹⁰³. Στις περισσότερες μελέτες, ο αποικισμός του πυλωρού ειδικά με στελεχη CagA + είναι σημαντικά χαμηλότερος μεταξύ των ασθενών με αυτές τις

παθήσεις του οισοφάγου από ό, τι μεταξύ των ατόμων ελέγχου ¹⁰⁴. Ο προστατευτικός μηχανισμός βασίζεται στην επίδραση της επαγόμενης υποχλωρυδρίας ¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Εκτός από τις παθήσεις του στομάχου η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει συσχετιστεί με ορισμένες παθήσεις εκτός του γαστρεντερικού συστήματος. Η αυτοάνοση γαστρίτιδας προκαλεί την κακοήγη αναιμία αλλά και αναιμία σε ορισμένους ασθενείς με ανεπάρκεια σιδήρου μέσω της απώλειας αίματος στα κόπρανα ή λόγω μειωμένης απορρόφησης του σιδήρου απότοκο της υποχλωρυδρίας ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶.

Σε ασθενείς με ιδιοπαθή θρομβοπενική πορφύρα έχουν περιγράψει βελτίωση ή ακόμη και κανονικοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων με την εκκρίζωση του ελικοβακτηριδίου ¹⁰⁵⁻¹⁰⁶. Δυνητικά σημαντική, αλλά ακόμη πιο αμφιλεγόμενη είναι η συσχέτιση της λοίμωξης με την ισχαιμική καρδιακή νόσο ¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ και την εγκεφαλική αγγειακή νόσο ¹⁰⁹.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει μία αντίστροφη συσχέτιση του CagA + ελικοβακτηριδίου με το άσθμα στην παιδική ηλικία, την αλλεργική ρινίτιδα, καθώς και άλλες ατοπικές διαταραχές ¹¹⁰.

Πίνακας 1. Ασθένειες που ενδεχομένως να συνδέονται με λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ¹¹¹

1.	Αναιμία-ανεπάρκεια σιδήρου
2.	Στεφανιαία νόσος
3.	Εγκεφαλοαγγειακή ασθένεια
4.	Υπέρταση
5.	Φαινόμενο Raynaud
6.	Ημικρανίες
7.	Εμετός της εγκυμοσύνης
8.	Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα
9.	Υπεραμμωναιμία
10.	Ξαφνικό σύνδρομο θανάτου νηπίων
11.	Καθυστέρηση της ανάπτυξης
12.	Ανορεξία
13.	Rosacea
14.	Χρόνια κνίδωση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το *Helicobacter pylori* είναι ευαίσθητο σε πολλά διαφορετικά αντιμικροβιακά, και για την επιτυχή εκκρίζωση έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς ποικιλία αντιμικροβιακών και συνδυασμοί τους. Οι αντιμικροβιακές ουσίες που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές περιλαμβάνουν την αμοξικιλίνη, την μετρονιδαζόλη, την τετρακυκλίνη, την κλαριθρομυκίνη, το βισμούθιο, και την φουραζολιδόνη¹¹²⁻¹¹³. Άλλα λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενες αντιμικροβιακές ουσίες περιλαμβάνουν την ριφαμπουτίνη και τις φθοριοκινολόνες¹¹⁴⁻¹¹⁵. Η μονοθεραπεία είναι μη αποτελεσματική, με ποσοστό 0% έως 35% εκκρίζωσης, και συνδέεται επίσης με ταχεία ανάπτυξη αντοχής στα αντιβιοτικά. Φάρμακα που μειώνουν την έκκριση οξέος μπορούν να συνδυαστούν με αντιβιοτικά για την αύξηση του ενδογαστρικού pH και κάνουν τα αντιβιοτικά πιο αποτελεσματικά. Επιπλέον, με τη μείωση των γαστρικών εκκρίσεων, βοηθούν την ελαχιστοποίηση της αραίωσης των αντιβιοτικών στο στομάχι¹¹⁶⁻¹¹⁸. Η αντιμετώπιση γαστρικού έλκους που σχετίζεται με το ελικοβακτηρίδιο επουλώνεται μετά από επιτυχή θεραπεία της μόλυνσης, ακόμη και εν απουσία της αντιεκκριτικής θεραπείας¹¹⁹.

Σύμφωνα με της οδηγίες του συνεδρίου του Maastrich οι διπλές θεραπείες με PPI και είτε αμοξικιλίνης ή κλαριθρομυκίνης πλέον δεν

συνιστάται λόγω των χαμηλών ποσοστών θεραπείας και υψηλής συχνότητας της ανοχής στην κλαριθρομυκίνη¹²⁰.

Η τριπλή θεραπεία με βισμούθιο ή PPI σε συνδυασμό με δύο αντιβιοτικά είναι σήμερα το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο σχήμα. Η θεραπεία με βισμούθιο, μετρονιδαζόλη και τετρακυκλίνη παράγει πολύ καλά ποσοστά ίασης, ειδικά με οργανισμούς ευαίσθητους σε μετρονιδαζόλη¹²¹⁻¹²².

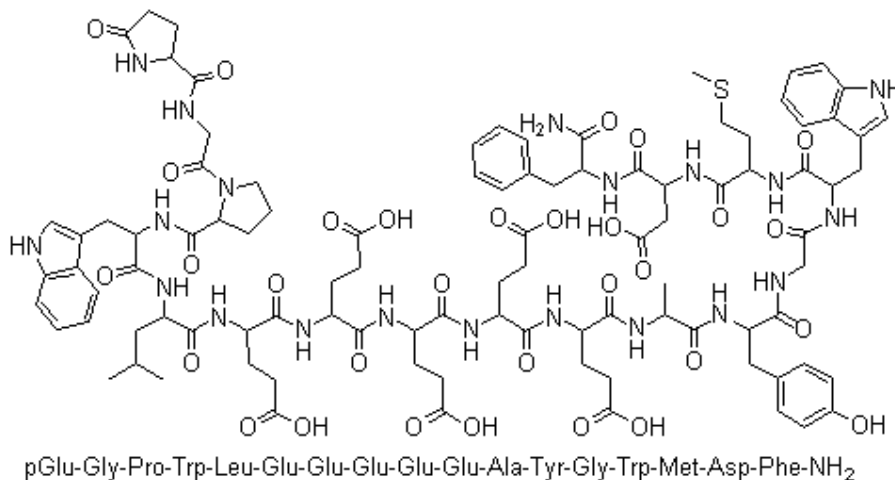
Υποκατάσταση της κλαριθρομυκίνης με τη μετρονιδαζόλη δίνει παρόμοια αποτελέσματα¹²³⁻¹²⁴. Η αμοξικιλίνη θα πρέπει να χορηγείται αντί της τετρακυκλίνης σε παιδιά για την αποφυγή χρώσης των δοντιών¹²⁵.

Αν ο οργανισμός που αντιμετωπίζεται είναι ανθεκτικός στην κλαριθρομυκίνη ή την μετρονιδαζόλη χορηγείται η υψηλής δόσης, τετραπλή θεραπεία. Αυτή αποτελείται από μετρονιδαζόλη (500 mg τρεις φορές ημερησίως), η τετρακυκλίνη (500 mg τρεις ή 4 φορές ημερησίως), υποσαλικυλικό βισμούθιο ή υποκιτρικό (τρεις ή τέσσερις φορές ημερησίως), και μία η δύο φορές την ημέρα PPI. Οι θεραπεία χορηγείται για 14 ημέρες¹²⁶⁻¹²⁷.

ΓΑΣΤΡΙΝΗ

Η γαστρίνη παράγεται από τα G κύτταρα των αδένων του άντρου του στομάχου ¹²⁸. Τα G κύτταρα στο μικροσκοπίο έχουν ευρεία βάση που περιέχουν πολλά κοκκία γαστρίνης και μια στενή κορυφή που φθάνει στην επιφάνεια του βλεννογόνου. Τα κύτταρα αυτά έχουν μικρολάχνες προς τον γαστρικό αυλό που περιέχουν υποδοχείς που επηρεάζονται από το γαστρικό περιεχόμενο και καθορίζουν την έκκριση της γαστρίνης ¹²⁹.

Η γαστρίνη εκκρίνεται επίσης από τα παγκρεατικά νησίδια κυρίως στην εμβρυϊκή ζωή αλλά είναι αβέβαιο αν οποιαδήποτε έκκριση γαστρίνης συμβαίνει σε φυσιολογικούς ενήλικες. Επιπλέον, γαστρίνη εντοπίζεται στα κύτταρα του πρόσθιου και ενδιάμεσου λοβού της υπόφυσης, του υποθαλάμου και του προμήκη μυελού, καθώς και στα πνευμονογαστρικά και ισχιακά νεύρα ¹²⁸⁻¹³⁰.



Εικόνα 3: Η χημική δομή της ανθρώπινη γαστρίνης 17

Η γαστρίνη παράγεται από μόρια της Πρεπρογαστρίνης που υφίσταται επεξεργασία και διαχωρίζεται ενζυματικά σε διάφορα μεγέθη. Τα τρία κύρια βιολογικά μόρια περιέχουν 34, 17, και 14 αμινοξέα. Αυτές οι μορφές ονομάζονται 34 G, G 17, και G 14 γαστρίνες, αντιστοίχως^{128, 130-132}.

Υπάρχουν κάποιες διαφορές στη δραστικότητα μεταξύ των διαφόρων μορίων, καθώς και η δράση τους επηρεάζεται από τις επιμέρους αναλογίες των γαστρινών. Αυτό υποδηλώνει ότι οι διάφορες μορφές είναι προσαρμοσμένες για διάφορες δράσεις. Ωστόσο, η G 17 είναι η κύρια μορφή που συσχετίζεται με την έκκριση γαστρικού οξέος¹³¹⁻¹³².

Η G 14 και η G 17 έχουν χρόνο ημιζωής 2-3 λεπτά στην κυκλοφορία, ενώ η G 34 έχει χρόνο ημιζωής 15 λεπτά. Οι γαστρίνες απενεργοποιούνται κυρίως στο νεφρό και το λεπτό έντερο¹³¹⁻¹³².

Η κύρια φυσιολογική δράση της γαστρίνης είναι η διέγερση της γαστρικής έκκρισης οξέος και πεψίνης και διέγερση της ανάπτυξης του βλεννογόνου του στομάχου και του λεπτού και παχέος εντέρου (τροφική δράση). Η διέγερση της γαστρικής κινητικότητας είναι πιθανώς δευτερογενής δράση καθώς η γαστρίνη διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης¹³³. Οι λειτουργίες της γαστρίνης στην υπόφυση, τον εγκέφαλο, και τα περιφερειακά νεύρα είναι άγνωστες¹³³⁻¹³⁴.

Η έκκριση της γαστρίνης επηρεάζεται κυρίως από τα περιεχόμενα του στομάχου και από το πνευμονογαστρικό νεύρο. Η έκκριση γαστρίνης αυξάνεται επίσης με την παρουσία των προϊόντων της πέψης των πρωτεϊνών στο στομάχι, ειδικά των αμινοξέων φαινυλαλανίνης και τρυπτοφάνης¹³⁰⁻¹³³.

Η παρουσία του οξέος στο άντρο αναστέλλει την έκκριση γαστρίνης, εν μέρει με άμεση δράση επί των G κύτταρων και εν μέρει μέσω της απελευθέρωσης της σωματοστατίνης, που είναι σχετικά ισχυρός αναστολέας της έκκρισης γαστρίνης. Η επίδραση του οξέος είναι η βάση ενός αρνητικού μηχανισμού ελέγχου που ρυθμίζει την έκκριση γαστρίνης. Η έκκριση της ορμόνης αυξάνει την έκκριση του οξέος, αλλά η παρουσία του οξέως αναστέλλει την περαιτέρω έκκριση της γαστρίνης. Η έκκριση γαστρίνης αναστέλλεται εξ' ολοκλήρου όταν το pH του αυλού του στομάχου ή και του δωδεκαδάκτυλου πέφτει κάτω από 3,5¹³³⁻¹³⁵.

Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΥ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει αναγνωριστεί ως καρκινογόνο κατηγορίας I για τον άνθρωπο, σύμφωνα με τον Διεθνή Οργανισμό Ερευνών για τον Καρκίνο ¹³⁶. Η λοίμωξη από το *H. pylori* έχει αιτιολογικά συσχετίσει με το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα ⁹⁵ και το γαστρικό λέμφωμα (MALT λεμφώματα) ¹³⁸. Η συσχέτιση έχει αποδειχθεί σε αμφότερα τα εντερικό και διάχυτο υποτύπο του γαστρικού καρκίνου ⁹⁵. Ο παθογενετικός μηχανισμός περιλαμβάνει την φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου λόγω της χρόνιας *H. Pylori* λοίμωξης, ιδιαίτερα όταν τα στελέχη *H. pylori* είναι του CagA+ υπότυπου, η οποία συχνά οδηγεί στην ανάπτυξη της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας και ακολούθως υπεργαστριναιμία, μέσω ενός μηχανισμού αντίστροφης ανατροφοδότησης ^{95, 139-140}.

Ο αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού αδενοκαρκινώματος λόγω της λοίμωξης από *H. pylori* εξαρτάται από πολλαπλούς παράγοντες, όπως το στέλεχος των βακτηρίων, τον χρόνο της παρουσίας της λοίμωξης και την παρουσία ή απουσία άλλων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου ⁹⁵. Όλα τα στελέχη του *H. pylori* φέρουν το γονίδιο VacA, το οποίο κωδικοποιεί μια κενοτοποιοποιητική τοξίνη, αλλά η έκφραση του διαφέρει ανάλογα με την αλληλόμορφη παραλλαγή, με περίπου το 50%

των στελεχών να εκφράζουν την πρωτεΐνη VacA. Η πρωτεΐνη VacA συνήθως εκφράζεται σε στελέχη CagA+. Σε σύγκριση με CagA αρνητικά (CAG-) στελέχη, τα CAG-θετικά (CagA +) στελέχη σχετίζονται με πιο σοβαρή φλεγμονή, υψηλότερους βαθμό ατροφικών αλλαγών, και μεγαλύτερη πιθανότητα εξέλιξης σε αδενοκαρκίνωμα στομάχου ¹⁴¹⁻¹⁴². Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι η παρουσία αντισώματων έναντι του ελικοβακτηριδίου συνδέεται με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού αδενοκαρκινώματος μεταξύ 2.1-16,7 σε σύγκριση την ομάδα ελέγχου ¹⁴³⁻¹⁴⁶. Άλλοι βακτηριακοί παράγοντες μολυσματικότητας συνδέονται επίσης με τα CAG-θετικά (CagA +) στελέχη εξηγώντας πιθανώς την υψηλότερη σύνδεση των στελεχών CagA + με τον γαστρικό καρκίνο ¹⁴⁷.

Το γαστρικό λέμφωμα φαίνεται να εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την χρόνια λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο, ενώ η εξάλειψη της λοίμωξης οδηγεί σε ύφεση του λεμφώματος σε μη προχωρημένες περιπτώσεις. Η λοίμωξη από *H. pylori* είναι παρούσα σε περίπου 90% των περιπτώσεων του γαστρικού MALT λεμφώματος που εξετάζονται ιστολογικά και στο 98% των περιπτώσεων που μελετήθηκαν από ορολογικές εξετάσεις ¹⁴⁸⁻¹⁵². Λεμφώματα έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο σε άλλα σημεία του γαστροεντερικού σωλήνα. Αυτά τα λεμφώματα έχουν υφρευθεί μετά την εξάλειψη της λοίμωξης ¹⁵³⁻¹⁵⁵.

Μελέτες έχουν επισημάνει ότι ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του παγκρέατος ήταν μεγαλύτερος σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με CagA θετικά στελέχη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Ενώ ο προσδιορισμός των τοξίνων VAC του ελικοβακτηριδίου στα ανθρώπινα κόπρανα, έθεσε το ερώτημα εάν το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να προκαλέσει ασθένεια στο παχύ έντερο. Επιπρόσθετα, η επαγόμενη υπεργαστριναιμία της χρόνιας λοίμωξης από *Helicobacter pylori* θεωρείται ότι σχετίζεται με την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου καθώς η γαστρίνη έχει τροφική επίδραση σε φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα στο γαστρεντερικό σωλήνα ¹⁵⁹⁻¹⁶⁵.

Η γαστρίνη έχει ογκογενετική δράση στο γαστρεντερικό σωλήνα δράτας ως αυξητικός παράγοντας στο επιθήλιο, αυξάνοντας το μέγεθος του όγκου, έχοντας αυξητική δράση επί της αγγειογένεσης του όγκου και τέλος προσδίδει αντι-αποπτωτικές ιδιότητες και ενεργοποιεί την μεταγραφή του κυτταρικού γονιδιώματος παράγοντες που εμπλέκονται στην μετατροπή των αδενωμάτων του παχέος εντέρου σε κακοήθη καρκινώματα ¹⁶⁶⁻¹⁶⁷. Οι υποδοχείς γαστρίνης έχουν ταυτοποιηθεί σε μια ποικιλία κυτταρικών σειρών καρκίνου του παχέος εντέρου, και η παρουσία τους έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης νεοπλασμάτων του κόλου ¹⁶⁸. Σε κάποιες μελέτες παρατηρήθηκε αυξημένος πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου του

παχέος εντέρου όταν στις καλλιέργειες χορηγήθηκε πενταγαστρίνη που έχει συγγένεια με τους υποδοχείς χολοκυστοκινίνης. Φαίνεται ότι οι τροφικές επιδράσεις μπορεί να μην προκαλούνται ειδικά από την γαστρίνη ¹⁶⁹⁻¹⁷⁰. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η συνθετική γαστρίνη διεγείρει την παραγωγή πρωτεΐνης, την σύνθεση του RNA, και την μεταγραφή του DNA σε κολονικές κυτταρικές καλλιέργειες ¹⁷¹. Καρκινικά κύτταρα από αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου και του στομάχου που καλλιεργήθηκαν *in vitro* έδειξαν να ανταποκρίνονται με αύξηση του πολλαπλασιασμού με την χορήγηση γαστρίνης ¹⁷². Επίσης ορισμένοι γαστρεντερικοί καρκίνοι έχουν επίσης αποδειχθεί να εκκρίνουν γαστρίνη που δρα τοπικά με έναν αυτοεκκριτικό μηχανισμό ¹⁷³. Η παρατηρούμενη μείωση των μετρούμενων επιπέδων της γαστρίνης μετά από εκτομή του όγκου που αντανάκλα αυτοκρινή παραγωγή γαστρίνης από τα κύτταρα του όγκου αποτελούν μία έμμεση απόδειξη για την σύνδεση μεταξύ της γαστρίνης και του καρκίνου του παχέος εντέρου ¹⁷⁴.

Σε ορισμένες μελέτες έχει αναφερθεί ότι οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν αυξημένη συγκέντρωση γαστρίνης στον ορρό ¹⁷⁵. Μερικές case control μελέτες έχουν δείξει υψηλότερα επίπεδα πλάσματος γαστρίνης νηστείας σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνωμα σε σχέση με

την ομάδα ελέγχου ¹⁷⁶, αλλά άλλες μελέτες δεν έχουν εντοπίσει παρόμοια συσχέτιση ¹⁷⁷.

Οι Chu et al έδειξαν υπερπλασία των κρύπτων του βλεννογόνου του παχέος και παρουσία σε υψηλότερο ποσοστό των καλυκοειδών κυττάρων σε χάμστερς με υπεργαστριναιμία προκληθείσα από εκτομή του άντρου ¹⁷⁸. Σε αντίθετα όμως συμπεράσματα κατέληξε η μελέτη των Oscarson et al όπου δεν παρατηρήθηκε καμία αύξηση του βλεννογόνου σε βάρος ή πάχος ¹⁷⁹.

Τα δεδομένα είναι ακόμη πιο αντιφατικά σε μελέτες επί ανθρώπων.

Έτσι σε ασθενείς με υπεργαστριναιμία που προκαλείται από το σύνδρομο Zollinger-Ellison έχουν συγκριτικά υψηλότερες από τις ομάδες ελέγχου τιμές των δεικτών πολλαπλασιασμού των κυττάρων του βλεννογόνου του παχέος. Ωστόσο, οι ασθενείς με Σύνδρομο Zollinger-Ellison δεν έχουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου ¹⁸⁰.

Τα αποτελέσματα των διεθνών μελετών δεν είναι σε θέση είτε να απορρίψουν είτε σαφώς να υποστηρίξουν μια άμεση συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης από το ελικοβακτηριδίο του πυλωρού και / ή αυξημένα επίπεδα γαστρίνης με αυξημένο κίνδυνο καρκινογένεσης στο παχύ έντερο.

Μερικοί ερευνητές πιθανολογούν ότι η αναντιστοιχία των αποτελεσμάτων που παρατηρήθηκαν σε ανθρώπινες μελέτες μπορεί να εξηγηθεί από τις διαφορές στις μορφές της γαστρίνης που ανιχνεύονται. Η πλήρως επεξεργασμένη μορφή που είναι το αμιδωμένο G-17 είναι η μορφή που τυπικώς ανιχνεύεται από τις εμπορικές δοκιμασίες. Ωστόσο, και οι άλλες μορφές γαστρίνων μπορεί επίσης να προκαλέσουν πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Σε μια μελέτη, η χορήγηση γλυκίνης-γαστρίνης (G-Gly) προκάλεσε σε αντίστοιχο βαθμό πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου, όπως η τυπική γαστρίνη, αν και με δράση επί διαφορετικών υποδοχέων. Οι όγκοι του παχέος εντέρου αλλά και τα φυσιολογικά κύτταρα είναι δυνατόν να παράγουν G-Gly σε μεγαλύτερη αναλογία από την τυπική γαστρίνη, δίνοντας θεωρητική βάση για την υπόθεση της αυτοκρινούς σχέσης γαστρίνης-κολο-ορθικού καρκίνου ¹⁸¹⁻¹⁸³.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί την 4η σε συχνότητα νεοπλασματική νόσο όντας υπεύθυνος για το 15% του συνόλου των νεοπλασιών μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού και του προστάτη και τρίτο σε θνησιμότητα με το 8% του συνόλου των θανάτων οφειλόμενων σε κακοήθεια να οφείλονται στον καρκίνο του παχέος εντέρου, ο οποίος κατατάσσεται αμέσως μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του μαστού στον γενικό πληθυσμό. Στους άνδρες αποτελεί τον τρίτο πιο συχνό καρκίνο, μετά από τον καρκίνο του προστάτη και του πνεύμονα ενώ στις γυναίκες τον δεύτερο πιο συχνό μετά από τον καρκίνο του μαστού¹⁸⁴⁻¹⁸⁶.

Η επίπτωση της νόσου αυξάνεται με την ηλικία. Στατιστικά η επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού παρουσιάζει αύξηση περί την τέταρτη δεκαετία της ζωής και ακολουθεί σταθερά αυξητική πορεία, με μέση ηλικία διάγνωσης τα 65 έτη¹⁸⁷⁻¹⁸⁸.

Η Ελλάδα συγκαταλέγεται μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών με τα μικρότερα ποσοστά εμφάνισης της νόσου. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός

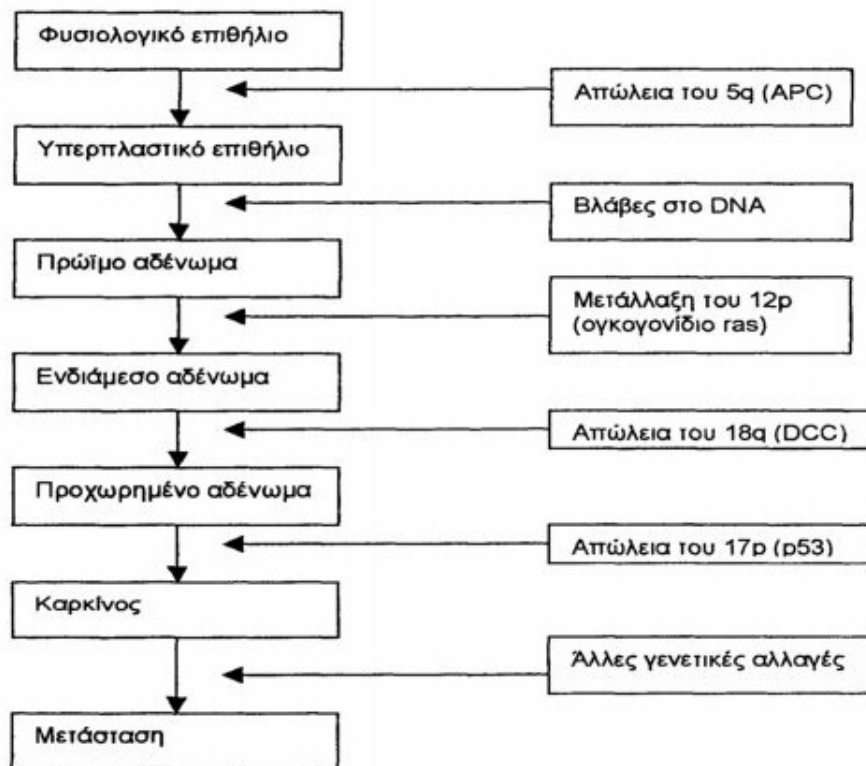
της νόσου ανέρχεται σε 15,2 και η θνητότητα σε 8,4 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμό. Το 2008, η επίπτωση του ορθοκολικού καρκίνου στους άνδρες εκτιμήθηκε στις 1807 νέες περιπτώσεις με 1200 θανάτους και στις γυναίκες στις 1578 νέες περιπτώσεις με 1096 θανάτους^{185, 189-190}.

Η επίπτωσή του καρκίνου του παχέος εντέρου ποικίλλει, εξαρτώμενη από το κοινωνικο-οικονομικό περιβάλλον. Είναι μεγαλύτερη στις ανεπτυγμένες χώρες σε σχέση με τις «υπό ανάπτυξη» χώρες^{185, 191}. Επίσης, με ελάχιστες εξαιρέσεις, η συχνότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι πάντα μεγαλύτερη στον αστικό παρά στον αγροτικό πληθυσμό και αυτό ισχύει τόσο για τους άνδρες, όσο και για τις γυναίκες. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν οδηγήσει στο συμπέρασμα ότι η επίπτωση του καρκίνου του δεξιού κόλου είναι συχνότερος στις χώρες με χαμηλή επίπτωση, ενώ αντίστοιχη του αριστερού κόλου και του ορθού υπερಿಸχύει στις χώρες με υψηλή επίπτωση της νόσου. Οι διαφορές αυτές πιθανότατα οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως οι διατροφικές συνήθειες και ο τρόπος ζωής¹⁹²⁻¹⁹³.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Τα τελευταία χρόνια, έχει προταθεί ένα μοντέλο για τη βιολογική του συμπεριφορά, στο οποίο διακρίνονται πολλαπλά στάδια τα οποία είναι απαραίτητα για να οδηγηθούμε στην ανάπτυξη του νεοπλάσματος (Εικόνα 4). Σε αυτή την εξελικτική πορεία προς την καρκινογένεση οι σταθμοί αποτελούνται από διαδοχικές γενετικές μεταλλάξεις. Οι μεταλλάξεις προκαλούνται de novo ή συνδέονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες ενώ οι γονιδιακές διαταραχές που προκύπτουν είναι πιθανό να αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς παράγοντες¹⁹⁴.

Γενετικό μοντέλο της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου



Εικόνα 4: Γενετικό μοντέλο της εξέλιξης του καρκίνου του παχέος εντέρου

Κατά την εξέλιξη σε καρκίνο του παχέος εντέρου, η αρχική διαταραχή είναι η υπερπλασία στο επιθήλιο του παχέος εντέρου κυρίως στο επιθήλιο των κρυπτών¹⁹⁵. Ακολουθεί ο σχηματισμός αδενώματος, το οποίο αποτελείται από αδενικά κύτταρα που αυξάνονται σε μέγεθος και σε αριθμό, χωρίς όμως να διηθούν τις γειτονικές δομές. Ορισμένα αδενώματα εξελίσσονται σε καρκίνο *in situ* και τελικά σε διηθητικό

καρκίνο ¹⁹⁶. Γενικά είναι παραδεκτό ότι, τα περισσότερα αν όχι όλα, νεοπλάσματα του παχέος εντέρου προέρχονται από αδενώματα (πολύποδες).

Οι περιβαντολογικοί παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την ανάπτυξη της νόσου αφορούν:

A. Διαιτητικοί παράγοντες

Η αυξημένη κατανάλωση κρέατος και λίπους έχει ενοχοποιηθεί ως ο κυριότερος διαιτητικός παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου ¹⁹⁷⁻¹⁹⁸. Σε αντίθεση με τα ζωικά λίπη, τα φυτικά έλαια και τα ιχθυέλαια έχουν ουδέτερη ή και προστατευτική δράση ¹⁹⁹. Η αυξημένη κατανάλωση φυτικών ινών ασκεί προστατευτική δράση. Ο προστατευτικός ρόλος των φυτικών ινών ασκείται μέσω της μείωσης της συγκέντρωσης των καρκινογόνων ουσιών στο έντερο λόγω της αύξησης του όγκου των κοπράνων και της δέσμευσης των χολικών οξέων. Αντίθετα η αυξημένη κατανάλωση οινοπνεύματος και η ανεπαρκής πρόσληψη προστατευτικών θρεπτικών ουσιών όπως είναι οι βιταμίνες A, B, C και E και το ασβέστιο αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου ²⁰¹⁻²⁰³.

Επιπλέον το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η μειωμένη φυσική δραστηριότητα εμφανίζουν αυξητική επίδραση στην πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου²⁰⁴⁻²⁰⁶.

Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του εντέρου, κυρίως η ελκώδης κολίτιδα και λιγότερο η νόσος του Crohn αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Ο κίνδυνος εξαλλαγής εξαρτάται τόσο από την έκταση προσβολής του παχέος εντέρου (ολική ή εντοπισμένη κολίτιδα) όσο και από τη διάρκεια της νόσου (μεγαλύτερη από δεκαετία)²⁰⁷⁻²⁰⁸.

Η σχιστοσωμιακή κολίτιδα²⁰⁹, η έκθεση στην ακτινοβολία²¹⁰, η παρουσία ουρητηροκολοστομίας²¹¹ και το ιστορικό καρκίνου του μαστού στις γυναίκες αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες²¹². Επίσης οι χολόλιθοι και η επακόλουθη χολοκυστεκτομή σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου ιδιαίτερα τον εντοπισμένο στο (ΔΕ) κόλον²¹³. Η τακτική χρήση ασπιρίνης καθώς και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων φαίνεται να συνδέεται με τη μείωση κατά 20 έως 40 % του κινδύνου ανάπτυξης αδενωμάτων και καρκίνου του παχέος εντέρου²¹⁴.

Γενετικά αίτια

Το σύνδρομο της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (familial adenomatous polyposis-FAP) κληρονομείται με τον επικρατούντα αυτοσωματικό και οφείλεται σε μετάλλαξη του ογκοκατασταλτικού γονιδίου APC (adenomatous polyposis coli gene), που εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 5q21-22. Οι ασθενείς εμφανίζουν εκατοντάδες ή και χιλιάδες αδενωματώδεις πολύποδες σε όλη την έκταση του παχέος εντέρου και ορθού ήδη από τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Εάν δεν διενεργηθεί έγκαιρα προφυλακτική κολεκτομή, το σύνολο σχεδόν των ασθενών εμφανίζει καρκίνο του παχέος εντέρου μέχρι την ηλικία των 45 ετών. Επίσης έχουν περιγραφεί διάφορες ποικιλίες του συνδρόμου FAP, στις οποίες ο καρκίνος του παχέος εντέρου-ορθού συνδυάζεται σταθερά με συγκεκριμένα νεοπλάσματα άλλων οργάνων²¹⁵⁻²¹⁷.

Το σύνδρομο του κληρονομικού, μη συνδυαζόμενου με πολυποδίαση καρκίνο (hereditary nonpolyposis colorectal cancer-HNPCC) του παχέος εντέρου ή σύνδρομο του Lynch. Η νόσος μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Στην πλειοψηφία των περιστατικών ανιχνεύονται μεταλλάξεις των επιδιορθωτικών του DNA γονιδίων hMSH2, hMLH1, hPMS1, hPMS2 και GTBP/hMSH6 που εντοπίζονται στα χρωμοσώματα 2p22, 3p21.3, 2q, 7p22 και 2p16,

αντίστοιχα. Η μέση ηλικία εμφάνισης του καρκίνου είναι τα 46 έτη και στο 70% των περιπτώσεων η νόσος εντοπίζεται στο δεξιό τμήμα του παχέος εντέρου, κεντρικότερα της σπληνικής καμπής. Το σύνδρομο Lynch ευθύνεται για το 2-4% του συνόλου των καρκίνων παχέος εντέρου και ορθού²¹⁸⁻²¹⁹.

Το σύνδρομο της οικογενούς νεανικής πολυποδίασης (familial juvenile polyposis syndrome). Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών αμαρτωματώδων πολυπόδων στο παχύ έντερο και το ορθό, μερικοί από τους οποίους περιέχουν και αδενωματώδη στοιχεία. Οι ασθενείς με οικογενή νεανική πολυποδίαση εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου-ορθού και του στομάχου²²⁰.

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη πολλαπλών αμαρτωμάτων καθόλη την έκταση του γαστρεντερικού σωλήνα, κυρίως όμως στο λεπτό έντερο, καθώς και από υπέρχρωση των δακτύλων, των χειλέων και του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας. Στο σύνδρομο αυτό παρατηρείται αυξημένη επίπτωση καρκίνου τόσο του παχέος εντέρου-ορθού όσο και άλλων οργάνων, όπως του παγκρέατος, των μαστών, των ωοθηκών και των όρχεων²²¹.

Το σύνδρομο Cowden οφείλεται σε κληρονομουμένη μετάλλαξη ενός γονιδίου στο χρωμόσωμα 10q23.3. Οι ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη επίπτωση καρκίνου του μαστού και του θυρεοειδούς²²².

Τέλος η παρουσία επιβαρυσμένου ατομικού ή οικογενειακού ιστορικού είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό καρκινώματος του παχέος εντέρου ή αδενοματώδους πολύποδα (>1 εκ.) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μετάχρονης κακοήθειας από τον γενικό πληθυσμό²²³⁻²²⁴.

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Το 95% των κακοήθων νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου είναι συνήθη αδενοκαρκινώματα. Το 25% των όγκων είναι καλά διαφοροποιημένοι ενώ το 60% εμφανίζουν μέση διαφοροποίηση και το υπόλοιπο 15% χαμηλή διαφοροποίηση. Μικροσκοπικά οι αδενικοί σχηματισμοί αποτελούν κυρίαρχο χαρακτηριστικό της νόσου. Παρουσία αδενίων σε ποσοστό >95% της έκτασης της νόσου χαρακτηρίζει τα καλά διαφοροποιημένα, 50-95% τα μέτρια και <50% τα χαμηλής διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματα, ενώ <5% χαρακτηρίζει τα αδιαφοροποίητα.

Μικροσκοπική εικόνα (ιστολογική)

Η ταξινόμηση του Διεθνούς Οργανισμού Υγείας (WHO) διακρίνει επτά τύπους²²⁶:

1. Αδενοκαρκίνωμα
2. Βλεννώδες καρκίνωμα
3. Καρκίνωμα δίκην «σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet- cell carcinoma)
4. Καρκίνωμα επιθηλιοειδούς τύπου (squamous cell carcinoma)
5. ΑδENO-επιθηλιακό καρκίνωμα (αδENO-squamous cell carcinoma)

6. Αδιαφοροποίητο

7. Αταξινόμητο

Μακροσκοπικά διακρίνουμε τις εξής μορφές καρκίνου του παχέος εντέρου:

1. Πολυποειδής ή ανθοκραμβοειδής καρκίνος: Εμφανίζεται σαν μεγάλη ανθοκραμβοειδής μάζα με ανώμαλη συνήθως επιφάνεια που προβάλλει μέσα στον αυλό του εντέρου ενώ συνήθως παρουσιάζει εξέλκωση
2. Ελκωτικός καρκίνος: Εμφανίζεται σαν ένα τυπικό κακώθες έλκος με ανώμαλα προέχοντα χείλη και ρυπαρό πυθμένα.
3. Στενωτικός ή δακτυλοειδής καρκίνος που χαρακτηρίζεται από κυκλοτερή διήθηση του εντερικού τοιχώματος.
4. Διάχυτος διηθητικός καρκίνος
5. Κολλοειδής καρκίνος

Η ανθοκραμβοειδής μορφή εμφανίζεται συχνότερα στο δεξιό κόλο, ενώ οι στενωτικές μορφές στο αριστερό κόλο.

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου, επεκτείνεται με τους παρακάτω τρόπους²²⁶:

1. Κατά συνέχεια ιστών. Ο όγκος διηθεί όλα τα εντερικά τοιχώματα μέχρι και τον ορογόνο. Ακολούθως η κατά συνέχεια επέκταση μπορεί να προσβάλει τα ενδοπεριτοναϊκά και οπισθοπεριτοναϊκά όργανα τα κοιλιακά τοιχώματα καθώς και τα όργανα της ελάσσονος πυέλου
2. Με τη λεμφική οδό. Η διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων είναι ο συχνότερος τρόπος μετάστασης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η λεμφαδενική διασπορά παραμένει ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν τη συχνότητα της τοπικής υποτροπής και 5ετούς επιβίωσης.
3. Με την αιματική οδό μέσω του πυλαίου συστήματος. Οι μετάστασεις εμφανίζονται με σειρά συχνότητας κυρίως στο ήπαρ και ακολουθούν οι πνεύμονες, τα οστά και ο εγκέφαλος. Οι όγκοι του περιφερικού ορθού μπορεί να μεθίστανται αρχικά στους πνεύμονες, μέσω των κάτω ορθικών φλέβων που αποχετεύουν κατευθείαν στην κάτω κοίλη φλέβα παρά στο πυλαίο φλεβικό σύστημα. Σπανιότερα αιματογενής διασπορά συμβαίνει λόγω διήθησης των οσφυϊκών, σπονδυλικών ή άλλων συστηματικών φλεβών.

4. Με ενδοπεριτοναϊκή διασπορά μετά την διάθεση του ορογόνου χιτώνα του εντέρου είναι δυνατό καρκινικά κύτταρα να αποπέσουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα και να προκαλέσουν περιτοναϊκές εμφυτεύσεις.
5. Με ενδοαυλική διασπορά. Η ενδοαυλική διασπορά αναφέρεται σαν αίτιο τοπικής υποτροπής του καρκίνου στο σημείο της αναστόμωσης οφειλόμενη σε εμφύτευση κυττάρων που διαφεύγουν από τους χειρισμούς της εγχείρησης
6. Επέκταση του νεοπλάσματος κατά μήκος του περινευρίου των νεύρων του μεσόκολου.

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Το κλινικό στάδιο αντιπροσωπεύει την ανατομική έκταση της νόσου και είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Υπάρχουν ποικίλα συστήματα σταδιοποίησης, όπως το σύστημα Dukes, Astler Coller και TNM (πίνακας 2) ²²⁶⁻²²⁷.

TNM	Dukes	Astler - Coller
O		
I	A	A, B1
IIA	B	B2
IIB	B	B3
IIIA	C	C1
IIIB	C	C2, C3
IIIC	C	C1, C2, C3
IV		D

Πίνακας 2: Συσχέτιση των συστημάτων σταδιοποίησης για τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Σύστημα Dukes

Στο στάδιο A περιλαμβάνονται οι όγκοι που διηθούν έως και τμήμα του μυϊκού χιτώνα, στο στάδιο B οι όγκοι που διηθούν όλο το μυϊκό χιτώνα και τον ορογόνο και επεκτείνονται πέραν αυτού στο περικολικό λίπος και στο στάδιο C οι όγκοι που έχουν διηθήσει λεμφαδένες του μεσεντερίου.

Σύστημα Astler Coller

Το σύστημα Astler Coller προτάθηκε το 1954 ως τροποποίηση του συστήματος Dukes. Το στάδιο A αφορά νόσο περιορισμένη στο βλεννογόνο, το στάδιο B1 μερική διήθηση μυϊκής στοιβάδας, το B2 πλήρη διήθηση της μυϊκής στοιβάδας με επέκταση στον ορογόνο, ενώ τα στάδια C1 και C2 αντιστοιχούν στα στάδια B1 και B2 με επιπλέον λεμφαδενική επέκταση. Περαιτέρω τροποποιήσεις αφορούν την προσθήκη του σταδίου B3 που αφορά διήθηση γειτονικών οργάνων, C3 (B3 με θετικούς λεμφαδένες), και σταδίου D που σηματοδοτεί την παρουσία μεταστατικής νόσου.

Σύστημα TNM

Ένας άλλος τρόπος κατάταξης που έχει προταθεί είναι το TNM σύστημα, το οποίο ταξινομεί τους όγκους ανάλογα με την έκταση του

πρωτοπαθούς όγκου T, την έκταση των διηθημένων λεμφαδένων N και την παρουσία ή όχι απομακρυσμένων μεταστάσεων M (πιν.2). Αφού έχουν καθοριστεί οι T, N και M παράμετροι ενός ασθενούς, συνήθως μετά τη χειρουργική επέμβαση, οι πληροφορίες αυτές συνδυάζονται και δίνουν την παρακάτω σταδιοποίηση:

Στάδιο 0 : Tis, No, Mo : Ο καρκίνος είναι πρωϊμος. Δεν έχει επεκταθεί πέραν του βλεννογόνου του εντέρου ή του ορθού. Αυτό το στάδιο είναι γνωστό επίσης ως καρκίνωμα in situ ή ενδοβλεννογόνο καρκίνωμα.

Στάδιο I : T1, No, Mo ή T2, No, Mo : Ο καρκίνος έχει επεκταθεί μέσω του βλεννογόνου στον υποβλεννογόνο ή και στο μυϊκό χιτώνα, αλλά δεν έχει επεκταθεί σε επιχώριους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες περιοχές.

Στάδιο ΙΑ : T3, No, Mo : Ο καρκίνος έχει διηθήσει τον ορογόνο χιτώνα. Δεν έχει επεκταθεί σε επιχώριους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες περιοχές.

Στάδιο ΙΙΒ : T4, No, Mo : Ο καρκίνος έχει επεκταθεί πέραν του τοιχώματος του εντέρου ή του ορθού σε παρακείμενους ιστούς ή όργανα. Δεν έχει ακόμα επεκταθεί σε επιχώριους λεμφαδένες ή σε απομακρυσμένες περιοχές.

Στάδιο IIIA : T1-2, N1, Mo : Ο καρκίνος έχει επεκταθεί μέσω του βλεννογόνου στον υποβλεννογόνιο ή και στο μυϊκό χιτώνα και έχει διηθήσει 1-3 επιχώριους λεμφαδένες αλλά δεν έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές.

Στάδιο IIIB : T3-4, N1, Mo : Ο καρκίνος έχει διηθήσει τον ορογόνο χιτώνα ή έχει επεκταθεί πέραν του τοιχώματος του εντέρου ή του ορθού σε παρακείμενους ιστούς ή όργανα και έχει διηθήσει 1-3 επιχώριους λεμφαδένες αλλά δεν έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές.

Στάδιο IIIC : Κάθε T, N2, Mo : Ο καρκίνος μπορεί να είναι κάθε T, αλλά έχει διηθήσει 4 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες χωρίς να έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένες περιοχές.

Στάδιο IV : Κάθε T, κάθε N, M1 : Ο καρκίνος μπορεί να είναι κάθε T και κάθε N αλλά έχει δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις όπως στο ήπαρ, στους πνεύμονες, στο περιτόναιο ή στις ωοθήκες.

Ταξινόμηση κατά TNM

T (tumor) : Πρωτοπαθής εστία

- T0 : Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς εστίας όγκου
- Tx : Δεν υπάρχει δυνατότητα εκτίμησης της έκτασης του όγκου
- Tis : Καρκίνωμα in situ
- T1 : Όγκος περιοριζόμενος στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο
- T2 : Όγκος περιοριζόμενος στο εντερικό τοίχωμα χωρίς τη διήθηση του ορογόνου
- T3 : Διήθηση του ορογόνου με ή χωρίς επέκταση σε παρακείμενους ιστούς
- T4 : Επέκταση σε παρακείμενους ιστούς και όργανα

N (nodes) : Λεμφαδένες

- No : Απουσία διήθησης λεμφαδένων
- Nx : Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- N1 : Διήθηση 1 ως 3 περικολικών ή περιορθικών λεμφαδένων
- N2 : Διήθηση 4 ή περισσότερων περικολικών ή περιορθικών λεμφαδένων
- N3 : Διήθηση λεμφαδένων πέραν των περικολικών ή περιορθικών

M (metastases) : Μεταστάσεις

- Mx : Η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- Mo : Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
- M1 : Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

Εικόνα 5: Η σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου κατά το TNM

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου στα αρχικά στάδια είναι συνηθέστατα ασυμπτωματικός. Αργότερα μπορεί να εμφανιστεί με μη ειδικά συμπτώματα τα οποία διαφέρουν ανάλογα με την εντόπιση στο δεξιό κόλο, στο αριστερό κόλο και στο ορθό. Τα συμπτώματα του ορθοκολικού καρκίνου εμφανίζονται λόγω ανάπτυξης του όγκου εντός του αυλού ή επέκτασης αυτού σε γειτονικές ανατομικές δομές²²⁸⁻²²⁹

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με το ορθοκολικό καρκίνωμα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα

Πίνακας 3: Συμπτώματα που σχετίζονται με ορθοκολικό καρκίνο

1.	Μεταβολή στις συνήθειες του εντέρου
2.	Αιμορραγία από το ορθό και/ή απώλεια βλέννας
3.	Κοιλιακός πόνος
4.	Απώλεια βάρους
5.	Τεινεσμός

Άλλα μη ειδικά συμπτώματα περιλαμβάνουν την κακουχία, την απώλεια βάρους, το ασαφές κοιλιακό άλγος και την διάταση του εντέρου. Μια συχνή αιτία που οδηγεί τον ασθενή να αναζητήσει ιατρική συμβουλή είναι η ανάπτυξη συμπτωμάτων αναιμίας λόγω ανεπάρκειας σιδήρου εξαιτίας της χρόνιας απώλειας αίματος ιδιαίτερα σε νεοπλασίες του δεξιού κόλου όπου η φύση του περιεχομένου εντέρου και η αυξημένη διάμετρο του αυλού κάνει σπάνια την εμφάνιση της νόσου με συμπτώματα εντερικής απόφραξης. Ο καρκίνος του δεξιού κόλου μπορεί να δώσει πρώιμα ήπιο άλγος στο δεξιό λαγόνιο βόθρο ενώ σε προχωρημένη νόσο παρουσιάζεται με ψηλαφητή μάζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο²³⁰⁻²³¹.

Αντίθετα οι όγκοι του αριστερού κόλου είναι πιο πιθανό να παρουσιάζονται με συμπτώματα απόφραξης επειδή τα κόπρανα είναι ημιστερεα ή εντελώς στέρεα και η διαμέτρος του εντέρου είναι μικρότερη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κολικοειδή κοιλιακό πόνο και αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου που μπορεί να περιλαμβάνει είτε δυσκοιλιότητα ή διάρροια, ή εναλλαγή μεταξύ των δύο. Περιφερικότερες νεοπλασίες μπορεί να οδηγήσουν στην αποβολή βλέννας. Ορατό αίμα στα κόπρανα είναι σπάνια (10%) ενώ συχνότερη είναι η εντερική απόφραξη που παρουσιάζεται με κοιλιακή διάταση, ναυτία και έμετο²²⁸⁻

Ο καρκίνος του ορθού είναι πιο πιθανό να σχετίζεται με αιμορραγία που χαρακτηρίζεται από την αποβολή ζωηρού ερυθρού αίματος με ή χωρίς βλέννα συνήθως κατά την αφόδευση. Άλλα συμπτώματα περιλαμβάνουν την βλενώδη έκκριση και τον τεινεσμό λόγω της παρουσίας της μάζας εντός του ορθικού αυλού. Άλλα συμπτώματα του καρκίνου του ορθού περιλαμβάνουν την ακράτεια κοπράνων από την διήθηση των σφιγκτήρων του πρωκτού, οσφυαλγία, λόγω της διήθησης του ιερού πλέγματος, λοιμώξεις του ουροποιητικού εξαιτίας ανάπτυξης κυστεοορθικού συριγγίου, νεφρική ανεπάρκεια λόγω διήθησης των ουρητήρων.

Σπάνια ο ορθοκολικός καρκίνος παρουσιάζεται με πυρετό που οφείλεται σε ενδοκοιλιακά ή οπισθοπεριτοναϊκά αποστήματα, ή αποστήματα του κοιλιακού τοιχώματος λόγω της διάτρησης του εντερικού τοιχώματος και διαφυγής περιεχομένου²²⁸⁻²³¹.

Μεταστατική νόσος: Περίπου 20% των ασθενών έχουν απομακρυσμένη μεταστατική νόσο κατά την στιγμή της διαγνώσεως. Οι πιο συχνές μεταστατικές εντοπίσεις είναι οι περιοχικοί λεμφαδένες, το ήπαρ, οι πνεύμονες και το περιτόναιο. Συχνά οι ασθενείς εμφανίζονται με συμπτώματα μεταστατικής νόσου. Η παρουσία μάζας στο δεξιό υποχόνδριο, κοιλιακής διάτασης, υπερκλείδιας αδενοπάθειας ή

περιομφαλικών οζιδίων (Sister Mary Josef nodules) αποτελούν ισχυρές ενδείξεις μεταστατικής νόσου²³¹⁻²³².

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Η διάγνωση του ορθοκολικού καρκίνου επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό της λήψης του ιστορικού, των ευρημάτων της κλινικής και εργαστηριακής εξέτασης και σημαντικά υποβοηθείται από τις απεικονιστικές και ενδοσκοπικές εξετάσεις²³³. Το ιστορικό εστιάζει στην εύρεση των συμπτωμάτων που συνδέονται με την κακοήθεια καθώς και στον καθορισμό τυχόν προχωρημένης νόσου όπως φαίνεται από την κατάσταση θρέψης, και τα σημεία προχωρημένης ηπατοπάθειας. Στην κλινική εξέταση αναζητούνται η παρουσία ενδοκοιλιακών μαζών, τα σημεία απόφραξης ενώ δεν πρέπει να παραβλέπεται η δακτυλική εξέταση. Με την δακτυλική εξέταση ανιχνεύεται η παρουσία μάζας στο περιφερικό ορθό αλλά και η ύπαρξη αίματος ζωηρού ερυθρού ή μέλαινας οπότε δίδονται έμμεσα στοιχεία για την εντόπιση της νόσου²²⁹⁻²³⁰.

Η διαφορική διάγνωση εξαρτάται από το επικρατών σύμπτωμα και περιλαμβάνει τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου, είτε του μη ειδικού τύπου όπως την ελκώδη κολίτιδα ή την νόσο του Crohn, ή ειδικού τύπου όπως αμοιβαδίαση, ακτινομυκητίαση, ή φυματιώδης κολίτιδα. Ισχαιμικής αιτιολογίας στενώσεις του κόλου μπορούν να περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση ενώ αν το προέρχον σύμπτωμα είναι η οξεία κοιλία, η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την

εκκολπωματίτιδα, το σκωληκοειδικό απόστημα, τις επιπλοκές της νόσου του Crohn, την διάτρηση από ξένο σώμα, και σπανιότερα το έμφρακτο μίας επιπλοκής απόφυσης. Αν η αιμορραγία είναι το κυρίαρχο χαρακτηριστικό τότε οι αγγειακές δυσπλασίες, η εκκολπωμάτωση, ή οξεία ισχαιμία πρέπει να συμπεριληφθούν στην διαφορική διάγνωση. Η οξεία απόφραξη, συσχετίζεται με την συστροφή του κόλου, την εκκολπωματίτιδα αλλά και την νόσο του Crohn. Άλλα αίτια απόφραξης του κόλου είναι η εξωτερική πίεση από ένα μεταστατικό καρκίνωμα, η ενδομητρίωση αλλά και η παγκρεατίτιδα^{228-231, 234}

Η ενδοσκόπηση του κατώτερου πεπτικού (ορθοσιγμοειδοσκόπηση ή κολονοσκόπηση) αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την διερεύνηση των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου. Η μέθοδος έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα για το επισκοπηθέν τμήμα του εντέρου και παρέχει τη δυνατότητα λήψης βιοψίας από ύποπτες περιοχές καθώς και θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η εκτομή πολυπόδων και η αιμόσταση²³⁵⁻²³⁶.

Ο βαριούχος υποκλυσμός διπλής αντίθεσης είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος από τον απλό βαριούχο υποκλυσμό και έχει ένδειξη στην διερεύνηση συμπτωμάτων χαμηλής πιθανότητας κακοήθειας. Τα συνηθέστερα ευρήματα είναι ανώμαλο έλλειμμα σκιαγράφησης, στένωση

του αυλού, απουσία περισταλισμού σε συγκεκριμένη περιοχή και ανωμαλία της παρυφής του βλεννογόνου του εντέρου. Έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια, αλλά μπορεί να δώσει ψευδώς αρνητικές ή θετικές διαγνωστικές εικόνες. Σήμερα χρησιμοποιείται κυρίως επί αντένδειξης ενδοσκοπήσεως²³⁷⁻²³⁸.

Η εικονική CT κολονοσκόπηση αποτελεί μια νέα μέθοδο για τη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου όπου ή επεξεργασία των εικόνων που λαμβάνονται από τον αξονικό τομογράφο ανασυνθέτονται και παρουσιάζουν το περίγραμμα των τοιχωμάτων του παχέος εντέρου. Η νέα αυτή τεχνική μειονεκτεί σε σχέση με την κλασική κολονοσκόπηση στο ότι δεν παρέχει τη δυνατότητα να ληφθούν βιοψίες και να επέμβει θεραπευτικά ο ιατρός²³⁸⁻²³⁹.

Η ενδοαυλική υπερηχοτομογραφία έχει θέση στην εκτίμηση της διήθησης του τοιχώματος του ορθού και στην ανίχνευση ύποπτων περιορθικών λεμφαδένων²⁴⁰.

Η σταδιοποίηση της νόσου γίνεται με την χρήση της αξονικής τομογραφίας όπου ανιχνεύεται η παρουσία τυχόν ηπατικών μεταστάσεων καθώς και διογκωμένων λεμφαδενικών εντοπίσεων. Επίσης η μαγνητική τομογραφία μπορεί να διαγνώσει τόσο τις μεταστάσεις του όγκου όσο

και την τοπική υποτροπή της νόσου μετά από την χειρουργική εξαίρεση

241-242

Η μέτρηση του καρκινοεμβρικού αντιγόνου (CEA) έχει ένδειξη στην παρακολούθηση των ασθενών, οι οποίοι προεγχειρητικώς είχαν αυξημένο CEA ορού και στους οποίους μετεγχειρητικώς το CEA έπεσε σε φυσιολογικά επίπεδα. Το καρκινοεμβρικό αντιγόνο σήμερα θεωρείται σαν ο πιο αξιόπιστος δείκτης μετεγχειρητικής παρακολούθησης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Επίσης υψηλές προεγχειρητικές τιμές του CEA συνδέονται με χειρότερη πρόγνωση. Το επίπεδο του CEA στον ορό του αίματος μπορεί να είναι αυξημένο στους καπνιστές, στους κίρρωτικούς και στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, παγκρεατίτιδα και ελκωτική κολίτιδα, αλλά και στους πάσχοντες από καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, του στομάχου και του παγκρέατος και έτσι, η μέτρησή του δεν θεωρείται αξιόπιστη για το γενικό και προγραμματισμένο έλεγχο του πληθυσμού²⁴³⁻²⁴⁴.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χειρουργική θεραπεία

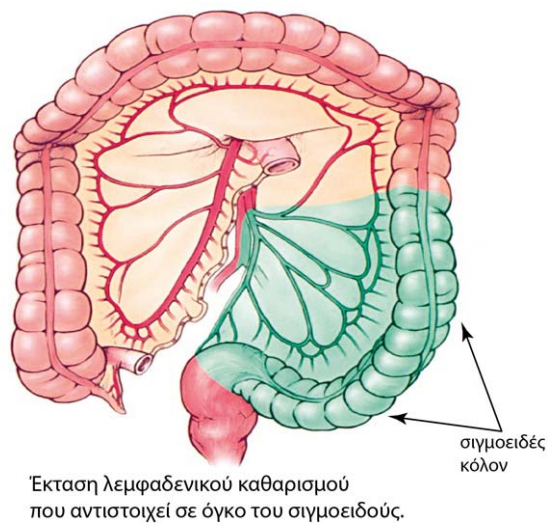
Η χειρουργική εκτομή είναι η θεραπεία εκλογής των δυνητικά ιάσιμων καρκίνων του παχέος εντέρου και του ορθού. Στις περισσότερες περιπτώσεις περιλαμβάνει εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου και της λεμφικής του παροχέτευσης²⁴⁵.

Η τοπική εκτομή ή η πολυποδεκτομή επί υγιών ορίων έχει ένδειξη σε in situ βλάβες που αναπτύσσονται σε αδενωματώδεις πολυποδες ενώ η κολεκτομή με περιορισμένο λεμφαδενικό καθαρισμό εφαρμόζεται στις περιπτώσεις μεγαλύτερων βλαβών, οι οποίες δεν είναι δυνατό να αφαιρεθούν με τοπική εκτομή κολονοσκοπικά. Η μέθοδος εφαρμόζεται σε επιλεγμένους ασθενείς με διηθητικούς καρκίνους του ορθού σε συνδυασμό με ακτινοβολία σε περιπτώσεις που επιθυμείται η διατήρηση της σφιγκτηριακής λειτουργίας²⁴⁶.

Οι κολεκτομές, αναλόγως της θέσεως του όγκου περιλαμβάνουν

- για όγκους που εντοπίζονται στο τυφλό ή στο ανιόν κόλο, την δεξιά ημικολεκτομή μαζί με εκτομή της ειλεοκολικής, της δεξιάς κολικής και του δεξιού κλάδου της μέσης κολικής αρτηρίας. Όταν απαιτείται είναι δυνατή η δεξιά ημικολεκτομή με πιο εκτεταμένη εκτομή του εγκαρσίου.

- Για βλάβη εντοπισμένη στο εγκάρσιο, γίνεται τμηματεκτομή του εγκαρσίου.
- Η αριστερή κολεκτομή περιλαμβάνει ικανό μήκος του εγκαρσίου την αριστερή κολική καμπή και το κατιόν.
- Για βλάβες εντοπισμένες στο σιγμοειδές, γίνεται σιγμοειδεκτομή.



Εικόνα 6: Η ογκολογική εκτομή για τον καρκίνο του σιγμοειδούς

- Για βλάβες εντοπισμένες στο ορθό, εφαρμόζονται είτε η χαμηλή πρόσθια εκτομή, είτε η κοιλιοπερινεϊκή εκτομή.

Τέλος η χειρουργική αντιμετώπιση έχει ένδειξη σε ανεγχείρητες βλάβες ως παρηγορική θεραπεία για την αντιμετώπιση οξέως συμβαμάτων όπως εντερικής απόφραξης, διάτρησης και σχηματισμό συριγγίων.

Μετεγχειρητική χορήγηση χημειοθεραπευτικών έχει ένδειξη σε νόσο που έχει επέκταση στους λεμφαδένες (3ου σταδίου). Η αξία της εφαρμογής συμπληρωματικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου II, παραμένει αμφισβητήσιμη. Χημειοθεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο υποτροπής (όγκοι του ορθού, χαμηλής διαφοροποίησης, προχωρημένο στάδιο τοπικής νόσου, διάτρηση του εντέρου). Η ενδοφλέβια χορήγηση συνδυασμού 5-FU, leucovorin και oxaliplatin αποτελεί τη βάση της συμπληρωματικής μετεγχειρητικά χημειοθεραπείας. Επίσης, η capecitabine, ένα ανάλογο της 5-FU, χορηγείται από το στόμα ως εναλλακτικό φάρμακο σε αντίστοιχους χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς. Χημειοθεραπεία χορηγείται επίσης παρηγορικά σε ασθενείς με μεταστατική νόσο για την αύξηση του προσδόκιμου και βελτίωση της ποιότητας της ζωής.

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σαν συμπληρωματική θεραπεία στους ασθενείς υψηλού ρίσκου για υποτροπή ή που έχουν γνωστή υπολειμματική νόσο μετά από την επέμβαση. Στον πρωτοπαθή καρκίνο του ορθού μπορεί να χορηγηθεί σαν αρχική θεραπεία σε συνδυασμό με προεγχειρητική χημειοθεραπεία με στόχο την ελάττωση του μεγέθους του καρκίνου του ορθού όταν δεν είναι δυνατή η εκτομή αυτού λόγω εξωεντερικής επέκτασης ή για την αύξηση της πιθανότητας διατήρησης του σφιγκτηριακού μηχανισμού σε πολύ χαμηλά κείμενους όγκους²⁴⁷⁻²⁴⁹.

Η πρόγνωση νεοδιαγνωσθεισών περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου βασίζεται κυρίως στο στάδιο και την ανατομική έκταση του όγκου, όπως αυτά καθορίζονται από την TNM σταδιοποίηση, ήτοι την επέκταση στο τοίχωμα του οργάνου (T) και την παρουσία λεμφαδενικών (N) ή άλλων μεταστάσεων (M). Η 5ετής επιβίωση των ασθενών βρίσκεται σε άμεση συνάρτηση με το στάδιο της νόσου όπως φαίνεται παρακάτω²⁵⁰:

Πίνακας 4. 5ετής επιβίωση βάση του TNM σταδίου

ΣΤΑΔΙΟ	5-ετής Επιβίωση
Στάδιο I	93%
Στάδιο IIA	85%
Στάδιο IIB	72%
Στάδιο IIIA	83%
Στάδιο IIIB	64%
Στάδιο IIIC	44%
Στάδιο IV	8%

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Μία πληθώρα κλινικόπαθολογοανατομικών αλλά και μοριακών δεικτών έχουν μελετηθεί όσον αφορά την ικανότητα τους να παρέχουν προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με την πιθανότητα τοπικής και απομακρυσμένης υποτροπής του όγκου. Αυτοί οι προγνωστικοί παράγοντες έχουν κατηγοροποιηθεί σε κατηγορίες που αντανακλούν την βαρύτητα των δημοσιευμένων στοιχείων που αποδεικνύουν την προγνωστική αξία τους.

Κατά συνέπεια, η κατηγορία I περιλαμβάνει παράγοντες που έχουν οριστικά αποδειχθεί ότι έχουν προγνωστική αξία και γενικά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ασθενούς. Αντίστοιχα η κατηγορία II περιλαμβάνει παράγοντες που έχουν μελετηθεί εκτενώς βιολογικά και κλινικά και έχει δειχθεί ότι έχουν προγνωστική αξία για την έκβαση ή προβλεπτική αξία για τη θεραπεία δηλαδή διαθέτουν επαρκή σημασία ώστε να πρέπει να συμπεριληφθούν στην παθολογοανατομική έκθεση αλλά πρέπει αυτή να τεκμηριωθεί να με στατιστικά ισχυρές μελέτες. Η κατηγορία IIΒ περιλαμβάνει παράγοντες που εμφανίζονται να είναι πολλά υποσχόμενες σε πολλές μελέτες, αλλά δεν διαθέτουν επαρκή στοιχεία για την ένταξη στην κατηγορία I ή II. Η κατηγορία III περιλαμβάνει παράγοντες που δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς για

να καθορίσει η προγνωστική τους αξία. Τέλος η κατηγορία IV περιλαμβάνει παράγοντες που έχουν μελετηθεί επαρκώς και φαίνεται να μην έχουν καμία προγνωστική σημασία²⁵¹⁻²⁵².

Οι παράγοντες που προσδιορίστηκαν και συμπεριλήφθηκαν στην κατηγορία I ήταν οι εξής: η τοπική έκταση του όγκου, η μετάσταση στους λεμφαδένες, η διήθηση των αιμοφόρων των λεμφικών αγγείων και η παρουσία υπολειματικού όγκου μετά από την χειρουργική επέμβαση (θετικά χειρουργικά όρια). Επίσης η προεγχειρητική αυξημένη τιμή του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου ανήκει στην κατηγορία I²⁵¹⁻²⁵³.

Στην κατηγορία II περιλαμβάνονται τα εξής: ο βαθμός κακοηθείας (grade), η διήθηση του όγκου στην περιφέρεια του ορθού, και η παρουσία υπολειμματικής νόσου στο παρασκεύασμα μετά από εισαγωγική χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία. Οι παράγοντες περιλαμβάνονται στην κατηγορία IIB είναι οι εξής: ο ιστολογικός τύπος, η παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-H), η απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 18q γονιδίο (DCC) καθώς και η διαμόρφωση των όριων της νεοπλασίας (διήθηση ή πίεση των γειτονικών δομών)²⁵¹⁻²⁵³.

Στους παράγοντες που ομαδοποιούνται στην κατηγορία III περιλαμβάνονται: το περιεχόμενο DNA (διπλοικό ή ανευπλοειδικό), όλοι οι μοριακοί δείκτες εκτός των της κατηγορίας II, η διήθηση των νευρικών στελεχών, η πυκνότητα των μικροαγγείων στον όγκο, η ινώδης

και η φλεγμονώδης αντίδραση, η εστιακή νευροενδοκρινική διαφοροποίηση και οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Στην κατηγορία IV περιλαμβάνονται παράγοντες όπως το μέγεθος του όγκου και η μακροσκοπική εμφάνιση της νεοπλασίας²⁵¹⁻²⁵³.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα μελέτη είναι προοπτική με ομάδα ελέγχου στην οποία συμμετείχαν 93 συνεχόμενοι ασθενείς με πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου, που χειρουργήθηκαν στην Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Π.Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» το χρονικό διάστημα από το Ιανουάριο του 2005 έως τον Ιανουάριο του 2007. Όλοι οι ασθενείς ήταν άνω των 18 ετών, με πρωτοδιαγνωσθέν αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού, χωρίς εμφανείς ενδείξεις υποκείμενου κληρονομικού συνδρόμου. Ουδείς εκ των ασθενών δεν έλαβε προεγχειρητικά άκτινο- ή χημειοθεραπεία και κανένας δεν κατέληξε κατά την διάρκεια της περιεγχειρητικής και άμεσης μετεγχειρητικής (έως και 45 ημέρες μετά το χειρουργείο) περιόδου.

Η ομάδα ελέγχου αποτελείται από πληθυσμό 20 ασθενών που είχαν προγραμματιστεί για την αποκατάσταση κήλης κοιλιακών τοιχωμάτων στην Α΄ Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική του Π.Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο» το ίδιο χρονικό διάστημα και δημογραφικά αποτελούν ομοειδή πληθυσμό με την ομάδα μελέτης.

Σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου η κακοήθεια ταυτοποιήθηκε με κολονοσκόπηση και ιστοπαθολογική εξέταση των δειγμάτων βιοψίας που ελήφθησαν κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης.

Για κάθε ασθενή ελήφθησαν υπ' όψη οι εξής κλινικές και παθολογοανατομικές παράμετροι: φύλο, ηλικία, εντόπιση, διαφοροποίηση και στάδιο του όγκου. Η σταδιοποίηση των νεοπλασμάτων έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια κατά Astler-Coller και κατά TNM. Ο χρόνος επιβίωσης υπολογίστηκε από τη στιγμή της αρχικής ιστοπαθολογικής διάγνωσης μέχρι το θάνατο ή μέχρι τα 5 χρόνια που ήταν η συνολική διάρκεια παρακολούθησής των ασθενών.

Σε όλους τους ασθενείς της μελέτης λήφθησαν δείγματα ορού νηστείας με σκοπό τον ποσοτικό προσδιορισμό της ανοσοσφαιρίνης G έναντι του ελικοβακτηριδίου, την έκφραση της πρωτεΐνης CagA στο υπό έρευνα στέλεχος και τα επίπεδα της γαστρίνης του ορού. Η ποσοτική μέτρηση της ανοσοσφαιρίνης IgG έναντι του ελικοβακτηριδίου έγινε με ένζυμο-συνδεδεμένη ανοσοπροσροφητική δοκιμασία προσδιορισμού (ELISA) (HEL-P test, Park Co, Αθήνα, Ελλάδα) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του κατασκευαστή. Το αποτέλεσμα της εξέτασης αντιστοιχήθηκε ως θετικό όταν η συγκέντρωση του IgG αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηριδίου ήταν μεγαλύτερη από 25 U /

mL. Οι οροί που ανευρέθηκαν θετικοί για λοίμωξη εξετάστηκαν περαιτέρω με την δοκιμασία Western Blot για την τυποποίηση του στελέχους βάσει της θετικότητας στην (CagA+) πρωτεΐνη που προέρχεται από την έκφραση της κυτοτοξίνης που συνδέεται με το γονίδιο A. Η ποσοτική μέτρηση της γαστρίνης στον ορό επιτεύχθηκε με μία ανταγωνιστική ραδιοανοσοδοκιμασία χρησιμοποιώντας αντιορό κουνελιού που παρήχθη έναντι λευκωματίνης συζευγμένης με γαστρίνη 17 (Gastrin RIA, DIASource ImmunoAssays S.A, Belgium). Ο αντιορός που χρησιμοποιείται στην παρούσα δοκιμασία αντιδρά σε παρουσία γαστρίνης-34 στον ορό καθώς και στην παρουσία των θειούχων μορίων της γαστρίνης-17 και της γαστρίνης-34. Τιμές της γαστρίνης του ορού <100 pg / mL θεωρήθηκαν φυσιολογικές.

Τέλος προεγχειρητικά δείγματα αίματος λήφθηκαν από όλους τους ασθενείς της ομάδας μελέτης για τον καθορισμό δεικτών συστημικής φλεγμονής δηλαδή των λευκών αιμοσφαιρίων, των πολυμορφοπύρηνων, της CRP και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Στην παρούσα μελέτη ορίστηκαν κριτήρια αποκλεισμού προκειμένου να επιτευχθεί η ελάχιστη επίδραση των εξωτερικών παραγόντων σχετικά με την διακύμανση των μετρούμενων παραμέτρων. Οι ασθενείς που ελάμβαναν αντιεκκριτικά φάρμακα της γαστρικής

έκκρισης (αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, H2 αποκλειστές) και μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον, κριτήρια αποκλεισμού τέθηκαν το θετικό ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, η διάγνωση σύνδρομου Zollinger-Ellison καθώς και εθισμός στο αλκοόλ, έτσι ώστε να ελαχιστοποιείται η επίδραση των παραγόντων που αναφέρθηκαν ανωτέρω ως αιτία ψευδώς θετικής υπεργαστριναιμίας ²⁵⁴⁻

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

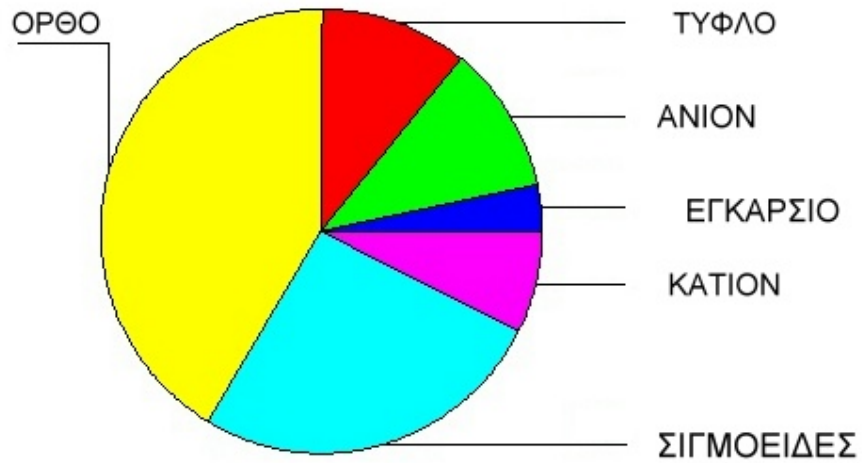
Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως αριθμητικός μέσος \pm σταθερή απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές ως εκατοστιαία ποσοστά. Οι συγκρίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών έγιναν με τη χρήση του t test. Οι συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών ελέγχθηκαν με το chi-square test ή με το Fisher's exact test. Η συνολική και ελεύθερης-νόσου επιβίωση αναλύθηκε με τη μέθοδο Kaplan-Meier, ενώ η μέθοδος log-rank χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση μεταξύ των καμπυλών. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν αμφίπλευρες, και το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο 0.05. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πακέτο Statistical Package for Social Sciences 13.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν 57 άνδρες και 36 γυναίκες με μέση ηλικία τα 69,1 έτη (sd: 10,1). Η ομάδα ελέγχου περιλάμβανε 14 άνδρες και 6 γυναίκες με μέση ηλικία 64,2 έτη (sd:14,8). Η στατιστική ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων των δύο ομάδων δεν έδειξε στατιστική διαφορά.

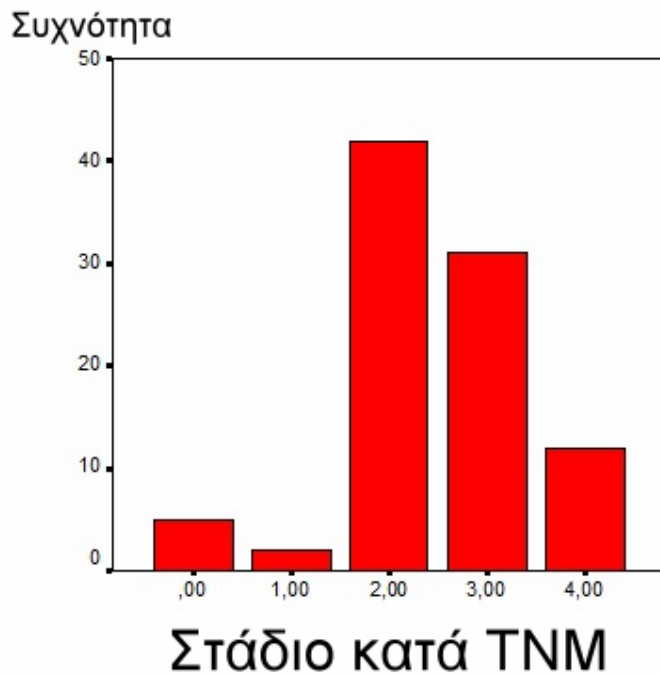
Στο 10,8% των ασθενών η νόσος εντοπίστηκε στο τυφλό, στο 10,8% των ασθενών η νόσος εντοπίστηκε στο ανιόν κόλο, στο 3,2% των ασθενών η νόσος εντοπίστηκε στο εγκάρσιο κόλο, στο 8,6% των ασθενών η νόσος εντοπίστηκε στο κατιόν, στο 25,8% των ασθενών η νόσος εντοπίστηκε στο σιγμοειδές, και στο 40,9% στην περιοχή του ορθού (εικόνα 7).

ΕΝΤΟΠΙΣΗ



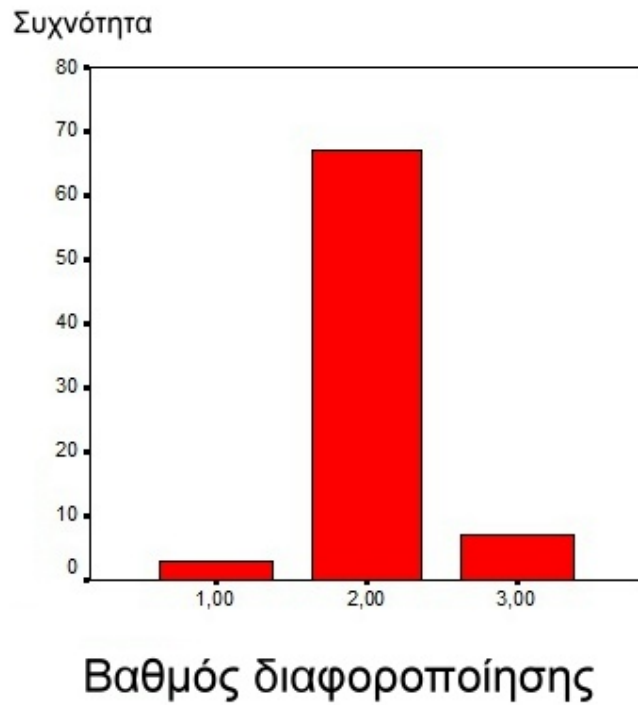
Εικόνα 7. Η εντόπιση των νεοπλασμάτων στο παχύ έντερο

Σύμφωνα με το σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM, 5(5,4%) ασθενείς είχαν καλοήγη αδένωμα, 2(2.2%) ασθενείς ήταν σταδίου A, 42 (45.7%) σταδίου B, 31 (33.7%) σταδίου C και 12(13%) σταδίου D (εικόνα 8).



Εικόνα 8. Σταδιοποίηση νεοπλασμάτων κατά TNM.

Το 72% των νεοπλασιών ήταν μέτριας διαφοροποίησης, το 8% υψηλής και το άλλο 7,5% χαμηλής διαφοροποίησης ενώ σε 17 περιπτώσεις το δεδομένο δεν είχε καταγραφεί (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Βαθμός διαφοροποίησης των νεοπλασμάτων.

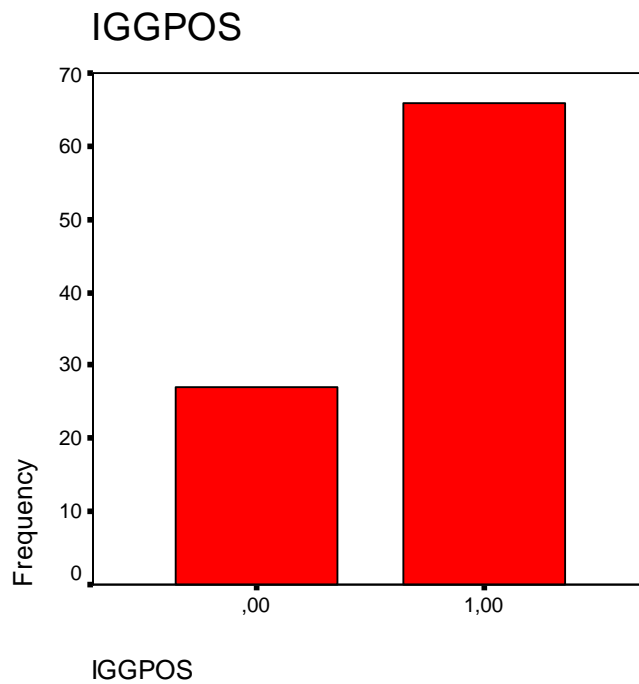
Στον πίνακα 5 συνοψίζονται τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών και τα μορφολογικά χαρακτηριστικά των νεοπλασιών.

Πίνακας 5. Στοιχεία ασθενών μελέτης

Ηλικία	69.1 ± 10.1
Φύλο	
Άρρεν	57(53.1%)
Θήλυ	36(33.5%)
Εντόπιση του όγκου	
Κόλον	55 (59.1%)
Ορθό	38 (40.9%)
Στάδιο κατά TNM	
0	5(5.4%)
I	2(2.2%)
II	42(45.7%)
III	31(33.7%)
IV	12(13%)
Βαθμός Διαφοροποίησης	
Υψηλής	(8%)
Μέτριας	(72%)
Χαμηλής	(7.5%)

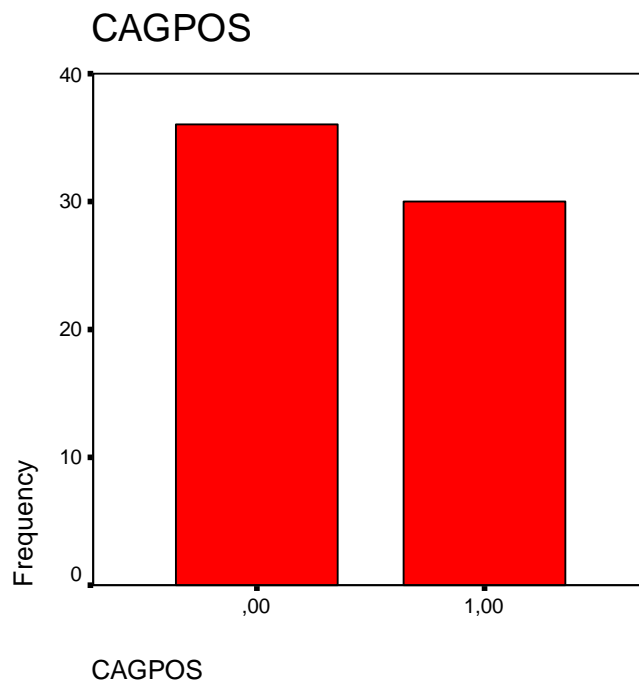
Η αντίγνωση του αντισώματος έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού ήταν θετική σε 66 ασθενείς (71%) και αρνητικό σε 27 ασθενείς (29%)

(Εικόνα 10)



Εικόνα 10. Τα αποτελέσματα του προσδιορισμού της ανοσοσφαιρίνης G έναντι του ελικοβακτηριδίου στον υπό μελέτη πληθυσμό

Από το σύνολο των ασθενών με θετική ανίχνευση του αντισώματος έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, θετική ανίχνευση του αντισώματος έναντι του CAG αντιγόνου του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού βρέθηκε σε 37 ασθενείς (56%) ενώ η εξέταση ήταν αρνητική σε 29 ασθενείς (44%) (Εικόνα 11)



Εικόνα 11. Τα αποτελέσματα του προσδιορισμού της τυποποίησης του στελέχους βάσει της θετικότητας στην (CagA+) πρωτεΐνη στον υπό μελέτη πληθυσμό

Στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου που ήταν θετικοί στην ανίχνευση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με τον ορολογικό έλεγχο τα επίπεδα της γαστρίνης του ορού ήταν $51,06 \pm 36,04$ pg/mL ενώ στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου που ήταν αρνητικοί στην ανίχνευση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με τον ορολογικό έλεγχο τα επίπεδα της γαστρίνης του ορού ήταν $51,26 \pm 36,66$

Ο έλεγχος του αντισώματος έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου έδειξε ότι 13/20 ασθενείς (65%) ήταν θετικοί στην ανίχνευση λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Από το σύνολο των ασθενών με θετική ανίχνευση του αντισώματος έναντι του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού της ομάδας ελέγχου, θετική ανίχνευση του αντισώματος έναντι του CAG αντιγόνου του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού βρέθηκε σε 5 ασθενείς (38,4% %) ενώ η εξέταση ήταν αρνητική σε 8 ασθενείς (61,6%). Τα μέσα επίπεδα της γαστρίνης του ορού στην ομάδα ελέγχου ήταν $49,8 \pm 17,6$ pg/ml

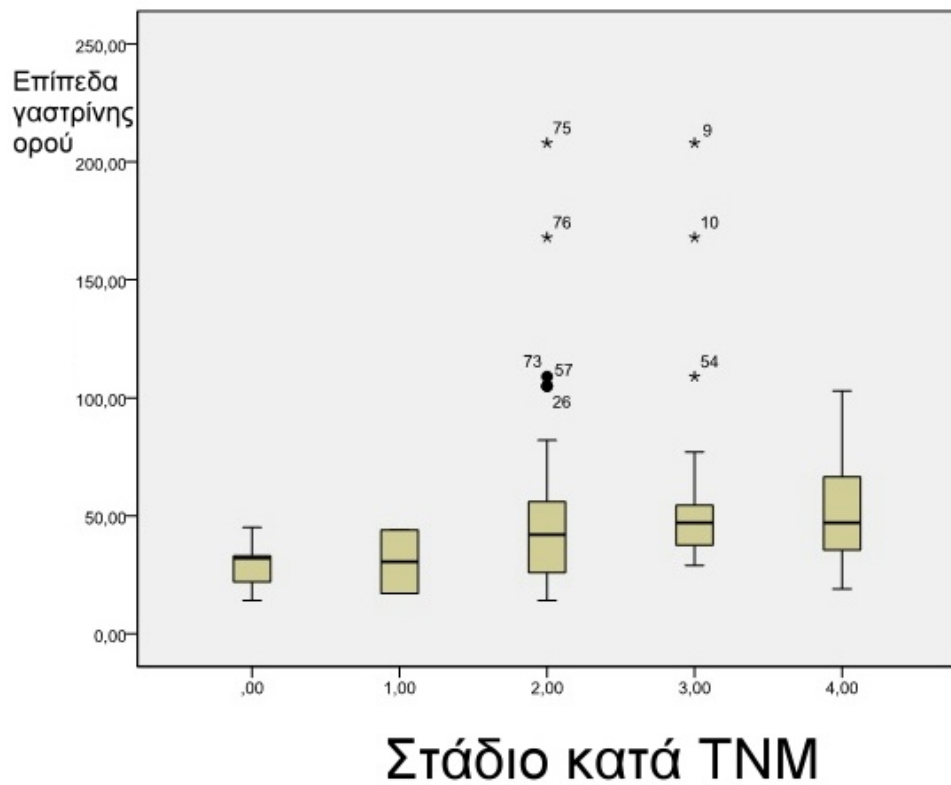
ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ

Ο επιπολασμός της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού όπως προκύπτει από τον ορολογικό έλεγχο δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και της ομάδας ελέγχου που είναι 65%. Η συχνότητα ανίχνευσης του στελέχους που ήταν θετικό στην (CagA+) πρωτεΐνη ήταν υψηλότερη στην ομάδα του καρκίνου του παχέος (56% θετικότητα), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (38,4% θετικότητα). Ωστόσο, η διαφορά δεν είχε στατιστική σημαντικότητα ($P = ns$).

Η ανάλυση έδειξε ότι δεν υπήρχε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων της γαστρίνης ορού σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο σε σχέση με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας. Παρομοίως, δεν διαπιστώθηκε στατιστική σημαντικότητα στην συσχέτιση των επιπέδων της γαστρίνης ορού με το στάδιο TNM.

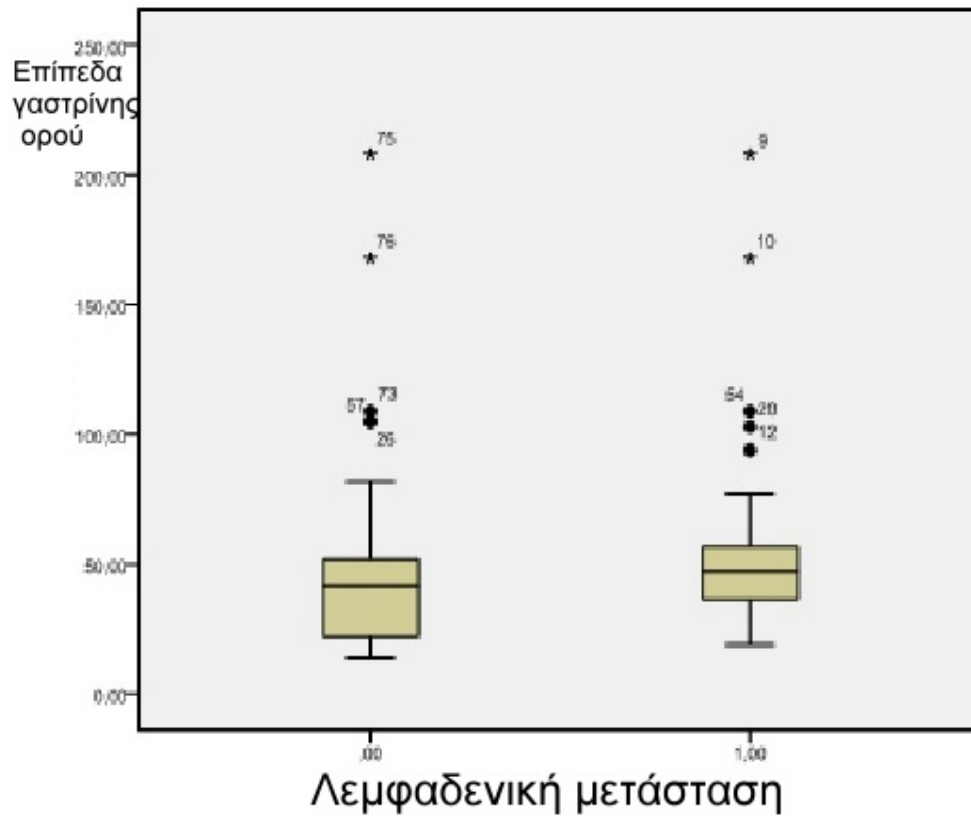
Εικόνα 12: Επίπεδα γαστρίνης ορού σε σχέση με το στάδιο κατά TNM.

Δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων.



Τα μέσα επίπεδα των επιπέδων γαστρίνης του ορού στις δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά (ομάδα μελέτης $51,1 \pm 36,6$ pg / ml vs Ελέγχου $49,8 \pm 17,6$, $P = ns$). Επιπλέον, τα μέσα επίπεδα της γαστρίνης δεν ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο και λοίμωξη από *H. pylori* (μέση τιμή: 51 pg / mL), σε σύγκριση με τους ασθενείς που εβρέθησαν αρνητικοί για λοίμωξη.

Οι ασθενείς με μετάσταση στους λεμφαδένες είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γαστρίνης από τους ασθενείς χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις. ($53,6$ pg / ml έναντι $41,06$ pg / mL, $P = 0,025$).



Εικόνα 13: Οι ασθενείς με μετάσταση στους λεμφαδένες είχαν υψηλότερα επίπεδα γαστρίνης ορού από τους ασθενείς χωρίς μετάσταση και η διαφορά αυτή ήταν στατιστικά σημαντική. (53,6 έναντι 41,06 pg / ml $p = 0,025$)

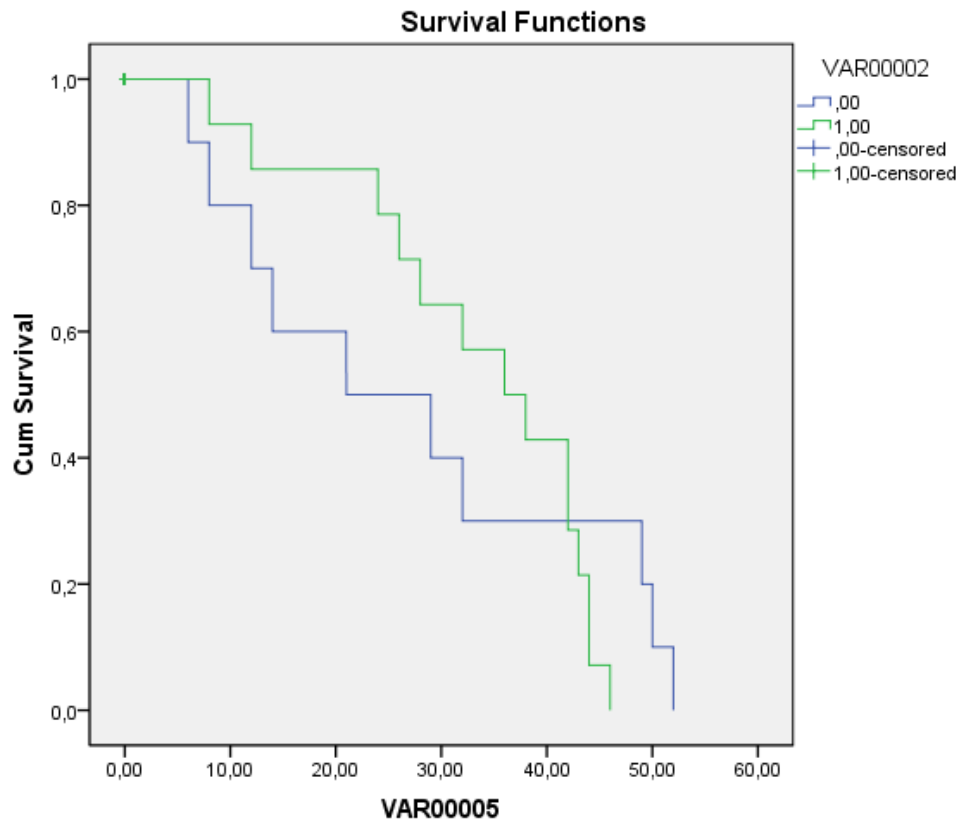
Οι ασθενείς με λοίμωξη από στέλεχος θετικό στην (CagA+) πρωτεΐνη συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά ($P = 0,033$) με τον βαθμό διαφοροποίησης της πρωτοπαθούς εστίας.

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση η CRP και ο βαθμός διαφοροποίησης συσχετίζονταν ανεξάρτητα με την λοίμωξη από στέλεχος θετικό στην (CagA+) πρωτεΐνη όταν διορθωθεί η ανάλυση για την επίδραση του σταδίου, της γαστρίνης, της ΤΚΕ και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων

Η ανάλυση των δεδομένων της υποτροπής και της επιβίωσης επί 56 περιστατικών που συλλέχθηκαν δεδομένα επιβίωσης δεν ανέδειξε στατιστική συσχέτιση της υποτροπής και της επιβίωσης των ασθενών της μελέτης με τα επίπεδα γαστρίνης του ορού.

Η ανάλυση των δεδομένων της υποτροπής και της επιβίωσης επί 56 περιστατικών που συλλέχθηκαν δεδομένα επιβίωσης δεν ανέδειξε στατιστική διαφορά στην πιθανότητα υποτροπής των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου οι οποίοι ευρέθησαν θετικοί στον ορολογικό έλεγχο έναντι των ασθενών με αρνητικό ορολογικό έλεγχο. Στην περίοδο της παρακολούθησης των ασθενών που ήταν 47.4 μήνες με τυπική απόκλιση 13.5 μηνών υπήρξαν 24 περιστατικά υποτροπής. Οι

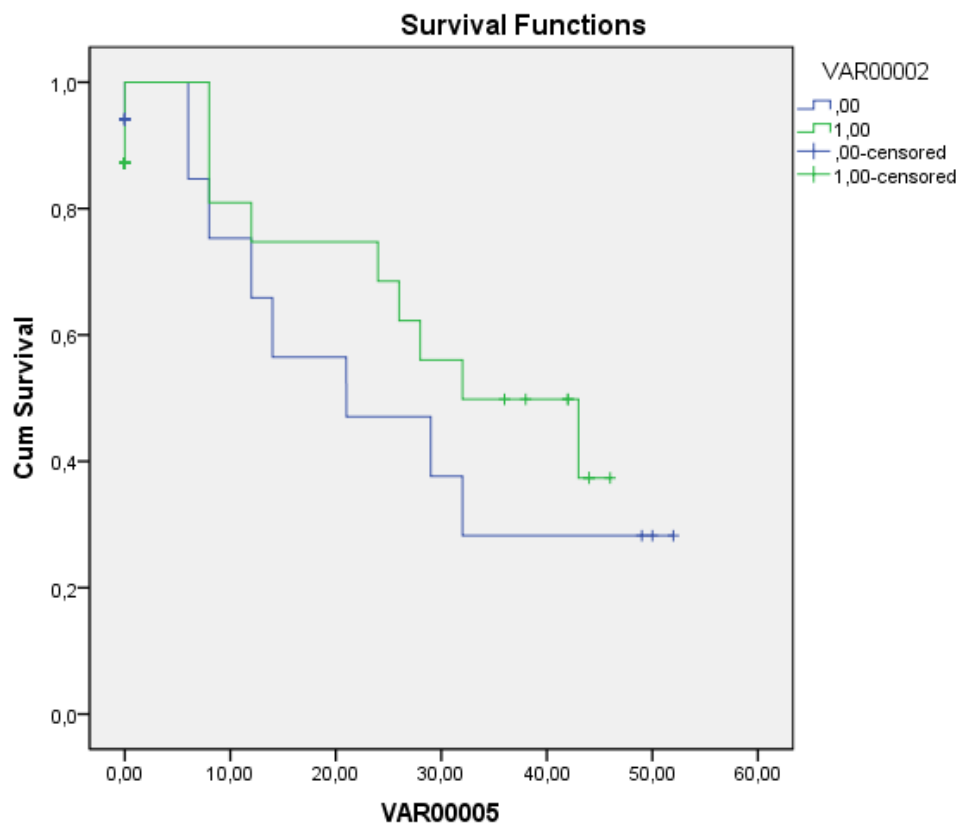
10 αφορούσαν 17 ασθενείς με αρνητικό ορολογικό έλεγχο ενώ 14 περιπτώσεις αφορούσαν τους 39 ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο.



Εικόνα 14: Καμπύλη Kaplan-Meier όπου παρουσιάζεται η υποτροπή των ασθενών της μελέτης. Η πράσινη γραμμή αντιστοιχεί στους ασθενείς οι οποίοι ευρέθησαν θετικοί στον ορολογικό έλεγχο. Η σύγκριση των δεδομένων δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

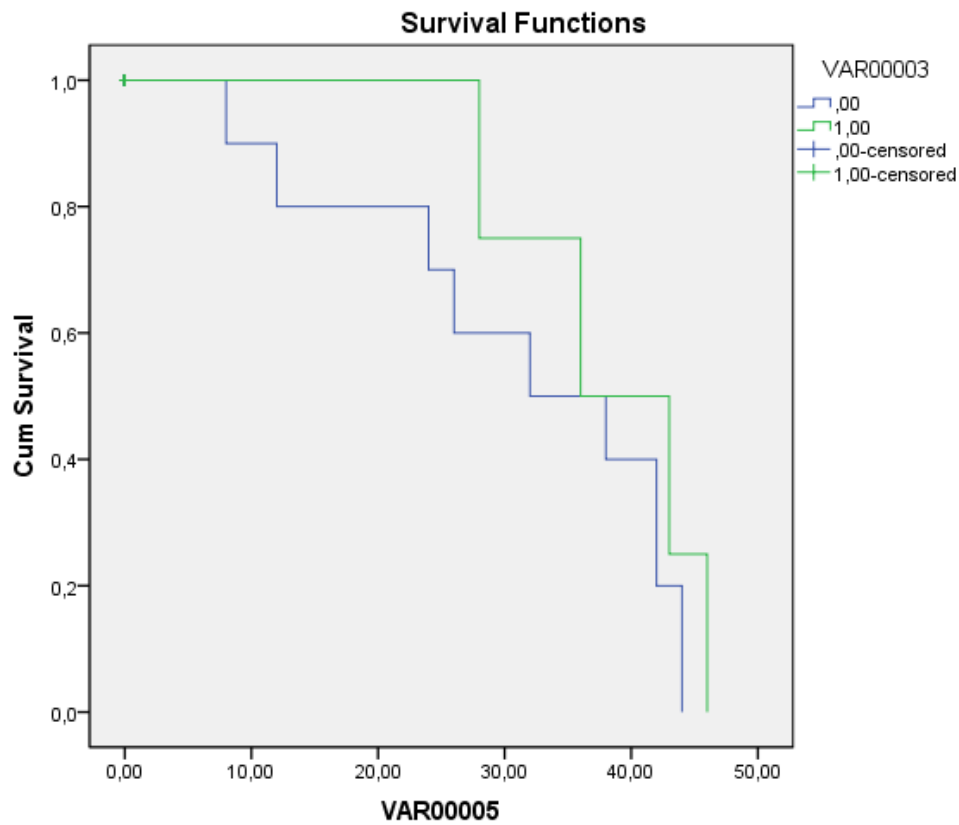
Όσον αφορά τα δεδομένα επιβίωσης στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης υπήρξαν 20 θάνατοι ανεξαρτήτου αιτίας. Οι 8 θάνατοι αφορούσαν 17 ασθενείς με αρνητικό ορολογικό έλεγχο ενώ οι 12

θάνατοι αφορούσαν τους 39 ασθενείς με θετικό ορολογικό έλεγχο. Η ανάλυση των δεδομένων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά.



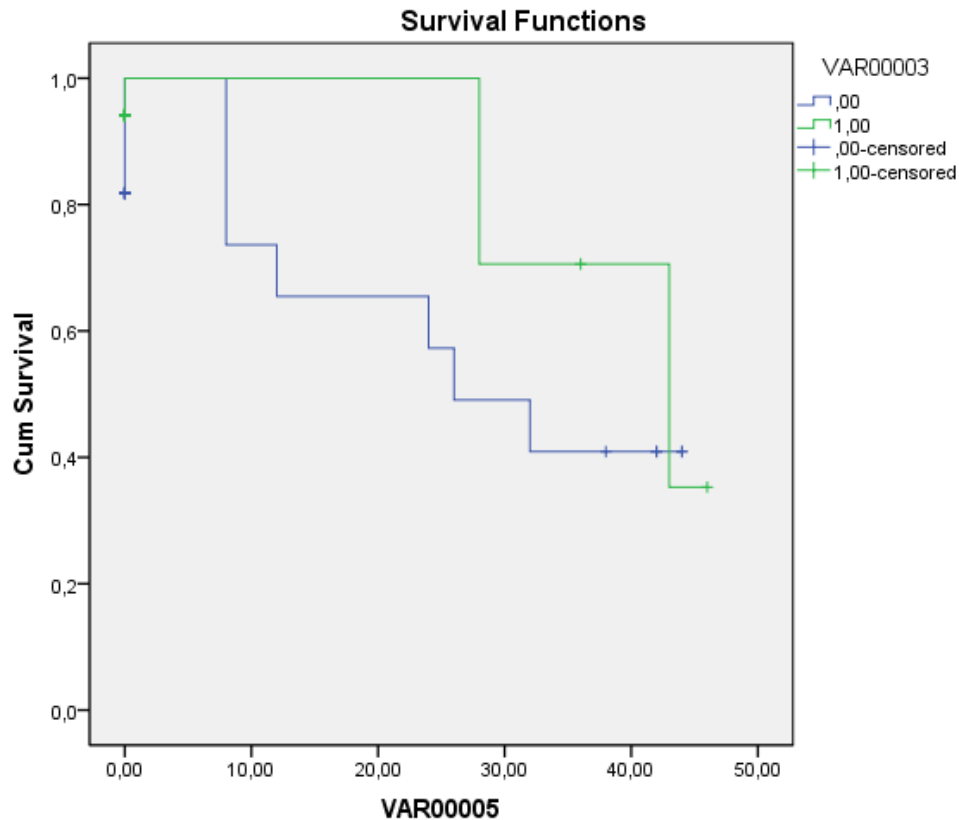
Εικόνα 15: Καμπύλη Kaplan-Meier όπου παρουσιάζεται η θνησιμότητα των ασθενών της μελέτης. Η πράσινη γραμμή αντιστοιχεί στους ασθενείς οι οποίοι ευρέθησαν θετικοί στον ορολογικό έλεγχο. Η σύγκριση των δεδομένων δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Όσον αφορά τα δεδομένα υποτροπής στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης των 39 ασθενών που είχαν θετικό ορολογικό έλεγχο υπήρξαν 14 τοπικές υποτροπές. Οι 10 υποτροπές αφορούσαν 22 ασθενείς με αρνητικό έλεγχο ενώ οι 4 τοπικές υποτροπές αφορούσαν τους 17 ασθενείς με θετικό έλεγχο στην (CagA+) πρωτεΐνη. Η ανάλυση των δεδομένων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά.



Εικόνα 17: Καμπύλη Kaplan-Meier όπου παρουσιάζεται η υποτροπή των ασθενών της μελέτης. Η πράσινη γραμμή αντιστοιχεί στους ασθενείς με λοίμωξη από στέλεχος θετικό στην (CagA+) πρωτεΐνη. Η σύγκριση των δεδομένων δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Όσον αφορά τα δεδομένα θνησιμότητας των 39 ασθενών που είχαν λοίμωξη με θετικό ορολογικό έλεγχο στο αντίστοιχο χρονικό διάστημα της παρακολούθησης υπήρξαν 12 θάνατοι. Οι 9 περιπτώσεις αφορούσαν 22 ασθενείς με αρνητικό έλεγχο ενώ οι 3 θάνατοι αφορούσαν τους 17 ασθενείς με θετικό έλεγχο για στέλεχος θετικό στην (CagA+) πρωτεΐνη. Η ανάλυση των δεδομένων δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά.



Εικόνα 18: Καμπύλη Kaplan-Meier όπου παρουσιάζεται η υποτροπή των ασθενών της μελέτης. Η πράσινη γραμμή αντιστοιχεί στους ασθενείς με λοίμωξη από στέλεχος θετικό στην (CagA+) πρωτεΐνη. Η σύγκριση των δεδομένων δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αναφορά των Smith και συνεργατών που έδειξε ότι τα επίπεδα της γαστρίνης του ορού ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με πολύποδες του παχέος εντέρου και σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο, σε σχέση με την ομάδα έλεγχου ¹⁷⁵, προκάλεσε την έναρξη συστηματικής έρευνας για τον ρόλο του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η υπεργαστριναιμία και ο ρόλος της λοίμωξης από *H. pylori* στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου υπήρξε αντικείμενο της επιστημονικής συζήτησης λόγω της ογκογενετικής δράσης του ελικοβακτηριδίου στον στόμαχο και σε άλλα όργανα αλλά και της ευκολίας της θεραπευτικής προσέγγισης της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο ²⁵⁶⁻²⁵⁸.

Η καρκινογένεση σχετίζεται συχνά με χρόνιες φλεγμονώδεις διαδικασίες με επιδημιολογικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι πάνω από 25% όλων των καρκίνων σχετίζονται με χρόνιες φλεγμονές ²⁵⁹. Η συσχέτιση της ελκώδους κολίτιδας με τον κολορθικό καρκίνο ²⁰⁷ αποδεικνύει ότι αυτή η διαδικασία έχει σημαντικό αιτιολογικό ρόλο στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί χρόνιες φλεγμονώδεις βλάβες που οδηγεί ενδεχομένως σε ογκογένεση, ενώ πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η χρόνια λοίμωξη από το

ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί να εμπλέκεται στο καρκίνο του παχέος εντέρου ²⁶⁰.

Η λοίμωξη από το *Helicobacter pylori* είναι κοινή αιτία υπεργαστριναιμίας και χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας και επίσης είναι αίτιο ανάπτυξης γαστροδωδεκαδακτυλικού έλκους, γαστρικού καρκίνωματος και λέμφωματος ^{146, 150}. Η σημασία της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο καθίσταται ιδιαίτερα σημαντική με βάση το δεδομένο ότι περίπου το 50% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς του παθογόνου ²⁶¹. Επιπλέον, τα στελέχη του *H. pylori* που εκφράζουν το γονίδιο CagA + συσχετίζονται συχνότερα με την ανάπτυξη χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας, που σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων γαστρίνης, μέσω μηχανισμού αντίστροφης ανάδρασης ^{177, 262-263}. Η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα προκαλεί υποχλωρυδρία με αποτέλεσμα την εντερική υπερανάπτυξη οξεο-ευαίσθητης μικροχλωρίδας, η οποία έχει συσχετισθεί στην εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου ²⁶⁴.

Οι κύριοι παθογόνοι μηχανισμοί οι οποίοι θεωρούνται ότι εμπλέκονται στην καρκινογένεση περιλαμβάνουν την υπεργαστριναιμία, την αύξηση των ενδοαυλικών μεταβολιτών αμμωνίας και τέλος, μέσω επαγωγής συστηματικής φλεγμονής, την υπερέκφραση προφλεγμονωδών κυτοκινών (IL-1, IL-8, TNF-α, κλπ.) και παράγοντων ανάπτυξης (EGF,

TOP-α, κλπ.)²⁵⁷. Είναι αποδεκτό ότι τα στελέχη που εκφράζουν το (CagA +) συνδέονται σε ακόμα μεγαλύτερη αύξηση της τοπικής και συστηματικής φλεγμονής²⁶⁰.

Η γαστρίνη είναι ένα 17-αμινοξέων πολυπεπτιδίο, που παράγεται από τα G-κύτταρα του γαστρικού άντρου, το δωδεκαδάκτυλο και το πάγκρεας. Η ορμόνη εμπλέκεται κυρίως στην έκκριση του γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου, καθώς και στη ρύθμιση της παγκρεατικής ενζυμικής δραστηριότητας ενώ φαίνεται να παίζει επίσης ένα σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της γαστρικής κένωσης²⁶⁵. Η υπεργαστριναιμία έχει υποτεθεί ότι συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου λόγω της δράσης της ως τροφικού παράγοντα στο φυσιολογικό κολονικό επιθήλιο^{162, 164, 266}.

Στη μελέτη μας, ο επιπολασμός των αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηρίδιου δεν διαφέρει στατιστικά μεταξύ των ομάδων μελέτης και ελέγχου. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με πολυάριθμες προηγούμενες μελέτες ασθενών-μαρτύρων^{161, 267-269}. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετά δημοσιευμένα άρθρα που υποστηρίζουν την αυξημένη οροθετικότητα των αντισωμάτων έναντι του ελικοβακτηρίδιου σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο έναντι του γενικού πληθυσμού τονίζοντας ότι οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που επάγονται από την

χρόνια λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο είναι ευνοϊκοί για την ανάπτυξη νεοπλασίας του παχέος εντέρου^{159, 270-271}. Αυξημένος επιπολασμός του *H. pylori* έχει παρατηρηθεί επίσης σε μελέτη βιοψίας εντερικού βλεννογόνου ασθενών με κολοορθικό καρκίνου με ανίχνευση με PCR τεχνικής του DNA του ελικοβακτηριδίου²⁷². Πρόσφατες μετά-αναλύσεις των αποτελεσμάτων των δημοσιευμένων στοιχείων κατέληξαν ότι η χρόνια λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο αυξάνει ελαφρώς τον κίνδυνο για την ανάπτυξη του ορθοκολικού καρκίνου (αύξηση κινδύνου έναντι του γενικού πληθυσμού 1,36 έως 1,58)²⁵⁶⁻²⁵⁷, καταλήγοντας ότι περισσότερες μελέτες πρέπει να πραγματοποιηθούν με σκοπό είτε να επιβεβαιώσουν ή να απορρίψουν τη συσχέτιση μεταξύ λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Συμπερασματικά, αξιολογώντας τις 16 επιδημιολογικές μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ αδενώματων ή καρκίνου του παχέος εντέρου με την λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, μόνο έξι έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της οροθετικότητας του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και τη ανάπτυξης νεοπλασίας. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των αναφερόμενων μελετών μπορεί να αποδοθούν τουλάχιστον εν μέρει, στις διαφορές στην επιλογή της μεθόδου ταυτοποίησης του ελικοβακτηριδίου, στον ετερογενή πληθυσμό των ασθενών, και κυρίως στην περιορισμένη ισχύ για την ανίχνευση

στατιστικά σημαντικών διαφορών λόγω των μικρών μεγεθών των δειγμάτων στις περισσότερες μελέτες. Επίσης πρέπει να τονιστεί ότι η με ορολογική μέθοδο απόδειξη της λοίμωξης από το *H. pylori* δεν κάνει διάκριση μεταξύ παρελθούσης λοίμωξης και χρόνιας ενεργού λοίμωξης η οποία προκαλεί τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις που συσχετίζονται με την ογκογένεση.

Τα αποτελέσματά της μελέτης έδειξαν αυξημένο επιπολασμό της οροθετικότητας στο αντιγόνο CAG+ του ελικοβακτηρίδιου στους ασθενείς με κακοήθεια του παχέος εντέρου έναντι της ομάδας ελέγχου (56% έναντι 38,4%) όμως αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το εύρημα αυτό είναι αντιφατικό με τα αποτελέσματα των ερευνητικών ομάδων των Shmuelly και συνεργατών και Hartwich και συνεργατών, οι οποίοι ανέφεραν ότι η CagA + οροθετικότητα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο για γαστρικό όσο και καρκίνο του παχέος εντέρου^{160, 270}. Είναι πιθανό ότι η προφλεγμονώδης δράση αυτού του αντιγόνου, τόσο συστημική όσο και στον βλεννογόνο του στομάχου, η οποία προκαλείται από τα στελέχη + CagA θα μπορούσε να προκαλέσει την ενεργοποίηση κυτοκινών με προδιαθεσική δράση για τον σχηματισμό προκακοήθων αλλοιώσεων. Είναι πιθανό αυτή η διαφορά να ήταν στατιστικά σημαντική σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

Μελετώντας τους δείκτες συστημικής φλεγμονής στην ομάδα ελέγχου τα αποτελέσματα μας έδειξαν στατιστική συσχέτιση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με την CRP. Επίσης η πολυπαραγοντική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης έδειξε στατιστική συσχέτιση της θετικότητας στο CAG+ με την CRP και την διαφοροποίηση του όγκου όταν γίνει διόρθωση για την επίδραση του σταδίου του όγκου. Όσον αφορά στην εστιακή φλεγμονή του στομάχου, η λοίμωξη από CagA + στελέχη, σε σύγκριση με CagA-, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας και κατά συνέπεια υπεργαστριναιμίας, που φαίνεται να σχετίζεται με την καρκινογένεση του παχέος άμεσα ή έμμεσα. Η χρόνια λοίμωξη από CagA στελέχη + μπορεί να επιδράσει στον μεταβολισμό των προϊόντων αμμωνίας στο παχύ έντερο και τα προϊόντα του μεταβολισμού να ενεργήσουν ως ενδογενή καρκινογόνες ουσίες, αν και περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να επιβεβαιώσουν αυτές τις υποθέσεις²⁷³.

Η μελέτη μας δεν αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα της γαστρίνης του ορού μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και της ομάδας ελέγχου. Επιπροσθέτα, καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των επίπεδων γαστρίνης στον ορό και την εντόπιση του ορθοκολικού καρκίνου ή το στάδιο της νόσου. Εντούτοις, σημαντικό είναι το εύρημα ότι τα επίπεδα γαστρίνης του ορού σε ασθενείς με

ορθοκολικό καρκίνο που είχαν διηθημένους λεμφαδένες, ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς με χωρίς διήθηση των λεμφαδένων. Η μέτρηση της γαστρίνης ως προγνωστικός παράγοντας του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει προταθεί από τον Kameyama σε ασθενείς με μεταστασεις στο ήπαρ ²⁷⁴. Επιπλέον, η ίδια ερευνητική ομάδα έχει αναφερθεί στην θετική επίδραση της χορήγησης ανταγωνιστών της γαστρίνης μετά από εκτομή μεταστατική νόσου στο ήπαρ ²⁷⁴.

Η παρούσα μελέτη δεν έδειξε στατιστική διαφορά στα επίπεδα γαστρίνης του ορού σε σχέση με το στάδιο της νόσου. Παρόμοια συμπεράσματα με τα αποτελέσματα μας έχουν φτάσει οι Fontanesi και συν. ²⁶¹ και οι Vanderstraeten και συν ¹⁷⁷. Αντίθετα θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων γαστρίνης στον ορό και του στάδιο TNM του όγκου, προτείνεται σε ορισμένες δημοσιευμένες μελέτες ^{168, 175, 275}. Ωστόσο, η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν μπορεί προς το παρόν να ερμηνευθεί, εφόσον η υποκείμενη παθοφυσιολογική συσχέτιση παραμένει terra incognita.

Επικουρική απόδειξη στην υπόθεση της συσχέτισης της γαστρίνης με τον καρκίνο του παχέος εντέρου δίνουν τα ευρήματα μελέτης επί ασθενών με σύνδρομο Zollinger-Ellison που έχουν αυξημένα επίπεδα γαστρίνης και

αναφέρεται ότι έχουν υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης νεοπλασίας του παχέος εντέρου αλλά και εμφανίζουν υψηλότερο πολλαπλασιασμό του φυσιολογικού επιθηλίου του παχέος εντέρου ¹⁸⁰. Από την άλλη πλευρά, σε μία μελέτη του Orbuch ²⁷⁶, που πραγματοποιήθηκε σε παρόμοιο πληθυσμό με ασθενείς με σύνδρομο Zollinger-Ellison τα αποτελέσματα δεν έδειξαν καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υπεργαστριναιμίας και αυξημένου κίνδυνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου.

Ο ακριβής μηχανισμός μέσω του οποίου η γαστρίνη επιδρά στην διαδικασία της καρκινογένεσης στον καρκίνου του παχέος παραμένει ασαφής. Εστιάζοντας σε μοριακό επίπεδο, πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η γαστρίνη συσχετίζεται με ρύθμιση προς τα πάνω της έκφρασης προφλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όπως οι αναστολείς της COX-2 και IL-8, των οποίων η αναστολή μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη του ορθοκολικού καρκίνου ¹⁶⁶. Η ανίχνευση, σε δείγματα ορθοκολικού καρκίνου, υπερέκφρασης του γονιδίου της γαστρίνης ταυτόχρονα με την υπερέκφραση του υποδοχέα της κυκλο-οξυγενάσης (COX-2) μπορεί να υποδηλώνει ότι η ογκογενετική δράση του ελικοβακτηριδίου μπορεί να οφείλεται στην επαγωγή, μέσω της δράσης της γαστρίνης επί των υποδοχέων της COX-2, της ανάπτυξης του όγκου και την μείωση της απόπτωσης ^{270, 277}. Πολλοί συγγραφείς έχουν προτείνει επίσης ότι η γαστρίνη δρά τοπικά με αυτοκρινή ή παρακρινική

τροφική δράση αποδεικνύοντας ότι η γαστρίνη παράγεται και εκκρίνεται από τα κακοήθη κύτταρα του εντέρου ¹⁸¹⁻¹⁸². Επιπλέον, φαίνεται να υπάρχει μια γενετική γέφυρα μεταξύ υπεργαστριναιμίας και ορθοκολικού καρκίνου, καθώς η έκφραση της γαστρίνης επάγεται από το k-ras ογκογονίδιο ¹⁶⁷. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει ο ρόλος των πρόδρομων ουσιών της γαστρίνης, όπως η γαστρίνη-gly, η οποία φαίνεται να συμμετέχει στην ρύθμιση αγγειογενετικών παραγόντων, όπως ο VEGF όπως αποδείχθηκε σε καλλιέργειες κύτταρων καρκίνου του παχέος εντέρου ¹⁸³. Στην μελέτη τους οι Bombski και συν. (2003) έδειξαν ότι παρατηρείται μείωση των προεγχειρητικών επιπέδων της γαστρίνης του ορρού μετά από θεραπευτικές επεμβάσεις σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου ²⁷⁸.

Η συσχέτιση των επιπέδων της γαστρίνης με την μεταστατική ικανότητα στην λεμφαδενική μετάσταση του καρκίνου του παχέος εντέρου θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες που θα εστιάσουν στον δυνητικό ρόλο της γαστρίνης στους μηχανισμούς της μετάστασης των κακοηθών κυττάρων του παχέος εντέρου. Η κατανόηση αυτής της διαδικασίας θα μπορούσε να έχει πρακτικό κλινικό ενδιαφέρον, διότι η εξάλειψη της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί μέσω της εξάλειψης της επαγωγής της υπεργαστριναιμίας αλλά και της φλεγμονώδους διαδικασίας να αναστρέψει την εξέλιξη της νόσου ιδίως

κατά τα αρχικά στάδια ίσως και κατά την νεοπλασματική εξαλλαγή του αδενώματος σε διηθητική κακοήθεια.

Όσον αφορά τα δεδομένα πρόγνωσης τω ασθενών της μελέτης δεν βρέθηκε στατιστική συσχέτιση της ανίχνευσης λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού με την πιθανότητα τοπικής υποτροπής ή με την θνησιμότητα. Στην διεθνή βιβλιογραφία δεν αναφέρονται δεδομένα σχετικά με την συσχέτιση της πρόγνωσης των ασθενών με κολο-ορθικό καρκίνο και της λοίμωξης με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Στην παρούσα μελέτη δεν υπήρξε στατιστική συσχέτιση των επιπέδων της γαστρίνης του ορού με την τοπική υποτροπή και την επιβίωση. Τα δεδομένα μας δεν υποστηρίζουν συσχέτιση των επιπέδων της γαστρίνης με την απώτερη πρόγνωση τω ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου. Στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μόνο δύο μελέτες που εξέτασαν την προγνωστική σημασία των επιπέδων της γαστρίνης του ορού σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου με αντικρουόμενα αποτελέσματα²⁷⁹⁻²⁸⁰ καθώς και μία μελέτη που ανέφερε ότι οι υπόδοχεις της γαστρίνης σε δείγματα ορθοκολικού καρκίνου έχουν προγνωστική σημασία¹⁶⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι συχνή στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου όπως φαίνεται από το γεγονός της ορολογικής ταυτοποίησης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στο 71% των ασθενών.
2. Ο επιπολασμός της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού όπως προκύπτει από τον ορολογικό έλεγχο δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και της ομάδας ελέγχου που είναι 65%.
3. Θετική ανίχνευση του αντισώματος έναντι του CAG αντιγόνου του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού βρέθηκε σε 37 ασθενείς (56%) και ήταν υψηλότερη στην ομάδα του καρκίνου του παχέος (56% θετικότητα), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (38,4% θετικότητα). Ωστόσο, η διαφορά δεν είχε στατιστική σημαντικότητα ($P = ns$).
4. Οι ασθενείς με λοίμωξη από στέλεχος θετικό στην (CagA+) πρωτεΐνη συχνότερα παρουσίαζαν καρκινώματα χαμηλότερης διαφοροποίησης. Επίσης η λοίμωξη από αυτό το στέλεχος συσχετιζόταν με υψηλότερες τιμές της CRP.
5. Τα επιπέδα της γαστρίνης ορού σε ασθενείς με ορθοκολικό καρκίνο δεν σχετίζονται με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας,

με το στάδιο TNM. Αντίθετα, οι ασθενείς με μετάσταση στους λεμφαδένες είχαν υψηλότερα επίπεδα γαστρίνης ορού από τους ασθενείς χωρίς μετάσταση.

6. Η ανάλυση των δεδομένων της υποτροπής και της επιβίωσης δεν ανέδειξε στατιστική συσχέτιση της υποτροπής και της επιβίωσης των ασθενών της μελέτης με τα επίπεδα γαστρίνης του ορού.
7. Η ανάλυση των δεδομένων της υποτροπής δεν ανέδειξε στατιστική διαφορά στην πιθανότητα υποτροπής των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου οι οποίοι ευρέθησαν θετικοί στον ορολογικό έλεγχο έναντι των ασθενών με αρνητικό ορολογικό έλεγχο.
8. Η ανάλυση των δεδομένων θνησιμότητας δεν ανέδειξε στατιστική διαφορά στην πιθανότητα θανάτου των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου οι οποίοι ευρέθησαν θετικοί στον ορολογικό έλεγχο έναντι των ασθενών με αρνητικό ορολογικό έλεγχο.
9. Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει δεδομένα που υποστηρίζουν κλινική σχέση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού του υπότυπου θετικού στο αντιγόνο CagA+ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Επίσης η σχέση της υπεργαστριναιμίας με την λεμφαδενική μετάσταση υποδηλώνει την διττή επίδραση του ελικοβακτηριδίου στην ογκογένεση του καρκίνου του παχέος

εντέρου μέσω της γαστρίνης αλλά και της επαγωγής χρόνιας φλεγμονής.

- 10.** Η συσχέτιση των επιπέδων της γαστρίνης με την μεταστατική ικανότητα στην λεμφαδενική μετάσταση του καρκίνου του παχέος εντέρου θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί σε μελλοντικές μελέτες που θα εστιάσουν στον δυνητικό ρόλο της γαστρίνης στους μηχανισμούς της μετάστασης των κακοηθών κυττάρων του παχέος εντέρου. Η κατανόηση αυτής της διαδικασίας θα μπορούσε να έχει πρακτικό κλινικό ενδιαφέρον, διότι η εξάλειψη της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού μπορεί μέσω της εξάλειψης της επαγωγής της υπεργαστριναιμίας αλλά και της φλεγμονώδους διαδικασίας να αναστρέψει την εξέλιξη της νόσου ιδίως κατά τα αρχικά στάδια ίσως και κατά την νεοπλασματική εξαλλαγή του αδενώματος σε διηθητική κακοήθεια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η γαστρίνη έχει συσχετισθεί με την καρκινογένεση του επιθηλίου του παχέος εντέρου. Η μελέτη αυτή εξετάζει κατά πόσο η υπεργαστριναιμία και η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και ειδικά η λοίμωξη από το στέλεχος CagA + στατιστικά σχετίζεται με καρκίνο του παχέος εντέρου και να εξετάσει πιθανές συσχετίσεις με το στάδιο, τον βαθμό διαφοροποίησης την λεμφαδενική μετάσταση, καθώς και με την τοπική υποτροπή και την επιβίωση.

Υλικό και Μέθοδος: Σε αυτή την προοπτική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, προεγχειρητικά δείγματα αίματος νηστείας λήφθηκαν από 93 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου για τη μέτρηση των επιπέδων της γαστρίνης και το ορολογικό έλεγχο έναντι του ελικοβακτηριδίου και καθώς και την έκφραση της CagA πρωτεΐνης. Μια ομάδα 20 σταθμισμένων ασθενών με κήλη κοιλιακών τοιχωμάτων χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Επίσης καταγράφηκαν τα δεδομένα της ιστολογικής έκθεσης. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων εκτελέστηκε με την στατιστική σουίτα SPSS 13.

Αποτελέσματα: IgG αντισώματα έναντι του ελικοβακτηριδίου ανιχνεύθηκαν σε 66/93 (71%) στην ομάδα του καρκίνου του

παχέος και 13/20 ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (65%), με την διαφορά να μην έχει στατιστική σημαντικότητα. Η συχνότητα ανίχνευσης του υπότυπου CagA + ήταν υψηλότερη στην ομάδα του καρκίνου του παχέος (56% θετικότητα), σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (38,4% θετικότητα), όμως η διαφορά δε ήταν στατιστικά σημαντική. Τα μέσα επίπεδα της γαστρίνης του ορού στις δύο ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά. Οι ασθενείς με μετάσταση στους λεμφαδένες είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα επίπεδα γαστρίνης ορού από τους ασθενείς χωρίς μετάσταση. Δεν ανευρέθηκε συσχέτιση της τοπικής υποτροπής και της επιβίωσης με τα επίπεδα γαστρίνης, την λοίμωξη από *H. pylori* ή την λοίμωξη από το στέλεχος CagA +

Συμπεράσματα: Τα επίπεδα γαστρίνης ορού ήταν σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με λεμφαδενική μετάσταση. Επιπλέον η ανίχνευση του στέλεχους CagA + σχετίστηκε με μικρότερη διαφοροποίηση του όγκου και υψηλότερη CPR. Περαιτέρω έρευνα του ρόλου της γαστρίνης στην ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να μεθίστανται στους λεμφαδένες πιθανόν να έχει σημαντική κλινική αξία

ABSTRACT

Background/Aims: Gastrin has been shown to exert carcinogenic effect to the epithelium of the colon. This study examines whether hypergastrinemia and *H. pylori* infection -especially infection by the CagA+ strain- are statistically associated with colorectal cancer and examine possible correlations with the colorectal cancer stage, grade, lymph node metastasis and local recurrence and all cause survival.

Methods: In this prospective case-control study, fasting serum samples from 93 consecutive patients with colorectal cancer treated in a university surgical clinic were preoperatively collected for measurement of serum levels of gastrin and to assay for anti-*H. pylori* immunoglobulin G and CagA protein expression. A group of 20 age matched hernia patients were used as controls. The pathology report of the specimens was documented and statistical analysis of the data where performed with the spss 13 statistical suite.

Results: *H. pylori* IgG antibodies was reported in 66/93 (71%) in the colorectal cancer group and 13/20 patients in the control group (65%), the difference having non-statistical significance ($p = n.s.$). The prevalence of cagA protein expression in the anti- *H. pylori*

IgG+ patients were higher in the colorectal cancer group (56% positivity), when compared to the control group (38,4% positivity) the difference being not of statistical significance ($p < 0.05$). The mean levels of serum gastrin levels in the two groups did not significantly differ (Ca group 51.1 pg/ml sd: $\pm 36,6$ vs Control 49,8 sd: $\pm 17,6$ p= n.s.). Patients with lymph node metastasis had higher serum gastrin levels than patients without metastasis and this difference is statistically significant. (53,6 vs 41,06 pg/ml p=0.025) There were no association of local recurrence and all cause survival with the serum gastrin levels, H. pylori infection or infection by the CagA+ strain

Conclusions: Although the serum gastrin levels were not statistically different between the TNM stage of our patient cohort, our data found that serum gastrin levels were significantly higher in patients with lymph node metastasis. Furthermore infection from CagA+ strain was associated with lower differentiation of the tumor and higher CPR. Whether gastrin is implicated in the ability of cancer cells to metastasize to the lymph nodes merits further research.

Βιβλιογραφία

1. Skandalakis JE, Grey SW, Ricketts R. The colon and rectum. In Skandalakis JE, Grey S: Embryology for surgeons: 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994, p.242-281.
2. Skandalakis JE, Kingsnorth AN, Colborn GL, Weidman TA, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Large intestine and anorectum. In Skandalakis JE, Weidman TA, Foster RS Jr, Kingsnorth AN, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, Mirilas PS: Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004, p.863-1002.
3. Thomas W. Sadler. 2009. Langman's Medical Embryology. 11th ed. North American Edition.
4. Moore K.L., Persaud TV. 2009. Η Ανθρώπινη Διάπλαση - Εμβρυολογία Κλινικού Προσανατολισμού. Πασχαλίδης.
5. Junqueira L.C., Carneiro J. 2004. Βασική Ιστολογία. Πασχαλίδης.
6. Stevens A. / Lowe J.S. 2008. Ιστολογία του Ανθρώπου. Πασχαλίδης.
7. Welsch U. 2008. Sobotta Άτλας Ιστολογίας. Πασχαλίδης.
8. McMinn R.M.H., Hutchings R.T., Pegington J., Abrahams P.H. 2004. Ανατομία του Ανθρώπου - Με Έγχρωμες Εικόνες. Πασχαλίδης.
9. Snell R.2009. Κλινική Ανατομική. Λίτσας.
10. Moore K. 2004. Κλινική Ανατομία. Πασχαλίδης.
11. Skandalakis' Surgical Anatomy. The Embryologic and Anatomic basis of Modern Surgery. Vol 2. Athens: Paschalidis Medical Publications, 2004
12. Guyton A.C., Hall J.E. 2008. Ιατρική Φυσιολογία. Παρισιάνου Α.Ε.
13. Poxton JR, Brown R, Sawyerr A, Ferguson A: Mucosa associated bacterial flora of the human colon. J Med Microbiol 46: 85-91, 1997
14. Mulroney S.E., Myers A.K. 2010. Netter Βασικές Αρχές Φυσιολογίας του Ανθρώπου. Πασχαλίδης.
15. Vander A., Sherman J., Luciano D. 2001. Φυσιολογία του Ανθρώπου. Πασχαλίδης.
16. Christl SU, Scheppach W : Metabolic consequences of total colectomy. Scand J Gastroenterol Suppl 222 : 20-24, 1997

17. Weisbrodt NW: Patence of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 43: 21, 1981
18. Gaynor EC, Szymanski CM The 30(th) anniversary of *Campylobacter*, *Helicobacter*, and Related Organisms workshops-what have we learned in three decades? *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;2:20
19. Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273.
20. Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-4
21. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311.
22. Pajares JM, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Oct;98(10):770-85.
23. Konturek SJ, Konturek PC, Konturek JW, Plonka M, Czesnikiewicz-Guzik M, Brzozowski T, Bielanski W. *Helicobacter pylori* and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation. *J Physiol Pharmacol.* 2006 Sep;57 Suppl 3:29-50
24. Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:5.
25. Faigel DO, Childs M, Furth EE, et al. New noninvasive tests for *Helicobacter pylori* gastritis. Comparison with tissue-based gold standard. *Dig Dis Sci* 1996; 41:740.
26. Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:357.
27. Narváez Rodríguez I, Saez de Santamaría J, Alcalde Rubio MM, et al. Cytologic brushing as a simple and rapid method in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Acta Cytol* 1995; 39:916.
28. Huang MS, Wang WM, Wu DC, et al. Utility of brushing cytology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Acta Cytol* 1996; 40:714.
29. Versalovic J. *Helicobacter pylori*. Pathology and diagnostic strategies. *Am J Clin Pathol.* 2003 Mar;119(3):403-12
30. Vaira D, Holton J, Menegatti M, Ricci C, Gatta L, Geminiani A, Miglioli M. Review article:invasive and non-invasive tests for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000 Oct;14 Suppl 3:13-22

31. Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:342.
32. Laine L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:117.
33. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008; 134:306.
34. Mobley HL. Defining *Helicobacter pylori* as a pathogen: strain heterogeneity and virulence. *Am J Med* 1996; 100:2S.
35. Rain JC, Selig L, De Reuse H, et al. The protein-protein interaction map of *Helicobacter pylori*. *Nature* 2001; 409:211.
36. Ricci V, Romano M, Boquet P. Molecular cross-talk between *Helicobacter pylori* and human gastric mucosa. *World J Gastroenterol*. 2011 Mar 21;17(11):1383-99
37. Sachs G, Weeks DL, Wen Y, Marcus EA, Scott DR, Melchers K. Acid acclimation by *Helicobacter pylori*. *Physiology (Bethesda)*. 2005 Dec;20:429-38.
38. Suzuki H, Masaoka T, Miyazawa M, Suzuki M, Miura S, Ishii H. Gastric mucosal response to *Helicobacter pylori*. *Keio J Med*. 2002 Dec;51 Suppl 2:40-4
39. Beswick EJ, Suarez G, Reyes VE. *H pylori* and host interactions that influence pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2006; 12(35): 5599-5605
40. Mobley HL. The role of *Helicobacter pylori* urease in the pathogenesis of gastritis and peptic ulceration. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 Suppl 1:57.
41. Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM. *Helicobacter Pylori* associated global gastric cancer burden. *Front Biosci*. 2009 Jan 1;14:1490-504.
42. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *BMJ*. 2001 Oct 20;323(7318):920-2.
43. Salih BA. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: the burden for how long? *Saudi J Gastroenterol*. 2009 Jul-Sep;15(3):201-7
44. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-97.

45. Lagiou P, Trichopoulos D. Parental family structure, *Helicobacter pylori*, and gastric adenocarcinoma. *PLoS Med*. 2007 Jan;4(1):e25
46. Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. *Epidemiol Infect*. 2006 Jun;134(3):439-49
47. Gottrand F. [Helicobacter pylori infection: what are the specific questions in childhood?] *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Mar;27(3 Pt 2):484-7.
48. Kodaira MS, Escobar AM, Grisi S. [Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection in childhood and adolescence]. *Rev Saude Publica*. 2002 Jun;36(3):356-69
49. Lizza F, Concolino D, Imeneo M, Pascuzzi A, Pietragalla E, Pallone F, Strisciuglio P. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in non-institutionalised children with mental retardation. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jul;10(7):670-3.
50. Isenbarger DW, Bodhidatta L, Hoge CW, Nirdnoy W, Pitarangsi C, Umpawasiri U, Echeverria P. Prospective study of the incidence of diarrheal disease and *Helicobacter pylori* infection among children in an orphanage in Thailand. *Am J Trop Med Hyg*. 1998 Nov;59(5):796-800.
51. Mourad-Baars P, Hussey S, Jones NL. *Helicobacter pylori* infection and childhood. *Helicobacter*. 2010 Sep;15 Suppl 1:53-9
52. Muhsen K, Athamna A, Bialik A, Alpert G, Cohen D. Presence of *Helicobacter pylori* in a sibling is associated with a long-term increased risk of *H. pylori* infection in Israeli Arab children. *Helicobacter*. 2010 Apr;15(2):108-13.
53. Roma E, Panayiotou J, Pachoula J, Kafritsa Y, Constantinidou C, Mentis A, Syriopoulou V. Intrafamilial spread of *Helicobacter pylori* infection in Greece. *J Clin Gastroenterol*. 2009 Sep;43(8):711-5.
54. Archimandritis A, Bitsikas J, Tzivras M, Fertakis A, Anastasakou E, Pitsouni E, et al: *Helicobacter pylori* infection in Greece in healthy people and in patients with ulcer and with dyspepsia without ulcer. *J Clin Gastroenterol*. 1993, 16:257-258
55. Apostolopoulos P, Vafiadis-Zouboulis I, Tzivras M, Kourtessas D, Katsilambros N, Archimandritis A. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection in Greece: the changing prevalence during a ten-year period and its antigenic profile. *BMC Gastroenterol*. 2002 May 16;2:11.

56. Selgrad M, Kandulski A, Malfertheiner P. Helicobacter pylori: diagnosis and treatment. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009 Nov;25(6):549-56
57. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994; 272:65.
58. Gisbert JP, Abaira V. Accuracy of Helicobacter pylori diagnostic tests in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:848.
59. Laine L, Lewin D, Naritoku W, et al. Prospective comparison of commercially available rapid urease tests for the diagnosis of Helicobacter pylori. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:523.
60. Chong VH. Testings for Helicobacter pylori: is CLOtest more sensitive? *ANZ J Surg*. 2007 Apr;77(4):305-6
61. Koumi A, Filippidis T, Leontara V, Makri L, Panos MZ. Detection of Helicobacter pylori: A faster urease test can save resources. *World J Gastroenterol*. 2011 Jan 21;17(3):349-53.
62. Roma-Giannikou E, Roubani A, Sgouras DN, Panayiotou J, van-Vliet C, Polyzos A, Roka K, Daikos G. Endoscopic tests for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: Validation of rapid urease test. *Helicobacter*. 2010 Jun;15(3):227-32.
63. Vaira D, Gatta L, Ricci C, Perna F, Saracino I, Fiorini G, Castelli V, Holton J. A comparison amongst three rapid urease tests to diagnose Helicobacter pylori infection in 375 consecutive dyspeptic. *Intern Emerg Med*. 2010 Feb;5(1):41-7
64. Wong WM, Wong BC, Tang VS, Lai KC, Yuen ST, Leung SY, Hu WH, Lam SK. An evaluation of the PyloriTek test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in Chinese patients before and after eradication therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Sep;16(9):976-80.
65. McNulty CA, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter*. 2011 Sep;16 Suppl 1:10-8
66. Hirschl AM, Makristathis A. Methods to detect Helicobacter pylori: from culture to molecular biology. *Helicobacter*. 2007 Nov;12 Suppl 2:6-11.
67. Mégraud F. Helicobacter pylori: bacteriological aspects, diagnostic methods, and susceptibility to antibiotics]. *Presse Med*. 2008 Mar;37(3 Pt 2):507-12

68. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993 Mar;22(1):105-15
69. Wright CL, Kelly JK. The use of routine special stains for upper gastrointestinal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:357.
70. Tan VP, Wong BC. *Helicobacter pylori* and gastritis: Untangling a complex relationship 27 years on. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Jan;26 Suppl 1:42-5.
71. Ruggiero P. *Helicobacter pylori* and inflammation *Curr Pharm Des.* 2010;16(38):4225-36.
72. Talley NJ, Li Z. *Helicobacter pylori*: testing and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2007 Oct;1(1):71-9.
73. Calvet X, Lehours P, Lario S, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2010 Sep;15 Suppl 1:7-13
74. Braden B, Lembcke B, Kuker W, Caspary WF. 13C-breath tests: current state of the art and future directions. *Dig Liver Dis.* 2007 Sep;39(9):795-805
75. Leide-Svegborn S, Stenström K, Olofsson M, et al. Biokinetics and radiation doses for carbon-14 urea in adults and children undergoing the *Helicobacter pylori* breath test. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:573.
76. Dzierzanowska-Fangrat K, Lehours P, Mégraud F, Dzierzanowska D. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2006 Oct;11 Suppl 1:6-13.
77. Ho B, Marshall BJ. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Serologic testing. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000 Dec;29(4):853-62
78. Makrithis A, Hirschl AM, Lehours P, Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004;9 Suppl 1:7-14.
79. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, et al. Comparison of endoscopy-based and serum-based methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Can J Gastroenterol* 2003; 17:101.
80. Wilcox MH, Dent TH, Hunter JO, et al. Accuracy of serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection--a comparison of eight kits. *J Clin Pathol* 1996; 49:373.
81. Kivi M, Tindberg Y, Bengtsson C, Engstrand L, Granström M. Assessment of the *cag* pathogenicity island status of *Helicobacter pylori* infections with serology and PCR. *Clin Microbiol Infect.* 2005 Jan;11(1):66-8.

82. Michel A, Waterboer T, Kist M, Pawlita M. Helicobacter pylori multiplex serology. *Helicobacter*. 2009 Dec;14(6):525-35.
83. Pérez-Pérez GI, Brown WR, Cover TL, Dunn BE, Cao P, Blaser MJ. Correlation between serological and mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1994 May;1(3):325-9.
84. Kazemi S, Tavakkoli H, Habizadeh MR, Emami MH. Diagnostic values of Helicobacter pylori diagnostic tests: stool antigen test, urea breath test, rapid urease test, serology and histology. *J Res Med Sci*. 2011 Sep;16(9):1097-104.
85. Kamel HY, Abd-Al-Atty MF, El-Banoby MH, El-Baz AA, Sakr MA, Ahmed NS, Abdel Rahman AT. Stool antigen test in diagnosis of Helicobacter pylori in older adults with dyspepsia. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Sep;59(9):1769-7
86. NIH Consensus Conference. Helicobacter pylori in peptic ulcer disease. NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease. *JAMA*. 1994 Jul 6;272(1):65-9
87. Lembo A, Caradonna L, Magrone T, Mastronardi ML, Caccavo D, Jirillo E, Amati L. Helicobacter pylori infection, immune response and vaccination. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2001 Nov;1(3):199-208.
88. Ernst PB, Crowe SE, Reyes VE. How does Helicobacter pylori cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology*. 1997 Dec;113(6 Suppl):S35-42; discussion S50
89. de Vries AC, Kuipers EJ. Helicobacter pylori infection and nonmalignant diseases. *Helicobacter*. 2010 Sep;15 Suppl 1:29-33.
90. Proença-Modena JL, Acrani GO, Brocchi M Helicobacter pylori: phenotypes, genotypes and virulence genes. *Future Microbiol*. 2009 Mar;4(2):223-40
91. Bernardini G, Braconi D, Lusini P, Santucci A. Helicobacter pylori: immunoproteomics related to different pathologies. *Expert Rev Proteomics*. 2007 Oct;4(5):679-89
92. Molnar B, Galamb O, Sipos F, Leiszter K, Tulassay Z. Molecular pathogenesis of Helicobacter pylori infection: the role of bacterial virulence factors. *Dig Dis*. 2010;28(4-5):604-8.
93. Hunt RH. The role of Helicobacter pylori in pathogenesis: the spectrum of clinical outcomes. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1996;220:3-9.

94. Malfertheiner P. The intriguing relationship of *Helicobacter pylori* infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Dig Dis*. 2011;29(5):459-64.
95. Rathbone M, Rathbone B. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2011;185:83-97
96. Kaneko H, Konagaya T, Kusugami K. *Helicobacter pylori* and gut hormones. *J Gastroenterol*. 2002;37(2):77-86.
97. Verhulst ML, Hopman WP, Peters WH, Jansen JB. Effects of *Helicobacter pylori* infection on endocrine and exocrine mucosal functions in the upper gastrointestinal tract. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2000;(232):21-31
98. Nakajima N, Kuwayama H, Ito Y, Iwasaki A, Arakawa Y. *Helicobacter pylori*, neutrophils, interleukins, and gastric epithelial proliferation. *J Clin Gastroenterol*. 1997;25 Suppl 1:S198-202
99. Smolka AJ, Backert S. How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion. *J Gastroenterol*. 2012 Jun;47(6):609-18
100. Ashktorab H, Entezari O, Nouraie M, Dowlati E, Frederick W, Woods A, Lee E, Brim H, Smoot DT, Ghadyari F, Kamangar F, Razjouyan H. *Helicobacter pylori* Protection Against Reflux Esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2012 Nov;57(11):2924-8.
101. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, El-Serag HB. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2012 Jun;17(3):163-75.
102. Venerito M, Kohrs S, Wex T, Adolf D, Kuester D, Schubert D, Peitz U, Mönkemüller K, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection and fundic gastric atrophy are not associated with esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct;23(10):859-64.
103. Whiteman DC, Parmar P, Fahey P, Moore SP, Stark M, Zhao ZZ, Montgomery GW, Green AC, Hayward NK, Webb PM; Australian Cancer Study. Association of *Helicobacter pylori* infection with reduced risk for esophageal cancer is independent of environmental and genetic modifiers. *Gastroenterology*. 2010 Jul;139(1):73-83
104. Rokkas T, Pistoras D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Dec;5(12):1413-7, 1417.e1-2.

105. Banić M, Franceschi F, Babić Z, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2012 Sep;17 Suppl 1:49-55
106. Tan HJ, Goh KL. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: facts or myth? A critical review. *J Dig Dis*. 2012 Jul;13(7):342-9.
107. Vizzardì E, Bonadei I, Piovanelli B, Quinzani F, Ricci C, Lanzini A, Dei Cas L. *Helicobacter pylori* and ischemic heart disease. *Panminerva Med*. 2011 Sep;53(3):193-202.
108. Manolakis A, Kapsoritakis AN, Potamianos SP. A review of the postulated mechanisms concerning the association of *Helicobacter pylori* with ischemic heart disease. *Helicobacter*. 2007 Aug;12(4):287-97.
109. Preusch MR, Grau AJ, Buggle F, Lichy C, Bartel J, Black C, Rudi J. Association between cerebral ischemia and cytotoxin-associated gene-A-bearing strains of *Helicobacter pylori*. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1800-4.
110. Holster IL, Vila AM, Caudri D, den Hoed CM, Perez-Perez GI, Blaser MJ, de Jongste JC, Kuipers EJ. The impact of *Helicobacter pylori* on atopic disorders in childhood. *Helicobacter*. 2012 Jun;17(3):232-7.
111. Grigoris I, Leontiadis, MD; Virender K, Sharma, MD; Colin W. Howden, MD Non-Gastrointestinal Tract Associations of *Helicobacter pylori* Infection What Is the Evidence? *Arch Intern Med*. 1999;159(9):925-940
112. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X. Systematic review and meta-analysis: proton pump inhibitor vs. ranitidine bismuth citrate plus two antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2005; 10:157.
113. Fischbach LA, van Zanten S, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-*Helicobacter pylori* quadruple therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:1071.
114. Qasim A, Sebastian S, Thornton O, et al. Rifabutin- and furazolidone-based *Helicobacter pylori* eradication therapies after failure of standard first- and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:91.
115. Gatta L, Zullo A, Perna F, et al. A 10-day levofloxacin-based triple therapy in patients who have failed two eradication courses. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:45.

116. Hoffman JS. Pharmacological therapy of *Helicobacter pylori* infection. *Semin Gastrointest Dis.* 1997 Jul;8(3):156-63
117. Guay DR, Gilberstadt SJ. Antimicrobial management of *Helicobacter pylori*-associated gastrointestinal tract disease. *Arch Fam Med.* 1997 Mar-Apr;6(2):173-80
118. Axon AT. Eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996;214:47-53; discussion 57-60.
119. Belhoussine-Idrissi L, Boedeker EC. *Helicobacter pylori* infection: treatment. *Curr Opin Gastroenterol.* 2002 Jan;18(1):26-33.
120. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007 Jun;56(6):772-81.
121. Vakil N, Connor J. *Helicobacter pylori* eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1702.
122. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, et al. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ann Intern Med* 2007; 147:553.
123. Rimbara E, Fischbach LA, Graham DY. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011 Feb;8(2):79-88.
124. Costa F, D'Elis MM. Management of *Helicobacter pylori* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010 Aug;8(8):887-92
125. Chiesa C, Pacifico L, Anania C, Poggiogalle E, Chiarelli F, Osborn JF. *Helicobacter pylori* therapy in children: overview and challenges. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 Apr-Jun;23(2):405-16
126. Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002; 123:1763.
127. Sun Q, Liang X, Zheng Q, et al. High efficacy of 14-day triple therapy-based, bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15:233.
128. Rehfeld JF. The new biology of gastrointestinal hormones. *Physiol Rev* 1998; 78:1087.

129. Hersey SJ, Sachs G. Gastric acid secretion. *Physiol Rev* 1995; 75:155.
130. Korman MG, Soveny C, Hansky J. Extragastric gastrin. *Gut*. 1972 May;13(5):346-8.
131. Rehfeld JF. Processing of precursors of gastroenteropancreatic hormones: diagnostic significance. *J Mol Med (Berl)* 1998; 76:338.
132. Rehfeld JF, Friis-Hansen L, Goetze JP, Hansen TV. The biology of cholecystokinin and gastrin peptides. *Curr Top Med Chem*. 2007;7(12):1154-65
133. Schubert ML. Gastric secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011 Oct;27(6):536-42
134. Calatayud S, Alvarez A, Víctor VM. Gastrin: an acid-releasing, proliferative and immunomodulatory peptide? *Mini Rev Med Chem*. 2010 Jan;10(1):8-19
135. von Rosenvinge EC, Raufman JP. Gastrointestinal peptides and regulation of gastric acid secretion *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010 Feb;17(1):40-3.
136. WHO. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*, Vol 6, Lyon, France: IARC, 1994, pp. 177-240.
137. Bornschein J, Malfertheiner P. Gastric carcinogenesis. *Langenbecks Arch Surg*. 2011 Aug;396(6):729-42.
138. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Andriani A, De Francesco V, Ierardi E, Tomao S, Stolte M, Morini S, Vaira D. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Feb;8(2):105-10.
139. Selgrad M, Bornschein J, Rokkas T, Malfertheiner P. Clinical aspects of gastric cancer and *Helicobacter pylori*--screening, prevention, and treatment. *Helicobacter*. 2010 Sep;15 Suppl 1:40-5.
140. Pandey R, Misra V, Misra SP, Dwivedi M, Kumar A, Tiwari BK. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(3):583-8
141. Correa P. New strategies for the prevention of gastric cancer: *Helicobacter pylori* and genetic susceptibility. *J Surg Oncol*. 2005 Jun 1;90(3):134-8;

142. Backert S, Clyne M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2011 Sep;16 Suppl 1:19-25
143. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302:1302.
144. 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.
145. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784.
146. Crowe SE. *Helicobacter* infection, chronic inflammation, and the development of malignancy. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21:32.
147. Wen S, Moss SF. *Helicobacter pylori* virulence factors in gastric carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2009 Sep 8;282(1):1-8
148. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330:1267.
149. Eck M, Schmausser B, Haas R, et al. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with *Helicobacter pylori* strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 1997; 112:1482.
150. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996; 87:1255.
151. Weber DM, Dimopoulos MA, Anandu DP, et al. Regression of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1994; 107:1835.
152. Roggero E, Zucca E, Pinotti G, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995; 122:767.
153. Suzuki H, Marshall BJ, Hibi T. Overview: *Helicobacter pylori* and extragastric disease. *Int J Hematol*. 2006 Nov;84(4):291-300.
154. Arima N, Tsudo M. Extragastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma showing the regression by *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Br J Haematol*. 2003 Mar;120(5):790

155. Tursi A, Gasbarrini G. Acquired gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT): a review with special emphasis on association with extragastric diseases and management problems of gastric MALT. *J Clin Gastroenterol*. 1999 Sep;29(2):133-7
156. Trikudanathan G, Philip A, Dasanu CA, Baker WL. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *JOP*. 2011 Jan 5;12(1):26-31
157. Stolzenberg-Solomon RZ, Blaser MJ, Limburg PJ, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity as a risk factor for pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:937.
158. Raderer M, Wrba F, Kornek G, et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. *Oncology* 1998; 55:16.
159. Meucci G, Tatarella M, Vecchi M, et al. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25:605.
160. Shmueli H, Passaro D, Figer A, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* CagA status and colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:3406.
161. Aydin A, Karasu Z, Zeytinoglu A, et al. Colorectal adenomatous polyps and *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1121.
162. Creutzfeldt W, Lamberts R. Is hypergastrinaemia dangerous to man? *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1991; 180: 179-191.
163. Sirinek KR, Levine BA, Moyer MP. Pentagastrin stimulates in vitro growth of normal and malignant human colon epithelial cells. *Am J Surg*. 1985; 149: 35-39.
164. Chu M, Rehfeld JF, Borch K. Effects of gastric fundectomy and antrectomy on the colonic mucosa in the hamster. *Digestion*. 1992; 53: 28-34.
165. Vaira D, Ricci C, Menegatti M, Gatta L, Geminiani A, Miglioli M. Clinical role of fecal antigen determination in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Lab*. 2000;46(9-10):487-91.
166. Chao C, Hellmich MR. Gastrin, inflammation, and carcinogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010; 17: 33-39.
167. 16. Aly A, Shulkes A, Baldwin GS. Gastrins, cholecystokinins and gastrointestinal cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1704: 1-10.

168. Upp JR Jr, Singh P, Townsend CM Jr, Thompson JC. Clinical significance of gastrin receptors in human colon cancers. *Cancer Res.* 1989; 49: 488-492.
169. Szabó I, Rumi G, Bódis B, Németh P, Mózsik G. Gastrin and pentagastrin enhance the tumour proliferation of human stable cultured gastric adenocarcinoma cells. *J Physiol Paris.* 2000 Jan-Feb;94(1):71-4.
170. McGregor DB, Morriss LL, Manalo PB, Bomberger RA, Pardini RS. Pentagastrin stimulation of human colon carcinoma. *Arch Surg.* 1989 Apr;124(4):470-2.
171. Takhar AS, Eremin O, Watson SA. The role of gastrin in colorectal carcinogenesis. *Surgeon.* 2004 Oct;2(5):251-7
172. Watson S, Durrant L, Morris D. Gastrin: growth enhancing effects on human gastric and colonic tumour cells. *Br J Cancer.* 1989 Apr;59(4):554-8.
173. Singh P, Dai B, Wu H, Owlia A. Role of autocrine and endocrine gastrin-like peptides in colonic carcinogenesis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2000 Jan;16(1):68-77.
174. Charnley RM, Thomas WM, Stanley J, Morris DL. Serum gastrin concentrations in colorectal cancer patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 1992 Mar;74(2):138-40; discussion 141.
175. Smith JP, Wood JG, Solomon TE. Elevated gastrin levels in patients with colon cancer or adenomatous polyps. *Dig Dis Sci.* 1989; 34: 171-174.
176. Lamberts R, Wartenberg T, Creutzfeldt W. Role of circulating gastrin in colorectal adenomas and carcinomas. *Digestion.* 1999 Mar-Apr;60(2):101-9.
177. Vanderstraeten EF, De Vos MM, Versieck JM, Elewaut AP. Serum gastrin levels and colorectal neoplasia. *Dis Colon Rectum.* 1995 Feb;38(2):172-6.
178. Chu M, Rehfeld JF, Borch K. Effects of gastric fundectomy and antrectomy on the colonic mucosa in the hamster. *Digestion.* 1992;53(1-2):28-34.
179. Oscarson JE, Veen HF, Ross JS, Malt RA. Dimethylhydrazine-induced colonic neoplasia: dissociation from endogenous gastrin levels. *Surgery.* 1982 May;91(5):525-30.

180. Sobhani I, Lehy T, Laurent-Puig P, Cadiot G, Ruszniewski P, Mignon M. Chronic endogenous hypergastrinemia in humans: evidence for a mitogenic effect on the colonic mucosa. *Gastroenterology*. 1993 Jul;105(1):22-30.
181. Hollande F, Imdahl A, Mantamadiotis T, Ciccotosto GD, Shulkes A, Baldwin GS. Glycine-extended gastrin acts as an autocrine growth factor in a nontransformed colon cell line. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1576-88.
182. Hoosein NM, Kiener PA, Curry RC, Brattain MG. Evidence for autocrine growth stimulation of cultured colon tumor cells by a gastrin/cholecystokinin-like peptide. *Exp Cell Res*. 1990; 186: 15-21.
183. Bertrand C, Kowalski-Chauvel A, Do C. A gastrin precursor, gastringly, upregulates VEGF expression in colonic epithelial cells through an HIF-1-independent mechanism. *Int J Cancer*. 2010; 126: 2847-2857.
184. Heron M. Deaths: leading causes for 2004. *Natl Vital Stat Rep*. 2007 Nov 20;56(5):1-95
185. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
186. Ponz de Leon M, Rossi G, di Gregorio C, De Gaetani C, Rossi F, Ponti G, Pecone L, Pedroni M, Roncucci L, Pezzi A, Benatti P. Epidemiology of colorectal cancer: the 21-year experience of a specialised registry. *Intern Emerg Med*. 2007 Dec;2(4):269-79.
187. Ries L, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER cancer statistics review 1973-1995. National Cancer Institute, Bethesda, MD 1998.
188. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990; 113:373.
189. Πανουσόπουλος Δ, Αποστολίδης Ν. Χειρουργική ογκολογία του πεπτικού συστήματος. Εκδόσεις Επτάλοφος, Αθήνα 2006
190. Papadimitriou C, Day N, Tzonou A, Gerovassilis F, Manousos O, Trichopoulos D. Biosocial correlates of colorectal cancer in Greece. *Int J Epidemiol* 1984, 13:155-159
191. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.

192. Patel K, Hoffman NE. The anatomical distribution of colorectal polyps at colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:222-5.
193. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the US. An update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999;85:1670-6.
194. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990;61:759-67.
195. Pretlow TP, Barrow BJ, Ashton WS, et al. Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res* 1991;51:1564.
196. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *N Engl J Med* 1993;328:901-6.
197. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293:172.
198. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:906.
199. Geelen A, Schouten JM, Kamphuis C, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* 2007; 166:1116.
200. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:525
201. Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME, et al. A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control* 1990; 1:59.
202. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129:517.
203. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:437.
204. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, et al. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:2765.

205. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625.
206. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611
207. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
208. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Sachar DB, et al. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Ann Surg* 1996;223:186-93.
209. H Salim OE, Hamid HK, Mekki SO, Suleiman SH, Ibrahim SZ. Colorectal carcinoma associated with schistosomiasis: a possible causal relationship. *World J Surg Oncol*. 2010 Aug 13;8:68
210. Semmens EO, Kopecky KJ, Grant E, Mathes RW, Nishi N, Sugiyama H, Moriwaki H, Sakata R, Soda M, Kasagi F, Yamada M, Fujiwara S, Akahoshi M, Davis S, Kodama K, Li CI. Relationship between anthropometric factors, radiation exposure, and colon cancer incidence in the Life Span Study cohort of atomic bomb survivors. *Cancer Causes Control*. 2012 Oct 2
211. Giannini O, Friedli A, Schärli AF. Sigmoid adenocarcinoma complicating ureterosigmoidostomy. *Pediatr Surg Int*. 1998 Nov;14(1-2):124-6.
212. Gulcelik MA, Colakoglu K, Dincer H, Dogan L, Yenidogan E, Gulcelik NE. Associations between adiponectin and two different cancers: breast and colon. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(1):395-8.
213. Moorehead RJ, McKelvey ST. Cholecystectomy and colorectal cancer. *Br J Surg*. 1989 Mar;76(3):250-3.
214. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1741.
215. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
216. Spirio L, Olschwang S, Groden J, et al. Alleles of the APC gene: an attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75:951.
217. Locker GY, Lynch HT. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer* 2004; 3:215.

218. Möslein G. [Hereditary colorectal cancer]. *Chirurg*. 2008 Nov;79(11):1038-46.
219. Al-Sukhni W, Aronson M, Gallinger S. Hereditary colorectal cancer syndromes: familial adenomatous polyposis and lynch syndrome. *Surg Clin North Am*. 2008 Aug;88(4):819-44
220. Brosens LA, Langeveld D, van Hattem WA, Giardiello FM, Offerhaus GJ. Juvenile polyposis syndrome. *World J Gastroenterol*. 2011 Nov 28;17(44):4839-44
221. Latchford AR, Neale K, Phillips RK, Clark SK. Peutz-Jeghers syndrome: intriguing suggestion of gastrointestinal cancer prevention from surveillance. *Dis Colon Rectum*. 2011 Dec;54(12):1547-51.
222. Farooq A, Walker LJ, Bowling J, Audisio RA. Cowden syndrome. *Cancer Treat Rev*. 2010 Dec;36(8):577-83
223. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334:82.
224. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.
225. Morson BC, Sobin LH. Histological typing of intestinal tumors. In: WHO International Histological Classification of Tumors. Geneva 1976
226. Bocker W., Denk H., Heitz P. 2007. Παθολογική Ανατομική. Πασχαλίδης
227. Compton CC, Greene FL. The staging of colorectal cancer: 2004 and beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004 Nov-Dec;54(6):295-308.
228. Leger L., Boutelier P.2003. Χειρουργική Σημειολογία. Παρισιάνου Α.Ε.
229. Way L., Doherty G. 2009. Current Σύγχρονη Χειρουργική - Διάγνωση και Θεραπεία. Πασχαλίδης.
230. Henry M., Thompson J.N. 2007. Κλινική Χειρουργική. Παρισιάνου Α.Ε.
231. ABC of Colorectal Cancer. 2011. 2nd ed. BMJ Books.
232. ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery. 2009. Springer.

233. Susan Gearhart, Nita Ahuja. 2010. Early Diagnosis and Treatment of Cancer Series: Colorectal Cancer. Saunders.
234. Rudy DR, Zdon MJ. Update on colorectal cancer. *Am Fam Physician*. 2000 Mar 15;61(6):1759-70, 1773-4
235. Misra SP, Dwivedi M, Sharma K. Colon tumors and colonoscopy. *Endoscopy*. 2011 Nov;43(11):985-9.
236. Hazewinkel Y, Dekker E. Colonoscopy: basic principles and novel techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Sep 6;8(10):554-64
237. de Wijkerslooth TR, Bossuyt PM, Dekker E. Strategies in screening for colon carcinoma. *Neth J Med*. 2011 Mar;69(3):112-9
238. Labianca R, Merelli B. Screening and diagnosis for colorectal cancer: present and future. *Tumori*. 2010 Nov-Dec;96(6):889-901.
239. Ridereau-Zins C, Pilleul F, Gandon Y, Laurent V; la Société d'imagerie abdominale et digestive (SIAD). CT colonography: Why? When? How? *Diagn Interv Imaging*. 2012 Jan;93(1):2-9.
240. Bhutani MS. Endoscopic ultrasound in the diagnosis, staging and management of colorectal tumors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):215-27
241. Bipat S, Niekel MC, Comans EF, Nio CY, Bemelman WA, Verhoef C, Stoker J. Imaging modalities for the staging of patients with colorectal cancer. *Neth J Med*. 2012 Jan;70(1):26-34.
242. Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am*. 2007 Jan;45(1):85-118
243. Woolfson K. Tumor markers in cancer of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 1991 Jun;34(6):506-11.
244. Carcinoembryonic antigen (CEA): molecular biology and clinical significance. Fuks A, Banjo C, Shuster J, Freedman SO, Gold P. *Biochim Biophys Acta*. 1975 Jul 11;417(2):123-52.
245. Mahteme H, Pählman L. Good colorectal cancer surgery. *Tech Coloproctol*. 2005 Apr;9(1):1-7.
246. Ruo L, Guillem JG. Surgical management of primary colorectal cancer. *Surg Oncol*. 1998 Nov-Dec;7(3-4):153-6

247. Gill S, Blackstock AW, Goldberg RM. Colorectal cancer. *Mayo Clin Proc.* 2007 Jan;82(1):114-29.
248. Marks G, Mohiuddin M, Rakinic J: New hope and promise for sphincter preservation in the management of cancer of the rectum. *Semin Oncol* 1991; 18:388-398.
249. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer!. *N Engl J Med* 2004; 351(17):1731-1740.
250. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual. 2010. 7th ed, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York.
251. Henson DE, Fielding LP, Grignon DJ, et al. College of American Pathologists Conference XXVI on the Clinical Relevance of Prognostic Markers in Solid Tumors: Summary. *Arch Pathol Lab Med.* 1995;119:1109–1112.
252. M. Elizabeth H. Hammond, Patrick L. Fitzgibbons, Carolyn C. Compton, David J. Grignon, David L. Page, L. Peter Fielding, David Bostwick, and Thomas F. Pajak (2000) College of American Pathologists Conference XXXV: Solid Tumor Prognostic Factors—Which, How and So What?. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*: June 2000, Vol. 124, No. 7, pp. 958-965.
253. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:979–994.
254. Corleto VD, Minisola S, Moretti A, Damiani C, Grossi C, Ciardi S, D'Ambra G, Bordi C, Strom R, Spagna G, Delle Fave G, Annibale B. Prevalence and causes of hypergastrinemia in primary hyperparathyroidism: a prospective study *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4554-8.
255. Ferrari A, Gaia E, Cavallero M. [Chronic alcoholic pancreatitis and blood gastrin]. *Minerva Med.* 1976 Sep 19;67(43):2819-22
256. Zumkeller N, Brenner H, Zwahlen M, et al. Helicobacter pylori infection and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Helicobacter* 2006;11(2):75-80.
257. Zhao YS, Wang F, Chang D, et al. Meta-analysis of different test indicators: Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2008;23(9):875-82.

258. Zhang Y, Gao C, Zhai JH. [Meta-analysis on the relationship between colorectal cancer and *Helicobacter pylori* infection]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2009;30(1):73-7.
259. Vendramini-Costa DB, Carvalho JE. Molecular link mechanisms between inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 2012;18(26):3831-52.
260. Machida-Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, et al. Atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, and colorectal cancer risk: a case-control study. *Helicobacter*. 2007;12(4):328-332.
261. Fontanesi BV, Boris B, Delcio M, Manoukian FN. Gastrin levels in patients with colorectal cancer. *Hepatology*. 1997;44(16):1082-1084.
262. Limburg PJ, Stolzenberg-Solomon RZ, Colbert LH, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Taylor PR, Virtamo J, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and colorectal cancer risk: a prospective study of male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(10 Pt 1):1095-1099.
263. Kim JH, Park HJ, Cho JS, Lee KS, Lee SI, Park IS, Kim CK. Relationship of CagA to serum gastrin concentrations and antral G, D cell densities in *Helicobacter pylori* infection. *Yonsei Med J*. 1999;40(4):301-306.
264. Peek RM, Jr., Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, Blaser MJ. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest*. 1995;73(6):760-770.
265. D'Onghia V, Leoncini R, Carli R, Santoro A, Giglioni S, Sorbellini F, Marzocca G, et al. Circulating gastrin and ghrelin levels in patients with colorectal cancer: correlation with tumour stage, *Helicobacter pylori* infection and BMI. *Biomed Pharmacother*. 2007;61(2-3):137-141.
266. Sirinek KR, Levine BA, Moyer MP. Pentagastrin stimulates in vitro growth of normal and malignant human colon epithelial cells. *Am J Surg*. 1985;149(1):35-39.
267. Siddheshwar RK, Muhammad KB, Gray JC, Kelly SB. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(1):84-88.
268. Moss SF, Neugut AI, Garbowski GC, Wang S, Treat MR, Forde KA. *Helicobacter pylori* seroprevalence and colorectal neoplasia: evidence against an association. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(10):762-763.

269. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelman JH, Orentreich N, Parsonnet J. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology*. 1998;115(2):275-280.
270. Hartwich A, Konturek SJ, Pierzchalski P, Zuchowicz M, Labza H, Konturek PC, Karczewska E, et al. Helicobacter pylori infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2001;16(4):202-210.
271. Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A, Rump B, Leiendecker B, Breuer N, Goebell H. Helicobacter pylori and the risk of colonic adenomas. Colorectal Adenoma Study Group. *Digestion*. 1999;60(3):210-215.
272. Grahn N, Hmani-Aifa M, Fransén K, Söderkvist P, Monstein HJ. Molecular identification of Helicobacter DNA present in human colorectal adenocarcinomas by 16S rDNA PCR amplification and pyrosequencing analysis. *J Med Microbiol*. 2005 Nov;54(Pt 11):1031-5.
273. Lin YL, Chiang JK, Lin SM, et al. Helicobacter pylori infection concomitant with metabolic syndrome further increase risk of colorectal adenomas. *World J Gastroenterol* 2010;16(30):3841-6.
274. Kameyama M, Nakamori S, Imaoka S, Yasuda T, Nakano H, Ohigashi H, Hiratsuka M, et al. [Adjuvant chemo-endocrine chemotherapy with gastrin antagonist after resection of liver metastasis in colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1994;21(13):2169-2171. 20.
275. Wong K, Beardshall K, Waters CM, Calam J, Poston GJ. Postprandial hypergastrinaemia in patients with colorectal cancer. *Gut*. 1991;32(11):1352-1354.
276. Orbuch M, Venzon DJ, Lubensky IA, Weber HC, Gibril F, Jensen RT. Prolonged hypergastrinemia does not increase the frequency of colonic neoplasia in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci* 1996;41(3):604-613.
277. Hartwich J, Konturek SJ, Pierzchalski P, et al. Molecular basis of colorectal cancer - role of gastrin and cyclooxygenase-2. *Med Sci Monit* 2001;7(6):1171-81.
278. Bombski G, Gasiorowska A, Orszulak-Michalak D, Neneman B, Kotynia J, Strzelczyk J, Janiak A, et al. Elevated plasma gastrin, CEA, and CA19-9 levels decrease after colorectal cancer resection. *Int J Colorectal Dis*. 2003;18(2):148-152.

279. Khalturin VIu, Gamaiunova VB, Mel'nikov RA, Bershtein LM. [Features of blood gastrin in patients with colorectal cancer: possible prognostic significance]. *Vopr Onkol.* 1994;40(1-3):50-3.
280. Tocchi A, Mazzoni G, Puma F, Miccini M, Daddi G, Bettelli E, Cassini D, Brozzetti S. Clinical significance of serum gastrin levels in patients with colorectal cancer. *Int J Biol Markers.* 2004 Jan-Mar;19(1):46-51.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΗΛΘΑΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΜΕΛΕΤΗ



Original Article

J Clin Med Res • 2012;4(3):172-176

Association of Helicobacter Pylori Infection and Colon Cancer

Alexandros Strofilas^a, Emmanuel E Lagoudianakis^{a, *}, Charalambos Seretis^a, Apostolos Pappas^b, Nikolaos Koronakis^c, Dimitrios Keramidaris^c, Ilias Koukoutsis^c, Ioannis Chrysikos^c, Ioannis Manouras^d, Andreas Manouras^e

Abstract

Background: Gastrin has been shown to exert carcinogenic effect to the epithelium of the colon. This study examines whether hypergastrinemia and *H. pylori* infection -especially infection by the CagA+ strain- are statistically associated with colorectal cancer and examine possible correlations with the colorectal cancer stage and lymph node metastasis.

Methods: In this prospective case-control study, fasting serum samples from 93 consecutive patients with colorectal cancer treated in a university surgical clinic were preoperatively collected and serum levels of gastrin were measured. A group of 20 age matched hernia patients were used as controls. The pathology report of the specimens was documented and statistical analysis of the data were performed with the spss 17 statistical suite.

Results: *H. pylori* IgG antibodies was reported in 66/93 (71%) in the colorectal cancer group and 13/20 patients in the control group (65%), the difference having non-statistical significance ($P = n.s.$). The prevalence of cagA protein expression in the anti- *H. pylori* IgG+ patients were higher in the colorectal cancer group (56% positivity), when compared to the control group (38,4% positivity) but the difference was not of statistical significance ($P = n.s.$). The mean levels of serum gastrin levels in the two groups did not significantly differ (Ca group 51.1 ± 36.6 pg/mL vs Control 49.8

± 17.6 $P = n.s.$). Patients with lymph node metastasis had higher serum gastrin levels than patients without metastasis and this difference was statistically significant, (53.6 vs 41.06 pg/mL $P = 0.025$).

Conclusions: Although the serum gastrin levels were not statistically different between the TNM stages of our patient cohort, our data found that serum gastrin levels were significantly higher in patients with lymph node metastasis. Whether gastrin is implicated in the ability of cancer cells to metastasize to the lymph nodes merits further research.

Keywords: Gastrin; Colorectal cancer; Helicobacter pylori; Cag+

Introduction

Helicobacter pylori infection and hypergastrinemia are considered to be related to the development of colorectal cancer. However, the results of previously conducted studies showed controversial findings, not being able to either reject or clearly support a direct correlation between *H. pylori* infection and/or elevated gastrin levels with colorectal carcinogenesis.

H. pylori is recognized as a class I human carcinogen, according to the International Agency for Research on Cancer [1]. Although, *H. pylori* infection has been causative associated with gastric carcinoma and lymphoma, its role in colorectal cancer development remains unclarified [2]. A possible pathogenetic mechanism involves the persistent *H. pylori* colonization and inflammation of the gastric mucosa, particularly when the *H. pylori* strains express the cytotoxin-associated gene (CagA) which often results in the development of chronic atrophic gastritis and subsequently hypergastrinemia, through a reverse-feedback mechanism; hypergastrinemia is considered to be a possible risk factor for the development of colorectal cancer [3-5].

The aim of our case-control study is to examine whether hypergastrinemia and *H. pylori* infection -especially infection by the CagA+ strain- are statistically associated with colorectal cancer and examine possible correlations with the colorectal cancer stage and lymph node metastasis.

Manuscript accepted for publication March 13, 2012

^aSecond Department of Surgery, 401 Army General Hospital, Athens, Greece

^bFirst Department of Proctologic Surgery, Hippokraton Hospital, Athens Medical School, Athens, Greece

^cSecond Department of Surgery, 417 NIMTS-Nousiotika Idrima Michilikou Tarnicion Stratos (Military Veterans' Fund Hospital), Athens, Greece

^{*}Corresponding author: Emmanuel E Lagoudianakis.
Email: rekemlag@yahoo.gr

doi:10.4021/jocmr889e

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Στροφύλας Α., Κεραμιδάρης Δ., Λαγουδιανάκης Ε., Παππάς Α., Κορονάκης Ν., Μανουράς Α. ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Πρωκτού 19-22 Μαΐου 2011, Θεσσαλονίκη
2. ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΑΣΤΡΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ Στροφύλας Α., Κεραμιδάρης Δ., Μανουράς Ι., Λαγουδιανάκης Ε., Παππάς Α., Σερέτης Χ., Κορωνάκης Ν., Μανουράς Α. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Πρωκτού 19-22 Μαΐου 2011, Θεσσαλονίκη
3. Στροφύλας Α., Κεραμιδάρης Δ., Λαγουδιανάκης Ε., Σερέτης Χ., Μαρκογιαννάκης Χ., Μανουράς Α. ΕΠΙΠΕΔΑ ΓΑΣΤΡΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΟΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ 10ο Συνέδριο της Χειρουργικής Εταιρείας Βορείου Ελλάδος 8-10 Οκτωβρίου 2011, Θεσσαλονίκη