



Postępy w medycynie zakażeń – 06-07.12.2024

Zakażenie *Helicobacter pylori* a nowotwory żołądka



Piotr Barszczewski

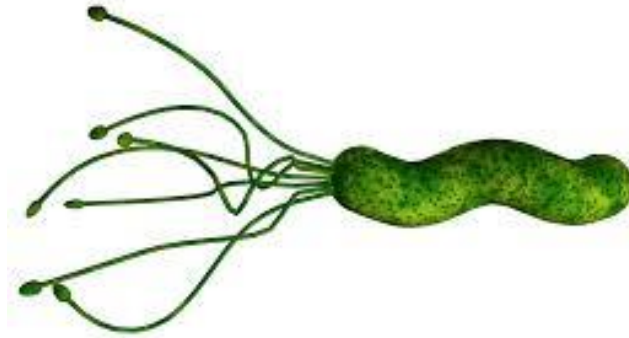
Oddział Gastroenterologii

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny

im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego

Charakterystyka mikrobiologiczna

- Pałeczka Gram ujemna
- Kształt spiralny
- Względnie beztlenowa
- Wytwarza ureazę i cytotoksynę wakuolizującą A (VacA)
- Do wzrostu wymaga dwutlenku węgla
- Optymalne dla rozwoju *H. pylori* jest pH między 3,0 a 6,0



Krótki rys historyczny...

- > W 1896 r. **Walery Jaworski** w Krakowie stwierdził obecność spiralnych bakterii w osadzie z treści żołądka
- > W 1983 r. **Robin Warren i Barry Marshall** opublikowali pracę na temat spiralnych bakterii stwierdzonych w badaniu histopatologicznym bioptatów błony śluzowej żołądka u osób z aktywnym przewlekłym zapaleniem żołądka
- > 2005 r. Warren i Marshall



Guidelines

BMJ Journals

Gut

Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report **FREE**

 Peter Malfertheiner^{1, 2},  Francis Megraud³,  Theodore Rokkas^{4, 5},  Javier P Gisbert^{6, 7},  Jyh-Ming Liou⁸, 
Christian Schulz^{1, 9}, Antonio Gasbarrini¹⁰, Richard H Hunt^{11, 12},  Marcis Leja^{13, 14}, Colm O'Morain¹⁵,  Massimo
Rugge^{16, 17}, Sebastian Suerbaum^{9, 18},  Herbert Tilg¹⁹,  Kentaro Sugano²⁰,  Emad M El-Omar²¹ On behalf of the
European Helicobacter and Microbiota Study group

Gut. 2022 Aug 8;gutjnl-2022-327745. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327745.

DANE

- >50% populacji świata jest zakażona *H. pylori*
- do zakażenia dochodzi najczęściej na drodze fekalno-oralnej, zwykle w młodym wieku, w kręgach rodzinnych
- zakażenie *H. pylori* **zawsze** powoduje zapalenie żołądka, niezależnie od występowania objawów klinicznych, a **90%** przypadków przechodzi w **fazę przewlekłą**

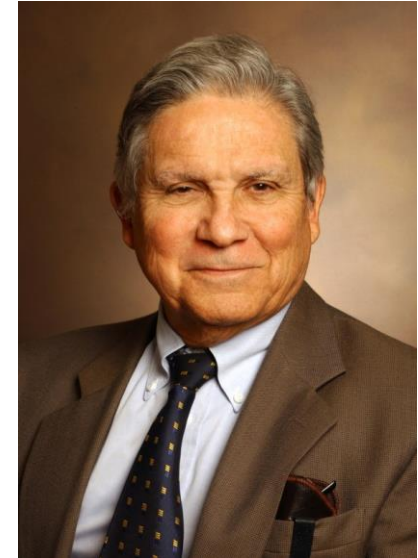
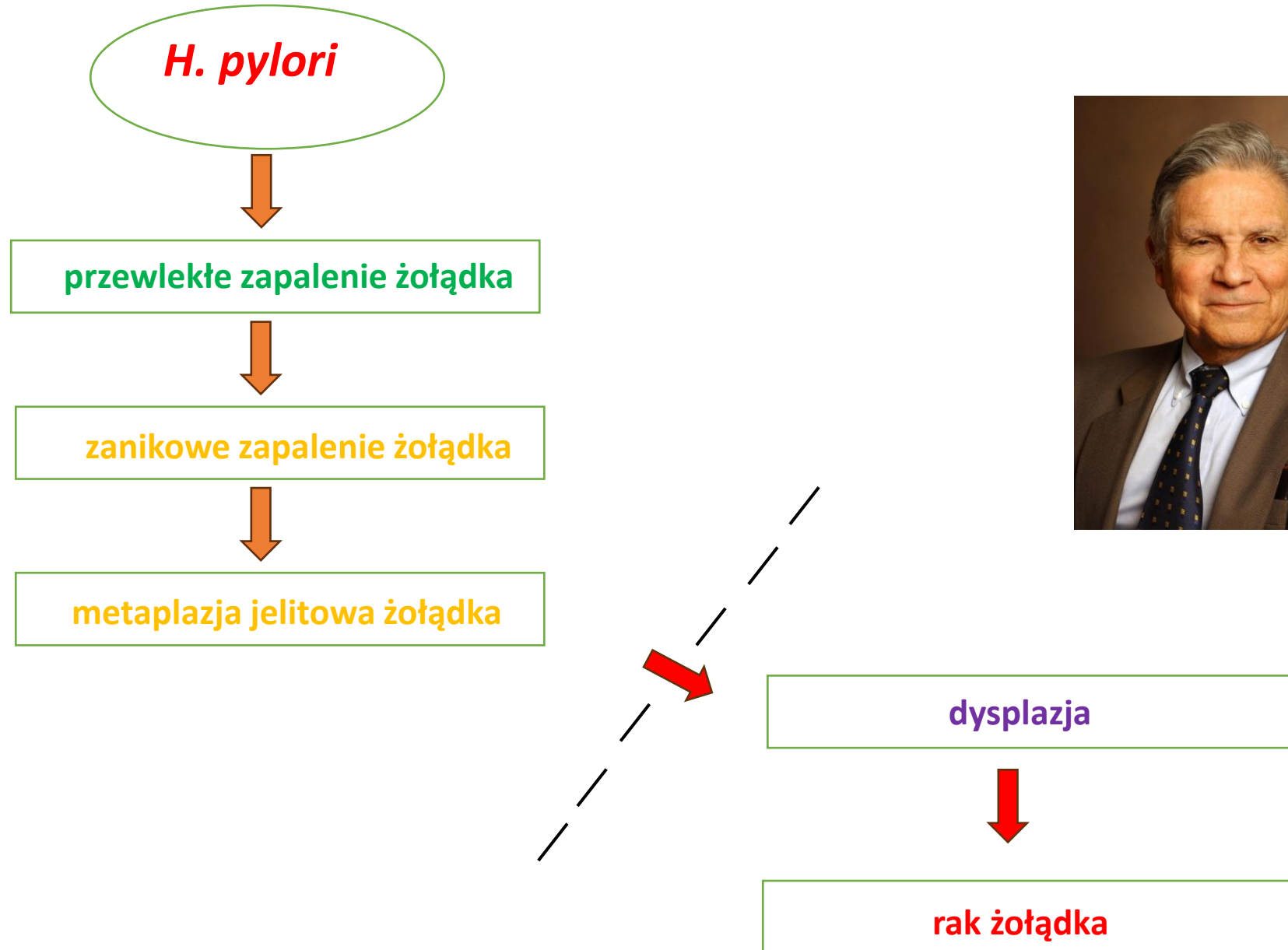
Wskazania do diagnostyki zakażenia *H. pylori* wg World Gastroenterology Organisation (2021)

1. wrzód żołądka i/lub dwunastnicy (czynny lub wygojony), z powikłaniami lub bez nich
2. chłoniak MALT żołądka
3. zanik błony śluzowej żołądka i/lub metaplazja jelitowa
4. pokrewieństwo 1. stopnia z chorym na raka żołądka
5. stan po resekcji raka żołądka
6. życzenie pacjenta (po przeprowadzeniu pełnej konsultacji lekarskiej)
7. dyspepsja
8. zapobieganie powstawaniu wrzodów i ich powikłaniom przed rozpoczęciem leczeniem NSLPZ
9. planowane przewlekłe leczenie ASA u osób obciążonych dużym ryzykiem wrzodu żołądka i jego powikłań
10. przewlekłe przyjmowanie ASA w małej dawce u osób z krwawieniem z górnego odcinka przewodu pokarmowego lub perforacją w wywiadzie
11. choroba refluksowa przełyku wymagająca długotrwałego leczenia PPI
12. niewyjaśniona niedokrwistość z niedoboru żelaza
13. małopłytkowość immunologiczna

Nowotwory żołądka

- 1. Gruczolakorak żołądka 90 – 95%** przypadków
- 2. nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego** (*gastro-intestinal stroma tumor* – GIST), stanowią 1-2% wszystkich nowotworów żołądka
- 3. nowotwory neuroendokrynne** (dawniej określane ogólną nazwą rakowiaków) stanowią 0,3–1% nowotworów żołądka
- 4. chłoniaki żołądka - 5%** wszystkich nowotworów żołądka

Model progresji raka (kaskada Correi)



Rak żołądka – czynniki ryzyka

- **dieta bogata w sól** (zwiększa ryzyko zakażenia *H. pylori* i uszkodza błonę śluzową żołądka) azotany i azotyny (obecne między innymi w wędlinach i innych wyrobach mięsnych)
- **palenie tytoniu** (częstość występowania raka żołądka u palaczy jest niemal dwukrotnie większa)
- **środowisko pracy** (wśród robotników pracujących w przemyśle węglowym, metalurgicznym czy gumowym ryzyko wystąpienia raka żołądka jest wyższe)
- **czynniki genetyczne**, czyli dziedziczna mutacja w genie kodującym białko E-kadherynę oraz mutacje w genie *BRCA1/BRCA2*
- **niedokrwistość złośliwa**
- **polipy żołądka**
- **zespoły uwarunkowane genetycznie np. mutacja genu kadheryny-E, FAP, zesp Peutza-Jeghersa, HNPCC**
- **zakażenie EBV**

Rak żołądka – obraz kliniczny

- brak łaknienia, utrata masy ciała i niedożywienie
- wczesne uczucie sytości
- wymioty
- dysfagia lub odynofagia, stały ból w nadbrzuszu
- objawy związane z jawnym lub utajonym krwawieniem z przewodu pokarmowego, takie jak smoliste stolce, uczucie osłabienia i zmęczenia
- wyczuwalny guz w nadbrzuszu



**World Health
Organization**

▶ IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1–241.

Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994.

▶ Copyright and License information

PMCID: PMC7681621 PMID: [7715068](#)

Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis

Kentaro Sugano¹, Jan Tack², Ernst J Kuipers³, David Y Graham⁴, Emad M El-Omar⁵,
Soichiro Miura⁶, Ken Haruma⁷, Masahiro Asaka⁸, Naomi Uemura⁹, Peter Malfertheiner¹⁰;
faculty members of Kyoto Global Consensus Conference

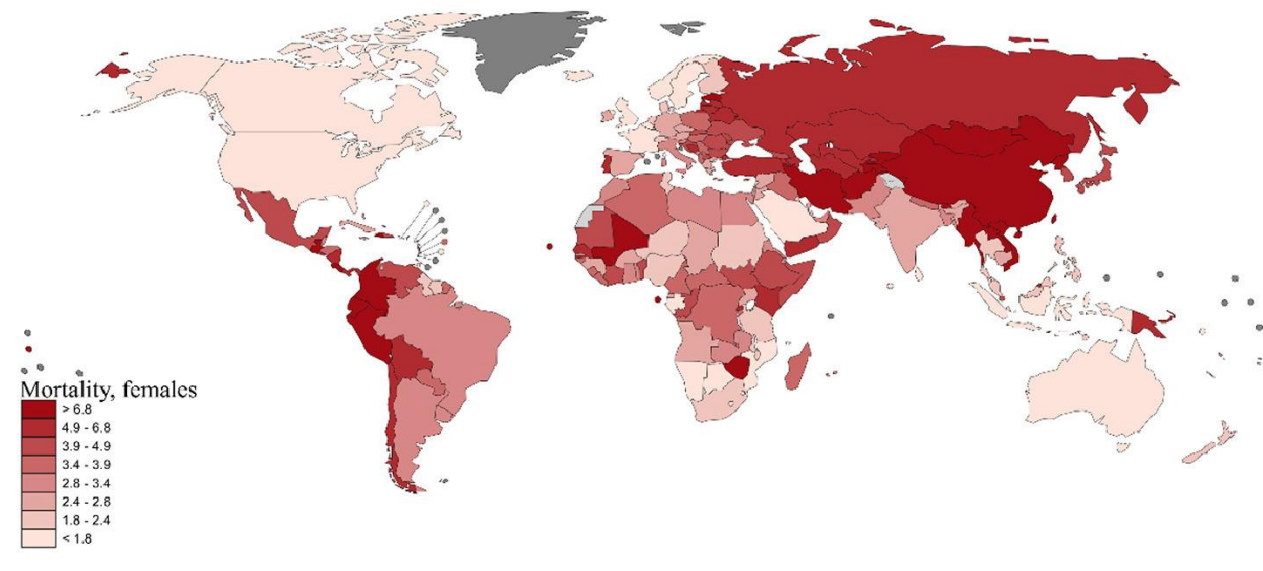
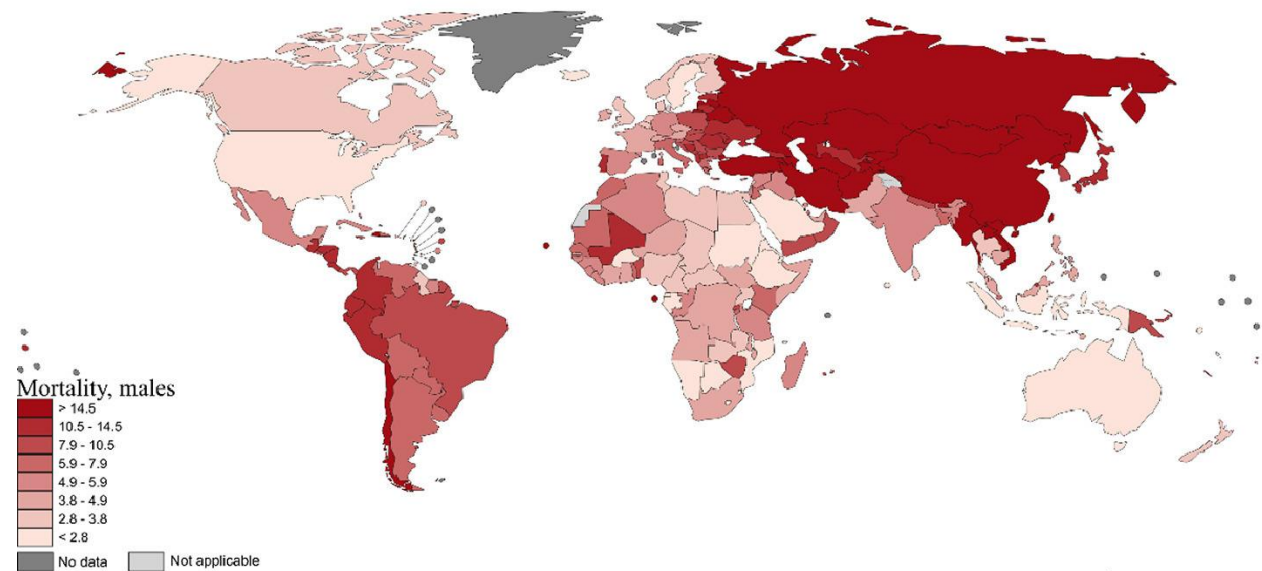
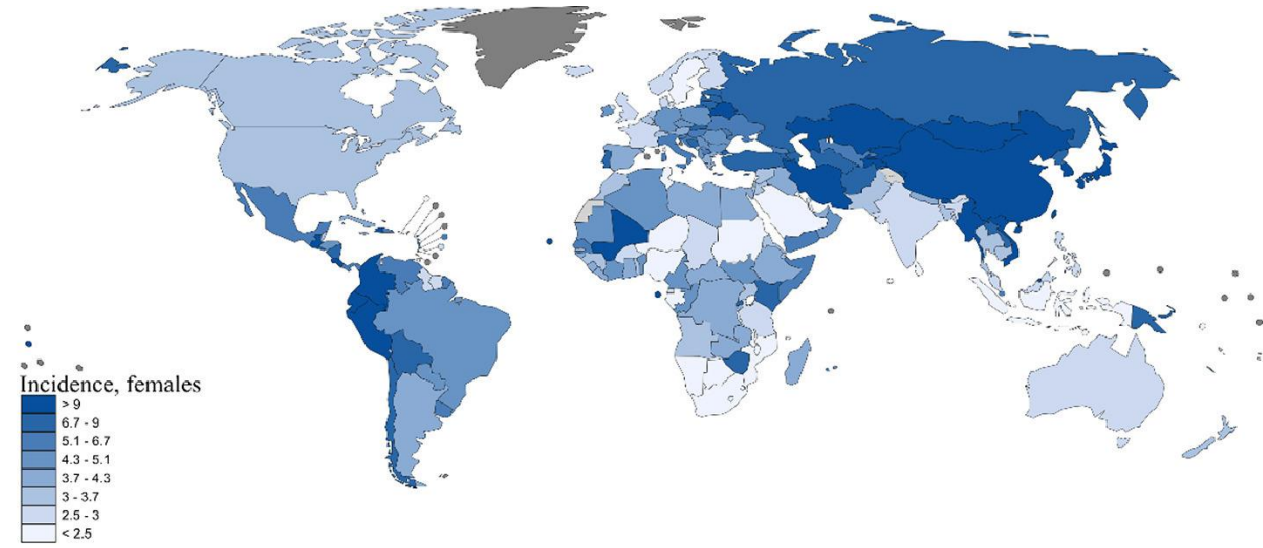
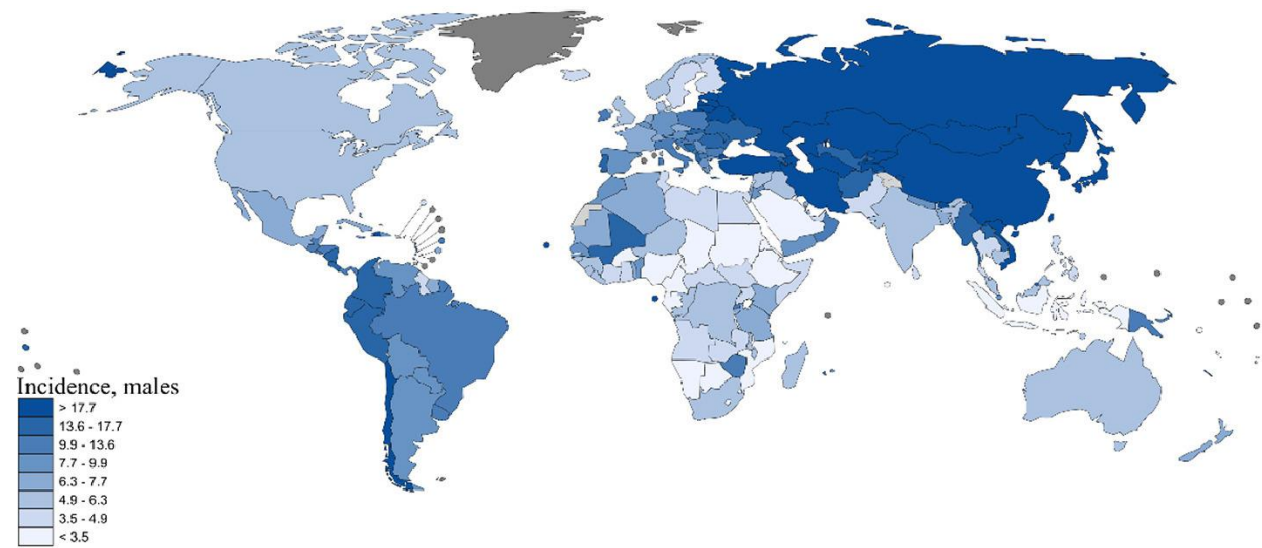
Gut. 2015 Sep;64(9):1353-67. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252.

- **Zapalenie żołądka wywołane przez *H. pylori* jest chorobą zakaźną!**
- Zapalenie żołądka wywołane przez *H. pylori* jako choroba zakaźna jest obecnie ujęte jako samodzielna jednostka nozologiczna w nowej rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD 11)
- Rozpoznanie infekcji *H. pylori* jest wskazaniem do **leczenia każdej osoby zakażonej**

Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report Peter Malfertheiner

Zakażenie *H. pylori*

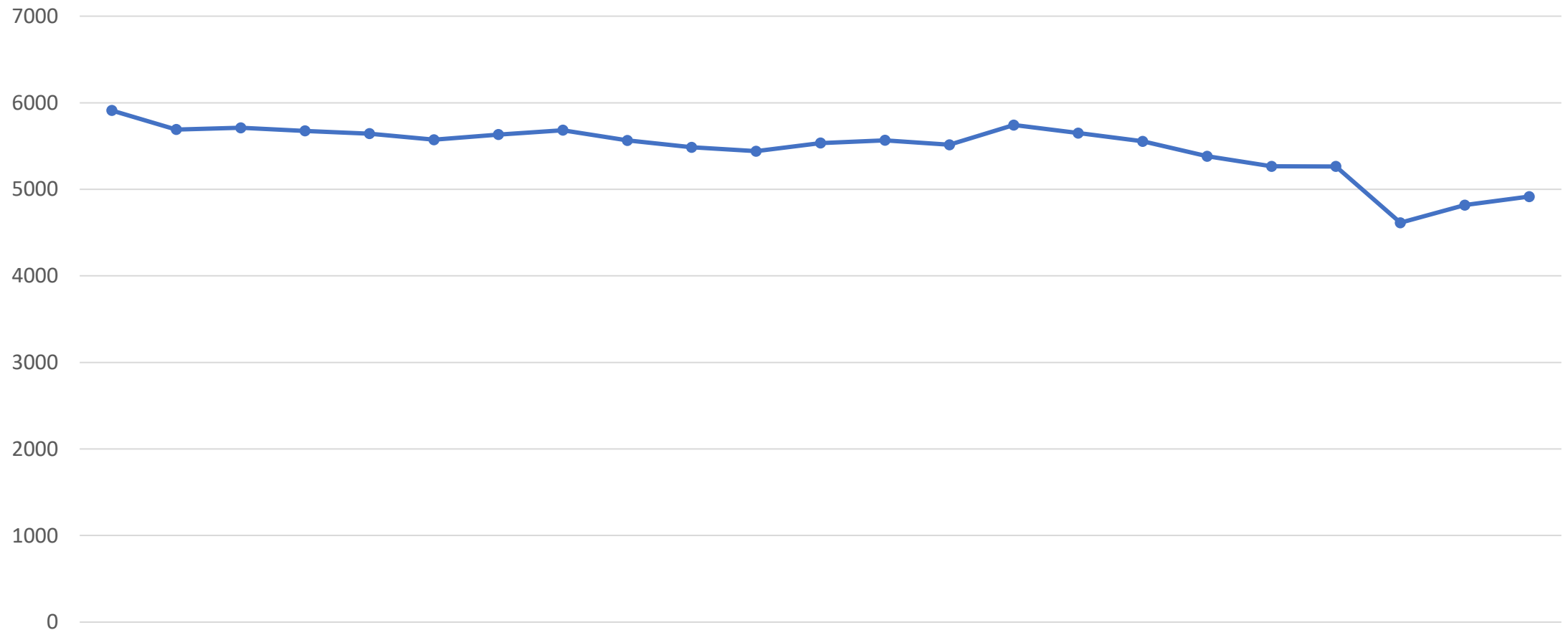
- Zakażenie *H. pylori* jest **podstawowym czynnikiem etiologicznym raka gruczołowego żołądka**, w tym raka proksymalnej części żołądka i odgrywa rolę w rozwoju raka gruczołowego strefy połączenia przełykowo-żołądkowego
- zakażenie *H. pylori* **jest niezbędnym środowiskowym czynnikiem etiologicznym, nadrzędnym** w stosunku do oddziaływania innych czynników środowiskowych



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Sytuacja epidemiologiczna w Polsce

Zachorowalność w latach 2000-2022



Zmiany molekularne towarzyszące rakowi żołądka

- mutacje genu supresorowego *p53* (*TP53*)
- aktywacja protoonkogenów *RAS* i *c-MYC*
- niestabilność mikrosatelitarna
- zwiększona ekspresja genu cyklooksygenazy 2

Czynniki wirulencji *H. pylori*

1. **Cytotoksyna wakuolizująca VacA**

- Hamowanie proliferacji komórek nabłonka
- Indukcja apoptozy
- Zmiany cytoszkieletu komórek
- Hamowanie proliferacji limfocytów T
- Blokowanie fagozytozy i prezentacji antygenów
- Rozluźnienie ścisłych połączeń komórek nabłonka

2. **Wyspa patogenności cag-PAI**

- Zmiana poziomu ekspresji genów komórek nabłonka
- Indukowanie wytwarzania IL-8, IL-1, IL-6
- Produkcja białek m.in. CagA

3. **pobudzanie wydzielania** pepsynogenów, a także gastryny, fosfolipazy

4. indukowanie wydzielania **czynników prozapalnych** i innych cytokin

5. CagA (cytotoxin associated protein A)

- silnie immunogenne białko, kodowane przez gen *cagA* znajdujący się w obrębie wyspy patogenności *cag-PAI*
- obecny w genomach około 60% szczepów *H. pylori*
- wytwarzanie przeciwciał przeciwko CagA przez organizm gospodarza jest silnie skorelowane z występowaniem choroby wrzodowej
- Aktywność CagA podczas infekcji *H. pylori* prowadzi do apoptozy komórek nabłonka żołądka i choroby wrzodowej
- CagA oddziałuje z białkami gospodarza na drodze zależnej i niezależnej od fosforylacji powodując zmiany w ruchliwości, proliferacji komórek oraz osłabiając połączenia między nimi
- CagA wpływa na osłabienia ścisłych połączeń międzykomórkowych, utratę polarności komórek jak również poziom czynników transkrypcyjnych
- CagA w komórkach gospodarza oddziałuje z wieloma białkami, zaangażowanymi w szlaki sygnałowe regulujące proliferację, ruchliwość komórek, co skutkuje zmianą fenotypu komórek eukariotycznych
- aktywność CagA powoduje rozwój metaplazji, dysplazji, a w efekcie nowotworu tkanki nabłonkowej żołądka. Główną rolę w tym procesie odgrywa interakcja CagA z SHP-2 – wewnątrzkomórkowym onkogenem

Metody diagnostyczne



NIEINWAZYJNE

- Ureazowy test oddechowy
- Wykrywanie antygenów *H. pylori* w kale
- Wykrywanie p/ciał



INWAZYJNE

- Test ureazowy z wycinków
- Badanie histopatologiczne

Zasady postępowania diagnostycznego

U młodych pacjentów objawów alarmowych zaleca się **nieinwazyjne** badanie w kierunku zakażenia *H. pylori*

- test oddechowy z mocznikiem ^{13}C (UBT)
- wykrywanie antygenu *H. pylori* w kale (SAT)
- testy serologiczne na obecność przeciwciał anty *H. pylori* w klasie IgG

Testy na obecność przeciwciał IgG nie pozwalają na rozróżnienie pomiędzy aktywnymi i wcześniejszymi infekcjami i dlatego nie są odpowiednie do oceny powodzenia leczenia eradykacyjnego

Wszystkie testy mają określone ograniczenia w określonych grupach pacjentów

Biopsje żołądka



Pobranie wycinków umożliwia wykonanie **testu ureazowego**, polegającego na umieszczeniu wycinków na płytce zawierającej mocznik z dodatkiem chromogenu, który wskutek zmiany pH podłoża w razie rozłożenia mocznika do amoniaku i dwutlenku węgla (CO_2) przez ureazę, zmienia zabarwienie, tym samym sygnalizując zakażenie *H. pylori*

Można także wykonać badanie histopatologiczne wykrywające obecność *H. pylori* w wycinkach pobranych podczas ezofagogastroduodenoskopii z zastosowaniem **barwienia hematoksyliną i eozyną**

Badania populacyjne - czy warto?

> [Gut](#). 2021 Feb;70(2):243-250. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322200. Epub 2020 Aug 13.

Mass eradication of *Helicobacter pylori* to reduce gastric cancer incidence and mortality: a long-term cohort study on Matsu Islands

FULL TEXT LINKS



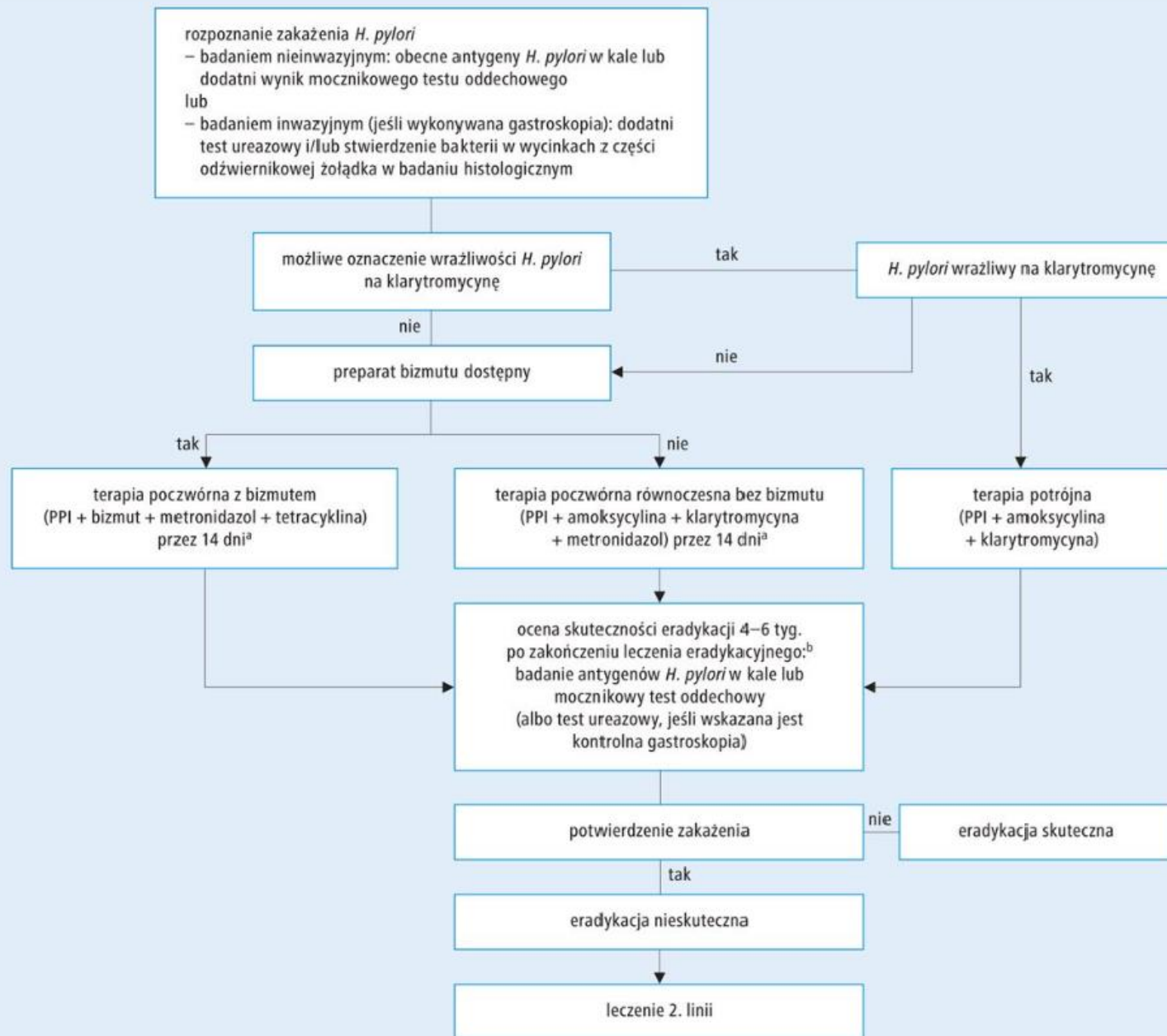
- podsumowanie programu „badaj i lecz”, w latach 2004-2018 osób w wieku ≥ 30 lat
- **zmniejszenie zachorowalności i umieralności** z powodu raka żołądka odpowiednio **o 53% i 25%** oraz istotne zmniejszenie częstości występowania zakażenia *H. pylori* (z 64,2% do 15%), bez istotnego wpływu na antybiotykooporność.

Badania populacyjne

Populacyjny program badania w kierunku zakażenia *H. pylori* i leczenia zakażenia wykazuje korzystną efektywność ponoszonych kosztów i powinien zostać włączony do priorytetów opieki zdrowotnej, szczególnie w populacjach o pośredniej lub dużej częstości występowania raka żołądka

Z dotychczasowych badań wynika, że kraje o dużej (tj. >20/100 000) i umiarkowanej (10-20/100 000) zachorowalności na raka żołądka powinny uwzględnić strategię „badaj w kierunku *H. pylori* i lecz” w priorytetach opieki zdrowotnej.

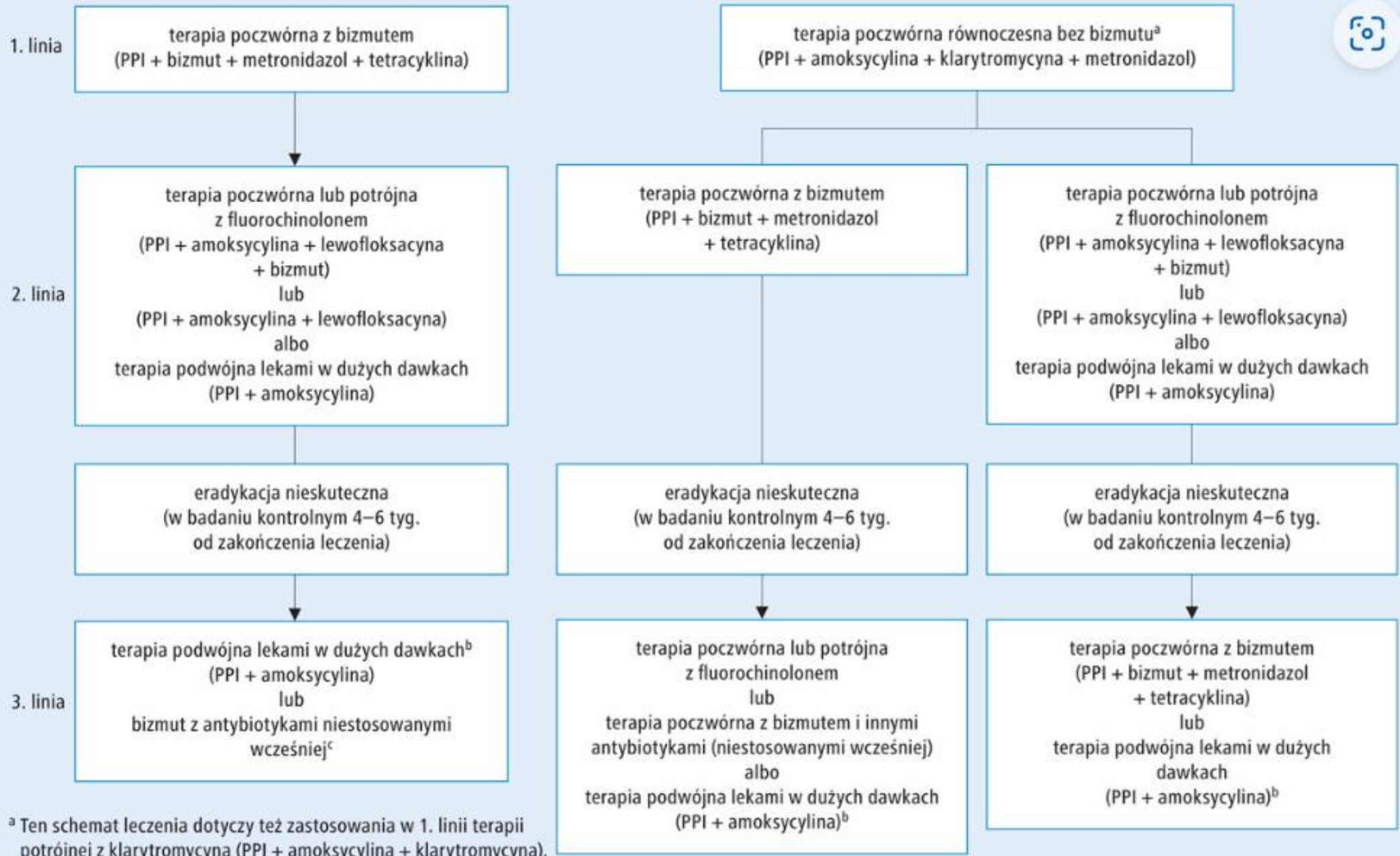
Zalecenie dotyczy również Polski, którą według danych krajowego rejestru nowotworów należy zaliczyć do tej drugiej grupy krajów



^a Przez 10 dni, jeśli na danym terenie obserwowano skuteczność terapii 10-dniowej.

^b Przez ≥ 4 tyg. przed badaniem nie stosować antybiotyków i ≥ 2 tyg. przed badaniem nie stosować PPI.

PPI – inhibitor(y) pompy protonowej



^a Ten schemat leczenia dotyczy też zastosowania w 1. linii terapii potrójnej z klarytromycyną (PPI + amoksyacylina + klarytromycyna).

^b jeśli niestosowana wcześniej

^c lub terapia potrójna z ryfabutyką

PPI – inhibitor(y) pompy protonowej

Korzyści z leczenia eradykacyjnego wg Maastricht w kontekście raka żołądka

1. **eliminuje aktywną odpowiedź zapalną** w przewlekłym aktywnym niezanikowym zapaleniu błony śluzowej żołądka oraz zapobiega dalszej progresji do zaniku i metaplazji jelitowej w przewlekłym nie zanikowym zapaleniu błony śluzowej żołądka
2. **może odwrócić zanik błony śluzowej żołądka i do pewnego stopnia metaplazję jelitową**, a u niektórych chorych zatrzymać progresję od przewlekłego zanikowego zapalenia żołądka do zmian nowotworowych
3. **daje szansę** na zapobieganie rakowi żołądka u dorosłych w każdym wieku

Korzyści z eradykacji zmniejszają się wraz z wiekiem. Jest ona najbardziej skuteczna w profilaktyce raka żołądka, zanim się rozwinie ciężkie przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka

Chłoniak MALT żołądka

- GML należy do indolentnych, rozwijających się w lokalizacji pozawęzłowej, chłoniaków strefy brzeżnej
- Chłoniaki strefy brzeżnej mają charakter nieziarniczny i wywodzą się z dojrzałych obwodowych limfocytów B
- Komórki chłoniaka charakteryzuje obecność określonych, wspólnych cech immunofenotypowych: CD20+, CD21+, CD35+, IgM+ oraz IgD–
- Pierwotne chłoniaki przewodu pokarmowego, w tym żołądka, charakteryzują się powolnym, długoletnim przebiegiem oraz miejscowym wzrostem, ograniczonym do ściany przewodu pokarmowego
- Do rozpoznania dochodzi prze ważnie około 60 roku życia, z podobną częstością w przypadku kobiet i mężczyzn

Chłoniak MALT żołądka

- przewlekły stan zapalny śluzówki żołądka (gastritis) warunkowany infekcją *H. pylori* jest prawdopodobnie kluczowy dla rozwoju chłoniaków MALT żołądka
- proces zapalny, toczący się w obrębie błony śluzowej, przyczynia się do wzmożonej prezentacji antygenów i rekrutacji limfocytów B
- *H. pylori*, poprzez translokację CagA i fragmentów peptydoglikanu, determinuje podwyższoną aktywność NF-κB, czego konsekwencją jest zaburzenie odpowiedzi odpornościowej organizmu gospodarza, hiperprolifерacja limfocytów oraz potencjalna indukcja GML
- Czynniki transkrypcyjny NF-κB nadzoruje dojrzewanie i zdolności przetrwania limfocytów B i T, a także wywiera antyapoptotyczny efekt względem tych komórek

Chłoniak MALT żołądka

W 90% przypadków chłoniaka MALT stwierdza się przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka wywołane zakażeniem *H. pylori*

Zgodnie z zaleceniami European Society for Medical Oncology (ESMO), jeśli nie wykryto zakażenia *H. pylori* w badaniu histologicznym, konieczne jest wykluczenie zakażenia za pomocą badania serologicznego, UBT lub oznaczenia antygenu *H. pylori* w kale

Chłoniak MALT – zmiany molekularne

- translokacje chromosomalne – $t(11;18)(q21;q21)$ oraz $t(1;14)(p22;q32)$
- zaburzenia ekspresji wybranych genów
- zmiany epigenetyczne – nieprawidłowa metylacja DNA

Stopień zaawansowania chłoniaków żołądka określa się według klasyfikacji z Ann Arbor, zmodyfikowanej przez Musshoffa i Radaszkiewicza

- E oznacza pierwotną lokalizację pozawęzłową
- IE – miejscowe zajęcie jednego lub więcej narządów przewodu pokarmowego po jednej stronie przepony, wolne węzły chłonne
 - IE1 – naciek chłoniaka ograniczony do błony śluzowej i podśluzowej
 - IE2 – naciek chłoniaka sięga głębiej, poza warstwę podśluzową
- IIE – miejscowe zajęcie jednego lub więcej narządów przewodu pokarmowego po jednej stronie przepony, zajęte węzły chłonne (każda głębokość nacieku w ścianie żołądka)
 - IIE1 – zajęte regionalne węzły chłonne
 - IIE2 – zajęte dalsze węzły chłonne
- IIIE – zajęty przewód pokarmowy lub/i węzły chłonne po obu stronach przepony
- IVE – pierwotny chłoniak żołądka z zajęciem narządów poza układem pokarmowym.

Chłoniak MALT - postępowanie

Leczenie eradykacyjne *H. pylori* jest leczeniem 1. linii u chorych z ograniczonym chłoniakiem MALT żołądka. Zaleca się je również wtedy, gdy zakażenie *H. pylori* nie zostało potwierdzone i może być korzystne nawet w zaawansowanym chłoniaku MALT

ESMO zaleca kontrolę skuteczności eradykacji za pomocą nieinwazyjnego testu (UBT lub oznaczenia antygenu *H. pylori* w kale), a w razie utrzymywania się zakażenia zaleca leczenie eradykacyjne 2. linii

Po 3-6 miesiącach od zakończenia eradykacji należy wykonać kontrolną endoskopię z pobraniem licznych wycinków

Jeśli eradykacja była skuteczna i uzyskano regresję makroskopową chłoniaka, ale stwierdza się jego naciek w badaniu histologicznym, dalsze leczenie można odroczyć o około rok (ponieważ ocenia się, że u ok. 75% chorych dojdzie w tym okresie do remisji chłoniaka)

Chłoniak MALT - postępowanie

- U 80% chorych z naciekiem nieprzekraczającym błony podśluzowej obserwuje się remisję po eradykacji
- Jeśli inwazja jest głębsza – tylko u 50%
- Obecność translokacji t(11;18)(q21;q21) zmniejsza szanse na wyleczenie do 25%.
- Kompletną remisję endoskopową i histologiczną obserwuje się średnio po 5 miesiącach od eradykacji

Chłoniak MALT - postępowanie

- Przez pierwsze dwa lata chorzy wymagają nadzoru endoskopowego co 6 miesięcy, potem co rok
- Odsetek nawrotów szacuje się na 2% rocznie
- W przypadku nawrotu współistniejącego z zakażeniem *H. pylori* zaleca się kolejną próbę leczenia eradykacyjnego
- U osób z nawrotem bez zakażenia preferuje się strategię obserwacji i kontroli, ponieważ u 25% chorych dochodzi do spontanicznej remisji

Chłoniak MALT - postępowanie

- U niewielkiego odsetka (0,05%) chorych z MALT następuje transformacja guza i rozwój chłoniaka o wysokim stopniu złośliwości (DLBCL). Przy zmianach rozpoznanych wcześniej jedną z opcji jest terapia eradykacyjna *H. pylori*. Odsetek remisji przekracza 60%
- W przypadku niepowodzenia leczenia eradykacyjnego i zmian zaawansowanych preferowana jest radiochemioterapia
- Nowym sposobem leczenia jest podawanie rytuksymabu, przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko białku powierzchniowemu CD20 limfocytów B – remisja 50% chorych

Podsumowanie

- Zakażenie *H. pylori* jest chorobą zakaźną i udowodnionym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka żołądka i GML
- Kluczowy elementem karcynogenezy jest wpływ *H. pylori* na występowanie przewlekłego procesu zapalnego, wpływ na procesy proliferacji i apoptozy z udziałem czynników wirulencji
- Wczesne wykrywanie zakażenia *H. pylori* i skuteczne leczenie eradykacyjne jest kluczowym elementem strategii profilaktycznej mającej na celu zmniejszenie zachorowalności i umieralności na gruczolaka żołądka i GML
- Postępowanie terapeutyczne powinno uwzględniać lokalną wrażliwość *H. pylori* na antybiotyki, a jego skuteczność powinna być potwierdzona w badaniach nieinwazyjnych

Dziękuję za uwagę !