

---

# Προνεοπλασματικές καταστάσεις στομάχου και η επιτήρησή τους

Κωνσταντίνος Ζωγράφος<sup>1</sup>, Σωτήριος Δ. Γεωργόπουλος<sup>2</sup>

Ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί παγκοσμίως μέγιστο πρόβλημα υγείας παραμένοντας ένα από τα συχνότερα κακοήθη νεοπλάσματα. Αποσαφηνίζοντας τον όρο προνεοπλασματικές καταστάσεις, οριοθετούμε εκείνες τις ιστοπαθολογικές οντότητες, οι οποίες μέσα από μια αλληλουχία μακροχρόνιων διεργασιών, έχουν σαν τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση γαστρικής ογκογένεσης. Γνωρίζοντας ότι η πενταετής πρόγνωση του γαστρικού καρκίνου είναι ιδιαίτερα πτωχή<sup>1</sup> (20% πενταετής επιβίωση), η έγκαιρη εντόπιση αλλά ιδιαίτερα η στενή επιτήρηση των προκαρκινικών αλλοιώσεων αποτελεί ήσσονος βαρύτητας θέμα για την γαστρεντερολογική κοινότητα.

## ΠΡΟΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Πέραν των γνωστών προνεοπλασματικών καταστάσεων του στομάχου οι οποίες περιγράφονται στον πίνακα 1 οι άμεσα συσχετιζόμενες με την παρουσία και την παθογόνο δραστηριότητα του ελικοβακτηριδίου είναι εκείνες οι οποίες συμμετέχουν στον επονομαζόμενο “καταρράκτη” Correa<sup>2-3</sup>: η ατροφική γαστρίτιδα, η εντερική μεταπλασία και η δυσπλασία.

## ΑΤΡΟΦΙΚΗ ΓΑΣΤΡΙΤΙΔΑ

Η ατροφική γαστρίτιδα αποτελεί το αποκορύφωμα μιας χρόνιας φλεγμονής

<sup>1</sup>Επιμελητής, <sup>2</sup>Διευθυντής, Γαστρεντερολογικής Κλινικής, Ιατρικό Π. Φαλήρου

**Πίνακας 1.**

- Αδενωματώδεις πολύποδες στομάχου.
- Μετά μερική γαστρεκτομή.
- N. Minitrier
- Σύνδρομο οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης.
- Σύνδρομο Peutz – Jeghers

του γαστρικού βλεννογόνου που έχει σαν αποτέλεσμα την απώλεια των γαστρικών αδενικών κυττάρων και την αντικατάστασή τους από εντερικού ή πυλωρικού τύπου επιθήλιο, και ινώδη ιστό. Η ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου είναι η κατάληξη μακροχρόνιων διεργασιών όπως η χρόνια γαστρίτιδα οφειλόμενη στο ελικοβακτηρίδιο, άγνωστοι περιβαλλοντικοί και αυτοάνοσοι παράγοντες. Ανάλογα με το γενετικό προφίλ και την περιβαλλοντική έκθεση των ατόμων έχουμε διαφορετική φαινοτυπική έκφραση χρόνιας γαστρίτιδας<sup>4,5</sup>: **α**) τη διάχυτη γαστρίτιδα άντρου στην οποία η εντόπιση των φλεγμονωδών αλλοιώσεων περιορίζεται στο άντρο, χωρίς ύπαρξη ατροφίας του αδενικού στοιχείου και/ή εντερικής μεταπλασίας και **β**) την πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα η οποία εντοπίζεται στο σώμα και στο άντρο και χαρακτηρίζεται από ατροφία των αδενίων με η χωρίς εντερική μετάπλαση. Η ατροφία χαρακτηρίζεται τοπογραφικά ως εκτεταμένη ή ως εστιακή (πχ του άντρου) και από άποψη βαρύτητας ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή ανάλογα με τη σοβαρότητα των αλλοιώσεων κατά τόπους.

**ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ**

Η εντερική μετάπλαση είναι αποτέλεσμα μιας χρόνιας αντίδρασης σε εξωγενείς παράγοντες όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η χολική παλινδρόμηση, το κάπνισμα καθώς και η υπέρμετρη κατανάλωση αλατος<sup>9</sup>. Διακρίνεται σε πλήρη και ατελή. Η πλήρους τύπου εντερική μετάπλαση (λεπτού εντέρου ή τύπου I) παρουσιάζεται μέσω μειωμένης έκφρασης γαστρικών βλεννών MUC1, MUC5AC, MUC6 καθώς και με την παρουσία MUC2, μιας εντερικού τύπου βλέννης. Η ατελής εντερική μετάπλαση (εντεροκολικού ή τύπου IIΑ/και κολικού ή τύπου IIΒ/III) εμφανίζει καλυκοειδή (goblet) ή κύτταρα Paneth και κυλινδρικά μη απορροφητικά κύτταρα στα οποία οι γαστρικές βλέννες MUC1, MUC5AC, και MUC6 συνεκφράζονται με την MUC2 (στην τύπου II) ή έκφραση θειοβλεννών (στην τύπου III). Πρόσφατα περιγράφεται μια νέα υποκατηγορία εντερικής μετάπλασης η καλούμενη “μεταπλασία με έκφραση σπασμολυτικού πολυπεπτιδίου”<sup>10</sup> (spasmolytic polypeptide – expressing metaplasia, SPEM) η οποία χαρακτηρίζεται από την έκφραση του TFF2, ενός σπασμολυτικού πολυπεπτιδίου το οποίο συνδέεται με την ατροφία του οξυντικού επιθηλίου. Η SPEM, εμφανίζεται στο γαστρικό σώμα και στο θόλο, και φαίνεται ότι διαθέτει κάποια κοινά χαρακτηριστικά

με την ψευδοπυλωρική μεταπλασία, βρίσκεται σε άμεση σχέση με τη χρόνια ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη και το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, και πιθανότατα αντιπροσωπεύει ένα νέο μονοπάτι προς τη γαστρική ογκογένεση. Προς το παρόν, η αναγνώριση και η περιγραφή της SPEM γίνεται αποκλειστικά σε ερευνητικό επίπεδο. Παραδοσιακά ο τύπος III θεωρείται σημαντικός παράγων κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου κάτι το οποίο πρόσφατα έχει αμφισβητηθεί. Αντίθετα, καλύτερος προγνωστικός δείκτης θεωρείται η έκταση και η βαρύτητα των αλλοιώσεων. Αναφορικά με την έκταση της εντερικής μετάπλασης έχουν καταγραφεί δυο τύποι: η εντοπιζόμενη στις ζώνες μετάπτωσης (magenstrasse) και εκείνη με διάχυτη κατανομή.<sup>11</sup> Στην πρώτη κατηγορία οι βλάβες εντοπίζονται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου, από την καρδιά έως τον πυλωρό, και κυρίως στις ζώνες μετάπτωσης (καρδιά-σώμα, σώμα-άντρο) ενώ στη δεύτερη κατηγορία, ο γαστρικός βλεννογόνος υφίσταται διάχυτη αντικατάσταση από εντερικού τύπου βλεννογόνο.

### ΓΑΣΤΡΙΚΗ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ

Η γαστρική δυσπλασία είναι η κατάληξη της αλληλουχίας των μακροχρόνιων ιστοπαθολογικών διεργασιών του στομάχου. Σύμφωνα με ορισμένους, αποτελεί σημείο μη επιστροφής των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων προς τον καρκίνο, αφού αυτή και η εντερική μετάπλαση δε φαίνεται να υποστρέφονται μετά τη θεραπεία του ελικοβακτηρίου. Κατ' άλλους, το σημείο χωρίς επιστροφή δεν είναι φαινοτυπικό αλλά αφορά στα μοριακά γεγονότα και στις συσσωρεύσεις μοριακών βλαβών στο DNA, συνεπεία της HP λοίμωξης, ανεξάρτητα με τη φαινοτυπική έκφραση. Η δυσπλασία ορίζεται ιστολογικά, ως νεοπλασματικό επιθήλιο, χωρίς σημεία διήθησης, δηλαδή μια αμιγώς προκαρκινωματώδης βλάβη. Είναι η πρώτη μικροσκοπικά ορατή βλάβη στη νεοπλασματική διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του αδενικού στοιχείου και ανώμαλη επιθηλιακή διαφοροποίηση, διαθέτοντας παρόμοια χαρακτηριστικά με τη μη διηθητική (ενδοεπιθηλιακή) νεοπλασία-επιθηλιακή ατυπία. Η επιθηλιακή δυσπλασία αναπτύσσεται σε επιθήλια κυρίως με εντερική μετάπλαση και σπανιότερα χωρίς εντερική μετάπλαση, σε επίπεδο βλεννογόνο (μη επηρμένη επιθηλιακή δυσπλασία) ή σε ορατή βλάβη (πολυποειδή ή υπεσκαμμένη).<sup>11,12</sup> Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου στους ασθενείς με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, είναι παρόμοιος ή και μεγαλύτερος σε σχέση με εκείνον που εμφανίζουν οι ασθενείς οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε πολυποδεκτομή αδενώματος παχέος εντέρου, ασθενείς με οισοφάγο Barrett, ή χρόνια φλεγμονώδες νόσημα του εντέρου.<sup>30</sup> Συγκριτικά όμως με τους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν υψηλόβαθμη δυσπλασία ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου, είναι μικρότερος.<sup>31</sup>

Η σωστή διάγνωση και ταξινόμηση της δυσπλασίας, έχει ιδιαίτερη σημασία διότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μιας πιθανούς καρκινικής εξαλλαγής ή και της εμφάνισης ενός μεταγενέστερου γαστρικού καρκίνου. Στην πραγματικότητα, τα

αναφερόμενα ποσοστά εξέλιξης της δυσπλασίας σε γαστρικό καρκίνο ποικίλλουν σε μεγάλο βαθμό από 0% έως 73% ετησίως.<sup>13</sup> Η ιδιαίτερα μεγάλη στατιστική απόκλιση οφείλεται πιθανότατα στο διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών, στην ποικιλότητα των υπό εξέταση πληθυσμών, αλλά και στη διαφορετική ερμηνεία και εκτίμηση της γαστρικής δυσπλασίας από τους παθολογοανατόμους.

Λόγω της ευρείας χρήσης των όρων δυσπλασία και ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία πρόσφατα ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας (WHO) επαναδιατύπωσε την ταξινόμηση της δυσπλασίας<sup>14</sup> Πίνακας 2.

Η ατροφική γαστρίτιδα καθώς και η εντερική μεταπλασία εντάσσονται στην κατηγορία Ι. Σε αμφίβολες περιπτώσεις με υποψία νεοπλασίας, όπως, μικρό ιστοτεμάχιο το οποίο στην ιστολογική εξέταση παρουσιάζει φλεγμονώδη δραστηριότητα, η διάγνωση θα πρέπει να είναι, ακαθόριστη για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία/δυσπλασία. Η λύση σε αυτό το δίλημμα θα δοθεί με τη λήψη περισσότερων αλλά και βαθύτερων βιοψιών.

## ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ ΠΡΟΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΑΛΛΟΙΩΣΕΩΝ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

### Ενδοσκόπηση

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες γραμμές, **α)** τα συμβατικά ενδοσκόπια λευκού φωτός δεν έχουν την ικανότητα διάκρισης και διάγνωσης των προνεοπλασματικών γαστρικών αλλοιώσεων, **β)** η μεγεθυντική ενδοσκόπηση/ χρωμοενδοσκόπηση καθώς και τα NBI ενδοσκόπια με ή χωρίς μεγέθυνση βελτιώνουν τα ποσοστά διάκρισης και διάγνωσης των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων και **γ)** η διαγνωστική γαστροσκόπηση θα πρέπει να περιλαμβάνει λήψη βιοψιών.

Οι δυνατότητες των συμβατικών ενδοσκοπιών, περιορίζονται μόνο στην αναγνώριση μη ειδικών αλλοιώσεων όπως, η οζώδης διαμόρφωση του βλεννογόνου του άντρου, (με προγνωστική αξία >90%), σημείο το οποίο αφορά όμως μια μικρή μειοψηφία ασθενών με HP γαστρίτιδα, η επιπέδωση των γαστρικών πτυχών και η έντονη διαγραφή των υποβλεννογονίων αγγείων, ευρήματα που αποτελούν απλές ενδείξεις σοβαρής ατροφικής γαστρίτιδας<sup>16</sup> και τέλος, η εντερική μετάπλαση η οποία λαμβάνει

### Πίνακας 2.

---

Αρνητική για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία/δυσπλασία
Ακαθόριστη για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία/δυσπλασία
Χαμηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία/δυσπλασία
Υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία/δυσπλασία
Ενδοβλεννογόνια διηθητική νεοπλασία/ενδοβλεννογόνιος καρκίνος

---

τη μορφή ευδιάκριτων λεπτών υπόλευκων εναποθέσεων<sup>17</sup>. Για τα νεότερα ενδοσκοπικά λευκού φωτός με ανάλυση υψηλής ευκρίνειας, οι διαθέσιμες μελέτες εμφανίζουν διαφορετικά αποτελέσματα ως προς την ακρίβεια διάγνωσης των προκαρκινικών αλλοιώσεων, ιδιαίτερα σε ασθενείς κάτω των 50 ετών οι οποίοι εμφανίζουν ήπιας μορφής βλεννογονικές βλάβες.<sup>18</sup> Επιπρόσθετα η επαναληψιμότητα των ενδοσκοπικών ευρημάτων είναι ιδιαίτερα χαμηλή. Συγκριτικά με τα συμβατικά, ο συνδυασμός υψηλής ευκρίνειας ενδοσκοπίων με οπτική μεγέθυνση, είναι καλύτερος, παρέχοντας υψηλότερη ακρίβεια στη διάγνωση των προνεοπλασματικών καταστάσεων.<sup>22</sup>

Η χρωμοενδοσκόπηση, με την παράλληλη χρήση διαφόρων διαθέσιμων διαλυμάτων όπως μπλε του μεθυλενίου, indigo carmine, οξικού οξέος ή αιματοξυλίνης, προσφέρει υψηλή ακρίβεια στην αναγνώριση της HP γαστρίτιδας, της ατροφικής γαστρίτιδας και ιδιαίτερα της εντερικής μετάπλασης.<sup>20,21</sup> Τέλος, η Narrow Band Imaging τεχνική, επιβεβαιωμένα διαθέτει αρκετά καλή ευαισθησία και ειδικότητα στην ανάδειξη των προνεοπλασματικών αλλοιώσεων αλλά δεν υπάρχει κοινή συμφωνία για τα ενδοσκοπικά μοτίβα (patterns) που χαρακτηρίζουν την γαστρικές προνεοπλασματικές καταστάσεις.<sup>23</sup>

## Λήψη βιοψιών

Η σωστή λήψη και η ορθή αξιολόγηση των βιοψιών θεωρείται ουσιώδης για τη διάγνωση και σταδιοποίηση των προνεοπλασματικών καταστάσεων του στομάχου. Λόγω της ποικίλης τοπογραφικής εντόπισης των αλλοιώσεων, η τεχνική λήψης πρέπει να είναι ανάλογη. Σύμφωνα με το σύστημα Sydney,<sup>4</sup> το οποίο είναι ευρέως χρησιμοποιούμενο, συστήνεται η λήψη πέντε βιοψιών, δυο από το άντρο (3εκ. από τον πυλωρό, μείζον και έλασσον τόξο) μια από τη γωνία, και δυο από το σώμα (μια από το έλασσον τόξο, 4εκ. πλησίον της γωνίας, και μια από το μέσο του μείζονος τόξου). Η συγκεκριμένη τεχνική, παρουσιάζει υψηλή ακρίβεια στην επιβεβαίωση της παρουσίας του HP και της αξιολόγησης της γαστρίτιδας. Ο προβληματισμός που δημιουργείται έγκειται στην πολυεστιακή κατανομή των βλαβών, και κατά πόσο, το συγκεκριμένο πρωτόκολλο, λόγω της αυθαίρετης επιλογή των σημείων λήψης, είναι επαρκές στη σταδιοποίηση των προκαρκινικών αλλοιώσεων. Λαμβάνοντας υπόψη τις πολυάριθμες μελέτες αξιολόγησης του πρωτοκόλλου οι κατευθυντήριες γραμμές του Πόρτο κατέληξαν στη σύσταση<sup>15</sup> η οποία αναφέρει, ότι πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον τέσσερις, μη στοχευμένες βιοψίες, από διαφορετικά σημεία (μείζον και έλασσον τόξο, σώματος και άντρου) τα οποία τοποθετούνται σε διαφορετικά φιαλίδια φορμόλης. Επίσης, επιπρόσθετες βιοψίες θα πρέπει να λαμβάνονται από ορατές βλάβες.

Ο αριθμός των βιοψιών που θα πρέπει να λάβουμε χρήζει ιδιαίτερου σχολιασμού. Σε υψηλού κινδύνου πληθυσμό για ανάπτυξη καρκίνου, ο αριθμός θα είναι μικρότερος, καθώς η έκταση της βλάβης είναι μεγαλύτερη. Αντίθετα σε πληθυσμούς με χαμηλό

ή μέτριο κίνδυνο τα διεθνή αλλά και Ελληνικά δεδομένα, οδηγούν στην αναγκαιότητα εφαρμογής μιας διαφοροποιημένης πρακτικής η οποία θα στηρίζεται σε αυξημένο αριθμό τυφλών βιοψιών ( $\geq 7$  προσθέτοντας στο σύστημα Sydney επιπλέον 1 βιοψία από το έλασσον τόξο και 1 από το άντρο) αλλά και σε συνδυασμό με τις νεότερες ενδοσκοπικές τεχνικές στην καλύτερη λήψη στοχευμένων βιοψιών.<sup>36</sup>

Τέλος, όσον αφορά στο θέμα της κατηγοριοποίησης αλλά και τον κίνδυνο καρκινικής εξέλιξης των βλαβών, φαίνεται, ότι τα συστήματα ιστοπαθολογικής σταδιοποίησης OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) και OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia) είναι ιδιαίτερα χρήσιμα.<sup>24-25</sup>

### **ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΕΠΙΤΗΡΗΣΗΣ**

Τα επίπεδα πεπσινογόνου ορού (PG) συσχετίζονται με την εμφάνιση ατροφίας. Ως γνωστό, το πεπσινογόνο διακρίνεται σε δυο τύπους: στο PGI, το οποίο κυρίως παράγεται από το βλενογόνο το θόλου και στο πεπσινογόνο PGII, το οποίο παράγεται από τα θεμέλια κύτταρα αλλά και από τους πυλωρικούς αδένες και το βλενογόνο του δωδεκαδακτύλου. Η φλεγμονή του γαστρικού βλενογόνου έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση και των δύο τύπων πεπσινογόνου, αλλά κυρίως του PGII και αντίστοιχα της σχέσης PGI/PGII. Με την εγκατάσταση της ατροφίας επέρχεται μείωση των επιπέδων πεπσινογόνων αλλά ιδιαίτερα του PGI και συνεπώς της σχέσης PGI/PGII. Συνεπώς, μειωμένα επίπεδα PGI, μειωμένη σχέση PGI/PGII ή παρουσία και των δύο, αποτελεί καλό ενδεικτικό στοιχείο ατροφίας του γαστρικού βλενογόνου.<sup>26</sup> Σύμφωνα λοιπόν με τις συστάσεις των πρόσφατων κατευθυντήριων γραμμών του Πόρτο<sup>15</sup> ο προσδιορισμός των επιπέδων πεπσινογόνου μπορεί να προβλέψει μια εκτεταμένη ατροφική γαστρίτιδα. Επίσης ο ορολογικός έλεγχος αντισωμάτων έναντι του HP, μπορεί να φανεί χρήσιμος στην αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου.

### **ΕΠΙΤΗΡΗΣΗ**

Η επιτήρηση των προνεοπλασματικών καταστάσεων αποτελεί πρόκληση για τον γαστρεντερολόγο. Σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, θα πρέπει να προσφέρεται η ανάλογη επιτήρηση με τα διαθέσιμα μέσα, ενδοσκοπικά ή μη, η οποία όμως δεν θα πρέπει να στηρίζεται σε ατομικές εμπειρικές πρακτικές αλλά να είναι βιβλιογραφικά τεκμηριωμένη. Ταυτόχρονα με την επιτήρηση θα πρέπει να λάβουμε υπόψη τα ισχυρά βιβλιογραφικά δεδομένα τα οποία συστήνουν εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου σε κάθε προνεοπλασματική κατάσταση, επιτυγχάνοντας μείωση των πιθανοτήτων ανάπτυξης ενός μεταγενέστερου καρκίνου, καθώς επίσης και σε ασθενείς με ιστορικό γαστρικού καρκίνου.

## 1. Γαστρική ατροφία, εντερική μετάπλαση

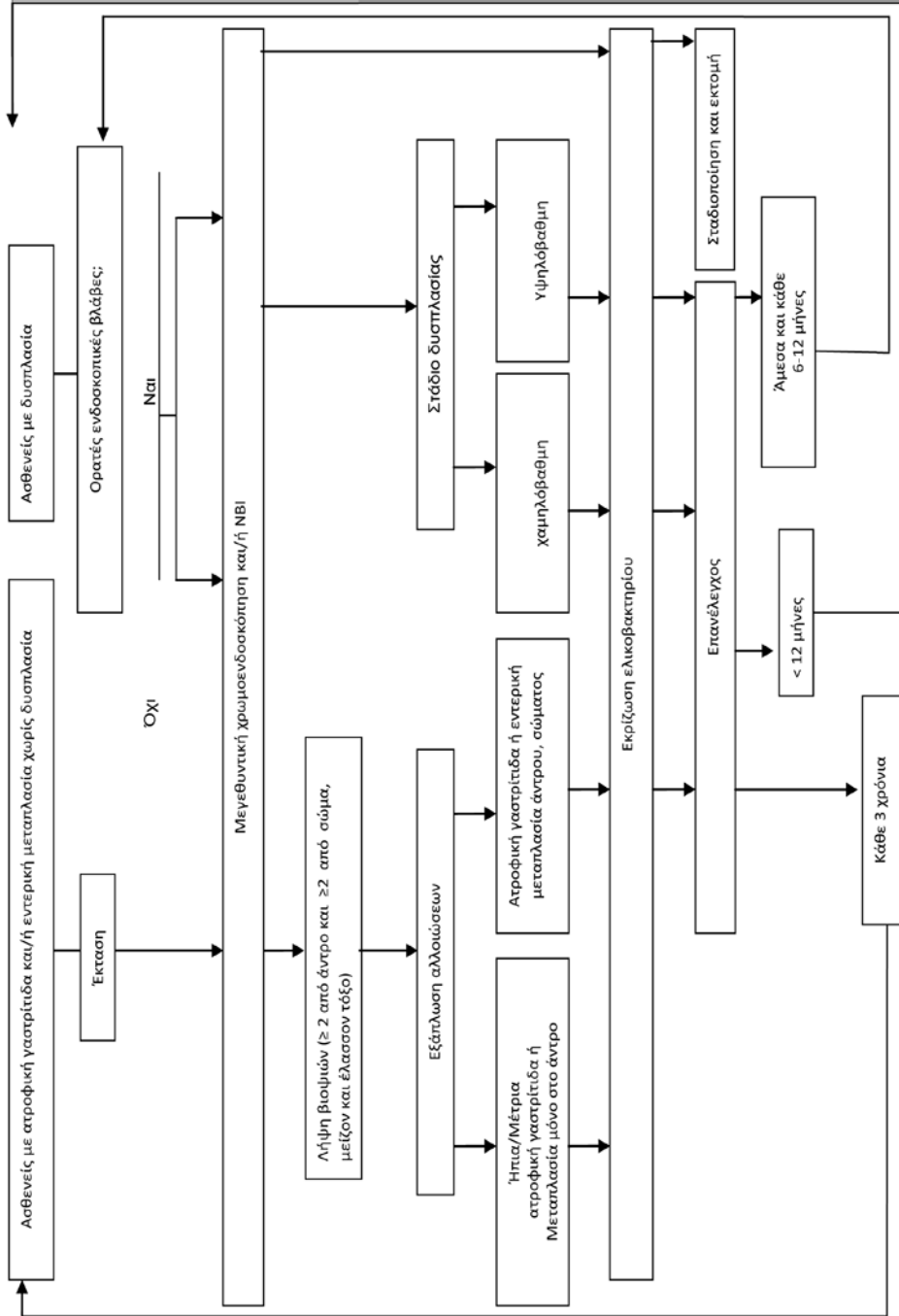
Σύμφωνα με τις σύγχρονες κατευθυντήριες γραμμές:<sup>15</sup>

- ενδοσκοπική επιτήρηση θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με εκτεταμένη γαστρική ατροφία και /ή εντερική μεταπλασία,
- ο ενδοσκοπικός επανέλεγχος τοποθετείται στα 3 έτη μετά την πρώτη διάγνωση.
- Για τους ασθενείς με ήπια προς μέτρια ατροφία/εντερική μετάπλαση εντοπιζόμενη αποκλειστικά στο άντρο δεν υπάρχουν δεδομένα τα οποία συστήνουν την επιτήρηση τους.

Πάραυτα θα πρέπει να λάβουμε υπόψη, ότι τα ποσοστά καρκινικής εξαλλαγής της ατροφικής γαστρίτιδας και της εντερικής μετάπλασης ποικίλουν από 0% έως 1,8% και 0% έως 10% αντίστοιχα ετησίως, τα οποία δεν είναι σε θέση να δικαιολογήσουν την ενδοσκοπική επιτήρηση όλων των ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν τις συγκεκριμένες αλλοιώσεις. Συνεπώς, σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να αναγνωριστούν επιπλέον παράγοντες κινδύνου. Ως τέτοιοι παράγοντες αναγνωρίζονται, η έκταση και η κατανομή των αλλοιώσεων<sup>27</sup> και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου στομάχου. Αναφορικά, τα άτομα με θετικό ιστορικό εμφανίζουν επτά φορές υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.<sup>28,29</sup>

## 2. Δυσπλασία

Καθοριστικοί παράγοντες στον τρόπο επιτήρησης των δυσπλαστικών αλλοιώσεων αποτελούν η σταδιοποίηση καθώς και η μορφολογική τους έκφραση (ορατή βλάβη ή μη). Στην περίπτωση της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας, φαίνεται να προτείνεται ο ενδοσκοπικός επανέλεγχος ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Η σχέση κόστους, οφέλους χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης. Εάν μετά από επαναλαμβανόμενες ενδοσκοπήσεις, επιβεβαιώσουμε ιστολογικά την παρουσία της, τότε συστήνεται η συνεχής ενδοσκοπική επιτήρηση. Στην περίπτωση όμως μη ανάδειξης χαμηλόβαθμης δυσπλασίας σε επανέλεγχο, δεν υπάρχουν σαφείς συστάσεις για τη διάρκεια της μελλοντικής επιτήρησης. Ένα άλλο θέμα το οποίο θα πρέπει να λάβουμε υπόψη, είναι η μορφολογία και η έκταση της βλάβης. Η χαμηλόβαθμη και η υψηλόβαθμη δυσπλασία, μπορούν να εκφραστούν σαν ελάχιστα ορατές ενδοσκοπικά βλάβες, επίπεδες, υπεσκαμένες ή επηρμένες, εστιακές και πολυεστιακές. Θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι, η εξαφάνιση ή η υποτιθέμενη εξαφάνιση μιας προηγηθείσας αλλοίωσης με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, μετά από ενδοσκοπικό επανέλεγχο, με βιοψίες, δεν σημαίνει και αντίστοιχη εξαφάνιση των πιθανοτήτων εξέλιξης σε διηθητικό καρκίνο.<sup>32</sup> Έτσι λοιπόν, σε ασθενείς με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, κρίνεται σκόπιμη και λογική η σύσταση ενδοσκοπικού επανελέγχου με υψηλής ευκρίνειας ενδοσκόπια, με πιθανότητα ενδοσκοπικής αφαίρεσης των σοβαρότερων βλαβών.<sup>33,34</sup> Μελέτες αναφέρουν ότι σε ασθενείς στους οποίους έγινε εφαρμογή της EMR τεχνικής (endoscopic mucosal resection), φαίνεται



Αλγόριθμος επιτήρησης προνεοπλασματικών καταστάσεων στομάχου (Πόρτο 2011).



ότι επήλθε τροποποίηση της αρχικής διάγνωσης, η οποία είχε τεθεί μετά από λήψη βιοψίας με λαβίδα, σε υψηλόβαθμη ή ακόμη και σε αδενοκαρκίνωμα, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 19%.<sup>35</sup>

Στους ασθενείς με υψηλόβαθμη δυσπλασία, λόγω του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου, η επιτήρηση θα πρέπει να είναι στενότερη. Σε μια μελέτη ομάδας ασθενών με προνεοπλασματικές γαστρικές αλλοιώσεις, ποσοστό 25% με υψηλόβαθμη δυσπλασία εμφάνισε γαστρικό καρκίνο σε ενδοσκοπικό επανέλεγχο μετά από ένα έτος<sup>31</sup>. Συνεπώς, επιβάλλεται ο σύντομος επανέλεγχος με εκ νέου λήψη βιοψιών, με τη σύσταση για ενδοσκοπική ή ακόμη και χειρουργική εκτομή ορατών βλαβών. Συμπερασματικά<sup>15</sup>:

- ασθενείς με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, χωρίς ορατή βλάβη, πρέπει να επανελέγχονται ενδοσκοπικά, ένα έτος μετά την πρώτη διάγνωση, ενώ σε περίπτωση ορατής βλάβης, συστήνεται η ενδοσκοπική αφαίρεση, για να εξασφαλιστεί η ακριβής ιστολογική επιβεβαίωση.
- ασθενείς με υψηλόβαθμη δυσπλασία, απουσία ορατής βλάβης, συστήνεται άμεση ενδοσκοπική επαναξιολόγηση, με εκτενέστερη λήψη βιοψιών, και ενδοσκοπική επιτήρηση ανά 6 με 12 μήνες.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29.
2. Correa P. A human model for gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-3560.
3. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-6740.
4. Dixon Mf, Genta RM, Yardlay JH, et al. Classification and grading of gastritis. The update Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Path* 1994; 20:1161-1181.
5. Misievicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:207-208.
6. Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, et al. Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centers. *Gut* 1985; 26:1319-1326.
7. Filipe MI, Barbatis C, Sandey A, et al. Expression of intestinal mucin antigens in the gastric epithelium and its relationship with malignancy. *Hum Pathol* 1988; 19:19-26.
8. Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic gastritis and gastric alcer. A follow up study. *Gut* 1990; 31:1097-1104.
9. Leung WK, Sung JY. Review article; intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment*

- Pharmacol Ther 2002; 16:1209-1216. Reis CA, David L, Cerrea P et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59:1003-1007.
10. Gutiérrez - Gonzalez L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a phenotypic alteration. *Dig Liver Dis* 2008;40:510-522.
  11. Correa P. Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. *Sem Oncol* 1985; 12:2-10.
  12. Genta RM, Rugge M. Gastric precancerous lesions: heading for an international consensus. *Gut* 1999;45:15-18.
  13. Park SY, Jeon SW, Jung MK et al. Long term follow up study of gastric intraepithelial neoplasias: progression from low grade dysplasia to invasive carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:966-970.
  14. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, et al. Gastric carcinoma In: Bosman FT Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds.) WHO Classification of tumors of the digestive system. 4: edn. Lyon: Press; 2010:48-58.
  15. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva.
  16. Calabrese C, Di Febo G, Brandi G, et al. Correlation between endoscopic features of gastric antrum, histology and Helicobacter pylori infection in adults. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31: 359-365.
  17. Stathopoulos G, Goldeberg RD, Blacstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc* 1990; 36: 544-545.
  18. Eshmuratov A, Nah JC, Kim N, et al. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1364-1375.
  19. Laine L, Cohen H, Sloan R, et al. Interobserver agreement and predictive value of endoscopic findings for H. Pylori and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995;42:420-423.
  20. Areia M, Amaro P, Dinis- Ribeiro M, et al. External validation of classification for methylene blue magnification chromoendoscopy in premalignant gastric lesions. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:1011-1018.
  21. Mouzyka S, Fedoseeva A. Chromoendoscopy with hematoxylin in the classification of gastric lesions. *Gastric Cancer* 2008;11:15-21 discussion 21-22.
  22. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. High resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, Helicobacter pylori- associated gastritis and gastric atrophy. *Endoscopy* 2007; 39:202-207.
  23. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, et al. Gastric mucosal pattern using magnifying narrow band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2009;70:246-253.
  24. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 650-658.
  25. Rugge M, Genta RM, OLGA group Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129:1807-1808.

26. Kuipers EJ. "In through the out door: serology for atrophic gastritis". *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 877-879.
27. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow up. *Cancer Res* 1990; 50:4737-4740.
28. El Omar EM, Carington M, Chow WH. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
29. Rokkas T, Secopoulos P, Pistiolas D, et al. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22:1128-1133.
30. de Jonge, PJ, van Blankenstein M, Looman CW, et al. Risk of malignant progression in patients with Barrett's oesophagus: a Dutch nationwide cohort study. *Gut* 2010; 59:1030-1036.
31. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with pre-malignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-952.
32. Hocosava O, Watanabe K, Hattori M, et al. Detection of gastric cancer by repeat endoscopy within a short time after negative examination. *Endoscopy* 2001; 33:301-305.
33. Weinstein WM, Goldstein N. Gastric dysplasia and its management. *Gastroenterology* 1994; 107:1543-1559.
34. Ching CK. Can we justify resecting all gastric epithelial dysplastic lesions? *Gastroenterology* 1995; 108:1955-1956.
35. Hull MJ, Mino-Kenudson M, Nishioka NS, et al. Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 114-118.
36. Xirouchakis E, Georgopoulos SD, Spiliadi C, Laoudi F, Tsartsali L. Comparison of a Narrow Band Imaging and Targeted Biopsies Protocol with White Light Endoscopy and the Updated Sydney Protocol for detection of gastric pre-neoplastic lesions (MEGANE Study). *Gastrointest Endosc* 2010;71:357-358.
37. de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre malignant gastric lesions. *Helicobacter* 2010; 15: 259-264.