

# Μοριακές συσχετίσεις

Ανδρέας Καραμέρης

## Εισαγωγή

Η γαστρική καρκινογένεση είναι ένα φαινόμενο πολυσταδιακό και πολυπαραγοντικό με σημείο εκκίνησης το φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο και ενδιάμεσα στάδια τον εντοπισμένο επιθηλιακό πολλαπλασιασμό, τη χρόνια γαστρίτιδα με ποικίλου βαθμού ατροφικές αλλοιώσεις, την εντερική μεταπλασία, και τη δυσπλασία.

Εκτεταμένες έρευνες των τελευταίων ετών κατέδειξαν ότι το *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού* διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια ή/και εξέλιξη της γαστρικής καρκινογένεσης.

Ειδικά ο παρεμβατικός ρόλος του από του επιπέδου της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας προς την εντερική μεταπλασία, με τη συμμετοχή μορίων και παραγόντων όπως οι *cagPAI*, *οірA*, *babA*, *vacA* με αποδεδειγμένα μετατρεπτικές προς κακοήθη φαινότυπο ιδιότητες, έχει πλέον εν πολλοίς τεκμηριωθεί.

Ο πολλαπλός αυτός ρόλος του *Ελικοβακτηριδίου*, αποδίδεται αφ' ενός μεν στη γενετική του ετερογένεια (που οφείλεται εν πολλοίς στην ιδιαίτερη μεταλλακτική ικανότητα του γονιδιώματός του), αφ' ετέρου στη δυνατότητα έμμεσης συμμετοχής του σε οδούς που σχετίζονται με την ενεργοποίηση μορίων, με τη δημιουργία μεταλλάξεων σε καίρια γονίδια, τη μικροδορυφορική αστάθεια ή με τον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (απόπτωση).

Ποιες είναι όμως οι γενετικές αυτές διαταραχές που επάγονται από το *Ελικοβακτηρίδιο* και οδηγούν από την ατροφία στην εντερική μεταπλασία? Παρακάτω αναφέρονται οι πλέον συνήθεις:

- Ανώμαλη έκφραση: CDX1, 2, telomerase
- Απενεργοποίηση έκφρασης γονιδίων με μεθυλίωση του προαγωγέα: E Cadherin, (mismatch repair gene) hMLH1, p16, p14, pS2
- Σωματικές μεταλλάξεις: p53, APC
- Απώλειες ετεροζυγωτίας
- Ανευπλοειδισμός
- Μικροδορυφορική αστάθεια σε ατελή εντερική μεταπλασία
- Επαγωγή του προαγωγέα της Βιλίνης

Πώς συνδέονται όμως τα παραπάνω με τους γαστρικούς πολύποδες και τα αδενώματα;

### **Γαστρικοί πολύποδες και νεοπλασματογένεση**

#### **Υπερπλαστικοί πολύποδες και ιστολογικά χαρακτηριστικά τους**

- Αναπτύσσονται σε περιοχές με έντονη αναγεννητική δραστηριότητα
- Η τάση για κακοήθη εξαλλαγή είναι μικρή και οφείλεται κυρίως στη συνυπάρχουσα ατροφική γαστρίτιδα
- Δεν μετεξελίσσονται σε αδενώματα (δεν υπάρχει τεκμηριωμένος μοριακός μηχανισμός)
- Μπορούν να συνυπάρχουν με ανεξάρτητο ή αρχόμενο γαστρικό καρκίνο
- Αναπτύσσονται συχνά σε έδαφος γαστρίτιδας τύπου A

### **Γαστρικά αδενώματα και νεοπλασματογένεση**

#### **Αδενώματα και ιστολογικά-μοριακά χαρακτηριστικά τους**

- 40% εμφανίζουν τάση κακοήθους εξαλλαγής
- Αναπτύσσονται συνήθως σε έδαφος εντερικής μεταπλασίας
- Η τάση εξαλλαγής σχετίζεται (εκτός των άλλων και) με το μέγεθος

### **Επιθηλιακή δυσπλασία σε γαστρικά αδενώματα - Ρόλος του Ελικοβακτηριδίου**

- Τα δυσπλαστικά κύτταρα εμφανίζουν αυξημένη ποσότητα DNA σε απόλυτες τιμές.

Παρατηρείται επίσης:

- Υπερέκφραση p53
- Υπερέκφραση bcl-2
- Υπερέκφραση η μετάλλαξη στο APC/MCC
- Απώλεια ετεροζυγωτίας

- Υπερέκφραση COX-2
- Υπερέκφραση microsomal prostaglandin E synthase
- Μεταλλάξεις στο k-ras?

Οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις στα αδενώματα του στομάχου μελετούνται κατ' αρχάς με ιστοχημικές και ανοσοϊστοχημικές τεχνικές.

Σε γενετικά επιβαρημένα περιστατικά (ιστορικό) συνιστάται - υπό προϋποθέσεις βέβαια - μοριακός έλεγχος με τεχνική RT-PCR.

Ο έλεγχος με μοριακές τεχνικές δεν αντικαθιστά την ιστοχημική/ανοσοϊστοχημική προσέγγιση, που σε κάθε περίπτωση προηγείται και επιβάλλεται να γίνεται *lege artis* για να αποφευχθούν λανθασμένα συμπεράσματα.

### **Δυσκολίες στη διάγνωση - Κατάταξη των πολυπόδων**

Όταν υπάρχουν πολύποδες διαφόρων τύπων στον ίδιο στόμαχο και βιοπτικό υλικό, είναι σχετικά δύσκολο να καταχθούν ιστολογικά.

Είναι πολύ δύσκολος αν όχι αδύνατος τόσο μακροσκοπικά όσο και μικροσκοπικά ο διαχωρισμός ενός αρχόμενου γαστρικού καρκίνου τύπου ΙΙα και ενός αδενώματος με σοβαρή δυσπλασία.

Με τη μέθοδο της *in vitro* χρήσης Βρωμοουριδίνης παρατηρούνται διαφορές στην κατανομή των κυττάρων της S-φάσεως μεταξύ αδενώματος και καρκινώματος.

Η απουσία της έκφρασης του p53 στη χρόνια ατροφική γαστρίτιδα με εντερική μεταπλασία φανερώνει ότι αυτό εμφανίζεται όψιμα στη διαδικασία της καρκινογένεσης, ενώ το k-ras εμφανίζεται σε πρώιμα στάδια (μελέτες με υβριδισμό).

### **ΕΠΙΛΕΓΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Abraham SC, Montgomery EA, Singh VK, et al. Gastric adenomas: intestinal-type and gastric-type adenomas differ in the risk of adenocarcinoma and presence of background mucosal pathology. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1276-1285.
2. Takenawa H, Kurosaki M, Enomoto N, et al. Differential gene-expression profiles associated with gastric adenoma. *Br J Cancer* 2004;90:216-223.
3. Kamiya T, Morishita T, Asakura H, et al : Long-term follow-up study on gastric adenoma and its relation to gastric protruded carcinoma. *Cancer* 1982;50:2496-2503.
4. Kolodziejczyk P, Yao T, Oya M, et al. Long-term follow-up study of patients with gastric adenomas with malignant transformation. An immunohistochemical and histochemical analysis. *Cancer* 1994;74:2896-2907.
5. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2152-2159.

6. Tsujitani S, Furusawa M, Hayashi I. Morphological factors aid in therapeutic decisions concerning gastric adenomas. *Hepatogastroenterology* 1992;39:56-58.
7. Lin PY, Brown DB, Deppisch LM. Gastric xanthelasma in hyperplastic gastric polyposis. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:428-430.
8. Chan KW, Chan KL. Test and teach. Number Sixty-five. Part 1. Diagnosis: Pseudomalignant mesenchymal cells in hyperplastic gastric polyp. *Pathology* 1991;23:17, 75-76.
9. Fine SN. Hyperplastic polyps do not predict adenomatous polyps. *Gastroenterology* 1991;101:1756.
10. Haruma K, Yoshihara M, Sumii K, et al. Gastric acid secretion, serum pepsinogen I, and serum gastrin in Japanese with gastric hyperplastic polyps or polypoid-type early gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:633-637.
11. Ackerman's Surgical Pathology: Ed. Juan Rosai p. 495. C.V. Mosby Company Washington D.C. 1993.
12. Orłowska J, Pietrow D. Multifocal gastric carcinoma arising from hyperplastic and adenomatous polyps. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1629-1634.
13. Miwa H, Wada R, Abe H, et al. Diagnosis of gastric adenoma versus early gastric cancer by bromodeoxyuridine immunohistochemistry from gastric biopsy specimen. *J Gastroenterol Hepatol* 1993;8:133-137.
14. Sano T, Kondo Y, Isono K. Morphometric analysis of gastric adenoma and well-differentiated adenocarcinoma as a basis for microscopic discrimination. *Acta Pathol Jpn* 1993;43:253-259.
15. Lauwers GY, Wahl SJ, Melamed J, Rojas-Corona RR. p53 expression in precancerous gastric lesions: an immunohistochemical study of PAb 1801 monoclonal antibody on adenomatous and hyperplastic gastric polyps. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1916-1919.
16. Kihana T, Tsuda H, Hirota T, et al. Point mutation of c-Ki-ras oncogene in gastric adenoma and adenocarcinoma with tubular differentiation. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:308-314.