
Αιτιοπαθογένεια και εξέλιξη βλαβών

Χαράλαμπος Τζάθας

Αν και τα τελευταία χρόνια το περιφερικό γαστρικό αδενοκαρκίνωμα παρουσιάζει σταθερά μειούμενη συχνότητα, εξακολουθεί να αποτελεί το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα παγκοσμίως.¹ Αντίθετα, το αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής παρουσιάζει σε αρκετές χώρες αυξητική συχνότητα και η αύξηση αυτή αποδίδεται σε «επιδημική» ανάπτυξη οισοφαγικών αδενοκαρκινωμάτων σχετιζόμενων με οισοφάγο Barrett, μια και τα αδενοκαρκινώματα της καρδιάς του στομάχου ακολουθούν την πτωτική τάση των γαστρικών καρκίνων.²

Η πρόγνωση του γαστρικού αδενοκαρκινώματος είναι πτωχή, με πενταετή επιβίωση κάτω από 20% στις περισσότερες χώρες, λόγω της περιορισμένης αποτελεσματικότητας των χειρουργικών, χημειο- ή ακτινοθεραπευτικών παρεμβάσεων. Εξαιρεση αποτελεί η Ιαπωνία, όπου περίπου 50% των καρκίνων, διαγιγνώσκονται σε πρώιμα στάδια, όταν ακόμα περιορίζονται στο βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο (πρώιμοι γαστρικοί καρκίνοι). Σε αυτές τις περιπτώσεις η εξαιρεση των όγκων, ενδοσκοπικά ή χειρουργικά προσφέρει πενταετή επιβίωση πάνω από 90%. Στις περισσότερες χώρες η διάγνωση γίνεται όταν τα γαστρικά αδενοκαρκινώματα έχουν διηθήσει τη βλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα, κάτι που εξηγεί και την πτωχή πρόγνωση στις περισσότερες περιπτώσεις. Πρόσφατα έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας του καρκίνου του στομάχου, με ελπιδοφόρα μηνύματα για την πρόληψή του.

Ο εντερικού τύπου γαστρικός καρκίνος αναπτύσσεται πάνω σε ένα δυσπλαστικό επιθήλιο το οποίο έχει αναπτυχθεί σε ένα περιβάλλον ατροφικής γαστρίτιδας και

εντερικής μετάπλασης. Καρκίνοι αναπτύσσονται επίσης σε γαστρικούς αδενωματώδεις πολύποδες, οι οποίοι παριστούν δυσπλαστικά επιθήλια που δημιουργούνται σε επηρμένες βλεννογονικές βλάβες. Η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και γαστρική ατροφία είναι είτε αυτοάνοσες οφειλόμενες σε κακοήθη αναιμία, είτε οφείλονται σε χρόνια λοίμωξη *H. pylori*. Στις αυτοάνοσες γαστρίτιδες υπάρχει σοβαρή ατροφία του οξυντικού βλεννογόνου του σώματος, ενώ το άντρο παραμένει ανέπαφο. Αντίθετα, η σχετιζόμενη με την *H. pylori* λοίμωξη χρόνια ατροφική γαστρίτιδα είναι μια πολυεστιακή πανγαστρίτιδα, με διάσπαρτες εστίες στο σώμα και το άντρο του στομάχου.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και η γαστρική ατροφία είναι σιωπηρές, με μόνη εκδήλωση την ανεπάρκεια της βιταμίνης B₁₂, που στην περίπτωση της αυτοάνοσης γαστρίτιδας οφείλεται σε έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα, ενώ στην περίπτωση της *H. pylori* γαστρίτιδας στην οφειλόμενη, σε υποχλωρυδρία, αδυναμία απελευθέρωσης της B₁₂ από τη συνδεδεμένη με τις τροφές μορφή της. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν σοβαρές νευροψυχιατρικές διαταραχές λόγω της ανεπάρκειας B₁₂, χωρίς να είναι αναιμικοί, να έχουν φυσιολογική γενική αίματος και επίπεδα B₁₂ ορού εντός των φυσιολογικών ορίων.

Η εντερική μεταπλασία διακρίνεται σε τύπου I (εντερικού), II (εντεροκολικού) ή III (κολικού). Αν και ο τύπος III αποτελεί βιβλιογραφικά τη χειρότερη πρόγνωση εντερική μεταπλασία, σαν καλύτερος προκαρκινικός δείκτης θεωρείται σήμερα η έκταση της ατροφίας και μετάπλασης παρά η αναγνώριση μικρών εστιών τύπου III εντερικής μετάπλασης. Η δυσπλασία διακρίνεται σε χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη και για τη διάγνωση απαιτείται η σύμφωνη γνώμη τουλάχιστον δύο έμπειρων παθολογοανατόμων, πριν ο κλινικός γιατρός καθορίσει την περαιτέρω αντιμετώπιση του ασθενούς. Στη χαμηλόβαθμη δυσπλασία επιβάλλεται ενδοσκοπική επιτήρηση, ενώ στην υψηλόβαθμη χειρουργική εξαίρεση της βλάβης.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει σύσταση για μαζικό έλεγχο του πληθυσμού για λοίμωξη *H. pylori*, αλλά οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι το *H. pylori* θα πρέπει να εκριζώνεται εάν διαπιστωθεί *H. pylori* λοίμωξη στο πλαίσιο ελέγχου για δυσπεπτικά ενοχλήματα. Άλλες καταστάσεις που θεωρούνται προκαρκινικές είναι το γαστρικό κολόβωμα μετά μερική γαστρεκτομή, ο γαστρικός βλεννογόνος στο σύνδρομο οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης και στο σύνδρομο Peutz – Jeghers και πιθανόν η νόσος Minitrier.

Προκαρκινικές βλάβες στομάχου (Πίνακας 1)

Οι **αδενωματώδεις γαστρικοί πολύποδες** αποτελούν προκαρκινικές βλάβες. Επιβάλλεται η ενδοσκοπική αφαίρεσή τους (ή η χειρουργική εξαίρεσή τους εάν είναι πολύ μεγάλοι, άμισχοι και ευρείας βάσεως) και επιτήρηση των ασθενών με ενδοσκοπικό επανέλεγχο ένα χρόνο μετά την εκτομή και σε απουσία βλαβών, επανέλεγχος ανά τριετία. Οι άλλοι δύο τύποι γαστρικών πολυπόδων, **οι υπερπλαστικοί και οι αδενι-**

Πίνακας 1. Προκαρκινικές καταστάσεις στομάχου.

- Αδενωματώδεις πολύποδες στομάχου
- Μετά μερική γαστρεκτομή
- Νόσος Ménétrier
- Σύνδρομο οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης
- Σύνδρομο Peutz – Jeghers
- Ατροφική γαστρίτις → εντερική μεταπλασία → δυσπλασία
- Κακοήθης αναιμία → αυτοάνοση ατροφική γαστρίτις σώματος
- *H. pylori* → πολυεστιακή ατροφική γαστρίτις

κοί του θόλου (fundic gland) που ευρίσκονται σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση και ασθενείς με πολυετή χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίου, δεν απαιτούν ενδοσκοπική επιτήρηση.

Το γαστρικό κολόβωμα μετά μερική γαστρεκτομή, αποτελεί έδαφος ανάπτυξης καρκίνου, μετά από 20 έτη από τη γαστρεκτομή.³ Έδαφος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου αποτελεί πιθανόν και **η νόσος του Ménétrier**,⁴ όμως η συσχέτιση της νόσου με το γαστρικό καρκίνο δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί λόγω του μικρού αριθμού των περιπτώσεων ασθενών με τη νόσο. Ενδοσκοπική επιτήρηση ανά τριετία, συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με **οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση**, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης πολυπόδων, γαστρικών και λεπτού εντέρου, συνήθως δωδεκαδακτυλικών, συχνά αρκετά έτη μετά την κολεκτομή. Οι γαστρικοί πολύποδες μπορεί να είναι αδενωματώδεις ή αδενικοί του θόλου. Ανάλογη επιτήρηση απαιτείται σε ασθενείς με **Peutz-Jeghers**. **Η κακοήθης αναιμία** σχετίζεται με ατροφία, εντερική μεταπλασία, δυσπλασία και καρκίνο του σώματος και του θόλου του στομάχου. 10% περίπου των ασθενών με κακοήθη αναιμία θα αναπτύξουν εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο.⁵ Εν τούτοις, η ανάγκη ενδοσκοπικής επιτήρησης των ασθενών με κακοήθη αναιμία είναι αμφιλεγόμενη και στις Η.Π.Α. δεν συνιστώνται προγράμματα επιτήρησης, λόγω της μικρής συχνότητας περιφερικού γαστρικού καρκίνου και μελετών που αμφισβητούν ότι η πιθανότητα ανεύρεσης πρώιμων γαστρικών καρκίνων αυξάνεται μέσα από προγράμματα επιτήρησης.⁶ **Η χρόνια *H. pylori* λοίμωξη** αυξάνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου περίπου 6 φορές.⁷ Σήμερα γνωρίζουμε ότι το *H. pylori* αποτελεί σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας καρκινογόνο τάξεως I για τον άνθρωπο,⁷ γιατί ευνοεί τη γαστρική καρκινογένεση, ευοδώνοντας τον καταρράκτη των διαδικασιών που οδηγούν από το φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο στην ατροφική γαστρίτιδα, στην εντερική μεταπλασία, στη δυσπλασία και στον καρκίνο.⁸ Όμως αν και το *H. pylori* αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια χρόνιας λοίμωξης στον άνθρωπο, με ποσοστά λοίμωξης περίπου 50% στο γενικό πληθυσμό, μόνο 10-20% των μολυσμένων ατόμων θα αναπτύξουν γαστρική συμπτωματολογία κατά τη

διάρκεια της ζωής του. Η γνώση και η κατανόηση των παραγόντων που ευνοούν τη σχετιζόμενη με την *H. pylori* λοίμωξη καρκινογένεση και η αναζήτηση των τύπων των ιστολογικών αλλοιώσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου, αποτελούν απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόληψη.

***H. pylori* και γαστρικός καρκίνος**

Η *H. pylori* λοίμωξη για λόγους που δεν είναι πλήρως διευκρινισμένοι μπορεί να οδηγήσει σε δύο διαφορετικούς τύπους βλάβης σε διαφορετικούς ανθρώπους. Παράγοντες του ξενιστή, περιβαλλοντικοί παράγοντες, διαιτητικοί και κοινωνικοοικονομικοί και παράγοντες σχετιζόμενοι με τη λοιμογόνο δράση των στελεχών του *H. pylori*, φαίνεται να καθορίζουν τον τύπο της βλεννογονικής βλάβης.

Τα στελέχη του *H. pylori* που περιέχουν στο γενετικό υλικό τους το παθογόνο νησίδιο Cag A (Cag A θετικό), είναι περισσότερα λοιμογόνα, προκαλούν περισσότερη φλεγμονή και σχετίζονται με τη δημιουργία πεπτικών ελκών και γαστρικού καρκίνου.⁹ Καθοριστική για τη λοιμογόνο δράση των στελεχών του *H. pylori* είναι και η κενοτοπιώδης κυτταροτοξίνη vac A. Ο γόνος vac A είναι πολυμορφικός με δύο τουλάχιστον διακριτά τμήματα, την περιοχή S όπου μπορεί να υπάρχουν οι αλληλικοί τύποι s_1 ή s_2 και την κεντρική περιοχή, όπου μπορεί να υπάρχουν οι αλληλικοί τύποι m_1 ή m_2 . Τα στελέχη s_1m_1 παράγουν υψηλά επίπεδα vac A, ενώ τα στελέχη s_2m_2 παράγουν λίγη ή καθόλου κυτταροτοξίνη. Τα στελέχη vac A με την περισσότερη λοιμογόνο δράση (s_1m_1) σχετίζονται συχνά με Cag A θετικά στελέχη και συνδέονται με αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου κατά 17 φορές σε σχέση με τα s_2 στελέχη.¹⁰

Η επίδραση διαιτητικών παραγόντων στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου έχει από ετών τεκμηριωθεί. Πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων ερεθιστικών ουσιών, ιδιαίτερα άλατος, αυξάνει, ενώ η κατανάλωση φρούτων και φρέσκων λαχανικών ελαττώνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες. Ο μηχανισμός δράσης αυτών των διαιτητικών παραγόντων είναι άγνωστος. Υποστηρίζεται όμως η άποψη ότι τα αντιοξειδωτικά τροποποιούν την απάντηση του γαστρικού βλεννογόνου στην *H. pylori* λοίμωξη, η οποία εν μέρει μπορεί να οφείλεται στη μεσολάβηση ελευθέρων ριζών οξυγόνου που παράγονται κατά τη φλεγμονώδη διαδικασία.

Ένα σύνολο περιβαλλοντικών παραγόντων φαίνεται να καθορίζουν την εξέλιξη της *H. pylori* λοίμωξης. Περιλαμβάνουν την κοινωνικοοικονομική κατάσταση των ασθενών, τον οικογενειακό συγχρωτισμό, την ηλικία της πρωτολοίμωξης και την παρουσία συνυπαρχουσών νοσηρών καταστάσεων. Οι παράγοντες αυτοί είναι ιδιαίτερα σημαντικοί στην παιδική ηλικία, μια και ο κύριος όγκος της βιβλιογραφίας υποστηρίζει ότι οι περισσότερες λοιμώξεις *H. pylori* αρχίζουν κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας,¹¹ η μετάδοση είναι κυρίως ενδοοικογενειακή, ενώ συχνή είναι και η μετάδοση από παιδί σε παιδί.¹² Η ηλικία της πρωτολοίμωξης αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την έκβαση της λοίμωξης. Η πρώιμη λοίμωξη σχετίζεται με υψηλό

κίνδυνο καρκίνου, ενώ η καθυστερημένη λοίμωξη μπορεί να σχετίζεται με τη δημιουργία δωδεκαδακτυλικού έλκους, αλλά δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου.¹³

Όσον αφορά τους παράγοντες του ξενιστή που παρεμβαίνουν στη διαδικασία καρκινογένεσης που σχετίζεται με την *H. pylori* λοίμωξη, πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με γαστρικό καρκίνο και λοίμωξη *H. pylori* είχαν μεγαλύτερη συχνότητα προφλεγμονωδών IL-1β κυτταροκινών, ότι οι φορείς του Τα αλληλίου της IL-1β-31 και IL-J11 είχαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου και ο κίνδυνος αυτός αυξανόταν κατακόρυφα όταν μολύνονταν με λοιμογόνα στελέχη του *H. pylori*.¹⁴ Ένας άλλος παράγοντας του ξενιστή, η MUC-1, μια γλυκοπρωτεΐνη που βρίσκεται στην προστατευτική βλέννη του στομάχου, αναγνωρίζεται πρόσφατα σαν ένας πιθανός παράγοντας που μπορεί να σχετίζεται με το γαστρικό καρκίνο. Η MUC-1 παράγεται με τη μορφή μεγαλομοριακής πρωτεΐνης σαν αντίδραση σε βλαπτικούς παράγοντες στο γαστρικό αυλό, με σκοπό να προστατεύσει το γαστρικό βλεννογόνο από τους παράγοντες αυτούς. Άτομα γενετικά προσδιορισμένα έτσι ώστε να παράγουν μόνο μικρότερες (λιγότερο προστατευτικές) γλυκοπρωτεΐνες είναι περισσότερο επιρρεπή σε καρκινικούς ερεθισμούς, όπως αυτούς που σχετίζονται με την *H. pylori* λοίμωξη.¹⁵ Τέλος, το HLA έχει επίσης συσχετισθεί με τον *H. pylori* και το γαστρικό καρκίνο.¹⁶ Η παρουσία του DAQ*0102 σχετιζόταν αντίστροφα με την παρουσία *H. pylori*, αλλά αυτή η αντίστροφη συσχέτιση δεν συνεπάγετο ελαττωμένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Εν τούτοις στη θέση DRBI, το αλληλίο *1601 αύξανε σημαντικά τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου, όμως ο σχετικός με την παρουσία του *1601 αλληλίου αυξημένος κίνδυνος ήταν ανεξάρτητος με την παρουσία ή μη *H. pylori* λοίμωξης.

Η χρόνια *H. pylori* λοίμωξη φαίνεται να ακολουθεί δύο διακριτές πορείες. Μία προς την κατεύθυνση της διάχυτης γαστρίτιδας του άντρου (DAG) και μια δεύτερη προς την κατεύθυνση της πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδας (MAG). Η DAG είναι μια επιφανειακή χρόνια ενεργός (πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα λεμφοκύτταρα και μονοπύρρηνα στη βασική μεμβράνη) γαστρίτιδα που καταλαμβάνει το άντρο, και δεν επεκτείνεται στον οξυντικό βλεννογόνο. Οι περισσότεροι ασθενείς με DAG εκκρίνουν περισσότερο οξύ από ότι οι ασθενείς με MAG. Αν και υπάρχει η άποψη ότι είναι πιθανόν οι υπερεκκρίνοντες να αναπτύσσουν DAG ενώ οι υποεκκρίνοντες MAG, η επαναφορά στο φυσιολογικό, μετά την εκρίζωση του *H. pylori*, των αυξημένων μεταγευματικών και μετά διέγερση με πενταγαστίνη επιπέδων γαστρίνης, που παρατηρείται σε ασθενείς με DAG, και η παρατηρούμενη υποχλωρυδρία λόγω ατροφίας του οξυντικού βλεννογόνου στους ασθενείς με MAG, είναι συνηγορητικά μεταβολών της γαστρικής έκκρισης οφειλομένων στη λόγω χρόνιας *H. pylori* λοίμωξης ανάπτυξη DAG ή MAG αντίστοιχα. Η DAG δεν προδιαθέτει σε εντερική μεταπλασία, δυσπλασία ή καρκίνο¹⁷ και στην πραγματικότητα φαίνεται να προστατεύει από γαστρικό καρκίνο και να συνδέεται κατά κύριο λόγο με την ανάπτυξη δωδεκαδακτυλικού έλκους, που παρατηρείται στο 20% των ασθενών με DAG.

Σε αντίθεση με την DAG, η MAG προδιαθέτει σε εντερική μεταπλασία που αποτελεί το έδαφος ανάπτυξης δυσπλασίας και καρκίνου. Η MAG είναι κατ' αρχήν μια επιφανειακή πανγαστρίτις που καταλαμβάνει το βλεννογόνο του άντρου και τον οξυντικό βλεννογόνο του θόλου και του σώματος με ακανόνιστη κατανομή και ανεξάρτητες εστίες ατροφίας του βλεννογόνου. Αν και ακανόνιστης κατανομής, στις περισσότερες περιπτώσεις, η γαστρίτις, η ατροφία και η εντερική μετάπλαση παρατηρούνται κατά μήκος του ελάχιστου τόξου. Σταδιακά, η επιφανειακή γαστρίτις εξελίσσεται σε ατροφική με εξαφάνιση των αδένων και αντικατάστασή τους με μεταπλαστικούς πυλωρικούς αδένες στο σώμα και άντρο και εντερικούς αδένες στο θόλο, σώμα και άντρο. Στο έδαφος της MAG αναπτύσσονται επίσης καλοήγη γαστρικά έλκη που δεν σχετίζονται με λήψη ασπιρίνης ή ΜΣΑΦ. Περίπου 90% των ασθενών με MAG και εντερική μεταπλασία δεν αναπτύσσουν καρκίνο και παραμένουν ως επί το πλείστον ασυμπτωματικοί. Φαίνεται ότι παράγοντες περιβαλλοντικοί και του ξενιστή είναι αυτοί που καθορίζουν την εκτροπή της MAG από τη συνήθη καλοήγη ασυμπτωματική της πορεία προς μια πιο επιθετική πορεία, όπου ο ασθενής θα αναπτύξει είτε καλοήγη γαστρικό έλκος ή δυσπλασία και καρκίνο ή και τα δύο. Οι παράγοντες αυτοί αναφέρθηκαν στην αρχή του κεφαλαίου. Αρκεί όμως η αναφορά σε αυτούς τους παράγοντες για να εξηγηθεί η διαφορετική πορεία μιας MAG προς τη μία ή την άλλη κατεύθυνση; Μήπως όλες οι MAG δεν είναι παρόμοιες; Το ερώτημα αυτό είναι δύσκολο να απαντηθεί γιατί απαιτεί μακροχρόνια παρακολούθηση υγιών εθελοντών με *H. pylori* λοίμωξη που δεν θα λάβουν θεραπεία εκρίζωσης, κάτι που δεν είναι ηθικά αποδεκτό. Βασισμένος σε στοιχεία διαφόρων μελετών, μεταξύ των οποίων και μιας με βιοπτική παρακολούθηση 19 θετικών στο *H. pylori* υγιών εθελοντών,¹⁸ ο Rubin¹⁹ υπέθεσε ότι οι ασθενείς με MAG μπορούν να χωρισθούν σε δύο υποκατηγορίες που ονόμασε μη ελκωτική πανγαστρίτιδα (NUP) και προοδευτική εντερικού τύπου πανγαστρίτιδα (progressive intestinalized pangastritis/PIP). Τα άτομα με NUP αποτελούν την πλειονότητα των ασθενών, δεν αναπτύσσουν γαστρικό έλκος, δυσπλασία ή καρκίνο και ιστολογικά εμφανίζουν εστιακή ατροφία του σώματος και του άντρου με συγκριτικά λίγη εντερική μεταπλασία. Τα άτομα με NUP παραμένουν δια βίου ασυμπτωματικά. Αντίθετα, ένας πολύ μικρότερος αριθμός ατόμων αναπτύσσει ταχύτερα προοδευτική ατροφία και εντερική μετάπλαση (PIP). Είναι τα άτομα που θα αναπτύξουν γαστρικό έλκος και γαστρικό καρκίνο.¹⁹ Εάν πράγματι υπάρχει μια τόσο σαφής διάκριση μεταξύ των δύο τύπων της σχετιζόμενης με το *H. pylori* χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας, αυτή θα βοηθούσε τόσο στην κλινική αντιμετώπιση των ασθενών όσο και στο σχεδιασμό στρατηγικών επιτήρησης. Σε πρόσφατη μελέτη, ο El-Zimaity²⁰ κατέγραψε την κατανομή της ατροφικής γαστρίτιδας σε 16 εκταμέντες στομάχους για εντερικού τύπου γαστρικούς καρκίνους και με τα αποτελέσματα της μελέτης του αμφισβήτησε την MAG σαν προκαρκινική κατάσταση. Σε κανέναν από τους 16 στομάχους δεν υπήρχαν αλλοιώσεις MAG, με τη μορφή των ανεξαρτήτων εστιών ατροφίας που είναι τυπικές της MAG, αλλά στους 14 υπήρχαν συνεχόμενες

λωρίδες ψευδοπυλωρικής μεταπλασίας με νησίδια εντερικής μεταπλασίας, ενώ στους υπόλοιπους δύο δεν υπήρχε ατροφία σώματος αλλά ο βλεννογόνος του άντρου είχε σχεδόν αντικατασταθεί από ένα φύλλο εντερικής μεταπλασίας.

Η εντερική μετάπλαση διακρίνεται σε πλήρη (τύπου I) και ατελή (τύπου II και III). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ατελής εντερική μεταπλασία, ειδικά η τύπου III, ευρίσκονται συχνά γύρω από περιοχές δυσπλασίας ή πρώιμου καρκίνου, και ως εκ τούτου ο τύπος αυτός δυσπλασίας αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη εντερικού τύπου αδενοκαρκινώματος²¹ και επιβάλλει στρατηγική ενδοσκοπικής επιτήρησης.²² Σε πρόσφατη μελέτη, ασθενείς με εντερική μεταπλασία, κυρίως τύπων II και III, τέθηκαν σε ενδοσκοπική επιτήρηση κάθε 6 έως 12 μήνες.²³ Κατά την αρχική ενδοσκόπηση έγινε χαρτογράφηση του στομάχου, ώστε στις ενδοσκοπήσεις επιτήρησης να λαμβάνονται βιοψίες από τις ίδιες περιοχές. Τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά. Υπήρχε σημαντική απόκλιση ως προς τον τύπο της εντερικής μετάπλασης, ακόμα και αδυναμία ανάδειξης εντερικής μετάπλασης στις ενδοσκοπήσεις επιτήρησης. Έτσι σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, ο τύπος της εντερικής μεταπλασίας δεν είναι τόσο σημαντικός για την πρόβλεψη μελλοντικής δυσπλασίας, σύμφωνα με τις παλαιότερες απόψεις. Ο El-Zimaity και συν²³ υποστηρίζει ότι η έκταση της ατροφίας και της εντερικής μετάπλασης ίσως είναι πιο σημαντικοί από ότι η παρουσία μιας μικρής εστίας υψηλόβαθμης (III) μετάπλασης.

Η **δυσπλασία** πάνω σε ένα έδαφος εντερικής μεταπλασίας αποτελεί την πραγματική προκαρκινική κατάσταση του στομάχου. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η δυσπλασία μπορεί να επισυμβεί πάνω σε μια τύπου MAG βλάβη, σε μια προοδευτική εντερικού τύπου πανγαστρίτιδα (PIP)¹⁹ ή σε συνεχόμενες λωρίδες ατροφικού βλεννογόνου.²⁰ Όμως πόσο σίγουρος είναι ο παθολογοανατόμος για την παρουσία δυσπλασίας και τη βαρύτητά της; Μέχρι πρόσφατα υπήρχε σοβαρή ασυμφωνία πάνω στη δυσπλασία και τη βαρύτητά της, ιδίως μεταξύ παθολογοανατόμων της Δύσης και Ιαπώνων. Οι συναντήσεις συμφωνίας της Πάδοβας και της Βιέννης που κατέληξαν στη Διεθνή Ταξινόμηση της Πάδοβας²⁴ και στην Ταξινόμηση της Βιέννης²⁵ επέτρεψαν ένα ικανοποιητικό επίπεδο συμφωνίας μεταξύ των παθολογοανατόμων. Στη βάση των συμφωνιών οι ταξινομήσεις περιλαμβάνουν την ακαθόριστη δυσπλασία, τη χαμηλόβαθμη δυσπλασία, δύο κατηγορίες υψηλόβαθμης δυσπλασίας και την υποψία διηθητικού καρκίνου.^{24,25} Τα αποτελέσματα αρκετών προοπτικών μελετών έδειξαν ότι η υψηλόβαθμη δυσπλασία αποτελεί πρόδρομο εντερικού τύπου γαστρικού καρκίνου.^{26,27} Αν και οι μελέτες αυτές έγιναν πριν τις ταξινομήσεις της Πάδοβας και της Βιέννης, οι όροι σοβαρή ή βαθμού III δυσπλασία που χρησιμοποιήθηκαν, αντιστοιχούν πιθανόν σε υψηλόβαθμη δυσπλασία. Σε όλες αυτές τις μελέτες το 70% των ασθενών με σοβαρή ή βαθμού III δυσπλασία ανέπτυξαν πρώιμους ή διηθητικούς καρκίνους σε σύντομο χρονικό διάστημα.^{26,27} Μήπως κάποιες από αυτές τις δυσπλαστικές αλλοιώσεις ήταν ήδη καρκίνοι; Μήπως ονομάστηκαν δυσπλαστικές επειδή δεν διηθούσαν τη βασική στοιβάδα; Μήπως οι Ιάπωνες έχουν δίκιο ότι κάποιες επιθηλιακές μεταβολές είναι

επαρκείς για τη διάγνωση του καρκίνου; Για όλα αυτά τα ερωτήματα είναι απαραίτητη μια δεύτερη γνώμη από έμπειρο παθολογοανατόμο όταν υπάρχει δυσπλαστική αλλοίωση, ανεξάρτητα από το βαθμό της δυσπλασίας. Σε περίπτωση που δύο έμπειροι παθολογοανατόμοι συμφωνούν για την ύπαρξη υψηλόβαθμης δυσπλασίας σε μια γαστρική βλεννογονική βλάβη, η ενδοσκοπική ή χειρουργική εξαίρεση της δυσπλαστικής βλάβης αποτελεί την αντιμετώπιση εκλογής.²⁸ Σε περίπτωση συμφωνίας για χαμηλόβαθμη δυσπλασία, συνιστάται ενδοσκοπική επιτήρηση, ανά διαστήματα που δεν είναι επαρκώς καθορισμένα, συνήθως όμως οι περισσότεροι γαστρεντερολόγοι συνιστούν την ανά έτος γαστροσκόπηση με λήψη βιοψιών. Τα ποσοστά εξέλιξης της χαμηλόβαθμης δυσπλασίας (μέτριας ή βαθμού II δυσπλασίας) σε καρκίνο ποικίλλουν μεταξύ των μελετών. Αν και υπάρχουν μελέτες με πολύ μικρά ποσοστά εξαλλαγής και μετά από μεγάλα χρονικά διαστήματα²⁹ και μελέτες για ποσοστά εξαλλαγής >30% σε μέτρια δυσπλασία²⁶, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να στοιχειοθετήσουν μια σύσταση για εκτομή σε περιπτώσεις χαμηλόβαθμης δυσπλασίας, ενώ και η σύσταση για επιτήρηση σε αυτή την ομάδα των ασθενών είναι αμφισβητήσιμη, όμως οι περισσότεροι γαστρεντερολόγοι προκρίνουν την πρόληψη μέσα από προγράμματα ενδοσκοπικής παρατήρησης.

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. El-Serag HB. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the esophagus and adenocarcinomas of the gastric cardia. *Gut* 2002;50:368-372.
3. Viste A, Bjornestad E, Opheim P, et al. Risk of gastric carcinoma following gastric operations for benign disease. A historical cohort study of 3470 patients. *Lancet* 1986;2:502.
4. Scharschmidt B. The natural history of hypertrophic gastropathy (Ménétrier disease). Report of a case with 16-year follow up and a review of 120 cases from the literature. *Am J Med* 1977;63:644.
5. Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Chronic gastritis: Dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:69-76.
6. Kapadia CR. Gastric atrophy, Metaplasia and Dysplasia. A clinical prospective. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(suppl 1):S29-S36.
7. International Agency for Research on Cancer: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. In World Health Organization IARC Monographs on the Evaluation of Carginogenic Risks to Humans, vol.61. Lyon, FRANCE: IARC;1994.
8. Correa P. A human model for gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-3560.
9. Parsonnet J, Friedman G, Orentreich N, et al. Risk of gastric cancer in people with Cag A positive or Cag A negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997;40:297-301.

10. Correa P. Gastric Neoplasia. *Current Gastroenterology Reports* 2002;4:463-470.
11. Torres J, Perez-Perez G, Goodman K, et al. A comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Arch Med Res* 2000;31:431-469.
12. Goodman K, Correa P. Transmission of *Helicobacter* among siblings. *Lancet* 2000;335:332-333, 358-362.
13. Blaser MJ, Chyou P, Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. *Cancer Res* 1995;55:562-565.
14. El-Omar E, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
15. Carvalho F, Peixoto A, Steffensen R, et al. MUC-1 gene polymorphism does not explain the different incidence of gastric cancer in Portugal and Denmark. *Ann Hum Gen* 1999;63:187-191.
16. Magnusson PK, Enroth H, Eriksson I, et al. Gastric cancer and human leucocyte antigen : distinct DQ and DR alleles are associated with development of gastric cancer and infection by *Helicobacter pylori*. *Cancer Res* 2001;61:2684-2689.
17. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:829-832.
18. Genta RM, Robason GO, Graham DY. Inflammatory responses and intensity of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal and gastric ulcer. *Histopathological analysis with a new stain. Acta Histochem Cytochem* 1995;28:67-72.
19. Rubin CE. Are there three types of *Helicobacter pylori* gastritis? *Gastroenterology* 1997;112:1208-1210.
20. El-Zimaity HM, Ota H, Graham DY et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. *Cancer* 2002;94:1428-1436.
21. Rokkas T, Filipe MI, Staden GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991;32:1110-1123.
22. Silvia S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990;31:1097-1104.
23. El-Zimaity HMT, Ramchatesingh J, Ali Saeed M, et al. Gastric intestinal metaplasia. Subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001;54:679-683.
24. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia: The Padova International classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-176.
25. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
26. Farinati F, Rugge M, Di Maro F, et al. Early and advanced gastric cancer in the follow up of moderate and severe dysplasia patients. A prospective study. *Endoscopy* 1993;25:265-268.
27. Rugge M, Farinati F, Baffa R, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: A multicentre prospective follow-up study. *Gastroenterology* 1994;107:1288-1296.
28. Inoue H. Treatment of esophageal and gastric tumors. *Endoscopy* 2001;33:119-123.
29. Saraga E-P, Cardiol D, Costa J. Gastric dysplasia. A histologic follow up study. *Am J Surg Path* 1987;11:788-796.