

# Προκαρκινωμάτωδεις γαστρικές αλλοιώσεις

Καλλιόπη Πετράκη

Η γαστρική ογκογένεση θεωρείται πολυπαραγοντιακή, πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία, διερχόμενη το φάσμα της φλεγμονής, της ατροφίας - εντερικής μεταπλάσεως και της επιθηλιακής δυσπλασίας, χαρακτηρίζεται από προοδευτική αποδιαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου.<sup>1-4</sup> Στο φάσμα των μορφολογικών αλλοιώσεων η επιθηλιακή δυσπλασία είναι η πρώτη μικροσκοπικώς αναγνωρίσιμη αλλοίωση στη νεοπλασματική διαδικασία. Αποτελεί νεοπλασματική αλλοίωση συνώνυμη με την μη διηθητική (ενδοεπιθηλιακή) νεοπλασία - επιθηλιακή ατυπία και μορφολογικώς χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής και ανώμαλη επιθηλιακή διαφοροποίηση. Τα τελευταία 15-20 χρόνια μοριακές μελέτες απεκάλυψαν γονοτυπικές ανωμαλίες κοινές στην επιθηλιακή δυσπλασία και στο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα και ως εκ τούτου τα δυσπλαστικά επιθήλια με βάση τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις και το μεταλλαγμένο μοριακό προφίλ ταξινομούνται πλέον ως νεοπλασματικά. Λαμβάνοντας υπόψιν τις φαινοτυπικές και γονοτυπικές ομοιότητες μεταξύ επιθηλιακής δυσπλασίας και προχωρημένης νεοπλασίας, η διαφορά ευρίσκεται στην ιστολογική απόδειξη της διηθητικής αναπτύξεως.<sup>5</sup> Η επιθηλιακή δυσπλασία αναπτύσσεται σε επιθήλια κυρίως με εντερική μετάπλαση και σπανιότερα χωρίς εντερική μετάπλαση, σε επίπεδο βλεννογόνου (μη πολυποδοειδής επιθηλιακή δυσπλασία) ή σε πολύποδες (γαστρικά αδενώματα).

Παθολογοανατόμοι με ειδικό ενδιαφέρον, τόσο στις δυτικές χώρες όσο και στην Ιαπωνία, έχουν προτείνει διάφορες ταξινομήσεις των προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται οι σημαντικότερες που έχουν χρησιμοποιηθεί διαχρονικώς:

**Πίνακας 1.** Προτεινόμενες ταξινομήσεις γαστρικών προκαρκινωματώδων αλλοιώσεων.

Takagi 1967 <sup>6</sup>	Καλοήθης	Οριακή	Καρκίνωμα		
Nagayo 1971 <sup>7</sup>	Άτυπη	Οριακή	Πιθανό Ca	Βέβαιο Ca	
Oehlert 1975 <sup>8</sup>	Ήπια ΕΔ	Μέτρια ΕΔ	Σοβαρή ΕΔ	Διηθητικό Ca	
Grundmann 1975 <sup>9</sup>	ΧΕΔ	ΥΕΔ	Διηθητικό Ca		
Morson 1980 <sup>10</sup>	Αναγεννητική	Ήπια ΕΔ	Μέτρια ΕΔ	Σοβαρή ΕΔ	Διηθητικό Ca
Ming 1984 <sup>11</sup>	Βαθμού 1 ΕΔ	Βαθμού 2 ΕΔ	Βαθμού 3 ΕΔ	Βαθμού 4 ΕΔ	Διηθητικό Ca
Japan classification gastric Ca 1995 <sup>12</sup>	Βλάβες ομάδας I	Βλάβες ομάδας II	Βλάβες ομάδας III-IV	Βλάβες ομάδας V	
Goldstein & Lewin 1997 <sup>13</sup>	Αντιδραστική	Ακαθόριστη για ΕΔ ΧΕΔ	ΥΕΔ	Διηθητικό Ca	

**Morson et al 1980<sup>10</sup>**

<b>Ήπια ΕΔ</b>	<b>Διαταραχή αρχιτεκτονικής:</b> Ήπια διαταραχή της αρχιτεκτονικής με back to back, διακλάδωση και υπερπλασία κρυπτών ή και θηλώδης ανάπτυξη <b>Ανώμαλη διαφοροποίηση:</b> Μείωση αριθμού καλυκοειδών και Paneth κυττάρων <b>Κυτταρική ατυπία:</b> Χαμηλόβαθμη πυρηνική ατυπία, στιβάδωση πυρήνων, αύξηση σχέσεως Π/Κ
<b>Μέτρια ΕΔ</b>	<b>Διαταραχή αρχιτεκτονικής:</b> Ενδιάμεση μεταξύ ήπιας & σοβαρής ΕΔ <b>Ανώμαλη διαφοροποίηση:</b> Ενδιάμεση μεταξύ ήπιας & σοβαρής ΕΔ <b>Κυτταρική ατυπία:</b> Ενδιάμεση μεταξύ ήπιας & σοβαρής ΕΔ
<b>Σοβαρή ΕΔ</b>	<b>Διαταραχή αρχιτεκτονικής:</b> Έντονη διαταραχή της αρχιτεκτονικής με αδένια back to back, εκτεταμένη διακλάδωση και υπερπλασία κρυπτών ή και θηλώδης ανάπτυξη <b>Ανώμαλη διαφοροποίηση:</b> Απουσία καλυκοειδών και Paneth κυττάρων <b>Κυτταρική ατυπία:</b> Υψηλόβαθμη πυρηνική ατυπία, στιβάδωση πυρήνων, αύξηση σχέσεως Π/Κ

Η ύπαρξη διαφορετικών ταξινομήσεων και κυρίως οι διαφορές μεταξύ Δυτικών και Ιαπώνων Παθολογοανατόμων οδήγησε στην εκπόνηση δύο διεθνών ταξινομήσεων το 1988 (Vienna, Padova) από Παθολογοανατόμους διαφόρων χωρών με ειδικό

ενδιαφέρον και σημαντική εμπειρία. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις διαφορές των κριτηρίων μεταξύ Δυτικών και Ιαπώνων, όπου για τους πρώτους η διηθητική ανάπτυξη χαρακτηρίζει το αδενοκαρκίνωμα, ενώ για τους δεύτερους αρκεί η νεοπλασματική φύση των επιθηλιακών κυττάρων.<sup>14</sup>

### **Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia<sup>15,16</sup>**

- Κατηγορία 1  
Βλεννογόνος αρνητικός για νεοπλασία/δυσπλασία
- Κατηγορία 2  
Βλεννογόνος ακαθόριστος για νεοπλασία/δυσπλασία
- Κατηγορία 3  
Μη διηθητική χαμηλόβαθμη νεοπλασία  
(χαμηλόβαθμο αδένωμα/δυσπλασία)
- Κατηγορία 4  
Μη διηθητική υψηλόβαθμη νεοπλασία  
4.1 Υψηλόβαθμο αδένωμα/δυσπλασία  
4.2 Μη διηθητικό καρκίνωμα (καρκίνωμα in situ)  
4.3 Υποψία διηθητικού καρκινώματος
- Κατηγορία 5  
Διηθητική νεοπλασία  
5.1 Ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα  
5.2 Υποβλεννογονικό καρκίνωμα ή βαθύτερη διήθηση

### **Padova International Classification - WHO 2000<sup>17</sup>**

1. Βλεννογόνος αρνητικός για δυσπλασία
  - 1.0 Φυσιολογικός
    - 1.1 Αντιδραστική βοθριακή υπερπλασία
  - 1.2 Εντερική μετάπλαση (EM)
    - 1.2.1 EM πλήρους τύπου
    - 1.2.2 EM ατελούς τύπου
2. Βλεννογόνος ακαθόριστος για δυσπλασία
  - 2.1 Υπέρμετρη βοθριακή υπερπλασία
  - 2.2 EM με υπέρμετρη υπερπλασία
3. Μη διηθητική νεοπλασία (επίπεδη ή αδένωμα)
  - 3.1 Χαμηλόβαθμη
  - 3.2 Υψηλόβαθμη
    - 3.2.1 Ύποπτο ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα
    - 3.2.2 Ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα

4. Βλεννογόνος ύποπτος για διηθητικό καρκίνωμα

5. Διηθητικό αδενοκαρκίνωμα

Η ταξινόμηση της Padona υιοθετήθηκε από την WHO. Η αντικατάσταση του όρου *επιθηλιακή δυσπλασία με τον όρο μη διηθητική νεοπλασία* δίνει έμφαση στη βιολογική μοναδικότητα της βιολογικής μετατροπής/αποδιαφοροποίησης των γαστρικών επιθηλίων μέχρι την ανάπτυξη της διηθητικής νεοπλασίας.

Η αντιδραστική βοθριακή υπερπλασία συνιστά αντίδραση σε μιτογόνο ερεθισμό (*Hp*, χημικό αίτιο) και παρατηρείται σε έλκη, διαβρώσεις, γαστρικά κολοβώματα. Ιστολογικώς παρατηρούνται διατήρηση αρχιτεκτονικής, επιμήκυνση-ελίκωση βοθρίων, αναγεννητική επιθηλιακή υπερπλασία, αύξηση μεγέθους πυρήνων χωρίς ατυπία, μιτώσεις, βλεννοπενία και φλεγμονή.

Η εντερική μετάπλαση θεωρείται αντίδραση σε εξωγενή βλάβη. Χωρίς να θεωρείται νεοπλασματική αλλοίωση, η παρουσία της μακροπρόθεσμα αυξάνει τον κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος.

Διακρίνουμε την πλήρους τύπου (τύπου I - μειωμένη έκφραση γαστρικών βλεννών MUC1, MUC5AC, MUC6 και έκφραση εντερικής βλέννης MUC2) και την ατελούς τύπου (τύπους II και III - συνέκφραση γαστρικών βλεννών με MUC2) εντερική μετάπλαση. Πολλές φορές οι δύο τύποι συνυπάρχουν, ενώ η ατελούς τύπου ανευρίσκεται συχνά σε παρακείμενες θέσεις επιθηλιακής δυσπλασίας ή αδενοκαρκινώματος.

Ο όρος ακαθόριστη επιθηλιακή δυσπλασία χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις που ο παθολογοανατόμος δυσκολεύεται να αποφασίσει κατά πόσον η αλλοίωση είναι νεοπλασματική ή όχι. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν το βιοπτικό υλικό είναι ανεπαρκές ή όταν οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι αμφίβολες. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται η επανάληψη των βιοψιών, ενίοτε και μετά από την άρση του πιθανού αιτίου (*Hp*, ΜΣΑΦ).

Η χαμηλόβαθμη μη διηθητική (ενδοεπιθηλιακή) νεοπλασία χαρακτηρίζεται από ήπια διαταραχή της αρχιτεκτονικής, υπερπλασία, διακλάδωση, διάταση των αδενίων και θηλώδη ανάπτυξη. Παρατηρείται μειωμένη διαφοροποίηση των επιθηλίων της επιφανείας με συνοδό βλεννοπενία των κυλινδρικών κυττάρων με λίγα ή απόντα καλυκοειδή κύτταρα. Οι πυρήνες παρουσιάζουν επιμήκυνση, ψευδοστιβάδωση, αύξηση της σχέσεως πυρήνος/κυτταροπλάσματος και χαμηλού βαθμού μιτωτική δραστηριότητα σε όλο το μήκος των αδενικών δομών με επέκταση της αναγεννητικής ζώνης.

Η υψηλόβαθμη μη διηθητική (ενδοεπιθηλιακή) νεοπλασία χαρακτηρίζεται από έντονη διαταραχή της αρχιτεκτονικής, συνυπάρχουσα με αδενωματώδες πρότυπο αναπτύξεως, έντονη διακλάδωση, διάταση των αδενίων και θηλώδη ανάπτυξη. Παρατηρούνται απουσία διαφοροποίησης προς την επιφάνεια, έντονη βλεννοπενία των κυλινδρικών κυττάρων με απόντα καλυκοειδή κύτταρα. Οι πυρήνες παρουσιάζουν επιμήκυνση, ψευδοστιβάδωση, απώλεια προσανατολισμού, αύξηση της σχέσεως πυρήνος/κυτταροπλάσματος, εμφανή πυρήνια, υψηλού βαθμού μιτωτική δραστηριότητα σε όλο το μήκος των αδενικών δομών και άτυπες μιτώσεις.

Ενίοτε είναι δύσκολη η διάκριση της μη διηθητικής νεοπλασίας (επιθηλιακής δυσπλασίας) από την αναγεννητική (αντιδραστική) ατυπία. Στην τελευταία συνήθως υφίσταται ενεργός φλεγμονή χωρίς σημαντική διαταραχή της αρχιτεκτονικής ή της διαφοροποίησης. Αντιθέτως στην επιθηλιακή δυσπλασία παρατηρούνται πυρηνικές ανωμαλίες (αύξηση μεγέθους πυρήνος, υπερχρωμασία, ανώμαλο σχήμα, ανώμαλες μιτώσεις) και διακλάδωση-συμπλησίαση (back to back) των αδενίων. Η ανοσοϊστοχημική ανάδειξη υπερεκφράσεως της p53 πρωτεΐνης και της επεκτάσεως του κυτταρικού πολλαπλασιασμού προς την επιφάνεια (χρώση Κί67) συνηγορούν υπέρ της παρουσίας επιθηλιακής δυσπλασίας. Η διάγνωση της τελευταίας είναι σημαντική για τον προσδιορισμό πληθυσμού υψηλού κινδύνου. Τέλος σε ένα βαθμό θεωρείται υποκειμενική η διαβάθμισή της. Επίσης μπορεί μερικές φορές να είναι δύσκολη και η διάκριση μεταξύ ενδοεπιθηλιακού και διηθητικού καρκινώματος.

Στην κλινική πρακτική προτείνεται η διάγνωση και ο βαθμός της μη διηθητικής νεοπλασίας να επιβεβαιώνονται και από δεύτερο παθολογοανατόμο. Επί διαγνώσεως χαμηλόβαθμης μη διηθητικής νεοπλασίας ακολουθεί ετήσια παρακολούθηση με απαραίτητη τη θεραπεία εκριζώσεως των *Hp*. Προϋπόθεση αποτελεί η επαρκής, προσδιορισμένη λήψη βιοψιών και από μακροσκοπικές βλάβες. Ο κίνδυνος των χαμηλόβαθμων αλλοιώσεων είναι υψηλότερος όταν η εντερική μετάπλαση είναι εκτεταμένη. Στην υψηλόβαθμη μη διηθητική νεοπλασία η γαστρεκτομή θεωρείται αναγκαία, ενώ προτείνεται βλεννογονική εκτομή στις περιπτώσεις που η νεοπλασματική μη διηθητική αλλοίωση περιορίζεται σε μακροσκοπική βλάβη.

Στους γαστρικούς βλεννογονικούς πολύποδες ταξινομούνται τα αδενώματα, οι υπερπλαστικοί πολύποδες, οι κυστικοί πολύποδες αδενίων θόλου - σώματος, οι φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες και τα σύνδρομα πολυποδιάσεων (Peutz-Jeghers πολύποδες, νεανικοί πολύποδες, Cowden πολύποδες).<sup>18</sup>

Τα γαστρικά αδενώματα παρουσιάζουν μικρότερη συχνότητα από τους υπερπλαστικούς πολύποδες και αναπτύσσονται συχνά στην FAP. Μακροσκοπικώς διακρίνονται στα άμισχα (επίπεδα) και στα έμμισχα, ενώ ιστολογικώς ταξινομούνται στα σωληνώδη, λαχνωτά, σωληνολαχνωτά και οδοντωτά αδενώματα.

Οι γαστρικοί υπερπλαστικοί πολύποδες μπορεί να αναπτυχθούν επί εδάφους βλεννογονικής βλάβης (υποκείμενη χρόνια *Hp* γαστρίτιδα, EM, αυτοάνοση γαστρίτιδα, γαστρικό κολόβωμα, έλκη, ΓΟΠ), με υπέρμετρη αναγεννητική υπερπλασία των βοθρίων και παρουσία συνήθως υποκείμενων πυλωρικών αδενίων. Σπανίως περικλείουν περιοχές με επιθηλιακή δυσπλασία. Ο γενικός κίνδυνος καρκινωμάτων εξελαγχής δεν υπερβαίνει το 2% και όταν η επιθηλιακή δυσπλασία περιορίζεται στον πολύποδα αρκεί η εκτομή του.

Οι κυστικοί αδενικοί πολύποδες των αδενίων του σώματος και του θόλου του στομάχου είναι σποραδικοί, μπορεί να συνυπάρχουν στην FAP ή να συσχετίζονται με χορήγηση PPIs. Είναι άμισχοι, μονήρεις ή πολλαπλοί. Σε FAP μπορεί να παρουσιάζουν επιθηλιακή δυσπλασία και στις περιπτώσεις αυτές είναι απαραίτητη η εκτομή τους.<sup>19,20</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Correa P. A human model for gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-3560.
2. Meining A, Morgner A, Miehlke S, et al. Atrophy-metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence in the stomach: a reality or merely an hypothesis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:983-998.
3. Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia and dysplasia: a clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(5 Suppl):29-36.
4. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. *Gastroenterol Clin North Am* 2007;36:813-829.
5. Rugge M, Nitti D, Farinati F, et al. Non-invasive neoplasia of the stomach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:1191-1196.
6. Takagi K, Kumakura K, Sugano H, Nakamura K. Polypoid lesions of the stomach with special reference to atypical epithelial lesions. *Gan No Rinsho* 1967;13:809-817.
7. Nagayo T. Histological diagnosis of biopsied gastric mucosae with special reference to that of borderline lesions. *Gann Monogr* 1971;11:245-256.
8. Ohelert W, Keller P, Henke M, Strauch M. Gastric mucosal dysplasias: what is their clinical significance? *Dtsch Med Wochenschr* 1975;100:1950-1956.
9. Grundmann E. Histologic types and possible initial stages in early gastric carcinoma. *Beitr Pathol* 1975;154:256-280.
10. Morson BC, Sobin LH, Grundmann E, et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach. *J Clin Pathol* 1980;33:711-721.
11. Ming SC, Bajatai A, Correa P, et al. Gastric dysplasia. Significance and pathologic criteria. *Cancer* 1984;54:1794-1801.
12. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese classification of gastric carcinoma. Tokyo: Kanehara and Company; 1995.
13. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. *Hum Pathol* 1997;28:127-133.
14. Genta RM, Rugge M. Gastric precancerous lesions: heading for an international consensus. *Gut* 1999;45(Suppl 1):15-18.
15. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
16. Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2003;442:99-106.
17. Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric Dysplasia. The Padova International Classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-176.
18. Vallot T. Gastric polyps. *Presse Med* 2007;36:1412-1417.
19. Jalving M, Koornstra JJ, Gotz JM. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: a case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1229-1233.
20. Stolte M, Vieth M, Ebert M. High-grade dysplasia in sporadic fundic gland polyps: clinically relevant or not? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1153-1156.