

Ιστολογική εκτίμηση προνεοπλασματικών αλλοιώσεων

Μαρία Δαιμονάκου-Βατοπούλου

Εισαγωγή

Η καρκινογένεση στα περισσότερα επιθήλια αποτελεί μια μακροχρόνια πολυσταδιακή διαδικασία, όπου η άθροιση πολυάριθμων γενετικών μεταβολών οδηγεί στη διαταραχή κυτταρικών λειτουργιών, ήτοι της μεταγωγής σήματος, της απόπτωση και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, με αποτέλεσμα τη δημιουργία παθολογικών κυτταρικών κλώνων, οι οποίοι στη συνέχεια αποκτούν την ικανότητα να διηθούν και να μεθίστανται. Κατά τη διαδικασία αυτή παρατηρούνται μορφολογικές μεταβολές στα επιθήλια, γνωστές ως «δυσπλασία» ή στις μέρες μας σαν **Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (ΕΝ)**.

Η αναγνώριση της ΕΝ, αποτελεί σημαντικό στάδιο στην πρόληψη του καρκίνου μια και η χρονική περίοδος που μεσολαβεί από την ανάπτυξή της, μέχρι την ανάπτυξη του διηθητικού καρκίνου στα περισσότερα επιθήλια είναι μακρά.

Στη φάση της δευτερογενούς πρόληψης, οι ΕΝ είναι ο μόνος ασφαλής βιοδείκτης και η παρακολούθηση της εξέλιξής τους καθορίζει τις παρεμβάσεις μας.¹

Οι μεταβολές αυτές στο ΓΕΣ, είχαν παρατηρηθεί και περιγραφεί πριν από 60 σχεδόν χρόνια με τον όρο **προκαρκινικές αλλοιώσεις** και είχαν διαχωριστεί από τις προκαρκινωματώδεις καταστάσεις, δηλαδή τις νοσολογικές οντότητες, με αυξημένο σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.²

Διευθύντρια Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής "Σισμανόγλειο"

Καρκίνος στομάχου: Αιτιολογική υπόθεση/Προνεοπλασματικές αλλοιώσεις

Η καρκινογένεση στο στόμαχο είναι μακροχρόνια πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία επηρεάζεται από πολυάριθμους παράγοντες. Η αιτιολογική υπόθεση που διατυπώθηκε από τον **Correa το 1975** επιβεβαιώνεται από τα μέχρι σήμερα ευρήματα, κυρίως για το εντερικού τύπου καρκίνωμα του στομάχου. Ακολουθώντας το μοντέλο που προτείνεται και για τα άλλα επιθήλια, περιλαμβάνει πέντε ή έξι ανεξάρτητα στάδια και διακρίνονται τρεις εξελικτικές φάσεις: **η έναρξη, η προαγωγή και η εξαλλαγή**. Κατά την **έναρξη**, ερεθιστικοί παράγοντες επιδρούν στο φυσιολογικό βλεννογόνο, προκαλούν χρόνια γαστρίτιδα, η οποία οδηγεί σε ατροφία την οποία ακολουθεί **εντερική μετάπλαση**. Ακολουθως, είτε υπό την επίδραση τοξικών παραγόντων είτε αυτόματα, προκαλούνται γενετικές μεταλλαγές που οδηγούν στη δημιουργία παθολογικών κυττάρων. Κατά τη φάση της **προαγωγής**, ο παθολογικός κλώνος επιλέγεται, πολλαπλασιάζεται και ο βλεννογόνος υφίσταται νεοπλασματική μετατροπή που εκδηλώνεται μορφολογικά ως **Δυσπλασία/Γαστρική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία/(ΓΕΝ)**.^{2,3}

Η Ταξινόμηση της Βιέννης

Το Μάιο του 1996 στη Γαστρεντερολογική Εβδομάδα στις Η.Π.Α. μια ανακοίνωση των Uemura και συν, από την Ιαπωνία, προκαλεί ευρύτατη συζήτηση κατά την οποία ο Dr Ronald Schlemper, Δανός Γαστρεντερολόγος, που εργάζεται στην Ιαπωνία δηλώνει ότι: *“Όταν οι Ιάπωνες παθολογοανατόμοι διαγιγνώσκουν Γαστρικό Καρκίνο δεν εννοούν πάντα την ίδια αλλοίωση με αυτό που έχουν κατά νου οι κλινικοί και εργαστηριακοί γιατροί στο ακροατήριο.”*

Οι δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες που ακολούθησαν επιβεβαίωσαν ότι υπήρχαν δύο τελείως διαφορετικά διαγνωστικά συστήματα: Το **Δυτικό στο οποίο η επιθηλιακή δυσπλασία είναι συνώνυμη της μη διηθητικής νεοπλασίας**, και ο όρος **καρκίνωμα συνώνυμο της διηθητικής νεοπλασίας** (Χόριο ή στον υποβλεννογόνο) και το **Ανατολικό όπου τα κριτήρια είναι αποκλειστικά και μόνο κυτταρολογικά και ο όρος καρκίνος συχνά δεν αντιστοιχεί σε διηθητική βλάβη**. Ακολούθησαν μελέτες που έδειξαν ότι και τα δύο συστήματα είχαν διαγνωστικά προβλήματα, αλλά ήταν αναπαραγώγιμα και μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν από όλους.⁴

Με στόχο την καλύτερη παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών έγινε προσπάθεια ομογενοποίησης των δύο συστημάτων το 1998 στη Βιέννη, ακολούθησε η συνάντηση στην Παδούα, όπου έγινε η κατάταξη των ασθενών σε πέντε θεραπευτικές ομάδες και επετεύχθη συμφωνία που **έφθανε το 86,5% για τη διηθητική νεοπλασία και 77,7% για τη μη διηθητική**³ και τέλος ακολούθησε η συνάντηση συναίνεσης στο Παρίσι για όλες τις επιφανειακές νεοπλασματικές αλλοιώσεις του ΓΕΣ (οισοφάγο, στόμαχο και παχύ έντερο) και η οποία έχει ως ακολούθως:

Πίνακας 1. Κατάταξη βλεννογόνου ΓΕΣ - Σύστημα Βιέννης

Θεραπευτική κατηγορία	Νεοπλασματική αλλοίωση	Αντιμετώπιση
Ομάδα 1	Αρνητική για EN	Χωρίς θεραπεία
Ομάδα 2	Ασαφής για EN	Παρακολούθηση
Ομάδα 3	Χαμηλόβαθμη Μη διηθητική EN Αδένωμα με χαμηλόβαθμη δυσπλασία	Παρακολούθηση ή τοπική εκτομή
Ομάδα 4	Υψηλόβαθμη Μη διηθητική EN	Εξαίρεση της βλάβης με τοπική εκτομή (EMR ή χειρουργικά)
4.1	Υψηλόβαθμη Δυσπλασία /Αδένωμα	
4.2	Μη διηθητικό Καρκίνωμα/ in situ	
4.3	Υποπτη για διηθητικό καρκίνωμα	
Ομάδα 5		Χειρουργική επέμβαση
5.1	Ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα με διήθηση στο χόριο	
	5.2	Υποβλεννογόνιο καρκίνωμα

1. Αντικαθίσταται ο όρος Δυσπλασία με τον όρο **Μη Διηθητική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία (EN)**
2. Περιλαμβάνονται **οι επίπεδες βλάβες (Δυσπλασία)** αλλά και βλάβες που προβάλλουν όπως **τα αδενώματα**.
3. Η Μη Διηθητική EN ταξινομείται **σε υψηλόβαθμη και χαμηλόβαθμη**.
4. **Η πρόταση αφορά όλο το ΓΕΣ** και το κυλινδρικό και το πλακώδες επιθήλιο.
5. **Τέλος οι ασθενείς** ανάλογα με την παρουσία νεοπλασματικών αλλοιώσεων και την προτεινόμενη αντιμετώπισή τους κατατάσσονται σε **πέντε θεραπευτικές κατηγορίες** (Πίνακας 1).^{5,6}
Ο γαστρικός βλεννογόνος κατατάσσεται στις αντίστοιχες ομάδες (Πίνακας 2).^{5,6}

Μη Διηθητική Γαστρική Ενδοβλεννογονική Νεοπλασία Στομάχου (ΓΕΝ)/ Γαστρική Επιθηλιακή Δυσπλασία/Αδένωμα

Ορισμός

ΓΕΝ είναι η ανώμαλη ανάπτυξη του γαστρικού βλεννογόνου κατά τη διαδικασία της καρκινογένεσης και χαρακτηρίζεται από: 1) Αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής, 2) Ανώμαλη διαφοροποίηση, 3) Κυτταρική Ατυπία.^{2,3,5}

Πίνακας 2. Κατάταξη γαστρικού βλεννογόνου σε θεραπευτικές κατηγορίες.

Θεραπευτική κατηγορία	Νεοπλασματική αλλοίωση	Αντιμετώπιση
Ομάδα 1	Φυσιολογικός βλεννογόνος Αναγεννητικός βλεννογόνος Εντερική μετάπλαση	Χωρίς θεραπεία
Ομάδα 2	Ασαφής για GEN Υπεραναγεννητική εντερική μετάπλαση	Παρακολούθηση
Ομάδα 3	Χαμηλόβαθμη GEN Αδένωμα με χαμηλόβαθμη δυσπλασία	Παρακολούθηση ή τοπική εκτομή
Ομάδα 4	Υψηλόβαθμη GEN	Εξαίρεση της βλάβης με τοπική εκτομή (EMR ή χειρουργικά)
4.1	Υψηλόβαθμη GEN / Αδένωμα	
4.2	Μη διηθητικό καρκίνωμα / in situ	
4.3	Υποπτη για διηθητικό καρκίνωμα	
Ομάδα 5		Χειρουργική επέμβαση
5.1	Ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα με διήθηση στο χόριο	
5.2	Υποβλεννογόνιο καρκίνωμα	

Επιδημιολογία

Η GEN είναι σπάνιο εύρημα. Η ακριβής συχνότητά της στο γενικό πληθυσμό δεν είναι γνωστή. Στις Δυτικοευρωπαϊκές χώρες είναι μικρή. Σε ασθενείς με επιγαστρική συμπτωματολογία κυμαίνεται από 0,4-3%. Αντίθετα σε περιοχές με υψηλή συχνότητα γαστρικού καρκίνου όπως η Κίνα και η Κολομβία η συχνότητά της κυμαίνεται από 20-40%.⁷ **Προοπτικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η GEN μεταβάλλεται στο χρόνο.**

Η Υψηλού βαθμού GEN [ΥGEN] εξελίσσεται, στις διάφορες σειρές, σε διηθητικό καρκίνο σε ποσοστά που κυμαίνονται από 10-80% και εξαρτώνται από το χρόνο παρακολούθησης των ασθενών. Η υψηλόβαθμη ΥGEN συνυπάρχει με καρκίνωμα σε ποσοστό έως και 60%. Η Χαμηλόβαθμη GEN (ΧGEN) υποστρέφει ή παραμένει σταθερή στις διάφορες σειρές σε ποσοστά που κυμαίνονται από 78- 80%. Η ΧGEN συνυπάρχει με υψηλόβαθμη σε ποσοστό 15%. Σε ασθενείς κυρίως από τη Δύση η ΧGEN εξελίσσεται σε καρκίνωμα σε 8,9% σε μέσο χρόνο παρακολούθησης 30 μήνες.^{7,8}

Οι παράγοντες και ο χρόνος που απαιτείται είναι άγνωστοι. Επίσης δεν είναι πάντα σαφές αν εξελίσσεται σε γαστρικό καρκίνωμα μέσω εξέλιξης της σε ΥGEN.^{7,8} Προοπτικές μελέτες σε μονογενείς διδύμους δείχνουν ότι και η εμφάνιση και η εξέλιξη της επηρεάζονται και από γενετικούς και από περιβαλλοντικούς παράγοντες.⁹

Ιστολογία

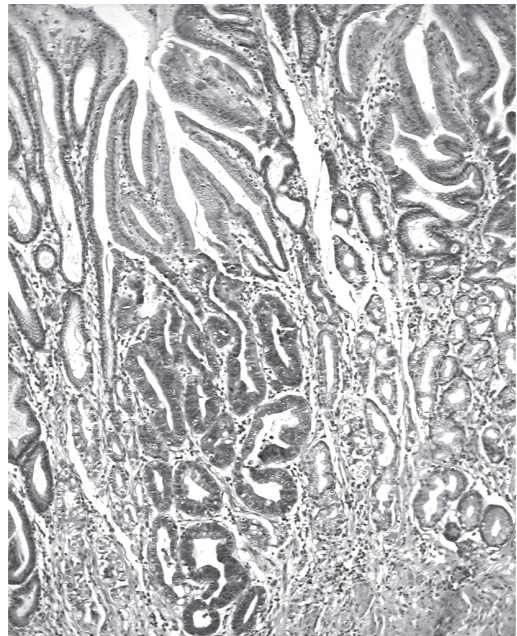
Η ΓΕΝ εμφανίζεται μακροσκοπικά είτε με τη μορφή **μονήρους επηρμένης** εστίας που προσλαμβάνει ενδοσκοπικά τη μορφή πολύποδος (Αδένωμα), είτε ως **επίπεδη μονήρης ή πολυεστιακή αλλοίωση** όχι πάντα ενδοσκοπικά ευδιάκριτη.^{3,4} Διακρίνονται δύο μορφολογικές ποικιλίες: α) ΓΕΝ σε **μεταπλασμένο επιθήλιο** ή Αδενωματοώδης ή τύπου παχέος εντέρου και β) ΓΕΝ σε μη **μεταπλασμένο** επιθήλιο ή **επίπεδη ΓΕΝ**.

Και τους δύο υποτύπους χαρακτηρίζουν η **αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής**, η **ανώμαλη διαφοροποίηση και κυτταρική ατυπία**. Η ΓΕΝ βαθμοποιείται σε: Χαμηλόβαθμη ΧΓΕΝ (χαμηλού και μετρίου βαθμού και Υψηλόβαθμη επιθηλιακή δυσπλασία ΥΓΕΝ).²⁻⁵

Η Χαμηλόβαθμη Γαστρική Μη διηθητική Νεοπλασία (ΧΓΕΝ) (Εικόνα 1) **χαρακτηρίζεται** από ήπια αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής, σχηματίζει **απλούς σωληνώδεις** σχηματισμούς, **καταλαμβάνει το ανώτερο τμήμα των γαστρικών βοθρίων και συνεχεται με το** υποκείμενο φυσιολογικό επιθήλιο.

Τα **δυσπλαστικά κύτταρα είναι ψηλά κυλινδρικά** με ελάχιστη παραγωγή βλέννης κυρίως στο αυλικό άκρο τους. Το κυτταρόπλασμά τους είναι **αμφίφιλο**. Οι πυρήνες παρουσιάζουν **στοιβάδωση** και διατηρούν τη θέση τους στο κάτω κυτταρικό άκρο. Παρατηρούνται ελάχιστες μιτώσεις που περιορίζονται στο ανώτερο τμήμα των βοθρίων.²⁻⁵

Η Υψηλόβαθμη Γαστρική Μη διηθητική Νεοπλασία (ΥΓΕΝ) (Εικόνα 2) **χαρακτηρίζεται** πάντα από **αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής** προσβάλλει όλο το πάχος των γαστρικών βοθρίων και των αδένων με διακλαδώσεις και ενίοτε ηθμοειδείς σχηματισμούς. Τα **δυσπλαστικά κύτταρα είτε δεν παράγουν βλέννη είτε έχουν τη μορφή των δυστροφικών καλυκοειδών** κυττάρων. Παρατηρείται **κυτταρική και πυρηνική ατυπία** με απώλεια προσανατολισμού και διαταραγμένη σχέση πυρήνα/ κυτταροπλάσματος. Οι μιτώσεις εμφανίζονται σε όλο το πάχος και ενίοτε παρατηρούνται και άτυπες μιτώσεις.²⁻⁵



Εικόνα 1. Χαμηλόβαθμη γαστρική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία σε μεταπλασμένο βλενογόνο (HE×250).

Διάγνωση

Δυσκολίες στη διάγνωση της GEN, στο Δυτικό κυρίως σύστημα, αναφέρονται στη διάκρισή της από τον Αναγεννητικό βλεννογόνο, από τις εκφυλιστικές αλλοιώσεις και από το βλεννογόνο με ατυπία που δεν μπορεί να καταταχθεί.^{2-5,10}

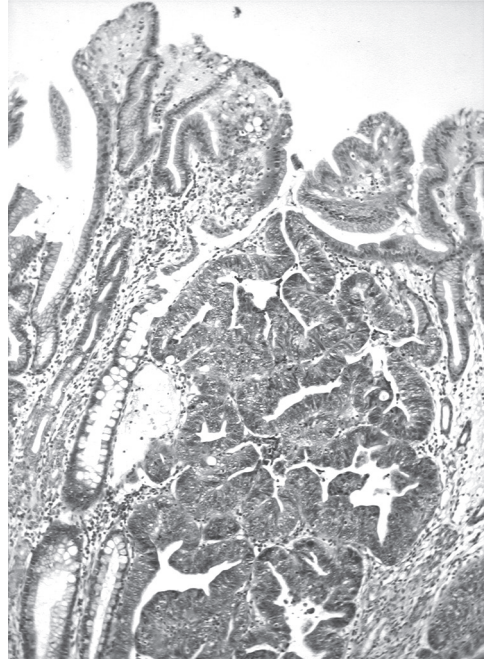
Οι δυσκολίες αυτές είναι μικρότερες μεταξύ εξειδικευμένων στο ΓΕΣ παθολογοανατόμων. Η συμφωνία μεταξύ τους τόσο στο διηθητικό καρκίνωμα όσο και στην υψηλόβαθμη δυσπλασία είναι πολύ υψηλή. Οι τελευταίοι δε, τείνουν να διαγιγνώσκουν σπανιότερα GEN από ότι οι μη ειδικοί.^{5,10,11}

Η διάγνωση στηρίζεται στη μελέτη της HE και στη συνύπαρξη των κύριων χαρακτηριστικών ήτοι της αρχιτεκτονικής διαταραχής, της κυτταρικής ατυπίας και της αποδιαφοροποίησης.^{2-5,10,1}

Τα δυσπλαστικά κύτταρα στη GEN εκτός από τις φαινοτυπικές μεταβολές

που εκφράζουν στη μορφολογία τους παρουσιάζουν μεταβολές στα προϊόντα που εκκρίνουν όπως η βλέννη, αλλά και στον ανοσοφαινότυπό τους, όπου παρατηρείται παθολογική έκφραση διαφόρων πρωτεϊνών όπως CEA, HMFG, Lewis, Cadherin, Claudine. Τέλος παρατηρούνται διαταραχές στην ποσότητα του DNA, την ανίχνευση προϊόντων ογκογονιδίων (*myc*, *ras*, *p-53*, *Tff1*).¹²⁻¹⁵

Οι μεταβολές αυτές ανιχνεύονται, αλλά δεν είναι καθολικές, καταγράφονται σε μικρότερα ποσοστά και στο μη νεοπλασματικό βλεννογόνο. Η διαφορική διάγνωση από το αναγεννητικό επιθήλιο στηρίζεται κυρίως στην HE και αρκετές φορές είναι αδύνατη.^{2,4-6} Η αναζήτηση δεικτών πολλαπλασιασμού Ki67 και PCNA μαζί με την ανίχνευση MUC5AC διακρίνει το 67,4% των αναγεννητικών αλλοιώσεων, το 70,6% της GEN, το 84,8% των γαστρικών καρκίνων και είναι προς το παρόν η πλέον επιβοηθητική πρακτική.^{16,17}



Εικόνα 2. Υψηλόβαθμη γαστρική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία σε μεταπλασμένο βλεννογόνο (HE×250).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kelloff GJ, Sigman C, Johnson K, et al. Perspectives on surrogate end points in the development of drugs that reduce the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:127-137.
2. Day D, Jas J, Price A, et al. Gastric dysplasia. In: Morson and Dawson's *Gastrointestinal Pathology*: Blackwell Publishing 2003:169-171.
3. Talbot I. Gastric dysplasia in neoplasms of digestive systems. *WHO* 2000:68-70.
4. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-255.
5. Rugge M, Correa P, Michael F, et al. Gastric dysplasia: The Padova International Classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-176.
6. Lambert R. Taxonomy of the neoplastic lesions of the digestive mucosa. *Gastroenterology News* 2004;9:33-33.
7. Seong Woo Jeon: Endoscopic management of gastric dysplasia: Cutting edge technology needs a new paradigm. *World J Gastrointest Endosc* 2010;2:301-304.
8. Kim E, Jeon S, Park S, et al. Where has the tumor gone? The characteristics of cases of negative pathologic diagnosis after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2009;41:739-745.
9. Sun Y, Li JY, He JS, Zhou LX, Chen K. Tissue micro array analysis of multiple gene expression in intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma of the stomach. *Histopathology* 2005;46:505-514.
10. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett oesophagus: a reaffirmation. *Hum Pathol* 2001;32:368-378.
11. Ji-You Li. Differences in biological features of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminate analysis of these lesions. *World J Gastroenterol* 2005;11:3595-3600.
12. Demonakou-Vatopoulou M, Pierakou E, Manolia L, Sakka A, Tamvakis N. Altered expression of E-cadherin in precancerous lesions and gastric cancer can serve as a diagnostic marker. *Virch Arch* 2007;451:227.
13. Lisovsky M, Dresser K, Baker S, et al. Cell polarity protein Lgl2 is lost or aberrantly localized in gastric dysplasia and adenocarcinoma: an Immunohistochemical Study. *Mod Pathol* 2009;22:977-984.
14. Nam KT, Lee HJ, Mok H, et al. Amphiregulin-deficient mice develop spasmodic polypeptide expressing metaplasia and intestinal metaplasia. *Gastroenterology* 2009;136:1288-1296.
15. Lee KH, Shin SJ, Kim KO, et al. Relationship between E-cadherin, matrix metalloproteinase-7 gene expression and clinicopathological features in gastric carcinoma. *Oncol Rep* 2006;16:823-830.
16. Liu p, Zhang XY, Shao Y, Zhang DF. Microsatellite instability in gastric cancer and pre-cancerous lesions. *World J Gastroenterol* 2005;31:4904-4907.
17. Dong b, Xie YQ, Chen K, et al. Differences in biological features of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminated analysis of these lesions. *World J Gastroenterol* 2005;11:3595-3360.