

Αντιμετώπιση και παρακολούθηση του ασθενούς με προνεοπλασματικές αλλοιώσεις

Πανάγια Μπομπότση

Είναι πλέον γνωστό ότι η γαστρική ογκογένεση αποτελεί μια πολυπαραγοντική, πολύπλοκη και με πολλά στάδια διαδικασία όπου τεκμηριωμένη θέση κατέχει η ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.

Υπάρχουν προκαρκινωματώδεις καταστάσεις που οι ενδοσκοπικοί θα πρέπει να αναγνωρίζουν, ενώ είναι πολλοί οι παράγοντες που θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψη όταν αποφασίζεται η επιτήρηση. Πρέπει να πρόκειται για μια νόσο τόσο συχνή που να δικαιολογεί την επιτήρηση, η πρόωμη διάγνωση να εξασφαλίζει βελτιωμένα κλινικά αποτελέσματα, η ακρίβεια, η αποδοχή και το κόστος της προληπτικής εξέτασης θα πρέπει να είναι ικανοποιητικά, και τέλος και βασικότερο, ο ασθενής να συμμορφωθεί με τους κανόνες της επιτήρησης και της αντιμετώπισης.

Τέτοιες καταστάσεις για το στομάχι που σχετίζονται με την παρουσία του ελικοβακτηριδίου είναι η ατροφική γαστρίτιδα, η εντερική μετάπλαση και η χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη δυσπλασία.

Αν και η ατροφική γαστρίτιδα αναγνωρίζεται και περιλαμβάνεται στις προκαρκινωματώδεις καταστάσεις δεν υπάρχουν ενδείξεις που να απαιτούν ή να δικαιολογούν περιοδικό ενδοσκοπικό έλεγχο. Στην πρώτη ανίχνευση απαιτείται η λήψη βιοψιών σύμφωνα με το αναθεωρημένο σύστημα Sydney. Στο τελευταίο πλαίσιο συμφωνίας

στο Maastricht η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου συστήνεται στην περίπτωση της ατροφικής γαστρίτιδας. Τα αποτελέσματα όμως διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα ακόμα και ως προς αυτό. Παρά ταύτα αποτελεί μια διεθνή πρακτική και απόλυτα δικαιολογημένη, χωρίς να απαιτεί καμία περαιτέρω παρακολούθηση.¹ Πρέπει να γίνεται σαφές στον ασθενή ότι η επιτυχής θεραπεία εκρίζωσης δεν εκμηδενίζει τον κίνδυνο της καρκινογένεσης. Σε πληθυσμό με μεγάλη επίπτωση ατροφικής γαστρίτιδας συζητείται ο προληπτικός έλεγχος με ανίχνευση ορισμένων δεικτών του ορού (biomarkers) όπως το πεψινογόνο I (PGI <70 ng/ml), το πεψινογόνο II (PGII), το πηλίκο PGI/PGII (<3), η γαστρίνη 17, και τα αντι-*H. pylori* IgG αντισώματα² ώστε να εντοπίζονται οι ασθενείς υψηλότερου κινδύνου.

Η εντερική μετάπλαση στο στόμαχο αναγνωρίζεται επίσης ως μια προκαρκινωματώδης κατάσταση. Η εμφάνισή της θα μπορούσε δυνητικά να είναι το αποτέλεσμα του χρόνιου ερεθισμού από εξωγενείς περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Hp*), το κάπνισμα ή η αυξημένη κατανάλωση αλατιού. Χωρίζεται σε τρεις υπότυπους που όμως δεν είναι σαφές ποια είναι η κλινική τους σημασία και αν μπορούν να διαχωριστούν ως προς την επιτήρησή τους. Συζητείται όμως η μεγαλύτερη επικινδυνότητα της άωρου τύπου III μετάπλασης.³

Οι ασθενείς με εντερική μετάπλαση παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό επίπτωσης γαστρικού καρκίνου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ποσοστό που αυξάνεται ακόμη περισσότερο σε κάποιες γεωγραφικές περιοχές, όπως η Ιαπωνία και σε όσους έχουν ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη.

Στο παχύ έντερο η πορεία από τον πολύποδα στον καρκίνο είναι τόσο καλά περιγεγραμμένη που έχει οδηγήσει σε ένα προδιαγεγραμμένο πρόγραμμα επιτήρησης. Στη γαστρική εντερική μετάπλαση τα πράγματα δεν είναι τόσο ξεκάθαρα. Δύο αναδρομικές μελέτες από την Αγγλία εκπονήθηκαν με στόχο τον υπολογισμό του οφέλους από την ενδοσκοπική επιτήρηση. Η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου ανέρχεται στο 11%, ενώ η επιτήρηση πρόσφερε τη βελτίωση της επιβίωσης και κυρίως την ανεύρεση πρώιμου γαστρικού καρκίνου.⁴ Παρ' όλα αυτά δεν υπάρχει θεσμοθετημένος χρόνος επανελέγχου και η μόνη σύσταση προς το παρόν είναι η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου, αν αυτό υπάρχει.⁵ Μελέτες των Correa P. et al, 2000 και Ohkusa T. et al, 2001 παρουσίασαν αύξηση του ρυθμού υποστροφής προνεοπλασματικών αλλοιώσεων όπως η ατροφία και η εντερική μετάπλαση. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξε και ομάδα εργασίας στην Ιαπωνία (JITHP) με συμμετοχή 119 νοσοκομείων. Σε πιο πρόσφατη μελέτη από την Κίνα⁶ (Wong B. et al, JAMA 2004) η εκρίζωση του *Hp* προστατεύει από γαστρικό καρκίνο σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσες προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις, ενώ ο βαθμός της πρόληψης εξαρτάται από το πόσο νωρίτερα εφαρμόζεται σε σχέση με την αλληλουχία των προνεοπλασματικών βλαβών τουλάχιστον πριν την εγκατάσταση της εντερικής μετάπλασης. Πάντως στη μελέτη των Fennerty et al⁷ ο κίνδυνος εξέλιξης από την εντερική μετάπλαση στον καρκίνο

φαίνεται μικρός και μένει να αποδειχθεί κλινικά το όφελος από την επιτήρηση για ασθενείς κατά τα άλλα συνήθους κινδύνου.

Η βασική ερώτηση και επίσης πολύ δύσκολη να απαντηθεί από μελέτες σε ανθρώπους, είναι ποιο ακριβώς είναι το σημείο της έναρξης του καρκίνου και το σημείο «χωρίς επιστροφή». Ακόμη και στην περίπτωση της δυσπλασίας (τουλάχιστον χαμηλόβαθμης), δεν είναι ξεκάθαρο αν μπορεί ή όχι να αναστραφεί. Διάφορες μελέτες αναζητούν το αποτέλεσμα της εκρίζωσης του *Hp* στην ατροφική γαστρίτιδα και την εντερική μετάπλαση. Μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η εκρίζωση θα μπορούσε να προλάβει την εξέλιξη τους.⁸ Η ανασκόπηση όμως της υπάρχουσας βιβλιογραφίας το 2007 από τους Devries et al καταλήγει ότι η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου δεν αναστρέφει ή δεν εμποδίζει την εξέλιξη των εγκυατωσμένων προνεοπλασματικών βλαβών ιδιαίτερα της εντερικής μετάπλασης και της δυσπλασίας, οπότε και η εκρίζωσή του δεν εξαλείφει την πιθανή ανάγκη παρακολούθησης των ασθενών.⁹ Στην πιο πρόσφατη σχετική μελέτη ο κίνδυνος γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς με ατροφική γαστρίτιδα, εντερική μετάπλαση και δυσπλασία αυξάνεται με την εξελισσόμενη βαρύτητα των αλλοιώσεων. Γι' αυτό και σύμφωνα με τους συγγραφείς η ενδοσκοπική επιτήρηση πρέπει να αξιολογηθεί και να προκύψουν κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.¹⁰

Οι ασθενείς με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, σε έδαφος εντερικής μετάπλασης, τίθενται σε επιτήρηση με τοπογραφική χαρτογράφηση με βιοψίες, ανά τρίμηνο τουλάχιστον τον πρώτο χρόνο, και η επιτήρηση διακόπτεται όταν σε δύο διαδοχικές ενδοσκοπήσεις έχουν αρνητικά αποτελέσματα. Η λήψη πολλαπλών βιοψιών από το έλασσον τόξο, όπου η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου είναι αυξημένη, βοηθά στην εκτίμηση του κινδύνου του ασθενούς.¹¹

Οι ασθενείς με αποδεδειγμένη υψηλόβαθμη δυσπλασία (επιβεβαιωμένη από δύο ανεξάρτητους παθολογοανατόμους) βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν κακοήθεια, αν αυτή δεν συνυπάρχει ήδη,¹² και χρήζουν θεραπείας. Η χρωμοενδοσκόπηση και πιθανά και η ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία χρησιμοποιούνται για να προσδιορίσουν την έκταση και το πιθανό βάθος της βλάβης. Η θεραπεία συνίσταται στη γαστρεκτομή ή την τοπική εκτομή. Πλήρης τοπική εκτομή εκτελείται με ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή (EMR) ή ενδοσκοπική υποβλεννογόνια διατομή (ESD).

Είναι σαφές ότι πολυποειδής δυσπλαστική αλλοίωση αφαιρείται ενδοσκοπικά πλήρως και εξετάζεται ιστολογικά ολόκληρη. Σε περίπτωση ανεύρεσης δυσπλασίας σε έλκος αυτό πρέπει να αφαιρείται για να αποκλειστεί η παρουσία διηθητικού καρκίνου.

Έτσι οι συστάσεις¹³ για την ενδοσκοπική επιτήρηση στις συγκεκριμένες προκαρκινωματώδεις καταστάσεις συνοψίζονται ως εξής:

- Η επιτήρηση στην ατροφική γαστρίτιδα δεν είναι καλά μελετημένη και δεν μπορεί να συστηθεί συνολικά.
- Η ενδοσκοπική επιτήρηση στην εντερική μετάπλαση δεν είναι καλά μελετημένη και δεν μπορεί να συστηθεί συνολικά.

- Οι ασθενείς αυξημένου κινδύνου μπορεί να ωφεληθούν από την επιτήρηση.
- Αν πραγματοποιείται ενδοσκοπική επιτήρηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει τοπογραφική χαρτογράφηση ολόκληρου του στομάχου.
- Αν επιβεβαιωθεί υψηλόβαθμη δυσπλασία τότε ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης γαστρικού καρκίνου επιβάλλει τη γαστρεκτομή ή πιθανά την τοπική εκτομή (με ενδοσκοπικές μεθόδους).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection summary of the Maastricht-3 consensus report. *Gut* 2007;56:772-781.
2. Miki K. Biomarkers screening for the atrophy to prevent gastric cancer. Lecture XXIst International Workshop on *Helicobacter pylori* and related bacteria in chronic digestive inflammation and gastric cancer. September 18-20, 2008 Riga, Latvia.
3. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991;32:1110-1113.
4. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;50:378-381.
5. Kosunen TU, Pukkala E, Sarna S, et al. Gastric cancers in Finnish patients after cure of *Helicobacter pylori* infection: A cohort study. *Int J Cancer* 2011;128:433-439.
6. Chun-Yu Wong B, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
7. Fennerty MB. Gastric intestinal metaplasia on routine endoscopic biopsy *Gastroenterology* 2003;125:586-590.
8. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H pylori* infection: a prospective randomized study. *Gastroenterology* 2000;119:7-14.
9. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007;12:1-15.
10. Yashima K, Sasaki S, Koda M, Kawaguchi K, Harada K, Murawaki Y. Premalignant lesions in gastric cancer. *Clin J Gastroenterol* 2010;3:6-12.
11. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431-1438.
12. Kyrilagkitsis I, Karamanolis DG. Premalignant lesions and conditions for gastric adenocarcinoma: diagnosis, management, and surveillance guidelines. *Hepato-Gastroenterology* 2003;50:592-600.
13. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. For the ASGE Standards of Practice Committee, ASGE guideline: The role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:570-580.