

# Η θέση της μεγεθυντικής ενδοσκόπησης στη διάγνωση και θεραπεία του γαστρικού καρκίνου

*Περικλής Αποστολόπουλος*

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί τη δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου μεταξύ των νεοπλασμάτων του πεπτικού συστήματος.<sup>1</sup> Η πρόγνωση των ασθενών με γαστρικό καρκίνο εξαρτάται σημαντικά από το στάδιο της νόσου κατά το οποίο τίθεται η διάγνωση. Τουλάχιστον για το εντερικού τύπου αδenoκαρκίνωμα του στομάχου γνωρίζουμε ότι είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας σειράς εξελικτικών διεργασιών που περιλαμβάνουν τη χρόνια γαστρίτιδα, την ατροφική γαστρίτιδα, την εντερική μετάπλαση και τελικά την εμφάνιση ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας και καρκίνου.<sup>2</sup> Η έγκαιρη διαπίστωση αυτών των βλαβών και η στενή παρακολούθηση των ασθενών μπορεί να οδηγήσει στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του στομάχου και στη σημαντική ελάττωση της θνητότητας. Μέχρι σήμερα η διάγνωση αυτών των παθολογικών καταστάσεων (που σημειωτέον εμφανίζονται συνήθως ως επίπεδες βλάβες) και η ταυτοποίηση ομάδων υψηλού κινδύνου, στηρίζεται κυρίως στη συμβατική ενδοσκόπηση σε συνδυασμό με λήψη βιοψιών. Εντούτοις, η συνήθης αυτή πρακτική εμφανίζει μέτρια ευαισθησία, αφού εξαρτάται από παράγοντες όπως τη θέση λήψης βιοψιών και την εμπειρία του ενδοσκόπου.<sup>3</sup> Λόγω αυτών των περιορισμών αναπτύχθηκαν νέες τεχνικές με στόχο να αυξηθεί η ευαισθησία και η διαγνωστική ακρίβεια της ενδοσκόπησης στον εντοπισμό παθολογικών αλλοιώσεων του γαστρικού βλεννογόνου.

## Μεγεθυντική ενδοσκόπηση (ΜΕ)

Με την εξέλιξη της τεχνολογίας αναπτύχθηκαν γαστροσκόπια παρόμοιας διαμέτρου με τα συμβατικά, με δυνατότητα οπτικής μεγέθυνσης από 1,5 έως 150 φορές και υψηλότερης ευκρίνειας (high resolution) σε σύγκριση με τα κοινά γαστροσκόπια, με αποτέλεσμα την παροχή ενδοσκοπικών εικόνων υψηλής ποιότητας, που αναδεικνύουν με λεπτομέρεια το γαστρικό βλεννογόνο. Η διακριτική τους ικανότητα φθάνει τα 7,9 μm, όταν η απόσταση των γαστρικών βοθρίων κυμαίνεται από 20μm έως 50μm και η διάμετρος των τριχοειδών κυμαίνεται από 5μm έως 10μm.<sup>4</sup> Συνεπώς οι εικόνες που λαμβάνονται επιτρέπουν την εκτίμηση της μικροαρχιτεκτονικής του γαστρικού βλεννογόνου και απεικονίζουν με σχετική ευκρίνεια το τριχοειδικό δίκτυο. Επιπλέον με τα ενδοσκόπια αυτά μπορεί να πραγματοποιηθεί τόσο συμβατική όσο και μεγεθυντική ενδοσκόπηση, αφού ο βαθμός της μεγέθυνσης μπορεί να ελεγχθεί από τον ενδοσκόπο.

Η μεγεθυντική ενδοσκόπηση συνηθέστερα γίνεται σε συνδυασμό με χρωμοενδοσκόπηση (ΜΧΕ), με σκοπό τον καλύτερο εντοπισμό του παθολογικού ιστού.<sup>5</sup> Η χρωστική που χρησιμοποιείται συνηθέστερα στη γαστρική κοιλότητα είναι το μη απορροφήσιμο από το βλεννογόνο indigo carmine (0.1%-1%) που έχει την ιδιότητα να αναδεικνύει την αρχιτεκτονική του βλεννογόνου και να αυξάνει τη διακριτική ικανότητα της μεγεθυντικής ενδοσκόπησης. Από τις απορροφούμενες από το βλεννογόνο χρωστικές, χρησιμοποιούνται το κυανού του μεθυλενίου 0,5% και το οξικό οξύ 3%, που χρησιμεύουν στη διαπίστωση εντερικής μεταπλασίας στη γαστρική κοιλότητα και την καρδιακή μοίρα του στομάχου, αντίστοιχα, αφού πρώτα ο βλεννογόνος καθαριστεί από τη βλέννη με διάλυμα 10% ακετυλοκυστεΐνης.

Πρώτος στόχος της ΜΕ είναι η λήψη στοχευμένων βιοψιών από περιοχές με διαταραγμένη αρχιτεκτονική, με σκοπό τη βελτίωση της διαγνωστικής ικανότητας των ιστολογικών δειγμάτων και τη διάκριση μικρών νεοπλασματικών από μη-νεοπλασματικές βλάβες. Τελική επιδίωξη της μεγεθυντικής ενδοσκόπησης φαίνεται να αποτελεί η πραγματοποίηση «οπτικών» βιοψιών, δηλαδή η ιστολογική διάγνωση των βλαβών του βλεννογόνου να γίνεται άμεσα κατά τη διάρκεια της ΜΕ και να αποδεσμευτεί από την ανάγκη λήψης ιστού. Πρακτικό επακόλουθο των ανωτέρω είναι η πρώιμη διαπίστωση χρόνιας γαστρίτιδας, ατροφίας, εντερικής μεταπλασίας, δυσπλασίας και πρώιμου γαστρικού καρκίνου.

*Χρόνια γαστρίτιδα - Ατροφική γαστρίτιδα:* Από τα μέχρι σήμερα δεδομένα φαίνεται ότι η ΜΕ μπορεί με ασφάλεια να διακρίνει το φυσιολογικό βλεννογόνο, από την *H. pylori* θετική χρόνια γαστρίτιδα και τη γαστρική ατροφία. Αρχική μελέτη των Yagi και συν<sup>6</sup> διέκρινε τέσσερις χαρακτηριστικές εικόνες ΜΕ (Z-0, Z-1, Z-2, Z-3), εκτιμώντας τα χαρακτηριστικά των συγκεντρικών φλεβιδίων, τη μορφολογία των γαστρικών βοθρίων και του τριχοειδικού δικτύου γύρω από τα βοθρία. Όλες οι περιπτώσεις *H. pylori* αρνητικών ασθενών με φυσιολογική ιστολογία ταξινομήθηκαν στον τύπο Z-0, ενώ *H.*

*pylori* χρόνια γαστρίτιδα βρέθηκε με την ιστολογική εξέταση σε όλους τους ασθενείς που χαρακτηρίστηκαν Z-1, Z-2 και Z-3. Σε πρόσφατη μελέτη των Anagnostopoulos και συν<sup>7</sup> τα ευρήματα της ΜΕ (Χ115) ταξινομήθηκαν σε τέσσερις κατηγορίες (τύπου 1,2,3 & 4), βασιζόμενοι σε παρόμοια μορφολογικά χαρακτηριστικά με την προηγούμενη μελέτη. Με μέθοδο αναφοράς την ιστολογική εξέταση, η ευαισθησία, ειδικότητα, PPV και NPV του τύπου 1 στον προσδιορισμό φυσιολογικού γαστρικού βλεννογόνου ανήλθε σε 92,7%, 100%, 100% και 83,8%, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά των τύπων 2/3 για τον προσδιορισμό *H. pylori* χρόνιας γαστρίτιδας ήταν 100%, 92,7%, 83,8% και 100%. Επιπλέον ο τύπος 4 προέβλεψε την παρουσία ατροφίας του βλεννογόνου με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 96%.

*Εντερική μεταπλασία και δυσπλασία:* Η ΜΕ (Χ35) εφαρμόστηκε μετά από ψεκασμό του βλεννογόνου με διάλυμα 3% οξικό οξύ για τον εντοπισμό γαστρικής μεταπλασίας στο βλεννογόνο της καρδιακής μοίρας του στομάχου. Αυτό οδήγησε στον εντοπισμό τεσσάρων χαρακτηριστικών εικόνων του βλεννογόνου, αναλόγως της μορφολογίας των γαστρικών βοθρίων: στρογγύλα, δικτυωτά, λαχνωτά και ελικοειδή βοθρία. Εντερική μεταπλασία διαπιστώθηκε ιστολογικά στο 0%, 5,3%, 57,7% και 95,8%, αντίστοιχα.<sup>8</sup> Σε άλλη μελέτη 141 ασθενείς στους οποίους προηγήθεισα συμβατική γαστροσκόπηση με λήψη βιοψιών είχε αναδείξει παθολογικά ευρήματα, όπως δυσπλασία, μεταπλασία και χρόνια γαστρίτιδα, ελέγχθηκαν με ΜΧΕ (Χ105), μετά από ψεκασμό του βλεννογόνου με διάλυμα 1% κυανού του μεθυλενίου. Τα ευρήματα κατηγοριοποιήθηκαν σε τρεις κύριες κατηγορίες (ομάδα I: μη μεταπλαστικό-μη δυσπλαστικό επιθήλιο, ομάδα II: μεταπλαστικό επιθήλιο και ομάδα III: δυσπλαστικό επιθήλιο και δέκα υποκατηγορίες. Φυσιολογικός βλεννογόνος ή χρόνια γαστρίτιδα βρέθηκε στο 85% των ασθενών της ομάδας I, εντερική μεταπλασία στο 83% της ομάδας II και δυσπλασία στο 33% της ομάδας III.<sup>5</sup>

*Γαστρικοί πολύποδες και καρκίνος:* Η μορφολογία του επιθηλίου και του αγγειακού δικτύου μελετήθηκαν με ΜΕ με στόχο τη διαφοροποίηση γαστρικών πολύποδων, τον καθορισμό με ακρίβεια των ορίων του καρκίνου και τη διάκριση διαφοροποιημένου από αδιαφοροποίητο γαστρικό καρκίνο. Δεκαεννέα ασθενείς με γαστρικούς πολύποδες μελετήθηκαν με ΜΧΕ (Χ26), μετά από ψεκασμό της περιοχής με 0,2% indigo carmine. 12/13 πολύποδες με φυσιολογικά βοθρία ανήκαν στην κατηγορία των υπερπλαστικών πολύποδων, ενώ και οι έξι νεοπλασματικοί πολύποδες εμφάνιζαν ανωμαλία της αρχιτεκτονικής του βλεννογόνου.<sup>9</sup> Σε 27 ασθενείς με ενδοεπιθηλιακό καρκίνο μη ελκωτικού τύπου, η μελέτη με ΜΕ του αγγειακού δικτύου έδειξε ότι στον καλά διαφοροποιημένο καρκίνο τα όρια του φυσιολογικού από το παθολογικό αγγειακό δίκτυο ήταν πολύ σαφή, κάτι που δεν παρατηρήθηκε στο αδιαφοροποίητο καρκίνο του στομάχου.<sup>4</sup> Μελέτη της διαμέτρου των τριχοειδών που αιματώνουν τους όγκους έδειξε ότι η διάμετρος των αγγείων είναι μεγαλύτερη όταν πρόκειται για διαφοροποιημένο σε σύγκριση με αδιαφοροποίητο αδενοκαρκίνωμα.<sup>10</sup> Άλλη μελέτη ανέλυσε τη δομή του βλεννογόνου σε ασθενείς με διαφοροποιημένο και αδιαφοροποίητο γαστρικό καρκίνο. Διατήρηση

της αρχιτεκτονικής των γαστρικών αυλάκων διαπιστώθηκε συχνότερα σε ασθενείς με διαφοροποιημένο σε σύγκριση με ασθενείς με αδιαφοροποίητο γαστρικό καρκίνο (53,6% vs. 11,1%).<sup>11</sup> Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η ΜΕ βοηθά στην ακριβή εκτίμηση των ορίων της εκτομής ενός πρώιμου γαστρικού καρκίνου και συνεισφέρει στην εκτίμηση του ιστολογικού τύπου του αδενοκαρκινώματος.

### **Συμφωνία μεταξύ ενδοσκοπών στην ερμηνεία των ενδοσκοπικών εικόνων**

Ελάχιστες μελέτες ασχολούνται με το βαθμό συμφωνίας των ενδοσκοπών στην ερμηνεία των εικόνων της ΜΕ.<sup>5,7,12</sup> Στη μελέτη των Anagnostopoulos και συν.<sup>7</sup> όπου μελετήθηκε ο ρόλος της ΜΕ στην εκτίμηση του φυσιολογικού βλεννογόνου, της *H. pylori* γαστρίτιδας και της γαστρικής ατροφίας αναφέρεται πολύ καλή συμφωνία των ενδοσκοπών στην ερμηνεία και ταξινόμηση των εικόνων της ΜΧΕ ( $k=0,864$ ). Σε άλλη μελέτη εκτίμησης της εντερικής μεταπλασίας και δυσπλασίας της γαστροοισοφαγικής συμβολής επίσης αναφέρεται υψηλού βαθμού συμφωνία μεταξύ των ενδοσκοπών που ερμήνευσαν τα αποτελέσματα ( $k=0,74$ ). Αντιθέτως, μελέτη της εντερικής μεταπλασίας και δυσπλασίας στο σώμα του στομάχου με ΜΧΕ έδειξε πολύ χαμηλού βαθμού συμφωνία ( $k<0,4$ ).

### **Συμπεράσματα**

Η ΜΕ παρέχει λεπτομερή απεικόνιση του επιθηλίου του γαστρικού βλεννογόνου, δίνοντας πληροφορίες που η συμβατική ενδοσκόπηση δεν μπορούσε να παρέχει. Από τις μέχρι σήμερα μελέτες φαίνεται ότι η ΜΕ με ή χωρίς χρωστική, μπορεί να διακρίνει το φυσιολογικό γαστρικό βλεννογόνο από αυτόν της *H. pylori* χρόνιας γαστρίτιδας και να εντοπίσει με ασφάλεια την εντερική μεταπλασία και δυσπλασία. Επίσης μπορεί να βοηθήσει στην πρώιμη διάγνωση και τον καθορισμό με ακρίβεια των ορίων εκτομής του πρώιμου γαστρικού καρκίνου. Τεχνικά είναι απλή εξέταση και σε έμπειρα χέρια δεν παρατείνει σημαντικά τον χρόνο της ενδοσκόπησης. Όμως σίγουρα απαιτείται καλύτερη και γενικώς αποδεκτή ταξινόμηση των ενδοσκοπικών της ευρημάτων, προκειμένου μέσω της ευρείας εφαρμογής της να καθορισθούν με ακρίβεια οι ομάδες ασθενών που θα πρέπει να εφαρμόζεται (ομάδες στόχοι) και να διαπιστωθεί εάν η ΜΕ, μέσω της έγκαιρης διάγνωσης, μπορεί πραγματικά να ανατρέψει τη φυσική ιστορία του γαστρικού καρκίνου.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Black RJ, Bray F, Ferlay J, et al. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075-1107.
2. Sipponen P, Hyvarinen H, Seppala K, et al. Review article: pathogenesis of the transformation from gastritis to malignancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:61-71.
3. Belair PA, Metz DC, Faigel DO, et al. Receiver operator characteristic analysis of endoscopy as a test for gastritis. *Dig Dis Sci* 1997;42:2227-2233.
4. Yao K, Ohishi T, Matsui T, et al. Novel magnified endoscopic findings of microvascular architecture in intramucosal gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:279-284.
5. Dinis-Ribeiro M, Costa-Pereira A, Lopes C, et al. Magnification chromoendoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2003;57:498-504.
6. Yagi K, Nakamura A, Sekine A. Comparison between magnifying endoscopy and histological, culture and urease test findings from the gastric mucosa of the corpus. *Endoscopy* 2002;34:376-81.
7. Anagnostopoulos GK, Yao K, Kaye P, et al. High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy* 2007;39:202-207.
8. Guelrud M, Herrera I, Essenfled H, et al. Intestinal metaplasia of the gastric cardia: a prospective study with enhanced magnification Endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2003;97:584-589.
9. Yang HJ, Wang JT, Wang TH, et al. Diagnosis of gastric polypoid lesions by magnifying endoscopy and dye endoscopy. *J Formos Med Assoc* 1991;90:371-374.
10. Ohashi A, Niwa Y, Ohmiya N, et al. Quantitative analysis of microvascular architecture observed on magnification endoscopy in cancerous and benign gastric lesions. *Endoscopy* 2005;37:1215-1219.
11. Otsuka Y, Niwa Y, Ohmiya N, et al. Usefulness of magnifying endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer. *Endoscopy* 2004;36:165-9.
12. Meining A, Rosch T, Kiesslich R, et al. Inter- and intra-observer variability of magnification chromoendoscopy for detecting specialized intestinal metaplasia at the gastroesophageal junction. *Endoscopy* 2004;36:160-4.