

---

# Κλασικές ιστοπαθολογικές μέθοδοι εκτίμησης της γαστρικής δυσπλασίας

Μαρία Σωτηροπούλου

Η καρκινογένεση στο στόμαχο είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία στην οποία υπεισέρχονται περιβαλλοντικοί παράγοντες (π.χ. ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού) και παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή. Ενδιάμεσα στάδια μεταξύ του φυσιολογικού βλεννογόνου και του καρκινώματος είναι η εντερική μετάπλαση και η επιθηλιακή δυσπλασία.<sup>1,2</sup>

Η γαστρική δυσπλασία είναι μία μη διηθητική επιθηλιακή αλλοίωση αμέσως προηγούμενη του καρκινώματος, που μπορεί να συνυπάρχει με χρόνια γαστρίτιδα και εντερική μετάπλαση αλλά και με μη μεταπλασμένο βλεννογόνο. Χαρακτηρίζεται από άτυπα κυτταρολογικά χαρακτηριστικά, ανώμαλη διαφοροποίηση και αρχιτεκτονική διαταραχή σε διάφορες διαβαθμίσεις. Τα κριτήρια αυτά απέχουν πολύ από το να είναι τέλεια.<sup>3</sup> Η επίπτωση της επιθηλιακής δυσπλασίας ποικίλλει ανάλογα με τη συνυπάρχουσα αλλοίωση και τον πληθυσμό. Συγκεκριμένα, συνυπάρχει στο 40-100% των περιπτώσεων πρώιμου γαστρικού καρκίνου και στο 5-80% στο προχωρημένο καρκίνωμα. Στις Δυτικές χώρες τα ποσοστά κυμαίνονται από 0,5 έως 3,75% των γαστρικών βιοψιών, ενώ σε περιοχές με αυξημένη επίπτωση καρκίνου του στομάχου φθάνει στο 9-20% ανάλογα με τις μελέτες.<sup>4,5</sup> Ασθενείς με αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα αναπτύσσουν δυσπλασία μέχρι 10% ενώ ασθενείς με γαστρεκτομή έχουν αυξημένα ποσοστά επίπτωσης επιθηλιακής δυσπλασίας (4-40% ανάλογα με τις διάφορες μελέτες) και μικρή αύξηση όσον αφορά στην επίπτωση του καρκίνου (2-5%

μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση, τουλάχιστον 10-15 χρόνια).<sup>6</sup> Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP), το κληρονομούμενο μη πολυποειδικό σύνδρομο του καρκινώματος του παχέος εντέρου (HNPCC) και το κληρονομούμενο σύνδρομο του επιπέδου αδενώματος του παχέος εντέρου είναι επίσης σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικής δυσπλασίας.

Η γαστρική δυσπλασία συνήθως παρατηρείται σε ενδοσκοπικά επίπεδο βλεννογόνο και σπανιότερα σε πολύποδα ή οζώδη αλλοίωση. Δυσπλαστικό επιθήλιο μπορεί να καταλαμβάνει τον επιφανειακό βλεννογόνο, τον αυχένα του βλεννογόνου ή και τις δύο περιοχές. Με βάση κυτταρολογικά χαρακτηριστικά η γαστρική δυσπλασία διακρίνεται σε εντερικού –αδενωματώδους τύπου (τύπου I) και γαστρικών βοθρίων (μη αδενωματώδους τύπου II). Η αδενωματώδους τύπου δυσπλασία είναι περισσότερο συχνή και μορφολογικά έχει ομοιότητα με τα αδενώματα του παχέος εντέρου, ενώ η τύπου II μοιάζει με το επιθήλιο των αδένων. Τα άτυπα επιθηλιακά κύτταρα στην περιοχή του αυχένα ('tubule' neck, 'globoid' dysplasia) έχει υποστηριχθεί ότι αντιπροσωπεύουν πρόδρομα κύτταρα του διαχύτου καρκινώματος του στομάχου.<sup>7</sup> Πάντως ο διαχωρισμός σε δύο τύπους δεν έχει κλινική σημασία και οι μελέτες αυτές δεν έχουν επιβεβαιωθεί.

## Ταξινόμηση

Ως γνωστόν δεν υπάρχουν καλές και κακές ταξινομήσεις αλλά χρήσιμες και λιγότερο χρήσιμες.<sup>8</sup> Για τον κλινικό γιατρό μία ταξινόμηση πρέπει να είναι απλή, αναπαραγωγίμη και να αντανakλά συγκεκριμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η αναπαραγωγίμτητα αφορά στη συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών, αλλά και συμφωνία στη διάγνωση μεταξύ βιοψίας και χειρουργικού παρασκευάσματος για την ίδια αλλοίωση. Ένα από τα προβλήματα στην εκτίμηση της γαστρικής δυσπλασίας έγκειται στη διαφοροποίηση ως προς τα συστήματα ταξινόμησης και την ορολογία μεταξύ Δυτικών και Ιαπώνων. Όμοιες αλλοιώσεις ονομάζονται διαφορετικά και ανόμοιες αλλοιώσεις φέρουν το ίδιο όνομα. Ειδικότερα οι ανατολικοί (Ιάπωνες) δε χρησιμοποιούν τον όρο δυσπλασία παρά μόνο για το πλακώδες επιθήλιο αλλά και τον τόσο συνηθισμένο όρο «καρκίνωμα» τον χρησιμοποιούν για κυτταρολογικές και δομικές αλλαγές, εν αντιθέσει με τους δυτικούς που τον χρησιμοποιούν μόνο σε περιπτώσεις στρωματικής διήθησης. Τέτοιες διαφορές είχαν οδηγήσει σε λανθασμένα στοιχεία όσον αφορά στην επίπτωση των προδιηθητικών αλλοιώσεων του στομάχου και ως εκ τούτου σε διαφορετικά πρωτόκολλα αντιμετώπισης. Πολλές συγκριτικές μελέτες<sup>9,10</sup> αναγνώρισαν το πρόβλημα και, συγκεκριμένα, ενώ υπήρχε καλή συσχέτιση μεταξύ των μελών της ίδιας ομάδας στις διαφορετικές ομάδες το kappa value ήταν χαμηλότερο (0,54). Όταν όμως ζητήθηκε να κατηγοριοποιηθούν οι αλλοιώσεις σε αρνητικές/ακατάτακτες για δυσπλασία, δυσπλαστικές ή ύποπτες για καρκίνωμα ακολουθώντας ένα σύστημα ταξινόμησης υπήρχε συμφωνία στο 78% (kappa value 0,63). Προκειμένου να λυθεί το

**Πίνακας 1.** Αναθεωρημένη ταξινόμηση της Βιέννης της γαστρική επιθηλιακής νεοπλασίας (GEN).

Κατηγορία	Διάγνωση
1	Αρνητική για νεοπλασία
2	Ακαθόριστη για νεοπλασία
3	Βλεννογονική χαμηλόβαθμη νεοπλασία Χαμηλόβαθμο αδένωμα Χαμηλόβαθμη νεοπλασία
4	Βλεννογονική υψηλόβαθμη νεοπλασία 4.1 Υψηλόβαθμο αδένωμα/ νεοπλασία 4.2 Μη διηθητικό καρκίνωμα (καρκίνωμα in situ) 4.3 Ύποπτο για διηθητικό καρκίνωμα 4.4 Ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα
5	Διήθηση υποβλεννογονίου χιτώνα από καρκίνωμα

πρόβλημα, ακολούθησαν οι κατόπιν συμφωνίας ταξινομήσεις της Padova και Βιέννης το 1998.<sup>11,12</sup> Η πρώτη αφορά μόνο στο γαστρικό βλεννογόνο ενώ η δεύτερη σε όλο το γαστρεντερικό σωλήνα, όπου και αποφασίσθηκε η μετονομασία της δυσπλασίας σε Γαστρική Επιθηλιακή Νεοπλασία (GEN) όρο περισσότερο κατανοητό στους Ιάπωνες. Σύμφωνα με την τελευταία αναθεωρημένη ταξινόμηση της Βιέννης<sup>13</sup> (Πίνακας 1), η GEN διακρίνεται σε χαμηλόβαθμη και υψηλόβαθμη με βάση κυτταρολογικά και αρχιτεκτονικά κριτήρια.

### Ιστολογικά χαρακτηριστικά

Στο επιθήλιο με τη χαμηλόβαθμη δυσπλασία τα κύτταρα παρουσιάζουν αύξηση του μεγέθους του πυρήνα με υπερχρωμασία, ψευδοστιβάδωση, μόλις διακρινόμενα πυρήνια, και σπάνιες μιτώσεις. Αρχιτεκτονικές αλλαγές είναι ήπιες και περιλαμβάνουν σχηματισμό θηλωδών σχηματισμών και εστιακό συνωστισμό. Αντιθέτως στην υψηλόβαθμη δυσπλασία υπάρχουν πυρηνικός πλειομορφισμός, έντονα πυρήνια και συχνές μιτώσεις συμπεριλαμβανομένων των ατύπων. Λεπτομερώς τα ιστολογικά χαρακτηριστικά όλων των κατηγοριών της ταξινόμησης περιλαμβάνονται στον Πίνακα 2. Αλλοιώσεις οι οποίες είναι ύποπτες για διηθητικό καρκίνωμα ή έχουν σαφή διήθηση του χορίου (ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα) ανήκουν σε ξεχωριστή κατηγορία (4.3 και 4.4 αντίστοιχα). Χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημικούς δείκτες δύναται να αυξηθεί η διαγνωστική και διακριτική ικανότητα όσον, τουλάχιστον, αφορά στις ομάδες ακατάτακτη, αντιδραστική και δυσπλασία-νεοπλασία. Από αυτούς οι πλέον χρήσιμοι είναι ο δείκτης κυτταρικού πολλαπλασιασμού Kι67, ο οποίος ανιχνεύει κύτταρα που

**Πίνακας 2.** Χαρακτηριστικά γαστρικής δυσπλασίας-νεοπλασίας.

<b>Ιστολογικά χαρακτηριστικά</b>	<b>Αντιδραστικός</b>	<b>Ακατάτακτος</b>	<b>LGD</b>	<b>HGD</b>
Επιφανειακή ωρίμανση	+	+/-	-	-
Θηλώδης αρχιτεκτονική	+/-	+/-	+/-	+/-
Βλενοπενία	+/-	+	+	++
Ανώμαλα αδένια	-	+/-	+	++
Συνωστισμός αδενίων	-	+/-	+	++
Ηθμοειδείς αδένες	-	-	-	+
Αύξηση αναλογίας πυρήνα/ πρωτοπλάσματος	+/-	+	++	+++
Ψευδοστιβάδωση	-	-/+	++	+++
Πυρηνικός πλειομορφισμός	-	+/-	+	++
Αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα	+	+	+	++
Ανώμαλες μιτώσεις	-	-	-/+	++
Φλεγμονή	++	+	+/-	+/-

βρίσκονται σε όλες τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου εκτός από τη φάση ηρεμίας –S φάση, το μεταλλαγμένο ογκοκατασταλτικό γονίδιο P53 και το MUC5AC ο οποίος είναι δείκτης διαφοροποίησης.<sup>14-17</sup>

**Διαφορική διάγνωση** πρέπει να γίνει μεταξύ της GEN και της αντιδραστικής υπερπλασίας των βοθρίων που συμβαίνει σε μία ποικιλία γαστριτίδων, στο πεπτικό έλκος, την παλινδρόμηση χολής ή τις αλλοιώσεις από ακτινοβολία/χημειοθεραπεία.<sup>18</sup> Πράγματι οι αλλοιώσεις αυτές αποτελούν μεγάλο πεδίο ασυμφωνιών στη διάγνωση ιδιαίτερα δε η διάκριση μεταξύ χαμηλόβαθμης GEN και αντιδραστικών αλλοιώσεων. Σε βλεννογόνο παρακείμενο έλκος ή σε χημική γαστροπάθεια μπορεί να παρατηρηθεί επιμήκυνση και ελίκωση γαστρικών βοθρίων, ελάττωση της βλέννης, υπερχρωμασία πυρήνων και αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα. Πάντως στη GEN έχουμε επιπλέον διάσπαση της χρωματίνης, άτυπες μιτώσεις και απώλεια του προσανατολισμού των κυττάρων. Επιπλέον στην ατυπία τη σχετιζόμενη με τη χημειοθεραπεία παρατηρούνται προέχοντα πυρήνια και κύτταρα με άφθονο ηωσινόφιλο ή διαυγές πρωτόπλασμα. Μερικές φορές - ιδιαίτερα σε μικρές και κακά προσανατολισμένες βιοψίες - η διάκριση μεταξύ δυσπλασίας και ενδοβλεννογονικού καρκινώματος ενδέχεται να είναι δύσκολη. Βιοψίες οι οποίες δείχνουν σοβαρά δυσπλαστικό επιθήλιο οριακό για αδενοκαρκίνωμα πρέπει να επαναλαμβάνονται, αν είναι απαραίτητο, ή αν θεωρούνται ύποπτες για διήθηση, να θεραπεύονται.

**Όσον αφορά τη διάγνωση οι οριακές περιπτώσεις είναι δύο κατηγοριών:**

## A) Μεταξύ οντοτήτων

1. Αντιδραστικές/αναγεννητικές αλλοιώσεις vs νεοπλασματικών αλλοιώσεων σε γενετικά μεταλλαγμένο βλεννογόνο όπου και προκύπτει το δίλημμα αν η συγκεκριμένη αλλοίωση έχει κίνδυνο εξέλιξης σε καρκίνωμα και χρήζει άμεσης αφαιρετικής θεραπείας ή παρακολούθησης. Η συμφωνία μεταξύ των παρατηρητών απέχει πολύ από το να είναι ικανοποιητική.<sup>10,19</sup> Τα προβλήματα προκύπτουν από την επάρκεια του υλικού και την περίπτωση η αρχιτεκτονική διαταραχή και η πυρηνική ατυπία να είναι στα όρια της αμφιβολίας. Γνωρίζοντας όμως ότι απουσιάζει η επιφανειακή ωρίμανση του βλεννογόνου στη νεοπλασία και χρησιμοποιώντας ένα δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού σαν τον Ki67 περιορίζουμε το πρόβλημα. Σε περίπτωση αμφιβολίας όμως, πρέπει να ληφθούν περισσότερες βιοψίες μετά θεραπεία για *HP* ή μετά από διακοπή των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs).<sup>11</sup>
2. Υψηλόβαθμη δυσπλασία (προκακοήθης) vs καρκινώματος (κακοήθης αλλοίωση). Ο βαθμός συμφωνίας είναι πολύ χαμηλός (1/3 των παθολογοανατόμων<sup>20</sup>). Το πρόβλημα είναι οι μικρές και κατακερματισμένες βιοψίες. Βιοψίες με σοβαρή δυσπλασία με συνυπάρχουσες θέσεις ύποπτες για διηθητικό καρκίνωμα πρέπει να επαναλαμβάνονται, αν είναι απαραίτητο, ή να θεραπεύονται.

## B) Μεταξύ βαθμών

Χαμηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία vs υψηλόβαθμης (65% συμφωνία).

Πάντως εξακολουθεί **ασυμφωνία** σε μη αποδεκτό βαθμό μεταξύ **βιοψίας** και **χειρουργικού παρασκευάσματος**. Αυτό οφείλεται στην πιθανότητα λάθους δείγματος, που μπορεί να παραβλέψει γειτονική διήθηση, δια τούτο στις περιπτώσεις ύποπτες για σοβαρότερη αλλοίωση η προσθήκη στην παθολογοανατομική διάγνωση της λέξης "τουλάχιστον- at least" είναι ευρέως αποδεκτή.<sup>19,21,22</sup>

Η αβεβαιότητα στη διάγνωση της GEN δύναται να περιορισθεί από την εξοκείωση των παθολογοανατόμων με τις μορφολογικές αλλαγές και από τη γνώση των περιορισμών στη διάγνωση, γεγονός που επιτυγχάνεται και με την εμπειρία. Πολλές φορές όμως η αβεβαιότητα για τον πλήρη ορισμό μιας μορφολογικής αλλοίωσης δεν είναι ένδειξη ανεπάρκειας, αλλά στοιχείο σωστής κρίσης. Επιπλέον, η απόλυτη συμμόρφωση με τις οδηγίες ταξινόμησης θεωρείται ακρογωνιαίος λίθος για τη σωστή διάγνωση. Σε περιπτώσεις διαγνώσεων με μεγάλο δείκτη ασυμφωνίας που χρήζουν διαφορετικής θεραπευτικής αντιμετώπισης, η γνώμη δεύτερου έμπειρου παθολογοανατόμου κρίνεται απαραίτητη. Είναι χαρακτηριστικό ότι το 1/2 των βιοψιών που διαγιγνώσκονται σαν δυσπλασία από γενικούς παθολογοανατόμους υποβαθμίζεται σε επανεκτίμηση από παθολογοανατόμους εξειδικευμένους στο πεπτικό.

Με την **ταξινόμηση της Βιέννης** υπάρχει σχετική συμφωνία στις διαγνώσεις μεταξύ των παρατηρητών και μεταξύ του αριθμού των κατηγοριών, ενώ για τις κατηγορίες 1, 4 και 5 οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι "clear cut".<sup>23</sup> Δεν πρέπει να ξεχνάμε όμως ότι οι παθολογικές αλλοιώσεις είναι συνεχόμενες, ανεξάρτητα αν για χρηστικούς λόγους κατηγοριοποιούνται. Επομένως, οριακές διαγνώσεις θα υπάρχουν ακόμη και με την πλήρη (?) κατανόηση των βιολογικών φαινομένων που υποκρύπτονται στις φαινοτυπικές αλλαγές. **Προς το παρόν τα ιστοπαθολογικά διαγνωστικά κριτήρια, βοηθούμενα από απλές ανοσοϊστοχημικές χρώσεις, θεωρούνται επαρκή και βάσει αυτών αποφασίζεται η θεραπεία.**

Τέλος, η στενή επικοινωνία Παθολογοανατόμων – Γαστρεντερολόγων θα έχει ως επακόλουθο τον περιορισμό των διαφορούμενων διαγνώσεων από τους πρώτους, τη σωστή λήψη των βιοψιών και γνώση των προβλημάτων εκτίμησης από τους δεύτερους.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. Am J Surg Pathol 1995;19:S37-S53.
2. Fox J, Wang T. Inflammation, atrophy and gastric cancer. J Clin Invest 2007;117: 60-69.
3. Appelman H. What is dysplasia in the gastrointestinal tract. Arch Pathol Lab Med 2005;129:170-173.
4. You WC, Blot WJ, et al. Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. Cancer Res 1993;53:1317-1321.
5. Lauwers G. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia and gastric carcinoma. J Clin Gastroenterol 2003;36:S37-S43.
6. Offerhaus GJ, Standt J, et al. Endoscopic screening for malignancy in the gastric remnant: the clinical significance of dysplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol 1984;37:748-754.
7. Ghandur-Mnaymeh L, Paz J, et al. Dysplasia of non-metaplastic gastric mucosa. A proposal for its classification and its possible relationship to diffuse type gastric carcinoma. Am J Surg Pathol 1988;12:96-114.
8. Dixon MF, Genta RM, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-1181.
9. Schlemper RJ, Itabashi M, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists. Lancet 1997;349:1725-1729.
10. Lauwers G, Shimizu M, et al. Evaluation of gastric biopsies for neoplasia. Differences between Japanese and Western pathologists. Am J Surg Pathol 1999;23:511-518.
11. Rugge M, Correa P, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol 2000;24:167-176.
12. Schlemper RJ, Riddell RH, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000;47:251-255.

13. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia. Vienna revised. *Gut* 2002;51:130-131.
14. Testino G, Cornaggio M. P53 protein expression in epithelial high grade dysplasia from the stomach. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:370-372.
15. Sugai T, Inomata M, et al. Analysis of mucin, P53 protein and Ki67 expression in gastric differentiated type intramucosal neoplastic lesions obtained from endoscopic mucosal resection samples. A proposal for a new classification of intramucosal neoplastic lesions based on nuclear atypia. *Pathol Int* 2004;54:425-436.
16. Bin Dong ,Yu Quan Xie, et al. Differences in biological features of gastric dysplasia, indefinite dysplasia, reactive hyperplasia and discriminant analysis of these lesions *World J Gastroenterol* 2005;11:3595-3600.
17. Babu S, Jayanthi V, et al. Expression profile of mucins (MUC2, MUC5AC and MUC6) in *Helicobacter pylori* infected preneoplastic and neoplastic gastric epithelium. *Mol Cancer* 2006;5:10.
18. Brien TP, Farraye FA, Odze RD. Gastric dysplasia –like epithelial atypia associated with chemoradiotherapy for esophageal cancer: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 15 cases. *Mod Pathol* 2001;14:389-396.
19. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S1-S27.
20. Sarela A, Scott N, et al. Diagnostic variation and outcome for high grade gastric epithelial dysplasia. *Arch Surg* 2005;140:644-649.
21. Schlemper R, Kato Y, Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis between Japanese and Western Pathologists. *J Gastroenterol* 2001;36:445-456.
22. Stolte M. The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal track. Advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 2002;442:99.
23. Hurlstone DP. Histopathology using the Vienna criteria: Clinical decision making is still adequate. *Gut* 2004;53:1545.