

ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΙΑΛΕΞΗ

**Επιτήρηση ασθενών με προνεοπλασματικές βλάβες
μετά από εκρίζωση**

Επιτήρηση ασθενών με προνεοπλασματικές βλάβες μετά από εκρίζωση

Νικολέττα Μάθου

Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α', «Κωνσταντοπούλειο» Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας

Ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Στη γαστρική καρκινογένεση, ο γαστρικός καρκίνος αναπτύσσεται σαν το τελικό στάδιο της αλληλουχίας χρόνιας γαστρίτιδας, ατροφικής γαστρίτιδας, εντερικής μεταπλασίας, δυσπλασίας (Correa's cascade).^{1,2} Η λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού (ΕΠ), οδηγεί σε χρόνια φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου και σε προοδευτική ανάπτυξη μεταπλαστικών αλλαγών.^{3,4} Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχει χαρακτηρίσει το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού ως καρκινογόνο, εντούτοις υπάρχουν πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Μόνο μια μειονότητα των ασθενών που έχουν λοίμωξη από το ΕΠ θα αναπτύξει γαστρικό καρκίνο, ενώ η εκρίζωση του ΕΠ σε αυτούς τους ασθενείς δε φαίνεται να προστατεύει πλήρως από τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου.^{3,16} Η ανεύρεση και η επιτήρηση ασθενών με προνεοπλασματικές βλάβες θα μπορούσε να οδηγήσει σε πρώιμη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου.⁵ Εντούτοις, ενώ η γαστρική ατροφία, η εντερική μεταπλασία και η επιθηλιακή δυσπλασία είναι συχνές καταστάσεις, δεν υπάρχουν επαρκείς διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, με αποτέλεσμα την καθολική ασυμφωνία στην κλινική πράξη.^{6,8}

Η **γαστρική ατροφία** χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση των φυσιολογικών αδενίων από μεταπλαστικούς αδένες ή ίνωση. Στην περίπτωση του εντερικού τύπου γαστρικού καρκίνου υπάρχει γαστρική ατροφία ακόμα και χωρίς εντερική μεταπλασία, δηλώνοντας προφανώς ότι αποτελεί ισχυρότερο προκαρκινωματώδη δείκτη από την εντερική μεταπλασία.⁷

Κλασικά έχουν περιγραφεί τρεις βασικοί τύποι **εντερικής μεταπλασίας** (EM): ο τύπος I (τέλεια EM) και οι τύποι II και III (ατελής EM). Σύμφωνα με αναδρομικές μελέτες, ο τύπος I παρουσιάζει μικρό κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου, εν αντιθέσει με τον τύπο III που έχει την πιο ισχυρή συσχέτιση. Εντούτοις, δεν είναι αποδεκτή η συσχέτιση του κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου και των υποτύπων της EM.⁹ Εναλλακτικά επίσης, έχει προταθεί ο καθορισμός της κατανομής της EM στο στομάχο παρά ο καθορισμός των υποτύπων της, σαν δείκτης υψηλότερης προγνωστικής αξίας ανάπτυξης καρκίνου. Έτσι η EM που αφορά το έλασσον τόξο από την καρδία μέχρι τον πυλωρό συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου από την εστιακή EM ή την EM που παρατηρείται κυρίως στο άντρο. Οι τρέχουσες συστάσεις περιλαμβάνουν την λεπτομερή και προσεκτική χαρτογράφηση όλου του στομάχου στους ασθενείς που επιλέγονται για παρακολούθηση, καθώς και λήψη επιπρόσθετων βιοψιών από κάθε ορατή βλάβη.¹⁰

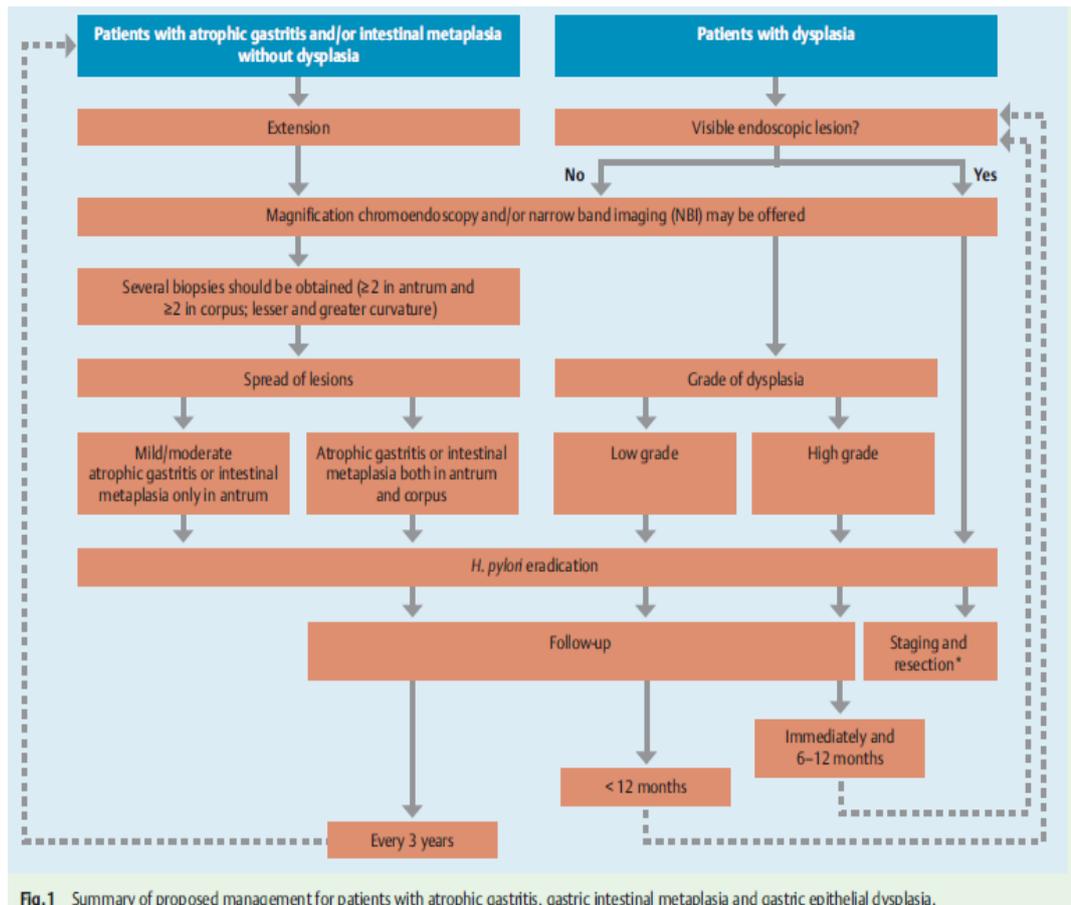
Η **δυσπλασία** ορίσθηκε σαν κατηγορηματικά νεοπλασματικό επιθήλιο που μπορεί να συσχετίζεται με ή να οδηγεί σε ανάπτυξη διηθητικού αδενοκαρκινώματος. Σήμερα χρησιμοποιείται η διπλή διαβάθμιση της δυσπλασίας σε χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη. Η συχνότητα εμφάνισης της δυσπλασίας κυμαίνεται παγκοσμίως από 9% έως 20% σε περιοχές υψηλού κινδύνου, όπως η Κολομβία και η Κίνα, σε 0,5% έως 3,75% στο Δυτικό Κόσμο, όπου η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου είναι πολύ χαμηλότερη.¹¹ Οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν δυσπλασία βρίσκονται στην έκτη με έβδομη δεκαετία της ζωής και είναι συχνότερα άνδρες. Η δυσπλασία μπορεί να ανευρεθεί σε οποιοδήποτε τμήμα του στομάχου, εντούτοις αναγνωρίζεται συχνότερα στο έλασσον τόξο και ειδικότερα στην περιοχή της γωνιαίας εντομής και του άντρου σε συνδυασμό με εντερική μεταπλασία.¹²

Η διάγνωση της γαστρικής δυσπλασίας σε ενδοσκοπικές βιοψίες προειδοποιεί το γαστρεντερολόγο ότι ο ασθενής έχει μια αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξει γαστρικό καρκίνο. Σύμφωνα με μελέτες, η χαμηλόβαθμη δυσπλασία υποχωρεί στο 38% με 75% των περιπτώσεων και επιμένει στο 19% με 50%, εν αντιθέσει με την υψηλόβαθμη δυσπλασία η οποία υποχωρεί μόνο στο 0% έως 16% των περιπτώσεων και επιμένει στο 14% με 58%. Ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος αναφέρεται σε ποσοστό 0% έως 23% των ασθενών με χαμηλόβαθμη δυσπλασία σε μέσο χρονικό διάστημα 10 μηνών έως 4 ετών, ενώ σε ασθενείς με υψηλόβαθμη δυσπλασία τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 60% με 85% των ασθενών σε ένα μέσο χρονικό διάστημα 4 με 48 μηνών.^{11,12} Ακόμα και στις περιπτώσεις

ενδοβλεννογονικού αδενοκαρκινώματος (διαφοροποιείται από την υψηλόβαθμη δυσπλασία από τη διήθηση στη επιθηλιακή βασική μεμβράνη), επειδή η πιθανότητα μετάστασης είναι πολύ περιορισμένη και οι λεμφαδένες προσβάλλονται σε ποσοστό μικρότερο του 10%, οι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπισθούν όπως οι ασθενείς με υψηλόβαθμη δυσπλασία, εάν υπάρχει αρνητικό για διήθηση ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και λεπτομερής λήψη επαρκών ενδοσκοπικών βιοψιών.

Συστάσεις επιτήρησης (Εικόνα 1)^{8,13}

1. Η συμβατική ενδοσκόπηση δε μπορεί να διαφοροδιαγνώσει με ακρίβεια μεταξύ φυσιολογικού βλεννογόνου και προνεοπλασματικής βλάβης (LE:2, RG:B)
2. Εξελιγμένες ενδοσκοπικές τεχνικές, όπως η μεγεθυντική χρωμοενδοσκόπηση και το NBI, βελτιώνουν τη δυνατότητα διάγνωσης των βλαβών αυτών (LE:2, RG:B)^{14,15}
3. Η ατροφική γαστρίτιδα και η εντερική μεταπλασία συχνά παρουσιάζουν ανομοιόμορφη κατανομή στο στόμαχο. Για επαρκή σταδιοποίηση των προνεοπλασματικών καταστάσεων συστήνεται η χαρτογράφηση των βλαβών σύμφωνα με το αναθεωρημένο Sydney System που προτείνει τη λήψη 5 (πέντε) γαστρικών βιοψιών: δύο από το άντρο (3εκ. από τον πυλωρό, έλασσον και μείζον τόξο), μία από τη γωνιαία εντομή και δύο από το σώμα (μία από το έλασσον τόξο και μία από τη μεσότητα του μείζονος τόξου).
4. Τα επίπεδα πεψινογόνου του ορού μπορούν να προβλέψουν την εκτεταμένη ατροφική γαστρίτιδα (LE:2, RG:C)
5. Ο ορολογικός έλεγχος για HP μπορεί να αποβεί χρήσιμος στον καθορισμό ασθενών υψηλού κινδύνου (LE:2, RG:C)
6. Η παρουσία κληρονομικού ιστορικού καρκίνου του στομάχου θα πρέπει να λαμβάνεται υπ'όψιν στην επιτήρηση ασθενών με προνεοπλασματικές βλάβες στομάχου (LE:2, RG:B)
7. Η εκρίζωση του HP επουλώνει τη μη ατροφική χρόνια γαστρίτιδα και μπορεί να οδηγήσει σε μερική υποστροφή την ατροφική γαστρίτιδα (LE:1, RG:B)¹⁶⁻¹⁹
8. Σε ασθενείς με εντερική μεταπλασία η εκρίζωση του HP δε φαίνεται να μπορεί να την αναστρέψει, αλλά ίσως μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη σε νεοπλασία, γιατί συστήνεται (LE:1, RG:B)¹⁷⁻¹⁹
9. Η εκρίζωση του HP προτείνεται σε ασθενείς με προηγηθείσα νεοπλασία μετά από ενδοσκοπική ή χειρουργική θεραπεία (LE:1, RG:A). Ελλιπείς είναι οι βιβλιογραφικές πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της εκρίζωσης του HP στην εξέλιξη της γαστρικής δυσπλασίας. Εντούτοις και οι ασθενείς με δυσπλασία ίσως ωφελούνται από την εκρίζωση λόγω μειωμένης συχνότητας εμφάνισης μετάχρονων βλαβών¹⁶⁻¹⁹
10. Ασθενείς με χρόνια γαστρική ατροφία ή εντερική μεταπλασία θα πρέπει να θεωρούνται αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Ασθενείς με εκτεταμένη ατροφία και/ή εκτεταμένη εντερική μεταπλασία θα πρέπει να επιτηρούνται ενδοσκοπικά (LE:2, RG:B) κάθε 3 (τρία) έτη (LE:4, RG:D). Εντούτοις, το κόστος-αποτελεσματικότητα αυτής της παρέμβασης θα πρέπει να αξιολογηθεί σε μελέτες. Ασθενείς με ήπια προς μέτρια ατροφία/εντερική μεταπλασία που περιορίζεται στο άντρο δεν χρειάζονται περαιτέρω επιτήρηση (LE:4, RG:D). Εάν υπάρχει λοίμωξη HP, θα πρέπει να δοθεί αγωγή εκρίζωσης, για την πρόληψη υψηλόβαθμης δυσπλασίας ή καρκίνου (LE:1, RG:B)
11. Ασθενείς με δυσπλασία χωρίς ορατή ενδοσκοπική βλάβη θα πρέπει να επιτηρούνται στενά είτε άμεσα είτε σε διάστημα 6-12 μηνών για υψηλόβαθμη δυσπλασία, ή 12 μηνών για χαμηλόβαθμη δυσπλασία (LE:2, RG:C). Οι ασθενείς με δυσπλασία ή καρκίνο σε ενδοσκοπικά ορατή βλάβη θα πρέπει άμεσα να σταδιοποιηθούν και να οδηγηθούν σε εκτομή.



Εικόνα 1 Προτεινόμενος αλγόριθμος επιτήρησης και θεραπείας ασθενών με προνεοπλασματικές βλάβες στομάχου (Dinis-Ribeiro et al. Endoscopy 2012;44: 74-94)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988;48:3554-3560.
2. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
3. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
4. Leung WK, Lin SR, Ching JY, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut* 2004;53:1244-1249.
5. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, et al. The long-term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;50:378-381.
6. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut* 2003;52:1111-1116.
7. El-Zimaity HM, Ota H, Graham DY, et al. Patterns of gastric atrophy in intestinal type gastric carcinoma. *Cancer* 2002;94:1428-1436.
8. Dinis-Ribeiro et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94.
9. El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, et al. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001;54:679-683.

10. W. Leung, J.Sung. Review article: intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1209-1216.
11. Glauwers, Asrivastava. Gastric Preneoplastic Lesions and Epithelial Dysplasia *Gastroenterol Clin N Am* 2007;36:813-829.
12. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, et al. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy* 2004;36:390-396.
13. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006;63:570-580.
14. Capelle LG, Haringsma J, da Vries AC et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci* 2010;55:3442-3448.
15. Alaboudy AA, Elbahrawy A, Matsumoto S, et al. Conventional narrowband imaging has good correlation with histopathological severity of *Helicobacter pylori* gastritis. *Dig Dis Sci* 2011;56:1127-1130.
16. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-128.
17. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2007;12:0232-0238.
18. Wang J, Xu L, Shi R et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83:253-260.
19. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME et al. Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:133-141.