

ΒΡΑΧΕΙΑ ΟΜΙΛΙΑ

Ομάδες – στόχοι παρακολούθησης προκαρκινωματώδων βλαβών του στομάχου. Ποιες και πότε

Ομάδες – στόχοι παρακολούθησης προκαρκινωματώδων βλαβών του στομάχου. Ποιες και πότε

Π. Αποστολόπουλος

Επιμελητής Α', Γαστρ/κή Κλινική ΝΙΜΤΣ

Αν και η συχνότητα του γαστρικού καρκίνου τις τελευταίες δεκαετίες προοδευτικά μειώνεται, η νόσος συνεχίζει να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως, αφού ευθύνεται για το 10% των θανάτων που οφείλονται σε νεοπλασματικές παθήσεις. Η τρέχουσα 5ετής επιβίωση των ασθενών είναι αρκετά δυσμενής και υπολογίζεται περί το 24%, αντανακλώντας το γεγονός ότι όταν τίθεται η διάγνωση, συνήθως η νόσος βρίσκεται σε αρκετά προχωρημένο στάδιο.

Η καλύτερη πολιτική μείωσης της θνητότητας είναι ο σχεδιασμός κατάλληλων προγραμμάτων πρόληψης, δηλαδή σωστής επιλογής (screening) και κατάλληλης παρακολούθησης (surveillance) ασθενών υψηλού κινδύνου, με σκοπό την πρόληψη και την διάγνωσή της σε ένα πρώιμο και πρακτικά ιάσιμο στάδιο της νόσου. Λαμβάνοντας υπόψη την διακύμανση της συχνότητας του γαστρικού καρκίνου, όχι μόνο μεταξύ ηπειρών αλλά και περιοχών στην ίδια χώρα, την φυσική του ιστορία, τα διαγνωστικά μέσα που διαθέτουμε, τις θεραπευτικές στρατηγικές και βέβαια όλα τα παραπάνω υπό το πρίσμα της αναλογίας κόστους-αποτελεσματικότητας, πολλά δυσεπίλυτα θέματα έχουν ανακύψει όσον αφορά την καταλληλότερη πολιτική πρόληψης της νόσου. Ο κατά Lauren εντερικού τύπου γαστρικός καρκίνος, ο συχνότερος ιστολογικός τύπος, αναπτύσσεται σταδιακά μέσω μιας πολύ καλά μελετημένης μακροχρόνιας διαδικασίας που περιλαμβάνει την χρόνια γαστρίτιδα, την ατροφία, την εντερική μεταπλασία και την δυσπλασία. Είναι γνωστό ότι κοινός παρονομαστής και εκλυτικός παράγοντας της όλης διαδικασίας, είναι η χρόνια *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) λοίμωξη. Τα ενδιάμεσα στάδια εξέλιξης της χρόνιας γαστρίτιδας προς γαστρικό καρκίνο, δηλαδή η ατροφία, η εντερική μεταπλασία και η δυσπλασία, αναφέρονται ως προκαρκινωματώδεις ή προνεοπλαστικές βλάβες. Έτσι θεωρητικά στόχος της πρόληψης θα έπρεπε να αποτελεί η μείωση (ή η εξάλειψη) της *H.pylori* λοίμωξης μέσω βελτίωσης των κοινωνικο-οικονομικών συνθηκών κυρίως στην παιδική ηλικία και η μαζική εκρίζωσή της σε ένα πρώιμο στάδιο πριν την εμφάνιση μη αναστρέψιμων ιστολογικών βλαβών. Επιπλέον στόχος της παρακολούθησης θα έπρεπε να αποτελούν όλοι οι ασθενείς με ήδη εγκατεστημένες προκαρκινωματώδεις ιστολογικές βλάβες, οι οποίες ως γνωστόν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικής κακοήθειας.

Παρ' όλα αυτά γνωρίζουμε ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια *H.pylori* λοίμωξη και προνεοπλασματικές βλάβες δεν θα αναπτύξουν ποτέ γαστρικό καρκίνο. Έτσι, μεταξύ των ασθενών με τέτοιου είδους βλάβες, αποτελεί ζητούμενο να καθορίσουμε επακριβώς, ποιους θα πρέπει να ελέγξουμε και να παρακολουθήσουμε, πότε να ξεκινήσει η επιλογή και ποια μέθοδος είναι η πλέον εύκολη και αποτελεσματική τόσο για την διάγνωση της νόσου, όσο και για την παρακολούθηση των ασθενών υψηλού κινδύνου. Σε χώρες ή

περιοχές με υψηλό επιπολασμό γαστρικού καρκίνου, όπως οι χώρες της ανατολικής Ασίας (Κίνα, Ιαπωνία, κα), φαίνεται λογικό και οικονομικά συμφέρον τα προγράμματα πρόληψης να απευθύνονται στο γενικό πληθυσμό. Όμως, σε δυτικές χώρες με μικρό επιπολασμό γαστρικού καρκίνου, το ποιους θα ελέγξουμε, με ποιο τρόπο και σε ποια ηλικία, με ποια κριτήρια θα επιλέξουμε εκείνους που πραγματικά χρειάζονται παρακολούθηση, κάθε πότε θα τους παρακολουθούμε και με ποιο τρόπο, αποτελούν ερωτήματα που δεν έχουν απαντηθεί.

Στην προσπάθεια να αναλύσουμε τα μέχρι σήμερα δεδομένα προκειμένου να διακρίνουμε ομάδες-στόχους παρακολούθησης προκαρκινωματωδών βλαβών θα χωρίσουμε τα βιβλιογραφικά δεδομένα σε δύο ενότητες: *A) Που βρισκόμαστε σήμερα*, δηλαδή να αναλύσουμε τις υπάρχουσες οδηγίες για την διαχείριση των ασθενών με προκαρκινωματώδεις βλάβες του στομάχου. *B) Που θα θέλαμε να είμαστε*, δηλαδή πως μεταξύ των ασθενών με προνεοπλασματικές βλάβες θα μπορούμε ίσως στο εγγύς μέλλον να διακρίνουμε τους ασθενείς εκείνους που πραγματικά κινδυνεύουν να αναπτύξουν γαστρικό καρκίνο, να καθορίσουμε τους αντικειμενικούς στόχους της παρακολούθησης και να αποφασίσουμε για τις τυχόν θεραπευτικές παρεμβάσεις που θα πρέπει να γίνουν.

A. Που βρισκόμαστε σήμερα

Η ατροφική γαστρίτιδα και η εντερική μεταπλασία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου, αφού αποτελούν το υπόστρωμα πάνω στο οποίο θα αναπτυχθούν η επιθηλιακή δυσπλασία και ο εντερικού τύπου γαστρικός καρκίνος. Ο αναφερόμενος κίνδυνος εξέλιξης της ατροφικής γαστρίτιδος και της εντερικής μεταπλασίας σε κακοήθεια κυμαίνεται μεταξύ 0%-1.8% και 0%-10%, ανά έτος, αντίστοιχα. Συνολικά ο κίνδυνος γαστρικού καρκίνου είναι πάρα πολύ μικρός για να δικαιολογήσει ενδοσκοπική παρακολούθηση σε όλους τους ασθενείς με τέτοιου είδους αλλοιώσεις και καλούμαστε να αναζητήσουμε επιπλέον παράγοντες κινδύνου.

Γνωρίζουμε ότι ο σχετικός κίνδυνος γαστρικής καρκινογένεσης σχετίζεται στενά με την εντόπιση των πιο πάνω βλαβών, την ιστολογική τους βαρύτητα και την έκταση τους στην γαστρική κοιλότητα.¹ Σε χώρες όπου το ποσοστό γαστρικού καρκίνου είναι υψηλό, η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα παρουσιάζει συνηθέστερα κατανομή πανγαστρίτιδος ή γαστρίτιδος του σώματος του στομάχου, ενώ στις δυτικές χώρες που εμφανίζουν χαμηλότερο ποσοστό γαστρικού καρκίνου, η ατροφική γαστρίτιδα απαντάται συνηθέστερα στο άντρο παρά στο σώμα και στο έλασσον τόξο συνηθέστερα παρά στο μείζον τόξο.²

Η εντερική μεταπλασία (EM) διακρίνεται σε πλήρη («λεπτού εντέρου» ή τύπου I) και ατελή («εντεροκολική» τύπου IIA/II και «παχέος εντέρου» τύπου IIB/III). Η ατελής EM συνδυάζεται με αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής.³ Επιπλέον ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής είναι ελάχιστος σε ασθενής με εστιακή EM, μεγαλύτερος σε ασθενείς με πιο εκτεταμένη EM (πολυεστιακή) περιοριζόμενη στο άντρο ή κατά μήκος του ελάσσονος τόξου και πολύ μεγάλος σε ασθενείς με διάχυτη κατανομή των βλαβών (άντρο και σώμα) (odds ratio [OR]=12.2 [95% CI 2.0-72.9]). Επιπλέον ο κίνδυνος είναι μεγάλος σε ασθενείς με την επονομαζόμενη “magenstrasse” κατανομή των βλαβών (odds ratio [OR]=5.7 [95% CI 1.3-26]), όπου οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις ανευρίσκονται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου από την καρδιά έως τον πυλωρό και είναι ιδιαίτερα συχνές στις λεγόμενες «μεταβατικές ζώνες» του γαστρικού βλεννογόνου (καρδιά-σώμα, σώμα-άντρο).⁴

Σχετικά πρόσφατα περιγράφηκε και ένα άλλο μοτίβο μεταπλασίας, η “spasmodic polyprotein-expressing metaplasia” (SPEM). Χαρακτηρίζεται από την έκφραση TFF2 σπασμολυτικού πολυπεπτιδίου, το οποίο συνδέεται με την εμφάνιση ατροφίας κυρίως των τοιχωματικών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου. Η SPEM, έχει χαρακτηριστική κατανομή και αφορά το σώμα και το θόλο του στομάχου. Εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την χρόνια *H.pylori* λοίμωξη και το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα και πιθανότατα αποτελεί ένα άλλο μονοπάτι εξέλιξης προς γαστρική κακοήθεια.⁵

Η δυσπλασία χαρακτηρίζεται από κυτταρική ατυπία, που αντανακλά την μη φυσιολογική διαφοροποίηση και την αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής των κρυπτών, χωρίς στοιχεία διήθησης του ιστού και ανήκει επίσης στις προκαρκινωματώδεις βλάβες του γαστρικού επιθηλίου. Τα αναφερόμενα ποσοστά εξέλιξης της δυσπλασίας σε γαστρικό καρκίνο κυμαίνονται ευρύτατα από 0% έως 73% ανά έτος, σε διάφορες μελέτες και αυτή η πολύ μεγάλη διακύμανση αντανακλά τις διαφορές στην ποιότητα και τον σχεδιασμό των μελετών, τις διαφορές της φυσικής ιστορίας της νόσου από πληθυσμό σε πληθυσμό (και κυρίως μεταξύ ανατολής και δύσης), αλλά κυρίως αντανακλά τις διαφορές ως προς την ταξινόμηση μεταξύ της επιθηλιακής δυσπλασίας των δυτικών και της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας των Ιαπώνων παθολογοανατόμων. Πάντως σε μια καλά σχεδιασμένη εθνική μελέτη σε μια δυτική χώρα (Ολλανδία) βρέθηκε ότι σχεδόν το 25% των ασθενών με υψηλόβαθμη δυσπλασία θα διαγνωσθούν με γαστρικό καρκίνο εντός του επομένου έτους της παρακολούθησης, ενώ μόλις το 7% των ασθενών με χαμηλόβαθμη δυσπλασία θα εμφανίσουν γαστρικό καρκίνο.⁶

Επιπλέον των ιστολογικών ευρημάτων, άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για πιο προχωρημένες βλάβες του γαστρικού επιθηλίου και ενδεχομένως ένταξη των ασθενών σε προγράμματα επιλογής και ενδοσκοπικής παρακολούθησης είναι: τρέχουσα ή παρελθούσα *H.pylori* λοίμωξη ($p < 0.05$), $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0.05$), το φύλο, η εθνικότητα, θετικό οικογενειακό ιστορικό γαστρικού καρκίνου, κατανάλωση αλκοόλ > 2 μον./ημ. και το κάπνισμα > 20 πακέτα/έτος.¹

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα και παρά τα όποια προβλήματα σχετικά πρόσφατα ανακοινώθηκε ένα διεθνές σύμφωνο συναίνεσης, το οποίο φέρει τις σφραγίδες της ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy), του EHS (European Helicobacter Study Group) και της ESP (European Society of Pathology) και των οποίων οι συστάσεις για τον χειρισμό των ασθενών με προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις του γαστρικού βλεννογόνου συνοψίζονται στην εικόνα 1.

B) Που θα θέλαμε να βρισκόμαστε

Σήμερα γνωρίζουμε πολύ καλά ότι στην συντριπτική του πλειοψηφία ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί μια χαρακτηριστική περίπτωση κακοήθειας που επάγεται από μια χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση, η οποία πυροδοτείται από ένα λοιμογόνο παράγοντα, το *H.pylori*, σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Οι τρέχουσες μοριακές γνώσεις μας για την παθογένεση του γαστρικού καρκίνου προέρχονται στην πλειοψηφία τους από επιδημιολογικές μελέτες και τουλάχιστον έως σήμερα οι γνώσεις αυτές δεν έχουν ενσωματωθεί στην κλινική πράξη και δεν έχουν επηρεάσει την αντιμετώπιση των ασθενών. Όμως είναι σίγουρο ότι έχουν βελτιώσει την κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών του γαστρικού καρκίνου και ορισμένοι θεραπευτικοί στόχοι και βιοδείκτες πρώιμης διάγνωσης και πρόγνωσης αρχίζουν να εντοπίζονται και να μελετώνται.

Τι ρόλο μπορεί να έχει η γενετική στη μάχη της έγκαιρης διάγνωσης και πρόγνωσης; Δεδομένης της ετερογένειας και της πολυπλοκότητας των παθογενετικών μηχανισμών γαστρικού καρκίνου, χρησιμοποιώντας την ίδια μέθοδο επιλογής και παρακολούθησης όλων των ασθενών με παρόμοιες βλάβες είναι σίγουρα πολύ δαπανηρή, αλλά πιθανότατα αναποτελεσματική. Η εξατομικευμένη ιατρική, που θα στηρίζεται στην ανάλυση του μοριακού προφίλ και που θα έχει σαν στόχο την διάκριση ασθενών ή ομάδων ασθενών με πραγματικά υψηλό κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου, θα είναι πολύ ελκυστική εξέλιξη. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας θα καταστεί ευκολότερο, γρηγορότερο και φθηνότερο να εντοπίσουμε γενετικούς επιτόπους υψηλού κινδύνου, που να είναι ειδικοί για ορισμένες ομάδες ασθενών, σε ορισμένες γεωγραφικές ζώνες. Νεότερες τεχνικές αναζήτησης γενετικών παραλλαγών, όπως η GWAS (genome-wide association study), έχουν ήδη αποκαλύψει και θα συνεχίζουν να αποκαλύπτουν γενετικούς δείκτες υψηλού κινδύνου.⁷ Παράλληλα καλά σχεδιασμένες επιδημιολογικές μελέτες σε ειδικούς πληθυσμούς θα μπορούν να αναδείξουν σε ποιους πληθυσμούς, ποιοι δείκτες είναι οι πιο κατάλληλοι και επιπλέον να καταδείξουν ποιες πληθυσμιακές ομάδες θα πρέπει να ελέγχονται και να παρακολουθούνται περιοδικά και ποιες όχι. Στην κλινική πράξη αυτό θα έχει ως αποτέλεσμα να καθορισθεί με σχετική ακρίβεια σε ποιόν ασθενή θα πρέπει να προσφέρουμε θεραπεία εκρίζωσης της *H.pylori* λοίμωξης, σε νεαρή ηλικία (π.χ. στην εφηβεία) πριν προλάβουν να αναπτυχθούν μη αναστρέψιμες βλάβες, όπως η γαστρική ατροφία και η εντερική μεταπλασία. Επιπλέον, μεταξύ των ασθενών με τις ήδη εγκατεστημένες χρόνιες βλάβες θα μπορούσαμε να διακρίνουμε ποιους ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούμε περιοδικά και ποιους όχι.⁸ Τέλος οργανωμένα προγράμματα ή ιατρικές πρακτικές μαζικής εκρίζωσης της *H.pylori* λοίμωξης με αβέβαια αποτελέσματα, υψηλό κόστος και αρνητικές συνέπειες (ανάπτυξη βακτηριδιακής αντοχής) θα εγκαταλειφθούν. Αυτός ο τύπος «εξατομικευμένης ιατρικής» είναι το μέλλον για τις περισσότερες ασθένειες και όλοι συμφωνούμε ότι προβλέπεται εξαιρετικά συναρπαστικός.

Βιβλιογραφία

1. Compare D, Rocco A, Nardone G. Screening for and surveillance of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2014; 38:13681-13691
2. de Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy* 2013; 45:249-256
3. Gutierrez-Gonzalez L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. *Dig Liver Dis* 2008; 40:510-522
4. Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: neglected links between gastroduodenal pathology and helicobacter ecology. *Gastroenterology* 1999; 116:1217-1229
5. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, et al. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2207-2210
6. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008; 134:945-952
7. McLean MH, El-Omar EM. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 11:664-674
8. Enomoto S, Maekita T, Ohata H, et al. Novel risk markers for gastric cancer screening: Present status and future prospects. *World J Gastroenterol* 2010; 12:381-387