

Histološke in molekularnogenetske značilnosti predrakavih sprememb pri kroničnem gastritisu

Histologic and molecular-genetic characteristics of precancerous lesions in chronic gastritis

Nina Zidar,¹ Nika Kojc,¹ Bojan Tepeš²

¹ Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

² Abakus medico d.o.o., Diagnostični center Rogaška, Rogaška Slatina

Korespondenca/ Correspondence:

Nina Zidar,
e: nina.zidar@mf.uni-lj.si

Ključne besede:

gastritis; predkanceroze; atrofija; metaplazija; displazija

Key words:

gastritis; precancerosis; atrophy; metaplasia; dysplasia

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2014;
83: 182–91

Prispelo: 29. jul. 2013,
Sprejeto: 14. nov. 2013

Izvleček

Kronični gastritis je kronično vnetje želodčne sluznice, ki ga lahko spremljajo tudi spremembe žlez. Najpogostejše je posledica okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*, redkejši vzroki so kemični dejavniki in avtoimunske mehanizmi. Dolgotrajni gastritis lahko privede do razvoja žleznega raka, kar je odvisno od dejavnikov okolja, virulentnosti bakterije *Helicobacter pylori* in gostiteljevega imunskega odziva. Večina žleznih rakov želodca je končni rezultat v dolgotrajnem večstopenjskem procesu preko znanih prekursorov (predkancerovnih) sprememb: atrofije, intestinalne metaplazije in displazije.

V procesu kancerogeneze prihaja do postopnih genetskih in epigenetskih sprememb. Njihova pogostost postopno narašča in je pri displaziji pogostejša kot pri atrofičnem gastritisu in intestinalni metaplaziji. Kljub poglobljenim raziskavam molekularnih mehanizmov, vpletenih v razvoj raka želodca, še ne poznamo molekularnih označevalcev, s pomočjo katerih bi zanesljivo opredelili bolnike z visokim tveganjem za razvoj karcinoma želodca.

Biopsija ostaja eden najzanesljivejših načinov za odkrivanje predkancerov želodca. Poleg natančne histološke ocene je pomembno ugotoviti tudi njihovo razširjenost, kar je mogoče samo takrat, kadar so biopsije odvzete in poslane v skladu s posodobljenim Sydneyskim protokolom. Za lažje razvrščanje bolnikov v skupine z različnim tveganjem za nastanek raka lahko uporabimo sistem za ocenjevanje OLGA (*angl.* Operative Link for Gastritis Assessment) ali OLGIM (*angl.* Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment).

Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo ter Slovensko združenje za patologijo in sodno medicino sta na svojih srečanjih sprejela smernice za endoskopsko in histološko

diagnosticiranje ter sledenje bolnikov s predkancerovami želodca, da bomo v Sloveniji odkrivali raka želodca v čim zgodnejšem stadiju in izboljšali petletno preživetje teh bolnikov.

Abstract

Chronic gastritis is an inflammatory condition of the gastric mucosa, which may include glandular alterations. It is most frequently caused by infection with *Helicobacter pylori*, a smaller proportion is related to chemical agents and autoimmune mechanisms. Chronic gastritis may lead to the development of gastric adenocarcinoma, depending on environmental factors, bacterial strain and host immune response. The vast majority of gastric adenocarcinomas are the final step in a complex cascade process of cancerogenesis involving sequential steps of precancerous lesions – atrophy, intestinal metaplasia and dysplasia.

The process of cancerogenesis is associated with progressive genetic and epigenetic alterations, these being more frequent in dysplasia than in atrophic gastritis and intestinal metaplasia. Despite extensive research of gastric cancerogenesis, there are no molecular markers to be used for detecting patients at risk for cancer development.

Biopsy remains among the most reliable ways of detecting gastric precancerous lesions. Apart from the correct histologic diagnosis, the assessment of topography is important. Biopsies must be taken according to the updated Sydney protocol. For further classifying patients at risk for gastric cancer, two systems have been developed: OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) and OLGIM (Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment).

Slovenian Society for Gastroenterology and Hepatology, and Slovenian Society for Pathology

and Forensic Medicine have accepted guidelines for endoscopic and histologic management of patients with gastric precancerosis. The aim of

these recommendations is to diagnose gastric cancer at an early stage and to improve survival of patients with gastric cancer in Slovenia.

Uvod

Gastritis je vnetje želodčne sluznice, ki ga lahko spremljajo tudi spremembe žlez. Za opredelitev gastritisa uporabljamo posodobljen Sydneyski sistem, ki izhaja iz starejših klasifikacij gastritisa. Na osnovi etiologije, histoloških sprememb in topografije (razširjenosti) sprememb deli gastritis v tri osnovne skupine: akutni, kronični gastritis in posebne oblike gastritisa.¹ S stališča predkanceroz je najpomembnejši kronični gastritis.

Kronični gastritis je najpogostejše etiološko povezan z okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* (HP), na drugem mestu so povzročitelji reaktivnega gastritisa/gastropatije (duodenogastrični refluks, zdravila in dražilne snovi v hrani). Redek, vendar pomemben vzrok kroničnega gastritisa so avtoimunski mehanizmi (avtoimunski gastritis).¹⁻³

Pri kroničnem gastritisu ocenjujemo v biopsiji predvsem štiri parametre: vnetje, atrofijo, metaplazijo in displazijo, ki so hkrati stopnje v modelu kancerogeneze, ki jo je leta 1980 predlagal P. Correa,⁴ in vodi v razvoj intestinalnega tipa karcinoma. Za opredelitev gastritisa je pomembno določiti razširjenost (topografijo) sprememb, kar je mogoče samo v primeru, če je bilo odvzeto ustrezno število biopsijskih vzorcev in če so bili poslani ločeno. Po Sydneyskem protokolu je potrebno vzeti dva biopsijska vzorca iz antruma in enega iz angularne gube ter dva vzorca iz korpusa želodca.¹

Večina (pribl. 90 %) primerov želodčnega raka se razvije po t. i. vnetni poti, stopenjsko, preko znanih prekursorov (predkancerovnih) sprememb: kronični gastritis → atrofija → metaplazija → displazija → karcinom.⁴⁻⁶ V prispevku obravnavamo značilnosti predkancerovnih sprememb želodčne sluznice.

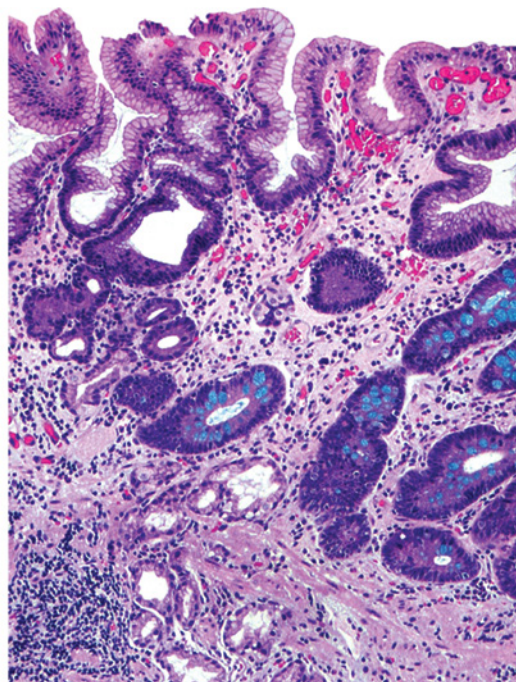
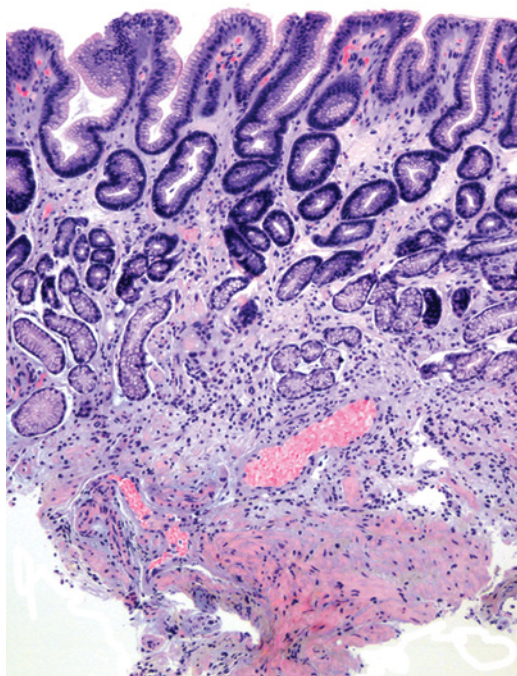
Žlezna atrofija

Žlezna atrofija je posledica propadanja žlez. Stopnjo žlezne atrofije ocenimo kot blago, zmerno ali hudo. Lahko zajame korpusno, antralno sluznico ali obe hkrati. Propadle oksintične ali antralne žleze lahko nadomesti vezivo (nemetaplastična atrofija) (Slika 1A) ali žleze, ki jih v tem področju normalno ni (metaplastična atrofija) (Slika 1B). Žleze so lahko razredčene tudi zaradi intenzivnega vnetja ali brazgotinjenja lamine proprije. Taka atrofija je samo navidezna in ni povezana s spremenjenim fenotipom in genotipom, zato s stališča tveganja za razvoj raka ni pomembna.⁷ Ocena, ali gre za pravo žlezno atrofijo, je možna šele po umiritvi vnetja (npr. po izkoreninjenju bakterije *Helicobacter pylori*–HP) ali po zaključenem celjenju po eroziji ali ulkusu. Pri vsakodnevnem delu je pogosto težko oceniti, ali gre za navidezno ali »pravo« žlezno atrofijo, zlasti pri blagih spremembah.

Atrofija je pri gastritisu zaradi bakterije HP (HP gastritis) prisotna predvsem v antrumu in angularni incizuri; na njen razvoj vplivajo številni dejavniki okolja (prehrana), virulentnost bakterije HP in imunski odziv gostitelja. V napredovalih oblikah so žarišča atrofije prisotna v antralni in korpusni sluznici (večžariščni atrofični gastritis). Pomemben, vendar redkejši vzrok atrofije je tudi avtoimunski gastritis, pri katerem prizadene atrofija predvsem oksintično sluznico v korpusu in fundusu.^{6,7}

Bolniki z atrofičnim gastritisom imajo večje tveganje za razvoj intestinalnega tipa karcinoma. V raziskavi, ki je zajela 22.365 nizozemskih bolnikov s kroničnim atrofičnim gastritisom, so ugotovili 0,1-odstotno letno incidenco raka.⁸ Bolniki z atrofijo želodca imajo tudi večje tveganje za razvoj nevroendokrinih tumorjev (karcinoida) želodca.⁷

Slika 1: Nemetaplastična atrofija želodčne sluznice: žleze so delno izginile, med razredčenimi žlezami je v lamini propriji pomnoženo vezivo (A). Metaplastična atrofija želodčne sluznice: propadle antralne žleze so delno nadomestile žleze intestinalnega tipa (B). Barvanje po Kreybergu.



Metaplazija

Metaplazija je ozdravljiva sprememba, pri kateri zrele celice ene vrste nadomestijo zrele celice druge vrste, ki jih običajno v tem področju ni. Metaplastične celice naj bi bile bolj odporne na škodljive dejavnike, ki sprožijo njihov nastanek. Pri kroničnem gastritisu se lahko razvije psevdopilorična, intestinalna in psevdopankreatična metaplazija. Klinično pomembni sta predvsem psevdopilorična in intestinalna metaplazija, ker sta povezani s povečanim tveganjem za razvoj karcinoma.^{2,7} Čeprav velja metaplazija (po odstranitvi sprožilnega dejavnika) za ozdravljivo spremembo, pa raziskave pri bolnikih z dolgotrajnim kroničnim gastritisom kažejo, da celo po izkoreninjenju HP intestinalna metaplazija ne izgine in jo zato uvrščajo med predkancerose.⁹⁻¹³

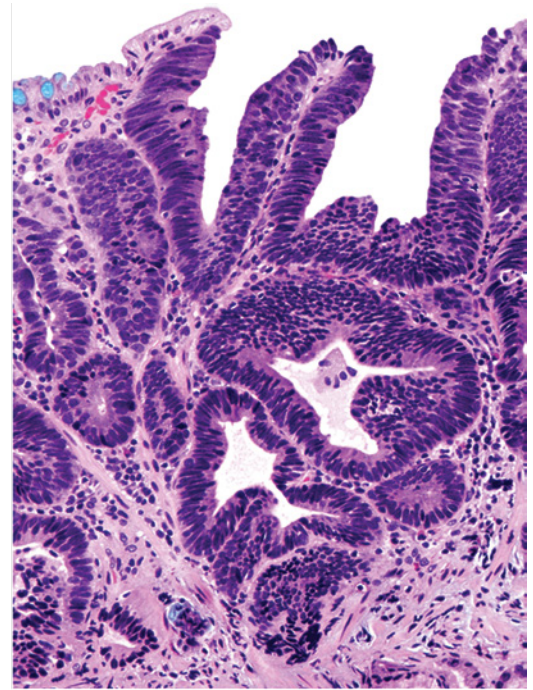
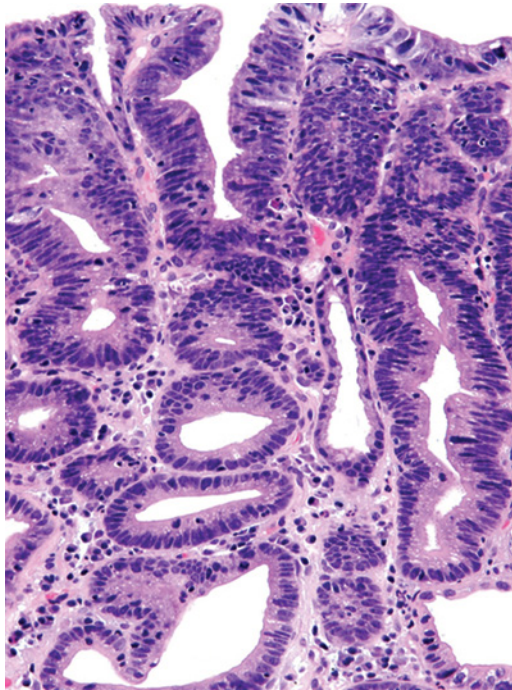
Pri psevdopilorični metaplaziji propadle oksintične žleze nadomestijo enostavnejše žleze, ki so podobne žlezam v antralni sluznici. Psevdopilorična metaplazija je verjetno identična v novejšem času opisani metaplaziji, ki izraža spazmolitični polipeptid SPEM (*angl.* spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia), kasneje imenovan TFF2 (*angl.* trefoil factor).¹⁴ Pojavi se v atrofični korpusni sluznici, zlasti pri avtoimunskem gastritisu, pa tudi pri HP gastritisu.¹⁵ Raziskave na poskusnih modelih kažejo, da ob okužbi

z bakterijo HP najprej propadajo parietalne celice, nato pride do transdiferenciacije zrelih glavnih celic in razvoja SPEM, ki lahko napreduje v IM, obe pa sta povezani z višjim tveganjem za razvoj karcinoma želodca.¹⁴⁻¹⁸

Psevdopilorične metaplazije oksintične sluznice brez dodatnih preiskav ne moremo ločiti od normalne antralne sluznice. Za to opredelitev potrebujemo podatek o mestu odvzema biopsije. Z dodatnimi preiskavami je sicer možno ločiti psevdopilorično metaplazijo od antralne (pilorične) sluznice, vendar so potrebne imunohistokemične preiskave, ki so drage in zamudne, zato jih v rutinski diagnostiki ne uporabljamo. Pri psevdopilorični metaplaziji bi imunohistokemično dokazali pepsinogen I, ki je prisoten v normalni oksintični sluznici, medtem ko gastrina, ki je prisoten v normalni antralni (pilorični) sluznici, pri psevdopilorični metaplaziji ne bi dokazali.⁷

Pri intestinalni metaplaziji (IM) propadle oksintične ali antralne žleze nadomestijo celice, ki so podoben tistim, ki so prisotne v črevesni sluznici. Na osnovi podobnosti metaplastičnega epitela z epitelom tankega ali debelega črevesa ločimo kompletno in inkompletno IM.¹⁹⁻²² Kompletna IM (tankečrevesna ali tip I) je podobna sluznici tankega črevesa, vsebuje zrele enterocite (absorptivne celice), Panethove in čašaste

Slika 2: Displazija intestinalnega tipa nizke (A) in visoke stopnje (B). Barvanje po Kreybergu.



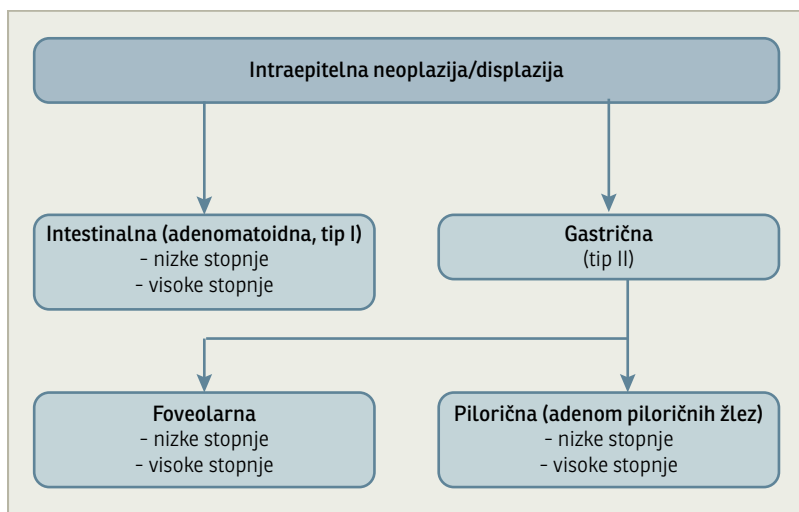
celice. Izloča sialomucine. Novejše raziskave so pokazale, da je v kompletni IM izražen intestinalni mucin MUC2, izražanje želodčnih mucinov (MUC1, MUC5AC, MUC6) pa je znižano. *Inkompletna IM* (tip IIA/II in tip IIB/III) je podobna sluznici debelega črevesa, ima malo ali nič absorptivnih celic, številne visokoprizmatske intermediarne celice, ki izločajo nevtralne in kisle sialomucine, in čašaste celice, ki izločajo sialomucine in včasih tudi sulfomucine. Pri nezreli IM tipa III izločajo intermediarne celice predvsem kisli sulfomucin, pri nezreli IM tipa II pa predvsem sialomucin. Za natančno opredelitev IM je potrebno uporabiti dodatne preiskave, npr. histokemično preiskavo »HID« (angl. high iron diamine) za določanje mucinov¹⁹⁻²¹ ali imunohistokemične preiskave. Pri inkompletni IM so izraženi gastrični mucini (MUC1, MUC5AC, MUC6) in intestinalni mucin MUC2. Ti vzorci kažejo, da ima inkompletna IM mešani gastrični in intestinalni fenotip, kar kaže na aberantni diferenciacijski program, ki ni podoben normalni sluznici prebavil.²³

Poznamo več vzorcev razporeditve in razširjenosti IM z različnim tveganjem za razvoj karcinoma. Cassaro in sod.²⁴ so analizirali 68 bolnikov s karcinomom želodca iz Kolumbije v Južni Ameriki, ki je dežela z visokim tveganjem, in opisali štiri vzorce IM:

1. fokalni (drobna žarišča IM ob mali krivini ob angularni incizuri ter tik nad in pod njo),
2. pretežno antralni (IM zajema večji del antruma vzdolž male in velike krivine, od angularne incizure do pilorusa),
3. »magenstrasse« (»želodčna cesta«) (IM se širi vzdolž male krivine od kardije do pilorusa in sega tudi do velike krivine prepilorično),
4. difuzni (IM zajema večji del sluznice želodca, razen fundusa).

Fokalni in pretežno antralni vzorec IM sta bila enako pogosta pri bolnikih s karcinomom in brez karcinoma želodca; večino je šlo za kompletno IM. Drobnost žarišč IM antralno torej niso povezana z visokim tveganjem za razvoj karcinoma. Pri difuznem vzorcu in vzorcu »želodčna cesta« so našli predvsem inkompletno IM in povezovali s karcinomom: pri difuznem je bil karcinom prisoten 6-krat pogosteje, pri »želodčni cesti« pa 12-krat pogosteje kot pri ostalih dveh vzorcih IM.

Bolniki z IM imajo večje tveganje za razvoj intestinalnega tipa karcinoma.^{8,24-27} V raziskavi, ki je zajela 61 707 nizozemskih bolnikov z IM, so ugotovili razvoj karcinoma pri 0,25 % bolnikov.⁸ Nekatere raziskave so pokazale, da je tveganje za razvoj karci-



Slika 3: Shematski prikaz različnih tipov intraepitelne neoplazije/displazije želodčne sluznice.

noma večje pri inkompletni IM kot pri kompletni IM,^{24,25,28-30} vendar nekatere druge raziskave tega niso potrdile.^{31,32} Po sodobnih priporočilih določanje tipa IM v rutinski biopsijski diagnostiki ni potrebno.

Napovedni pomen atrofije in intestinalne metaplazije ter ocenjevanje stopnje tveganja po sistemu OLGA in OLGIM

Razširjenost in razporeditev atrofije in metaplazije sta pomembni. Oba procesa se verjetno začneta na angularni gubi, na stičnici med korpusno (oksintično) in antralno sluznico in se širita v proksimalni in distalni smeri.³³ Atrofija je pogosto difuzna, metaplazija pa multifokalna.

Razširjenost atrofije in IM lahko ocenjujemo s serološkimi preiskavami – z določa-

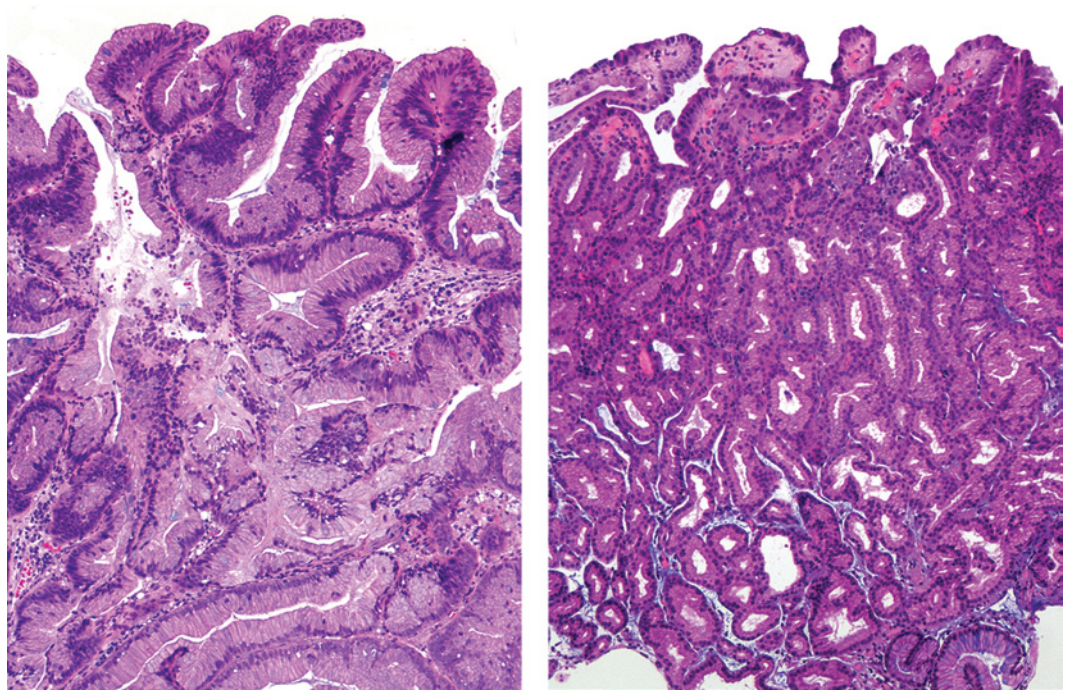
njem ravni pepsinogena I in pepsinogena II ter gastrina³⁴⁻³⁸, in z biopsijo, kar je možno samo v primeru, če so biopsije odvzete po Sydneyskem protokolu. Nekateri avtorji menijo, da tudi to ni dovolj in da bi bilo potrebno vzeti več biopsijskih vzorcev.^{26,39}

Za lažje razvrščanje bolnikov v skupine različnega tveganja za nastanek raka želodca sta bila razvita dva sistema ocenjevanja: OLGA (iz angl. Operative Link for Gastritis Assessment) in OLGIM (iz angl. Operative Link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment). Pri sistemu OLGA se ocenjuje razširjenost in topografija atrofije⁴⁰⁻⁴², pri sistemu OLGIM pa razširjenost in topografija IM⁴³, pri obeh posebej v korpusni in posebej v antralni sluznici. V vsakem biopsijskem vzorcu ocenimo delež atrofije ali IM (v odstotkih) v zajeti sluznici, nato izračunamo skupni delež posebej za antralno (vključno z incisuro angularis) in posebej za korpusno sluznico (vsota deležev, izražena v %, deljena s številom vzorcev). Na ta način izračunan delež atrofije oz. IM točkujemo: z 1 točko, če je prizadeto do 30 %, z 2 točkama, če je prizadeto več kot 30 in manj kot 60 %, ter s 3 točkami, če je prizadeto več kot 60 % sluznice. Za oba sistema je narejena tabela, v katero vnesemo dobljene točke za antralno in za korpusno sluznico in določimo stadij – od 0 do IV, z naraščujočim tveganjem za razvoj karcinoma (Tabela 1). Največje tveganje imajo bolniki s stadijem III in IV, ki zato potrebujejo endoskopsko in histološko kontrolo.

Tabela 1: Ocenjevanje stadija kroničnega gastritisa po sistemu OLGIM (prirejeno po: Capelle et al 2010). IM*: intestinalna metaplazija.

		KORPUS			
ANTRUM (vključno z incisuro angularno)	OCENA IM	Ni IM (0 točk)	Blaga IM (1 točka)	Zmerna IM (2 točki)	Huda IM (3 točke)
	Ni IM (0 točk)	STADIJ 0	STADIJ I	STADIJ II	STADIJ II
	Blaga IM (1 točka)	STADIJ I	STADIJ I	STADIJ II	STADIJ III
	Zmerna IM (2 točki)	STADIJ II	STADIJ II	STADIJ III	STADIJ IV
	Huda IM (3 točke)	STADIJ III	STADIJ III	STADIJ IV	STADIJ IV

Slika 4: Gastrični tip displazije: foveolarna displazija nizke stopnje (A) in adenom piloričnih žlez (pilorična displazija) (B). Barvanje po Kreybergu.



Oba sistema imata svoje prednosti in slabosti. Zagovorniki sistema OLGA menijo, da je atrofija bolj zanesljiv napovedni dejavnik za razvoj raka kot IM. Zagovorniki sistema OLGIM pa dokazujejo, da so merila za ocenjevanje atrofije slabo opredeljena in je zato skladnost med patologi pri ocenjevanju atrofije nizka.⁴³⁻⁴⁷ Zatrjujejo tudi, da je IM lažje objektivno oceniti, zato obstaja med patologi boljša skladnost pri določanju IM kot pri določanju atrofije.^{1,48} Sistema OLGA in OLGIM med patologi nista bila široko sprejeta, saj predstavljata dodatno obremenitev.

Displazija/intraepitelijska neoplazija želodčne sluznice

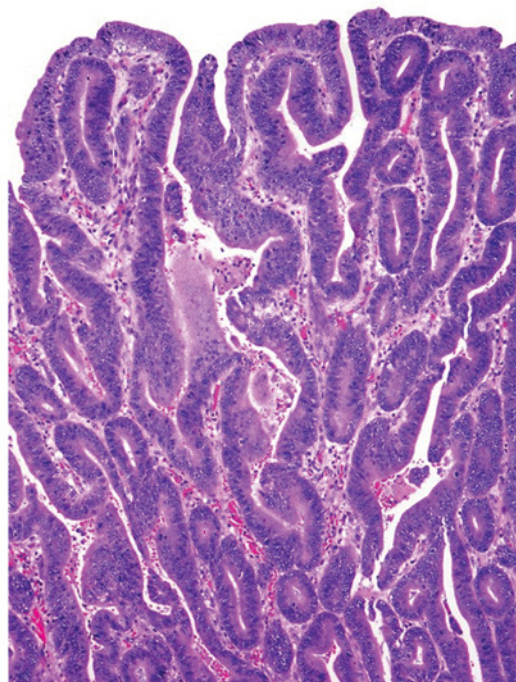
Displazija je definirana kot histološko neoplastični epitel brez znakov invazije in je predkancerозна sprememba v ožjem smislu. V Klasifikaciji Svetovne zdravstvene organizacije uporabljajo kot sinonim za displazijo izraz »intraepitelna neoplazija«.⁴⁹

Displazijo prepoznamo po celičnem in jedrnem polimorfizmu, atipijah in povečani mitotski aktivnosti. V novejšem času se je uveljavila dvostopenjska klasifikacija – na displazijo nizke in visoke stopnje, namesto starejšega trostopenjskega sistema, po katerem smo displazijo opredelili kot nizke,

zmerne ali hude stopnje.⁵⁰ Za displazijo nizke stopnje so značilne blage arhitekturne nepravilnosti, blage do zmerno celične in jedrne atipije, jedra ležijo bazalno, mitotska aktivnost je blago do zmerno povečana (Slika 2A). Pri displaziji visoke stopnje so neoplastične celice kubične in ne visokoprizmatске, z visokim razmerjem med jedrom in citoplazmo, imajo izrazite nukleole, bolj izražene arhitekturne nepravilnosti, številne mitoze, lahko patološke, jedra segajo v luminalni del celice (Slika 2B).^{50,51}

Displazija je lahko intestinalnega, gastričnega (Slika 3) ali mešanega (hibridnega) tipa.^{49,50} Intestinalni tip displazije (adenomatozna displazija, tip I) je pogostejši in je podoben displaziji v črevesni sluznici: tubulne in/ali resičaste žlezne strukture, grajene iz atipičnih visokoprizmatških epitelnih celic s hiperkromnimi jedri, psevdostратifikacijo in zmanjšano mucinsko sekrecijo (Slika 2). Gastrični tip displazije (tip II) je redkejši in se deli na foveolarno in pilorično displazijo. *Foveolarna displazija* je grajena iz kubičnih celic, ki imajo lahko obilno svetlo citoplazmo ali pa so eozinofilne, z apikalnim mucinom. Merila za nizko in visoko stopnjo displazije so pri foveolarni displaziji slabo opredeljena. Pri displaziji nizke stopnje so celice podobne foveolarnim epitelnim celicam normalne sluznice, jedra so podolgo-

Slika 5: Polipoidna displazija (adenom): velik resičasti krhek polip v antrumu (A). Histološko je grajen iz displastičnih tubulnih struktur in je podoben adenomu debelega črevesa in danke (B). Barvanje po Kreybergu.



vata, z blago izraženo psevdostifikacijo (Slika 4A). Pri displaziji visoke stopnje so displastične žleze kompleksne, različnih oblik in velikosti in tvorijo papilarne poganjke v svetlino žlez. *Pilorična displazija* (adenom piloričnih žlez) je grajena iz drobnih kubičnih žlez z okroglimi jedri in eozinofilno citoplazmo in običajno zelo blagimi atipijami (Slika 4B).^{2,7,49}

Za ločevanje obeh oblik displazije lahko uporabimo imunohistokemične preiskave. Intestinalni tip displazije izraža MUC2, CD10 in CDX2, gastrični pa MUC5A in MUC6, izražanje CDX2 je znižano, CD10 pa ni izražen.^{52,53}

Endoskopsko (makroskopsko) je displazija lahko ploščata, polipoidna (Slika 5) ali pod ravnijo okolne sluznice. V Evropi in Ameriki makroskopsko/endoskopsko vidne spremembe (običajno polipoidne) z displazijo imenujejo adenom, po japonskih kriterijih pa je adenom vsaka sprememba z displazijo, ne glede na makroskopski videz.⁷

Bolniki z displazijo imajo večje tveganje za razvoj adenokarcinoma ali sinhroni adenokarcinom želodca. V raziskavi, v kateri so 5 let sledili 7616 bolnikov z blago do zmerno displazijo in 562 bolnikov displazijo visoke stopnje, se je karcinom razvil pri 0,6 % bolnikov z displazijo nizke stopnje in pri 6 % bolnikov z displazijo visoke stopnje.⁸

Molekularnogenetske značilnosti predrakavih sprememb pri kroničnem gastritisu

Okužba s HP je ključni dogodek v kompleksnem stopenjskem procesu, ki v 1–3 % vodi v nastanek karcinoma želodca. V kancerogenezi prihaja do postopnih genetskih in epigenetskih sprememb, ki se zrcalijo kot spremembe na ravni DNA, genomska nestabilnost in kot epigenetske alteracije.^{54–56}

Klinično-patološke raziskave in poskusi na živalih so pokazali, da okužba s HP v povezavi z mononuklearnoceličnim vnetnim infiltratom v želodčni sluznici privede do genetskih in epigenetskih sprememb, na katere vplivajo virulenca HP, imunski odziv in genetska nagnjenost.⁵⁵ Na stopnji kroničnega gastritisa (brez atrofije) prihaja v glavnem do epigenetskih sprememb, ki so po prenehanju toksičnega dejavnika (izkoreninjenju HP) ozdravljive.^{55,57} Dolgotrajna okužba s HP v povezavi s kroničnim vnetjem, ki se morfološko kaže z atrofijo sluznice in IM, poleg epigenetskih povzroči tudi genetske spremembe, ki tudi po izkoreninjenju HP večinoma niso več ozdravljive. Med genetskimi spremembami poleg mutacij DNA, ki privedejo do inaktiviranja tumor zavirajočih genov in aktiviranje onkogenov, omenjajo tudi obe različici ge-

nomske nestabilnosti – mikrosatelitno nestabilnost (MSI) in kromosomsko nestabilnost, ki vključuje izgubo heterozigotnosti.^{58,59} Ker se atrofija sluznice želodca običajno pojavlja hkrati z IM, se obe sicer morfološko ločeni stopnji pri proučevanju molekularnih mehanizmov in vzorcev genskega izražanja večinoma obravnavata skupaj.

Pogostost večine genetskih in epigenetskih sprememb postopno narašča vzdolž kaskadne strukture in so v displaziji/adenomu pogostejše v primerjavi z IM in atrofičnim gastritisom. Mutacije v posameznih genih, npr. *APC*, *p53* in *HER 2*, pa se značilno pojavljajo šele v povezavi z displazijo/adenomom in igrajo pomembno vlogo v kasnejših stopnjah karcinogeneze.^{57,60,61}

V IM se prvič v stopenjskem procesu pojavljajo stalne spremembe ne le na epigenetski, ampak tudi na genetski ravni, zato jo uvrščajo med predkanceroze.^{25,58,62-64} Vse več je dokazov o klonski naravi metaplastičnih žlez, pri čemer se en klon z isto osrednjo mutacijo s cepljenjem žlez razširi po želodčni sluznici, klonalno naravo pa so potrdili tudi pri napredovanju v displazijo.^{65,66}

Za preprečevanje adenokarcinoma želodca je ključno čim hitrejšo učinkovito izkoreninjenje HP, saj prepreči poškodbe DNA v povezavi z oksidativnim stresom in nastanek stabilnih epigenetskih in genetskih sprememb, ki lahko privedejo do nastanka karcinoma.^{50,59} Novejše raziskave so pokazale, da je reverzibilnost sprememb in prekinitev kaskadne reakcije po izkoreninjenju povezana predvsem s ponovnim uravnavanjem apoptoze, ki jo nadzira K-ras.⁶²

Kljub razsežnim in poglobljenim raziskavam molekularnih mehanizmov, vpletenih v karcinogenezo raka želodca, še ne poznamo

specifičnih molekularnih označevalcev, s katerim bi zanesljivo opredelili bolnike z visokim tveganjem za razvoj karcinoma želodca. Med obetavnejšimi označevalci omenjajo status MSI iz biopsijskih vzorcev bolnikov z atrofičnim gastritisom in detekcijo genetske nestabilnosti v vzorcih z IM, vendar so ti označevalci relativno kompleksni in niso primerni za rutinske preiskave.^{63,67}

Zaključki

Večina primerov raka želodca nastane kot končni rezultat v dolgotrajnem kompleksnem večstopenjskem procesu preko znanih prekursorskih (predkanceroznih) sprememb: atrofije, IM in displazije. Patolog mora zato poznati značilnosti teh predstopenj (predkancerov) in jih ocenjevati v skladu s sodobnimi priporočili. Pogoji za uspešno odkrivanje in ocenjevanje prekancerov želodčne sluznice je jemanje zadostnega števila biopsijskih vzorcev in pravilno pošiljanje biopsij v skladu s posodobljenim Sydneyskim protokolom. Da bi lažje ocenili stopnjo tveganja in odkrili bolnike z visokim tveganjem za razvoj raka, želimo v Sloveniji uvesti tudi ocenjevanje biopsij po sistemu OLGIM. Smernice za endoskopsko in histološko diagnosticiranje ter sledenje bolnikov s predkancerozami želodca sta sprejeli Slovensko združenje za gastroenterologijo in hepatologijo ter Slovensko združenje za patologijo in sodno medicino na svojih srečanjih v letih 2012 in 2013⁶⁸. Smernice so usklajene z mednarodnimi priporočili, ki so bila l. 2012 objavljena v revijah *Endoscopy*⁶⁹ in *Virchows Archiv*⁷⁰. Na ta način si prizadevamo, da bi v Sloveniji odkrivali raka želodca v čim zgodnejšem stadiju in izboljšali petletno preživetje teh bolnikov.

Literatura

1. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International workshop on the histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1161–81.
2. Fenoglio-Preiser CM. *Gastrointestinal pathology: an atlas and text.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott; 2008.
3. Strickland RG. The Sydney system: autoimmune gastritis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1991; 6: 238–43.
4. Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three etiologic entities. *Front Gastrointest Res.* 1980; 6: 98–108.
5. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multi-step and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992; 52: 6735–40.
6. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter*

- pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345: 784–9.
7. Tan D, Lauwers GY. Advances in surgical pathology: Gastric cancer. Lippincott: Philadelphia, 2010.
8. De Vries AM, van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, de Vries E, Meijer Ga, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in Netherlands. *Gastroenterology.* 2008; 234: 945–52.
9. Tepeš B, Kavčič B, Zaletel-Kragelj L, Gubina M, Ihan A, Poljak M, et al. Two-to four-year histologic follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *J Pathol.* 1999; 188: 24–9.
10. Sung JJ, Lin SR, Ching JY. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective randomized study. *Gastroenterology.* 2000; 119: 7–14.
11. Rocco A, Suriani R, Cardesi E, Venturini I, Mazzucco D, Nardone G. Gastric atrophy and intestinal metaplasia changes 8 years after *Helicobacter pylori* eradication. A blind, randomized study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2002; 48: 175–8.
12. Ito M, Haruma K. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a 5- year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16: 1449–56.
13. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter.* 2007; 12 Suppl 2: 32–8.
14. Goldenring JR, Nam KT, Wang TC, Mills JC, Wright NA. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138: 2207–10.
15. Schmidt PH, Lee JR, Joshi V, Playford RJ, Poulosom R, Wright NA, Goldenring JR. Identification of a metaplastic cell lineage associated with human gastric adenocarcinoma. *Lab Invest.* 1999; 79: 639–46.
16. Yamaguchi H, Goldenring JR, Kaminishi M, Lee JR. Identification of spasmolytic polypeptide expressing metaplasia (SPem) in remnant gastric cancer and surveillance postgastrectomy biopsies. *Dig Dis Sci.* 2002; 47: 573–8.
17. Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPem and its standing in the preneoplastic process. *Gastric Cancer.* 2009; 12: 189–97.
18. Goldenring JR, Nam KT. Oxyntic atrophy, metaplasia, and gastric cancer. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2010; 96: 117–31.
19. Jass JR, Filipe MI. A variant of intestinal metaplasia associated with gastric carcinoma: a histochemical study. *Histopathol.* 1979; 3: 191–9.
20. Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathol.* 1980; 4: 271–9.
21. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981; 13: 931–9.
22. Bodger K, Campbell F, Rhodes JM. Detection of sulfated glycoproteins in intestinal metaplasia: a comparison of traditional mucin staining with immunohistochemistry for the sulfo-Lewis carbohydrate epitope. *J Clin Pathol* 2003; 56: 703–8.
23. Reis CA, David L, Correa P, Carneiro F, de Bolós C, Garcia E, et al. Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res* 1999; 59: 1003–7.
24. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1431–8.
25. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Juteršek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994; 57: 324–9.
26. el-Zimaity HMT, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney system. *Hum Pathol* 1999; 30: 72–7.
27. Leung WK, Lin, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244–9.
28. Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990; 31: 1097–104.
29. 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: 1110–3.
30. Tosi P, Filipe MI, Luzi P, Miracco C, Santopietro R, Lio R, Sforza V, Barbini P. Gastric intestinal metaplasia type III cases are classified as low-grade dysplasia on the basis of morphometry. *J Pathol* 1993; 169: 73–8.
31. Ramesar KC, Sanders DS, Hopwood D. Limited value of type III intestinal metaplasia in predicting risk of gastric carcinoma. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1287–90.
32. Conchillo JM, Houben G, de Bruïne A, Stockbrügger R. Is type III intestinal metaplasia an obligatory precancerous lesion in intestinal-type gastric carcinoma? *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 307–12.
33. Rugge M, Cassaro M, Pennelli G, Leandro G, Di Mario F, Farinati F. Atrophic gastritis: pathology and endoscopy in the reversibility assessment. *Gut* 2003; 52: 1387–8.
34. Graham DY, Kato, Asaka M. Gastric endoscopy in the 21st century: appropriate use of an invasive procedure in the era of non-invasive testing. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 497–503.
35. Sipponen P, Graham DY. Importance of atrophic gastritis in diagnostics and prevention of gastric cancer: application of plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 2–10.
36. Dinis-Ribeiro M, da Costa-Pereira A, Lopes C, Barbosa J, Guilherme M, Moreira-Dias L, et al. Validity of serum pepsinogen I/II ratio for the diagnosis of gastric epithelial dysplasia and intestinal metaplasia during the follow-up of patients at risk for intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Neoplasia* 2004; 6: 449–56.
37. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 735–9.
38. Ren JS, Kamangar F, Qiao YL, Taylor PR, Liang H, Dawsey SM, et al. Serum pepsinogens and risk of gastric and oesophageal cancers in the General Population Nutrition Intervention Trial cohort. *Gut* 2009; 58: 636–42.
39. Genta RM, Rugge M. Assessing risks for gastric cancer: New tools for pathologists. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 5622–7.
40. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol.* 2005; 36: 228–33

41. Rugge M, Genta RM; OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology*. 2005; 129: 1807–8.
42. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giamacelli L, Fassan M, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinicopathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31: 1104–11.
43. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010; 71: 1150–8.
44. Tepeš B, Ferlan-Marolt V, Juteršek A, Kavčič B, Zaletel-Kragelj L. Interobserver agreement in the assessment of gastritis reversibility after *Helicobacter pylori* eradication. *Histopathol*. 1999; 34: 124–33.
45. el-Zimaity HMT, Graham DY, Al-Assi MT, Malaty H, Karttunen TJ, Graham DP, et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum Pathol*. 1996; 27: 35–41.
46. Chen XY, van der Hulst RW, Bruno MJ, van der Ende A, Xiao SD, Tytgat GN, et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J Clin Pathol*. 1999; 52: 612–5.
47. Offerhaus GJ, Price AB, Haot J, ten Kate FJ, Sipponen P, Fiocca R, et al. Observer agreement on the grading of gastric atrophy. *Histopathol*. 1999; 34: 320–5.
48. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Sanchez L, Halperin D, Ley C, et al. Interobserver variability in application of the revised Sydney classification for gastritis. *Hum Pathol*. 1999; 30: 1431–4.
49. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. World Health Organization classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC Press, 2010.
50. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut*. 1999; 45: 784–90.
51. Goldstein NS, Lewin KJ. Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. *Hum Pathol*. 1997; 28: 127–33.
52. Park do Y, Srivastava A, Kim GH, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Zukerberg LR, et al. Adenomatous and foveolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32: 524–33.
53. Park do Y, Srivastava A, Kim GH, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Zukerberg LR, et al. CDX2 expression in the intestinal-type gastric epithelial neoplasia: frequency and significance. *Mod Pathol*. 2010; 23: 54–61.
54. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of gastric cancer and its precursor lesions. *Clin N Am*. 2013; 42: 261–84.
55. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ*. 2004; 157: 327–49.
56. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature*. 1998; 396: 643–9.
57. Gologan, Graham, Sepulveda AR. Molecular markers in *Helicobacter pylori*-associated gastric carcinogenesis. *Clin Lab Med*. 2005; 25: 197–222.
58. Zaky AH, Watari J, Tanabe H, Sato R, Moriichi K, Tanaka A, et al. Clinicopathologic implications of genetic instability in intestinal-type gastric cancer and intestinal metaplasia as a precancerous lesion: proof of field cancerization in the stomach. *Am J Clin Pathol*. 2008; 129: 613–21.
59. Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P. Review article: *Helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 261–70.
60. Feng CW, Wang LD, Jiao LH, Liu B, Zheng S, Xie XJ. Expression of p53, inducible nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in gastric precancerous and cancerous lesions: correlation with clinical features. *BMC Cancer*. 2002; 29: 2–8.
61. Fassan M, Mastracci L, Grillo F, Zagonel V, Bruno S, Battaglia G, et al. Early HER2 dysregulation in gastric and oesophageal carcinogenesis. *Histopathol*. 2012; 61: 769–76.
62. Watari J, Tanaka A, Tanabe H, Sato R, Moriichi K, Zaky A, et al. K-ras mutations and cell kinetics in *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: a comparison before and after eradication in patients with chronic gastritis and gastric cancer. *J Clin Pathol*. 2007; 60: 921–6.
63. Kashiwagi K, Watanabe M, Ezaki T, Kanai T, Ishii H, Mukai M, et al. Clinical usefulness of microsatellite instability for the prediction of gastric adenoma or adenocarcinoma in patients with chronic gastritis. *Br J Cancer*. 2000; 82: 1814–8.
64. Sugano K. Premalignant conditions of gastric cancer. *J Gastroenterology Hepatol*. 2013; 28: 906–11.
65. Gutierrez-Gonzalez L, Graham TA, Rodriguez-Justo M, Leedham SJ, Novelli MR, Gay LJ, et al. The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1251–60.
66. McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, Rodriguez-Justo M, Deheragoda M, Leedham SJ, et al. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. *Gastroenterology*. 2008; 134: 500–10.
67. Kim JS, Chung WC, Lee KM, Paik CN, Lee KS, Kim HJ, Kim YW, et al. Association between Genetic Instability and *Helicobacter pylori* Infection in Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 360929.
68. Tepeš B, Zidar N. Priporočila za endoskopsko in histološko spremljanje bolnikov s kroničnim gastritisom in prekancerozami želodca. Poslano v Zdravn Vestn.
69. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al; MAPS Participants. 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.
70. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al; MAPS Participants. 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). *Virchows Arch*. 2012; 460: 19–46.