



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ»
ΠΕΡΙΟΔΟΣ 2018-2020

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ
«Η ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ
ΣΤΟΝ ΤΟΠΙΚΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Κ.Γ. ΤΟΥΤΟΥΖΑΣ

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΥ ΜΑΡΙΑ-ΜΑΛΒΙΝΑ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
ΑΜ: 20181085

ΑΘΗΝΑ 2020

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών της Ιατρικής Σχολής Αθηνών «Χειρουργική Ογκολογία» για την περίοδο 2018-2020, υπό την επίβλεψη του καθηγητή κ. Τούτουζα Κωνσταντίνου.

Η διενέργεια μιας διπλωματικής εργασίας είναι μια διαδικασία που απαιτεί συνέπεια, χρόνο, κόπο και σωστή καθοδήγηση. Για την άριστη περάτωση αυτού του σκοπού χρειάστηκε η συνεργασία μιας ομάδας ανθρώπων, τους οποίους θα επιθυμούσα να ευχαριστήσω.

Εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου στον Διευθυντή και Καθηγητή κ. Ζωγράφο Γεώργιο, ο οποίος με την επιμονή και το ενδιαφέρον του με προέτρεψε να συμμετάσχω στο Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών. Η στήριξή του ήταν παρούσα σε όλα τα στάδια της εκπαίδευσής μου και με τις πολύτιμες συμβουλές του υπήρξε αρωγός της προσπάθειάς μου. Ευχαριστώ ακόμη και τον καθηγητή κ. Πολυμενέα Γεώργιο, ο οποίος, μαζί με τον καθηγητή Ζωγράφο, με τόση θέρμη μας υποδέχτηκε στους κόλπους της Χειρουργικής Ογκολογίας και μοιράστηκε μαζί μας τις γνώσεις και τις συμβουλές του.

Ένα ευχαριστώ θα ήταν λίγο για να εκφράσω την τύχη που είχα να συνεργαστώ με τον καθηγητή κ. Τούτουζα Κωνσταντίνο. Τον ευχαριστώ τόσο για το χρόνο και τον κόπο του, όσο και για την καθοδήγηση και την έμπνευση που μας προσφέρει απλόχερα. Η εκπαίδευσή μου χωρίς την καθημερινή παρουσία του δε θα ήταν η ίδια.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Θεοδώρου Δημήτριο για τις συμβουλές του ως προς την κατεύθυνση της έρευνας και συλλογή και ανάλυση των δεδομένων. Η εμπειρία του στη Χειρουργική του Ανώτερου Πεπτικού συνέβαλε τα μέγιστα στην αξιολόγηση της διπλωματικής εργασίας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επιπλέον όλο το διδακτικό προσωπικό του Προγράμματος, οι οποίοι με θυσία του ελεύθερου χρόνου τους συνέβαλαν στην εξειδικευμένη εκπαίδευσή μας σε ένα τόσο περίπλοκο επιστημονικό γρίφο, όπως η Χειρουργική Ογκολογία.

.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

- 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ**
 - 1.1 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ**
 - 1.2 ABSTRACT**

- 2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**
 - 2.1 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ**
 - 2.2 ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ**
 - 2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**
 - 2.3.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**
 - 2.3.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**
 - 2.3.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ**
 - 2.3.4 ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ**
 - 2.4 ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ**
 - 2.5 ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ**
 - 2.6 ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ**
 - 2.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**
 - 2.8 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ**
 - 2.8.1 ΒΑΡΙΟΥΧΟ ΓΕΥΜΑ**
 - 2.8.2 ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ**
 - 2.8.3 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**
 - 2.9 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ**
 - 2.9.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ**
 - 2.9.1.1 ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ**
 - 2.9.1.2 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ**
 - 2.9.1.3 18 FDG PET**
 - 2.9.1.4 ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ (EUS)**
 - 2.9.1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ**
 - 2.9.1.6 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI)**
 - 2.9.1.7 ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ (LAP US)**
 - 2.9.1.8 ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**
 - 2.9.1.9 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**
 - 2.10 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ**
 - 2.10.1 ΠΡΩΙΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**
 - 2.10.2 ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**
 - 2.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ**
 - 2.11.1 ΠΡΩΙΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**
 - 2.11.2 ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ**
 - 2.11.3 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟΠΕΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- Η ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

3.1 ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΓΡΟ

3.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΓΙΑ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

3.2.1 ΤΕΧΝΙΚΗ

3.2.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

3.2.3 ΛΗΨΗ ΒΙΟΨΙΩΝ

3.2.4 ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗΣ

3.2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ

3.2.6 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΛΗΨΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

3.2.7 ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

3.3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

3.3.1 ΣΚΟΠΟΣ

3.3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

3.3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.3.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

4. ΠΙΝΑΚΕΣ

5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο γαστρικός καρκίνος ταξινομείται ως ο πέμπτος συχνότερος και τρίτος πιο θανατηφόρος καρκίνος παγκοσμίως. Παρά την εξέλιξη των φαρμακευτικών σκευασμάτων και των χειρουργικών τεχνικών για κάθε στάδιο της νόσου, η συνολική πρόγνωση παραμένει πτωχή με την πενταετή επιβίωση να υπολογίζεται στο 31%. Για τους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για χειρουργείο έχει αποδειχθεί ότι, παρά την πιθανώς θεραπευτική εκτομή, περίπου 40-50% αυτών με νόσο που διηθεί τον ορογόνο θα εμφανίσουν περιτοναϊκή υποτροπή. Από όλες τις μεταστατικές οδούς, η περιτοναϊκή διασπορά αποτελεί τη βασική οδό. Σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές και τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες, η παρουσία περιτοναϊκής νόσου θεωρείται M1 νόσος, με συχνότερη θεραπευτική προσέγγιση την παρηγορική χημειοθεραπεία. Για το λόγο αυτό δημιουργείται η ανάγκη ταυτοποίησης ελεύθερων καρκινικών κυττάρων, ιδίως στην απουσία μακροσκοπικής περιτοναϊκής νόσου. Η εργασία αυτή αποτελεί ανασκόπηση της πλέον πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με την αξιοπιστία των διάφορων μεθόδων κυτταρολογικής εξέτασης του περιτοναϊκού υγρού στο γαστρικό καρκίνο. Όρους της αναζήτησης στις παγκόσμιες βιβλιοθήκες PubMed και Medscape αποτέλεσαν οι ‘peritoneal cytology’, ‘peritoneal washing’, ‘peritoneal lavage’ σε συνδυασμό με τον όρο gastric cancer.

Το συμπέρασμα παραμένει ότι, με δεδομένους τους περιορισμούς της εκάστοτε μεθόδου, η εφαρμογή τόσο της συμβατικής κυτταρολογικής όσο και των μοριακών μεθόδων φαίνεται να δίνουν το καλύτερο αποτέλεσμα στη διάγνωση της περιτοναϊκής διασποράς καθώς δεν υπάρχει συμφωνία για τη βέλτιστη μέθοδο ή το βέλτιστο δείκτη. Δημιουργείται έτσι η ανάγκη αναγνώρισης μιας τεχνικής μεγάλης διαγνωστικής ακρίβειας (δηλαδή υψηλής ευαισθησίας και ειδικότητας) η οποία θα πρέπει ταυτόχρονα να είναι ταχεία, οικονομικά προσιτή έτσι ώστε να διευκολύνει τη διεγχειρητική λήψη αποφάσεων.

1.2 ABSTRACT

Gastric cancer is ranked as the fifth more common and third more lethal cancer worldwide. Albeit the standardization of the treatment for each stage, the prognosis of gastric cancer still remains poor, with overall 5-year survival of less than 31%. For the surgical candidates it is proven that, despite the potentially curative resection, about 40-50% of the patients with serosa-invading tumors will confront peritoneal recurrence of the disease. Of all the metastatic routes, peritoneal dissemination of cancer cells is the main one. By ESMO and NCCN definitions, peritoneal presence of cancer cells is considered M1 disease, with standard of care therapeutic approach to be considered palliative chemotherapy. Thus, there is a need to identify free cancer cells in the peritoneal cavity, even in the absence of visible peritoneal involvement.

This is a literature review of the latest publications concerning the reliability of the different peritoneal cytology examinations in gastric cancer. The terms ‘peritoneal cytology’, ‘peritoneal washing’, ‘peritoneal lavage’ in combination with gastric cancer were inserted in PubMed and Medscape.

The conclusion remains that so far, given the limitations of each cytology method, employment of both conventional cytology and molecular examination seems to be the best available way of peritoneal dissemination diagnosis since no consensus on the optimal method or marker have been determined. There is a need for identification of a technique of high accuracy (high sensitivity and high specificity). The technique should be a fast one so as to provide the result during the operating time of assessment laparoscopy and support the treatment decision making.

2. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ: Ο ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

2.1 ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ

Ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί τον πέμπτο κατά συχνότητα και τρίτο κατά θνητότητα καρκίνο παγκοσμίως σύμφωνα με την παγκόσμια βάση δεδομένων για τον καρκίνο GLOBOCAN [1]. Τις προηγούμενες δεκαετίες θεωρούνταν η συχνότερη αίτια θανάτου από νεοπλασματική νόσο, στην πορεία όμως αντικαταστάθηκε από τον καρκίνο του πνεύμονα, καθώς ο παγκόσμιος επιπολασμός του γαστρικού καρκίνου έχει υφεθεί ταχέως στο διάστημα αυτό. Μέρος της ύφεσης του γαστρικού καρκίνου οφείλεται και στην αναγνώριση παραγόντων κινδύνου όπως το *H.pylori* και άλλοι διατροφικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η μείωση παρατηρήθηκε πρωτίστως σε περιοχές χαμηλού επιπολασμού (π.χ. ΗΠΑ), ενώ στις χώρες υψηλού επιπολασμού (π.χ. Ιαπωνία) η ύφεση επήλθε με πιο αργούς ρυθμούς. Μια ενδιαφέρουσα λεπτομέρεια αποτελεί ο συσχετισμός της ύφεσης του γαστρικού καρκίνου με την ευρύτερη χρήση των σύγχρονων συστημάτων ψύξης τροφίμων που βελτίωσε τη συντήρηση τους και μείωσε την ανάγκη για συντήρηση μακράς διάρκειας σε αλάτι, προστατεύοντας έτσι από βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις. Πάρα την εν λόγω ύφεση ο απόλυτος αριθμός των νέων περιπτώσεων αυξάνεται κάθε χρόνο κυρίως λόγω αύξησης του μέσου όρου επιβίωσης. Επιπλέον παρατηρείται μια αυξανόμενη τάση εμφάνισης της νόσου σε νεότερους ασθενείς, χωρίς να έχει πλήρως ταυτοποιηθεί η αιτία. Θα πρέπει ωστόσο να τονιστεί το γεγονός ότι η ποιότητα των επιδημιολογικών μελετών σχετικά με τον καρκίνο είναι περιορισμένες λόγω της συνήθως αναδρομικής συλλογής δεδομένων. Οι βελτιώσεις στον τρόπο καταγραφής των ασθενών αλλά και η αύξηση του μέσου όρου επιβίωσης, της διαφοράς στη σύνθεση και το δείγμα του πληθυσμού εξηγούν την πιθανή αύξηση του επιπολασμού [2].

2.2 ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Ο επιπολασμός του γαστρικού καρκίνου διαφέρει ανάλογα με τη γεωγραφική κατανομή. Τα υψηλότερα ποσοστά σημειώνονται στην Ανατολική Ασία, Ανατολική Ευρώπη και Νότιο Αμερική ενώ τα χαμηλότερα στη Βόρειο Αμερική. Περισσότερο από 70% των νοσούντων εμφανίζεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τόσο στις αναπτυσσόμενες όσο και στις αναπτυγμένες χώρες ο γαστρικός καρκίνος παρουσιάζεται περισσότερο σε άνδρες παρά σε γυναίκες, με αναφερόμενο λόγο 1.8:1 και 1.6:1 στις αναπτυσσόμενες και στις αναπτυγμένες αντίστοιχα [2]. Παρότι ο γαστρικός καρκίνος του άπω και του μέσου τριτημορίου προεξάρχει ακόμη στις χώρες υψηλού επιπολασμού, σε γενικότερο πλαίσιο μειώνεται, ενώ τάση αύξησης εμφανίζει ο γαστρικός καρκίνος της καρδιάς του στομάχου. Διακυμάνσεις παρατηρούνται τόσο μεταξύ των χωρών του Ανατολικού και του Δυτικού κόσμου, όσο και μεταξύ των περιοχών της ίδιας χώρας. Οι βορειότερες περιοχές έχουν την τάση να εμφανίζουν διπλάσιο ρίσκο νοσηρότητας και σαφώς μεγαλύτερο ρίσκο θνησιμότητας και σε σχέση με τις νοτιότερες περιοχές [2-4]. Πιθανολογείται ότι η διαφορά υψόμετρου δημιουργεί αυτή τη διακύμανση, περιπλέκοντας τους περιβαλλοντικούς και διατροφικούς παράγοντες κινδύνου. Μάλιστα, η μελέτη EURO CARE [5] υπογράμμισε τη στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ χωρών της Βόρειας και της Νότιας Ευρώπης.

2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Πολυάριθμοι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την συμβολή τους στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου, ο καθένας με διαφορετικό δείκτη βαρύτητας. Οι κυριότερες κατηγορίες παραγόντων κινδύνου είναι οι γενετικοί, οι περιβαλλοντικοί και οι παράγοντες που σχετίζονται με τον ξενιστή. Σημαντικότερους σε βαρύτητα, σύμφωνα με τις επιδημιολογικές μελέτες, αποτελούν η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο και το οικογενειακό ιστορικό του ασθενούς.

2.3.1 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο γαστρικός καρκίνος εμφανίζει δύο ιστολογικούς υπότυπους, όπως θα αναλυθεί και παρακάτω: τον εντερικού τύπου, ο οποίος ονομάζεται έτσι λόγω της ομοιότητάς του με τα αδενοκαρκινώματα του υπόλοιπου γαστρεντερικού και το διαχύτου τύπου, ο οποίος δεν εμφανίζει συνδέσεις μεταξύ των κυττάρων οπότε δεν τους επιτρέπει τη δημιουργία αδενίων. Οι πρόδρομες βλάβες και των δυο τύπων θεωρούνται παράγοντες κινδύνου καθώς, χωρίς κατάλληλη αντιμετώπιση, θα οδηγήσουν σε νεοπλασματική εξαλλαγή.

Πρόδρομες βλάβες

Όσον αφορά στον εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο, η αλληλουχία των μοριακών αλλαγών καθώς και οι πρόδρομες βλάβες του δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Αντίθετα, πολύ περισσότερες πληροφορίες έχουν γίνει ευρύτερα γνωστές στον διαχύτου τύπου γαστρικό καρκίνο, ο οποίος έχει σαφέστερη σύνδεση με τη σειρά γονιδίων της E-καδχερίνης.

-Εντερικού τύπου: Η εξέλιξη της επιφανειακής γαστρίτιδας σε χρόνια γαστρίτιδα και ατροφία, εντερική μεταπλασία και στη συνέχεια σε δυσπλασία, με τελική κατάληξη το αδενοκαρκίνωμα διατυπώθηκε με σαφήνεια από τον Correa, μετά από μελέτες δεκαετιών (Correa's hypothesis for gastric cancer) [6] (**Εικ 1**). Η θεωρία αυτή αποσαφίνισε και επιβεβαίωσε την ιστοπαθολογική εξέλιξη από το φυσιολογικό βλεννογόνο σε αδενοκαρκίνωμα με την συμβολή των κάτωθι παραγόντων:

Πρώτον, η μακροχρόνια ύπαρξη γαστρίτιδας σε έδαφος φλεγμονής από *H.pylori*, κακοήθους αναιμίας ή πιθανότατα δίαιτας υψηλής σε αλάτι, οδηγεί σε χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και τελικώς σε αδενοκαρκίνωμα.

Έπειτα, η γαστρική ατροφία συνοδεύεται από απώλεια μεγάλης μάζας τοιχωματικών κυττάρων με αποτέλεσμα τη μειωμένη παραγωγή γαστρικού υγρού (υποχλωρυδρία ή αχλωρυδρία), μειωμένα επίπεδα ασκορβικού οξέος (βιταμίνης C) ενδοαυλικά, και αντισταθμιστική αύξηση γαστρίνης ορού, ενός πιθανού παράγοντα γαστρικής επιθηλιακής υπερπλασίας.

Τέλος, η χρόνια φλεγμονή πυροδοτεί επιθηλιακές βλάβες με αύξηση των δραστικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου, περαιτέρω μείωση του ασκορβικού οξέος ενδοαυλικά και αυξημένη μεταπλασία των κυττάρων.

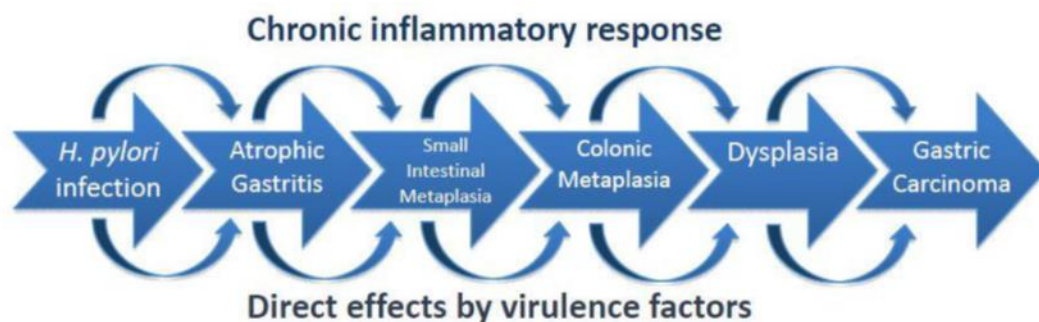
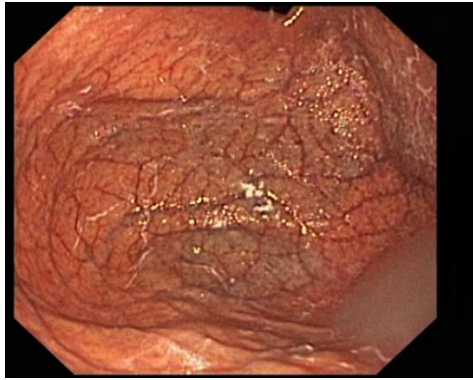


Figure 1. Correa's hypothesis – the histopathologic stages from normal gastric mucosa to gastric carcinoma (14,15)

Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2015;8(Suppl.1):S6-S14

Εικ.1 Η υπόθεση Correa

Ατροφική γαστρίτιδα: Πρόκειται για αυτοάνοση διαταραχή που χαρακτηρίζεται από προοδευτική ατροφία του αδενικού επιθηλίου με ταυτόχρονη απώλεια των τοιχωματικών και των κυρίων κυττάρων του στομάχου. Η απώλεια των φυσιολογικών εξωκρινών αδένων του γαστρικού βλεννογόνου προκαλεί υποχλωρυδρία (μείωση του υδροχλωρικού οξέος στο γαστρικό υγρό) και συνεπώς αύξηση του γαστρικού pH. Ένα αφύσικα υψηλό pH στο στόμαχο επιτρέπει τον πολλαπλασιασμό/αποικισμό των βακτηρίων, κάποια από τα οποία διαθέτουν το ένζυμο νιτρική ρεδοукτάση, προκαλώντας έτσι την δημιουργία νιτρωδών, που θεωρούνται γονοτοξικά. Επιπλέον, παρατηρείται απώλεια και των ενδοκρινικών κυττάρων, τα οποία φυσιολογικά εκκρίνουν επιδερμικούς και μετατρεπτικούς αυξητικούς παράγοντες, επικουρώντας στην επιδιόρθωση των βλαβών του προσβεβλημένου ιστού. Οι πληθυσμοί με αυξημένο επιπολασμό ατροφικής γαστρίτιδας φαίνεται να εμφανίζουν και μεγάλα ποσοστά γαστρικού καρκίνου και αντίστροφα. Η ατροφική γαστρίτιδα δεν παρουσιάζει ιδιαίτερα ενδοσκοπικά ευρήματα παρά μόνο σε πολύ προχωρημένα στάδια οπότε εμφανίζεται επιπέδωση των γαστρικών πτυχών και γίνονται ορατά τα υποβλεννογόνια αγγεία (**Εικ 2**). Η βιοψία αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο διάγνωσης της ατροφικής γαστρίτιδας.



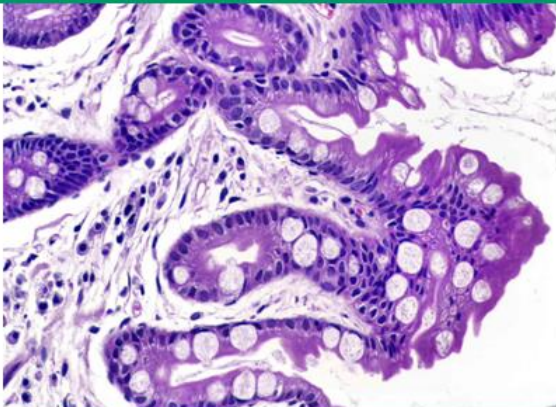
Εικ.2 Ατροφική γαστρίτιδα του θόλου

Εντερική μεταπλασία και δυσπλασία: Μεταπλασία ορίζεται η πιθανώς αναστρέψιμη αλλαγή ενός πλήρως διαφοροποιημένου κυτταρικού τύπου σε έναν άλλο ως προσαρμογή σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Ο πιο κοινός τύπος μεταπλασίας στο στομάχι είναι ο εντερικός. Συμβαίνει λόγω λοίμωξης από *H.pylori* ή παλινδρόμησης χολώδους περιεχομένου. Διαφορετικά μπορεί να προκληθεί πειραματικά μέσω ακτινοβολήσης. Η εντερική μεταπλασία είναι πιο συχνή σε χώρες με μεγαλύτερο επιπολασμό γαστρικού καρκίνου και από πειραματικά δεδομένα σε ζώα φαίνεται να εξελίσσεται σε γαστρικό καρκίνο. Δεδομένα από ανθρώπινο ιστό επίσης υποδηλώνουν ότι η εντερική μεταπλασία αποτελεί πρόδρομο βλάβη του γαστρικού καρκίνου. Οι περισσότεροι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με υψηλόβαθμη δυσπλασία είτε έχουν ήδη είτε θα αναπτύξουν σύντομα γαστρικό καρκίνο. Ποσοστά εξέλιξης από δυσπλασία σε γαστρικό καρκίνο υπολογίζονται σε 21,33 και 57% σε περιπτώσεις ήπιας, μέτριας, και σοβαρής δυσπλασίας αντίστοιχα. **(Εικ 3,4)**



Εικ.3.Ενδοσκοπική εικόνα εντερικής μεταπλασίας: Α)μονήρης βλάβη Β)πολλαπλές βλάβες C)διάχυτη μεταπλασία

Complete gastric intestinal metaplasia



Εικ.4. Παθολογοανατομική εικόνα εντερικής μεταπλασίας.

-Διαχύτου τύπου: Σε αντίθεση με τον εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο, οι διαχύτου τύπου καρκίνοι δεν έχουν σαφώς καθορισμένες πρόδρομες βλάβες. Στο διαχύτου τύπου αδενοκαρκίνωμα παρατηρείται έλλειψη σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων. Αυτή η έλλειψη προσκολλητικών μορίων στα ασθενώς συνεκτικά αδενοκαρκινώματα (poorly cohesive) επιτρέπει τα ανεξάρτητα καρκινικά κύτταρα να διηθούν τις πέριξ δομές χωρίς δημιουργία αδενίων. Τα ασθενώς συνεκτικά καρκινώματα, που συμπεριλαμβάνουν και τα περιέχοντα κύτταρα “δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου” (signet ring), αντιστοιχούν στην διαχύτου τύπου ταξινόμηση κατά Lauren. Αυτός ο υπότυπος περιλαμβάνει εκτός από τα κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, ιστιοκύτταρα, λεμφοκύτταρα και κύτταρα με ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Οι όγκοι αυτοί κατανέμονται ισάριθμα μεταξύ των δυο φύλων, και τείνει να εμφανίζεται κυριότερα σε νεότερους ασθενείς. Εδώ και πολλά χρόνια η ανεπαρκής συνεκτικότητα στην ιστολογία θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για πτωχή πρόγνωση. Οι τελευταίες μελέτες όμως αμφισβητούν αυτή τη γνώση [7][8]. Τα πιο πρόσφατα δεδομένα αποδεικνύουν ότι όταν οι όγκοι με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου εντοπιστούν σε πρώιμο στάδιο είναι αρκετά αθώα και μάλιστα περισσότερα από τα μισά καρκινώματα μπορούν να εμφανιστούν ως πρώιμος γαστρικός καρκίνος. Αντίθετα όταν παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο τότε πράγματι σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση. Επιπλέον, νεότερα μοριακά δεδομένα φαίνεται να σχετίζονται με αυτό τον

υπότυπο γαστρικού καρκίνου. Το βασικό καρκινογόνο γεγονός είναι η απώλεια έκφρασης της E-καδχερίνης, μιας πρωτεΐνης της κυτταροπλασματικής μεμβράνης που παίζει ρόλο κλειδί στην δημιουργία διακυτταρικών συνδέσεων και στη διατήρηση την οργάνωσης των επιθηλιακών ιστών. Η απώλεια έκφρασης της E-καδχερίνης οδηγεί σε ελλιπείς διακυτταρικές συνδέσεις. Απενεργοποίηση των αλληλίων της πρωτεΐνης μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων της (CDH1) είτε σε σωματικά είτε σε φυλετικά χρωμοσώματα, σε γεγονότα ανισορροπίας (πχ απώλεια ετεροζυγωτίας) ή σε επιγενετική σίγαση της γονιδιακής μεταγραφής λόγω παρεκκλίνουσας μεθυλίωσης του υποκινητή του CDH1 γονιδίου. Άτομα που κληρονομούν φυλοσύνδετες μεταλλάξεις του CDH1 γονιδίου νοσούν από κληρονομούμενο διάχυτο γαστρικό καρκίνο και εμφανίζουν προδιάθεση για πρώιμο γαστρικό καρκίνο και λοβιακό καρκίνο του μαστού.

Οι πρόδρομες βλάβες του κληρονομούμενου γαστρικού καρκίνου διαχύτου τύπου (Tis) είναι σχετικά δύσκολο να αναγνωρισθούν αφενός διότι είναι πολυεστιακές, αφετέρου διότι αναπτύσσονται κάτω από τον άθικτο γαστρικό βλεννογόνο. Στις βλάβες αυτές η ανοσοϊστοχημική αναγνώριση της E-καδχερίνης είναι μειωμένη ή και απύσχα. Αντίθετα, ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος διαχύτου τύπου (T1a) παρουσιάζει πολλαπλές εστίες διηθητικών κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (διάχυτα με πτωχή διακυτταρική σύνδεση) στον επιφανειακό γαστρικό βλεννογόνο, χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις. Ανωμαλίες στην έκφραση του CDH1 όμως αναγνωρίζονται και στο σποραδικό διάχυτο γαστρικό καρκίνο. Σωματικές μεταλλάξεις του CDH1 αναγνωρίζονται στο 40-83% του σποραδικού διάχυτου γαστρικού καρκίνου.

2.3.2 ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter pylori*): Ο Διεθνής οργανισμός Ερευνών για τον Καρκίνο (International Agency for Research on Cancer-IARC) και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας έχουν κατατάξει το ελικοβακτηρίδιο ως τάξης 1 καρκινογόνο. Η απόδειξη προέρχεται από προοπτικές μελέτες, συγχρονικές μελέτες, κλινικές δοκιμές και επιδημιολογικές μελέτες. Το *H.pylori* προκαλεί φλεγμονή στο βλεννογόνο η οποία εξελίσσεται σε ατροφία και εντερική μεταπλασία.

Έχει αποδειχθεί ότι επί παρουσίας *H.pylori* η επίπτωση του γαστρικού αδενοκαρκινώματος εξαπλασιάζεται. Το παράδοξο με το ελικοβακτηρίδιο είναι η κλινική εικόνα που προκαλεί: σε ένα ποσοστό ασθενών προκαλεί γαστρικό καρκίνο ή δωδεκαδακτυλικά έλκη, ενώ σε ένα άλλο δεν εμφανίζεται κανένα σύμπτωμα. Οι παράγοντες βακτηριακής μολυσματικότητας δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί ακόμα έτσι ώστε να εξηγηθεί ο φαινότυπος των ελκών ή του καρκίνου.

Δίαιτα: Μελέτες οικολογικές, κοορτής και ασθενών- μαρτύρων έχουν αποδείξει με στατιστικά σημαντικά συμπεράσματα ότι η αυξημένη κατανάλωση άλατος, συνήθως από προϊόντα σε συντήρηση, αυξάνουν δραματικά την εμφάνιση γαστρικού καρκίνου (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (2007)) [9]. Έχει επίσης περιγραφεί η πιθανή συνεργική δράση του άλατος με το *H.pylori*. Η υπερκατανάλωση άλατος οδηγεί σε βλάβη στη γαστρικό βλεννογόνο, η οποία με τη σειρά της αυξάνει την καρκινογένεση στα τρωκτικά. Η μείωση του γαστρικού καρκίνου τα τελευταία 50 χρόνια οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ευρεία διάδοση του ψυγείου, η χρήση του οποίου μείωσε δραματικά την εφαρμογή των παλιών μεθόδων συντήρησης.

Νιτρώδη: Ο άνθρωπος εκτίθεται σε νιτρώδη (χημικές ενώσεις που περιέχουν την ομάδα $-NO$) τόσο μέσω της τροφής, του καπνού και άλλων περιβαλλοντικών παραγόντων, όσο και μέσω της ενδογενούς σύνθεσης, η οποία μάλιστα συμβάλλει στο 40-75% της ολικής έκθεσης. Τα εξωγενή νιτρώδη προέρχονται από τροφές όπως λαχανικά, τυριά ή επεξεργασμένα κρέατα. Τα νιτρώδη αυτά απορροφώνται στο στόμαχο και εκκρίνονται στο σialo, όπου διασπώνται από τα βακτήρια του στόματος σε νιτρικές ενώσεις. Η καρκινογόνος δράση των νιτρωδών εξηγείται βασιζόμενη στο γεγονός ότι τα αυξημένα επίπεδα ενώσεων νιτρικού στο στόμαχο, ειδικά σε περιβάλλον με υψηλό pH έχει ενοχοποιηθεί για δημιουργία προκαρκινικών αλλοιώσεων [10-12]. Ενώ δεν υπάρχει σαφής σύνδεση μεταξύ της κατανάλωσης νιτρωδών και γαστρικού καρκίνου, αυτό δε φαίνεται να ισχύει για την ενδογενή παραγωγή αυτών η οποία έχει συσχετιστεί ισχυρά με γαστρικό καρκίνο του σώματος, του άντρου και του πυλωρού. Δίαιτα υψηλή σε επεξεργασμένα, τηγανητά και αλκοόλ, και χαμηλά σε φρούτα, λαχανικά και βιταμίνη Α έχει συσχετιστεί με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού αδενοκαρκινώματος μέσα από πολλαπλές επιδημιολογικές μελέτες. Μια μετα-ανάλυση [13] υπολόγισε ότι η κατανάλωση 30g

κόκκινου κρέατος ανά ημέρα εμφανίζει 1.15 σχετικό κίνδυνο καρκινογένεσης. Ο καρκίνος του περιφερικού στομάχου αυξάνεται ακόμη περισσότερο με την κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος ανάμεσα σε *H.pylori* θετικά δείγματα. Το 2015 ο Π.Ο.Υ. κατέταξε τα επεξεργασμένα κρέατα ως τάξης 1 καρκινογόνα.

Χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος: Η σουηδική μετα-ανάλυση του 2006 [14] ανέδειξε συσχέτιση μεταξύ χαμηλών επιπέδων φυλλικού οξέος και γαστρικού καρκίνου.

Παχυσαρκία: Το υπερέχον σωματικό βάρος σχετίζεται με εμφάνιση γαστρικού καρκίνου και μάλιστα η συσχέτιση του κινδύνου αυξάνεται όσο αυξάνεται ο Δείκτης Μάζας Σώματος. Το αν ο κίνδυνος αυτός αφορά όλη την έκταση του στομάχου δεν έχει αποσαφηνιστεί. Οι τελευταίες μελέτες παρατήρησης του IARC έδειξαν ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να συσχετισθεί η παχυσαρκία με τον καρκίνο της καρδιοοισοφαγικής γωνίας, αλλά για τον καρκίνο του περιφερικού στομάχου οι πληροφορίες είναι ακόμη ελλιπείς.[15-17].

Κάπνισμα: Πολλαπλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση του καπνίσματος με το γαστρικό καρκίνο. Μια μετα-ανάλυση συμπεριλαμβάνουσα 42 μελέτες ανέδειξε 1,5 φορές πιο αυξημένο ρίσκο σε καπνιστές και κυρίως σε άνδρες καπνιστές [18]. Στο σύνολο 18% των γαστρικών καρκίνων αποδίδονται στο κάπνισμα [19].

Εργασιακή έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες: Μέτριες ενδείξεις ότι η ενασχόληση με εξόρυξη κασσίτερου ή άνθρακα, η επεξεργασία μετάλλων ή η κατασκευή ελαστικών μπορούν να συντελέσουν στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου καταγράφονται στη βιβλιογραφία. Για το λόγο αυτό τα δεδομένα παραμένουν αμφισβητήσιμα [20-22].

Λοίμωξη από Epstein-Barr (EBV): Η λοίμωξη από EBV έχει συσχετιστεί με διάφορες νεοπλασίες, ειδικότερα με το πλακώδες καρκίνωμα του ρινοφάρυγγα. Ο πιθανός ρόλος του στο γαστρικό καρκίνο υποδηλώθηκε μετά από μια μεγάλη μελέτη που διενεργήθηκε στην Κορέα, στην οποία υποψία EBV ανευρέθη στα καρκινικά κύτταρα ασθενών με γαστρικό καρκίνο και συνεκρίθησαν με αυτά ασθενών με

καλοήγη έλκη. Από τότε και στο εξής υπολογίζεται ότι ένα 5-10% των γαστρικών καρκίνων παγκοσμίως σχετίζονται με τον EBV [23,24]. Οι καρκίνοι αυτοί χαρακτηρίζονται από μεθυλίωση του DNA της περιοχής του υποκινητή μέσω σίγασης διαφόρων σχετιζόμενων με καρκινογένεση γονιδίων. Ο σχετιζόμενος με EBV γαστρικός καρκίνος εμφανίζει ορισμένα διακριτά χαρακτηριστικά: υπεροχή των αρρένων ασθενών, προτιμότερη περιοχή ανάπτυξης είναι η καρδιά του στομάχου ή το γαστρικό κολόβωμα επί παλαιότερης επέμβασης, η λεμφοκυτταρική διήθηση, η χαμηλή συχνότητα λεμφαδενικής μετάστασης, η πιθανώς καλύτερη πρόγνωση και η ιστολογία διάχυτου τύπου [25-30].

Αλκοόλ: Μια σταθερή συσχέτιση λήψης αλκοόλ και γαστρικού καρκίνου δεν έχει ακόμα εδραιωθεί [31-33] Πιθανολογείται παρόλα αυτά η προστατευτική δράση μιας μικρής ημερήσια κατανάλωσης.

Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο: η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στο άνω τμήμα του στομάχου είναι διπλάσια σε ασθενείς με χαμηλό κοινωνικοοικονομικό προφίλ [34-36]. Σε αντίθεση, ο καρκίνος του εγγύς τμήματος του στομάχου φαίνεται να εμφανίζεται σε ασθενείς με καλύτερο κοινωνικοοικονομικό στάτους [37].

Προηγούμενες επεμβάσεις στο στόμαχο: Φαίνεται να υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μετά από χειρουργεία στο στόμαχο. Τόσο ο κίνδυνος, όσο και το διάστημα μέχρι την εμφάνιση του νεοπλάσματος σχετίζονται με την αρχική αιτία για την οποία έγινε η επέμβαση και τον τύπο της ανακατασκευής. Η ανακατασκευή τύπου Billroth II (γαστρονηστιδική αναστόμωση) φέρει υψηλότερο κίνδυνο από την ανακατασκευή τύπου Billroth I (γαστροδωδεκαδακτυλική αναστόμωση), πιθανότερα λόγω της παλινδρόμησης αλκαλικής χολής και παγκρεατικού χυμού εντός του στομάχου. Το ρίσκο επίσης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου από το αρχικό χειρουργείο. Το διάστημα μεταξύ αρχικού χειρουργείου και εμφάνισης γαστρικού καρκίνου είναι μακρύτερο αν το αρχικό χειρουργείο έγινε για καλοήθεια και υπολογίζεται περίπου στα 30 έτη, έναντι των 12 στα οποία εμφανίζεται αν το αρχικό χειρουργείο έγινε για γαστρικό καρκίνο. Όμοια χρονικά διαστήματα μεσολαβούν αν η αρχική ανακατασκευή αφορά σε Billroth II (32 έτη) έναντι της Billroth I (12 έτη) [38-41].

Ακτινοθεραπεία: Ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία για την αντιμετώπιση καρκίνου του όρχεος, λέμφωμα Hodgkin ή ενδοκοιλιακών νεοπλασμάτων της παιδικής ηλικίας.[42,43].

2.3.3.ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ

Οικογενειακή προδιάθεση: Παρότι οι περισσότεροι γαστρικοί καρκίνοι είναι σποραδικοί, στο 10% των περιπτώσεων οι ασθενείς συσσωρεύονται εντός μιας οικογένειας. Οι αληθώς κληρονομούμενοι καρκίνοι υπολογίζονται στο 1-3% των παγκόσμιων περιστατικών και σχετίζονται με τρία κληρονομικά σύνδρομα: τον κληρονομούμενο γαστρικό καρκίνο (hereditary diffuse gastric cancer-HDGC), το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα με συνοδό εγγύς πολυποδίαση του στομάχου (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of stomach- GAPPs) και τον οικογενή εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο (familial intestinal gastric cancer- FIGC).

- HDGC: πρόκειται για έναν διηθητικό κληρονομούμενο γαστρικό καρκίνο με καθυστερημένη ηλικία εμφάνισης και πτωχή πρόγνωση. Οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου CDH1, το οποίο κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη προσκόλλησης E-καδχερίνη. Οι μεταλλάξεις αυτές δε φαίνεται να εντοπίζονται σε συγκεκριμένη τοποθεσία αλλά περισσότερο σε διάφορα σημεία κατά μήκος του γονιδίου. Ο μοριακός μηχανισμός απενεργοποίησης του δεύτερου αλληλίου του CDH1 πιθανολογείται ότι ολοκληρώνεται μέσω της υπερμεθυλίωσης του υποκινητή, μετάλλαξης ή απώλειας της ετεροζυγωτίας. Ο HDGC κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Οι ασθενείς αυτοί συνήθως διαγιγνώσκονται σε νεαρή ηλικία, με μέσο όρο εμφάνισης τα 38 έτη. Ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου έως την ηλικία των 80 για φορείς μεταλλάξεων CDH1 είναι 70% για τους άνδρες και 56% για τις γυναίκες [44]. Το ποσοστό αυτό είναι αρκετά υψηλό ώστε να προτείνεται η προφυλακτική ολική γαστρεκτομή σε ηλικία μεταξύ 20 και 30 ετών, λαμβάνοντας πάντα υπόψιν και άλλους παράγοντες όπως τη συνολική κατάσταση υγείας, τις πιθανές διατροφικές διαταραχές και την επιθυμία για τεκνοποίηση. Οι γυναίκες των οικογενειών αυτών εμφανίζουν επιπλέον

κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, κυριότερα λοβιακού τύπου. Ο συνολικός κίνδυνος ως την ηλικία των 80 ετών ανέρχεται στο 42% και εμφανίζεται πρώιμα όπως και στο γαστρικό καρκίνο, περί τα 30 έτη.

- **GAPPS:** Το σύνδρομο αυτό αναγνωρίστηκε το 2012 και κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πολλαπλών γαστρικών πολυπόδων του θόλου, με δυσπλαστικά στοιχεία ή/και γαστρικό αδеноκαρκίνωμα. Οι πολύποδες εμφανίζονται μόνο στον εγγύς στόμαχο, χωρίς στοιχεία επέκτασης στο δωδεκαδάκτυλο ή το έντερο [45,46]. Το γεγονός ότι οφείλεται σε μετάλλαξη του εξωνίου 1B του γονιδίου APC υποδηλώνει ότι το σύνδρομο αυτό είναι παραλλαγή της οικογενούς πολυποδίασης (FAP).
- **FIGC:** ο καρκίνος αυτός θα πρέπει να δηλώνεται ως πιθανή διάγνωση όταν η παθολογοανατομική έκθεση αναγνωρίζει εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο σε μέλη της ίδιας οικογένειας. Στις περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζει αυτοσωμικό επικρατή τύπο κληρονομικότητας[47]. Το γονιδιακό υπόβαθρο δεν έχει γίνει ακόμη γνωστό[48].
- Επιπλέον συσχετίσεις έχουν γίνει σε οικογένειες με συχνή εμφάνιση γαστρικού καρκίνου που όμως δεν εμπίπτουν σε κάποιο από τα παραπάνω σύνδρομα. Μερικοί παράγοντες κινδύνου μπορεί να εξηγήσουν το φαινόμενο αυτό. Η εμφάνιση λοίμωξης από *H.pylori* μέσα στην οικογένεια καθώς και η γενετική προδιάθεση για ατροφική γαστρίτιδα έχουν ενοχοποιηθεί για κάποια περιστατικά γαστρικού καρκίνου[49,50]. Η τελευταία εμφανίζει αυτοσωμικό υπολειπόμενο τύπο κληρονομικότητας, με διεισδυτικότητα που εξαρτάται από την κατάσταση της χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας της μητέρας. Σημαντικά περισσότεροι ασθενείς νόσησαν, των οποίων οι μητέρες είχαν επίσης νοσήσει.

Γενετικοί πολυμορφισμοί: Το γονίδιο της ανθρώπινης ιντερλευκίνης (IL-1B) είναι το πιο σημαντικό γονίδιο που επηρεάζει την κατάσταση της λοίμωξης από

H.pylori. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της ιντερλευκίνης έχουν ενοχοποιηθεί για γαστρικό καρκίνο. Η ιντερφερόνη (IFN) επίσης παίζει σημαντικό ρόλο στη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο. Ποικιλομορφίες του IFNGR1 γονιδίου είναι πιο συχνές στην Αφρική και πιθανώς εξηγούν γιατί στις περιοχές αυτές η λοίμωξη από H.pylori είναι πιο συχνή, αλλά λιγότερο παθογόνος.

Πολυμορφισμοί της μεθυλενοτετραϋδροφιλικής ρεδοκτασης χαρακτηρίζουν τις χώρες της Ανατολής και έχουν ενοχοποιηθεί για γαστρικό καρκίνο[51,52].

Γαστρικοί πολύποδες: Οι γαστρικοί πολύποδες ανευρίσκονται συχνά στην ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού, η οποία κατά κύριο λόγο διενεργείται για προληπτικούς λόγους. Οι πολύποδες σπάνια προκαλούν συμπτώματα ή κλινικά σημεία. Παρόλα αυτά η αναγνώρισή τους μπορεί να αποβεί μοιραία καθότι πολλοί από αυτούς φέρουν κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής.

Ομάδα αίματος: Είναι γνωστό εδώ και δεκαετίες ότι ασθενείς με ομάδα αίματος A εμφανίζουν 20% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες αίματος. Εμφανίζουν επίσης παρόμοια αύξηση κινδύνου για την εμφάνιση κακοήθους αναιμίας. Άλλα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ομάδα τύπου A σχετίζεται συγκεκριμένα με γαστρικό καρκίνο[53,54].

Πιθανολογείται ωστόσο ότι οι συσχετίσεις αυτές δεν οφείλονται στην ομάδα αίματος αλλά σε γονίδια που βρίσκονται στην ίδια περιοχή με άλλα γονίδια σχετιζόμενα με το γαστρικό καρκίνο.

Υπερτροφική γαστροπάθεια και σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας: Η υπερτροφική γαστροπάθεια (περιλαμβανομένης και της νόσου Menétrier), όπως και διάφορα σύνδρομα ανοσοανεπάρκειας έχουν συσχετιστεί με μεμονωμένα περιστατικά γαστρικού καρκίνου [55]. Παρόλα αυτά οι συσχετίσεις αυτές δεν είναι ισχυρές.

Γαστρικό έλκος: Η συσχέτιση μεταξύ καλοήθους γαστρικού έλκους και γαστρικού καρκίνου αντανακλά τους κοινούς παράγοντες κινδύνου, όπως είναι για παράδειγμα η λοίμωξη από H.pylori. Στην έρευνα του 2005 [56] στην Ιαπωνία, η οποία περιελάμβανε 1120 ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία εκρίζωσης του H.pylori, απεδείχθη ότι αφενός ο γαστρικός καρκίνος αναπτύσσεται σε έδαφος

γαστρικών και όχι δωδεκαδακτυλικών ελκών, αφετέρου καρκίνο εμφάνισαν οι ασθενείς που είχαν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Ως πιθανοί προδιαθεσικοί παράγοντες για καρκινογένεση ενοχοποιήθηκαν η εμμένουσα λοίμωξη από *H.pylori*, ο μεγαλύτερος βαθμός ατροφίας του γαστρικού επιθηλίου και η ηλικία [57].

Κακοήθης αναιμία: Η κακοήθης αναιμία εμφανίζεται ως επακόλουθο της αυτοάνοσης ατροφικής γαστρίτιδας στην οποία το ανοσοποιητικό σύστημα στρέφεται ενάντια στην ΑΤΡάση υδρογόνου- καλίου των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου. Σχετίζεται με αδενοκαρκίνωμα εντερικού τύπου κατά Lauren, με διπλάσιο ως εξαπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης σε συσχέτιση με τη γεωγραφική κατανομή και τη διάρκεια της νόσου [58-61]. Η κακοήθης αναιμία σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικών νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων, πιθανότατα λόγω της παρατεταμένης αχλωρυδρίας σε έδαφος απώλειας τοιχωματικών κυττάρων, της αντιρροπιστικής υπεργαστριναιμίας και της υπερπλασίας αργυροφιλικών κυττάρων. Επιπλέον, ιατρογενής αχλωρυδρία μπορεί να οφείλεται σε παρατεταμένη λήψη ανταγωνιστών υποδοχέων ισταμίνης ή ανταγωνιστών αντλίας πρωτονίων [62-63].

2.3.4 ΠΙΘΑΝΟΙ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Διαιτητικές συνήθειες: τα φρούτα, τα λαχανικά και οι φυτικές ίνες φαίνεται να παίζουν προστατευτικό ρόλο ενάντια στο γαστρικό καρκίνο. Αυτό οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα στην περιεκτικότητά τους σε βιταμίνη C η οποία μειώνει την παραγωγή νιτρωδών εντός του αυλού του στομάχου [64]. Ωστόσο, τα μαγειρεμένα λαχανικά δεν έχει αποδειχτεί ότι έχουν την ίδια δράση [65].

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα: Τακτική χρήση των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων έχει αναφερθεί να εμφανίζει δυνητικά προστατευτική δράση έναντι του *H.pylori* [66,67].

Ορμόνες της αναπαραγωγής: ο γαστρικός καρκίνος είναι σταθερά χαμηλότερος σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας είτε σε περιοχές χαμηλού είτε υψηλού επιπολασμού. Δεδομένα μελετών υποστηρίζουν ότι οι ορμόνες της αναπαραγωγής παίζουν προστατευτικό ρόλο ενάντια στο γαστρικό καρκίνο [68-70].

2.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Το 1965 ο P. Lauren δημοσίευσε δύο διαφορετικές ταξινομήσεις του γαστρικού καρκίνου υποστηρίζοντας ότι αντικατοπτρίζουν δυο διαφορετικές οντότητες με διαφορετική επιδημιολογία, παθογένεση, αιτιολογία και βιολογική συμπεριφορά [71]. Ο εντερικού τύπου γαστρικός καρκίνος είναι συχνότερος σε άνδρες και τείνει να εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία. Είναι επιπλέον συχνότερος σε περιοχές που δε σχετίζονται με περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Παθολογοανατομικά χωρίζεται σε καλά, μέτρια και πτωχά διαφοροποιημένο. Αντίθετα, ο διαχύτου τύπου (διηθητικός) εμφανίζεται με ίδια συχνότητα στα δυο φύλα, συνηθέστερα σε νεαρότερες ηλικίες και έχει χειρότερη πρόγνωση από τον εντερικό τύπο. Αργότερα η ταξινόμηση εμπλουτίστηκε και με τις άλλες μορφές, δηλαδή το μικτό τύπο και τον απροσδιόριστο.

Η παγκόσμια ύφεση του γαστρικού καρκίνου σχετίζεται με την ύφεση του εντερικού τύπου. Σε αντίθεση, η μείωση εμφάνισης του διαχύτου τύπου είναι περισσότερο σταδιακή. Ως αποτέλεσμα ο διαχύτου τύπου γαστρικός καρκίνος εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 30%. Παρά την ύφεση του γαστρικού καρκίνου στο σύνολό του, παρατηρείται μια έξαρση εντόπισης στην καρδιά του στομάχου. Πλέον ο καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής αποτελεί ξεχωριστή νοσολογική οντότητα από το γαστρικό καρκίνο. Τα εγγύς νεοπλάσματα εμφανίζουν παρεμφερή δημογραφικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά με αυτά του σχετιζόμενου με οισοφάγο Barrett καρκινώματα και εμφανίζονται συχνότερα σε άνδρες, όπως και το καρκίνωμα του άπω τριτημορίου του οισοφάγου. Επιπλέον δε σχετίζονται με γαστρίτιδα που χαρακτηρίζεται από ατροφία ή εντερική μεταπλασία. Τείνουν να είναι πιο επιθετικά από τα άπω. Περιβαλλοντικοί παράγοντες ή χημικά καρκινογόνα, όπως καπνός και αλκοόλ, φαίνεται να σχετίζονται πιο έντονα με τα νεοπλάσματα της καρδίας σε σχέση με τα πιο απομακρυσμένα.

2.5 ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΔΥΝΑΜΙΚΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Οι κύριες οδοί μετάστασης του γαστρικού αδενοκαρκινώματος είναι η άμεση επέκταση κατά συνέχεια ιστών, η αιματογενής διασπορά, η διήθηση των λεμφαδένων, η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά, η διασπορά στο μεσogaσάριο και η ενδοαυλική απολέπιση κυττάρων [72]. Ανάλογα με τη θέση του πρωτογενούς όγκου στο στόμαχο, η διήθηση του ορογόνου μπορεί να καταλήξει σε άμεση επέκταση στο ήπαρ, το σπλήνα, το πάγκρεας, το εγκάρσιο κόλον, το μείζον επίπλουν και συχνά οδηγεί σε πρόωμη περιτοναϊκή διασπορά. Η αιματογενής διασπορά πραγματοποιείται λόγω διήθησης διατιτραίνοντων αγγείων της πυλαίας φλέβας. Τα όργανα που επηρεάζονται συχνότερα μέσω της αιματογενούς διασποράς είναι το ήπαρ, ο πνεύμονας και τέλος το περιτόναιο. Σε γενικές γραμμές, τα αδενοκαρκινώματα είναι περισσότερο πιθανό να δώσουν μεταστάσεις αιματογενώς, ενώ τα ασθενώς συνεκτικά καρκινώματα είναι περισσότερο πιθανό να επιπλέξουν το περιτόναιο. Η περιτοναϊκή διασπορά φαίνεται να αποτελεί την πιο συχνή οδό μετάστασης και υποτροπής σε ποσοστό 32-54% στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο [72]. Επιπλέον, είναι περισσότερο συχνή σε νεότερους ασθενείς.

Οι ασθενώς συνεκτικοί καρκίνοι (διαχύτου τύπου κατά Lauren) έχουν μεγαλύτερη τάση να διηθούν το τοίχωμα του στομάχου, ορισμένες φορές με επέκταση στον κατώτερο οισοφάγο ή δωδεκαδάκτυλο μέσω υποβλεννογόνιων ή υποορογόνιων οδών ή μέσω των υποβλεννογόνιων λεμφαγγείων. Περιστασιακά, ένα μεγάλο μέρος του γαστρικού τοιχώματος ή και ολόκληρο το τοίχωμα διηθείται, προκαλώντας ένα σκληρό και άκαμπτο στόμαχο, που ονομάζεται πλαστική λινίτιδα. Έχει περιγραφεί ακόμη αμφοτερόπλευρη μαζική διήθηση των ωοθηκών (Krukenberg) μέσω αιματογενούς ή περιτοναϊκής διασποράς.

Η λεμφαγγειακή και η περιαγγειακή διήθηση υποδηλώνουν πτωχή πρόγνωση στο γαστρικό καρκίνο. Η επίπτωση της μετάστασης στο λεμφαδενικό ιστό αυξάνεται με το βάθος διήθησης του όγκου και παρατηρείται ισόβαθμα και στους δύο ιστολογικούς τύπους. Οι τοποθεσία των επιλεγμένων λεμφαδένων σχετίζεται με τη θέση του πρωτογενούς όγκου. Η ακρίβεια της παθολογοανατομικής ταξινόμησης σχετίζεται με τον αριθμό των προσβεβλημένων λεμφαδένων και την ανατομική τους θέση

2.6 ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Σύμφωνα με την παγκόσμια βάση δεδομένων για τον καρκίνο GLOBOCAN [73] φαίνεται να υπάρχει μια πτωτική τάση στη θνητότητα σε έδαφος γαστρικού καρκίνου. Μια μελέτη από το 1980 έως το 2005 ανέδειξε ότι σε χώρες της Ευρώπης η θνητότητα μειώθηκε κατά 3-4%, στην Κορέα 4,3%, στην Ιαπωνία 3,5%, στην Αυστραλία 3,7%, στις ΗΠΑ 3,6% και στη Λατινική Αμερική 1,6-2,6% [74].

2.7 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζονται με εικόνα προχωρημένης νόσου. Παρά την πρόοδο στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου, περίπου το 50% των περιπτώσεων έχουν νόσο που ξεπερνά την τοπικοπεριοχική επέκταση και μόνο οι μισές περιπτώσεις από αυτές μπορούν να λάβουν ως τελική θεραπεία τη γαστρεκτομή. Δε συστήνεται ευρέως η προληπτική εξέταση για το γαστρικό καρκίνο, με εξαίρεση χώρες με αυξημένο επιπολασμό της νόσου όπως η Ιαπωνία, η Κορέα, η Βενεζουέλα και η Χιλή. Οι ασθενείς συνηθέστερα προσέρχονται αιτιώμενοι κάποιο από τα παρακάτω συμπτώματα:

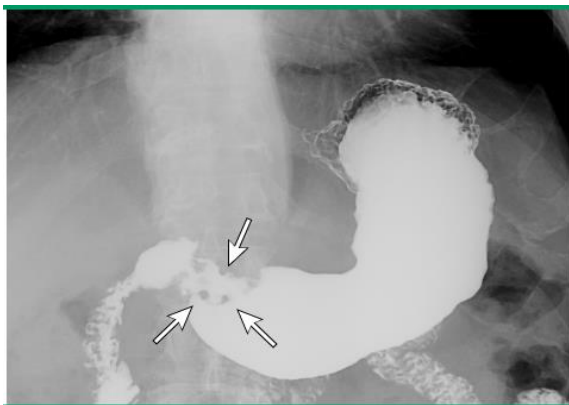
- Απώλεια βάρους, η οποία οφείλεται σε ανεπαρκή πρόσληψη θερμίδων περισσότερο λόγω ανορεξίας, δυσφαγίας, πρώιμου κορεσμού πάρα λόγω αυξημένου καταβολισμού
- Επιγαστραλγία κυρίως ακαθόριστη και ήπια σε πρώιμα στάδια της νόσου, σοβαρή και συνεχής σε προχωρημένα στάδια.
- Δυσφαγία σε εγγύς εντόπιση η στο γαστροοισοφαγική συμβολή. Πιθανά ψευδοαχαλασικά συμπτώματα λόγω διήθησης του μυεντερικού πλεγματος του Auerbach ή απόφραξης της καρδιάς του στομάχου.
- Ψηλαφητή μάζα στο επιγάστριο υποδηλώνει προχωρημένη νόσο
- Αναιμία που οφείλεται σε απώλεια αίματος από το γαστρεντερικό σωλήνα δεν είναι συχνό εύρημα. Αιματέμεση/ αιματοχεσία εμφανίζεται σε λιγότερο από 20% των περιπτώσεων.
- Συμπτώματα λόγω τοπικής επέκτασης της νόσου: κοπρανώδης έμετος, άπεπτες τροφές στα κόπρανα λόγω γαστροκολικού συριγγίου, αποφρακτικά φαινόμενα

- Συμπτώματα μεταστατικής νόσου: ασκίτης, λεμφαδενοπάθεια (Virchow's, Irish node, Sister Mary Joseph's), περιτοναϊκή επέκταση (Krukenburg, Blumer's shelf), ψηλαφητή μάζα στο δεξιό υποχόνδριο υποδηλώνει ηπατική μετάσταση, ίκτερος/ηπατική ανεπάρκεια
- Παρανεοπλασματικά σύνδρομα: σμηγματορροϊκή υπερκεράτωση (σημείο Leser-Trélat) , μελανίζουσα ακάνθωση (acanthosis nigrans), μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία, υπερπηκτικότητα (Trousseau's sign).

2.8 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

3.8.1 ΒΑΡΙΟΥΧΟ ΓΕΥΜΑ

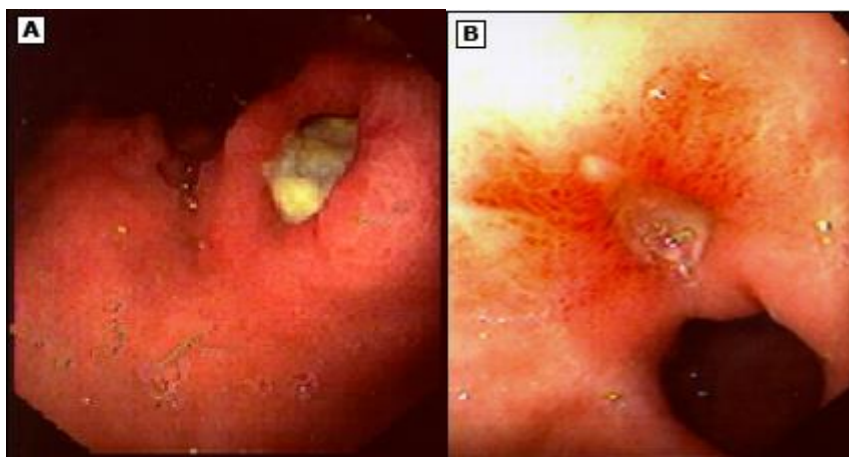
Οι δοκιμασίες με βάριο μπορούν να εντοπίσουν ελκωτικές ή διηθητικές βλάβες, όπως και πρώιμο γαστρικό καρκίνο σε ορισμένες περιπτώσεις (**Εικ 5**). Παρόλα αυτά, στο μισό των περιπτώσεων αναδεικνύονται ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, καθότι η ευαισθησία της εξέτασης φτάνει μόνο το 14% [75]. Πλέον οι εξετάσεις με βάριο αποτελούν τη λιγότερο συχνά χρησιμοποιούμενη εξέταση λόγω της καθολικής χρήσης της ενδοσκόπησης και της αξονικής τομογραφίας. Η μοναδική ίσως περίπτωση στην οποία το βάριο φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία σε σύγκριση με τις λοιπές απεικονιστικές είναι στην πλαστική λινίτιδα καθότι η μειωμένη ευενδοτότητα του στομάχου (δίκην φλασκίου) είναι περισσότερο εμφανής, ενώ η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί να είναι απόλυτα φυσιολογική.



Εικ 5. Νεοπλασμα άντρου- βαριούχο γεύμα

2.8.2 ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

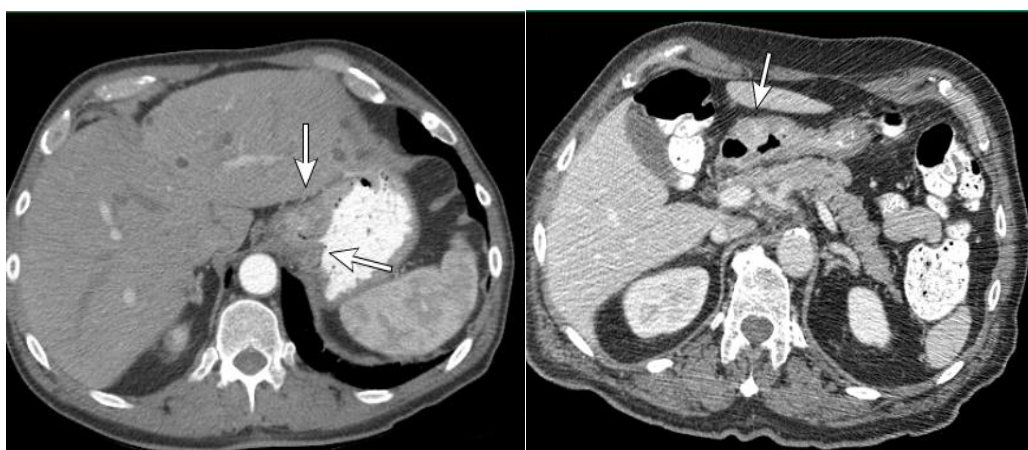
Η ενδοσκοπική εικόνα μπορεί να αναδείξει καλύτερα από όλες τις άλλες μεθόδους την ανατομική τοποθεσία της πρωτογενούς βλάβης καθώς και την ιστολογική ταυτοποίηση. Η τυπική παρουσίαση είναι η εύθρυπτη ελκωτική βλάβη **(Εικ 6)**. Οι οζώδεις, βραχείες και πεπαχυσμένες πτυχές του γαστρικού βλεννογόνου πέριξ του έλκους υποδεικνύουν τη σοβαρότητα της νόσου. Ο γαστρικός βλεννογόνος μπορεί να αναδειχθεί φυσιολογικός σε περιπτώσεις πλαστικής λινίτιδας, που όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα αποτελεί μια επιθετική μορφή του διαχύτου τύπου κατά Lauren η οποία δε μπορεί να διαγνωσθεί ενδοσκοπικά στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Αυτοί οι όγκοι συνηθέστερα διηθούν τον υποβλεννογόνο και τη μυική στιβάδα εκτεταμένα. Ως εκ τούτου δεν ανευρίσκονται βλάβες στο βλεννογόνο. Απαραίτητη για τη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου είναι η ιστολογική ταυτοποίηση του. Κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης, κάθε ύποπτη βλάβη οφείλει να βιοψίζεται. Καθότι έως και 5% των κακοήθων ελκών έχουν καλοήγη εμφάνιση, η ανάγκη για βιοψία κάθε βλάβης είναι επιτακτική. Η βιοψία που εκτελείται με απλή λαβίδα (jumbo forceps) έχει περίπου 70% ευαισθησία στην ανίχνευση του υπάρχοντος καρκίνου ενώ η λήψη επτά βιοψιών από τα χείλη και τον πυθμένα του έλκους αυξάνει σημαντικά την ευαισθησία, έως και 98% [76]. Η βιοψία όχι μόνο των μακροσκοπικά ύποπτων αλλά και των φαινομενικά καλοήθων βλαβών είναι σημαντική ,ειδικά σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Έτσι αυξάνεται η πιθανότητα χειρουργικής αντιμετώπισης ενός πρώιμα διαγνωσμένου καρκίνου και ως εκ τούτου η συνολική επιβίωση. Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να προκύψουν λόγω της ανάπτυξης των όγκων αυτών στον υποβλεννογόνο/ μυικό χιτώνα, χωρίς ορατές βλάβες στο βλεννογόνο. Για το λόγο αυτό πιο εξεδικευμένες (strip and bite) βιοψίες είναι απαραίτητες σε άτομα με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης διαχύτου τύπου γαστρικού καρκίνου. Σε κίνδυνο αιμορραγίας είναι εφικτό για τον ενδοσκόπο να πάρει απλώς δείγμα με βούρτσα βιοψίας (brush) από τον πυθμένα του έλκους, καθότι η αιμορραγία από την τεχνική αυτή θεωρείται αμελητέα. Η κυτταρολογική εξέταση με βούρτσα αυξάνει την ευαισθησία, δεν υπάρχουν όμως σαφή στοιχεία ανωτερότητας της τεχνικής αυτής σε σχέση με τις επτά βιοψίες με λαβίδα



Εικ.6 Ενδοσκοπική εικόνα Α)κακήθες έλκος της καρδιάς Β) προπυλωρικό καλόηθες έλκος

2.8.3 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Σε όλους τους ασθενείς με υποψία γαστρικού καρκίνου η αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό παρέχει πληροφορίες σχετικά με την πρωτοπαθή εστία. Ο όγκος μπορεί να εμφανίσει μεγάλη ποικιλομορφία, συνήθως όμως φαίνεται σαν τοπική ή διάχυτη πάχυνση. Οι βλάβες μπορεί να προπίπτουν εντός του αυλού ή να διηθούν το τοίχωμα του οργάνου. Εκτιμάται ακόμη η περιγαστρική λεμφαδενική διήθηση, η ύπαρξη ασκίτη, οι περιτοναϊκές και οι ηπατικές μεταστάσεις,



Εικ 7. Αξονική τομογραφία Α) Όγκος καρδιάς του στομάχου Β) Όγκος άντρου

2.9 ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να σταδιοποιούνται σύμφωνα με το σύστημα TNM (tumor-node-metastasis), το οποίο δημιουργήθηκε από τον P.Denoix μεταξύ του 1943 και 1952. Η παράμετρος T αντιπροσωπεύει την έκταση του πρωτογενούς όγκου, η παράμετρος N την παρουσία ή απουσία περιοχικής λεμφαδενικής νόσου και το M την παρουσία ή απουσία απομακρυσμένης νόσου. Ένα ενιαίο TNM σύστημα δημιουργήθηκε μετά τη συμφωνία της Αμερικανικής Ογκολογικής Κοινότητας(AJCC), της Ιαπωνικής Ογκολογικής Κοινότητας(JJC) και της Διεθνούς Κοινότητας κατά του καρκίνου (UICC) το 1987. Το σύστημα αυτό έχει ανανεωθεί αρκετές φορές έκτοτε, με την 8^η και τελευταία έκδοση το 2016. Για την ορθότερη χρήση του συστήματος και των πληροφοριών που μπορούν να δοθούν μέσω αυτού, προστέθηκαν τα παρακάτω προθέματα:

-c : clinical (κλινικό)

-p : pathological (παθολογοανατομικό)

-yc : post neoadjuvant therapy -clinical(μετά από νεοεπικουρική χημειο- ή ακτινοθεραπεία- κλινικό)

- yp : post neoadjuvant therapy- pathological (μετά από νεοεπικουρική χημειο- ή ακτινοθεραπεία- παθολογοανατομικό).

Η καταγραφή της σταδιοποίησης γίνεται με τη μορφή TxNxMxZ, όπου Z ο αριθμός της εκάστοτε έκδοσης.

Εκτός από τις τρεις αυτές παραμέτρους, είχε προταθεί και η χρήση των καρκινικών δεικτών ως μέρος της σταδιοποίησης. Λαμβάνοντας όμως το κόστος τους και το γεγονός ότι τα 2/3 των γαστρικών καρκίνων εμφανίζονται σε λιγότερο βιομηχανοποιημένες χώρες, η εισαγωγή των μοριακών ή ανοσοϊστοχημικών δεικτών σε ένα τέτοιο σύστημα σταδιοποίησης αποτρέπει τη σύγκριση των γαστρικών καρκίνων παγκοσμίως. Για το λόγο αυτό, οι εν λόγω δείκτες δεν αποτελούν μέρος της ταξινόμησης TNM. Σε γενικές γραμμές η κλινική αξιολόγηση του cTNM υποδεικνύει την καταλληλότητα για μια συγκεκριμένη θεραπεία ενώ το pTNM επιτρέπει τη πρόβλεψη της πρόγνωσης και επηρεάζει την απόφαση για επικουρική θεραπεία.

Η ταξινόμηση TNM8 έχει τροποποιήσει τη σταδιοποίηση για τα νεοπλάσματα της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Συγκεκριμένα, στην ταξινόμηση TNM7 τα νεοπλάσματα εξορμώμενα από τη ΓΟΣ έως και τα εγγύς 5εκατοστά του στομάχου με επέκταση στη ΓΟΣ σταδιοποιούνταν ως οισοφαγικά νεοπλάσματα. Στην νέα

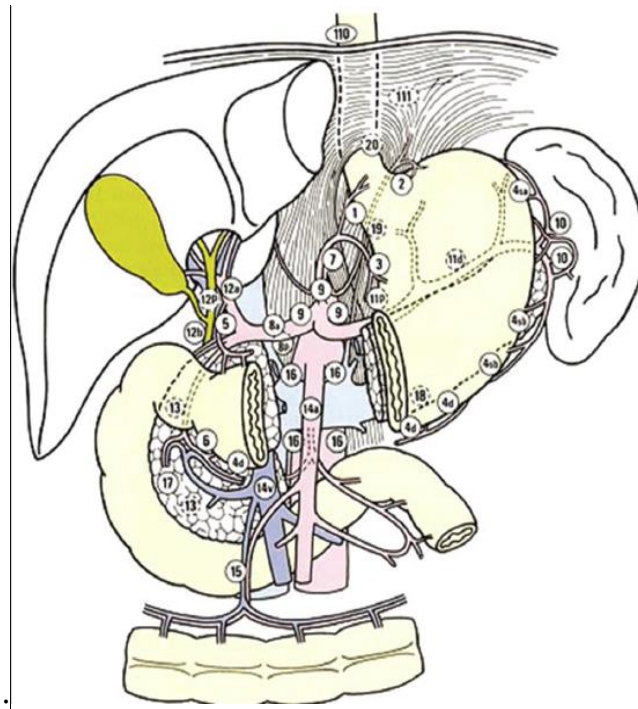
ταξινόμηση TNM8, καρκίνοι που περιλαμβάνουν τη ΓΟΣ με το επίκεντρό τους περισσότερο από 2 εκατοστά περιφερικά της ΓΟΣ αντιμετωπίζονται με βάση την ταξινόμηση του γαστρικού καρκίνου. Στην παλαιότερη ταξινόμηση TNM6 ο καρκίνος της ΓΟΣ αντιμετωπιζόταν είτε ως γαστρικός, είτε ως οισοφαγικός, αναλόγως με την κρίση του χειρουργού.

Όσον αφορά στην κατηγορία T, η υψηλόβαθμη δυσπλασία έχει προστεθεί στο επίπεδο Tis στο TNM8. Οι υπόλοιπες κατηγοριοποιήσεις για την ταξινόμηση Ta δεν έχουν αλλάξει από το TNM7. Η κατηγορία T1 υποδιαιρείται σε T1a (όγκος που διηθεί τη lamina propria /muscularis muscosae) και T1b (όγκος που διηθεί τον υποβλεννογόνιο). Η διάκριση αυτών των δύο σταδίων έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα σημαντική με την ανάπτυξη των ενδοσκοπικών τεχνικών αφαίρεσης για τον πρώιμο γαστρικό καρκίνο. Ως T2 ορίζεται ο όγκος που διηθεί τη μυϊκή στιβάδα, T3 τον υπορογόνιο χιτώνα, χωρίς επέκταση στο σπλαχνικό περιτόναιο. Επέκταση νόσου T4a υποδηλώνει διήθηση του ορογόνου (σπλαχνικό περιτόναιο) ενώ T4b δηλώνει επέκταση στις παρακείμενες δομές.

Η έκταση της λεμφαδενικής νόσου είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας στο γαστρικό καρκίνο. Στην ιστορία εξέλιξης της TNM σταδιοποίησης έχει υπάρξει μια μεταβολή από την τοποθεσία των προσβεβλημένων λεμφαδένων (λιγότερο ή περισσότερο από 3 εκατοστά από τον πρωτογενή όγκο στην ταξινόμηση TNM4) στον απόλυτο αριθμό των λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η τελευταία έκδοση TNM8 δεν τροποποιεί την κατάταξη της λεμφαδενικής νόσου: οι περιγαστρικοί λεμφαδένες εκατέρωθεν του μείζονος και του ελάσσονος τόξου του στομάχου (σταθμοί 1-6, της αριστερής γαστρικής αρτηρίας σταθμός 7, της κοινής ηπατικής 8, του κοιλιακού άξονα 9, της πύλης του σπληνός και της σπληνικής αρτηρίας σταθμοί 10 και 11, του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου σταθμός 12). Ενδοκοιλιακοί προσβεβλημένοι λεμφαδένες των σταθμών 13 ως 16 (οπισθοπαγκρεατικοί, μεσεντέριοι, παραορτικοί) κατατάσσονται ως απομακρυσμένες μεταστάσεις **(Εικ.7)**. Απομακρυσμένες μεταστάσεις επίσης θεωρούνται η μακροσκοπική περιτοναϊκή διασπορά, η θετική κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού, η διήθηση του επιπλόου όχι ως επί επέκτασης του πρωτογενούς όγκου και η συμμετοχή απομακρυσμένων οργάνων. Για να θεωρηθεί η εξέταση για λεμφαδενική νόσο αξιόπιστη θα πρέπει να εξεταστούν τουλάχιστον 10-14 λεμφαδένες. Η αξιοπιστία της παθολογοανατομικής εξέτασης παραμένει ίδια για ανεύρεση πάνω από 15 λεμφαδένων. Με βάση την παρατήρηση αυτή καθιερώθηκε η εξέταση το λιγότερο 15

λεμφαδένων για τη σωστή κλινική σταδιοποίηση του όγκου. Η ταξινόμηση TMN8 φαίνεται στον **Πίνακα 1**.

Στην 8^η έκδοση του TNM περιλαμβάνεται επίσης ένα σύνολο προγνωστικών παραγόντων επιβίωσης : κατάσταση HER2, θέση της βλάβης, ιστολογικός τύπος, μοριακό προφίλ, διήθηση αγγείων, ηλικία , ασιατική φυλή, υπολειπόμενος όγκος



Station nr	Lymph nodes
1	Right cardiac nodes
2	Left cardiac nodes
3	Nodes along the lesser curvature
4	Nodes along the greater curvature
5	Suprapyloric nodes
6	Intrapyloric nodes
7	Nodes along the left gastric artery
8	Nodes along the common hepatic artery
9	Nodes around the coeliac axis
10	Nodes at the splenic hilus
11	Nodes along the splenic artery
12	Nodes in the hepatoduodenal ligament
13	Nodes at the posterior aspect of the pancreas head
14	Nodes at the root of the mesentrium
15	Nodes in the mesocolon of the transverse colon
16	Para-aortic lymph nodes

Εικ 7. Λεμφαδενικοί σταθμοί περιζ του στομάχου

2.9.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

Σκοπός της σταδιοποίησης είναι ο διαχωρισμός των ασθενών σε δυο ομάδες ανάλογα με τη θεραπευτική προσέγγιση: αυτούς με τοπικά προχωρημένη νόσο, που μπορούν να αντιμετωπιστούν χειρουργικά (στάδια I-III) και αυτούς με μεταστατική νόσο που αντιμετωπίζονται συντηρητικά. Νωρίς στη διάρκεια της σταδιοποίησης απαιτείται η κλινική αξιολόγηση των ευρημάτων έτσι ώστε να αποφευχθούν περιττές και κοστοβόρες διερευνήσεις που δεν αποσκοπούν σε θεραπεία.

2.9.1.1 ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η εξέταση με εύκαμπτο γαστροσκόπιο αποτελεί εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου και θα πρέπει να διενεργείται σε κάθε ασθενή με ανησυχητικά συμπτώματα. Η φλουороσκοπική απεικόνιση δεν έχει θέση στην αρχική διερεύνηση, παρά μόνο σε εξειδικευμένες περιπτώσεις. Στα μεγάλα κέντρα η ενδοσκόπηση αποτελεί μια ασφαλή διαδικασία με αναφερόμενα ποσοστά διάτρησης 0,5% και θνητότητας 0.008% [77]. Η ενδοσκόπηση δίνει πληροφορίες σχετικά με τη θέση της βλάβης και τη σχέση της με τις πέριξ ανατομικές δομές, καθώς και δεδομένα ζωτικής σημασίας για την θεραπευτική προσέγγιση της χειρουργικής ομάδας. Παρόλα αυτά καμία απόφαση δε θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο με το πόρισμα της ενδοσκόπησης αν δεν υπάρχει και ιστολογική ταυτοποίηση του όγκου.

3.9.1.2 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Όλοι οι ασθενείς με υποψία ή ιστολογικά επιβεβαιωμένο γαστρικό καρκίνο θα πρέπει να υπόκεινται σε αξονική τομογραφία θώρακος, άνω και κάτω κοιλίας, πυέλου ως μέρος της αρχικής διερεύνησης της νόσου. Τυπικά η εξέταση γίνεται με από του στόματος και ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Η αξονική τομογραφία αποτελεί μια ευρύτατα διαθέσιμη, οικονομική μη επεμβατική μέθοδο που μπορεί να ανιχνεύσει, εκτός από τον κύριο όγκο, ηπατικές ή άλλες μεταστάσεις, ασκίτη, λεμφαδενικές μεταστάσεις. Οι ασθενείς στους οποίους ανιχνεύεται νόσος των σπλάχνων επιβεβαιωμένη από αξονική τομογραφία μπορούν να αποφύγουν μια αχρείαστη λαπαροτομία και να εξοικονομήσουν χρόνο για τις χημειοθεραπείες. Συνηθέστερα το βάθος διήθησης υποεκτιμάται και ομοίως και το στάδιο της νόσου. Η αξονική τομογραφία εκτιμά με ακρίβεια 50-70% το βάθος διήθησης, κυρίως στα πλέον προχωρημένα στάδια. Η συνολική διαγνωστική ακρίβεια, όμως, της πολυτομικής αξονικής τομογραφίας ως προς την T ταξινόμηση υπολογίζεται στο 77-89% [78-81].

Μειονέκτημα της συγκεκριμένης απεικονιστικής μεθόδου αποτελεί το γεγονός ότι οι περιτοναϊκές μεταστάσεις και οι αιματογενείς κάτω των 5 χιλιοστά δύσκολα ανιχνεύονται με την αξονική τομογραφία, ακόμη και με τις νεότερες τεχνικές. Στο 20-30% των ασθενών αυτών, θα βρεθεί ενδοπεριτοναϊκή νόσος κατά τη διάρκεια της ερευνητικής λαπαροσκόπησης ή λαπαροτομίας. Η ακρίβεια της διάγνωσης για μεταστάσεις στο πάγκρεας, το ήπαρ και το κόλον αντιστοιχούν σε 75%, 61% και 78% [82]. Οι ερευνητές επισημαίνουν τη χαμηλή διαφοροδιαγνωστική ικανότητα της αξονικής τομογραφίας μεταξύ φλεγμονωδών συμφύσεων και οιδήματος σε έδαφος διήθησης.

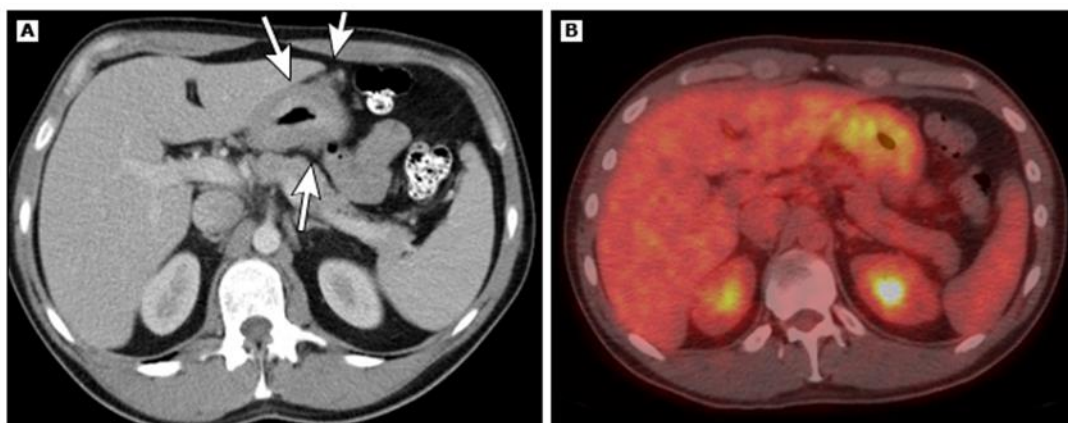
Άλλο ένα μειονέκτημα της αξονικής τομογραφίας είναι η μικρή διαγνωστική ακρίβεια στην παρουσία λεμφαδενικής νόσου. Η έκταση της λεμφαδενικής νόσου εκτιμάται μέσω του μεγέθους των λεμφαδένων, όπου η αξονική τομογραφία εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία όταν πρόκειται για λεμφαδένες $<0,8$ εκ. Για τον γαστρικό καρκίνο και τον καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής η ευαισθησία κυμαίνεται περί τα 65-97% και η ειδικότητα από 49-90% [83,84] για την έκταση της λεμφαδενικής νόσου ενώ η διαγνωστική ακρίβεια της αξονικής τομογραφίας ως προς την N ταξινόμηση κυμαίνεται μεταξύ 63% και 80% [78,81,85-87]. Οι περιορισμοί στην αξιολόγηση της λεμφαδενικής επέκτασης σχετίζονται κυρίως με την τοποθεσία των προσβεβλημένων περιγαστρικών λεμφαδένων που βρίσκονται κοντά στον πρωτοπαθή όγκο. Πολλές φορές οι λεμφαδένες αυτοί απεικονίζονται ως συνέχεια του πρωτοπαθούς όγκου, με αποτέλεσμα να υποτιμάται το N στάδιο. Επιπλέον μικροί λεμφαδένες μπορεί να περιέχουν μικρομεταστάσεις. Σύμφωνα με τους Noda et al. [88] αν τα 5mm αποτελούσε το στοιχείο διαφοροδιάγνωσης μεταξύ καλοήθειας και κακοήθειας, 38% των μεταστατικών λεμφαδένων θα χανόταν. Τέλος, ψευδώς θετικά αποτελέσματα ανευρίσκονται λόγω φλεγμονώδους λεμφαδενοπάθειας.

2.9.1.3 18-FDG-PET

Σε γενικότερο πλαίσιο οι κακοήθεις παθήσεις έχουν την τάση να εκδηλώνουν αυξημένο ρυθμό γλυκόλυσης που είναι πιο εμφανές στα ταχέως αναπτυσσόμενα, πτωχά διαφοροποιημένα νεοπλάσματα. Τα κακοήθη κύτταρα συγκεντρώνουν περισσότερη γλυκόζη από τα φυσιολογικά λόγω γλυκολυτικού μεταβολισμού σε σχέση με μεταβολισμό κυτρικού οξέος [89]. Στην εν λόγω εξέταση εγχύεται συνθετικό ανάλογο της γλυκόζης, η 2-δεοξυ-2-φθοριο-D-γλυκόζη (18FDG).

Μεταφέρεται μέσω της κυκλοφορίας στα καρκινικά κύτταρα όπου μεταβολίζεται και παγιδεύεται εντός του κυττάρου. Ο ρόλος του στη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου δεν είναι εδραιωμένος, με ποσοστά ανίχνευσης 60-90% [90,91]. Αυτό οφείλεται στην ιστολογία του όγκου. Οι Stahl et al. απέδειξαν ότι οι ιστολογικοί υπότυποι χωρίς εντερικό πρότυπο προσλαμβάνουν λιγότερο FDG σε σχέση με αυτούς με εντερικό πρότυπο ανάπτυξης[92]. Επιπλέον οι βλεννώδους τύπου προσλαμβάνουν πολύ περισσότερο από του μη- βλεννώδεις. Οι Yamada et al απέδειξαν ότι τα σωληνώδους τύπου αδενοκαρκινώματα προσλαμβάνουν εντονότερα από τα βλεννώδη και τα τύπου σφραγιδόλιθου[93]. Αυτό επιβεβαιώθηκε πληρέστερα και από τη μελέτη σχετικά με την έκφραση ή μη του μεταφορέα της γλυκόζης GLUT1. Συγκεκριμένα αποδείχθηκε ότι στο 73% των αδενοκαρκινωμάτων τύπου σφραγιστήρος δακτυλίου δεν εκφράζεται η εν λόγω πρωτεΐνη[94].

Σκοπός της εξέτασης η ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς σταδίου $\geq T2N0$ με αξονική τομογραφία αρνητική για μεταστατική νόσο, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων με βλεννώδη η διάχυτο ιστολογικό υπότυπο. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες (ESMO) αποκλείουν το διάχυτο και τον βλεννώδη ιστολογικό υπότυπο από τη διερεύνηση με PET [95], σε αντίθεση με τις αμερικάνικες (NCCN) που το προτείνουν για όλους τους ασθενείς[96]. Το FDG-PET είναι πιο ευαίσθητη εξέταση από την αξονική τομογραφία ως προς την ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων, έχει όμως τα κάτωθι μειονεκτήματα. Πρώτον, η ευαισθησία του για την ανίχνευση περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης ανέρχεται στο 50%. Για το λόγο αυτό δεν μπορεί να αποτελέσει υποκατάστατο της ερευνητικής λαπαροσκόπησης [97]. Δεύτερον, η PET/CT είναι χρήσιμη μόνο σε περιπτώσεις αυξημένης πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από τον όγκο. Συνεπώς μια αρνητική PET/CT μπορεί να αναδείξει ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, αφού ακόμη και μεγάλοι όγκοι μπορεί να εμφανίζουν χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα ή και καμία μεταβολική δραστηριότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι περισσότεροι διαχύτου τύπου όγκοι δεν εμφανίζουν μεταβολική δραστηριότητα [90,92,98,99].



Εικ.8 Εικόνα πλαστικής λιντίδας στη CT στην PET/CT

2.9.1.4 ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ (EUS)

Είναι ο πλέον αξιόπιστος τρόπος ελέγχου του βάθους διήθησης πρωτογενούς γαστρικού καρκίνου. Δε χρησιμοποιείται σε όλους τους ασθενείς ως έλεγχος ρουτίνας, παρά μόνο σε αυτούς στους οποίους απαιτείται αποσαφήνιση της προσβολής λεμφαδένων, η οποία μπορεί να αλλάξει τη θεραπευτική προσέγγιση. Η ακρίβεια του EUS ποικίλλει καθώς διαπιστώνεται ότι υποβαθμίζει το βάθος διήθησης αλλά υπερεκτιμά το λεμφαδενικό στάτους λόγω φλεγμονής των πέριξ του όγκου ιστών. Προτείνεται από τις ευρωπαϊκές και τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες [95,96] για όλους τους ασθενείς με πρωτογενή γαστρικό καρκίνο/ καρκίνο γαστροοισοφαγικής συμβολής που δεν εμφανίζουν άλλο ακτινολογικό σημείο απομακρυσμένης νόσου και μπορούν να υποβληθούν σε δυνητικά θεραπευτική γαστρεκτομή. Το βάθος διήθησης και η λεμφαδενική επέκταση είναι απαραίτητη γνώση για την κατάταξη της σταδιοποίησης και την θεραπευτική επιλογή. Η επέκταση στον υποβλεννογόνιο θα διαχωρίσει το βάθος εκτομής στα πλαίσια της ενδοσκοπικής θεραπείας. Αντιστοίχως, η νεοεπικουρική θεραπεία μπορεί να εισαχθεί σε ανίχνευση T2 νόσου ή σε υποψία λεμφαδενικής νόσου.

Τα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης αναφερόμενης στη σύγκριση του EUS και της ιστοπαθολογικής εξέτασης[100,101] ανέδειξαν για το EUS ευαισθησία 85% και ειδικότητα 90% για το διαχωρισμό T1 από T2 και ευαισθησία 86% και ειδικότητα 90% για το διαχωρισμό T1/2 από T3/4. Για συμμετοχή λεμφαδένων ευαισθησία 83% και ειδικότητα 67%. Το EUS είναι πιο αξιόπιστο από την αξονική

τομογραφία ως προς την εκτίμηση του βάθους διήθησης και πιθανότατα και ως προς τη λεμφαδενική σταδιοποίηση, ειδικά αν έχει εκτελεστεί και βιοψία λεπτής βελόνης, παρά τις νεότερες τεχνικές [102,103]. Η παρουσία μικρής ποσότητας ασκίτη μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για απόρριψη θεραπευτικής γαστρεκτομής. Είναι σε γενικές γραμμές μια εξέταση χαμηλού κινδύνου, παρότι μεγαλύτερης παρέμβασης από την αξονική τομογραφία. Το ποσοστό των επιπλοκών ανέρχεται στο 0.3%, κυρίως σε αποφρακτικούς όγκους της γαστροοισοφαγικής συμβολής [104].

2.9.1.5 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Σύμφωνα με τις αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες (NCCN) η διαγνωστική λαπαροσκόπηση (ΔΛ) αποσκοπεί στην ανεύρεση περιτοναϊκής διασποράς σε ασθενείς με $\geq T1a$ όγκο στον ενδοσκοπικό υπέρηχο, χωρίς ιστολογικά επιβεβαιωμένη μεταστατική νόσο και ο οποίος δε θα χρειαζόταν υπό άλλες συνθήκες παρηγορική γαστρεκτομή λόγω συμπτωμάτων. Ακόμη, η ΔΛ θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε νεοεπιχειρητική χημειοθεραπεία. Οι ευρωπαϊκές οδηγίες διαφέρουν ελαφρώς καθώς προτείνουν τη ΔΛ με ή χωρίς κυτταρολογική εξέταση περιτοναϊκού υγρού για όλους τους πιθανά εξαιρεσίμους όγκους $\geq T2N0$ [95,96].

Η ερευνητική λαπαροσκόπηση, πέραν της πιο επεμβατικής φύσης της από την αξονική τομογραφία ή τον ενδοσκοπικό υπέρηχο, έχει το πλεονέκτημα της άμεσης επισκόπησης του περιτοναίου, της επιφάνειας του ήπατος και των λεμφαδένων. Σε ποσοστό περίπου 20-30% ασθενείς με νόσο σταδίου T1 θα βρεθούν με περιτοναϊκή νόσο παρά την αρνητική εικόνα στην αξονική τομογραφία [105-109]. Η πιθανότητα ανεύρεσης υποφώσκουσας νόσου είναι ακόμη μεγαλύτερη σε υποομάδες ασθενών, όπως εκείνοι με T4 νόσο ή εμφάνιση πλαστικής λινίτιδας [110]. Σε τέτοιες περιπτώσεις το αποτέλεσμα της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης μπορεί να αλλάξει την τελική θεραπευτική αντιμετώπιση περίπου στο 1/2 των ασθενών.

Ένα ακόμη πλεονέκτημα της εν λόγω εξέτασης είναι η δυνατότητα λήψης κυτταρολογικής εξέτασης του περιτοναϊκού υγρού ή εκπλυμάτων σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν μακροσκοπικά ορατή νόσο [111-113]. Τις περισσότερες περιπτώσεις το θετικό αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης αποτελεί αποθαρρυντικό στοιχείο και υποκρύπτει πρόωμη περιτοναϊκή υποτροπή. Στην πλειονότητά τους οι ασθενείς αυτοί δε θα προχωρήσουν σε εκτομή, αλλά παρηγορικού τύπου χειρουργείο. Σε

γενικές γραμμές προτιμάται η λαπαροσκόπηση έναντι της λαπαροτομίας λόγω της μικρότερης νοσηρότητας και θνησιμότητας.

Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση επιπλέον χρησιμοποιείται σε υποψήφιους ασθενείς για νεοεπικουρική χημειοθεραπεία. Σε ορισμένα κέντρα η λήψη περιτοναϊκού υγρού αποτελεί ρουτίνα για ασθενείς χωρίς μακροσκοπικά ορατή περιτοναϊκή νόσο. Σε συνδυασμό με την απουσία μεταστατικής νόσου και την καλή γενική φυσική κατάσταση του ασθενούς, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με νεοεπικουρική χημειοθεραπεία και επί αρνητικοποίησης της κυτταρολογικής να προχωρήσει σε εκτομή.

2.9.1.6 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί κυρίως συμπληρωματικό τρόπο απεικόνισης και χρησιμοποιείται ως επιπρόσθετη πληροφορία όταν στην αξονική τομογραφία ανευρίσκονται ύποπτες βλάβες στα οστά, στο ήπαρ ή στα επινεφρίδια. Η διαγνωστική της ακρίβεια ως προς την T ταξινόμηση φτάνει στο 71-83%, με αντίστοιχες τιμές των EUS και CT 65-92% και 77-89% αντίστοιχα [114]. Στην ιταλική μελέτη του 2009, η ακρίβεια της MRI σε σχέση με την MDCT είναι ελάχιστα μεγαλύτερη ως προς την αναγνώριση T1 και T2 όγκων, ενώ δε διέφερε στην αναγνώριση T3 και T4 όγκων[115]. Η μαγνητική τομογραφία παραμένει μια εξέταση με περιορισμένη διαθεσιμότητα και αυξημένο κόστος εν αντιθέσει με την εξέταση εκλογής, την αξονική τομογραφία. Επιπλέον η αξονική τομογραφία φαίνεται να απεικονίζει με μεγαλύτερη σαφήνεια τις πνευμονικές μεταστάσεις και το μεσοθωράκιο, ενώ επηρεάζεται από τις αναπνευστικές κινήσεις.

2.9.1.7 ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΟΣ ΥΠΕΡΗΧΟΣ

Η τεχνική αυτή πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της ερευνητικής λαπαροσκόπησης. Χρησιμοποιούνται ευθείς ηχοβολείς σε συχνότητα 5-10 Hz με αντίστοιχο βάθος διήθησης 4-10 cm. Φαίνεται ότι το λαπαροσκοπικό υπερηχογράφημα έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από την αξονική τομογραφία ή τη διαγνωστική λαπαροσκόπηση, αγγίζοντας το 80-90% της αξιοπιστίας [116]. Δίνει πληροφορίες ως προς το βάθος διήθησης, την περιοδική λεμφαδενική νόσο, τις μικρές μεταστάσεις που εδράζονται βαθιά στο ήπαρ και τη διήθηση στα γύρω όργανα. Ωστόσο με τις νεότερες τεχνικές απεικόνισης, το πλεονέκτημα του λαπαροσκοπικού υπερηχογραφήματος είναι πλέον αμφισβητήσιμο.

2.9.1.8 ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

CEA, CA 125, CA 19-9, and CA 72-4: Τα επίπεδα των εν λόγω αντιγόνων μπορεί να βρεθούν αυξημένα σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο [117-119] Παρόλα αυτά στα περισσότερα κέντρα δεν μετριοούνται ως ρουτίνα πάρα μόνο στα πλαίσια κλινικής μελέτης νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας. Τα υψηλά επίπεδα των δεικτών προεγχειρητικά υπονοούν στις περισσότερες αλλά όχι όλες τις μελέτες , προχωρημένη νόσο. Αντίστοιχα, η πτώση του CEA ή/και του CA19-9 μπορεί να υποδηλώσει ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, καμία όμως απόφαση δε λαμβάνεται αμιγώς με βάση τους ορολογικούς δείκτες. Πολύ σπανιότερα μερικά νεοπλάσματα του στομάχου μπορούν να εμφανίσουν αυξημένη φετοπρωτεΐνη η οποία αποτελεί δείκτη αυξημένης επιθετικότητας και σχετίζεται με πτωχότερη πρόγνωση. Ακόμη αυξήσεις του πεψινογόνου II ή μείωση του λόγου πεψινογόνο I: πεψινοφόνο II έχουν διαπιστωθεί σε μελέτες διάγνωσης γαστρικού καρκίνου, χωρίς όμως επάρκεια στην ευαισθησία ή την ειδικότητα.

2.9.1.9 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Παρότι οι περισσότεροι γαστρικοί καρκίνοι είναι σποραδικοί, ένα ποσοστό 10% εμφανίζεται σε οικογενειακή κατανομή. Παγκοσμίως αυτό αναλογεί στο 1-3% των ασθενών και περιλαμβάνει τρία κύρια σύνδρομα: κληρονομούμενο γαστρικό καρκίνο διαχύτου τύπου (HDGC), γαστρικό αδένωμα και εγγύς πολυποδίαση του στομάχου (GAPPS) και οικογενής γαστρικός καρκίνος εντερικού τύπου. Οι παγκόσμιες κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν έλεγχο της καδχερίνης-1 (CDH-1) σε ασθενείς με διαχύτου τύπου γαστρικό καρκίνο που πληρούν ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

- Οικογενειακό ιστορικό δύο συγγενών με γαστρικό καρκίνο διαχύτου τύπου σε οποιαδήποτε ηλικία
- Διαχύτου τύπου γαστρικός καρκίνος διαγνωσθείς σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών, ασχέτως οικογενειακού ιστορικού

- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό γαστρικού καρκίνου διαχύτου τύπου και λοβιακού καρκίνου του μαστού, με τουλάχιστον το ένα διαγνωσθέν σε ηλικία μικρότερη των 50 ετών.

2.10 ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ

2.10.1 ΠΡΩΙΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η έννοια του πρώιμου γαστρικού καρκίνου προέρχεται από την Ιαπωνία του 1962, οπότε και θεωρούταν το νεόπλασμα που αντιμετωπίζεται επιτυχώς με χειρουργική αφαίρεση. Ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος ορίζεται σήμερα ως το αδενοκαρκίνωμα που περιορίζεται στο βλεννογόνο ή τον υποβλεννογόνο, άσχετα από την κατάσταση των προσβεβλημένων λεμφαδένων (T1, any N). Αυτοί οι καρκίνοι έχουν σημαντικά καλύτερη πρόγνωση - περίπου 90% πενταετή επιβίωση- σε σχέση με τα προχωρημένα στάδια. Παρόλα αυτά η κατάσταση των λεμφαδένων μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση του πρώιμου γαστρικού καρκίνου με δύο τρόπους:

- Ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένη προσβολή λεμφαδένων, ασθενείς με υποψία λεμφαδενικής νόσου στην προεγχειρητική ταξινόμηση και ασθενείς με T1 νόσο που φέρουν υψηλό ρίσκο λεμφαδενικής προσβολής πχ μεγάλο μέγεθος, διαμόρφωση, βάθος διήθησης, μπορεί να μην είναι εκλόγιμοι για ενδοσκοπική αφαίρεση της βλάβης. Για αυτούς τους ασθενείς θεραπεία εκλογής αποτελεί η γαστρεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό
- Ασθενείς με ύπαρξη προσβεβλημένων λεμφαδένων είναι υποψήφιοι για επικουρική θεραπεία

Οι χώρες με υψηλό επιπολασμό γαστρικού καρκίνου και στις οποίες οι ασυμπτωματικοί ασθενείς ακολουθούν προγράμματα screening, τείνουν να έχουν υψηλότερο επιπολασμό πρώιμου γαστρικού καρκίνου σε ποσοστά από 30-50% [120,121], σε αντίθεση με τους δυτικούς πληθυσμούς που εμφανίζουν αντίστοιχα ποσοστά 15-21% [122-125].

Η ενδοσκοπική εξαίρεση είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για πρώιμους καρκίνους χωρίς υποψία λεμφαδενικής συμμετοχής και οι οποίοι πληρούν τα κάτωθι κριτήρια:

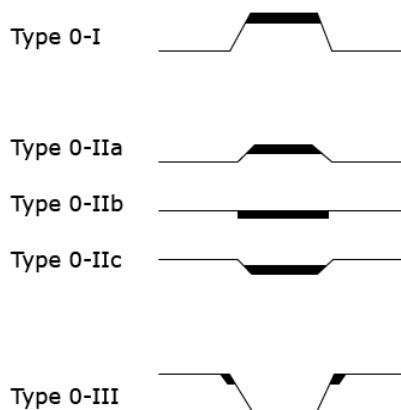
Υψηλή πιθανότητα en bloc αφαίρεσης ή ιστολογία όγκου που περιλαμβάνει διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα, περιορισμένο στο βλεννογόνο, απουσία

περιαγγειακής ή λεμφαγγειακής διήθησης ή μέγεθος όγκου ή μορφολογία: μικρότερο από 20 χιλιοστά σε διάμετρο ή μικρότερο από 10 χιλιοστά σε διάμετρο με ταξινόμηση Paris IIb ή IIc (**Εικ 9**) .

Paris classification system of superficial gastrointestinal neoplastic lesions

Type	Subclasses
0-I: Polypoid	0-Ip: Protruded, pedunculated
	0-Is: Protruded, sessile
0-II: Nonpolypoid	0-IIa: Slightly elevated
	0-IIb: Flat
	0-IIc: Slightly depressed
0-III: Excavated	

The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: Esophagus, stomach and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003; 58(6 suppl):S3.



Εικ 9. Σύστημα Paris: ταξινόμηση επιφανειακών

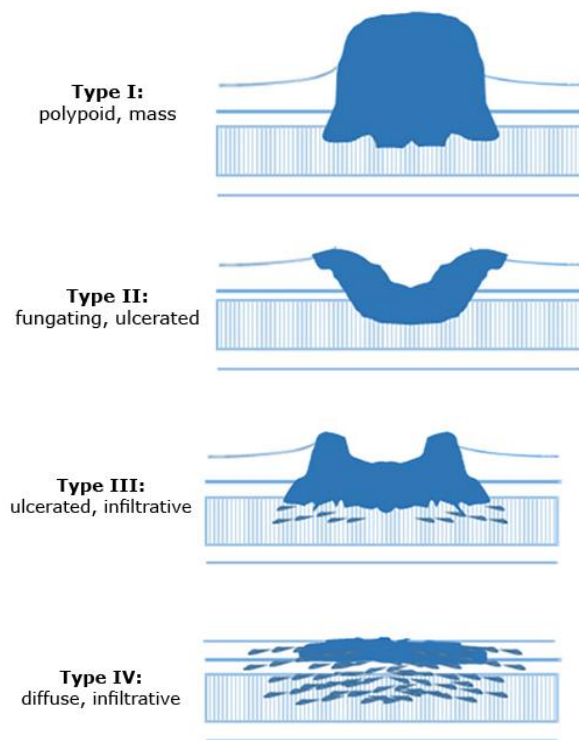
νεοπλαστικών πολυπόδων του γαστρεντερικού συστήματος.

Η γαστρεκτομή αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τον πρώιμο γαστρικό καρκίνο με λεμφαδενική συμμετοχή ή με υψηλή υποψία λεμφαδενικής προσβολής κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο καθώς και για όλους τους καρκίνους που δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια.

2.10.2 ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο προχωρημένος γαστρικός καρκίνος μπορεί να εμφανίσει ποικίλη κλινική εικόνα. Σύμφωνα με την ταξινόμηση Bormann παρατηρούνται τέσσερις μορφολογικοί τύποι: ο πολυποειδής (τύπος 1), ελκωτικός με υπέγερση των ορίων (τύπος 2), ελκωτικός με διήθηση του γαστρικού τοιχώματος (τύπος 3) και ο διάχυτα διηθητικός (τύπος 4) **Εικ 10** [126-128]. Στοιχεία που συνηγορούν υπέρ εξελκωμένου

όγκου παρά καλόηθους έλκους αποτελούν τα επηρμένα και πεπαχυσμένα χείλη, τα απροσδιόριστα όρια και η εμφάνιση σκληρίας περιφερικά του έλκους. Ειδικά σε ασθενώς συνεκτικά καρκινώματα είναι πιθανή η εμφάνιση πλακών διάχυτα πέριξ του έλκους, ενώ σε περιπτώσεις βλεννοπαραγωγών αδενοκαρκινωμάτων η ανεύρεση βλήνης είναι συχνό φαινόμενο.



Εικ 10. Ταξινόμηση Bormann

2.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

2.11.1 ΠΡΩΙΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η θεραπεία του πρώιμου γαστρικού καρκίνου περιλαμβάνει την αντιβιοτική θεραπεία για εξάλειψη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, την ενδοσκοπική εκτομή, τη χειρουργική παρέμβαση (γαστρεκτομή) και τις επικουρικές θεραπείες.

Η ενδοσκοπική εκτομή, είτε μέσω εκτομής βλεννογόνου (Endoscopic Mucosal Resection, EMR), είτε μέσω εκτομής έως τον υποβλεννογόνο χιτώνα (Endoscopic Submucosal Dissection, ESD), αποτελεί επιλογή για επιλεγμένους ασθενείς που πληρούν συγκεκριμένα κριτήρια. Οι γενικές ενδείξεις για ενδοσκοπική εκτομή είναι το νεόπλασμα του βλεννογόνου χωρίς εξέλκωση, ≤ 20 χιλιοστά σε διάμετρο, χωρίς γνωστή λεμφαγγειακή διήθηση [129].

Η χειρουργική παρέμβαση προτείνεται σε ασθενείς με γνωστή λεμφαδενική νόσο ή ασθενείς με υποψία αυτής κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο. Η γαστρεκτομή εξυπηρετεί στην εκτίμηση και αφαίρεση των περιοχικών λεμφαδένων που είναι σημείο συσχετιζόμενο με τοπική επέκταση ή υποτροπή του όγκου. Άλλες ενδείξεις γαστρεκτομής αποτελούν η χαμηλή πιθανότητα επιτυχούς εξαίρεσης του όγκου μαζί με τους περιοχικούς λεμφαδένες, το περιορισμένο στο βλεννογόνο αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, το νεόπλασμα στον υποβλεννογόνο χιτώνα ανεξαρτήτως του μεγέθους του και της ιστολογίας του, η ένδειξη λεμφαγγειακής διήθησης στον πρωτογενή όγκο, τα θετικά όρια μετά από EMR ή ESD και η μη ικανότητα διενέργειας ενδοσκοπικής αφαίρεσης λόγω μη ύπαρξης εξειδικευμένου προσωπικού. Παρότι η ενδοσκοπική εκτομή μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς που πληρούν τα κατάλληλα κριτήρια και ζουν σε χώρες με υψηλό επιπλασμό πρώιμου γαστρικού καρκίνου, η γαστρεκτομή θεωρείται ακόμη η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη μεθοδος παγκοσμίως. Μάλιστα έχει αποδειχθεί ότι η πενταετής επιβίωση μετά από γαστρεκτομή αγγίζει το 98% [130-136].

Μπορεί να διενεργηθεί ολική ή υφολική γαστρεκτομή αναλόγως της θέσης του πρωτογενούς όγκου. Η ολική γαστρεκτομή προτιμάται για τους όγκους του εγγύς τριτημορίου του στομάχου, ενώ η υφολική για το μέσο και το άπω τριτημόριο. Η λαπαροσκοπική προσπέλαση μπορεί να ακολουθηθεί σε εξειδικευμένα κέντρα. Πολλαπλές προοπτικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν αποδείξει ότι η

λαπαροσκοπική προσπέλαση οδηγεί σε μικρότερη διεγχειρητική απώλεια αίματος, μετεγχειρητικό πόνο, παραμονή στο νοσοκομείο, μετεγχειρητική νοσηρότητας. Παράλληλα η συγκομιδή λεμφαδένων παραμένει στα ίδια ποσοστά με αυτά της ανοιχτής χειρουργικής

Ο ρόλος της επικουρικής θεραπείας, είτε μέσω συστηματικής χημειοθεραπείας είτε ακτινοθεραπείας είτε του συνδυασμού αυτών, σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ενδοσκοπική εκτομή πρώιμου γαστρικού καρκίνου (T1a ή b) δεν είναι σαφώς εδραιωμένη και δε συστήνεται. Οι αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες του 2017 [96], όπως και οι ευρωπαϊκές [101] και οι ιαπωνικές [137], συστήνουν παρακολούθηση χωρίς επικουρική θεραπεία των ασθενών με Tis ή T1, N0 όγκο με καθαρά χειρουργικά όρια.

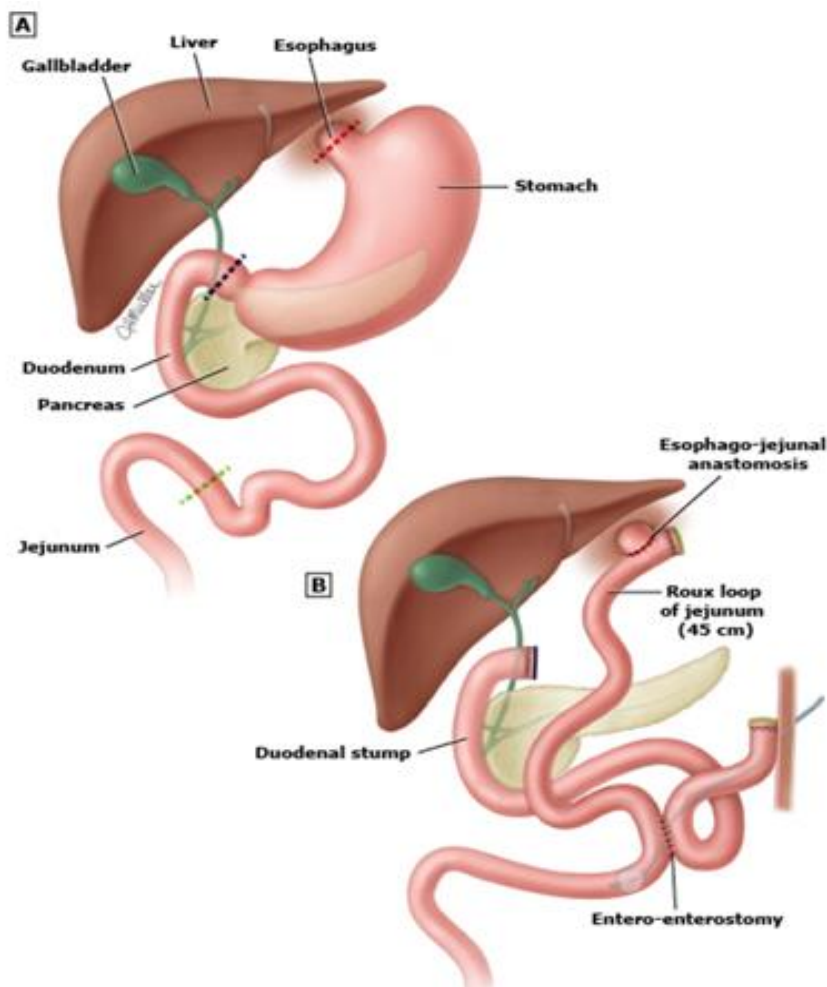
2.11.2 ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η χειρουργική εκτομή του νεοπλάσματος μαζί με τον αντίστοιχο λεμφαδενικό καθαρισμό αποτελεί την καλύτερη μέθοδο για μακροχρόνια επιβίωση σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο, ειδικά σε συνδυασμό με επικουρική χημειοθεραπεία ή συνδυασμό χημειο- και ακτινοθεραπείας [138]. Ωστόσο βασικό προβληματισμό συνιστά η ακριβής χρονική στιγμή κατά την οποία η νόσος είναι πιθανά ιάσιμη. Στις ΗΠΑ τα 2/3 των ασθενών εμφανίζονται με νόσο σταδίου III ή IV, ενώ μόνο σε ένα 10% βρίσκονται σε στάδιο I.

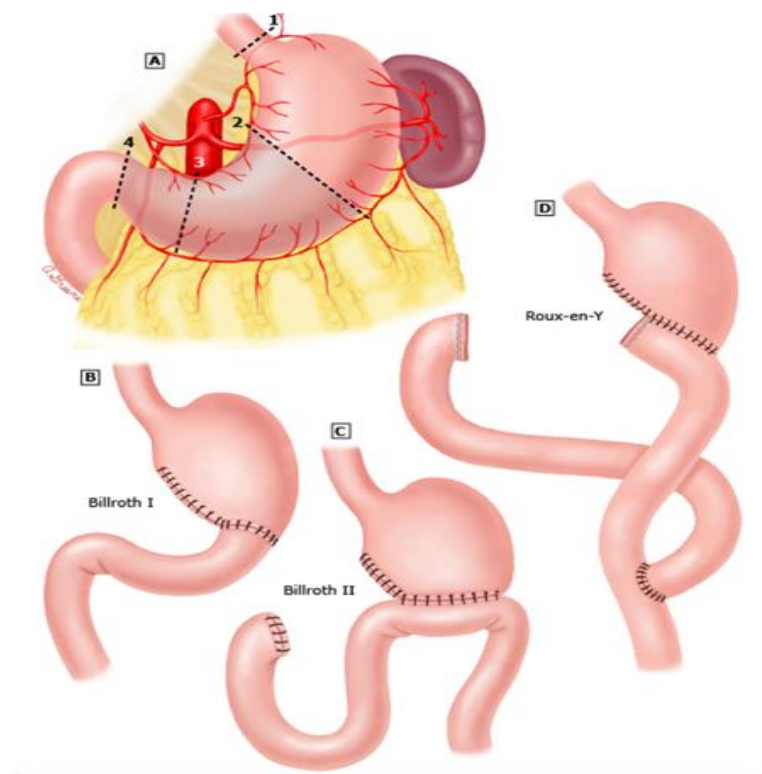
Μοναδικά και ευρέως αποδεκτά κριτήρια μη εξαιρεσιμότητας του γαστρικού καρκίνου αποτελούν η ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων, η διήθηση μείζονων αγγειακών δομών όπως η αορτή ή ο περιβρογχισμός ή απόφραξη της ηπατικής αρτηρίας ή του κοιλιακού άξονα/σπληνικής αρτηρίας. Η διήθηση του άπω τμήματος της σπληνικής αρτηρίας δεν αποτελεί κριτήριο μη εξαιρεσιμότητας. Το λεμφαγγειακό δίκτυο πέριξ του στομάχου είναι εξαιρετικά πλούσιο και η παρουσία τοπικοπεριοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων οι οποίες οριοθετούνται μακριά από τον πρωτογενή όγκο (π.χ. λεμφαδενικές μεταστάσεις πέριξ του κοιλιακού άξονα με πρωτογενή όγκο στο μείζον τόξο) δε θα πρέπει απαραίτητα να θεωρείται κριτήριο μη εξαιρεσιμότητας.

Η επιλογή της χειρουργικής θεραπείας σχετίζεται με τη θέση της βλάβης, το κλινικό στάδιο και τον ιστολογικό τύπο. Κύριο προβληματισμό αποτελεί η έκταση της γαστρεκτομής, με την υφολική γαστρεκτομή να χρησιμοποιείται ολόένα και περισσότερο έναντι της ολικής γαστρεκτομής καθώς και η έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού.

Η ολική γαστρεκτομή, η αφαίρεση δηλαδή ολόκληρου του στομάχου, επιλέγεται συνήθως για βλάβες του ανώτερου τριτημορίου του στομάχου, σε αντίθεση με την υφολική γαστρεκτομή με το σύστοιχο λεμφαδενικό καθαρισμό φαίνεται να είναι επαρκής για βλάβες του άπω τριτημορίου του στομάχου. Οι ασθενείς με ευμεγέθεις βλάβες στο μέσο τριτημόριο του στομάχου και αυτοί με διηθητική νόσο, όπως πχ πλαστική λινίτιδα απαιτούν ολική γαστρεκτομή.



Εικ 11. Ολική γαστρεκτομή και ανακατασκευή



Εικ 12. Υφολική γαστρεκτομή αναλόγως του σημείου της βλάβης και τρόποι ανακατασκευής

Η ιδανική έκταση της λεμφαδεκτομής παραμένει αντικείμενο συζήτησης μεταξύ των μεγάλων κέντρων. Απώτερος σκοπός η εκτίμηση της επιβίωσης αναλόγως του λεμφαδενικού καθαρισμού . Οι λεμφαδενικοί σταθμοί απορροής για το στομάχο έχουν επιμελώς αριθμηθεί από το 1 έως το 16, με τους λεμφαδένες 1-6 να ορίζονται ως περιγαστρικοί και τους υπόλοιπους δέκα να βρίσκονται πέριξ των μεγάλων περιοχικών αγγείων, όπισθεν του παγκρέατος και κατά μήκος της αορτής.
Κατ'επέκταση :

- D1 λεμφαδενεκτομή ορίζεται η αφαίρεση των περιγαστρικών λεμφαδένων (σταθμοί 1 έως 7). Στην Ιαπωνική βιβλιογραφία η D1+ λεμφαδενεκτομή αναφέρεται η αφαίρεση των λεμφαδένων επιπέδου D1 συν των σταθμών 8a, 9, και 11p [139].
- D2 λεμφαδενεκτομή είναι η εκτεταμένη εκτομή των λεμφαδένων κατά μήκος της ηπατικής αρτηρίας, της αριστερής γαστρικής αρτηρίας, του κοιλιακού άξονα, της σπληνικής αρτηρίας και της πύλης του σπληνός (σταθμοί 1 ως 12a) [139].
- D3 είναι η υπερ-εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για την περιγραφή της αφαίρεσης της D2 λεμφαδενεκτομής συν την αφαίρεση των λεμφαδένων της πύλης του ήπατος και των περιαορτικών περοχών (σταθμοί 1 ως 16). Τα περισσότερα χειρουργικά κέντρα της Δύσης όπως και το σύστημα ταξινόμησης TNM κατατάσσουν τις μεταστάσεις στους εν λόγω λεμφαδένες ως απομακρυσμένες και το στάδιο IV. [140]

Η D2 και η D3 ονομάζονται εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές. Το αναφερόμενο πλεονέκτημα των εκτεταμένων λεμφαδενεκτομών είναι ότι όσο εκτενέστερη είναι η λεμφαδενεκτομή τόσο καλύτερη η σταδιοποίηση και τόσο καλύτερη η επιβίωση [141-143].

Δεδομένης της εμφανούς επίδρασης του D2 λεμφαδενικού καθαρισμού στη ελεύθερη νόσου επιβίωση, τα περισσότερα κέντρα προτιμούν αυτόν τον τύπο λεμφαδενεκτομής. Οι κατευθυντήριες οδηγίες, όπως αυτές ορίζονται από το NCCN, προτείνουν την αφαίρεση του νεοπλάσματος μαζί με τους περιγαστρικούς λεμφαδένες (D1) συν τους λεμφαδένες της αριστερής γαστρικής αρτηρίας, της κοινής ηπατικής, της κοιλιακής, της σπληνικής και της πύλης του σπληνός (D2 λεμφαδένες), με το στόχο της συγκομιδής το λιγότερο 15 λεμφαδένων. Ενώ η D2 λεμφαδενεκτομή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση χωρίς σημαντική νοσηρότητα, η D3 λεμφαδενεκτομή δε φαίνεται να παρέχει επιπλέον όφελος στην επιβίωση σε σχέση με τη D2, οπότε δεν προτείνεται. Επιπλέον, η παγκρεατεκτομή και η σπληνεκτομή ως συμπληρωματικές εκτομές ρουτίνας έχουν εγκαταλειφθεί [144] καθώς αποδείχθηκε ότι αυξάνουν τη θνητότητα και τη νοσηρότητα χωρίς να προσφέρουν βελτίωση στην επιβίωση. Ως αποτέλεσμα η αφαίρεσή τους δε συστήνεται, παρά μόνο σε διήθηση τους από τη νόσο.

2.11.3 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενώ η πλήρης εκτομή των πασχόντων τμημάτων είναι ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγων για τη μακροχρόνια επιβίωση, η επιβίωση των ασθενών με γαστρικό καρκίνο που αντιμετωπίζονται αποκλειστικά με χειρουργική παρέμβαση, ειδικά όταν συνυπάρχει λεμφαδενική επέκταση, παραμένει πτωχή. Το γεγονός αυτό θέτει τη σκέψη της νεοεπικουρικής ή της επικουρικής θεραπείας μέσω χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας ή του συνδυασμού αυτών.

Το όφελος της επικουρικής θεραπείας με συνδυασμένη χημειοθεραπεία βασισόμενη στη λευκοβορίνη και τη φθοριοουρακίλη και ακτινοβολία ανεδείχθη στη συνολική επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερη νόσου το πρώτο μετεγχειρητικό έτος, η οποία ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο. Το συμπέρασμα αυτό άλλαξε το πρότυπο της φροντίδας στις ΗΠΑ, παρά το γεγονός ότι δεν είχε καν καθοριστεί ένα σαφές πρωτόκολλο γαστρεκτομής και λεμφαδενικού καθαρισμού [138].

Αντίθετα, εκτός ΗΠΑ, η επικουρική ή η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία μόνο έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί το αποτέλεσμα της συνολικής επιβίωσης σύμφωνα με προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, οπότε συστήνεται συχνότερα.

Αναλυτικότερα:

A) Ασθενείς στους οποίους το νεόπλασμα θεωρείται εξαιρέσιμο και δεν έχουν ακόμη υποβληθεί σε χειρουργική παρέμβαση:

Η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία χορηγείται στα πλαίσια της υποσταδιοποίησης της νόσου προ της απόπειρας για θεραπευτική εκτομή. Η προσέγγιση αυτή έχει δοκιμαστεί τόσο σε εξαιρέσιμη όσο και σε πιθανώς μη εξαιρέσιμη νόσο. Ένα ακόμη πλεονέκτημα της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας είναι ότι το όφελος σε ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο περιοχικής λεμφαδενικής νόσου, μέσω της αποτροπής ενός μεγάλου χειρουργείου και μιας μετεγχειρητικής αποκατάστασης με ικανή νοσηρότητα. Η ερευνητική λαπαροσκόπηση πριν την τελική θεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο ως προς την ανίχνευση εκτενούς λεμφαδενικής νόσου, της διήθησης του επιχωρίου λίπους ή του ασκίτη.

Για ασθενείς σε πολύ καλή φυσική κατάσταση και χωρίς σοβαρές συννοσηρότητες, ως νεοεπικουρική χημειοθεραπεία προτείνεται το

χημειοθεραπευτικό σχήμα FLOT που αποτελείται από 5-φθοριοουρακίλη (5-FU), λευκοβορίνη(LV), οξαλιπλατίνη(OX) και δοσεταξέλη και χορηγείται για τέσσερις κύκλους πριν το χειρουργείο και τέσσερις κύκλους μετά.. Το σχήμα αυτό φαίνεται να είναι προτιμότερο από άλλα σχήματα περιέχοντα επιρουβικήνη, όπως το ECF(επιρουβικήνη, σισπλατίνη,5-φθοριοουρακίλη)που αποτέλεσε το σχήμα της μελέτης MAGIC του 2006 [145] ή το ECX (επιρουβικήνη, σισπλατίνη,καπεσιταβίνη).Τα σχήματα αυτά χορηγούνται σε τρεις κύκλους προ χειρουργείου και τρεις κύκλους μετά το χειρουργείο.

Για ασθενείς με πτωχότερη γενική φυσική κατάσταση ή σοβαρά συμπαρομαρτούντα νοσήματα είναι προτιμότερο να αποφεύγονται σκευάσματα περιέχοντα επιρουβικήνη ή δοσεταξέλη λόγω των σοβαρών παρενεργειών που επιφέρει η χορήγησή τους (πχ μυοκαρδιοπάθεια). Συνιστώνται σκευάσματα όπως το FOLFOX (λευκοβορίνη, 5-φθοριοουρακίλη, οξαλιπλατίνη) ή το CAPOX (καπεσιταβίνη,οξαλιπλατίνη). Στις ανατολικές χώρες χορηγείται επίσης ο παράγοντας S-1, όπου είναι διαθέσιμος.

Η νεοεπικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία συγκρίθηκε με την απλή χημειοθεραπεία στα πλαίσια της μελέτης POET στην οποία συμμετείχαν μόνο ασθενείς με καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Ο συνδυασμός χημειο- και ακτινοθεραπείας είχε σαφή κλινικά οφέλη, χωρίς όμως αυτό να επιβεβαιώνεται με στατιστική σημαντικότητα.

Β)Ασθενείς με αρχικά πιθανά εξαιρέσιμο νεόπλασμα του στομάχου οι οποίοι υπεβλήθησαν σε γαστρεκτομή χωρίς νεοεπικουρική χημειοθεραπεία:

Για τους περισσότερους ασθενείς με πιθανά εξαιρέσιμο, ιστολογικά αποδεδειγμένο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα με διήθηση πέραν του υποβλεννογονίου στον προεγχειρητικό έλεγχο (κλινικό στάδιο T2N0 και άνω) συστήνεται η συνδυαστική θεραπεία έναντι του χειρουργείου μόνο. Οι προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις αναδεικνύουν σημαντικό όφελος επιβίωσης ενός αριθμού επιπλέον παρεμβάσεων σε σχέση με την αντιμετώπιση αποκλειστικά με χειρουργείο. Στις παρεμβάσεις ανήκουν:

- 1) Η επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία, όπως αυτή εφαρμόστηκε στη μελέτη Intergroup [INT] 0116 των ΗΠΑ
- 2) Η περιεγχειρητική (δηλαδή προεγχειρητική και μετεγχειρητική) χημειοθεραπεία των μελετών MAGIC και FLOT με τα περιεγχειρητικά χημειοθεραπευτικά σχήματα ECF και FLOT, αντίστοιχα
- 3) Η επικουρική ακτινοθεραπεία που εφαρμόζεται μόνο στην Ανατολική Ασία

Λίγες συγκρίσεις έχουν διατυπωθεί μεταξύ των ανωτέρω τεχνικών και ως εκ τούτου δεν υπάρχει ακόμη πολυεπιστημονικά εδραιωμένη θεραπεία επιλογής. Μεγάλο πρόβλημα παραμένει ακόμα η χειρουργική αντιμετώπιση των γαστρικών νεοπλασμάτων άνευ συμβουλευτικής καθοδήγησης ογκολόγων ή ακτινοθεραπευτών. Για τους περισσότερους ασθενείς προτείνεται η περιεγχειρητική θεραπεία. Ειδικά για αυτούς με αυξημένη πιθανότητα να αναπτύξουν μεταστάσεις, δηλαδή τους ασθενείς με προεγχειρητική σταδιοποίηση ευμεγέθων T2 ή T3 όγκων, ιστολογία πλαστικής λινίτιδας ή προεγχειρητική απεικόνιση με ορατούς περιγαστρικούς λεμφαδένες. Η επικουρική θεραπεία μετά τη χειρουργική παρέμβαση παραμένει αποδεκτή επιλογή ειδικά για ασθενείς με κλινική σταδιοποίηση T2 ή T3 μικρού μεγέθους χωρίς ορατούς περιγαστρικούς λεμφαδένες. Δεν καταστεί δυνατόν να οριστεί το καλύτερο χημειοθεραπευτικό σχήμα και για το λόγο αυτό οι πρακτικές ποικίλουν. Διάφορες μελέτες ανά τον κόσμο πραγματοποιούνται προκειμένου να αναδείξουν το σκεύασμα με τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες και το καλύτερο αποτέλεσμα για την επιβίωση [146,147].

Για ασθενείς σε καλή γενική κατάσταση, χωρίς σοβαρές συννοσηρότητες οι οποίοι είναι ικανοί να ανταπεξέλθουν στην εντατική χημειοθεραπεία, προτείνεται στο σχήμα FLOT σε σχέση με άλλα σχήματα περιέχοντα επιρουβικίνη (π.χ. epirubicin, cisplatin, and infusional FU [ECF], ή epirubicin, cisplatin, and capecitabine [ECX]). Η σύσταση αυτή προέρχεται από την απεδεδειγμένα καλύτερη επιβίωση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε FLOT χημειοθεραπεία σε σχέση με την ECF θεραπεία [148].

Για ασθενείς με πτωχότερη κλινική κατάσταση ή περισσότερα συμπαρομαρτούντα νοσήματα προτείνονται τα σχήματα FOLFOX (oxaliplatin plus FU) and LV) , CAPOX (capecitabine plus oxaliplatin).

Γ) Ασθενείς με αρχικά μη εξαιρέσιμο νεόπλασμα:

Η ιδανική ογκολογική διαχείριση των ασθενών με τοπικά εκτεταμένο, μη εξαιρέσιμο, μη μεταστατικό όγκο είναι αβέβαιη και δεν υπάρχει προκαθορισμένη προσέγγιση. Ο ρόλος της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι επίσης ασαφής. Η προσπάθεια προεγχειρητικής υποσταδιοποίησης με χημειοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με επανασταδιοποίηση και ερευνητική λαπαροσκόπηση αποτελεί μια αποδεκτή επιλογή για ασθενή με καλή φυσική κατάσταση.

Οι όγκοι αυτής της κατηγορίας αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για μεταστατική νόσο. Με την πρακτική αυτή πολλά νεοπλάσματα μπορεί να μετατραπούν σε εξαιρέσιμα χωρίς, παρόλα, αυτά να υπάρχει σαφής απόδειξη από μελέτες. Πρώιμα δεδομένα από μη τυχαιοποιημένες μελέτες προτείνουν ότι με τη χρήση συνδυασμένης θεραπείας (χημειο-ακτινοθεραπεία με ή χωρίς τελική χημειοθεραπεία), περίπου 70% των ασθενών με αρχικά μη εξαιρέσιμη αλλά μη μεταστατική νόσο υπεβλήθησαν σε πιθανώς θεραπευτική εκτομή, με ποσοστό παθολογοανατομικής ανταπόκρισης στη θεραπεία έως και 30% [149-154].

3.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- Η ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

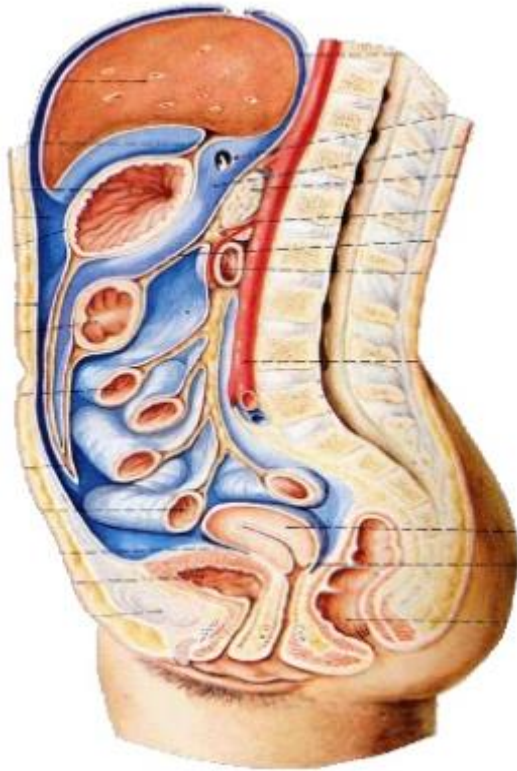
3.1 ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΥΓΡΟ

Η περιτοναϊκή κοιλότητα μαζί με την περικαρδιακή και την υπεζωκοτική κοιλότητα αποτελούν τις τρεις αληθείς ορογονικές κοιλότητες του οργανισμού. Μέσω των συνδέσμων που δημιουργούνται μεταξύ των πετάλων του περιτοναίου και του κοιλιακού τοιχώματος ή των σπλάχνων, δημιουργούνται οι χώροι της περιτοναϊκής κοιλότητας. Στην άνω κοιλία σχηματίζονται ο δεξιός υποδιαφραγματικός χώρος, ο δεξιός και ο αριστερός υφηπατικός χώρος και ο επιπλοϊκός θύλακος. Στην κάτω κοιλία σχηματίζονται ο δεξιός και ο αριστερός μεσεντερικός χώρος, το ευθυκυστικό κόλπωμα στους άνδρες, το ευθυκυστικό και το ευθυμητρικό κόλπωμα στις γυναίκες. Το περιτόναιο είναι μια συνεχής μεμβράνη, η πλέον εν τω βάθει στιβάδα του κοιλιακού τοιχώματος, έκτασης 1-1.7m². Περιλαμβάνει το περίτονο (ή τοιχωματικό) και το περισπλάχνιο πέταλο, τα οποία δημιουργούν μεταξύ τους μια σχισμοειδή κοιλότητα η οποία φυσιολογικά περιέχει περί τα 100cc ορώδους υγρού. Στην εμβρυική ηλικία η περιτοναϊκή καλύπτεται από μεσόδερμα, το οποίο μεταπίπτει σε περίτονο πέταλο και με την ανάπτυξη των οργάνων εντός του κύτους της κοιλίας διαχωρίζεται από το περισπλάχνιο πέταλο.

Η περιτοναϊκή κακοήθεια είναι το αποτέλεσμα είτε αυτόματης, είτε ιατρογενούς διασποράς των ενδοκοιλιακών και ενδοπυελικών νεοπλασμάτων. Οι υψηλή κακοήθειας όγκοι, των οποίων τα κύτταρα φέρουν στην επιφάνειά τους μόρια προσκολλησίσεως, όπως είναι η γονιδιακή υπερ-οικογένεια των ανοσοσφαιρινών (NCAM, VCAM, ICAM, CEA, DCC, οι ιντεγκρίνες, οι σελεκτίνες, οι καδχερίνες και το CD-44), είναι δυνατόν να μεταδίδονται αιματογενώς ή λεμφογενώς δια περιτοναϊκής διασποράς. Η περιτοναϊκή διασπορά παρουσιάζεται όταν ο όγκος διηθεί όλο το πάχος του οργάνου επί του οποίου έχει αναπτυχθεί. Όταν ο όγκος διασπάσει τον ορογόνο χιτώνα του οργάνου, τα καρκινικά κύτταρα τα οποία αποπύπτουν από την επιφάνειά του, προσκολλώνται για αρχή στις παρακείμενες προς τον όγκο περιτοναϊκές επιφάνειες. Τα αποπύπτοντα αυτά καρκινικά κύτταρα, είναι αδύνατον να εμφυτευτούν στις παρακείμενες περιτοναϊκές επιφάνειες, από τις οποίες εκδιώκονται, λόγω του ισχυρού εντερικού περισταλτισμού και βρίσκουν καταφύγιο στις πλέον ακίνητες ανατομικές δομές της κοιλίας και της πυέλου, όπως ο δεξιός υφηπατικός χώρος, οι πύλες του ήπατος, το άντρο του στομάχου, ο σύνδεσμος του Treitz, η

ειλεοτυφλική πτυχή, οι παρακολικές αύλακες και η πύελος. Στις θέσεις αυτές, πολλαπλασιαζόμενα δημιουργούν συνήθως μεγάλους όγκους. Ο τελικός προορισμός των κυττάρων αυτών είναι οι θέσεις απορρόφησης του περιτοναϊκού υγρού, με σημαντικότερη το μείζον επίπλουν, το οποίο μετατρέπεται σε συμπαγές στοιχείο, το επιπλοϊκό πλακούντα (omental cake). Άλλες θέσεις απορρόφησης του περιτοναϊκού υγρού είναι τα ημιδιαφράγματα, το έλασσον επίπλουν και ο ελάσσων επιπλοϊκός θύλακος. Στην αρχή η διανομή των ελεύθερων καρκινικών κυττάρων είναι τυχαία. Στη συνέχεια, λόγω του εντερικού περισταλτισμού, της βαρύτητας, της ροής του περιτοναϊκού υγρού και της εκκρινόμενης από τα κύτταρα βλέννης γίνεται αναδιανομή. Πρώτα προσβάλλεται το δεξιό ημιδιάφραγμα και εν συνεχεία το αριστερό, διότι η φυσιολογική ροή του περιτοναϊκού υγρού είναι από αριστερά προς τα δεξιά (ωρολογιακά), ενώ η προσβολή του ελάσσονος επιπλόου ή του ελάσσονος επιπλοϊκού θύλακα υποδηλώνουν την παρουσία προχωρημένης νόσου.

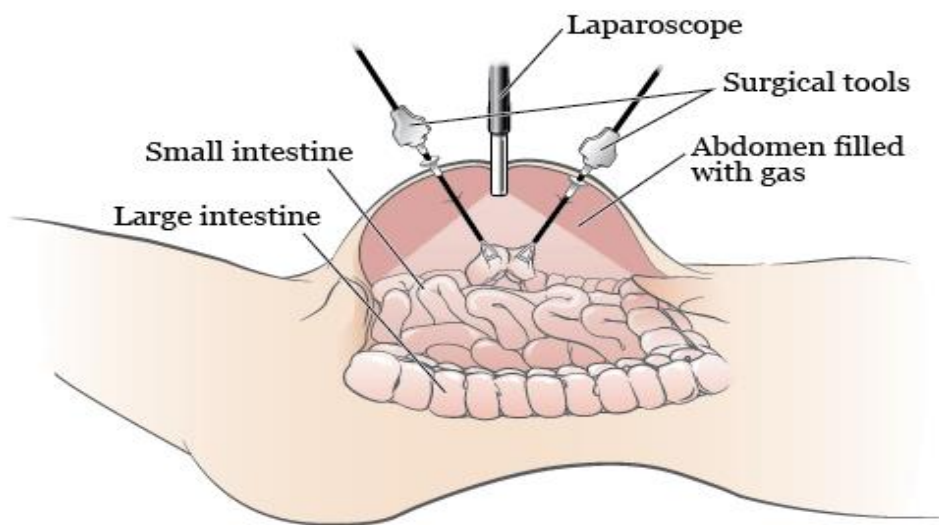
Κατά την εκτομή του πρωτοπαθούς όγκου είναι επίσης δυνατόν να γίνει διασπορά ελεύθερων καρκινικών κυττάρων. Αυτό οφείλεται είτε στον τραυματισμό των διάμεσων ιστών, είτε στη διαφυγή καρκινικών έμβολων από το εξαιρούμενο λεμφικό δίκτυο, είτε από απώλειες φλεβικού αίματος. Και με τις τρεις παραπάνω οδούς δημιουργούνται ενδοπεριτοναϊκά καρκινικά έμβολα. Με τη διαδικασία επούλωσης του τραύματος εναποτίθεται ινική και προσελκύονται κύτταρα επούλωσης, τα οποία εκλύουν κολλαγόνο και παράγοντες κυτταρικής ανάπτυξης στα σημεία εμφύτευσης των ελεύθερων καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την τοπική υποτροπή.



Εικ. 13 Το περιτόναιο

3.2 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΗΣΗ ΓΙΑ ΚΑΚΟΗΘΕΙΕΣ ΤΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Ο σκοπός της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης (ΔΛ) στα πρωτογενή νεοπλάσματα του γαστρεντερικού έγκειται στην αξιολόγηση της εξαιρεσιμότητας του νεοπλάσματος καθώς και στην ανίχνευση τοπικοπεριοχικής ή μεταστατικής νόσου. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται μια ανώφελη χειρουργική παρέμβαση σε ασθενείς με γενικευμένη ή μη εξαιρεσίμη νόσο. Λόγω του αυξημένου κόστους της προτείνεται η επιλεκτική χρήση και όχι η συστηματική, αναλόγως των ενδείξεων. Η προσπάθεια ογκομείωσης δεν θα πρέπει να αποτελεί σκοπό της ΔΛ και θα πρέπει να αποφεύγεται. Ενδείξεις της ΔΛ αποτελούν η αξιολόγηση εξαιρεσιμότητας της νόσου, η σταδιοποίηση πριν την απόφαση για νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, η αξιολόγηση παρομοίων αποτελεσμάτων από διάφορες απεικονίσεις (CT,MRI, PET) και τέλος η αξιολόγηση μιας μη διαγνωστικής ιστολογικής ή κυτταρολογικής εξέτασης μετά από ακτινολογικά καθοδηγούμενη βιοψία ύποπτων περιοχών με βελόνη. Αντένδειξη για τη ΔΛ αποτελεί η τεκμηριωμένη μεταστατική νόσος και η ανικανότητα ολοκλήρωσης της λαπαροσκόπησης λόγω κακής φυσικής κατάστασης του ασθενούς [155].



Εικ 14. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση

3.2.1 ΤΕΧΝΙΚΗ

Η αρχική πρόσβαση στην περιτοναϊκή κοιλότητα θα πρέπει να γίνεται μακριά από προηγούμενες χειρουργικές τομές ή σημεία ύποπτα μεταστατικής νόσου. Σε οποιαδήποτε περίπτωση η ΔΛ δε μπορεί να ολοκληρωθεί, η μετατροπή σε διαγνωστική λαπαροτομία είναι αναγκαία. Η προσέγγιση της ΔΛ μπορεί να γίνει σε ένα ή σε δύο βήματα.

Η προσέγγιση σε ένα βήμα είναι η αποκλειστική διενέργεια της ΔΛ. Έτσι ανιχνεύονται οι ασθενείς που θα αντιμετωπιστούν καλύτερα με νεοεπικουρική χημειο- ή ακτινο- θεραπεία. Το μειονέκτημα είναι ότι για την τελική εκτομή απαιτείται ένα δεύτερο χειρουργείο.

Η προσέγγιση σε δύο βήματα περιλαμβάνει την ΔΛ και στη συνέχεια την τελική χειρουργική παρέμβαση με την προϋπόθεση απουσίας περιτοναϊκής ή μεταστατικής νόσου. Το πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι επιτυγχάνεται με χορήγηση αναισθησίας άπαξ. Το μειονέκτημα έγκειται στην αναμονή της απάντησης της ιστολογικής/κυτταρολογικής εξέτασης διεγχειρητικά και την ανάγκη για απόφαση στον ίδιο χρόνο σε περίπτωση μη διαγνωστικής εξέτασης.

3.2.2 ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

Η χειρουργικοί χρόνοι της ερευνητικής λαπαροτομίας θα πρέπει να εκτελούνται σε προκαθορισμένη σειρά με απώτερο σκοπό την αναγνώριση της τοπικοπεριοχικής ή απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Διάφορα πρωτόκολλα έχουν κατά καιρούς διατυπωθεί, όλα όμως υποστηρίζουν συγκεκριμένες αρχές. Μετά την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα πραγματοποιείται επισκόπηση όλων των τεταρτημορίων της κοιλίας και όλη η περιτοναϊκή επιφάνεια. Ένα λαπαροσκόπιο 35° ή 45° θα βοηθήσει στην αξιολόγηση της περιτοναϊκής επιφάνειας στην πύελο, των παρακολικών αυλάκων και της επιφάνειας του ήπατος. Ακολουθεί η τοπική και περιοχική διερεύνηση. Συγκεκριμένα για το γαστρικό καρκίνο πραγματοποιείται διατομή του γαστροκολικού συνδέσμου, είσοδος στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο και αξιολόγηση του περιγαστρικού λεμφαδενικού ιστού. Εκτομή ύποπτου περιοχικού λεμφαδένα μπορεί επίσης να διενεργηθεί αν είναι τεχνικά δυνατό. Η κατώτερη επιφάνεια του ήπατος πρέπει να αξιολογείται με την αλλαγή θέσης του ασθενούς. Τέλος, όταν κρίνεται απαραίτητο, μπορεί να πραγματοποιηθεί και διεγχειρητικός υπέρηχος.

3.2.3 ΛΗΨΗ ΒΙΟΨΙΩΝ

Στη διάρκεια της ΔΛ λαμβάνονται βιοψίες από τις ύποπτες περιοχές. Τα τμήματα αυτά αποστέλλονται είτε ως ταχεία βιοψία αν πρόκειται να ακολουθήσει θεραπευτική εκτομή, είτε ως συμβατική βιοψία αν δεν πρόκειται να πραγματοποιηθούν εκτομές. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση ηλεκτροδιαθερμίας και να προτιμάται η χρήση μη τραυματικών λαβίδων για καλύτερη ποιότητα ιστού. Επί ιστολογικής επιβεβαίωσης μεταστατικής νόσου, η διαδικασία θα πρέπει να λήγει ή θα πρέπει να διενεργείται παρηγορική παρέμβαση, όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο.

3.2.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΔΛ

Εκτός των συνήθων επιπλοκών της λαπαροσκόπησης, η ΔΛ φέρει επιπρόσθετες επιπλοκές. Όσον αφορά στη νοσηρότητα και τη θνητότητα, τα συνολικά ποσοστά τους είναι χαμηλά για τα πρωτογενή νεοπλάσματα του πεπτικού σε σχέση με την ερευνητική λαπαροτομία. Συγκεκριμένα τα ποσοστά της νοσηρότητας κυμαίνονται από 0-2,5%, ενώ της θνητότητας 0% [156-158]. Στους ασθενείς με ανεγχείρητο νεόπλασμα η νοσηρότητα αυξάνεται στο 13-32% και η θνητότητα στο 10-21% [159-161]. Συνεπώς η ΔΛ μπορεί να πραγματοποιηθεί με

ασφάλεια με σκοπό την ανίχνευση ασθενών υποψηφίων είτε για πρωτογενή εκτομή έναντι άλλων θεραπευτικών επιλογών.

Επιπρόσθετα, η εμφύτευση στα σημεία του τροκάρ εκτιμάται στο 1% με μέσο χρόνο εμφάνισης οκτώ μήνες[162]. Τεχνικές αποφυγής της εμφύτευσης αποτελούν η κάθετη προς το περιτόναιο τοποθέτηση των τροκάρ, η αποφυγή διαφυγής αερίου (CO₂) περίξ των τροκάρ, η ελαχιστοποίηση χειρισμών επί του όγκου, η προστασία των σημείων εξόδου και η χρήση σάκου για την έξοδο ύποπτου ιστού από την περιτοναϊκή κοιλότητα, η βιοψία εκτομής προτιμότερα από δειγματοληψία, η παροχέτευση των περιτοναϊκών υγρών πριν την απεγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου, η απεγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου με τα τροκάρ στη θέση τους και η σύγκλειση της περιτονίας στο σημείο της οπής του τροκάρ προς αποφυγή διαρροής υγρού προς το τραύμα [163]. Ακόμη, το ποσοστό του ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος στη ΔΛ κυμαίνεται περί τα 6-40%, σχετιζόμενο με το μέγεθος και τη θέση του πρωτογενούς όγκου. [155]. Τέλος, τραυματισμός οργάνων ή αγγείων μπορεί να γίνει κατά τη διάρκεια τοποθέτησης των τροκάρ, του χειρισμού του όγκου για αξιολόγηση της εξαιρεσιμότητάς του, ή κατά τη διάρκεια βιοψίας εκτομής

3.2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑ

Αναδρομικές και προοπτικές μελέτες σχετιζόμενες με την αξία της ΔΛ στο γαστρικό καρκίνο έχουν αναδείξει την περιτοναϊκή ή τη μεταστατική νόσο σε ένα ποσοστό 30-53% σε ασθενείς με αρνητική CT ή MRI [157] [164,165]. Σε όγκους μεγαλύτερης έκτασης (T3/4) η διαγνωστική ακρίβεια αυξάνεται, με τη θετική και την αρνητική διαγνωστική αξία να φτάνουν το 96% και 50% αντίστοιχα [19565050--168]. Η λαπαροσκόπηση καθότι πιο παρεμβατική από τη CT ή τον ενδοσκοπικό υπέρηχο, έχει το πλεονέκτημα της άμεσης επισκόπησης του περιτοναίου, της επιφάνειας του ήπατος και των επιχώριων λεμφαδένων. Ασθενείς με νόσο >T1 με αρνητική AT για απομακρυσμένες μεταστάσεις έχουν 20-30% πιθανότητα και είναι ακόμη μεγαλύτερη σε προχωρημένους (T4) όγκους, ή ασθενείς με πλαστική λινίτιδα [105-109]. Σε τέτοιες περιπτώσεις η ερευνητική λαπαροσκόπηση αλλάζει έως και 50% το θεραπευτικό πλάνο [110][166].

Ένα ακόμη πλεονέκτημα της ερευνητικής λαπαροσκόπησης είναι η διενέργειας κυτταρολογικής εξέτασης είτε του περιτοναϊκού υγρού είτε περιτοναϊκών

εκπλυμάτων, επί απουσίας μακροσκοπικής μεταστατικής νόσου. Η θετική κυτταρολογική εξέταση αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη και υποδηλώνει γρήγορη περιτοναϊκή υποτροπή [111-113]. Η πλειονότητα των ασθενών με απόδειξη περιτοναϊκής διασποράς δε θα υποβληθούν σε λαπαροτομία. Σε ορισμένα κέντρα μάλιστα η θετική κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού αποτελεί κριτήριο χορήγησης νεοεπικουρικής θεραπείας.

3.2.6 ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΛΗΨΗΣ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ

Πολλά πρωτόκολλα λήψης υγρού από τη περιτοναϊκή κοιλότητα περιγράφονται ανάλογα με το κέντρο που το εφαρμόζει. Λόγω του μεγαλύτερου επιπολασμού της νόσου, καθώς και της πιο διαδεδομένης πρακτικής, οι ανατολικές χώρες έχουν διαμορφώσει πιο ολοκληρωμένα πρωτόκολλα. Μετά την εγκατάσταση του πνευμοπεριτοναίου, η περιτοναϊκή κοιλότητα επισκοπείται για ορατές βλάβες στο επίπλουν, στο μεσεντέριο, στο μεσόκολο και σε όλη την επιφάνεια του περιτοναίου. Σε περίπτωση ανεύρεσης ασκίτη, αναρροφώνται περί τα 200cc τα οποία αποστέλλονται προς κυτταρολογική εξέταση. Αν η ποσότητα του υγρού είναι αμελητέα εγχύονται από 50 έως 1000cc φυσιολογικού ορού ή WFI αριστερά και δεξιά υποδιαφραγματικά και στο χώρο του Douglas και αναδεύεται, χωρίς να πραγματοποιηθούν χειρισμοί επί του όγκου, διατομές ή τραυματισμοί [72] [167-169]. Πιο αναλυτικά πρωτόκολλα περιγράφουν την σειρά που ακολουθείται στην έγχυση: δεξιά και αριστερά υποδιαφραγματικά → ηπαρ και σπλήνας → τοιχωματικό περιτόναιο → πύελος → μείζον επίπλουν/ λεπτό έντερο/ μεσεντέριο → εγκάρσιο κόλον, μεσόκολο → στόμαχος. Συστήνεται ακόμη η αλλαγή θέσης για την κυκλοφορία του υγρού και συλλογή από υφηπατικό και υποσπληνικό χώρο. Το υγρό αναρροφάται και το 1/3 περίπου αποστέλλεται προς εξέταση. Ορισμένα πρωτόκολλα προσθέτουν 1cc ηπαρίνη στο υγρό αμέσως μετά τη συλλογή. Έχουν περιγραφεί επίσης πρωτόκολλα που εφαρμόζουν την έγχυση και την αναρρόφηση του υγρού μόνο με παρακέντηση, χωρίς λαπαροτομία/λαπαροσκόπηση, τα οποία όμως δε θεωρούνται αξιόπιστα [168][170].

3.2.7 ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η κυτταρολογική εξέταση των περιτοναϊκών εκπλυμάτων θεωρείται στο Δυτικό κόσμο εξέταση εκλογής και υποχρεωτικό βήμα στη ΔΛ για το γαστρικό καρκίνο όταν πρόκειται για νεόπλασμα έκτασης πάνω από T1b [95,96] . Στην Ιαπωνία έχει εισαχθεί ως κατευθυντήρια οδηγία από το 1998 [171].

Μετά την εισαγωγή νορμοθερμικού φυσιολογικού ορού, την ανάδεδυσή του και την αναρρόφηση του, το υγρό φυγοκεντρείται και επεξεργάζεται. Η κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού μπορεί να διεκπεραιωθεί με τη βοήθεια τριών μεθόδων.

Η πρώτη περιγράφεται και ως «συμβατική κυτταρολογική εξέταση» (conventional cytology). Το υγρό για αρχή φυγοκεντρείται στις 1500 rpm για 10 λεπτά, συλλέγονται τα άθικτα κύτταρα και πραγματοποιείται επίστρωση σε αντικειμενοφόρους πλάκες. Στη συνέχεια το υλικό μονιμοποιείται μονιμοποίηση με ακετόνη. Στο φυγοκεντρηθέν υγρό προστίθενται χρώσεις Παπανικολάου (hematoxylin, Orange G in 95% ethyl alcohol with phosphotungstic acid and Eosin Y, Light Green SF yellowish, and Bismarck brown Y in 95% ethyl alcohol with phosphotungstic acid and lithium carbonate) [169]. , ή αιματοξυλίνη-ηωσίνη (H&E) [167] ή Giemsa (methylene blue, eosin, and Azure B). Στη συνέχεια απλώνεται σε αντικειμενοφόρους πλάκες για να μικροσκοπηθεί. Σε συχνότητα χρησιμοποιείται πιο ευρέως η χρώση Παπανικολάου, λιγότερο η αιματοξυλίνη/ηωσίνη και ακόμη πιο σπάνια η χρώση Giemsa [72]. Τα κύτταρα μπορούν να χαρακτηρισθούν φυσιολογικά, άτυπα/ενδιάμεσα, κακοήθη. Έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες με ερώτημα τη διαγνωστική ακρίβεια της εξέτασης. Η συμβατική κυτταρολογική εξέταση φαίνεται να έχει αμφισβητήσιμη ευαισθησία, η οποία υπολογίζεται περίπου από 11-80% στο σύνολο των μελετών[72][167-169][172-182]. Αναλόγως του αποτελέσματος, στη διεθνή βιβλιογραφία η αρνητική για κακοήθη κύτταρα εξέταση χαρακτηρίζεται cyto(-) ενώ η θετική cyto (+). Παρόμοιος συμβολισμός χρησιμοποιείται και για τις άλλες μεθόδους.

Δεύτερη μέθοδο εξέτασης αποτελεί η ανοσοκυταροχημεία (immunocytochemistry- ICC). Η διαδικασία αυτή δεσμεύει συγκεκριμένα μόρια στην επιφάνεια του κυττάρου μέσω αντισωμάτων και έχει προταθεί ως συμπληρωματική ή εναλλακτική εξέταση της συμβατικής κυτταρολογικής. Με το συνδυασμό των δυο εξετάσεων φαίνεται να υπάρχει μια βελτίωση 5-15% στην ευαισθησία ανίχνευσης ελεύθερων καρκινικών κυττάρων [72].

Παρόλα αυτά, ακόμη και σε cyto(-)- ICC (-) ασθενείς έχουν αναφερθεί περιτοναϊκές μεταστάσεις. Για το λόγο αυτό δημιουργήθηκε η ανάγκη χρήσης μια πιο ειδικής εξέτασης για την ανίχνευση των αποκολλημένων νεοπλασμάτων κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Το 1997 ο Nakanishi και η ομάδα του δοκίμασαν την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης με τη χρήση την αντιστροφής μεταγραφάσης (reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR)) στο προς εξέταση υγρό. Η πρώτη δοκιμή έγινε με στόχο το αγγελιοφορο RNA (messenger RNA, mRNA) του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) και προτάθηκε ως μια πρωτότυπη, εφικτή εξέταση για την πρόβλεψη της περιτοναϊκής διασποράς σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο. Όπως και στις προηγούμενες τεχνικές, το περιτοναϊκό υγρό φυγοκεντρείται, ξεπλένεται με ρυθμιστικό διάλυμα, διαλύεται σε ξεχωριστό ρυθμιστικό διάλυμα από το οποίο εκχυλίζεται το RNA που υπάρχει στο υγρό και στη συνέχεια το εκχύλισμα αυτό αποθηκεύεται στους -80° C έως ότου χρησιμοποιηθεί. Η ακεραιότητα του RNA που αποσπάστηκε ελέγχεται μέσω RT-PCR ανάλυσης των σταθερών γονιδίων του κυττάρου, δηλαδή αυτών που απαιτούνται για τη διατήρηση των βασικών λειτουργιών του κυττάρου. Συντίθενται εκκινητές για στοχευμένα μόρια έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί η απόσπαση του RNA. Από όλα τα μόρια που έχουν μελετηθεί προηγουμένως, είναι επιβεβαιωμένο ότι το CEA είναι παρόν σε όλες τις κυτταρικές σειρές του γαστρικού καρκίνου, αλλά μπορεί να απουσιάζει στο αίμα και στο μεσοθήλιο[182]. Στην εποχή μας, η ευαισθησία και η ειδικότητα την ανίχνευσης του CEA υπολογίζεται στο 100% και 91% αντίστοιχα.[72][179]. Και άλλα μόρια, όπως τα CK19, CK20, MMP-7 και η ηπαρινάση έχουν προταθεί ως στόχοι της PCR, χωρίς όμως να έχει αναδειχθεί ανωτερότητα αναφορικά με την ευαισθησία ευαισθησία έναντι του CEA mRNA[72][177][181]. Επιπλέον, η ποιοτική δεν έδειξε υπεροχή στην ευαισθησία έναντι της ποσοτικής PCR.

Ωστόσο, ένας αριθμός μελετών υποστηρίζουν ότι τα αποτελέσματα της RT-PCR ως μοναδικής εξέτασης για ανίχνευση περιτοναϊκής νόσου είναι αμφίβολα [176,178,180,182,184]. Η ευαισθησία της μοριακής αυτής μεθόδου αμφισβητείται λόγω των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων που οφείλονται στην απελευθέρωση mRNA είτε από φυσιολογικά κύτταρα (λεμφοκύτταρα και μεσοθηλιακά), είτε από μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα που δε θεωρούνται μικρομεταστάσεις. Ενδεικτικά, οι Wang et al. προτείνουν τη χρήση της PCR ως εναλλακτική στο συνδυασμό συμβατική κυτταρολογική- ανοσοκυτταροχημεία λόγω των παρομοίων επιπέδων ευαισθησίας και ειδικότητας των μεθόδων[172]. Άλλοι ερευνητές προτείνουν το

συνδυασμό συμβατικής κυτταρολογίας και PCR λόγω αναφερόμενης χαμηλής ευαισθησίας της PCR. Σύμφωνα με τις ανωτέρω μελέτες, εμφανίζονται τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα τα οποία πιθανώς οφείλονται σε ασθενή έκφραση του CEA από μη καρκινικά κύτταρα (λεμφοκύτταρα, μεσοθηλιακά κτλ). Επιπλέον, ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε χαμηλή έκφραση ορισμένων κυτταρικών σειρών γαστρικού καρκίνου.[[174][176][178]. Τέλος είναι αναντίρρητο γεγονός ότι η PCR αποτελεί χρονοβόρα και ακριβή εξέταση, με αποτέλεσμα να περιορίζεται η χρήση της.

Γίνεται έτσι αντιληπτό ότι δεν υπάρχει μια καθιερωμένη εξέταση ως προς την κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού. Αυτό αφορά όχι μόνο το είδος της μεθόδου αλλά και τον υποψήφιο δείκτη προς έρευνα. Υπάρχει ανάγκη για καθιέρωση μιας μεθόδου η οποία να είναι εφικτή για τα περισσότερα κέντρα, φθηνή και τόσο γρήγορη ώστε να δίνει αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της ερευνητικής λαπαροσκόπησης.

3.3 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟΥ ΥΓΡΟΥ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

3.3.1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι ανάδειξη της διαγνωστικής αξίας της κυτταρολογικής εξέτασης περιτοναϊκού υγρού κατά τη διαδικασία σταδιοποίησης ενός νεοδιαγνωσθέντος γαστρικού νεοπλασματος.

3.3.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

Πρόκειται για μια βιβλιογραφική ανασκόπηση της μεθόδου μέσω συλλογής μελετών τις τελευταίες δεκαετίες. Όρους της αναζήτησης στις παγκόσμιες βιβλιοθήκες PubMed και Medscape αποτέλεσαν οι ‘peritoneal cytology’, peritoneal washing’, ‘peritoneal lavage’ σε συνδυασμό με τον όρο gastric cancer. Περιελήφθησαν μονον άρθρα γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα.

3.3.3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Για να γίνει αντιληπτός ο ρόλος της κυτταρολογικής εξέτασης του περιτοναϊκού υγρού στη σταδιοποίηση και την αντιμετώπιση των νεοπλασμάτων του στομάχου αρκεί να παρατεθούν τα στατιστικά στοιχεία της επιδημιολογίας και της επιβίωσης σε ασθενείς διαφόρων σταδίων. Η πιθανότητα νόσησης από γαστρικό καρκίνο στις Η.Π.Α στη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου είναι 1% , με το μέσο όρο πενταετούς επιβίωσης να υπολογίζεται στο 31% [169]. Επιπλέον η πενταετής επιβίωση ποικίλει αναλόγως του σταδίου της νόσου. Πιο αναλυτικά στην τοπική νόσο η 5ετής επιβίωση υπολογίζεται στο 67%, στην περιοχική επέκταση της νόσου 31% και στη μεταστατική νόσο 1% [180,183]. Η έκπτωση της συνολικής επιβίωσης επί μεταστατικής νόσου είναι σαφέστατη και αποτελεί σημαντικό λόγο για τον οποίον θα πρέπει να γίνεται σωστή σταδιοποίηση της νόσου [169][184]. Εκτός από τις απεικονιστικές εξετάσεις, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση έχει αναδειχθεί σημαντική στη σωστή προεγχειρητική σταδιοποίηση, χωρίς όμως να εκτελείται υποχρεωτικά παγκοσμίως. Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση έχει ενταχθεί υποχρεωτικά στην διαδικασία της σταδιοποίησης από το 1998 στην Ιαπωνία [72], ενώ συστήνεται και στο δυτικό κόσμο σε νεοπλάσματα από T1b και πάνω (NCCN) με αναφερόμενη ευαισθησία 64-100% και ειδικότητα 80-100%.

Κατά τη διάρκεια της διαγνωστικής λαπαροσκόπησης, εκτός από βιοψίες είναι χρήσιμο να λαμβάνεται και περιτοναϊκό υγρό, σύμφωνα με τα πρωτόκολλα που αναπτύχθηκαν στην προηγούμενη ενότητα. Η εξέταση του περιτοναϊκού υγρού, μαζί με την διαγνωστική λαπαροσκόπηση αποτελούν έναν επεμβατικό τρόπο αποκλεισμού της περιτοναϊκής διασποράς του γαστρικού καρκίνου, του οποίου όμως η διαγνωστική αξία βρίσκεται υπό αμφισβήτηση. Θετική περιτοναϊκή κυτταρολογική εξέταση ορίζεται ως M1 [72,169,172], το οποίο σημαίνει ότι, ανεξαρτήτως της ταξινόμησης κατά TNM το νεόπλασμα αυτόματα θεωρείται σταδίου IV [184]. Η θετική κυτταρολογική με απουσία μακροσκοπικής μεταστατικής νόσου αντιμετωπίζεται με D2 γαστρεκτομή και περιεγχειρητική χημειοθεραπεία ή παρηγορικά. Η αποκλειστικά χειρουργική αντιμετώπιση αντιστοιχεί σε πτωχή συνολική επιβίωση, ενώ με την μετεγχειρητική χημειοθεραπεία βελτιώνεται κατά 26%. Με δεδομένη τη θετική κυτταρολογική, επιταχύνεται η εισαγωγή του ασθενούς σε περιεγχειρητικό χημειοθεραπευτικό πρωτόκολλο και μετατοπίζεται η εκτομή σε συνθήκες αρνητικής περιτοναϊκής κυτταρολογίας [185]. Η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία επιπλέον μπορεί να αποβεί θεραπευτική καθότι η μετατροπή της

αρνητικής κυτταρολογικής σε θετική μετά τους χειρισμούς του όγκου 2-6% λόγω των χειρισμών επί του όγκου και διασποράς κατά τη διατομή του λεμφαγγειακού δικτύου[167].

Με δεδομένη την συνεισφορά της εν λόγω εξέτασης στη σταδιοποίηση της νόσου, απαιτείται και η εφαρμογή μιας αξιόπιστης μεθόδου για την ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου. Η συμβατική κυτταρολογική εξέταση εκπλυμάτων περιτοναϊκού υγρού εμφανίζει ευαισθησία 11-80%[72][167] [185] , και αποτελεί για πολλούς ερευνητές το λόγο που υποσταδιοποιείται η νόσος [169]. Έχει χαμηλή ευαισθησία είτε επειδή βασίζεται σε μορφολογικά χαρακτηριστικά των κυττάρων, είναι δηλαδή δύσκολη η διαφοροδιάγνωση από αντιδραστικά μεσοθηλιακά κύτταρα, είτε διότι η ποσότητα των κυττάρων στο περιτοναϊκό υγρό ποικίλει. Η συμβατική κυτταρολογική εξέταση προβλέπει την υποτροπή της νόσου με ευαισθησία 11-80% και ειδικότητα 86-100%[72][169][184]. Έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα θετικής κυτταρολογικής επί διήθησης του ορογόνου [167] , ενώ σε πρώιμα στάδια (βάθος διήθησης T1/2) ως 2% πιθανότητα θετικής κυτταρολογικής πιθανώς λόγω διήθησης περιλεμφαδενικού λίπους [169]. Μέχρι στιγμής δεν έχει καταστεί δυνατό να εντοπιστεί ένα κατώφλι ανεύρεσης παθολογικών κυττάρων το οποίο να καθορίζει την επιβίωση. Επιπρόσθετα, τα συμπεράσματα πάνω στα οποία βασίζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με το αποτέλεσμα της κυτταρολογικής εξέτασης προέρχονται από ολιγάριθμες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Για όλους τους παραπάνω λόγους η συμβατική κυτταρολογική δε θα πρέπει να εκτελείται μόνη της, αλλά σε συνδυασμό με ανοσοκυτταροχημεία ή με RT-PCR με στόχο το CEA, ή το CK-20 mRNA[167]. Η ανοσοκυτταροχημεία (ICC) αποδεικνύεται ότι βελτιώνει την εντόπιση των κυττάρων ως 14% (35% ευαισθησία με ICC, 21% με συμβατική) [72][169]. Με τον τρόπο αυτό μειώνεται το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών δειγμάτων. Η ICC φέρει ευαισθησία βιοχημικού ελέγχου για το CEA 38%, CA 19-9 42%, συνδυασμός αυτών 53% [184]. Συμπερασματικά με τα μέχρι τώρα δεδομένα ο συνδυασμός συμβατικής κυτταρολογίας και ICC έχει καλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα[72][172].

Περαιτέρω διερεύνηση ελεύθερου νεοπλασματικού υλικού ενδοπεριτοναϊκά μπορεί να υποστηριχθεί μέσω μοριακών τεχνικών. Η RT-PCR περιγράφει τη μετατροπή του mRNA σε cDNA με τη βοήθεια του ενζύμου αντίστροφη μεταγραφάση και στη συνέχεια ενίσχυση (amplification) μέσω PCR. Η πρώτη έρευνα έγινε σε single-gene RT-PCR για το CEA στην οποία το 19% των ασθενών με

αρνητική κυτταρολογική απεδείχθησαν θετικοί στη μοριακή εξέταση για CEA. Η θετική PCR υποδηλώνει μικρότερη συνολική επιβίωση[169] [172][173] [175]. Προδιαθεσικοί παράγοντες για θετική PCR αποτελούν η προχωρημένη έκταση της νόσου (T3/4), η πτωχή διαφοροποίηση και τα δυσμενή παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά όπως η λεμφαγγειακή και η περινευριδιακή διήθηση[179]. Στα μειονεκτήματα της PCR ανήκει η γνώση ότι το CEA δεν εκφράζεται σε όλους τους κυτταρικούς τύπους στο γαστρικό καρκίνο. Ως αποτέλεσμα, ακόμα και με την τεχνική αυτή μπορούν να προκύψουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Παρομοίως και άλλες εξετάσεις που ερευνούν ένα μονάχα γονίδιο. Εκτός από το CEA ερευνήθηκε και το CK-20 mRNA[176]. Η ανάλυση των Yeperi et al. του 2019 ανέδειξε για το mRNA του CEA ευαισθησία 12-67% (έναντι του 38-100% της συστηματικής επισκόπησης του Virgilio το 2018) και ειδικότητα 94-100% (έναντι του 7-100% της συστηματικής επισκόπησης του Virgilio το 2018) και για το CK-20 mRNA ευαισθησία 25-64% και ειδικότητα 80-94% [169]. Η σύσταση παραμένει υπέρ της ανάλυσης και των δυο γονιδίων οποτεδήποτε είναι εφικτό. Παρόλα αυτά η χρήση της PCR δεν ενδείκνυται ακόμα ως ρουτίνα για τη σταδιοποίηση και τη απόφαση του θεραπευτικού πλάνου στο γαστρικό καρκίνο. Η PCR συνιστά μια ιδιαίτερα ακριβή εξέταση, το μεγάλο εύρος στην ευαισθησία της οφείλεται στην έκφραση όλων των μορίων-στόχων ακόμη και σε καλοήθεις καταστάσεις και στα διαφορετικά πρωτόκολλα PCR που ακολουθεί κάθε κέντρο. Εκτός από το CEA και το CK-20, άλλα 23 μόρια έχουν μελετηθεί με αποτελέσματα σαφώς ανώτερα της συμβατικής κυτταρολογικής [72]. Οι περισσότερες μελέτες ανέδειξαν υπεροχή του μοριακού ελέγχου έναντι των άλλων δύο μεθόδων ως προς την ταυτοποίηση ελεύθερου νεοπλασματικού υλικού στο περιτοναϊκό υγρό κα συστήνουν είτε την εφαρμογή μοριακού ελέγχου όπου αυτό είναι εφικτό, είτε το συνδυασμό της συμβατικής κυτταρολογικής εξέτασης με την ανοσοκυτταροχημεία, είτε το συνδυασμό της μοριακής τεχνικής με τη συμβατική κυτταρολογία. [72] [167] [169] [172-174] [181].

Ωστόσο, η εξέλιξη της βιοτεχνολογίας στην ανάλυση του γονιδιώματος δε σταματάει εδώ. Νεότερες τεχνικές, βασιζόμενες σε παλαιότερες φιλοσοφίες, κάνουν την εμφάνισή τους στο χώρο της ιατρικής έρευνας. Μια από αυτές είναι η τεχνική της Next Generation Sequencing (NGS). Η μέθοδος αυτή, όπως και η PCR, βασίστηκε στην κλασική τεχνική Sanger. Η αλληλουχία προς ανάλυση κατατέμενεται και κάθε νουκλεοτίδιο αναγνωρίζεται χαρη στη φθορίζουσα σήμανση του ετσι ώστε να

δημιουργηθεί μια νέα συμπληρωματική αλυσίδα. Η διαφορά σε σχέση με την PCR έγκειται στο γεγονός ότι ενώ η πρώτη μπορεί να πολλαπλασιάσει πεπερασμένο αριθμό μικρών τμημάτων γονιδιώματος, η NGS μπορεί να αναπαράγει σε χιλιάδες αντίγραφα εκατομμύρια τμημάτων γονιδιώματος ταυτόχρονα, δημιουργώντας έτσι το γονιδιακό αποτύπωμα ενός οργανισμού (genome fingerprint). Γίνεται έτσι αντιληπτό ότι με μια μέθοδο σαν αυτή θα είναι εφικτή η γονιδιακή πλέον αναγνώριση των καρκινικών μεταλλάξεων σε οποιοδήποτε είδος βιολογικού υλικού. Καθότι όμως η μέθοδοι σαν αυτή βρίσκονται ακόμα σε πολύ πρώιμα στάδια εφαρμογής, δεν υπάρχουν μελέτες που αναδεικνύουν την επιστημονική ή οικονομική υπεροχή τους έναντι των ήδη εφαρμοζόμενων [186-191].

Η σημασία της θετικής κυτταρολογικής εξέτασης έγκειται στην άμεση αλλαγή του χειρουργικού πλάνου προς όφελος του ασθενούς και στη συνέχεια στην βέλτιστη εφαρμογή όλων των θεραπευτικών όπλων που διαθέτουμε. Το γεγονός ότι η θετική κυτταρολογική εξέταση αποτελεί τροποποιήσιμο προγνωστικό παράγοντα, θεωρείται συνετό να ακολουθείται η προεγχειρητική χημειοθεραπεία με επανεκτίμηση της εξέτασης και εκτομή επί αρνητικοποίησής της να εκτελείται D2 γαστρεκτομή. Εναλλακτική θεραπεία επί θετικής κυτταρολογικής εξέτασης αποτελεί η επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση με D2 γαστρεκτομή ακολουθούμενη από υπέρθερμη ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy- HIPEC) ή/και εκτεταμένες περιτοναϊκές πλύσεις. Για τη HIPEC χρησιμοποιούνται συνήθως μιτομυκίνη και σισπλατίνη, ενώ οι εκτεταμένες περιτοναϊκές πλύσεις διενεργούνται με 10λιτρα ισόθερμου φυσιολογικού ορού 0.9% [169][192,193].

3.3.4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

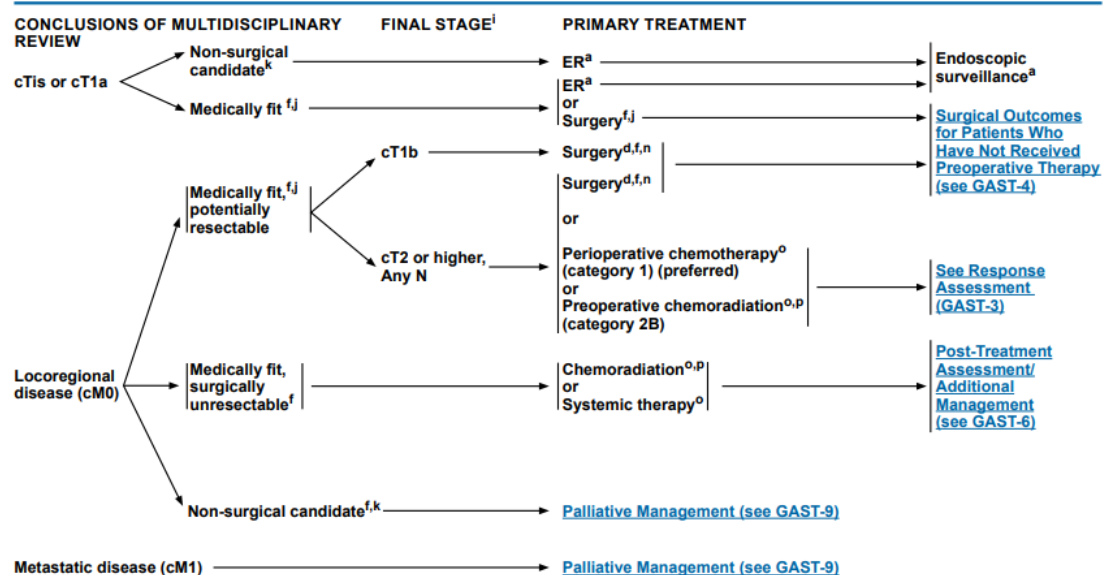
Συμπερασματικά, η διαγνωστική λαπαροσκόπηση και η κυτταρολογική εξέταση του περιτοναϊκού υγρού φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στη σταδιοποίηση των γαστρικών νεοπλασμάτων. Η διαγνωστική προσπέλαση αυτή όμως έχει ανάγκη από διαμόρφωση και εφαρμογή νέων πρωτοκόλλων με μεγαλύτερη ευαισθησία κ ειδικότητα, οικονομικά προσιτά και φιλικά προς τον εξεταζόμενο οργανισμό. Η ελάχιστη χρήση τεχνολογικού εξοπλισμού καθώς και η ταχύτητα τόσο της διενέργειας της εξέτασης όσο και των αποτελεσμάτων αποτελούν αναμφισβήτητα κριτήρια των εν λόγω πρωτοκόλλων.

4. ΠΙΝΑΚΕΣ

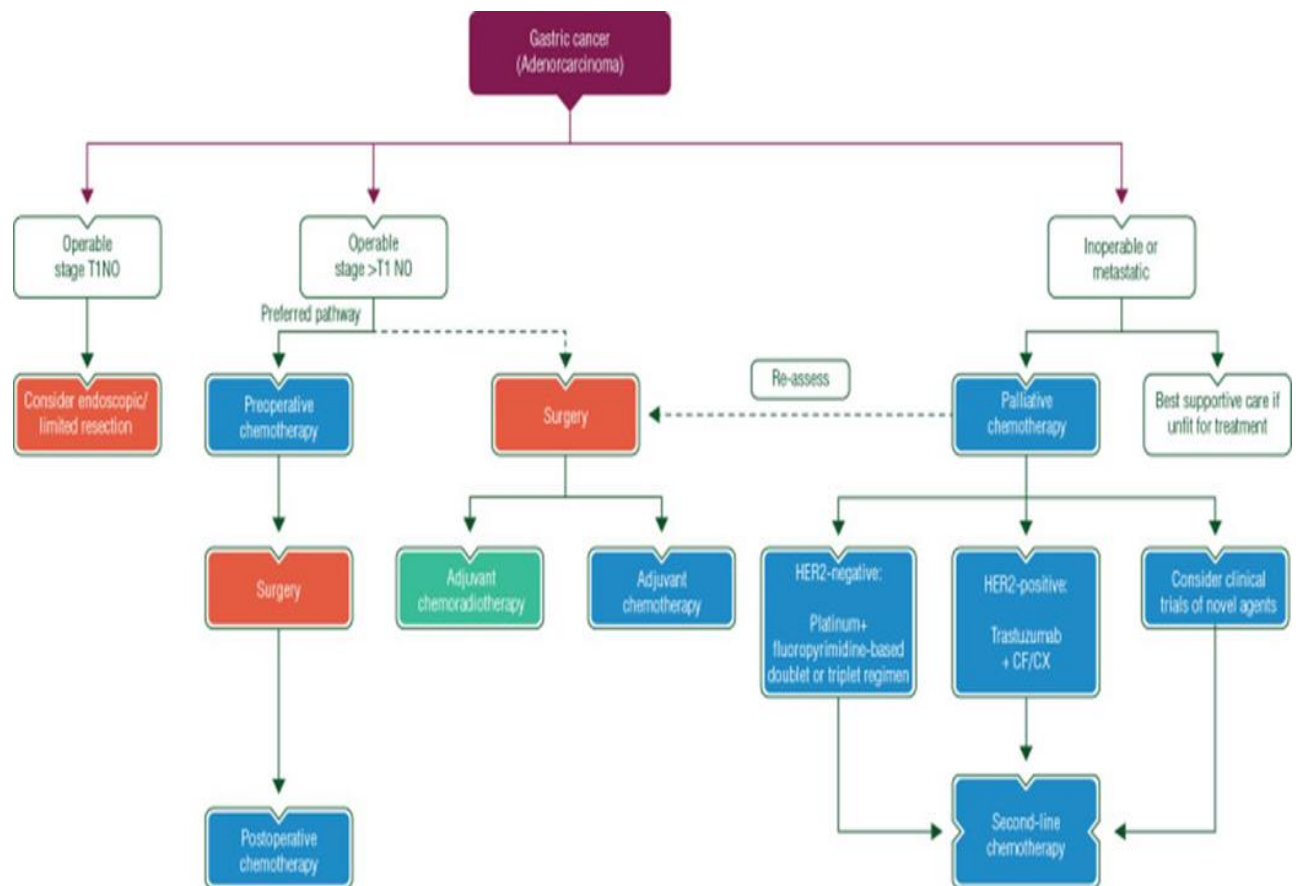
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. TNM ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ

Primary tumor (T)	
T category	T criteria
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : Intraepithelial tumor without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia
T1	Tumor invades the lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
T1a	Tumor invades the lamina propria or muscularis mucosae
T1b	Tumor invades the submucosa
T2	Tumor invades the muscularis propria*
T3	Tumor penetrates the subserosal connective tissue without invasion of the visceral peritoneum or adjacent structures ^{¶Δ}
T4	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum) or adjacent structures ^{¶Δ}
T4a	Tumor invades the serosa (visceral peritoneum)
T4b	Tumor invades adjacent structures/organs
Regional lymph nodes (N)	
N category	N criteria
NX	Regional lymph node(s) cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastases in 1 or 2 regional lymph nodes
N2	Metastases in 3 to 6 regional lymph nodes
N3	Metastases in 7 or more regional lymph nodes
N3a	Metastases in 7 to 15 regional lymph nodes
N3b	Metastases in 16 or more regional lymph nodes
Distant metastasis (M)	
M category	M criteria
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ NCCN



ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ESMO



5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Globocan 2018/ Available on <https://www.uicc.org>
2. Griffin M, Lamb P.J. Esophagogastric Surgery: A Companion to specialist surgical practice 6th edition, ch.2, p22; par 3
3. Cuello C, Correa P, Haenszel W.: Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. J Natl Cancer Inst 1976 Nov;57(5):1015-20
4. Correa P, Cuello C, Duque E: Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. J Natl Cancer Inst 1970 Feb;44(2):297-306.
5. De Angelis R, Sant M, Coleman M, et al: Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study Lancet Oncol 2014 Jan;15(1):23-34.
6. Ishaq S, Nunn L: Helicobacter pylori and gastric cancer: a state of the art review. Gastroenterol Hepatol Bed Bench Spring 2015;8(Suppl 1):S6-S14.
7. Piessen G, Messager M, Leteurtre E, et al : Signet ring cell histology is an independent predictor of poor prognosis in gastric adenocarcinoma regardless of tumoral clinical presentation. Ann Surg 2009 Dec;250(6):878-87
8. Ribeiro M M, Sarmiento J A , Sobrinho Simões M A, et al : Prognostic significance of Lauren and Ming classifications and other pathologic parameters in gastric carcinoma. Cancer 1981 Feb 15;47(4):780-84.
9. Clinton S K, Giovannucci E L, Hursting S D: The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. J Nutr 2020 Apr 1;150(4):663-71.
10. Kono S, Hirohata T: Nutrition and stomach cancer. Cancer Causes Control 1996 Jan;7(1):41-55
11. González C A, Jakszyn P, Pera G et al: Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst 2006 Mar 1;98(5):345-54
12. Zhu H, Yang X, Zhang C, et al: Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. PLoS One 2013 Aug 14;8(8):e70955

13. Larsson SC, Orsini N, Wolk A : Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006 Aug 2;98(15):1078-87
14. Larsson SC , Giovannucci E, Wolk A : Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2006 Oct;131(4):1271-83
15. Yang P, Zhou Y, Chen B : Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009 Nov;45(16):2867-73
16. Turati F, Tramacere I, La Vecchia C et al: A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013 Mar;24(3):609-17
17. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al: Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016 Aug 25;375(8):794-98
18. Ladeiras-Lopes R, Kirchhofer Pereira A, Nogueira A et al: Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008 Sep;19(7):689-701
19. González CA, Pera G, Antonio Agudo et al : Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003 Nov 20;107(4):629-34
20. Raj A, Mayberry JF, Podas T: Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J* 2003 May;79(931):252-58
21. Straif K, Chambless L, Weiland SK et al: Occupational risk factors for mortality from stomach and lung cancer among rubber workers: an analysis using internal controls and refined exposure. *Int J Epidemiol* 1999 Dec;28(6):1037-43
22. Jenkins WD, Christian WJ, Mueller G et al : Population cancer risks associated with coal mining: a systematic review. *PLoS One* 2013 Aug 15;8(8):e71312
23. Takada K : Epstein-Barr virus and gastric carcinoma. *Mol Pathol* 2000 Oct;53(5):255-61
24. Boysen T, Mohammadi M, Melbye M et al : EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009 Aug 4;101(3):530-33
25. Chang M, Uozaki H, Chong J et al : CpG island methylation status in gastric carcinoma with and without infection of Epstein-Barr virus. *Clin Cancer Res* 2006 May 15;12(10):2995-3002

26. Kusano M, Toyota M, Suzuki H et al : Genetic, epigenetic, and clinicopathologic features of gastric carcinomas with the CpG island methylator phenotype and an association with Epstein-Barr virus. *Cancer* 2006 Apr 1;106(7):1467-79
27. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC et al: Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009 Sep;137(3):824-33
28. Van Beek J, Zur Hausen A, Kranenbarg EK et al: EBV-positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J Clin Oncol* 2004 Feb 15;22(4):664-70
29. Wu MS, Shun CT, Wu CC et al : Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000 Jun;118(6):1031-38
30. Lee JH, Kim SH, Han SH et al : Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 Mar;24(3):354-65
31. Barstad B, Sørensen TIA, Tjønneland A et al: Intake of wine, beer and spirits and risk of gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2005 Jun;14(3):239-43
32. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C et al : A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012 Jan;23(1):28-36
33. Wang S, Freedman ND, Loftfield E et al: Alcohol consumption and risk of gastric cardia adenocarcinoma and gastric noncardia adenocarcinoma: A 16-year prospective analysis from the NIH-AARP diet and health cohort. *Int J Cancer* 2018 Dec 1;143(11):2749-57
34. Haenszel W : Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Natl Cancer Inst* 1958 Aug;21(2):213-62
35. Wynder EL, Kmet J, Dungall N et al: An epidemiological investigation of gastric cancer. *Cancer* 1963 Nov;16:1461-96
36. Barker DJ, Coggon D, Osmond C et al : Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br J Cancer* 1990 Apr;61(4):575-78
37. Powell J, McConkey CC: Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer* 1990 Sep;62(3):440-43

38. Takeno S, Hashimoto T, Maki K et al: Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol* 2014 Oct 14;20(38):13734-40
39. Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K et al: Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2012 Jun 14;18(22):2832-36
40. Stalnikowicz R, Benbassat J: Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch Intern Med* 1990 Oct;150(10):2022-26
41. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW et al : Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res* 1990 Oct 15;50(20):6486-89
42. O'Henderson T, Oeffinger KC, Whitton J et al: Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012 Jun 5;156(11):757-66
43. Morton LM, Dores GM, Curtis RE et al : Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013 Sep 20;31(27):3369-77
44. Van der Post RS, Vogelaar IP2, Carneiro F et al : Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015 Jun;52(6):361-74
45. Worthley DL, Phillips KD, Wayte N et al: Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012 May;61(5):774-79
46. Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Moriyama T et al: Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. *Gut* 2012 Jul;61(7):1103-34
47. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al : Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999 Dec;36(12):873-80
48. Corso G, Roncalli F, Marrelli D et al : History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int* 2013;2013:385132
49. Dominici P, Bellentani S, Di Biase AR et al: Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999 Aug 28;319(7209):537-44

50. Brenner H, Arndt V, Stürmer T et al : Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000 Jan 15;88(2):274-79
51. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH et al: Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000 Mar 23;404(6776):398-402
52. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ et al : Leptin--a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *J Natl Cancer Inst* 2002 Nov 20;94(22):1704-11
53. Hoskins LC, Loux HA, Britten A et al : Distribution of ABO blood groups in patients with pernicious anemia, gastric carcinoma and gastric carcinoma associated with pernicious anemia. *N Engl J Med* 1965 Sep 16;273(12):633-37
54. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K et al: Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010 Dec 1;172(11):1280-85
55. Kinlen LJ, Webster AD, Bird AG et al: Prospective study of cancer in patients with hypogammaglobulinaemia. *Lancet* 1985 Feb 2;1(8423):263-66
56. Take S, Mizuno M, Ishiki K et al: The effect of eradicating *helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005 May;100(5):1037-42
57. Take S, Mizuno M, Ishiki K et al: Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007 Jan;42 Suppl 17:21-27.
58. Brinton LA, Gridley G, Hrubec Z et al: Cancer risk following pernicious anaemia. *Br J Cancer* 1989 May;59(5):810-13
59. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK et al: Pernicious anemia and subsequent cancer. A population-based cohort study. *Cancer* 1993 Feb 1;71(3):745-50
60. Landgren AM, Landgren O, Gridley G et al: Autoimmune disease and subsequent risk of developing alimentary tract cancers among 4.5 million US male veterans. *Cancer* 2011 Mar 15;117(6):1163-71
61. Vannella L, Lahner E, Osborn J et al: Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 Feb;37(4):375-82

62. Klinkenberg-Knol EC, Festen HP, Jansen JB et al: Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994 Aug 1;121(3):161-67
63. Liu P, McMenamin UC, Johnston BT et al : Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. *Br J Cancer* 2020 Jul;123(2):307-15
64. La Vecchia C, Negri E, Decarli A et al : A case-control study of diet and gastric cancer in northern Italy. *Int J Cancer* 1987 Oct 15;40(4):484-89
65. Buiatti E, Palli D, Decarli A et al: A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989 Oct 15;44(4):611-16
66. Wu CY, Wu MS, Kuo KN et al: Effective reduction of gastric cancer risk with regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in *Helicobacter pylori*-infected patients. *J Clin Oncol* 2010 Jun 20;28(18):2952-57
67. Epplein M, Nomura AM, Wilkens LR et al : Nonsteroidal antinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2009 Aug 15;170(4):507-14
68. Freedman ND, Chow WH, Gao YT et al: Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* Dec;56(12):1671-77
69. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L et al : Menstrual and reproductive factors, exogenous hormone use, and gastric cancer risk in a cohort of women from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010 Dec 15;172(12):1384-93
70. Wang Z, Butler LM, Wu AH et al: Reproductive factors, hormone use and gastric cancer risk: The Singapore Chinese Health Study. *Int J Cancer* 2016 Jun 15;138(12):2837-45
71. Lauren P: The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. an attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49
72. Virgilio E, Enrico Giarnieri E, Giovagnoli MR et al: Gastric Cancer Cells in Peritoneal Lavage Fluid: A Systematic Review Comparing Cytological with Molecular Detection for Diagnosis of Peritoneal Metastases and Prediction of Peritoneal Recurrences. *Anticancer Res* 2018 Mar;38(3):1255-1262
73. GLOBOCAN 2019/ Available at <https://gco.iarc.fr/>

74. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F et al: Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009 Aug 1;125(3):666-73
75. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ et al: Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am Surg* 1989 Feb;55(2):100-4
76. Graham DY, Schwartz JT, Cain GD et al: Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982 Feb;82(2):228-31
77. Fisher NC, Bailey S, Gibson JA et al: A prospective, randomized controlled trial of sedation vs. no sedation in outpatient diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1998 Jan;30(1):21-24
78. Kim AY, Kim JH, Ha KH: Gastric cancer by multidetector row CT: preoperative staging. *Abdom Imaging* Jul-Aug 2005;30(4):465-72
79. Chen CY, Hsu JS, Wu DC et al: Gastric cancer: preoperative local staging with 3D multi-detector row CT--correlation with surgical and histopathologic results. *Radiology* 2007 Feb;242(2):472-82
80. Hur J, Park M, Lee J et al: Diagnostic accuracy of multidetector row computed tomography in T- and N staging of gastric cancer with histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* May-Jun 2006;30(3):372-27
81. Hwang S, Lee DH, Lee SH et al: Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Mar;25(3):512-18
82. Tsuburaya A, Y Noguchi Y, Matsumoto A et al : A preoperative assessment of adjacent organ invasion by stomach carcinoma with high resolution computed tomography. *Surg Today* 1994;24(4):299-304
83. Davies J, Chalmers AG, Sue-Ling HM et al: Spiral computed tomography and operative staging of gastric carcinoma: a comparison with histopathological staging. *Gut* 1997 Sep;41(3):314-19
84. Dux M, Richter GM, Hansmann J et al: Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* Nov-Dec 1999;23(6):913-22
85. Mani NB, Suri S, Gupta S et al: Two-phase dynamic contrast-enhanced computed tomography with water-filling method for staging of gastric carcinoma. *Clin Imaging* Jan-Feb 2001;25(1):38-43

86. Park HS, Lee JM, Kim SH et al: Three-dimensional MDCT for preoperative local staging of gastric cancer using gas and water distention methods: a retrospective cohort study. *AJR Am J Roentgenol* 2010 Dec;195(6):1316-23
87. Yang DM, Kim HC, Jin W et al: 64 multidetector-row computed tomography for preoperative evaluation of gastric cancer: histological correlation. *J Comput Assist Tomogr* Jan-Feb 2007;31(1):98-103.
88. Noda N, Sasako M, Yamaguchi N et al : Ignoring small lymph nodes can be a major cause of staging error in gastric cancer. *Br J Surg* 1998 Jun;85(6):831-34
89. Warburg O: On the origin of cancer cells. *Science* 1956 Feb 24;123(3191):309-14
90. Chen J, Jae-Ho Cheong JH, Yun MJ et al: Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 2005 Jun 1;103(11):2383-90
91. Shigeyuki Tamura S, Fujiwara Y, Kimura Y et al: Prognostic information derived from RT-PCR analysis of peritoneal fluid in gastric cancer patients: results from a prospective multicenter clinical trial. *J Surg Oncol* 2014 Feb;109(2):75-80.
92. Stahl A, Ott K, Weber WA et al: FDG PET imaging of locally advanced gastric carcinomas: correlation with endoscopic and histopathological findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 Feb;30(2):288-95.
93. Yamada A, Oguchi K, Fukushima M et al: Evaluation of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in gastric carcinoma: relation to histological subtypes, depth of tumor invasion, and glucose transporter-1 expression. *Ann Nucl Med* 2006 Nov;20(9):597-604
94. Alakus H, Batur M, Schmidt M et al: Variable 18F-fluorodeoxyglucose uptake in gastric cancer is associated with different levels of GLUT-1 expression. *Nucl Med Commun* 2010 Jun;31(6):532-8
95. Smyth EC, Verheij M, Allum W et al: Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 Sep;27(suppl 5):v38-v49
96. NCCN Guidelines 2018/ Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls
97. Yoshioka T, Yamaguchi K, Kubota K et al: Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003 May;44(5):690-99

98. De Potter T, Flamen P, Van Cutsem E et al: Whole-body PET with FDG for the diagnosis of recurrent gastric cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002 Apr;29(4):525-29
99. Mukai K, Ishida Y, Okajima K et al: Usefulness of preoperative FDG-PET for detection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006;9(3):192-26
100. Mocellin S, Pasquali S: Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Feb 6;2015(2):CD009944
101. Waddell T, M Verheij M, Allum W et al : Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 2014 May;40(5):584-91
102. Willis S, Truong S, Gribnitz S et al: Endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of gastric cancer: accuracy and impact on surgical therapy. *Surg Endosc* 2000 Oct;14(10):951-54
103. Meining A, Dittler HJ, A Wolf A et al: You get what you expect? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002 May;50(5):599-603
104. Kleven M, Prinssen E, Koek W et al: Role of 5-HT1A receptors in the ability of mixed 5-HT1A receptor agonist/dopamine D2 receptor antagonists to inhibit methylphenidate-induced behaviors in rats. *Eur J Pharmacol* 1996 Oct 10;313(1-2):25-34
105. Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD et al: Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996 Jun;119(6):611-14
106. Feussner H, Omote K, Fink U et al: Pretherapeutic laparoscopic staging in advanced gastric carcinoma. *Endoscopy* 1999 Jun;31(5):342-47
107. Power DG, Schattner MA, Gerdes H et al: Endoscopic ultrasound can improve the selection for laparoscopy in patients with localized gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009 Feb;208(2):173-78
108. Watt I, Stewart I, Anderson D et al: Laparoscopy, ultrasound and computed tomography in cancer of the oesophagus and gastric cardia: a prospective comparison for detecting intra-abdominal metastases. *Br J Surg* 1989 Oct;76(10):1036-39
109. Sarela AI, Lefkowitz R, Brennan MF et al: Selection of patients with gastric adenocarcinoma for laparoscopic staging. *Am J Surg* 2006 Jan;191(1):134-8

110. Simon M, Mal F, Perniceni T et al : Accuracy of staging laparoscopy in detecting peritoneal dissemination in patients with gastroesophageal adenocarcinoma. *Dis Esophagus* 2016 Apr;29(3):236-40
111. E Bando E, Yonemura Y, Endou Y et al: Immunohistochemical study of MT-MMP tissue status in gastric carcinoma and correlation with survival analyzed by univariate and multivariate analysis. *Oncol Rep* Nov-Dec 1998;5(6):1483-88
112. Burke EC, Karpeh Jr MS, Conlon KC et al: Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol* Jul-Aug 1998;5(5):411-15
113. Leake P, Cardoso R, Seevaratnam R et al: A systematic review of the accuracy and utility of peritoneal cytology in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012 Sep;15 Suppl 1:S27-37
114. Kwee RM, Kwee TC: Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007 May 20;25(15):2107-16
115. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F et al : Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology. *Radiol Med* 2009 Oct;114(7):1065-79
116. Richardson W, Stefanidis D, Mittal S et al: SAGES guidelines for the use of laparoscopic ultrasound. *Surg Endosc* 2010 Apr;24(4):745-56
117. Horie Y, Miura k, Matsui K et al: Marked elevation of plasma carcinoembryonic antigen and stomach carcinoma. *Cancer* 1996 May 15;77(10):1991-9
118. KodamaI, Koufuji K, Kawabata S et al : The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. *Int Surg* Jan-Mar 1995;80(1):45-48
119. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH et al: CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* Jul-Aug 2002;22(4):2311-16
120. Hyuk-Joon Lee H, Yang HK, Ahn YO: Gastric cancer in Korea. *Gastric Cancer* 2002;5(3):177-82
121. Kang HJ, Kim DH, Jeon TY et al: Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2010 Sep;72(3):508-15

122. Noguchi Y, Yoshikawa T, Tsuburaya A et al: Is gastric carcinoma different between Japan and the United States? *Cancer* 2000 Dec 1;89(11):2237-46
123. Everett SM, Axon AT: Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997 Aug;41(2):142-50
124. Eckardt VF, Giessler W, Kanzler G et al: Clinical and morphological characteristics of early gastric cancer. A case-control study. *Gastroenterology* 1990 Mar;98(3):708-14
125. Everett SM, Axon AT: Early gastric cancer: disease or pseudo-disease? *Lancet* 1998 May 2;351(9112):1350-2
126. An JY, Kang TH, Choi MG et al: Borrmann type IV: an independent prognostic factor for survival in gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2008 Aug; 12(8):1364-69
127. Luo Y, Gao P, Song Y et al : Clinicopathologic characteristics and prognosis of Borrmann type IV gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2016 Feb 24;14(1):49
128. Pan M, Huang P, Li S et al: Double contrast-enhanced ultrasonography in preoperative Borrmann classification of advanced gastric carcinoma: comparison with histopathology. *Sci Rep* 2013 Nov 26;3:3338
129. Bourke MJ, Neuhaus H, Bergman JJ et al: Endoscopic Submucosal Dissection: Indications and Application in Western Endoscopy Practice. *Gastroenterology* 2018 May;154(7):1887-1900
130. S Morita S, H Katai H, Saka M et al: Outcome of pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 2008 Sep;95(9):1131-35
131. Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R et al: Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: Five years' experience. *Surgery* 2005 Mar;137(3):317-22
132. Lee J, Yom C, Han H et al: Comparison of long-term outcomes of laparoscopy-assisted and open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2009 Aug;23(8):1759-63
133. Hiki N, Sano T, Fukunaga T et al : Survival benefit of pylorus-preserving gastrectomy in early gastric cancer. *J Am Coll Surg* 2009 Sep;209(3):297-301
134. Katai H, Morita S, Saka M et al: Long-term outcome after proximal gastrectomy with jejunal interposition for suspected early cancer in the upper third of the stomach. *Br J Surg* 2010 Apr;97(4):558-62

135. Ikeguchi M, Hatada T, Yamamoto M et al: Evaluation of a pylorus-preserving gastrectomy for patients preoperatively diagnosed with early gastric cancer located in the middle third of the stomach. *Surg Today* 2010 Mar;40(3):228-33
136. Saragoni L, Scarpi E, Ravaioli A et al : Early Gastric Cancer: Clinical Behavior and Treatment Options. Results of an Italian Multicenter Study on Behalf of the Italian Gastric Cancer Research Group (GIRCG). *Oncologist* 2018 Jul;23(7):852-58
137. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer* 2017 Jan;20(1):1-19
138. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001 Sep 6;345(10):725-30
139. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer* 2020 Feb 14
140. Sasako M, Sano T, Yamamoto S et al: D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008 Jul 31;359(5):453-62
141. Wagner PK, Ramaswamy A, Rüschhoff J et al: Lymph node counts in the upper abdomen: anatomical basis for lymphadenectomy in gastric cancer. *Br J Surg* 1991 Jul;78(7):825-27
142. Roukos DH, Kappas AM: Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2002 Oct;81(2):59-62
143. Bunt AM, Hermans J, Smit VT et al: Surgical/pathologic-stage migration confounds comparisons of gastric cancer survival rates between Japan and Western countries. *J Clin Oncol* 1995 Jan;13(1):19-25
144. Brar SS, Seevaratnam R, Cardoso R et al: Multivisceral resection for gastric cancer: a systematic review. *Gastric Cancer* 2012 Sep;15 Suppl 1:S100-7
145. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006 Jul 6;355(1):11-20
146. Hoespner J, Lordick F, Brunner T et al: ESOPEC: prospective randomized controlled multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (NCT02509286). *BMC Cancer* 2016 Jul 19;16:503

147. Leong T, Mark Smithers M, Haustermans K et al: TOPGEAR: A Randomized, Phase III Trial of Perioperative ECF Chemotherapy with or Without Preoperative Chemoradiation for Resectable Gastric Cancer: Interim Results from an International, Intergroup Trial of the AGITG, TROG, EORTC and CCTG. *Ann Surg Oncol* 2017 Aug;24(8):2252-58
148. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C et al: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019 May 11;393(10184):1948-57
149. Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al: Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006 Aug 20;24(24):3953-58
150. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N et al: Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004 Jul 15;22(14):2774-80
151. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH et al: Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *J Clin Oncol* 2005 Feb 20;23(6):1237-44
152. Lowy AM, Feig BW, Janjan N et al: A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2001 Jul;8(6):519-24
153. Ajani JA, Komaki R, Putnam JB et al: A three-step strategy of induction chemotherapy then chemoradiation followed by surgery in patients with potentially resectable carcinoma of the esophagus or gastroesophageal junction. *Cancer* 2001 Jul 15;92(2):279-86
154. Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K et al : Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 May 1;71(1):173-79
155. SAGES GUIDELINES / Available at:
<https://www.sages.org/publications/guidelines/guidelines-for-diagnostic-laparoscopy>
156. Muntean V, Oniu T, Lungoc C et al: Staging laparoscopy in digestive cancers. *J Gastrointest Liver Dis* 2009 Dec;18(4):461-67

157. Muntean V, Mihailov A, Iancu C et al: Staging laparoscopy in gastric cancer. Accuracy and impact on therapy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2009 Jun;18(2):189-95.
158. Conlon KC, E Dougherty E, Klimstra DS et al: The value of minimal access surgery in the staging of patients with potentially resectable peripancreatic malignancy. *Ann Surg* 1996 Feb;223(2):134-40
159. Viste A, Haugstvedt T, Eid GE et al: Postoperative complications and mortality after surgery for gastric cancer. *Ann Surg* 1988 Jan;207(1):7-13
160. Irvin TT, Bridger JE: Gastric cancer: an audit of 122 consecutive cases and the results of R1 gastrectomy. *Br J Surg* 1988 Feb;75(2):106-9
161. Valen B, Viste A, Haugstvedt T et al: Treatment of stomach cancer, a national experience. *Br J Surg* 1988 Jul;75(7):708-12
162. Shoup M, Brennan MF, Karpeh MS et al : Port site metastasis after diagnostic laparoscopy for upper gastrointestinal tract malignancies: an uncommon entity. *Ann Surg Oncol* 2002 Aug;9(7):632-36
163. Curet MJ: Port site metastases. *Am J Surg* 2004 Jun;187(6):705-12
164. Yano M, Tsujinaka T, Shiozaki H et al : Appraisal of treatment strategy by staging laparoscopy for locally advanced gastric cancer. *World J Surg* 2000 Sep;24(9):1130-35
165. Kapiev A, Rabin I, Lavy R et al: The role of diagnostic laparoscopy in the management of patients with gastric cancer. *Isr Med Assoc J* 2010 Dec;12(12):726-28
166. Leake PA, Cardoso R, Seevaratnam R et al: A systematic review of the accuracy and indications for diagnostic laparoscopy prior to curative-intent resection of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012 Sep;15 Suppl 1:S38-47
167. Hasbahceci M, Akcakaya A, Gule B et al : Use of peritoneal washing cytology for the detection of free peritoneal cancer cells before and after surgical treatment of gastric adenocarcinoma. *J Cancer Res Ther* Oct-Dec 2018;14(6):1225-29
168. Ding PA, Liu Y, Guo HH et al: Application of laparoscopic exploration combined with abdominal exfoliative cytology in the diagnosis and treatment of locally advanced gastric cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2020 Feb 25;23(2):170-76
169. Yepuri N, Bahary N, Jain A et al: Review and Update on the Role of Peritoneal Cytology in the Treatment of Gastric Cancer. *J Surg Res* 2019 Mar;235:607-614

170. Pak LM, Coit DG, Eaton AA et al: Percutaneous Peritoneal Lavage for the Rapid Staging of Gastric and Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2017 May;24(5):1174-79
171. Japanese Gastric Cancer Association: Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. *Gastric Cancer* 1998 Dec;1(1):10-24
172. Wang JY, Lin SR, Lu CY et al : Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett* 2005 Jun 1;223(1):129-35
173. Taffon C, Giovannoni I, Mozetic P et al: Seriate cytology vs molecular analysis of peritoneal washing to improve gastric cancer cells detection. *Diagn Cytopathol* 2019 Jul;47(7):670-74
174. To EMC, Chan WY, Chow C et al: Gastric cancer cell detection in peritoneal washing: cytology versus RT-PCR for CEA transcripts. *Diagn Mol Pathol* 2003 Jun;12(2):88-95
175. Kodera Y, Nakanishi H, Ito S et al: Quantitative detection of disseminated cancer cells in the greater omentum of gastric carcinoma patients with real-time RT-PCR: a comparison with peritoneal lavage cytology. *Gastric Cancer* 2002;5(2):69-76
176. Kim YJ, Chung WC, Choi S et al: The Detection of Messenger RNA for Carcinoembryonic Antigen and Cytokeratin 20 in Peritoneal Washing Fluid in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Korean J Gastroenterol* 2017 Apr 25;69(4):220-25
177. Wang Z, Zhang X, Xu H et al: Detection of peritoneal micrometastasis by reverse transcriptase-polymerase chain reaction for heparanase mRNA and cytology in peritoneal wash samples. *J Surg Oncol* 2005 May 1;90(2):59-65
178. Yonemura Y, Endou Y, Fujimura T et al: Diagnostic value of preoperative RT-PCR-based screening method to detect carcinoembryonic antigen-expressing free cancer cells in the peritoneal cavity from patients with gastric cancer. *ANZ J Surg* 2001 Sep;71(9):521-28
179. Wong J, Kelly KJ, Mittra A et al: Rt-PCR increases detection of submicroscopic peritoneal metastases in gastric cancer and has prognostic significance. *J Gastrointest Surg* 2012 May;16(5):889-96

180. Tamura S, Fujiwara Y, Kimura Y et al: Prognostic information derived from RT-PCR analysis of peritoneal fluid in gastric cancer patients: results from a prospective multicenter clinical trial. *J Surg Oncol* 2014 Feb;109(2):75-80
181. Katsuragi K, Yashiro M, Sawada T et al : Prognostic impact of PCR-based identification of isolated tumour cells in the peritoneal lavage fluid of gastric cancer patients who underwent a curative R0 resection. *Br J Cancer* 2007 Aug 20;97(4):550-56
182. Nakanishi H, Kodera Y, Torii A et al : Detection of carcinoembryonic antigen-expressing free tumor cells in peritoneal washes from patients with gastric carcinoma by polymerase chain reaction. *Jpn J Cancer Res* 1997 Jul;88(7):687-92
183. Badgwell B, Das P, Ajani J et al: Treatment of localized gastric and gastroesophageal adenocarcinoma: the role of accurate staging and preoperative therapy. *J Hematol Oncol* 2017 Aug 15;10(1):149
184. Hoskovec D, Jozef Varga J, Dytrych P et al: Peritoneal lavage examination as a prognostic tool in cases of gastric cancer. *Arch Med Sci* 2017 Apr 1;13(3):612-16
185. Jamel S, Markar SR, Malietzis G et al: Prognostic significance of peritoneal lavage cytology in staging gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018 Jan;21(1):10-18
186. Christoph Röcken: Molecular classification of gastric cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2017 Mar;17(3):293-301
187. N Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V et al: Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol* 2019 Nov 1;30(11):1804-12
188. Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R: The Pattern of Signatures in Gastric Cancer Prognosis. *nt J Mol Sci* 2018 Jun 4;19(6):1658
189. Lin Y, Wu Z, Guo W et al: Gene mutations in gastric cancer: a review of recent next-generation sequencing studies. *Tumour Biol* 2015 Sep;36(10):7385-94
190. Sabour L, Sabour M, Ghorbian S: Clinical Applications of Next-Generation Sequencing in Cancer Diagnosis. *Pathol Oncol Res* 2017 Apr;23(2):225-34
191. Shen T, Pajaro-Van de Stadt SH, Yeat NC et al : Clinical applications of next generation sequencing in cancer: from panels, to exomes, to genomes. *Front Genet* 2015 Jun 17;6:215
192. Bonnot PE, Guillaume Piessen G, Kepenekian V et al: Cytoreductive Surgery With or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With

Peritoneal Metastases (CYTO-CHIP study): A Propensity Score Analysis. J Clin Oncol 2019 Aug 10;37(23):2028-40

193. Guo J, Xu A, Sun X: Combined Surgery and Extensive Intraoperative Peritoneal Lavage vs Surgery Alone for Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer: The SEIPLUS Randomized Clinical Trial. JAMA Surg 2019 Jul 1;154(7):610-16.