



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Σ. ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ (ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ)»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΠΜΣ

ΣΤ. ΘΕΟΧΑΡΗΣ ΚΑΘ. ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Στοχευμένη θεραπεία για την
αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου
Targeted therapeutic options for gastric cancer

Όν/μο: Τρικούπης Νικόλαος

Αρ. μητρώου: 7450222100013

Ιδιότητα: Μεταπτυχιακός φοιτητής

Επιβλέπων ΜΔΕ: Σακελλαρίου Στρατηγούλα , Αναπληρώτρια
καθηγήτρια

ΑΘΗΝΑ 2024

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο:

Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

ΒΑΘΜΙΔΑ

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

Σ. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Ε. ΘΥΜΑΡΑ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Ε. ΛΑΚΙΩΤΑΚΗ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Περίληψη

Στην παρούσα εργασία γίνεται βιβλιογραφική αναφορά στην θεραπεία του γαστρικού καρκίνου δίνοντας έμφαση στην στοχευμένη θεραπεία. Αρχικά, αναφέρονται τα επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου και η ιστολογική ταξινόμηση αυτής. Έπειτα, παρουσιάζονται τα μέσα που συμβάλλουν στην διάγνωση του γαστρικού καρκίνου αλλά και οι τεχνικές προώθησης της πρόληψης. Όσον αφορά στην θεραπεία του γαστρικού καρκίνου, γίνεται αναφορά στην χειρουργική αντιμετώπιση, την ακτινοβολία, χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία. Κάθε θεραπευτική επιλογή μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Στην στοχευμένη θεραπεία γίνεται κυρίως αναφορά σε τρεις βασικούς βιοδείκτες (HER2, VEGF, PD-1/PD-L1) και πως αυτοί συμβάλουν στην εξέλιξη της θεραπείας του γαστρικού καρκίνου. Τέλος, γίνεται λόγος για τις προκλήσεις στην θεραπεία του γαστρικού καρκίνου αλλά και στις μελλοντικές κατευθύνσεις.

Λέξεις κλειδιά : γαστρικός καρκίνος, HER2, VEGF, PD-1/PD-L1, trastuzumab

Abstract

In this paper, a literature review on the treatment of gastric cancer is presented with emphasis on targeted therapy. Initially, the epidemiological data of the disease and its histological classification are reported. Then, the tools that contribute to the diagnosis of gastric cancer and the techniques to promote prevention are presented. Regarding the treatment of gastric cancer, reference is made to surgical resection, radiation, chemotherapy and immunotherapy. Each treatment option can be used either as monotherapy or in combination depending on the stage of the disease. Concerning targeted therapy, three key biomarkers (HER2, VEGF, PD-1/PD-L1) are examined and how they contribute to the progression of gastric cancer treatment. Finally, the challenges in gastric cancer treatment and future directions are discussed.

Key words: gastric cancer, HER2, VEGF, PD-1/PD-L1, trastuzumab

Πίνακας περιεχομένων

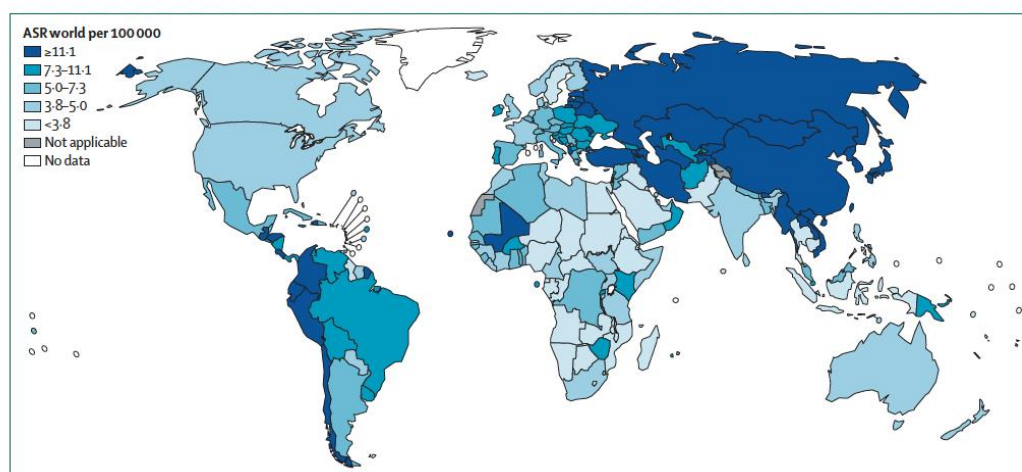
Περίληψη	3
Abstract	3
Εισαγωγή	5
Επιδημιολογία	6
Γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με τον καρκίνο του στομάχου	8
Μακροσκοπική εικόνα	9
Ιστοπαθολογία	9
Διάγνωση	11
Πρόληψη-Πρώιμη διάγνωση	16
Θεραπεία	22
<i>Χειρουργική θεραπεία</i>	22
<i>Προεγχειρητική ή μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία</i>	26
<i>Συστηματική θεραπεία</i>	27
<i>Χημειοθεραπεία - Στοχευμένες θεραπείες</i>	27
<i>Βιοδείκτες</i>	29
<i>Ανερχόμενοι βιοδείκτες</i>	35
<i>Νεοεπικουρική και περιεγχειρητική χημειοθεραπεία</i>	36
<i>Μετεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία</i>	39
<i>Χημειοθεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου</i>	40
<i>Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής</i>	41
<i>Διπλή έναντι τριπλής χημειοθεραπείας</i>	42
<i>Βιολογικά φάρμακα σε προχωρημένο γαστρικό καρκίνο πρώτης γραμμής: τραστουζουμάμπη</i>	42
<i>Χημειοθεραπεία για προηγούμενως θεραπευμένο προχωρημένο καρκίνο του στομάχου</i>	43
<i>Αντιαγγειογενετική θεραπεία σε προχωρημένο γαστρικό καρκίνο</i>	44
<i>Ανοσοθεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου</i>	45
<i>Παρηγορητική φροντίδα για ασθενείς με καρκίνο του στομάχου</i>	47
Προκλήσεις και μελλοντικές κατευθύνσεις	48
Βιβλιογραφία	49

Εισαγωγή

Ο γαστρικός καρκίνος είναι ο πέμπτος σε συχνότητα καρκίνος και ο τρίτος ως αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Παράγοντες κίνδυνου για την εκδήλωση του γαστρικού καρκινώματος αποτελούν η λοίμωξη από *Helicobacter pylori*, η ηλικία, η υψηλή κατανάλωση άλατος και η δίαιτα χαμηλή σε φρούτα και λαχανικά. Η ιστολογική διάγνωση του γαστρικού καρκίνου γίνεται με ενδοσκόπηση και λήψη βιοψιών ενώ για την σταδιοποίηση χρησιμοποιούνται απεικονιστικές μέθοδοι όπως η αξονική τομογραφία (CT), ο ενδοσκοπικός υπέρηχος, το PET scan καθώς και η ερευνητική λαπαροσκόπηση. Για αρχικού σταδίου γαστρικό καρκίνο θεραπευτική επιλογή αποτελεί η ενδοσκοπική αφαίρεση, ενώ για τα προχωρημένα στάδια ενδείκνυται η χειρουργική αφαίρεση με συνοδό λεμφαδενικό καθαρισμό αν αυτό κρίνεται απαραίτητο. Η προεγχειρητική ή επικουρική χημειοθεραπεία αυξάνει το ποσοστό επιβίωσης σε ασθενείς με στάδιο νόσου 1B ή μεγαλύτερο. Προχωρημένου σταδίου νόσος αντιμετωπίζεται με χημειοθεραπεία (platinum – fluoropyrimidine) με μέση επιβίωση λιγότερη του ενός έτους. Στοχευμένες θεραπείες έναντι του γαστρικού καρκίνου έχουν εγκριθεί και περιλαμβάνουν τα μονοκλωνικά αντισώματα trastuzumab (για ασθενείς με υπερέκφραση HER2) και ramucirumab (έναντι του αγγειογεννητικού παράγοντα VEGF) καθώς και τους αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού nivolumab ή pembrolizumab (για ασθενείς PD-1/PD-L1 θετικούς) .

Επιδημιολογία

Ο γαστρικός καρκίνος είναι μια παγκοσμίως σημαντική ασθένεια. Με περισσότερα από ένα εκατομμύριο νέα περιστατικά ετησίως, ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί την πέμπτη συχνότερη κακοήθεια παγκοσμίως. Λόγω του συχνά προχωρημένου σταδίου κατά την διάγνωση, η θνητότητα του παραμένει υψηλή, κατατάσσοντας τον τρίτη αιτία θανάτου από καρκίνο με 748.000 θανάτους παγκοσμίως το 2018 (Bray et al., 2018). Περιοχές με αυξημένη επίπτωση και θνητότητα γαστρικού καρκίνου είναι η ανατολική Ασία, η ανατολική Ευρώπη και η Νότιος Αμερική (εικ. 1). Η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου είναι διπλάσια στον ανδρικό από τον γυναικείο πληθυσμό (Bray et al., 2018).



Εικόνα 1 : επίπτωση γαστρικού καρκίνου

Μια σταθερή πτώση στην επίπτωση και τη θνητότητα καταγράφεται τον τελευταίο αιώνα, ωστόσο αναμένεται μια αύξηση των περιστατικών με γαστρικό καρκίνο σε πολλές χώρες λόγω γήρανσης του πληθυσμού. Η βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης σε συνδυασμό με την οικονομική ανάπτυξη έχουν συμβάλει στην μείωση της λοίμωξης από *Helicobacter pylori*, την κύρια αιτία του γαστρικού καρκίνου (Bray et al., 2018). Σε περιοχές με υψηλή επίπτωση όπως η Ιαπωνία και η Κορέα, προγράμματα πρόληψης έχουν συμβάλλει ουσιαστικά στην μείωση της θνητότητας (Hamashima et al., 2013; Jun et al., 2017; Kim et al., 2018). Έχει παρατηρηθεί αύξηση επίπτωσης σε νεαρά άτομα

αναπτυσσόμενων χωρών, με αποτέλεσμα να προτείνεται τροποποίηση των παραγόντων κίνδυνου και της επιδημιολογίας του γαστρικού καρκίνου. Η συνεχόμενη μεταβολή της επιδημιολογίας του γαστρικού καρκίνου επηρεάζει το μελλοντικό έλεγχο της νόσου και την κλινική πρακτική (Arnold et al., 2020). Η λοίμωξη από *Helicobacter pylori* είναι ο πιο καλά μελετημένος παράγοντας κίνδυνου εκδήλωσης γαστρικού καρκίνου. Η χρόνια φλεγμονή του γαστρικού βλεννογόνου οδηγεί σε σταδιακή εκδήλωση ατροφικής γαστρίτιδας και εντερικής μετάπλασης (Nagtegaal et al., 2020). Η πλειοψηφία των ασθενών με λοίμωξη *H. pylori* παραμένει ασυμπτωματική. Ο γαστρικός καρκίνος οφειλόμενος σε *H. pylori* λοίμωξη σχετίζεται με τη βακτηριακή τοξικότητα, τους γενετικούς πολυμορφισμούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Τα περισσότερα *H. pylori* στελέχη περιέχουν το γονίδιο που εκφράζει την κυτοξίνη A (CagA), το οποίο κωδικοποιεί την 120–140 kDa πρωτεΐνη CagA, μια ογκοπρωτεΐνη που επηρεάζει την σηματοδότηση κυτταρικών μονοπατιών (Chen et al., 2016; Hatakeyama, 2019). Η θεραπεία της *H. pylori* λοίμωξης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνιση γαστρικού καρκίνου, ωστόσο ο βαθμός μείωσης του κινδύνου εξαρτάται από το μέγεθος της καταστροφής του βλεννογόνου κατά την διάρκεια της εκρίζωσης. Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις, εκρίζωση του *H. pylori* πρέπει να γίνεται στους ακόλουθους πληθυσμούς: ασθενείς με πανγαστρίτιδα ή γαστρίτιδα του σώματος του στομάχου, σε άτομα πρώτου βαθμού συγγένειας με ασθενείς με γαστρικό καρκίνο και σε ασθενείς με προηγηθείσα γαστρική νεοπλασία (Choi et al., 2020, 2018; Kumar et al., 2020). Παράγοντες κινδύνου εκτός της *H. pylori* λοίμωξης είναι η μεγάλη ηλικία, το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, το κάπνισμα, η υπερκατανάλωση αλκοόλ, το οικογενειακό ιστορικό, οι χειρουργικές επεμβάσεις στο στομάχο, η κακοήθης αναιμία και η διαμονή σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου (Morgagni et al., 2015; Murphy et al., 2015; Yaghoobi et al., 2017). Η κατανάλωση φαγητού πλούσιο σε αλάτι αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης από *H. Pylori* και μπορεί να δράσει συνεργατικά στην προώθηση ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Επομένως, δίαιτα χαμηλή σε πρόσληψη άλατος αποτελεί μια στρατηγική μείωσης του γαστρικού καρκίνου. Επίσης, ο κίνδυνος εμφάνισης γαστρικού καρκίνου μπορεί να μειωθεί με την κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και πράσινου τσαγιού (Tsugane and Sasazuki, 2007).

Γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με τον καρκίνο του στομάχου

Περίπου το 10% του συνόλου του γαστρικού καρκίνου παρουσιάζει οικογενή συρροή και το 1-3% των ασθενών φέρουν μεταλλάξεις στην βλαστική σειρά (Oliveira et al., 2015). Οι κληρονομικές μορφές του γαστρικού καρκίνου μπορούν να υποδιαιρεθούν σε τρεις κύριες ομάδες (Huntsman et al., 2001; Worthley et al., 2012): διάχυτος γαστρικός καρκίνος (Hereditary Diffuse Gastric Cancer-HDGC, αυτοσωμικός επικρατής, <1% του συνόλου γαστρικού καρκίνου), οικογενής εντερικού τύπου γαστρικός καρκίνος (αυτοσωμικός επικρατής) και γαστρικό αδενοκαρκίνωμα σχετιζόμενο με πολυποδίαση του εγγύς στομάχου (Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach-GAPPS) (αυτοσωμικός επικρατής).

Το 30-40% των ασθενών με HDGC φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο CDH1 που κωδικοποιεί την E-cadherin. Οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια διαλογής για τον έλεγχο του CDH1 θα πρέπει να παραπέμπονται σε κλινικό γενετιστή και οι ασθενείς με αναγνωρισμένες παθογόνες μεταλλάξεις του CDH1 θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα. Συνιστάται προφυλακτική ολική γαστρεκτομή για τα άτομα με παθογόνες μεταλλάξεις του CDH1 (van der Post et al., 2015). Σε τρεις οικογένειες με HDGC, βρέθηκε γεννητική μετάλλαξη στο CTNNA1, το οποίο κωδικοποιεί για την α-catenin, συνεργικό μόριο της E-cadherin (Majewski et al., 2013). Άλλα υποψήφια γονίδια που μπορούν να οδηγήσουν σε HDGC περιλαμβάνουν τα *PALB2*, *FBXO24*, *RECQL5*, *ATM* και *DOT1-L* (Fewings et al., 2018). Ωστόσο, στο 70% περίπου των ασθενών με HDGC, η υποκείμενη γενετική αλλοίωση είναι προς το παρόν άγνωστη. Το σύνδρομο GAPPS έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με σημειακές μεταλλάξεις στον υποκινητή του γονιδίου APC (Li et al., 2016). Επιπλέον, ο γαστρικός καρκίνος εμφανίζεται συχνότερα και σε άλλες κληρονομικές ασθένειες όπως η οικογενής αδενωματούδης πολυποδίαση (APC), το σύνδρομο Lynch (παθογόνες μεταλλάξεις των γονιδίων *MLH1*, *MLH2*, *PMS2* και *MSH6*), το σύνδρομο Cowden (PTEN), η νεανική πολυποδίαση (BMPR1A και SMAD4), το σύνδρομο Li-Fraumeni (TP53), η αδενωματούδης πολυποδίαση που σχετίζεται με το MUTYH (MUTYH) και το σύνδρομο Peutz-Jeghers (STK11) (van der Post et al., 2019).

Μακροσκοπική εικόνα

Η μακροσκοπική εμφάνιση των πρώιμων γαστρικών καρκίνων περιγράφεται ως πολυποειδής-“protruding” (τύπος I), επιφανειακή-“superficial” (τύπος II) ή εσκαμμένη-“excavated” (τύπος III) (“The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions,” 2003). Οι βλάβες τύπου II διακρίνονται περαιτέρω σε υπερυψωμένες (elevated), επίπεδες (flat) ή κοίλες (depressed). Η μακροσκοπική εμφάνιση των προχωρημένων πρώιμων γαστρικών καρκίνων ταξινομείται συνήθως σύμφωνα με τον Borrmann σε τέσσερις τύπους: πολυποειδής χωρίς έλκος και ευρεία βάση (τύπος I), εξελκωμένος με επηρμένα όρια τύπος II), εξελκωμένος με διάχυτη διήθηση στη βάση (τύπος III) και διάχυτη διηθητική πάχυνση του τοιχώματος (τύπος IV). Ο τύπος Borrmann φαίνεται να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας και οι ασθενείς με καρκίνο του στομάχου τύπου IV έχουν τη χειρότερη επιβίωση (Li et al., 2009).

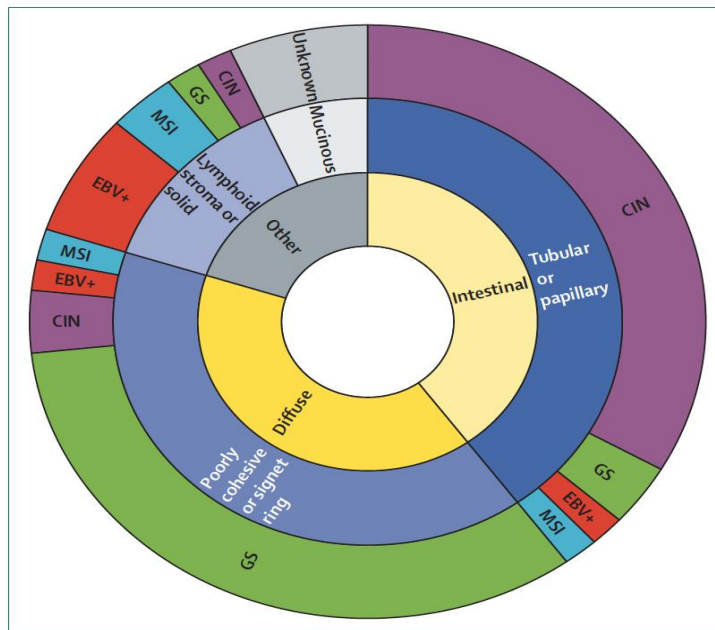
Ιστοπαθολογία

Ο καρκίνος του στομάχου τόσο σε πρώιμο όσο και σε προχωρημένο στάδιο χαρακτηρίζεται από σημαντική ετερογένεια και ποικιλομορφία, με αποτέλεσμα να αυξάνεται ακόμη ο αριθμός των συστημάτων ταξινόμησης. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες ταξινομήσεις εκτός Ιαπωνίας είναι αυτές των Nakamura και συνεργατών (Nakamura et al., 1968) Laurén (Lauren, 1965) και WHO (Nagtegaal et al., 2020). Η ταξινόμηση Nakamura διακρίνει τον διαφοροποιημένο από τον αδιαφοροποίητο τύπο και αποτελεί ουσιαστικό μέρος των κριτηρίων ένδειξης για την ενδοσκοπική εκτομή του πρώιμου γαστρικού καρκίνου. Η ταξινόμηση Laurén διακρίνει τον εντερικό τύπο, τον διάχυτο τύπο και τον απροσδιόριστο/αταξινόμητο. Από την αρχική δημοσίευση του Lauren, έχει εντοπιστεί ένας μεγάλος αριθμός ειδικών τύπων καρκίνου του στομάχου που δεν εντάσσονται στους τύπους Laurén. Η ταξινόμηση του γαστρικού αδενοκαρκινώματος κατά WHO 2019 περιλαμβάνει 5 κύριους ιστολογικούς τύπους: το σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα, το θηλώδες, το πτωχής κυτταρικής συνοχής, το βλενώδες και το μικτό αδενοκαρκίνωμα. Άλλοι πιο

σπάνιοι τύποι περιλαμβάνουν το γαστρικό καρκίνωμα με λεμφοειδές στρώμα, το ηπατοειδές, το μικροθηλώδες, το τύπου οξυντικών αδενίων, το βλενοεπιδερμοειδές, το καρκίνωμα με κύτταρα Paneth και το καρκίνωμα οξυντικών κυττάρων. Υπάρχουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με την ικανότητα του ιστοπαθολογικού τύπου να προβλέπει την πρόγνωση των ασθενών ή την ανταπόκριση στη θεραπεία. Αυτή η αντικρουόμενη μαρτυρία σχετίζεται πιθανότατα με τη απουσία συμφωνίας και επαναληψιμότητας μεταξύ των Παθολογοανατόμων (Mariette et al., 2019).

Την τελευταία δεκαετία έχουν προταθεί διάφορα συστήματα μοριακής ταξινόμησης του γαστρικού καρκίνου, τα οποία συχνά προσπαθούν να συσχετίσουν μοριακά χαρακτηριστικά με ιστολογικούς φαινοτύπους και κλινικά χαρακτηριστικά.(Tan et al., 2011) Το 2014, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα από τις πιο ολοκληρωμένες αναλύσεις όλου του γονιδιώματος σχετικά με τις μεταβολές του αριθμού αντιγράφων του DNA, των μεταλλάξεων, των μοτίβων mRNA, miRNA και πρωτεϊνών που πραγματοποιήθηκαν από το ερευνητικό δίκτυο The Cancer Genome Atlas (TCGA) και προτάθηκαν τέσσερις μοριακά διακριτοί υπότυποι γαστρικού καρκίνου: το καρκίνωμα θετικό στον ιό Epstein-Barr (EBV+), το καρκίνωμα με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI), το γονιδιωμικά σταθερό (GS) και το χρωμοσωμικά ασταθές (CIN).(Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Οι τύποι MSI, CIN και EBV+ είχαν προσδιοριστεί και στο παρελθόν ως διακριτοί υπότυποι, αλλά δεν είχαν χαρακτηριστεί ποτέ πριν με τέτοια μοριακή λεπτομέρεια.(van Beek et al., 2004) Παρουσιάζοντας κάποια επικάλυψη με το TCGA, σε μια ανάλυση βασισμένη σε προφίλ mRNA έκφρασης που πραγματοποιήθηκε από την Asian Cancer Research Group, οι γαστρικοί καρκίνοι ταξινομήθηκαν ως MSI, microsatellite stable (MSS) ή επιθηλιομεσεγχυματική μετατροπή, MSS με άθικτο TP53, ή MSS με απώλεια TP53.(Cristescu et al., 2015) Η μετάλλαξη ή υπερέκφραση του TP53 με ανοσοϊστοχημεία έχει προταθεί ως υποκατάστατο της χρωμοσωμικής αστάθειας (CIN). Αν και τα μοριακά χαρακτηριστικά (είτε συγκεκριμένες γονιδιακές αλλοιώσεις είτε ευρύτεροι μοριακοί υπότυποι) και όχι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά θα μπορούσαν να καθοδηγήσουν τη μελλοντική ανάπτυξη θεραπείας, η ταξινόμηση κατά Laurén εξακολουθεί να χρησιμοποιείται συχνότερα για αναλύσεις υποομάδων σε κλινικές δοκιμές. Οι προτεινόμενες μοριακές ταξινομήσεις επικαλύπτονται σημαντικά με τις

υπάρχουσες μοριακές και μορφολογικές ταξινομήσεις, όπως απεικονίζεται στην εικόνα 2.



Εικόνα 2: γραφική απεικόνιση της αλληλεπικαλυπτόμενης ταξινόμησης

Αυτές οι μοριακές αναλύσεις έχουν αυξήσει τις γνώσεις μας σχετικά με τη βιολογία του γαστρικού καρκίνου, ωστόσο η κλινική σημασία (πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία) αυτών των υποομάδων υποστηρίζεται επί του παρόντος ισχυρά μόνο για τους υποτύπους MSI ή EBV+ γαστρικού καρκίνου. Πρόσθετες μοριακές αναλύσεις υποομάδων δεν γίνονται ακόμη στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς οι κλινικές αποφάσεις δεν βασίζονται επί του παρόντος σε μοριακούς υποτύπους. Ωστόσο, το status του συστήματος Mismatch repair (MMR) και η έκφραση HER2 εξετάζονται συνήθως, καθώς αποτελούν ισχυρά προγνωστικούς βιοδείκτες για στοχεύουσα θεραπεία.(Pietrantonio et al., 2019; Sohn et al., 2017)

Διάγνωση

Το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα ταξινομείται σε δύο ανατομικούς υποτύπους, τον καρδιακό (ανώτερο στομάχι που εφάπτεται στον οισοφάγο) και τον μη καρδιακό (μεσαίο και απώ στομάχι). Διαφέρουν ως προς τους παράγοντες κινδύνου, την

καρκινογένεση και τα επιδημιολογικά πρότυπα.(Sung et al., 2021) Οι καρδιακοί όγκοι έχουν παρόμοιους παράγοντες κινδύνου με το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου που περιλαμβάνουν τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (GERD) και την παχυσαρκία, ενώ οι μη καρδιακοί όγκοι προηγούνται κυρίως από ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μεταπλασία.(Turati et al., 2013) Προηγούμενες επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι μη καρδιακοί όγκοι εξακολουθούν να διαγιγνώσκονται δύο φορές συχνότερα από τους καρδιακούς όγκους και αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 80% όλων των γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων.(Wu et al., 2007)

Η αρχική διάγνωση του γαστρικού καρκίνου συχνά καθυστερεί επειδή η πλειονότητα των ασθενών είναι ασυμπτωματική κατά τις πρώιμες φάσεις της νόσου. Η απώλεια βάρους και ο επίμονος κοιλιακός πόνος είναι τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα κατά τη διάγνωση. Η λανθάνουσα γαστρεντερική αιμορραγία, με ή χωρίς σιδηροπενική αναιμία, είναι επίσης συχνό σύμπτωμα, ενώ εμφανής αιμορραγία με τη μορφή μέλαινας ή αιματέμεσης παρατηρείται σε λιγότερο από το 20% των περιπτώσεων.(Wanebo et al., 1993)

Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάζουν σημεία ή συμπτώματα απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Η λεμφική εξάπλωση μπορεί να παρουσιαστεί με τα κλασικά ευρήματα της αριστερής υπερκλειδιάς λεμφαδενοπάθειας, του λεμφαδένα Virchow, ο οποίος είναι το πιο συχνό εύρημα φυσικής εξέτασης της μεταστατικής νόσου.(Toh Yoon and Nishihara, 2017) Άλλες ενδείξεις λεμφικής εξάπλωσης περιλαμβάνουν την περιμυελική λεμφαδενοπάθεια ή την αριστερή μασχαλιαία λεμφαδενοπάθεια. Τα ευρήματα διογκωμένης ωοθήκης, ο όγκος Krukenberg, η μάζα στο cul-de-sac (Blumer shelf) κατά την εξέταση του ορθού είναι κλασικά σημεία εξάπλωσης περιτοναϊκού όγκου. Σπανιότερα, ασθενείς με καρκίνο του στομάχου μπορεί να παρουσιάσουν επιπλοκές από την άμεση επέκταση της μάζας μέσω του γαστρικού τοιχώματος με τη μορφή γαστροκολικού συριγγίου ή μηχανικής απόφραξης του παχέος εντέρου (Layke and Lopez, 2004) Επιπλέον, ο γαστρικός καρκίνος μπορεί επίσης να εμφανίσει παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνουν την εμφάνιση διάχυτης σμηγματορροϊκής κεράτωσης, γνωστής και ως σημάδι Leser-Trelat, ακάνθωση nigricans, παλαμο-πελματιαίο κερατόδερμα ή υπερπηκτικές καταστάσεις.(Dourmishev and Draganov, 2009) Έτσι, σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου, ο γαστρικός

καρκίνος μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μιας ευρείας ποικιλίας τοπικών και συστηματικών σημείων και συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία υψηλού κινδύνου ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του στομάχου απαιτούν συνήθως περαιτέρω διερεύνηση. Οι καρκινικοί δείκτες στον ορό, συμπεριλαμβανομένων των CEA, CA-125, CA 19-9, μπορεί να είναι αυξημένοι σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, αλλά έχουν περιορισμένη διαγνωστική χρησιμότητα λόγω της χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητας τους (Shimada et al., 2014). Η αύξηση του ορού του πεψινογόνου II έχει χρησιμοποιηθεί για σκοπούς διαλογής και τον εντοπισμό ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο, αλλά στερείται ευαισθησία και ειδικότητα για να παρέχει οποιαδήποτε διαγνωστική αξία (Shimada et al., 2014). Παλαιότερα, η κατάποση βαρίου με διπλή αντίθεση ήταν η μη επεμβατική εξέταση εκλογής στην αρχική διαγνωστική διερεύνηση. Οι μελέτες βαρίου μπορούν να αναγνωρίσουν τόσο τα κακοήγη γαστρικά έλκη όσο και τις διηθητικές αλλοιώσεις. Ωστόσο, ψευδώς αρνητικές μελέτες βαρίου μπορεί να αντιπροσωπεύουν το 50% των περιπτώσεων. Αυτό αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα στον πρώιμο γαστρικό καρκίνο, όπου η ευαισθησία των μελετών βαρίου μπορεί να είναι χαμηλή έως και 14% (Dooley et al., 1984; Longo et al., 1989). Η ενδοσκόπηση χρησιμοποιούταν για την ανάλυση ύποπτων βλαβών που εντοπίζονται στην εξέταση με βάριο, όπως η παρουσία στένωσης, παραμόρφωσης, ακαμψίας, εσοχής, ελαττωμάτων πλήρωσης του τοιχώματος, επιπέδωσης και αλλαγών των γαστρικών πτυχών, συγκέντρωσης βαρίου ή παρουσίας πολυποειδούς βλάβης. Λόγω της σημερινής ευρείας διαθεσιμότητας της ενδοσκόπησης ανώτερου πεπτικού και της αξονικής τομογραφίας (CT), οι μελέτες βαρίου έχουν εγκαταληφθεί ως διαγνωστικός τρόπος για τον καρκίνο του στομάχου.

Επί του παρόντος, η οισοφαγογαστροδωδεκαδακτυλοσκόπηση (EGD) είναι η εξέταση εκλογής για την διάγνωση και τον εντοπισμό του γαστρικού καρκινώματος. Η EGD είναι μια εξαιρετικά ευαίσθητη και ειδική διαγνωστική εξέταση, ιδίως όταν συνδυάζεται με ενδοσκοπική βιοψία και ιστολογική διάγνωση. Ο γαστρικός καρκίνος εμφανίζεται συνήθως ενδοσκοπικά ως εύθρυπτη, εξελκωμένη μάζα. Σε ασθενείς με ενδοσκοπικά ευρήματα γαστρικού έλκους, η παρουσία οζώδους πτυχωσεως ή παχυσμένων ανώμαλων χειλέων υποδηλώνουν επίσης την παρουσία κακοήθειας. Δεδομένου ότι έως και το 5%

των κακοήθων ελκών εμφανίζουν ψευδώς καλοήθεις χαρακτήρες, κάθε ύποπτη γαστρική βλάβη ή έλκος που εντοπίζεται στην ενδοσκόπηση ανώτερου πεπτικού πρέπει να υποβάλλεται σε βιοψία. Μια μονήρης βιοψία έχει περίπου 70% ευαισθησία για τη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου και η ευαισθησία αυξάνεται σε 98% μετά από επτά βιοψίες κατά μήκος των χειλέων και του πυθμένα του έλκους. Σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο, είναι σημαντικό να λαμβάνονται πολλές βιοψίες από ύποπτες βλάβες και μικρότερα, καλοήγη γαστρικά έλκη, καθώς η διάγνωση του πρώιμου γαστρικού καρκίνου προσφέρει τις μεγαλύτερες ευκαιρίες για ίαση και μακροχρόνια επιβίωση (Graham et al., 1982).

Μόλις τεθεί η ιστολογική διάγνωση του γαστρικού καρκίνου, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε πλήρη σταδιοποίηση για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης και την καθοδήγηση της θεραπείας. Το σημερινό ευρύτερα χρησιμοποιούμενο σύστημα σταδιοποίησης που αναπτύχθηκε από την Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο είναι τα κριτήρια σταδιοποίησης TNM που κατηγοριοποιούν ξεχωριστά τον κυρίως όγκο, τις λεμφαδενικές και τις απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας και πυέλου ενδείκνυται σε όλους τους ασθενείς με καρκίνο του στομάχου για την αξιολόγηση της μεταστατικής νόσου (στάδιο M). (Coburn et al., 2018) Για τους ασθενείς με καρκίνο του στομάχου που δεν έχουν ακτινογραφικά στοιχεία μεταστατικής νόσου, συνιστάται ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) για την αξιολόγηση του βάθους διήθησης του πρωτοπαθούς όγκου του στομάχου (Mocellin and Pasquali, 2015). Πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι το EUS έχει συνολικά υψηλή ακρίβεια στην εκτίμηση του βάθους διήθησης (στάδιο T) με ευαισθησία 86% (Pei et al., 2015). Η ακριβής εκτίμηση του βάθους διήθησης είναι σημαντική για την καθοδήγηση της θεραπείας προς την κατεύθυνση της εκτομής ή την αναγκαιότητα της νεοεπιχειρητικής χημειοθεραπείας. Επιπλέον, το EUS με αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (FNA) μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία για την αξιολόγηση ύποπτων λεμφαδένων για την αύξηση της ακρίβειας της σταδιοποίησης (Chang et al., 1994).

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων 18-φθοροδεξυγλυκόζης (FDG-PET) χρησιμοποιείται επίσης για την αξιολόγηση απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη τοπική νόσο. Η FDG-PET έχει αποδειχθεί ότι είναι

πιο ευαίσθητη από την αξονική τομογραφία για την ανίχνευση της συμμετοχής λεμφαδένων και των απομακρυσμένων μεταστάσεων (Chen et al., 2005). Η διαγνωστική λαπαροσκόπηση μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση λανθάνουσας περιτοναϊκής διασποράς σε ασθενείς με βλάβη μεγαλύτερη από T1a στην EUS αλλά χωρίς ακτινογραφική ή ιστολογική επιβεβαίωση νόσου σταδίου IV. Αν και είναι πιο επεμβατική από άλλες μεθόδους σταδιοποίησης, η λαπαροσκόπηση έχει το πλεονέκτημα της άμεσης απεικόνισης της επιφάνειας του ήπατος και του περιτοναίου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εξέταση των τοπικών λεμφαδένων. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι το 20-30% των ασθενών με νόσο πέραν του σταδίου T1 σε EUS θα έχουν μεταστάσεις στο περιτόναιο παρά την αρνητική αξονική τομογραφία κατά τη σταδιοποίηση (Lowy et al., 1996). Έτσι, οι δύο σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου είναι το βάθος της διήθησης στο τοίχωμα του στομάχου και ο αριθμός των λεμφαδένων που εμπλέκονται.

Οι υγρές βιοψίες που περιλαμβάνουν την ανίχνευση του ελεύθερου κυττάρων κυκλοφορούντος DNA του όγκου (ctDNA), των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων, των εξωσωμάτων και των αιμοπεταλίων μπορούν δυνητικά να συμβάλουν στη διάγνωση του καρκίνου, την παρακολούθηση της νόσου, την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και την ανίχνευση υποτροπής της νόσου. Επιπλέον, οι υγρές βιοψίες θα μπορούσαν να παρέχουν μια πιο αντιπροσωπευτική εικόνα της ετερογένειας των γαστρικών καρκίνων, σε σύγκριση με τις ιστικές βιοψίες. Μέχρι στιγμής, τα αποτελέσματα από το ctDNA, παρά από άλλες μορφές υγρής βιοψίας, ήταν περισσότερο ελπιδοφόρα σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο. Ωστόσο, με τα χρησιμοποιούμενα σήμερα πάνελ γονιδίων, το ποσοστό ανίχνευσης ctDNA σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου σε πρώιμο στάδιο είναι χαμηλό. Εντούτοις, εάν το ctDNA είναι ανιχνεύσιμο πριν από τη γαστρεκτομή, η μείωση του ctDNA μετά τη χημειοθεραπεία φαίνεται να σχετίζεται με την ανταπόκριση στη νεοεπικουρική θεραπεία και εάν ανιχνευθεί μετά τη γαστρεκτομή, σχετίζεται με επανεμφάνιση της νόσου και πτωχή επιβίωση (Leal et al., 2020; Maron et al., 2019). Επομένως, η ανίχνευση ctDNA σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο θα μπορούσε να είναι ένας νέος κλινικά χρήσιμος δείκτης για την παρακολούθηση της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου, ο οποίος δυνητικά θα καθοδηγήσει νέες στρατηγικές επικουρικής

θεραπείας. Καθώς η ετερογένεια σε έναν δεδομένο καρκίνο στομάχου μπορεί να επηρεάσει την ανίχνευση της ενίσχυσης του HER2 στον καρκινικό ιστό, οι αναλύσεις κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων ή του ctDNA θα μπορούσαν να έχουν πρόσθετη αξία για την ανίχνευση της ενίσχυσης του HER2 ή την αποκάλυψη προτύπων αντίστασης στην τραστουζουμάμπη (Pectasides et al., 2018; Wang et al., 2019). Αν και πολλά υποσχόμενες, απαιτείται περαιτέρω επικύρωση αυτών των μελετών πριν από την κλινική εφαρμογή.

Πρόληψη-Πρώιμη διάγνωση

Η 5ετής επιβίωση του γαστρικού καρκίνου προσεγγίζει το 95%-99% όταν διαγιγνώσκεται σε πρώιμο και εξαιρετικό στάδιο σε σύγκριση με λιγότερο από 30% όταν διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια (Khanderia et al., 2016; Nashimoto et al., 2013). Σε χώρες της Ανατολικής Ασίας, όπως η Ιαπωνία και η Κορέα, με υψηλό επιπολασμό του γαστρικού καρκίνου, η εφαρμογή εθνικών κατευθυντήριων γραμμών για τον προληπτικό έλεγχο του γαστρικού καρκίνου έχει αποδειχθεί ότι είναι τόσο οικονομικά αποδοτική όσο και ικανή να μειώσει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με τον γαστρικό καρκίνο (Jun et al., 2017). Στην Ιαπωνία, ο ακτινογραφικός έλεγχος μέσω της ανώτερης γαστρεντερικής οδού με βαριούχο γεύμα ξεκίνησε τοπικά τη δεκαετία του 1960 και επεκτάθηκε σε εθνικό επίπεδο το 1983. Ο ακτινογραφικός έλεγχος ήταν αρχικά η μόνη συνιστώμενη μέθοδος για τον έλεγχο του γαστρικού καρκίνου λόγω των περιορισμένων στοιχείων για τη μείωση της θνησιμότητας από τον ενδοσκοπικό έλεγχο. Ωστόσο, δύο ιαπωνικές μελέτες ελεγχόμενων περιπτώσεων που δημοσιεύθηκαν το 2013 κατέδειξαν την αποτελεσματικότητα της μείωσης της θνησιμότητας στον καρκίνο του στομάχου με ενδοσκοπικό έλεγχο σε σύγκριση με τον μη έλεγχο. Η μία μελέτη που διεξήχθη από τους Hamashima και συν. στις επαρχίες Tottori και Niigata της Ιαπωνίας, συγκρίνοντας 410 ασθενείς που διαγνώστηκαν με γαστρικό καρκίνο και 2292 αντίστοιχους μάρτυρες, κατέδειξε μείωση της θνησιμότητας από γαστρικό καρκίνο κατά 30% με ενδοσκοπικό έλεγχο σε σύγκριση με τον μη έλεγχο εντός 36 μηνών πριν από την ημερομηνία διάγνωσης (Hamashima et al., 2013). Μια άλλη μελέτη που διεξήχθη από τους Matsumoto και συν., η οποία αξιολόγησε

13 ασθενείς που πέθαναν από καρκίνο του στομάχου μεταξύ 2000 και 2008 και 130 άτομα ελέγχου, έδειξε 79% μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε ενδοσκοπικό έλεγχο εντός των προηγούμενων 5 ετών πριν από την ημερομηνία διάγνωσης (Matsumoto and Yoshida, 2014). Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στη χρήση της ανώτερης ενδοσκόπησης ως μεθόδου διαγνωστικού ελέγχου για τον καρκίνο του στομάχου το 2014. Οι επικαιροποιημένες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούσαν τη διενέργεια ενδοσκοπικού ελέγχου σε άτομα ηλικίας 50 ετών και άνω κάθε 2 χρόνια. Τα αντισώματα του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και τα επίπεδα πεψινογόνου στον ορό έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε τοπικό επίπεδο στην Ιαπωνία ως συνδυασμένη μέθοδος ελέγχου, αλλά δεν συνιστάται ως κύρια μέθοδος ελέγχου λόγω του υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (Hamashima and Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines, 2018; Yamaguchi et al., 2016). Το 2018, στοιχεία από την ιαπωνική υπηρεσία πληροφοριών για τον καρκίνο έδειξαν ότι η θνησιμότητα από καρκίνο του στομάχου σε άνδρες και γυναίκες μειώθηκε σε 44,8 και 24,1 ανά 100 000 από 55,6 και 33,4 ανά 100 000 που ήταν προηγουμένως το 1958. Συνεπώς, στην Ιαπωνία, τόσο ο ακτινολογικός όσο και ο ενδοσκοπικός έλεγχος συνιστάται στον γενικό πληθυσμό για τον καρκίνο του στομάχου και έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικός στη μείωση της θνησιμότητας.

Παρόμοια με την Ιαπωνία, η Νότια Κορέα εφάρμοσε τον εθνικό έλεγχο γαστρικού καρκίνου το 1999 στο πλαίσιο του εθνικού προγράμματος ελέγχου για τον καρκίνο. Το πρόγραμμα προέβλεπε έλεγχο για τον καρκίνο του στομάχου κάθε 2 χρόνια για άτομα 40 ετών και άνω και προσέφερε τόσο ακτινογραφικό όσο και ενδοσκοπικό έλεγχο (Jun et al., 2017). Από την εφαρμογή του, τα ποσοστά ελέγχου για τον καρκίνο του στομάχου στη Νότια Κορέα αυξήθηκαν από 7,4% το 2002 σε 45,4% το 2011 (Lee et al., 2015). Σε μια ενσωματωμένη μελέτη ελέγχου περιπτώσεων που χρησιμοποίησε τα δεδομένα του Εθνικού Προγράμματος Προληπτικού Ελέγχου για τον καρκίνο του στομάχου από το 2002 και μετά, αποτελούμενη από 127.288 άτομα με νεοδιαγνωσθέντα καρκίνο του στομάχου, οι Jun et al έδειξαν ότι το πρόγραμμα ελέγχου οδήγησε σε συνολική μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου κατά 21% (Jun et al., 2017). Επιπλέον, η μελέτη αυτή ανακάλυψε μια

47% μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου για τα άτομα που ελέγχθηκαν με ανώτερη ενδοσκόπηση, η οποία δεν παρατηρήθηκε για τα άτομα που ελέγχθηκαν με απεικόνιση του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα. Επιπλέον, η μελέτη αυτή έδειξε επίσης μια συνολική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου με την αύξηση του ενδοσκοπικού ελέγχου στα άτομα (Jun et al., 2017). Λόγω αυτών των ευρημάτων, η χρήση του ακτινογραφικού ελέγχου αφαιρέθηκε από τις κορεατικές κατευθυντήριες γραμμές για τον έλεγχο του καρκίνου του στομάχου.

Αν και ο καρκίνος του στομάχου έχει σχετικά χαμηλό επιπολασμό στις Ηνωμένες Πολιτείες, υπάρχουν ομάδες υψηλού κινδύνου που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από στοχευμένα προγράμματα ελέγχου. Περιφερειακές πληθυσμιακές μελέτες στις Ηνωμένες Πολιτείες έχουν εντοπίσει σημαντικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του στομάχου με βάση τη φυλή/εθνικότητα. Οι Dong et al. διεξήγαγαν μια προοπτική μελέτη κοόρτης από το 2008 έως το 2014 στη Νότια Καλιφόρνια και κατέδειξαν ότι οι Ασιάτες, οι ισπανόφωνοι και οι μη ισπανόφωνοι μαύροι πληθυσμοί είχαν έως και 50% αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του στομάχου σε σύγκριση με τον μη ισπανόφωνο λευκό πληθυσμό. Η ίδια μελέτη εντόπισε επίσης τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του στομάχου (Dong et al., 2017). Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα, οι Lui et al διεξήγαγαν αναδρομική μελέτη εξετάζοντας πάνω από 55.000 περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου από το μητρώο καρκίνου του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου για την επιτήρηση, την επιδημιολογία και τα τελικά αποτελέσματα (SEER) από το 1992 έως το 2009. Διαπίστωσαν ότι το συνολικό ποσοστό επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου μεταξύ των Ασιατών, των Αφροαμερικανών και των ισπανόφωνων είναι υπερδιπλάσιο του ποσοστού μεταξύ των μη ισπανόφωνων λευκών στις Ηνωμένες Πολιτείες. (Lui et al., 2014) Επιπλέον, μια μελέτη των Saumoy et al. το 2018 έδειξε ότι ο ενδοσκοπικός έλεγχος για τον καρκίνο του στομάχου σε φυλετικές και εθνοτικές ομάδες υψηλού κινδύνου στις Ηνωμένες Πολιτείες, ξεκινώντας από την ηλικία των 50 ετών με παρακολούθηση κάθε 3 χρόνια, είναι οικονομικά αποδοτικός (Saumoy et al., 2018). Δύο προηγούμενες μελέτες έχουν επίσης μοντελοποιήσει τον οικονομικό αντίκτυπο του προληπτικού ελέγχου για τον καρκίνο του στομάχου στις Ηνωμένες Πολιτείες και δεν κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι

οικονομικά αποδοτικός. Ωστόσο, καμία από τις δύο μελέτες δεν έκανε διαστρωμάτωση ανάλογα με την φυλή ή την εθνικότητα (Gupta et al., 2011). Λόγω αυτών των ευρημάτων, η Αμερικανική Εταιρεία Γαστρεντερικής Ενδοσκόπησης συνέστησε να εξετάζεται το ενδεχόμενο ελέγχου για τον καρκίνο του στομάχου με ανώτερη ενδοσκόπηση στους νέους μετανάστες στις ΗΠΑ ηλικίας άνω των 40 ετών από περιοχές υψηλού ενδημικού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της Ιαπωνίας, της Κορέας, της Κίνας, της Ρωσίας και της Νότιας Αμερικής.

Τα εθνικά προγράμματα ελέγχου στην Ιαπωνία και την Κορέα διευκόλυναν την έγκαιρη ανίχνευση των κακοηθειών του στομάχου, με αποτέλεσμα την καθιέρωση της έννοιας του πρώιμου γαστρικού καρκίνου (EGC). Κατά την αρχική του σύλληψη το 1971 από την Ιαπωνική Εταιρεία Γαστρεντερολογίας και Ενδοσκόπησης, ο EGC ήταν ένα γαστρικό νεόπλασμα που μπορούσε να αντιμετωπιστεί επιτυχώς με χειρουργική επέμβαση (Shimizu et al., 1995). Επί του παρόντος, ο EGC ορίζεται ως γαστρικό αδenoκαρκίνωμα που διεισδύει όχι βαθύτερα από τον υποβλεννογόνο χιτώνα. Με την εισαγωγή προγραμμάτων διαλογής, το ποσοστό του EGC αυξήθηκε από 15 σε περίπου 57% στην Ιαπωνία. Σε μια σειρά περιπτώσεων ασθενών που διαγνώστηκαν με EGC και παρακολούθηθηκαν χωρίς χειρουργική επέμβαση, το 63% των όγκων εξελίχθηκε σε προχωρημένο καρκίνωμα σε διάστημα 6-88 μηνών. (Shimizu et al., 1995) Ο εντοπισμός του EGC έχει επηρεάσει βαθιά την κλινική διαχείριση του γαστρικού καρκίνου, καθώς μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε εκτομή του EGC έχουν 5ετή επιβίωση >90% (Wang et al., 2015). Επιπλέον, η ανάγκη για καλύτερη ενδοσκοπική αναγνώριση του EGC οδήγησε στην ανάπτυξη νέων τεχνολογιών απεικόνισης για την πρώιμη ανίχνευση νεοπλασίας, όπως η απεικόνιση στενής ζώνης και η απεικόνιση αυτοφθορισμού. Επιπλέον, η ανάγκη για καλύτερες προσεγγίσεις διαχείρισης του EGC οδήγησε στην ανάπτυξη προηγμένων τεχνικών ενδοσκοπικής εκτομής, όπως η υποβλεννογονία διατομή (ESD). (Chiu, 2014)

Στην Ασία, η ESD έχει γίνει το πρότυπο περίθαλψης για τη διαχείριση του EGC, σύμφωνα με τις απόλυτες και διευρυμένες ενδείξεις της Ιαπωνικής Ένωσης για τον Καρκίνο του Στομάχου. Αρχικά, η Ιαπωνική Εταιρεία Γαστρικού Καρκίνου πρότεινε ως απόλυτη ένδειξη για την ESD τους μη εξελκωμένους EGC που περιορίζονται στο βλεννογόνο (T1a) και είναι <2 cm λόγω του χαμηλού

κινδύνου τους για λεμφαδενική μετάσταση (Ono et al., 2021). Επιπλέον, η ESD έχει αποδειχθεί ανώτερη σε σύγκριση με την ενδοσκοπική εκτομή βλεννογόνου (EMR) στην αντιμετώπιση του EGC όσον αφορά τόσο τη μειωμένη τοπική υποτροπή των βλαβών όσο και τη βελτιωμένη 5ετή επιβίωση ελεύθερη νόσου (Chiu, 2014). Μελέτες που συνέκριναν τη ριζική γαστρεκτομή και την ESD για την αντιμετώπιση του EGC έδειξαν ότι η ESD σχετίζεται με σχεδόν 50% μείωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας και μειωμένη παραμονή στο νοσοκομείο, ενώ έχει παρόμοια 3ετή επιβίωση (Chiu, 2014). Υπό το πρίσμα των εξαιρετικών αποτελεσμάτων που επιτεύχθηκαν με την ESD, οι ενδείξεις για την ESD επεκτάθηκαν στη συνέχεια ώστε να περιλαμβάνουν (1) μη ελκωτικά EGC οποιουδήποτε μεγέθους, (2) ελκωτικά διαφοροποιημένα EGC <3 cm, ή (3) διαφοροποιημένα EGC <3 cm με επιφανειακή υποβλεννογόνια διήθηση. Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη το 2017 από τους Tanabe και συν. που συνέκρινε τα αποτελέσματα της ESD σε ασθενείς που πληρούσαν είτε τα απόλυτα, είτε τα διευρυμένα κριτήρια έδειξε ποσοστό υποτροπής 1,26% στους 4202 ασθενείς που πληρούσαν τα διευρυμένα κριτήρια σε σύγκριση με 0,22% στους ασθενείς που πληρούσαν τα απόλυτα κριτήρια. Βρέθηκε ότι η μεταστατική υποτροπή ήταν 0,7% στους ασθενείς που πληρούσαν τα διευρυμένα κριτήρια σε σύγκριση με 0,2% στους ασθενείς που πληρούσαν τα απόλυτα κριτήρια (Tanabe et al., 2017). Ομοίως, οι Tate και συν. το 2019 μελέτησαν τα αποτελέσματα 135 περιπτώσεων ESD που πληρούσαν είτε τα απόλυτα είτε τα διευρυμένα κριτήρια από ένα μόνο κέντρο με δυτικό πληθυσμό και έδειξαν μόνο 2 περιπτώσεις υποτροπής και υψηλά ποσοστά θεραπευτικών εκτομών. Έτσι, η ESD σχετίζεται με εξαιρετικά χαμηλό ποσοστό υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με EGC που πληρούν τόσο τα απόλυτα όσο και τα διευρυμένα κριτήρια τόσο στον ανατολικό όσο και στον δυτικό πληθυσμό ασθενών.

Όσον αφορά στις νέες διαγνωστικές μεθόδους ανίχνευσης του πρώιμου γαστρικού καρκίνου, πρόσφατες πρόοδοι στην αλληλούχιση επόμενης γενιάς έχουν διευκολύνει τη βελτίωση της κατανόησης της μοριακής παθογένειας του γαστρικού καρκίνου, οδηγώντας στον εντοπισμό νέων βιοδεικτών για την έγκαιρη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου. Όταν τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται, μπορούν να απελευθερώσουν νουκλεϊκά οξέα όπως DNA και RNA στο αίμα, καθιστώντας έτσι το κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA), τα microRNAs (miRNAs), τα μακρά μη κωδικοποιήσιμα RNAs (lncRNAs) και το κυκλικό

RNA (circRNA) πολλά υποσχόμενες μη επεμβατικές τεχνικές για την έγκαιρη διάγνωση του γαστρικού καρκίνου. Σε σύγκριση με τους προαναφερθέντες καρκινικούς ορολογικούς δείκτες (CEA, CA 19-9, κ.λπ.), οι εν λόγω βιοδείκτες προσφέρουν βελτιωμένη ευαισθησία και ειδικότητα. Αρκετές πιλοτικές μελέτες έχουν δείξει ότι το ctDNA μπορεί να διαφοροποιήσει τους ασθενείς με καρκίνο του στομάχου από τα υγιή άτομα με σημαντικά βελτιωμένη ευαισθησία και ειδικότητα σε σύγκριση με τους συμβατικούς βιοδείκτες (Kato et al., 2018; Kim et al., 2014). Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς με νόσο σε πρώιμο στάδιο (χειρουργικά εξαιρεσιμo γαστρικό καρκίνωμα) είχαν χαμηλότερο φορτίο ctDNA στον ορό μαζί με μικρότερο αριθμό γενετικών αλλοιώσεων στο ίδιο το ctDNA (Kato et al., 2018). Τα miRNA είναι μικρά μη κωδικοποιά RNA που έχει βρεθεί ότι απορρυθμίζονται σε καταστάσεις όπως η ατροφική γαστρίτιδα, η εντερική μεταπλασία και η πρώιμη γαστρική δυσπλασία (Necula et al., 2019). Συγκεκριμένα miRNAs όπως το miRNA-21 και το miR-376c έχει βρεθεί ότι ρυθμίζονται ανοδικά στο έντερο ασθενών με πρώιμα στάδια γαστρικού καρκίνου και έχουν θετική προγνωστική αξία έως και 90% (Necula et al., 2019). Ομοίως, τα lncRNA και τα circRNA είναι νέες κατηγορίες μη κωδικοποιών RNAs που εντοπίστηκαν μέσω της αλληλούχισης RNA και έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη και τη μετάσταση του όγκου. Μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα lncRNA και circDNA στον ορό μπορούν όχι μόνο να ανιχνεύσουν την παρουσία πρώιμου γαστρικού καρκίνου αλλά και να χρησιμοποιηθούν για να βοηθήσουν στην παρακολούθηση του βάθους διήθησης του γαστρικού καρκίνου και της παρουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων (Necula et al., 2019). Χρειάζονται μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες για την επικύρωση αυτών των πολλά υποσχόμενων κυκλοφορούντων μορίων ως αξιόπιστων βιοδεικτών για τον πρώιμο καρκίνο του στομάχου. Η ανάπτυξη εξαιρετικά ευαίσθητων και ειδικών βιοδεικτών για τον καρκίνο του στομάχου θα ήταν πολύτιμο εργαλείο στην ενίσχυση της έγκαιρης διάγνωσης της νόσου και της επιβίωσης σε χώρες με χαμηλή επίπτωση γαστρικού καρκίνου, όπως οι δυτικές χώρες, όπου οι στρατηγικές μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου δεν είναι οικονομικά αποδοτικές. Η ανομοιογένεια στον επιπολασμό του γαστρικού καρκίνου είναι αποτέλεσμα ασημαντων διαφορών στην ενδοσκοπική εμπειρία και την τεχνική εμπειρογνωμοσύνη στην ανίχνευση του πρώιμου γαστρικού καρκίνου. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο γαστρικός καρκίνος και οι πρόδρομες

αλλοιώσεις συχνά παραλείπονται στην ανώτερη ενδοσκόπηση από μη έμπειρους ενδοσκόπους και το ποσοστό ανίχνευσης μπορεί να βελτιωθεί μετά από εκπαίδευση και χρήση απεικόνισης στενού φάσματος (Narrow band imaging-NBI) (Yalamarthi et al., 2004; Zhang et al., 2015) Η πρόσφατη εφαρμογή της τεχνητής νοημοσύνης (AI) και της τεχνικής «βαθιάς μάθησης» (Deep Learning) στην ενδοσκόπηση έχουν δείξει ότι η AI μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την υποβοήθηση της ανίχνευσης πολυπόδων του παχέος εντέρου, την πρόβλεψη της νεοπλασίας σε έφαφος Barrett και τη βελτίωση της ποιότητας της ενδοσκόπησης (Repici et al., 2020; Swager et al., 2017). Ομοίως, μια ομάδα στην Κίνα ανέπτυξε ένα σύστημα τεχνητής νοημοσύνης, το ENDOANGELLD, μέσω της εκπαίδευσης ενός αλγορίθμου «βαθιάς μάθησης» με αναδρομικές και σε πραγματικό χρόνο ενδοσκοπικές εικόνες περισσότερων από 10.000 ασθενών σε 6 διαφορετικά νοσοκομεία. Αυτό το σύστημα αποδείχθηκε ότι παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα άνω του 90% στην ανίχνευση πρώιμου γαστρικού καρκίνου όταν δοκιμάστηκε προοπτικά σε περισσότερους από 2000 ασθενείς (Wu et al., 2022). Μια άλλη ομάδα με έδρα την Κορέα ανέπτυξε ένα παρόμοιο μοντέλο που χρησιμοποιεί Τεχνητή Νοημοσύνη για την ανίχνευση όχι μόνο των βλαβών του γαστρικού βλεννογόνου αλλά και για την εκτίμηση του βάθους διήθησης της βλάβης. Αυτό το μοντέλο, που ονομάζεται AI-Score, αποδείχθηκε ότι έχει ανώτερη απόδοση στην ανίχνευση γαστρικών βλαβών σε σύγκριση με αρχάριους και μέσους ενδοσκόπους και παρόμοια απόδοση με τους ειδικούς. Είναι ενδιαφέρον ότι το μοντέλο AI-Score εκτίμησε το βάθος διήθησης του πρώιμου γαστρικού καρκίνου καλύτερα από το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα. Έτσι, αυτές οι εξελίξεις στους αλγορίθμους «βαθιάς μάθησης» παρέχουν το πλαίσιο μελλοντικών μοντέλων όπου η Τεχνητή Νοημοσύνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συνοδευτική τεχνολογία για να βοηθήσει τους ενδοσκόπους στην ανίχνευση πρώιμου γαστρικού καρκίνου.

Θεραπεία

Χειρουργική θεραπεία

Παρά τις προόδους στην κατανόηση της βιολογίας του γαστρικού καρκίνου, η χειρουργική ή ενδοσκοπική εκτομή εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια

ραχοκοκαλιά της αντιμετώπισης με πρόθεση τη θεραπεία. Τις τελευταίες δεκαετίες, η χειρουργική του γαστρικού καρκίνου έχει κυριαρχηθεί από δύο βασικά θέματα: τη συζήτηση σχετικά με τη βέλτιστη έκταση της του λεμφαδενικού καθαρισμού και την ταχεία ανάπτυξη της ψηφιακής τεχνολογίας των επεμβατικών τεχνικών με βάση την οθόνη που οδήγησαν σε ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες, όπως οι ενδοσκοπικές εκτομές βλεννογόνου για τον πρώιμο γαστρικό καρκίνο και οι λαπαροσκοπικές και ρομποτικές τεχνικές γαστρεκτομής για τον πρώιμο και τοπικά προχωρημένο γαστρικό καρκίνο.

Η ενδοσκοπική εκτομή έχει πλέον καθιερωθεί ως βασική αντιμετώπιση για τις περισσότερες περιπτώσεις πρώιμου γαστρικού καρκίνου και μπορεί να θεωρηθεί ως οριστική θεραπεία, εκτός εάν υπάρχουν σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για λεμφαδενικές μεταστάσεις (Hatta et al., 2020; Japanese Gastric Cancer Association, 2017). Ο ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου για λεμφαδενική μετάσταση είναι η παρουσία λεμφαγγειακής διείσδυσης. Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη διήθηση του υποβλεννογόνου (T1β), την πτωχή διαφοροποίηση, την εξέλκωση και το μεγάλο μέγεθος του όγκου (Hatta et al., 2020). Σήμερα υπάρχουν δύο κύριες τεχνικές ενδοσκοπικής εκτομής: η ενδοσκοπική βλεννογόνια εκτομή (EMR) και η ενδοσκοπική υποβλεννογόνια διατομή (ESD). Η EMR είναι τεχνικά αναπαραγώγιμη με σύντομη καμπύλη εκμάθησης, ενώ η ESD είναι τεχνικά πιο απαιτητική και επομένως έχει πολύ μεγαλύτερη καμπύλη εκμάθησης κατά την οποία μπορεί να υπάρξει νοσηρότητα. Ωστόσο, η ESD συνήθως οδηγεί σε en-bloc εκτομές, υψηλότερο ποσοστό πλήρους αφαίρεσης και λιγότερες τοπικές υποτροπές (Facciorusso et al., 2014). Ασιατικές και ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν την ESD ως μέθοδο εκλογής ενδοσκοπικής εκτομής για τον πρώιμο γαστρικό καρκίνο (Japanese Gastric Cancer Association, 2017).

Για κλινικά σταδιοποιημένους όγκους T1 με θετικούς λεμφαδένες και T2-T4a ανεξαρτήτως κατάστασης λεμφαδένων, χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις, η κύρια θεραπεία είναι η χειρουργική εκτομή με επαρκή λεμφαδενικό καθαρισμό και χημειοθεραπεία είτε πριν και μετά (περιεγχειρητικά), είτε αμέσως μετά (επικουρικά) του χειρουργείου. Σκοπός της χειρουργικής επέμβασης είναι να επιτευχθεί τοπικά ριζική εκτομή (π.χ. όλα τα όρια εκτομής ελεύθερα από όγκο και όλοι οι επιχώριοι λεμφαδένες να αφαιρούνται). Οι κύριες επεμβάσεις που χρησιμοποιούνται είναι η περιφερική γαστρεκτομή (εκτομή των δύο τρίτων του

στομάχου και αναστόμωση του εγγύς στομάχου στο λεπτό έντερο) ή η ολική γαστρεκτομή με αναστόμωση του οισοφάγου στο λεπτό έντερο. Αυτές οι επεμβάσεις περιλαμβάνουν εκτομή του πυλωρού που οδηγεί σε ταχεία διέλευση bolus στο λεπτό έντερο, συμβάλλοντας σημαντικά σε μακροχρόνια προβλήματα όπως το σύνδρομο dumping και η απώλεια βάρους (Davis and Ripley, 2017; Hiki et al., 2013).

Οι επεμβάσεις διατήρησης της λειτουργίας του πυλωρού, όπως η γαστρεκτομή με διατήρηση του πυλωρού ή η εγγύς γαστρεκτομή με τη λεγόμενη αποκατάσταση διπλής οδού, έχουν εισαχθεί με ελπιδοφόρες αναφορές για λιγότερα συμπτώματα dumping και περιορισμένη απώλεια βάρους, σε συνδυασμό με αποδεκτά ογκολογικά αποτελέσματα για καρκίνους T1 για τους οποίους δεν αρκεί η ενδοσκοπική εκτομή (Hiki et al., 2013; Takiguchi et al., 2015). Πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα για τη διατήρηση του ηπατικού και του πυλωρικού κλάδου του φλεβοκομβικού νεύρου, καθώς και της ενδοπυλωρικής αρτηρίας για τη διατήρηση της πυλωρικής λειτουργίας. Αυτές οι διαδικασίες ενδέχεται να μην είναι γενικά εφικτές σε μη ασιατικά περιβάλλοντα λόγω του χαμηλού αριθμού ασθενών που διαγιγνώσκονται με πρώιμο γαστρικό καρκίνο, καθώς απαιτείται συγκεκριμένος όγκος περιστατικών για να ξεπεραστεί η καμπύλη εκμάθησης. Έχει αποδειχθεί ότι ο μηχανισμός των συμπτωμάτων Dumping διαμεσολαβείται από το glucagon-like πεπτιδίο, και ελπιδοφόρα δεδομένα υποδηλώνουν ότι ο αποκλεισμός αυτού του πεπτιδίου θα μπορούσε να ανακουφίσει τα συμπτώματα Dumping και να μειώσει την απώλεια βάρους μετά από γαστρεκτομή. Εντός των επόμενων λίγων χρόνων, τα φαρμακευτικά σκευάσματα anti-Dumping θα μπορούσαν να είναι διαθέσιμα στους ασθενείς στην κλινική πρακτική (Roberts et al., 2018; Yamamoto et al., 2005).

Η βέλτιστη έκταση της λεμφαδενεκτομής έχει συζητηθεί εκτενώς τις τελευταίες δεκαετίες. Τα δεδομένα του ιαπωνικού μητρώου, που απεικονίζουν την πιθανότητα λεμφαδενικής μετάστασης από κάθε θέση του πρωτοπαθούς όγκου σε συγκεκριμένους λεμφαδενικούς σταθμούς, οδήγησαν στον καθορισμό ειδικών επιπέδων λεμφαδενικής εκτομής (Japanese Gastric Cancer Association, 2017). Σε μια D2 επέμβαση αφαιρούνται όλοι οι λεμφαδένες D1 και οι λεμφαδένες κατά μήκος της κοινής ηπατικής, της ίδιας ηπατικής και της σπληνικής αρτηρίας, εξαιρουμένων των σπληνικών λεμφαδένων καθώς και εκείνων κατά μήκος του κοιλιακού άξονα (Japanese Gastric Cancer

Association, 2017). Επιπλέον, έχει περιγραφεί μια D3 επέμβαση, η οποία περιλαμβάνει όλους τους σταθμούς λεμφαδένων D2, συμπληρωμένους με καλά καθορισμένους κοιλιακούς παραορτικούς και ηπατοδωδεκαδακτυλικούς λεμφαδένες.

Μελέτες παρατήρησης στην Ανατολική Ασία, καθώς και μια τυχαιοποιημένη δοκιμή από την Ταιβάν, έδειξαν πειστικά καλύτερη επιβίωση με τη γαστρεκτομή D2 από ό,τι με τη γαστρεκτομή D1 (Wu et al., 2006). Τρεις μελέτες γαστρεκτομής D1 έναντι D2 έχουν γίνει στην Ευρώπη. Τόσο η βρετανική όσο και η ολλανδική μελέτη δεν έδειξαν αρχικό πλεονέκτημα επιβίωσης μετά την D2 εκτομή, το οποίο εν μέρει εξηγείται από την εξαιρετικά υψηλή μετεγχειρητική θνησιμότητα μετά την D2 σε αυτές τις πρώιμες μελέτες (Bonenkamp et al., 1999). Ωστόσο, στην ολλανδική μελέτη, η μακροχρόνια παρακολούθηση έδειξε λιγότερες τοπικές υποτροπές και χαμηλότερη θνησιμότητα σχετιζόμενη με τον καρκίνο μετά την D2 εκτομή (Songun et al., 2010). Σε μια ανάλυση, όπου συγκρίθηκαν οι παθολογοανατομικά επιβεβαιωμένες D1 και D2 εκτομές, φάνηκε καλύτερη επιβίωση μετά την D2 χειρουργική επέμβαση (de Steur et al., 2015). Μια ιταλική μελέτη με πολύ χαμηλή μετεγχειρητική θνησιμότητα, αλλά με εμπόδιο τη μη συμμόρφωση όσον αφορά τη λεμφαδενεκτομή και στις δύο ομάδες, έδειξε ένα στατιστικά οριακά σημαντικό όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες μετά από D2 γαστρεκτομή (Degiuli et al., 2010). Μια ιαπωνική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η εκτέλεση ρουτίνας υπερεκτεταμένης λεμφαδενεκτομής D3 δεν είχε κανένα όφελος σε σύγκριση με τη D2 για ασθενείς με λεμφαδενική νόσο (Sasako et al., 2008). Επί του παρόντος, υπάρχει διεθνής συναίνεση που υποστηρίζει ότι η γαστρεκτομή για μη πρώιμο καρκίνο του στομάχου πρέπει να περιλαμβάνει λεμφαδενεκτομή D2 σε ασθενείς που είναι ιατρικά κατάλληλοι και πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα, κέντρα με εμπειρία πολλών περστατικών (Dikken et al., 2013).

Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν καταβληθεί μεγάλες προσπάθειες για τη μείωση των μετεγχειρητικών επιπλοκών και την επιτάχυνση της ανάρρωσης μετά τη χειρουργική επέμβαση. Δύο κύριοι τομείς ανάπτυξης προς το σκοπό αυτό είναι: τα προγράμματα ενισχυμένης ανάρρωσης που προσπαθούν να βελτιστοποιήσουν την περιεγχειρητική φροντίδα, να τυποποιήσουν τις κλινικές οδούς και να προωθήσουν την πρώιμη μετεγχειρητική κινητοποίηση και την αυτοφροντίδα και η ανάπτυξη ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών γαστρεκτομής

με τη δυνατότητα να προκαλούν λιγότερο τραυματισμό και μέσω της χειρουργικής με οθόνη υψηλής ανάλυσης να βελτιώνουν την όραση του χειρουργικού πεδίου (Mortensen et al., 2014).

Η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή έχει εξελιχθεί ως επιλογή της συμβατικής ανοικτής γαστρεκτομής. Μελέτες από την Ανατολική Ασία για πρώιμο γαστρικό καρκίνο με παράγοντες κινδύνου για λεμφαδενικές μεταστάσεις, έδειξαν ότι η λαπαροσκοπική περιφερική γαστρεκτομή δεν είναι κατώτερη όσον αφορά τη συνολική επιβίωση και έχει λιγότερες επιπλοκές από το τραύμα σε σύγκριση με την ανοικτή περιφερική γαστρεκτομή (Kim et al., 2019). Όσον αφορά στον τοπικά προχωρημένο (T2-T4a) καρκίνο του στομάχου, τα δημοσιευμένα βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα από την κορεατική μελέτη KLASS-02 (Lee et al., 2019) έδειξαν μικρότερη νοσηρότητα, λιγότερο μετεγχειρητικό πόνο και μικρότερη διάρκεια παραμονής μετά από λαπαροσκοπική σε σύγκριση με την ανοικτή περιφερική γαστρεκτομή. Όσον αφορά την επιβίωση, οι προκαταρκτικές εκθέσεις από την KLASS-02 και τις ευρωπαϊκές μελέτες STOMACH (van der Wielen et al., 2021) και LOGICA (Haverkamp et al., 2015) υποδηλώνουν μη κατωτερότητα όσον αφορά την επιβίωση για τη λαπαροσκοπική χειρουργική. Ωστόσο, χρειάζονται ακόμη περισσότερα στοιχεία, ιδίως όσον αφορά την ολική γαστρεκτομή. Η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή που γίνεται ρομποτικά, με βελτιωμένη επιδεξιότητα και τρισδιάστατη όραση υψηλής ανάλυσης, κερδίζει ολοένα και μεγαλύτερη δημοτικότητα, αλλά μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί ότι διαφέρει από τη συμβατική λαπαροσκοπική γαστρεκτομή όσον αφορά τα αποτελέσματα. Με τον συνεχή ρυθμό της τεχνικής εξέλιξης, είναι πιθανό η χειρουργική του γαστρικού καρκίνου στο μέλλον να είναι όλο και περισσότερο ελάχιστα επεμβατική και πιθανόν να εκμεταλλεύεται τις ταχέως αναπτυσσόμενες τεχνολογίες ρομποτικής και τεχνητής νοημοσύνης.

Προεγχειρητική ή μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Η προσθήκη μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας στην περιεγχειρητική ή επικουρική χημειοθεραπεία δεν συνιστάται επί του παρόντος. Τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έδειξαν ότι η προσθήκη ακτινοθεραπείας δεν οδηγεί σε καλύτερη συνολική επιβίωση μετά από καλής ποιότητας γαστρεκτομή με D1 ή

D2 λεμφαδενεκτομή (Cats et al., 2018). Τα αποτελέσματα της μελέτης ARTIST έθεσαν την υπόθεση ότι η προσθήκη ακτινοθεραπείας στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία θα μπορούσε να ωφελήσει τους ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις, αλλά η μελέτη ARTIST-2 δεν επιβεβαίωσε αυτή την παρατήρηση (Lee et al., 2012; Park et al., 2021). Αναμένονται τα αποτελέσματα από τις τρέχουσες μελέτες που εξετάζουν την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία συν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο γαστρικό καρκίνο (Slagter et al., 2018). Οι ασθενείς με λιγότερη από D1 ή D2 λεμφαδενεκτομή ή με R1 εκτομή θα μπορούσαν να ωφεληθούν από τη μετεγχειρητική ραδιοχημειοθεραπεία (Macdonald et al., 2001).

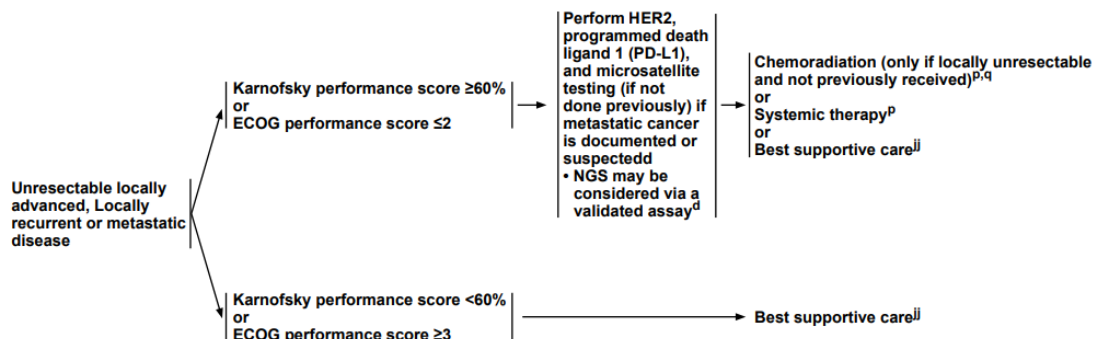
Συστηματική θεραπεία

Χημειοθεραπεία - Στοχευμένες θεραπείες

Η χημειοθεραπεία είναι η συμβατική θεραπεία για τον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως περιλαμβάνουν φθοριοουρακίλη (5-Fu)/καπεσιταβίνη, ταξάνες (πακλιταξέλη ή δοσεταξέλη) και πλατίνα ή συνδυασμό αυτών των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Ωστόσο, το κλινικό όφελος από αυτές τις θεραπείες είναι πολύ περιορισμένο. Η διάμεση διάρκεια ζωής για τον προχωρημένου σταδίου γαστρικό καρκίνο που αντιμετωπίζεται με συμβατική χημειοθεραπεία είναι μόνο 8 μήνες. Ο Πίνακας 1 δείχνει τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 2023, σχετικά με την αντιμετώπιση του ανεγχείρητου γαστρικού καρκίνου.

PERFORMANCE STATUS

PALLIATIVE MANAGEMENT



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

Perioperative Chemotherapy Preferred Regimens • Fluorouracil, ^a leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) ^c (category 1) ¹ • Fluoropyrimidine and oxaliplatin ^{a,b} Other Recommended Regimens • Fluorouracil and cisplatin (category 1) ²	Postoperative Chemoradiation (For patients who received less than a D2 lymph node dissection [See Principles of Surgery (GAST-C)]) • Fluoropyrimidine (infusional fluorouracil ^a or capecitabine) before and after fluoropyrimidine-based chemoradiation ¹³
Preoperative Chemoradiation (Infusional fluorouracil ^a can be replaced with capecitabine) Preferred Regimens • None Other Recommended Regimens • Paclitaxel and carboplatin (category 2B) ³ • Fluorouracil ^a and oxaliplatin (category 2B) ^{4,5} • Fluorouracil and cisplatin (category 2B) ^{6,7} • Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) (category 2B)	Postoperative Chemotherapy (For patients who have undergone primary D2 lymph node dissection [See Principles of Surgery (GAST-C)]) Preferred Regimens • Capecitabine and oxaliplatin ^a (category 1) ¹⁴ • Fluorouracil ^a and oxaliplatin ^a
Neoadjuvant or Perioperative Immunotherapy Useful in Certain Circumstances • MSI-H/dMMR tumors ^c ▶ Nivolumab and ipilimumab followed by nivolumab ^{d,8} ▶ Pembrolizumab ^{d,9,10} ▶ Tremelimumab and durvalumab for neoadjuvant therapy only ^{d,11,12}	Chemoradiation for Unresectable Disease (Infusional fluorouracil ^a can be replaced with capecitabine) Preferred Regimens • Fluorouracil ^a and oxaliplatin ^a 4,5 • Fluorouracil and cisplatin 6,7 Other Recommended Regimens • Fluoropyrimidine (fluorouracil or capecitabine) and paclitaxel (category 2B) ¹⁵

Πίνακας 1: κατευθυντήριες οδηγίες (NCCN®) αντιμετώπισης ανεγχείρητου γαστρικού καρκίνου

Τελευταία έχουν αναπτυχθεί στοχευμένες θεραπείες για ασθενείς με γαστρικό καρκίνο. Σε αυτές περιλαμβάνονται η τραστουζουμάμπη για θετικούς όγκους με υποδοχέα του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα-2 (HER-2) και η ραμουκιρουμάμπη για τον υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα-2 (VEGFR2) (εικόνα 3). Ένα αντίσωμα κατά του FGFR2b, η μπεμαριτουζουμάμπη, βρίσκεται υπό κλινική έρευνα ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο και τον καρκίνο της

γαστροοισοφαγικής συμβολής (GC/GEJC). Ωστόσο, παρόλο που οι δύο στρατηγικές θεραπείας-χημειοθεραπεία και στοχευμένη θεραπεία- έχουν βελτιώσει την κλινική αποτελεσματικότητα, η πρόγνωση των ασθενών με γαστρικό καρκίνο δεν έχει βελτιωθεί ουσιαστικά λόγω της τοξικότητας των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, της δυσκολίας επιλογής του πληθυσμού που θα ωφεληθεί από τους στοχευτικούς θεραπευτικούς παράγοντες και της ανάπτυξης αντίστασης στα φάρμακα (Wagner et al., 2017). Η ανοσοθεραπεία στον καρκίνο έχει φέρει νέες ελπίδες στους ογκολογικούς ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με γαστρικό καρκίνο, και έχει επιτύχει σημαντική πρόοδο τόσο στο πεδίο της έρευνας όσο και στην κλινική πρακτική. Με την πρόοδο των ανοσοθεραπειών για τον καρκίνο, η βασική επιλογή για τον καρκίνο του στομάχου είναι οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού (PD1/PDL1), ενώ περισσότερες στρατηγικές βρίσκονται υπό κλινική έρευνα.

Item	Drugs	Targets	Item	Drugs	Targets
ICIs			Target therapies		
	Pembrolizumab	PD-1		Ramucirumab	VEGF2
	Nivolumab	PD-1		Apatinib	VEGF2
	Toripalimab (JS001)	PD-1		Regorafenib	VEGF2
	Camrelizumab (SHR-1210)	PD-1		Lenvatinib	VEGF2
	Sintilimab	PD-1		Trastuzumab	HER2
	Tislelizumab	PD-1		Margetuximab	HER2
	Durvalumab	PD-L1		Bemarituzumab	FGFR
	Avelumab	PD-L1			
	Atezolizumab	PD-L1			
	Sugemalimab (CS1001)	PD-L1			
	Ipilimumab	CTLA-4			
	Tremelimumab	CTLA-4			

Εικόνα 3: στοχευμένη θεραπεία και αναστολείς σημείων ανοσολογικού ελέγχου στην θεραπεία γαστρικού καρκίνου

Βιοδείκτες

Επί του παρόντος, ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος ή/και ο μοριακός έλεγχος για HER2/ERBB2, MSI ή MMR, την έκφραση PD-L1, το υψηλό φορτίο μεταλλάξεων του όγκου (TMB-H) και οι αναδιατάξεις NTRK εμπλέκονται στην κλινική διαχείριση του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου. Η

χρήση ανοσοϊστοχημείας, *in situ* υβριδισμού (ISH) ή στοχευμένης PCR θα πρέπει να εξετάζεται πρώτα, ακολουθούμενη από τη πιθανότητα διενέργειας NGS, ανάλογα με την περίπτωση.

HER2

Η οικογένεια των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα αποτελείται από τέσσερα μέλη, τον EGF τύπου 1 (επίσης γνωστό ως HER1 ή ErbB-1), τον ErbB-2 (HER2), τον ErbB-3 (HER3) και τον ErbB-4 (HER4). Κάθε μέλος της οικογένειας EGFR διαθέτει μια εξωκυττάρια περιοχή πρόσδεσης συνδέτη, μια απλή υδρόφοβη διαμεμβρανική περιοχή και μια ενδοκυττάρια περιοχή που περιέχει κινάση τυροσίνης. Η HER2 είναι μια πρωτεΐνη 185 kDa, που κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21. Οι υποδοχείς HER2 λειτουργούν ως παράγοντες μεταγραφής για την κυκλίνη D1 και την p53. Το 1986 αναφέρθηκε για πρώτη φορά υπερέκφραση του HER2 σε κύτταρα γαστρικού καρκίνου. Περαιτέρω έρευνες έδειξαν τον δυνητικό θεραπευτικό ρόλο στον γαστρικό καρκίνο, αναστέλλοντας την ανάπτυξη των ανθρώπινων γαστρικών καρκινικών κυττάρων μετά από μπλοκάρισμα του HER2 με αντισώματα (Schoppmann et al., 2011; Yarden, 2001). Η υπερέκφραση του HER2 σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο κυμαίνεται από 6% έως 23%. Ανάλογα με τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου, τα ποσοστά ενίσχυσης του HER2 ποικίλλουν. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι πρόκειται για ένα λιγότερο συχνό εύρημα στους άπω γαστρικούς καρκίνους, ενώ η υπερέκφραση του HER2 είναι πιο συχνή στους καρκίνους της γαστροοισοφαγικής συμβολής (Boers et al., 2011). Η ενίσχυση του HER2 παρατηρήθηκε κυρίως σε εντερικού τύπου (32%) παρά σε διάχυτους (6%) ή μικτού τύπου γαστρικούς καρκίνους (20%).

Σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού, η προγνωστική σημασία της κατάστασης HER2 στον καρκίνο του στομάχου δεν είναι σαφής. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η θετικότητα του HER2 σχετίζεται με κακή πρόγνωση, ενώ άλλες έχουν δείξει ότι δεν αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της έκβασης των ασθενών, εκτός από μια πολύ μικρή υποομάδα ασθενών με εντερική ιστολογία. Ενώ απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της προγνωστικής σημασίας της κατάστασης HER2 στον γαστρικό καρκίνο, η προσθήκη μονοκλωνικών αντισωμάτων HER2 σε χημειοθεραπευτικά σχήματα

αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με νόσο θετική στην υπερέκφραση HER2.

Η εξέταση HER2 συνιστάται για όλους τους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο κατά τη στιγμή της διάγνωσης, εάν υπάρχει τεκμηριωμένη ή υποψία μεταστατικής νόσου. Σε συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο HER2 από το Κολέγιο Αμερικανών Παθολόγων (CAP), την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Παθολογίας (ASCP) και την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO), οι κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN συνιστούν τη χρήση τεχνικών IHC και, εάν χρειάζεται, ISH για την αξιολόγηση της κατάστασης HER2 στον καρκίνο του στομάχου. Το NGS προσφέρει τη δυνατότητα να αξιολογούνται ταυτόχρονα πολυάριθμες μεταλλάξεις, μαζί με άλλα μοριακά συμβάντα, όπως ενίσχυση, συγχωνεύσεις, διαγραφές, TMB και κατάσταση MSI.

Η NGS μπορεί να εξεταστεί αντί της διαδοχικής εξέτασης για μεμονωμένους βιοδείκτες όταν υπάρχει περιορισμένος διαγνωστικός ιστός ή όταν ο ασθενής δεν μπορεί να υποβληθεί σε παραδοσιακή βιοψία. Θα πρέπει να εξετάζεται πρώτα η χρήση IHC/ISH και στη συνέχεια η εξέταση NGS, ανάλογα με την περίπτωση.

Επαναληπτική εξέταση βιοδεικτών μπορεί να εξεταστεί σε κλινική ή ακτινολογική εξέλιξη προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου.

Η IHC αξιολογεί τη μεμβρανώδη ανοσοχρώση των καρκινικών κυττάρων, συμπεριλαμβανομένης της έντασης και της έκτασης της χρώσης και του ποσοστού των ανοσοδραστικών καρκινικών κυττάρων, με βαθμολογία που κυμαίνεται από 0 (αρνητική) έως 3+ (θετική). Το 2008, οι Hofmann και συν. βελτίωσαν αυτό το σύστημα βαθμολόγησης 4 επιπέδων για την αξιολόγηση της κατάστασης HER2 στον καρκίνο του στομάχου, χρησιμοποιώντας ένα όριο μεγαλύτερο ή ίσο του 10% των ανοσοδραστικών κυττάρων του όγκου (πίνακας 2). Σε μια επακόλουθη μελέτη επικύρωσης (n = 447 προοπτικά διαγνωστικά δείγματα καρκίνου του στομάχου), αυτό το σύστημα βαθμολόγησης βρέθηκε να είναι αναπαραγώγιμο μεταξύ διαφορετικών παθολογοανατόμων. Συνεπώς, αυτό το τροποποιημένο σύστημα βαθμολόγησης HER2 συνιστάται από την ομάδα. Μια βαθμολογία 0 (μεμβρανώδης αντιδραστικότητα σε <10% των καρκινικών κυττάρων) ή 1+ (αμυδρή μεμβρανώδης αντιδραστικότητα σε ≥10% των καρκινικών κυττάρων) θεωρείται HER2-αρνητική. Βαθμολογία 2+ (ασθενής έως μέτρια μεμβρανική αντιδραστικότητα σε ≥10% των καρκινικών κυττάρων)

θεωρείται αμφίβολη και θα πρέπει να εξετάζεται επιπλέον με υβριδισμό φθορισμού in situ (FISH) ή άλλες μεθόδους ISH. Τα αποτελέσματα FISH/ISH εκφράζονται ως ο λόγος μεταξύ του αριθμού των αντιγράφων του γονιδίου ERBB2 και του αριθμού των κεντρομερών του χρωμοσώματος 17 (CEP17) εντός του πυρήνα που μετρήθηκαν σε τουλάχιστον 20 καρκινικά κύτταρα (ERBB2:CEP17).

Εναλλακτικά, τα αποτελέσματα FISH/ISH μπορούν να δοθούν ως μέσος αριθμός αντιγράφων ERBB2 ανά κύτταρο. Οι περιπτώσεις που έχουν βαθμολογία IHC 3+ (ισχυρή μεμβρανική αντιδραστικότητα σε $\geq 10\%$ των καρκινικών κυττάρων) ή βαθμολογία IHC 2+ και είναι θετικές σε FISH/ISH (λόγος ERBB2:CEP17 ≥ 2 ή μέσος αριθμός αντιγράφων ERBB2 ≥ 6 σήματα/κύτταρο) θεωρούνται θετικές στην υπερέκφραση HER2. Τα θετικά (3+) ή αρνητικά (0 ή 1+) αποτελέσματα HER2 IHC δεν απαιτούν περαιτέρω έλεγχο ISH.

	Surgical Specimen Expression Pattern, Immunohistochemistry	HER2 Overexpression Assessment
0	No reactivity or membranous reactivity in <10% of cancer cells	Negative
1+	Faint or barely perceptible membranous reactivity in $\geq 10\%$ of cancer cells; cells are reactive only in part of their membrane	Negative
2+	Weak to moderate complete, basolateral, or lateral membranous reactivity in $\geq 10\%$ of cancer cells	Equivocal
3+	Strong complete, basolateral, or lateral membranous reactivity in $\geq 10\%$ of cancer cells	Positive

Πίνακας 2: Κριτήρια για τη βαθμολόγηση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης HER2 στον καρκίνο του στομάχου.

2Α.Χειρουργικό παρασκεύασμα

	Biopsy Specimen Expression Pattern, Immunohistochemistry	HER2 Overexpression Assessment
0	No reactivity or no membranous reactivity in any cancer cell	Negative
1+	Cluster of five or more cancer cells with a faint or barely perceptible membranous reactivity irrespective of percentage of cancer cells positive	Negative
2+	Cluster of five or more cancer cells with a weak to moderate complete, basolateral, or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of cancer cells positive	Equivocal
3+	Cluster of five or more cancer cells with a strong complete, basolateral, or lateral membranous reactivity irrespective of percentage of cancer cells positive	Positive

2B. Βιοπτικό υλικό.

MSI και MMR έλεγχος

Ο καθολικός έλεγχος για MSI με PCR/NGS ή MMR με IHC θα πρέπει να διενεργείται σε όλους τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με γαστρικό καρκίνο. Η κατάσταση MSI αξιολογείται με PCR για τη μέτρηση των επιπέδων γονιδιακής έκφρασης των μικροδορυφορικών δεικτών (δηλαδή, BAT25, BAT26, MONO27, NR21, NR24). Η ανεπάρκεια MMR αξιολογείται με IHC για την αξιολόγηση της πυρηνικής έκφρασης πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην επιδιόρθωση αναντιστοιχιών του DNA (δηλαδή, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Η PCR/NGS για το MSI και η IHC για τις πρωτεΐνες MMR μετρούν διαφορετικές βιολογικές επιδράσεις που προκαλούνται από την ανεπαρκή λειτουργία του MMR. Η εξέταση διενεργείται σε ιστούς που έχουν σταθεροποιηθεί με φορμόλη και έχουν ενσωματωθεί σε παραφίνη (FFPE) και τα αποτελέσματα ερμηνεύονται ως MSI-υψηλό (MSI-H) ή ανεπαρκές MMR (dMMR) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές αναφοράς βιοδεικτών επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών DNA του CAP. Οι ασθενείς με όγκους MSI-H ή dMMR θα πρέπει να παραπέμπονται σε σύμβουλο γενετικής για περαιτέρω αξιολόγηση στο κατάλληλο κλινικό πλαίσιο.

PD-1/PD-L1

Τα καρκινικά κύτταρα υιοθετούν διάφορους μηχανισμούς για να αποφύγουν την ανοσοαπόκριση του ξενιστή. Τα ανασταλτικά σηματοδοτικά μονοπάτια που

σχετίζονται με σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, όπως τα CTLA-4 και PD-1/PD-L1, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανοσοκαταστολή που προκαλείται από τον όγκο. Ο υποδοχέας προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (programmed cell death1-PD1) και ο προσδέτης του (programmed cell death ligand1-PD-L1) καθώς και η πρωτεΐνη 4 σχετιζόμενη με κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4-CTLA-4) αποτελούν δύο σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος που μπορούν να στοχευθούν θεραπευτικά. Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (ICIs) χρησιμοποιούνται για να εμποδίσουν τη σύνδεση των προσδετών στους υποδοχείς των σημείων ελέγχου και να ενεργοποιήσουν εκ νέου την ανθρώπινη κυτταρική ανοσολογική απόκριση.

Το PD-1 είναι ένα αρνητικό ανοσοποιητικό μόριο που εκφράζεται ως μονομερές στην επιφάνεια των Τ-κυττάρων, των Β-κυττάρων και των μυελοειδών κυττάρων. Το PD-L1, ο προσδέτης του PD-1, εκφράζεται σε αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) και σε μια ποικιλία καρκινικών κυττάρων. Προσδένεται στο PD-1 για να ενεργοποιήσει ανοσοκατασταλτικές σηματοδοτικές οδούς, οδηγώντας σε καταστολή της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων και ανοσολογική διαφυγή του όγκου. Συνεπώς, μέσω του αποκλεισμού της αλληλεπίδρασης PD-1/PD-L1, οι αναστολείς των σημείων ελέγχου μπορούν να ενισχύσουν την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος κατά των όγκων (Muro et al., 2016).

Η εξέταση PD-L1 μπορεί να γίνει σε τοπικά προχωρημένους, υποτροπιάζοντες ή μεταστατικούς γαστρικούς καρκίνους σε ασθενείς που είναι υποψήφιοι για θεραπεία με αναστολείς PD-1. Μια εγκεκριμένη από τον FDA συνοδευτική διαγνωστική εξέταση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό ασθενών για θεραπεία με αναστολείς PD-1. Η συνοδευτική διαγνωστική δοκιμασία είναι μια ποιοτική δοκιμασία IHC που χρησιμοποιεί αντισώματα anti-PD-L1 για την ανίχνευση των επιπέδων πρωτεΐνης PD-L1 σε FFPE καρκινικό ιστό. Πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 100 καρκινικά κύτταρα στην αντικειμενοφόρο πλάκα που έχει χρωματιστεί με PD-L1 για να αξιολογηθεί επαρκώς το δείγμα. Η συνδυασμένη θετική βαθμολογία (CPS) καθορίζεται από τον αριθμό των κυττάρων που έχουν χρωματιστεί με PD-L1 (δηλαδή, κύτταρα όγκου, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα) διαιρούμενο με τον συνολικό αριθμό των βιώσιμων

κυττάρων όγκου που αξιολογήθηκαν, πολλαπλασιασμένο επί 100. Ένα δείγμα θεωρείται ότι έχει έκφραση PDL1 εάν το CPS είναι μεγαλύτερο ή ίσο με 1. Το σκορ αναλογίας όγκου (TPS) λαμβάνεται επίσης υπόψη και αναφέρεται σε ορισμένες δοκιμές.

Ανερχόμενοι βιοδείκτες

Tumor Epstein-Barr Virus

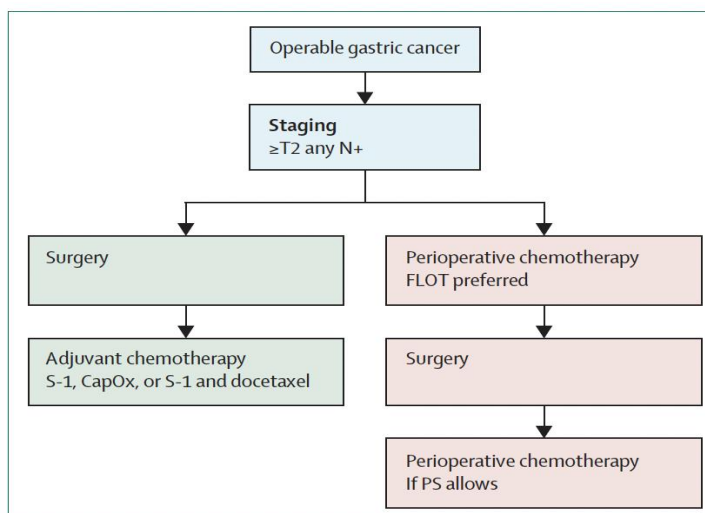
Η κατάσταση του ιού Epstein-Barr (EBV) στον όγκο αναδύεται ως πιθανός βιοδείκτης για εξατομικευμένες στρατηγικές θεραπείας στον καρκίνο του στομάχου. Υπολογίζεται ότι το 8% έως 10% των γαστρικών καρκίνων σχετίζεται με μόλυνση από τον EBV, καθιστώντας τον θετικό στον EBV γαστρικό καρκίνο τη μεγαλύτερη ομάδα κακοηθειών που σχετίζονται με τον EBV. Οι EBV-θετικοί όγκοι εμφανίζονται κατά προτίμηση στο εγγύς στομάχι και σχετίζονται με ιστολογία διαχυτικού τύπου και πρώιμη έναρξη. Παρόλο που η προγνωστική αξία της κατάστασης EBV στην επιβίωση των ασθενών με γαστρικό καρκίνο παραμένει αντικείμενο συζήτησης, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με EBV-θετικό γαστρικό καρκίνο έχουν καλύτερα ποσοστά OS σε σύγκριση με άλλους γονότυπους. Πρόσθετες μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση του PD-L1 είναι αυξημένη σε EBV-θετικούς γαστρικούς καρκίνους και σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά OS. Επιπλέον, οι Derks et al. ανέφεραν ότι μια γονιδιακή υπογραφή που καθοδηγείται από την ιντερφερόνη-γ ήταν εμπλουτισμένη σε EBV-θετικούς γαστρικούς καρκίνους, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη ευαισθησία στις ανοσοθεραπείες PD-1/PD-L1. Επομένως, οι ανοσοθεραπείες PD-1/PD-L1 μπορεί να είναι μια βιώσιμη επιλογή για τη θεραπεία ασθενών με EBV-θετικό γαστρικό καρκίνο- ωστόσο, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για να τεκμηριωθεί αυτός ο ισχυρισμός. Λόγω της έλλειψης προοπτικών δοκιμών και της περιορισμένης κατανόησης της ακριβούς συσχέτισης μεταξύ του EBV και του γαστρικού καρκίνου, ο έλεγχος για την κατάσταση του EBV δεν συνιστάται επί του παρόντος για την κλινική φροντίδα ρουτίνας.

VEGF

Η αγγειογένεση παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου, λόγω της παροχής οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στα πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα. Ωστόσο, το αυξημένο μέγεθος του νεοπλασματος και οι λειτουργικές ανωμαλίες των αγγείων του όγκου προκαλούν υποξία και νέκρωση στο κέντρο του όγκου. Η έκφραση του VEGF πυροδοτείται από την υποξία των ιστών, η οποία, με τη σειρά της, προκαλεί νεοαγγειογένεση, διηθητική ανάπτυξη του όγκου και μετάσταση (Brahimi-Horn et al., 2007). Η οικογένεια συνδέσμων VEGF περιλαμβάνει τους VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D και τον αυξητικό παράγοντα του πλακούντα (PGF). Κάθε μέλος αλληλεπιδρά με συγκεκριμένους υποδοχείς. Ως εκ τούτου, ο VEGF-A συνδέεται με τον VEGFR-1 και τον VEGFR-2 ενώ ο PGF και ο VEGF-B, οι οποίοι φαίνεται να διαδραματίζουν δευτερεύοντα ρόλο στην αγγειογένεση, συνδέονται με τον VEGFR-1. Στη λεμφαγγειογένεση εμπλέκονται οι VEGF-C και VEGF-D, οι οποίοι συνδέονται τόσο με τον VEGFR-2 όσο και με τον VEGFR-3. Ελέγχοντας τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων μέσω διαφόρων οδών, ο VEGFR-2 είναι ο σημαντικότερος μετατροπέας σήματος στην αγγειογένεση. Η αλληλεπίδραση των VEGFA και VEGFR-2 ελέγχει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση, τη διαπερατότητα, την εισβολή και το σχηματισμό αγγειακών χώρων ενδοθηλιακών κυττάρων (Bry et al., 2010). Αυτή η αλληλεπίδραση θα μπορούσε να αποτελέσει πιθανό στόχο για αντι-αγγειογενετικά φάρμακα. Ο αποκλεισμός των VEGFs και VEGFR-2 είναι επομένως μια πολύ πιθανή ευκαιρία για τη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου.

Νεοεπικουρική και περιεγχειρητική χημειοθεραπεία

Η αντιμετώπιση με χημειοθεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση αυξάνει την πιθανότητα θεραπευτικής εκτομής, εξαλείφει την πρώιμη μικροσκοπική εξάπλωση και επιτρέπει την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία *in vivo*. Με βάση τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών, η προεγχειρητική και περιεγχειρητική χημειοθεραπεία έγινε το πρότυπο για τη διαχείριση ασθενών με τοπικά προχωρημένο γαστρικό καρκίνο στο δυτικό ημισφαίριο και σε τμήματα της περιοχής Ασίας-Ειρηνικού (εικόνα 4). (Park et al., 2013).



Εικόνα 4: διαχείριση ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο

Η δοκιμή MAGIC (Cunningham et al., 2006) του Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας του Ηνωμένου Βασιλείου έδειξε βελτίωση του ποσοστού 5ετούς επιβίωσης από 23% σε 36% για ασθενείς με υποστραφέντες καρκίνους του στομάχου σταδίου 2 και 3 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με έξι κύκλους (τρεις προεγχειρητικούς και τρεις μετεγχειρητικούς) χημειοθεραπείας ECF (επιρουβικίνη, σισπλατίνη και 5-φλουροουρακίλη) σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση.

Μια αναδρομική ανάλυση από ένα γαλλικό εθνικό μητρώο υπέδειξε ότι η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία δεν ωφελεί τους ασθενείς με ανεγχείρητο γαστρικό καρκίνο τύπου σφραγιστήρος δακτυλίου (Wagner et al., 2019). Η παρατήρηση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε σε μια μεταγενέστερη προοπτική τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη που συνέκρινε την περιεγχειρητική χημειοθεραπεία με την πρωτογενή χειρουργική επέμβαση και τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ανεγχείρητο γαστρικό καρκίνο τύπου σφραγιστήρος δακτυλίου (Messenger et al., 2011). Συνεπώς, η τρέχουσα σύσταση της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας για τον ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο καρκίνο του στομάχου θα πρέπει να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς ανεξάρτητα από τον ιστολογικό υπότυπο.

Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ιατρικής Ογκολογίας για τη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου συνιστούν ανεπιφύλακτα την περιεγχειρητική (προεγχειρητική και μετεγχειρητική) χημειοθεραπεία με συνδυασμό πλατίνας ή φλουροπυριμιδίνης για ασθενείς με καρκίνο του στομάχου 1B ή με εγγύς ανεγχείρητο γαστρικό καρκίνο. Η διάρκεια της

χημειοθεραπείας τόσο κατά την προεγχειρητική όσο και κατά τη μετεγχειρητική περίοδο είναι γενικά 2-3 μήνες. Πρόσφατα, το σχήμα FLOT (5-φθοροουρακίλη, φολλινικό οξύ, οξαλιπλατίνη και δοσεταξέλη) είχε καλύτερα ποσοστά παθολογοανατομικής ανταπόκρισης και υψηλότερα ποσοστά εκτομής R0 σε σύγκριση με το σχήμα ECF οεπριρubicin, 5-φθοροουρακίλη και καπεσιταβίνη (ECX) σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (Al-Batran et al., 2019). Το FLOT αποτελεί πλέον το συνιστώμενο πρότυπο περίθαλψης για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του στομάχου που μπορούν να ανεχθούν ένα περιεγχειρητικό σχήμα συνδυασμού τριών φαρμάκων.

Παρά την πρόοδο αυτή, τα ποσοστά ίασης (περίπου 40%) παραμένουν φτωχά και απαιτούνται νέες στρατηγικές. Μια ερευνητική προσέγγιση είναι η προσαρμογή της περιεγχειρητικής θεραπείας ανάλογα με την ακτινολογική ή ιστοπαθολογική ανταπόκριση. Προηγούμενες μελέτες σχετικά με την αξιολόγηση της ανταπόκρισης με βάση το PET στον καρκίνο της οισοφαγο-γαστρικής συμβολής έδειξαν αξιοσημείωτα αλλά μη οριστικά αποτελέσματα (Barbour et al., 2020). Η μετεγχειρητική διακοπή της χημειοθεραπείας σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν ελλιπώς στους προεγχειρητικά χορηγηθέντες κύκλους αποτελεί επίσης θέμα συζήτησης (Elizabeth C. Smyth et al., 2016). Επί του παρόντος, η μελέτη EORTC-1707VESTIGE (Smyth et al., 2019) διερευνά το ρόλο της επικουρικής ανοσοθεραπείας με nivolumab και ipilimumab σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, όπως όγκοι που έχουν καρκινικά κύτταρα σε λεμφαδένες κατά την εκτομή μετά από νεοεπικουρική χημειοθεραπεία ή ασθενείς με θετικό όριο (R1) εκτομής.

Επιπρόσθετα, αναδρομικές αναλύσεις και μεγάλες κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι οι όγκοι του στομάχου με ανεπάρκεια του συστήματος επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας ζευγών βάσεων DNA (dMMR)/MSI έχουν ευνοϊκή πρόγνωση σε σύγκριση με τους επαρκείς (pMMR) ή μικροδορυφορικά σταθερούς καρκίνους του στομάχου, αλλά το όφελος από την περιεγχειρητική ή επικουρική χημειοθεραπεία έχει αποτελέσει αντικείμενο συζήτησης. Παρά τα συγκεντρωτικά δεδομένα, λόγω της χαμηλής επίπτωσης MSI στον γαστρικό καρκίνο, ο αριθμός των αναλυθέντων MSI γαστρικών καρκίνων εξακολουθεί να είναι περιορισμένος. Ως εκ τούτου, η συζήτηση για το αν θα πρέπει να χορηγείται ή όχι περιεγχειρητική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ανεγχείρητο MSI γαστρικό καρκίνο συνεχίζεται. Κάθε περίπτωση θα πρέπει να συζητείται

στο διεπιστημονικό ογκολογικό συμβούλιο και απαιτείται εξατομικευμένη απόφαση για κάθε ασθενή ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του ασθενούς και του όγκου (Lordick, 2020).

Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 2023, η τρανστοζουμάμπη θα πρέπει να προστεθεί στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα με υπερέκφραση HER2. Η τρανστοζουμάμπη σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με φθοροπυριμιδίνη και πλατίνα παρέτεινε τη συνολική επιβίωση των ασθενών με HER2-θετικό ανεγχείρητο γαστρικό καρκίνο (GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group et al., 2010). Επιπλέον, τα κυτταροτοξικά σχήματα δύο φαρμάκων προτιμώνται για ασθενείς με προχωρημένη νόσο λόγω χαμηλότερης τοξικότητας. Η χρήση τριών κυτταροτοξικών φαρμάκων σε ένα σχήμα θα πρέπει να προορίζεται αποκλειστικά για ασθενείς που είναι ιατρικά κατάλληλοι με εξαιρετικό “performance status” και εύκολη πρόσβαση σε συχνές αξιολογήσεις τοξικότητας. Η περιεγχειρητική συστηματική θεραπεία αποτελεί ισχυρή σύσταση για τον εντοπισμένο γαστρικό καρκίνο. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία και η χημειο-ακτινοθεραπεία είναι μια εναλλακτική επιλογή για ασθενείς με λιγότερο από D2 λεμφαδενικό καθαρισμό. Συνιστάται μετεγχειρητική χημειοθεραπεία μετά από πρωτογενή λεμφαδενικό καθαρισμό D2.

Μετεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία

Αρκετές ιαπωνικές και νοτιοκορεατικές μελέτες έχουν δείξει βελτίωση της συνολικής επιβίωσης με τη χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας. Η επικουρική χημειοθεραπεία βασίζεται σε φθοροπυριμιδίνες, χρησιμοποιώντας είτε μονοθεραπεία με S-1 (συνδυασμός τεγκαφουρίνης, γκιμερακίλης και οτερακίλης) είτε συνδυαστική θεραπεία με καπεσιταβίνη και οξαλιπλατίνη ή S-1 και δοσεταξέλη. Η επικουρική χημειοθεραπεία αποτελεί το πρότυπο θεραπείας για τους Ασιάτες ασθενείς (Stiekema et al., 2015). Σημειωτέον ότι σε αυτές τις μελέτες-ορόσημα της Ασίας που απέδειξαν την αποτελεσματικότητα της επικουρικής χημειοθεραπείας, οι ασθενείς είχαν λάβει λεμφαδενεκτομή D2. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση σε επίπεδο μεμονωμένων ασθενών για την

επικουρική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου έδειξε μέτριο απόλυτο όφελος 6% για τη χημειοθεραπεία με βάση την 5-φθοροουρακίλη σε σύγκριση με μόνο τη χειρουργική επέμβαση (HR 0-82, 95% CI 0-76-0-90, $p<0-001$) σε όλες τις υποομάδες που εξετάστηκαν (Yoshida et al., 2019). Καθώς η επικουρική χημειοθεραπεία είναι επίσης λιγότερο καλά ανεκτή από τη νεοεπικουρική χημειοθεραπεία, προτιμάται η περιεγχειρητική προσέγγιση εκτός της Ανατολικής Ασίας, έτσι ώστε περισσότεροι ασθενείς να μπορούν να επωφεληθούν από τη συστηματική θεραπεία, ακόμη και αν το μετεγχειρητικό σχήμα της θεραπείας δεν μπορεί να χορηγηθεί (E. C. Smyth et al., 2016).

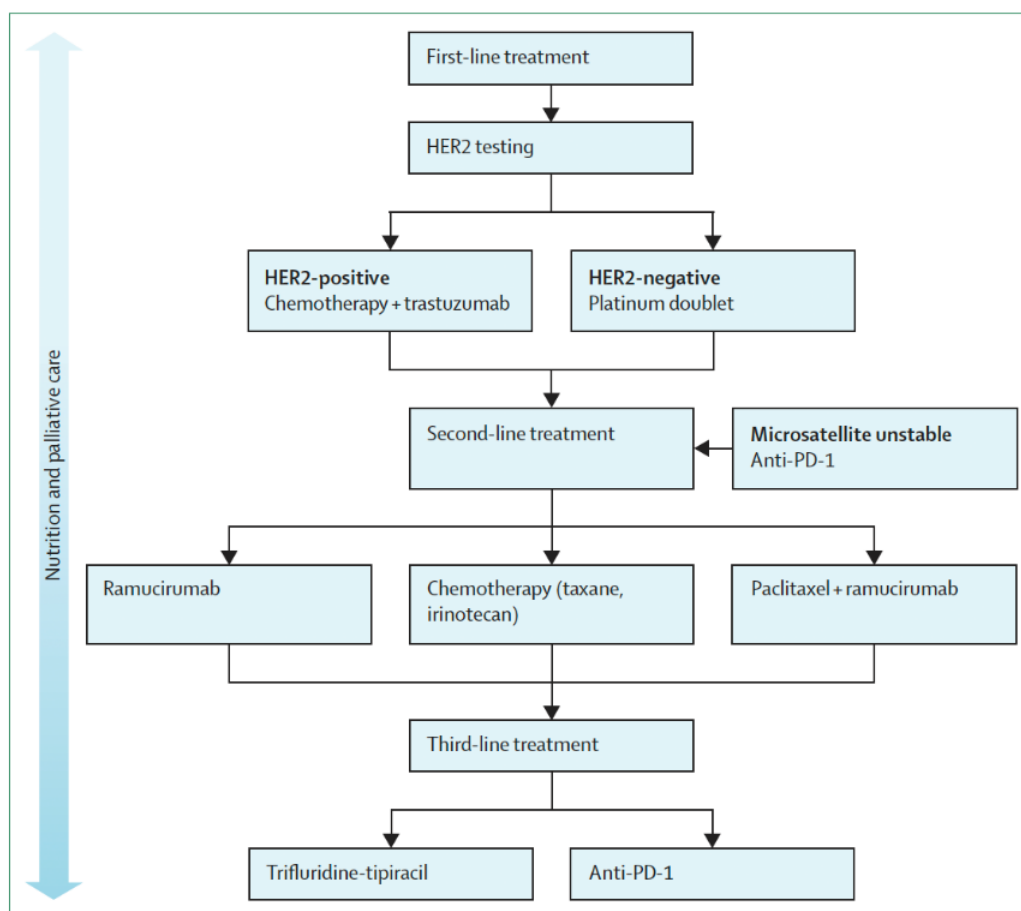
Χημειοθεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου

Η χημειοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με τοπικά προχωρημένο ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο του στομάχου (Glimelius et al., 1997; Smyth, 2020). Οι ασθενείς με γαστρικό καρκίνο που υποβάλλονται σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία έχουν διάμεση συνολική επιβίωση περίπου 1 έτος (οι ασθενείς στην Ασία τείνουν να έχουν ελαφρώς μεγαλύτερη επιβίωση) σε σύγκριση με 3-4 μήνες όταν υποβάλλονται σε θεραπεία μόνο με υποστηρικτική φροντίδα (Fuchs et al., 2019; Shah et al., 2017). Συνεπώς, η χημειοθεραπεία πρέπει να προσφέρεται σε ασθενείς με επαρκή φυσική κατάσταση και οργανική λειτουργία (Ajani et al., 2016). Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που είναι δραστικά στον καρκίνο του στομάχου περιλαμβάνουν φθοροπυριμιδίνες (5-φθοροουρακίλη, καπεσιταβίνη, S-1 και τριφλουριδίνη-τιπρακίλη), πλατίνες, ταξάνες και ιρινοτεκάνη. Η S-1 είναι μια από του στόματος χορηγούμενη φθοροπυριμιδίνη που αποτελείται από oftegafur (ένα από του στόματος προφάρμακο της 5-φθοροουρακίλης), gimeracil (αναστολέας της αδιυδροπυριμιδινεϋδρογενάσης) και oteracil (αναστολέας της φωσφοριβοζυλοτρανσφοράσης του οροτάτου). (Wagner et al., 2017) Η S-1 χρησιμοποιείται συχνότερα στην Ασία, καθώς είναι λιγότερο καλά ανεκτή σε μη ασιατικούς πληθυσμούς λόγω φαρμακογονιδιωματικών διαφορών στο μεταβολισμό της S-1. (Shimada et al., 1996) Το TAS118, ένας συνδυασμός του S1 συν λευκοβορίνη έχει επίσης δείξει προοπτική σε Ασιάτες ασθενείς. (Kang et al., 2020) Δεν υπάρχουν επικυρωμένοι βιοδείκτες που να

καθοδηγούν την επιλογή χημειοθεραπείας σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου.

Χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής

Για την αρχική θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του στομάχου, προτιμάται το διπλό σχήμα.(Cunningham et al., 2008) Η ιρινοτεκάνη θα μπορούσε επίσης να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με φθοριοπυριμιδίνες για ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η πλατίνα.(Guimbaud et al., 2014) Για τους ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας >65 ετών), η οξαλιπλατίνη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική και έχει ανώτερο προφίλ ασφάλειας.(Al-Batran et al., 2008) Η μελέτηGO-2 έδειξε ότι σε ηλικιωμένους, εύθραυστους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του στομάχου, η χημειοθεραπεία με μειωμένη δόση οξαλιπλατίνης και φθοριοπυριμιδίνης ήταν ισοδύναμη με τη χημειοθεραπεία κανονικής δόσης όσον αφορά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου και ήταν πιο αποδεκτή από τους ασθενείς και τους ογκολόγους.



Εικόνα 5: Θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση προχωρημένου γαστρικού καρκίνου

Διπλή έναντι τριπλής χημειοθεραπείας

Η τριπλή χημειοθεραπεία με σισπλατίνη, 5-φθοροουρακίλη και δοσεταξέλη βελτίωσε την επιβίωση σε σύγκριση με τη σισπλατίνη και την 5-φθοροουρακίλη μόνο σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή φάσης 3, αλλά σχετίζεται με υψηλά ποσοστά σοβαρής ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας, ακόμη και όταν χρησιμοποιείται προφυλακτικός παράγοντας διέγερσης των κοκκιοκυττάρων.(Shah et al., 2015) Σε μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη ιαπωνική μελέτη φάσης 3, η τριπλέτα docetaxel, cisplatinand, S-1 δεν βελτίωσε την επιβίωση σε σύγκριση με την cisplatinand S-1 μόνο.(Yamada et al., 2019) Λόγω του αμφισβητήσιμου οφέλους της τριπλής χημειοθεραπείας σε σύγκριση με τη διπλή θεραπεία και της σαφούς αύξησης της τοξικότητας όταν χρησιμοποιείται θεραπεία με τρία φάρμακα, η τριπλή χημειοθεραπεία με βάση τις ταξάνες μπορεί να προορίζεται για ασθενείς με πολύ καλή φυσική κατάσταση ή για ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου στους οποίους είναι επιθυμητή η ταχεία ανταπόκριση.(Muro et al., 2019)

Βιολογικά φάρμακα σε προχωρημένο γαστρικό καρκίνο πρώτης γραμμής: τραστοζουμάμπη

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η ενεργοποίηση του ογκογονιδίου HER2 (επίσης γνωστού ως ERBB2) και η υπερέκφραση της πρωτεΐνης HER2 συμβαίνουν σε περίπου 17-20% των ασθενών με γαστρικό καρκίνο και είναι πιο συχνός στον γαστρικό καρκίνο εντερικού τύπου και στους καρκίνους που βρίσκονται στο εγγύς στομάχι ή στη γαστροοισοφαγική συμβολή (Van Cutsem et al., 2015). Οι ασθενείς με γαστρικό καρκίνο που υπερεκφράζει HER2 ωφελούνται από τη θεραπεία με το αντι-HER2 αντίσωμα τραστοζουμάμπη (GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group et al., 2010). Στην τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη μελέτη TOGA, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τραστοζουμάμπη συν χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη είχαν βελτιωμένη διάμεση συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Στην ιδιαίτερα ευαίσθητη υποομάδα η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 16 μήνες για τους

ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και θεραπεία με τραστοζουμάμπη σε σύγκριση με 11-1 μήνες σε ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με υπερέκφραση HER2 θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με τραστοζουμάμπη επιπλέον της χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με τραστοζουμάμπη ως συντήρηση (Ajani et al., 2016; Muro et al., 2019). Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χορήγηση τραστοζουμάμπης μετά την εξέλιξη της νόσου μετά τη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής ή πριν από τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με αναστρέψιμο καρκίνο του στομάχου.

Ο γαστρικός καρκίνος που υπερεκφράζει το HER2 έχει αρκετά μοναδικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένης της ετερογένειας της έκφρασης του HER2 και της απώλειας της εξάρτησης από τη σηματοδότηση του HER2 μετά τη θεραπεία με τραστοζουμάμπη (Pietrantonio et al., 2016; Seo et al., 2019). Ως αποτέλεσμα, έχουν αναπτυχθεί ξεχωριστές κατευθυντήριες οδηγίες για τον έλεγχο του HER2 στον γαστρικό καρκίνο (Bartley et al., 2017). Η λήψη τουλάχιστον 5 βιοψιών που περιέχουν όγκο για την επιβεβαίωση του επιπέδου έκφρασης του HER2 και η βιοψία πρωτοπαθών και μεταστατικών περιοχών αυξάνει επίσης την ανίχνευση των ασθενών που είναι θετικοί στο HER2 (Bartley et al., 2017; Park et al., 2016). Σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού, ούτε το pertuzumab (πρώτης γραμμής) ούτε η trastuzumab-emtansine (δεύτερης γραμμής) ήταν αποτελεσματικά στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με υπερέκφραση του HER2 σε καρκίνο του στομάχου (Tabernero et al., 2018). Ωστόσο, οι τρέχουσες δοκιμές που χρησιμοποιούν θεραπεία κατά του HER2 σε καρκίνο του στομάχου δεύτερης γραμμής απαιτούν βιοψίες που να δείχνουν διατηρούμενη υπερέκφραση του HER2 και νέα μόρια κατά του HER2, όπως το trastuzumab-deruxtec, είναι πολλά υποσχόμενα. (Shitara et al., 2020, 2019).

Χημειοθεραπεία για προηγούμενως θεραπευμένο προχωρημένο καρκίνο του στομάχου.

Στη δεύτερη γραμμή, στους ασθενείς που είναι κατάλληλοι για χημειοθεραπεία μπορεί να προσφερθεί χημειοθεραπεία με ταξάνες ή ιρινοτεκάνες που βελτιώνουν την επιβίωση σε σύγκριση με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα σε τυχαιοποιημένες δοκιμές, ωστόσο το όφελος από τη χημειοθεραπεία

δεύτερης γραμμής είναι περιορισμένο (Ford et al., 2014; Kang et al., 2012). Η μέση συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής σε κλινικές δοκιμές είναι περίπου 6 μήνες. Το μέσο όφελος στη συνολική επιβίωση σε κλινικές μελέτες για χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής είναι 6 εβδομάδες. Ασθενείς με άριστη κατάσταση απόδοσης που είχαν διατηρήσιμη ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής αποκομίζουν το μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία δεύτερης γραμμής (Janowitz et al., 2016). Σε χώρες όπου χρηματοδοτείται η ραμουκιρουμάμπη, ο συνδυασμός πακλιταξέλης και ραμουκιρουμάμπης προτιμάται ως θεραπεία δεύτερης γραμμής λόγω της βελτιωμένης επιβίωσης (Wilke et al., 2014). Για ασθενείς με καρκίνο του στομάχου, των οποίων η νόσος έχει προχωρήσει μετά από χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής, η τριφλουριδίνη-τιπρακίλη (ένα από του στόματος νουκλεοσιδικό ανάλογο συν αναστολέα της θυμιδινοφωσφορυλάσης) βελτιώνει τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τη βέλτιστη υποστηρικτική θεραπεία (Shitara et al., 2018a).

Αντιαγγειογενετική θεραπεία σε προχωρημένο γαστρικό καρκίνο

Η αντιαγγειογενετική θεραπεία με ramucirumab (αντίσωμα κατά του υποδοχέα του αγγειοενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα 2 -VEGF2) έχει δείξει κλινική χρήση τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με πακλιταξέλη για ασθενείς με γαστρικό καρκίνο που έχουν προχωρήσει μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Στη μελέτη REGARD δεύτερης γραμμής, η ραμουκιρουμάμπη βελτίωσε την επιβίωση σε σύγκριση με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα, ενώ στη μελέτη RAINBOW ο συνδυασμός της ραμουκιρουμάμπης και της πακλιταξέλης βελτίωσε την επιβίωση σε σύγκριση με την πακλιταξέλη μόνη της.(Fuchs et al., 2014; Wilke et al., 2014) Ωστόσο, ούτε η ramucirumab ούτε η bevacizumab (ένα μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του VEGF) βελτίωσαν την επιβίωση όταν προστέθηκαν στη χημειοθεραπεία με πλατίνα ή φθοριοπυριμιδίνη σε ασθενείς με θεραπευτικό γαστρικό καρκίνο (Ohtsu et al., 2011).

Ανοσοθεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου.

Ο αποκλεισμός των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος έχει πλέον καθιερωθεί ως θεραπεία για τον ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία καρκίνο του στομάχου (καρκίνος που έχει προχωρήσει μετά από δύο ή περισσότερες σειρές χημειοθεραπείας) (πίνακας 3). Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3 ATTRACTION-2 έδειξε βελτιωμένη συνολική επιβίωση για τους ασθενείς από την Ασία που έλαβαν θεραπεία με το μονοκλωνικό αντι-PD-1 (nivolumab) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο και την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα. (Kang et al., 2017) Η μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 2 KEYNOTE-059/172 έδειξε παρόμοια συνολική επιβίωση για έναν διεθνή πληθυσμό ασθενών με καρκίνο του στομάχου με ανθεκτικότητα σε χημειοθεραπεία που έλαβαν θεραπεία με pembrolizumab, ένα άλλο αντίσωμα PD-1. Στην KEYNOTE 059, τα ποσοστά ακτινολογικής ανταπόκρισης βελτιώθηκαν σε ασθενείς που είχαν όγκους που εξέφραζαν την πρωτεΐνη PD-L1 στα κύτταρα του όγκου και του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα ποσοστά ακτινολογικής ανταπόκρισης και η συνολική επιβίωση είναι επίσης σημαντικά υψηλότερα σε ασθενείς με dMMR/MSI γαστρικό καρκίνο μετά από χορήγηση ανοσοθεραπείας (Fuchs et al., 2018). Ωστόσο, ο αποκλεισμός των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος δεν ήταν επιτυχής μέχρι πρόσφατα σε προηγούμενες γραμμές θεραπείας. Το pembrolizumab δεν βελτίωσε την επιβίωση σε σύγκριση με την πακλιταξέλη σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο δεύτερης γραμμής που εξέφραζαν PD-L1 σε χαμηλό επίπεδο ($CPS \geq 1$). (Shitara et al., 2018b) Στη μελέτη πρώτης γραμμής KEYNOTE-062, το pembrolizumab έδειξε μη κατωτερότητα έναντι της χημειοθεραπείας σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο θετικό σε PD-L1 ($CPS \geq 1$). Ωστόσο, οι ανταποκρίσεις στη μονοθεραπεία με αντι-PD-1 ήταν χαμηλές και πολλοί ασθενείς παρουσίασαν πρώιμη εξέλιξη. Στο KEYNOTE-062, η συνολική επιβίωση βελτιώθηκε σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab και είχαν όγκους με υψηλή έκφραση PD-L1 ($CPS \geq 10$), αν και το εύρημα αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό και η ομάδα αυτή απαιτεί περαιτέρω μελέτη στο μέλλον. Παρά τα ενθαρρυντικά πρώιμα αποτελέσματα για το συνδυασμό χημειοθεραπείας και αντι-PD-1 θεραπείας, η προσθήκη του pembrolizumab στη χημειοθεραπεία δεν βελτίωσε την επιβίωση σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή,

ανεξάρτητα από την κατάσταση έκφρασης του PD-L1 (Chao et al., 2021). Ωστόσο, οι πρώτες αναφορές από τις δοκιμές ATTRACTION-4176 και CHECKMATE 649177 υποδηλώνουν ότι ο συνδυασμός του nivolumab με χημειοθεραπεία μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικός από τη χημειοθεραπεία μόνη της. Άλλοι βιοδείκτες, συμπεριλαμβανομένου του EBV και του φορτίου μεταλλάξεων του όγκου, αξιολογούνται επί του παρόντος.

First-Line Therapy • Oxaliplatin is preferred over cisplatin due to lower toxicity.
Preferred Regimens • HER2 overexpression positive ^c ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin and trastuzumab ^f ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, trastuzumab ^f and pembrolizumab ^{g,h,16} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin and trastuzumab (category 1) ^{f,17} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), cisplatin, trastuzumab ^f and pembrolizumab ^{g,h,16} • HER2 overexpression negative ^c ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS ≥5) (category 1) ^{g,h,18} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine) and oxaliplatin ¹⁹⁻²¹ ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine) and cisplatin ^{19,22-24} • MSI-H/dMMR tumors (independent of PD-L1 status) ^c ‣ Pembrolizumab ^{g,h,25-27} ‣ Dostarlimab-gxly ^{g,h,28} ‣ Nivolumab and ipilimumab ^{g,h,18} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab ^{g,h,18} ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and pembrolizumab ^{g,h,26,27}
Other Recommended Regimens • Fluorouracil ^{a,i} and irinotecan ^{j,29} • Paclitaxel with or without carboplatin or cisplatin ^{i,30-34} • Docetaxel with or without cisplatin ^{i,35-38} • Fluoropyrimidine ^{j,23,39,40} (fluorouracil ^a or capecitabine) • Docetaxel, cisplatin or oxaliplatin, and fluorouracil ^{a,j,41,42}
Useful in Certain Circumstances • HER2 overexpression negative ^c ‣ Fluoropyrimidine (fluorouracil ^a or capecitabine), oxaliplatin, and nivolumab (PD-L1 CPS <5) (category 2B) ^{g,h,18}
Second-Line or Subsequent Therapy • Dependent on prior therapy and PS
Preferred Regimens • Ramucirumab and paclitaxel (category 1) ⁴³ • Fam-trastuzumab deruxtecan-nxki for HER2 overexpression positive adenocarcinoma ⁴⁴ • Docetaxel (category 1) ^{37,38} • Paclitaxel (category 1) ^{33,34,45} • Irinotecan (category 1) ⁴⁵⁻⁴⁸ • Fluorouracil ^{a,i} and irinotecan ^{46,49,50} • Trifluridine and tipiracil for third-line or subsequent therapy (category 1) ⁵¹
Other Recommended Regimens • Ramucirumab (category 1) ⁵² • Irinotecan and cisplatin ^{20,53} • Fluorouracil and irinotecan + ramucirumab ^{a,i,54} • Irinotecan and ramucirumab ⁵⁵ • Docetaxel and irinotecan (category 2B) ⁵⁶
Useful in Certain Circumstances • Entrectinib or larotrectinib for <i>NTRK</i> gene fusion-positive tumors ^{57,58} • Pembrolizumab ^{g,h} for MSI-H/dMMR tumors ⁵⁹⁻⁶¹ • Nivolumab and ipilimumab ^{g,h,18} for MSI-H/dMMR tumors • Pembrolizumab ^{g,h} for TMB high (≥10 mutations/megabase) tumors ⁶² • Dostarlimab-gxly ^{g,h,k} for MSI-H/dMMR tumors ²⁸ • Dabrafenib and trametinib for <i>BRAF</i> V600E mutated tumors ⁶³ • Selpercatinib for <i>RET</i> gene fusion-positive tumors ⁶⁴

Πίνακας 3. Συστηματική θεραπεία για ανεγχείρητη τοπικά προχωρημένη, υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο (όταν η τοπική θεραπεία δεν ενδείκνυται)

Παρηγορητική φροντίδα για ασθενείς με καρκίνο του στομάχου

Οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου επωφελούνται από μια ολιστική προσέγγιση της φροντίδας, εκτός από τη χημειοθεραπεία. Θα πρέπει να παρέχονται διατροφικές συμβουλές για την ελαχιστοποίηση της αναπόφευκτης απώλειας βάρους (Rosania et al., 2016). Οι αιμορραγούντες όγκοι θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με ενδοσκοπική αιμόσταση, τρανεξαμικό οξύ, ακτινοθεραπεία, εμβολισμό ή σπάνια με χειρουργική επέμβαση (Kawabata et al., 2019). Η μελέτη REGATTA δεν έδειξε βελτίωση της επιβίωσης για την παρηγορητική γαστρεκτομή επιπλέον της χημειοθεραπείας (Fujitani et al., 2016). Η ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανακούφιση των επώδυνων μεταστάσεων ή της δυσφαγίας (Halpern and McCarter, 2019). Η ενδοσκοπική τοποθέτηση stent μπορεί επίσης να ανακουφίσει τη δυσφαγία για ασθενείς με εγγύς γαστρικό καρκίνο ή να ανακουφίσει τον έμετο σε ασθενείς με απόφραξη γαστρικών απολήξεων. Η έγκαιρη παραπομπή σε υπηρεσίες παρηγορητικής φροντίδας μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής- η παρηγορητική φροντίδα θα πρέπει να θεωρείται ουσιαστικό μέρος της πορείας του ασθενούς και να μην αποκλείεται αμοιβαία με τη δραστική θεραπεία, όπως η χημειοθεραπεία (Vanbutsele et al., 2020).

Προκλήσεις και μελλοντικές κατευθύνσεις

Οι προκλήσεις για τον καρκίνο του στομάχου είναι επιδημιολογικές και θεραπευτικές. Ο πρώτος στόχος πρέπει να είναι η μείωση της συχνότητας εμφάνισης του γαστρικού καρκίνου μέσω της συνεχιζόμενης προσοχής για τη βελτίωση της δημόσιας υγείας, της εφαρμογής προγραμμάτων ενδοσκοπικού ελέγχου σε περιοχές υψηλού κινδύνου και της ανάπτυξης νέων, λιγότερο επεμβατικών εργαλείων για την έγκαιρη ανίχνευση. Μια σημαντική πρόκληση είναι η μετατροπή των πρόσφατων ανακαλύψεων στη μοριακή βιολογία σε αποτελεσματική θεραπεία για τους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο. Η ετερογένεια του γαστρικού καρκίνου εντός του όγκου, εντός του ασθενούς και μεταξύ των ασθενών παραμένει ένα σημαντικό εμπόδιο στην ανάπτυξη φαρμάκων για στοχευμένες θεραπείες και, ως εκ τούτου, απαιτείται περισσότερη έρευνα για να κατανοήσουμε πώς μπορούν να ξεπεραστούν αυτές οι προκλήσεις. Επιπλέον, οι περισσότεροι γαστρικοί καρκίνοι δεν είναι ευαίσθητοι στις μονοθεραπείες με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου και, συνεπώς, οι ασθενείς με γαστρικό καρκίνο πιθανώς θα χρειαστούν συνδυαστική θεραπεία για να βελτιώσουν την ανταπόκριση στη θεραπεία anti-PD-1 ή σε άλλους αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου.

Βιβλιογραφία

- Ajani, J.A., D'Amico, T.A., Almhanna, K., Bentrem, D.J., Chao, J., Das, P., Denlinger, C.S., Fanta, P., Farjah, F., Fuchs, C.S., Gerdes, H., Gibson, M., Glasgow, R.E., Hayman, J.A., Hochwald, S., Hofstetter, W.L., Ilson, D.H., Jaroszewski, D., Johung, K.L., Keswani, R.N., Kleinberg, L.R., Korn, W.M., Leong, S., Linn, C., Lockhart, A.C., Ly, Q.P., Mulcahy, M.F., Orringer, M.B., Perry, K.A., Poultsides, G.A., Scott, W.J., Strong, V.E., Washington, M.K., Weksler, B., Willett, C.G., Wright, C.D., Zelman, D., McMillian, N., Sundar, H., 2016. Gastric Cancer, Version 3.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 14, 1286–1312. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0137>
- Al-Batran, S.-E., Hartmann, J.T., Probst, S., Schmalenberg, H., Hollerbach, S., Hofheinz, R., Rethwisch, V., Seipelt, G., Homann, N., Wilhelm, G., Schuch, G., Stoehlmacher, J., Derigs, H.G., Hegewisch-Becker, S., Grossmann, J., Pauligk, C., Atmaca, A., Bokemeyer, C., Knuth, A., Jäger, E., Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, 2008. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 26, 1435–1442. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378>
- Al-Batran, S.-E., Homann, N., Pauligk, C., Goetze, T.O., Meiler, J., Kasper, S., Kopp, H.-G., Mayer, F., Haag, G.M., Luley, K., Lindig, U., Schmiegel, W., Pohl, M., Stoehlmacher, J., Folprecht, G., Probst, S., Prasnikar, N., Fischbach, W., Mahlberg, R., Trojan, J., Koenigsmann, M., Martens, U.M., Thuss-Patience, P., Egger, M., Block, A., Heinemann, V., Illerhaus, G., Moehler, M., Schenk, M., Kullmann, F., Behringer, D.M., Heike, M., Pink, D., Teschendorf, C., Löhr, C., Bernhard, H., Schuch, G., Rethwisch, V., von Weikersthal, L.F., Hartmann, J.T., Kneba, M., Daum, S., Schulmann, K., Weniger, J., Belle, S., Gaiser, T., Oduncu, F.S., Güntner, M., Hozaeel, W., Reichart, A., Jäger, E., Kraus, T., Mönig, S., Bechstein, W.O., Schuler, M., Schmalenberg, H., Hofheinz, R.D., FLOT4-AIO Investigators, 2019. 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 Lond. Engl.* 393, 1948–1957. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
- Arnold, M., Park, J.Y., Camargo, M.C., Lunet, N., Forman, D., Soerjomataram, I., 2020. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut* 69, 823–829. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320234>
- Barbour, A.P., Walpole, E.T., Mai, G.T., Barnes, E.H., Watson, D.I., Ackland, S.P., Martin, J.M., Burge, M., Finch, R., Karapetis, C.S., Shannon, J., Nott, L.M., Varma, S., Marx, G., Falk, G.L., Gebiski, V., Oostendorp, M., Wilson, K., Thomas, J., Lampe, G., Zalcborg, J.R., Simes, J., Smithers, B.M., DOCTOR investigators, 2020. Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma (AGITG DOCTOR): results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 31, 236–245. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.019>
- Bartley, A.N., Washington, M.K., Colasacco, C., Ventura, C.B., Ismaila, N., Benson, A.B., Carrato, A., Gulley, M.L., Jain, D., Kakar, S., Mackay, H.J., Streutker, C., Tang, L., Troxell, M., Ajani, J.A., 2017. HER2 Testing and Clinical Decision Making

in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 35, 446–464. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4836>

Boers, J.E., Meeuwissen, H., Methorst, N., 2011. HER2 status in gastro-oesophageal adenocarcinomas assessed by two rabbit monoclonal antibodies (SP3 and 4B5) and two in situ hybridization methods (FISH and SISH). *Histopathology* 58, 383–394. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2011.03760.x>

Bonenkamp, J.J., Hermans, J., Sasako, M., van de Velde, C.J., Welvaart, K., Songun, I., Meyer, S., Plukker, J.T., Van Elk, P., Obertop, H., Gouma, D.J., van Lanschot, J.J., Taat, C.W., de Graaf, P.W., von Meyenfeldt, M.F., Tilanus, H., Dutch Gastric Cancer Group, 1999. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 340, 908–914. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903253401202>

Brahimi-Horn, M.C., Chiche, J., Pouysségur, J., 2007. Hypoxia and cancer. *J. Mol. Med. Berl. Ger.* 85, 1301–1307. <https://doi.org/10.1007/s00109-007-0281-3>

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 68, 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>

Bry, M., Kivelä, R., Holopainen, T., Anisimov, A., Tammela, T., Soronen, J., Silvola, J., Saraste, A., Jeltsch, M., Korpisalo, P., Carmeliet, P., Lemström, K.B., Shibuya, M., Ylä-Herttuala, S., Alhonen, L., Mervaala, E., Andersson, L.C., Knuuti, J., Alitalo, K., 2010. Vascular endothelial growth factor-B acts as a coronary growth factor in transgenic rats without inducing angiogenesis, vascular leak, or inflammation. *Circulation* 122, 1725–1733. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.957332>

Cancer Genome Atlas Research Network, 2014. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513, 202–209. <https://doi.org/10.1038/nature13480>

Cats, A., Jansen, E.P.M., van Grieken, N.C.T., Sikorska, K., Lind, P., Nordsmark, M., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., Boot, H., Trip, A.K., Swellengrebel, H.A.M., van Laarhoven, H.W.M., Putter, H., van Sandick, J.W., van Berge Henegouwen, M.I., Hartgrink, H.H., van Tinteren, H., van de Velde, C.J.H., Verheij, M., CRITICS investigators, 2018. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 19, 616–628. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30132-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30132-3)

Chang, K.J., Katz, K.D., Durbin, T.E., Erickson, R.A., Butler, J.A., Lin, F., Wuerker, R.B., 1994. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest. Endosc.* 40, 694–699.

Chao, J., Fuchs, C.S., Shitara, K., Tabernero, J., Muro, K., Van Cutsem, E., Bang, Y.-J., De Vita, F., Landers, G., Yen, C.-J., Chau, I., Elme, A., Lee, J., Özgüroğlu, M., Catenacci, D., Yoon, H.H., Chen, E., Adelberg, D., Shih, C.-S., Shah, S., Bhagia, P., Wainberg, Z.A., 2021. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 7, 895–902. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>

Chen, J., Cheong, J.-H., Yun, M.J., Kim, J., Lim, J.S., Hyung, W.J., Noh, S.H., 2005. Improvement in preoperative staging of gastric adenocarcinoma with positron emission tomography. *Cancer* 103, 2383–2390. <https://doi.org/10.1002/cncr.21074>

Chen, S.-Y., Zhang, R.-G., Duan, G.-C., 2016. Pathogenic mechanisms of the oncoprotein CagA in *H. pylori*-induced gastric cancer (Review). *Oncol. Rep.* 36, 3087–3094. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5145>

Chiu, P.W.Y., 2014. Novel endoscopic therapeutics for early gastric cancer. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 12, 120–125. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.07.037>

Choi, I.J., Kim, C.G., Lee, J.Y., Kim, Y.-I., Kook, M.-C., Park, B., Joo, J., 2020. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N. Engl. J. Med.* 382, 427–436. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909666>

Choi, I.J., Kook, M.-C., Kim, Y.-I., Cho, S.-J., Lee, J.Y., Kim, C.G., Park, B., Nam, B.-H., 2018. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 378, 1085–1095. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708423>

Coburn, N., Cosby, R., Klein, L., Knight, G., Malthaner, R., Mamazza, J., Mercer, C.D., Ringash, J., 2018. Staging and surgical approaches in gastric cancer: A systematic review. *Cancer Treat. Rev.* 63, 104–115. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.006>

Cristescu, R., Lee, J., Nebozhyn, M., Kim, K.-M., Ting, J.C., Wong, S.S., Liu, J., Yue, Y.G., Wang, J., Yu, K., Ye, X.S., Do, I.-G., Liu, S., Gong, L., Fu, J., Jin, J.G., Choi, M.G., Sohn, T.S., Lee, J.H., Bae, J.M., Kim, S.T., Park, S.H., Sohn, I., Jung, S.-H., Tan, P., Chen, R., Hardwick, J., Kang, W.K., Ayers, M., Hongyue, D., Reinhard, C., Loboda, A., Kim, S., Aggarwal, A., 2015. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat. Med.* 21, 449–456. <https://doi.org/10.1038/nm.3850>

Cunningham, D., Allum, W.H., Stenning, S.P., Thompson, J.N., Van de Velde, C.J.H., Nicolson, M., Scarffe, J.H., Loft, F.J., Falk, S.J., Iveson, T.J., Smith, D.B., Langley, R.E., Verma, M., Weeden, S., Chua, Y.J., MAGIC Trial Participants, 2006. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N. Engl. J. Med.* 355, 11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531>

Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., Iveson, T., Nicolson, M., Coxon, F., Middleton, G., Daniel, F., Oates, J., Norman, A.R., Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group of the National Cancer Research Institute of the United Kingdom, 2008. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 358, 36–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149>

Davis, J.L., Ripley, R.T., 2017. Postgastrectomy Syndromes and Nutritional Considerations Following Gastric Surgery. *Surg. Clin. North Am.* 97, 277–293. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2016.11.005>

de Steur, W.O., Hartgrink, H.H., Dikken, J.L., Putter, H., van de Velde, C.J.H., 2015. Quality control of lymph node dissection in the Dutch Gastric Cancer Trial. *Br. J. Surg.* 102, 1388–1393. <https://doi.org/10.1002/bjs.9891>

Degiuli, M., Sasako, M., Ponti, A., Italian Gastric Cancer Study Group, 2010. Morbidity and mortality in the Italian Gastric Cancer Study Group randomized clinical trial of D1 versus D2 resection for gastric cancer. *Br. J. Surg.* 97, 643–649. <https://doi.org/10.1002/bjs.6936>

Dikken, J.L., van Sandick, J.W., Allum, W.H., Johansson, J., Jensen, L.S., Putter, H., Coupland, V.H., Wouters, M.W.J.M., Lemmens, V.E.P., van de Velde, C.J.H., van der Geest, L.G.M., Larsson, H.J., Cats, A., Verheij, M., 2013. Differences in outcomes of oesophageal and gastric cancer surgery across Europe. *Br. J. Surg.* 100, 83–94. <https://doi.org/10.1002/bjs.8966>

Dong, E., Duan, L., Wu, B.U., 2017. Racial and Ethnic Minorities at Increased Risk

for Gastric Cancer in a Regional US Population Study. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 511–517. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.11.033>

Dooley, C.P., Larson, A.W., Stace, N.H., Renner, I.G., Valenzuela, J.E., Eliasoph, J., Colletti, P.M., Halls, J.M., Weiner, J.M., 1984. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann. Intern. Med.* 101, 538–545. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-4-538>

Dourmishev, L.A., Draganov, P.V., 2009. Paraneoplastic dermatological manifestation of gastrointestinal malignancies. *World J. Gastroenterol.* 15, 4372–4379. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4372>

Facciorusso, A., Antonino, M., Di Maso, M., Muscatiello, N., 2014. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J. Gastrointest. Endosc.* 6, 555–563. <https://doi.org/10.4253/wjge.v6.i11.555>

Fewings, E., Larionov, A., Redman, J., Goldgraben, M.A., Scarth, J., Richardson, S., Brewer, C., Davidson, R., Ellis, I., Evans, D.G., Halliday, D., Izatt, L., Marks, P., McConnell, V., Verbist, L., Mayes, R., Clark, G.R., Hadfield, J., Chin, S.-F., Teixeira, M.R., Giger, O.T., Hardwick, R., di Pietro, M., O'Donovan, M., Pharoah, P., Caldas, C., Fitzgerald, R.C., Tischkowitz, M., 2018. Germline pathogenic variants in PALB2 and other cancer-predisposing genes in families with hereditary diffuse gastric cancer without CDH1 mutation: a whole-exome sequencing study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 3, 489–498. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30079-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30079-7)

Ford, H.E.R., Marshall, A., Bridgewater, J.A., Janowitz, T., Coxon, F.Y., Wadsley, J., Mansoor, W., Fyfe, D., Madhusudan, S., Middleton, G.W., Swinson, D., Falk, S., Chau, I., Cunningham, D., Kareclas, P., Cook, N., Blazeby, J.M., Dunn, J.A., COUGAR-02 Investigators, 2014. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 15, 78–86. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)

Fuchs, C.S., Doi, T., Jang, R.W., Muro, K., Satoh, T., Machado, M., Sun, W., Jalal, S.I., Shah, M.A., Metges, J.-P., Garrido, M., Golan, T., Mandala, M., Wainberg, Z.A., Catenacci, D.V., Ohtsu, A., Shitara, K., Geva, R., Bleeker, J., Ko, A.H., Ku, G., Philip, P., Enzinger, P.C., Bang, Y.-J., Levitan, D., Wang, J., Rosales, M., Dalal, R.P., Yoon, H.H., 2018. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 4, e180013. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0013>

Fuchs, C.S., Shitara, K., Di Bartolomeo, M., Lonardi, S., Al-Batran, S.-E., Van Cutsem, E., Ilson, D.H., Alsina, M., Chau, I., Lacy, J., Ducreux, M., Mendez, G.A., Alavez, A.M., Takahari, D., Mansoor, W., Enzinger, P.C., Gorbounova, V., Wainberg, Z.A., Hegewisch-Becker, S., Ferry, D., Lin, J., Carlesi, R., Das, M., Shah, M.A., RAINFALL Study Group, 2019. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 20, 420–435. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30791-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30791-5)

Fuchs, C.S., Tomasek, J., Yong, C.J., Dumitru, F., Passalacqua, R., Goswami, C., Safran, H., Dos Santos, L.V., Aprile, G., Ferry, D.R., Melichar, B., Tehfe, M., Topuzov, E., Zalcborg, J.R., Chau, I., Campbell, W., Sivanandan, C., Pikiel, J., Koshiji, M., Hsu, Y., Liepa, A.M., Gao, L., Schwartz, J.D., Tabernero, J., REGARD Trial Investigators, 2014. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced

gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 383, 31–39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)

Fujitani, K., Yang, H.-K., Mizusawa, J., Kim, Y.-W., Terashima, M., Han, S.-U., Iwasaki, Y., Hyung, W.J., Takagane, A., Park, D.J., Yoshikawa, T., Hahn, S., Nakamura, K., Park, C.H., Kurokawa, Y., Bang, Y.-J., Park, B.J., Sasako, M., Tsujinaka, T., REGATTA study investigators, 2016. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 17, 309–318. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00553-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00553-7)

GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti, X., Oba, K., Burzykowski, T., Michiels, S., Ohashi, Y., Pignon, J.-P., Rougier, P., Sakamoto, J., Sargent, D., Sasako, M., Van Cutsem, E., Buyse, M., 2010. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 303, 1729–1737. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.534>

Glimelius, B., Ekström, K., Hoffman, K., Graf, W., Sjöden, P.O., Haglund, U., Svensson, C., Enander, L.K., Linné, T., Sellström, H., Heuman, R., 1997. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 8, 163–168. <https://doi.org/10.1023/a:1008243606668>

Graham, D.Y., Schwartz, J.T., Cain, G.D., Gyorkey, F., 1982. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 82, 228–231.

Guimbaud, R., Louvet, C., Ries, P., Ychou, M., Maillard, E., André, T., Gornet, J.-M., Aparicio, T., Nguyen, S., Azzedine, A., Etienne, P.-L., Boucher, E., Rebischung, C., Hammel, P., Rougier, P., Bedenne, L., Bouché, O., 2014. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 32, 3520–3526. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011>

Gupta, N., Bansal, A., Wani, S.B., Gaddam, S., Rastogi, A., Sharma, P., 2011. Endoscopy for upper GI cancer screening in the general population: a cost-utility analysis. *Gastrointest. Endosc.* 74, 610–624.e2. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.05.001>

Halpern, A.L., McCarter, M.D., 2019. Palliative Management of Gastric and Esophageal Cancer. *Surg. Clin. North Am.* 99, 555–569. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.02.007>

Hamashima, C., Ogoshi, K., Okamoto, M., Shabana, M., Kishimoto, T., Fukao, A., 2013. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PloS One* 8, e79088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079088>

Hamashima, C., Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines, 2018. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 48, 673–683. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy077>

Hatakeyama, M., 2019. Malignant Helicobacter pylori-Associated Diseases: Gastric Cancer and MALT Lymphoma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1149, 135–149. https://doi.org/10.1007/5584_2019_363

Hatta, W., Gotoda, T., Koike, T., Masamune, A., 2020. History and future perspectives in Japanese guidelines for endoscopic resection of early gastric cancer. *Dig. Endosc. Off. J. Jpn. Gastroenterol. Endosc. Soc.* 32, 180–190. <https://doi.org/10.1111/den.13531>

Haverkamp, L., Brenkman, H.J.F., Seesing, M.F.J., Gisbertz, S.S., van Berge Henegouwen, M.I., Luyer, M.D.P., Nieuwenhuijzen, G.A.P., Wijnhoven, B.P.L., van Lanschot, J.J.B., de Steur, W.O., Hartgrink, H.H., Stoot, J.H.M.B., Hulsewé, K.W.E., Spillenaar Bilgen, E.J., Rütter, J.E., Kouwenhoven, E.A., van Det, M.J., van der Peet, D.L., Daams, F., Draaisma, W.A., Broeders, I.A.M.J., van Stel, H.F., Lacle, M.M., Ruurda, J.P., van Hillegersberg, R., LOGICA study group, 2015. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer, a multicenter prospectively randomized controlled trial (LOGICA-trial). *BMC Cancer* 15, 556. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1551-z>

Hiki, N., Nunobe, S., Kubota, T., Jiang, X., 2013. Function-preserving gastrectomy for early gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 20, 2683–2692. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-2931-8>

Huntsman, D.G., Carneiro, F., Lewis, F.R., MacLeod, P.M., Hayashi, A., Monaghan, K.G., Maung, R., Seruca, R., Jackson, C.E., Caldas, C., 2001. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N. Engl. J. Med.* 344, 1904–1909. <https://doi.org/10.1056/NEJM200106213442504>

Janowitz, T., Thuss-Patience, P., Marshall, A., Kang, J.H., Connell, C., Cook, N., Dunn, J., Park, S.H., Ford, H., 2016. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br. J. Cancer* 114, 381–387. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.452>

Japanese Gastric Cancer Association, 2017. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 20, 1–19. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0622-4>

Jørgensen, J.T., 2014. Role of human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: biological and pharmacological aspects. *World J. Gastroenterol.* 20, 4526–4535. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i16.4526>

Jun, J.K., Choi, K.S., Lee, H.-Y., Suh, M., Park, B., Song, S.H., Jung, K.W., Lee, C.W., Choi, I.J., Park, E.-C., Lee, D., 2017. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology* 152, 1319–1328.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.029>

Kang, J.H., Lee, S.I., Lim, D.H., Park, K.-W., Oh, S.Y., Kwon, H.-C., Hwang, I.G., Lee, S.-C., Nam, E., Shin, D.B., Lee, J., Park, J.O., Park, Y.S., Lim, H.Y., Kang, W.K., Park, S.H., 2012. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 30, 1513–1518. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.4585>

Kang, Y.-K., Boku, N., Satoh, T., Ryu, M.-H., Chao, Y., Kato, K., Chung, H.C., Chen, J.-S., Muro, K., Kang, W.K., Yeh, K.-H., Yoshikawa, T., Oh, S.C., Bai, L.-Y., Tamura, T., Lee, K.-W., Hamamoto, Y., Kim, J.G., Chin, K., Oh, D.-Y., Minashi, K., Cho, J.Y., Tsuda, M., Chen, L.-T., 2017. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 390, 2461–2471. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31827-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31827-5)

Kang, Y.-K., Chin, K., Chung, H.C., Kadowaki, S., Oh, S.C., Nakayama, N., Lee, K.-

W., Hara, H., Chung, I.-J., Tsuda, M., Park, S.H., Hosaka, H., Hironaka, S., Miyata, Y., Ryu, M.-H., Baba, H., Hyodo, I., Bang, Y.-J., Boku, N., 2020. S-1 plus leucovorin and oxaliplatin versus S-1 plus cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (SOLAR): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 21, 1045–1056. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30315-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30315-6)

Kato, S., Okamura, R., Baumgartner, J.M., Patel, H., Leichman, L., Kelly, K., Sicklick, J.K., Fanta, P.T., Lippman, S.M., Kurzrock, R., 2018. Analysis of Circulating Tumor DNA and Clinical Correlates in Patients with Esophageal, Gastroesophageal Junction, and Gastric Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res.* 24, 6248–6256. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-1128>

Kawabata, H., Hitomi, M., Motoi, S., 2019. Management of Bleeding from Unresectable Gastric Cancer. *Biomedicines* 7, 54. <https://doi.org/10.3390/biomedicines7030054>

Khanderia, E., Markar, S.R., Acharya, A., Kim, Y., Kim, Y.-W., Hanna, G.B., 2016. The Influence of Gastric Cancer Screening on the Stage at Diagnosis and Survival: A Meta-Analysis of Comparative Studies in the Far East. *J. Clin. Gastroenterol.* 50, 190–197. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000466>

Kim, H., Hwang, Y., Sung, H., Jang, J., Ahn, C., Kim, S.G., Yoo, K.-Y., Park, S.K., 2018. Effectiveness of Gastric Cancer Screening on Gastric Cancer Incidence and Mortality in a Community-Based Prospective Cohort. *Cancer Res. Treat.* 50, 582–589. <https://doi.org/10.4143/crt.2017.048>

Kim, H.-H., Han, S.-U., Kim, M.-C., Kim, W., Lee, H.-J., Ryu, S.W., Cho, G.S., Kim, C.Y., Yang, H.-K., Park, D.J., Song, K.Y., Lee, S.-I., Ryu, S.Y., Lee, J.-H., Hyung, W.J., Korean Laparoendoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group, 2019. Effect of Laparoscopic Distal Gastrectomy vs Open Distal Gastrectomy on Long-term Survival Among Patients With Stage I Gastric Cancer: The KLASS-01 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 5, 506–513. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.6727>

Kim, K., Shin, D.G., Park, M.K., Baik, S.H., Kim, T.H., Kim, S., Lee, S., 2014. Circulating cell-free DNA as a promising biomarker in patients with gastric cancer: diagnostic validity and significant reduction of cfDNA after surgical resection. *Ann. Surg. Treat. Res.* 86, 136. <https://doi.org/10.4174/astr.2014.86.3.136>

Kumar, S., Metz, D.C., Ellenberg, S., Kaplan, D.E., Goldberg, D.S., 2020. Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of *Helicobacter pylori* Infection: A Large Cohort Study. *Gastroenterology* 158, 527–536.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.10.019>

Lauren, P., 1965. 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.* 64, 31–49. <https://doi.org/10.1111/apm.1965.64.1.31>

Layke, J.C., Lopez, P.P., 2004. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. *Am. Fam. Physician* 69, 1133–1140.

Leal, A., van Grieken, N.C.T., Palsgrove, D.N., Phallen, J., Medina, J.E., Hruban, C., Broeckaert, M.A.M., Anagnostou, V., Adleff, V., Bruhm, D.C., Canzoniero, J.V., Fiksel, J., Nordmark, M., Warmerdam, F.A.R.M., Verheul, H.M.W., van Spronsen, D.J., Beerepoot, L.V., Geenen, M.M., Portielje, J.E.A., Jansen, E.P.M., van Sandick, J., Meershoek-Klein Kranenbarg, E., van Laarhoven, H.W.M., van der Peet, D.L., van de Velde, C.J.H., Verheij, M., Fijneman, R., Scharpf, R.B., Meijer, G.A., Cats, A., Velculescu, V.E., 2020. White blood cell and cell-free DNA analyses for detection of residual disease in gastric cancer. *Nat. Commun.* 11, 525.

<https://doi.org/10.1038/s41467-020-14310-3>

- Lee, H.-J., Hyung, W.J., Yang, H.-K., Han, S.U., Park, Y.-K., An, J.Y., Kim, W., Kim, H.-I., Kim, H.-H., Ryu, S.W., Hur, H., Kong, S.-H., Cho, G.S., Kim, J.-J., Park, D.J., Ryu, K.W., Kim, Y.W., Kim, J.W., Lee, J.-H., Kim, M.-C., Korean Laparo-endoscopic Gastrointestinal Surgery Study (KLASS) Group, 2019. Short-term Outcomes of a Multicenter Randomized Controlled Trial Comparing Laparoscopic Distal Gastrectomy With D2 Lymphadenectomy to Open Distal Gastrectomy for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT). *Ann. Surg.* 270, 983–991. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003217>
- Lee, J., Lim, D.H., Kim, S., Park, S.H., Park, J.O., Park, Y.S., Lim, H.Y., Choi, M.G., Sohn, T.S., Noh, J.H., Bae, J.M., Ahn, Y.C., Sohn, I., Jung, S.H., Park, C.K., Kim, K.-M., Kang, W.K., 2012. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 30, 268–273. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.1953>
- Lee, S., Jun, J.K., Suh, M., Park, B., Noh, D.K., Jung, K.-W., Choi, K.S., 2015. Gastric cancer screening uptake trends in Korea: results for the National Cancer Screening Program from 2002 to 2011: a prospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 94, e533. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000533>
- Li, C., Oh, S.J., Kim, S., Hyung, W.J., Yan, M., Zhu, Z.G., Noh, S.H., 2009. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncology* 77, 197–204. <https://doi.org/10.1159/000236018>
- Li, J., Woods, S.L., Healey, S., Beesley, J., Chen, X., Lee, J.S., Sivakumaran, H., Wayte, N., Nones, K., Waterfall, J.J., Pearson, J., Patch, A.-M., Senz, J., Ferreira, M.A., Kaurah, P., Mackenzie, R., Heravi-Moussavi, A., Hansford, S., Lannagan, T.R.M., Spurdle, A.B., Simpson, P.T., da Silva, L., Lakhani, S.R., Clouston, A.D., Bettington, M., Grimpen, F., Busuttil, R.A., Di Costanzo, N., Boussioutas, A., Jeanjean, M., Chong, G., Fabre, A., Olschwang, S., Faulkner, G.J., Bellos, E., Coin, L., Rioux, K., Bathe, O.F., Wen, X., Martin, H.C., Neklason, D.W., Davis, S.R., Walker, R.L., Calzone, K.A., Avital, I., Heller, T., Koh, C., Pineda, M., Rudloff, U., Quezado, M., Pichurin, P.N., Hulick, P.J., Weissman, S.M., Newlin, A., Rubinstein, W.S., Sampson, J.E., Hamman, K., Goldgar, D., Poplawski, N., Phillips, K., Schofield, L., Armstrong, J., Kiraly-Borri, C., Suthers, G.K., Huntsman, D.G., Foulkes, W.D., Carneiro, F., Lindor, N.M., Edwards, S.L., French, J.D., Waddell, N., Meltzer, P.S., Worthley, D.L., Schrader, K.A., Chenevix-Trench, G., 2016. Point Mutations in Exon 1B of APC Reveal Gastric Adenocarcinoma and Proximal Polyposis of the Stomach as a Familial Adenomatous Polyposis Variant. *Am. J. Hum. Genet.* 98, 830–842. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2016.03.001>
- Longo, W.E., Zucker, K.A., Zdon, M.J., Modlin, I.M., 1989. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopy unit. *Am. Surg.* 55, 100–104.
- Lordick, F., 2020. Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer? *Lancet Oncol.* 21, 203. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30012-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30012-7)
- Lowy, A.M., Mansfield, P.F., Leach, S.D., Ajani, J., 1996. Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 119, 611–614. [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(96\)80184-x](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(96)80184-x)
- Lui, F.H., Tuan, B., Swenson, S.L., Wong, R.J., 2014. Ethnic disparities in gastric cancer incidence and survival in the USA: an updated analysis of 1992-2009 SEER data. *Dig. Dis. Sci.* 59, 3027–3034. <https://doi.org/10.1007/s10620-014-3275-3>
- Macdonald, J.S., Smalley, S.R., Benedetti, J., Hundahl, S.A., Estes, N.C., Stemmermann, G.N., Haller, D.G., Ajani, J.A., Gunderson, L.L., Jessup, J.M.,

Martenson, J.A., 2001. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N. Engl. J. Med.* 345, 725–730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010187>

Majewski, I.J., Kluijdt, I., Cats, A., Scerri, T.S., de Jong, D., Kluin, R.J.C., Hansford, S., Hogervorst, F.B.L., Bosma, A.J., Hofland, I., Winter, M., Huntsman, D., Jonkers, J., Bahlo, M., Bernards, R., 2013. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J. Pathol.* 229, 621–629. <https://doi.org/10.1002/path.4152>

Mariette, C., Carneiro, F., Grabsch, H.I., van der Post, R.S., Allum, W., de Manzoni, G., European Chapter of International Gastric Cancer Association, 2019. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 22, 1–9. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0868-0>

Maron, S.B., Chase, L.M., Lomnicki, S., Kochanny, S., Moore, K.L., Joshi, S.S., Landron, S., Johnson, J., Kiedrowski, L.A., Nagy, R.J., Lanman, R.B., Kim, S.T., Lee, J., Catenacci, D.V.T., 2019. Circulating Tumor DNA Sequencing Analysis of Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 25, 7098–7112. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1704>

Matsumoto, S., Yoshida, Y., 2014. Efficacy of endoscopic screening in an isolated island: a case-control study. *Indian J. Gastroenterol. Off. J. Indian Soc. Gastroenterol.* 33, 46–49. <https://doi.org/10.1007/s12664-013-0378-2>

Messenger, M., Lefevre, J.H., Pichot-Delahaye, V., Souadka, A., Piessen, G., Mariette, C., FREGAT working group - FRENCH, 2011. The impact of perioperative chemotherapy on survival in patients with gastric signet ring cell adenocarcinoma: a multicenter comparative study. *Ann. Surg.* 254, 684–693; discussion 693. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182352647>

Mocellin, S., Pasquali, S., 2015. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, CD009944. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009944.pub2>

Morgagni, P., Gardini, A., Marrelli, D., Vitimberga, G., Marchet, A., de Manzoni, G., Di Cosmo, M.A., Rossi, G.M., Garcea, D., Roviello, F., Italian Research Group for Gastric Cancer, 2015. Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric cancer: experience of 541 patients with long-term follow-up. *Am. J. Surg.* 209, 1063–1068. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.06.021>

Mortensen, K., Nilsson, M., Slim, K., Schäfer, M., Mariette, C., Braga, M., Carli, F., Demartines, N., Griffin, S.M., Lassen, K., Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Group, 2014. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Br. J. Surg.* 101, 1209–1229. <https://doi.org/10.1002/bjs.9582>

Muro, K., Chung, H.C., Shankaran, V., Geva, R., Catenacci, D., Gupta, S., Eder, J.P., Golan, T., Le, D.T., Burtress, B., McRee, A.J., Lin, C.-C., Pathiraja, K., Lunceford, J., Emancipator, K., Juco, J., Koshiji, M., Bang, Y.-J., 2016. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 17, 717–726. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00175-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00175-3)

Muro, K., Van Cutsem, E., Narita, Y., Pentheroudakis, G., Baba, E., Li, J., Ryu, M.-H., Zamaniah, W.I.W., Yong, W.-P., Yeh, K.-H., Kato, K., Lu, Z., Cho, B.C., Nor, I.M., Ng, M., Chen, L.-T., Nakajima, T.E., Shitara, K., Kawakami, H., Tsushima, T., Yoshino, T., Lordick, F., Martinelli, E., Smyth, E.C., Arnold, D., Minami, H., Tabernero, J., Douillard, J.-Y., 2019. Pan-Asian adapted ESMO Clinical Practice

Guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 30, 19–33. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy502>

Murphy, G., Dawsey, S.M., Engels, E.A., Ricker, W., Parsons, R., Etemadi, A., Lin, S.-W., Abnet, C.C., Freedman, N.D., 2015. Cancer Risk After Pernicious Anemia in the US Elderly Population. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 13, 2282–2289.e1–4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.040>

Nagtegaal, I.D., Odze, R.D., Klimstra, D., Paradis, V., Rugge, M., Schirmacher, P., Washington, K.M., Carneiro, F., Cree, I.A., WHO Classification of Tumours Editorial Board, 2020. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 76, 182–188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>

Nakamura, K., Sugano, H., Takagi, K., 1968. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gan* 59, 251–258.

Nashimoto, A., Akazawa, K., Isobe, Y., Miyashiro, I., Katai, H., Kodera, Y., Tsujitani, S., Seto, Y., Furukawa, H., Oda, I., Ono, H., Tanabe, S., Kaminishi, M., 2013. Gastric cancer treated in 2002 in Japan: 2009 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 16, 1–27. <https://doi.org/10.1007/s10120-012-0163-4>

Necula, L., Matei, L., Dragu, D., Neagu, A.I., Mambet, C., Nedeianu, S., Bleotu, C., Diaconu, C.C., Chivu-Economescu, M., 2019. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 25, 2029–2044. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i17.2029>

Ohtsu, A., Shah, M.A., Van Cutsem, E., Rha, S.Y., Sawaki, A., Park, S.R., Lim, H.Y., Yamada, Y., Wu, J., Langer, B., Starnawski, M., Kang, Y.-K., 2011. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 29, 3968–3976. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.2236>

Oliveira, C., Pinheiro, H., Figueiredo, J., Seruca, R., Carneiro, F., 2015. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 16, e60–70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71016-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71016-2)

Ono, H., Yao, K., Fujishiro, M., Oda, I., Uedo, N., Nimura, S., Yahagi, N., Iishi, H., Oka, M., Ajioka, Y., Fujimoto, K., 2021. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig. Endosc.* 33, 4–20. <https://doi.org/10.1111/den.13883>

Park, I., Ryu, M.-H., Choi, Y.H., Kang, H.J., Yook, J.H., Park, Y.S., Kim, H.J., Jung, H.-Y., Lee, G.H., Kim, K.C., Kim, B.S., Kang, Y.-K., 2013. A phase II study of neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, and S-1 (DOS) chemotherapy followed by surgery and adjuvant S-1 chemotherapy in potentially resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 72, 815–823. <https://doi.org/10.1007/s00280-013-2257-z>

Park, S.H., Lim, D.H., Sohn, T.S., Lee, J., Zang, D.Y., Kim, S.T., Kang, J.H., Oh, S.Y., Hwang, I.G., Ji, J.H., Shin, D.B., Yu, J.I., Kim, K.-M., An, J.Y., Choi, M.G., Lee, J.H., Kim, S., Hong, J.Y., Park, J.O., Park, Y.S., Lim, H.Y., Bae, J.M., Kang, W.K., ARTIST 2 investigators, 2021. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial☆. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 32, 368–374. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.017>

Park, S.R., Park, Y.S., Ryu, M.-H., Ryoo, B.-Y., Woo, C.G., Jung, H.-Y., Lee, J.H., Lee, G.H., Kang, Y.-K., 2016. Extra-gain of HER2-positive cases through HER2

reassessment in primary and metastatic sites in advanced gastric cancer with initially HER2-negative primary tumours: Results of GASTric cancer HER2 reassessment study 1 (GASTHER1). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 53, 42–50.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.09.018>

Pectasides, E., Stachler, M.D., Derks, S., Liu, Y., Maron, S., Islam, M., Alpert, L., Kwak, H., Kindler, H., Polite, B., Sharma, M.R., Allen, K., O'Day, E., Lomnicki, S., Maranto, M., Kanteti, R., Fitzpatrick, C., Weber, C., Setia, N., Xiao, S.-Y., Hart, J., Nagy, R.J., Kim, K.-M., Choi, M.-G., Min, B.-H., Nason, K.S., O'Keefe, L., Watanabe, M., Baba, H., Lanman, R., Agoston, A.T., Oh, D.J., Dunford, A., Thorner, A.R., Ducar, M.D., Wollison, B.M., Coleman, H.A., Ji, Y., Posner, M.C., Roggin, K., Turaga, K., Chang, P., Hogarth, K., Siddiqui, U., Gelrud, A., Ha, G., Freeman, S.S., Rhoades, J., Reed, S., Gydush, G., Rotem, D., Davison, J., Imamura, Y., Adalsteinsson, V., Lee, J., Bass, A.J., Catenacci, D.V., 2018. Genomic Heterogeneity as a Barrier to Precision Medicine in Gastroesophageal Adenocarcinoma. *Cancer Discov.* 8, 37–48. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-17-0395>

Pei, Q., Wang, L., Pan, J., Ling, T., Lv, Y., Zou, X., 2015. Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 30, 1566–1573. <https://doi.org/10.1111/jgh.13014>

Pietrantonio, F., Caporale, M., Morano, F., Scartozzi, M., Gloghini, A., De Vita, F., Giommoni, E., Fornaro, L., Aprile, G., Melisi, D., Berenato, R., Mennitto, A., Volpi, C.C., Laterza, M.M., Pusceddu, V., Antonuzzo, L., Vasile, E., Ongaro, E., Simionato, F., de Braud, F., Torri, V., Di Bartolomeo, M., 2016. HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer after trastuzumab therapy: Implication for further clinical research. *Int. J. Cancer* 139, 2859–2864. <https://doi.org/10.1002/ijc.30408>

Pietrantonio, F., Miceli, R., Raimondi, A., Kim, Y.W., Kang, W.K., Langley, R.E., Choi, Y.Y., Kim, K.-M., Nankivell, M.G., Morano, F., Wotherspoon, A., Valeri, N., Kook, M.-C., An, J.Y., Grabsch, H.I., Fucà, G., Noh, S.H., Sohn, T.S., Kim, S., Di Bartolomeo, M., Cunningham, D., Lee, J., Cheong, J.-H., Smyth, E.C., 2019. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 37, 3392–3400. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>

Repici, A., Badalamenti, M., Maselli, R., Correale, L., Radaelli, F., Rondonotti, E., Ferrara, E., Spadaccini, M., Alkandari, A., Fugazza, A., Anderloni, A., Galtieri, P.A., Pellegatta, G., Carrara, S., Di Leo, M., Craviotto, V., Lamonaca, L., Lorenzetti, R., Andrealli, A., Antonelli, G., Wallace, M., Sharma, P., Rosch, T., Hassan, C., 2020. Efficacy of Real-Time Computer-Aided Detection of Colorectal Neoplasia in a Randomized Trial. *Gastroenterology* 159, 512-520.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.062>

Roberts, G.P., Kay, R.G., Howard, J., Hardwick, R.H., Reimann, F., Gribble, F.M., 2018. Gastrectomy with Roux-en-Y reconstruction as a lean model of bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariat. Surg.* 14, 562–568. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.01.039>

Rosania, R., Chiapponi, C., Malfertheiner, P., Venerito, M., 2016. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update. *Gastrointest. Tumors* 2, 178–187. <https://doi.org/10.1159/000445188>

Sasako, M., Sano, T., Yamamoto, S., Kurokawa, Y., Nashimoto, A., Kurita, A., Hiratsuka, M., Tsujinaka, T., Kinoshita, T., Arai, K., Yamamura, Y., Okajima, K., Japan Clinical Oncology Group, 2008. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 359, 453–462. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707035>

Saumoy, M., Schneider, Y., Shen, N., Kahaleh, M., Sharaiha, R.Z., Shah, S.C., 2018. Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to Race and Ethnicity. *Gastroenterology* 155, 648–660. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.026>

Schoppmann, S.F., Jesch, B., Zacherl, J., Wrba, F., Hejna, M., Maresch, J., Langer, F.B., Riegler, M.F., Pluschnig, U., Birner, P., 2011. HER-2 status in primary oesophageal cancer, lymph nodes and distant metastases. *Br. J. Surg.* 98, 1408–1413. <https://doi.org/10.1002/bjs.7562>

Seo, S., Ryu, M.-H., Park, Y.S., Ahn, J.Y., Park, Y., Park, S.R., Ryoo, B.-Y., Lee, G.H., Jung, H.-Y., Kang, Y.-K., 2019. Loss of HER2 positivity after anti-HER2 chemotherapy in HER2-positive gastric cancer patients: results of the GASTric cancer HER2 reassessment study 3 (GASTHER3). *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 22, 527–535. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0891-1>

Shah, M.A., Bang, Y.-J., Lordick, F., Alsina, M., Chen, M., Hack, S.P., Bruey, J.M., Smith, D., McCaffery, I., Shames, D.S., Phan, S., Cunningham, D., 2017. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 3, 620–627. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5580>

Shah, M.A., Janjigian, Y.Y., Stoller, R., Shibata, S., Kemeny, M., Krishnamurthi, S., Su, Y.B., Ocean, A., Capanu, M., Mehrotra, B., Ritch, P., Henderson, C., Kelsen, D.P., 2015. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 33, 3874–3879. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.7465>

Shimada, H., Noie, T., Ohashi, M., Oba, K., Takahashi, Y., 2014. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 17, 26–33. <https://doi.org/10.1007/s10120-013-0259-5>

Shimada, T., Yamazaki, H., Guengerich, F.P., 1996. Ethnic-related differences in coumarin 7-hydroxylation activities catalyzed by cytochrome P4502A6 in liver microsomes of Japanese and Caucasian populations. *Xenobiotica Fate Foreign Compd. Biol. Syst.* 26, 395–403. <https://doi.org/10.3109/00498259609046718>

Shimizu, S., Tada, M., Kawai, K., 1995. Early Gastric Cancer: Its Surveillance and Natural Course. *Endoscopy* 27, 27–31. <https://doi.org/10.1055/s-2007-1005628>

Shitara, K., Bang, Y.-J., Iwasa, S., Sugimoto, N., Ryu, M.-H., Sakai, D., Chung, H.-C., Kawakami, H., Yabusaki, H., Lee, J., Saito, K., Kawaguchi, Y., Kamio, T., Kojima, A., Sugihara, M., Yamaguchi, K., DESTINY-Gastric01 Investigators, 2020. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N. Engl. J. Med.* 382, 2419–2430. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004413>

Shitara, K., Doi, T., Dvorkin, M., Mansoor, W., Arkenau, H.-T., Prokharau, A., Alsina, M., Ghidini, M., Faustino, C., Gorbunova, V., Zhavrid, E., Nishikawa, K., Hosokawa, A., Yalçın, Ş., Fujitani, K., Beretta, G.D., Cutsem, E.V., Winkler, R.E., Makris, L., Ilson, D.H., Tabernero, J., 2018a. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 19, 1437–1448. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30739-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30739-3)

Shitara, K., Iwata, H., Takahashi, S., Tamura, K., Park, H., Modi, S., Tsurutani, J.,

Kadowaki, S., Yamaguchi, K., Iwasa, S., Saito, K., Fujisaki, Y., Sugihara, M., Shahidi, J., Doi, T., 2019. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol.* 20, 827–836. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30088-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30088-9)

Shitara, K., Özgüroğlu, M., Bang, Y.-J., Di Bartolomeo, M., Mandalà, M., Ryu, M.-H., Fornaro, L., Olesiński, T., Caglevic, C., Chung, H.C., Muro, K., Goekkurt, E., Mansoor, W., McDermott, R.S., Shacham-Shmueli, E., Chen, X., Mayo, C., Kang, S.P., Ohtsu, A., Fuchs, C.S., KEYNOTE-061 investigators, 2018b. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 392, 123–133. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31257-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31257-1)

Slagter, A.E., Jansen, E.P.M., van Laarhoven, H.W.M., van Sandick, J.W., van Grieken, N.C.T., Sikorska, K., Cats, A., Muller-Timmermans, P., Hulshof, M.C.C.M., Boot, H., Los, M., Beerepoot, L.V., Peters, F.P.J., Hospers, G.A.P., van Etten, B., Hartgrink, H.H., van Berge Henegouwen, M.I., Nieuwenhuijzen, G.A.P., van Hillegersberg, R., van der Peet, D.L., Grabsch, H.I., Verheij, M., 2018. CRITICS-II: a multicentre randomised phase II trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemotherapy and subsequent chemoradiotherapy followed by surgery versus neo-adjuvant chemoradiotherapy followed by surgery in resectable gastric cancer. *BMC Cancer* 18, 877. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4770-2>

Smyth, E., Knödler, M., Giraut, A., Mauer, M., Nilsson, M., Van Grieken, N., Wagner, A.D., Moehler, M., Lordick, F., 2019. VESTIGE: Adjuvant Immunotherapy in Patients With Resected Esophageal, Gastroesophageal Junction and Gastric Cancer Following Preoperative Chemotherapy With High Risk for Recurrence (N+ and/or R1): An Open Label Randomized Controlled Phase-2-Study. *Front. Oncol.* 9, 1320. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01320>

Smyth, E.C., 2020. Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer? *Lancet Oncol.* 21, 204. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30025-5)

Smyth, Elizabeth C., Fassan, M., Cunningham, D., Allum, W.H., Okines, A.F.C., Lampis, A., Hahne, J.C., Ruge, M., Peckitt, C., Nankivell, M., Langley, R., Ghidini, M., Braconi, C., Wotherspoon, A., Grabsch, H.I., Valeri, N., 2016. Effect of Pathologic Tumor Response and Nodal Status on Survival in the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 34, 2721–2727. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7692>

Smyth, E. C., Verheij, M., Allum, W., Cunningham, D., Cervantes, A., Arnold, D., ESMO Guidelines Committee, 2016. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 27, v38–v49. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw350>

Sohn, B.H., Hwang, J.-E., Jang, H.-J., Lee, H.-S., Oh, S.C., Shim, J.-J., Lee, K.-W., Kim, E.H., Yim, S.Y., Lee, S.H., Cheong, J.-H., Jeong, W., Cho, J.Y., Kim, J., Chae, J., Lee, J., Kang, W.K., Kim, S., Noh, S.H., Ajani, J.A., Lee, J.-S., 2017. Clinical Significance of Four Molecular Subtypes of Gastric Cancer Identified by The Cancer Genome Atlas Project. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 23, 4441–4449. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-2211>

Songun, I., Putter, H., Kranenbarg, E.M.-K., Sasako, M., van de Velde, C.J.H., 2010. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol.* 11, 439–449. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70070-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70070-X)

Stiekema, J., Trip, A.K., Jansen, E.P.M., Aarts, M.J., Boot, H., Cats, A., Ponz, O.B.,

Gradowska, P.L., Verheij, M., van Sandick, J.W., 2015. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a dutch cohort study. *Ann. Surg. Oncol.* 22, 581–588. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-4032-8>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F., 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 71, 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Swager, A.-F., van der Sommen, F., Klomp, S.R., Zinger, S., Meijer, S.L., Schoon, E.J., Bergman, J.J.G.H.M., de With, P.H., Curvers, W.L., 2017. Computer-aided detection of early Barrett's neoplasia using volumetric laser endomicroscopy. *Gastrointest. Endosc.* 86, 839–846. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.03.011>

Tabernero, J., Hoff, P.M., Shen, L., Ohtsu, A., Shah, M.A., Cheng, K., Song, C., Wu, H., Eng-Wong, J., Kim, K., Kang, Y.-K., 2018. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 19, 1372–1384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30481-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30481-9)

Takiguchi, N., Takahashi, M., Ikeda, M., Inagawa, S., Ueda, S., Nobuoka, T., Ota, M., Iwasaki, Y., Uchida, N., Kodera, Y., Nakada, K., 2015. Long-term quality-of-life comparison of total gastrectomy and proximal gastrectomy by postgastrectomy syndrome assessment scale (PGSAS-45): a nationwide multi-institutional study. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 18, 407–416. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0377-8>

Tan, I.B., Ivanova, T., Lim, K.H., Ong, C.W., Deng, N., Lee, J., Tan, S.H., Wu, J., Lee, M.H., Ooi, C.H., Rha, S.Y., Wong, W.K., Boussioutas, A., Yeoh, K.G., So, J., Yong, W.P., Tsuburaya, A., Grabsch, H., Toh, H.C., Rozen, S., Cheong, J.H., Noh, S.H., Wan, W.K., Ajani, J.A., Lee, J.-S., Tellez, M.S., Tan, P., 2011. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 141, 476–485, 485.e1–11. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.042>

Tanabe, S., Ishido, K., Matsumoto, T., Kosaka, T., Oda, I., Suzuki, H., Fujisaki, J., Ono, H., Kawata, N., Oyama, T., Takahashi, A., Doyama, H., Kobayashi, M., Uedo, N., Hamada, K., Toyonaga, T., Kawara, F., Tanaka, S., Yoshifuku, Y., 2017. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a multicenter collaborative study. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 20, 45–52. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0664-7>

The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002, 2003. . *Gastrointest. Endosc.* 58, S3-43. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(03\)02159-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(03)02159-x)

Toh Yoon, E.W., Nishihara, K., 2017. Virchow's node together with an Irish node. *Clin. Case Rep.* 5, 1046–1047. <https://doi.org/10.1002/ccr3.967>

Tsugane, S., Sasazuki, S., 2007. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 10, 75–83. <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0>

Turati, F., Tramacere, I., La Vecchia, C., Negri, E., 2013. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 24, 609–617. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds244>

van Beek, J., zur Hausen, A., Klein Kranenbarg, E., van de Velde, C.J.H., Middeldorp, J.M., van den Brule, A.J.C., Meijer, C.J.L.M., Bloemena, E., 2004. EBV-

positive gastric adenocarcinomas: a distinct clinicopathologic entity with a low frequency of lymph node involvement. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22, 664–670. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.061>

Van Cutsem, E., Bang, Y.-J., Feng-Yi, F., Xu, J.M., Lee, K.-W., Jiao, S.-C., Chong, J.L., López-Sanchez, R.I., Price, T., Gladkov, O., Stoss, O., Hill, J., Ng, V., Lehle, M., Thomas, M., Kiermaier, A., Rüschoff, J., 2015. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 18, 476–484. <https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y>

van der Post, R.S., Oliveira, C., Guilford, P., Carneiro, F., 2019. Hereditary gastric cancer: what's new? Update 2013-2018. *Fam. Cancer* 18, 363–367. <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00127-7>

van der Post, R.S., Vogelaar, I.P., Carneiro, F., Guilford, P., Huntsman, D., Hoogerbrugge, N., Caldas, C., Schreiber, K.E.C., Hardwick, R.H., Ausems, M.G.E.M., Bardram, L., Benusiglio, P.R., Bisseling, T.M., Blair, V., Bleiker, E., Boussioutas, A., Cats, A., Coit, D., DeGregorio, L., Figueiredo, J., Ford, J.M., Heijkoop, E., Hermens, R., Humar, B., Kaurah, P., Keller, G., Lai, J., Ligtenberg, M.J.L., O'Donovan, M., Oliveira, C., Pinheiro, H., Ragunath, K., Rasenberg, E., Richardson, S., Roviello, F., Schackert, H., Seruca, R., Taylor, A., Ter Huurne, A., Tischkowitz, M., Joe, S.T.A., van Dijk, B., van Grieken, N.C.T., van Hillegersberg, R., van Sandick, J.W., Vehof, R., van Krieken, J.H., Fitzgerald, R.C., 2015. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J. Med. Genet.* 52, 361–374. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094>

van der Wielen, N., Straatman, J., Daams, F., Rosati, R., Parise, P., Weitz, J., Reissfelder, C., Diez Del Val, I., Loureiro, C., Parada-González, P., Pintos-Martínez, E., Mateo Vallejo, F., Medina Achirica, C., Sánchez-Pernaute, A., Ruano Campos, A., Bonavina, L., Asti, E.L.G., Alonso Poza, A., Gilsanz, C., Nilsson, M., Lindblad, M., Gisbertz, S.S., van Berge Henegouwen, M.I., Fumagalli Romario, U., De Pascale, S., Akhtar, K., Jaap Bonjer, H., Cuesta, M.A., van der Peet, D.L., 2021. Open versus minimally invasive total gastrectomy after neoadjuvant chemotherapy: results of a European randomized trial. *Gastric Cancer Off. J. Int. Gastric Cancer Assoc. Jpn. Gastric Cancer Assoc.* 24, 258–271. <https://doi.org/10.1007/s10120-020-01109-w>

Vanbutsele, G., Van Belle, S., Surmont, V., De Laat, M., Colman, R., Eecloo, K., Naert, E., De Man, M., Geboes, K., Deliëns, L., Pardon, K., 2020. The effect of early and systematic integration of palliative care in oncology on quality of life and health care use near the end of life: A randomised controlled trial. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 124, 186–193. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.009>

Wagner, A.D., Grabsch, H.I., Mauer, M., Marreaud, S., Caballero, C., Thuss-Patience, P., Mueller, L., Elme, A., Moehler, M.H., Martens, U., Kang, Y.-K., Rha, S.Y., Cats, A., Tokunaga, M., Lordick, F., 2019. EORTC-1203-GITCG - the “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus trastuzumab plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma on pathologic response rate: a randomized phase II-intergroup trial of the EORTC-Gastrointestinal Tract Cancer Group, Korean Cancer Study Group and Dutch Upper GI-Cancer group. *BMC Cancer* 19, 494. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5675-4>

Wagner, A.D., Syn, N.L., Moehler, M., Grothe, W., Yong, W.P., Tai, B.-C., Ho, J., Unverzagt, S., 2017. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 8, CD004064. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004064.pub4>

Wanebo, H.J., Kennedy, B.J., Chmiel, J., Steele, G., Winchester, D., Osteen, R., 1993. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann. Surg.* 218, 583–592. <https://doi.org/10.1097/00000658-199321850-00002>

Wang, D.-S., Liu, Z.-X., Lu, Y.-X., Bao, H., Wu, X., Zeng, Z.-L., Liu, Z., Zhao, Q., He, C.-Y., Lu, J.-H., Wang, Z.-Q., Qiu, M.-Z., Wang, F., Wang, F.-H., Li, Y.-H., Wang, X.-N., Xie, D., Jia, W.-H., Shao, Y.W., Xu, R.-H., 2019. Liquid biopsies to track trastuzumab resistance in metastatic HER2-positive gastric cancer. *Gut* 68, 1152–1161. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316522>

Wang, S., Zhang, Z., Liu, M., Li, S., Jiang, C., 2015. Endoscopic Resection Compared with Gastrectomy to Treat Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE* 10, e0144774. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144774>

Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., Oh, S.-C., Bodoky, G., Shimada, Y., Hironaka, S., Sugimoto, N., Lipatov, O., Kim, T.-Y., Cunningham, D., Rougier, P., Komatsu, Y., Ajani, J., Emig, M., Carlesi, R., Ferry, D., Chandrawansa, K., Schwartz, J.D., Ohtsu, A., RAINBOW Study Group, 2014. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15, 1224–1235. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70420-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70420-6)

Worthley, D.L., Phillips, K.D., Wayte, N., Schrader, K.A., Healey, S., Kaurah, P., Shulkes, A., Grimpén, F., Clouston, A., Moore, D., Cullen, D., Ormonde, D., Mounkley, D., Wen, X., Lindor, N., Carneiro, F., Huntsman, D.G., Chenevix-Trench, G., Suthers, G.K., 2012. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 61, 774–779. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300348>

Wu, C.-W., Hsiung, C.A., Lo, S.-S., Hsieh, M.-C., Chen, J.-H., Li, A.F.-Y., Lui, W.-Y., Whang-Peng, J., 2006. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 7, 309–315. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70623-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70623-4)

Wu, L., Xu, M., Jiang, X., He, X., Zhang, H., Ai, Y., Tong, Q., Lv, P., Lu, B., Guo, M., Huang, M., Ye, L., Shen, L., Yu, H., 2022. Real-time artificial intelligence for detecting focal lesions and diagnosing neoplasms of the stomach by white-light endoscopy (with videos). *Gastrointest. Endosc.* 95, 269-280.e6. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2021.09.017>

Wu, X., Chen, V.W., Andrews, P.A., Ruiz, B., Correa, P., 2007. Incidence of esophageal and gastric cancers among Hispanics, non-Hispanic whites and non-Hispanic blacks in the United States: subsite and histology differences. *Cancer Causes Control CCC* 18, 585–593. <https://doi.org/10.1007/s10552-007-9000-1>

Yaghoobi, M., McNabb-Baltar, J., Bijarchi, R., Hunt, R.H., 2017. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 23, 2435–2442. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i13.2435>

Yalamarthy, S., Witherspoon, P., McCole, D., Auld, C.D., 2004. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy* 36, 874–879. <https://doi.org/10.1055/s-2004-825853>

Yamada, Y., Boku, N., Mizusawa, J., Iwasa, S., Kadowaki, S., Nakayama, N., Azuma, M., Sakamoto, T., Shitara, K., Tamura, T., Chin, K., Hata, H., Nakamori, M., Hara, H., Yasui, H., Katayama, H., Fukuda, H., Yoshikawa, T., Sasako, M., Terashima, M., 2019. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in

patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 4, 501–510. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30083-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30083-4)

Yamada, Y., Higuchi, K., Nishikawa, K., Gotoh, M., Fuse, N., Sugimoto, N., Nishina, T., Amagai, K., Chin, K., Niwa, Y., Tsuji, A., Imamura, H., Tsuda, M., Yasui, H., Fujii, H., Yamaguchi, K., Yasui, H., Hironaka, S., Shimada, K., Miwa, H., Hamada, C., Hyodo, I., 2015. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* 26, 141–148. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu472>

Yamaguchi, Y., Nagata, Y., Hiratsuka, R., Kawase, Y., Tominaga, T., Takeuchi, S., Sakagami, S., Ishida, S., 2016. Gastric Cancer Screening by Combined Assay for Serum Anti-Helicobacter pylori IgG Antibody and Serum Pepsinogen Levels--The ABC Method. *Digestion* 93, 13–18. <https://doi.org/10.1159/000441742>

Yamamoto, H., Mori, T., Tsuchihashi, H., Akabori, H., Naito, H., Tani, T., 2005. A possible role of GLP-1 in the pathophysiology of early dumping syndrome. *Dig. Dis. Sci.* 50, 2263–2267. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3046-2>

Yan, S.-Y., Hu, Y., Fan, J.-G., Tao, G.-Q., Lu, Y.-M., Cai, X., Yu, B.-H., Du, Y.-Q., 2011. Clinicopathologic significance of HER-2/neu protein expression and gene amplification in gastric carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 17, 1501–1506. <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i11.1501>

Yarden, Y., 2001. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990 37 Suppl 4, S3-8. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(01\)00230-1](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(01)00230-1)

Yoshida, K., Koda, Y., Kochi, M., Ichikawa, W., Kakeji, Y., Sano, T., Nagao, N., Takahashi, M., Takagane, A., Watanabe, T., Kaji, M., Okitsu, H., Nomura, T., Matsui, T., Yoshikawa, T., Matsuyama, J., Yamada, M., Ito, S., Takeuchi, M., Fujii, M., 2019. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 37, 1296–1304. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01138>

Zhang, Q., Chen, Z.-Y., Chen, C., Liu, T., Tang, X.-W., Ren, Y.-T., Huang, S.-L., Cui, X.-B., An, S.-L., Xiao, B., Bai, Y., Liu, S., Jiang, B., Zhi, F.-C., Gong, W., 2015. Training in early gastric cancer diagnosis improves the detection rate of early gastric cancer: an observational study in China. *Medicine (Baltimore)* 94, e384. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000384>