

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**Γ' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΣ Α.Ν. ΜΑΧΑΙΡΑΣ**

**ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΗ – ΜΕΣΕΓΧΥΜΑΤΙΚΗ ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ
ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ Α. ΣΧΙΖΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ**

ΑΘΗΝΑ 2016

Στους γονείς μου Θάνο και Νένη,

Στην αδερφή μου Κίρκη,

Στη μνήμη της γιαγιάς μου Κούλας και του θείου μου Νίκου

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

ΚΙΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΙΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ ΕΠΙ
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΗΓΗΣΑΣΘ
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΧΡΕΙΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ
ΕΒΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ
ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ
ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ, ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ, ΑΓΝΩΣ Δ
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ, ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ
ΙΛΩΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ
ΗΕΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ, Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΚΑΤΑ Β
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΒΕΣΘΑΙ
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ
ΙΔΥΤΑ, ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π
ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.



ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία αιτήσεως: 11/03/2011

Ημερομηνία ορισμού 3μελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 30/06/2011

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 14/03/2012

Ημερομηνία κατάθεσης διατριβής: 26/09/2016

Ημερομηνία ορισμού 7μελούς εξεταστικής επιτροπής: 11/10/2016

Ημερομηνία παρουσίασης διατριβής: 13/10/2016

Βαθμός διατριβής: Άριστα

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΛΙΑΚΑΚΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ (ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ)
2. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΜΑΧΑΙΡΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
3. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΠΑΥΛΑΚΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΛΙΑΚΑΚΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
2. ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΜΑΧΑΙΡΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
3. ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΠΑΥΛΑΚΗ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ
4. ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΦΕΛΕΚΟΥΡΑΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
5. ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΠΙΚΟΥΛΗΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
6. ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ ΜΙΣΙΑΚΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ
7. ΣΠΥΡΙΔΩΝ ΣΤΕΡΓΙΟΠΟΥΛΟΣ, ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	7
Βιογραφικό σημείωμα.....	8
Πρόλογος	29
A. Γενικό μέρος.....	31
A.1 Καρκίνος Στομάχου.....	31
A.1.1 Εμβρυολογία Στομάχου.....	31
A.1.2 Ανατομία Στομάχου.....	32
A.1.3 Ιστολογία στομάχου.....	37
A.1.4 Επιδημιολογία – Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	38
A.1.5 Κλινική εικόνα.....	43
A.1.6 Διάγνωση	44
A.1.7 Ιστολογική ταξινόμηση.....	47
A.1.8 Σταδιοποίηση.....	49
A.1.9 Θεραπευτικές επιλογές.....	52
A.1.9.1 Χειρουργική εξαίρεση.....	52
A.1.9.2 Χημειοθεραπεία – Ακτινοθεραπεία.....	57
A.1.10 Πρόγνωση.....	60
A.2 Καρκίνος Οισοφάγου.....	61
A.2.1 Ανατομία.....	61
A.2.2 Ιστολογία.....	64
A.2.3 Επιδημιολογία – Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	67
A.2.4 Κλινική εικόνα	70
A.2.5 Διάγνωση.....	71
A.2.6 Σταδιοποίηση	76
A.2.7 Θεραπευτικές επιλογές στον καρκίνο του οισοφάγου.....	79
A.2.8 Χειρουργικές επεμβάσεις.....	85
A.3 Επιθηλιακή – Μεσεγχυματική μετατροπή.....	91
A.4 Μόρια προσκόλλησης.....	97
A.4.1 E – Cadherin.....	97
A.4.2 CD44.....	101
A.4.3 Claudin 4.....	104

A.4.4 Ki67.....	107
B. Ειδικό μέρος.....	109
B.1 Υλικό και μέθοδοι.....	109
B.1.1 Δείγμα.....	109
B.1.2 Ανοσοϊστοχημεία.....	111
B.1.3 Στατιστική ανάλυση.....	114
B.2 Αποτελέσματα.....	115
B.2.1 Συσχέτιση με κλινικές παραμέτρους.....	115
B.2.2 Συσχέτιση με ανοσοϊστοχημικές παραμέτρους.....	129
B.3 Συζήτηση.....	137
B.3.1 Γενικά.....	137
B.3.2 E – Cadherin.....	138
B.3.3 CD44.....	143
B.3.4 Claudin 4.....	147
B.3.5 Ki67.....	150
Γ. Συμπεράσματα.....	152
Δ. Summary	155
Ε. Βιβλιογραφία.....	156

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Πρώτα από όλα, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον Καθηγητή κ. Θ. Λιακάκο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε δίνοντας μου την ευκαιρία να εκπονήσω την παρούσα διατριβή. Ακόμη περισσότερο διότι, από τα χρόνια της ειδικότητας και μέχρι σήμερα, αποτέλεσε τον μέντορά μου για κάθε μου βήμα, κλινικό και ερευνητικό.

Οφείλω, εξίσου, ένα τεράστιο ευχαριστώ στον Καθηγητή κ. Α. Μαχαίρα, έναν μοναδικό δάσκαλο στο χειρουργείο, του οποίου η επιβλητική παρουσία συνέβαλε καθοριστικά στην εκπαίδευσή και ωρίμανσή μου σαν χειρουργό.

Η διατριβή αυτή δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί χωρίς την κρίσιμη καθοδήγηση της Καθηγήτριας κ. Α. Παυλάκη, η οποία αρχικά ανέλαβε την παθολογοανατομική αξιολόγηση των δειγμάτων και τελικά συνέβαλε τα μέγιστα στη δημοσίευση των αποτελεσμάτων.

Εξάλλου, δεν θα μπορούσα να μην κάνω ιδιαίτερη μνεία στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ι. Παναγιωτίδη που σαν διευθυντής του Β' Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ παρείχε ευχερή πρόσβαση στο υλικό της μελέτης.

Επιπλέον, εξαιρετικά σημαντική ήταν η βοήθεια του φίλου χειρουργού Μάκη Καναβίδη στην άρτια στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Τέλος, δεν θα λησμονήσω ποτέ την αμέριστη συμπαράσταση των καλών συναδέλφων και αγαπημένων φίλων Δημήτρη Μώρη και Διαμαντή Μιχαηλνού ιδιαίτερα κατά την προσπάθεια των τελευταίων εβδομάδων.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΣΧΙΖΑΣ Α. ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Διεύθυνση *Τρίτωνος 49, Παλαιό Φάληρο*
Τηλέφωνο *6944505917*
Email *schizasad@gmail.com*

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

(2012) **ΑΠΟΚΤΗΣΗ ΤΙΤΛΟΥ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ**

ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ

(2011-ΣΗΜΕΡΑ) **ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ,
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ (ΣΕ ΕΞΕΛΙΞΗ)**

(2012-2014) **ΠΜΣ “ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΕΘΝΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ
ΒΑΘΜΟΣ ΠΤΥΧΙΟΥ: 8,95 (ΑΡΙΣΤΑ)**

(2009-2010) **ΠΜΣ “ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΗΠΑΤΟΣ-ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ
ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ”
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΡΑΚΗΣ
ΒΑΘΜΟΣ ΠΤΥΧΙΟΥ: 8,80 (ΑΡΙΣΤΑ)**

(2006-2009) **ΠΜΣ “ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ, ΡΟΜΠΟΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΑΙ
ΤΗΛΕΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ”,
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ, ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ**

ΑΘΗΝΩΝ
ΒΑΘΜΟΣ ΠΤΥΧΙΟΥ: 8,98 (ΑΡΙΣΤΑ)

(1996 – 2002) **ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΑΘΗΝΩΝ
ΒΑΘΜΟΣ ΠΤΥΧΙΟΥ: 8,52 (ΑΡΙΣΤΑ)

ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ

(1988 – 1994) **ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΡΙΩΝ ΚΩΣΤΕΑ-ΓΕΙΤΟΝΑ**
ΒΑΘΜΟΣ ΑΠΟΛΥΤΗΡΙΟΥ: 18^{9/11} (ΑΡΙΣΤΑ)

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ – ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

- 1^η Υποτροφία Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας για μετεκπαίδευση στο εξωτερικό, 2012
- Βραβείο μνήμης ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΠΕΒΕΡΕΤΟΥ, Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Εξετάσεις 2011 (1^η Θέση)
- Βραβείο μνήμης ΠΑΝΑΓΙΩΤΟΥ ΠΕΒΕΡΕΤΟΥ, Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Εξετάσεις 2010 (1^η Θέση)
- Α' Γενικό Βραβείο Εκπαιδευτικού Συμβουλίου, Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Εξετάσεις 2009 (2^η Θέση)
- Χορήγηση 1ετούς υποτροφίας σπουδών από το Κοινωφελές Ίδρυμα «Αλέξανδρος Σ. Ωνάσης» για τις σπουδές στο ΠΜΣ 'Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και Τηλεχειρουργική' της Ιατρικής Σχολής – 2008-2009
- Χορήγηση δετούς υποτροφίας σπουδών από το κληροδότημα «ΑΝΤ. ΠΑΠΑΔΑΚΗ» του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για τις σπουδές στην Ιατρική Σχολή – 1996-2002
- Απονομή αριστείου από τη Σύγκλητο του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών ως τιμητική διάκριση για τη συνολική επίδοση στις σπουδές στην Ιατρική Σχολή – Νοέμβριος 2003

- Απονομή 6 Αριστείων Προόδου και 3 Βραβείων Προόδου στη δευτεροβάθμια εκπαίδευση
- Χορήγηση υποτροφίας σπουδών σε 2 έτη της δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης
- Μέλος της Γενικής Συνέλευσης Τμήματος Ιατρικής Σχολής Αθήνας – 2000-2002
- Μέλος του Δ.Σ του ΣΦΙΑ (Σύλλογος Φοιτητών Ιατρικής Αθήνας) – 2000-2002

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ – ΣΥΝΕΔΡΙΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΗΣ

- **7^ο Σεμινάριο «Προηγμένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Ανωτέρου Πεπτικού»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούλιος 2016
- **8^ο Σεμινάριο «Βασικής Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής και Αναστομώνσεων»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούλιος 2016
- **3^ο Σεμινάριο «Προηγμένης Ανοιχτής Χειρουργικής»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούνιος 2016
- **Πρακτική Άσκηση Μεταπτυχιακών Φοιτητών σε Προσομοιωτές** στα πλαίσια του ΠΜΣ «Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και Τηλεχειρουργική» - Ιούνιος 2016
- **3^ο Σεμινάριο «Βασικής Ανοιχτής Χειρουργικής»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Απρίλιος 2016
- **3^ο Σεμινάριο «Επειγουσών Καταστάσεων»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης – Απρίλιος 2016
- **2^ο Σεμινάριο «Προηγμένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Συμπαγών Οργάνων»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Νοέμβριος 2015

- **6° Σεμινάριο «Προηγμένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Ανωτέρου Πεπτικού»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Οκτώβριος 2015
- **7° Σεμινάριο «Βασικής Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Σεπτέμβριος 2015
- **2° Σεμινάριο «Προηγμένης Ανοιχτής Χειρουργικής»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούλιος 2015
- **2° Σεμινάριο «Επειγουσών Καταστάσεων»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης – Ιούνιος 2015
- **2° Σεμινάριο «Βασικής Ανοιχτής Χειρουργικής»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούνιος 2015
- **Πρακτική Άσκηση Μεταπτυχιακών Φοιτητών σε Προσομοιωτές** στα πλαίσια του ΠΜΣ «Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και Τηλεχειρουργική» - Μάρτιος 2015
- **1° Σεμινάριο «Προηγμένης Ανοιχτής Χειρουργικής»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Δεκέμβριος 2014
- **1° Σεμινάριο «Επειγουσών Καταστάσεων»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης – Νοέμβριος 2014
- **5° Σεμινάριο «Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Κατωτέρου Πεπτικού»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Δεκέμβριος 2013
- **5° Σεμινάριο «Βασικής Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Νοέμβριος 2013
- **3° Σεμινάριο «Κλινικών Δεξιοτήτων και Πειραματικής Έρευνας για Νοσηλευτές»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Απρίλιος 2013
- **Πρακτική Άσκηση Μεταπτυχιακών Φοιτητών σε Προσομοιωτές** στα πλαίσια του ΠΜΣ «Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και Τηλεχειρουργική» - Απρίλιος 2013

- **2^ο Σεμινάριο «Βιοιατρικής Έρευνας και Δεξιοτήτων για Νοσηλευτές»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας - Δεκέμβριος 2012
- **Πρακτική Άσκηση Μεταπτυχιακών Φοιτητών σε Προσομοιωτές** στα πλαίσια του ΠΜΣ «Ελάχιστα Επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και Τηλεχειρουργική» - Ιούλιος 2012
- **Σεμινάριο Αντιμετώπισης και Συρραφής Τραύματος** – Εργαστήριο Περιγραφικής Ανατομικής – Ανατομείο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών – Μάρτιος 2012

ΟΜΙΛΗΤΗΣ

- **«Βασικές αρχές χειρουργικής του γαστρικού καρκίνου»** - 7^ο Σεμινάριο «Προηγμένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής Ανωτέρου Πεπτικού» - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούλιος 2016
- **«Πνευμοπεριτόναιο και παθοφυσιολογία»** - 8^ο Σεμινάριο «Βασικής Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής και Αναστομώσεων» - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούλιος 2016
- **«Κακώσεις Χοληφόρων: Ανατομία Ηπατικής Πύλης»** - 6^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούνιος 2016
- **«Τοποθέτηση θωρακικών σωλήνων»** - 3^ο Σεμινάριο «Βασικής Ανοιχτής Χειρουργικής» - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Απρίλιος 2016
- **«Διαχείριση τραύματος, ράμματα, τεχνικές συρραφής»** - 3^ο Σεμινάριο «Επείγουσών Καταστάσεων» - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας, Ελληνική Εταιρεία Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης – Απρίλιος 2016
- **«Γαστροστομία – νησιδοστομία θρέψης: Πότε είναι η σωστή στιγμή»** 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Παχέος Εντέρου και Πρωκτού – Μάρτιος 2016

- **«Ανοιχτή ή Λαπαροσκοπική Γαστρεκτομή;»** - 1^ο Ειδικό Συνέδριο 'Τα Μυστικά της Θεραπευτικής Στρατηγικής του Καρκίνου του Οισοφάγου και του Στομάχου' – Φεβρουάριος 2016
- **«Λαπαροσκοπική ή ανοιχτή προσπέλαση για την αντιμετώπιση νεοπλασμάτων ήπατος;»** - Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Β' Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών 2015-2016 – Φεβρουάριος 2016
- **«Πνευμοπεριτόναιο και παθοφυσιολογία»** - 7^ο Σεμινάριο «Βασικής Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής» - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Σεπτέμβριος 2015
- **«Επείγουσα θωρακοτομή»** - 2^ο Σεμινάριο «Προηγμένης Ανοιχτής Χειρουργικής» - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούλιος 2015
- **«Τοποθέτηση θωρακικών σωλήνων»** - 2^ο Σεμινάριο «Βασικής Ανοιχτής Χειρουργικής» - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούνιος 2015
- **«Νευροενδοκρινικοί Όγκοι Παγκρέατος και Δωδεκαδακτύλου: Κλινική Εικόνα – Διάγνωση»** - Μετεκπαιδευτικά Μαθήματα Β' Χειρουργικής Κλινικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών 2014-2015 – Μάρτιος 2015
- **«Κυστικοί Όγκοι Παγκρέατος: Ενδείξεις Χειρουργικής Αντιμετώπισης»** - Εκπαιδευτικά Σεμινάρια Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας 2015 – Μάρτιος 2015
- **«Ρήξη Οισοφάγου: Η Επείγουσα Χειρουργική Πρόκληση»** - 29^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής και Διεθνές Χειρουργικό Φόρουμ – Νοέμβριος 2014
- **«Διαχείριση τραύματος, ράμματα, τεχνικές συρραφής»** - 2^ο Σεμινάριο «Βιοιατρικής Έρευνας και Δεξιοτήτων για Νοσηλευτές» - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας - Δεκέμβριος 2012

ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΜΕΝΟΣ

- **3^ο Σεμινάριο «Εκπαίδευσης Εκπαιδευτών»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Ιούνιος 2015
- **Ημερίδα ‘Βασικά Ανατομικά Στοιχεία και Αρχές Αγγειακής Προσπέλασης’** – Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου – Ιανουάριος 2015
- **Μετεκπαιδευτικά μαθήματα ‘Χειρουργική Ήπατος, Χοληφόρων και Παγκρέατος’ 2014-2015** - European HPB Association, Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Πεπτικού – Οκτώβριος 2014 – Φεβρουάριος 2015
- **2^ο Σεμινάριο «Εκπαίδευσης Εκπαιδευτών»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Νοέμβριος 2014
- **Εκπαιδευτικό Σεμινάριο ΕΜ-ΚΑΠΕΣ** – Εταιρεία Μελέτης του Καρκίνου του Πεπτικού Συστήματος – Νοέμβριος 2013
- **General HPB Postgraduate Course** – 10th E-AHPBA Congress – Μάιος 2013
- **Advanced Burn Life Support (ABLS)** – American Burn Association – Απρίλιος 2013
- **3^ο Σεμινάριο «Προηγμένης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Νοέμβριος 2012
- **Advanced Trauma Life Support (ATLS) – 8th Edition** - American College of Surgeons – Οκτώβριος 2012
- **Σεμινάριο «Πειραματικής Βιοιατρικής Έρευνας για Ιατρούς»** - Εκπαιδευτικό Συμβούλιο Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας - Οκτώβριος 2012
- **Transplantation Operative Procedures – TOP Course** – European Society for Organ Transplantation – Σεπτέμβριος 2012
- **Advanced Cardiac Life Support (ACLS)** – American College of Emergency Physicians – Οκτώβριος 2009
- **Specialist Registrar Skills Course in General Surgery** – Royal College of Surgeons of England – Ιούνιος 2009

- **Workshop «Βασικές Τεχνικές Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής»** στα πλαίσια του 9^{ου} Πανελληνίου Συνεδρίου Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής – Μάιος 2009
- **Definite Surgical Trauma Care Course (DSTC)** – International Association for Trauma Surgery and Intensive Care – Φεβρουάριος 2009
- **Advanced Trauma Life Support (ATLS) – 7th Edition** - American College of Surgeons – Οκτώβριος 2005
- Σεμινάριο συνεχιζόμενης επαγγελματικής κατάρτισης «Αντιμετώπιση ασθενών με ορθοπαιδικά προβλήματα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας», ΚΕΚ Γενικό Παναρκαδικό Νοσοκομείο Τρίπολης «Η ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΤΡΙΑ» – Μάιος 2004
- Συμμετοχή σε πολλά ελληνικά και διεθνή συνέδρια και ημερίδες
- Συμμετοχή στα μαθήματα και τις εξετάσεις της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας – Σειρά 24^η (2009) – Σειρά 25^η (2010) – Σειρά 26^η (2011) – Σειρά 27^η (2012) – Σειρά 28^η (2013)

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΣΤΟ SCI

1. **E-cadherin in gastric carcinomas: Relations with histological parameters and its prognostic value.**
Schizas D, Moris D, Michalinos A, Kanavidis P, Oikonomou D, Papalambros A, Machairas A, Liakakos T.
J BUON 2016; in press
2. **Going from darkness to gray zones of knowledge: The role of biomarkers on major adverse cardiovascular events after carotid interventions.**
Patelis N, Moris D, Schizas D, Georgopoulos S, Liakakos T.
Ann Vasc Surg 2016; in press
3. **eComment: More with less: the role of minimally invasive surgery as a bridging procedure in the treatment of Aorto-Esophageal fistula.**
Karaolani G, Schizas D, Moris D.
Interact Cardiovasc Thorac Surg 2016; in press

4. **Regarding “Prospective evaluation of postimplantation syndrome evolution on patient outcomes after endovascular aneurysm repair for abdominal aortic aneurysm”.**
Moris D, **Schizas D**, Liakakos T.
J Vasc Surg 2016; in press
5. **The value of calprotectin S100A8/A9 complex as a biomarker in colorectal cancer: a systematic review.**
Moris D, Spartalis E, Angelou A, Margonis GA, Papalambros A, Petrou A, Athanasiou A, **Schizas D**, Dimitroulis D, Felekouras E.
JBUON 2016; 21(4): 859-866
6. **Laparoscopic surgery for gastric cancer: a systematic review.**
Schizas D, Mylonas KS, Economopoulos KP, Tasigiorgos S, Patouras D, Karavokyros I, Liakakos T.
Eur Surg 2015 47;286-302
7. **Esophagogastric fistula: a rare complication of laparoscopic Nissen fundoplication.**
Gkolfakis P, Katsogridakis J, **Schizas D**, Papanikolaou IS.
Annals of Gastroenterology 2016 29,1
8. **History of the infantile hepatic hemangioma: From imaging to generating a differential diagnosis.**
Gnarra M, Behr G, Kitajewski A, Wu JK, Anupindi SA, Shawber CJ, Zavras N, **Schizas D**, Salakos C, Economopoulos KP.
World J Clin Pediatr. 2016 Aug 8;5(3):273-80
9. **Intracholecystic papillary-tubular neoplasm in a patient with choledochal cyst: a link between choledochal cyst and gallbladder cancer?**
Michalinos A, Alexandrou P, Papalambros A, Oikonomou D, Sakellariou S, Baliou E, Alexandrou A, **Schizas D**, Felekouras E.
World J Surg Oncol. 2016 Aug 2;14(1):202
10. **Early prediction of systematic inflammatory response syndrome (SIRS) after major thoracic operation should not be sneezed at, but it is not a panacea.**
Moris D, Karavokyros I, Spartalis E, Athanasiou A, **Schizas D**, Felekouras E.

- Surgery. 2016 Jun 30. pii: S0039-6060(16)30200-8
11. **Reliability and applicability of two-dimensional shear-wave elastography for the evaluation of liver stiffness.**
Varbobitis IC, Siakavellas SI, Koutsounas IS, Karagiannakis DS, Ioannidou P, Papageorgiou MV, Pavlopoulou ID, **Schizas D**, Bamias G, Vlachogiannakos I, Ladas SD, Papatheodoridis GV.
Eur J Gastroenterol Hepatol. 2016 Oct;28(10):1204-9.
 12. **Shot boundary detection in endoscopic surgery videos using a variational Bayesian framework.**
Loukas C, Nikiteas N, **Schizas D**, Georgiou E.
Int J Comput Assist Radiol Surg. 2016 Jun 11.
 13. **Cytopathologic diagnosis of fine needle aspiration biopsies of thyroid nodules.**
Misiakos EP, Margari N, Meristoudis C, Machairas N, **Schizas D**, Petropoulos K, Spathis A, Karakitsos P, Machairas A.
World J Clin Cases. 2016 Feb 16;4(2):38-48.
 14. **eComment. Mural thrombus in normal appearing aorta: Unfinished saga in uncharted waters.**
Moris D, Karaolanis G, **Schizas D**, Georgopoulos S.
Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2016 Mar;22(3):373-4.
 15. **Remote Ischemic Preconditioning May Attenuate Renal Ischemia-Reperfusion Injury in a Porcine Model of Supraceliac Aortic Cross-Clamping.**
Athanasiadis D, Kapelouzou A, Martikos G, Katsimpoulas M, **Schizas D**, Vasdekis SN, Kostakis A, Liakakos TD, Lazaris AM.
J Vasc Res. 2015;52(3):161-71
 16. **Serum profiles of M30, M65 and interleukin-17 compared with C-reactive protein in patients with mild and severe acute pancreatitis.**
Vlachos S, Tsaroucha AK, Konstantoudakis G, Papachristou F, Trypsianis G, **Schizas D**, Vaos G, Simopoulos C.
J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2014 Dec;21(12):911-8.
 17. **Ring block with levobupivacaine 0.25% and paracetamol vs. paracetamol alone in children submitted to three different surgical techniques of circumcision: A prospective randomized study.**

Zavras N, Tsamoudaki S, Christianakis E, **Schizas D**, Pikoulis E, Kyritsi H, Chrousos G.

Saudi J Anaesth. 2014 Jan;8(1):45-50.

18. An overview of laparoscopic techniques in abdominal aortic aneurysm repair.

Economopoulos KP, Martinou E, Hakimian S, **Schizas D**, Georgopoulos S, Tsigris C, Bakoyiannis CN.

J Vasc Surg. 2013 Aug;58(2):512-20.

19. A head-to-head comparison between virtual reality and physical reality simulation in training for basic skills acquisition.

Loukas C, Nikiteas N, **Schizas D**, Lahanas V, Georgiou E.

Surg Endosc. 2012 Sep;26(9):2550-8.

20. Massive uterine leiomyoma in a patient with Friedreich's ataxia: is there a possible association?

Misiakos EP, Siama E, **Schizas D**, Petropoulos C, Zavras N, Economopoulos N, Charalabopoulos A, Macheras A

Case Report Med. 2011;2011:648217.

21. Favorable outcomes with laparoscopic surgery for rectal cancer.

Liakakos T, Kopanakis K, **Schizas D**.

Surg Endosc. 2010 May;24(5):1217-8.

22. Pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasm with concomitant heterotopic pancreatic cystic neoplasia of the stomach: a case report and review of the literature.

Tsapralis D, Charalabopoulos A, Karamitopoulou E, **Schizas D**, Charalabopoulos K, Liakakos T, Macheras A.

Diagn Pathol. 2010 Jan 14;5:4.

ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΕΚΤΟΣ SCI

1. **Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: an emerging paradigm? Literature review apropos of the first case in Greece.**

Papalampros A., Vailas MG., Felekouras E., Orfanos S., Vergadis C., **Schizas D.**, Liakakos T., Griniatsos J.

Hellenic Journal of Surgery 2016 88:3, 186-192

2. **Current trends in the management of inguinal hernia in children**

Zavras N, Christou A, Misiakos E, Salakos C, Charalampopoulos A, **Schizas D**, Machairas A.

International Journal of Clinical Medicine 2014 Jan;5(13):770-777

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ - ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. Αναδυόμενο παράδειγμα; Πρώτο περιστατικό στην Ελλάδα**

Παπαλάμπρος Α., Βάϊλας Μ., Ορφανός Σ., Βεργαδής Χ., Φελέκουρας Ε., **Σχίζας Δ.**, Λιακάκος Θ., Γκρινιάτσος Ι.

*Α΄ Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Λαϊκό»,
Ακτινολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Λαϊκό»*

42^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 2016

2. **Αντιμετώπιση αορτίτιδας – συγκεκαλυμμένης ρήξης της κατιούσας θωρακικής αορτής επιπλακείσας με αορτοοισοφαγικό συρίγγιο**

Σφυρόερας Γ., **Σχίζας Δ.**, Μουλακάκης Κ., Μαντάς Γ., Κακίσης Γ.,
Βασδέκης Σ., Κλωνάρης Χ., Παπανικολάου Ι., Γερουλάκος Γ., Λιακάκος Θ.

Αγγειοχειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ 'Αττικών', Αθήνα

Α΄ Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών 'Λαϊκό', Αθήνα

Γαστρεντερολογικό Τμήμα Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική

Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ 'Αττικών', Αθήνα

15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αγγειακής και Ενδαγγειακής Χειρουργικής – Αγγειολογίας, Αθήνα, 2016

3. Λαπαροσκοπική αντιμετώπιση συνδρόμου μέσου τοξοειδούς συνδέσμου: παρουσίαση περιστατικού

Ορφανός Σ., Δημητροκάλλης Ν., Αγγέλου Α., **Σχίζας Δ.**, Μπακογιάννης Χ., Διαμαντής Θ., Λιακάκος Θ.

Α' Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα
11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λαπαροενδοσκοπικής Χειρουργικής, Αθήνα, 2015

4. Σύγκριση εγχειρητικών χρόνων ενίσχυσης της γραμμής συρραφής σε λαπαροσκοπική επιμήκη γαστρεκτομή: δισδιάστατη όραση, τρισδιάστατη όραση ή τρισδιάστατη όραση του DaVinci?

Ορφανός Σ., Αγγέλου Α., Σακαρέλλος Π., Βάιλας Μ., Σίνος Γ., **Σχίζας Δ.**, Αλεξάνδρου Α., Διαμαντής Θ., Λιακάκος Θ.

Α' Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Λαϊκό», Αθήνα
9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής της Παχυσαρκίας, Λάρισα, 2015

5. Παράγοντες που επηρεάζουν τη ζήτηση υπηρεσιών υγείας σε δημόσιο και ιδιωτικό τομέα στην Ελλάδα της κρίσης

Σχίζας Δ., Βασιλείου Α., Καναβίδης Π., Μπαρλαμπά Δ., Μπαρλαμπά Κ., Παπανικολάου Β.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ'

Ευρωκλινική Αθηνών

Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τη Διοίκηση, τα Οικονομικά και τις Πολιτικές της Υγείας, Αθήνα, 2014

6. Χειρουργικές επεμβάσεις και αποτελέσματα σε ενήλικες ασθενείς με πρωκτικά συρίγγια

Χαραλαμπόπουλος Α., **Σχίζας Δ.**, Ντόμη Β., Καπετανάκης Ε., Ροδίτης Κ., Σωτηρόπουλος Δ., Μπακόπουλος Α., Μαχαίρας Α.

ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Αθήνα

39^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 2013

7. Αχαλασία οισοφάγου – επανεπέμβαση στο ανώτερο πεπτικό

Μπισταράκης Δ., Σωτηρόπουλος Δ., **Σχίζας Δ.**, Ντόμη Β., Κριβάν Σ.,

Μπακόπουλος Α., Λιακάκος Θ.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ'

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2012

8. Αποφρακτικός ειλεός: αίτια, κλινική εικόνα, αντιμετώπιση

Σωτηρόπουλος Δ., **Σχίζας Δ.**, Μπακόπουλος Α., Τζέπη Η., Μισιακός Ε.,
Μαρτίκος Γ., Χαραλαμπίδης Α., Μαχαίρας Α.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Αθήνα

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2012

**9. Η Αμυλοείδωση του ήπατος ως σπάνιο αίτιο εμφάνισης ανώδυνου
αποφρακτικού ικτέρου μετά λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή**

Μισιακός Ε., Ροδίτης Κ., **Σχίζας Δ.**, Πετρόπουλος Κ., Κριβάν Σ., Πατάπης
Π., Ζάβρας Ν., Μαχαίρας Α.

*Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Ιατρική Σχολή
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2012

**10. Παραγαγγλίωμα δωδεκαδακτύλου : σπάνιος νευροενδοκρινής
όγκος**

Κριβάν Σ., Τσαπραλής Δ., Μισιακός Ε., **Σχίζας Δ.**, Τζέπη Η., Ντόμη Β.,
Μαχαίρας Α.

*Γ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Χαιδάρι,
Αθήνα*

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2012

**11. Χειρουργική αντιμετώπιση μεσεντερίου ισχαιμίας. Εμπειρία
πενταετίας 2007-2012**

Ροδίτης Κ., **Σχίζας Δ.**, Πετρόπουλος Κ., Κριβάν Σ., Μαστοράκη Σ.,
Μισιακός Ε., Λάζαρης Α., Μαχαίρας Α.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Αθήνα

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2012

**12. Επείγουσα χειρουργική αντιμετώπιση αιμορραγίας από
αορτοεντερική επικοινωνία : η 6ετής εμπειρία της κλινικής μας**

Μαστοράκη Σ., Καρούκη Μ., Σερέτης Κ., **Σχίζας Δ.**, Σωτηρόπουλος Δ.,
Αθανασιάδης Δ., Μαρτίκος Γ., Λάζαρης Α., Βασδέκης Σ., Μαχαίρας Α.

*Αγγειοχειρουργική Μονάδα, Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ
Αττικόν, Αθήνα*

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2012

13. Γιγάντιος ομφάλιος λώρος: περιγραφή μιας σπάνιας κλινικής οντότητας

Καψαμπέλη Ε., Σίδερη Β., Αλεξοπούλου Ε., **Σχίζας Δ.**, Σωτηρόπουλος Δ., Ζάβρας Ν.

Γ' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Β' Εργαστήριο Ακτινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Γ' Χειρουργική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

3^η Παιδοχειρουργική Διημερίδα «ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΟΓΙΑΤΖΗΣ», Αθήνα, 2012

14. Λαπαροσκοπική αποκατάσταση βουβωνοκήλης: πρώιμα αποτελέσματα

Μισιακός Ε., Πετρόπουλος Κ., Τσαπραλής Δ., Μπισταράκης Δ., **Σχίζας Δ.**, Πατάπης Π., Λιακάκος Θ., Μαχαίρας Α.

Γ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αττικό Νοσοκομείο

27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2010

15. Ατρησία παρθενικού υμένα σε νεογνό

Ζάβρας Ν., **Σχίζας Δ.**, Πετρόπουλος Κ., Σαλάκος Χ.

Γ' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο 'ΑΤΤΙΚΟ', Αθήνα

27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2010

16. Χολαγγειακή κρίση σε έδαφος ραγείσας εχίνοκόκκου κύστεως στα χοληφόρα

Σχίζας Δ., Τσαπραλής Δ., Τζέπη Η., Μαχαίρας Ν., Μισιακός Ε., Μαχαίρας Α.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Αθήνα

27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2010

17. Εντοπισμένη νόσος Caroli με συνοδό ενδοηπατική λιθίαση

Κριβάν Σ., **Σχίζας Δ.**, Μαρτίκος Γ., Πατάπης Π., Πετρόπουλος Κ., Χαραλαμπόπουλος Αν., Καρατζάς Γ.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Αθήνα

27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2010

18. Κυστικά νεοπλάσματα παγκρέατος – Εμπειρία 6 ετών

Σχίζας Δ., Μπακόπουλος Α., Μπισταράκης Δ., Τσαπραλής Δ., Μαχαίρας Α., Καρατζάς Γ.

*Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, ΠΓΝ 'ΑΤΤΙΚΟΝ', Αθήνα
10^η Πανελλήνια Συνάντηση Χειρουργικής Ήπατος – Χοληφόρων –
Παγκρέατος, Αλεξανδρούπολη, 2010*

19. Μέτρα για τον έλεγχο των λοιμώξεων στο χειρουργείο

Τσαμουδάκη Σ., Αλεξανδρή Θ., **Σχίζας Δ.**, Χαραλαμπόπουλος Α.,
Ζάβρας Ν.

*Νοσηλευτική Υπηρεσία Γενικού Νοσοκομείου Παίδων Πεντέλης, Αθήνα
Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
Αττικό, Αθήνα*

28^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παίδων, Ιωάννινα, 2010

20. Χειρουργική αντιμετώπιση νευροενδοκρινικού όγκου του ορθού

Χαραλαμπόπουλος Α., Κριβάν Σ., **Σχίζας Δ.**, Papagrigoiriadis S.

Ευγενίδειο Θεραπευτήριο Ίδρυμα Πανεπιστημίου Αθηνών

*Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Αθηνών, «Αττικόν» Νοσοκομείο
King's College Hospital, London, UK., Department of General/Colorectal
Surgery*

2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευροενδοκρινών Όγκων, Λουτράκι, 2009

**21. Σύγκριση μεθόδων πλαστικής αποκατάστασης βουβωνοκήλης, με
τοποθέτηση πλέγματος onlay κατά Lichtenstein και sublay κατά
Pelissier. Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη**

Μαχαίρας Α., Μισιακός Ε., **Σχίζας Δ.**, Κοπανάκης Κ., Μπισταράκης Δ.,
Πατάπης Π., Πετρόπουλος Κ., Μαχαίρας Ν., Λιακάκος Θ.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικόν»

26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2008

22. Κυστικά νεοπλάσματα παγκρέατος

Καρατζάς Γ., Πατάπης Π., Μισιακός Ε., Τσαπραλής Δ., Μπισταράκης Δ.,
Κοπανάκης Κ., Χαραλαμπόπουλος Αλ., **Σχίζας Δ.**, Λιακάκος Θ.,
Μαχαίρας Α.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «Αττικόν»

26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2008

**23. Χειρουργική αντιμετώπιση χοληδοχοκήλης με κλινική εμφάνιση
οξείας χολοκυστίτιδας**

Καρατζάς Γ., Πετρόπουλος Κ., Τσαπραλής Δ., **Σχίζας Δ.**,
Χαραλαμπόπουλος Αλ., Μαχαίρας Α.

ΠΓΝ «ΑΤΤΙΚΟΝ»

26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2008

24. Καρκινοειδές παγκρέατος, ένας σπάνιος όγκος. Παρουσίαση περιστατικού και βιβλιογραφική ανασκόπηση

Μαχαίρας Α., Μισιακός Ε., **Σχίζας Δ.**, Χαραλαμπόπουλος Αλ., Λιακάκος Θ., Καρατζάς Γ.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική, Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2008

25. Perioperative morbidity related with adjuvant chemoradiotherapy in patients with low rectal cancer. Our experience over a two-year period

Korpanakis K., Macheras A., Charalabopoulos A., Bistarakis D., Xylardistos P., **Shizas D.**, Petropoulos K., Bakopoulos A., Liakakos T.
3rd Academic Department of Surgery, "ATTIKON" Hospital, University of Athens, Greece

Colorectal Games, Rethymnon, Crete, Greece, 2008

26. Χειρουργική αντιμετώπιση επιθετικού αγγειομυξώματος μηρού

Χαραλαμπόπουλος Α., Λιακάκος Θ., Τσαπραλής Δ., Μπισταράκης Δ., Χαραλαμπόπουλος Αλ., **Σχίζας Δ.**, Φωτιάδης Κ., Καρατζάς Γ.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Αθηνών, Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2006

27. Χειρουργική αντιμετώπιση βρογχοκηλών

Λιακάκος Θ., Χαραλαμπόπουλος Α., Ξυλαρδιστός Π., **Σχίζας Δ.**, Χαραλαμπόπουλος Αλ., Θεοδώρου Σ., Κοπανάκης Κ., Καρατζάς Γ.

Γ' Πανεπιστημιακή Χειρουργική Κλινική Αθηνών

25^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, 2006

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ – ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Pancreatic cystic neoplasms - 10 year experience**

Krivan S., Misiakos E., **Schizas D.**, Machairas N., Sotiropoulos D., Patapis P., Machairas A.

3rd Surgical Department, Attikon University Hospital, Greece,

2nd Surgical Department, Laiko University Hospital, Greece

12TH World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Sao Paolo, Brazil, 2016

2. **Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: 5-years results**

Mpaili E., Alexandrou A., Orfanos S., Vailas M., Diamantis T., **Sxizas D.**, Liakakos T.

1st Department of Surgery, Laikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens

24th International congress of the European Association for Endoscopic Surgery (E.A.E.S.), Amsterdam, The Netherlands, 2016

3. **Robotic sleeve gastrectomy for morbid obesity: report of a 5 year experience**

Orfanos S., Alexandrou A., Mpaili E., Vailas M., Diamantis T., **Sxizas D.**, Liakakos T.

1st Department of Surgery, Laikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens

European Obesity Summit (EOS), Gothenburg, Sweden, 2016

4. **Metastatic squamous cell lung carcinoma to the pancreas. A rare case**

Schizas D., Ntomi V., Krivan S., Tsapralis D., Misiakos E., Zavras N. Machairas A.

Attikon University Hospital, Greece

10th Congress of European-African Hepato Pancreato Biliary Association, Belgrade, Serbia, 2013

5. Decomposing laparoscopic competence in a virtual reality simulation

Loukas C, Nikiteas N, Kanakis M, **Schizas D**, Katsakos I, Georgiou E.
University of Athens, School of Medicine, Athens, Greece
The 3rd Annual Meeting of the Consortium of ACS-Accredited Education Institutes, Chicago, Illinois, 2010

6. Transinguinal preperitoneal repair with the Polysoft patch versus Lichtenstein repair: a prospective randomized study

Schizas D., Tsapralis D., Charalambopoulos Al., Charalambopoulos An., Martikos G., Macheras A.
Attikon University Hospital of Athens, Athens, Greece
4th International Hernia Congress, Joint Meeting of the AHS and EHS, Berlin, Germany, 2009

7. Surgical management of colon and rectum cancer on emergency conditions

Kotsifas Th, Vamvakas P, Nikolaidou G, Agalianos C, Sikalias N, **Sxizas D**, Sfiniadakis G.
Department of General Surgery, Naval Hospital of Crete
10th Congress of Balkan Military Medical Committee, Varna, Bulgaria, 2005

8. Laparoscopic cholecystectomy. The gold standard for all patients

Vamvakas P., Kotsifas Th., Nikolaidou G., Agalianos C., Menis M., Tsibinos M, **Sxizas D.**
Department of General Surgery, Naval Hospital of Crete
10th Congress of Balkan Military Medical Committee, Varna, Bulgaria, 2005

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

- **ΑΓΓΛΙΚΑ**

- GCE O' LEVEL in English Language – University of London
- Certificate of Proficiency in English – University of Cambridge

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- Ιανουάριος 2016 – Σήμερα **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ ΣΤΗΝ Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, «ΛΑΪΚΟ» ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**
- Σεπτέμβριος 2014 – Δεκέμβριος 2015 **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΣΥΝΕΡΓΑΤΗΣ ΣΤΗΝ Α΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, «ΛΑΪΚΟ» ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**
- Σεπτέμβριος 2013 – Δεκέμβριος 2015 **ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΣ ΥΠΟΤΡΟΦΟΣ ΣΤΗ Γ΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»**
- Μάρτιος 2012 – Μάρτιος 2013 **ΠΑΡΑΤΑΣΗ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΗ Γ΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»**
- Ιούνιος 2006 – Μάρτιος 2012 **ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΓΕΝΙΚΗΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΣΤΗ Γ΄ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»**

- Απρίλιος 2011 –
Αύγουστος 2011
- HONORARY SpR (ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΑΔΕΙΑ ΚΕ.Σ.Υ.)
LIVER UNIT- DEPARTMENT OF HEPATOBILIARY
AND PANCREATIC SURGERY KING'S COLLEGE
HOSPITAL, LONDON**
- Οκτώβριος 2004 –
Οκτώβριος 2005
- ΣΤΡΑΤΙΩΤΙΚΗ ΘΗΤΕΙΑ – ΠΟΛΕΜΙΚΟ ΝΑΥΤΙΚΟ –
ΝΑΥΤΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ – ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ
ΚΛΙΝΙΚΗ**
- Φεβρουάριος 2003 –
Οκτώβριος 2004
- ΕΚΠΛΗΡΩΣΗ ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΗΣ ΥΠΗΡΕΣΙΑΣ
ΥΠΑΙΘΡΟΥ (ΑΓΡΟΤΙΚΟ)**
- 3 ΜΗΝΕΣ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ
ΝΟΜΑΡΧΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΤΡΙΠΟΛΗΣ Ή
ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΤΡΙΑ΄΄
 - 17 ΜΗΝΕΣ ΣΤΟ Κ.Υ. ΤΡΟΠΑΙΩΝ – Ν. ΑΡΚΑΔΙΑΣ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Πλήθος ερευνητικών μελετών προσπαθούν να καταδείξουν συσχέτιση της βιολογικής συμπεριφοράς του γαστρικού καρκίνου με δείκτες οι οποίοι σηματοδοτούν διάφορα μοριακά μονοπάτια. Ένα τέτοιο μονοπάτι συνιστά ουσιαστικά το φαινόμενο της «επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετατροπής». Πρόκειται για διαδικασία κατά την οποία τα επιθηλιακά κύτταρα εμφανίζουν μείωση των μεσοκυττάρων συνδέσεων και αποκτούν μεταναστευτικές ινοβλαστοειδείς ιδιότητες. Η νεοαποκτηθείσα αυτή ιδιότητα θεωρείται ότι συμβάλλει καθοριστικά στο διηθητικό δυναμικό αλλά και στην ικανότητα μετάστασης των καρκινικών κυττάρων.

Η κλινική σημασία του φαινομένου της «επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετατροπής» έχει επιβεβαιωθεί σε αρκετούς τύπους καρκίνου στον άνθρωπο. Εξάλλου, αντίστοιχες μελέτες υπάρχουν και για τον γαστρικό καρκίνο, χωρίς όμως να έχει αναδειχθεί επαρκώς η συσχέτιση των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαδικασία της «επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετατροπής» και των κλινικών παραμέτρων των ασθενών με καρκίνο στομάχου.

Στην παρούσα μελέτη διερευνήσαμε τη σχέση της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης πρωτεϊνών που εμπλέκονται στη διαδικασία της «επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετατροπής» όπως είναι η claudin 4, η e-cadherin και το CD44 με κλινικές παραμέτρους σε ασθενείς με καρκίνο στομάχου και οισοφάγου.

Στο πρώτο μέρος, θα γίνει εκτενής ανασκόπηση της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας όσον αφορά τον καρκίνο του στομάχου, τον καρκίνο του οισοφάγου, το φαινόμενο της «επιθηλιακής-μεσεγχυματικής μετατροπής» και τα μόρια claudin 4, e-cadherin, CD44 και τον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki67.

Στο δεύτερο μέρος θα γίνει παρουσίαση της μελέτης που αποτελεί αντικείμενο αυτής της διδακτορικής διατριβής. Κατ' αρχήν θα παρουσιαστεί αναλυτικά το δείγμα, η μεθοδολογία και οι παράμετροι εκείνες που

επελέγησαν προς στατιστική επεξεργασία. Ακολούθως θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα και η ανάλυσή τους. Τέλος, θα επιχειρηθεί η συζήτηση των ευρημάτων σε σχέση με την τρέχουσα βιβλιογραφία και υπό το πρίσμα της πιθανής κλινικής σημασίας τους.

A.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A.1 Καρκίνος στομάχου

A.1.1 Εμβρυολογία Στομάχου

Το πεπτικό σύστημα προέρχεται από το ενδόδερμα και το σπλαγχοπλευρικό μεσόδερμα. Σχηματίζεται από την κεφαλουραία κάμψη του εμβρύου και την ανάπτυξη των πλαγίων πτυχών στα χείλη του εμβρυϊκού δίσκου. Τα τμήματα του αρχέγονου εντέρου (πρόσθιο, μέσο και οπίσθιο) αναγνωρίζονται από την 4η εμβρυϊκή εβδομάδα.

Ο στόμαχος αρχίζει να αναπτύσσεται την 4η εμβρυϊκή εβδομάδα ως ατρακτοειδής διεύρυνση του ουραίου τμήματος του προσθίου εντέρου. Τα χείλη του στομάχου συνάπτονται με το ραχιαίο και το κοιλιακό τοίχωμα, μέσω του ραχιαίου και του κοιλιακού μεσεντερίου αντίστοιχα. Το οπίσθιο χείλος της αρχικής καταβολής αναπτύσσεται ταχύτερα, γίνεται κυρτό και σχηματίζει το μείζον τόξο του στομάχου, ενώ το πρόσθιο χείλος γίνεται κοίλο και σχηματίζει το έλασσον τόξο. Ο πυθμένας του στομάχου εμφανίζεται ως διάταση του άνω άκρου του. Στο στάδιο αυτό, ο στόμαχος έχει δεξιά και αριστερή επιφάνεια, στις οποίες απολήγουν αντίστοιχα το δεξιό και το αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο. Με την έντονη ανάπτυξη του ραχιαίου χείλους του οργάνου καθώς και την ανάπτυξη του ήπατος, το κοιλιακό χείλος του στομάχου στρέφεται βαθμιαία προς τα δεξιά έτσι ώστε η αριστερή επιφάνεια φέρεται προς τα εμπρός και η δεξιά προς τα πίσω. Παρόμοια αλλαγή γίνεται στη θέση του κοιλιακού και του ραχιαίου μεσεντερίου. Το τελευταίο έλκεται προς τα αριστερά και συμμετέχει με την οπίσθια επιφάνεια του στομάχου στο σχηματισμό του επιπλοϊκού θυλάκου.

A.1.2 Ανατομία Στομάχου

Ο στόμαχος αποτελεί τη συνέχεια προς τα κάτω του οισοφάγου και την πιο διευρυμένη μοίρα του εντερικού σωλήνα. Ανήκει στα όργανα της άνω κοιλίας και βρίσκεται στο αριστερό υποχόνδριο, στο ιδίως επιγάστριο, στην ομφαλική χώρα και κάτω από τον αριστερό θόλο του διαφράγματος. Χρησιμεύει για την πέψη των τροφών, οι οποίες αποδομούνται σε απλούστερες ουσίες, με τη δράση των γαστρικών υγρών, που εκκρίνονται από τους αδένες του, ενώ με τις περισταλτικές κινήσεις του μυϊκού χιτώνα του, το περιεχόμενο του στομάχου φέρεται προς το λεπτό έντερο. Οι διαστάσεις και η χωρητικότητα του στομάχου ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τις συνήθειες κάθε ατόμου. Το μήκος του ανέρχεται σε 25 μέχρι 30 εκ., και το πλάτος της καρδιακής μοίρας του σε 8 μέχρι 10 εκ. και της πυλωρικής σε 4 μέχρι 5 εκ. Η χωρητικότητα του στομάχου κυμαίνεται από 500 μέχρι 2.500 ml.

Ο στόμαχος, από περιγραφική άποψη, εμφανίζει δύο στόμια, το οισοφαγικό (καρδιακό) και το πυλωρικό (12/δακτυλικό), δύο επιφάνειες (πρόσθια και οπίσθια) και δύο χείλη, το μικρό και το μεγάλο τόξο του.

Οισοφαγικό στόμιο. Ο οισοφάγος, αφού περάσει το ομώνυμο τρήμα του διαφράγματος, μεταπίπτει απότομα από το οισοφαγικό στόμιο στο στομάχο. Το οισοφαγικό στόμιο, με το οποίο ο στόμαχος επικοινωνεί με τον οισοφάγο, αντιστοιχεί εσωτερικά στην οδοντωτή γραμμή και εξωτερικά στην καρδιακή εντομή. Η εντομή αυτή βρίσκεται αριστερά από το κάτω άκρο του οισοφάγου και χωρίζει αυτόν από το θόλο του στομάχου. Αντίστοιχα προς την καρδιακή εντομή, εσωτερικά, παράγεται η καρδιακή πτυχή.

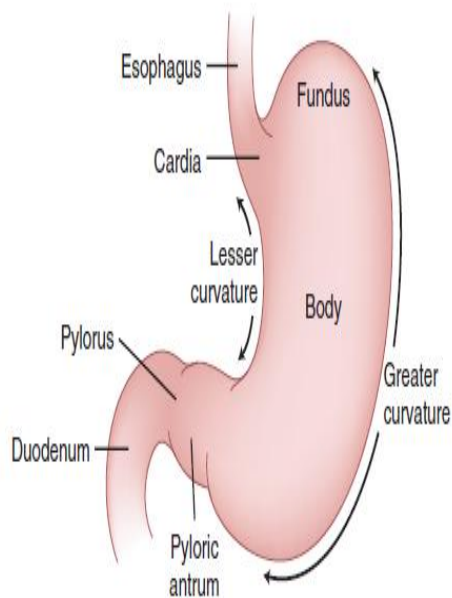
Πυλωρικό στόμιο. Με το στόμιο αυτό, το οποίο αποτελεί το όριο της πυλωρικής μοίρας του στομάχου και της πρώτης μοίρας του 12/λου, ο στόμαχος επικοινωνεί προς τα κάτω με το λεπτό έντερο (12/λο). Το στόμιο αυτό αφορίζεται εξωτερικά από κυκλοτερή αύλακα, την πυλωρική, στην οποία πορεύεται η πυλωρική φλέβα. Η πυλωρική φλέβα είναι δυνατόν να χρησιμεύσει στο χειρουργό σαν οδηγό σημείο για τον καθορισμό των ορίων μεταξύ του στομάχου και του 12/λου. Το πυλωρικό στόμιο αφορίζεται εσωτερικά από κυκλοτερές έπαρμα, την πυλωρική βαλβίδα.

Επιφάνειες – χείλη. Οι επιφάνειες του στομάχου είναι δύο (πρόσθια και οπίσθια) και χωρίζονται η μία από την άλλη από δύο τοξοειδή χείλη, το έλασσον και το μείζον τόξο του στομάχου. Το έλασσον τόξο ή άνω χείλος του στομάχου αποτελεί τη συνέχεια προς τα κάτω και δεξιά του οισοφάγου και εκτείνεται από το καρδιακό άκρο του στομάχου μέχρι τον πυλωρό του. Κατά τη διαδρομή του περιγράφει τόξο, του οποίου το βαθύτερο μέρος σχηματίζει τη γωνιαία εντομή. Κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου προσφύεται το έλασσον επίπλουν. Το μείζον τόξο ή κάτω χείλος του στομάχου αποτελεί τη συνέχεια προς τα κάτω και αριστερά του οισοφάγου και εκτείνεται από τον πυθμένα της καρδιακής εντομής μέχρι τον πυλωρό. Κατά μήκος του τόξου αυτού και αριστερά του θόλου του στομάχου, προσφύεται ο γαστροσπληνικός σύνδεσμος και κατά τη λοιπή έκταση του τόξου το μεγάλο (μείζον) επίπλουν.

Μοίρες του στομάχου. Ο στόμαχος διαιρείται σε τρεις μοίρες, την καρδιακή μοίρα, τον ιδίως στόμαχο (πεπτήρια μοίρα) και τον πυλωρικό στόμαχο (εξωστήρια μοίρα). Σαν όριο των δύο τελευταίων μοιρών του στομάχου χρησιμεύει η γωνιαία εντομή, που βρίσκεται στο έλασσον τόξο. Η εντομή αυτή σχηματίζεται και διατηρείται από δύο ισχυρές ινώδεις δεσμίδες, οι οποίες αποτελούν παχύνσεις του υπορογονίου συνδετικού ιστού του στομάχου. Λόγω αυτής της εντομής και του σχήματος του στομάχου, που είναι σαν άγκιστρο ή σαν γράμμα J, το περιεχόμενο του στομάχου, στην όρθια στάση του κορμού, δε φέρεται προς τον πυλωρό, αλλά προς τα κάτω, απέναντι από τη γωνιαία εντομή, στην περιοχή η οποία ονομάζεται πυλωρικό άντρο. Το πυλωρικό άντρο είναι η πιο χαμηλή μοίρα του στομάχου. Η καρδιακή μοίρα εκτείνεται επί μήκους 1-4εκ., σαν κυκλική ζώνη, κάτω από την οδοντωτή γραμμή. Ο ιδίως στόμαχος υποδιαιρείται στο θόλο και το σώμα. Ο θόλος περιέχει συνήθως τον αέρα που έχει καταποθεί μαζί με τις τροφές (γαστρική φυσαλίδα ή αεροθάλαμος των ακτινολόγων). Ο πυλωρικός στόμαχος φέρεται προς τα δεξιά και καταλαμβάνει 3-4εκ. επί του μείζονος και 5εκ. επί του ελάσσονος τόξου από την πυλωρική βαλβίδα. Αντιπροσωπεύει το 15% της επιφανείας του στομάχου και υποδιαιρείται στο πυλωρικό άντρο και τον πυλωρικό σωλήνα. Το πυλωρικό άντρο αποτελεί το μέρος του στομάχου που βρίσκεται προς τα κάτω και μπροστά.

Θέση και σχήμα. Η θέση και η μορφή του στομάχου εμφανίζουν μεγάλες ποικιλίες στα διάφορα άτομα και στο ίδιο άτομο κατά τις διάφορες ώρες της ημέρας. Αυτές οι ποικιλίες εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, μερικοί από τους οποίους είναι οι πιο κάτω:

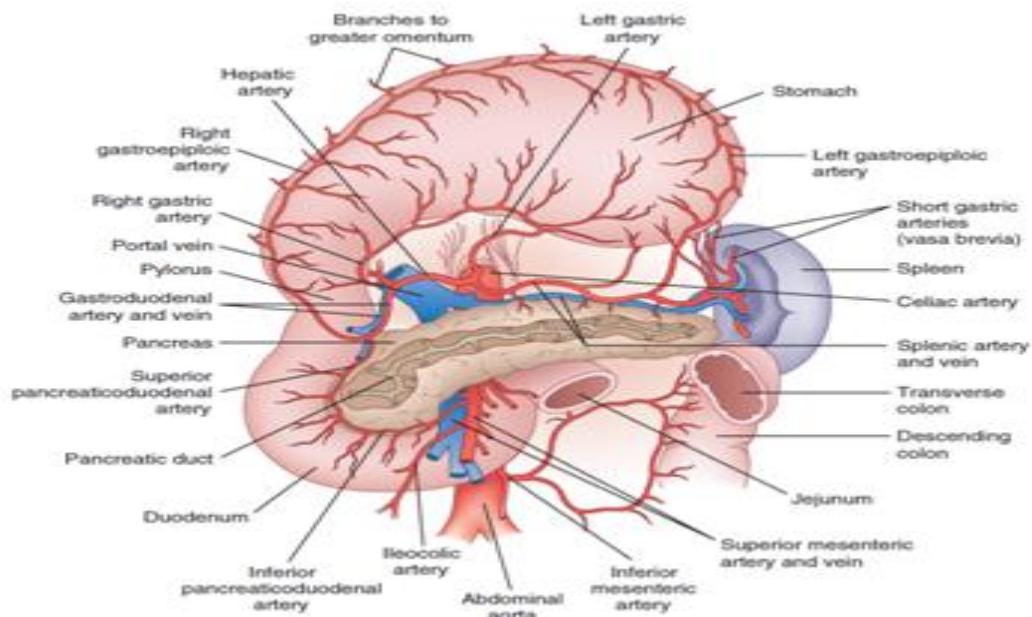
- 1) Ο τόνος του στομάχου.
- 2) Ο βαθμός της πληρότητας του στομάχου.
- 3) Η στάση του ατόμου επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τη θέση και τη μορφή του στομάχου.
- 4) Οι αναπνευστικές κινήσεις του διαφράγματος, ο τόνος των κοιλιακών μυών και η θέση των παρακείμενων οργάνων, όταν αυτά βρίσκονται σε άλλη θέση από τη φυσιολογική. (εικόνα 1)



Εικόνα 1: Φυσιολογική ανατομία στομάχου

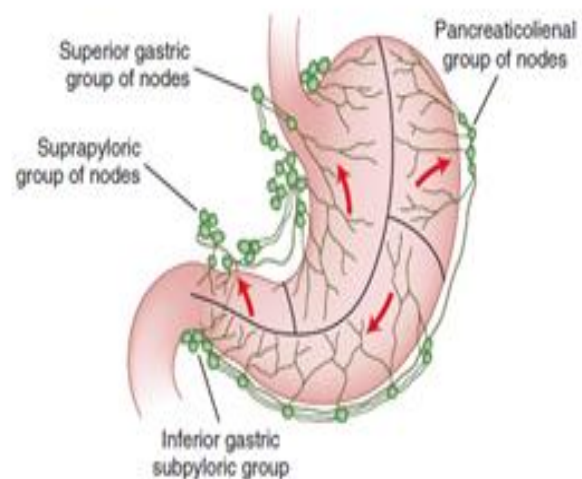
Στην αγγείωση του στομάχου μετέχουν οι πιο κάτω αρτηρίες: α) η δεξιά γαστρική (κλάδος της κοινής ηπατικής) β) η αριστερή γαστρική (κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας) γ) η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή (κλάδος της γαστροδωδεκαδακτυλικής) δ) η αριστερή γαστροεπιπλοϊκή (κλάδος της σπληνικής) και ε) οι βραχείες γαστρικές (4-5 κλάδοι της σπληνικής). Οι γαστρικές (δεξιά – αριστερή) αρτηρίες φέρονται και αναστομώνονται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου, οι γαστροεπιπλοϊκές (δεξιά – αριστερή) αρτηρίες φέρονται και αναστομώνονται κατά μήκος του μείζονος τόξου του στομάχου και οι βραχείες γαστρικές φέρονται εντός του γαστροσπληνικού συνδέσμου και διανέμονται στο θόλο του στομάχου. Οι κλάδοι των αρτηριών του στομάχου αναστομώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν το υπορογόνο και υποβλενογόνο αρτηριακό δίκτυο. Επιπλέον στον βλενογόνο του στομάχου σχηματίζονται αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Οι φλέβες του στομάχου, ομώνυμες με τις αρτηρίες, εκβάλλουν στο πυλαίο φλεβικό σύστημα. Μερικές από τις φλέβες της καρδιακής μοίρας αναστομώνονται με τις κατώτερες οισοφαγικές φλέβες. Το

αίμα των φλεβών αυτών φέρεται στην κυκλοφορία της άνω κοίλης φλέβας με την άζυγη φλέβα. (εικόνα 2)



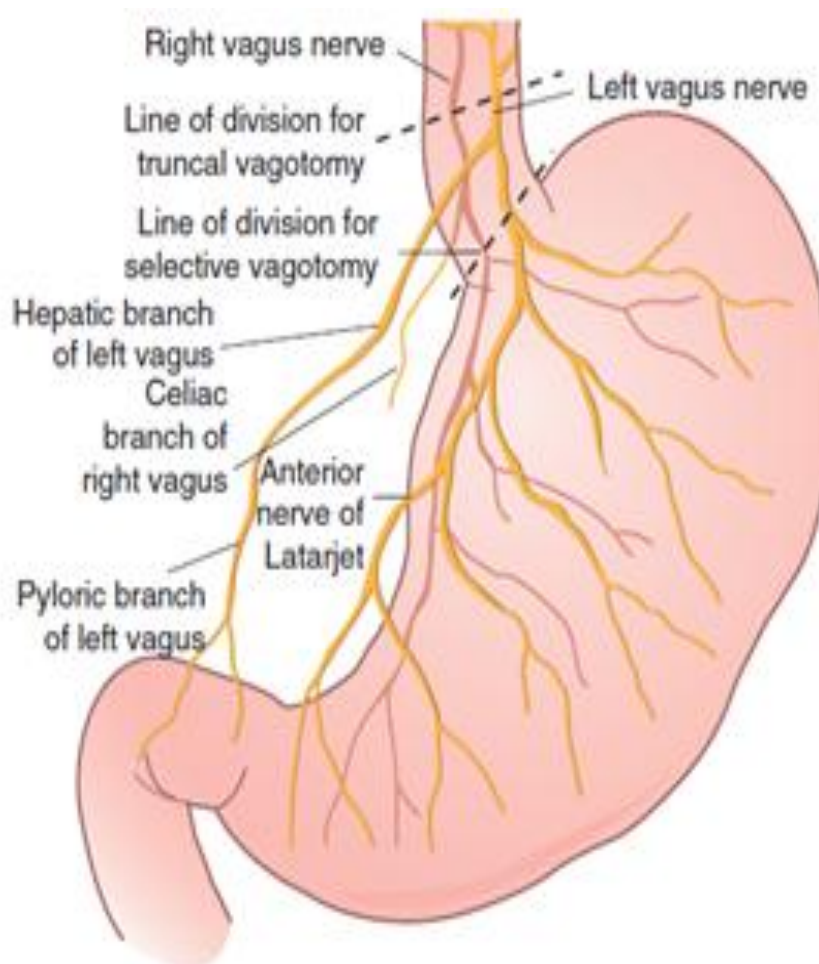
Εικόνα 2: Φυσιολογική αγγείωση στομάχου

Τα λεμφαγγεία απάγουν τη λέμφο του στομάχου προς τέσσερις κυρίως περιοχές. Τα λεμφαγγεία από την καρδιακή μοίρα και την μεγαλύτερη περιοχή (πρόσθια – οπίσθια επιφάνεια) του ελάσσονος τόξου φέρονται στα αριστερά γαστρικά λεμφογάγγλια. Τα λεμφαγγεία από τον πυλωρό και το άπω έλασσον τόξο, στα δεξιά γαστρικά και τα ηπατικά λεμφογάγγλια. Η λέμφος από το εγγύς τμήμα του μείζονος τόξου απάγεται προς τους παγκρεατοσπληνικούς λεμφαδένες, στην πύλη του σπληνός. Τέλος το άπω τμήμα του μείζονος τόξου απάγεται προς τους δεξιούς γαστρεπιπλοϊκούς λεμφαδένες στο μείζον επίπλουν και τους πυλωρικούς λεμφαδένες στην κεφαλή του παγκρέατος. (εικόνα 3)



Εικόνα 3: Λεμφική αποχέτευση στομάχου

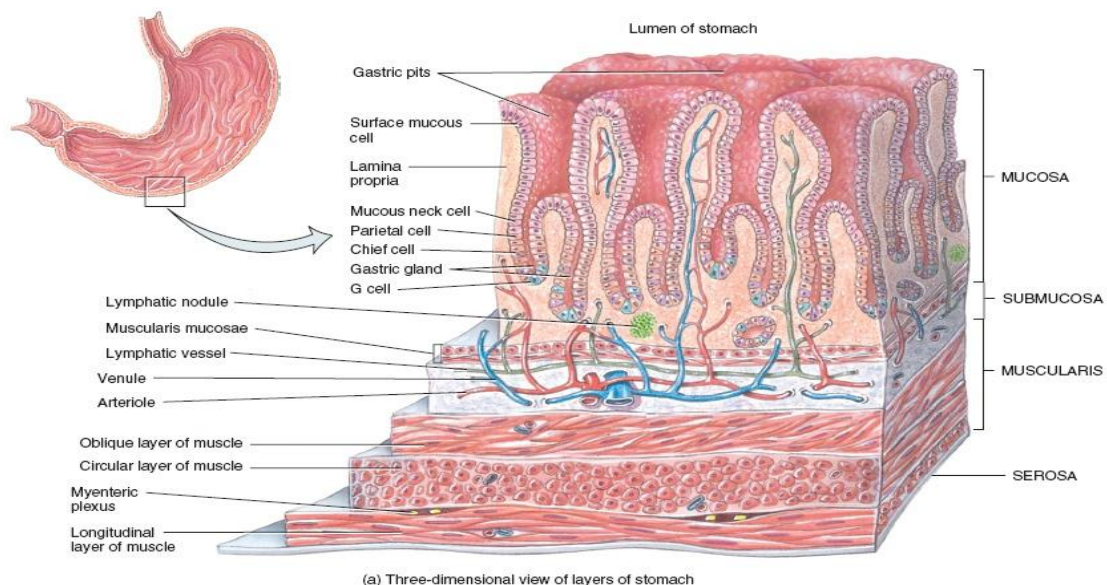
Ο στόμαχος νευρώνεται από παρασυμπαθητικές ίνες (με τα πνευμονογαστρικά νεύρα) και από συμπαθητικές ίνες από το κοιλιάκο πλέγμα. Οι ίνες από τα νεύρα αυτά διανέμονται κάτω από τον ορογόνο (περιτόναιο) χιτώνα του στομάχου, όπου σχηματίζονται το πρόσθιο και οπίσθιο γαστρικό πλέγμα (υπορογόνια πλέγματα). Από τα πλέγματα αυτά εκπορεύονται άλλα δύο ενδοτοίχια γαγγλιοφόρα πλέγματα, το μεντερικό πλέγμα του Auerbach για το μυϊκό χιτώνα και το υποβλεννογόνο πλέγμα του Meissner για τον βλεννογόνο του στομάχου και ιδιαίτερα για τους αδένες του. Ειδικότερα, οι συμπαθητικές ίνες αναστέλλουν τις περισταλτικές κινήσεις και την έκκριση των αδένων του στομάχου ενώ αντίθετα οι παρασυμπαθητικές ίνες τις ευοδώνουν. (εικόνα 4)



Εικόνα 4: Φυσιολογική νεύρωση στομάχου

A.1.3 Ιστολογία Στομάχου

Το γαστρικό τοίχωμα από έξω προς τα μέσα αποτελείται από τέσσερις χιτώνες, τον ορογόνο, το μυϊκό, τον υποβλεννογόνο και το βλεννογόνο. Ο ορογόνος περιβάλλει το στομάχο σε όλη του σχεδόν την έκταση, εκτός από τις περιοχές προσφύσεως των δύο επιπλόων, κατά μήκος του ελάσσονος και μείζονος τόξου. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες, που διατάσσονται σε τρεις στιβάδες: την έξω επιμήκη, τη μέση κυκλοτερή και την έσω λοξή. Οι μυϊκές ίνες της έσω κυκλοτερούς στιβάδας σχηματίζουν τον πυλωρικό σφιγκτήρα, στην γαστροδωδεκαδακτυλική συμβολή. Το μυσεντερικό πλέγμα του Auerbach εντοπίζεται μεταξύ της κυκλοτερούς και της επιμήκους μυϊκής στιβάδας. Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό με πολλές ελαστικές ίνες και περικλείει αρτηριακά, φλεβικά, λεμφαγγειακά πλέγματα καθώς και το νευρικό υποβλεννογόνο πλέγμα του Meissner, χωρίζεται με τη λεπτή βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα από το βλεννογόνο και προκαλεί τις εφήμερες βλεννογονικές πτυχές. Οι βλεννογονικές πτυχές, οι οποίες διατρέχουν επιμήκως, σχηματίζουν στο έλασσον τόξο την καλούμενη γαστρική οδό. Αναγνωρίζονται τρεις κύριοι τύποι γαστρικού βλεννογόνου με μεταβατικές ενδιάμεσες ζώνες: καρδιακός, θόλου και πυλωρικός, οι οποίοι αντιστοιχούν σε γενικές γραμμές στις μοίρες του στομάχου: καρδία, θόλος, σώμα, πυλωρικό άντρο και πυλωρός. (εικόνα 5)

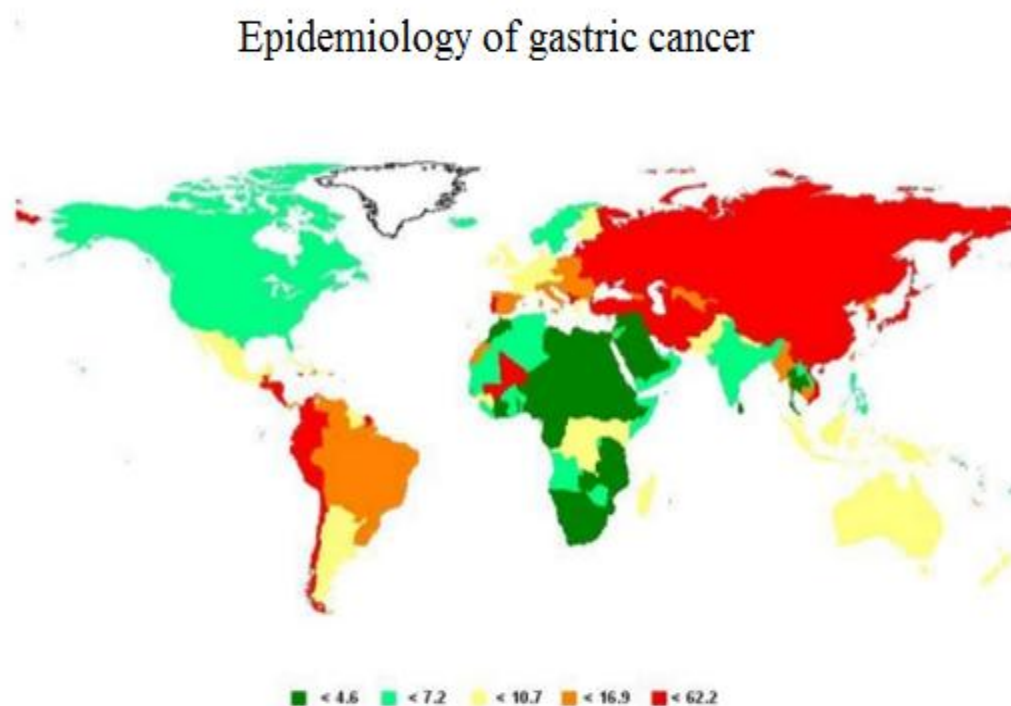


Εικόνα 5: Φυσιολογική ιστολογία στομάχου

A.1.4 Επιδημιολογία – Προδιαθεσικοί παράγοντες

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί μείζον πρόβλημα για τη δημόσια υγεία σε ολόκληρο τον κόσμο.(1) Η πρόγνωση της νόσου παραμένει γενικά πτωχή και η κυριότερη αιτία είναι η καθυστερημένη διάγνωση της νόσου, συνήθως σε προχωρημένο στάδιο. Σε χώρες όπου απαντάται ενδημική εμφάνιση της νόσου, όπως για παράδειγμα στην Ιαπωνία, η κλινική υποψία είναι μεγάλη και η διάγνωση γίνεται σε πιο πρώιμα στάδια. Έτσι, στην Ιαπωνία το 30% των ασθενών διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο έναντι 10% στις ΗΠΑ, με αποτέλεσμα η πρόγνωση να είναι συγκριτικά καλύτερη.(2) Η επίπτωση του καρκίνου στομάχου έχει ελαττωθεί τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως, πιθανώς λόγω αλλαγών στις διατροφικές συνήθειες και στην προετοιμασία και συντήρηση των τροφών. Πρέπει να σημειωθεί πως η ελάττωση αυτή αφορά στους καρκίνους που αναπτύσσονται περιφερικότερα της καρδιοοισοφαγικής συμβολής. Αντίθετα, κατά την τελευταία 20ετία, έχει αυξηθεί σημαντικά η επίπτωση των καρκίνων που εντοπίζονται σε κεντρικότερες μοίρες του στομάχου και στην καρδιοοισοφαγική συμβολή.(3) Γενικά, οι όγκοι αυτοί όχι μόνο είναι επιθετικότεροι αλλά είναι και δυσκολότερο να αντιμετωπιστούν επιτυχώς. Η επίπτωση και η θνησιμότητα από καρκίνο του στομάχου ποικίλλει σημαντικά στις διάφορες περιοχές του πλανήτη. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται στην Ιαπωνία, στη Νότια Αμερική και στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, όπου διαγιγνώσκονται 30 έως 85 νέα περιστατικά ανά 100.000 κατοίκους ετησίως.(4) Αντίθετα, σε χώρες όπως οι ΗΠΑ, το Ισραήλ ή το Κουβέιτ, η επίπτωση της νόσου είναι δέκα φορές χαμηλότερη. Είναι χαρακτηριστικό ότι η επίπτωση του καρκίνου στομάχου στους ανθρώπους που μεταναστεύουν εναρμονίζεται σταδιακά με την αντίστοιχη της χώρας όπου εγκαθίστανται, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της σημαντικής επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση.(5) Επίσης, σημαντικές είναι οι διαφορές στην επίπτωση και στη θνησιμότητα μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων αλλά και ατόμων διαφορετικού φύλου, καθώς οι άνδρες νοσούν δύο φορές συχνότερα από τις γυναίκες. Έτσι, στις ΗΠΑ η υψηλότερη συχνότητα καρκίνου στομάχου παρατηρείται σε Αφροαμερικανούς άνδρες (περίπου 15 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα ετησίως), ακολουθούμενη από Καυκάσιους άνδρες (8

περιπτώσεις/100.000) και Αφροαμερικανίδες γυναίκες (7 περιπτώσεις/100.000), ενώ η μικρότερη επίπτωση αφορά στις Καυκάσιες γυναίκες (περίπου 4 περιπτώσεις/100.000). Σχετικά με την ηλικία εμφάνισης, το καρκίνωμα του στομάχου εμφανίζεται σπάνια σε άτομα νεότερα των 40 ετών, ηλικία πάνω από την οποία ο κίνδυνος αυξάνει βαθμιαία. Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 63 έτη.(6) (εικόνα 6)



Εικόνα 6: Επιδημιολογία γαστρικού καρκίνου

Κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου είναι αντιστρόφως ανάλογος του κοινωνικοοικονομικού επιπέδου, των συνθηκών διαβίωσης ιδίως κατά την παιδική ηλικία, των κακών συνθηκών υγιεινής, συγκεκριμένων τύπων συντήρησης των τροφίμων ως και της κακής διατροφής.

Σε πλήρη αντίθεση με τα ανωτέρω που ισχύουν κυρίως για τον εντερικό τύπο, ο διάχυτος τύπος καρκίνου της καρδιακής μοίρας και καρδιοοισοφαγικής συμβολής απαντά συχνότερα σε άτομα υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η επίδραση των παραγόντων αυτών στην επίπτωση του γαστρικού καρκίνου, έχει καταδειχθεί από μελέτες σε

Ιάπωνες μετανάστες στις ΗΠΑ όπου η συχνότητα του εντερικού τύπου καρκίνου έχει ελαττωθεί σημαντικά σε άτομα 2^{ης} και 3^{ης} γενιάς και πλησιάζει εκείνη που παρατηρείται στους αυτόχθονες.(7) Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται και σε μελέτες που έγιναν σε Ανατολικοευρωπαίους, Κολομβιανούς και Πορτορικάνους μετανάστες στις ΗΠΑ και Αυστραλία.(8,9) Φαίνεται λοιπόν ότι η έκθεση σε έναν ή περισσότερους περιβαλλοντικούς παράγοντες και μάλιστα από την παιδική ηλικία συμβάλλει στην ανάπτυξη καρκίνου και δη εντερικού τύπου κατά Lauren.

Διατροφικοί παράγοντες. Η διατροφή φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου. Η κατανάλωση άφθονων φρούτων και λαχανικών μειώνει σημαντικά την καρκινογένεση. Αντίθετα, δίαιτες πλούσιες σε αλάτι, καπνιστά, παστά, αποξηραμένα και κακοδιατηρημένα τρόφιμα, αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Οι ως άνω παρατηρήσεις επαληθεύτηκαν στους Ιάπωνες, στους οποίους τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μείωση της επίπτωσης της νόσου. Η μείωση της επίπτωσης συμβαδίζει με την μειωμένη κατανάλωση παστών και αποξηραμένων τροφών αφενός και αφετέρου με την παράλληλη αύξηση της κατανάλωσης φρέσκων φρούτων και λαχανικών. Ενθαρρυντικά αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτες σε πληθυσμούς με ευρεία κατανάλωση βιταμινών Α και C , Ε, β-καρωτίνης ως και αλάτων σεληνίου. Επιπλέον, μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το Δεκέμβριο του 2009 στο American Journal of Clinical Nutrition αποκάλυψε σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ Μεσογειακής Δίαιτας και γαστρικού καρκίνου.(10)

Συντήρηση τροφίμων. Η βελτίωση μεθόδων συντήρησης τροφίμων και η ευρεία χρήση ψυγείων και καταψυκτών από όλο και μεγαλύτερα τμήματα του πληθυσμού συνέβαλαν σημαντικά στη μείωση της επίπτωσης του γαστρικού καρκίνου τα τελευταία χρόνια. Με τη χρήση των καταψυκτών, αυξήθηκε η διάθεση φρούτων και λαχανικών αφενός και αφετέρου μειώθηκε η χρήση άλατος ως μέσου συντήρησης. Απέτρεψε επίσης την ανάπτυξη βακτηριδίων και μυκήτων, οι οποίοι μπορεί να ενεργοποιήσουν διάφορα καρκινογόνα (νιτρώδη) ή να παράγουν καρκινογόνες ουσίες όπως αφλατοξίνη.(11)

Κάπνισμα και χρήση αλκοόλ. Από παλαιότερες αλλά και πρόσφατες μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα

κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου από 40% σε ήπιους καπνιστές σε 82% σε βαρείς καπνιστές, κάτι που συνιστά διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου σε σχέση με τους μη καπνιστές. Μάλιστα, οι γαστρικοί καρκίνοι εξαιτίας του καπνίσματος συνήθως παρατηρούνται στο ανώτερο τμήμα του στομάχου κοντά στον οισοφάγο. Σε πρόσφατες μελέτες από την Ταϊβάν, ο κίνδυνος υπολογίστηκε ότι ήταν τριπλάσιος σε σχέση με τους μάρτυρες, η δε κατανάλωση αλκοόλ δρα συνεργικά αυξάνοντας ακόμη περισσότερο τον κίνδυνο της καρκινογένεσης.(12,13)

Από άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα ανάπτυξης καρκίνου, ανεξάρτητα από την εντόπιση καρδιά-σώμα-άντρο.(14)

Επάγγελμα. Από επιδημιολογικές μελέτες, αυξημένη συχνότητα καρκίνου καταγράφηκε σε ορισμένες επαγγελματικές ομάδες όπως: ανθρακωρύχων, αγροτών, επεξεργασίας ξύλου, νικελίου, αμιάντου και ελαστικών.(15)

Επιπλέον, από μια Σουηδική μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι εργάτες επεξεργασίας μετάλλων και η έκθεσή τους σε φαινοξυοξεικό οξύ συνδέονται θετικά και ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου.(16)

Γενετικοί παράγοντες. Σημαντικά στοιχεία τεκμηριώνουν τον ρόλο των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια του γαστρικού καρκίνου. Η εμφάνιση της νόσου σε μέλη οικογενειών ήταν γνωστή από παλαιά με το γνωστό παράδειγμα της οικογένειας Βοναπάρτη, αρκετά μέλη της οποίας κατέληξαν από καρκίνο του στομάχου.(17) Η συμβολή της γενετικής προδιάθεσης κυμαίνεται σε ποσοστό μεταξύ 1-15%. Έχει δειχθεί ότι, ο γαστρικός καρκίνος παρατηρείται σε μέλη οικογενειών με HNPCC (κληρονομικός μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου), σε άτομα με το σύνδρομο Li-Fraumeni καθώς και σε οικογένειες στις οποίες υπήρξαν περιστατικά καρκίνου του στομάχου (οικογενής κατανομή). Επιπλέον, η παρουσία κακοήθους αναιμίας αποτελεί έναν καλά τεκμηριωμένο παράγοντα κινδύνου με τον σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου να κυμαίνεται στο τετραπλάσιο έως εξαπλάσιο αυτού που υπολογίζεται για τον γενικό πληθυσμό. Επομένως, πρέπει να γίνονται γενετικά τεστ σε οικογένειες που βρίσκονται σε υψηλή υποψία εκδήλωσης οικογενούς γαστρικού καρκίνου.(18)

Helicobacter pylori. Η συσχέτιση της λοίμωξης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (HP), τόσο ενεργούς όσο και προηγούμενης, με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του στομάχου είναι τεκμηριωμένη εδώ και μία δεκαετία (19,20) Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι τα οροθετικά άτομα έχουν 2.1-16.7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου σε σχέση με τα οροαρνητικά, ενώ η μείωση της επίπτωσης της λοίμωξης στις ανεπτυγμένες χώρες ακολουθεί εκείνη του καρκίνου. Το International Agency for Research on Cancer έχει κατατάξει το HP στα Τύπου I καρκινογόνα, δηλαδή σε παράγοντα για τον οποίο υπάρχουν επαρκή δεδομένα καρκινογόνου δράσης. Το στέλεχος θετικό στο γονίδιο A σχετιζόμενο με κυτταροτοξίνη (cag A positive) προκαλεί την πλειονότητα των λοιμώξεων και συνδέεται κατεξοχήν με το αδενοκαρκίνωμα.(20)

Η HP λοίμωξη θεωρείται ότι καθιστά το μικροπεριβάλλον του γαστρικού επιθηλίου ευπαθές σε κακοήγη εξαλλαγή προκαλώντας φλεγμονώδη ατροφία και συγχρόνως παράγοντας ή ενισχύοντας τη δράση μοριακών καρκινογόνων, όπως οι ενδιάμεσες ρίζες ενεργού οξυγόνου και οι νιτροζαμίνες. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί καρκινογένεσης περιλαμβάνουν πλειάδα οδών και βρίσκονται υπό συνεχή έρευνα.(21)

Προηγηθείσα Γαστρεκτομή. Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε περιφερική γαστρεκτομή έχουν 4-7 φορές αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο στο γαστρικό κολόβωμα σε σχέση με τον αντίστοιχο γενικό πληθυσμό.(22) Ο κίνδυνος αυξάνει ανάλογα με τα χρόνια μετά τη γαστρεκτομή-μέγιστο μετά 20ετία- και δεν συσχετίζεται με HP λοίμωξη, αλλά με την έντερο-γαστρική παλινδρόμηση. Συνιστάται οι ασθενείς αυτοί να εντάσσονται σε πρόγραμμα περιοδικής ενδοσκόπησης ανάλογα με την ηλικία κατά την γαστρεκτομή και τα συμπτώματα.(23)

A.1.5 Κλινική εικόνα

Οι περισσότεροι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του στομάχου εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου επειδή τα πρώιμα συμπτώματα είναι συχνά μη ειδικά. Τα συχνότερα συμπτώματα τη στιγμή της διάγνωσης συνίστανται σε απώλεια βάρους (40%), λόγω της υποκείμενης ανορεξίας και κοιλιακό άλγος με ασαφή χαρακτηριστικά (58%).(24)

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου ποικίλλουν ανάλογα με την εντόπιση της. Σε όγκους που εντοπίζονται πλησίον της καρδιοοισοφαγικής συμβολής, η δυσφαγία προεξάρχει στην κλινική εικόνα του ασθενούς. Αντίθετα, σε περιφερική εντόπιση του όγκου κυρίαρχα συμπτώματα αποτελούν η ναυτία και ο έμετος, με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συνδρόμου απόφραξης του πυλωρού. Ασθενείς με διάχυτη, διηθητική νόσο, γνωστή ως πλαστική λινίτιδα, όπου το τοίχωμα του στομάχου είναι πεπαχυσμένο και άκαμπτο, συνήθως αναπτύσσουν πρώιμο κορεσμό κατά τη σίτιση. Χρόνια αναιμία είναι ένα συχνό κλινικό εύρημα (40%), υπό τη μορφή της σιδηροπενικής αναιμίας σε ασθενείς με κόπρανα θετικά στην εξέταση ανίχνευσης αιμοσφαιρίνης.(24) Αντίθετα, η παρουσία έκδηλης αιμορραγίας πεπτικού με τη μορφή μέλαινας ή αιματέμεσης είναι σπάνια (5%).

Η φυσική εξέταση του ασθενούς δεν αποκαλύπτει παθολογικά ευρήματα, με εξαίρεση τις περιπτώσεις μεταστατικού ή τοπικά εκτεταμένου αδενοκαρκινώματος. Η παρουσία ψηλαφητής κοιλιακής μάζας συνηγορεί υπέρ της ύπαρξης ευμεγέθους, τοπικά εκτεταμένου υποκείμενου όγκου. Αιματογενής διασπορά στο ήπαρ πιθανόν να συνοδεύεται από ίκτερο, ασκίτη ή ηπατομεγαλία. Λεμφογενής διασπορά μπορεί να προκαλέσει ψηλαφητό αριστερό υποκλείδιο (αδένας Virchow) ή περιομφαλικό λεμφαδένα (Sister Mary Joseph). Περιτοναϊκές μεταστάσεις μπορεί να αναγνωριστούν ως ψηλαφητή μάζα ωθηκών (Krukenberg tumor) κατά την εξέταση της πυέλου ή ως ενδοαυλική μάζα κατά τη δακτυλική εξέταση του ορθού (Blumer shelf).(25)

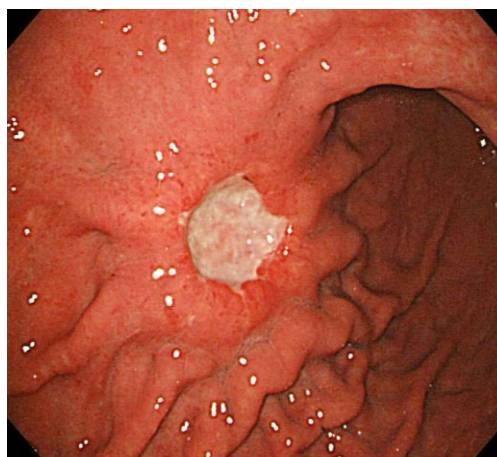
A.1.6 Διάγνωση

Ο υψηλός δείκτης υποψίας είναι απαραίτητος για τη διάγνωση της νόσου σε αρχικά στάδια, η οποία σχετίζεται με αυξημένη επιβίωση και καλύτερη ποιότητα ζωής.

Οι διαγνωστικές εξετάσεις που βοηθούν στη διάγνωση, διαφορική διάγνωση και σταδιοποίηση του καρκίνου του στομάχου είναι:

1. Φυσική εξέταση για αναζήτηση πιθανών ευρημάτων που θέτουν την υπόνοια της νόσου.

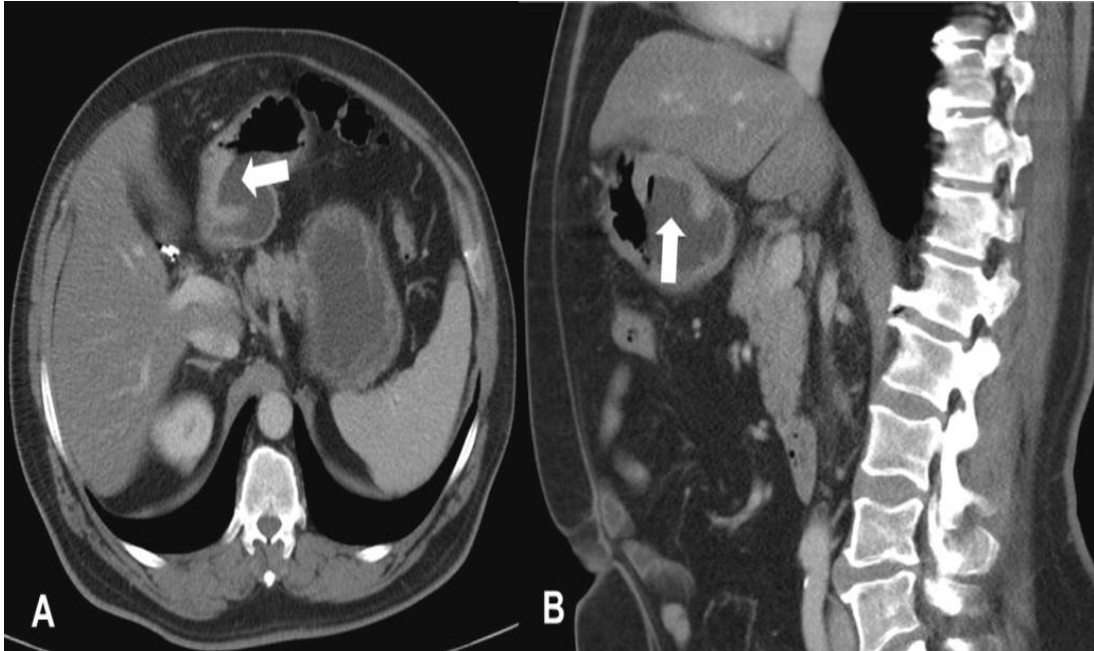
2. Ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού. Αποτελεί την πρώτη εξέταση για την αρχική διάγνωση με διαγνωστική ακρίβεια που ξεπερνά το 95%. Η ενδοσκόπηση, εκτός από τη δυνατότητα λήψης βιοψιών για την ιστολογική απόδειξη της νόσου, προσφέρει εκτίμηση του μεγέθους, της εντόπισης και της μορφολογίας του όγκου και βοηθά στο σχεδιασμό πιθανής χειρουργικής επέμβασης. (εικόνα 7)



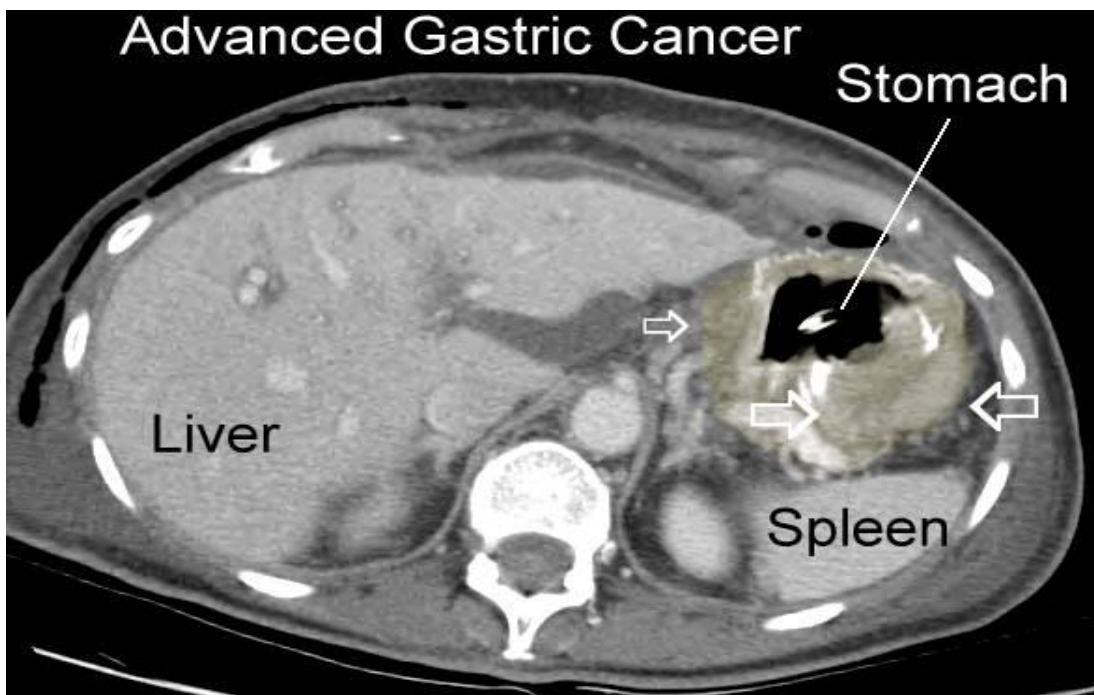
Εικόνα 7: Ενδοσκοπική εικόνα καρκίνου στομάχου

3. Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS). Χρησιμοποιείται για την ανίχνευση του βάθους διήθησης του γαστρικού τοιχώματος και για τη διερεύνηση πιθανής περιγαστρικής λεμφαδενοπάθειας. Εκτός από απεικόνιση μπορεί να συμβάλει και στη λήψη βιοψιών από γειτονικούς (ύποπτους) λεμφαδένες. Φαίνεται ότι το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα είναι περισσότερο ακριβές από την αξονική τομογραφία στον καθορισμό του βάθους διήθησης (T) και ίσως και της επιχώριας λεμφαδενοπάθειας. Στην πράξη το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα χρησιμοποιείται συμπληρωματικά με την αξονική τομογραφία για την προεγχειρητική σταδιοποίηση.

4. **Αξονική τομογραφία.** Η αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας και θώρακος χρησιμοποιείται τόσο για τον έλεγχο της τοπική νόσου (T, N), όσο και για τη διερεύνηση πιθανής ενδοκοιλιακής διασποράς ή απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου (M). (εικόνα 8, εικόνα 9)



Εικόνα 8: Αξονική τομογραφία, πάχυνση τοιχώματος



Εικόνα 9: Αξονική τομογραφία, τοπικά προχωρημένος καρκίνος

5. **Μαγνητική τομογραφία.** Η μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιείται συνήθως συμπληρωματικά της αξονικής τομογραφίας, στην περίπτωση που η τελευταία αφήνει ερωτηματικά ως προς την εξαιρεσιμότητα της νόσου ή της ύπαρξης απομακρυσμένης νόσου (π.χ. διερεύνηση ηπατικών μεταστάσεων).
6. **PET (Positron emission tomography).** Χρησιμοποιείται περισσότερο στην ανίχνευση υποτροπών αλλά κάποιες φορές και την αρχική σταδιοποίηση για την αποσαφήνιση πιθανής απομακρυσμένης νόσου.

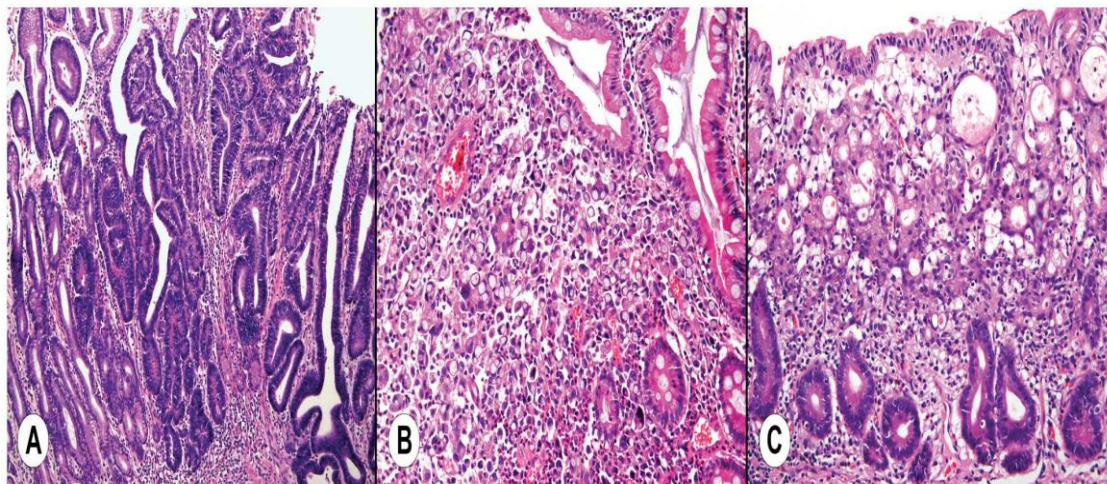
A.1.7 Ιστολογική ταξινόμηση

Η ταξινόμηση κατά Lauren είναι η μία από τις δύο κυριότερες ιστολογικές ταξινομήσεις του γαστρικού καρκίνου και περιλαμβάνει δύο ιστολογικούς τύπους αδενοκαρκινώματος, τον εντερικό και τον διάχυτο.(26) Εξάλλου, έχουν αναγνωριστεί περιπτώσεις στις οποίες συνυπάρχουν τόσο εντερικού όσο και διάχυτου ιστολογικού τύπου στοιχεία.

Εντερικός τύπος. Από κύτταρα που εμφανίζουν συνεκτικότητα και σχηματίζουν σωληνώδεις σχηματισμούς που μοιάζουν με αδένες. Συχνά εμφανίζονται ελκωτικά και αναπτύσσονται κυρίως στο άντρο και στο έλασσον τόξο του στομάχου. Προκύπτουν από προκαρκινωματώδεις βλάβες όπως η γαστρική ατροφία ή η εντερική μετάπλαση του στομάχου, εμφανίζονται συχνότερα σε άνδρες παρά σε γυναίκες, είναι συχνότερα σε ηλικιωμένα άτομα και αποτελούν τον κύριο ιστολογικό τύπο σε περιοχές όπου ο γαστρικός καρκίνος είναι ενδημικός, υποδεικνύοντας μια κυρίαρχη περιβαλλοντικής επίδρασης αιτιολογία. Συγκεκριμένα, αυτά τα καρκινώματα συνδέονται με μόλυνση από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Σε αυτό το μοντέλο καρκινογένεσης, η συμβολή των περιβαλλοντικών παραγόντων έγκειται στην ατροφία των αδένων, τη σχετική αχλωρυδρία και την αύξηση του γαστρικού pH. Αυτό φέρει ως αποτέλεσμα την υπερανάπτυξη βακτηριδίων, όπως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, και συνακόλουθη βακτηριδιακή παραγωγή νιτρικών και νιτρωδών που ενισχύουν περαιτέρω την ανάπτυξη της γαστρικής ατροφίας και της εντερικής μετάπλασης, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.(26)

Διάχυτης μορφής τύπος. Επιδεικνύει ένα αδιαφοροποίητο πρότυπο ιστολογικής μορφής. Απουσιάζει η κυτταρική συνεκτικότητα και συνήθως δεν αναπτύσσεται επί αναγνωρίσιμων προκαρκινωματωδών βλαβών. Εμφανίζεται κυρίως στο εγγύς τμήμα του στομάχου, αναπτύσσεται διαμέσου της υποβλεννογονίας στιβάδας και μπορεί να καταλήξει σε πλαστική λινίτιδα, η οποία έχει και τη χειρότερη πρόγνωση. Επίσης μπορεί να εξαπλωθεί και στο περιτόναιο. Είναι περισσότερο διαδεδομένο σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση, συμβαίνει ελαφρώς συχνότερα σε γυναίκες και σε νεότερους ασθενείς και συνδέεται με το οικογενειακό ιστορικό (ομάδα αίματος A),

υποδεικνύοντας γενετική αιτιολογία.(27) Οι αλλαγές στην επίπτωση του γαστρικού καρκίνου με την πάροδο των χρόνων, οφείλεται κυρίως στην αλλαγή της επίπτωσης της εντερικής μορφής γαστρικού καρκίνου.(28) (εικόνα 10)



Εικόνα 10: A: Εντερικός, B: Διάχυτος C: Μικτός τύπος κατά Lauren

Η ιστολογική ταξινόμηση του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας (WHO) διαιρεί το γαστρικό καρκίνο σε περισσότερες υποομάδες.(29)

- Οι υποκατηγορίες του θηλώδους και σωληνώδους καρκίνου αντιστοιχούν στον εντερικό κατά Lauren ταξινόμηση ιστολογικό τύπο.
- Οι βλενώδεις και οι από κύτταρα σφραγιστήρα δακτυλίου καρκίνοι (signet ring cell) αντιστοιχούν στον διάχυτο κατά Lauren ταξινόμηση ιστολογικό τύπο.
- Επίσης αναφέρονται το αδenoπλακώδες καρκίνωμα, το καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, το μικτό αδenoκαρκίνωμα και χοριοκαρκίνωμα και ο αδιαφοροποίητος καρκίνος.

A.1.8 Σταδιοποίηση

Για τη σταδιοποίηση του αδενοκαρκινώματος του στομάχου με βάση την παθολογοανατομική εξέταση του χειρουργικού παρασκευάσματος, δυο κύρια συστήματα ταξινόμησης είναι σήμερα ευρέως αποδεκτά. Το Ιαπωνικό σύστημα ταξινόμησης είναι πιο αναλυτικό και βασίζεται στην ανατομική εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου και, κυρίως, των συνοδών διηθημένων λεμφαδενικών ομάδων.(30)

Εξαιτίας της πολυπλοκότητας και της δυσχερούς εφαρμογής του συστήματος αυτού, τα περισσότερα κέντρα του Δυτικού κόσμου εφαρμόζουν το σύστημα σταδιοποίησης TNM (T:βάθος διήθησης του όγκου στο τοίχωμα του στομάχου, N:αριθμός διηθημένων λεμφαδένων, M:παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων), όπως αυτό δημοσιεύθηκε στην αναθεωρημένη του μορφή το 2010 από την American Joint Committee on Cancer (AJCC) και την Union for International Cancer Control (UICC) (*AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, 2010, Springer Science and Business Media LLC (SBM)*). Για την επίτευξη επαρκούς σταδιοποίησης, ένας ελάχιστος αριθμός 15 λεμφαδένων πρέπει να περιλαμβάνονται στο χειρουργικό παρασκεύασμα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του συστήματος TNM. Αναλυτικά, η 7^η έκδοση της Αμερικάνικης σταδιοποίησης του αδενοκαρκινώματος του στομάχου έχει ως εξής:

Ταξινόμηση TNM, AJCC 7th ed.	
T: Πρωτοπαθής Εστία	
Tx	Δεν είναι εφικτή η αξιολόγηση της παρουσίας του όγκου
T0	Απουσία ένδειξης ύπαρξης πρωτοπαθούς νεοπλασματος
Tis	Ενδοεπιθηλιακός όγκος χωρίς διήθηση της βλεννογόνιας στιβάδας lamina propria (carcinoma in situ)
T1	Διήθηση των στιβάδων του βλεννογόνου ή του υποβλεννογόνιου χιτώνα
T1a	Διήθηση των στιβάδων του βλεννογόνου
T1b	Διήθηση του υποβλεννογόνιου χιτώνα
T2	Διήθηση του μυϊκού χιτώνα
T3	Διήθηση του υπορογόνιου συνδετικού ιστού χωρίς διήθηση του περισπλάχνιου περιτοναίου ή των παρακείμενων δομών - οργάνων
T4	Διάρρηξη του ορογόνου ή παρακείμενων οργάνων
T4a	Διήθηση του ορογόνου
T4b	Διήθηση παρακείμενων οργάνων
N: Λεμφαδενική διασπορά	
Nx	Δεν μπορεί να εκτιμηθεί η λεμφαδενική διασπορά
N0	Δεν υπάρχει λεμφαδενική μετάσταση
N1	Μετάσταση σε 1-2 περιοχικούς λεμφαδένες
N2	Μετάσταση σε 3-6 περιοχικούς λεμφαδένες
N3	Μετάσταση σε ≥ 7 περιοχικούς λεμφαδένες
N3a	Μετάσταση σε 7-15 περιοχικούς λεμφαδένες
N3b	Μετάσταση σε ≥ 16 λεμφαδένες
M: Απομακρυσμένες μεταστάσεις	
M0	Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Ομαδοποίηση σταδίων κατά TNM, AJCC 7th ed.			
Στάδιο	T	N	M
O	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

A.1.9 Θεραπευτικές επιλογές

A.1.9.1 Χειρουργική εξαίρεση

Η θεραπεία του καρκίνου του στομάχου εξαρτάται από την εντόπιση, το στάδιο της νόσου και από τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Η χειρουργική θεραπεία των εξαιρέσιμων όγκων αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή με στόχο την ίαση ή την επιμήκυνση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης. Ταυτόχρονα, η πρόσφατη έρευνα έχει αναδείξει τον ρόλο της περιεγχειρητικής θεραπείας και των ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών στην αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου και πρώιμου γαστρικού καρκίνου αντίστοιχα.

Η χειρουργική θεραπεία του γαστρικού καρκίνου προϋποθέτει την πλήρη εκτομή του όγκου με ασφαλή και ιστολογικά ελεύθερα όρια μαζί με την en bloc εκτομή των δυνητικά διηθημένων λεμφαδένων.

Πρώιμος καρκίνος (T1a, T1b). Τα δεδομένα για τη θεραπεία του πρώιμου γαστρικού καρκίνου προέρχονται σχεδόν αποκλειστικά από τη συσσωρευμένη εμπειρία των Ιαπώνων. Ο πρώιμος καρκίνος αποτελεί >60% των περιπτώσεων του καρκίνου του στομάχου στην Ιαπωνία σαν αποτέλεσμα του προγράμματος screening(31) σε αντίθεση με επίπτωση περίπου 10% στη Δύση.(32)

Η κλασική θεραπεία του πρώιμου γαστρικού καρκίνου μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1990 ήταν η τυπική D2 γαστρεκτομή με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης >90%. Ωστόσο, η ιστολογική μελέτη μεγάλου αριθμού ασθενών έχει δείξει απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων στο 97% των T1a και στο 80% των T1b όγκων.(33,34) Η εισαγωγή των τεχνικών ενδοσκοπικής αφαίρεσης (Endoscopic Mucosal Resection- EMR, Endoscopic Mucosal Dissection- EMD) (35,36) άλλαξε την αντιμετώπιση του πρώιμου καρκίνου. Η πιθανότητα λεμφαδενικών μεταστάσεων σε όγκους που εμπίπτουν στα κριτήρια ενδοσκοπικής εκτομής είναι <0.5%.(34) Η ενδοσκοπική αφαίρεση, εκτός από την ελάχιστη επεμβατικότητα, έχει το πλεονέκτημα της ιστολογικής σταδιοποίησης με τη δυνατότητα χειρουργικής αφαίρεσης επί δυσμενών ευρημάτων. Η ογκολογική γαστρεκτομή είναι η επέμβαση εκλογής για τους ασθενείς που δεν εμπίπτουν στα κριτήρια ενδοσκοπικής εκτομής.

Προχωρημένος γαστρικός καρκίνος (T2-T4). Η υφολική γαστρεκτομή είναι η επέμβαση εκλογής για τους περιφερικούς όγκους όταν μπορεί να επιτευχθεί εγγύς όριο 5-6 εκ από τον όγκο. Όταν το όριο αυτό δεν είναι εφικτό λόγω μεγέθους του όγκου ή εκτεταμένης υποβλενογόννιας διήθησης ενδείκνυται η ολική γαστρεκτομή. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να τεκμηριώνουν την ογκολογική υπεροχή της ρουτίνα ολικής γαστρεκτομής για κάθε εντόπιση του όγκου. Αντίθετα, η ολική γαστρεκτομή συσχετίζεται με αυξημένη θνητότητα(37) μακροπρόθεσμα διατροφικά προβλήματα και χειρότερη ποιότητα ζωής.(38,39)

Για τους όγκους του σώματος του στομάχου και της καρδιοοισοφαγικής συμβολής τύπου III κατά Siewert απαιτείται ολική γαστρεκτομή ενώ για τους όγκους τύπου I και II απαιτείται οισοφαγογαστρεκτομή.

Υπάρχουν στοιχεία, κυρίως από κέντρα της Ανατολής, που υποστηρίζουν ότι η εκτομή του περιφερικού στομάχου δεν προσφέρει όφελος στους ασθενείς με όγκους της ΓΟΣ(40,41) και ότι επομένως η κεντρική γαστρεκτομή προσφέρει καλύτερα διατροφικά αποτελέσματα.(42) Στις περιπτώσεις αυτές η συνέχεια του πεπτικού σωλήνα εξασφαλίζεται με την παρεμβολή έλικας λεπτού εντέρου ή τη διαμόρφωση γαστρικού σωλήνα με σκοπό την αποφυγή οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση χολής.(43)

Ο λεμφαδενικός καθαρισμός των περιγαστρικών (σταθμοί 1-6) και επιπλέον των λεμφαδένων που αποχετεύουν το όργανο κατά μήκος των τροφοφόρων αρτηριών (σταθμοί 7-12)(D2 λεμφαδενεκτομή) αποτελεί ρουτίνα στην Ιαπωνία.(44,45) Η έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού αποτελεί για δεκαετίες αντικείμενο αμφισβήτησης στη Δύση. Η D2 λεμφαδενεκτομή απαιτεί εκπαίδευση και εμπειρία και η στατιστική ισχύς των Ιαπωνικών αποτελεσμάτων είναι περιορισμένη. Επιπλέον, η επίδραση στην επιβίωση μπορεί να είναι αποτέλεσμα ακριβέστερης σταδιοποίησης και κατά συνέπεια βελτιωμένης επιβίωσης κατά στάδιο παρά αυτής καθαυτής της εκτομής (Stage Migration Phenomenon).(46) Δύο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες την δεκαετία του 1990 στην Ευρώπη έδειξαν ότι η D2 λεμφαδενεκτομή συνοδεύεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, χωρίς όφελος στη συνολική 5ετή επιβίωση.(47,48) Και οι δύο μελέτες δέχτηκαν κριτική για την

ποιότητα της χειρουργικής που εφαρμόστηκε. Τα αποτελέσματα αντανakλούν την έλλειψη εμπειρίας των κέντρων και την αυξημένη νοσηρότητα της σπληνεκτομής και της περιφερικής παγκρεατεκτομής, που τότε αποτελούσαν χρόνους της επέμβασης. Η ανάλυση όμως των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων των δύο μελετών ανέδειξε όφελος σε υποκατηγορίες ασθενών.(48,49)

Μια πολυκεντρική μη τυχαιοποιημένη μελέτη από την Γερμανία που περιλαμβάνει δεδομένα από 1096 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εκτεταμένη (>25 λεμφαδένες, D2) και 558 ασθενείς με D1 λεμφαδενεκτομή ανέδειξε παρόμοια θνητότητα στις δύο ομάδες.(50) Η χειρουργική τεχνική δεν ήταν αυστηρά καθορισμένη και η επιχειρούμενη λεμφαδενεκτομή δεν ήταν επιτυχής σε όλες τις περιπτώσεις. Επιπλέον, η D2 λεμφαδενεκτομή ήταν ανεξάρτητος θετικός παράγοντας επιβίωσης στους N0 και N1 ασθενείς και ο λόγος των διηθημένων/εξαιρεθέντων λεμφαδένων ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας. Τα δεκαετή αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν στατιστικά σημαντικά όφελος στην επιβίωση ασθενών σταδίου II που υποβλήθηκαν σε D2 λεμφαδενεκτομή.(51) Άλλη αναδρομική μελέτη 774 ασθενών από τις ΗΠΑ ανέδειξε επίσης στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης στην υποομάδα N0 ασθενών που υποβλήθηκαν σε D2 λεμφαδενεκτομή.(52) Τα ευρήματα αυτά αποδίδονται στον καθαρισμό λεμφαδένων που φέρουν μικρομεταστάσεις οι οποίες δεν είναι ανιχνεύσιμες με τις συνήθεις χρώσεις της παθολογοανατομικής μελέτης και είναι σε συμφωνία με τον Ιαπωνικό ορισμό της απόλυτα θεραπευτικής λεμφαδενεκτομής που περιλαμβάνει τον καθαρισμό ενός επιπέδου πέρα από το αναμενόμενο.(53)

Η ασφάλεια της D2 λεμφαδενεκτομής μελετήθηκε σε πολυκεντρική προοπτική μη τυχαιοποιημένη μελέτη από την Ιταλία όπου ένας εξειδικευμένος χειρουργός αρχικά εκτέλεσε και στη συνέχεια επέβλεψε 191 επεμβάσεις D2 λεμφαδενεκτομής με διατήρηση του παγκρέατος.(54) Η μέση περιεγχειρητική θνητότητα ήταν 3.1% και η συνολική 5ετής επιβίωση 55%, ευρήματα που προσεγγίζουν σημαντικά τα Ιαπωνικά αποτελέσματα. Αρκετές άλλες αναφορές από εξειδικευμένα κέντρα της Δύσης εμφανίζουν περιεγχειρητική θνητότητα 2-5%.(55,56) Είναι σημαντικό ότι στα αποτελέσματα έχει κρίσιμο ρόλο η εμπειρία και η αποτελεσματικότητα του

κέντρου στην αντιμετώπιση των επιπλοκών, πέρα από την ικανότητα του Χειρουργού.(57)

Ο McCulloch et al πραγματοποίησε μια μετα-ανάλυση των δεδομένων για την D2 λεμφαδενεκτομή στη Δύση το 2005.(58) Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι με τα υπάρχοντα στοιχεία τόσο η επικινδυνότητα όσο και το όφελος του D2 λεμφαδενικού καθαρισμού στον καρκίνο του στομάχου δεν έχουν αποδειχτεί. Σε πιο βαθμό το αναδεικνυόμενο όφελος σε υποκατηγορίες ασθενών είναι αποτέλεσμα του SMP δεν είναι επίσης ξεκάθαρο. Ωστόσο, η επέμβαση προσφέρει τη μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης σε ασθενείς σταδίων II και IIIa. Μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη μεταξύ D1 και D2 λεμφαδενεκτομής σε αυτόν τον πληθυσμό απαιτείται για να τεκμηριώσει το διαφαινόμενο όφελος.

Παρά την απουσία ισχυρής τεκμηρίωσης, η D2 λεμφαδενεκτομή συνιστάται από κεντρικές οδηγίες στη Δύση σαν η επέμβαση εκλογής στους ασθενείς με εξαιρετικούς όγκους και καλό performance status όταν υπάρχει αντίστοιχη εμπειρία.(59,60)

Ο ρόλος της σπληνεκτομής και της περιφερικής παγκρεατεκτομής σαν μέρος της D2 λεμφαδενεκτομής έχει επανεκτιμηθεί. Οι ασθενείς με κεντρικούς όγκους έχουν πιθανότητα διήθησης των σταθμών 10 (πύλες σπληνός) και 11 (σπληνική αρτηρία) 25% και 10% αντίστοιχα.(44,48) Η διήθηση των πυλών του σπληνός είναι ακόμα σπανιότερη για όγκους T1-T2 και διαμέτρου <4εκ. (61,62) Έχει αποδειχτεί ότι η ρουτίνα en bloc σπληνο-παγκρεατεκτομή με σκοπό τον λεμφαδενικό καθαρισμό αυξάνει σημαντικά τη νοσηρότητα χωρίς να βελτιώνει την επιβίωση.(63,64) Σήμερα είναι αποδεκτό ότι ο σπλήνας πρέπει να αφαιρείται όταν υπάρχει εμφανής διήθηση των πυλών και το πάγκρεας όταν διηθείται κατά συνέχεια ιστού. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός της σπληνικής αρτηρίας απαιτείται σπάνια πέρα από την έκφυση της και όταν αυτό είναι αναγκαίο έχει περιγραφεί η τεχνική διατήρησης του παγκρέατος.(44)

Η εκτομή κατά συνέχεια ιστού διηθημένων οργάνων (T4) απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων μπορεί να είναι αναγκαία προκειμένου να επιτευχθεί R0 εκτομή. Αυτές οι εκτεταμένες επεμβάσεις αυξάνουν σημαντικά

τις επιπλοκές και η σχέση οφέλους-κινδύνου πρέπει να κρίνεται με προσοχή. Πάντως, η en bloc εκτομή διηθημένων οργάνων δίνει τη μοναδική ευκαιρία επιβίωσης σε ασθενείς με T4 όγκους, που αναφέρεται σε ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 15-34% ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι διηθημένων λεμφαδένων.(65,66)

Τέλος, υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα από αναδρομικές σειρές σχετικά με την εκτομή ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του στομάχου. Ασθενείς με μονήρεις, μετάχρονες μεταστάσεις είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή με προοπτική 5ετούς επιβίωσης >30%, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με μακρά επιβίωση.(67) Τα χαρακτηριστικά του πρωτοπαθούς όγκου δεν είναι γνωστό αν επηρεάζουν την επιβίωση.(68,69) Είναι πιθανό ότι η εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων από καρκίνο του στομάχου θα επιταθεί με την πρόοδο της χημειοθεραπείας.

A.1.9.2 Χημειοθεραπεία - Ακτινοθεραπεία

Η πλειονότητα των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου (T2-T4) που υποβάλλονται σε δυνητικά θεραπευτική R0 γαστρεκτομή θα εμφανίσουν υποτροπή και θα πεθάνουν από τη νόσο. Η προσθήκη της συστηματικής θεραπείας και της ακτινοθεραπείας μελετάται από δεκαετίες προκειμένου να βελτιώσει τα μη ικανοποιητικά αποτελέσματα της χειρουργικής θεραπείας του γαστρικού καρκίνου. Μεταξύ των ποικίλων εφαρμογών και συνδυασμών των επικουρικών θεραπειών, τρεις προσεγγίσεις έχουν δείξει όφελος σε ασθενείς με εξαιρεσιμους όγκους.

Μετεγχειρητική Χημειοθεραπεία. Η επικουρική χημειοθεραπεία αποτελεί την παλαιότερη και πλέον μελετημένη μέθοδο. Μέχρι πρόσφατα, τα αποτελέσματα έδειχναν αμελητέο ή σποραδικό κλινικό όφελος με τα χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση την 5-FU (FAM, ECF). (70) Το 2007 παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της τυχαίοποιημένης προοπτικής Ιαπωνικής μελέτης ACTS-GC.(71) Η μελέτη περιλαμβάνει 1069 ασθενείς σταδίων II και III που υποβλήθηκαν σε D2 γαστρεκτομή. Το 89% των ασθενών ήταν N(+). 529 ασθενείς έλαβαν μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με τον παράγοντα S-1, ένα από του στόματος σκεύασμα 5-FU με φαρμακοκινητικές ιδιότητες που δεν επηρεάζονται από την γαστρεκτομή. Η μελέτη έδειξε ότι η 3ετής επιβίωση της ομάδας S-1 ήταν 81.1% έναντι 70.1% της ομάδας που υποβλήθηκε μόνο σε γαστρεκτομή και τα ποσοστά περιτοναϊκής και λεμφαδενικής υποτροπής ήταν επίσης μειωμένα στην S-1ομάδα. Η μελέτη σταμάτησε πρόωρα λόγω αυτής της διαφοράς επιβίωσης και η επικουρική θεραπεία με S-1 αποτελεί τη στρατηγική επιλογής στην Ιαπωνία μετά θεραπευτική D2 γαστρεκτομή σε ασθενείς σταδίων II και III.

Η διεθνής πολυκεντρική ομάδα GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group δημοσίευσε την πιο ενημερωμένη μετα-ανάλυση των δεδομένων 3838 ασθενών από 17 μελέτες που συγκρίνουν την επικουρική χημειοθεραπεία μετά τη θεραπευτική γαστρεκτομή, με τη γαστρεκτομή μόνο.(72) Παρά τη μεγάλη ετερογένεια των μελετών σε πληθυσμούς και σχήματα, η μετα-ανάλυση αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την 5-FU προσφέρει

σημαντικό όφελος στην ολική και στην ελεύθερη νόσου επιβίωση. Ωστόσο το βέλτιστο σχήμα και οι ομάδες που ωφελούνται το μέγιστο δεν έχουν διευκρινισθεί.

Περιεγχειρητική χημειοθεραπεία. Η Βρετανική RCT MAGIC μελέτησε την προ- και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με ECF (epirubicin, cisplatin, 5-FU) έναντι χειρουργικής μόνο σε 553 ασθενείς.(73) Η μελέτη περιλαμβάνει όγκους του στομάχου (74%), ΓΟΣ (14%) και κατώτερου οισοφάγου (12%) μεταξύ των οποίων και T1. Το 58% της ομάδας ECF δεν ολοκλήρωσε το πρωτόκολλο λόγω παρενεργειών, επιπλοκών ή προόδου της νόσου και το 69% μόνο υποβλήθηκε σε θεραπευτική γαστρεκτομή. Η περιεγχειρητική χορήγηση ECF αύξησε τη συνολική 5ετή επιβίωση κατά 13.3% (36.3% vs 23%, HR 0.75 95%CI p=0.009) και την πιθανότητα ελεύθερης νόσου επιβίωσης (HR 0.66, 95% CI p<0.001). Με βάση αυτά τα ευρήματα η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία με ECF ή ECX (από του στόματος capecitabine) υιοθετήθηκε στην Μεγάλη Βρετανία και σε πολλά άλλα Ευρωπαϊκά κέντρα.

Η πιθανότητα επέκτασης της νόσου κατά την προεγχειρητική περίοδο και το χαμηλό ποσοστό των ασθενών που ανέχονται όλο το πρωτόκολλο αποτελούν προβλήματα της περιεγχειρητικής θεραπείας. Επίσης, το ποσοστό μη θεραπευτικής χειρουργικής στην μελέτη είναι αντικείμενο κριτικής ως προς την πραγματική επίδραση της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας μετά από ριζική επέμβαση.

Μετεγχειρητική Χημιο-Ακτινοθεραπεία. Η Αμερικανική RCT INT-0116 μελέτησε την μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με 5-FU/leukovorin ακολουθούμενη από 4500cGy ακτινοθεραπείας σε διάστημα 5 εβδομάδων, έναντι χειρουργικής μόνο σε 556 ασθενείς με καρκίνο του στομάχου και της ΓΟΣ.(74) Το 75% των περιπτώσεων ήταν T2-T3 και το 85% N(+). Η προτεινόμενη επέμβαση ήταν η D2 γαστρεκτομή. Στην μελέτη αυτή η χημιο-ακτινοθεραπεία αύξησε τη συνολική 3ετή επιβίωση κατά 11% σε σχέση με τη χειρουργική μόνο (50% vs 41%, HR 1.35 για τη χειρουργική μόνο, 95% CI, p=0.005) και την ελεύθερη νόσου επιβίωση κατά 17% (48% vs. 31%, HR 1.52, 95% CI, p<0.001). Η στρατηγική αυτή έχει επικρατήσει στις ΗΠΑ, όχι

όμως στην Ευρώπη λόγω των απώτερων παρενεργειών της ακτινοθεραπείας στην άνω κοιλία, αλλά κυρίως λόγω της ποιότητας της χειρουργικής στην μελέτη INT-0116. Μόνο το 10% των ασθενών υποβλήθηκαν σε D2 γαστρεκτομή, ενώ το 54% υποβλήθηκαν σε D0 γαστρεκτομή (λιγότεροι από τους N1 λεμφαδένες). Η περιορισμένη λεμφαδενεκτομή αναδείχθηκε σε ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα επιβίωσης στον πληθυσμό της μελέτης.(75) Κατά συνέπεια το όφελος της χημειοακτινοθεραπείας είναι αντισταθμιστικό της μη θεραπευτικής εκτομής. Ωστόσο, η ευνοϊκή επίδραση της μετεγχειρητικής χημειοακτινοθεραπείας έχει αναπαραχθεί σε μη τυχαιοποιημένη μελέτη από την Κορέα 500 ασθενών που υποβλήθηκαν σε ογκολογική D2 γαστρεκτομή.(76)

A.1.10 Πρόγνωση

Το στάδιο κατά TNM αποτελεί τον σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα στον εξαιρεσίμο καρκίνο του στομάχου. Ο πρωτογενής όγκος (T) έχει μεγάλη βαρύτητα όπως προκύπτει από τα εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης του πρώιμου γαστρικού καρκίνου.(77,78) Επίσης,ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων (N) όσο και ο λόγος των διηθημένων προς τους εξαιρεθέντες λεμφαδένες έχουν μέγιστη επίδραση στην επιβίωση.(51)

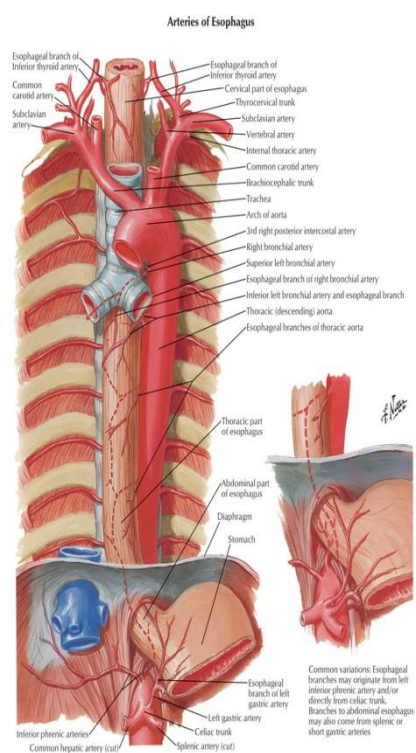
Η προγνωστική σημασία των ιστολογικών χαρακτηριστικών του όγκου εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, όπως μαρτυρά η ύπαρξη διαφορετικών συστημάτων ταξινόμησης. Ο διάχυτου τύπου καρκίνος κατά Lauren συσχετίζεται με νεαρότερες ηλικίες και χειρότερη πρόγνωση.(79) Εξάλλου πλήθος μοριακών ιστολογικών δεικτών μελετώνται σε σχέση με την προγνωστική τους σημασία. Η υπερέκφραση των HER2, VEGF, K-ras και B-raf στον καρκίνο του στομάχου έχει οδηγήσει σε εξελισσόμενη έρευνα της ανοσοβιολογικής θεραπείας έναντι αυτών των παραγόντων.(80)

Η R0 εκτομή είναι προϋπόθεση της χειρουργικής θεραπείας με στόχο την ίαση. Η σημασία του εκτεταμένου λεμφαδενικού καθαρισμού σαν μέρος της R0 εκτομής δεν έχει τεκμηριωθεί στη Δύση, ωστόσο τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης παρουσιάζονται από κέντρα που εφαρμόζουν D2 λεμφαδενεκτομή. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν ότι ο καρκίνος του στομάχου έχει διαφορετική βιολογική συμπεριφορά σε Δύση και Ιαπωνία, αλλά υπάρχουν επιδημιολογικές διαφορές που εξηγούν τη χειρότερη επιβίωση στη Δύση. Σε αυτές περιλαμβάνονται τα μικρά ποσοστά πρώιμου καρκίνου, η αυξημένη επίπτωση του καρκίνου της ΓΟΣ και η μεγαλύτερη ηλικία και συνοδός νοσηρότητα των Δυτικών πληθυσμών.(81)

A.2 Καρκίνος Οισοφάγου

A.2.1 Ανατομία

Ο οισοφάγος είναι ένας επιμήκης μυώδης σωλήνας, που αρχίζει από το φάρυγγα και καταλήγει στην καρδιοοισοφαγική συμβολή. Η λειτουργία του συνίσταται στην μεταφορά του βλωμού της προσλαμβανόμενης τροφής από τη στοματική κοιλότητα προς το στόμαχο, εκεί όπου και αρχίζει η διαδικασία της πέψης. Στην όρθια θέση η μετάβαση του φάρυγγα στον οισοφάγο βρίσκεται κάτω από το χείλος του 6^{ου} αυχενικού σπονδύλου και πίσω από τον κρικοειδή χόνδρο. Ο οισοφάγος είναι καθλωμένος σταθερά στο ανώτερο σημείο του στον κρικοειδή χόνδρο και στο κατώτερο σημείο του στο διάφραγμα. (εικόνα 11)



Εικόνα 11: Ανατομία οισοφάγου

Η πορεία του οισοφάγου προς τα κάτω εμφανίζει σκόλια πορεία. Στο άνω τμήμα του τραχήλου βρίσκεται επί της μέσης γραμμής, πίσω ακριβώς από την τραχεία. Στη βάση του τραχήλου και στην είσοδο στη θωρακική κοιλότητα, ο οισοφάγος μετακινείται προς τα αριστερά, ενώ στη συνέχεια επανέρχεται επί της μέσης γραμμής, καθώς παραμένει μεταξύ του οπίσθιου τοιχώματος της τραχείας και της πρόσθιας επιφάνειας της σπονδυλικής στήλης ως το ύψος του διχασμού της τραχείας. Στη συνέχεια στρέφεται ελαφρώς προς το δεξιό τμήμα του μεσοθωρακίου. Εκεί ο οισοφάγος καλύπτεται από τον τοιχωματικό υπεζωκότα και την άζυγο φλέβα, η οποία και τον εφιππεύει ενώ καταδύεται προς την άνω κοίλη φλέβα. Συνεχίζοντας, ο οισοφάγος μετακινείται πάλι προς τα αριστερά και εμπρός, πίσω από το περικάρδιο, στο ύψος του 8^{ου} θωρακικού σπονδύλου, ενώ πορεύεται προς το οισοφαγικό τμήμα του διαφράγματος, μπροστά και αριστερά σε σχέση με το αορτικό τμήμα.

Στην πορεία του οισοφάγου, παρατηρούνται τρία σημεία φυσιολογικής στένωσης του αυλού του. Το άνω στένωμα αντιστοιχεί στην αρχή του οισοφάγου, οφείλεται στον κρικοφαρυγγικό μυ, έχει διάμετρο 1,5 εκατοστά και αποτελεί το στενότερο τμήμα. Το μέσο στένωμα προκαλείται από τα εντυπώματα του αριστερού κυρίου βρόγχου εμπρός και του αορτικού τόξου στο αριστερό πλάγιο του οισοφάγου και έχει διάμετρο 1,6 εκατοστά. Το κάτω στένωμα αντιστοιχεί στην είσοδο του οισοφαγικού τμήματος επί του διαφράγματος, και έχει εύρος 1,6-1,9 εκατοστά.

Το ανώτερο τμήμα του οισοφάγου, κάτωθεν του φάρυγγα, περιβάλλεται από τον κρικοφαρυγγικό μυ. Αυτός αποτελείται από ίνες που εκφύονται από τις δύο άκρες του κρικοειδούς χόνδρου του λάρυγγα και φέρονται εγκαρσίως, ενώ συνέχονται με τις διαγωνίως φερόμενες ίνες του κάτω φαρυγγικού σφιγκτήρα προς τα πάνω και την κυκλική έσω μυϊκή στιβάδα του οισοφάγου προς τα κάτω. Ο μυς αυτός αποτελεί τον άνω οισοφαγικό σφιγκτήρα, ο οποίος χαλαρώνει όταν ο κάτω σφιγκτήρας του λάρυγγα συσπάται, επιτρέποντας έτσι την προώθηση του βλωμού της προσλαμβανόμενης τροφής στον οισοφάγο κατά την κατάποση.

Η τραχηλική μοίρα του οισοφάγου έχει μήκος περίπου 5 εκατοστά και μεταπίπτει στη θωρακική μοίρα του στο αντίστοιχο ύψος του μεσοδιαστήματος μεταξύ 1^{ου} και 2^{ου} θωρακικού σπονδύλου προς τα πίσω και της σφαγιτιδικής εντομής μπροστά. Τα παλίνδρομα λαρυγγικά νεύρα πορεύονται στις αύλακες που σχηματίζονται αριστερά και δεξιά του οισοφάγου, μεταξύ αυτού και της τραχείας. Το αριστερό παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο είναι λίγο πιο κοντά στον οισοφάγο λόγω της μικρής παρεκτόπισης του οισοφάγου προς τα αριστερά σε εκείνο το σημείο, ενώ το δεξί παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο πορεύεται λίγο επί τα εκτός, γύρω από τη δεξιά υποκλείδιο αρτηρία. Επί τα εκτός του τραχηλικού οισοφάγου άμφω, βρίσκονται τα καρωτιδικά σωμάτια και οι σύστοιχοι λοβοί του θυρεοειδούς αδένος.

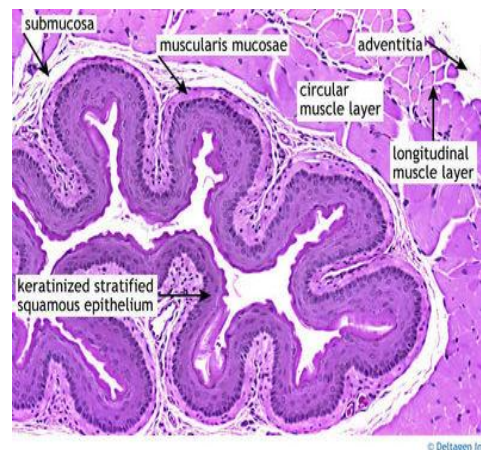
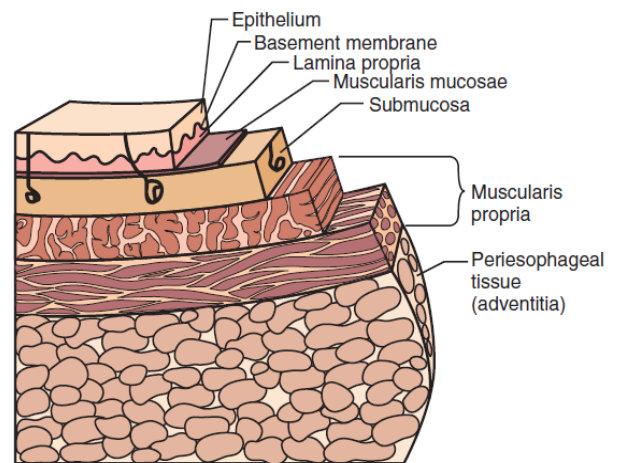
Η θωρακική μοίρα του οισοφάγου έχει μήκος 20 εκατοστά, και περιοχικά χωρίζεται σε άνω, μέσω και κάτω τριτημόριο. Το άνω τριτημόριο του θωρακικού οισοφάγου βρίσκεται σε στενή ανατομική σχέση με το οπίσθιο

τοίχωμα της τραχείας και την προσπονδυλική περιτονία. Έπειτα αμέσως του αορτικού εντυπώματος της αορτής, ο οισοφάγος περνάει πίσω από το διχασμό της τραχείας και βρίσκεται σε πιο στενή σχέση με τον αριστερό κύριο βρόγχο. Από αυτό το ύψος και κάτω, αμφότερα και τα δύο πνευμονογαστρικά νεύρα πορεύονται επί του μυϊκού τοιχώματος του οισοφάγου. Ο μείζον θωρακικός πόρος εισέρχεται στο θώρακα ανάμεσα στη σπονδυλική στήλη και στην αορτή και στη συνέχεια πορεύεται πίσω από τον οισοφάγο, μεταξύ της αζύγου φλέβας δεξιά και της αορτής αριστερά.

Το κοιλιακό τμήμα του οισοφάγου έχει μήκος 2 εκατοστά. Περιβάλλεται από τον φρενοοισοφαγικό σύνδεσμο που εκφύεται αμέσως υποδιαφραγματικά και τυλίγει τον οισοφάγο 1-2 εκατοστά πάνω από το διάφραγμα, ενώ προς τα κάτω ενώνεται με τον ορογόνο του κοιλιακού οισοφάγου, κρατώντας σταθερό το μήκος του κοιλιακού οισοφάγου στις συνθήκες της θετικής ενδοκοιλιακής πίεσης. Ο φρενοοισοφαγικός σύνδεσμος αποτελεί την προς τα πάνω συνέχεια της εγκαρσίας περιτονίας.

A.2.2 Ιστολογία

Ο οισοφάγος καλύπτεται από ορογόνο μόνο στην ενδοκοιλιακή του μοίρα. Σε όλο το υπόλοιπο μήκος του καλύπτεται από δύο χιτώνες. Ο μυϊκός χιτώνας του οισοφάγου αποτελείται από την έξω επιμήκη και την έσω κυκλωτερή στιβάδα. Τα άνω 2-6 εκατοστά του μυϊκού χιτώνα του οισοφάγου αποτελούνται από γραμμικές μυϊκές ίνες, ενώ το υπόλοιπο τμήμα του οισοφάγου καλύπτεται από λείες μυϊκές ίνες. Στη μυϊκή στιβάδα βρίσκονται επίσης τα νευρικά γάγγλια του Meissner. Εσωτερικά του μυϊκού χιτώνα βρίσκεται ο σχετικά παχύς υποβλεννογόنيος χιτώνας, πλούσιος σε λεμφικά και αιμοφόρα αγγεία, καθώς και νευρικές απολήξεις και γάγγλια, όπως το υποβλεννογόνιο νευρικό πλέγμα του Auerbach. Έσω χιτώνας του οισοφάγου είναι ο βλενογόνος του, που καλύπτεται από πλακώδες επιθήλιο. Το σημείο συνάντησης του βλενογόνου του οισοφάγου με τον βλεννογόνο του στομάχου (κυλινδρικό επιθήλιο όπως και του υπόλοιπου γαστρεντερικού σωλήνα) βρίσκεται στην καρδιοοισοφαγική συμβολή το οποίο αναγνωρίζεται ενδοσκοπικά και ονομάζεται γραμμή Z λόγω του σχήματός του. (εικόνα 12)

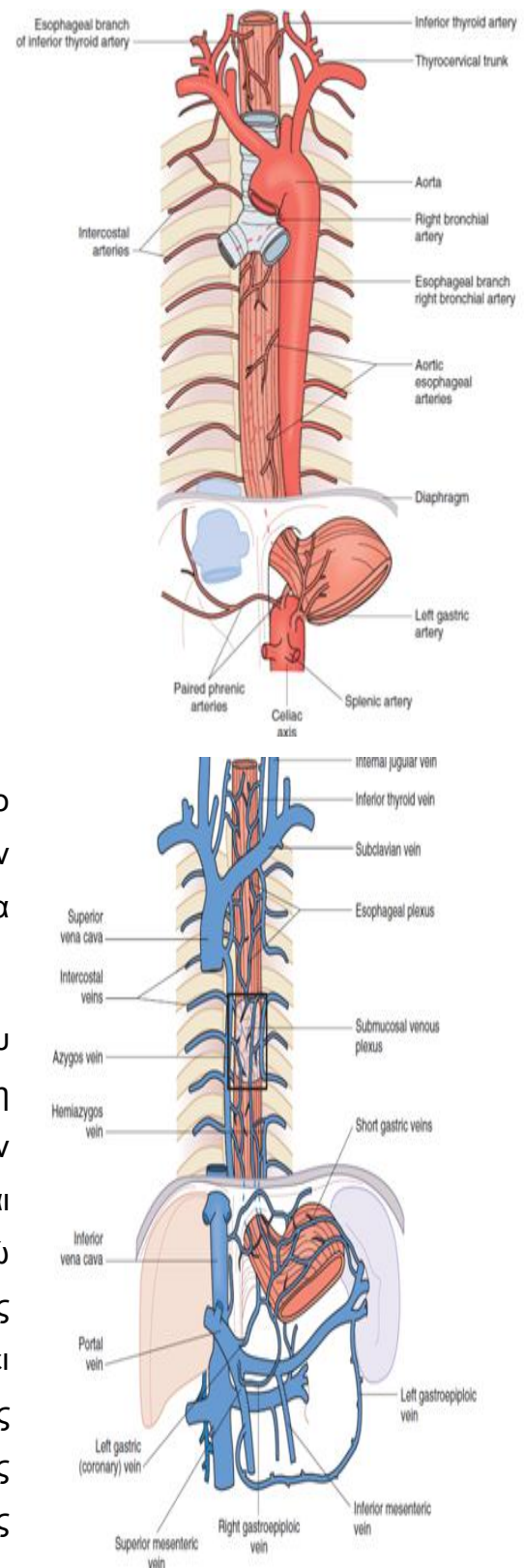


Εικόνα 12: Ιστολογία στομάχου

Ο τραχηλικός οισοφάγος αιματώνεται κυρίως από την κάτω θυρεοειδική αρτηρία. Ο θωρακικός οισοφάγος αιματώνεται από τις βρογχικές αρτηρίες και από οισοφαγικούς κλάδους της αορτής, ενώ ο κοιλιακός οισοφάγος από τον ανιόντα κλάδο της αριστερής γαστρικής αρτηρίας και τις κάτω φρενικές αρτηρίες. Οι αρτηρίες αυτές δημιουργούν ένα πλούσιο αναστομωτικό υποβλεννογόνιο πλέγμα, που επιτρέπει την πλήρη κινητοποίηση του οισοφάγου από το στόμαχο ως το αορτικό τόξο χωρίς τον κίνδυνο υποκείμενης ισχαιμίας.

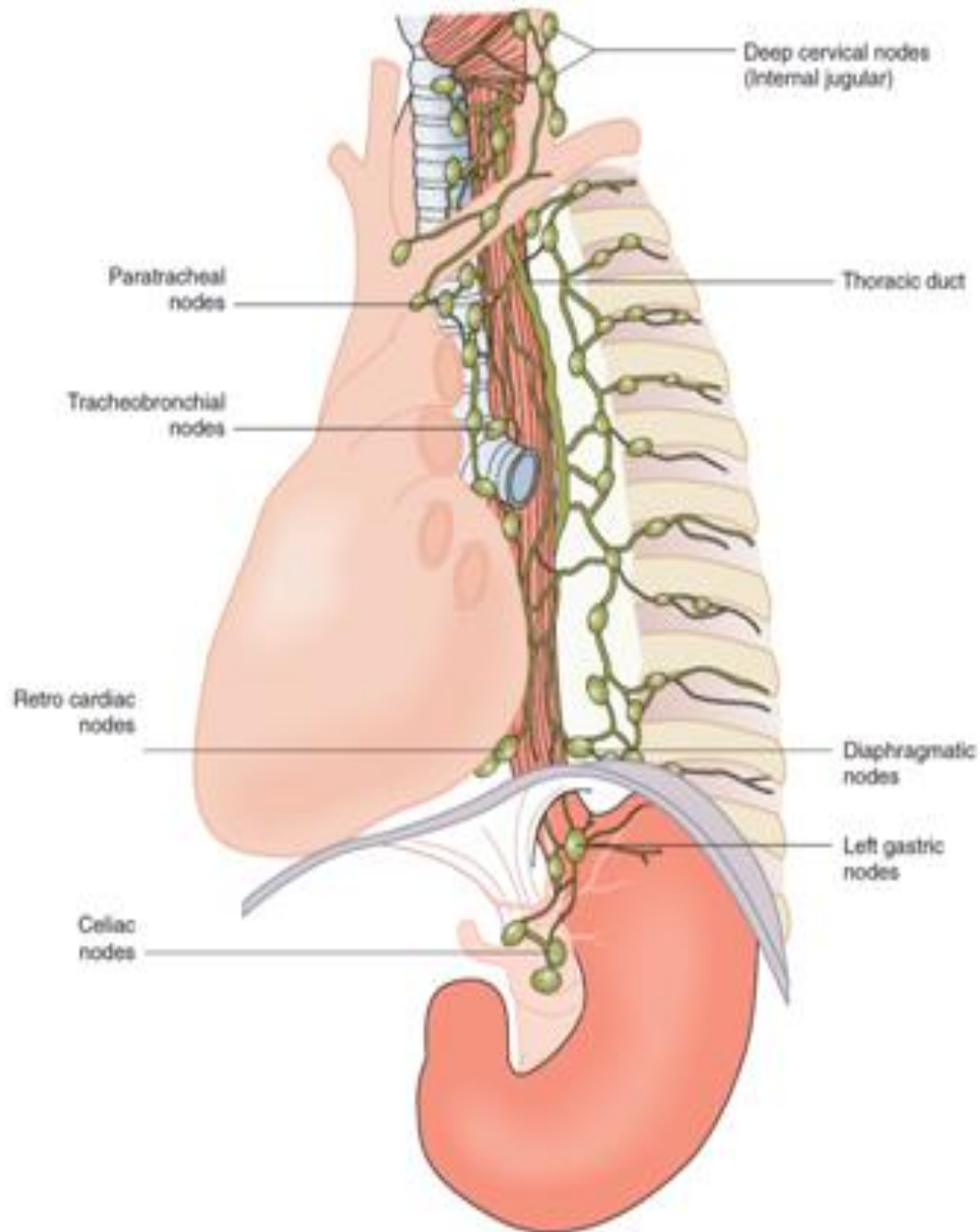
Η φλεβική απορροή του οισοφάγου γίνεται από τις κάτω θυρεοειδικές φλέβες, το σύστημα της αζύγου και ημιαζύγου και την αριστερή γαστρική φλέβα (στεφανιαία φλέβα του στομάχου). (εικόνα 13)

Η λεμφική αποχέτευση του οισοφάγου είναι πολύ πλούσια. Γίνεται κατά τον επιμήκη άξονα αυτού, με κεφαλική φορά για τον τραχηλικό και άνω θωρακικό οισοφάγο και ουραία για το κάτω θωρακικό τριτημόριο, ενώ το μέσο παροχετεύεται εξίσου στους παρατραχειακούς όσο και τους εν τω βάθει τραχηλικούς λεμφαδένες. Ο άνω θωρακικός οισοφάγος παροχετεύεται στους παρατραχειακούς και τραχηλικούς λεμφαδένες και δευτερευόντως στους λεμφαδένες του διχασμού της τραχείας, τους λεμφαδένες του



Εικόνα 13: Αρτηριακή άρδευση και φλεβική παροχέτευση οισοφάγου

κάτω πνευμονικού συνδέσμου, στους θωρακικούς και κοιλιακούς παραορτικούς λεμφαδένες καθώς και στους λεμφαδένες της αριστερής γαστρικής αρτηρίας. (εικόνα 14)

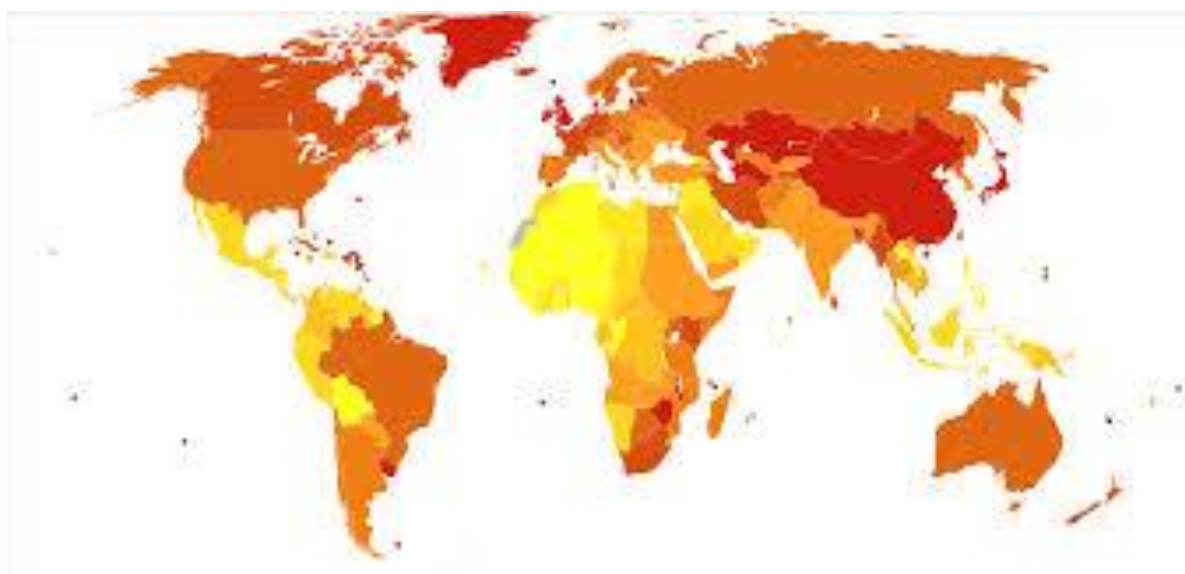


Εικόνα 14: Λεμφική παροχέτευση οισοφάγου

A.2.3 Επιδημιολογία – Προδιαθεσικοί παράγοντες

Ο καρκίνος του οισοφάγου αποτελεί την 6^η συχνότερη κατά σειρά εμφάνισης κακοήθεια. Η πλειονότητα των καρκίνων του οισοφάγου αφορούν το πλακώδες καρκίνωμα και το αδenoκαρκίνωμα. Παρόλο που η επίπτωση του πλακώδους καρκινώματος του οισοφάγου μειώνεται στο Δυτικό Πληθυσμό, η επίπτωση του αδenoκαρκινώματος του οισοφάγου εξαιτίας της μεταπλασίας του επιθηλίου του οισοφάγου (οισοφάγος Barrett) αυξάνεται δραματικά, αν και σε μικρότερο βαθμό τα τελευταία χρόνια.(82) Όταν διαχωρίζονται με βάση την ανατομική τους θέση, τα περισσότερα περιστατικά αδenoκαρκινώματος εντοπίζονται είτε στην καρδιοοισοφαγική συμβολή είτε στην κοιλιακή μοίρα του οισοφάγου.(83)

Τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης του καρκίνου του οισοφάγου εμφανίζονται στη Νότια και Ανατολική Αφρική και την Ανατολική Ασία, ενώ τα χαμηλότερα ποσοστά στη Δυτική και τη Μέση Αφρική και την Κεντρική Αμερική, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Στην περιοχή υψηλότερου κινδύνου, που εκτείνεται από το Βόρειο Ιράν μέσα από τις δημοκρατίες της Κεντρικής Ασίας στη Βόρεια - Κεντρική Κίνα, που συχνά αναφέρεται ως «οισοφαγική ζώνη καρκίνου», το 90 τοις εκατό των περιπτώσεων είναι πλακώδη καρκινώματα του οισοφάγου.(84,85) (εικόνα 15)



Εικόνα 15: Παγκόσμια κατανομή καρκίνου οισοφάγου

Η κατανομή του καρκίνου του οισοφάγου όσον αφορά τη σχέση μεταξύ των δύο φύλων, των διαφόρων ηλικιών, και της φυλής έχει να κάνει με τον τύπο του καρκίνου. Η σχέση εμφάνισης ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες για το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου είναι 3:1, σε αντίθεση με τη σχέση 15:1 του αδενοκαρκινώματος, στην 5^η δεκαετία της ζωής. Το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου σπάνια απαντάται πριν την ηλικία των 30, με τη μεγαλύτερη θνητότητα να παρουσιάζεται στους άντρες μεταξύ της ηλικίας των 60 και 70 ετών. Το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου σπάνια εμφανίζεται σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών, ενώ η επίπτωσή του αυξάνει με την ηλικία. Φυλετικές διαφορές επίσης παρατηρούνται. Το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου είναι μια νόσος που επηρεάζει λευκούς άνδρες σε μεγαλύτερο ποσοστό, σε αντίθεση με το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου που επηρεάζει περισσότερο Αφροαμερικανούς άνδρες.(86)

Τα πλακώδη καρκινώματα του οισοφάγου προέρχονται από το πλακώδες επιθήλιο του οισοφάγου που φυσιολογικά επενδύει τον οισοφάγο στο μεγαλύτερο τμήμα αυτού. Αυτός ο τύπος καρκίνου προκαλείται από την έκθεση σε διάφορους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνουν κατά πέντε φορές τον κίνδυνο εμφάνισης πλακώδους καρκινώματος στον οισοφάγο. Αν συνδυαστούν αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης από 25 έως και 100 φορές.(86) Τα πρόσθετα των τροφίμων, όπως οι νιτροσαμίνες που ανευρίσκονται στα καπνιστά τρόφιμα.(87) η μακρόχρονη κατανάλωση ζεστών υγρών, η ανεπάρκεια των βιταμινών (βιταμίνη Α) και η ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων (ψευδάργυρος, μόλυβδος) έχουν ενοχοποιηθεί επίσης. Άλλες διαταραχές που εκθέτουν τον οισοφάγο σε βλεννογονικό τραυματισμό, όπως η κατάποση καυστικών υγρών, η αχαλασία, η έκθεση σε ακτινοβολία, το σύνδρομο Plummer-Vinson, καθώς και τα εκκολπώματα του οισοφάγου έχουν ισχυρή συσχέτιση με το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου.

Ενώ κάποτε ήταν μια όχι και τόσο συχνή νόσος, το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου αποτελεί σήμερα το 70% του συνόλου των νεοδιαγνωσθέντων οισοφαγικών καρκίνων στις ΗΠΑ και στον δυτικό κόσμο. Υπάρχει μια σειρά αιτιών της μετατροπής του πλακώδους επιθηλίου του οισοφάγου σε κυλινδρικό (αδενικό):

- Αυξημένη επίπτωση της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης
- Τύπος της καθημερινής διαίτας στο δυτικό κόσμο
- Αυξημένη χρήση αντιόξινων, ως φαρμακευτική αγωγή

Η πρόσληψη καφεΐνης, λιπαρών, όξινων και καυστικών τροφίμων έχουν οδηγήσει σε μειωμένη τονικότητα του κατώτερου οισοφαγικού σφικτήρα και μια αντιδραστική αύξηση της παλινδρόμησης. Ως προσαρμοστικό μέσο, το επιθήλιο του κατώτερου οισοφάγου από πλακώδες μεταπλάσσεται σε κυλινδρικό-αδενικό επιθήλιο (οισοφάγος Barrett). Προοδευτικά, μπορεί να εξαλλαγούν τα μεταπλαστικά κύτταρα του οισοφάγου Barrett σε δυσπλαστικά, και έτσι να προκύψει το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου.(88). Ιστολογικά, το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου μπορεί να προέρχεται από μια από τις τρεις ακόλουθες θέσεις:

- Υποβλεννογόνιοι αδένες του οισοφάγου
- Έκτοπες νησίδες κυλινδρικού επιθηλίου
- Κακοήθης εξαλλαγή του μεταπλαστικού κυλινδρικού επιθηλίου (οισοφάγος Barrett)

Η αχαλασία, μια κινητική διαταραχή του οισοφάγου, σχετίζεται με 16 φορές αύξηση του κινδύνου για πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου στα τελευταία στάδια της νόσου.(89) Η εμφάνιση οισοφάγου Barrett ή του μεταπλαστικού κυλινδρικού επιθηλίου στον οισοφάγο συνδέεται με 40 φορές αύξηση του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του οισοφάγου.

Όποιος και αν είναι ο ιστολογικός τύπος, ο καρκίνος του οισοφάγου εμφανίζει επιθετική βιολογική συμπεριφορά. Με μόνο δύο στιβάδες να απαρτίζουν το τοίχωμα του οισοφάγου, οι όγκοι γρήγορα διηθούν τη μυϊκή στιβάδα και προχωρούν στις γειτονικές δομές. Η πλούσια αγγειακή και λεμφαγγειακή δικτύωση του οισοφάγου επιτρέπουν τη μετάσταση σε τοπικούς λεμφαδένες. Συνήθως κατά τη στιγμή της διάγνωσης η νόσος είναι σε προχωρημένο στάδιο, κάτι που επιδρά αρνητικά και στο προσδόκιμο επιβίωσης των αρρώστων με καρκίνο του οισοφάγου.

A.2.4 Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα του καρκίνου του οισοφάγου ποικίλουν ευρέως, ανάλογα με το στάδιο της νόσου. Οι καρκίνοι πρωϊμότερων σταδίων μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή να μιμούνται τα συμπτώματα της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης. Οπισθοστερνικό καύσος, παλινδρόμηση και δυσπεψία είναι συνήθως συμπτώματα των αναρροιών, χωρίς να αποκλείεται ο καρκίνος σε αρχικά στάδια. Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου προσέρχονται με δυσκαταποσία, απώλεια βάρους και αδυναμία, συμπτώματα που υποδηλώνουν προχωρημένη νόσο. Εξαιτίας της διατασιμότητας του οισοφάγου πάντως, μια μάζα μπορεί να έχει καταλάβει τα 2/3 του αυλού του οισοφάγου και να μην έχει δημιουργήσει ιδιαίτερα συμπτώματα.

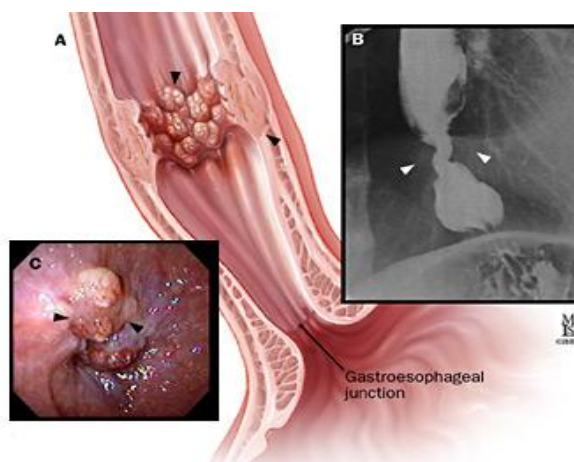
A.2.5 Διάγνωση

Οισοφαγογραφία. Στο παρελθόν, ο ασθενής που ανέφερε προοδευτική και μόνιμη δυσφαγία υποβαλλόταν σε οισοφαγογραφία απλής και διπλής αντίθεσης. Η νόσος απεικονίζεται έτσι ως έλλειμμα της πλήρωσης του τοιχώματος ή ως στένωση του αυλού του οισοφάγου. Επίσης, καθώς η οισοφαγογραφία μπορεί να γίνει δυναμική εξέταση με την παρατήρηση της κινητικότητας των τοιχωμάτων του οργάνου, μπορεί να προσφέρει πληροφορίες σχετικά με μειωμένη ή φυσιολογική κινητικότητα, άρα και για διήθηση ή όχι του μυϊκού τοιχώματος του οισοφάγου. Η εξέταση αυτή σήμερα έχει μάλλον ιστορική σημασία, καθότι ο άρρωστος υποβάλλεται πρώτα σε ενδοσκόπηση. (εικόνα 16)

Ενδοσκόπηση ανωτέρου πεπτικού. Η διάγνωση της νόσου σήμερα γίνεται μετά από τη λήψη βιοψιών κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης του ανωτέρου πεπτικού. Κατά την ενδοσκόπηση, πρέπει να απεικονιστούν τα εξής:

1. Η ακριβής εντόπιση της βλάβης (σε σχέση με το μήκος του ενδοσκοπίου και του εργαλείου που λαμβάνει τη βιοψία)
2. Η φύση της βλάβης (εύθρυπτη, σταθερή, πολυποδοειδής)
3. Η ακριβής έκταση της βλάβης
4. Η ανατομική εντόπιση της βλάβης σε σχέση με τον κρικοφαρυγγικό μυ για υψηλές βλάβες ή την καρδιοοισοφαγική συμβολή για χαμηλές βλάβες.

Καθένας από αυτούς τους παράγοντες είναι σημαντικός στη διαχείριση του καρκίνου του οισοφάγου και βοηθά στον σωστό σχεδιασμό της πιθανής χειρουργικής αντιμετώπισης της νόσου. (εικόνα 16)

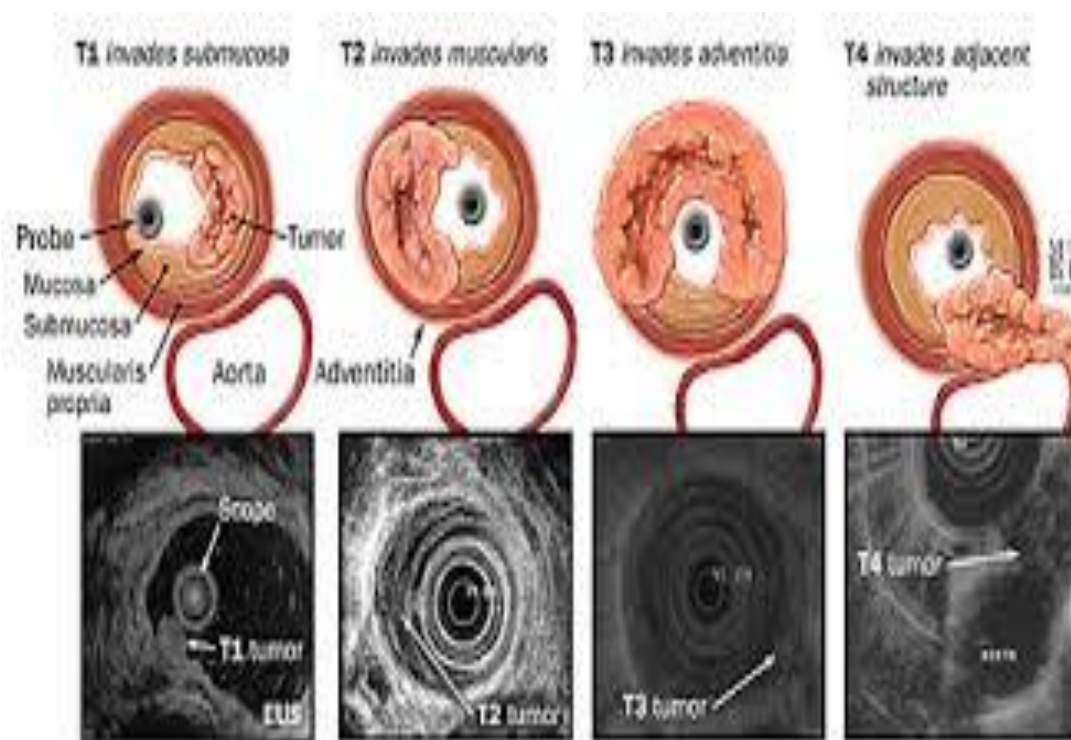


Εικόνα 16: Ενδοσκόπηση – Βαριούχο γέυμα

Όταν κατά την ενδοσκόπηση η βλάβη είναι άμεσα ορατή, λαμβάνονται βιοψίες για ιστολογική εξέταση. Όταν η βλάβη δεν είναι άμεσα ορατή κατά την ενδοσκόπηση, ή αν ο ενδοσκόπος επιθυμεί περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα ευρήματά του, χρησιμοποιούνται και συμπληρωματικές τεχνικές. Τέτοια είναι η χρωμοενδοσκόπηση και η ενδομικροσκόπηση. Η ευαισθησία ακόμα και της απλής ενδοσκόπησης στην ανάδειξη βλεννογονικών βλαβών στον οισοφάγο, όπως ο καρκίνος του οισοφάγου, στα χέρια ενός έμπειρου ενδοσκόπου μπορεί να αγγίξει ακόμα και το 95%.

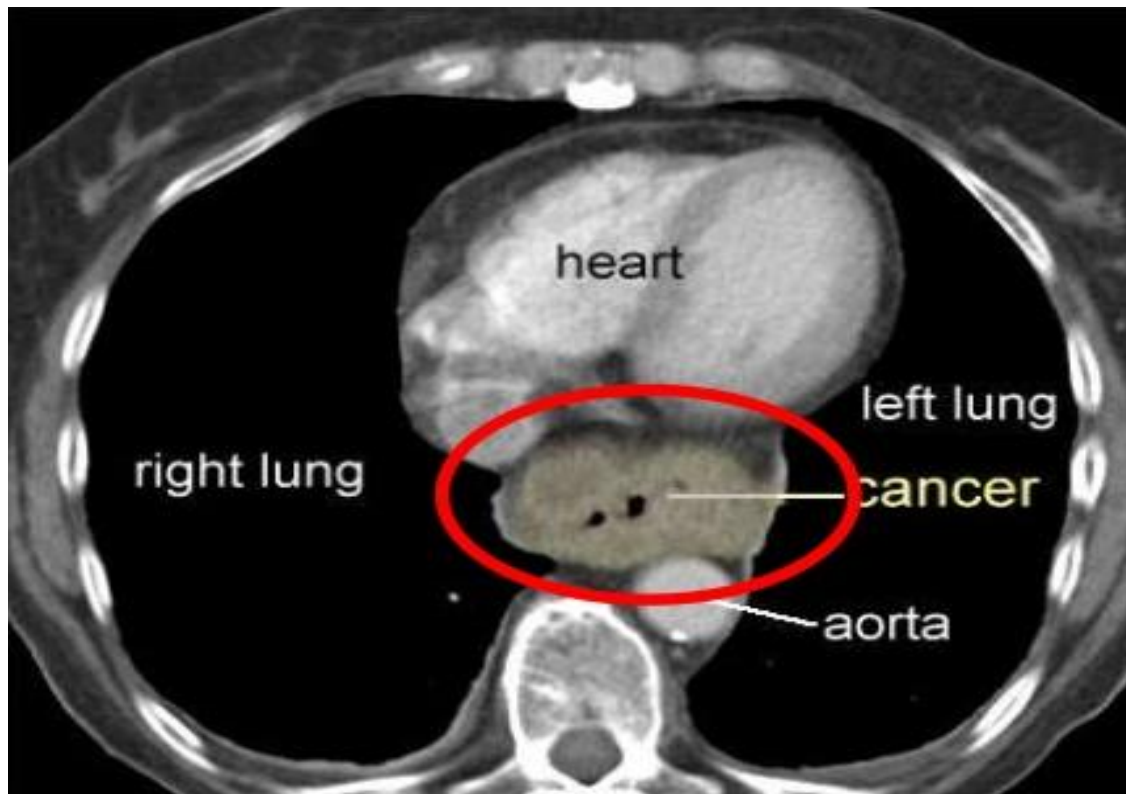
Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS). Θεωρείται όλο και περισσότερο ως η μέθοδος εκλογής για την αξιολόγηση της τοπικής επέκτασης της πρωτοπαθούς εστίας και της λεμφαδενικής διασποράς. Το τοίχωμα του φυσιολογικού οισοφάγου κατά την ενδοσκόπηση αποτελείται από 5 στιβάδες. Με φορά από τον αυλό προς την περιφέρεια διαπιστώνουμε 3 υπερηχογενείς στιβάδες που αντιστοιχούν στον επιπολής βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνο και τους εξωτερικούς γειτονικούς ιστούς. Μεταξύ αυτών των 3 στιβάδων μπορούν να αναγνωριστούν 2 στιβάδες που είναι υποηχογενείς και αντιστοιχούν στην βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα και το μυϊκό χιτώνα. Η κατάργηση της ομαλής και επάλληλης αρχιτεκτονικής στο σημείο της πρωτοπαθούς βλάβης υποδηλώνει και το βάθος επέκτασης της νόσου. Επίσης, με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατή η απεικόνιση πιθανώς διηθημένων και διογκωμένων λεμφαδένων (>10 χιλιοστά) στον περιοισοφαγικό χώρο. Μπορεί να πραγματοποιηθεί βιοψία δια λεπτής βελόνης των λεμφαδένων αυτών, καθοδηγούμενη δια του υπερηχογραφικού μηχανήματος.(90) Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα αποδεικνύεται η ακριβέστερη εξέταση για την εκτίμηση της T συνιστώσας (τοπική επέκταση της νόσου) του συστήματος ταξινόμησης TNM, με ποσοστό 75-95%, όμως είναι λιγότερο ακριβής στην αξιολόγηση της N συνιστώσας (70-75%). Σε συνδυασμό όμως με την αξονική τομογραφία ή και την κατευθυνόμενη βιοψία η ευαισθησία του μπορεί να αγγίξει το 90%.(91) Μεγάλο μειονέκτημα του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος είναι πως στο περίπου 50% των ασθενών είναι τέτοια η στένωση του αυλού του οισοφάγου εξαιτίας της πρωτοπαθούς τους εστίας,

που δεν είναι ευχερής η προώθηση του οργάνου στον οισοφάγο για την πραγματοποίηση της εξέτασης.(92) (εικόνα 17)



Εικόνα 17: EUS σε διάφορα στάδια καρκίνου οισοφάγου

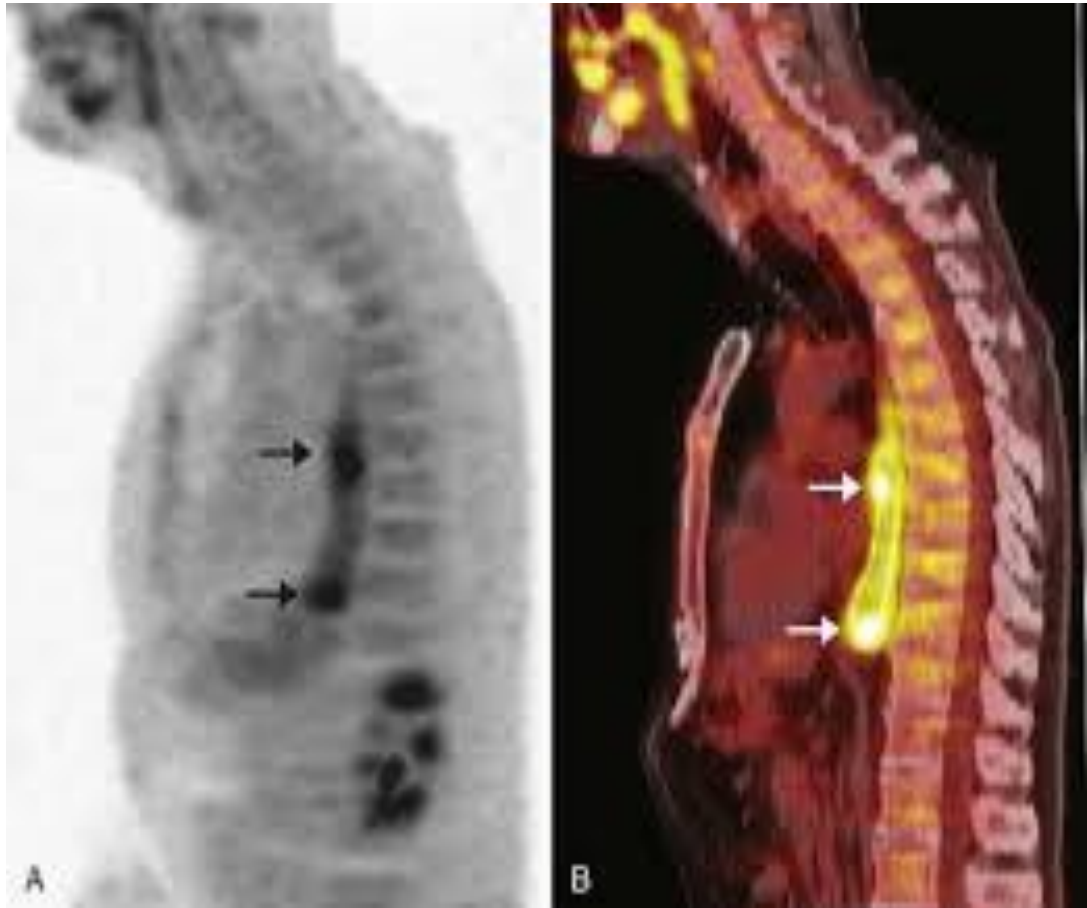
Αξονική τομογραφία (CT). Η αξονική τομογραφία υστερεί συγκριτικά με το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα όσον αφορά την εκτίμηση και απεικόνιση της τοπικής διήθησης της βλάβης στον οισοφάγο με ευαισθησία 50-80% ανάλογα με την ποιότητα της εξέτασης. Όμως πλεονεκτεί συγκριτικά στην ανάδειξη της επέκτασης της νόσου σε γειτονικές δομές. Η ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας στην αξιολόγηση της διήθησης ή όχι των γειτονικών δομών από καρκίνο στο οισοφάγο είναι 70-80%, ενώ η ανάδειξη της ύπαρξης διηθημένων λεμφαδένων έχει ευαισθησία 50-80%. Σε κάτι που πλεονεκτεί απόλυτα όμως η αξονική τομογραφία, είναι στην ανάδειξη απομακρυσμένων μεταστάσεων σε άλλα όργανα (ήπαρ) ή και στην ανάδειξη απομακρυσμένων διογκωμένων λεμφαδένων που σχετίζονται με τη λεμφική απορροή του οισοφάγου και μπορεί να υποδηλώνουν μετάσταση. Ο κανόνας λοιπόν είναι να προηγείται ως εξέταση της ενδοσκοπικής υπερηχογραφίας καθώς αν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν υπάρχει νόημα για έλεγχο της τοπικής επέκτασης της νόσου.(93) (εικόνα 18)



Εικόνα 18: Αξονική τομογραφία καρκίνου οισοφάγου

Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων-αξονική τομογραφία (PET-CT). Ο συνδυασμός τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων και αξονικής τομογραφίας είναι συχνά πολύ διαφωτιστικός για την ανάδειξη βλαβών στον οισοφάγο, καθώς ανιχνεύει σε ένα χρόνο τις ανατομικές αλλά και τις μεταβολικές διαταραχές. Η ευαισθησία της μεθόδου για την αναγνώριση της πρωτοπαθούς εστίας αγγίζει το 85%, οπότε είναι ελαφρώς υποδεέστερη του ενδοσκοπικού υπερηχογραφήματος αλλά και της ενδοσκόπησης. Παρόμοια, η λεμφαδενική διασπορά απεικονίζεται με την ίδια ευαισθησία με την αξονική τομογραφία, ενώ η κατευθυνόμενη βιοψία δια λεπτής βελόνης την τεκμηριώνει ακόμη καλύτερα. Η μεγάλη χρησιμότητα όμως της εξέτασης αυτής έγκειται στο γεγονός πως αναδεικνύει καλύτερα από όλες τις προηγούμενες εξετάσεις τη μεταστατική νόσο σε άλλα όργανα. Η ευαισθησία της στην ανίχνευση απομακρυσμένων παθολογικών λεμφαδένων ή μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα φτάνει το 95% και μπορεί να μεταβάλλει το θεραπευτικό πλάνο στο 20% περίπου των ασθενών.⁽⁹⁴⁾ Επίσης, η PET-CT μπορεί να αξιολογήσει την ανταπόκριση ή όχι στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία, μελετώντας την ελάττωση της πρόσληψης 18-

Φθοριοδεοξυγλυκόζης, που αν συμβαίνει υποδηλώνει ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, διαφορετικά πρόοδο νόσου.(95) Η PET-CT καλύτερα από τις υπόλοιπες διαγνωστικές εξετάσεις προσδιορίζει την ύπαρξη ή όχι υπολειπόμενης νόσου μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας αλλά και την υποτροπή της νόσου μελλοντικά. (εικόνα 19)



Εικόνα 19: PET scan, καρκίνος οισοφάγου

A.2.6 Σταδιοποίηση

Ο κυριότερος παράγοντας στην θεραπεία ενός ασθενούς με καρκίνο του οισοφάγου είναι η σωστή σταδιοποίηση της νόσου του μετά τη διάγνωση. Η ακριβής σταδιοποίηση τη στιγμή της διάγνωσης είναι αυτή που θα καθορίσει την κατάλληλη θεραπεία και θα αποδώσει τα καλύτερα αποτελέσματα για τον ασθενή σε βάθος χρόνου. Η σταδιοποίηση του καρκίνου του οισοφάγου πέρασε από πλήθος συστημάτων ταξινόμησης στο πέρασμα του χρόνου, ενώ ακόμη και σήμερα αποτελεί σημείο συζήτησης και αντιπαράθεσης.

Η θέση εντόπισης της νόσου σε ένα όργανο τόσο μεγάλο σε μήκος, που διέρχεται από διαφορετικούς ανατομικούς χώρους κατά την πορεία του (τράχηλος, θώρακας, κοιλία) επηρεάζει τον τρόπο εξάπλωσης της νόσου. Η θέση εντόπισης της νόσου επίσης είναι ένας από τους κύριους παράγοντες που καθορίζουν και τη θεραπευτική στρατηγική.

Η νόσος εξαπλώνεται κατά συνέχεια ιστού, λεμφογενώς και αιματογενώς, και σταδιοποιείται σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας WHO με το σύστημα TNM. Το T χαρακτηρίζει την πρωτοπαθή εστία και το βάθος διήθησης του οισοφάγου, το N τη λεμφαδενική διασπορά της νόσου και το M την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η τελευταία έκδοση του TNM που χρησιμοποιείται σήμερα είναι η 7^η, και ισχύει από το 2010.

Ταξινόμηση TNM, AJCC 7th ed.	
T: Πρωτοπαθής εστία	
Tx	Δεν μπορεί να εκτιμηθεί η πρωτοπαθής εστία
T0	Δεν υπάρχει πρωτοπαθής εστία
Tis	Καρκίνος insitu/ υψηλόβαθμη δυσπλασία
T1	Διήθηση μέχρι τον υποβλεννογόνιο
T1a	Διήθηση του χορίου ή της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας
T1b	Διήθηση υποβλεννογονίου
T2	Διήθηση του μυϊκού χιτώνα
T3	Διήθηση του έξω χιτώνα
T4	Διάρρηξη του έξω χιτώνα, διήθηση παρακειμένων
T4a	Διήθηση υπεζωκότα, περικαρδίου, διαφράγματος
T4b	Διήθηση παρακείμενων οργάνων (αορτή, σπόνδυλοι, τραχεία)
N: Λεμφαδενική διασπορά	
Nx	Δεν μπορεί να εκτιμηθεί η λεμφαδενική διασπορά
N0	Δεν υπάρχει λεμφαδενική μετάσταση
N1	Μετάσταση σε 1-2 λεμφαδένες
N2	Μετάσταση σε 3-6 λεμφαδένες
N3	Μετάσταση σε >7 λεμφαδένες
M: Απομακρυσμένες μεταστάσεις	
M0	Δεν υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις

Ομαδοποίηση σταδίων κατά TNM, AJCC 7th ed.

Στάδιο	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1,T2	N1	M0
IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T1,T2	N2	M0
IIIB	T3	N2	M0
IIIC	T4b	Οποιοδήποτε N	M0
	T4a	N1,N2	M0
	Οποιοδήποτε T	N3	M0
IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1

A.2.7 Θεραπευτικές επιλογές στον καρκίνο του οισοφάγου

Για το σωστό σχεδιασμό της θεραπευτικής στρατηγικής σε ασθενή με καρκίνο οισοφάγου πρέπει να λαμβάνουμε υπ' όψιν τις εξής παραμέτρους:

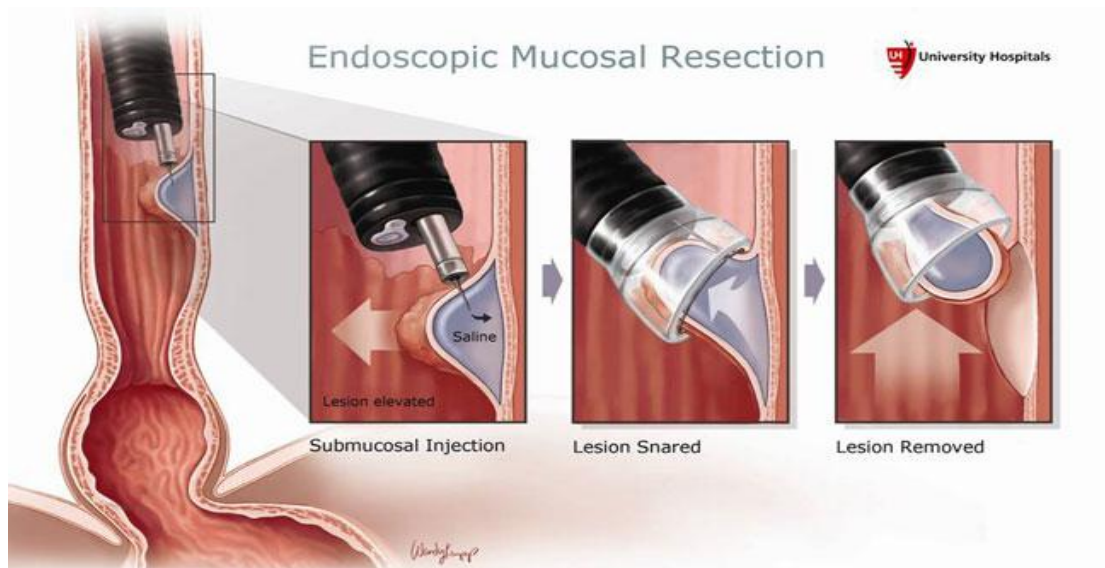
- Ιστολογικός τύπος, εντόπιση της νόσου και τοπική επέκταση (βάθος διήθησης) του πρωτοπαθούς όγκου
- Η κατάσταση (διήθηση ή όχι) των περιοχικών λεμφαδένων
- Η παρουσία απομακρυσμένων διηθημένων λεμφαδένων ή συστηματικής νόσου
- Η συνολική κατάσταση του ασθενούς, η κατάσταση θρέψης του και η ικανότητά του να καταπίνει

Αυτές οι παράμετροι καθορίζουν τη διαχείριση του ασθενούς και βοηθούν στο να επιλεγεί το κατάλληλο θεραπευτικό πλάνο. Η θεραπευτική στρατηγική μπορεί να περιλαμβάνει ενδοσκοπικές παρεμβάσεις, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χημειοακτινοθεραπεία και βέβαια χειρουργικές επεμβάσεις είτε με σκοπό την πλήρη ίαση, είτε την παράταση τις επιβίωσης και την βελτίωση της ποιότητας ζωής, ανάλογα με το στάδιο της νόσου.(96)

Πρώιμη νόσος (υψηλόβαθμη δυσπλασία, ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα). Η μεγάλη επίπτωση της παχυσαρκίας αλλά και της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης έχει αυξήσει την εμφάνιση του οισοφάγου Barrett τα τελευταία χρόνια. Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών με οισοφάγο Barrett έχει οδηγήσει σε αύξηση της διάγνωσης της υψηλόβαθμης δυσπλασίας. Σε αυτούς τους ασθενείς αλλά και σε ασθενείς με καρκίνο in situ ή καρκίνο σταδίου T1a (που δεν έχει διηθήσει τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα) πρέπει η θεραπευτική παρέμβαση να χαρακτηρίζεται από ελάχιστη νοσηρότητα. Τέτοιες παρεμβάσεις είναι οι ενδοσκοπικές.(97) Από τις χειρουργικές επεμβάσεις, την ελάχιστη νοσηρότητα έχουν η οισοφαγεκτομή με διατήρηση του πνευμονογαστρικού νεύρου και η εξωθωρακική διασκελαία οισοφαγεκτομή. Η πρώτη χαρακτηρίζεται από ελάχιστη νοσηρότητα και θνητότητα, μικρότερη διάρκεια νοσηλείας και καλύτερη λειτουργικότητα του πεπτικού μετεγχειρητικά από τις κλασσικές επεμβάσεις για τη θεραπεία του διηθητικού καρκίνου του οισοφάγου.

Βασική προϋπόθεση για την πραγματοποίηση μιας τέτοιας επέμβασης είναι η διασφάλιση του ότι η νόσος παραμένει στο βλεννογόνο και δεν διηθεί ούτε κατ' ελάχιστον τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα. Αυτό είναι κάτι το οποίο μπορεί να διαπιστωθεί με ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) και έλεγχο των στιβάδων του οισοφάγου, και με ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια με την ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή (EMR-Endoscopic Mucosal Resection) και την ιστολογική εξέταση του εξαιρεθέντος υλικού. Μάλιστα, η ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή μπορεί να αποτελέσει και θεραπευτική λύση όταν η εξαιρεθείσα βλάβη έχει διάμετρο μικρότερη των 20 χιλιοστών, δεν εφάπτεται της βλεννογόνιας μυϊκής στιβάδας και τα όρια εκτομής είναι ελευθέρα νόσου. Όταν όμως η βλάβη έχει διάμετρο μεγαλύτερη των 20 χιλιοστών, η ενδεδειγμένη θεραπεία είναι η οισοφαγεκτομή με διατήρηση των πνευμονογαστρικών νεύρων.(98) (εικόνα 20)

Στην πρώιμη νόσο, όταν η βλάβη περιορίζεται στον βλεννογόνο, η λεμφαδενική διασπορά είναι σπάνια. Όταν όμως διηθείται η βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα αυξάνεται η πιθανότητα λεμφαδενικής διασποράς σε 10%(99) ενώ αν διηθείται και ο υποβλεννογόνιος χιτώννας το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε περισσότερο από 35%. Για το λόγο αυτό, πρώιμη θεωρείται η νόσος που δεν έχει διηθήσει τη βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα, και έτσι δεν απαιτείται λεμφαδενικός καθαρισμός συμπληρωματικά.



Εικόνα 20: Τεχνική EMR

Τοπικά προχωρημένη νόσος. Λιγότερο από το 50% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με καρκίνο του οισοφάγου είναι κατάλληλοι για χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου τους. Στους ασθενείς στους οποίους η ίαση είναι πιθανή, η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργική εξαίρεση, ή συνδυασμό αυτών των μεθόδων. Σε ασθενείς δηλαδή με τοπική μόνο επέκταση της νόσου, χωρίς συμμετοχή άλλων οργάνων, στους οποίους δεν υπάρχει εμφανώς απομακρυσμένη νόσος, και των οποίων η κλινική εικόνα και η θρέψη είναι καλή, η αντιμετώπιση της νόσου με σκοπό την ίαση αποτελεί την πρώτη επιλογή.

Η οισοφαγεκτομή αποτελεί την ιδανική θεραπευτική επιλογή. Οι ενδείξεις για την χειρουργική επέμβαση ως πρώτη θεραπευτική επιλογή στον καρκίνο του οισοφάγου περιλαμβάνουν (για τις περισσότερες χώρες) ασθενείς με προεγχειρητική σταδιοποίηση μέχρι T2N0M0.

Η θεραπεία των ασθενών που παρουσιάζονται με καρκίνο T1N0M0 είναι η χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Εάν η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος αποκαλύψει πιο προχωρημένη νόσο, δηλαδή βάθος διήθησης T3 και πάνω ή διηθημένους λεμφαδένες(N+) τότε συνήθως συνιστάται και συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Η θεραπεία των ασθενών που παρουσιάζονται κατά την αρχική σταδιοποίηση με καρκίνο με βάθος διήθησης T2 ή T3 και πάνω (ανάλογα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ακολουθεί κάθε χώρα) ή σοβαρή υποψία διηθημένων επιχώριων λεμφαδένων(N+) συνιστάται πλέον όπως ξεκινά με τη χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπείας και να ακολουθείται από θεραπευτική χειρουργική εκτομή. Ανάλογα πάλι με την τελική παθολογοανατομική σταδιοποίηση και τα προαναφερθέντα κριτήρια μπορεί να χρειαστεί και συμπληρωματική χημειοθεραπεία.

Ενώ φαίνεται μια τάση αύξησης της επιβίωσης με τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας, δεν υπάρχουν πολλά στοιχεία που να αποδεικνύουν πως η χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας βελτιώνει την επιβίωση. Η προσθήκη ακτινοθεραπείας στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία φαίνεται πως έχει σημαντικά αποτελέσματα στην αύξηση της επιβίωσης ιδιαίτερα στις περιπτώσεις πλακώδους καρκινώματος του

οισοφάγου (Cross Trial).(100) Ο τύπος της χημειοθεραπείας που θα χορηγηθεί εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως τον μηχανισμό δράσης του φαρμάκου, τις παρενέργειές του καθώς και το κόστος του. Υπάρχουν έξι μεγάλες κατηγορίες χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως καθορίζονται από τον μηχανισμό δράσης τους, για τη θεραπεία του καρκίνου του οισοφάγου. Από το 1985 και την εισαγωγή της στην ιατρική πράξη, η cisplatin αποτελεί τον θεμέλιο λίθο στα συνδυαστικά σχήματα χημειοθεραπείας στη θεραπεία του καρκίνου του οισοφάγου. Ως χορηγούμενος μονοπαράγοντας έχει ανταπόκριση 25-30%. Σε συνδυασμό με την 5-fluorouracil εμφανίζει ανταπόκριση έως και 50%.(101) Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία περιορίζεται σε 3 ή 4 κύκλους, ενώ αν χορηγείται ως οριστική θεραπεία μπορεί να δοθεί μέχρι και για έξι μήνες εφόσον είναι καλώς ανεκτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Η προσθήκη ενός τρίτου παράγοντα όπως είναι η mitomycin C, η etoposide ή η paclitaxel έχει κερδίσει έδαφος, καθώς προσφέρει τόσο καλύτερο τοπικό περιοχικό έλεγχο της νόσου όσο και καλύτερη επιβίωση σε βάθος χρόνου.

Στην περίπτωση που η προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία οδηγήσει σε πλήρη υποστροφή της νόσου μπορεί είτε να επιλεγεί η τακτική της παρακολούθησης (συχνότερη στα πλακώδη) είτε η επιλογή της οισοφαγεκτομής που μάλλον είναι ασφαλέστερη ειδικά στα αδενοκαρκινώματα.

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για να ελέγξει τοπικά έναν όγκο, αλλά σπάνια εφαρμόζεται ως μονοθεραπεία στον καρκίνο του οισοφάγου. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει πως δεν αυξάνει την επιβίωση αν εφαρμοστεί προεγχειρητικά ως μονοθεραπεία, ενώ αν συνδυαστεί με τη χημειοθεραπεία προεγχειρητικά αυξάνει τη συνολική επιβίωση.(102) Πάντως η δόση της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας πρέπει να περιορίζεται στα 4500 cGy, για να περιοριστούν οι μετεγχειρητικές επιπλοκές από τους ακτινοβολημένους ιστούς.(103) Η προστασία του στομάχου από την ακτινοβολία, προκειμένου να διατηρηθεί καλή αιμάτωση στο γαστρικό tube μετεγχειρητικά επιτάσσει τον σωστό καθορισμό των παραθύρων που θα ακτινοβοληθούν προεγχειρητικά.

Η επιβάρυνση της περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών που υποβάλλονται σε προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία, έχει μελετηθεί σε μετανάλυση 23 τυχαιοποιημένων μελετών οι οποίες συνέκριναν την προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε σχέση με τη χειρουργική επέμβαση μόνο, ή την προεγχειρητική χημειοθεραπεία με την προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία.(104) Φάνηκε λοιπόν πως τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η ακτινοθεραπεία που εφαρμόζονται προεγχειρητικά δεν επιβαρύνουν συνολικά τη θνητότητα και νοσηρότητα των ασθενών περιεγχειρητικά.

Οι σχετικές αντενδείξεις για οισοφαγεκτομή περιλαμβάνουν:

- Την αυξημένη ηλικία. Η αυξημένη ηλικία σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα έπειτα από οισοφαγεκτομή. Ωστόσο η ηλικία δεν μπορεί να αποτελεί από μόνη της αντένδειξη γιατί πολλές φορές ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας εμφανίζουν παρόμοια περιεγχειρητικά αποτελέσματα με μικρότερης ηλικίας ασθενείς.
- Τις συνοσηρότητες του ασθενούς. Οι συνοσηρότητες αυξάνουν τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών (καρδιοαναπνευστικές επιπλοκές, αναστομωτικές διαφυγές, ποσοστά επανεπεμβάσεων, λοίμωξη τραυμάτων) και θανάτου έπειτα από οισοφαγεκτομή. Η παχυσαρκία δεν σχετίζεται με αύξηση της συνολικής νοσηρότητας έπειτα από οισοφαγεκτομή και δεν θα πρέπει να θεωρείται αντένδειξη για τη χειρουργική θεραπεία της νόσου.(105)

Αντίθετα η παρουσία μεταστατικής νόσου, όπως περιτοναϊκών, πνευμονικών, οστικών, επινεφριδιακών, εγκεφαλικών ή ηπατικών μεταστάσεων, καθώς και η εμφάνιση απομακρυσμένων διηθημένων λεμφαδένων (παραορτικών λεμφαδένων ή λεμφαδένων στο μεσεντέριο), αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για θεραπευτική χειρουργική παρέμβαση. Οι μεταστάσεις στους λεμφαδένες της κοιλιακής αρτηρίας και στους μεσοθωρακικούς, ασχέτως της εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας, θεωρούνται ως τοπική περιοχική νόσος σύμφωνα με τη νεότερη ταξινόμηση του καρκίνου του οισοφάγου (TNM 2010), και το στάδιο N (δίηθηση ή όχι

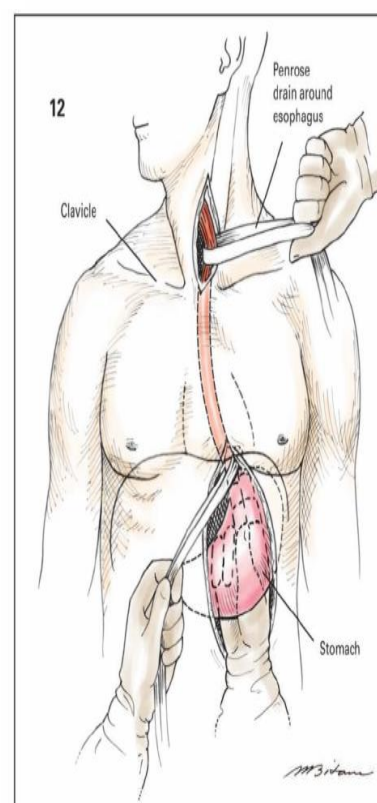
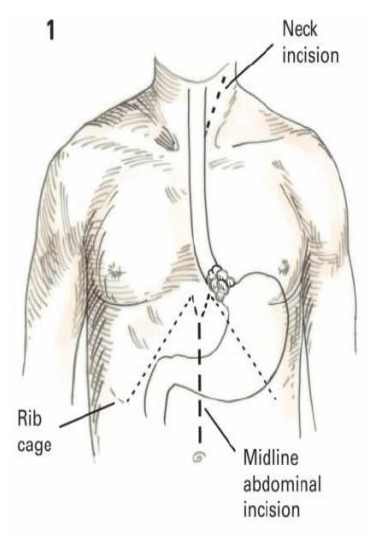
λεμφαδένων) δεν καθορίζεται από τη θέση των διηθημένων λεμφαδένων, αλλά από τον αριθμό τους.

Μεταστατική νόσος. Η πρόοδος στην ενδοσκοπική τοποθέτηση ενδοπροθέσεων (stents) οδήγησε στην ελάττωση της ανάγκης για παρηγορική εκτομή σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του οισοφάγου. Η συνηθέστερη ένδειξη για παρηγορική επέμβαση είναι η αντιμετώπιση της σημαντικής δυσφαγίας, κατάσταση που συχνά αντιμετωπίζεται με διαστολές του οισοφάγου καθώς και την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης ενδοσκοπικά (106). Η παρηγορική χειρουργική παρέμβαση ενδείκνυται πλέον σε ρήξη του όγκου (διάτρηση του οισοφάγου), σε αιμορραγία του όγκου και σε αποτυχία ενδοσκοπικής τοποθέτησης stent. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο σκοπός της χειρουργικής θεραπείας, είναι η αφαίρεση μόνο της πρωτοπαθούς εστίας και η αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού.

A.2.8 Χειρουργικές επεμβάσεις

A.2.8.1 Ολική οισοφαγεκτομή δια των σκελών του διαφράγματος

Είναι μια από τις συχνότερα εκτελούμενες επεμβάσεις για τη θεραπεία του καρκίνου του οισοφάγου. Σχεδιάστηκε για να μειώσει τη νοσηρότητα από αναπνευστική ανεπάρκεια και ενδοθωρακική διαφυγή που σχετίζονταν με τις διαθωρακικές οισοφαγεκτομές. Απαιτούνται δύο τομές, αριστερή λοξή τραχηλική και μέση υπερομφάλιος λαπαροτομία. Το στομάχι και ο κοιλιακός οισοφάγος κινητοποιούνται μέσω της κοιλιακής μέσης υπερομφαλίου τομής, αποφεύγοντας έτσι την θωρακοτομή. Η κινητοποίηση του οισοφάγου γίνεται χωρίς άμεση όραση, με κινήσεις των χεριών, μέσω των διανοιγμένων σκελών του διαφράγματος. Το στομάχι διαμορφώνεται σε γαστρικό σωλήνα (tube) με αποκοπή του ελλάσσονος τόξου, άνωθεν του πυλωρού, επιμήκως προς την καρδιοοισοφαγική συμβολή και παράλληλα προς το μείζον τόξο του στομάχου και με προσεκτικές κινήσεις κινητοποιείται διά του μεσοθωρακίου για να φτάσει στον τράχηλο, όπου και πραγματοποιείται η αναστόμωση του κολοβώματος του τραχηλικού οισοφάγου με το σωληνοποιημένο κολόβωμα του στομάχου. Όλοι οι προσβάσιμοι λεμφαδένες στον τράχηλο, στο κατώτερο τμήμα του θώρακα, αλλά και στην κοιλιά αφαιρούνται, αλλά δεν γίνεται περαιτέρω λεμφαδενικός καθαρισμός.(107) (εικόνα 21)



Εικόνα 21: Transhiatal οισοφαγεκτομή

A.2.8.2 Επέμβαση Ivor Lewis

Εκτελείται για την εξαίρεση όγκων του κατώτερου τριτημορίου του οισοφάγου και της καρδιοοισοφαγικής συμβολής. Συνδυάζει τη λαπαροτομία με τη δεξιά θωρακοτομή και την ενδοθωρακική αναστόμωση. Επιτρέπει στο χειρουργό την άμεση όραση του μεσοθωρακίου και την εκτέλεση εκτεταμένου λεμφαδενικού καθαρισμού στον θώρακα.(108) Κατά τον κοιλιακό χρόνο, μετά από μέση λαπαροτομία και κινητοποίηση του στομάχου, πραγματοποιείται λεμφαδενικός καθαρισμός και παρασκευάζεται το γαστρικό tube προκειμένου να είναι δυνατή η



Εικόνα 22: Γαστρικό tube σε επέμβαση Ivor Lewis

αναστόμωση στο θώρακα μέσω δεξιάς θωρακοτομής σε δεύτερο χρόνο. Ως μειονέκτημα της Ivor-Lewis θεωρείται η ύπαρξη αναστόμωσης στο θώρακα που σε περίπτωση διαφυγής επιφέρει μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνητότητα από ενδεχόμενη διαφυγή μιας τραχηλικής αναστόμωσης σε ολική οισοφαγεκτομή.(109,110) (εικόνα 22, εικόνα 23)



Εικόνα 23: Παρασκευάσμα Ivor Lewis

A.2.8.3 Οισοφαγογαστρεκτομή με αριστερή θωρακοκοιλιακή τομή.

Περιλαμβάνει μόνο μια τομή, αριστερή θωρακοκοιλιακή, όπου διανοίγονται τα σκέλη του διαφράγματος και το γαστρικό tube ανέρχεται στο θώρακα και αναστομώνεται με τον μέσο οισοφάγο. Επιλέγεται, εναλλακτικά της Ivor-Lewis οισοφαγεκτομής, κυρίως σε ασθενείς με μεγάλους όγκους της καρδιοοισοφαγικής συμβολής, όπου μπορεί να χρειαστεί καλύτερο πεδίο για πιθανή εκτέλεση και σπληνεκτομής/περιφερικής παγκρεατεκτομής. Εμφανίζει όμως μεγαλύτερη νοσηρότητα (κυρίως αναπνευστικές επιπλοκές) από την Ivor-Lewis εξαιτίας της πιο εκτεταμένης θωρακοτομής.(111) (εικόνα 24)



Εικόνα 24: Οισοφαγογαστρεκτομή, αριστερή θωρακοκοιλιακή τομή

A.2.8.4 Επέμβαση McKeown

Αποτελεί ολική οισοφαγεκτομή με πλήρη λεμφαδενικό καθαρισμό τριών πεδίων (κοιλιά, θώρακας, τράχηλος) και αναστόμωση στον τράχηλο. Η επέμβαση της οισοφαγεκτομής με τρεις τομές, δίνει τη δυνατότητα στο χειρουργό να πραγματοποιήσει πλήρη και ενδεδειγμένο λεμφαδενικό καθαρισμό τόσο του μεσοθωρακίου όσο και της κοιλίας, υπό πλήρη όραση των κινήσεων του και επισκόπηση του πεδίου. Πρέπει να αποτελεί την επέμβαση εκλογής σε ασθενείς με όγκους μέσου και ανώτερου τριτημορίου του οισοφάγου εφόσον μπορούν να υποβληθούν σε θωρακοτομή καθότι επιτυγχάνει καλύτερο λεμφαδενικό καθαρισμό σε σύγκριση με την ολική οισοφαγεκτομή διά των σκελών του διαφράγματος.(112) (εικόνα 25)



Εικόνα 25: Παρασκευάσμα ολικής οισοφαγεκτομής

Οι χρόνοι της χειρουργικής επέμβασης είναι οι εξής :

- Θωρακοτομή. Μέσω δεξιάς πλάγιας θωρακοτομής, κινητοποιείται πλήρως ο θωρακικός οισοφάγος unblock με όλους τους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου.
- Λαπαροτομία. Μέσω μέσης υπερομφάλιου τομής κινητοποιείται πλήρως ο στόμαχος και κατασκευάζεται το γαστρικού tube. Ο χρόνος αυτός συμπληρώνεται με λεμφαδενικό καθαρισμό των επιχώριων λεμφαδένων.
- Αριστερή τραχηλική τομή. Μέσω αριστερής λοξής τραχηλικής προσπέλασης παρασκευάζεται ο τραχηλικός οισοφάγος, έλκεται δια του μεσοθωρακίου το γαστρικό tube και πραγματοποιείται η οισοφαγογαστρική αναστόμωση.

Τα πλεονεκτήματα της τραχηλικής αναστόμωσης (όπως και στην περίπτωση της δια των σκελών ολικής οισοφαγεκτομής) σε σχέση με την ενδοθωρακική αναστόμωση της Ivor-Lewis, περιλαμβάνουν τη μικρότερη νοσηρότητα μιας πιθανής αναστομωτικής διαφυγής και τα χαμηλότερη ποσοστά παλινδρόμησης.

A.2.8.5 Αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού

Η αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού μετά την οισοφαγεκτομή είτε Ivor-Lewis, είτε ολική οισοφαγεκτομή, περιλαμβάνει συνήθως αναστόμωση του κολοβώματος του οισοφάγου με τον γαστρικό σωλήνα, στο θώρακα ή στον τράχηλο αντίστοιχα. Η αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού με γαστρικό tube αποτελεί την πιο δημοφιλή επιλογή επειδή απαιτεί μόνον μία αναστόμωση και επιπλέον επειδή ο γαστρικός σωλήνας έχει συνήθως αρκετό μήκος έτσι ώστε να φτάνει ακόμα και για αναστόμωση στον τράχηλο. Μειονέκτημα της επιλογής αυτής αποτελεί η αυξημένη νοσηρότητα σε περίπτωση αναστομωτικής διαφυγής λόγω της συνήθους παλινδρόμησης χολής.(113) Εναλλακτικό μόσχευμα αποτελεί το ανιόν κόλον με ή χωρίς την ειλεοτυφλική βαλβίδα ή ακόμα και το κατιόν κόλον.(114) Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί η λύση της έμμισχης έλικας λεπτού εντέρου για χαμηλές ενδοθωρακικές αναστομώσεις.(115)). Κοινό μειονέκτημα που εμφανίζουν η χρήση λεπτού είτε παχέος εντέρου για την αποκατάσταση της συνέχειας του πεπτικού είναι η ανάγκη κατασκευής δύο αναστομώσεων.

A.3 Επιθηλιακή – μεσεγχυματική μετατροπή

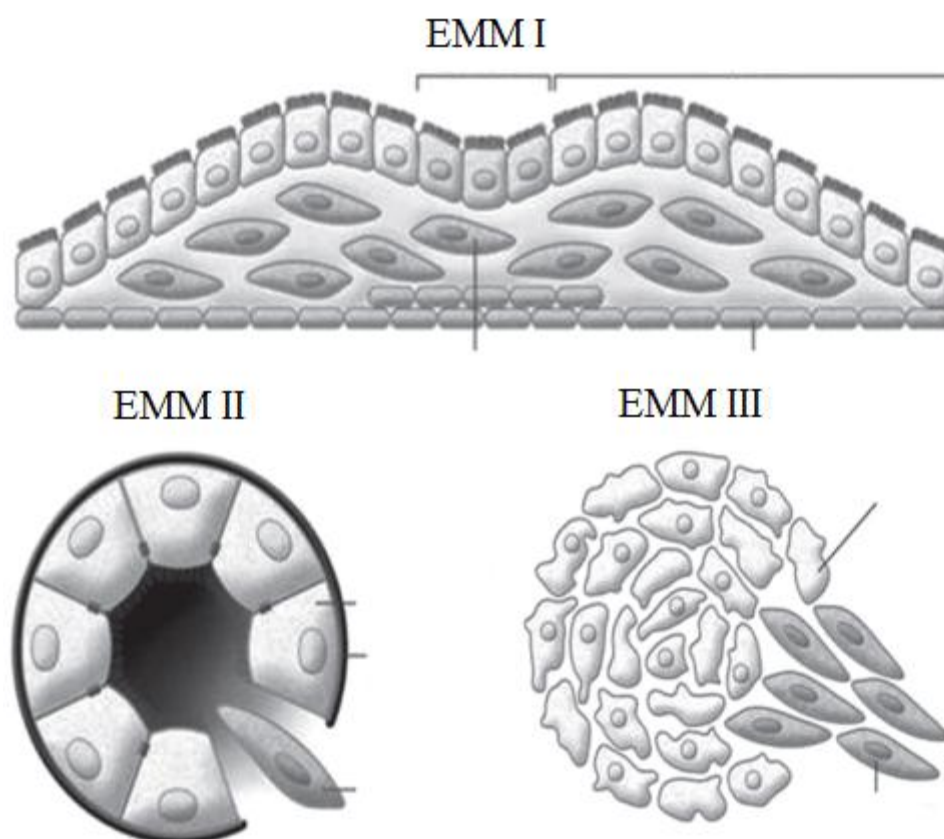
Η EMM συνολικά είναι ένα από τα φαινόμενα που συνδέονται με την καρκινογένεση και τα χαρακτηριστικά διαφόρων επιθετικών καρκίνων. Στον ορισμό της η EMM είναι η απώλεια του επιθηλιακού φαινοτύπου και η απόκτηση μεσεγχυματικού μέσω της μεταβολής της έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων. Σε κυτταρικό επίπεδο η EMM εκφράζεται ως μειωμένη διακυττάρια σύνδεση, αύξηση της κυτταρικής κινητικότητας, σύνθεση πρωτεϊνών του στρώματος, απώλεια της κυτταρικής πολικότητας και αυξημένη αντίσταση στην απόπτωση.(116)

Η EMM χωρίζεται σε 3 τύπους, οι 2 πρώτοι αποτελούν φυσιολογικό τμήμα της λειτουργίας του οργανισμού. Η EMM I σχετίζεται με τη φυσιολογική οργανογένεση και σχετίζεται με τη φυσιολογική ανάπτυξη του ενδοδέρματος, των πνευμόνων και των γαλακτοφόρων οδών. Κατά αυτήν τα πρώιμα μεσεγχυματικά κύτταρα, που προέρχονται από τα εμβρυϊκά κύτταρα (stem cells) εγκαθίστανται και αλληλεπιδρούν με την εξωκυττάρια ουσία με μηχανισμούς που συνδέονται με την πρόσδεση ακτίνης. Ακολούθως μέσω της αντίστροφης διαδικασίας (μεσεγχυματική – επιθηλιακή μετατροπή) επανεξειδικεύονται σε δευτερογενή επιθηλιακά κύτταρα.(117)

Η EMM II σχετίζεται με τη φυσιολογική επούλωση. Σε περιπτώσεις ιστικής βλάβης συμβαίνει EMM και ενεργοποίηση των ινοβλαστών η οποία θα οδηγήσει σε επούλωση. Σε περίπτωση που η διαδικασία δεν διακοπεί, το αποτέλεσμα θα είναι ίνωση και καταστροφή του ιστού. Αυτό το παθοφυσιολογικό μοντέλο βρίσκει εφαρμογή σε μοντέλα πνευμονικής, νεφρικής και ηπατικής ίνωσης.(118) Η διαδικασία ενεργοποιείται και συνεχίζει μέσω διαφορετικών μεσολαβητών όπως η ινονεκτίνη, η ινική, ο TGF β και η ανασταλτική πρωτεΐνη SMAD4(119) τα οποία και αποτελούν θεραπευτικούς στόχους.

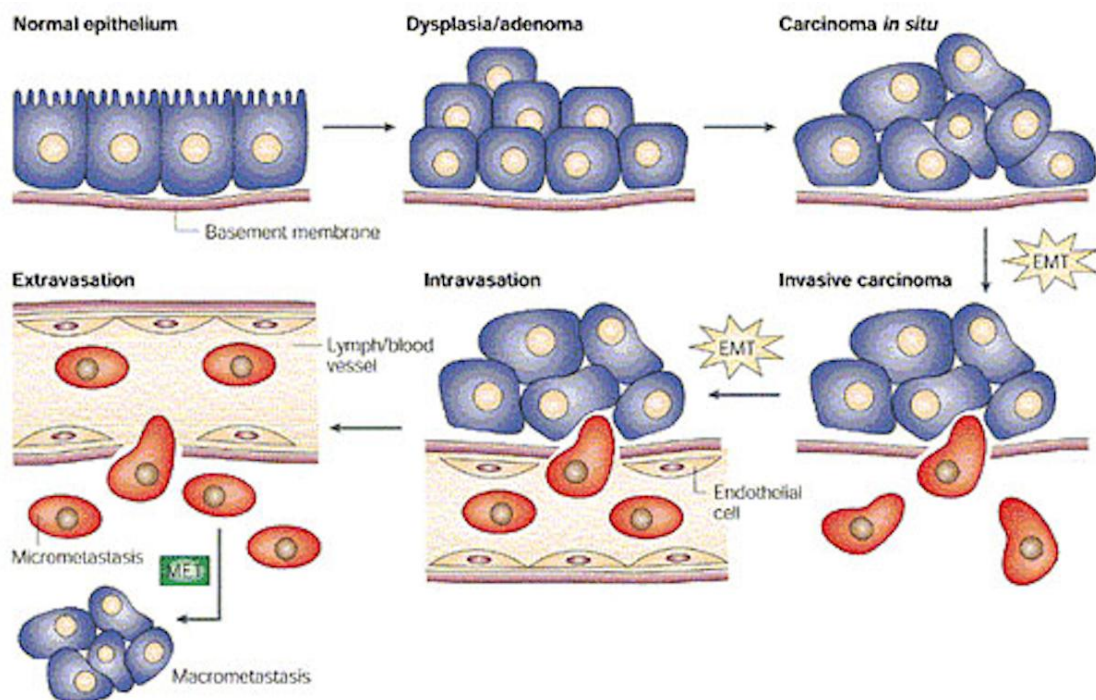
Η EMM τύπου III είναι παρόμοια με τη φυσιολογική εμβρυολογική διεργασία και έχει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης.(120–123) Κατά τη διεργασία αυτή, τα επιθηλιακά κύτταρα προχωρούν σε μια διαδικασία φαινοτυπικής μετατροπής σε μεσεγχυματικά κύτταρα παρόμοια σε

εμφάνιση με ινοβλάστες.(121,122) Αυτή η αλλαγή στον κυτταρικό τύπο έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια της πολικότητας και της στενής διακυττάριας προσκόλλησης η οποία επιτυγχάνεται δια μέσω μορίων προσκόλλησης. Όταν το φαινόμενο αυτό επάγεται in vitro, η έκτοπη έκφραση της EMM σε ώριμα επιθήλια μπορεί να αυξήσει το μεταστατικό τους δυναμικό.(124,125) (εικόνα 26)



Εικόνα 26: Τύποι επιθήλιο - μεσεγχυματικής μετατροπής

Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα καρκινικά στελεχιαία κύτταρα εντός των όγκων δείχνουν δυναμικό για έναρξη και πρόοδο του καρκίνου, όπως η επαγωγή της ετερογένειας, των μεταστάσεων και της θεραπευτικής αντίστασης με αποτέλεσμα τη φτωχή πρόγνωση των ασθενών.(126,127) Επιπλέον εξειδικευμένοι βιοδείκτες φαίνονται ειδικοί ως προς τα καρκινικά στελεχιαία κύτταρα.(126,127) (εικόνα 27)



Εικόνα 27: Ο ρόλος της EMM στην καρκινογένεση

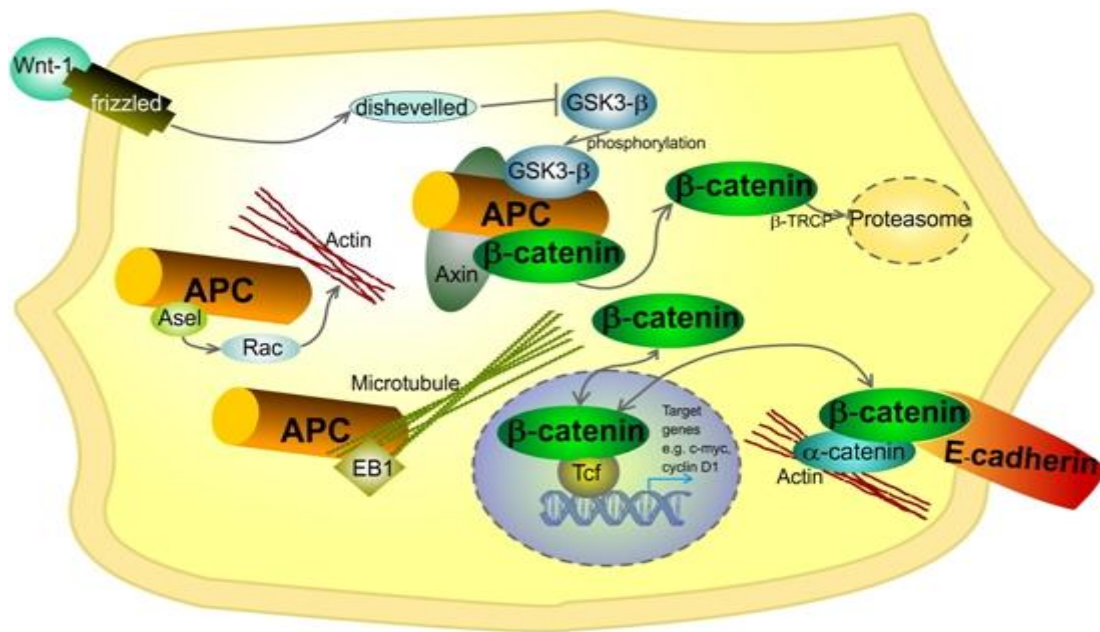
Η EMM απαρτίζεται από αρκετές κυτταρικές διεργασίες. Από αυτές οι σημαντικότερες είναι

- Η μεταβολή στην έκφραση προσκολλητικών μορίων και μορίων σηματοδότησης
- Η αναστολή του κυτταρικού θανάτου
- Η μεταβολή στην έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών
- Η επαγωγή της αγγειογένεσης
- Η τροποποίηση του στρώματος
- Η επαγωγή διαφορετικών μορίων σηματοδότησης

Για την έναρξη και εξέλιξη της EMM έχει μεγάλη σημασία η μείωση ή η μεταβολή της έκφρασης διαφόρων σηματοδοτών μορίων και μορίων προσκόλλησης με σημαντικότερες και περισσότερο εξερευνημένες τις cadherins. Άλλα μόρια που έχουν σημασία είναι τα δεσμοσώματα, τα ημιδεσμοσώματα και οι στενές συνδέσεις (tight junctions).

Η μείωση της έκφρασης της E – cadherin πιθανόν οφείλεται σε περισσότερους από έναν μηχανισμούς, ανάμεσα στους οποίους οι

μεταλλάξεις στο γονίδιο που την κωδικοποιεί(128), η μεθυλίωση του υποκινητή της(129) και η αναστολή του υποκινητή της από άλλα μόρια.(130) Η απώλεια των cadherins οδηγεί σε απελευθέρωση των catenins στο κυτταρόπλασμα και τον πυρήνα όπου μπορεί να λειτουργήσουν σαν παράγοντες ή συμπαράγοντες μεταγραφής για διάφορα ογκογονίδια και άλλα μόρια που επάγουν την EMM. (εικόνα 28)



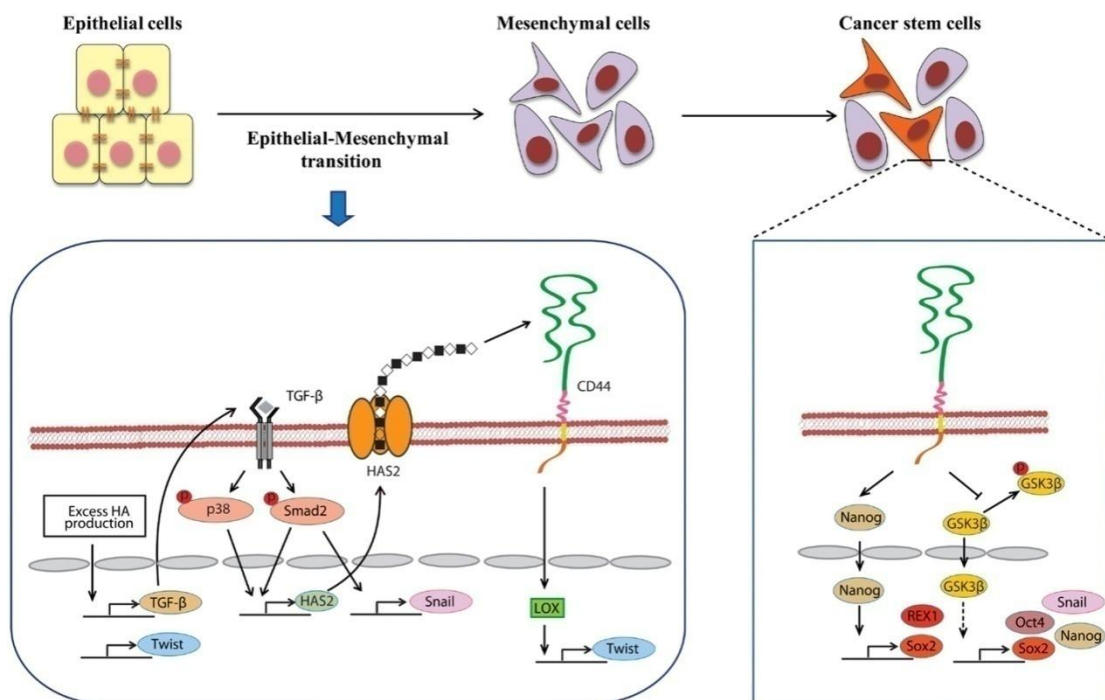
Εικόνα 28: Ο ρόλος της απελευθέρωσης της κατενίνης στην ογκογένεση

Παράλληλα με την απώλεια έκφρασης των cadherins συχνά έρχεται και η έκφραση της vimentin, μιας πρωτεΐνης η οποία σχηματίζει νημάτια και έχει ρόλο στη συγκράτηση των κυτταρικών οργανιδίων στη θέση τους. Η vimentin εκφράζεται κυρίως σε μεσεγχυματικά κύτταρα για αυτό και η έκφρασή της σε επιθηλιακά κύτταρα αποτελεί δείκτη EMM. Η έκφραση της vimentin παραλληλίζεται συχνά με την απώλεια έκφρασης της cadherin και πιθανόν βρίσκεται υπό κοινό μεταγραφικό έλεγχο.(131)

Άλλη σημαντική διεργασία της EMM είναι η αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού η οποία επιτρέπει στο κύτταρο να απολέσει τις εξειδικευμένες συνδέσεις του με άλλα κύτταρα και να αποκτήσει διηθητικότερο

φαινότυπο. Η απώλεια της έκφρασης των cadherins και η απελευθέρωση των catenins είναι ίσως το πρώτο βήμα σε αυτήν τη διεργασία.(132)

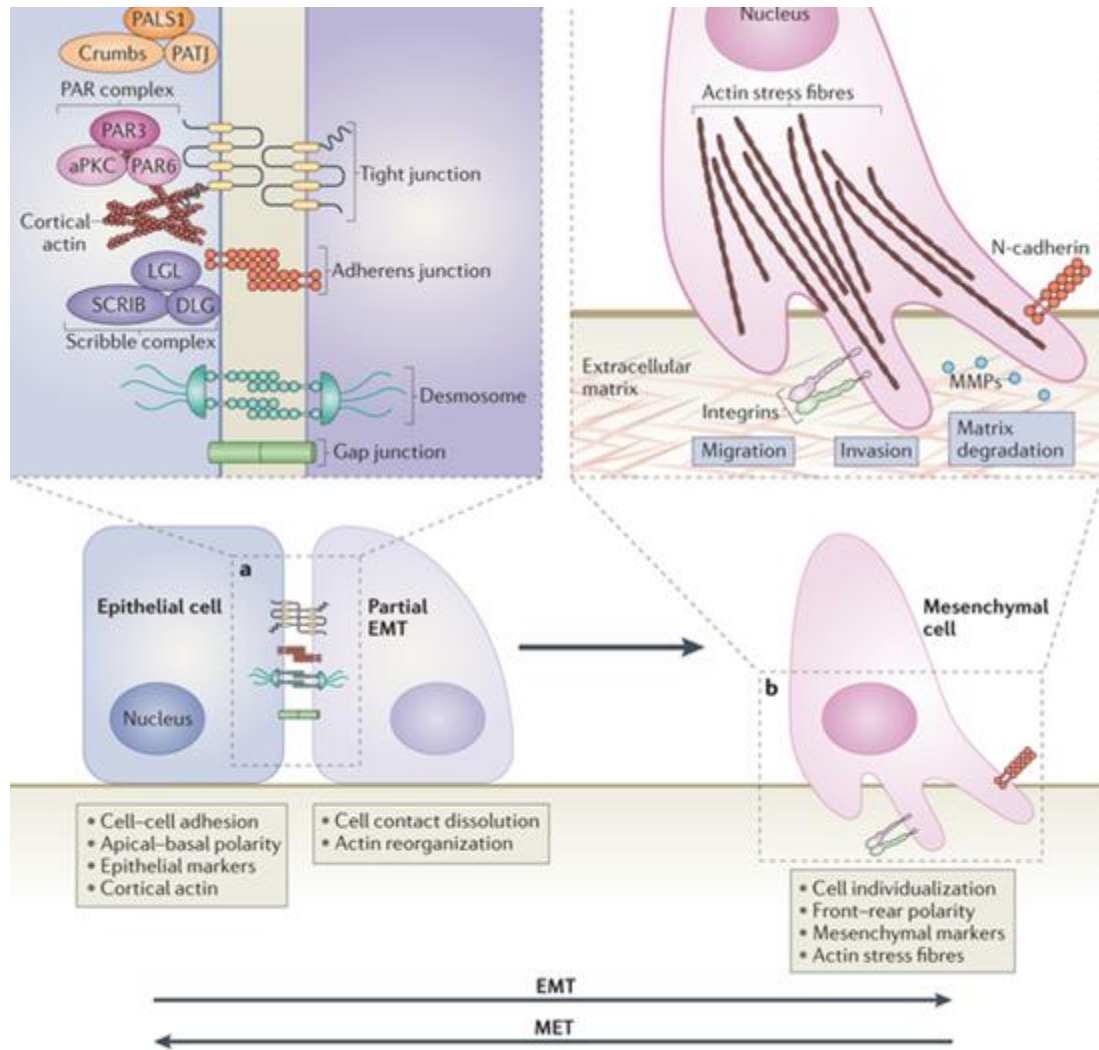
Το μόριο CD44 έχει επίσης σημαντικό ρόλο στην EMM. Λειτουργώντας τόσο ως μόριο προσκόλλησης όσο και ως σηματοδοτικό μόριο συμβάλλει στην ενεργοποίηση του FGF και δεσμεύει τις μεταλλοπρωτεΐνάσες. Αλληλεπιδρά επίσης με την ινονεκτίνη και το κολλαγόνο της εξωκυττάριας ουσίας προσδίδοντας έτσι στο καρκινικό κύτταρο διεισδυτικές και ίσως μεταστατικές ιδιότητες.(133) (εικόνα 29)



Εικόνα 29: Ο ρόλος του CD44 στην EMM

Οι claudins μεσολαβούν την EMM μέσω αρκετών μηχανισμών. Οι claudins σαν μόρια εξυπηρετούν τη διακυττάρια προσκόλληση μέσω σχηματισμού σφιχτών δεσμών (tight junction) οι οποίοι εξυπηρετούν την διακυττάρια προσκόλληση. Η μείωση της έκφρασής τους έχει σαν συνέπεια την μείωση αυτής.(134) Επιπλέον όμως δρουν ως ρυθμιστές του διακυττάρια δυναμικού και διαπερατότητας τα οποία έχουν σημαντικό ρόλο στην έκφραση αρκετών σηματοδοτικών και προσκολλητικών μορίων, πολλά από τα οποία έχουν ρόλο στην EMM.(135) Δεδομένου επίσης του προσανατολισμού των σφιχτών δεσμών, η απώλεια των claudins συνεπάγεται απώλεια του

κυττάρου, διεργασία βασική για τη διήθηση της βασικής μεμβράνης και την απόκτηση μεταστατικού δυναμικού. Υπάρχουν διαφορετικοί τύποι claudins οι οποίοι εκφράζονται σε διαφορετικούς ιστούς και η ρύθμισή τους υπάγεται σε ιστοειδικότητα. Η διαφορά της έκφρασης στην καρκινογένεση για κάθε μια από αυτές είναι διαφορετική.(εικόνα 30)



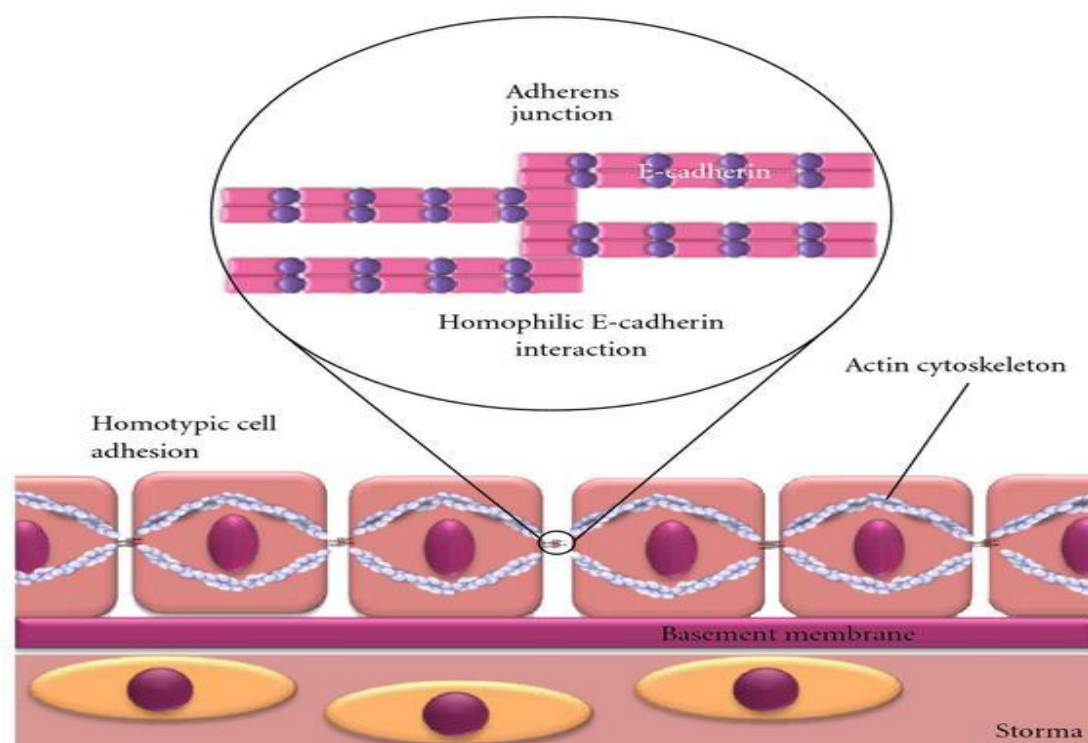
Εικόνα 30: Αλληλεπιδράσεις των claudins με άλλα σηματοδοτικά μόρια στην καρκινογένεση

A.4 Μόρια Προσκόλλησης

A.4.1 E – cadherin

Η E – cadherin αποτελεί μέλος της μεγάλης οικογένειας των cadherins, μορίων διακυττάριας προσκόλλησης με κομβικό ρόλο στη διαδικασία μορφογένεσης, επούλωσης και νεοπλασίας. Οι cadherins συγκροτούν τη διακυττάρια προσκόλληση μέσω ομοδιμερών, ομόφιλων δεσμών εξαρτώμενων από το ασβέστιο.(εικόνα 31)

Οι cadherins είναι τα σημαντικότερα μόρια προσκόλλησης και επί παρουσίας και φυσιολογικής λειτουργίας τους η απενεργοποίηση των υπολοίπων μορίων προσκόλλησης έχει περιορισμένη μόνο σημασία.(136)

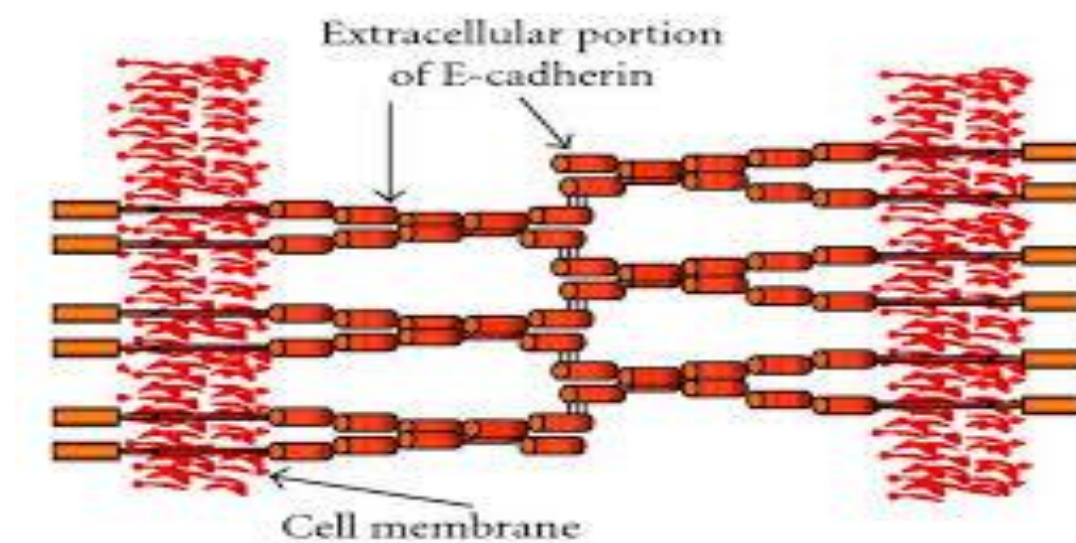


Εικόνα 31 Ομοφιλικί δεσμοί των cadherins

Οι cadherins αποτελούν υπεροικογένεια μορίων κυτταρικής προσκόλλησης με 5 υποοικογένειες: 1) Τις κλασσικές cadherins τύπου I 2) Τις κλασσικές cadherins τύπου II 3) Τις δεσμοσωμικές cadherins 4) Τις πρωτοcadherins 5) Τις σχετιζόμενες με cadherins πρωτεΐνες.(137) Η

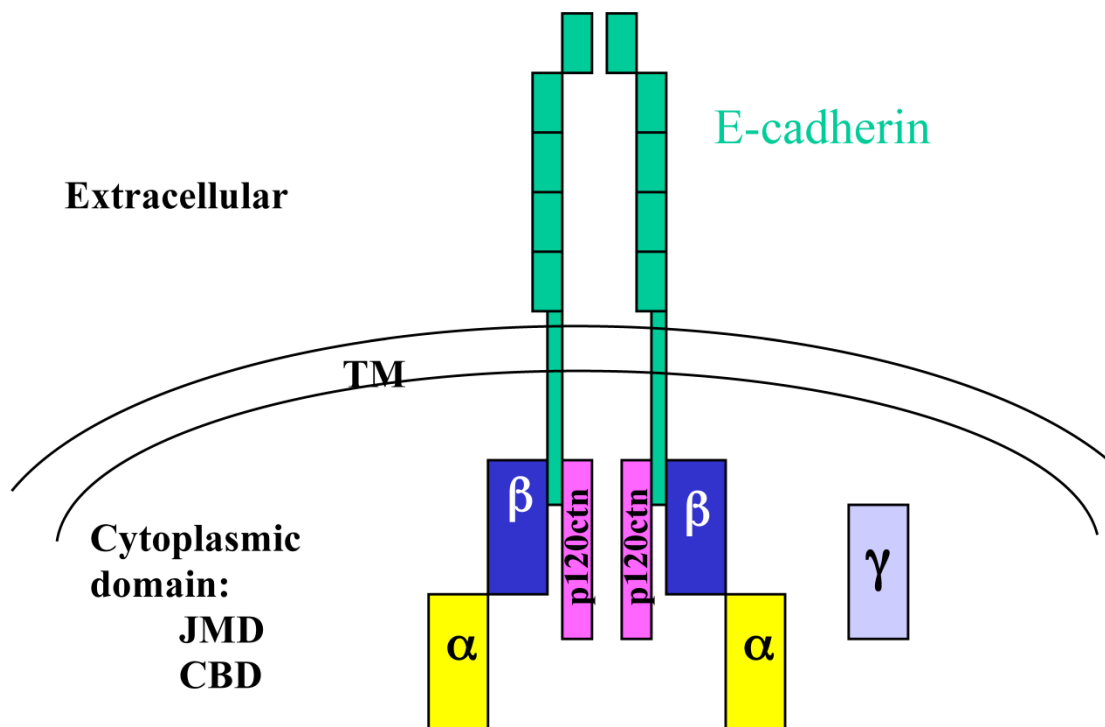
E-cadherin αποτελεί βασικό μέλος της πρώτης υποοικογένειας, δηλαδή των κλασικών cadherins τύπου I με κομβική σημασία στην διατήρηση της επιθηλιακής δομής και συνοχής. Οι υπόλοιπες κατηγορίες της υποομάδας διατηρούν ιστοειδική έκφραση (P-cadherin → Τροφοβλάστη, καρδιά, πνεύμονας, έντερο, N-cadherin → Νευρικός ιστός, πνεύμονας, καρδιά, οφθαλμός, R-cadherin → Αμφιβληστροειδικό νεύρο, M-cadherin → Μυϊκός ιστός).

Τα μόρια των cadherins αποτελούνται από 3 τμήματα, ένα εξωκυττάριο, ένα διαμεμβρανικό και ένα ενδοκυττάριο. Τα εξωκυττάρια τμήματα αλληλεπιδρούν μεταξύ cadherins του ίδιου κυττάρου (cis αλληλεπίδραση) σχηματίζοντας ομοδιμερή και τα ομοδιμερή διαφορετικών κυττάρων αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (trans αλληλεπίδραση). Το σύνολο αυτών των αλληλεπιδράσεων δίνει τη χαρακτηριστική εικόνα δίκην φερμουάρ (zipper). (εικόνα 32)



Εικόνα 32 Αλληλεπίδραση δίκην φερμουάρ των μορίων cadherin

Το δε ενδοκυττάριο τμήμα συνδέεται και αλληλεπιδρά με την οικογένεια των κατενινών και μέσω αυτών με τα μόρια ακτίνης του κυτταροσκελετού. Οι κατενίνες αποτελούν ομάδα κυτταροπλασματικών πρωτεϊνών συγγενικών προς τις cadherins και χωρίζονται σε 4 μεγάλες κατηγορίες, τις α, β, γ και δ. Η αλληλεπίδραση των cadherins γίνεται κυρίως με τις β και σε μικρότερο βαθμό τις γ κατενίνες. (εικόνα 33)



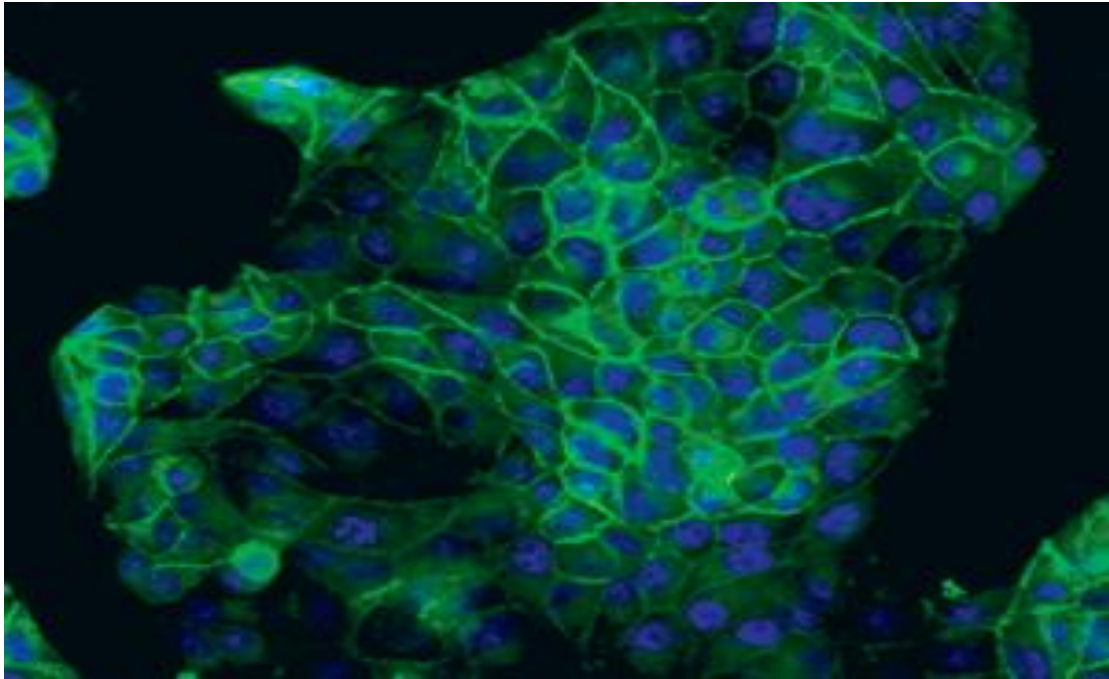
Εικόνα 33 Αλληλεπίδραση cadherins και κατενίνης

Η σημασία των cadherins για τη χειρουργική και την ογκολογία έγκειται στον ρόλο που έχουν στην ανάπτυξη διηθητικών και μεταστατικών χαρακτηριστικών στα κύτταρα. Από ογκολογικής πλευράς η E – cadherin είναι ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εδράζεται στο χρωμόσωμα 16 (q22.1).(138). Βάσει λειτουργίας της έχει σημαντικό ρόλο στην πρόσδεση και διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων, ο οποίος είναι ένας σημαντικός προστατευτικός μηχανισμός απέναντι στον σχηματισμό νεοπλασμάτων.(136,139–142)

Η απώλεια της έκφρασης των cadherins συνδέεται με αυξημένη διηθητικότητα και μεταστατικό δυναμικό σε μια σειρά νεοπλασμάτων ενώ η διαμόλυνση κυτταρικών σειρών ή η επαγωγή έκφρασης των cadherins συνεπάγεται μερική απώλεια των διηθητικών ή νεοπλασματικών χαρακτηριστικών.(143)

Η μείωση της έκφρασης των cadherins υπάγεται συνολικά σε μια αλλαγή του φαινοτύπου του επιθηλίου γνωστή ως Επιθηλιακή –

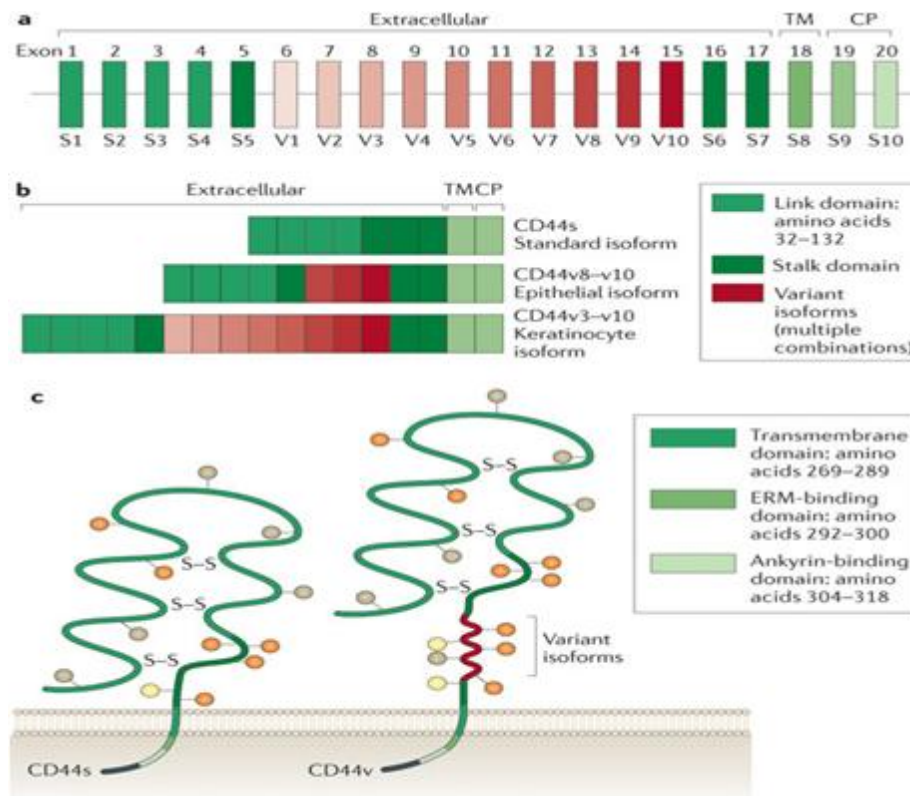
μεσεγχυματική μετατροπή (EMM). Σήμερα είναι γνωστό ότι η απώλεια της έκφρασης της cadherin αποτελεί σημαντικό συμβάν κατά την καρκινογένεση και έχει μετρήσιμο κλινικό αποτέλεσμα σε διάφορες συμπαγείς νεοπλασίες του γαστρεντερικού, ανάμεσα σε αυτές και του οισοφάγου και στομάχου.(144) (εικόνα 34)



Εικόνα 34: Ανοσοαποτύπωση E – cadherin

A.4.2 CD44

Το CD44 είναι διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη με σημαντικό ρόλο στη διακυτάρια αλληλεπίδραση καθώς και στην αλληλεπίδραση κυττάρου – στρώματος. Το γονίδιό του εντοπίζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 (11p) και αποτελείται από 20 εξόνια το οποία με διαφορετικούς συνδυασμούς δημιουργούν τις CD44 ισομορφές (variants). Η κοινότερη ισομορφή, η οποία είναι και η πρώτη που ανακαλύφθηκε ονομάζεται CD44s και παράγεται από τα εξόνια 2-5, 16-18 και 20. Με εναλλακτικό μάτισμα μπορούν να παραχθούν τουλάχιστον 20 ισόμορφες.(145) (εικόνα 35)



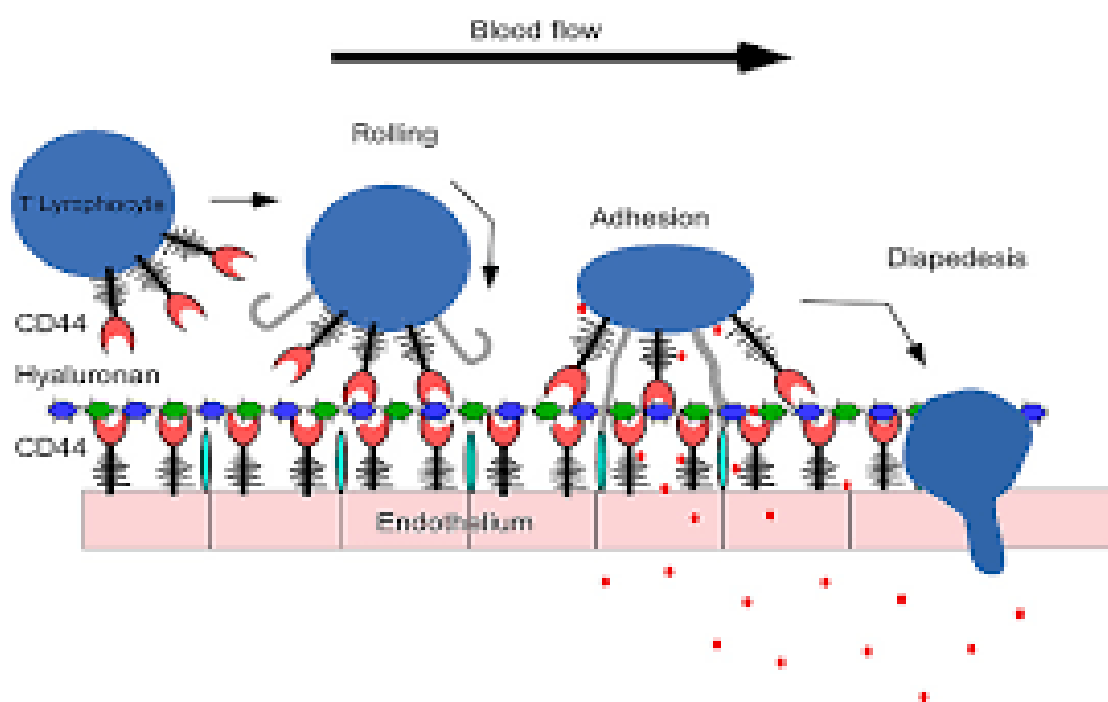
Εικόνα 35:

Εναλλακτικό μάτισμα και ισομορφές του CD44

Το CD44 έχει απομονωθεί σε πολλούς ιστούς και εξυπηρετεί πολλές και διαφορετικές κυτταρικές διεργασίες ανάμεσα σε αυτές την κυτταρική προσκόλληση, την αναδόμηση του υαλουρονικού οξέως, την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων, τη μυελοποίηση και λεμφοποίηση, την αγγειογένεση και την απελευθέρωση κυτοκινών.(146)

Το CD44 έχει σημαντικό ρόλο στη μεσολάβηση της διασύνδεσης των κυττάρων και του στρώματος. Οι σύνδεσμοί του περιλαμβάνουν το υαλουρινικό οξύ, τη χονδροϊτίνη, το κολλαγόνο και την ινονεκτίνη, η δε ικανότητα πρόσδεσής του ποικίλει ανάλογα με την εκφραζόμενη ισομορφή. Μια σημαντική του διεργασία η οποία βρίσκει έκφραση και στην EMM είναι η συμμετοχή του στην αποδόμηση του υαλουρινικού οξέος.(147)

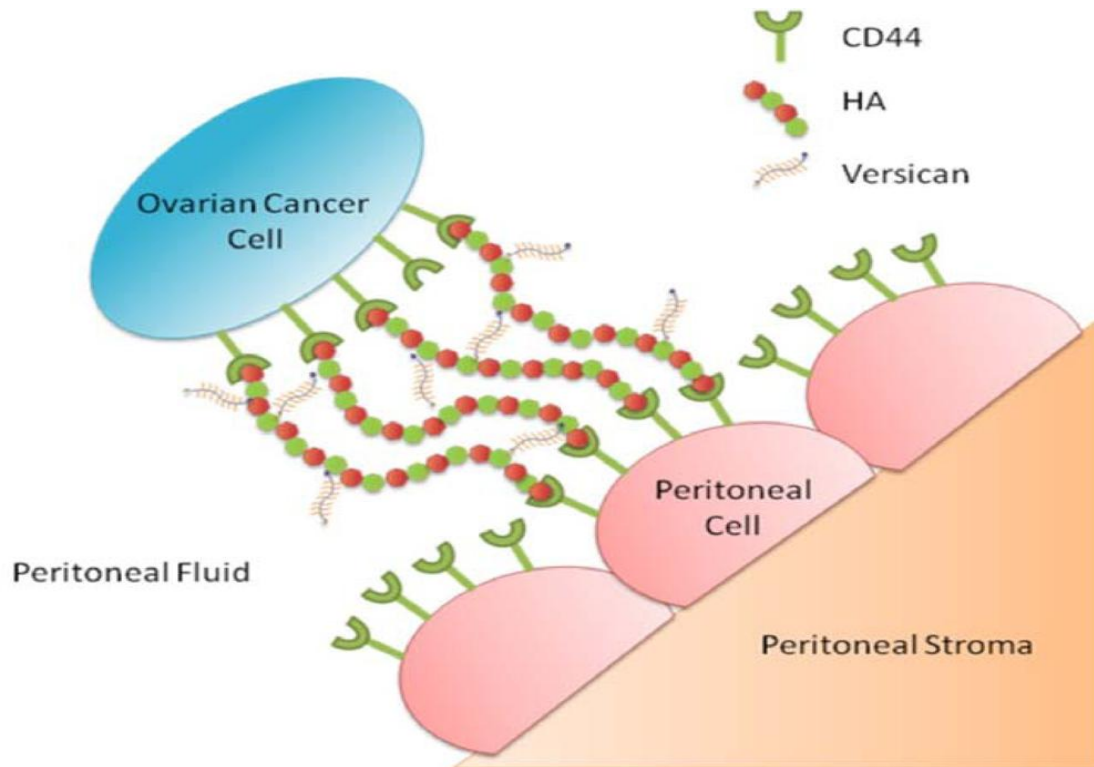
Άλλη σημαντική του διαμεσολάβηση όμως είναι και η αλληλεπίδραση κύτταρο – κύτταρο. Ο κυριότερος μηχανισμός είναι η συνάθροιση κυττάρων εξαρτώμενη από το υαλουρονικό οξύ η οποία έχει μέγιστη σημασία στην άθροιση των λεμφοκυττάρων. Η σύνδεση αυτή είναι σχετικά ασθενής σε σχέση με άλλες συνδέσεις για αυτό και θεωρείται κατάλληλη για τη μεταφορά μηνυμάτων.(148) (εικόνα 36)



Εικόνα 36: Σχηματική αλληλεπίδραση της συσσώρευσης λεμφοκυττάρων μέσω CD 44

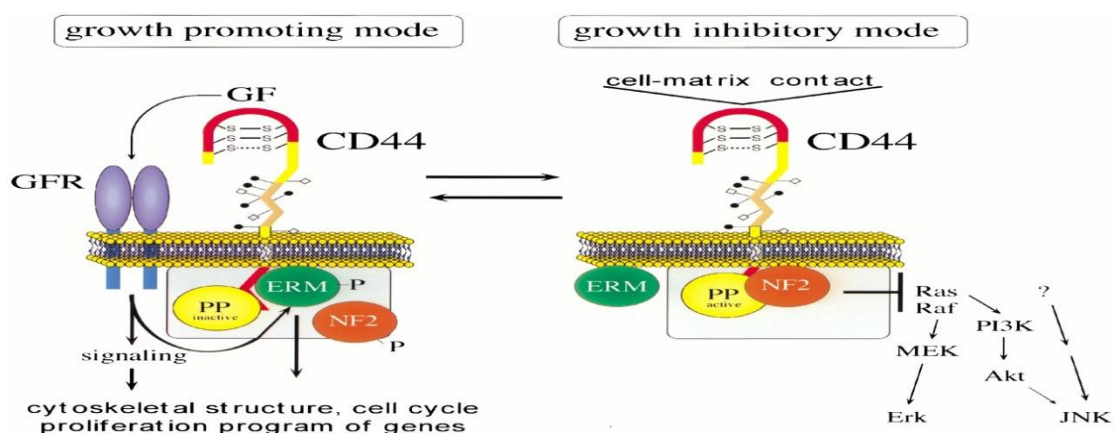
Ο ρόλος του CD44 στη μετάσταση πιθανόν εδράζεται στην αλληλεπίδρασή του με το υαλουρονικό οξύ. Έτσι η ικανότητα του CD44 να μεσολαβεί αυτήν την αλληλεπίδραση μπορεί να συνδέεται με την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διαπερνούν τη βασική μεμβράνη. Άλλος προταθείς μηχανισμός είναι η «μίμηση» λεμφικών κυττάρων μέσω έκφρασης

CD44 που επιτρέπει την είσοδο των καρκινικών κυττάρων στο λεμφικό δίκτυο ή η μεσολάβηση ιστοειδικών συνδέσεων.(145) (εικόνα 37)



Εικόνα 37: Προτεινόμενος μηχανισμός μεταστατικής διασποράς ωθηκικού καρκίνου

Ωστόσο το CD44 μπορεί να έχει πρωϊμότερη λειτουργία στην ογκογένεση. Η λειτουργία του ως σηματοδοτικού μορίου επιτελείται μέσω του κυτταροσκελετού και πιθανώς του αποδίδει ρόλο ογκογονιδίου. Άλλα πιθανά σήματα που ίσως μεσολαβούνται είναι της αγγειογένεσης και της διαμόρφωσης του στρώματος.(149) (εικόνα 38)

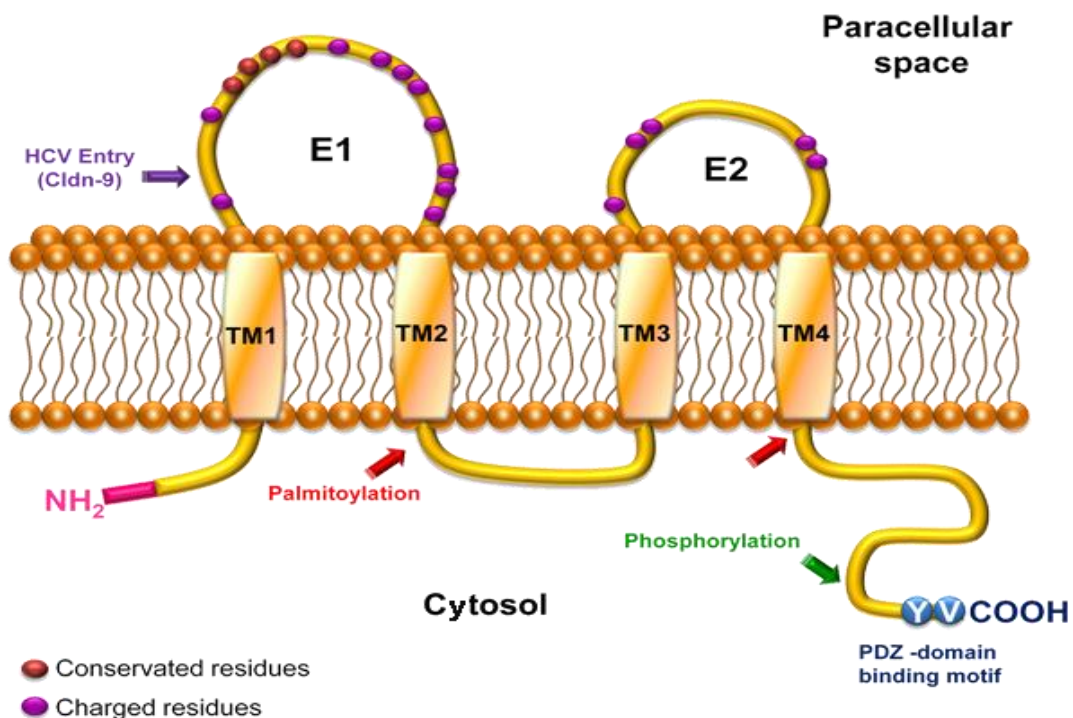


Εικόνα 38: Προτεινόμενες αλληλεπιδράσεις του CD44 στην καρκινογένεση

A.4.3 Claudin 4

Οι claudins αποτελούν μέλος της οικογένειας πρωτεϊνών που σχηματίζουν τις σφιχτές συνδέσεις (tight junctions) μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων. Η claudin 4 αποτελεί μέλος υπεροικογένειας πρωτεϊνών που αριθμεί τουλάχιστον 24 μέλη. Συμμετέχει σε διάφορες διεργασίες ανάμεσα σε αυτές η διατήρηση του επιθηλιακού φραγμού, η ρύθμιση παρακυττάριας μεταφοράς ουσιών, η ρύθμιση της διαπερατότητας του επιθηλίου και η ρύθμιση της διεπιθηλιακής αντίστασης.(150)

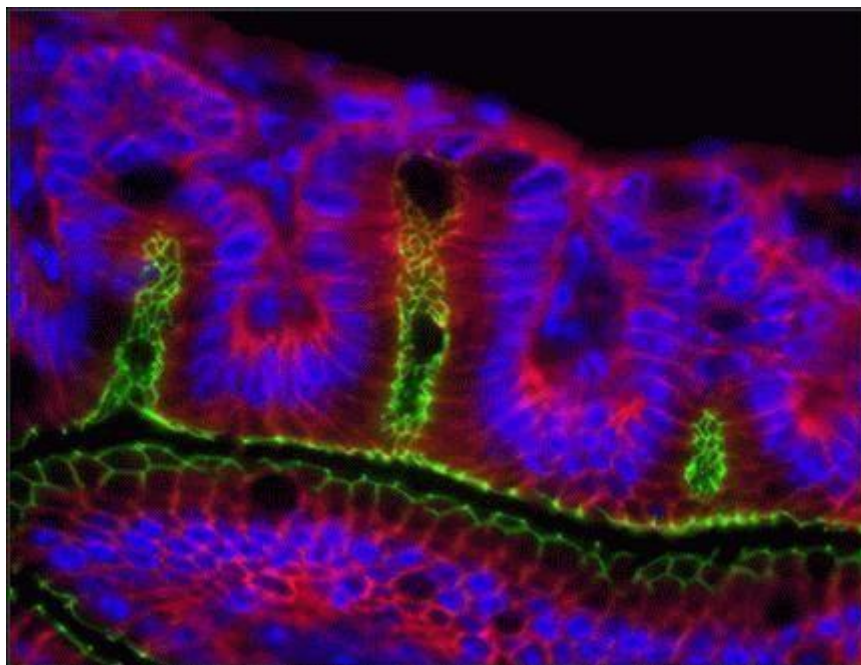
Οι claudins έχουν πολύ συγκεκριμένη στερεοτακτική δομή η οποία αποτελείται από 2 εξωκυττάριας αγκύλες οι οποίες αλληλεπιδρούν με τρόπο ομοδιμερή ή ετεροδιμερή. Με αυτό τον τρόπο σχηματίζουν πόρους ή κανάλια τα οποία συνδράμουν στη μεταφορά ουσιών κατά την παρακυττάρια οδό. Η αλληλεπίδρασή τους είναι ιστοειδική αλλά και οργανοειδική καθώς τα κανάλια αυτά παρουσιάζουν υψηλή εξειδίκευση ως προς τις μεταφερόμενες ουσίες.(134) (εικόνα 39)



Εικόνα39: Στερεοδομή των claudins

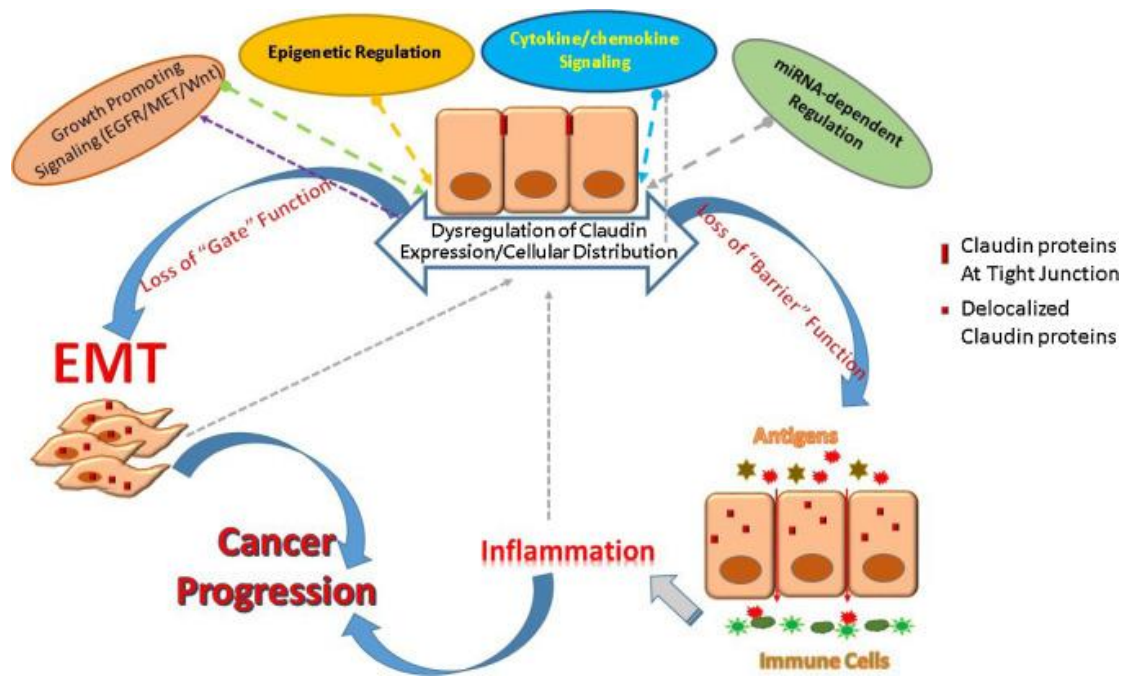
Ωστόσο πέραν της δημιουργίας στεγανής σύνδεσης φαίνεται ότι οι claudins παίζουν ρόλο και στην κυτταρική σηματοδότηση. Το ενδοκυττάριο

τμήμα των claudins έχει τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης με διάφορα ενδοκυττάρια σηματοδοτικά μόρια και πρωτεΐνες καθώς και τη δυνατότητα αλληλεπίδρασης με στοιχεία του κυτταροσκελετού.(151) (εικόνα 40)



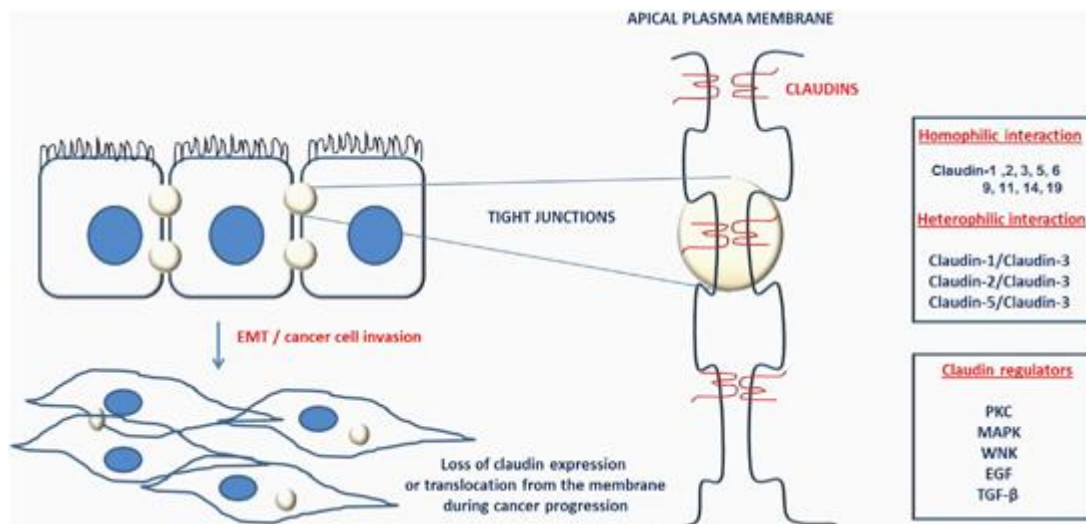
Εικόνα 40: Ανοσοφθορισμός claudins

Η σημασία των claudins στην καρκινογένεση εδράζεται στην ρόλο τους στην EMM και ειδικότερα στην ελάττωση της έκφρασής τους η οποία έχει συνδεθεί με αυξημένα διηθητικά χαρακτηριστικά του όγκου.(152) Η αλληλεπίδραση είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη καθώς η απώλεια των διακυτάριων συνδέσεων έχει ως αποτελέσματα 1) την απώλεια της πολικότητας των επιθηλιακών κυττάρων με ενίσχυση της διηθητικής και κακοήθους συμπεριφοράς τους(133) 2) Την αναδιοργάνωση του διάμεσου χώρου με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτρέπει την ευκολότερη διάχυση θρεπτικών ουσιών και την ευχερέστερη νεοαγγειογένεση για τα καρκινικά κύτταρα.(153,154) (εικόνα 41)



Εικόνα 41: Προτεινόμενο μοντέλο λειτουργικών αλληλεπιδράσεων claudins

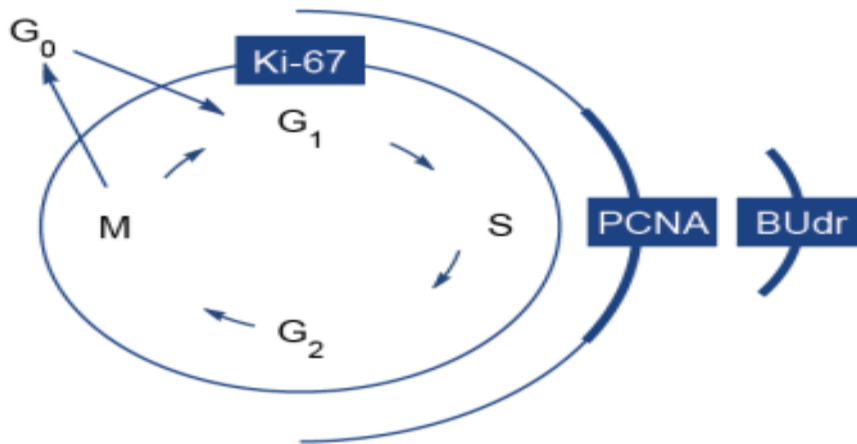
Οι claudins πάντως προάγουν την ανάπτυξη ορισμένων νεοπλασμάτων όπως των ωθηκών, του τραχήλου της μήτρας, και του παχέος εντέρου.(155) Ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διερευνηθεί, υπάρχουν όμως δεδομένα για αλληλεπιδράσεις με ενδοκυττάρια μόρια ή μη λειτουργικές claudins.(155) (εικόνα 42)



Εικόνα 42: Ο ρόλος των claudins στην EMT

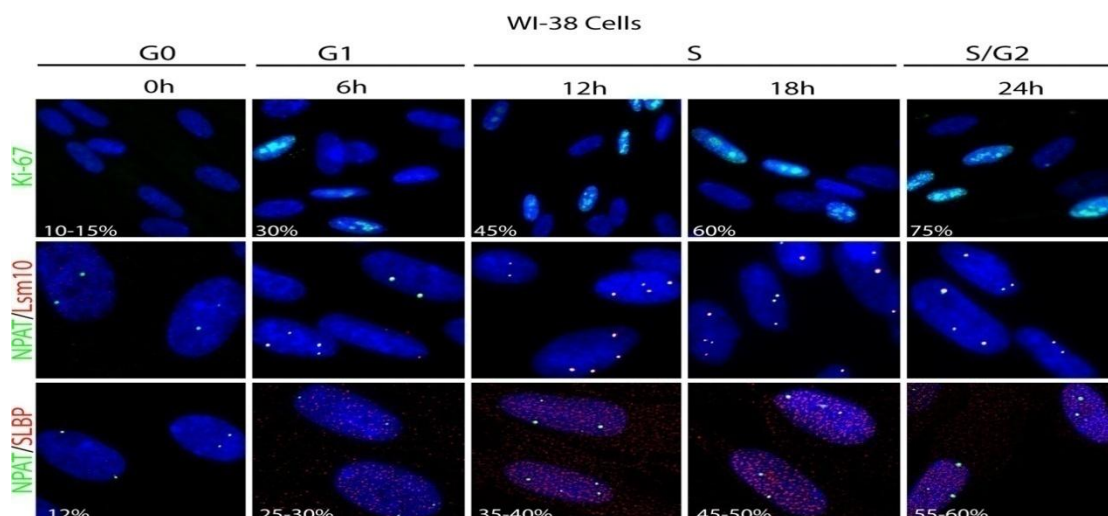
A.4.4 Ki67

Ο δείκτης Ki67 είναι δείκτης εκτίμησης κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Πρόκειται για ανοσοϊστοχημική εκτίμηση της πρωτεΐνης Ki67 η οποία εκφράζεται κατά τη διάρκεια των φάσεων G₁, S, G₂ του κυτταρικού κύκλου. (εικόνα 43)



Εικόνα 43: Έκφραση της πρωτεΐνης Ki67 κατά την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.

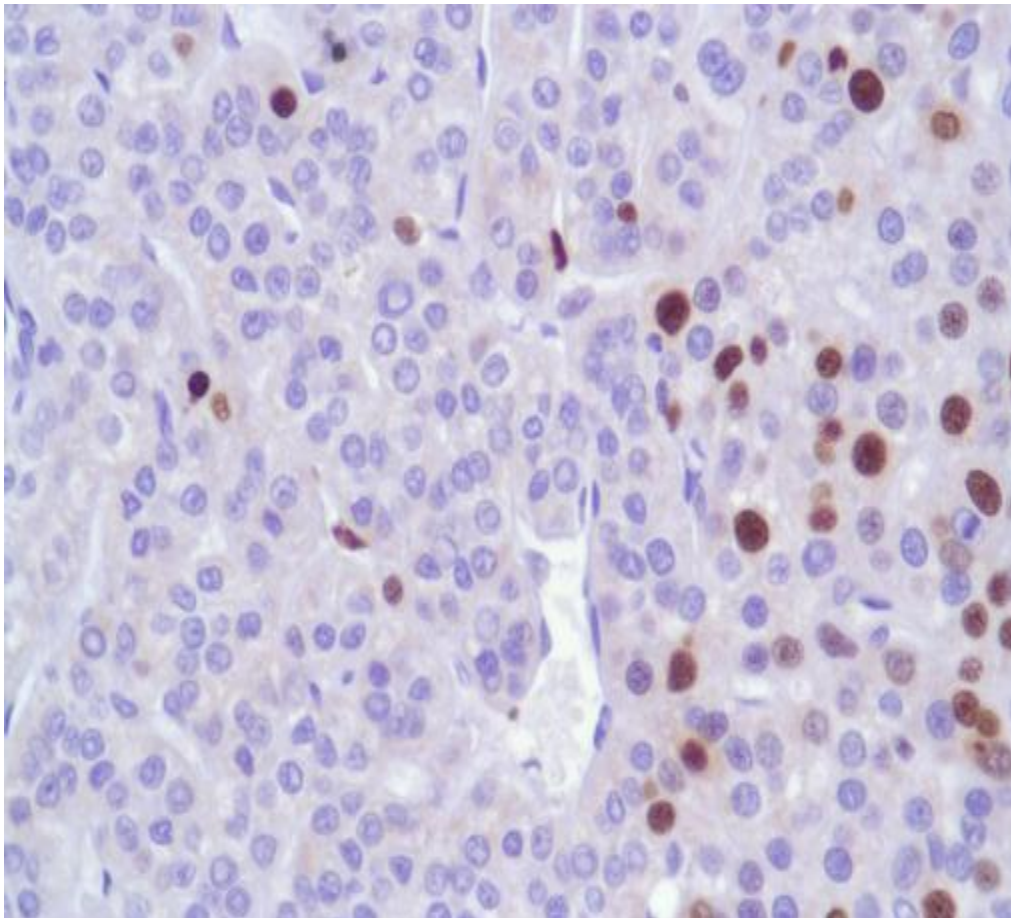
Το γονίδιο της Ki67 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 10. Διαθέτει 15 εξόνια, έχει αποκωδικοποιηθεί πλήρως και έχουν ανακαλυφθεί 2 ισομορφές πλήρους μήκους DNA οι οποίες είναι μοναδικές μεταξύ τους. (156) Η έκφρασή του εξαρτάται και αυτή από τη φάση του κυτταρικού κύκλου: Κατά την G₁ φάση παρατηρείται γύρω από τον πυρήνα, κατά την S ανευρίσκεται ομοιογενώς στο καρυόπλασμα ενώ κατά την G₂ φάση η κηλίδα έχει τη μορφή διάστικτου σχεδίου. (εικόνα 44)



Εικόνα 44: Διαφορετικά πρότυπα έκφρασης Ki67

Η κινητική του δεν είναι γνωστή. Είναι πιθανόν να λειτουργεί ως μόριο – χρονοδιακόπτης ή ότι είναι πρωτεΐνη ρυθμιστικού κύκλου. Το Κί67 από μόνο του δεν αποτελεί απόλυτο δείκτη εκτίμησης του κυτταρικού κύκλου γιατί εκφράζει μόνο τον αριθμό των κυττάρων που βρίσκονται στις G1, S, G2 φάσεις και όχι τον χρόνο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Έτσι ένας όγκος του οποίου μειοψηφία μόνο των κυττάρων βρίσκεται σε αυτές τις φάσεις θα έδειχνε συνολικά χαμηλό Κί67 έστω κι αν ο κυτταρικός τους κύκλος ήταν ταχύς.(157)

Η σημασία του Κί67 στην ογκογένεση είναι ότι αποτελεί κυτταρικό πολλαπλασιαστικό δείκτη και άρα έμμεσο δείκτη κακοήθους συμπεριφοράς σε μια σειρά συμπαγών και αιματολογικών νεοπλασιών.(158) Ανάλογα με τον υπό μελέτη όγκο ο δείκτης Κί67 έχει συσχετισθεί με κακοηθέστερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά αλλά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.(159) (εικόνα 45)



Εικόνα 45: Εικόνα χρώσης Κί67

B.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

B.1 Υλικό και μέθοδοι

B.1.1 Δείγμα

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης μελετήθηκαν αναδρομικά 94 περιπτώσεις κακοηθειών ανωτέρου πεπτικού (οισοφάγος – στόμαχος) που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση στο νοσοκομείο «Αττικόν» κατά την περίοδο 2003-2011. Βασικό αντικείμενο μελέτης ήταν η ανοϊστοχημική έκφραση των μορίων προσκόλλησης CD44, Claudin 4, E-Cadherin και του δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67 σε συσχέτιση με την επιβίωση και τα παθολογοανατομικά δεδομένα των ασθενών.

Για κάθε παρασκεύασμα καταγράφηκαν τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου (ιστολογικός τύπος, βαθμός διήθησης/tumor size (T), αριθμός διηθημένων λεμφαδένων/ lymph nodes (N), ύπαρξη ή μη μετάστασης/metastasis (M), βαθμός διαφοροποίησης/grading (G), συνολικός αριθμός εξαιρεθέντων λεμφαδένων, ύπαρξη περινευρικής ή/και περιαγγειακής διήθησης, ιστολογικός τύπος κατά Lauren).

Για κάθε ασθενή ανευρέθηκαν από το αρχειακό υλικό του νοσοκομείου σημαντικές επιδημιολογικές και κλινικές πληροφορίες όπως το φύλο, η ηλικία, και το follow – up του με βήματα 6 μηνών, 1 έτους, 1,5 έτους, 2 ετών, 3 ετών και 5 ετών. Για τους ασθενείς που απεβίωσαν ή υποτροπίασαν κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης, γίνεται καταγραφή του ακριβούς χρόνου επιβίωσης όπως και του χρόνου εμφάνισης τυχόν υποτροπής της νόσου για τον προσδιορισμό του χρονικού διαστήματος ελεύθερου νόσου.

Με βάση τα παραπάνω δημιουργήθηκε φόρμα στην οποία οι ασθενείς κωδικοποιήθηκαν με μοναδικό αριθμό και συμπληρώθηκαν οι παραπάνω πληροφορίες σε αναλογία 1:1 (Dataset).

Συμπλήρωση του συνόλου των δεδομένων αυτών κατέστη εφικτή για τους 86 από τους 94 ασθενείς (92,5%) οι οποίοι αποτελούν και το τελικό δείγμα της μελέτης.

B.1.2 Ανοσοϊστοχημεία

Η τεχνική της ανοσοϊστοχημικής μελέτης που χρησιμοποιήσαμε περιλαμβάνει τα παρακάτω βήματα:

1. Αποπαραφίνωση τομών σε ξυλόλη 2 φορές επί 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου
2. Ενυδάτωση των τομών σε διαλύματα αυξανόμενης περιεκτικότητας σε νερό, για να ανακτήσει ο ιστός την σπαργή του κατά τον ακόλουθο τρόπο:
 - ΕΤΟΗ 100% από 2 φορές για 5 και 10 λεπτά, αντίστοιχα
 - ΕΤΟΗ 95% 2 φορές από 5 λεπτά
 - ΕΤΟΗ 70% 2 φορές από 5 λεπτά
 - ΕΤΟΗ 50% για 5 λεπτά
 - Απεσταγμένο νερό για 5 λεπτά
3. Αδρανοποίηση της ενδογενούς υπεροξειδάσης με 3% H₂O₂ (από δ/μα 30%) σε TBS για 30 λεπτά, στο σκοτάδι, σε θερμοκρασία δωματίου.
4. Έκπλυση των τομών με νερό και TBS, σε θερμοκρασία δωματίου.
5. Αποκάλυψη των αντιγονικών επιτόπων: παραμονή στον ατμό στους 95° C για 1 ώρα εντός διαλύματος Trilogy (EDTA και γαλακτωματοποιητές). Παραμονή των τομών ώστε να ψυχθούν εντός του ίδιου διαλύματος για 20 λεπτά.
6. Επώαση με τα πρωτογενή αντισώματα CTGF και Cyr61 σε θερμοκρασία 4° Κελσίου κατά τη διάρκεια της νύχτας.
7. Έκπλυση με TBS δύο φορές για 10 λεπτά κάθε φορά, σε θερμοκρασία δωματίου.
8. Επώαση με το anti-mouse HRP-labelled polymer (EnVision+ System-HRP; DakoCytomation, Glostrup, Denmark), το οποίο αντιστοιχεί στο δευτερογενές αντίσωμα, για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.
9. Έκπλυση με TBS δύο φορές για 10 λεπτά κάθε φορά, σε θερμοκρασία δωματίου.

10. Εμβάπτιση των τομών σε διάλυμα χρωμογόνου (δ/μα Διαμινοβενζιδίνης, DAB: 1ml DAB + 16 μlt H₂O₂ από 30% διάλυμα σε 50ml TBS) για περίπου 10 λεπτά, μέχρι την εμφάνιση διαφορικής χρώσης.
11. Έκπλυση με άφθονο νερό βρύσης
12. Χρώση με αιματοξυλίνη Mayer's για 1 λεπτό.
13. Έκπλυση της χρώσης.
14. Αφυδάτωση των τομών κατά το ακόλουθο τρόπο:
 - ΕΤΟΗ 50% 2 φορές από 5 λεπτά
 - ΕΤΟΗ 70% 2 φορές από 5 λεπτά
 - ΕΤΟΗ 95% 2 φορές από 5 λεπτά
 - ΕΤΟΗ 100% 2 φορές από 5 λεπτά
15. Εμβάπτιση των τομών σε ξυλόλη δύο φορές για 10 λεπτά κάθε φορά.
16. Κάλυψη των τομών με ειδική ρητίνη (Βάλσαμο του Καναδά) και καλυπτρίδα.

Η τεχνική εφαρμόστηκε στα παρακάτω αντισώματα:

1. Ki-67 (MIB-1, αραίωση 1:80, Dako)
2. E-cadherin (NCH-38, αραίωση 1:50, Dako)
3. Claudin4
4. CD44

Για τα αντισώματα αυτά έγινε εκτίμηση τόσο της ποσοτικής όσο και της ποιοτικής έκφρασης των.

Για κάθε πλακάκι μετά τη διενέργεια της ανοσοϊστοχημείας καταγράφησαν η ένταση της έκφρασης με ημιποσοτική μέθοδο σε τεταρτοβάθμια κλίμακα (0, 1, 2, 3) καθώς και η έκταση αυτής. Η τεταρτοβάθμια κλίμακα υπολογίστηκε ως εξής: 0: Αρνητικό 1: Ελαφρώς θετικό 2: Μετρίως θετικό 3: Εντόνως θετικό. Η έκταση της έκφρασης υπολογίστηκε ανάλογα με το ποσοστό των κυττάρων που έδωσαν θετική χρώση από 0 έως 100%.

Προκειμένου να υπολογίσουμε τα αποτελέσματα σε ένα μέγεθος συνδυάζοντας την ποιοτική και ποσοτική έκφραση των μορίων χρησιμοποιήσαμε το ευρέως παραδεκτό HSCORE (160), το οποίο υπολογίζεται ως εξής:

$HSCORE = [Ενταση\ έκφρασης] \times [Εκταση\ έκφρασης]$ και το οποίο μπορεί να λάβει τιμές από 0 – 300. Το επίπεδο έκφρασης ορίστηκε σαν αρνητικό αν $HSCORE < 30$ και θετικό αν $HSCORE > 30$. Με βάση αυτό διαιρέθηκαν τα δείγματα ανάλογα με το επίπεδο έκφρασης και έγιναν οι στατιστικές συγκρίσεις.

B.1.3 Στατιστική ανάλυση

Το σύνολο των δεδομένων εισήχθη στο R- stat και έγινε αντικείμενο στατιστικής επεξεργασίας. Όλες οι παράμετροι ελέχθησαν για κανονικότητα και βρέθηκαν κανονικές οπότε η στατιστική επεξεργασία έγινε με παραμετρικές μεθόδους.

Καταρχήν έγινε περιγραφική στατιστική ανάλυση στο σύνολο των δεδομένων ως προς τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου και την έκφραση των CD44, Claudin4, E-Cadherin και Ki-67. Ακολούθως έγινε συσχέτιση των δεδομένων επιβίωσης με κλινικούς και παθολογοανατομικούς δείκτες.

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

B.2 Αποτελέσματα

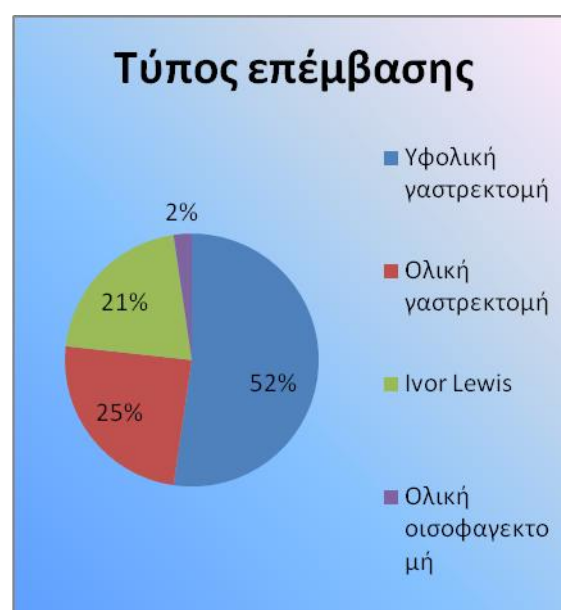
B.2.1 Συσχέτιση με κλινικές παραμέτρους

Μελετήθηκαν συνολικά 86 περιπτώσεις εξαιρεσίμων κακοηθειών ανωτέρου πεπτικού. Η ηλικία των ασθενών ήταν $68,3 \pm 11,1$ έτη (27-96). Δεν υπήρξαν επιδημιολογικές διαφορές ηλικίας ανάμεσα στα 2 φύλα.

	n	Ηλικία	S.D	min	max	p-value
Σύνολο	86	68,45	13,2	27	96	
Άνδρες	61	68,64	11,3	42	87	0,9
Γυναίκες	25	68	17,1	27	96	

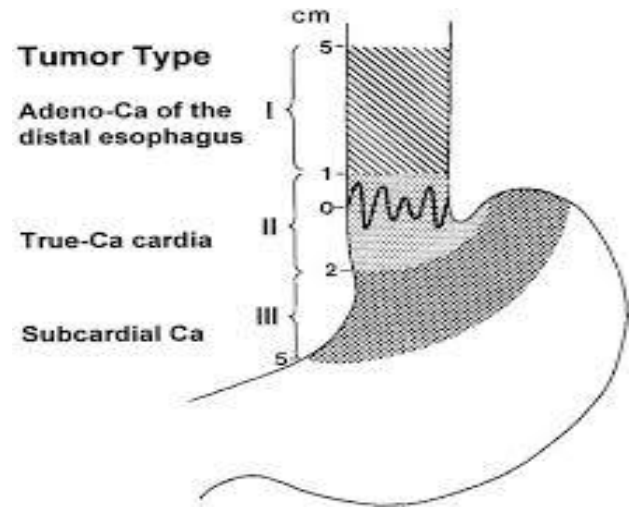
Οι επεμβάσεις στις οποίες υπεβλήθησαν οι ασθενείς ήταν ολική οισοφαγεκτομή, μερική οισοφαγεκτομή (επέμβαση Ivor – Lewis), ολική γαστρεκτομή και υφολική γαστρεκτομή. Η κατανομή των επεμβάσεων φαίνεται στον παρακάτω πίνακα και διάγραμμα.

Επέμβαση	
Υφολική γαστρεκτομή	45
Ολική γαστρεκτομή	21
Ivor Lewis	18
Ολική οισοφαγεκτομή	2



Η ανατομική θέση των όγκων καθορίσθηκε, σύμφωνα με τα πρότυπα της διεθνούς βιβλιογραφίας ως εξής:

Όγκοι οισοφάγου:
 Φαρυγγοοισοφαγικός σφιγκτήρας έως και 5 εκ. ύπερθεν της καρδιοοισοφαγικής συμβολής.

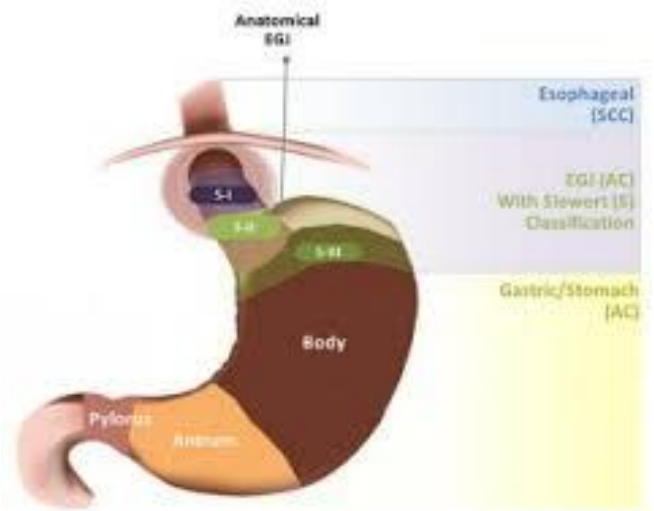


Εικόνα 46: Ταξινόμηση κατά Siewert

Όγκοι καρδιοοισοφαγικής συμβολής: 5 εκ. ύπερθεν έως και 5 εκ. κάτωθεν της καρδιοοισοφαγικής συμβολής.

Περαιτέρω η ταξινόμηση των ασθενών της καρδιοοισοφαγικής συμβολής έγινε με την ταξινόμηση Siewert (εικόνα 46)

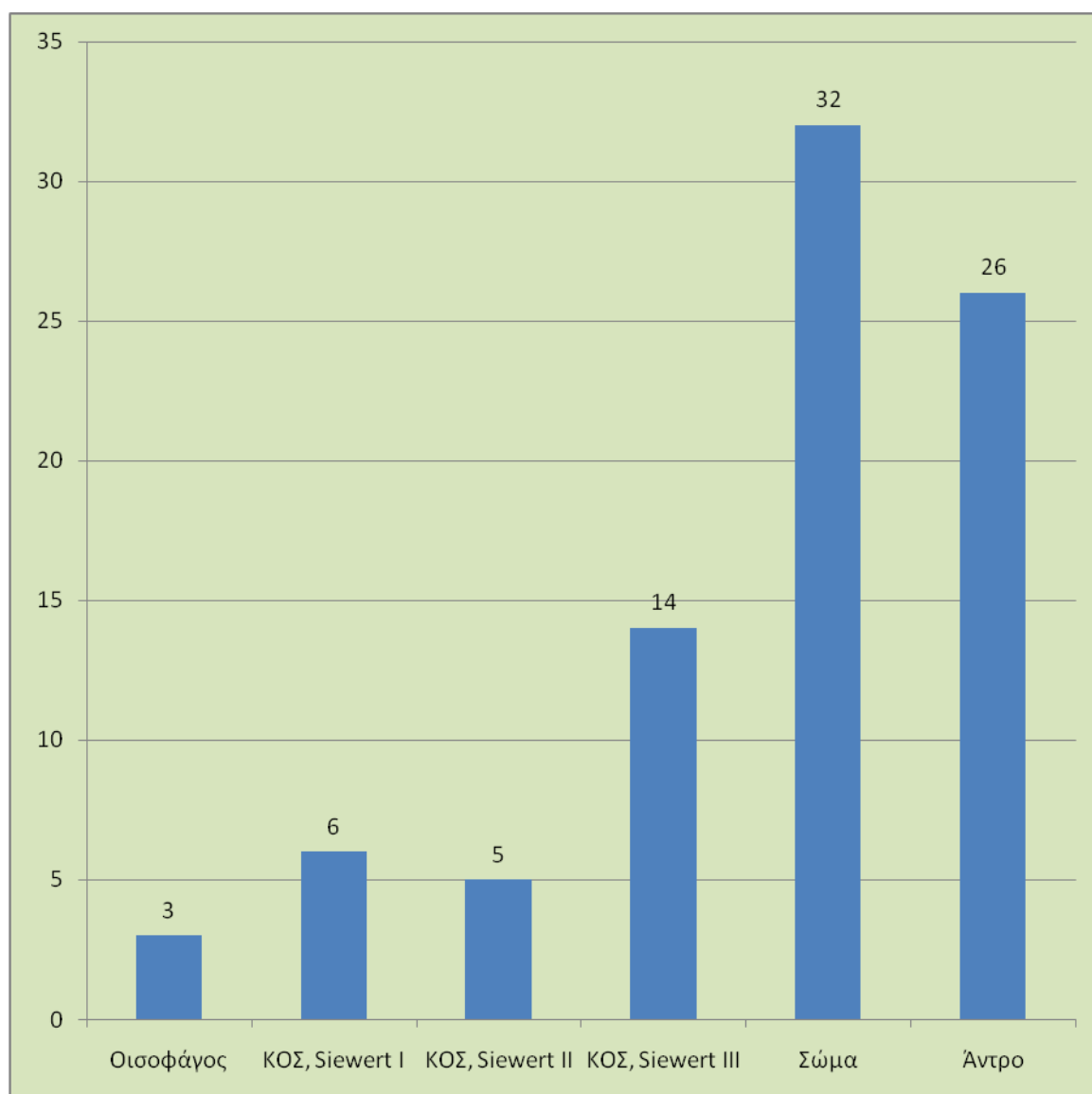
Όγκοι στομάχου: Ανατομική περιοχή του στομάχου, αρχόμενη 5 εκ. κάτωθεν της καρδιοοισοφαγικής συμβολής. Αυτοί περαιτέρω διαχωρίσθηκαν σε όγκους σώματος και άντρου. (εικόνα 47)



Εικόνα 47: Ανατομικές περιοχές στομάχου

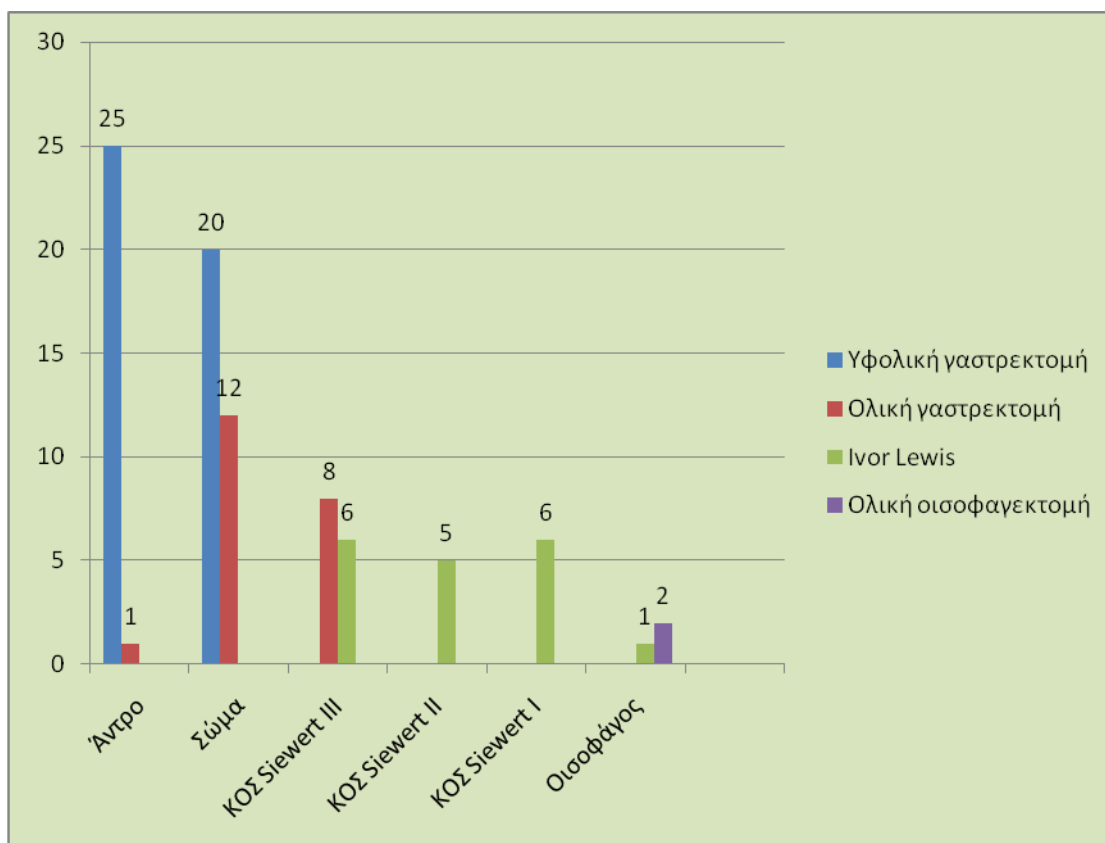
Με βάση αυτήν την ταξινόμηση η ανατομική θέση των εξαιρεθέντων όγκων απεικονίζεται στους παρακάτω πίνακα & διάγραμμα

Ανατομική θέση		
Οισοφάγος		3
Καρδιοοισοφαγική συμβολή	Siewert I	6
	Siewert II	5
	Siewert III	14
Στόμαχος	Σώμα	32
	Άντρο	26



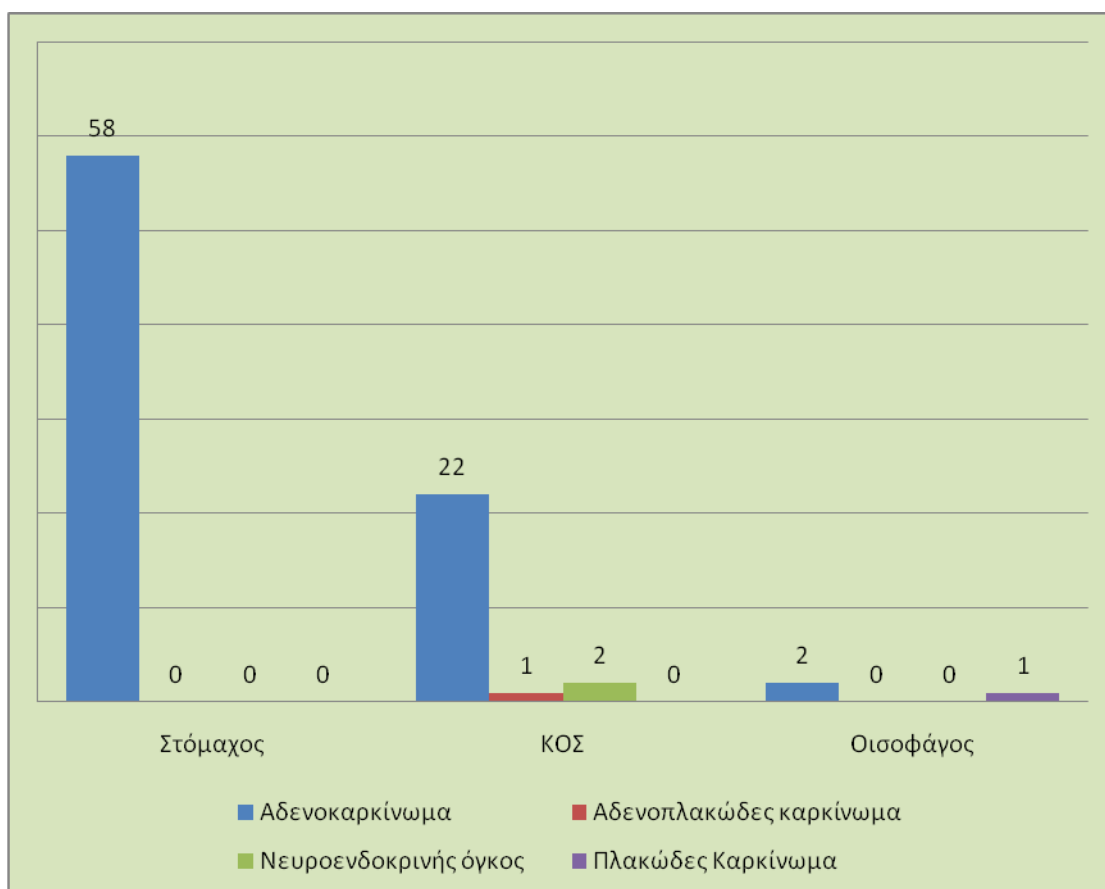
Οι επεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν με βάση την ανατομική εντόπιση του όγκου απεικονίζονται στους παρακάτω πίνακες και διάγραμμα

Επέμβαση	Ανατομική θέση					
	Άντρο	Σώμα	ΚΟΣ Siewert III	ΚΟΣ Siewert II	ΚΟΣ Siewert I	Οισοφάγος
Υφολική γαστρεκτομή	25	20				
Ολική γαστρεκτομή	1	12	8			
Ivor Lewis			6	5	6	1
Ολική οισοφαγεκτομή						2



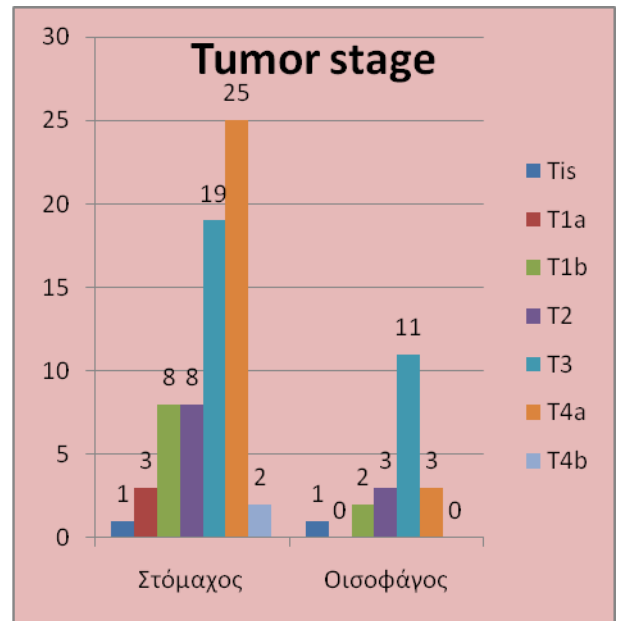
Όσον αφορά τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου, ο επικρατούν τύπος ήταν το αδενοκαρκίνωμα (94%). Αναλυτικότερα η κατανομή των ιστολογικών τύπων φαίνεται στους κατωτέρω πίνακα & διάγραμμα.

Ιστολογικός Τύπος	Στόμαχος	ΚΟΣ	Οισοφάγος
Αδενοκαρκίνωμα	58	22	2
Αδενοπλακώδες καρκίνωμα	0	1	0
Νευροενδοκρινής όγκος	0	2	0
Πλακώδες καρκίνωμα	0	0	1
Άλλο	0	0	0

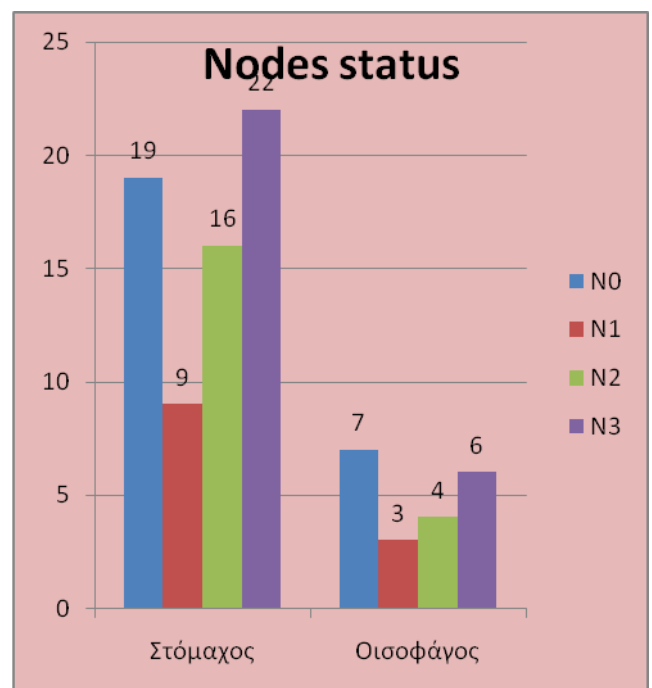


Όσον αφορά τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου, η κατανομή τους όσον αφορά το TNM, την ταξινόμηση κατά Lauren και τον βαθμό διαφοροποίησης φαίνεται στους παρακάτω πίνακες και διαγράμματα.

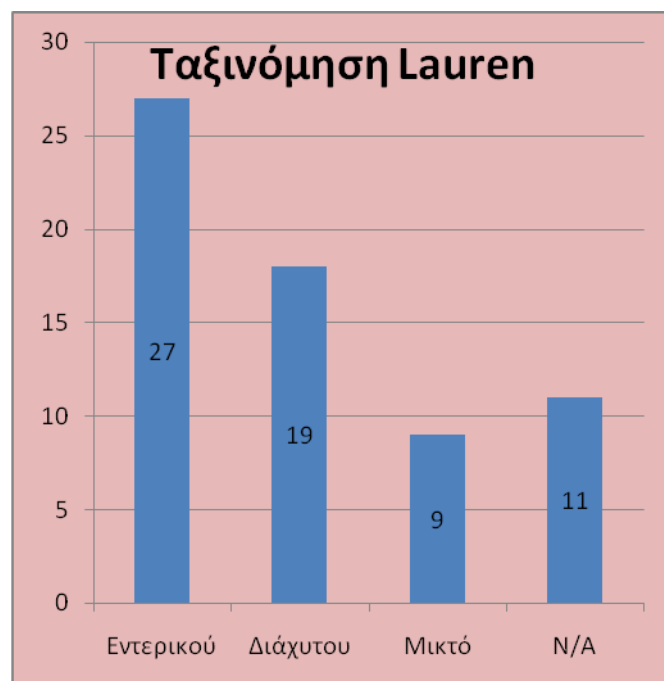
Tumor stage		
	Στόμαχος	Οισοφάγος
Tis	1	1
T1a	3	0
T1b	8	2
T2	8	3
T3	19	11
T4a	25	3
T4b	2	0



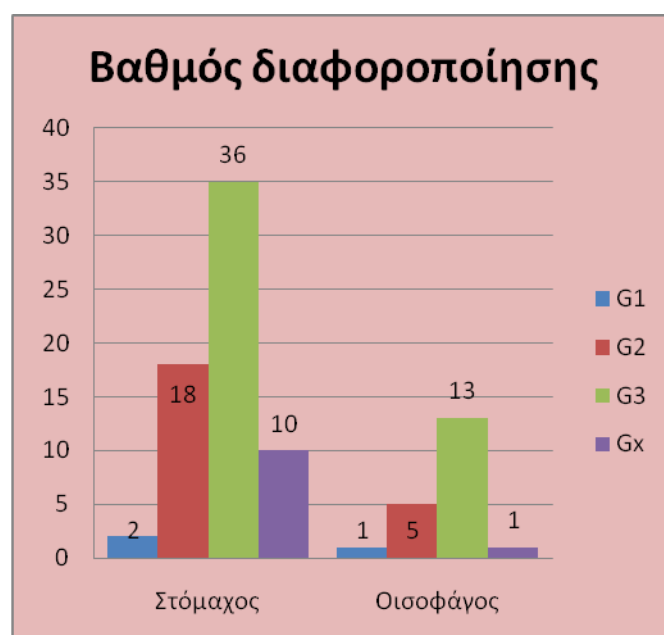
Node status		
	Στόμαχος	Οισοφάγος
N0	19	7
N1	9	3
N2	16	4
N3	22	6



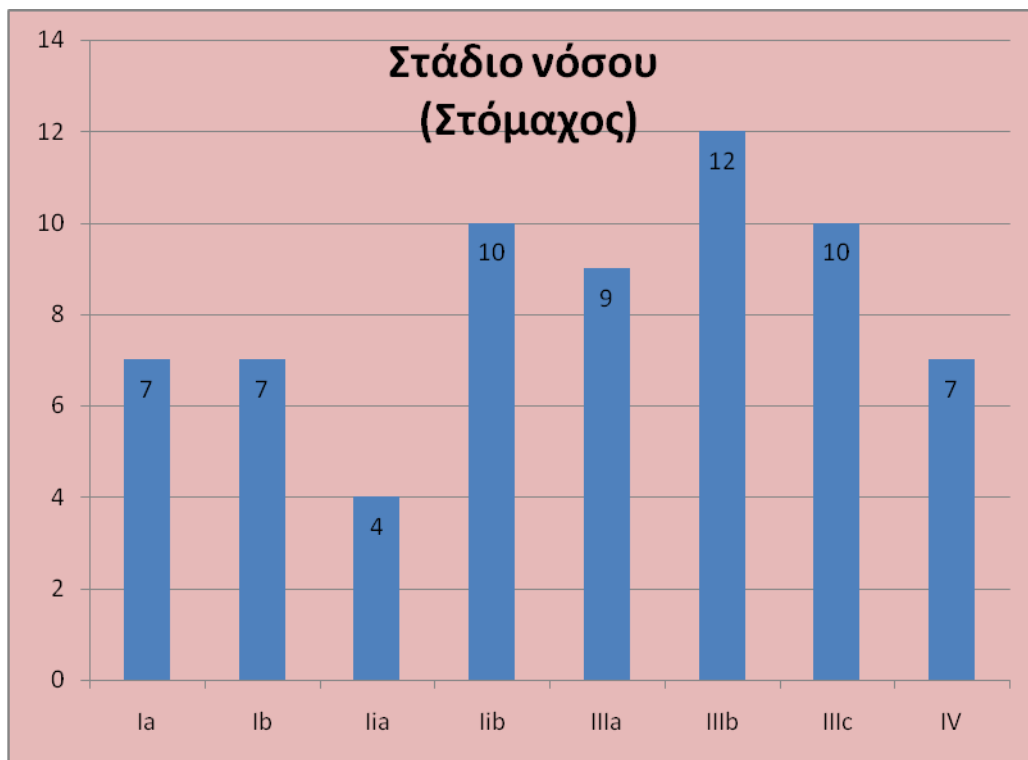
Ταξινόμηση Lauren	
Εντερικού	27
Διάχυτου	19
Μικτό	9
N/A	11



Βαθμός διαφοροποίησης		
	Στόμαχος	Οισοφάγος
G1	2	1
G2	18	5
G3	36	13
N/A	10	1

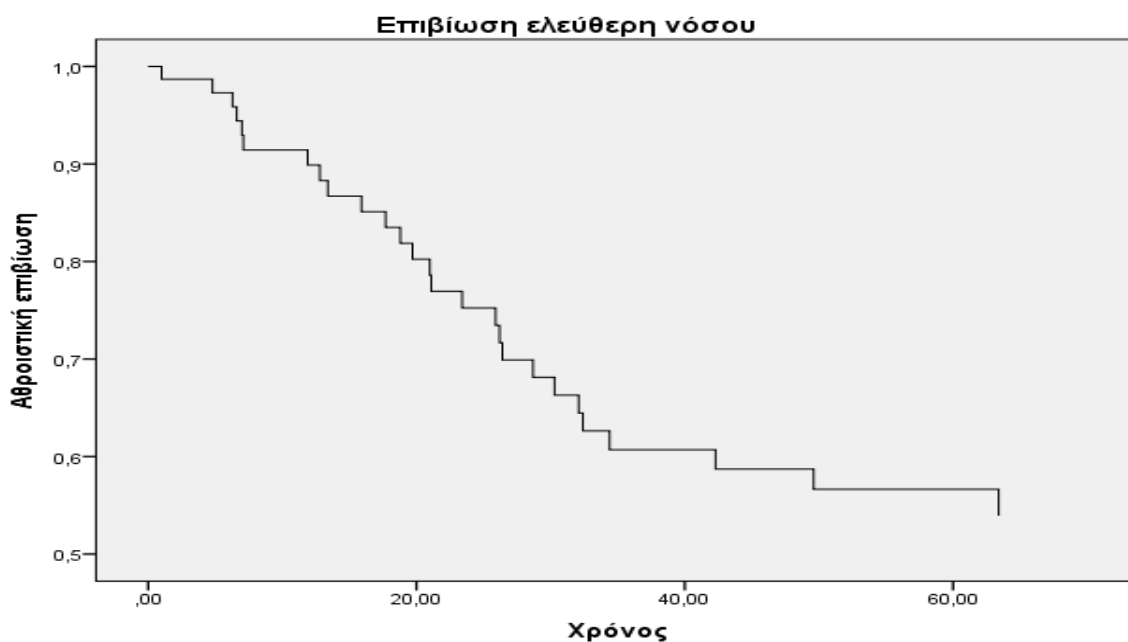
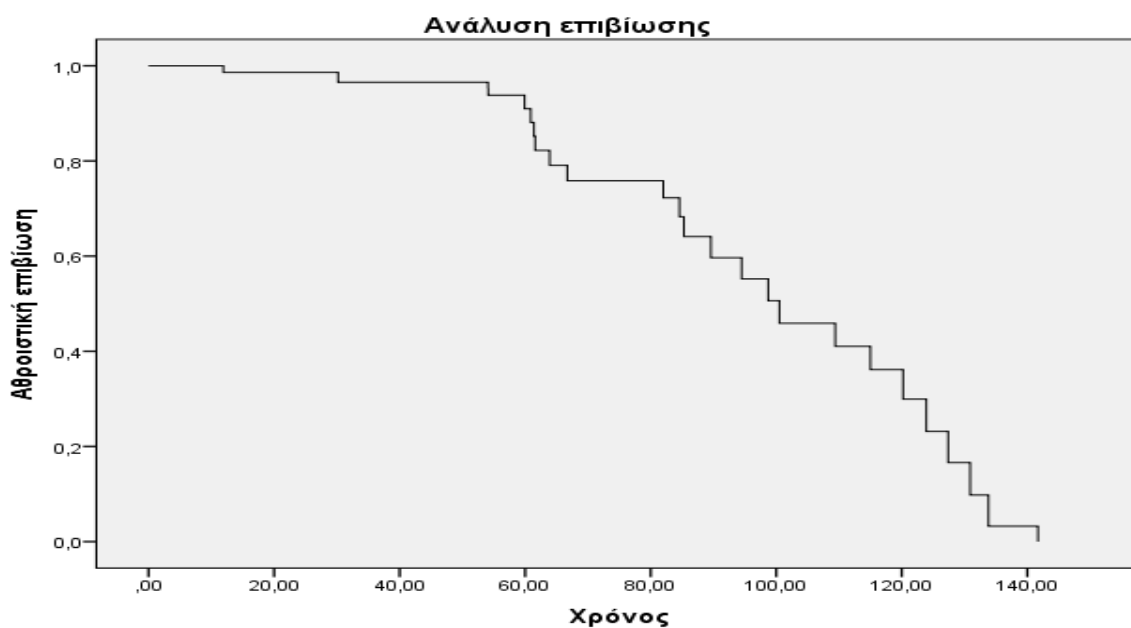


Τέλος όσον αφορά το στάδιο της νόσου η κατανομή έχει ως εξής



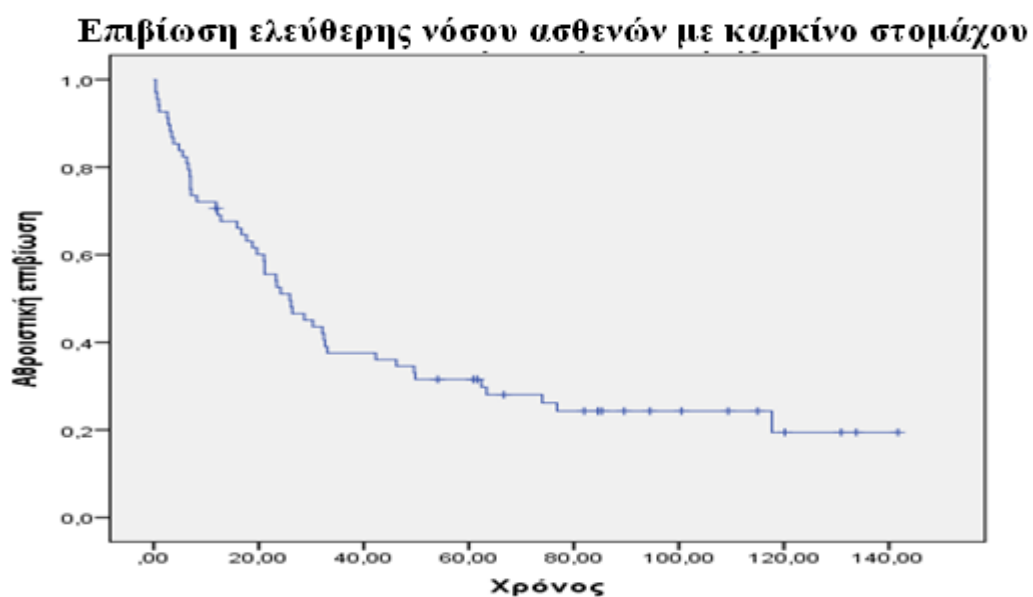
Τα δεδομένα επιβίωσης των ασθενών φαίνονται στον παρακάτω πίνακα

	n	Μέση επιβίωση	Διάμεση επιβίωση	S.D	min	max
OS (m)	86	45,6	36,2	39,4	0,4	141
DFS (m)	86	42,5	26,4	40,2	0,4	141
Person – days: 80418 Median follow up: 59,1 End of follow – up: 56 alive, 23 dead, 7 lost to follow - up						



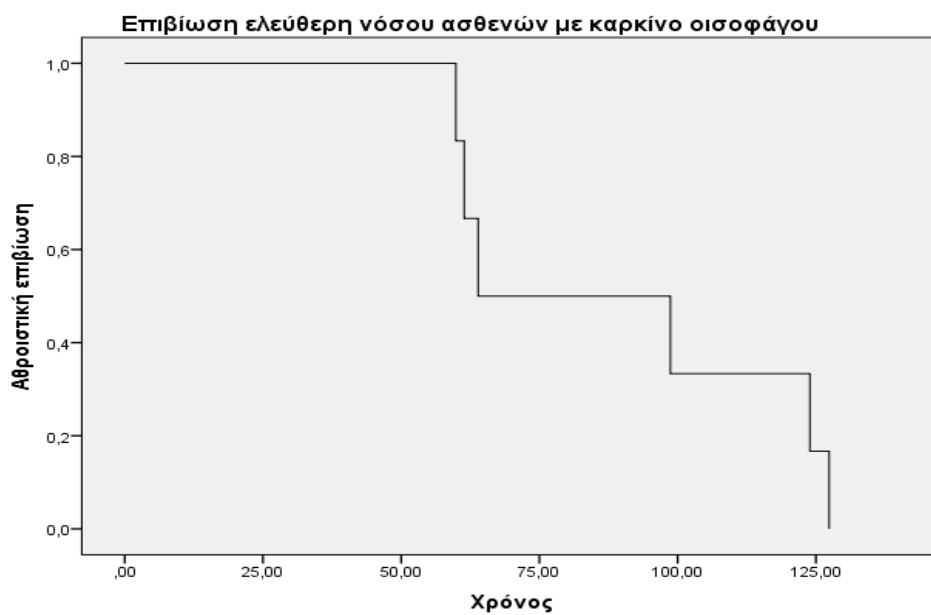
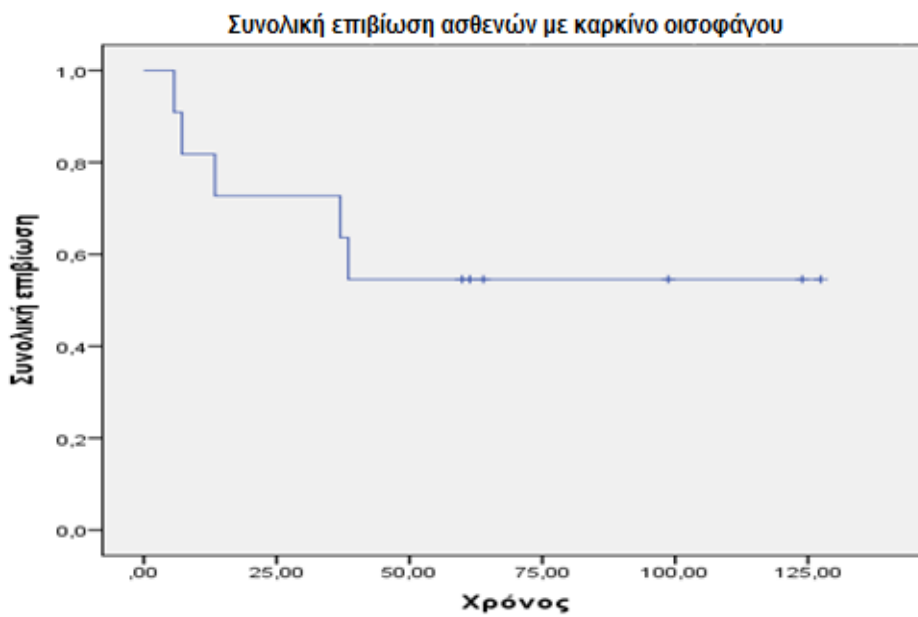
Ειδικότερα για τους 2 βασικούς υποτύπους, δηλαδή ασθενείς με καρκίνο οισοφάγου και καρκίνο στομάχου

Επιβίωση ασθενών με καρκίνο στομάχου					
	Median	Mean	SD	min	max
OS (m)	40	46,4	16	0,5	110
DFS (m)	37	42,8	14	0,5	110
Person – days: 65198					
Median follow up: 59,1					
End of follow – up: 15 alive, 47 dead, 4 lost to follow - up					



Επιβίωση ασθενών με καρκίνο οισοφάγου					
	Διάμεση επιβίωση	Μέση επιβίωση	SD	min	max
OS (m)	32,6	53,3	6,3	0,4	141,7
DFS (m)	25,9	50,1	6,5	0,4	141,7

Person – days: 15520
 Median follow up: 57,6
 End of follow – up: 8 alive, 9 dead, 3 lost to follow - up



Ακολούθως τα δεδομένα επιβίωσης των ασθενών συσχετίστηκαν με κλινικές και παθολογοανατομικές παραμέτρους.

Μεταβλητή	Σύνολο δείγματος		Όγκοι στομάχου		Όγκοι οισοφάγου	
	OS	DFS	OS	DFS	OS	DFS
Ηλικία >70	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S
Φύλο	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S
Τύπος Επέμβασης	P<0,1	N/S	P<0,05	N/S	N/S	N/S
ρT	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	N/S	N/S
ρN	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	N/S	N/S
N (+)	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	N/S	N/S
Lymph ratio	P<0,01	P<0,01	P<0,01	P<0,01	N/S	N/S
Λεμφαγγειακή/ περινευριδιακή διήθηση	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,01	N/S	N/S
Διαφοροποίηση	P<0,01	P<0,01	P<0,01	N/S	N/S	N/S
Στάδιο	P<0,01	P<0,05	P<0,01	P<0,01	N/S	N/S
Ιστολογικός τύπος κατά Lauren	N/S	N/S	N/S	N/S	N/A	N/A
Διενέργεια λεμφαδενικού καθαρισμού	N/S	N/S	P<0,05	N/S	N/S	N/S
Λεμφαδενικός καθαρισμός > D1	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S
Εκτομή (R0 vs R1 vs R2)	P<0,01	N/S	P<0,05	N/S	N/S	N/S
OS: Overall Survival DFS: Disease Free Survival						
N/S: Μη στατιστικώς σημαντικό N/A: Μη διαθέσιμο						

Τα παραπάνω δεδομένα συνολικά χρήζουν σχολιασμού. Σε ένα δείγμα 86 ατόμων εξαιρέθηκαν κακοήθειες ανωτέρου πεπτικού, δηλαδή καρκινώματα οισοφάγου, καρδιοοισοφαγικής συμβολής και στομάχου. Ανάλογα με την ανατομική εντόπιση διενεργήθηκε και η σχετική επέμβαση (ολική οισοφαγεκτομή, μερική οισοφαγογαστρεκτομή, ολική γαστρεκτομή και υφολική γαστρεκτομή). Στο συγκεκριμένο δείγμα υπερείχαν οι άνδρες σε αναλογία 2,5/1. Η ηλικία μεταξύ των 2 φύλων δεν διέφερε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Το γεγονός ότι αυτά τα δεδομένα είναι σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία επιτρέπει την στατιστική μελέτη των ασθενών ως ενιαίο δείγμα.

Στο δείγμα συχνότεροι ήταν οι όγκοι στομάχου. Ακολουθούσαν οι όγκοι καρδιοοισοφαγικής συμβολής και ακολούθως οι όγκοι οισοφάγου. Κυρίαρχος ιστολογικός τύπος, όπως αναμένονταν, είναι το αδενοκαρκίνωμα για όλες τις κατηγορίες. Στο δείγμα κυριαρχούν όγκοι μεγαλύτερου σταδίου (συχνότερο στάδιο το IIIb και IIIc) καθώς και όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης και διάχυτου τύπου κατά Lauren.

Η συνολική επιβίωση καθώς και η επιβίωση ελεύθερης νόσου είναι αρκετά υψηλή. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο ότι στο δείγμα υπάρχουν ορισμένοι ασθενείς με μακρές επιβιώσεις καθώς και στο ότι στην πλειοψηφία των ασθενών διενεργήθη ριζική εκτομή και τέθηκαν σε συμπληρωματική θεραπεία. Τα δεδομένα μας είναι σε συμφωνία με αυτά της παγκόσμιας βιβλιογραφίας.

Κατά τη συσχέτιση της επιβίωσης των ασθενών με διάφορα κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά σημαντικοί παράγοντες για την επιβίωση καθώς και την ελεύθερη νόσου επιβίωση ανεδείχθησαν το βάθος διήθησης (T), η ύπαρξη και ο αριθμός διηθημένων λεμφαδένων (N), ο λόγος διηθημένων/ ελεύθερους λεμφαδένες, ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου (G), η ύπαρξη λεμφαγγειακής ή περινευρικής διήθησης καθώς και το στάδιο της νόσου. Τα ανωτέρω είναι αναμενόμενα και σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία. Αντίθετα δεν ανεδείχθησαν συσχετίσεις με τον τύπο της επέμβασης και τη διενέργεια ή την έκταση του λεμφαδενικού καθαρισμού. Τα ανωτέρω όμως δεν μπορούν να αξιολογηθούν εκτός κλινικής μελέτης.

Τέλος δεν αναδείχθηκε συσχέτιση με τον ιστολογικό τύπο του όγκου. Αυτό αποδίδεται στην ύπαρξη ελάχιστων όγκων πλην αδενοκαρκινωμάτων στο δείγμα.

B.2.2 Συσχέτιση με ανοσοϊστοχημικές παραμέτρους

Για 5 δείγματα δεν υπήρχαν επαρκή ανοσοϊστοχημικά δεδομένα και εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Έτσι ο πληθυσμός στον οποίο διενεργήθηκε η ανοσοϊστοχημική μελέτη αποτελείται από 82 δείγματα, 20 που αφορούν καρκίνο οισοφάγου και 62 που αφορούν καρκίνο στομάχου.

Δεδομένης της διαφορετικής βιολογίας των όγκων του οισοφάγου και του στομάχου, πέραν της συνολικής ανάλυσης το δείγμα αναλύθηκε και στις 2 επιμέρους κατηγορίες.

Η συχνότητα της έκφρασης των μορίων στο σύνολο του δείγματος βρέθηκε ως εξής:

Έκφραση μορίων (σύνολο δείγματος)				
	E- cadherin	CD44	Claudin	Ki67
(+)	73,4%	78,3%	69,8%	95,1%
(-)	26,5%	21,6%	30,1%	4.9%

Μετρώντας την έκφραση των αντιστοίχων μορίων με τη χρήση του συντελεστή ενεργότητας, οι συσχετίσεις έχουν ως εξής

Συσχέτιση με παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (σύνολο δείγματος)							
	pT	pN	Lymph ratio	Διήθηση (λεμφαγγειακή ή περινευριδιακή)	Grade	Stage	Lauren
E cadherin	0,62	0,97	0,44	0,98	0,61	0,30	0,07
CD44	<0,05	0,12	<0,05	<0,05	0,50	0,08	0,07
Claudin4	0,29	0,39	0,2	0,86	0,37	0,33	0,06
Ki67	0,71	0,97	0,25	1	0,84	0,32	0,09

Στη συνέχεια το δείγμα χωρίστηκε σε 2 υποομάδες, τους λεμφαδένες (+) και λεμφαδένες (-) και μετρήθηκε η διαφορετική έκφραση των μορίων ανάμεσα στις 2 υποομάδες

Διαφορά έκφραση μεταξύ N0 και N(+) (Σύνολο δείγματος)				
	E- cadherin	CD44	Claudin 4	Ki67
p- value	0,91	<0,05	1	1

Ακολουθώντας για να σταθμιστεί το αποτέλεσμα της έκφρασης των παραπάνω μορίων στην επιβίωση μελετήθηκε η σχέση τους σε σχέση με την συνολική επιβίωση αλλά και την επιβίωση ελεύθερης νόσου

Έκφραση μορίων και επιβίωση (σύνολο δείγματος)		
	OS	DFS
E cadherin	0,132	0,672
CD44	0,152	0,745
Claudin4	0,458	0,898
Ki67	0,676	0,892

Ακολούθως αναλύθηκε ξεχωριστά το τμήμα του δείγματος που αφορούσε μόνο τα καρκινώματα του στομάχου με τα εξής αποτελέσματα

Έκφραση μορίων (όγκοι στομάχου)				
	E- cadherin	CD44	Claudin	Ki67
(+)	73%	79,3%	66,6%	95,2%
(-)	26,9%	20,6%	33,3%	4,7%

Συσχέτιση με παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (όγκοι στομάχου)							
	pT	pN	Lymph ratio	Διήθηση (λεμφαγγειακή ή περινευριδιακή)	Grade	Stage	Lauren
E cadherin	0,9	0,98	0,5	0,5	0,8	0,7	0,07
CD44	<0,05	0,35	<0,05	0,1	0,61	0,20	0,07
Claudin4	0,34	0,57	0,34	0,33	0,15	0,50	0,06
Ki67	0,35	0,11	0,48	0,88	0,75	0,76	0,09

Διαφορά έκφραση μεταξύ N0 και N(+) (όγκοι στομάχου)				
	E- cadherin	CD44	Claudin 4	Ki67
p- value	1	0,15	0,85	0,89

Έκφραση μορίων και επιβίωση (όγκοι στομάχου)		
	OS	DFS
E cadherin	0,64	0,86
CD44	0,22	0,71
Claudin4	0,97	0,96
Ki67	0,73	0,92

Η ίδια ανάλυση έγινε στο τμήμα του δείγματος που αφορά μόνο τους καρκίνους του οισοφάγου με τα εξής αποτελέσματα

Έκφραση μορίων (όγκοι οισοφάγου)				
	E- cadherin	CD44	Claudin	Ki67
(+)	75%	75%	80%	95%
(-)	25%	25%	20%	5%

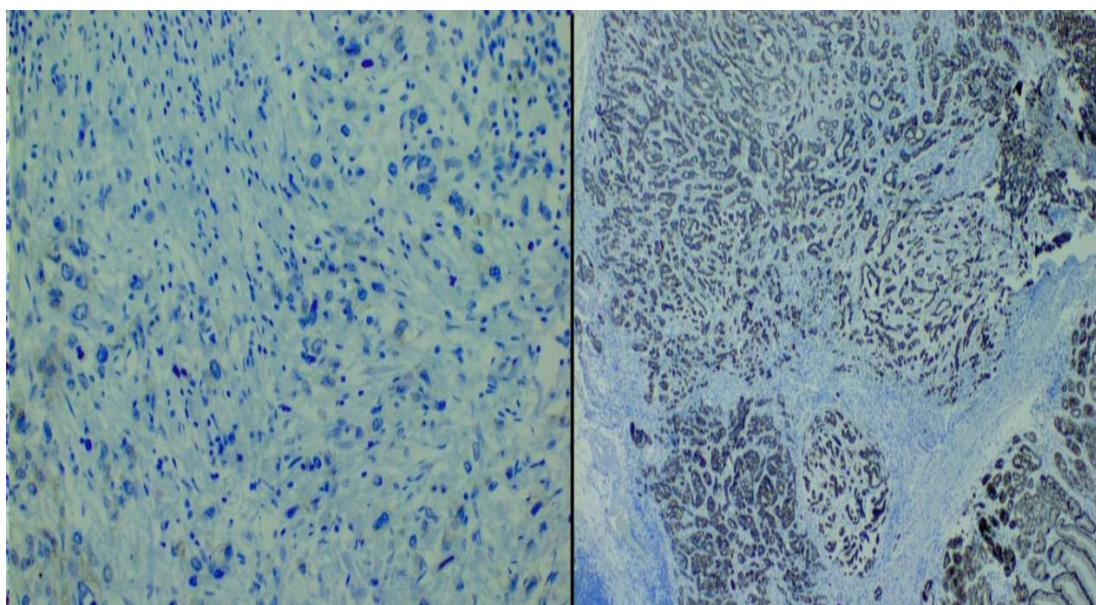
Συσχέτιση με παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά (όγκοι οισοφάγου)						
	pT	pN	Lymph ratio	Διήθηση (λεμφαγγειακή ή περινευριδιακή)	Grade	Stage
E cadherin	<0,05	0,6	0,7	0,17	0,74	0,46
CD44	0,41	0,13	0,09	0,41	0,22	0,56
Claudin4	0,60	0,52	0,15	0,29	0,45	0,56
Ki67	0,86	0,58	0,28	1	0,22	0,31

Διαφορά έκφραση μεταξύ N0 και N(+) (όγκοι οισοφάγου)				
	E- cadherin	CD44	Claudin 4	Ki67
p- value	0,79	0,41	0,9	0,74

Έκφραση μορίων και επιβίωση (όγκοι οισοφάγου)		
	OS	DFS
E cadherin	<0,05	0,29
CD44	0,43	0,73
Claudin4	<0,05	0,67
Ki67	0,65	0,50

Τα παραπάνω αποτελέσματα χρήζουν σχολιασμού.

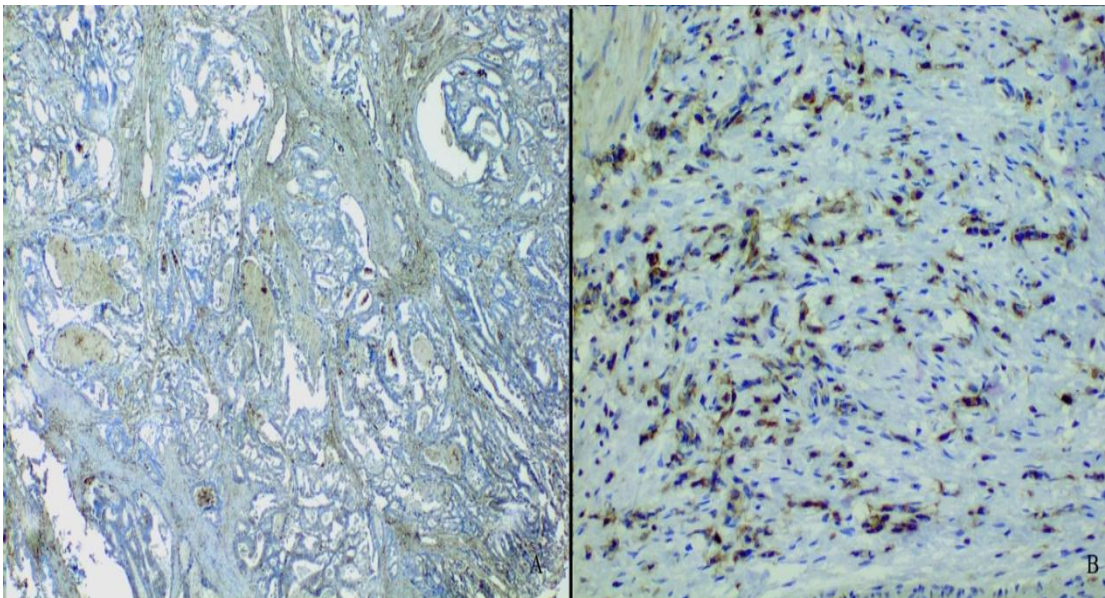
Κατά την ανάλυση των δεδομένων της E – cadherin σε συνάρτηση με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα σε E – cadherin (+) και E - cadherin (-) όγκους οισοφάγου για το βάθος διήθησης με τους E – cadherin (-) όγκους να παρουσιάζουν μεγαλύτερο T. Βρέθηκε επίσης στατιστικώς ενδεικτική διαφορά ανάμεσα σε E – cadherin (+) και E - cadherin (-) όγκους στομάχου για τον ιστολογικό τύπο κατά Lauren, όπου οι όγκοι διάχυτου τύπου εξέφραζαν σε μικρότερο ποσοστό E – cadherin (47,1% vs 80%, $p < 0,1$). Βρέθηκε τέλος στατιστικώς σημαντική διαφορά για τη συνολική επιβίωση ανάμεσα σε E – cadherin (+) και E – cadherin (-) όγκους οισοφάγου με τους E – cadherin (-) όγκους να παρουσιάζουν χειρότερη επιβίωση (17,4 vs 36.2 m, $p < 0,05$). (εικόνα 48)



Εικόνα 48 Αριστερά: Χαμηλή έκφραση ecadherin σε αδenoκαρκίνωμα διαχύτου τύπου Δεξιά: Υψηλή έκφραση ecadherin σε αδenoκαρκίνωμα εντερικού τύπου

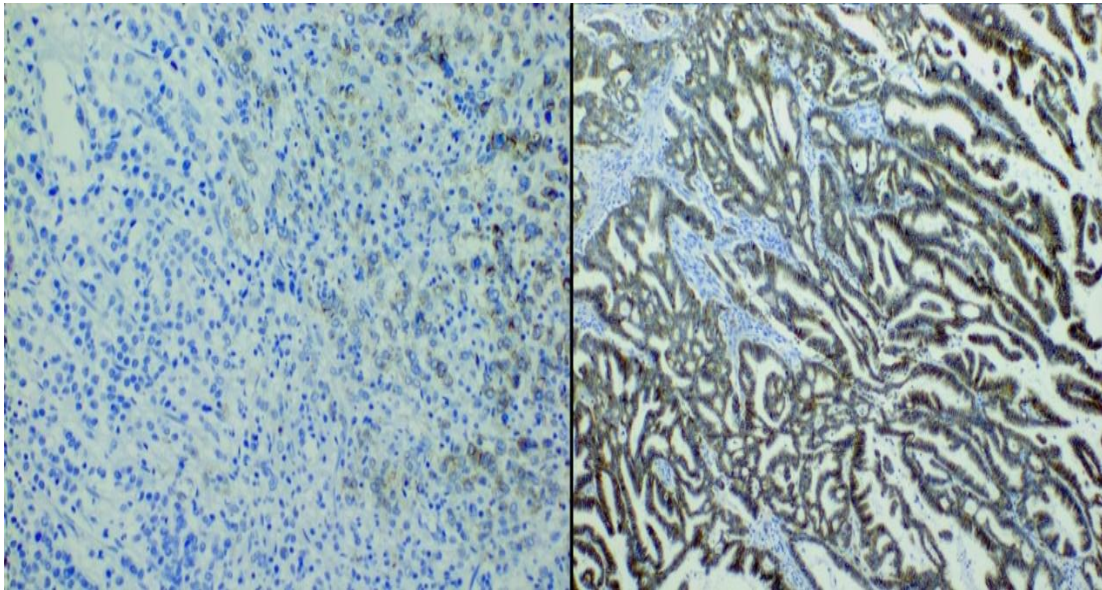
Κατά την ανάλυση των δεδομένων του CD44 βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα σε CD44 (+) και CD44 (-) όγκους για το βάθος διήθησης (Tumor size/T), τον λόγο διηθημένων προς συνολικούς λεμφαδένες και την περιλεμφική ή περιαγγειακή διήθηση του όγκου στο σύνολο του δείγματος. Συγκεκριμένα οι CD44 (+) όγκοι παρουσίαζαν υψηλότερο T, υψηλότερο λόγο διηθημένων/ συνολικούς λεμφαδένες, συχνότερη περιλεμφική ή περινευριδιακή διήθηση και υψηλότερο στάδιο νόσου. Βρέθηκε

επίσης διαφορά στην έκφραση του μορίου σε N0 και N(+) όγκους στο σύνολο του δείγματος με τους CD44(+) όγκους να παρουσιάζουν συχνότερα λεμφαδενικές μεταστάσεις. Βρέθηκε στατιστικώς ενδεικτική διαφορά ανάμεσα σε CD44 (+) και CD (-) όγκους οισοφάγου για τον λόγο διηθημένων/συνολικούς λεμφαδένες με τους CD44(+) όγκους να παρουσιάζουν υψηλότερο λόγο. Τέλος, βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους CD44(+) και CD44(-) όγκους στομάχου όσον αφορά το βάθος διήθησης (Tumor size/T) ,τον λόγο διηθημένων/συνολικούς λεμφαδένες και τον ιστολογικό τύπο κατά Lauren με τους CD44(+) όγκους να παρουσιάζουν μεγαλύτερο T, υψηλότερο λόγο διηθημένων προς συνολικούς λεμφαδένες και να είναι συχνότερα διάχυτου ιστολογικού τύπου κατά Lauren (100% vs 73,3%, $p < 0,1$). Η ανεύρεση συσχέτισης ανάμεσα στην έκφραση του CD44 και τον λόγο διηθημένων/συνολικούς λεμφαδένες είναι ένα δεδομένο που ανευρίσκεται για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με την συνολική επιβίωση ή την επιβίωση ελεύθερης νόσου στο σύνολο του δείγματος ή σε κάποιο από τα 2 υποδείγματα. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με τη συνολική επιβίωση ή την επιβίωση ελεύθερης νόσου στο σύνολο του δείγματος ή σε κάποιο από τα 2 υποδείγματα. (εικόνα 49)



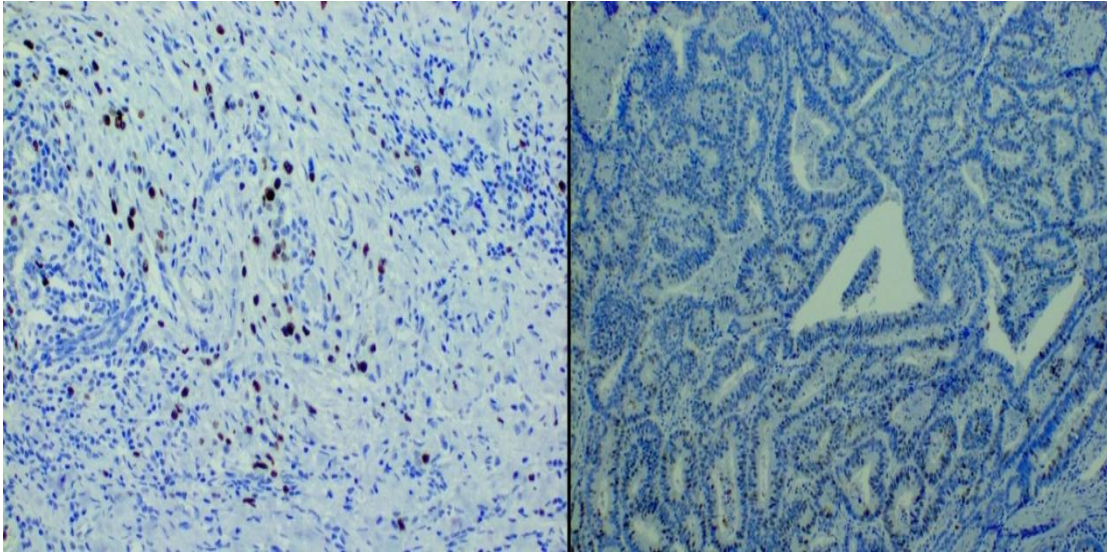
Εικόνα 49 Αριστερά: Χαμηλή έκφραση CD44 σε εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα Δεξιά: Υψηλή έκφραση CD44 σε διάχυτου τύπου αδενοκαρκίνωμα

Κατά την ανάλυση των δεδομένων της claudin 4 βρέθηκε ενδεικτική στατιστική διαφορά ανάμεσα στους claudin 4 (+) και claudin 4 (-) όγκους στομάχου όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο κατά Lauren με τους claudin 4 (+) όγκους να είναι συχνότερα εντερικού τύπου (83,3 vs 58%, $p < 0,1$). Βρέθηκε επίσης στατιστικώς σημαντική διαφορά ανάμεσα στους claudin 4 (+) και claudin 4 (-) όγκους οισοφάγου για τη συνολική επιβίωση με τους claudin 4 (+) όγκους να παρουσιάζουν καλύτερη επιβίωση (23,3 vs 38,5m, $p < 0,05$). (εικόνα 50)



Εικόνα 50 Αριστερά: Χαμηλή έκφραση Claudin 4 σε διάχυτου τύπου αδενοκαρκίνωμα στομάχου (x200) Δεξιά: Υψηλή έκφραση Claudin 4 σε εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα στομάχου (x200)

Κατά την ανάλυση του Ki67 βρέθηκε στατιστικώς ενδεικτική διαφορά ανάμεσα στους Ki67 (+) και Ki67 (-) όγκους όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο κατά Lauren με τους Ki67 (-) όγκους να είναι συχνότερα διαχύτου τύπου (11,8 vs 0%, $p < 0,1$). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με κάποιο από τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με την συνολική επιβίωση ή την επιβίωση ελεύθερης νόσου στο σύνολο του δείγματος ή σε κάποιο από τα 2 υποδείγματα. (εικόνα 51)



Εικόνα 51 Αριστερά: Υψηλή έκφραση Ki67 σε διαχύτου τύπου αδενοκαρκίνωμα στομάχου (x200) Δεξιά: Χαμηλή έκφραση Ki67 σε εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα στομάχου (x200)

B.3 Συζήτηση

B.3.1 Γενικά

Οι κακοήθειες του ανωτέρου πεπτικού αποτελούν από τις συχνότερες κακοήθειες στον κόσμο(161). Δυστυχώς στην πλειοψηφία των ασθενών αυτών ο καρκίνος τη στιγμή της διάγνωσης είναι σε προχωρημένο στάδιο και οι θεραπευτικές επιλογές περιορισμένες. Η διήθηση και η μετάσταση, οι μείζονες αιτίες των υποτροπών και θανάτων υπονομεύουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.(162). Η κατανόηση των μηχανισμών που συμμετέχουν στην έναρξη και πρόοδο της νόσου βελτιώνεται με την ελπίδα να συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση και την αποτελεσματικότερη θεραπεία. Έτσι η ανάγκη για αναγνώριση προγνωστικών αλλά και πρώιμης έναρξης δεικτών με την απαιτούμενη θετική προγνωστική αξία για την επιβίωση των ασθενών αυτών είναι επιτακτική.(140) Στα πλαίσια της καλύτερης κατανόησης της βιολογίας του καρκίνου μελετώνται ιδιαίτερα τα μόρια προσκόλλησης που συμμετέχουν στην EMM και συσχετίζονται με επιθετικά χαρακτηριστικά του όγκου και δυσμενή αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών.

B.3.2 E - cadherin

Ένα σημαντικό μόριο προσκόλλησης που ερευνάται στην βιβλιογραφία είναι η E – cadherin. Η E – cadherin είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που εκφράζεται ως η “E – cadherin διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη” η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόσδεση και διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων καθώς και στην ανάπτυξη και διατήρηση επιθηλιακού φαινότυπου.(136,138). Οι μεταλλάξεις στην E – cadherin αποτελούν τμήμα της EMM οδηγώντας σε δυσλειτουργία στην κυτταρική προσκόλληση και απώλεια της πολικότητας. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πιο διηθητική και επιθετική κακοήγη βιολογική συμπεριφορά η οποία εκφράζεται κλινικά στην πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο οισοφάγου και στομάχου.(139,140)

Η σημασία της E cadherin στις κακοήθειες έχει αναδειχθεί ήδη από 25 ετίας. Είναι αξιοσημείωτο ότι σε μια από τις πρώτες μελέτες για την E – cadherin πάνω στην καρκινογένεση(163) περιλαμβάνονται και έχουν τονισθεί ιδιαίτερα ο καρκίνος του οισοφάγου και ο γαστρικός καρκίνος. Έκτοτε η έκφραση της E – cadherin έχει μελετηθεί συστηματικά όσον αφορά τον γαστρικό καρκίνο. Αντίθετα οι μελέτες είναι πολύ λιγότερες όσον αφορά τον οισοφαγικό καρκίνο, πιθανότατα λόγω της σπανιότητας των συγκεκριμένων όγκων.

Οι μελέτες είναι περισσότερες στον γαστρικό καρκίνο και έχουν προχωρήσει πέραν της επίδρασης της E cadherin σε κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου στη διαλεύκανση του μηχανισμού των αλληλεπιδράσεων. Πρώτη ένδειξη για την ιστολογική και κλινική σημασία αυτών των μηχανισμών υπήρξε όταν οι Oka και συν(164) ανέφεραν ότι οι ιστοί από γαστρικά καρκινώματα εκφράζουν ετερογενή πρότυπα έκφρασης της E – cadherin. Παρά τον σημαντικό αριθμό μελετών όμως, η προγνωστική της αξία παραμένει αμφίβολη.

Τουλάχιστον 3 μηχανισμοί έχουν ερευνηθεί ως προς την μειωμένη έκφραση: Η μεθυλίωση του υποκινητή της, γονιδιακές μεταλλάξεις και η καταστολή της μέσω άλλων μορίων.

Η μεθυλίωση του υποκινητή της E - cadherin συσχετίζεται σημαντικά με μειωμένη έκφραση της E – cadherin, ιδιαίτερα στον διάχυτο ιστολογικό τύπο.(165). Οι μεταλλάξεις στο μεταγράφημά της επίσης οδηγούν σε χαμηλή έκφραση της E – cadherin και έχουν επίσης αναδειχθεί συχνότερα στον διάχυτο ιστολογικό τύπο.(166,167). Ακόμη, πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν ότι η ενεργοποίηση των καταστολέων της E – cadherin όπως οι Snail και Slug (168) μπορούν να οδηγήσει σε μειωμένη έκφραση της E – cadherin.(169,170) Περαιτέρω έρευνα ανέδειξε ότι η υπερέκφραση των καταστολέων της μπορεί να γίνει μέσω μειωμένης ή απύσας έκφρασης ορισμένων MicroRNAs, περιλαμβανομένης της miR-200 οικογένειας αλλά και της miR-101.(168,171)

Γενικότερα η E – cadherin εκφράζεται σε καλά διαφοροποιημένους καρκίνους οι οποίοι διατηρούν υψηλή διακυττάρια πρόσδεση ενώ η έκφραση του μορίου είναι φτωχή σε κακώς διαφοροποιημένα καρκινώματα τα οποία έχουν απολέσει τη διακυτταρική πρόσδεση παράλληλα με την απόκτηση υψηλού διηθητικού δυναμικού.(142) Στην παρούσα μελέτη αναγνωρίστηκε ένα από τα επαναλαμβανόμενα ευρήματα στη βιβλιογραφία, δηλαδή η ελαττωμένη έκφραση της E cadherin στον διάχυτο ιστολογικά τύπο κατά Lauren. Η συχνότητα χαμηλής έκφρασης στην μελέτη μας ήταν 26,9% με την συχνότητα σε διάφορες μελέτες να ποικίλει ανάμεσα σε 46 – 82%.(139,172,173) Ωστόσο οι μελέτες αυτές προσδιορίζουν διαφορετικά την ενεργότητα της E – cadherin, ανάλογα με τους προαναφερθέντες μηχανισμούς. Έτσι το μεγάλο εύρος μπορεί να εξηγηθεί ανάλογα με τον αν η ενεργότητα προσδιορίζεται ανοσοϊστοχημικά (έκφραση πρωτεΐνης) ή γονιδιακά (μεθυλίωσης υποκινητή, μεταλλάξεις).

Στη μελέτη μας εντοπίσαμε διαφορετική ανοσοενεργότητα ανάμεσα σε καρκίνους διάχυτου και εντερικού τύπου κατά Lauren. Σε παρόμοια μελέτη (174) βρέθηκε θετική ανοσοϊστοχημική έκφραση της E - cadherin στο 65% των γαστρικών καρκίνων, ιδιαίτερα στου εντερικού τύπου και λιγότερο στου διάχυτου τύπου. Στην ίδια μελέτη δεν βρέθηκε έκφραση στο εναπομείναν 30,6% των καρκινωμάτων εντερικού τύπου (όλα φτωχής διαφοροποίησης) και στο 54,5% των καρκινωμάτων διάχυτου τύπου. Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα, παρόμοιες μελέτες αναφέρουν μείωση (μεταξύ 17% και 92%) στην έκφραση της E- cadherin στο γαστρικό καρκίνο (σε σύγκριση με

φυσιολογικό μη νεοπλασματικό γαστρικό βλεννογόνο) κυρίως για τα φτωχά διαφοροποιημένα εντερικού τύπου και τα διάχυτου τύπου καρκινώματα.(139,172,175–177) Τέλος σε πρόσφατη μελέτη, σύμφωνη με τα αποτελέσματά μας αναδείχθηκε ότι η έκφραση της E – cadherin βρέθηκε συχνότερα στα καρκινώματα εντερικού τύπου και τα καλώς διαφοροποιημένα ενώ οι πτωχά διαφοροποιημένοι όγκοι καθώς και οι διάχυτου τύπου δεν έδειξαν έκφραση.(178).

Έτσι φαίνεται ότι η φτωχή ιστολογική διαφοροποίηση συνδέεται με τη μειωμένη έκφραση, σε στενή συνάφεια με τον ιστολογικό υπότυπο.

Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας είναι αμφίβολα όσον αφορά την συσχέτιση ανάμεσα στις μεταλλάξεις της E – cadherin και την ιστοπαθολογία και διηθητικότητα των όγκων. Τα αποτελέσματα μας δείχνουν ότι δεν υπήρχε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της E – cadherin και της διαφοροποίησης του όγκου (tumor grade) ή της ανάμειξης περιοχικών λεμφαδένων (node status). Αντίθετα οι Anbiaee και συν(179) έδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανώμαλης έκφρασης της E – cadherin και των καλά διαφοροποιημένων όγκων καθώς και με τον αριθμό και την ανάμειξη των περιοχικών λεμφαδένων. Οι Chan και συν(139) έδειξαν ότι η μεθυλίωση της E – cadherin συσχετίζεται με το βάθος διήθησης του όγκου καθώς και τις λεμφαδενικές μεταστάσεις ενώ οι Jawhari και συν(178) έδειξαν ότι οι μεταλλάξεις της E – cadherin συσχετίζονται με τον καρκίνο διάχυτου τύπου αλλά όχι με τη διαφοροποίηση ή το στάδιο του όγκου. Στο ίδιο πλαίσιο οι Karayiannakis και συν(180) βρήκαν σημαντική συσχέτιση της έκφρασης της E- cadherin με τη διαφοροποίηση του όγκου, την έκταση και τους διηθημένους λεμφαδένες. Τέλος, οι Ohno και συν ανέδειξαν ότι οι όγκοι με ανώμαλη έκφραση της E- cadherin σχετίζονται θετικά με φλεβική διήθηση και διήθηση λεμφαδένων. Ωστόσο, άλλοι ερευνητές δεν διέκριναν συσχέτιση ανάμεσα στην έκφραση της E – cadherin και τη διήθηση λεμφαδένων.(181) Συσχέτιση επίσης δεν βρέθηκε ανάμεσα στην έκφραση της E- cadherin και την λεμφαγγειακή διήθηση ή τη διήθηση λεμφαδένων.(172)

Στην παρούσα μελέτη δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική επιρροή της έκφρασης της E – cadherin στην επιβίωση. Υπάρχουν ορισμένα στοιχεία στην βιβλιογραφία για την επίδραση της E – cadherin σε φτωχή συνολική επιβίωση στους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο. Στη μελέτη των Xing και συν (182) η χαμηλή έκφραση βρέθηκε να επηρεάζει αρνητικά την επιβίωση (OR 1,62, 95% CI 1,34– 1,96). Στην ίδια μελέτη η έκφραση της E- cadherin συνδέονταν αρνητικά με το TNM στάδιο του όγκου, (OR 2,52, 95% CI 1,85– 3,43), το βάθος διήθησης, (OR 2,01, 95% CI 1,39–2,90), τη μετάσταση σε λεμφαδένες, (OR 2,39, 95% CI 1.68–3.40), τις απομακρυσμένες μεταστάσεις, (OR 2,23, 95% CI 1,21–4,11), τον βαθμό διαφοροποίησης, (OR 2,26, 95% CI 1,60–3,21), την αγγειακή διήθηση (OR 1,86, 95% CI 1,10–3,13) και τον ιστολογικό τύπο, (OR 4,22, 95% CI 2,96–6,02). Παρομοίως τα αποτελέσματα άλλης μετα-ανάλυσης (183) έδειξαν ισχυρή σύνδεση ανάμεσα στη μειωμένη έκφραση της E – cadherin και τη φτωχή 5 ετη επιβίωση. (RR: 1,50, 95% CI = 1,36 – 1,66, $p < 0,001$). Στη μελέτη αυτή το βάθος διήθησης, (OR = 2,46, 95% CI = 1,70-3,57, $p < 0,001$), η λεμφαδενική διασπορά, (OR = 1,83, 95% CI = 1,49-2,26, $p < 0,001$), η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων (OR = 2,04, 95% CI = 1,45-2,87, $p < 0,000$) και το στάδιο κατά TNM (OR = 2,11, 95% CI = 1,58-2,83, $p < 0,001$) φαίνεται να παίζουν σημαντικό προγνωστικό ρόλο.

Σε μοριακό επίπεδο οι Doki και συν μελέτησαν κυτταρικές σειρές οισοφαγικού καρκίνου γενετικά τροποποιημένες ώστε να μην εκφράζουν E – cadherin για τον καρκίνο του οισοφάγου. Οι τροποποιημένες σειρές έδειχναν χαρακτηριστικά διηθητικότητας περιλαμβανομένου του μη σχηματισμού διακυττάρων συνδέσεων, του μη σχηματισμού αποικιών και της διήθησης του στρώματος. Η χαμηλή ή απύουσα έκφραση της E – cadherin έχει σημαντική συμμετοχή στην έκφραση του οισοφαγικού καρκίνου μέσω διάφορων μοριακών μηχανισμών.(141)

Στη μελέτη των Inada και συν(184) σε 40 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα οισοφάγου η χαμηλή έκφραση της E cadherin συσχετίστηκε σημαντικά με διάφορα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου, δηλαδή το βάθος διήθησης, τη λεμφαδενική διασπορά, τη λεμφαγγειακή διασπορά, την αγγειακή διασπορά και το στάδιο του όγκου. Ακόμα

σημαντικότερο, η υψηλή έκφραση της E – cadherin συσχετίστηκε με θετική συνολική επιβίωση (5y survival: 87,8% για τους E – cadherin (+) ασθενείς έναντι 19,1% για τους E – cadherin (-) ασθενείς, $P < 0,05$). Στην ίδια μελέτη εξετάστηκαν η έκφραση του p53 και του EGFR. Η ανάδειξη ανοσοϊστοχημικών προτύπων με εξαιρετικά χαμηλή επιβίωση, ιδιαίτερα του E cadherin (-), EGFR (+) δείχνει ότι η μεταβολή έκφρασης της E – cadherin μπορεί να συνδέεται με ευρύτερους μηχανισμούς καρκινογένεσης και να μην αποτελεί μεμονωμένο επεισόδιο.

Στη μελέτη των Nakanishi και συν η χαμηλή έκφραση E – cadherin βρέθηκε στο 44,6% των οισοφαγικών πλακωδών καρκινωμάτων. Επιπλέον, στην μελέτη αυτή βρέθηκε αρνητική συσχέτιση ανάμεσα στον βαθμό έκφρασης της E-cadherin και τον βαθμό διαφοροποίησης.(185)

Στην παρούσα μελέτη ανευρέυθηκε υψηλότερο βάθος διήθησης (Tumor size/T) για τους θετικούς για cadherin όγκους οισοφάγου, δεδομένο που είναι σύμφωνο με τη βιβλιογραφία. Ακόμα περισσότερο το αποτέλεσμα αυτό είναι πρωτότυπο γιατί το δείγμα αποτελούνταν κατά κύριο λόγο από αδενοκαρκινώματα οισοφάγου. Επιπλέον, βρέθηκε φτωχότερη συνολική επιβίωση, δεδομένο επίσης σύμφωνο με τη βιβλιογραφία.

Στην μελέτη των Kadowaki και συν(186) συνεξετάστηκε η έκφραση E – cadherin και α-κατενίνης. Η χαμηλή έκφραση της E – cadherin συνδέονταν με το βάθος διήθησης του όγκου, τη λεμφαγγειακή διασπορά και τις λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Τα αποτελέσματα των παραπάνω και άλλων συνοψίστηκαν στη μετανάλυση των Chen και συν (187) οι οποίοι απέδειξαν ότι η χαμηλή έκφραση της E cadherin συνδέεται με κακή πρόγνωση με τρόπο στατιστικά σημαντικό (HR:1,1, CI95% 0,7-1,78, $p < 0,05$).

B.3.3 CD44

Η τάξης I οικογένεια διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών CD44 αποτελεί από τους νεώτερους και πλέον ελπιδοφόρους δείκτες στη μελέτη του οισοφαγικού και γαστρικού καρκίνου.(188,189) Προγενέστερες μελέτες έχουν ήδη αποδώσει ιδιαίτερη σημασία στον δείκτη αυτό για διάφορους συμπαγείς όγκους.(188,189) Η οικογένεια CD44 μπορεί να είναι σημαντικός διαμεσολαβητής της EMM.(190–192)

Ο ρόλος της έκφρασης του CD44 στον γαστρικό καρκίνο έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης για σχεδόν 30 χρόνια με πολυάριθμες μελέτες με αποτελέσματα τα οποία παραμένουν αμφίβολα. Το 1982 το CD44 αναγνωρίστηκε σαν επιφανειακή γλυκοπρωτεΐνη καθώς και σαν ένας υποδοχέας λεμφοκυττάρων ο οποίος βρέθηκε σε λεμφικά και επιθηλιακά κύτταρα.(193) Η κυριότερη του λειτουργία στα λεμφοκύτταρα είναι η μεσολάβηση με το ενδοθήλιο, αλλά η λειτουργία του στα επιθηλιακά κύτταρα δεν είναι πλήρως κατανοητή.(194)

Το CD44 επιπλέον εμπλέκεται στην EMM των καρκινικών κυττάρων (195,196) και είναι δείκτης κακής πρόγνωσης σε μια ποικιλία όγκων(197–199) καθώς και δείκτης υποτροπής.(200) Οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην μοεσίνη και το CD44 αποτελούν σημαντικό στάδιο κατά την EMM.(201) Οι Jung και συν (202) κατέδειξαν ότι η έκφραση του CD44 αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη κακής πρόγνωσης αλλά δεν συσχετίζεται με άλλους κλινικοπαθολογικούς δείκτες ή την έκφραση της μοεσίνης. Αυτή η ανομοιογένεια στα αποτελέσματα μπορεί να οφείλεται στους πολλαπλούς ρόλους του CD44 στην πρόοδο του καρκίνου, ανεξάρτητα από την έκφραση της μοεσίνης από τη στιγμή που το CD44 αλληλεπιδρά με διάφορες πρωτεΐνες και μόρια του στρώματος με γενετικούς και επιγενετικούς μηχανισμούς ώστε να διατηρεί τα στελεχιαία χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων.

Στην παρούσα μελέτη αναδείχθηκε υψηλότερη έκφραση του CD44 σε ασθενείς με διάχυτο ιστολογικό τύπο κατά Lauren καθώς επίσης και υψηλότερη έκφραση σε ασθενείς με υψηλότερο T. Βρέθηκε επίσης συσχέτιση της έκφρασής του με υψηλότερο λόγο διηθημένων/συνολικούς λεμφαδένες.

Το εύρημα αυτό αναφέρεται για πρώτη φορά στην βιβλιογραφία. Οι Jung και συν(202) έδειξαν επίσης στη μελέτη τους ότι το 34% των ασθενών με όγκο γαστρεντερικού έδειξε μέτρια προς υψηλή έκφραση του CD44 με την βιβλιογραφία να ποικίλει ανάμεσα σε 27 - 62%(189,203) Στην παρούσα μελέτη η έκφραση του CD44 βρέθηκε υψηλή σε ασυνήθιστα υψηλό ποσοστό (80%). Στην παρούσα μελέτη δεν αναδείχθηκε επιρροή του CD44 στη συνολική ή την ελεύθερη νόσου επιβίωση.

Στο ίδιο πλαίσιο, άλλη μια αναδρομική μελέτη(199) ασθενών με γαστρεντερικό καρκίνο αξιολόγησε την έκφραση του CD44 και την προγνωστική του αξία καταλήγοντας ότι αυτό το κυτταρικό μόριο προσκόλλησης εκφράζεται στον γαστρικό καρκίνο. Ακόμα περισσότερο, η έκφραση του CD44 συσχετίστηκε με φτωχή πρόγνωση για τον εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο.(198)

Οι μελέτες για την επίδραση του CD44 στην επιβίωση δείχνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Yong και συν(204) ανέδειξαν ότι το CD44 δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για την υποτροπή στον γαστρικό καρκίνο. (OR = 1.00, 95% CI: 0.29-3.45, P =1.000). Ωστόσο μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι το CD44 αποτελεί αξιόπιστο δείκτη για τη συνολική επιβίωση (HR=1,93, 95%CL:1,58-2,34, $p<0,05$) αλλά και την επιβίωση ελεύθερη νόσου (HR = 3,13, 95% CI: 1,02-9,68, P= 0,0469), την ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων (RR = 1,12, 95% CI: 1,04-1,21, P= 0,0019) και απομακρυσμένων μεταστάσεων (RR = 2,14, 95% CI: 1,46-3,14, P< 0,0001) (205). Παρομοίως το CD44, variant 6 στον γαστρικό καρκίνο πιθανώς επηρεάζει τη συνολική επιβίωση (HR = 1,52, 95% CI: 1,09-2,14, P= 0,0139), την διήθηση λεμφαδένων (RR = 1,23, 95% CI: 1,03-1,48, P=0,0240), την ύπαρξη μεταστάσεων (RR = 2,54, 95% CI: 1,08-6,00, P= 0,0333), το στάδιο TNM, (RR=1,72, 95% CI: 1,18-2,50, P= 0,0045), τον υπότυπο κατά Lauren (RR = 0,67, 95% CI: 0,50-0,91, P= 0,0106), τη λεμφαγγειακή διήθηση (RR = 1,13, 95% CI: 1,04-1,23, P= 0,0057) και τις ηπατικές μεταστάσεις. (RR = 3,20, 95% CI: 1,94-5,27, P< 0,0001). Δεν αναδείχθηκαν διαφορές σε ασθενείς με διαφορετικούς ιστολογικούς τύπους ή στάδιο όγκου.(202) Στο ίδιο πλαίσιο οι Honing και συν (206) ανέδειξαν ότι η αρνητική έκφραση του CD44

αποτελούσε σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση ελεύθερη νόσου (HR:2,06, 96%CI:1,14-3,70, $p < 0,05$).

Ο ρόλος της έκφρασης του CD44 στον οισοφαγικό καρκίνο έχει μελετηθεί ελάχιστα και με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Έτσι οι Roye και συν το 1996(207) διαπίστωσαν ότι το CD44 εκφράζεται στη βασική μεμβράνη του οισοφαγικού επιθηλίου και όχι στα ανώτερα στρώματα. Οι ίδιοι επίσης διαπίστωσαν ότι το CD44 εκφράζεται επίσης σε πρώιμες βλάβες, όπως το δυσπλαστικό επιθήλιο. Στα δείγματα με οισοφαγικό καρκίνο, η έκφραση είναι ανάλογη του βαθμού διαφοροποίησης, δηλαδή τα καλύτερα διαφοροποιημένα καρκινώματα ή οι καλύτερα διαφοροποιημένες περιοχές εντός ενός όγκου παρουσιάζουν υψηλότερη έκφραση. Στη μελέτη αυτή δεν βρέθηκε συσχέτιση με την επιβίωση. Με το δεδομένο αυτό συμφωνούν επίσης οι Aloia Και συν.(208)

Το CD44, πέραν από την κύρια μορφή, εκφράζεται και με 10 διαφορετικούς ισότυπους (variant1-10). Οι Gotoda και συν μελετώντας την έκφραση τόσο του κύριου μορίου όσο και των ισοτύπων του διαπίστωσαν ότι το κυρίως μόριο δεν συνδέεται με την επιβίωση, συνδέεται όμως ο δεύτερος ισότυπός του (CD44v2).(209)

Το CD44 έχει τύχει μελέτης όμως και σαν πρώιμος δείκτης καρκινογένεσης. Έτσι οι Zhao και συν διαπίστωσαν ότι το CD44 υπερεκφράζεται πρώιμα κατά την καρκινογένεση, ακόμα και στο επίπεδο των ογκοεκκινητικών κυττάρων (tumor initiating cells). Μελετώντας και αυτοί διάφορους ισότυπους βρήκαν ότι η διαδικασία της καρκινογένεσης φαίνεται εντονότερη με τον υπότυπο 6 (CD44v6).(210)

Τέλος σε μια συνδυαστική μελέτη οι LeBras και συν(211) μελέτησαν συνδυαστικά διάφορα μόρια που συνδέονται με την EMM και διαπίστωσαν ότι σε όγκους οισοφάγου με ασθενή έκφραση της E- cadherin παρατηρείται υψηλή έκφραση CD44. Με αυτόν τον τρόπο, και συνδυάζοντας την έκφραση της E cadherin και του CD44 πρότειναν 4 διαφορετικούς φαινότυπους (Ecadh(+)/CD44 (+), Ecadh(-)/CD44(+), Ecadh(-)/CD44 (-), Ecadh (-)/CD44(-) των οποίων όμως η σημασία είναι ακόμα άγνωστη.

Στη μελέτη μας βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στους CD44(+) όγκους και τον λόγο διηθημένων/συνολικούς λεμφαδένες στο υποσύνολο των όγκων οισοφάγου. Το δεδομένο αυτό δεν έχει μελετηθεί στη βιβλιογραφία είναι όμως σημαντικό λόγω του λεμφοτροπισμού που παρουσιάζει το CD44 μόριο και τη σημασία του για την λεμφαγγειακή διήθηση.

B.3.4 Claudin 4

Η claudin 4 αποτελεί διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη με ενεργό ρόλο στη διακυτταρική σύνδεση, την αλληλεπίδραση του κυττάρου με το στρώμα και τη διατήρηση επιθηλιακού φαινότυπου. Η claudin 4 αποτελεί μέρος της μεγαλύτερης οικογένειας κλοδινών η οποία αριθμεί τουλάχιστον 16 μέλη και μαζί με την οκκλουντίνη και της E cadherin αποτελούν από τις σημαντικότερες υπό μελέτη πρωτεΐνες για τη διακυττάρια σύνδεση και την EMM.(212)

Οι περισσότερες μελέτες πάνω στον γαστρικό καρκίνο και την claudin αφορούν τις παθολογοανατομικές παραμέτρους των εκάστοτε όγκων. Τα δεδομένα πάνω στην επιβίωση είναι περιορισμένα ενώ ορισμένες μελέτες εστιάζουν στον μηχανισμό με τον οποίο η claudin επηρεάζει τη βιολογική συμπεριφορά του γαστρικού καρκίνου.

Έτσι σύμφωνα με τους Kwon και συν(213) η αυξημένη έκφραση της claudin συνδέεται με μειωμένο διηθητικό και μεταστατικό δυναμικό του όγκου. Οι όγκοι οι οποίοι υποεκφράζουν claudin έχουν μεγαλύτερο tumor stage (T), χειρότερη ιστολογική διαφοροποίηση, διάχυτο ιστολογικό τύπο (κατά Lauren). Στη συγκεκριμένη μελέτη όμως η έκφραση της claudin βρέθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για βελτιωμένη επιβίωση σε πολυπαραγοντική ανάλυση η οποία περιελάμβανε διάφορα παθολογοανατομικά και κλινικά χαρακτηριστικά (111 vs 76m, $p < 0,05$).

Σε μοριακό επίπεδο οι ίδιοι(213) διαπίστωσαν ότι οι μεταβολές στην έκφραση της claudin έρχονται κυρίως μέσω επιγενετικών διαφορών και ειδικότερα μέσω υπομεθυλίωσης. Σε κυτταρικές σειρές μάλιστα μπόρεσαν να αντιστρέψουν την υπομεθυλίωση, αυξάνοντας την έκφραση της claudin 4.

Αντίθετα με την παραπάνω μελέτη, οι Hwang και συν(214) βρήκαν συσχέτιση χαμηλής έκφρασης της claudin 4 με το βάθος διήθησης, τη λεμφαδενική διασπορά, τη λεμφαγγειακή και αγγειακή διήθηση καθώς και το στάδιο του όγκου. Ωστόσο δεν ανέδειξαν συσχέτιση με την συνολική επιβίωση των ασθενών, σε απλή ή πολλαπλή ανάλυση. Τα ευρήματά μας βρίσκονται σε συμφωνία με την παραπάνω μελέτη καθώς η χαμηλή έκφραση claudin βρέθηκε να συσχετίζεται σε βαθμό στατιστικά ενδεικτικό με διάχυτου τύπου

κατά Lauren γαστρεντερικό καρκίνο. Επίσης δεν βρέθηκε επίδραση της claudin 4 στη συνολική επιβίωση ή την επιβίωση ελεύθερης νόσου. Η ίδια ομάδα(215) μελέτησε επίσης και τον μηχανισμό δράσης της claudin4. Φαίνεται ότι η αυξημένη έκφραση της claudin 4 οδηγεί σε αυξημένη διηθητικότητα μέσω αύξησης της έκφρασης των μεταλλοπρωτεϊνών, ενζύμων που συμμετέχουν στην αναδόμηση του στρώματος. Ωστόσο οι λεπτομέρειες του μηχανισμού και η κλινική του σημασία παραμένουν άγνωστες.

Φαίνεται επίσης ότι οι μεταβολές στην έκφραση της claudin 4 έρχονται πρώιμα στην καρκινογένεση. Οι Zhu και συν(216) ανέδειξαν μεταβολές στην έκφραση της claudin 4 ήδη από το στάδιο της εντερικής μεταπλασίας και δυσπλασίας. Οι Jung και συν(217) βρήκαν σχέση ανάμεσα στην μειωμένη έκφραση της claudin και τη λεμφαγγειακή διήθηση.

Ωστόσο τα αποτελέσματα στις μελέτες δεν είναι ομοιογενή. Τόσο οι Tokuhara και συν(217) όσο και οι Kuo και συν(218) δεν βρήκαν καμία συσχέτιση ανάμεσα σε οποιοδήποτε παθολογοανατομικό ή κλινικό χαρακτηριστικό του όγκου και την έκφραση της claudin. Υπάρχουν πολλοί λόγοι για να εξηγηθεί αυτή η ανισομέρεια στις μελέτες: Το μικρό μέγεθος ή η ετερογένεια των δειγμάτων, οι αλλαγές στη μεθοδολογία και ιδιαίτερα στη στάθμιση της έκφρασης της claudin ή η ύπαρξη μικρής μόνο σχέσης.

Υπάρχουν ελάχιστες μελέτες πάνω στον οισοφαγικό καρκίνο και την έκφραση της Claudin 4. Οι Tanala και συν(219) μελέτησαν την έκφραση της οικογένειας των claudins σε 78 δείγματα καρκίνου οισοφάγου. Όσον αφορά την claudin 4 δεν μπόρεσαν να αναδείξουν συσχέτιση με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου εκτός από μια τάση, όχι στατιστικά σημαντική, για αυξημένο μεταστατικό δυναμικό. Ωστόσο όπως οι ίδιοι τονίζουν 1) οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των claudins είναι πολύπλοκες και άρα ίσως πρέπει να μελετούνται κατά συστάδες και όχι μεμονωμένα 2) η έκφραση της claudin 4 είναι ιστοειδική. Μπορεί να είναι επίσης διαφορετική ανάμεσα σε αδενοκαρκινώματα και πλακώδη καρκινώματα οισοφάγου.

Οι Sung και συν(220) πάντως σε δείγμα που περιελάμβανε μόνο πλακώδη καρκινώματα βρήκαν ότι η μειωμένη έκφραση της claudin συνδέεται

με επιθετικότερα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά όγκου αλλά και μείωση της συνολικής και της ελεύθερης νόσου επιβίωσης. Οι Lee και συν(221) μελέτησαν τον μηχανισμό δράσης της claudin και βρήκαν ότι ο μεταγραφικός παράγοντας Twist μπορεί να την καταστείλει μέσω πρόσδεσης στον υποκινητή της οδηγώντας σε επιθετικότερους όγκους. Οι ίδιοι συνδυάζοντας την έκφραση του Twist και της claudin 4 υποστηρίζουν ότι μπορεί να δημιουργούνται φαινότυποι με προγνωστική αξία.

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, οι Montgomery και συν(222) βρήκαν αυξημένη έκφραση της claudin 4 σε καρκίνο οισοφάγου, λεμφαδενικές μεταστάσεις αλλά και σε πρόδρομες μορφές του καρκίνου όπως δυσπλαστικό/ μεταπλαστικό επιθήλιο και οισοφάγο Barrett. Με βάση τα παραπάνω υποστηρίζουν ότι η claudin 4 πρέπει να αξιολογηθεί ως πρώιμος διαγνωστικός δείκτης σε πρόδρομες μορφές καρκίνου παρά ως προγνωστικός δείκτης. Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά όσον αφορά την πρόγνωση ανάμεσα σε claudin (+) και claudin (-) όγκους με τους claudin (+) όγκους να παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση.

B.3.5 Ki67

Η αξία του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67 ως δείκτη διαφοροποίησης και ως προγνωστικού δείκτη στον γαστρικό καρκίνο έχει μελετηθεί εκτενώς από 20 ετίας(223) με αποτελέσματα όμως ασαφή και αντικρουόμενα. Ως εκ τούτου η κλινική του αξία αμφισβητείται και δεν εκτελείται συνήθως ως ρουτίνα.

Σύμφωνα με τη μελέτη των Kikuyama και συν(224) η αύξηση του Ki67 συναντάται ήδη πρώιμα στην καρκινογένεση και αυξάνει κατά την μετάβαση από φυσιολογικό επιθήλιο σε δυσπλαστικό, σε πρώιμο καρκίνο και από εκεί σε αδενοκαρκίνωμα. Ωστόσο στο πλαίσιο του αδενοκαρκινώματος, το Ki67 εκφράζεται περισσότερο σε διαφοροποιημένους παρά σε αδιαφοροποίητους καρκίνους. Στην υποομάδα των αδιαφοροποίητων η υψηλή έκφραση του Ki67 συνδέεται αρνητικά με την επιβίωση. Παρομοίως η έκφραση του Ki67 βρέθηκε να αυξάνεται κατά την μετάβαση σε αδενοκαρκίνωμα από τους Igarashi και συν(225).

Οι Lazar και συν(226) μελέτησαν την έκφραση του Ki67 σε σχέση με παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου. Έτσι βρήκαν συσχέτιση μεταξύ του ιστολογικού υπότυπου και της ανατομικής εντόπισης του όγκου όχι όμως και με το στάδιο κατά TNM. Παραδόξως στην μελέτη τους η υψηλή έκφραση του Ki67 συνεπάγονταν καλύτερη επιβίωση. Αντίθετα σε μελέτη παρόμοιας μεθοδολογίας(227) η έκφραση του Ki67 συνδέονταν με μεμονωμένα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου και ειδικότερα το πάχος διήθησης και την ύπαρξη λεμφαδενικών μεταστάσεων αλλά όχι τον ιστολογικό τύπο, τον βαθμό διαφοροποίησης και την επιβίωση. Απουσία συσχέτισης με οποιοδήποτε παθολογοανατομικό ή κλινικό χαρακτηριστικό ανευρέθηκε στη μελέτη των Sanaat και συν.(203)

Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει υψηλότερη έκφραση του Ki67 σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο διάχυτου τύπου κατά Lauren και μη επίδραση του δείκτη στην επιβίωση. Τα ίδια αποτελέσματα ανευρίσκονται σε προγενέστερη μελέτη(228) όπου η έκφραση του Ki67 ανευρέθηκε υψηλότερη σε φτωχά διαφοροποιημένους καρκίνους και σε προωθημένο στάδιο του όγκου. Στην ίδια μελέτη η υψηλή έκφραση του Ki67 επίσης βρέθηκε ως

θετικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση αν και οριακά μόνο (RR: 0,67 CI95%:0,045-0,99, $p < 0,005$). Ωστόσο ανευρέυθη σημαντική συνέκφραση με άλλες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην EMM, υπογραμμίζοντας έτσι την θέση του Ki67 σε αυτήν την διεργασία.

Στην πιο πρόσφατη μελέτη των Χiao και συν(223) η έκφραση του Ki67 συσχετίστηκε με το στάδιο του όγκου κατά TNM όχι όμως με ξεχωριστούς παθολογοανατομικούς δείκτες ή άλλα κλινικά χαρακτηριστικά.

Η αξία του δείκτη πολλαπλασιασμού ως δείκτη παθολογοανατομικών χαρακτήρων και δείκτη επιβίωσης έχει μελετηθεί στον καρκίνο του οισοφάγου με απογοητευτικά αποτελέσματα. Σε 3 μελέτες(229–231) ο δείκτης φάνηκε να έχει αρνητική πρόγνωση στην επιβίωση σε μονοπαραγοντική ανάλυση, αποτέλεσμα που δεν διατηρήθηκε κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση. Μόνο σε μια μελέτη(232) φάνηκε να έχει στατιστικώς σημαντική επίδραση στην επιβίωση. Μια μετανάλυση(187) επίσης δεν έδειξε σημαντική επίδραση στην επιβίωση (HR:1,1, CI95%:0,7-1,78).

Ωστόσο η έρευνα έχει εστιάσει στη χρήση του Ki67 ως δείκτη πρώιμης καρκινογένεσης καθώς και ως δείκτη ελέγχου για την επίδραση θεραπευτικών παρεμβάσεων. Σύμφωνα με τους Xu και συν (233) το Ki67 ξεκινάει την έκφρασή του ήδη από πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης. Υπό αυτήν την έννοια μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανεύρεση μεταπλαστικού/δυσπλαστικού επιθηλίου σε πρώιμες μορφές όπως τον οισοφάγο Barret. Στην μελέτη των Ye και συν (234) το Ki67 χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης ανταπόκρισης στην προσπάθεια καταστολής κυτταρικών σειρών.

Ορισμένες μελέτες (235) προτείνουν τη συσχέτιση του Ki67 με τα αποτελέσματα του FDG – PET και την ανταπόκριση των όγκων οισοφάγου στην χημειοθεραπεία καθώς έχει βρεθεί ότι οι μεταβολές του SUVmax συσχετίζονται αν και ασθενώς με τις μεταβολές στην έκφραση του Ki67.

Τέλος οι Kato και συν (229) προτείνουν τη μέτρηση του Ki67 ως δείκτη ανταπόκρισης του όγκου σε χημειοθεραπευτικές ή ανοσοθεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν σε άλλα μόριο όπως το RCAS1.

Γ. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παρά τις προόδους στη χειρουργική θεραπεία και την ογκολογική θεραπεία η πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο οισοφάγου και στομάχου παραμένει δυσμενής. Κύρια αίτια για αυτό είναι η διάγνωση των ασθενών σε ήδη προχωρημένο στάδιο και η υποτροπή.

Η επιστημονική έρευνα σε απάντηση σε αυτό έχει προσπαθήσει να διερευνήσει την βιολογία του καρκίνου με απώτερο σκοπό να απομονώσει μόρια και διεργασίες τα οποία απαντούν σε ερωτήματα στην βιολογία του καρκίνου σε μοριακό επίπεδο και μεταφράζονται σε παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και προγνωστικούς δείκτες σε κλινικό επίπεδο. Απώτερος σκοπός είναι η απομόνωση στόχων οι οποίοι μπορούν να χρησιμεύσουν για την ανάπτυξη νέων θεραπειών ή τη βελτίωση των ήδη υπαρχουσών.

Η EMM, μια διεργασία η οποία ξεκινάει ήδη στα πρώιμα στάδια του καρκίνου αλλά εξελίσσεται όσο επιθετικότερη γίνεται η συμπεριφορά του έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης. Οι ξεχωριστές διεργασίες και μόρια που την απαρτίζουν αποτελούν συγκεκριμένους ερευνητικούς στόχους και αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Στην παρούσα μελέτη αναδείξαμε ότι η χαμηλή έκφραση της E – cadherin σχετίζεται με υψηλότερο στάδιο όγκου και χειρότερη επιβίωση για τους καρκίνους του οισοφάγου. Δείξαμε επίσης ότι η χαμηλή έκφραση είναι συχνότερη σε γαστρικούς όγκους διάχυτου τύπου κατά Lauren. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά με τις ήδη υπάρχουσες γνώσεις για τη βιολογική σημασία της E – cadherin από τη βιβλιογραφία. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν επίσης σημαντικές αναφορές για τη συσχέτιση της χαμηλής έκφρασης με παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου αλλά και την επιβίωση. Ωστόσο το σύνολο όλων αυτών στο ίδιο δείγμα έχει αναδειχθεί μόνο σε ελάχιστες μελέτες και μεταanalύσεις. Πιθανές ερμηνείες για αυτό είναι το μέγεθος του δείγματος το οποίο δεν επέτρεψε την ανάδειξη της στατιστικής σημαντικότητας. Άλλη πιθανή εξήγηση είναι ειδικά χαρακτηριστικά του δείγματος κυρίως λόγω του αναδρομικού χαρακτήρα του και της μη

συμπερίληψης σε αυτό ασθενών με μεταστατική νόσο ή διαφορές στην μεθοδολογία με άλλες μελέτες, ιδιαίτερα όσον αφορά την ανοσοϊστοχημεία.

Το CD44 είναι ένας επίσης μελετημένος δείκτης με αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα στη βιβλιογραφία. Στην παρούσα μελέτη μπορέσαμε να αναδείξουμε στατιστικώς ενδεικτική σχέση με τον ιστολογικό τύπο κατά Lauren, ένα εύρημα διαρκώς αναπαραγόμενο στη βιβλιογραφία. Μπορέσαμε επίσης να αναδείξουμε στατιστικώς σημαντική σχέση ανάμεσα στην υψηλή έκφραση του CD44 και τον λόγο διηθημένων/ελεύθερους λεμφαδένες τόσο για τους όγκους οισοφάγου όσο και για τους όγκους στομάχου. Το τελευταίο δεδομένο δεν έχει μελετηθεί στην βιβλιογραφία είναι όμως πολύ σημαντικό αν σκεφτεί κανείς τον τροπισμό που παρουσιάζει το CD44 για τα λεμφοκύτταρα. Τα ευρήματα στη βιβλιογραφία μιλάνε επίσης για συσχέτιση του CD44 με φτωχά ιστολογικά χαρακτηριστικά των όγκων οισοφάγου και στομάχου αλλά είναι συχνά αντικρουόμενα. Τα ευρήματά μας για υψηλότερο στάδιο όγκου, συχνότερη περιαγγειακή και περινευριδιακή διήθηση και συχνότερη λεμφαδενική διήθηση στο σύνολο του δείγματος είναι πιο δυσερμήνευτα. Πιθανότερη ερμηνεία είναι ότι οι συσχετίσεις αυτές υπάρχουν και στα υποσύνολα των όγκων οισοφάγου και στομάχου αλλά τα μικρά μεγέθη των 2 δειγμάτων δεν ανέδειξαν τη στατιστική αυτή σχέση. Η συνένωση των δειγμάτων αύξησε το συνολικό μέγεθος του δείγματος επιτρέποντας την ανάδειξή του.

Η claudin 4 είναι σχετικώς νεότερος και λιγότερο μελετημένος δείκτης στην βιβλιογραφία. Στην παρούσα μελέτη μπορέσαμε να αναδείξουμε στατιστικώς ενδεικτική σχέση ανάμεσα στη χαμηλή έκφραση της claudin 4 και τον ιστολογικό τύπο κατά Lauren, ένα εύρημα συχνά αναπαραγόμενο στη βιβλιογραφία. Τα δεδομένα σχετικά με τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του όγκου και την επιβίωση είναι αντικρουόμενα. Όμως αυτό σε μεγάλο βαθμό ίσως σχετίζεται με τη μεγάλη οικογένεια των claudins και τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις που είναι πολύ περίπλοκες για να επιτρέψουν την ανάλυση της κάθε μιας μεμονωμένα. Για αυτό το μόριο χρειάζεται περισσότερη βασική έρευνα για τη διερεύνηση της σχέσης του με την ογκογένεση και την πρόοδο της νόσου. Μπορέσαμε επίσης να δείξουμε καλύτερη επιβίωση για τους

claudin 4 (+) όγκους οισοφάγου, ένα δεδομένο που δεν έχει μελετηθεί στην βιβλιογραφία.

Τέλος μελετήσαμε τη συσχέτιση του δείκτη πολλαπλασιασμού Κί67 με τους όγκους οισοφάγου και στομάχου. Βρήκαμε στατιστικώς ενδεικτική σχέση ανάμεσα στην υψηλή έκφραση και τον ιστολογικό τύπο κατά Lauren. Αυτό το εύρημα αναπαράγεται από τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Η συσχέτιση του δείκτη με παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά και την επιβίωση είναι φτωχή, όπως αναδείχθηκε και στην παρούσα μελέτη.

Δ. SUMMARY

Background: Gastric and esophageal cancer are two of the most common malignancies with the majority of the tumors being diagnosed at advanced stage. Epithelial-mesenchymal transition is one of the mechanisms that contribute to aggressive prognosis of these tumors. E-cadherin, claudin 4 and CD44 are some of the emerging biomarkers that are currently evaluated in the literature in the frame of epithelial-mesenchymal transition. The aim of this study is to evaluate the expression of these molecules in relation to several clinicopathological parameters in gastric and esophageal carcinomas.

Materials and Methods: This historical cohort survey was performed on gastric and esophageal tumors obtained from 86 patients who underwent resection from 2003 until 2011. Immunohistochemistry was used for assessing the expression of e-cadherin, claudin 4 and CD44 with a semi-quantitative model.

Results: No statistically significant correlations were found between e-cadherin, claudin 4 or CD44 tissue expressions and patient survival or disease-free survival. Similarly, no correlations were found between e-cadherin or claudin 4 expressions and gender, tumor T, N, grade, stage, positive lymph node ratio or lymphovascular invasion whereas tumor T, N, positive lymph node ratio and lymphovascular invasion were significantly associated with positive CD44.

Conclusions: Our study confirms but also stands equivocal on many of the findings of emerging literature. Our results further strengthen the need of larger studies to fully elucidate the predictive role of e-cadherin, claudin 4 and CD44 in the natural history of gastric and esophageal cancer.

Keywords: gastric adenocarcinoma, esophageal carcinoma, e-cadherin, claudin 4, CD44, epithelial-mesenchymal transition, immunochemistry

E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Feb;62(1):10–29.
2. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, Nakanishi K, Fujimoto I, Kawashima T, et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer.* 1990 Mar 1;65(5):1255–60.
3. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone MD, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg.* 1994 Apr;129(4):381-388-389.
4. Parkin DM. Studies of cancer in migrant populations: methods and interpretation. *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1992;40(6):410–24.
5. Kamineni A, Williams MA, Schwartz SM, Cook LS, Weiss NS. The incidence of gastric carcinoma in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control.* 1999 Feb;10(1):77–83.
6. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013 Jun;42(2):219–40.
7. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med.* 1991 Oct 17;325(16):1132–6.
8. McMichael AJ, McCall MG, Hartshorne JM, Woodings TL. Patterns of gastro-intestinal cancer in European migrants to Australia: the role of dietary change. *Int J Cancer.* 1980 Apr 15;25(4):431–7.
9. Rosenwaike I. Cancer mortality among Puerto Rican-born residents in New York City. *Am J Epidemiol.* 1984 Feb;119(2):177–85.
10. Corella D, Guillén M. Dietary habits and epidemiology of gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2001 Dec;48(42):1537–43.

11. La Vecchia C, Franceschi S. Nutrition and gastric cancer. *Can J Gastroenterol*. 2000 Nov;14 Suppl D:51D–54D.
12. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997 Aug 7;72(4):565–73.
13. Gammon MD, Schoenberg JB, Ahsan H, Risch HA, Vaughan TL, Chow WH, et al. Tobacco, alcohol, and socioeconomic status and adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst*. 1997 Sep 3;89(17):1277–84.
14. Ji BT, Chow WH, Yang G, McLaughlin JK, Gao RN, Zheng W, et al. The influence of cigarette smoking, alcohol, and green tea consumption on the risk of carcinoma of the cardia and distal stomach in Shanghai, China. *Cancer*. 1996 Jun 15;77(12):2449–57.
15. Hill MJ. Nutrition and human cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 1997 Dec 29;833:68–78.
16. Ekström AM, Eriksson M, Hansson LE, Lindgren A, Signorello LB, Nyrén O, et al. Occupational exposures and risk of gastric cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res*. 1999 Dec 1;59(23):5932–7.
17. Sokoff B. Predisposition to cancer in the Bonoparte family. *American Journal of Surgery*. 1938;40(4):673–8.
18. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet*. 2004 Jul;41(7):508–17.
19. Eslick GD, Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 1999 Sep;94(9):2373–9.

20. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 1998 Jun;114(6):1169–79.
21. Ding S-Z, Goldberg JB, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncol*. 2010 May;6(5):851–62.
22. Sinning C, Schaefer N, Standop J, Hirner A, Wolff M. Gastric stump carcinoma - epidemiology and current concepts in pathogenesis and treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Mar;33(2):133–9.
23. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U, Reynolds JC. Gastric stump cancer: what is the risk? *Dig Dis*. 1998 Jun;16(3):159–68.
24. Patel SH, Kooby DA. Gastric adenocarcinoma surgery and adjuvant therapy. *Surg Clin North Am*. 2011 Oct;91(5):1039–77.
25. Gore RM. Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Radiol Clin North Am*. 1997 Mar;35(2):295–310.
26. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification.. *Acta Pathol Microbiol Scand*. 1965;64:31–49.
27. van Wayjen RG, Linschoten H. [Relationship between ABO and rhesus blood group distribution and the localization of stomach cancer]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1974 Aug 10;118(32):1213–8.
28. Fortner JG, Lauwers GY, Thaler HT, Concepcion R, Friedlander-Klar H, Kher U, et al. Nativity, complications, and pathology are determinants of surgical results for gastric cancer. *Cancer*. 1994 Jan 1;73(1):8–14.
29. Solcia E, Kloppel G, Sobin L, Capella C, DeLellis R, Heitz P. Histological Typing of Endocrine Tumours. WHO. World Health Organization. International Histological Classification of Tumours. 2nd ed. New York: Springer Verlag; 2000. 56-70 p.

30. Kawaguchi T, Ichikawa D, Shiozaki A. . Gastric cancer. Clinical and pathologic features. *Hepato-Gastroenterology*. 2011;58(2):838–41.
31. Hisamichi S. Screening for gastric cancer. *World J Surg*. 1989 Feb;13(1):31–7.
32. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut*. 1997 Aug;41(2):142–50.
33. An JY, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion: analysis of a single institutional experience. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):749–53.
34. Yamao T, Shirao K, Ono H, Kondo H, Saito D, Yamaguchi H, et al. Risk factors for lymph node metastasis from intramucosal gastric carcinoma. *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):602–6.
35. Hiki Y, Shimao H, Mieno H, Sakakibara Y, Kobayashi N, Saigenji K. Modified treatment of early gastric cancer: evaluation of endoscopic treatment of early gastric cancers with respect to treatment indication groups. *World J Surg*. 1995 Aug;19(4):517–22.
36. Tada M, Murakami A, Karita M, Yanai H, Okita K. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Endoscopy*. 1993 Sep;25(7):445–50.
37. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, Miceli R, Piano C, Gennari L. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial. Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg*. 1999 Aug;230(2):170–8.
38. Davies J, Johnston D, Sue-Ling H, Young S, May J, Griffith J, et al. Total or subtotal gastrectomy for gastric carcinoma? A study of quality of life. *World J Surg*. 1998 Oct;22(10):1048–55.

39. Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, Lundell L, Sjödin I. Quality of life after gastrectomy for gastric carcinoma: controlled study of reconstructive procedures. *World J Surg.* 1997 May;21(4):422–33.
40. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Total gastrectomy is not necessary for proximal gastric cancer. *Surgery.* 1998 Feb;123(2):127–30.
41. Kobayashi T, Sugimura H, Kimura T. Total gastrectomy is not always necessary for advanced gastric cancer of the cardia. *Dig Surg.* 2002;19(1):15–21.
42. Hinoshita E, Takahashi I, Onohara T, Nishizaki T, Matsusaka T, Wakasugi K, et al. The nutritional advantages of proximal gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 2001 Oct;48(41):1513–6.
43. Shiraishi T, Hasegawa Y, Itoh H, Nakakuki K. Implantation of colon cancer cells onto renal pelvic mucosa. A case report. *APMIS.* 1989 Feb;97(2):181–4.
44. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg.* 1987 Aug;11(4):418–25.
45. Soga J, Kobayashi K, Saito J, Fujimaki M, Muto T. The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cancer. *World J Surg.* 1979 Nov;3(6):701–8.
46. Yoshikawa T, Sasako M, Sano T, Nashimoto A, Kurita A, Tsujinaka T, et al. Stage migration caused by D2 dissection with para-aortic lymphadenectomy for gastric cancer from the results of a prospective randomized controlled trial. *Br J Surg.* 2006 Dec;93(12):1526–9.
47. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999 Mar 25;340(12):908–14.

48. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet*. 1996 Apr 13;347(9007):995–9.
49. Hartgrink HH, van de Velde CJH, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2069–77.
50. Siewert JR, Kestlmeier R, Busch R, Böttcher K, Roder JD, Müller J, et al. Benefits of D2 lymph node dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymph node metastases. *Br J Surg*. 1996 Aug;83(8):1144–7.
51. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg*. 1998 Oct;228(4):449–61.
52. Harrison LE, Karpeh MS, Brennan MF. Extended lymphadenectomy is associated with a survival benefit for node-negative gastric cancer. *J Gastrointest Surg*. 1998 Apr;2(2):126–31.
53. Nakajo A, Natsugoe S, Ishigami S, Matsumoto M, Nakashima S, Hokita S, et al. Detection and prediction of micrometastasis in the lymph nodes of patients with pN0 gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001 Mar;8(2):158–62.
54. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Calvo F. Survival results of a multicentre phase II study to evaluate D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Cancer*. 2004 May 4;90(9):1727–32.
55. Lamb P, Sivashanmugam T, White M, Irving M, Wayman J, Raimes S. Gastric cancer surgery--a balance of risk and radicality. *Ann R Coll Surg Engl*. 2008 Apr;90(3):235–42.

56. Roviello F, Marrelli D, Morgagni P, de Manzoni G, Di Leo A, Vindigni C, et al. Survival benefit of extended D2 lymphadenectomy in gastric cancer with involvement of second level lymph nodes: a longitudinal multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2002 Nov;9(9):894–900.
57. Sasako M. Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 1;21(23 Suppl):274s–275s.
58. McCulloch P, Niita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues JJ. Gastrectomy with extended lymphadenectomy for primary treatment of gastric cancer. *Br J Surg*. 2005 Jan;92(1):5–13.
59. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R, et al. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2011 Nov;60(11):1449–72.
60. Okines A, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v50-54.
61. Mönig SP, Collet PH, Baldus SE, Schmackpfeffer K, Schröder W, Thiele J, et al. Splenectomy in proximal gastric cancer: frequency of lymph node metastasis to the splenic hilus. *J Surg Oncol*. 2001 Feb;76(2):89–92.
62. Kikuchi S, Nemoto Y, Natsuya K, Sakuramoto S, Kobayashi N, Shimao H, et al. Which patients with advanced, proximal gastric cancer benefit from complete clearance of spleno-pancreatic lymph nodes? *Anticancer Res*. 2002 Dec;22(6B):3513–7.
63. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Kochi M, Kaiga T. Is there a benefit of pancreaticosplenectomy with gastrectomy for advanced gastric cancer? *Am J Surg*. 2000 Mar;179(3):237–42.
64. Kitamura K, Nishida S, Ichikawa D, Taniguchi H, Hagiwara A, Yamaguchi T, et al. No survival benefit from combined

- pancreaticosplenectomy and total gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg.* 1999 Jan;86(1):119–22.
65. Martin RCG, Jaques DP, Brennan MF, Karpeh M. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity. *Ann Surg.* 2002 Aug;236(2):159–65.
 66. Shchepotin IB, Chorny VA, Nauta RJ, Shabahang M, Buras RR, Evans SR. Extended surgical resection in T4 gastric cancer. *Am J Surg.* 1998 Feb;175(2):123–6.
 67. Makino H, Kunisaki C, Izumisawa Y, Tokuhisa M, Oshima T, Nagano Y, et al. Indication for hepatic resection in the treatment of liver metastasis from gastric cancer. *Anticancer Res.* 2010 Jun;30(6):2367–76.
 68. Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg.* 2002 Jan;235(1):86–91.
 69. Tsujimoto H, Ichikura T, Ono S, Sugawara H, Hiraki S, Sakamoto N, et al. Outcomes for patients following hepatic resection of metastatic tumors from gastric cancer. *Hepatol Int.* 2010;4(1):406–13.
 70. Ng K, Meyerhardt JA, Fuchs CS. Adjuvant and neoadjuvant approaches in gastric cancer. *Cancer J.* 2007 Jun;13(3):168–74.
 71. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1810–20.
 72. GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010 May 5;303(17):1729–37.

73. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Jul 6;355(1):11–20.
74. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001 Sep 6;345(10):725–30.
75. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T, Southwest Oncology Group and the Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemoradiotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol*. 2002 Apr;9(3):278–86.
76. Kim S, Lim DH, Lee J, Kang WK, MacDonald JS, Park CH, et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Dec 1;63(5):1279–85.
77. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M, Kinugasa S, Masunaga R, Shibakita M, et al. Prognosis of T4 gastric carcinoma patients: an appraisal of aggressive surgical treatment. *J Surg Oncol*. 2001 Apr;76(4):278–82.
78. Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg*. 2003 Jun;237(6):828-835-837.
79. Park JC, Lee YC, Kim J-H, Kim YJ, Lee SK, Hyung WJ, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 2009 Jun 1;99(7):395–401.

80. Javle M, Hsueh C-T. Recent advances in gastrointestinal oncology-- updates and insights from the 2009 annual meeting of the American society of clinical oncology. *J Hematol Oncol.* 2010;3:11.
81. Davis PA, Sano T. The difference in gastric cancer between Japan, USA and Europe: what are the facts? what are the suggestions? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2001 Oct;40(1):77–94.
82. Pohl H, Sirovich B, Welch HG. Esophageal adenocarcinoma incidence: are we reaching the peak? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jun;19(6):1468–70.
83. Buas MF, Vaughan TL. Epidemiology and risk factors for gastroesophageal junction tumors: understanding the rising incidence of this disease. *Semin Radiat Oncol.* 2013 Jan;23(1):3–9.
84. Gholipour C, Shalchi RA, Abbasi M. A histopathological study of esophageal cancer on the western side of the Caspian littoral from 1994 to 2003. *Dis Esophagus.* 2008;21(4):322–7.
85. Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol.* 2005 Jan;100(1):162–8.
86. Kubo A, Corley DA. Marked multi-ethnic variation of esophageal and gastric cardia carcinomas within the United States. *Am J Gastroenterol.* 2004 Apr;99(4):582–8.
87. Lu SH, Montesano R, Zhang MS, Feng L, Luo FJ, Chui SX, et al. Relevance of N-nitrosamines to esophageal cancer in China. *J Cell Physiol Suppl.* 1986;4:51–8.
88. Switzer-Taylor V, Schlup M, Lübcke R, Livingstone V, Schultz M. Barrett's esophagus: a retrospective analysis of 13 years surveillance. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Sep;23(9):1362–7.

89. Lacy BE, Weiser K. Gastrointestinal motility disorders: an update. *Dig Dis.* 2006;24(3–4):228–42.
90. Giovannini M, Monges G, Seitz JF, Moutardier V, Bernardini D, Thomas P, et al. Distant lymph node metastases in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound-guided biopsy. *Endoscopy.* 1999 Sep;31(7):536–40.
91. Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, et al. Impact of EUS-guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2001 Jun;53(7):751–7.
92. Catalano MF, Van Dam J, Sivak MV. Malignant esophageal strictures: staging accuracy of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc.* 1995 Jun;41(6):535–9.
93. Kumbasar B. Carcinoma of esophagus: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol.* 2002 Jun;42(3):170–80.
94. Sandha GS, Severin D, Postema E, McEwan A, Stewart K. Is positron emission tomography useful in locoregional staging of esophageal cancer? Results of a multidisciplinary initiative comparing CT, positron emission tomography, and EUS. *Gastrointest Endosc.* 2008 Mar;67(3):402–9.
95. Brücher BL, Weber W, Bauer M, Fink U, Avril N, Stein HJ, et al. Neoadjuvant therapy of esophageal squamous cell carcinoma: response evaluation by positron emission tomography. *Ann Surg.* 2001 Mar;233(3):300–9.
96. Stein HJ, Brücher BL, Sendler A, Siewert JR. Esophageal cancer: patient evaluation and pre-treatment staging. *Surg Oncol.* 2001 Nov;10(3):103–11.
97. Rossi M, Barreca M, de Bortoli N, Renzi C, Santi S, Gennai A, et al. Efficacy of Nissen fundoplication versus medical therapy in the

- regression of low-grade dysplasia in patients with Barrett esophagus: a prospective study. *Ann Surg.* 2006 Jan;243(1):58–63.
98. Eguchi T, Nakanishi Y, Shimoda T, Iwasaki M, Igaki H, Tachimori Y, et al. Histopathological criteria for additional treatment after endoscopic mucosal resection for esophageal cancer: analysis of 464 surgically resected cases. *Mod Pathol.* 2006 Mar;19(3):475–80.
 99. Kato H, Tachimori Y, Watanabe H, Itabashi M, Hirota T, Yamaguchi H, et al. Intramural metastasis of thoracic esophageal carcinoma. *Int J Cancer.* 1992 Jan 2;50(1):49–52.
 100. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012 May 31;366(22):2074–84.
 101. Henry LR, Goldberg M, Scott W, Konski A, Meropol NJ, Freedman G, et al. Induction cisplatin and paclitaxel followed by combination chemoradiotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin, and paclitaxel before resection in localized esophageal cancer: a phase II report. *Ann Surg Oncol.* 2006 Feb;13(2):214–20.
 102. Ask A, Albertsson M, Järhult J, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in oesophageal cancer. *Acta Oncol.* 2003;42(5–6):462–75.
 103. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. *Radiother Oncol.* 2006 Mar;78(3):236–44.
 104. Kumagai Y, Abe C, Shiokawa Y. Scleroderma after cosmetic surgery: four cases of human adjuvant disease. *Arthritis Rheum.* 1979 May;22(5):532–7.

105. Miao L, Chen H, Xiang J, Zhang Y. A high body mass index in esophageal cancer patients is not associated with adverse outcomes following esophagectomy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015 May;141(5):941–50.
106. Bona D, Laface L, Bonavina L, Abate E, Schaffer M, Ugenti I, et al. Covered nitinol stents for the treatment of esophageal strictures and leaks. *World J Gastroenterol*. 2010 May 14;16(18):2260–4.
107. Swanson SJ, Batirel HF, Bueno R, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Allred E, et al. Transthoracic esophagectomy with radical mediastinal and abdominal lymph node dissection and cervical esophagogastronomy for esophageal carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2001 Dec;72(6):1918-1924-1925.
108. Visbal AL, Allen MS, Miller DL, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Ivor Lewis esophagogastrrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001 Jun;71(6):1803–8.
109. Paç M, Başoğlu A, Koçak H, Yekeler I, Yediyildiz S, Aydın NE, et al. Transhiatal versus transthoracic esophagectomy for esophageal cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 Aug;106(2):205–9.
110. Whooley BP, Law S, Alexandrou A, Murthy SC, Wong J. Critical appraisal of the significance of intrathoracic anastomotic leakage after esophagectomy for cancer. *Am J Surg*. 2001 Mar;181(3):198–203.
111. Barbour AP, Rizk NP, Gonen M, Tang L, Bains MS, Rusch VW, et al. Adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: influence of esophageal resection margin and operative approach on outcome. *Ann Surg*. 2007 Jul;246(1):1–8.
112. McKeown KC. Total three-stage oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Br J Surg*. 1976 Apr;63(4):259–62.

113. Mansour KA, Bryan FC, Carlson GW. Bowel interposition for esophageal replacement: twenty-five-year experience. *Ann Thorac Surg.* 1997 Sep;64(3):752–6.
114. Davis PA, Law S, Wong J. Colonic interposition after esophagectomy for cancer. *Arch Surg.* 2003 Mar;138(3):303–8.
115. Swisher SG, Hofstetter WL, Miller MJ. The supercharged microvascular jejunal interposition. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19(1):56–65.
116. Huang L, Wu R-L, Xu A-M. Epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer. *Am J Transl Res.* 2015 Nov 15;7(11):2141–58.
117. Aclouque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner-Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest.* 2009 Jun;119(6):1438–49.
118. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2005 Feb;115(2):209–18.
119. Kim KK, Kugler MC, Wolters PJ, Robillard L, Galvez MG, Brumwell AN, et al. Alveolar epithelial cell mesenchymal transition develops in vivo during pulmonary fibrosis and is regulated by the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006 Aug 29;103(35):13180–5.
120. Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer.* 2002 Jun;2(6):442–54.
121. Shook D, Keller R. Mechanisms, mechanics and function of epithelial-mesenchymal transitions in early development. *Mech Dev.* 2003 Nov;120(11):1351–83.
122. Lee HH, Jung CK, Jung ES, Song KY, Jeon HM, Park CH. Mixed exocrine and endocrine carcinoma in the stomach: a case report. *J Gastric Cancer.* 2011 Jun;11(2):122–5.

123. Natalwala A, Spychal R, Tselepis C. Epithelial-mesenchymal transition mediated tumorigenesis in the gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 28;14(24):3792–7.
124. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelial-mesenchymal transition during tumor progression. *Curr Opin Cell Biol*. 2005 Oct;17(5):548–58.
125. Thiery JP, Sleeman JP. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006 Feb;7(2):131–42.
126. Wang T, Ong CW, Shi J, Srivastava S, Yan B, Cheng CL, et al. Sequential expression of putative stem cell markers in gastric carcinogenesis. *Br J Cancer*. 2011 Aug 23;105(5):658–65.
127. Klonisch T, Wiechec E, Hombach-Klonisch S, Ande SR, Wesselborg S, Schulze-Osthoff K, et al. Cancer stem cell markers in common cancers - therapeutic implications. *Trends Mol Med*. 2008 Oct;14(10):450–60.
128. Hajra KM, Fearon ER. Cadherin and catenin alterations in human cancer. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002 Jul;34(3):255–68.
129. Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. *J Clin Invest*. 2002 Apr;109(8):987–91.
130. Van Aken E, De Wever O, Correia da Rocha AS, Mareel M. Defective E-cadherin/catenin complexes in human cancer. *Virchows Arch*. 2001 Dec;439(6):725–51.
131. Mandal M, Myers JN, Lippman SM, Johnson FM, Williams MD, Rayala S, et al. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous carcinoma: association of Src activation with E-cadherin down-regulation, vimentin expression, and aggressive tumor features. *Cancer*. 2008 May 1;112(9):2088–100.

132. Anastasiadis PZ, Reynolds AB. Regulation of Rho GTPases by p120-catenin. *Curr Opin Cell Biol.* 2001 Oct;13(5):604–10.
133. Martin TA, Jiang WG. Loss of tight junction barrier function and its role in cancer metastasis. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Apr;1788(4):872–91.
134. Angelow S, Ahlstrom R, Yu ASL. Biology of claudins. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008 Oct;295(4):F867-876.
135. Findley MK, Koval M. Regulation and roles for claudin-family tight junction proteins. *IUBMB Life.* 2009 Apr;61(4):431–7.
136. Takeichi M. Cadherins: a molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem.* 1990;59:237–52.
137. Suzuki ST. Protocadherins and diversity of the cadherin superfamily. *J Cell Sci.* 1996 Nov;109 (Pt 11):2609–11.
138. Takeichi M. Cadherins in cancer: implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol.* 1993 Oct;5(5):806–11.
139. Chan AOO. E-cadherin in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 14;12(2):199–203.
140. Liu X, Chu K-M. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. *Biomed Res Int.* 2014;2014:637308.
141. Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? *Oncogene.* 2008 Nov 24;27(55):6920–9.
142. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta.* 1994 May 27;1198(1):11–26.
143. Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of

- uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol.* 1989 Jun;108(6):2435–47.
144. Streit M, Schmidt R, Hilgenfeld RU, Thiel E, Kreuzer ED. Adhesion receptors in malignant transformation and dissemination of gastrointestinal tumors. *J Mol Med.* 1996 May;74(5):253–68.
 145. Sneath RJ, Mangham DC. The normal structure and function of CD44 and its role in neoplasia. *MP, Mol Pathol.* 1998 Aug;51(4):191–200.
 146. Zöller M. CD44: can a cancer-initiating cell profit from an abundantly expressed molecule? *Nat Rev Cancer.* 2011 Apr;11(4):254–67.
 147. Underhill C. CD44: the hyaluronan receptor. *J Cell Sci.* 1992 Oct;103 (Pt 2):293–8.
 148. Underhill CB. Interaction of hyaluronate with the surface of simian virus 40-transformed 3T3 cells: aggregation and binding studies. *J Cell Sci.* 1982 Aug;56:177–89.
 149. Trochon V, Mabilat C, Bertrand P, Legrand Y, Smadja-Joffe F, Soria C, et al. Evidence of involvement of CD44 in endothelial cell proliferation, migration and angiogenesis in vitro. *Int J Cancer.* 1996 May 29;66(5):664–8.
 150. González-Mariscal L, Lechuga S, Garay E. Role of tight junctions in cell proliferation and cancer. *Prog Histochem Cytochem.* 2007;42(1):1–57.
 151. Kovalenko OV, Yang XH, Hemler ME. A novel cysteine cross-linking method reveals a direct association between claudin-1 and tetraspanin CD9. *Mol Cell Proteomics.* 2007 Nov;6(11):1855–67.
 152. Singh AB, Dhawan P. Claudins and cancer: Fall of the soldiers entrusted to protect the gate and keep the barrier intact. *Semin Cell Dev Biol.* 2015 Jun;42:58–65.
 153. Hewitt KJ, Agarwal R, Morin PJ. The claudin gene family: expression in normal and neoplastic tissues. *BMC Cancer.* 2006;6:186.

154. Swisshelm K, Macek R, Kubbies M. Role of claudins in tumorigenesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005 Apr 25;57(6):919–28.
155. Aung PP, Mitani Y, Sanada Y, Nakayama H, Matsusaki K, Yasui W. Differential expression of claudin-2 in normal human tissues and gastrointestinal carcinomas. *Virchows Arch.* 2006 Apr;448(4):428–34.
156. Taran K, Wysocka A, Sitkiewicz A, Kobos J, Andrzejewska E. Evaluation of potential prognostic value of Bmi-1 gene product and selected markers of proliferation (Ki-67) and apoptosis (p53) in the neuroblastoma group of tumors. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2016;70:110–6.
157. Falini B, Flenghi L, Fagioli M, Stein H, Schwarting R, Riccardi C, et al. Evolutionary conservation in various mammalian species of the human proliferation-associated epitope recognized by the Ki-67 monoclonal antibody. *J Histochem Cytochem.* 1989 Oct;37(10):1471–8.
158. Scott RJ, Hall PA, Haldane JS, van Noorden S, Price Y, Lane DP, et al. A comparison of immunohistochemical markers of cell proliferation with experimentally determined growth fraction. *J Pathol.* 1991 Oct;165(2):173–8.
159. Iatropoulos MJ, Williams GM. Proliferation markers. *Exp Toxicol Pathol.* 1996 Feb;48(2–3):175–81.
160. Cao X, Cao D, Jin M, Jia Z, Kong F, Ma H, et al. CD44 but not CD24 expression is related to poor prognosis in non-cardia adenocarcinoma of the stomach. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:157.
161. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
162. Chaffer CL, Weinberg RA. A perspective on cancer cell metastasis. *Science.* 2011 Mar 25;331(6024):1559–64.

163. Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, et al. Expression of Immunoreactive E-Cadherin Adhesion Molecules in Human Cancers. *Am J Pathol.* 1991 Jul;139(1):17–23.
164. Oka H, Shiozaki H, Kobayasi K, Tahara H, Tamura S, Yamazaki K, et al. [Immunoreactive expression of E-cadherin in human gastric cancer: preliminary report]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1990 Dec;91(12):1814.
165. Graziano F, Arduini F, Ruzzo A, Mandolesi A, Bearzi I, Silva R, et al. Combined analysis of E-cadherin gene (CDH1) promoter hypermethylation and E-cadherin protein expression in patients with gastric cancer: implications for treatment with demethylating drugs. *Ann Oncol.* 2004 Mar;15(3):489–92.
166. Berx G, Becker KF, Höfler H, van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat.* 1998;12(4):226–37.
167. Brooks CH, Revell WJ, Heatley FW. Vascularity of the humeral head after proximal humeral fractures. An anatomical cadaver study. *J Bone Joint Surg Br.* 1993 Jan;75(1):132–6.
168. Kurashige J, Kamohara H, Watanabe M, Hiyoshi Y, Iwatsuki M, Tanaka Y, et al. MicroRNA-200b regulates cell proliferation, invasion, and migration by directly targeting ZEB2 in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2012 Jul;19 Suppl 3:S656-664.
169. Becker K-F, Rosivatz E, Blechschmidt K, Kremmer E, Sarbia M, Höfler H. Analysis of the E-cadherin repressor Snail in primary human cancers. *Cells Tissues Organs (Print).* 2007;185(1–3):204–12.
170. Alves CC, Carneiro F, Hoefler H, Becker K-F. Role of the epithelial-mesenchymal transition regulator Slug in primary human cancers. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14:3035–50.
171. Carvalho J, van Grieken NC, Pereira PM, Sousa S, Tijssen M, Buffart TE, et al. Lack of microRNA-101 causes E-cadherin functional

- deregulation through EZH2 up-regulation in intestinal gastric cancer. *J Pathol.* 2012 Sep;228(1):31–44.
172. Mayer B, Johnson JP, Leitl F, Jauch KW, Heiss MM, Schildberg FW, et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res.* 1993 Apr 1;53(7):1690–5.
 173. Guzmán P, Araya J, Villaseca M, Roa I, Melo A, Muñoz S, et al. [Immunohistochemical expression of the E-cadherin-catenin complex in gastric cancer]. *Rev Med Chil.* 2006 Aug;134(8):1002–9.
 174. Czyzewska J, Guzińska-Ustymowicz K, Ustymowicz M, Pryczynicz A, Kemon A. The expression of E-cadherin-catenin complex in patients with advanced gastric cancer: role in formation of metastasis. *Folia Histochem Cytobiol.* 2010 Jan 1;48(1):37–45.
 175. Shimoyama Y, Hirohashi S. Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinomas. *Cancer Res.* 1991 Apr 15;51(8):2185–92.
 176. Zhang Z, Soucacos PN, Beris AE, Bo J, Ioachim E, Johnson EO. Long-term evaluation of rat peripheral nerve repair with end-to-side neurorrhaphy. *J Reconstr Microsurg.* 2000 May;16(4):303–11.
 177. Chen H-C, Chu RY, Hsu P-N, Hsu PI, Lu J-Y, Lai K-H, et al. Loss of E-cadherin expression correlates with poor differentiation and invasion into adjacent organs in gastric adenocarcinomas. *Cancer Lett.* 2003 Nov 10;201(1):97–106.
 178. Jawhari A, Jordan S, Poole S, Browne P, Pignatelli M, Farthing MJ. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient survival. *Gastroenterology.* 1997 Jan;112(1):46–54.
 179. Anbiaee R, Mojir Sheibani K, Torbati P, Jaam H. Abnormal expression of e-cadherin in gastric adenocarcinoma, and its correlation with tumor

- histopathology and helicobacter pylori infection. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Mar;15(3):218–22.
180. Karayiannakis AJ, Syrigos KN, Chatzianni E, Papanikolaou S, Karatzas G. E-cadherin expression as a differentiation marker in gastric cancer. *Hepatogastroenterology.* 1998 Dec;45(24):2437–42.
 181. Zhou L, Zhang R, Zhang L, Yao W, Li J, Yuan Y. Angiotensin-converting enzyme 2 acts as a potential molecular target for pancreatic cancer therapy. *Cancer Lett.* 2011 Aug 1;307(1):18–25.
 182. Xing X, Tang Y-B, Yuan G, Wang Y, Wang J, Yang Y, et al. The prognostic value of E-cadherin in gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2013 Jun 1;132(11):2589–96.
 183. Li T, Chen J, Liu Q-L, Huo Z-H, Wang Z-W. Meta-analysis: E-cadherin immunoexpression as a potential prognosis biomarker related to gastric cancer metastasis in Asian patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(18):2693–703.
 184. Inada S, Koto T, Futami K, Arima S, Iwashita A. Evaluation of malignancy and the prognosis of esophageal cancer based on an immunohistochemical study (p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor). *Surg Today.* 1999;29(6):493–503.
 185. Nakanishi Y, Ochiai A, Akimoto S, Kato H, Watanabe H, Tachimori Y, et al. Expression of E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin and plakoglobin in esophageal carcinomas and its prognostic significance: immunohistochemical analysis of 96 lesions. *Oncology.* 1997 Apr;54(2):158–65.
 186. Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M, Tamura S, Oka H, Doki Y, et al. E-cadherin and alpha-catenin expression in human esophageal cancer. *Cancer Res.* 1994 Jan 1;54(1):291–6.

187. Chen M, Huang J, Zhu Z, Zhang J, Li K. Systematic review and meta-analysis of tumor biomarkers in predicting prognosis in esophageal cancer. *BMC Cancer*. 2013;13:539.
188. Dhingra S, Feng W, Brown RE, Zhou Z, Khoury T, Zhang R, et al. Clinicopathologic significance of putative stem cell markers, CD44 and nestin, in gastric adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4(8):733–41.
189. Wakamatsu Y, Sakamoto N, Oo HZ, Naito Y, Uraoka N, Anami K, et al. Expression of cancer stem cell markers ALDH1, CD44 and CD133 in primary tumor and lymph node metastasis of gastric cancer. *Pathol Int*. 2012 Feb;62(2):112–9.
190. Ryu HS, Park DJ, Kim HH, Kim WH, Lee HS. Combination of epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like phenotypes has independent prognostic value in gastric cancer. *Hum Pathol*. 2012 Apr;43(4):520–8.
191. Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SSW, Shibata W, Vigneshwaran R, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells*. 2009 May;27(5):1006–20.
192. Jang KY, Moon WS, Lee H, Kim CY, Park HS. Gastric collision tumor of large cell neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma--a case report. *Pathol Res Pract*. 2010 Jun 15;206(6):387–90.
193. Gallatin WM, Weissman IL, Butcher EC. A cell-surface molecule involved in organ-specific homing of lymphocytes. *Nature*. 1983 Jul 7;304(5921):30–4.
194. Idzerda RL, Carter WG, Nottenburg C, Wayner EA, Gallatin WM, St John T. Isolation and DNA sequence of a cDNA clone encoding a lymphocyte adhesion receptor for high endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989 Jun;86(12):4659–63.

195. Takahashi S, Ogata Y, Tsuzuki T. Combined resection of the pancreas and portal vein for pancreatic cancer. *Br J Surg*. 1994 Aug;81(8):1190–3.
196. Ueyama H, Yao T, Nakashima Y, Hirakawa K, Oshiro Y, Hirahashi M, et al. Gastric adenocarcinoma of fundic gland type (chief cell predominant type): proposal for a new entity of gastric adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010 May;34(5):609–19.
197. Doventas A, Bilici A, Demirell F, Ersoy G, Turna H, Doventas Y. Prognostic significance of CD44 and c-erb-B2 protein overexpression in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology*. 2012 Oct;59(119):2196–201.
198. Ghaffarzadehgan K, Jafarzadeh M, Raziee HR, Sima HR, Esmaili-Shandiz E, Hosseinnezhad H, et al. Expression of cell adhesion molecule CD44 in gastric adenocarcinoma and its prognostic importance. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 7;14(41):6376–81.
199. Sheridan C, Kishimoto H, Fuchs RK, Mehrotra S, Bhat-Nakshatri P, Turner CH, et al. CD44+/CD24- breast cancer cells exhibit enhanced invasive properties: an early step necessary for metastasis. *Breast Cancer Res*. 2006;8(5):R59.
200. Xu G, Zhang W, Sun Q, Xu X, Zou X, Guan W. Combined epithelial-mesenchymal transition with cancer stem cell-like marker as predictors of recurrence after radical resection for gastric cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12:368.
201. Tsukita S, Oishi K, Sato N, Sagara J, Kawai A, Tsukita S. ERM family members as molecular linkers between the cell surface glycoprotein CD44 and actin-based cytoskeletons. *J Cell Biol*. 1994 Jul;126(2):391–401.

202. Jung WY, Kang Y, Lee H, Mok Y-J, Kim HK, Kim A, et al. Expression of moesin and CD44 is associated with poor prognosis in gastric adenocarcinoma. *Histopathology*. 2013 Oct;63(4):474–81.
203. Sanaat Z, Halimi M, Ghojzadeh M, Pirovi AH, Gharamaleki JV, Ziae AEJE, et al. Immunohistochemical Analysis of p53, Ki-67, CD44, HER-2/neu Expression Patterns in Gastric Cancer, and Their Association with One Year Survival in North-West of Iran. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 2013;7(3):15–20.
204. Yong C-S, Ou Yang C-M, Chou Y-H, Liao C-S, Lee C-W, Lee C-C. CD44/CD24 expression in recurrent gastric cancer: a retrospective analysis. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:95.
205. Wu Y, Li Z, Zhang C, Yu K, Teng Z, Zheng G, et al. CD44 family proteins in gastric cancer: a meta-analysis and narrative review. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3595–606.
206. Honing J, Pavlov KV, Meijer C, Smit JK, Boersma-van Ek W, Karrenbeld A, et al. Loss of CD44 and SOX2 expression is correlated with a poor prognosis in esophageal adenocarcinoma patients. *Ann Surg Oncol*. 2014 Dec;21 Suppl 4:S657-664.
207. Roye GD, Myers RB, Brown D, Poczatek R, Beenken SW, Grizzle WE. CD44 expression in dysplastic epithelium and squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Int J Cancer*. 1996 Aug 22;69(4):254–8.
208. Aloia TA, Harpole DH, Reed CE, Allegra C, Moore MB, Herndon JE, et al. Tumor marker expression is predictive of survival in patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2001 Sep;72(3):859–66.
209. Gotoda T, Matsumura Y, Kondo H, Ono H, Kanamoto A, Kato H, et al. Expression of CD44 variants and prognosis in oesophageal squamous cell carcinoma. *Gut*. 2000 Jan;46(1):14–9.

210. Zhao J-S, Li W-J, Ge D, Zhang P-J, Li J-J, Lu C-L, et al. Tumor initiating cells in esophageal squamous cell carcinomas express high levels of CD44. *PLoS ONE*. 2011;6(6):e21419.
211. Le Bras GF, Allison GL, Richards NF, Ansari SS, Washington MK, Andl CD. CD44 upregulation in E-cadherin-negative esophageal cancers results in cell invasion. *PLoS ONE*. 2011;6(11):e27063.
212. Ohtani S, Terashima M, Satoh J, Soeta N, Saze Z, Kashimura S, et al. Expression of tight-junction-associated proteins in human gastric cancer: downregulation of claudin-4 correlates with tumor aggressiveness and survival. *Gastric Cancer*. 2009;12(1):43–51.
213. Kwon MJ, Kim S-H, Jeong HM, Jung HS, Kim S-S, Lee JE, et al. Claudin-4 overexpression is associated with epigenetic derepression in gastric carcinoma. *Lab Invest*. 2011 Nov;91(11):1652–67.
214. Hwang T-L, Lee L-Y, Wang C-C, Liang Y, Huang S-F, Wu C-M. Claudin-4 expression is associated with tumor invasion, MMP-2 and MMP-9 expression in gastric cancer. *Exp Ther Med*. 2010;1(5):789–97.
215. Hwang T-L, Changchien T-T, Wang C-C, Wu C-M. Claudin-4 expression in gastric cancer cells enhances the invasion and is associated with the increased level of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression. *Oncol Lett*. 2014 Sep;8(3):1367–71.
216. Zhu J-L, Gao P, Wang Z-N, Song Y-X, Li A-L, Xu Y-Y, et al. Clinicopathological significance of claudin-4 in gastric carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2013;11:150.
217. Jung H, Jun KH, Jung JH, Chin HM, Park WB. The expression of claudin-1, claudin-2, claudin-3, and claudin-4 in gastric cancer tissue. *J Surg Res*. 2011 May 15;167(2):e185-191.
218. Kuo W-L, Lee L-Y, Wu C-M, Wang C-C, Yu J-S, Liang Y, et al. Differential expression of claudin-4 between intestinal and diffuse-type gastric cancer. *Oncol Rep*. 2006 Oct;16(4):729–34.

219. Takala H, Saarnio J, Wiik H, Soini Y. Claudins 1, 3, 4, 5 and 7 in esophageal cancer: loss of claudin 3 and 4 expression is associated with metastatic behavior. *APMIS*. 2007 Jul;115(7):838–47.
220. Sung CO, Han SY, Kim S-H. Low expression of claudin-4 is associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jan;18(1):273–81.
221. Lee K-W, Lee NK, Kim JH, Kang MS, Yoo HY, Kim HH, et al. Twist1 causes the transcriptional repression of claudin-4 with prognostic significance in esophageal cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jul 6;423(3):454–60.
222. Montgomery E, Mamelak AJ, Gibson M, Maitra A, Sheikh S, Amr SS, et al. Overexpression of claudin proteins in esophageal adenocarcinoma and its precursor lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2006 Mar;14(1):24–30.
223. Xiao L-J, Zhao S, Zhao E-H, Zheng X, Gou W-F, Takano Y, et al. Clinicopathological and prognostic significance of Ki-67, caspase-3 and p53 expression in gastric carcinomas. *Oncol Lett*. 2013 Nov;6(5):1277–84.
224. Kikuyama S, Kubota T, Shimizu K, Miyakita M. Ki-67 antigen expression in relation to clinicopathological variables and prognosis in gastric cancer. *Oncol Rep*. 1998 Aug;5(4):867–70.
225. Igarashi N, Takahashi M, Ohkubo H, Omata K, Iida R, Fujimoto S. Predictive value of Ki-67, p53 protein, and DNA content in the diagnosis of gastric carcinoma. *Cancer*. 1999 Oct 15;86(8):1449–54.
226. Lazăr D, Tăban S, Sporea I, Dema A, Cornianu M, Lazăr E, et al. Ki-67 expression in gastric cancer. Results from a prospective study with long-term follow-up. *Rom J Morphol Embryol*. 2010;51(4):655–61.
227. Czyżewska J, Guzińska-Ustymowicz K, Pryczynicz A, Kemonia A, Bandurski R. Immunohistochemical evaluation of Ki-67, PCNA and

- MCM2 proteins proliferation index (PI) in advanced gastric cancer. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(2):289–96.
228. Lee HE, Kim MA, Lee BL, Kim WH. Low Ki-67 proliferation index is an indicator of poor prognosis in gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2010 Sep 1;102(3):201–6.
229. Kato H, Nakajima M, Masuda N, Faried A, Sohda M, Fukai Y, et al. Expression of RCAS1 in esophageal squamous cell carcinoma is associated with a poor prognosis. *J Surg Oncol.* 2005 May 1;90(2):89–94.
230. Shimada Y, Imamura M, Watanabe G, Uchida S, Harada H, Makino T, et al. Prognostic factors of oesophageal squamous cell carcinoma from the perspective of molecular biology. *Br J Cancer.* 1999 Jun;80(8):1281–8.
231. Huang J-X, Xiao W, Chen W-C, Lin M-S, Song Z-X, Chen P, et al. Relationship between COX-2 and cell cycle-regulatory proteins in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010 Dec 21;16(47):5975–81.
232. Falkenback D, Nilbert M, Oberg S, Johansson J. Prognostic value of cell adhesion in esophageal adenocarcinomas. *Dis Esophagus.* 2008;21(2):97–102.
233. Xu M, Jin Y-L, Fu J, Huang H, Chen S-Z, Qu P, et al. The abnormal expression of retinoic acid receptor-beta, p 53 and Ki67 protein in normal, premalignant and malignant esophageal tissues. *World J Gastroenterol.* 2002 Apr;8(2):200–2.
234. Ye F, Zhang G-H, Guan B-X, Xu X-C. Suppression of esophageal cancer cell growth using curcumin, (-)-epigallocatechin-3-gallate and lovastatin. *World J Gastroenterol.* 2012 Jan 14;18(2):126–35.
235. Lemarignier C, Di Fiore F, Marre C, Hapdey S, Modzelewski R, Gouel P, et al. Pretreatment metabolic tumour volume is predictive of disease-

free survival and overall survival in patients with oesophageal squamous cell carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014 Nov;41(11):2008–16.
