

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

**«ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ: ΣΥΓΧΡΟΝΗ
ΚΛΙΝΙΚΟΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ: ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΛΟΒΕΛΩΝΗΣ

ΙΑΤΡΟΣ

ΜΕΤΑΠΤ. ΦΟΙΤΗΤΗΣ

ΑΘΗΝΑ

ΙΟΥΝΙΟΣ 2014

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	3
1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	
1.1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	4-5
1.2.ΑΙΤΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	5
1.2.1.ΦΥΛΟ-ΗΛΙΚΙΑ-ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ.....	6
1.2.2.ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	6
1.2.3.Η.ΡΥΛΟΡΙ.....	6-7
1.2.4.ΕΛΚΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ-12ΔΑΚΤΥΛΟΥ.....	7-8
1.2.5.ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	8
1.2.6.ΚΑΠΝΙΣΜΑ.....	8
1.2.7.ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	8-9
1.2.8.ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ.....	9
1.2.9.ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	9
1.2.10.ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....	9-11
1.3.ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	11-12
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	12-18
2.ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ-ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ	
2.1.ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	
2.1.1.ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ.....	19-21
2.1.2.ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ.....	21-22
2.1.3.ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ.....	22
2.1.4.ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ.....	22
2.1.5.ΜΙΚΡΟΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ.....	22
2.1.6.ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ.....	23
2.1.7.ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ.....	23
2.1.8.ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΤΟΥ DNA.....	23
2.1.9.ΑΠΟΠΤΩΣΗ.....	23-24
2.1.10.ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ.....	24

2.2.ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ.....	24-27
ΒΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	28-33
3.ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	
3.1.ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ.....	34
3.2.ΠΡΩΙΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ (EGC) ΚΑΙ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ.....	35-37
3.3.ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	38-39
3.4.ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ.....	40-44
3.5.ΟΙΚΟΓΕΝΕΣ ΔΙΑΧΥΤΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (HDGC).....	44-45
3.6.ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ.....	45-46
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	47-50
4.ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ	
4.1.ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ.....	51
4.2.ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	51
4.2.1.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	51-54
4.2.2.ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ.....	54-56
4.2.3.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ.....	56
4.3.ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	56-57
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	58-62
5.ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ-ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	
5.1.ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	63-65
5.2.ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	65-66
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	67-70
6.ΠΡΟΓΝΩΣΗ.....	71
7.ΠΡΟΛΗΨΗ.....	71-72
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	73
8.ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ.....	74-75
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	76-80
9.ΣΥΝΟΨΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....	81

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας που τον καθιστά τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα. Είναι πιο συχνος στους άνδρες και στις αναπτυσσόμενες χώρες και προκαλεί περίπου 800.000 θανάτους παγκοσμίως το χρόνο. Επίσης αντιπροσωπεύει περίπου το 1,3% του συνόλου των νέων περιστατικών καρκίνου ετησίως στις Ηνωμένες Πολιτείες και είναι ο επικρατέστερος τύπος καρκίνου στην Κορέα, με ποσοστό 20% στο σύνολο των κακοήθων νεοπλασμάτων. Στην Ελλάδα είναι ο 7ος συχνότερος καρκίνος με 1.800 κρούσματα ετησίως. Περίπου το 70% των ασθενών έχει ηλικία άνω των 65 ετών και το 5% κάτω των 40 ετών. Η μόλυνση από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter Pylori*) είναι η κυριότερη αιτία του καρκίνου του στομάχου ενώ η αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα, η εντερική μεταπλαση και διάφοροι γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Επιπλέον, δίαιτα πλούσια σε αλάτι και λιπαρά, μεγάλες ποσότητες καπνιστών τροφίμων και μειωμένη κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών, θεωρούνται ως προδιαθεσικοί παράγοντες ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος. Το γαστρικό έλκος αποτελεί ακόμη έναν προδιαθεσικό παράγοντα όπως και το κάπνισμα.

Παραδοσιακά, το μεγαλύτερο ποσοστό γαστρικών καρκινωμάτων εντοπιζόταν στο άντρο του στομάχου. Ωστόσο σήμερα η συχνότητα του καρκινώματος του άντρου έχει μειωθεί και έχει αυξηθεί η συχνότητα του καρκινώματος της καρδιοοισοφαγικής συμβολής. Σχεδόν στο 10% των γαστρικών καρκινωμάτων, καταλαμβάνεται όλος ο στόμαχος, με τα κακοήθη κύτταρα να διηθούν όλο το τοίχωμα. Αυτό συμβαίνει, διότι ο γαστρικός καρκίνος είναι συχνά ασυμπτωματικός ή προκαλεί μη ειδικά συμπτώματα στα αρχικά στάδια. Ο πιο συχνός τύπος γαστρικού καρκινώματος είναι το αδενοκαρκίνωμα, το οποίο αντιπροσωπεύει το 90-95% όλων των κακοήθων νεοπλασμάτων του στομάχου. Οι καλοήθεις όγκοι αφορούν μόνο το 7% και είναι συνήθως επιθηλιακοί πολύποδες (αδενώματα – αμαρτώματα), λειομύματα και στρωματικοί όγκοι (GIST).

Ο καρκίνος του στομάχου θεραπεύεται με χειρουργική αφαίρεση μέρους ή όλου του στομάχου, μόνον εφόσον διαγνωστεί εγκαίρως. Ο βαθμός διήθησης του γαστρικού τοιχώματος και η ενδεχόμενη λεμφαδενική διασπορά επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση. Όταν ο όγκος εμφανίζει διασπορά σε απομακρυσμένες θέσεις, η ίαση δεν είναι εφικτή και η θεραπεία είναι συνήθως παρηγορική και συμπτωματική, αποσκοπώντας στην ανακούφιση του πάσχοντος από τα συμπτώματα. Σε περίπτωση εντοπισμένων γαστρικών καρκίνων (*in situ*), η εκτομή μπορεί να διενεργηθεί ενδοσκοπικά, κατά τη διάρκεια μιας γαστροσκόπησης, επιτρέποντας έτσι την ταυτόχρονη διαγνωστική και θεραπευτική ωφελιμότητα της μεθόδου. Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία τόσο προεγχειρητικά, όσο και μετεγχειρητικά, αυξάνουν το προσδόκιμο επιβίωσης. Ωστόσο, η μέση επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου που έλαβαν παρηγορητική χημειοθεραπεία είναι περίπου 7 έως 11 μήνες. Η ανάγκη για νέες θεραπείες είναι επιβεβλημένη.

1.ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ-ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

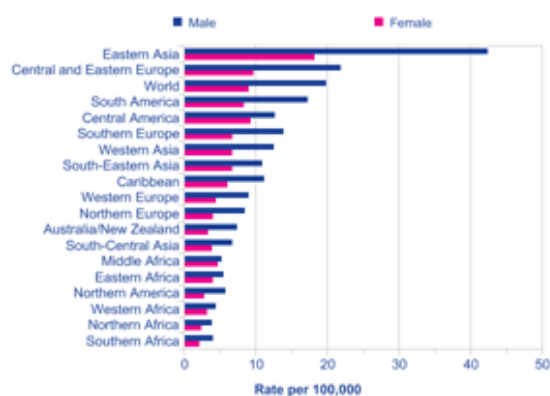
Ο γαστρικός καρκίνος είναι γνωστός από το 3000 π.Χ,οπότε και αναφέρθηκε για πρώτη φορά σε ιερογλυφικά κείμενα και πάπυρους στην αρχαία Αίγυπτο.Έως το 1930 αποτελούσε την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο σε Ευρώπη και Αμερική.Ωστόσο, η συχνότητα του γαστρικού καρκίνου έχει μειωθεί αισθητά σε όλο τον κόσμο.Η βελτίωση της ψύξης ,η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και η βελτίωση του βιοτικού επιπέδου επέφεραν αυτή τη μείωση στη συχνότητα.Επιπλέον η μεγάλη χρήση των αντιβιοτικών, μπορεί να ενοχοποιηθεί για τη μείωση της λοίμωξης από το *Helicobacter pylori*.Παρόλ'αυτά, ο γαστρικός καρκίνος παραμένει η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο και ο 4^{ος} πιο συχνός καρκίνος.Το American Cancer Society προέβλεψε πως το 2013 θα διαγνωστούν στις ΗΠΑ 21.600 νέες περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου,με υπεροχή στους άνδρες(13.230 έναντι 8.370 στις γυναίκες).Επιπλέον,οι θάνατοι από καρκίνο του στομάχου στις ΗΠΑ για το 2013 προσεγγίζονται στους 10.990,με υπεροχή και πάλι του ανδρικού φύλου.Οι τιμές είναι συνήθως υψηλότερες στις χαμηλότερες κοινωνικοοικονομικές ομάδες. Η αναλογία εμφάνισης σε ανδρες-γυναίκες είναι γενικά 1.5-2.5:1.Η μαύρη φυλή υπερέχει έναντι της λευκής στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου.Υψηλά ποσοστά ισχύουν στην Ιαπωνία, την Κίνα, Κεντρική και Νότια Αμερική, την Ανατολική Ευρώπη και τα μέρη της Μέσης Ανατολής. Χαμηλότερα ποσοστά παρατηρούνται στη Βόρεια Αμερική, την Αυστραλία και τη Νέα Ζηλανδία, τη Βόρεια Ευρώπη και την Ινδία(πίνακας 1). Στις χώρες με υψηλά ποσοστά γαστρικού καρκίνου,το εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα είναι πιο συχνό, ενώ το διαχύτου τύπου είναι συχνότερο στις χώρες με χαμηλά ποσοστά γαστρικού καρκίνου.Η πιθανότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου αυξάνεται με την ηλικία ,ενώ μελέτες έχουν δείξει πως τα μεγαλύτερα ποσοστά απαντώνται στις ηλικίες μεταξύ 50 και 70 ετών.Στις ηλικίες κάτω των 30 ετών η εμφάνιση γαστρικού καρκίνου είναι εξαιρετικά σπάνια.Στους άντρες ο εντερικός τύπος είναι συχνότερος και η συχνότητα αυξάνεται με την ηλικία, ενώ ο διάχυτος τύπος προσβάλλει νεότερα άτομα συνήθως θηλυκού γένους.Η μείωση της συχνότητας του εντερικού τύπου είναι η αιτία της συνολικής μείωσης της συχνότητας εμφάνισης γαστρικού καρκίνου(Kaneko and Yoshimura,2001;Henson et al.,2004) και σχετίζεται άμεσα με τη μείωση της προσβολής από το *H.Pylori*(The EUROGAST Study Group,1993;Konturek et al.,2003).Σε αντίθεση με τα ανωτέρω,ο καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής εμφανίζει αύξηση της συχνότητάς του σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες,στην Αυστραλία,τον Καναδά και τις ΗΠΑ.Στις περισσότερες περιοχές όπου υπάρχει αυξημένη επίπτωση καρκινώματος ΓΟΣ,υπάρχει και αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου.Είναι γεγονός πως τα τελευταία 20 έτη παρατηρείται μείωση της συχνότητας του καρκίνου από πλακώδη κύτταρα και αύξηση του αδενοκαρκινώματος στον κατώτερο οισοφάγο.Οι λόγοι δεν είναι επακριβώς γνωστοί αν και υποστηρίζεται πως η αύξηση αυτή σχετίζεται με την αύξηση της συχνότητας της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και του οισοφάγου Barrett.Επίσης,η παχυσαρκία και η συσχέτισή της με την ΓΟΠ και την οισοφαγίτιδα αποτελεί ισχυρό παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρκινώματος γαστροοισοφαγικής συμβολής(Wu et al.,2001;Zhang et al.,2003).Οι άνδρες φαίνεται πως υπερέχουν αισθητά έναντι των γυναικών στην εμφάνιση καρκίνου ΓΟΣ με αναλογία 7.6:1(Blot et al).Ωστόσο αύξηση στη συχνότητα παρατηρείται και

στα δύο φύλα και ιδίως στη λευκή φυλή. Η εμφάνιση της νόσου δε φαίνεται να σχετίζεται με την ηλικία, καθώς μελέτες, όπως αυτή από τη SEER (DeMeester et al., 2009), δείχνουν πως το καρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής μπορεί να προσβάλλει όλες τις ηλικίες, ενώ άλλες μελέτες, όπως αυτή από το National Cancer Data Base των ΗΠΑ, δείχνουν πως προσβάλλονται κυρίως άνδρες μεγάλης ηλικίας άνω των 65 ετών.

Ο γαστρικός καρκίνος εξακολουθεί να έχει φτωχή πρόγνωση και υψηλή θνητότητα, με 5ετή επιβίωση περίπου 5-15%. Για το λόγο αυτό, χώρες όπως η Κίνα, με υψηλή συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου, εφαρμόζουν προγράμματα πληθυσμιακού ελέγχου και πρόληψης ώστε η διάγνωση να τίθεται έγκαιρα και να αυξάνεται η επιβίωση.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Stomach Cancer (C16): 2008 Estimates
World Age-standardised Incidence Rates per 100,000 Population, World Regions



Please include the citation provided in our Frequently Asked Questions when reproducing this chart: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/tags/How>
Prepared by Cancer Research UK
Original data sources:
Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed May 2011.



1.2 ΑΙΤΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Ο γαστρικός καρκίνος είναι πολυπαραγοντική νόσος. Η γεωγραφική του κατανομή και οι διαχρονικές τάσεις του δηλώνουν πως έχει άμεση σχέση με το κοινωνικό και βιοτικό επίπεδο του πληθυσμού, καθώς και με τις περιβαλλοντικές συνθήκες και τον τρόπο ζωής. Επιπλέον εμπλέκονται και γενετικοί παράγοντες στην εμφάνιση της νόσου. Χαρακτηριστικά, τα αρχικά βήματα για την προαγωγή του καρκίνου ξεκινούν στην παιδική ηλικία με τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Το μικρότερο παιδί των μεγάλων οικογενειών, που ζουν σε μη υγιεινές συνθήκες συνωστισμού, διατρέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο (Stemmermann et al., 2002). Η μεγαλύτερη συχνότητα περιστατικών καρκίνου στομάχου σε μια οικογένεια προκύπτει από ένα συνδυασμό κοινής έκθεσης σε περιβαλλοντικές συνθήκες (El-Omar et al., 2000) και κληρονομικών παραγόντων (Park YJ, 2000).

1.2.1

ΦΥΛΟ-ΗΛΙΚΙΑ-ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

Όπως ήδη αναφέρθηκε, οι άνδρες υπερέχουν έναντι των γυναικών στη συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Επίσης, οι ηλικίες άνω των 50 ετών σχετίζονται περισσότερο συχνά με την εμφάνιση της νόσου, η πλειονότητα δε των περιπτώσεων αφορά σε ηλικίες μεταξύ 60 και 80 ετών. Ενδιαφέρον παρουσιάζει και η γεωγραφική κατανομή της νόσου, καθώς η συχνότητα είναι αυξημένη στην Κίνα, Ιαπωνία, Νότια και Ανατολική Ευρώπη και Νότια και Κεντρική Αμερική, ενώ στη Βόρεια και Δυτική Αφρική, Νοτιοκεντρική Ασία και Βόρεια Αμερική απαντάται σπανιότερα.

1.2.2

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Το θετικό οικογενειακό ιστορικό αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. Περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το *H. pylori*, το κάπνισμα και η κοινή διατροφή μπορεί να επιδρούν επιβαρυντικά σε προϋπάρχον γενετικό υπόβαθρο προάγοντας την εμφάνιση καρκίνου στομάχου σε άτομα της ίδιας οικογένειας. Επίσης, η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων είναι πιθανό να οδηγεί στην εμφάνιση της νόσου σε συγγενικά πρόσωπα. Διάφορες μελέτες από την Τουρκία (Bakir et al., 2000, 2003), την Ιταλία (Palli et al., 2001), την Πολωνία (Lissowska et al., 1999) και στην Ιαπωνία (Eto et al., 2006) ανέδειξαν συσχέτιση οικογενειακού ιστορικού και ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου με αναλογία κινδύνου 1,5-3,5.

1.2.3

H.PYLORI

Το *H. pylori* πρωτοπεριγράφηκε από τον Marshall το 1983 και υπήρχαν ισχυρές υποψίες πως σχετίζεται με τον γαστρικό καρκίνο. Έκτοτε, διάφορες μελέτες διερεύνησαν τη σχέση αυτή και συνέβαλαν στην κατανόηση της παθογένειας του καρκίνου του στομάχου (Smith et al., 2006). Παρότι ο συσχετισμός μεταξύ ελικοβακτηριδίου και γαστρικού έλκους εδραιώθηκε σύντομα μετά από την καλλιέργεια του βακτηριδίου, μεσολάβησε περίπου μια δεκαετία πριν βρεθούν ισχυρά στοιχεία για τη σχέση του με τον γαστρικό καρκίνο. Ο βασικός λόγος για αυτή την καθυστέρηση ήταν η αδυναμία κατάδειξης ενεργού λοίμωξης στον γαστρικό ιστό σε ασθενείς με καρκίνωμα του στομάχου. Μεγάλη πρόοδος στον τομέα αυτό έγινε όταν αναγνωρίστηκαν οι μορφολογικές και παθοφυσιολογικές αλλαγές που προκαλεί στο γαστρικό περιβάλλον η χρόνια λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο νεοπλασματικής εκτροπής. Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η χρόνια ελικοβακτηριδιακή λοίμωξη προκαλεί υποχλωρυδρία και ατροφία του βλεννογόνου, δυο γνωστές πρόδρομες καταστάσεις του καρκίνου του στομάχου. Επομένως η παρουσία ενεργού λοίμωξης στα τελικά στάδια αυτής της κλασικής αλληλουχίας γεγονότων δεν είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη καρκίνου, από τη στιγμή που έχει εγκατασταθεί μη αναστρέψιμη γενετική βλάβη.

Σε παθολογοανατομικό επίπεδο το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού φαίνεται να προάγει στον γαστρικό βλεννογόνο τις φαινοτυπικές αλλαγές που οδηγούν προοδευτικά στην ανάπτυξη καρκίνου (ατροφία, εντερική μετάπλαση και δυσπλασία) τόσο σε ανθρώπους όσο και σε πειραματόζωα (Rugge και συν 1996, Craanen και συν 1992, Watanabe και συν 1998). Μια παρατεταμένη προκαρκινωματώδης διαδικασία που διαρκεί δεκαετίες, προηγείται συνήθως του γαστρικού καρκίνου και περιλαμβάνει τη χρόνια γαστρίτιδα, την πολυεστιακή ατροφία, την εντερική μετάπλαση και την ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Correa 1992). Η γαστρίτιδα και η ατροφία μεταβάλλουν την έκκριση γαστρικού οξέος προκαλώντας αύξηση του γαστρικού pH και μεταβολή της γαστρικής χλωρίδας ώστε αναερόβια βακτηρίδια να μπορούν να αποικίσουν τον στόμαχο. Αυτά τα βακτηρίδια παράγουν ενεργείς αναγωγάσες οι οποίες μετατρέπουν τις νιτρικές ενώσεις, που περιέχονται στις τροφές σε νιτρώδη, ένα δραστικό μόριο ικανό να αντιδρά με αμίνες, αμίδες και ουρία, ώστε να σχηματίζονται καρκινογόνες N-αζωτούχες ενώσεις (Yang et al., 1984).

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού λειτουργεί σαν ένα γαστρικό παθογόνο μικρόβιο και παίζει σημαντικό ρόλο σε διαφορα βήματα της διαδικασίας της καρκινογένεσης. Επίσης το μικρόβιο αυτό είναι το πιο συχνό αίτιο της χρόνιας γαστρίτιδας. Ελαττώνει την έκκριση οξέος/ πεψίνης και εμπλέκεται στις αντιοξειδωτικές διαδικασίες ελαττώνοντας την ενδογαστρική συγκέντρωση ασκορβικού οξέος. Ο μικροοργανισμός κυρίως εντοπίζεται στο στρώμα βλέννης που καλύπτει το φυσιολογικό επιθήλιο του στομάχου. Είναι απών σε περιοχές εντερικής μετάπλασης, όπου ξεκινά συνήθως η νεοπλασία. Επομένως οι καρκινογόνες επιρροές του διεξάγονται έμμεσα μέσω βακτηριακών παραγόντων ή μέσω της φλεγμονώδους αντίδρασης που προκαλεί η λοίμωξη.

Η πιθανότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου μετά από γαστρίτιδα που οφείλεται στο *H.pylori* φαίνεται πως είναι σχεδόν 10πλάσια, 15 χρόνια μετά την πρώτη προσβολή.

1.2.4

ΕΛΚΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ-12ΔΑΚΤΥΛΟΥ

Η σχέση του *H.pylori* με το πεπτικό έλκος και τον γαστρικό καρκίνο είναι γνωστή. Το πεπτικό έλκος αποτελεί λύση της συνέχειας του γαστρικού βλεννογόνου που οφείλεται συνήθως στην υπερβολική έκθεση σε γαστρικό οξύ. Ασθενείς με γαστρικό έλκος εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου, καθώς οι παράγοντες κινδύνου είναι κοινοί για τις δύο νόσους (κάπνισμα, δίαιτα πλούσια σε αλάτι, *H.pylori*) (Sonnenberg 1987). Η μέση ηλικία ασθενών με γαστρικό έλκος είναι 10 χρόνια μικρότερη από τη μέση ηλικία ασθενών με καρκίνο. Η επαναεπιθηλιοποίηση της περιοχής του έλκους σχετίζεται με επέκταση της ζώνης πολλαπλασιασμού των αδενίων στα όρια του έλκους, εκθέτοντας ένα μεγάλο αριθμό ευάλωτων πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων σε γενετοξικούς κινδύνους. Αντίθετα, τα πολλαπλασιαζόμενα επιθηλιακά κύτταρα που μεταναστεύουν πάνω από τον πυθμένα του έλκους σταματούν στη μεταμιτωτική φάση του κυτταρικού κύκλου, ερμηνεύοντας την παρατήρηση ότι ο γαστρικός βλεννογόνος αποτελεί συχνή θέση ανάπτυξης πρώιμου γαστρικού καρκίνου στα χείλη του έλκους παρά στη βάση του.

Ο όρος καρκινικό έλκος καθορίζει ένα γαστρικό καρκίνωμα που έχει αναπτυχθεί σε ένα προϋπάρχον πεπτικό έλκος. Οι όγκοι που αναπτύσσονται σε αυτό το πλαίσιο υπολογίζονται

σε <1% όλων των γαστρικών καρκινωμάτων. Για να γίνει αποδεκτή μια περίπτωση ως καρκινικό έλκος πρέπει να παρουσιάζει σαφή στοιχεία προϋπάρχοντος χρόνιου πεπτικού έλκους και αποδεικτικά στοιχεία συνυπάρχουσας κακοήθειας. Περίπου 5% των ενδοσκοπικά καλοήθων ελκών τελικά αποδεικνύονται κακοήθη, όμως κάποιες βλάβες μπορεί να απαιτούν περισσότερες από μία βιοψίες για τον εντοπισμό της υποκείμενης κακοήθειας (Graham et al. ;1982).

1.2.5

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Η λοίμωξη από το *H.pylori* δεν αρκεί από μόνη της για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. Η συμμετοχή και άλλων παραγόντων φαίνεται πως είναι απαραίτητη για την καρκινογένεση. Οι αλμυρές τροφές, η περιορισμένη κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών, οι ουσίες που καταναλώνονται και περιέχουν νιτροζαμίνες φαίνεται πως αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου (Stemmermann et al. 1990). Το *H.pylori* με την γαστρίτιδα που προκαλεί, επάγει την ανάπτυξη βακτηρίων που καταβολίζουν νιτροζαμίνες, των οποίων τα προϊόντα είναι καρκινογόνα. Οι αλμυρές τροφές φαίνεται πως ευνοούν την προσβολή από *H.pylori* και στη συνέχεια δρούν συνεργικά με αυτό στη διαδικασία της καρκινογένεσης (Nomura et al. 1996).

1.2.6

ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου με το κάπνισμα (La Torre et al., 2009). Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει πολλές χημικές ουσίες, περί τις 4000, εκ των οποίων περίπου οι 50 είναι καρκινογόνες. Ουσίες όπως η ακρυλαμίδα, η αφλατοξίνη Β1, το βενζοφουρένιο και το βενζοπυρένιο έχουν ενοχοποιηθεί από το FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠΑ ως καρκινογόνες. Η εισπνοή του καπνού του τσιγάρου συνοδεύεται από κατάποση των ανωτέρω ουσιών χωρίς αυτό να γίνεται αντιληπτό. Κατά τον τρόπο αυτό, το κάπνισμα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου του στομάχου. Περίπου 1 στους 5 καρκίνους του στομάχου (20%) στο Ηνωμένο Βασίλειο πιστεύεται ότι προκαλείται από το κάπνισμα. Οι άνθρωποι που καπνίζουν έχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν γαστρικό καρκίνο σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Ο κίνδυνος μειώνεται με τη διακοπή του καπνίσματος. Οι καπνιστές που έχουν προσβληθεί από *H.pylori*, εμφανίζουν 10πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου από τους μη καπνιστές χωρίς λοίμωξη από *H.pylori*.

1.2.7

ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Το 10-15% των ατόμων ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών παρουσιάζει έλλειψη βιταμίνης Β12. Τα πιο συχνά αίτια αυτής της έλλειψης είναι η δυσαπορρόφηση της Β12 της τροφής (>60%), η κακοήθης αναιμία (15%-20%) και η ανεπαρκής πρόσληψη. Η απορρόφηση της Β12 είναι μία πολύπλοκη διαδικασία, η δε διαταραχή σε οποιοδήποτε σημείο του μεταβολισμού της οδηγεί σε ανεπάρκεια/έλλειψή της. Η κυριότερη αιτία δυσαπορρόφησης της βιταμίνης

B12 είναι η ατροφική γαστρίτιδα. Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι παράγοντας κλειδί στην παθογένεια της δυσαπορρόφησης της βιταμίνης B12 είναι η μείωση της γαστρικής έκκρισης. Μείωση της γαστρικής έκκρισης παρατηρείται τόσο στην κακοήθη αναιμία όσο και στη χρόνια ατροφική γαστρίτιδα που οφείλεται στη λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H. pylori). Η κακοήθης αναιμία προσβάλλει το 3% των ατόμων λευκή φυλής άνω των 60 ετών και χαρακτηρίζεται από την τύπου A χρόνια ατροφική γαστρίτιδα. Ειδικότερα προσβάλλονται τα τοιχωματικά κύτταρα του σώματος του στομάχου, μειώνεται η γαστρική έκκριση προκαλώντας αχλωρυδρία ή υποχλωριδρία και υπεργαστριναιμία. Η αυτοάνοση γαστρίτιδα συσχετίζεται με ανοσολογικές διεργασίες με την παρουσία αντισωμάτων κατά των τοιχωματικών κυττάρων ή/και κατά του ενδογενούς παράγοντα.

Λόγω της ατροφικής γαστρίτιδας και της υποχλωριδρίας που σχετίζονται με τη μεγαλοβλαστική αναιμία, η νόσος αυτή θεωρείται παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου. Μελέτες αναφέρουν πως ασθενείς με μεγαλοβλαστική αναιμία εμφανίζουν 3πλάσιο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου από τον φυσιολογικό πληθυσμό (Brinton et al., 1989).

1.2.8

ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου μετά από χειρουργικές επεμβάσεις παχυσαρκίας δεν είναι υψηλή. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν περιγραφεί ανάλογα περιστατικά (Papakonstantinou et al., 2002, Khitin et al., 2003, Belhaj et al., 2010). Ο μηχανισμός δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί αλλά φαίνεται πως η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, η στάση της τροφής και των γαστρικών οξέων στο κολόβωμα του στομάχου δημιουργούν χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου και ισχαιμική βλάβη αυτού. Γαστροσκοπήσεις μετά από χειρουργική επέμβαση για παχυσαρκία καταδεικνύουν γαστρίτιδα σε ποσοστό 87% και πρόδρομη μορφή εντερικής μετάπλασης σε ποσοστό 10% (Sundbom et al., 2001).

1.2.9

ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ Α

Ο πληθυσμός με ομάδα αίματος Α έχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου από τον πληθυσμό με ομάδες Β, Ο. Μια μεγάλη μελέτη από τον Edgren et al. στη Σουηδία το 2002 κατέδειξε πως άτομα με ομάδα Α εμφανίζουν 20% μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου από αυτά με ομάδα Β και Ο. Οι λόγοι δεν είναι επακριβώς γνωστοί μέχρι σήμερα.

1.2.10

ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Τα κληρονομούμενα σύνδρομα που προδιαθέτουν σε γαστρικό καρκίνο ευθύνονται για το 10% περίπου των περιστατικών. Οι μηχανισμοί είναι γνωστοί για κάποιες αλλά όχι για όλες

τις προδιαθεσικές καταστάσεις. Το σύνδρομο κληρονομούμενου μη πολυποειδικού καρκίνου παχέος εντέρου (HNPCC) είναι ένα παράδειγμα συνδυασμού περιβαλλοντικών συνθηκών και γονιδιακών μεταλλάξεων. Τα άτομα με το σύνδρομο αυτό, που κληρονομείται με επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και σε άλλα όργανα εκτός από το παχύ έντερο, συμπεριλαμβανομένου του στομάχου. Το σύνδρομο αυτό οφείλεται σε μετάλλαξη ενός γονιδίου επιδιόρθωσης (mismatch repair gene). Ο κίνδυνος για γαστρικό καρκίνωμα σε Κορεάτες ασθενείς που φέρουν αυτές τις μεταλλάξεις είναι 3,2 φορές μεγαλύτερος από το γενικό πληθυσμό της Κορέας, όπου ο γαστρικός καρκίνος αφορά στο 25% όλων των κακοηθειών στους άνδρες (Park et al., 2000). Στις δυτικές χώρες το γαστρικό καρκίνωμα που σχετίζεται με το σύνδρομο HNPCC έχει ελαττωθεί σε συχνότητα παράλληλα με την πτώση των σποραδικών καρκινωμάτων. Η Φινλανδική ομάδα που ασχολείται με το σύνδρομο αυτό έχει αναγνωρίσει 45 ασθενείς με γαστρικό καρκίνο σε 51 οικογένειες (Aarnio et al., 1997) με το συγκεκριμένο σύνδρομο και το γαστρικό καρκίνωμα ήταν ο μόνος καρκίνος που βρέθηκε σε 22 από αυτές. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης του καρκινώματος του στομάχου σε αυτές τις οικογένειες ήταν 6 χρόνια μεγαλύτερος από αυτόν του καρκινώματος του παχέος εντέρου. Όπως ο σποραδικός καρκίνος στομάχου και σε αντίθεση με τους περισσότερους οικογενείς γαστρικούς καρκίνους στην Φινλανδία, έτσι και καρκινώματα που σχετίζονταν με το σύνδρομο HNPCC ήταν εντερικού τύπου και αναπτύσσονταν στο περιφερικό τμήμα του στομάχου.

Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP) μπορεί να επηρεάσει τον στόμαχο. Όπως και στο κόλον, η εμφάνιση δυσπλασίας προηγείται του γαστρικού καρκινώματος. Η δυσπλασία μπορεί να είναι επίπεδη ή πολυποειδής αλλοίωση συμπεριλαμβανομένων των αδενωμάτων, των υπερπλαστικών πολυπόδων και των πολυπόδων αδένων θόλου. Επίδραση του περιβάλλοντος τεκμαίρεται από την παρατήρηση ότι οι Ιάπωνες ασθενείς με FAP εμφανίζουν πιο συχνά αδενώματα στομάχου και καρκινώματα από ότι οι ασθενείς των δυτικών χωρών με FAP (Lida et al. 1985). Το γεγονός αυτό μπορεί να αντανάκλα τη μεγαλύτερη έκθεση των Ιαπώνων σε παράγοντες κινδύνου για τον γαστρικό καρκίνο.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο της E-κατχερίνης/CDH1 αναγνωρίστηκαν αρχικά σαν αίτιο των οικογενών καρκίνων στομάχου σε μια οικογένεια Μαορι της Νέας Ζηλανδίας (Guilford et al., 1998) ενώ τα επόμενα χρόνια αποδείχτηκε ότι έχουν παγκόσμια κατανομή (Keller et al., 2004). Αυτή η μορφή οικογενών καρκίνων ορίζεται σήμερα σαν κληρονομούμενος γαστρικός καρκίνος διαχύτου τύπου (hereditary diffuse gastric cancer-HDGC). Η E-κατχερίνη είναι μια πρωτεΐνη κυτταρικής προσκόλλησης. Απώλεια της λειτουργίας της και της φυσιολογικής έκφρασής της στην κυτταρική μεμβράνη, λόγω γονιδιακών μεταλλάξεων, έχει σαν αποτέλεσμα κύτταρα χωρίς συνοχή, χαρακτηριστικό των σποραδικών διάχυτων γαστρικών καρκινωμάτων και των λοβιακών καρκινωμάτων του μαστού. Ασυμπτωματικοί ασθενείς που φέρουν τη μετάλλαξη HDGC αντιμετωπίζονται με προφυλακτική γαστρεκτομή, αφού οι πρώιμες βλάβες δεν μπορούν να εντοπιστούν κατά τον ενδοσκοπικό έλεγχο. Πολλαπλά επιφανειακά βλενογονικά καρκινώματα μπορεί να ανευρεθούν στο παρασκεύασμα της γαστρεκτομής. Η τυχαία ανεύρεση παρόμοιων αλλοιώσεων σε γαστρική βιοψία θέτει υπόνοια για την πιθανότητα μετάλλαξης HDGC (Oliveira et al., 2005). Ο Lynch και συν (2005) θεωρούν ότι αυτές οι επιφανειακές νεοπλασματικές εστίες αντιπροσωπεύουν ένα εκτεταμένο φαινόμενο λόγω υπερμεθυλίωσης του εκκινήτη του

συγκεκριμένου γονιδίου, ενώ η απορρύθμιση γονιδίων που απαιτούνται για τη διηθητική και μεταστατική ικανότητα είναι πολύ λιγότερο πιθανή.

Οι φορείς των μεταλλάξεων BRCA1/2 παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού και ωθηκών. Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν συσχετιστεί και με άλλες εντοπίσεις, όπως το στομάχι. Η Σουηδική βάση δεδομένων οικογενούς καρκίνου υπολόγισε την επίπτωση καρκίνου στα καταγεγραμμένα μέλη των οικογενειών, συγκρίνοντας το δικό τους ποσοστό με αυτό του γενικού πληθυσμού της Σουηδίας και διαπίστωσε διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος στομάχου πριν από την ηλικία των 70 ετών μεταξύ των ανδρών στις οικογένειες με καρκίνο μαστού και ωθηκών (Bermejo et al., 2004).

Γονιδιακές μεταλλάξεις του p53 κληρονομούνται σε οικογένειες με σύνδρομο Li-Fraumeni. Σε αυτές τις οικογένειες προκύπτουν καρκινώματα σε ποικίλες θέσεις (Varley και συν 1995). Αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες τεκμηριώνεται από την πιο συχνή εμφάνιση καρκινώματος του στομάχου σε οικογένειες Ιαπώνων με αυτό το σύνδρομο από ότι μεταξύ οικογενειών Αμερικανών φορέων. Ασθενείς με το σύνδρομο Peutz-Jeghers έχουν πολύ υψηλό σχετικό και απόλυτο κίνδυνο καρκίνου του γαστρεντερικού και άλλων συστημάτων. Ο σχετικός κίνδυνος καρκινώματος στομάχου στο σύνδρομο αυτό είναι 18,5. Ένα βλενώδες γαστρικό αδενοκαρκίνωμα σχετιζόμενο με μετάλλαξη στο γονίδιο STK11 έχει ταυτοποιηθεί σε μια οικογένεια Ιαπώνων με σύνδρομο Peutz-Jeghers.

1.3

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Αρχικά, ο καρκίνος στομάχου είναι ασυμπτωματικός ή έχει άτυπα συμπτώματα με συνέπεια η πρώιμη διάγνωση να είναι δυσχερής. Οψιμα συμπτώματα αποτελούν ο τυμπανισμός, η δυσφαγία, η επιγαστραλγία ή το αίσθημα πρώιμου κορεσμού ή οι έμετοι. Ο πρώιμος κορεσμός και οι έμετοι μπορεί να αποδίδονται σε διαταραχές της κινητικότητας του στομάχου ή και σε μερική απόφραξη στην περιοχή άντρου – προπυλωρικής μοίρας. Η επιγαστραλγία δεν υφίσταται με τα αντιόξινα ή με τη λήψη τροφής. Η δυσφαγία παραπέμπει σε εντόπιση της βλάβης στον θόλο ή στην γαστροεισοφαγική συμβολή, ενώ η αντανάκλαση του επιγαστρικού πόνου στην πλάτη αποτελεί πιθανή ένδειξη διήθησης του παγκρέατος.

Η απώλεια αίματος εκδηλώνεται κυρίως σαν σιδηροπενική αναιμία και μπορεί να προκαλέσει αδυναμία και καταβολή. Η διάτρηση λόγω του καρκίνου είναι σπάνια.

Η μεταστατική νόσος στο ήπαρ εκδηλώνεται με άλγος δεξιού υποχονδρίου, πυρετό, ηπατομεγαλία και ίκτερο. Η διήθηση της πυλαίας ή της σπληνικής προκαλεί σπληνομεγαλία. Οι διηθημένοι λεμφαδένες στην αριστερή υπερκλείδιο χώρα είναι οι αδένες του Virchow, ενώ οι περιομφαλικοί είναι οι αδένες της Αδελφής Mary Joseph. Η επινέμηση του περιτοναίου προκαλεί συχνά κακοήθη ασκίτη που δεν ανταποκρίνεται στα διουρητικά, ενώ ο βήχας η αιμόπτυση και ο λόξυγγας μπορεί να αποτελούν συμπτώματα ενδεικτικά πνευμονικών μεταστάσεων.

Παρανεοπλασματικά σύνδρομα μπορεί να προηγούνται ή να εμφανίζονται ταυτόχρονα με τον καρκίνο του στομάχου. Το σύνδρομο Trousseau είναι μια μεταναστευτική επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα που σχετίζεται με υπερπηκτικότητα. Η μελανωτική ακάνθωση (acanthosis nigricans) εκδηλώνεται με χαρακτηριστικές επηρμένες μελαγχρωματικές δερματικές βλάβες στις καμπτικές επιφάνειες. Νευρομυοπάθεια μπορεί να προσβάλλει κινητικές ή/και αισθητικές οδούς. Η συμμετοχή του κεντρικού νευρικού συστήματος εκδηλώνεται με διαταραχή στο επίπεδο της συνείδησης και αταξία.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005;366:1784–1793.
2. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71:127–164.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
4. Theuer CP, de Virgilio C, Keese G, French S, Arnell T, Tolmos J, Klein S, Powers W, Oh T, Stabile BE. Gastric adenocarcinoma in patients 40 years of age or younger. *Am J Surg*. 1996;172:473–476; discussion 473-476;.
5. Nakamura T, Yao T, Niho Y, Tsuneyoshi M. A clinicopathological study in young patients with gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 1999;71:214–219.
6. Yeole BB. Trends in cancer incidence in esophagus, stomach, colon, rectum and liver in males in India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2008;9:97–100.
7. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:354–362.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43–66.
9. Howe HL, Wu X, Ries LA, Cokkinides V, Ahmed F, Jemal A, Miller B, Williams M, Ward E, Wingo PA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer*. 2006;107:1711–1742.
10. Goldstein DB, Hirschhorn JN. In genetic control of disease, does 'race' matter. *Nat Genet*. 2004;36:1243–1244.
11. Jackson C, Cunningham D, Oliveira J. Gastric cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 4:34–36.

12. Qiao YL, Dawsey SM, Kamangar F, Fan JH, Abnet CC, Sun XD, Johnson LL, Gail MH, Dong ZW, Yu B, et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:507–518.
13. Dikshit RP, Mathur G, Mhatre S, Yeole BB. Epidemiological review of gastric cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011;32:3–11.
14. Sharma A, Radhakrishnan V. Gastric cancer in India. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011;32:12–16.
15. Dikshit R, Gupta PC, Ramasundarahettige C, Gajalakshmi V, Aleksandrowicz L, Badwe R, Kumar R, Roy S, Suraweera W, Bray F, et al. Cancer mortality in India: a nationally representative survey. *Lancet.* 2012;379:1807–1816.
16. Parkin DM. International variation. *Oncogene.* 2004;23:6329–6340.
17. Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* 2004;31:465–475.
18. 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.
19. Corso G, Seruca R, Roviello F. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. *Ann Ital Chir.* 2012;83:172–176.
20. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012;13:2–9. [PMC free article]
21. Houghton J, Wang TC. Helicobacter pylori and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology.* 2005;128:1567–1578.
22. Eslick GD. Helicobacter pylori infection causes gastric cancer A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2991–2999.
23. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:784–789.
24. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1994;61:1–241.
25. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:479–486.

26. Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, Moss SF. Helicobacter pylori in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett.* 2011;305:228–238.
27. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology.* 2008;134:306–323.
28. Hofman P, Waidner B, Hofman V, Bereswill S, Brest P, Kist M. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2004;9 Suppl 1:15–22.
29. Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, Romero-Gallo J, Lapierre LA, Israel DA, Turner JR, Peek RM. Helicobacter pylori dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology.* 2009;136:236–246.
30. Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Mogami S, Hibi T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;50:35–39.
31. Yao Y, Tao H, Park DI, Sepulveda JL, Sepulveda AR. Demonstration and characterization of mutations induced by Helicobacter pylori organisms in gastric epithelial cells. *Helicobacter.* 2006;11:272–286.
32. Perrin D, Ruskin HJ, Niwa T. Cell type-dependent, infection-induced, aberrant DNA methylation in gastric cancer. *J Theor Biol.* 2010;264:570–577.
33. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the Helicobacter pylori CagA protein. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:688–694.
34. Yang ZM, Chen WW, Wang YF. Gene expression profiling in gastric mucosa from Helicobacter pylori-infected and uninfected patients undergoing chronic superficial gastritis. *PLoS One.* 2012;7:e33030.
35. Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis.* 2010;28:600–603.
36. Berretta M, Cappellani A, Lleshi A, Di Vita M, Lo Menzo E, Bearz A, Galvano F, Spina M, Malaguarnera M, Tirelli U, et al. The role of diet in gastric cancer: still an open question. *Front Biosci.* 2012;17:1640–1647.
37. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10:75–83.
38. Park B, Shin A, Park SK, Ko KP, Ma SH, Lee EH, Gwack J, Jung EJ, Cho LY, Yang JJ, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22:1497–1502.
39. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr.* 2012:Epub ahead of print.

40. Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer*. 2004;90:128–134.
41. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol*. 2009;15:2204–2213.
42. Velmurugan B, Mani A, Nagini S. Combination of S-allylcysteine and lycopene induces apoptosis by modulating Bcl-2, Bax, Bim and caspases during experimental gastric carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev*. 2005;14:387–393.
43. Kim DJ, Ahn B, Han BS, Tsuda H. Potential preventive effects of *Chelidonium majis* L. (Papaveraceae) herb extract on glandular stomach tumor development in rats treated with N-methyl-N'-nitro-N nitrosoguanidine (MNNG) and hypertonic sodium chloride. *Cancer Lett*. 1997;112:203–208.
44. Suzuki H, Iijima K, Scobie G, Fyfe V, McColl KE. Nitrate and nitrosative chemistry within Barrett's oesophagus during acid reflux. *Gut*. 2005;54:1527–1535.
45. Mitacek EJ, Brunnemann KD, Suttajit M, Caplan LS, Gagna CE, Bhothisuwan K, Siriamornpun S, Hummel CF, Ohshima H, Roy R, et al. Geographic distribution of liver and stomach cancers in Thailand in relation to estimated dietary intake of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine. *Nutr Cancer*. 2008;60:196–203.
46. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev*. 2008;66:237–249.
47. Jedrychowski W. Contribution of epidemiology in Poland for better understanding of the natural history of diseases in gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol*. 2003;54 Suppl 3:245–261.
48. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2004;14:473–486.
49. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control*. 2000;11:363–371.
50. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007;120:128–132.
51. Manoharan S, Kavitha K, Nagini S. Role of life-style on plasma and erythrocyte membrane lipid profile in gastric cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol*. 1997;41:62–66.

52. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) *Int J Cancer*. 2003;107:629–634.
53. Smyth EC, Capanu M, Janjigian YY, Kelsen DK, Coit D, Strong VE, Shah MA. Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2088–2099.
54. McCready DR, Clark L, Cohen MM. Cigarette smoking reduces human gastric luminal prostaglandin E2. *Gut*. 1985;26:1192–1196.
55. González CA, López-Carrillo L. Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:6–14.
56. Bevan S, Houlston RS. Genetic predisposition to gastric cancer. *QJM*. 1999;92:5–10.
57. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000;343:78–85.
58. Krstev S, Dosemeci M, Lissowska J, Chow WH, Zatonski W, Ward MH. Occupation and risk of stomach cancer in Poland. *Occup Environ Med*. 2005;62:318–324. [PMC free article]
59. Straif K, Keil U, Taeger D, Holthenrich D, Sun Y, Bungers M, Weiland SK. Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos, and talc and mortality from stomach, lung, and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers. *Am J Epidemiol*. 2000;152:297–306.
60. Santibañez M, Alguacil J, de la Hera MG, Navarrete-Muñoz EM, Llorca J, Aragonés N, Kauppinen T, Vioque J. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med*. 2012;69:268–275.
61. Kreuzer M, Straif K, Marsh JW, Dufey F, Grosche B, Nosske D, Sogl M. Occupational dust and radiation exposure and mortality from stomach cancer among German uranium miners, 1946-2003. *Occup Environ Med*. 2012;69:217–223.
62. Wu WK, Cho CH, Lee CW, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ. Dysregulation of cellular signaling in gastric cancer. *Cancer Lett*. 2010;295:144–153.
63. Yamashita K, Sakuramoto S, Watanabe M. Genomic and epigenetic profiles of gastric cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Surg Today*. 2011;41:24–38
64. Nishimura T. Total number of genome alterations in sporadic gastrointestinal cancer inferred from pooled analyses in the literature. *Tumour Biol*. 2008;29:343–350.

65. Hudler P. Genetic aspects of gastric cancer instability. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:761909.
66. Buffart TE, Carvalho B, Hopmans E, Brehm V, Kranenbarg EK, Schaaij-Visser TB, Eijk PP, van Grieken NC, Ylstra B, van de Velde CJ, et al. Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles. *J Pathol*. 2007;211:45–51.
67. Tsukamoto Y, Uchida T, Karnan S, Noguchi T, Nguyen LT, Tanigawa M, Takeuchi I, Matsuura K, Hijiya N, Nakada C, et al. Genome-wide analysis of DNA copy number alterations and gene expression in gastric cancer. *J Pathol*. 2008;216:471–482.
68. Panani AD. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications. *Cancer Lett*. 2008;266:99–115.
69. Ling ZQ, Tanaka A, Li P, Nakayama T, Fujiyama Y, Hattori T, Sugihara H. Microsatellite instability with promoter methylation and silencing of hMLH1 can regionally occur during progression of gastric carcinoma. *Cancer Lett*. 2010;297:244–251.
70. Oliveira C, Seruca R, Seixas M, Sobrinho-Simões M. The clinicopathological features of gastric carcinomas with microsatellite instability may be mediated by mutations of different “target genes”: a study of the TGFbeta RII, IGFII R, and BAX genes. *Am J Pathol*. 1998;153:1211–1219.
71. Nakatsuru S, Yanagisawa A, Ichii S, Tahara E, Kato Y, Nakamura Y, Horii A. Somatic mutation of the APC gene in gastric cancer: frequent mutations in very well differentiated adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma. *Hum Mol Genet*. 1992;1:559–563.
72. Chen HC, Chen HJ, Khan MA, Rao ZZ, Wan XX, Tan B, Zhang DZ. Genetic mutations of p53 and k-ras in gastric carcinoma patients from Hunan, China. *Tumour Biol*. 2011;32:367–373.
73. Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y, Yokozaki H, Ito H, Tahara E. Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189:227–232.
74. Mattioli E, Vogiatzi P, Sun A, Abbadessa G, Angeloni G, D’Ugo D, Trani D, Gaughan JP, Vecchio FM, Cevenini G, et al. Immunohistochemical analysis of pRb2/p130, VEGF, EZH2, p53, p16(INK4A), p27(KIP1), p21(WAF1), Ki-67 expression patterns in gastric cancer. *J Cell Physiol*. 2007;210:183–191.
75. Yokozaki H, Kuniyasu H, Kitadai Y, Nishimura K, Todo H, Ayhan A, Yasui W, Ito H, Tahara E. p53 point mutations in primary human gastric carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1992;119:67–70.

76. Wen YG, Wang Q, Zhou CZ, Qiu GQ, Peng ZH, Tang HM. Mutation analysis of tumor suppressor gene PTEN in patients with gastric carcinomas and its impact on PI3K/AKT pathway. *Oncol Rep.* 2010;24:89–95.
77. Vogiatzi P, De Falco G, Claudio PP, Giordano A. How does the human RUNX3 gene induce apoptosis in gastric cancer Latest data, reflections and reactions. *Cancer Biol Ther.* 2006;5:371–374.
78. Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell.* 2002;109:113–124.
79. Hayashi K, Yokozaki H, Goodison S, Oue N, Suzuki T, Lotan R, Yasui W, Tahara E. Inactivation of retinoic acid receptor beta by promoter CpG hypermethylation in gastric cancer. *Differentiation.* 2001;68:13–21.
80. Bani-Hani KE, Almasri NM, Khader YS, Sheyab FM, Karam HN. Combined evaluation of expressions of cyclin E and p53 proteins as prognostic factors for patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1447–1453.
81. Xiangming C, Natsugoe S, Takao S, Hokita S, Tanabe G, Baba M, Kuroshima K, Aikou T. The cooperative role of p27 with cyclin E in the prognosis of advanced gastric carcinoma. *Cancer.* 2000;89:1214–1219.
82. Gao L, Nieters A, Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:1658–1667.
83. Lee KH, Lee HE, Cho SJ, Cho YJ, Lee HS, Kim JH, Nam SY, Chang MS, Kim WH, Lee BL. Immunohistochemical analysis of cell cycle-related molecules in gastric carcinoma: prognostic significance, correlation with clinicopathological parameters, proliferation and apoptosis. *Pathobiology.* 2008;75:364–372.
84. Kang Y, Zhang J, Sun P, Shang J. Circulating cell-free human telomerase reverse transcriptase mRNA in plasma and its potential diagnostic and prognostic value for gastric cancer. *Int J Clin Oncol.* 2012:Epub ahead of print.
85. Kim SH, Lee SH, Choi YL, Wang LH, Park CK, Shin YK. Extensive alteration in the expression profiles of TGFB pathway signaling components and TP53 is observed along the gastric dysplasia-carcinoma sequence. *Histol Histopathol.* 2008;23:1439–1452.
86. Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:1604–1617.

2.ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ-ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

2.1.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

2.1.1

ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΠΛΑΣΗ

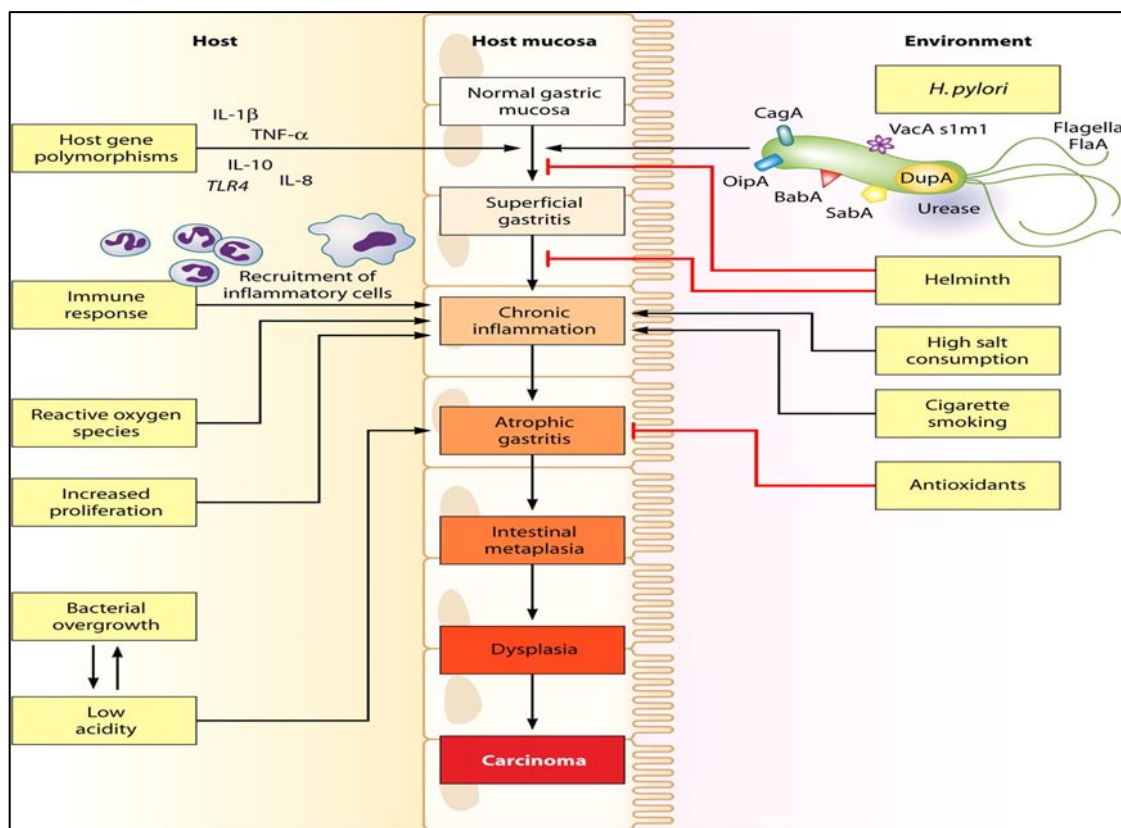
Ο γαστρικός καρκίνος δεν αναπτύσσεται *de novo* σε ένα φυσιολογικό βλεννογόνο. Η γαστρίτιδα είναι συνήθως το πρώτο βήμα στην εξέλιξη προς καρκίνο, ανεξάρτητα από το υποκείμενο αίτιο. Σε άτομα με πολυμορφισμούς, οι οποίοι τους καθιστούν ιδιαίτερα ευάλωτους σε εξωγενή και ενδογενή καρκινογόνα, μια έντονη επιπολής γαστρίτιδα μπορεί να είναι η μοναδική πρόδρομη αλλοίωση.

Στο γαστρικό καρκίνωμα εντερικού τύπου, που είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικός τύπος στους πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, προηγείται μια σειρά βλεννογονικών αλλοιώσεων που ξεκινούν με φλεγμονή και εξελίσσονται μέσω ατροφίας και εντερικής μετάπλασης στη δυσπλασία και εν τέλει στον διηθητικό καρκίνο (Correa et al., 1975), (Σχημα1,2). Αυτές οι βλάβες δρομολογούνται από την παιδική ηλικία με τη λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Η έντονη λεμφοκυτταρική διήθηση που χαρακτηρίζει την επιπολής μοίρα του χορίου και το επιθήλιο της περιοχής του αυχένα των γαστρικών αδενίων, ακολουθείται από την παρουσία εστιών ατροφικού, εντερικά μεταπλασμένου βλεννογόνου στη συμβολή άντρου-σώματος. Αυτές οι αλλοιώσεις γίνονται εμφανείς σε εφήβους και σε νέους ενήλικες. Τα μεταπλαστικά αδένια και ο εγγύς βλεννογόνος εμφανίζουν αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Οι εστίες της πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδας μεγαλώνουν, συγχωνεύονται και επεκτείνονται κεντρικά και περιφερικά έτσι ώστε, μέχρι την 6η ή 7η δεκαετία της ζωής, σχεδόν όλο το μείζον τόξο του σώματος να επενδύεται από μεταπλαστικό εντερικού τύπου βλεννογόνο. Αναγνωρίζονται δυο μορφές εντερικής μετάπλασης. Η πλήρης μορφή αναπαριστά πιστά τα κύτταρα του βλεννογόνου λεπτού εντέρου. Υπάρχουν επιπλέον τύποι που αποκλίνουν από αυτό το πρότυπο. Κάποια μεταπλαστικά αδένια μπορεί να στερούνται κυττάρων Paneth, να χάνουν την ικανότητα να παράγουν ένζυμα γλυκοκάλυκα ή να παράγουν βλέννες παρόμοιες με αυτές του παχέος εντέρου, στοιχεία συνυφασμένα με την ατελή μορφή της εντερικής μετάπλασης (Matsukura et al., 1980). Υπάρχει μια ευρέως διαδεδομένη άποψη ότι η ατελής εντερική μετάπλαση συνεπάγεται μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος από ότι η πλήρης μορφή, σημειώνοντας ότι η πιο συχνή εντόπιση πρώιμου γαστρικού καρκίνου είναι στο όριο μεταξύ άντρου και σώματος, εκεί όπου επικρατεί η πλήρης μορφή. Η ατελής μορφή παρατηρείται κυρίως στο μείζον τόξο του άντρου, μια περιοχή που εμπλέκεται στα τελευταία στάδια της εντερικής μετάπλασης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος αυξάνει με την έκταση της εντερικής μετάπλασης.

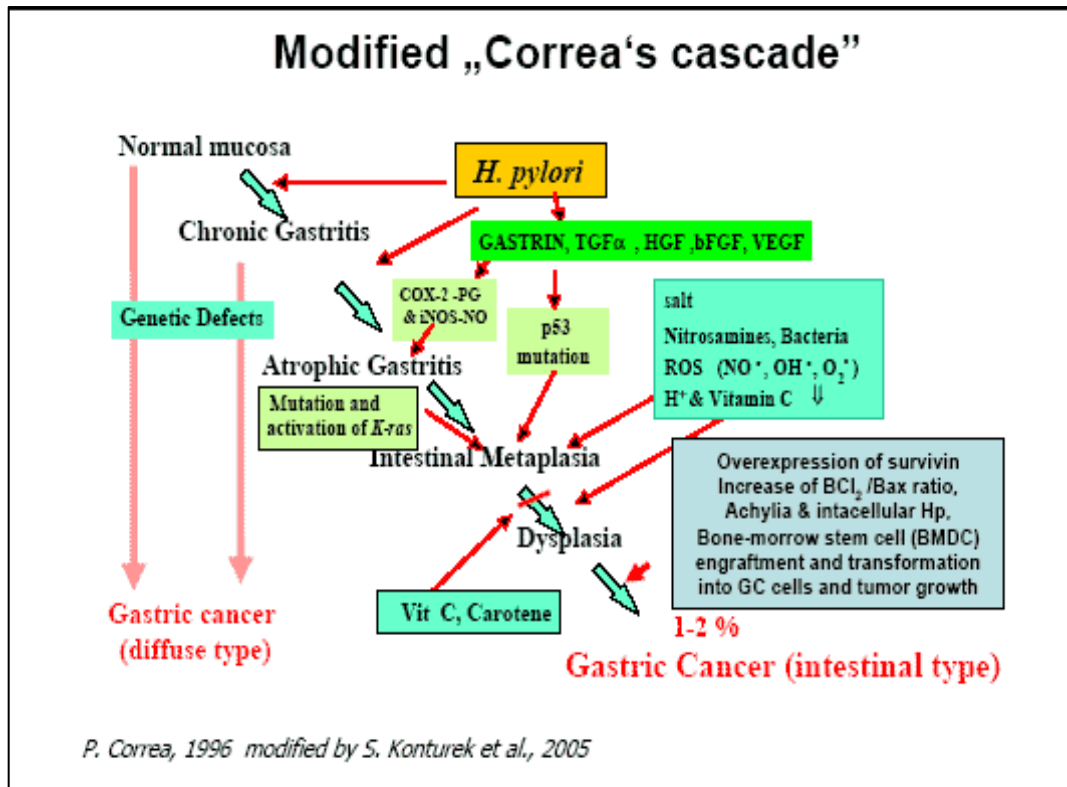
Ο μηχανισμός της εντερικής μετάπλασης στην πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα είναι περίπλοκος. Η ανάπτυξη και διατήρηση κάποιων εξειδικευμένων λειτουργιών του γαστρεντερικού σωλήνα ρυθμίζονται από τον παράγοντα CDX, ένα ομόλογο του ουραίου γονιδίου της *Drosophila* κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του εντέρου (Chiba et al., 2002). Οι παράγοντες CDX1 και CDX2 δεν εκφράζονται στον φυσιολογικό στόμαχο, αλλά τα mRNAs τους εκφράζονται στα μεταπλαστικά αδένια. Ο CDX2 προηγείται της έκφρασης του CDX1 και φαίνεται να κινητοποιεί την εντερική μετάπλαση. Διαγονιδιακά ποντίκια, που εκφράζουν τον CDX2 στα γαστρικά τοιχωματικά κύτταρα, παρουσιάζουν πλήρη αντικατάσταση των

γαστρικών αδενίων από μια πλήρη σειρά εντερικού τύπου κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων καλυκοειδών κυττάρων (goblet) και απορροφητικών εντεροκυττάρων (Mutoh et al., 2002). Ένας μηχανισμός για την ενεργοποίηση αυτού του γονιδίου έχει προταθεί από τους Houghton και Wang (2005) οι οποίοι ανακάλυψαν ότι στην ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα, τα κυκλοφορούντα πρόδρομα κύτταρα του μυελού των οστών επιστρατεύονται και εγκαθίστανται στην αναγεννητική ζώνη του γαστρικού βλεννογόνου. Η παρουσία αυτών των προγονικών κυττάρων στον γαστρικό βλεννογόνο σε ασθενείς με ελικοβακτηριδιακή γαστρίτιδα μπορεί να είναι η αιτία της τεράστιας ετερογένειας του γαστρικού καρκίνου και της παρουσίας κυττάρων με υβριδικό εντερικό/ γαστρικό φαινότυπο (Ota et al., 1998, Otsuka et al., 2005).

Σχήμα 1



Σχήμα 2



2.1.2

ΔΥΣΠΛΑΣΙΑ

Η δυσπλασία είναι η πρώτη μικροσκοπικά αναγνωρίσιμη ανατομική αλλοίωση στην νεοπλασματική διαδικασία. Οι δυσπλαστικές βλάβες μπορεί να αναπαριστούν κυτταρολογικές αλλοιώσεις ή διαταραγμένη αρχιτεκτονική. Η γαστρική δυσπλασία παρουσιάζει δύο κύρια πρότυπα ανάπτυξης: μια επίπεδη, μακροσκοπικά δυσδιάκριτη δυσπλασία και μια πολυποειδή αλλοίωση αναγνωρίσιμη ως αδένωμα. Τα δυσπλαστικά κύτταρα μπορεί να είναι γαστρικού ή εντερικού τύπου ή μπορεί να είναι υβριδικές μορφές.

Οι περιοχές βλεννογονικής δυσπλασίας θα πρέπει να διακριθούν από την αναγεννητικού (αντιδραστικού) τύπου ατυπία. Οι άτυπες αναγεννητικές αλλοιώσεις συχνά συνοδεύονται από ενεργό φλεγμονή χωρίς σημαντική διαταραχή της αρχιτεκτονικής ή της διαφοροποίησης. Σε αντίθεση, τα δυσκαρυωτικά κύτταρα εμφανίζουν μία ή περισσότερες πυρηνικές ανωμαλίες (αυξημένο μέγεθος, υπερχρωμασία, ανώμαλο σχήμα, άτυπες μιτώσεις) και σχηματίζουν ανώμαλα αδένια με διακλαδώσεις και ενίοτε «back to back» αρχιτεκτονική διάταξη (Jarvis et al., 1985). Η αναγνώριση δυσπλασίας είναι κρίσιμη στην αντιμετώπιση ασθενών υψηλού κινδύνου, αλλά ο καθορισμός του βαθμού είναι υποκειμενικός με ευρεία διακύμανση, τόσο μεταξύ διαφορετικών αξιολογητών, όσο και μεταξύ διαφορετικών αξιολογήσεων του ίδιου παρατηρητή. Η συνάντηση εργασίας που πραγματοποιήθηκε για την επίλυση διεθνών διαφορών όσον αφορά στους διαφορετικούς βαθμούς γαστρικής επιθηλιακής δυσπλασίας, οδήγησε στην ταξινόμηση της Padova (1998).

Οι παθολογοανατόμοι παρουσιάζουν σχεδόν πλήρη ταύτιση στην εκτίμηση της υψηλόβαθμης δυσπλασίας αλλά η μεταξύ τους συμφωνία είναι μόλις ικανοποιητική για την χαμηλόβαθμη δυσπλασία και υποτυπώδης για την ακαθόριστη (Montgomery 2005). Έχει προταθεί να αρκεί

η αναγνώριση δυσπλασίας και η κατηγοριοποίησή της ως χαμηλόβαθμης ή υψηλόβαθμης. Τα προβλήματα που σχετίζονται με τη διάγνωση της γαστρικής επιθηλιακής δυσπλασίας είναι τρία: α) αρχικά θα πρέπει να γίνει η διάκριση της δυσπλασίας από τις άτυπες αναγεννητικές αλλοιώσεις β) δεύτερον θα πρέπει να χαρακτηριστεί η δυσπλασία ως χαμηλόβαθμη ή υψηλόβαθμη γ) τρίτον θα πρέπει να γίνει διάκριση της δυσπλασίας από το διηθητικό καρκίνωμα. Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος για την ανίχνευση υπερέκφρασης της p53 και χρώση έναντι του Ki 67 για την ανίχνευση επέκτασης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στη βλεννογονική επιφάνεια καθώς και ο εντοπισμός ανώμαλης λειτουργίας ογκοκατασταλτικών γονιδίων μπορούν να βοηθήσουν στη διάκριση των δυσπλαστικών από τις άτυπες αναγεννητικές αλλοιώσεις.

2.1.3

ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ

Η ανάπτυξη του καρκίνου του στομάχου είναι μια σύνθετη, πολυσταδιακή διαδικασία που περιλαμβάνει πολλαπλές γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις σε ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια, γονίδια επιδιόρθωσης του DNA, ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου, και μόρια σηματοδότησης. Το γαστρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζεται από γενωμική αστάθεια που θα μπορούσε να είναι είτε μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) είτε χρωμοσωμική αστάθεια (CIN) (Hudler 2012).

2.1.4.

ΧΡΩΜΟΣΩΜΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ

Αναγνωρίζεται ως η πιο κοινή αστάθεια που παρατηρείται σε σποραδικές μορφές γαστρικών όγκων και μπορεί να εκδηλωθεί ως απώλεια ολόκληρων χρωμοσώματων (ανευπλοειδία) ή τμημάτων των χρωμοσωμάτων (απώλειας ετεροζυγωτίας (LOH), μεταθέσεις, καθώς και ενισχύσεις). Συγκριτική γονιδιωματική ανάλυση με τη μέθοδο του υβριδισμού έχει αποκαλύψει παραλλαγές στη δομή των αντιγράφων του DNA, ιδίως στις χρωμοσωμικές περιοχές 6p21, 9p34, 11q23, 17p13, 19p13 και 22q13, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς (Buffart et al., 2007). Απώλεια της ετεροζυγωτίας παρατηρήθηκε στις χρωμοσωμικές περιοχές 1p, 2q, 3p, 4p, 5q, 6p, 7p, 7q, 8p, 9p, 11q, 12q, 13q, 14q, 17p, 18q, 21q, 22q οι οποίες εκφράζουν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Υψηλή συχνότητα LOH βρέθηκε στα γονίδια APC, p53, nm23 (Panani 2008). Αρκετοί παράγοντες έχουν προταθεί για τη συμβολή τους στην χρωμοσωμική αστάθεια σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, όπως η λοίμωξη από *H. pylori* και η κατανάλωση καπνού χωρίς ωστόσο να έχει τεκμηριωθεί.

2.1.5

ΜΙΚΡΟΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΑΣΤΑΘΕΙΑ (MSI)

Η μικροδορυφορική αστάθεια είναι απότοκος ελαττωματικής διαδικασίας στην επιδιόρθωση του DNA και παρατηρείται στο 15-20% των γαστρικών καρκίνων με υψηλότερη συχνότητα σε οικογενείς περιπτώσεις. Η υψηλή συχνότητα της MSI που παρατηρείται στον επιθετικό εντερικού-τύπου γαστρικό καρκίνο έχει προταθεί ότι οφείλεται σε αδρανοποίηση του γονιδίου επιδιόρθωσης αταίριαστων βάσεων hMLH1, ενώ μεταλλάξεις στους παράγοντες (TGF-β) RII και (IGF-II) R και στα BAX γονίδια που απαντώνται σε σποραδικές μορφές γαστρικών όγκων με MSI, συνδυάζονται με μειωμένη επιθετικότητα και μεταστατική διασπορά (Ling et al., 2010).

2.1.6

ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ

Μεταλλάξεις στην ενεργοποίηση και ενίσχυση αρκετών ογκογονιδίων έχουν τεκμηριωθεί στον καρκίνο του στομάχου. Το ογκογονίδιο K-ras (κωδικόνιο-12) βρέθηκε να έχει μεταλλαχθεί στον εντερικού-τύπου γαστρικό καρκίνο, στην εντερική μετάπλαση, και στο αδένωμα του στομάχου, αλλά όχι στο καρκίνωμα διάχυτου τύπου (Chen et al., 2011). Υπερέκφραση του c-erbB2 υποδοχέα είναι πιο συχνή σε εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνωμα, ενώ σε διάχυτου τύπου παρατηρούνται ενίσχυση του c-met και παραλλαγές στο μονοπάτι FGFR2 / ErbB3/P13 κινάσης (Kuniyasu et al., 1992).

2.1.7

ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

Μεταλλάξεις σε μια σειρά ογκοκατασταλτικών γονιδίων έχουν παρατηρηθεί στην παθογένεση του καρκίνου του στομάχου. Το P53 γονίδιο αδρανοποιείται συχνά σε γαστρικά καρκινώματα, καθώς και σε πρόδρομες βλάβες από LOH (Yamashita et al. 2011). GC-AT μεταθέσεις του P53 γονιδίου είναι συχνές σε διάχυτου τύπου γαστρικό καρκίνωμα και προκαλούνται από καρκινογόνες N-νιτροζαμίνες που παράγονται από αμίνες και νιτρικά τα οποία προσλαμβάνονται με την τροφή (Yokozaki et al., 1992). LOH και μεταλλάξεις του γονιδίου PTEN στην περιοχή 10q23.31 παρατηρήθηκαν σε γαστρικό καρκίνο καθώς και σε προκαρκινικές αλλοιώσεις (Wen et al., 2010). Το RUNX3, ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, εμπλέκεται επίσης στην πολύπλοκη διαδικασία της γαστρικής ογκογένεσης (Βογιατζή et al., 2006). Υπερμεθυλίωση του RUNX3 παρατηρείται σε χρόνια γαστρίτιδα, εντερική μετάπλαση, και σε γαστρικά αδενώματα (Li et al., 2002). Υπερμεθυλίωση του πυρηνικού β-υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος έχει τεκμηριωθεί σε γαστρικό καρκίνωμα εντερικού τύπου, αλλά όχι στο διάχυτου τύπου (Hayashi et al., 2001).

2.1.8

ΜΕΘΥΛΙΩΣΗ ΤΟΥ DNA

Η μεθυλίωση του DNA είναι ένας επιγενετικός μηχανισμός της μεταγραφικής ρύθμισης με συμμετοχή στην απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων ή της έκφρασης των ογκογονιδίων (Laird 2003). Από το πρώτο άρθρο του Fang το 1996 στο οποίο περιγράφει υπομεθυλίωση του DNA του c-myc και c-Ha-ras στον γαστρικό καρκίνο, έχουν δημοσιευθεί περισσότερες από 550 μελέτες σχετικά με τη συμμετοχή της μεθυλίωσης του DNA στην ανάπτυξη του γαστρικού καρκίνου. Ως αποτέλεσμα, έχουν αναφερθεί η παρουσία και οι λειτουργικές συνέπειες της μη φυσιολογικής μεθυλίωσης του DNA σε περισσότερα από 100 γονίδια στον γαστρικό καρκίνο (Tamura 2006, Fan et al., 2011). Η σχέση μεταξύ της παθολογικής μεθυλίωσης του DNA και της H. pylori λοίμωξης (Nardone et al., 2004, Usijima et al., 2006) και η συμμετοχή της σε προκαρκινικές αλλοιώσεις του γαστρικού επιθηλίου και στην εξέλιξη σε καρκίνωμα (Usijima et al., 2007, Castellvi-Bel, 2006) είναι ολοένα και πιο τεκμηριωμένη και αναδεικνύει τον ρόλο της στη γαστρική καρκινογένεση.

2.1.9

ΑΠΟΠΤΩΣΗ

Ένα σημαντικό γνώρισμα των καρκινικών όγκων είναι η απώλεια της ευαισθησίας στην απόπτωση. Στο καρκίνωμα του στομάχου, έχει παρατηρηθεί σημαντική απορρύθμιση του συστήματος BAX/BCL2. Αυτό χαρακτηρίζεται κυρίως από μια εκσεσημασμένη υπερέκφραση του BCL2. Επιπλέον, στους σποραδικούς γαστρικούς καρκίνους η κασπάση 10, μια

εισαγωγική κασπάση που μεσολαβεί στη μεταφορά σήματος από τους υποδοχείς "θανάτου" στις εκτελεστικές κασπάσες, επηρεάζεται από απενεργοποιητικές μεταλλάξεις (15%) ή απώλεια της ετεροζυγωτίας (3%). Οι μη μεταστατικοί γαστρικοί όγκοι δείχνουν υψηλότερα επίπεδα αποπτωτικών σημάτων όπως η πρωτεΐνη ssDNA, η οποία συσχετίζεται με υψηλότερους ρυθμούς απόπτωσης. Η έκφραση των Bcl2 και p53 αποδείχθηκε ότι είναι χαμηλότερη σε μη μεταστατικά καρκινώματα, συγκρινόμενη με μεταστατικά. Μεταλλάξεις του p53, που οδηγούν σε απώλεια λειτουργικότητας, όσον αφορά στο προαποπτωτικό της αποτέλεσμα, θα μπορούσαν να εξηγήσουν την αυξημένη έκφραση στους μεταστατικούς καρκίνους. Όπως ήδη αναφέρθηκε, ο παράγοντας Siah-1 επάγεται από την p53 και προωθεί την απόπτωση. Μεταλλάξεις του Siah-1 στον γαστρικό καρκίνο φαίνεται να οδηγούν σε αποτυχία την προαγωγή της απόπτωσης (Konturek et al., 2001).

2.1.10

ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

Προαπαιτούμενο για την επέκταση ενός συμπαγούς όγκου πέρα είναι η νεοαγγείωση μέσω της επαγωγής της αγγειογένεσης. Η αύξηση του μεγέθους προαπαιτεί την ενεργοποίηση ενός αγγειογενετικού διακόπτη. Αυτό συχνά επιτυγχάνεται διαταράσσοντας την τοπική ισορροπία μεταξύ προ-αγγειογενετικών και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων. Οι καρκινικοί όγκοι συχνά υπερεκφράζουν προ-αγγειογενετικούς παράγοντες όπως ο VEGF οι οποίοι προάγουν την αγγειογένεση. Στα γαστρικά καρκινώματα η έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) συχνά αυξάνεται. Επιπλέον, υπερέκφραση του VEGF σχετίζεται με λεμφαδενικές μεταστάσεις. Αυτό μπορεί να είναι συνέπεια των μεταλλάξεων του p53 στα γαστρικά καρκινώματα με δεδομένο ότι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες το p53 προκαλεί καθοδική ρύθμιση της έκφρασης του VEGF καταστέλλοντας επομένως την αγγειογένεση. Υπερέκφραση του παράγοντα Rac 1, όπως παρατηρείται στα πρωτοπαθή γαστρικά καρκινώματα μπορεί επίσης να συνεισφέρει στην ενεργοποίηση του διακόπτη. Επομένως καταστολή του Rac 1 σε γαστρικές καρκινικές κυτταρικές σειρές έχει σαν αποτέλεσμα την προς τα κάτω ρύθμιση των VEGF και HIF-1α (επαγωγή της αγγειογένεσης) και προς τα πάνω ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων p53 και VHL (αναστολείς της αγγειογένεσης και ογκοκατασταλτικοί παράγοντες) (Bouck et al., 1996, Xue et al., 2004).

2.2

ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

Η γαστρική ογκογένεση, όπως ειπώθηκε προηγουμένως, θεωρείται πολυπαραγοντική, πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία, διερχόμενη το φάσμα της φλεγμονής, της ατροφίας - εντερικής μετάπλασης και της επιθηλιακής δυσπλασίας και χαρακτηρίζεται από προοδευτική αποδιαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων του γαστρικού βλεννογόνου. Στο φάσμα των μορφολογικών αλλοιώσεων η επιθηλιακή δυσπλασία είναι η πρώτη μικροσκοπικώς αναγνωρίσιμη αλλοίωση στη νεοπλασματική διαδικασία. Αποτελεί νεοπλασματική αλλοίωση συνώνυμη με τη μη διηθητική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία - επιθηλιακή ατυπία και μορφολογικά χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής και ανώμαλη επιθηλιακή διαφοροποίηση. Τα τελευταία 15-20 χρόνια μοριακές μελέτες απεκάλυψαν γονοτυπικές ανωμαλίες κοινές στην επιθηλιακή δυσπλασία και στο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα και ως εκ τούτου το δυσπλαστικό επιθήλιο με βάση τις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις και το μεταλλαγμένο μοριακό προφίλ ταξινομούνται πλέον ως νεοπλασματικά. Λαμβάνοντας υπόψη τις φαινοτυπικές και γονοτυπικές ομοιότητες μεταξύ επιθηλιακής δυσπλασίας και προχωρημένης νεοπλασίας, η διαφορά ευρίσκεται στην ιστολογική απόδειξη της διηθητικής αναπτύξης. Η επιθηλιακή δυσπλασία αναπτύσσεται συνήθως σε βλεννογονικό επιθήλιο με

εντερική μετάπλαση, σε επίπεδο βλεννογόνο (μη πολυποειδής επιθηλιακή δυσπλασία) ή σε πολύποδες (γαστρικά αδενώματα). Παθολογοανατόμοι με ειδικό ενδιαφέρον, τόσο στις δυτικές χώρες όσο και στην Ιαπωνία, έχουν προτείνει διάφορες ταξινομήσεις των προκαρκινωματιδών αλλοιώσεων. Ωστόσο, η ύπαρξη διαφορετικών ταξινομήσεων και κυρίως οι διαφορές μεταξύ Δυτικών και Ιαπώνων παθολογοανατόμων οδήγησε στην εκπόνηση δύο διεθνών ταξινομήσεων το 1998 (Vienna, Padova). Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στις διαφορές των κριτηρίων. Σύμφωνα με τους πρώτους, η διηθητική ανάπτυξη χαρακτηρίζει το αδενοκαρκίνωμα, ενώ για τους δεύτερους αρκεί η νεοπλασματική φύση των επιθηλιακών κυττάρων (Genta et al., 1999).

Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia

1. Κατηγορία 1

Βλεννογόνος αρνητικός για νεοπλασία/δυσπλασία

2. Κατηγορία 2

Βλεννογόνος ακαθόριστος για νεοπλασία/δυσπλασία

3. Κατηγορία 3

Μη διηθητική χαμηλόβαθμη νεοπλασία

(χαμηλόβαθμο αδένωμα/δυσπλασία)

4. Κατηγορία 4

Μη διηθητική υψηλόβαθμη νεοπλασία

4.1 Υψηλόβαθμο αδένωμα/δυσπλασία

4.2 Μη διηθητικό καρκίνωμα (καρκίνωμα in situ)

4.3 Υποψία διηθητικού καρκινώματος

5. Κατηγορία 5

Διηθητική νεοπλασία

5.1 Ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα

5.2 Υποβλεννογονικό καρκίνωμα ή βαθύτερη διήθηση

Padova International Classification - WHO 2000

Βλεννογόνος αρνητικός για δυσπλασία

1.0 Φυσιολογικός

1.1 Αντιδραστική βοθητική υπερπλασία

1.2 Εντερική μετάπλαση (EM)

1.2.1 EM πλήρους τύπου

1.2.2 EM ατελούς τύπου

Βλεννογόνος ακαθόριστος για δυσπλασία

2.1 Υπέρμετρη βοθριακή υπερπλασία

2.2 EM με υπέρμετρη υπερπλασία

Μη διηθητική νεοπλασία (επίπεδη ή αδένωμα)

3.1 Χαμηλόβαθμη

3.2 Υψηλόβαθμη

3.2.1 Ύποπτο ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα

3.2.2 Ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα

Βλεννογόνος ύποπτος για διηθητικό καρκίνωμα

Διηθητικό αδenoκαρκίνωμα

Η ταξινόμηση της Padova υιοθετήθηκε από την WHO το 2000. Η αντικατάσταση του όρου επιθηλιακή δυσπλασία με τον όρο μη διηθητική νεοπλασία δίνει έμφαση στη βιολογική μετατροπή/αποδιαφοροποίηση του γαστρικού επιθηλίου μέχρι την ανάπτυξη του διηθητικού καρκινώματος. Η αντιδραστική βοθριακή υπερπλασία συνιστά αντίδραση σε μιτογόνο ερεθισμό (Hp, χημικό αίτιο) και παρατηρείται σε έλκη, διαβρώσεις, γαστρικά κολοβώματα. Ιστολογικώς παρατηρούνται διατήρηση αρχιτεκτονικής, επιμήκυνση-ελίκωση βοθρίων, αναγεννητική επιθηλιακή υπερπλασία, αύξηση μεγέθους πυρήνων χωρίς ατυπία, μιτώσεις, βλεννοπενία και φλεγμονή. Η εντερική μετάπλαση, χωρίς να θεωρείται νεοπλασματική αλλοίωση, αυξάνει μακροπρόθεσμα τον κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος. Διακρίνουμε την πλήρους τύπου (τύπου I - μειωμένη έκφραση γαστρικών βλεννών MUC1, MUC5AC, MUC6 και έκφραση εντερικής βλέννης MUC2) και την ατελούς τύπου (τύπους II και III - συνέκφραση γαστρικών βλεννών με MUC2) εντερική μετάπλαση. Πολλές φορές οι δύο τύποι συνυπάρχουν, ενώ η ατελής ανευρίσκεται συχνά σε παρακείμενες θέσεις επιθηλιακής δυσπλασίας ή αδenoκαρκινώματος. Ο όρος ακαθόριστη επιθηλιακή δυσπλασία χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις που ο παθολογοανατόμος δυσκολεύεται να αποφασίσει κατά πόσον η αλλοίωση είναι νεοπλασματική ή όχι. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν το βιοπτικό υλικό είναι ανεπαρκές ή όταν οι ιστολογικές αλλοιώσεις είναι αμφίβολες. Στην περίπτωση αυτή συνιστάται η επανάληψη των βιοψιών, ενίοτε και μετά από την άρση του πιθανού αιτίου (Hp, ΜΣΑΦ). Η χαμηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία χαρακτηρίζεται από ήπια διαταραχή της αρχιτεκτονικής, υπερπλασία, διακλάδωση, διάταση των αδενίων και θηλώδη ανάπτυξη. Παρατηρείται μειωμένη διαφοροποίηση του επιφανειακού επιθηλίου με συνοδό βλεννοπενία των κυλινδρικών κυττάρων και λίγα ή απόντα καλυκοειδή κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν επιμήκυνση, ψευδοστιβάδωση, αύξηση της σχέσης πυρήνα/κυτταροπλάσματος και χαμηλού βαθμού μιτωτική δραστηριότητα σε όλο το μήκος των αδενικών δομών με επέκταση της αναγεννητικής ζώνης. Η υψηλόβαθμη μη διηθητική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία χαρακτηρίζεται από έντονη διαταραχή της αρχιτεκτονικής, με αδenoματώδες πρότυπο ανάπτυξης, ανώμαλες διακλαδώσεις και θηλώδη ανάπτυξη. Επίσης παρατηρείται απουσία διαφοροποίησης στην επιφάνεια και έντονη βλεννοπενία με απόντα καλυκοειδή κύτταρα. Οι πυρήνες παρουσιάζουν επιμήκυνση, ψευδοστιβάδωση, απώλεια

προσανατολισμού, αύξηση της σχέσης προς το κυτταρόπλασμα, εμφανή πυρήνια, υψηλού βαθμού μιτωτική δραστηριότητα σε όλο το μήκος των αδενικών δομών και άτυπες μιτώσεις.

Οι υπερπλαστικοί πολύποδες αποτελούν το 75% έως 90% όλων των γαστρικών πολυπόδων (Jarvis et al. 1985). Προέρχονται από υπερπλασία των βοθρίων, η οποία συχνά συνοδεύει την ατροφική γαστρίτιδα, του τύπου της πολυεστιακής ή της αυτοάνοσης. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν στη γαστρική πλευρά γαστρεντεροστομίας. Οι ασθενείς με υπερπλαστικούς πολύποδες έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου αλλά ο καρκίνος πολύ σπάνια εξελίσσεται. Συνήθως είναι παράπλευρο αποτέλεσμα της χρόνιας γαστρίτιδας, η οποία αποτελεί το υπόβαθρο της καρκινογένεσης. Στις σπάνιες περιπτώσεις όπου το καρκίνωμα αναπτύσσεται σε έδαφος υπερπλαστικού πολύποδα, προηγείται η εμφάνιση δυσπλασίας.

Τα γαστρικά αδενώματα είναι λιγότερο συχνά από τους υπερπλαστικούς πολύποδες και αντίθετα από τα αδενώματα του παχέος εντέρου είναι ασυνήθη επί απουσίας του συνδρόμου FAP (Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση). Μπορεί να είναι επίπεδα ή έμμισχα. Μια ενδοσκοπική μελέτη σε υψηλού κινδύνου Κορεάτες ασθενείς εντόπισε ότι το 74,5% αυτών των αλλοιώσεων αναπτύχθηκαν στο περιφερικό τριτημόριο του στομάχου. Εστίες κακοήθειας βρέθηκαν στο 6,7% των αδενωμάτων και όλες εκτός από μία εμφανίστηκαν στον περιφερικό στόμαχο (Park et al., 2001). Οι γαστρικοί πολύποδες και οι πολύποδες παχέος εντέρου μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά. Μακροσκοπικά έχουν λοβώτη επιφάνεια και συχνά καλύπτονται από έναν ερυθρό, βελούδινης υφής βλεννογόνο. Το αδενωμάτωδες επιθήλιο καταλαμβάνει την βλεννογονική επιφάνεια και τα βοθρία. Καθώς αυξάνεται ο βαθμός δυσπλασίας αναγνωρίζεται κυτταρική στιβάδωση, προοδευτική απώλεια του προσανατολισμού και κυτταρικός συνωστισμός. Οι πυρήνες απαντώνται στην επιφάνεια του επιθηλίου. Λαχνωτή διαμόρφωση μπορεί να κυριαρχεί στις μεγαλύτερες βλάβες. Αν τραυματιστούν τα αδενώματα μπορεί να εμφανίσουν στην επιφάνεια αλλοιώσεις, ομοιάζουσες με εκείνες των υπερπλαστικών πολύποδων. Τα γαστρικά αδενώματα παρουσιάζουν δυσπλαστικά κύτταρα πολλών τύπων, συμπεριλαμβανομένων εντεροκυττάρων, καλικοειδών κυττάρων, ενδοκρινικών κυττάρων και κυττάρων Paneth. Σύμφωνα με την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) τα γαστρικά αδενώματα υποδιαιρούνται σε τρεις κατηγορίες: σωληνώδη, λαχνωτά, και σωληνωλαχνωτά. Σε αντίθεση οι Ιάπωνες συγγραφείς αναγνωρίζουν δύο τύπους αδενωμάτων, τα προβάλλοντα και τα επίπεδα (depressed) (Tamei et al., 2006). Τα επίπεδα αδενώματα είναι σημαντικά μεγαλύτερα και εμφανίζουν συχνότερα εστίες υψηλόβαθμης δυσπλασίας. Οδοντωτά αδενώματα έχουν επίσης παρατηρηθεί στο στόμαχο, ωστόσο είναι πολύ σπάνια για να γνωρίζουμε εάν η συγκεκριμένη μορφολογία αντικατοπτρίζει υποκείμενες γενετικές ανωμαλίες, όπως ισχύει για τις αντίστοιχες βλάβες του παχέος εντέρου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Corso G, Seruca R, Roviello F. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. *Ann Ital Chir.* 2012;83:172–176.
2. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012;13:2–9.
3. Houghton J, Wang TC. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. *Gastroenterology.* 2005;128:1567–1578.
4. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol.* 2006;12:2991–2999.
5. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001;345:784–789.
6. Schistosomes , liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1–241.
7. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:479–486.
8. Kim SS, Ruiz VE, Carroll JD, Moss SF. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett.* 2011;305:228–238.
9. Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 2008;134:306–323.
10. Hofman P, Waidner B, Hofman V, Bereswill S, Brest P, Kist M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2004;9 Suppl 1:15–22.
11. Wroblewski LE, Shen L, Ogden S, Romero-Gallo J, Lapierre LA, Israel DA, Turner JR, Peek RM. *Helicobacter pylori* dysregulation of gastric epithelial tight junctions by urease-mediated myosin II activation. *Gastroenterology.* 2009;136:236–246.
12. Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Mogami S, Hibi T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;50:35–39.
13. Yao Y, Tao H, Park DI, Sepulveda JL, Sepulveda AR. Demonstration and characterization of mutations induced by *Helicobacter pylori* organisms in gastric epithelial cells. *Helicobacter.* 2006;11:272–286.
14. Perrin D, Ruskin HJ, Niwa T. Cell type-dependent, infection-induced, aberrant DNA methylation in gastric cancer. *J Theor Biol.* 2010;264:570–577.
15. Hatakeyama M. Oncogenic mechanisms of the *Helicobacter pylori* CagA protein. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:688–694.
16. Yang ZM, Chen WW, Wang YF. Gene expression profiling in gastric mucosa from *Helicobacter pylori*-infected and uninfected patients undergoing chronic superficial gastritis. *PLoS One.* 2012;7:e33030.
17. Krejs GJ. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Dig Dis.* 2010;28:600–603.

18. Berretta M, Cappellani A, Lleshi A, Di Vita M, Lo Menzo E, Bearz A, Galvano F, Spina M, Malaguarnera M, Tirelli U, et al. The role of diet in gastric cancer: still an open question. *Front Biosci.* 2012;17:1640–1647.
19. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10:75–83.
20. Park B, Shin A, Park SK, Ko KP, Ma SH, Lee EH, Gwack J, Jung EJ, Cho LY, Yang JJ, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control.* 2011;22:1497–1502.
21. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr.* 2012:Epub ahead of print.
22. Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. *Br J Cancer.* 2004;90:128–134.
23. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2204–2213.
24. Velmurugan B, Mani A, Nagini S. Combination of S-allylcysteine and lycopene induces apoptosis by modulating Bcl-2, Bax, Bim and caspases during experimental gastric carcinogenesis. *Eur J Cancer Prev.* 2005;14:387–393.
25. Kim DJ, Ahn B, Han BS, Tsuda H. Potential preventive effects of *Chelidonium majis* L. (Papaveraceae) herb extract on glandular stomach tumor development in rats treated with N-methyl-N'-nitro-N nitrosoguanidine (MNNG) and hypertonic sodium chloride. *Cancer Lett.* 1997;112:203–208.
26. Suzuki H, Iijima K, Scobie G, Fyfe V, McColl KE. Nitrate and nitrosative chemistry within Barrett's oesophagus during acid reflux. *Gut.* 2005;54:1527–1535.
27. Mitacek EJ, Brunnemann KD, Suttajit M, Caplan LS, Gagna CE, Bhothisuwan K, Siriamornpun S, Hummel CF, Ohshima H, Roy R, et al. Geographic distribution of liver and stomach cancers in Thailand in relation to estimated dietary intake of nitrate, nitrite, and nitrosodimethylamine. *Nutr Cancer.* 2008;60:196–203.
28. Liu C, Russell RM. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev.* 2008;66:237–249.
29. Jedrychowski W. Contribution of epidemiology in Poland for better understanding of the natural history of diseases in gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol.* 2003;54 Suppl 3:245–261.
30. Wogan GN, Hecht SS, Felton JS, Conney AH, Loeb LA. Environmental and chemical carcinogenesis. *Semin Cancer Biol.* 2004;14:473–486.
31. Zaridze D, Borisova E, Maximovitch D, Chkhikvadze V. Alcohol consumption, smoking and risk of gastric cancer: case-control study from Moscow, Russia. *Cancer Causes Control.* 2000;11:363–371.
32. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2007;120:128–132.

33. Manoharan S, Kavitha K, Nagini S. Role of life-style on plasma and erythrocyte membrane lipid profile in gastric cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* 1997;41:62–66.
34. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC) *Int J Cancer.* 2003;107:629–634.
35. Smyth EC, Capanu M, Janjigian YY, Kelsen DK, Coit D, Strong VE, Shah MA. Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2088–2094.
36. McCready DR, Clark L, Cohen MM. Cigarette smoking reduces human gastric luminal prostaglandin E2. *Gut.* 1985;26:1192–1196.
37. González CA, López-Carrillo L. Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45:6–14.
38. Bevan S, Houlston RS. Genetic predisposition to gastric cancer. *QJM.* 1999;92:5–10.
39. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pukkala E, Skytthe A, Hemminki K. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000;343:78–85.
40. Krstev S, Dosemeci M, Lissowska J, Chow WH, Zatonski W, Ward MH. Occupation and risk of stomach cancer in Poland. *Occup Environ Med.* 2005;62:318–324.
41. Straif K, Keil U, Taeger D, Holthenrich D, Sun Y, Bungers M, Weiland SK. Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos, and talc and mortality from stomach, lung, and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers. *Am J Epidemiol.* 2000;152:297–306.
42. Santibañez M, Alguacil J, de la Hera MG, Navarrete-Muñoz EM, Llorca J, Aragonés N, Kauppinen T, Vioque J. Occupational exposures and risk of stomach cancer by histological type. *Occup Environ Med.* 2012;69:268–275.
43. Kreuzer M, Straif K, Marsh JW, Dufey F, Grosche B, Nosske D, Sogl M. Occupational dust and radiation exposure and mortality from stomach cancer among German uranium miners, 1946-2003. *Occup Environ Med.* 2012;69:217–223.
44. Wu WK, Cho CH, Lee CW, Fan D, Wu K, Yu J, Sung JJ. Dysregulation of cellular signaling in gastric cancer. *Cancer Lett.* 2010;295:144–153.
45. Yamashita K, Sakuramoto S, Watanabe M. Genomic and epigenetic profiles of gastric cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. *Surg Today.* 2011;41:24–38.
46. Nishimura T. Total number of genome alterations in sporadic gastrointestinal cancer inferred from pooled analyses in the literature. *Tumour Biol.* 2008;29:343–350.
47. Hudler P. Genetic aspects of gastric cancer instability. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:761909.
48. Buffart TE, Carvalho B, Hopmans E, Brehm V, Kranenbarg EK, Schaaïj-Visser TB, Eijk PP, van Grieken NC, Ylstra B, van de Velde CJ, et al. Gastric cancers in young and elderly patients show different genomic profiles. *J Pathol.* 2007;211:45–51.

49. Tsukamoto Y, Uchida T, Karnan S, Noguchi T, Nguyen LT, Tanigawa M, Takeuchi I, Matsuura K, Hijiya N, Nakada C, et al. Genome-wide analysis of DNA copy number alterations and gene expression in gastric cancer. *J Pathol.* 2008;216:471–482.
50. Panani AD. Cytogenetic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications. *Cancer Lett.* 2008;266:99–115.
51. Ling ZQ, Tanaka A, Li P, Nakayama T, Fujiyama Y, Hattori T, Sugihara H. Microsatellite instability with promoter methylation and silencing of hMLH1 can regionally occur during progression of gastric carcinoma. *Cancer Lett.* 2010;297:244–251.
52. Oliveira C, Seruca R, Seixas M, Sobrinho-Simões M. The clinicopathological features of gastric carcinomas with microsatellite instability may be mediated by mutations of different “target genes”: a study of the TGFbeta RII, IGFII R, and BAX genes. *Am J Pathol.* 1998;153:1211–1219.
53. Nakatsuru S, Yanagisawa A, Ichii S, Tahara E, Kato Y, Nakamura Y, Horii A. Somatic mutation of the APC gene in gastric cancer: frequent mutations in very well differentiated adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma. *Hum Mol Genet.* 1992;1:559–563.
54. Chen HC, Chen HJ, Khan MA, Rao ZZ, Wan XX, Tan B, Zhang DZ. Genetic mutations of p53 and k-ras in gastric carcinoma patients from Hunan, China. *Tumour Biol.* 2011;32:367–373.
55. Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y, Yokozaki H, Ito H, Tahara E. Frequent amplification of the c-met gene in scirrhous type stomach cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992;189:227–232.
56. Mattioli E, Vogiatzi P, Sun A, Abbadessa G, Angeloni G, D’Ugo D, Trani D, Gaughan JP, Vecchio FM, Cevenini G, et al. Immunohistochemical analysis of pRb2/p130, VEGF, EZH2, p53, p16(INK4A), p27(KIP1), p21(WAF1), Ki-67 expression patterns in gastric cancer. *J Cell Physiol.* 2007;210:183–191.
57. Yokozaki H, Kuniyasu H, Kitadai Y, Nishimura K, Todo H, Ayhan A, Yasui W, Ito H, Tahara E. p53 point mutations in primary human gastric carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992;119:67–70.
58. Wen YG, Wang Q, Zhou CZ, Qiu GQ, Peng ZH, Tang HM. Mutation analysis of tumor suppressor gene PTEN in patients with gastric carcinomas and its impact on PI3K/AKT pathway. *Oncol Rep.* 2010;24:89–95.
59. Vogiatzi P, De Falco G, Claudio PP, Giordano A. How does the human RUNX3 gene induce apoptosis in gastric cancer Latest data, reflections and reactions. *Cancer Biol Ther.* 2006;5:371–374.
60. Li QL, Ito K, Sakakura C, Fukamachi H, Inoue K, Chi XZ, Lee KY, Nomura S, Lee CW, Han SB, et al. Causal relationship between the loss of RUNX3 expression and gastric cancer. *Cell.* 2002;109:113–124.
61. Hayashi K, Yokozaki H, Goodison S, Oue N, Suzuki T, Lotan R, Yasui W, Tahara E. Inactivation of retinoic acid receptor beta by promoter CpG hypermethylation in gastric cancer. *Differentiation.* 2001;68:13–21.
62. Bani-Hani KE, Almasri NM, Khader YS, Sheyab FM, Karam HN. Combined evaluation of expressions of cyclin E and p53 proteins as prognostic factors for patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11:1447–1453.

63. Xiangming C, Natsugoe S, Takao S, Hokita S, Tanabe G, Baba M, Kuroshima K, Aikou T. The cooperative role of p27 with cyclin E in the prognosis of advanced gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;89:1214–1219.
64. Gao L, Nieters A, Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Eur J Hum Genet*. 2009;17:1658–1667.
65. Lee KH, Lee HE, Cho SJ, Cho YJ, Lee HS, Kim JH, Nam SY, Chang MS, Kim WH, Lee BL. Immunohistochemical analysis of cell cycle-related molecules in gastric carcinoma: prognostic significance, correlation with clinicopathological parameters, proliferation and apoptosis. *Pathobiology*. 2008;75:364–372.
66. Kang Y, Zhang J, Sun P, Shang J. Circulating cell-free human telomerase reverse transcriptase mRNA in plasma and its potential diagnostic and prognostic value for gastric cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012:Epub ahead of print.
67. Kim SH, Lee SH, Choi YL, Wang LH, Park CK, Shin YK. Extensive alteration in the expression profiles of TGF β pathway signaling components and TP53 is observed along the gastric dysplasia-carcinoma sequence. *Histol Histopathol*. 2008;23:1439–1452.
68. Xue H, Lin B, Ni P, Xu H, Huang G. Interleukin-1B and interleukin-1 RN polymorphisms and gastric carcinoma risk: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1604–1617.
69. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, Butterfield YS, Jeyes J, Schinas J, Bacani J, 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;41:508–517.
70. Morris LE, Bloom GS, Frierson HF, Powell SM. Nucleotide variants within the IQGAP1 gene in diffuse-type gastric cancers. *Genes Chromosomes Cancer*. 2005;42:280–286.
71. Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:69–79.
72. Gretschel S, Astrosini Ch, Vieth M, Jöns T, Tomov T, Höcker M, Schlag PM, Kemmner W. Markers of tumour angiogenesis and tumour cells in bone marrow in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol*. 2008;34:642–647.
73. Lee BL, Kim WH, Jung J, Cho SJ, Park JW, Kim J, Chung HY, Chang MS, Nam SY. A hypoxia-independent up-regulation of hypoxia-inducible factor-1 by AKT contributes to angiogenesis in human gastric cancer. *Carcinogenesis*. 2008;29:44–51.
74. Ma YY, Tao HQ. Microribonucleic acids and gastric cancer. *Cancer Sci*. 2012;103:620–625.
75. Peng S, Kuang Z, Sheng C, Zhang Y, Xu H, Cheng Q. Association of microRNA-196a-2 gene polymorphism with gastric cancer risk in a Chinese population. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2288–2293.
76. Matsushima K, Isomoto H, Inoue N, Nakayama T, Hayashi T, Nakayama M, Nakao K, Hirayama T, Kohno S. MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Int J Cancer*. 2011;128:361–370.

77. Ando T, Yoshida T, Enomoto S, Asada K, Tatematsu M, Ichinose M, Sugiyama T, Ushijima T. DNA methylation of microRNA genes in gastric mucosae of gastric cancer patients: its possible involvement in the formation of epigenetic field defect. *Int J Cancer*. 2009;124:2367–2374.
78. Aoki M, Yamamoto K, Noshiro H, Sakai K, Yokota J, Kohno T, Tokino T, Ishida S, Ohyama S, Ninomiya I, et al. A full genome scan for gastric cancer. *J Med Genet*. 2005;42:83–87.
79. Cui J, Li F, Wang G, Fang X, Puett JD, Xu Y. Gene-expression signatures can distinguish gastric cancer grades and stages. *PLoS One*. 2011;6:e17819.
80. Sun Y, Li JY, He JS, Zhou LX, Chen K. Tissue microarray analysis of multiple gene expression in intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma of the stomach. *Histopathology*. 2005;46:505–514.
81. Milne AN, Sitarz R, Carvalho R, Carneiro F, Offerhaus GJ. Early onset gastric cancer: on the road to unraveling gastric carcinogenesis. *Curr Mol Med*. 2007;7:15–28.
82. Yoshihara T, Kadota Y, Yoshimura Y, Tatano Y, Takeuchi N, Okitsu H, Umemoto A, Yamauchi T, Itoh K. Proteomic alteration in gastric adenocarcinomas from Japanese patients. *Mol Cancer*. 2006;5:75.
83. Kanwal R, Gupta S. Epigenetic modifications in cancer. *Clin Genet*. 2012;81:303–311.
84. Park SY, Kook MC, Kim YW, Cho NY, Jung N, Kwon HJ, Kim TY, Kang GH. CpG island hypermethylator phenotype in gastric carcinoma and its clinicopathological features. *Virchows Arch*. 2010;457:415–422.

3.ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

3.1

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (WHO 2010) ορίζει τα γαστρικά καρκινώματα ως κακοήθεις επιθηλιακούς όγκους του γαστρικού βλεννογόνου με αδενική διαφοροποίηση και εξαιρεί από αυτά τους όγκους της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Από τις διάφορες ταξινομήσεις που έχουν προταθεί κατά καιρούς αναφέρει τις δύο πιο συχνά χρησιμοποιούμενες, αυτές του Lauren και της WHO. Η ταξινόμηση κατά Lauren έχει αποδειχθεί χρήσιμη στην κατανόηση της φυσικής ιστορίας των καρκινωμάτων του στομάχου και κυρίως σε ότι αφορά τη συσχέτισή τους με περιβαλλοντικούς παράγοντες, επιδημιολογικές τάσεις και προκαρκινωμάτεις αλλοιώσεις. Τα καρκινώματα κατατάσσονται σε δύο κυρίως τύπους: εντερικό και διάχυτο. Οι όγκοι που έχουν εντερικού και διαχύτου τύπου στοιχεία στην ίδια περίπτωση αναλογία, ονομάζονται μικτά καρκινώματα. Η συχνότητα είναι περίπου 54% για τα εντερικού τύπου, 32% για τα διαχύτου τύπου και 15% για τα μεικτού τύπου (Polkowski W. et al., 1999). Τα διαχύτου τύπου γαστρικά καρκινώματα εμφανίζονται πιο συχνά σε γυναίκες και νεαρά άτομα (Caldas et al., 1999), ενώ τα εντερικού τύπου αδενοκαρκινώματα σχετίζονται με εντερική μετάπλαση και λοίμωξη από *Helicobacter pylori* (Kaneko et al., 2001). Καρκινώματα με δυσταξινόμητα επιμέρους ιστολογικά χαρακτηριστικά, κατατάσσονται ως απροσδιόριστα. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (2010), το καρκίνωμα του στομάχου ταξινομείται ως: αδενοκαρκίνωμα καλής-μέσης-χαμηλής διαφοροποίησης και κατηγοριοποιείται στους παρακάτω υποτύπους: **σωληνώδες, θηλώδες, βλενώδες, καρκίνωμα χαμηλής συνοχής (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος 'δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου' - signet-ring και άλλων υποτύπων), μεικτό και αδιαφοροποίητο**. Ως σπάνιοι τύποι αναφέρονται: αδενοπλακώδες, πλακώδες, μυελοειδές, ηπατοειδές και εμβρυϊκό καρκίνωμα.

Καρκινώματα εντερικού τύπου κατά Lauren

Τα καρκινώματα εντερικού τύπου χαρακτηρίζονται από αναγνωρίσιμους αδενικούς σχηματισμούς, η δε διαφοροποίησή τους κυμαίνεται συνήθως μεταξύ ανωτέρας και μέσης, μερικές φορές με στοιχείο χαμηλής διαφοροποίησης στο διηθητικό όριο. Τυπικά αναπτύσσονται σε έδαφος εντερικής μετάπλασης. Ο βλενώδης φαινότυπος αυτών των καρκινωμάτων είναι εντερικού, γαστρικού και γαστροεντερικού τύπου.

Καρκινώματα διαχύτου τύπου κατά Lauren

Τα καρκινώματα διαχύτου τύπου αποτελούνται από κύτταρα με μικρή συνοχή, τα οποία διηθούν διάχυτα το γαστρικό τοίχωμα. Τα κύτταρα συνήθως είναι μικρά και αναπτύσσονται κατά μόνας, ενώ παράλληλα μπορούν να σχηματίσουν μικρές αθροίσεις και μικροσωληνώδεις δομές. Επίσης είναι πιθανή η παρουσία μικρών ποσοτήτων εξωκυττάριας βλέννης. Η μιτωτική δραστηριότητα είναι χαμηλότερη, η δεσμοπλαστική αντίδραση πιο έκδηλη και η συνοδός φλεγμονή λιγότερο εμφανής στα διαχύτου από ότι στα εντερικού τύπου καρκινώματα. Το καρκίνωμα διαχύτου τύπου αντιστοιχεί στον υπότυπο "δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου" στην ταξινόμηση της WHO.

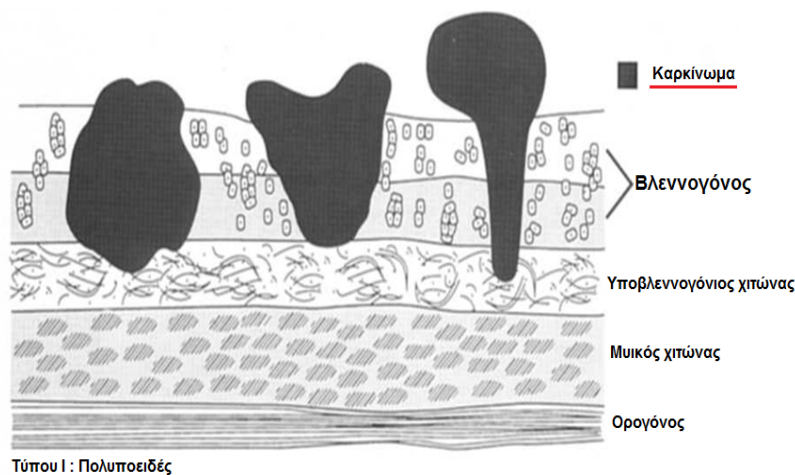
ΠΡΩΙΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ (EGC) ΚΑΙ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ

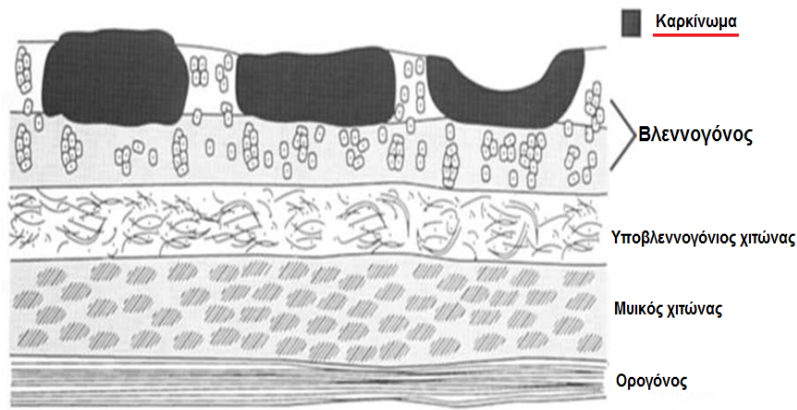
Το καρκίνωμα του στομάχου διακρίνεται σε πρώιμο (αρχόμενο-early) και σε προχωρημένο. Το πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα αναπτύσσεται στον βλεννογόνο ή και στον υποβλεννογόνο χιτώνα με ή χωρίς λεμφαδενική διήθηση. Το κύριο χαρακτηριστικό του είναι η εξαιρετική πρόγνωση, ιδιαίτερα του ενδοβλεννογονικού: 95% πενταετής επιβίωση. Λόγω της συχνής επιπήρησης και των γαστροσκοπήσεων με λήψη βιοψιών των ασθενών με δυσπλασία και ατροφική γαστρίτιδα, η διάγνωση του πρώιμου γαστρικού καρκίνου εμφανίζει αύξηση με ποσοστό 20% στη Δύση και 50% στην Ιαπωνία.

Το πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα είναι διηθητικό και πρέπει να διαχωρίζεται από το μη διηθητικό (IN SITU) καρκίνωμα, το οποίο παραμένει περιορισμένο στο καλυπτικό επιθήλιο και στο επιθήλιο των αδενίων χωρίς να διασπά τη βασική μεμβράνη. Το "IN SITU" καρκίνωμα δεν θεωρείται κλινικά καρκίνος, επειδή δεν μπορεί να δώσει μεταστάσεις (Fielding J.W. et al., 1981). Αντίθετα το αρχόμενο γαστρικό καρκίνωμα μεθίσταται στους επιχώριους λεμφαδένες σε ποσοστό 4-24% (Gebhardt C. et al., 1981). Το μέγεθος του πρώιμου καρκίνου ποικίλει από 0,5 έως 2cm, όπως και η εντόπισή του. Επίσης, ορισμένες φορές εμφανίζει πολυεστιακή ανάπτυξη, που συνδυάζεται με χειρότερη πρόγνωση (Hamilton et al., 2000). Στις μικρές ηλικίες υπερέχει στις γυναίκες, ενώ στις μεγαλύτερες στους άνδρες (Gentsch et al., 1981).

Ο Yoshimori από την Ιαπωνία σταδιοποίησε ενδοσκοπικά τον πρώιμο γαστρικό καρκίνο σε πολυποειδή I, επιφανειακό II, ελκωτικό ή εσκαμμένο III και μεικτο IV.

ΠΡΩΪΜΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ – ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ



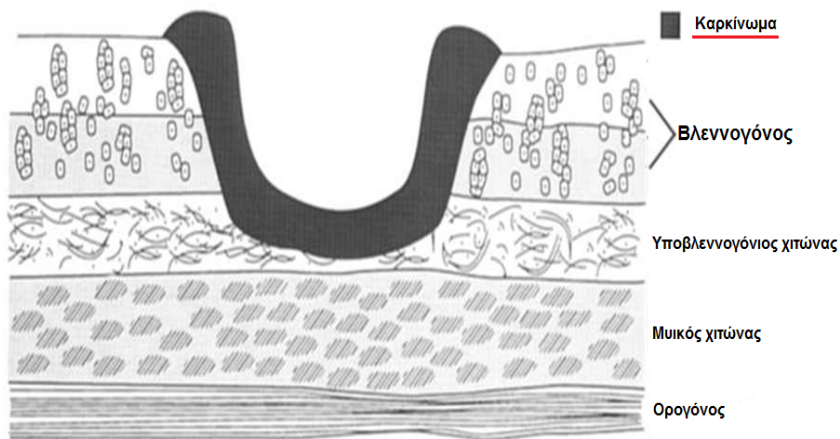


Τύπου II : Επιφανειακό

α) Επηρμένο

β) Επίπεδο

γ) Εσκαμμένο

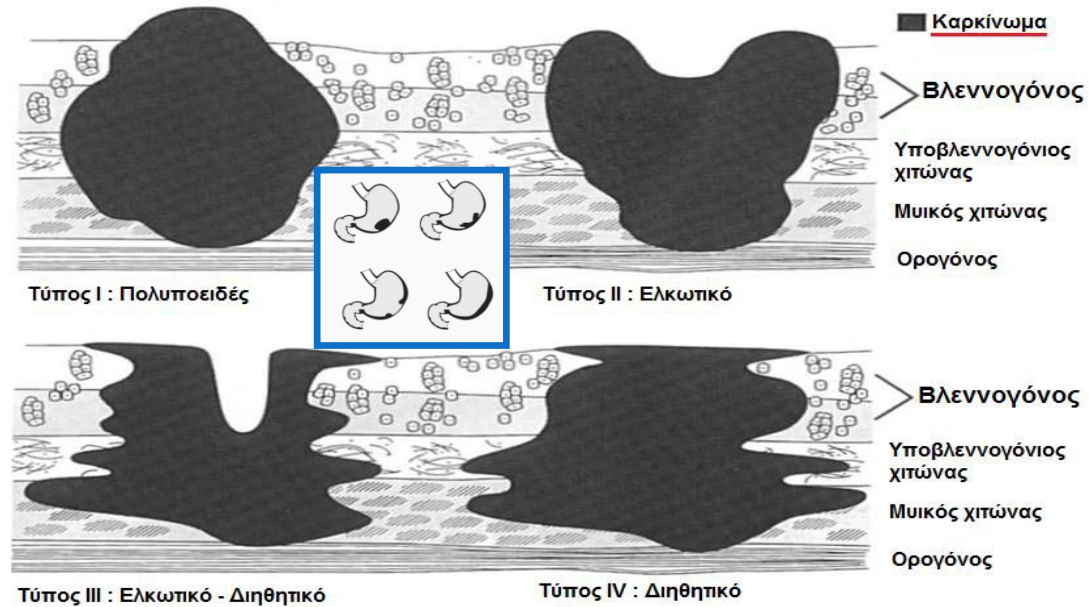


Τύπου III : Εσκαμμένο

Ο μεγάλος χρόνος ανάπτυξης του πρώιμου γαστρικού καρκίνου που μπορεί να είναι αρκετά χρόνια, τα εντυπωσιακά ποσοστά 5ετούς και 10ετούς επιβίωσης, σε αντίθεση με τα απογοητευτικά του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου, οδήγησαν ορισμένους συγγραφείς της περασμένης δεκαετίας στην υπόθεση ότι οι περισσότερες περιπτώσεις πρώιμου καρκίνου δεν είναι μια πρώιμη ή αρχική φάση του κλασικού γαστρικού καρκινώματος, αλλά ένας διαφορετικός τύπος με πολύ βραδύ ρυθμό ανάπτυξης και περιορισμένο μεταστατικό δυναμικό. Ένα μικρό ποσοστό αρχόμενου καρκίνου κατά τους συγγραφείς αυτούς, ανήκει στον πιο συνηθισμένο επιθετικό τύπο καρκίνου του στομάχου και ανακαλύπτεται τυχαία στην αρχική φάση της ανάπτυξης. Κατά όμως αυτής της άποψης είναι το γεγονός, ότι δεν υπάρχει ιστολογική διαφορά ανάμεσα στους δυο νεοπλασματικούς τύπους. Έτσι, οι περισσότεροι συγγραφείς θεωρούν σήμερα τον πρώιμο καρκίνο σαν μια «αρχόμενη» φάση του συμβατικού γαστρικού καρκινώματος (Yoshimori et al., 1984). Σε 133 περιπτώσεις πρώιμου γαστρικού καρκίνου αναφέρονται μεταστάσεις στους λεμφαδένες σε ποσοστό 12.5% (Sowa et al., 1981).

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ – BORRMAN'S – ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ

Ο προχωρημένος γαστρικός καρκίνος διακρίνεται μακροσκοπικά σε πολυποειδή I,ελκωτικό II,ελκωτικό διηθητικό III και διηθητικό IV (Borrmann).



Ο προχωρημένος γαστρικός καρκίνος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα του στομάχου ή και πέραν του γαστρικού τοιχώματος και έχει 5ετή επιβίωση 50% ή λιγότερο ανάλογα με το βάθος διήθησης (Msika et al.,2000).Ιστολογικά,ο προχωρημένος γαστρικός καρκίνος εμφανίζει συχνά αρχιτεκτονική και κυτταρολογική ετερογένεια.Η διάκριση πρώιμου και προχωρημένου γαστρικού καρκινώματος προεγχειρητικά έχει μεγάλη σημασία,καθώς η απόφαση για προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε περίπτωση προχωρημένου καρκίνου φαίνεται πως βελτιώνει την πρόγνωση και την επιβίωση(Ychou et al.,2011).

3.3

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η σταδιοποίηση του καρκίνου του στομάχου γίνεται σύμφωνα με το σύστημα TNM βάσει του οποίου η ανατομική έκταση της νόσου καθορίζεται μετά από αξιολόγηση τριών στοιχείων: της έκτασης του πρωτοπαθούς όγκου (T), της παρουσίας ή απουσίας επιχωρίων λεμφαδενικών μεταστάσεων και του αριθμού αυτών (N) και της παρουσίας ή απουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων (M) (WHO 2000).

T- Πρωτοπαθής Όγκος

TX Ο πρωτοπαθής όγκος δεν δύναται να προσδιοριστεί

To Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου

Tis Καρκίνωμα in situ: ενδοεπιθηλιακό καρκίνωμα χωρίς διήθηση του χορίου

T1 Ο όγκος διηθεί το χόριο ή τον υποβλεννογόνο χιτώνα

T2 Ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα ή τον υποορογόνο χιτώνα

T3 Ο όγκος διαπερνά τον ορογόνο(σπλαγγικό περιτόναιο) χωρίς διήθηση των παρακείμενων δομών

T4 Ο όγκος διηθεί παρακείμενες δομές

N-Επιχώριοι λεμφαδένες

NX Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν

N0 Απουσία μετάστασης στους επιχώριους λεμφαδένες

N1 Μετάσταση σε 1 έως 6 επιχώριους λεμφαδένες

N2 Μετάσταση σε 7 έως 15 επιχώριους λεμφαδένες

N3 Μετάσταση σε περισσότερους από 15 επιχώριους λεμφαδένες

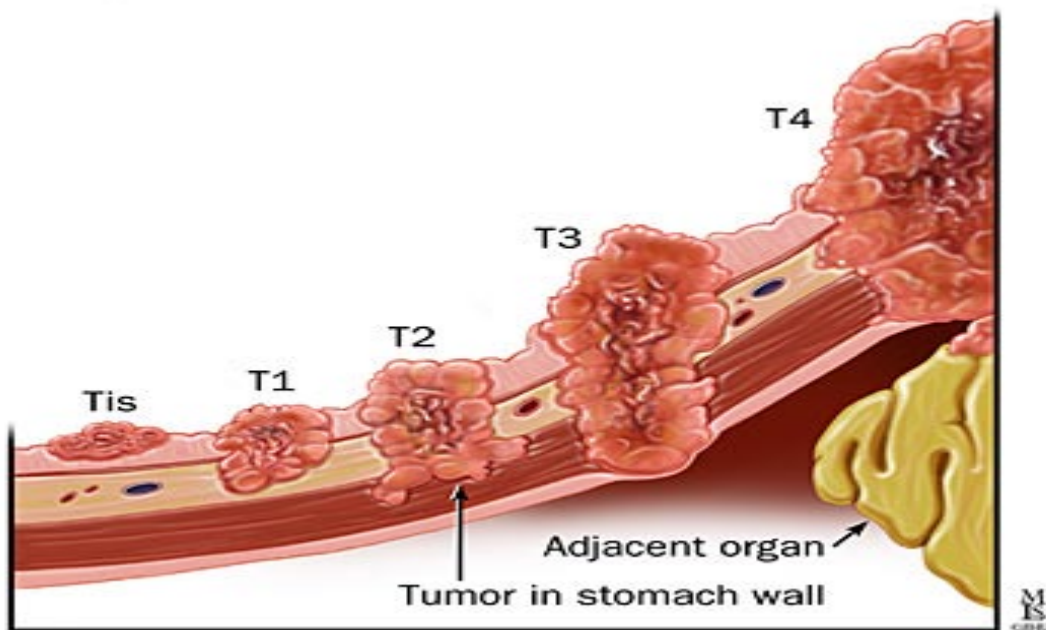
M-Απομακρυσμένες μεταστάσεις

MX Η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων δεν δύναται να εκτιμηθεί

M0 Δεν παρατηρούνται απομακρυσμένες μεταστάσεις

M1 Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

Στάδια καρκίνου του στομάχου			
Στάδιο 0	Tis	N0	M0
Στάδιο IA	T1	N0	M0
Στάδιο IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Στάδιο II	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Στάδιο IIIA	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Στάδιο IIIB	T3	N2	M0
Στάδιο IV	T4	N1, N2, N3	M0
	T1, T2, T3	N3	M0
	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1



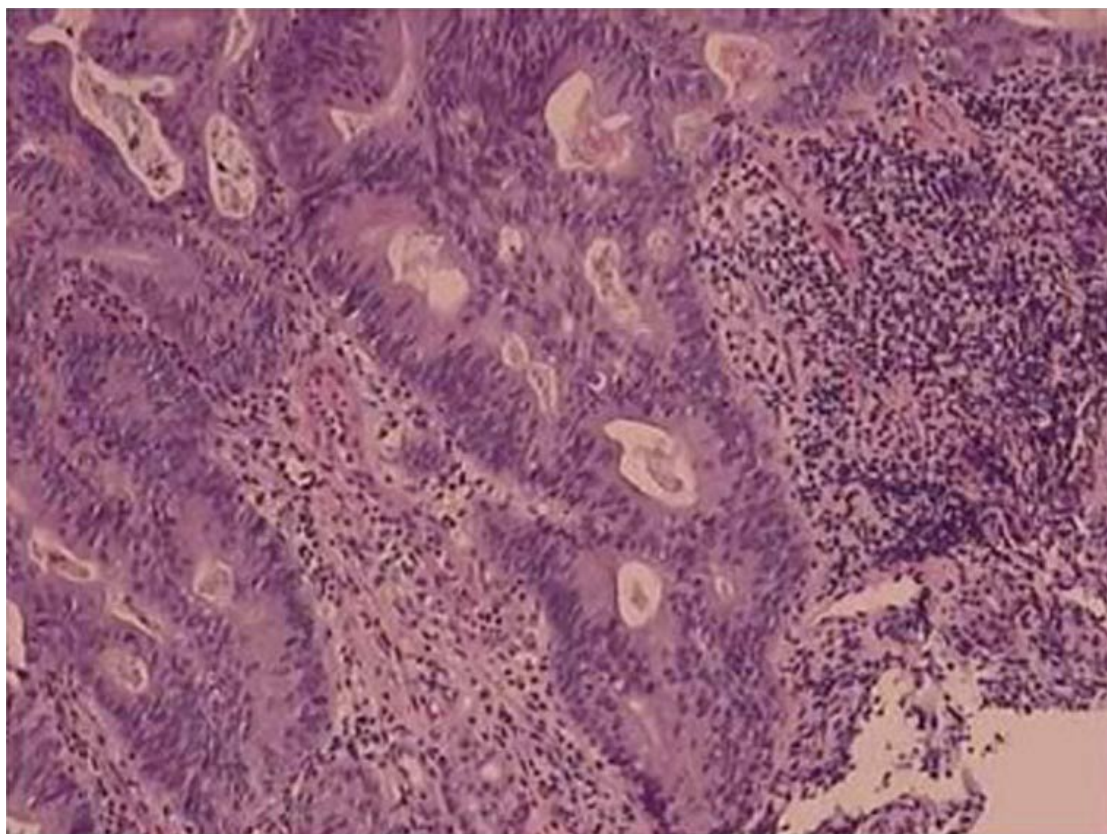
3.4

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ

Όπως προαναφέρθηκε, το 2010 ο WHO αναγνωρίζει πέντε κύρια ιστολογικά πρότυπα γαστρικού αδενοκαρκινώματος καθώς και ασυνήθιστους ιστολογικούς τύπους (Lauwers et al., 2010). Η κατάταξη γίνεται με βάση το κυρίαρχο ιστολογικό πρότυπο του καρκινώματος, ενώ συχνά συνυπάρχουν στοιχεία άλλων ιστολογικών προτύπων.

Σωληνώδεις

Το σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα είναι ο πιο κοινός ιστολογικός τύπος πρώιμου γαστρικού καρκινώματος (εικόνα 1). Τείνει να σχηματίζει πολυποειδείς όγκους, ενώ μικροσκοπικά χαρακτηρίζεται από ποικίλου μεγέθους σωληνώδεις σχηματισμούς με ακανόνιστη διάταξη, με ή χωρίς παρουσία ενδοαυλικής βλέννης. Το καρκίνωμα μπορεί να συνοδεύεται από φλεγμονώδη στοιχεία.



Εικόνα 1. Σωληνώδεις αδενοκαρκίνωμα

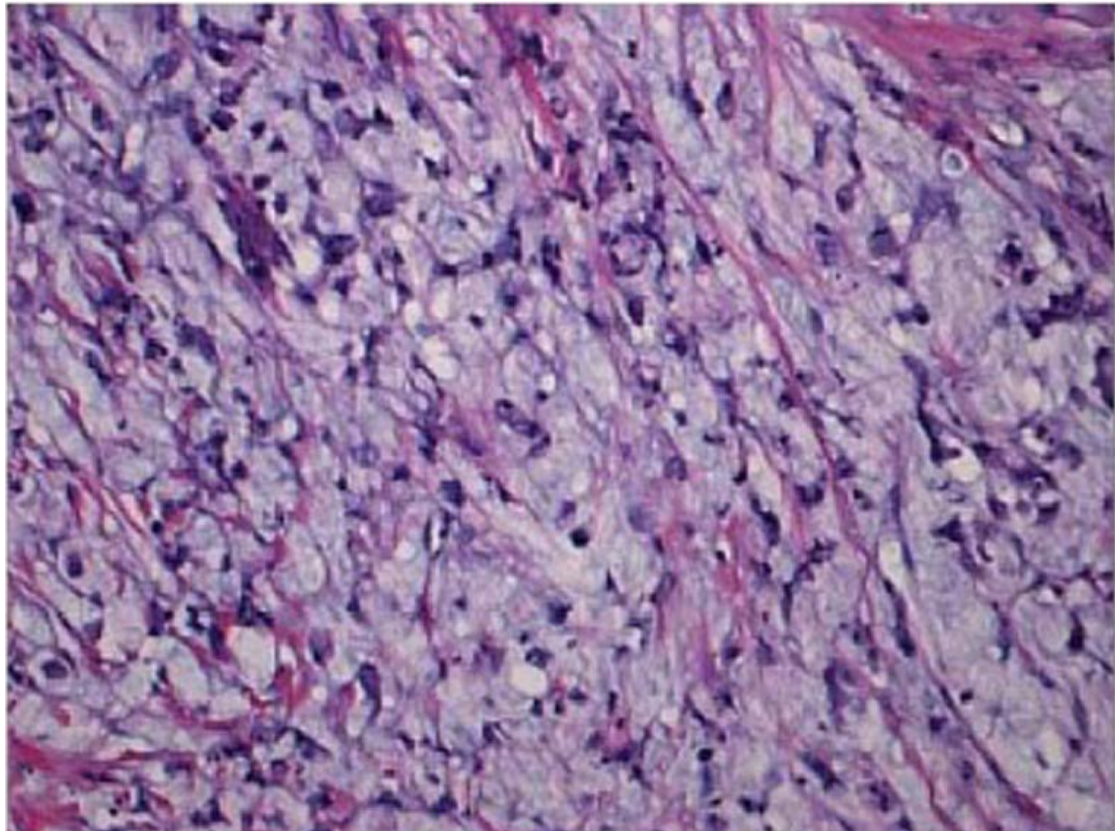
Θηλώδεις

Το θηλώδες αδενοκαρκίνωμα είναι ένας άλλος κοινός ιστολογικός τύπος που συχνά συναντάται στα πρώιμα γαστρικά καρκινώματα. Απαντάται σε ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας, κυρίως στον κεντρικό στόμαχο και συνδέεται συχνά με μεταστάσεις στο ήπαρ και στους λεμφαδένες, σε υψηλότερο ποσοστό από τα σωληνώδη αδενοκαρκινώματα.

Μικροσκοπικά, χαρακτηρίζεται από θηλώδεις σχηματισμούς με προεξάρχοντα κεντρικό τνώδη άξονα.

Βλεννώδες

Το βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα αντιπροσωπεύει το 10% των γαστρικών αδενοκαρκινωμάτων (εικόνα 2). Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από εξωκυττάρια συλλογή βλέννης (λίμνες) που συνιστά τουλάχιστον το 50% της μάζας του όγκου. Τα καρκινικά στοιχεία μπορεί να έχουν αρχιτεκτονική αδενικού προτύπου αλλά και ακανόνιστη διάταξη με διάσπαρτα κύτταρα ‘‘δίκην σφραγιστήρος’’ να ‘‘επιπλέουν’’ στο βλεννώδες στρώμα.

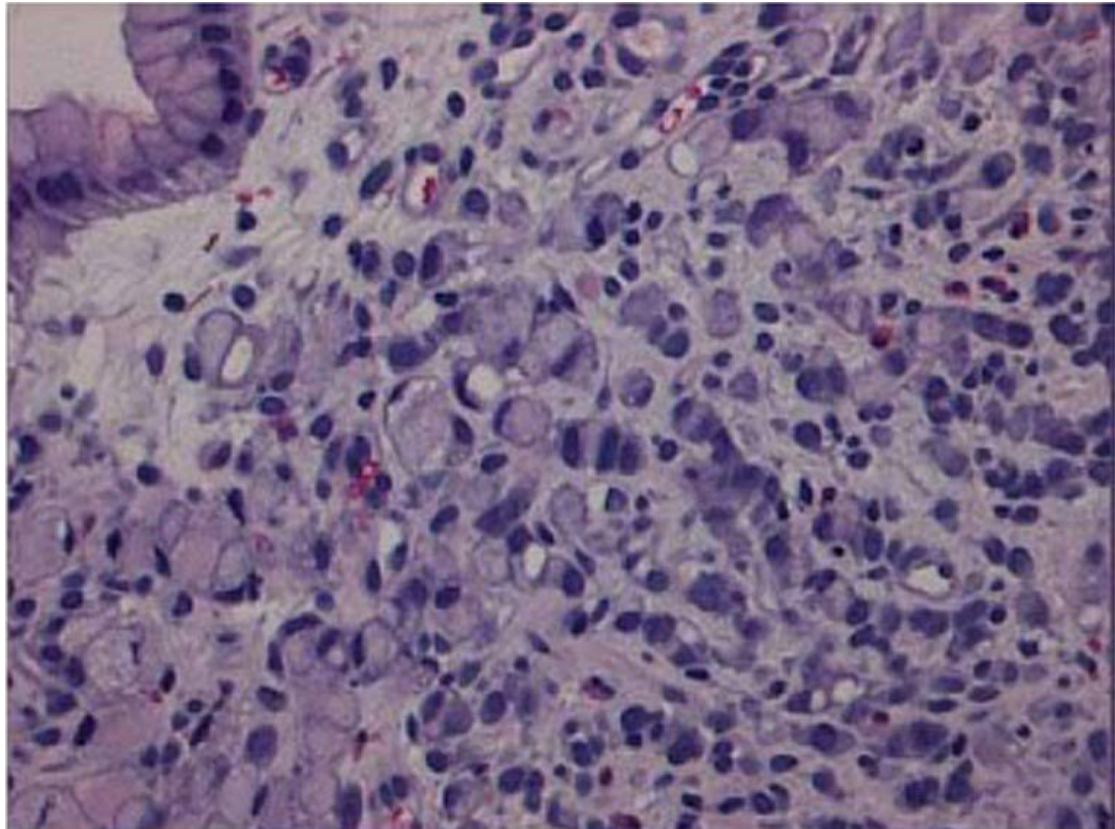


Εικόνα 2.Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα

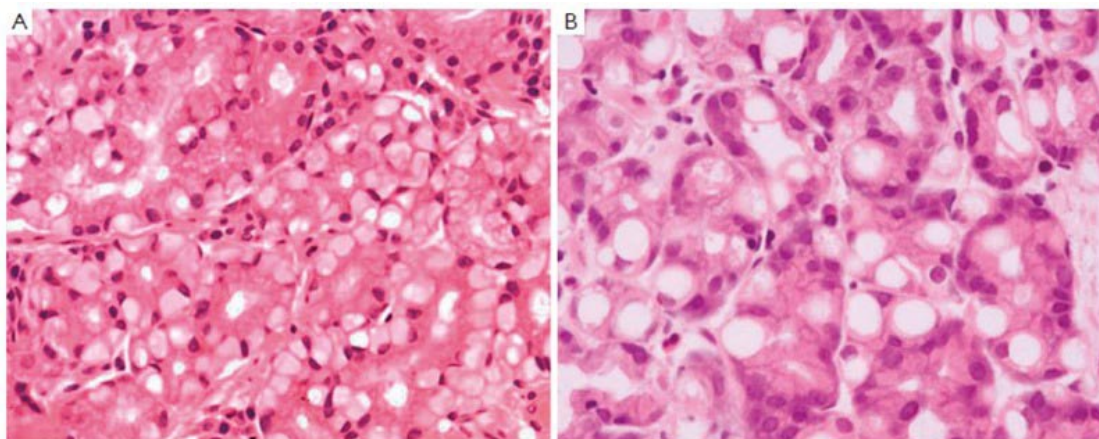
Καρκίνωμα χαμηλής κυτταρικής συνοχής (περιλαμβανομένου του καρκινώματος «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» και άλλων υποτύπων)

Τα καρκινώματα αυτά (εικόνα 3) συχνά αποτελούνται από ένα μορφολογικά μικτό πληθυσμό διαχύτως αναπτυσσόμενων κυττάρων. Τα μη βλενοπαραγωγά κύτταρα, όταν δεν έχουν ιδιαίτερους χαρακτήρες ατυπίας, μορφολογικά μοιάζουν με ιστιοκύτταρα ή λεμφοκύτταρα δίνοντας ψευδή εντύπωση φλεγμονώδους διήθησης. Μπορεί επίσης να συνυπάρχουν μικροί ακανόνιστοι αδενικοί σχηματισμοί ενώ ένα επιπλέον χαρακτηριστικό είναι η έντονη ενδοτοιχωματική δεσμοπλασία. Η ίνωση είναι υπεύθυνη για την σκλήρυνση και υποκινητικότητα του τοιχώματος ενώ ο βλεννογόνος εμφανίζει επιπέδωση των πτυχών και εξελκώσεις. Επειδή τα καρκινώματα από ‘‘δίκην σφραγιστήρος’’ κύτταρα έχουν την τάση να επεκτείνονται υποβλεννογονίως και υπορογονίως, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται

από τους παθολογοανατόμους σε περιπτώσεις ταχείας βιοψίας για τον έλεγχο των εγχειρητικών ορίων. Η ανοσοιστοχημεία μέσω της έκφρασης κυτοκερατινών μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό και αναγνώριση καρκινικών κυττάρων. Μια σημαντική διαφορική διάγνωση που πρέπει να τίθεται στο γαστρικό βλεννογόνο είναι αυτή μεταξύ κυττάρων δίκην σφραγιστήρος και καλοήθων επιθηλιακών κυττάρων με ψευδο 'signet ring' μορφολογία (εικόνα 4). Τα τελευταία συνήθως παρατηρούνται σε υπερπλαστικούς πολύποδες και μιμούνται αδενοκαρκίνωμα. Τα κύτταρα αυτά μερικές φορές εμφανίζουν κυτταρική ατυπία, ακόμη και μιτώσεις (Hughes C. et al., 2011).



Εικόνα 3. 'Δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου' καρκίνωμα



Εικόνα 4. Ψευδο-signet ring καρκίνωμα

Σπάνια καρκινώματα

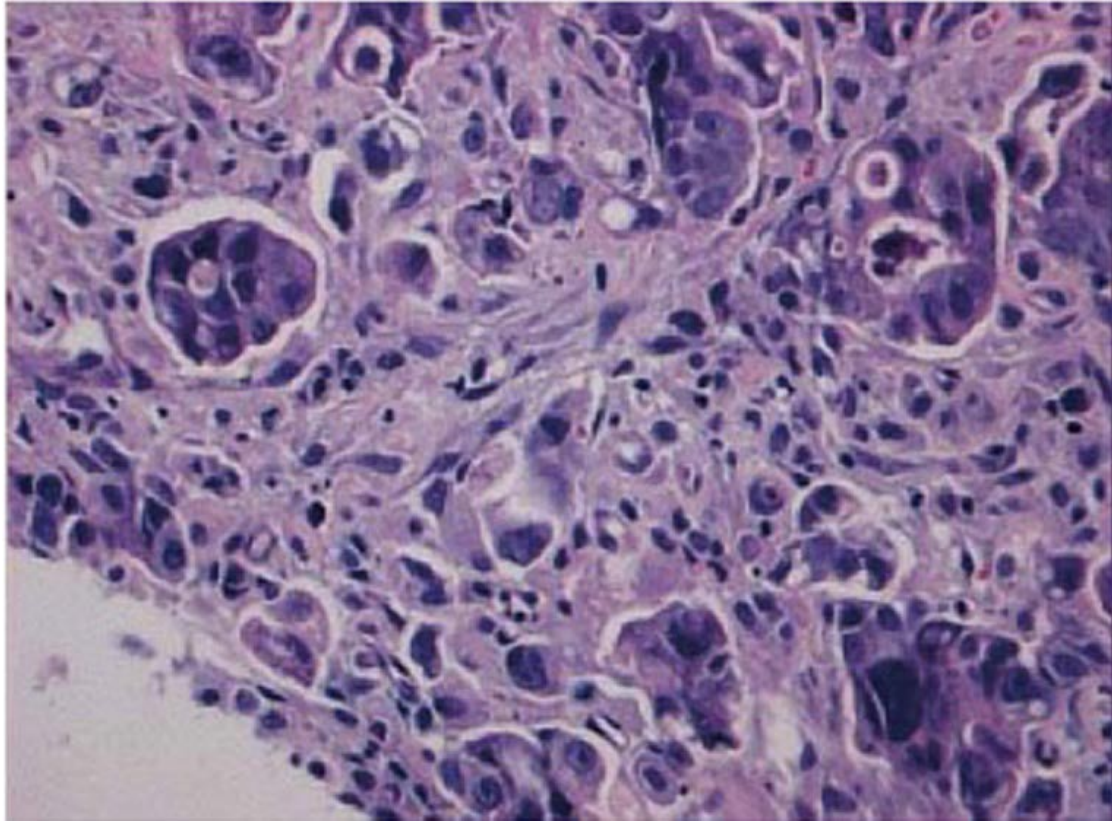
Εκτός από τους παραπάνω τέσσερις μείζονες ιστολογικούς υποτύπους, η WHO αναγνωρίζει και άλλες ασυνήθιστες ιστολογικές παραλλαγές, όπως το αδеноπλακώδες καρκίνωμα, το πλακώδες καρκίνωμα, το ηπατοειδές αδеноκαρκίνωμα, το καρκίνωμα με λεμφικό στρώμα, το χοριοκαρκίνωμα, τον κακοήγη ραβδοειδή όγκο, το βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα, καρκίνωμα από κύτταρα Paneth, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, το μικτό αδενονευροενδοκρινικό καρκίνωμα, το εμβρυικό καρκίνωμα, το γνήσιο γαστρικό καρκίνωμα λεκιθικού ασκού και το ογκοκυτταρικό αδеноκαρκίνωμα.

Καρκίνωμα με λεμφοκυτταρικό στρώμα

Το γαστρικό καρκίνωμα με λεμφοκυτταρικό στρώμα (μυελοειδές καρκίνωμα) είναι ένας από τους πιο ασυνήθιστους υποτύπους. Εμφανίζεται πιο συχνά στον κεντρικό στόμαχο και γενικά ακολουθεί μια λιγότερο επιθετική κλινική πορεία. Ιστολογικά, αυτός ο τύπος του καρκινώματος χαρακτηρίζεται από ομάδες καρκινικών πολυγωνικών κυττάρων και από πυκνές φλεγμονώδεις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις σε ένα μη-δεσμοπλαστικό στρώμα. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι πάνω από το 80% των γαστρικών καρκινωμάτων με λεμφοκυτταρικό στρώμα είναι θετικά στον ιό Epstein-Barr (EBV) (Wu MS et al., 2000, Wang et al., 1999), και ο ιός εντοπίζεται μόνο στα κακοήγη και δυσπλαστικά κύτταρα, αλλά δεν ανιχνεύεται στα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα (Truong et al., 2009). Η διαπίστωση αυτή ενισχύει την προοπτική στοχευμένης προσβολής των καρκινικών κυττάρων αυτού του τύπου, ειδικά μετά από μελέτες που δείχνουν ότι η βορτεζομίμη, ένας αναστολέας πρωτεασώματος, μπορεί να επάγει την EBV κινάση, ενεργοποιώντας την έκφραση της λυτικής EBV πρωτεΐνης στα μολυσμένα κύτταρα του όγκου, η οποία με τη σειρά της καθιστά τα μολυσμένα καρκινικά κύτταρα ευαίσθητα στην θανάτωση (Fu et al., 2008).

Μικροθηλώδες καρκίνωμα

Το μικροθηλώδες καρκίνωμα του στομάχου είναι ένα πρόσφατα αναγνωρισμένο καρκίνωμα που αποτελεί παραλλαγή του θηλώδους καρκινώματος (εικόνα 5). Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από μικρούς θηλώδεις σχηματισμούς, χωρίς διακριτό ινώδη άξονα. Το μικροθηλώδες καρκίνωμα του στομάχου, όπως τα ομόλογά του σε άλλα όργανα, διηθεί λεμφαγγεία και χορηγεί μεταστάσεις στους λεμφαδένες. Ωστόσο, η συνολική επιβίωση του γαστρικού μικροθηλώδους καρκινώματος φαίνεται να μην είναι σημαντικά διαφορετική από τα συμβατικά αδеноκαρκινώματα του στομάχου, αν και το αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται στο μικρό δείγμα ασθενών που αναφέρεται στη βιβλιογραφία (Roh et al., 2010). Λόγω της υψηλής συχνότητας εμφάνισης λεμφαγγειακών εμβόλων και λεμφαδενικών μεταστάσεων (έως 82%) (Ushiku T. et al., 2011) δε συνιστάται συντηρητική θεραπεία, όπως η ενδοσκοπική εκτομή σε μικροθηλώδεις όγκους με διηθητικό χαρακτήρα.



Εικόνα 5. Μικροθηλώδες αδενοκαρκίνωμα

3.5

ΟΙΚΟΓΕΝΕΣ ΔΙΑΧΥΤΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ (HDGC)

Περίπου 10% των γαστρικών καρκινωμάτων εμφανίζει οικογενή προδιάθεση, αλλά μόνο το 1-3% των γαστρικών καρκινωμάτων προκύπτει από κληρονομικά σύνδρομα του γαστρεντερικού (Oliveira et al.,2004), όπως το οικογενές διάχυτο γαστρικό καρκίνωμα (HDGC), η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση, το σύνδρομο Lynch, το σύνδρομο νεανικής πολυποδίασης, το σύνδρομο Peutz-Jeghers, το σύνδρομο Li-Fraumeni και το σύνδρομο γαστρικής υπερπλαστικής πολυποδίασης (Vasen et al.,1996). Το HDGC είναι αυτοσωματική διαταραχή με υψηλή διεισδυτικότητα. Περίπου το 30% των ατόμων με HDGC έχουν μια μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο E-κατχερίνη ή CDH1 (Pfarooah et al.,2001). Η απενεργοποίηση του δεύτερου αλληλόμορφου της E-κατχερίνης μέσω μετάλλαξης, μεθυσίωσης, και απώλειας της ετεροζυγωτίας τυροδοτεί τελικά την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου (Barber et al.,2008). Για να τεθεί η διάγνωση του HDGC θα πρέπει να έχουν διαπιστωθεί δύο ή περισσότερα περιστατικά διάχυτου γαστρικού καρκινώματος σε άτομα πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγένειας, με τουλάχιστον ένα να έχει διαγνωσθεί πριν την ηλικία των 50 ετών ή να υπάρχουν τρεις ή περισσότερες τεκμηριωμένες περιπτώσεις διάχυτου γαστρικού καρκινώματος σε άτομα πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγένειας, ανεξάρτητα από την ηλικία (Caldas et al.,2009,Oliveira et al.,2002).

Ο ιστολογικός φαινότυπος του HDGC σε πρώιμο στάδιο χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδοβλεννογονικά 'signet ring' κυττάρων ενώ μοναδικό χαρακτηριστικό του in situ

καρκινώματος αποτελεί η εξάπλωση των καρκινικών κυττάρων κατά μήκος της βασικής μεμβράνης χωρίς διάσπαση αυτής. Η βλάβη μπορεί να είναι πολυεστιακή, αλλά συνήθως πρωτοεμφανίζεται στο όριο άντρου- σώματος. Τα καρκινικά κύτταρα συχνά εμφανίζουν υπερχρωματικούς πυρήνες, με μιτώσεις. Επειδή είναι δύσκολο να εντοπιστεί HDGC σε πρώιμο στάδιο τόσο ιστολογικά όσο και ενδοσκοπικά, με δεδομένη την υψηλή διεισδυτικότητα του καρκινώματος και επειδή τα άτομα με μετάλλαξη του γονιδίου CDH1 εμφανίζουν κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος πάνω από 80% (Oliveira et al., 2002), η προφυλακτική ολική γαστρεκτομή, μετά από επιβεβαίωση της μετάλλαξης CDH1 με μοριακές δοκιμές, είναι ο μόνος ενδεδειγμένος τρόπος για την αντιμετώπιση των ασθενών. Σύμφωνα με τις αναθεωρημένες συστάσεις από τη Διεθνή Επιτροπή Γαστρικού Καρκίνου, τα μέλη της οικογένειας που πληρούν ένα από τα παρακάτω κριτήρια είναι οι υποψήφιοι για γονιδιακό έλεγχο CDH1 (Fitzgerald et al., 2010):

(I) Δύο μέλη της ίδιας οικογένειας με γαστρικό καρκίνωμα, το ένα με ιστολογική διάγνωση διάχυτου τύπου γαστρικού καρκίνου

(II) Τρία μέλη της ίδιας οικογένειας με γαστρικό καρκίνωμα, πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγένειας, των οποίων το ένα με ιστολογική διάγνωση διάχυτου τύπου καρκίνου του στομάχου

(III) Ένα μέλος της οικογένειας με ιστορικό διάχυτου τύπου γαστρικό καρκίνου πριν από την ηλικία των 40

(IV) Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό με διάχυτου τύπου γαστρικό καρκίνου και λοβιακό καρκίνωμα του μαστού από τα οποία το ένα να έχει διαγνωστεί πριν από την ηλικία των 50.

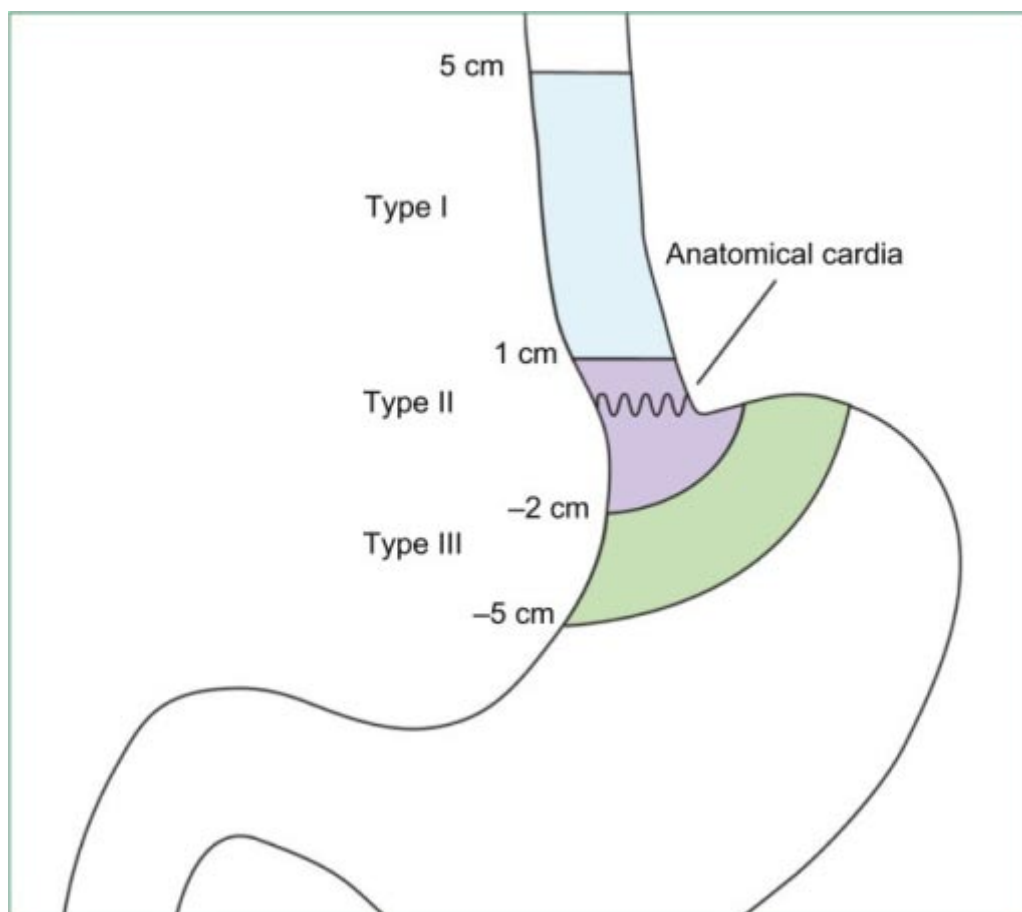
Εκτός από την προφυλακτική ολική γαστρεκτομή, η ετήσια μαστογραφία και μαγνητική τομογραφία του μαστού από την ηλικία των 35 ετών συνιστάται για τις γυναίκες με HDGC, λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης λοβιακού καρκινώματος του μαστού (Masciari et al., 2007).

3.6

ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΚΑΡΔΙΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ

Τα καρκινώματα της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ) εμφανίζουν αύξηση της συχνότητας εμφάνισής τους τις τελευταίες δεκαετίες. Στις ΗΠΑ η αύξηση αγγίζει το 350% τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (Trivers et al., 2008). Η γαστροοισοφαγική ή καρδιοοισοφαγική συμβολή αποτελεί το σημείο επικοινωνίας του στομάχου με τον οισοφάγο. Στην γαστροοισοφαγική συμβολή το πλακώδες οισοφαγικό επιθήλιο μεταπίπτει στο κυλινδρικό επιθήλιο του στομάχου σχηματίζοντας έτσι το ενδοσκοπικό όριο των δύο οργάνων, την επονομαζόμενη γραμμή Ζ.Ως εκ τούτου, αυτά τα καρκινώματα μπορεί να προέρχονται από τον περιφερικό οισοφάγο, περιφερικά να διηθούν τη γαστροοισοφαγική συμβολή και να επεκτείνονται στην καρδιακή μοίρα του στομάχου ή να προέρχονται από τον στόμαχο και να αναπτύσσονται κεντρικά, επεκτεινόμενα στον κατώτερο οισοφάγο. Για την καλύτερη χειρουργική αντιμετώπιση των ασθενών, το 1996 οι Siewert και Stein κατατάσσουν τον καρκίνο αυτό σε 3 τύπους: τον καρκίνο τύπου I με επίκεντρο του όγκου στον περιφερικό οισοφάγο 1-5 cm πάνω από την γαστροοισοφαγική συμβολή, τον τύπο III όπου το καρκίνωμα

εντοπίζεται στον στόμαχο, 2-5 cm κάτω από την γαστροοισοφαγική συμβολή και τον τύπου II όπου ο όγκος εξαπλώνεται σε μια περιοχή 3cm, 1 cm πάνω και 2 cm κάτω από την γαστροοισοφαγική συμβολή.



Ταξινόμηση κατά Siewert (Siewert et al.,2000)

Ο καρκίνος της γαστροοισοφαγικής συμβολής φαίνεται πως συνδέεται με την παλινδρόμηση χολής, την παχυσαρκία, το κάπνισμα, τη Δυτική διατροφή και τον οισοφάγο Barrett. Πρόσφατες μελέτες, (Demico et al.,2011), ανέδειξαν δύο διαφορετικούς τύπους καρκινώματος στον περιφερικό οισοφάγο και στην γαστροοισοφαγική συμβολή, το εντερικού τύπου καρκίνωμα (περίπου 80%) και το γαστρικού τύπου (περίπου 20%). Οι δύο αυτοί τύποι χαρακτηρίζονται από σημαντικές διαφορές στη μορφολογία, στο στάδιο του όγκου κατά τη διάγνωση και στην πρόγνωση. Επιπλέον, διαφέρουν ως προς το προφίλ έκφρασης βιοδεικτών, όπως HER-2 στο εντερικού τύπου και EGFR σε μη-εντερικού τύπου καρκινώματα, υποδεικνύοντας νέες θεραπευτικές επιλογές (Rushoff et al.,2012).

Το καρκίνωμα της ΚΟΣ είναι επιθετικό με πρόωρη λεμφαδενική συμμετοχή. Το 75% των ασθενών στις δυτικές χώρες εμφανίζουν λεμφαδενικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση (Talsma et al.,2012). Η 5ετης επιβίωση με θετικούς λεμφαδένες κυμαίνεται στο 10-15%.

BIBΛIOΓPAΦIA

1. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004;23:6329-40
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917
3. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF., Jr Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53
4. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9
5. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90
6. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000;24:402-9
7. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994;25:915-9
8. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-9
9. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
10. Huang Q, Shi J, Feng A, et al. Gastric cardiac carcinomas involving the esophagus are more adequately staged as gastric cancers by the 7th edition of the American Joint Commission on Cancer Staging System. *Mod Pathol* 2011;24:138-46.
11. Hamilton R, Aatonen LA. *Tumors of Digestive System*. Lyon: IARC; 2000:39-52.
12. Murakami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monohr Cancer Res* 1971;11:53-5
13. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *GastrointestEndosc* 2003;58:S3-43
14. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997;41:142-50
15. Yoshikawa K, Maruyama K. Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer--with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J ClinOncol* 1985;15:499-503
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20
17. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J ClinOncol* 2011;29:1715-21

18. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:512-8
19. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ, et al. Prognostic value of Laurén classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 1999;6:290-7
20. 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
21. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80
22. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer* 2001;84:400-5
23. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, et al. Helicobacter pylori infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:640-3
24. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY. Gastric carcinoma. In: Bowman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. *Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon:IARC;2010. In press.
25. Hughes C, Greywoode G, Chetty R. Gastric pseudo-signet ring cells: a potential diagnostic pitfall. *Virchows Arch* 2011;459:347-9
26. Wu MS, Shun CT, Wu CC, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas: relation to H. pylori infection and genetic alterations. *Gastroenterology* 2000;118:1031
27. Wang HH, Wu MS, Shun CT, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1214-9
28. Truong CD, Feng W, Li W, et al. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;28:14.
29. Fu DX, Tanheco Y, Chen J, et al. Bortezomib-induced enzyme-targeted radiation therapy in herpesvirus-associated tumors. *Nat Med* 2008;14:1118-2
30. Halling KC, Harper J, Moskaluk CA, et al. Origin of microsatellite instability in gastric cancer. *Am J Pathol* 1999;155:205-11
31. Oliveira C, Seruca R, Seixas M, et al. The clinicopathological features of gastric carcinomas with microsatellite instability may be mediated by mutations of different "target genes": a study of the TGFbeta RII, IGFII R, and BAX genes. *Am J Pathol* 1998;153:1211-9
32. Wu CW, Chen GD, Jiang KC, et al. A genome-wide study of microsatellite instability in advanced gastric carcinoma. *Cancer* 2001;92:92-101

33. Thibodeau SN, French AJ, Roche PC, et al. Altered expression of hMSH2 and hMLH1 in tumors with microsatellite instability and genetic alterations in mismatch repair genes. *Cancer Res* 1996;56:4836-40
34. Grogg KL, Lohse CM, Pankratz VS, et al. Lymphocyte-rich gastric cancer: associations with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival. *Mod Pathol* 2003;16:641-51
35. Roh JH, Srivastava A, Lauwers GY, et al. Micropapillary carcinoma of stomach: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1139-46
36. Ushiku T, Matsusaka K, Iwasaki Y, et al. Gastric carcinoma with invasive micropapillary pattern and its association with lymph node metastasis. *Histopathology* 2011;59:1081
37. Yasui W, Sentani K, Motoshita J, et al. Molecular pathobiology of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006;95:225-31
38. Kitaura K, Chone Y, Satake N, et al. Role of copper accumulation in spontaneous renal carcinogenesis in Long-Evans Cinnamon rats. *Jpn J Cancer Res* 1999;90:385-92
39. Oliveira C, Suriano G, Ferreira P, et al. Genetic screening for familial gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2004;2:51-64
40. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-7
41. Keller G, Rudelius M, Vogelsang H, et al. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in gastric carcinoma in comparison to family history. *Am J Pathol* 1998;152:1281-9
42. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet* 1995;32:942-5
43. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C, International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001;121:1348-53
44. Barber M, Murrell A, Ito Y, et al. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2008;216:295-306
45. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology* 2009;136:2137-48
46. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80
47. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat* 2002;19:510-7

48. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-44
49. Oliveira C, Moreira H, Seruca R, et al. Role of pathology in the identification of hereditary diffuse gastric cancer: report of a Portuguese family. *Virchows Arch* 2005;446:181-4
50. Ahn HS, Lee HJ, Hahn S, et al. (2010) Evaluation of the seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer* 116:5592–5598.
51. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, eds (2009) *TNM Classification of Malignant Tumours* (ed 7) (Wiley, Weinheim, Germany), pp 19–20.
52. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds (2009) *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 7) (Springer-Verlag, New York, NY), pp 117–126.
53. Wang W, Sun XW, Li CF, et al. (2011) Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: Results of a Chinese single-institution study of 1,503 patients. *Ann Surg Oncol* 18:1060–1067.
54. Jung H, Lee HH, Song KY, et al. (2011) Validation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer. *Cancer* 117:2371–2378.
55. Gertler R, Stein HJ, Langer R, et al. (2011) Long-term outcome of 2920 patients with cancers of the esophagus and esophagogastric junction: Evaluation of the New Union Internationale Contre le Cancer/American Joint Cancer Committee staging system. *Ann Surg* 253:689–698.
56. Warneke VS, Behrens H-M, Hartmann JT, et al. (2011) Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer: Proposal of a new staging system. *J Clin Oncol* 29:2364–2371.

4.ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.1

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ-ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Επί ενδοσκοπικής και ιστολογικής διάγνωσης γαστρικού καρκινώματος, η περαιτέρω διερεύνηση και σταδιοποίηση γίνεται με τις παρακάτω εξετάσεις :

-Αξονική Τομογραφία Κοιλίας (Staging CT) : Με τη χρήση νεώτερων αξονικών τομογράφων υψηλής ανάλυσης multi-slice, με συγκεκριμένες τεχνικές σκιαγράφησης του πεπτικού, καθώς και με την ερμηνεία των ευρημάτων από εξειδικευμένους ακτινολόγους πεπτικού (GI Radiologist), είναι δυνατή η ακριβής εκτίμηση του βάθους διήθησης του τοιχώματος του στομάχου από στάδιο T2 και άνω, της ύπαρξης διογκωμένων λεμφαδένων, του αριθμού τους και της φύσης της διόγκωσης (μικροί ομαλοί φλεγμονώδεις ή μεγάλοι ακανόνιστοι διηθημένοι από νόσο), καθώς και της ύπαρξης μεταστάσεων ή περιτοναϊκών εμφυτεύσεων. Επί τοπικά εκτεταμένης νόσου, μπορεί να εκτιμήσει τη δυνατότητα διενέργειας παρηγορητικής εκτομής εφόσον υπάρχει υγιές πεδίο μεταξύ καρκίνου και παρακείμενων δομών.

-Ενδοσκοπικό Υπερηχογράφημα (EUS): Εξειδικευμένη εξέταση που πρέπει να διενεργείται από έμπειρους ενδοσκόπους εκπαιδευμένους στη χρήση και ερμηνεία του, αποτελεί την πιο αξιόπιστη εξέταση όσον αφορά την εκτίμηση του βάθους διήθησης. Επιτρέπει επίσης την εκτίμηση της φύσης της διόγκωσης επιχωρίων λεμφαδένων (ομαλοί σφαιρικοί καλοήθεις vs ανώμαλοι ακανόνιστοι κακοήθεις) καθώς και τη διενέργεια FNA για κυτταρολογική εξέταση λεμφαδένων ή υποβλεννογόνιων βλαβών.

-Λαπαροσκοπική Σταδιοποίηση (Staging Laparoscopy): Διενεργείται μόνο εφόσον σχεδιάζεται χειρουργική επέμβαση με θεραπευτικό σκοπό. Η χρησιμότητα της λαπαροσκόπησης έγκειται στον αποκλεισμό ηπατικών και περιτοναϊκών μικρομεταστάσεων που δε φαίνονται στην αξονική. Επί αμφιβολιών μπορεί να ληφθεί περιτοναϊκό έκπλυμα και να σταλεί για κυτταρολογική εξέταση. Μπορεί επίσης να συνδυαστεί με βιοψία λεμφαδένα επί αμφιβολιών για τη φύση της διόγκωσης, καθώς και με τη δημιουργία παρηγορητικής ΓΕΑ ή νηστιδοστομίας σίτισης. Με αυτό τον τρόπο αποφεύγονται μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις για μη εξαιρέσιμα γαστρικά καρκινώματα (Open-Close).

Η τελική σταδιοποίηση καθορίζεται απ το χειρότερο στάδιο κάθε εξέτασης.

4.2

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

4.2.1

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η ανοικτή γαστρεκτομή αποτελεί την παραδοσιακή θεραπεία του πρώιμου γαστρικού καρκίνου, ενώ ο ενδοσκοπική βλεννογονική εκτομή καθώς και η ενδοσκοπική

υποβλεννογόνια διατομή αποτελούν αποτελεσματικές εναλλακτικές ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες.

I. Ενδοσκοπική Βλεννογονική Εκτομή (Endoscopic Mucosal Resection, EMR)

Η EMR αναπτύχθηκε στην Ιαπωνία ως τεχνική διάγνωσης και θεραπείας του πρώιμου γαστρικού καρκίνου. Χρησιμοποιείται επίσης στη θεραπεία του οισοφάγου Barrett, καθώς και σε πρώιμο κολο-ορθικό καρκίνο. Προσφέρει ακριβή σταδιοποίηση, ενώ για πολύ επιφανειακές βλάβες μπορεί να αποτελέσει και οριστική θεραπεία.

Οι ενδείξεις της EMR είναι:

- Καλώς έως μετρίως διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα
- Έως 2 εκ σε διάμετρο
- Χωρίς εξέλκωση
- Χωρίς υποβλεννογόνια διήθηση
- Εντερικού τύπου κατά Lauren
- OXI διαχύτου τύπου κατά Lauren

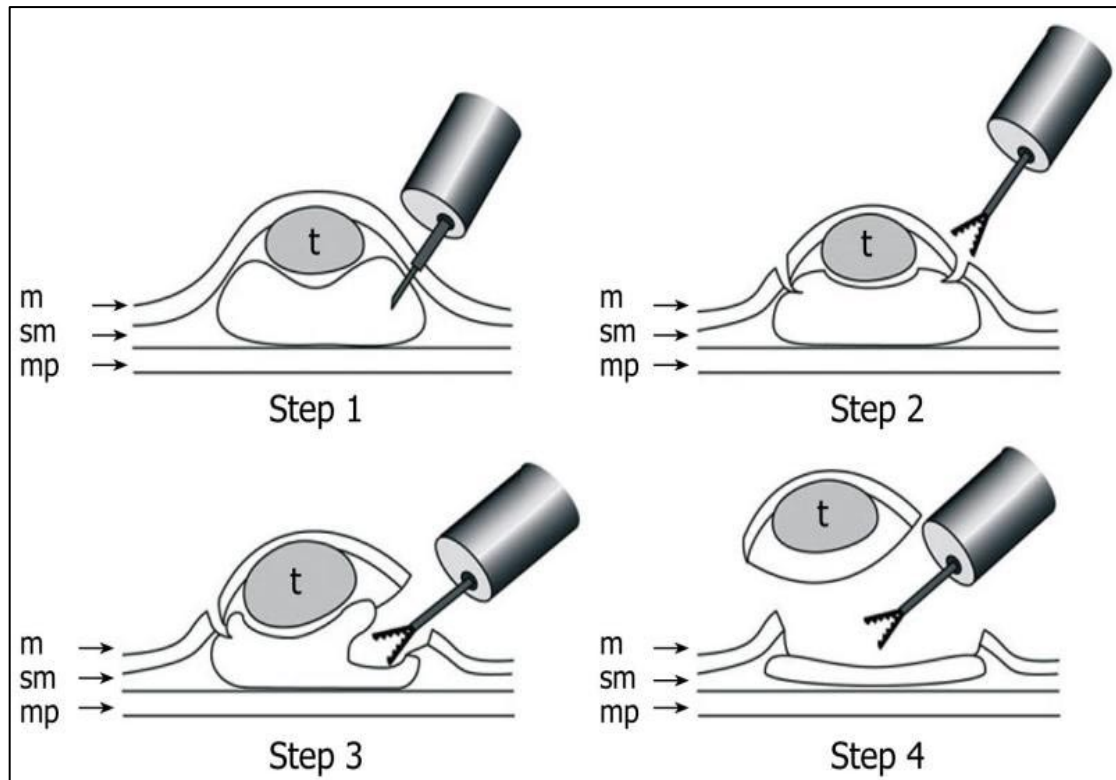
Η εκτίμηση του βάθους διήθησης προς αποκλεισμό υποβλεννογονίας επέκτασης γίνεται με EUS κατά προτίμηση. Η εκτομή μπορεί να είναι en-block ή τμηματική.

II. Ενδοσκοπική Υποβλεννογόνια Διατομή (ESD)

Αποτελεί μετεξέλιξη της EMR και έχει παρόμοιες ενδείξεις. Ειδικότερα οι ενδείξεις είναι:

- Καλώς έως μετρίως διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα
- Έως 3 εκ σε διάμετρο (Μεγαλύτερο της EMR)
- Χωρίς εξέλκωση
- Χωρίς υποβλεννογόνια διήθηση (Οχι απόλυτη)
- Εντερικού τύπου κατά Lauren
- OXI διαχύτου τύπου κατά Lauren

Σύμφωνα με το άρθρο των Kakushima & Fujishiro (World Journal of Gastroenterology 2008), τα αποτελέσματα είναι en-block εκτομή στο 76-96%, υποτροπή σε 0-3% των ασθενών, αιμορραγία και διάτρηση σε ποσοστό 0-7% και 0-4% αντίστοιχα (ποσοστά επιπλοκών υψηλότερα σε σύγκριση με την EMR). Οι επιπλοκές αντιμετωπίστηκαν συντηρητικά και χρειάστηκαν πολύ λίγες λαπαροτομίες για την αντιμετώπισή τους.



Σχηματική απεικόνιση της ενδοσκοπικής υποβλεννογονίας διατομής. Βήμα 1: Ένα συμποκνωμένο διάλυμα γλυκερίνης αναμιγνύεται με έναν μικρό όγκο επινεφρίνης και ινδικοκαρμίνιο βαφής εγχύεται εντός του υποβλεννογονίου στρώματος γύρω από τη βλάβη-στόχο για να ανυψωθεί ολόκληρη η αλλοίωση. Στάδιο 2: Η βλάβη διαχωρίζεται από τον περιβάλλοντα φυσιολογικό βλεννογόνο με πλήρη τομή γύρω από τη βλάβη χρησιμοποιώντας ειδικό ενδοσκοπικό εργαλείο. Στάδιο 3: Ένα κομμάτι του υποβλεννογονίου χιτώνα συλλαμβάνεται και κόβεται με λαβίδα χρησιμοποιώντας διπολική διαθερμία. Βήμα 4: Η βλάβη εκτέμνεται σε ένα τεμάχιο. m: βλεννογόνο, sm: υποβλεννογόνο, mp: μυϊκό χιτώνα, t: όγκος

World J Gastroenterol. 2009 May 7; 15(17): 2162-2165

Λαπαροσκοπική Γαστρεκτομή

Όπως σε όλες τις λαπαροσκοπικές τεχνικές, το πρώτο που πρέπει να αποδειχθεί είναι ότι η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή είναι τουλάχιστον ισάξια της ανοικτής γαστρεκτομής, ειδικά όσον αφορά στην επιβίωση και στο ποσοστό υποτροπών. Σε μια πρόσφατη μετά-ανάλυση των Yi-Ke Zeng et al. το 2012, έγινε σύγκριση 22 μελετών με 3411 συμμετέχοντες, που υπεβλήθησαν σε ανοικτή ή λαπαροσκοπική περιφερική γαστρεκτομή, D2 ή λιγότερο από D2. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η λαπαροσκοπική περιφερική γαστρεκτομή εμφανίζει σημαντικά μικρότερη μετεγχειρητική νοσηρότητα σε σχέση με την ανοικτή γαστρεκτομή και παρόμοια ποσοστά μακροχρόνιας επιβίωσης. Επίσης, ο συνολικός αριθμός λεμφαδένων που αφαιρείται με το παρασκεύασμα δεν παρουσιάζει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ λαπαροσκοπικής γαστρεκτομής και ανοικτής γαστρεκτομής, ενώ το ίδιο ισχύει και για τα ποσοστά υποτροπής. Το κόστος χειρουργείου είναι σαφώς ανώτερο στη λαπαροσκοπική γαστρεκτομή στις περισσότερες μελέτες, αλλά σε συνδυασμό με το μειωμένο χρόνο νοσηλείας, το συνολικό κόστος νοσηλείας είναι παρόμοιο και φτάνει σε μερικές μελέτες να είναι χαμηλότερο στη λαπαροσκοπική από την ανοικτή γαστρεκτομή. Το τελικό συμπέρασμα

των συγγραφέων είναι ότι η λαπαροσκοπική περιφερική γαστρεκτομή είναι μια εφικτή εναλλακτική επιλογή έναντι της ανοικτής περιφερικής γαστρεκτομής για πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα όταν εκτελείται σε κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία, αλλά παραμένει τεχνικά δύσκολη.

4.2.2

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΑΝΑΛΟΓΑ ΜΕ ΤΟ ΣΤΑΔΙΟ

ΣΤΑΔΙΟ 0 (Tis N0 M0)

Στο στάδιο 0 το καρκίνωμα περιορίζεται στον βλεννογόνο του στομάχου χωρίς να επεκτείνεται σε βαθύτερους χιτώνες και χωρίς ύπαρξη λεμφαδενικής διασποράς. Η χειρουργική επέμβαση είναι επαρκής και δεν απαιτείται χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία .

Χειρουργική επέμβαση είτε με υφολική γαστρεκτομή (αφαίρεση μέρους του στομάχου) ή ολική γαστρεκτομή (αφαίρεση ολόκληρου του στομάχου) ανάλογα με το πού εντοπίζεται το καρκίνωμα, είναι η κύρια θεραπεία για αυτούς τους καρκίνους. Εάν μακροσκοπικά ο όγκος απέχει τουλάχιστον 5cm από την γαστροοισοφαγική συμβολή, ενδείκνυται η υφολική γαστρεκτομή. Οι γειτονικοί λεμφαδένες αφαιρούνται επίσης. Η ενδοσκοπική εκτομή ενδείκνυται για μικρού μεγέθους καρκινώματα αυτού του σταδίου.

ΣΤΑΔΙΟ 1A,1B

Στο στάδιο 1A (T1 N0 M0), το καρκίνωμα εξαιρείται με ολική ή υφολική γαστρεκτομή. Οι γειτονικοί λεμφαδένες συνεξαιρούνται . Το εγχειρητικό παρασκεύασμα θα πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον 15 λεμφαδένες για να θεωρηθεί η χειρουργική επέμβαση ογκολογικά επαρκής. Ενδοσκοπική εκτομή του βλεννογόνου σπάνια μπορεί να αποτελεί επιλογή για ορισμένους μικρούς όγκους T1, κάτω των 2cm. Δεν απαιτείται περαιτέρω θεραπεία.

Στο σταδιο 1B η θεραπεία είναι η χειρουργική επέμβαση (ολική ή υφολική γαστρεκτομή). Χημειοθεραπεία ή συνδυασμός χημειο-ακτινοθεραπείας μπορεί να δοθεί πριν από τη χειρουργική επέμβαση για περαιτέρω υποσταδιοποίηση του όγκου.

Μετά την επέμβαση, ασθενείς χωρίς διηθημένους λεμφαδένες στην ιστολογική εξέταση μπορούν να λάβουν προληπτικά χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες στην ιστολογική εξέταση υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, μόνη ή σε συνδυασμό χημειοθεραπείας με ακτινοβολία.

ΣΤΑΔΙΟ II

Η κύρια θεραπεία για το στάδιο II του καρκίνου του στομάχου είναι η χειρουργική επέμβαση με εκτομή του συνόλου ή μέρους του στομάχου, του επιπλόου και των λεμφαδένων. Η

εμπειρία από την Άπω Ανατολή καταδεικνύει σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες (Wu et al.,2006) πως η D2 εκτομή είναι ανώτερη από την D1 εκτομή . Σε δύο μελέτες διερευνήθηκε η εκτεταμένη εκτομή των λεμφαδένων (Sasako et al.,2008). Η D2 εκτομή σε συνδυασμό με αφαίρεση παρα-αορτικών λεμφαδένων(D3) προσφέρει καλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με την D1 εκτομή.Ωστόσο,η νοσηρότητα της D3 εκτομής είναι μεγαλύτερη όταν λαμβάνει χώρα σε μη εξειδικευμένα κέντρα.Στη Δύση, δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει μικρή διαφορά μεταξύ των D1 και D2 γαστρεκτομών(Cushieri et al.,1996). Σε ολλανδική μελέτη με μακροχρόνια παρακολούθηση ανεδείχθη καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε D2 γαστρεκτομή(Shongun et al.,2009). Επομένως, η επικρατούσα άποψη στη Δύση είναι ότι η D2 εκτομή θα πρέπει να είναι η επέμβαση εκλογής όταν πραγματοποιείται σε εξειδικευμένα κέντρα με την κατάλληλη χειρουργική εμπειρία και μετεγχειρητική φροντίδα για τους ασθενείς με γενική κατάσταση που επιτρέπει να υποβληθούν σε μια τέτοια μείζονα χειρουργική επέμβαση.

Η σπληνεκτομή ενδείκνυται μόνο σε περίπτωση διήθησης του σπλήνα.Διήθηση του σπληνός παρατηρείται σε όγκους στο μείζον τόξο του στομάχου και στο θόλο.Η σπληνεκτομή εκτελείται κατά κύριο λόγο για την αφαίρεση των λεμφαδένων των πυλών του.

Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία για συρρίκνωση και υποσταδιοποίηση της νόσου.Μετεγχειρητικά, απαιτείται χημειοθεραπεία ή συνδυασμός χημειο-ακτινοθεραπείας.Το σχήμα με τρεις κύκλους χορήγησης epirubicin (E),cisplatin (C) και 5-FU (F),προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά,αυξάνει την 5-ετή επιβίωση από 23% μόνο με χειρουργική επέμβαση σε 36,3% (Boige et al.,2007).

ΣΤΑΔΙΟ ΙΙΙ

Η χειρουργική επέμβαση είναι η κύρια θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς σε αυτό το στάδιο της νόσου.Ανάλογα με την εντόπιση και το μέγεθος του όγκου,η χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι ριζική ή απλώς ανακουφιστική για τα συμπτώματα του ασθενούς.

Η προεγχειρητική χημειο-ακτινο θεραπεία συμβάλλει στην υποσταδιοποίηση της νόσου και σε ορισμένες περιπτώσεις καθιστά τον όγκο εξαιρεσιμo. Οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση, θα χρειαστεί να ξαναλάβουν μετά την επέμβαση .Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία πριν από τη χειρουργική επέμβαση ή που υπεβλήθησαν σε μη ριζική χειρουργική επέμβαση.

ΣΤΑΔΙΟ ΙV

Στο στάδιο IV το καρκίνωμα έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένα όργανα. Η χορήγηση χημειοθεραπείας ή συνδυασμού με ακτινοβολία μπορεί να βοηθήσει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων ή να εμποδίσει περαιτέρω εξάπλωση της νόσου.Το τριπλό σχήμα ECF (epirubicin,cisplatin,5-FU) είναι ευρέως αποδεκτό,ωστόσο στους ασθενείς σταδίου IV η αναγκαιότητα χορήγησής του είναι αμφιλεγόμενη. Συνήθως,ένα παράγωγο της πλατίνας σε συνδυασμό με μια φθοριοπυριμιδίνη αποτελούν το σχήμα που χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς. Μάλιστα,σύμφωνα με μια μετα-άνάλυση(Wagner et al.,2010),η προσθήκη μιας τετρακυκλίνης στο διπλό αυτό σχήμα φαίνεται πως βελτιώνει τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Η χειρουργική επέμβαση μπορεί να συμβάλλει μόνο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων(γαστρεντερική παράκαμψη) ή στον έλεγχο επιπλοκών όπως η αιμορραγία. Η

ενδοσκοπική τοποθέτηση stent,ο καυτηριασμός αιμορραγούντων όγκων αποτελούν παρηγορικές θεραπείες αλλά απαιτούν έμπειρο και εξειδικευμένο προσωπικό.

4.2.3

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ

Η συχνότητα του αδενοκαρκινώματος της γαστροοισοφαγικής συμβολής αυξήθηκε ταχύτερα από οποιαδήποτε άλλη κακοήθεια στις δυτικές χώρες. Όπως ειπώθηκε προηγουμένως,το αδενοκαρκίνωμα της ΓΟΣ ταξινομείται κατά τον Siewert ως εξής:καρκινώματα του περιφερικού οισοφάγου (τύπος I), αληθή καρκινώματα της καρδιοοισοφαγικής συμβολής (τύπος II) και καρκινώματα κάτωθεν της ΓΟΣ με συμμετοχή του κεντρικού στομάχου(τύπου III). Αυτή η χειρουργική ταξινόμηση έχει αποδειχθεί ότι είναι χρήσιμη για το σχεδιασμό της έκτασης της εκτομής και για τη σύγκριση των επιδημιολογικών δεδομένων και θεραπευτικών αποτελέσματος των διαφόρων σειρών. Η προεγχειρητική σταδιοποίηση επιτυγχάνεται με ενδοσκόπηση και ακτινολογική μελέτη και δίνει τη δυνατότητα στο χειρουργό να προγραμματίσει προεγχειρητικά την επαρκή έκταση της εκτομής. Το αδενοκαρκίνωμα τύπου I αποτελεί καρκίνο του περιφερικού οισοφάγου και κατά συνέπεια αντιμετωπίζεται με εκτομή του οισοφάγου, ριζική οισοφαγεκτομή διακοιλιακά ή διαθωρακικά. Τα αδενοκαρκινώματα τύπου II και III αντιμετωπίζονται με υφολική ή ολική γαστρεκτομή και περιφερική οισοφαγεκτομή με D2-λεμφαδεκτομή. Σε περίπτωση προχωρημένου τοπικά καρκινώματος με υψηλό κίνδυνο ατελούς εκτομής, θα πρέπει ο ασθενής να υποβληθεί σε προεγχειρητική ακτινο-χημειοθεραπεία.

Νεο-επικουρική χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και ετοποσίδη μετά από χημειοθεραπεία εφόδου με σισπλατίνη, 5-FU και λευκοβορίνη αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης για τοπικά προχωρημένο καρκίνωμα της ΓΟΣ. Ωστόσο, η μελέτη δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση (Al Batran et al.,2008).

4.3

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τα τελευταία χρόνια, ο προχωρημένος γαστρικός καρκίνος αποτελεί πρόκληση για τη στοχευμένη θεραπεία.Το Trastuzumab (Herceptin) μπορεί να προστεθεί στη χημειοθεραπεία για ασθενείς των οποίων οι όγκοι είναι HER2-θετικοί.

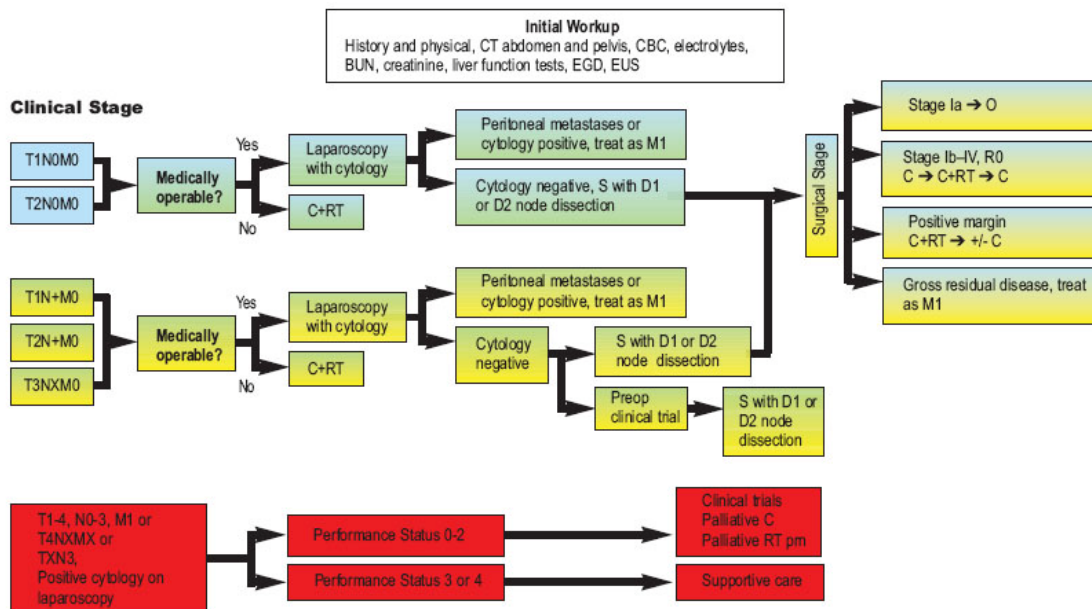
Περίπου ένα στα πέντε αδενοκαρκινώματα του στομάχου,κυρίως εντερικού τύπου, εκφράζει έντονα μια αυξητική πρωτεΐνη την HER2/neu ή απλά HER2 στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων. Οι όγκοι με αυξημένα επίπεδα HER2 ονομάζονται HER2-θετικοί . Το Trastuzumab (Herceptin) είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, μια τεχνητή εκδοχή μιας πολύ συγκεκριμένης πρωτεΐνης του ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο στοχεύει την πρωτεΐνη HER2. Χορηγώντας Trastuzumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο HER2-θετικό καρκίνο του στομάχου, τα ποσοστά επιβίωσης υπερτερούν σε σχέση με αυτά που προσφέρει μόνο η χημειοθεραπεία (Van Cutsem et al.,2009). Φυσικά, δεν χρησιμοποιείται σε ασθενείς με καρκίνο HER2-αρνητικό. Η θετικότητα του HER2 εκτιμάται ανοσοιστοχημικά στον νεοπλασματικό ιστό με εφαρμογή τετραβάθμιου συστήματος (score 0 έως 3). Ο βαθμός 2 θεωρείται ακαθόριστος και παραπέμπει σε περαιτέρω μοριακό έλεγχο.

Ένας άλλος βιολογικός παράγοντας που χορηγείται θεραπευτικά, είναι το Ramucirumab (Cyramza™), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται με τον υποδοχέα για τον VEGF. Το αντίσωμα αυτό αποτρέπει την σύνδεση του VEGF με τον υποδοχέα, με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η νεοαγγειογένεση στον όγκο.

Επίσης, ο EGFR μία πρωτεΐνη που βοηθά στην κυτταρική ανάπτυξη, αποτελεί αντικείμενο έρευνας στον καρκίνο του στομάχου. Τα φάρμακα που αναστέλλουν τον EGFR, όπως cetuximab (Erbixim®) και panitumumab (Vectibix®) έχουν δώσει υποσχόμενα αποτελέσματα κατά του γαστρικού καρκίνου και δοκιμάζονται τώρα σε μεγαλύτερα κλινικά πρωτόκολλα. Αυτά τα φάρμακα έχουν ήδη εγκριθεί για τη θεραπεία ορισμένων άλλων μορφών καρκίνου, όπως του καρκινώματος του παχέος εντέρου.

Gastric Cancer Defined by Stage Treatment Algorithm

Alexander Phan, MD, and James Yao, MD



C, chemotherapy; **RT**, radiotherapy; **S**, surgery; **O**, observation; **EUS**, endoscopic ultrasonography; **D1**, limited; **D2**, extended; **R0**, complete resection (by microscopy); **pm**, pain management

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR (2000) The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the “different disease” hypothesis. *Cancer* 88:921–932.
2. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE (2005) Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: Data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 23:7114–7124.
3. Biffi R, Botteri E, Cenciarelli S, et al. (2011) Impact on survival of the number of lymph nodes removed in patients with node-negative gastric cancer submitted to extended lymph node dissection. *Eur J Surg Oncol* 37:305–311
4. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2014*. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2014.
5. American Joint Committee on Cancer. *Stomach Cancer*. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer; 2010: 117–121.
6. Avital I, Pisters PWT, Kelsen DP, Willett CG. *Cancer of the stomach*, In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg’s Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
7. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*. 2010;376:687–697.
8. Bendell J. Latest data on the treatment of upper gastrointestinal cancers. *ASCO Education Book 2008*:184–190.
9. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, 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;41:508–517.
10. Cunningham D, Allum W, Stenning S et al. Perioperative chemotherapy vs surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Eng J Med*. 2006;355:11–20.
11. Dhalla F, da Silva SP, Lucas M, Travis S, Chapel H. Review of gastric cancer risk factors in patients with common variable immunodeficiency disorders, resulting in a proposal for a surveillance programme. *Clin Exp Immunol*. 2011;165:1–7.
12. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: An open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392–397.
13. Gunderson LL, Donohue JH, Alberts SR. *Cancer of the Stomach*. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abeloff’s Clinical Oncology*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2008:1431–1464.

14. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet*. 2003;362:305–315.
15. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2012.
16. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric cancer patients treated with gastrectomy. *Cancer*. 2000;88:921–932.
17. Huscher CG, Mingoli A, Sgarzini G, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: Five-year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2005;241:232–237.
18. Jeung H, Moon Y, Rha S, et al. Phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil and adriamycin versus 5-fluorouracil and adriamycin and polyadenylic-polyuridylic acid (poly a:u) for locally advanced gastric cancer after curative surgery: Final results of 15 year follow-up. *Annals of Oncology*. 2008;19:520–526.
19. Kang Y, Chang H, Zang D et al. Postoperative adjuvant chemotherapy for grossly serosa positive advanced gastric cancer: A randomized phase III trial of intraperitoneal cisplatin and early mitomycin C plus long term doxifluridine plus cisplatin versus mitomycin-C plus short-term doxifluridine. *J Clin Oncol*. 2008;26 (May 20 suppl; abstr LBA4511).
20. Kappas AM, Roukos DH. Quality of surgery determinant for the outcome of patient with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:828–830.
21. Koizumi W, Akiya T, Hara T et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): A phase III trial. *Lancet Oncol*. 2008;9:215–221.
22. MacDonald JS, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *New Engl J Med*. 2001;345:725–730.
23. Märkl B, Moldovan AI, Jähnig H, et al. Combination of ex vivo sentinel lymph node mapping and methylene blue-assisted lymph node dissection in gastric cancer: a prospective and randomized study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1860–1868.
24. Pozzo C, Barone C. Is there an optimal chemotherapy regimen for the treatment of advanced gastric cancer that will provide a platform for the introduction of new biological agents? *Oncologist*. 2008;13:794–806.
25. Sousa H, Pinto-Correia AL, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M. Epstein-Barr virus is associated with gastric carcinoma: The question is what is the significance? *World J Gastroenterol*. 2008;14:4347–4351.
26. Tian W, Zhao Y, Liu S, Li X. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19:288–298.

27. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Gastric Cancer Treatment. 2012. Accessed at: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/gastric/HealthProfessional on November 27, 2012.
28. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer. v.2.2012. Accessed at www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf on November 27, 2012.
29. Muro K, Boku N, Yamada Y et al. Multicenter phase II study of RAD001 for previously treated metastatic gastric cancer: Preliminary results. *J Clin Oncol*. 2008;26 (May 20 suppl; abstr 4541).
30. Parkin DM. International variation. *Oncogene* 2004;23:6329-40.
31. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
32. Chandrasoma PT, Der R, Ma Y, et al. Histology of the gastroesophageal junction: an autopsy study. *Am J Surg Pathol* 2000;24:402-9.
33. Genta RM, Huberman RM, Graham DY. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994;25:915-9.
34. Siewert JR, Stein HJ. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998;85:1457-9.
35. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer, 2010.
36. Huang Q, Shi J, Feng A, et al. Gastric cardiac carcinomas involving the esophagus are more adequately staged as gastric cancers by the 7th edition of the American Joint Commission on Cancer Staging System. *Mod Pathol* 2011;24:138-46.
37. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *GastrointestEndosc* 2003;58:S3-43.
38. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut* 1997;41:142-50.
39. Yoshikawa K, Maruyama K. Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer--with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J ClinOncol* 1985;15:499-503.
40. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
41. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J ClinOncol* 2011;29:1715-21.
42. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:512-8.

43. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GJ, et al. Prognostic value of Laurén classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 1999;6:290-7.
44. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY. Gastric carcinoma. In: Bowman FT, Carneiro F, Hruban RH, eds. *Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon:IARC;2010. In press.
45. Hughes C, Greywoode G, Chetty R. Gastric pseudo-signet ring cells: a potential diagnostic pitfall. *Virchows Arch* 2011;459:347-9.
46. Wang HH, Wu MS, Shun CT, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1214-9.
47. Oliveira C, Moreira H, Seruca R, et al. Role of pathology in the identification of hereditary diffuse gastric cancer: report of a Portuguese family. *Virchows Arch* 2005;446:181-4.
48. Oliveira C, Suriano G, Ferreira P, et al. Genetic screening for familial gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2004;2:51-64
49. Barber M, Murrell A, Ito Y, et al. Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2008;216:295-306
50. Hamilton SR et al : στο WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010: 48-63
51. Italiano A. Prognostic or predictive? It's time to get back to definitions! *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4718
52. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed, New York: Springer; 2010:73-77
53. Hirasawa T, et al: Incidence of lymph nodes metastasis and feasibility of endoscopic resection of undifferentiated-type of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12: 148-152
54. Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol*. 2000 Jul; 9(1):5-11
55. Honda T, Tamura G, Waki T, et al. Demethylation of MAGE promoters during gastric cancer progression. *Br J Cancer*. 2004 Feb 23; 90(4):838-43
56. Choi SW, Choi JR, Chung YJ et al. Prognostic implications of microsatellite genotypes in gastric carcinoma. *Int J Cancer*. 2000 Jul 20; 89(4):378-83
57. dos Santos NR, Seruca R, Constância M et al. Microsatellite instability at multiple loci in gastric carcinoma: clinicopathologic implications and prognosis. *Gastroenterology*. 1996
58. Hofmann M, Stoss O, Shi D et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology*. 2008 Jun;52(7):797-805

59. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010 Aug 28;376(9742):687-97
60. Zhang XL, Yang YS, Xu DP et al. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer. *World J Surg*. 2009 Oct;33(10):2112-8
61. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol*. 2005 Feb;16(2):273-8
62. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S et al. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol*. 2010;32(1-2):57-65
63. EMEA, European Medicines Agency (2009):Opinion
www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Herceptin_82246709en.pdf
64. Lorenzen S, Lordick F. How will human epidermal growth factor receptor 2-neu data impact clinical management of gastric cancer? *Curr Opin Oncol*. 2011 Jul;23(4):396-402

5.ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ-ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

5.1

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Προγνωστικός παράγοντας καλείται ένα κλινικό ή βιολογικό χαρακτηριστικό το οποίο είναι αντικειμενικά μετρήσιμο και το οποίο παρέχει πληροφορίες σχετικά με την πιθανή έκβαση της καρκινικής νόσου σε ένα άτομο χωρίς θεραπεία. Τέτοιοι προγνωστικοί δείκτες είναι χρήσιμοι για τον εντοπισμό ασθενών με καρκίνο, οι οποίοι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο μεταστατικής νόσου και συνεπώς, είναι εν δυνάμει υποψήφιοι για επικουρικές συστηματικές θεραπείες. Οι προγνωστικοί παράγοντες καθορίζουν τις επιπτώσεις επιμέρους χαρακτηριστικών του ασθενούς ή του όγκου στην πορεία της νόσου (Italiano A. 2011).

Οι ιστολογικές παράμετροι που έχουν προγνωστική αξία για το καρκίνωμα του στομάχου είναι οι παράμετροι που συσχετίζονται με την ανατομική του επέκταση.

Το σύστημα που έχει γίνει ευρέως αποδεκτό είναι το TNM όπως διαμορφώθηκε το 2010 όπου το N εξαρτάται από τον αριθμό των θετικών λεμφαδένων. Το σύστημα αυτό εφαρμόζεται στα καρκινώματα που αναπτύσσονται σε απόσταση 5cm από την γαστροοισοφαγική συμβολή χωρίς να επεκτείνονται στο οισοφάγο. Για τα καρκινώματα των οποίων το κέντρο είναι μέσα στα 5cm από την γαστροοισοφαγική συμβολή και επεκτείνονται στο οισοφάγο ακολουθείται η ταξινόμηση TNM για τον οισοφάγο (Green et al.,2010).

Η επέκταση του γαστρικού καρκινώματος στον ορογόνο (T4) και τους λεμφαδένες (N1-N3) αποτελεί τον ισχυρότερο αρνητικό προγνωστικό δείκτη (Hamilton et al.2010). Τα «πρώιμα» γαστρικά καρκινώματα (T1 η T2) χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (N0) με μέγεθος <2 εκ και έλλειψη λεμφαγγειακής η αγγειακής διήθησης συνοδεύονται με άριστη πρόγνωση και προτείνεται μόνο η τοπική εκτομή τους (Hirasawa et al.,2009).

Η αξία της ιστολογικής ταξινόμησης του καρκινώματος στην πρόγνωση αυτού είναι αντικρουόμενη. Το εάν η πρόγνωση του «διάχτου» καρκινώματος (ταξινόμηση κατά Lauren) είναι ή δεν είναι χειρότερη από αυτή του «εντερικού» καρκινώματος είναι υπό συζήτηση.

Οι πολυάριθμες γενετικές διαταραχές που τα τελευταία χρόνια έχουν ανιχνευτεί στο γαστρικό καρκίνωμα και μελετήθηκαν σαν πιθανοί προγνωστικοί δείκτες, δεν έχουν δώσει ισχυρά αποτελέσματα ώστε να ενταχθούν στην καθημερινή κλινική πράξη (Becker et al.,2000). Στο πίνακα I παρατίθενται οι πιο συχνές γενετικές διαταραχές που ανευρίσκονται σε γαστρικά καρκινώματα εντερικού και διάχτου τύπου μαζί με τη συσχέτισή τους με την πρόγνωση του ασθενούς.

Πίνακας I : Γενετικές διαταραχές γαστρικού καρκίνου εντερικού και διάχτου τύπου : Συσχέτισή με πρόγνωση

Γονίδιο	Διαταραχή	Εντερικού τύπου	Διαχύτου τύπου	Σχόλιο
<i>APC</i>	LOH (απώλεια ετεροζυγωτίας), μεταλλαγή	30-40%	<2%	
<i>BCL2</i>	Υπερέκφραση	-	10-30%	
<i>CDH1</i>	Μεταλλαγή, υπερμεθυλίωση, LOH	-	>50%	
<i>CDKN1B</i>	Μειωμένη έκφραση	40-50%		Σχετίζεται με την πρόγνωση και/ή με προχωρημένα στάδια νόσου
<i>CTNNB1</i>	Μεταλλαγή	17-27%		
<i>Cyclin E</i>	Υπερέκφραση	15-20%		Σχετίζεται με την πρόγνωση και/ή με προχωρημένα στάδια νόσου
<i>DCC</i>	LOH	60%	<1%	
<i>ERBB2</i>	Ενίσχυση	10-15%	<1%	
<i>FGFR2</i>	Ενίσχυση	-	35%	Παρούσα μόνο σε προχωρημένα στάδια νόσου
<i>KRAS</i>	Μεταλλαγή	1-28%	<1%	Παρούσα κυρίως σε καρκινώματα με μικροδορυφορική αστάθεια
<i>MET</i>	Ενίσχυση	20-40%		Σχετίζεται με την πρόγνωση και/ή με προχωρημένα στάδια νόσου
<i>MYC</i>	Υπερέκφραση	40-45%		Σχετίζεται με την πρόγνωση και/ή με προχωρημένα στάδια νόσου
<i>PTEN</i>	LOH, μεταλλαγή	20-30%		Σχετίζεται με διήθηση και μεταστάσεις
<i>RBI</i>	Μειωμένη έκφραση	-	30%	Σχετίζεται με την πρόγνωση και/ή με προχωρημένα στάδια νόσου
<i>TP53</i>	Μεταλλαγή, LOH	25-40%	0-21%	Συχνό εύρημα σε ανευπλοειδικά (60-70%) αλλά σπάνιο σε διπλοειδικά καρκινώματα

Επιπρόσθετα, υπερμεθυλίωση του γονιδίου CDKN2A (p16) και συνεπώς μειωμένη έκφραση, παρατηρείται στο 12-30% των γαστρικών καρκίνων, ενώ η μειωμένη έκφραση του CDKN2A σε κάποιες μελέτες έχει συσχετισθεί με το βάθος διήθησης και την παρουσία μεταστάσεων (Becker et al.,2000).

Απομεθυλίωση κάποιων γονιδίων, όπως αυτών της οικογένειας των αντιγόνων του μελανώματος [melanoma antigen family (MAGE)] και της συνουκλείνης- γ [synuclein-γ (SNCG)] έχει επίσης περιγραφεί στον γαστρικό καρκίνο. Απομεθυλίωση των υποκινητών των MAGEA1 και MAGEA3 παρατηρείται πιο συχνά σε όψιμα αδενοκαρκινώματα και συνδυάζεται με χειρότερη πρόγνωση (Honda et al.,2004). Μεθυλίωση του SNCG ανευρίσκεται συχνότερα σε καρκινώματα με λεμφαδενικές μεταστάσεις.

Τα γαστρικά καρκινώματα με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H), έχουν καλύτερη πρόγνωση από αυτά με χαμηλό MSI. Στον γαστρικό καρκίνο, η μικροδορυφορική αστάθεια οφείλεται κυρίως σε επιγενετική αποσιώπηση του γονιδίου MLH1 μέσω μεθυλίωσης του υποκινητή. Σωματικές μεταλλάξεις των γονιδίων MMR είναι πολύ σπάνιες στα σποραδικά καρκινώματα στομάχου. Μικροδορυφορική αστάθεια παρατηρείται στο 5-10% των διαχύτων καρκινωμάτων και στο 15-40% των αντίστοιχων εντερικού τύπου. Γαστρικά καρκινώματα

με υψηλά επίπεδα μικροδορυφορικής αστάθειας (υψηλό MSI) χαρακτηρίζονται από εντόπιση στο άντρο, εντερικό τύπο και απωθητικό πρότυπο ανάπτυξης (Choi et al.,2000). Ποικίλες αναφορές έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ MSI και πολυεστιακή ανάπτυξη του όγκου.

Ο υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα [Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)] ως προγνωστικός παράγοντας του γαστρικού καρκίνου.

Ενίσχυση του γονιδίου HER2 και υπερέκφραση της HER2 πρωτεΐνης στα καρκινώματα στομάχου περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1986. Από τότε αρκετές μελέτες επιβεβαίωσαν τα ευρήματα αυτά αναφέροντας ένα ποσοστό HER2 θετικότητας σε γαστρικά καρκινώματα και καρκινώματα γαστροοισοφαγικής συμβολής που κυμαινόταν μεταξύ 15 και 25%. Η διακύμανση αυτή είναι πιθανόν να οφείλεται στο μικρό δείγμα περιστατικών που συμπεριέλαβαν αυτές οι μελέτες καθώς και σε διαφορές στις μεθόδους και στα συστήματα αξιολόγησης που εφαρμόστηκαν (Hofman et al.,2008,Bang et al.,2010). Ο ρόλος του HER2 ως προγνωστικού παράγοντα στο γαστρικό καρκίνο έχει μελετηθεί με αμφιλεγόμενα αποτελέσματα. Σε κάποιες από τις αρχικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την έκβαση της νόσου (Zhang et al.,2009), ενώ σε άλλες διαπιστώθηκε άμεση συσχέτιση μεταξύ υπερέκφρασης του HER2 και δυσμενούς πορείας, όσον αφορά στην εντοπισμένη νόσο (Tanner et al.,2005). Τα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα θα μπορούσαν να οφείλονται στην έλλειψη κριτηρίων προτύπωσης της HER2 θετικότητας. Ωστόσο, σε μια εκτεταμένη μελέτη, που διερευνήθηκε η προγνωστική σημασία της έκφρασης του HER2 στον γαστρικό καρκίνο σε 924 ασθενείς με καρκίνο στομάχου, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ HER2 έκφρασης και έκβασης της νόσου (Grabsch et al.,2010).

5.2

ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Προβλεπτικός δείκτης είναι ένα κλινικό ή βιολογικό χαρακτηριστικό που παρέχει πληροφορίες σχετικά με την πιθανή ωφέλεια από τη θεραπεία (έχοντας κριτήριο τη συρρίκνωση του όγκου ή το χρόνο επιβίωσης) (Italiano A. 2011). Οι εν λόγω παράγοντες πρόβλεψης μπορεί να χρησιμοποιηθούν και για τον εντοπισμό υποπληθυσμών ασθενών που είναι πιο πιθανό να επωφεληθούν από μια συγκεκριμένη θεραπεία.

Ο υποδοχέας 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα [Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)] ως προβλεπτικός παράγοντας του γαστρικού καρκίνου.

Η ύπαρξη αντι-HER2 παραγόντων οι οποίοι αναστέλλουν την μετάδοση του επαγόμενου από το HER2 κυτταρικού σήματος και ειδικότερα το όφελος στην επιβίωση κατά τη χορήγησή τους σε καρκινώματα μαστού με HER2 υπερέκφραση, οδήγησε στη διεξαγωγή μιας διηπειρωτικής μελέτης, γνωστή ως μελέτη ToGA (Bang et al.,2010). Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν η διερεύνηση της επίδρασης χορήγησης αντι-HER2 παραγόντων στην επιβίωση ασθενών με γαστρικά καρκινώματα που υπερεκφράζουν το HER2. Αρχικά συγκεντρώθηκαν δείγματα από 3807 καρκινώματα στομάχου τα οποία εξετάστηκαν για την παρουσία ενίσχυσης του γονιδίου HER2 [με την μέθοδο του φθορίζοντος in situ υβριδισμού (FISH)] και υπερέκφρασης της αντίστοιχης πρωτεΐνης [με τη μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας (IHC)]. Ασθενείς των οποίων οι όγκοι ήταν είτε IHC 3+ ή θετικοί κατά FISH χαρακτηρίστηκαν ως HER2 θετικοί και συμπεριελήφθησαν στη μελέτη. Το γενικό ποσοστό θετικότητας για HER2 ήταν 22.1%, ενώ φάνηκε ότι τα καρκινώματα γαστροοισοφαγικής συμβολής εμφάνιζαν

μεγαλύτερο ποσοστό από τα αμιγώς γαστρικά (33% έναντι 21%) και τα εντερικού έναντι του διάχυτου ή μικτού τύπου (32,2% έναντι 6,1% έναντι 20,4%).

Η χορήγηση αντι-HER2 παράγοντα σε ασθενείς με HER2 θετικό γαστρικό ή γαστροοισοφαγικό μεταστατικό καρκίνο έδειξε ότι επιφέρει στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωσή τους, σύμφωνα με την μελέτη ToGA, γεγονός που οδήγησε σε έγκριση του αντι-HER2 παράγοντα σαν προτεινόμενη θεραπευτική αγωγή σε ανάλογους ασθενείς (EMA, European Medicines Agency 2009). Επιπλέον, αναθεωρήθηκε το σύστημα βαθμολόγησης της ανοσοϊστοχημικής χρώσης για την αξιολόγηση της υπερέκφρασης του HER2 όσον αφορά στο γαστρικό καρκίνο (Lorenzen et al., 2011). Στον παρακάτω πίνακα (II) παρατίθεται αυτό το αναθεωρημένο σύστημα.

Βαθμολόγησης της ανοσοϊστοχημικής χρώσης HER2	Χειρουργικό παρασκεύασμα	Βιοπτικό υλικό	Αξιολόγηση HER2 υπερέκφρασης
Βαθμός 0	Απουσία έκφρασης ή μεμβρανική χρώση σε < 10% των νεοπλασματικών κυττάρων.	Απουσία μεμβρανικής χρώσης	Αρνητικό αποτέλεσμα
Βαθμός 1+	(Αμυδρή) Αχνή /μόλις ορατή (αντιληπτή) μεμβρανική χρώση σε > 10% των νεοπλασματικών κυττάρων. Παρατηρείται εστιακή μόνο θετικότητα στη κυτταρική μεμβράνη.	Ομάδα νεοπλασματικών κυττάρων με αμυδρή / μόλις αντιληπτή μεμβρανική χρώση, ανεξαρτήτως ποσοστού θετικών κυττάρων.	Αρνητικό αποτέλεσμα
Βαθμός 2+	Ασθενής έως μέτριας έντασης, πλήρης ή πλαγιοβασική μεμβρανική χρώση σε > 10% των νεοπλασματικών κυττάρων.	Ομάδα νεοπλασματικών κυττάρων με ασθενή έως μέτριας έντασης, πλήρης ή πλαγιοβασική μεμβρανική χρώση, ανεξαρτήτως ποσοστού θετικών κυττάρων.	Ασαφές /διφορούμενο αποτέλεσμα
Βαθμός 3+	Έντονη, πλήρης ή πλαγιοβασική μεμβρανική χρώση σε > 10% των νεοπλασματικών κυττάρων.	Ομάδα νεοπλασματικών κυττάρων με έντονη, πλήρη ή πλαγιοβασική μεμβρανική χρώση, ανεξαρτήτως ποσοστού θετικών κυττάρων.	Θετικό αποτέλεσμα

Πίνακας II: Αναθεωρημένο σύστημα αξιολόγησης της υπερέκφρασης του HER2 στο γαστρικό καρκίνωμα

BIBΛIOΓPAΦIA

1. Sambasivaiah K, Ibrarullah M, Reddy MK, Reddy PV, Waghlikar G, Jaiman S, et al. Clinical profile of carcinoma stomach at a tertiary care hospital in south India. *Trop Gastroenterol* 2004; 25 : 21-6.
2. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998; 48 : 6-29.
3. Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallén M. Symptom-to-diagnosis interval and survival in cancers of the digestive tract. *Dig Dis Sci* 2002; 47 : 2434-40.
4. Borie F, Rigau V, Fingerhut A, Millat B; French Association for Surgical Research. Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg* 2004; 28 : 686-91.
5. Zeraati H, Mahmoudi M, Kazemnejad A, Mohammed K. Postoperative life expectancy in gastric cancer patients and its associated factors. *Saudi Med J* 2005; 26 : 1203-7.
6. Hansson LE, Sparen P, Nyren O. Survival in stomach cancer is improving: results of a nationwide population-based Swedish study. *Ann Surg* 1999; 230 : 162-9.
7. Michelassi F, Takanishi DM, Pantalone D, Hart J, Chappell R, Block GE. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery* 1994;116 : 804-9.
8. Damhuis RA, Tilanus HW. The influence of age on resection rates and postoperative mortality in 2773 patients with gastric cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A : 928-31.
9. Arveux P, Faivre J, Boutron MC, Piard F, Dusserre-Guion L, Monnet E, et al. Prognosis of gastric carcinoma after curative surgery. A population-based study using multivariate crude and relative survival analysis. *Dig Dis Sci* 1992; 37 : 757-63.
10. Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, Søreide O. Norwegian multicentre study of survival and prognostic factors in patients undergoing curative resection for gastric carcinoma. The Norwegian Stomach Cancer Trial. *Br J Surg* 1993; 80 : 475-8.
11. Costa ML, de Cássia Braga Ribeiro K, Machado MA, Costa AC, Montagnini AL. Prognostic score in gastric cancer: the importance of a conjoint analysis of clinical, pathologic, and therapeutic factors. *Ann Surg Oncol* 2006; 13 : 843-50.
12. Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer* 2006; 107 : 2143-51.
13. Erturk MS, Çiçek Y, Ersan Y, Saribeyoğlu K, Doğusoy G, Erginoz E. Analysis of clinicopathological prognostic parameters in adenocarcinoma of the gastric cardia. *Acta Chir Belg* 2003; 103 : 611-5.
14. Sakai K, Mori S, Kawamoto T, et al. Expression of epidermal growth factor receptors on normal human gastric epithelia and gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1986;77:1047-52.

15. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short-term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991;51:1034-1038.
16. Ishida T, Tsujisaki M, Hanzawa Y, et al. Significance of erbB-2 gene product as a target molecule for cancer therapy. *Scand J Immunol* 1994;39:459-466.
17. Tokunaga A, Onda M, Okuda T, et al. Clinical significance of epidermal growth factor (EGF), EGF receptor and c-erbB-2 in human gastric cancer. *Cancer* 1995;75:1418-1425.
18. Gravalos C, Márquez A, García-Carbonero R, et al. Correlation between Her2/neu overexpression/amplification and clinicopathological parameters in advanced gastric cancer patients: a prospective study 2007. *Gastrointestinal Cancers Symposium*. 130 (Abstr 89).
19. Allgayer H, Babic R, Gruetzner KU, et al. C-erbB-2 is of independent prognostic relevance in gastric cancer and is associated with the expression of tumor associated protease systems. *J Clin Oncol* 2000;18:2201-2209.
20. Park DI, Yun JW, Park JH, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51:1371-1379.
21. Lordick F, Bang YJ, Kang YK, et al. HER2-positive advanced gastric cancer: similar HER2-positivity levels to breast cancer. *Eur J Cancer* 2007;5(4):271.
22. Kang Y, Bang Y, Lordick F, et al. Incidence of gastric and gastro-esophageal cancer in the ToGA trial: correlation with HER2 positivity 2008. *Gastrointestinal Cancers Symposium*.
23. Tateishi M, Toda T, Minamisono Y, et al. Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *Surg Oncol* 1992;49:209-212.
24. Sasano H, Date F, Imatani A, et al. Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Hum Pathol* 1993;24:584-589.
25. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long-term survival of patients. *Cancer* 1993;72:3179-3184.
26. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, et al. Relationship of c-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1993;72:2083-2088.
27. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, et al. The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erbB-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999;85:1894-1902.
28. Garcia I, Vizoso F, Martin A, et al. Clinical significance of the epidermal growth factor receptor and HER2 receptor in resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2003;10(3):234-241.
29. Tanner M, Hollmen M, Junttila TT, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with topoisomerase IIa gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005;16:273-278.

30. Takehana T, Kunimoto K, Kono K, et al. Status of c-erbB-2 in gastric adenocarcinoma: a comparative study of immunohistochemistry, fluorescence in situ hybridization and enzyme-linked immuno-sorbent assay. *Int J Cancer* 2002;98:833-837.
31. Lin JT, Wu MS, Shun CT, et al. Occurrence of microsatellite instability in gastric carcinoma is associated with enhanced expression of erbB-2 oncoprotein. *Cancer Res* 1995;55:1428-1430.
32. Wu MS, Shun CT, Wang HP, et al. Genetic alterations in gastric cancer: relation to histological subtypes, tumor stage, and Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 1997;112:1457-1465.
33. Polkowski W, van Sandick JW, Offerhaus GL, et al. Prognostic value of Lauren's classification and c-erbB-2 oncogene overexpression in adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction. *Ann Surg Oncol* 1999;6:290-297.
34. Lemoine NR, Jain S, Silvestre F, et al. Amplification and overexpression of the EGF receptor and c-erbB-2 proto-oncogenes in human stomach cancer. *Br J Cancer* 1991;64:79-83.
35. Hochwald SN, Kim S, Klimstra DS, et al. Analysis of 154 actual five-year survivors of gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2000;4:520-525.
36. Be rrx G, Becker KF, Hofler H, van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998;12:226-237.
37. Becker KF, Keller G, Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 2000;9(1):5-11.
38. Pedrazzani C, Corso G, Marrelli D, Roviello F. E-cadherin and hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery* 2007;142(5):645-657.
39. Pauletti G, Godolphin W, Press MF, et al. Detection and quantitation of HER-2/neu gene amplification in human breast cancer archival material using fluorescence in situ hybridization. *Oncogene* 1996;13:63-72.
40. Schnitt SJ. Breast cancer in the 21st century: new opportunities and new challenges. *Mod Pathol* 2001;14:213-218.
41. Kameda T, Yasui W, Yoshida K, et al. Expression of ERBB2 in human gastric carcinomas: relationship between p185ERBB2 expression and the gene amplification. *Cancer Res* 1990;50:8002-8029.
42. Hollywood DP, Hurst HC. A novel transcription factor, OB2-1, is required for overexpression of the proto-oncogene c-erbB-2 in mammary tumour lines. *EMBO J* 1993;12:2369-2375.
- MedlineWeb of Science Search Google Scholar
43. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. HER2 status evaluation for gastric cancer: a consensus study 2006. *Gastrointestinal Cancers Symposium*. 96 (Abstr 24).

44. Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al. Non clinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin). *Semin Oncol* 1999;26:60-70.
45. Cuello M, Ettenberg SA, Clark AS, et al. Down-regulation of the erbB-2 receptor by trastuzumab (herceptin) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-mediated apoptosis in breast and ovarian cancer cell lines that overexpress erbB-2. *Cancer Res* 2001;61:4892-4900.
46. Matsui Y, Inomata M, Tojigamori M, et al. Suppression of tumor growth in human gastric cancer with HER2 overexpression by an anti-HER2 antibody in a murine model. *Int J Oncol* 2005;27:681-685.
47. Fujimoto-Ouchi K, Sekiguchi F, Yasuno H, et al. Antitumor activity of trastuzumab in combination with chemotherapy in human gastric cancer xenograft models. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59(6):795-805.
48. Cortés-Funes H, Rivera F, Alés I, et al. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification. *J Clin Oncol* 2007;15:18S.
49. Nicholas G, Cripps C, Au H-P, et al. Early results of a trial of trastuzumab, cisplatin and docetaxel for the treatment of metastatic gastric cancer overexpressing HER-2. *ESMO* 2006. 17 (Suppl 9):316.

6.ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Σύμφωνα με το National Cancer Institute των ΗΠΑ, η 5ετής επιβίωση των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση για γαστρικό καρκίνωμα συνοψίζεται στον παρακάτω πίνακα:

Stage IA	71%
Stage IB	57%
Stage IIA	46%
Stage IIB	33%
Stage IIIA	20%
Stage IIIB	14%
Stage IIIC	9%
Stage IV	4%

Πρόκειται για σθερείς που υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση τη δεκαετία 1991-2000. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών που δεν υπεβλήθησαν σε χειρουργική επέμβαση είναι σαφώς χαμηλότερα. Η συνολική 5ετής επιβίωση στις ΗΠΑ για τον γαστρικό καρκίνο προσδιορίζεται στο 27%, λόγω της καθυστερημένης διάγνωσης της νόσου. Εξαίρεση αποτελεί η Ιαπωνία, όπου περίπου 50% των γαστρικών καρκινωμάτων, διαγιγνώσκονται σε πρώιμα στάδια, όταν ακόμα περιορίζονται στον βλεννογόνο και τον υποβλεννογόνο (πρώιμοι γαστρικοί καρκίνοι). Στην Ιαπωνία, η εξαίρεση των όγκων αυτών, ενδοσκοπικά ή χειρουργικά προσφέρει 5ετή επιβίωση πάνω από 90%.

7.ΠΡΟΛΗΨΗ

Τα δύο τρίτα των νέων περιπτώσεων καρκίνου στις ΗΠΑ φαίνεται να συνδέονται με τη χρήση καπνού, την κακή διατροφή, την παχυσαρκία και την έλλειψη άσκησης. Ο γαστρικός καρκίνος, όπως προαναφέρθηκε (Κεφ. 1.2), φαίνεται πως σχετίζεται με τα παραπάνω και η αλλαγή των συνθηκών διαβίωσης, διατροφής και η θεραπεία του *H. Pylori* μείωσαν αισθητά τη συχνότητα εμφάνισής του.

Θεραπεία της λοίμωξης από *H. Pylori* : Σύμφωνα με μελέτες που διεξήχθησαν σε χώρες, όπου ο καρκίνος του στομάχου εμφανίζει αυξημένη συχνότητα, η θεραπεία της λοίμωξης από *H. Pylori* μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου. Σε μια μεγάλη συνδυασμένη μελέτη, άτομα με *H. Pylori* που υπεβλήθησαν σε θεραπεία εκρίζωσης του μικροβίου εμφάνισαν γαστρικό καρκίνο σε ποσοστό 1,1%, ενώ άτομα που δεν έλαβαν θεραπεία εκρίζωσης εμφάνισαν γαστρικό καρκίνο σε ποσοστό 1,7% (Fuccio et al., 2009).

Η ασπιρίνη ανήκει στα μη-στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Μελέτες έχουν δείξει ότι η τακτική χρήση ασπιρίνης, αλλά όχι άλλων ειδών ΜΣΑΦ, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου (Erpstein et al.,2009).

Η διατροφή αποτελεί επωφελή και συνάμα επιζήμιο παράγοντα για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου. Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται από την υψηλή κατανάλωση σε καπνιστά και παστά τρόφιμα, ενώ φαίνεται να μειώνεται κατά την τακτική κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών (National Cancer Institute USA 2011).

Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για πολλούς τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του στομάχου. Η διακοπή του παρέχει πολλαπλά οφέλη και μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.

Για πολλούς τύπους καρκίνου, ο προσυμπτωματικός και προληπτικός έλεγχος προσφέρει την υπόσχεση για έγκαιρη διάγνωση και υψηλότερα ποσοστά ίασης. Ο όρος screening αναφέρεται στην τακτική χρήση ορισμένων εξετάσεων ή δοκιμών σε άτομα που δεν έχουν κανένα σύμπτωμα, αλλά εμφανίζουν παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου. Οι παράγοντες κινδύνου είναι διαφορετικοί για τους διάφορους τύπους καρκίνου. Η επίγνωση αυτών των παραγόντων είναι σημαντική, διότι 1) ορισμένοι παράγοντες κινδύνου μπορεί να αλλάξουν (όπως το κάπνισμα ή η διαιτητική πρόσληψη), μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο για την ανάπτυξη του καρκίνου που σχετίζεται με αυτά και 2) τα άτομα που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου μπορεί να υποστούν συχνά μέτρα ελέγχου που συνιστώνται για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου. Οι ερευνητές εξακολουθούν να μελετούν παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για διάφορες μορφές καρκίνου, με σκοπό την πιο αποτελεσματική πρόληψη, την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.

Τα ποσοστά του γαστρικού καρκίνου έχουν σταθερά πτωτική τάση στις Ηνωμένες Πολιτείες και για αυτό το λόγο, έλεγχος ρουτίνας για τον γαστρικό καρκίνο δεν εκτελείται. Μαζικά προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του στομάχου είναι πιο αποτελεσματικά σε περιοχές υψηλού κινδύνου, όπως η Ιαπωνία. Το πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα έχει υψηλό ποσοστό ίασης, όταν αφαιρεθεί χειρουργικά. Σε ορισμένες ιαπωνικές μελέτες, το 40% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών έχουν πρώιμο γαστρικό καρκίνωμα και το 60% των ασθενών συμμετέχουν ενεργά σε προγράμματα μαζικής διαλογής (screening). Οι εξετάσεις ρουτίνας στην Ιαπωνία περιλαμβάνουν τη γαστροσκόπηση.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Correa,P. (1986) Diet and gastric cancer. In Reddy,B.S. and Cohen,L.A. (eds) Diet, Nutrition, and Cancer: A Critical Evaluation. Vol. I: Macronutrients and Cancer.
2. Breslow,R.A., Subar,A.F., Patterson,B.H. and Block,G. (1997) Trends in food intake: the 1987 and 1992 National Health Interview Surveys. *Nutr. Cancer*, 28, 86–92.
3. Pool-Zobel,B.L., Bub,A., Müller,H., Wollowski,I. and Rechkemmer,G. (1997) Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis*, 18, 1847–1850.
4. Inoue,M., Tajima,K., Hirose,K., Hamajima,N., Takezaki,T., Kuroishi,T. and Tominaga,S. (1998) Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case–referent study in Japan. *Cancer Causes Control*, 9, 209–216.
5. Weisburger,J.H., Barnes,W.S. and Czerniak,R. (1986) Mutagens and carcinogens in food. In Reddy,B.S. and Cohen,L.A. (eds) Diet, Nutrition, and Cancer: A Critical Evaluation. Vol. II: Micronutrients, Nonnutritive Dietary Factors, and Cancer. CRC Press, Boca Raton, FL, pp. 115–134.
6. Bartsch,H., Ohshima,H., Pignatelli,B. and Calmels,S. (1992) Endogenously formed N-nitroso compounds and nitrosating agents in human cancer etiology. *Pharmacogenetics*, 2, 272–277.
7. Wolfsen,H.C. and Talley,N.J. (1993) The diagnosis and treatment of duodenal and gastric ulcer. In Goodwin,C.S. and Worsley,B.W. (eds) *Helicobacter pylori—Biology and Clinical Practice*..
8. Harris,A. (1998) Current regimens for treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Br. Med. Bull.*, 54, 195–205.
9. Chen,M. and Lee,A. (1993) Vaccination possibilities and probabilities. In Northfield,T.C., Mendall,M. and Goggin,P.M. (eds) *Helicobacter pylori Infection—Pathophysiology, Epidemiology and Management*. Kluwer Academic, Lancaster, UK, pp. 158–169.
10. Kleanthous,H., Lee,C.K. and Monath,T.P. (1998) Vaccine development against infection with *Helicobacter pylori*. *Br. Med. Bull.*, 54, 229–241.
11. NIH Consensus Conference (1994) *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *J. Am. Med. Assoc.*, 272, 65–69.
12. Moayyedi,P. and Axon,A.T.R. (1998) Is there a rationale for eradication of *Helicobacter pylori*? Cost–benefit: the case for. *Br. Med. Bull.*, 54, 243–250.
13. Patchett,S.E. (1998) *Helicobacter pylori* eradication. Cost–benefit: the case against. *Br. Med. Bull.*, 54, 251–257.
14. Cocco,P., Ward,M.H. and Buiatti,E. (1996) Occupational risk factors for gastric cancer: an overview. *Epidemiol. Rev.*, 18, 218–234.

8. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Αν και η παρηγορική χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την επιβίωση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, η επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο παραμένει φτωχή. Με την έλευση της στοχευμένης θεραπείας, πολλοί μοριακοί παράγοντες-στόχοι έχουν αξιολογηθεί σε κλινικές μελέτες. Το Trastuzumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα αντι-HER2, έχει δείξει δραστηριότητα έναντι των HER2-θετικών γαστρικών καρκινωμάτων και σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση αυτών των καρκινωμάτων. Φάρμακα που στοχεύουν στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, συμπεριλαμβανομένων των μονοκλωνικών αντισωμάτων και του αναστολέα κινάσης της τυροσίνης, δεν επηρεάζουν την επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνωμα. Επιπρόσθετα, οι αναστολείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα είναι υπό έρευνα. Το Ramucirumab έχει δείξει ελπιδοφόρα αποτελέσματα, ενώ άλλοι παράγοντες στόχοι είναι σε προκλινικό ή σε αρχικό κλινικό στάδιο, όπως οι αναστολείς c-met.

Αναστολέας c-met

Το c-met είναι ένα πρωτο-ογκογονίδιο που κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη γνωστή ως υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα ηπατοκυττάρων (HGFR) [Maulik et al., 2002]. Διεγείρει τη διεισδυτικότητα των καρκινικών κυττάρων, αναστέλλει την απόπτωση και επάγει την αγγειογένεση [Comoglio et al., 2008]. Ένα υψηλό επίπεδο έκφρασης c-met έχει συσχετιστεί με φτωχή επιβίωση σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο [Nakajima et al., 1999]. Αυξημένα επίπεδα έκφρασης του c-met και της πρωτεΐνης HGF, έχουν βρεθεί συχνά σε καρκίνο του στομάχου, και συνδέονται με μια πιο επιθετική νόσο [Underiner et al., 2010]. Το Tivantinib είναι ένας εκλεκτικός, μη-ATP ανταγωνιστής, αναστολέας του c-met και είναι υπό μελέτη σε αρκετές μορφές καρκίνου. Στο γαστρικό καρκίνωμα, το Tivantinib ως μονοθεραπεία έδειξε μέτρια αποτελεσματικότητα. Ο συνδυασμός του με χημειοθεραπεία είναι υπό μελέτη.

Το Onartuzumab είναι ένα βιολογικό αντίσωμα έναντι του HGFR. Μια τυχαίοποιημένη, φάσης III, πολυκεντρική, διπλά-τυφλή μελέτη για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Onartuzumab σε συνδυασμό με mFOLFOX6 σε ασθενείς με μεταστατικό, HER2-αρνητικό, c-met-θετικό καρκίνο γαστροοισοφαγικής συμβολής είναι τώρα σε εξέλιξη.

Αναστολέας m-TOR

Το m-TOR είναι μια βασική κινάση πρωτεΐνη που ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό, τον κυτταρικό μεταβολισμό και την αγγειογένεση. Μεταλλάξεις στην οδό αυτή οδηγούν σε λανθασμένη ενεργοποίηση του m-TOR [Cejka et al., 2008]. Η οδός m-TOR έχει αποδειχθεί συχνά απορυθμισμένη σε μία ποικιλία ανθρώπινων καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου και του γαστρικού [Martin et al., 2000]. Η υπερέκφραση του m-TOR έχει αποδειχθεί στα καρκινικά κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος. Το Everolimus (RAD001) είναι ένας από του στόματος αναστολέας του m-TOR, το οποίο επέδειξε ανασταλτική δράση σε γαστρικά καρκινώματα σε προκλινικές δοκιμές. Τα αποτελέσματα μιας μελέτης του Everolimus σε 53 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για προχωρημένο γαστρικό καρκίνο παρουσίασαν έλεγχο της νόσου σε ποσοστό 56%, ενώ η διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου ήταν 2,7 μήνες (Doi et al., 2010). Ως μονοθεραπεία το Everolimus δεν προσέφερε σημαντικά στην επιβίωση.

Τα δεδομένα από την εξέλιξη της στοχευμένης θεραπείας ανοίγουν το δρόμο για νέες στρατηγικές που αναμένεται να μεταφραστούν σε αύξηση της επιβίωσης για τους ασθενείς με γαστρικό καρκίνωμα. Η προσθήκη του Trastuzumab στην αγωγή με χημειοθεραπεία μπορεί να επιμηκύνει το χρόνο επιβίωσης για HER2-θετικούς ασθενείς με γαστρικό καρκίνο. Ωστόσο, το πλεονέκτημα αυτό περιορίζεται μόνο στο 20% των ασθενών με γαστρικό καρκίνωμα. Ως εκ

τούτου, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη για ανάπτυξη πιο αποτελεσματικών βιολογικών παραγόντων και καθορισμού προβλεπτικών μοριακών δεικτών που θα βοηθήσουν στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών. Μέχρι τώρα το Cetuximab και το Bevacizumab έχουν αποτύχει στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου. Τα αποτελέσματα των δοκιμών για το Pertuzumab(μονοκλωνικό αντίσωμα που εμποδίζει το διμερισμό του HER2 με άλλους υποδοχείς της οικογένειας HER) και το T-DM1(προϊόν σύζευξης μονοκλωνικού αντισώματος-φαρμάκου εναντίον του HER2) αναμένονται.

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF: Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006, 24(14):2137-2150.
2. Moore MA, Eser S, Iginov N, Iginov S, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Ozentürk G, Soipova M, Tuncer M, Sobue T: Cancer epidemiology and control in North-Western and Central Asia - past, present and future.
3. Hao J, Chen WQ: Chinese cancer registry annual report. Beijing: Military Medical Science Press; 2012.
4. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M: Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993, 72(1):37-41.
5. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M: Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995, 71(3):587-591.
6. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, Middleton G, Daniel F, Oates J, Norman AR: Upper gastrointestinal clinical studies group of the national cancer research institute of the United Kingdom: capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008, 358(1):36-46.
7. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA, V325 Study Group: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006, 24(31):4991-4997.
8. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE: Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006, 24(18):2903-2909.
9. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010, 376(9742):687-697.
10. Wang KL, Wu TT, Choi IS, Wang H, Resetskova E, Correa AM, Hofstetter WL, Swisher SG, Ajani JA, Rashid A, et al.: Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas: association with poor outcome. *Cancer* 2007, 109(4):658-667.
11. Langer R, Von Rahden BH, Nahrig J, Von Weyhern C, Reiter R, Feith M, Stein HJ, Siewert JR, Höfler H, Sarbia M: Prognostic significance of expression patterns of c-erbB-2, p53, p16INK4A, p27KIP1, cyclin D1 and epidermal growth factor receptor in oesophageal adenocarcinoma: a tissue microarray study. *J Clin Pathol* 2006, 59(6):631-634.
12. Kim MA, Lee HS, Lee HE, Jeon YK, Yang HK, Kim WH: EGFR in gastric carcinomas: prognostic significance of protein overexpression and high gene copy number. *Histopathology* 2008, 52(6):738-746.

13. Galizia G, Lieto E, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Imperatore V, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Ferraraccio F: Epidermal growth factor receptor (EGFR) expression is associated with a worse prognosis in gastric cancer patients undergoing curative surgery. *World J Surg* 2007, 31(7):1458-1468.
14. Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, Zamboli A, De Vita F, Galizia G: Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008, 15(1):69-79.
15. Hsieh AC, Moasser MM: Targeting HER proteins in cancer therapy and the role of the non-target HER3. *Br J Cancer* 2007, 97(4):453-457.
16. Lian L, Ning W, Jin L: Novel targeted agents for gastric cancer. *J Hematol Oncol* 2012, 5:31.
17. Toikkanen S, Helin H, Isola J, Joensuu H: Prognostic significance of HER-2 oncoprotein expression in breast cancer: a 30-year follow-up. *J Clin Oncol* 1992, 10(7):1044-1048.
18. Seshadri R, Horsfall DJ, Firgaira F, McCaul K, Setlur V, Chalmers AH, Yeo R, Ingram D, Dawkins H, Hahnel R: The relative prognostic significance of total cathepsin D and HER-2/neu oncogene amplification in breast cancer. The South Australian Breast Cancer Group. *Int J Cancer* 1994, 56(1):61-65.
19. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL: Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the Her-2/neu oncogene. *Science* 1987, 235(4785):177-182.
20. Jain S, Filipe MI, Gullick WJ, Linehan J, Morris RW: c-erbB-2 proto-oncogene expression and its relationship to survival in gastric carcinoma: an immunohistochemical study on archival material. *Int J Cancer* 1991, 48(5):668-671.
21. Gómez-Martin C, Garralda E, Echarri MJ, Ballesteros A, Arcediano A, Rodríguez-Peralto JL, Hidalgo M, López-Ríos F: HER2/neu testing for anti-HER2-based therapies in patients with unresectable and/or metastatic gastric cancer. *J Clin Pathol* 2012, 65(8):751-757.
22. Sheng WQ, Huang D, Ying JM, Lu N, Wu HM, Liu YH, Liu JP, Bu H, Zhou XY, Du X: HER2 status in gastric cancers: a retrospective analysis from four Chinese representative clinical centers and assessment of its prognostic significance. *Ann Oncol* 2013, 24(9):2360-2364.
23. Jørgensen JT, Hersom M: HER2 as a prognostic marker in gastric cancer - a systematic analysis of data from the literature. *J Cancer* 2012, 3:137-144.
24. Pazo Cid RA, Antón A: Advanced HER2-positive gastric cancer: current and future targeted therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013, 85(3):350-362.
25. Baselga J, Gelmon KA, Verma S, Wardley A, Conte P, Miles D, Bianchi G, Cortes J, McNally VA, Ross GA, Fumoleau P, Gianni L: Phase II trial of pertuzumab and trastuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer that progressed during prior trastuzumab therapy. *J Clin Oncol* 2010, 28(7):1138-1144.
26. Cortés J, Fumoleau P, Bianchi GV, Petrella TM, Gelmon K, Pivot X, Verma S, Albanell J, Conte P, Lluch A, et al.: Pertuzumab monotherapy after trastuzumab-based treatment and subsequent reintroduction of trastuzumab: activity and tolerability in patients with advanced

human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30(14):1594-1600.

27. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, Ohtsu A, Yu R, Eng-Wong J, Kang YK: Pertuzumab (P) with trastuzumab (T) and chemotherapy (CTX) in patients (pts) with HER2-positive metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) cancer: An international phase III study (JACOB) *J Clin Oncol* 2013, (suppl 31):TPS4150.

28. LoRusso PM, Weiss D, Guardino E, Girish S, Sliwkowski MX: Trastuzumab emtansine: a unique antibody-drug conjugate in development for human epidermal growth factor receptor 2-positive cancer. *Clin Cancer Res* 2011, 17(20):6437-6447.

29. Kim JG: Molecular targeted therapy for advanced gastric cancer. *Korean J Intern Med* 2013, 28(2):149-155.

30. Bang Y: A randomized, open-label, phase III study of lapatinib in combination with weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2 amplified advanced gastric cancer (AGC) in Asian population: Tytan study. *J Clin Oncol* 2012, (suppl 34):11.

31. Hecht JR, Bang Y, Qin S, Chung H, Xu J, Park J, Jeziorski K, Shparyk Y, Hoff PM, Sobrero AF, et al.: Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: The TRIO-013/LOGiC. *J Clin Oncol* 2013, (Suppl 31):LBA4001.

32. Han SW, Oh DY, Im SA, Park SR, Lee KW, Song HS, Lee NS, Lee KH, Choi IS, Lee MH, et al.: Phase II study and biomarker analysis of cetuximab combined with modified FOLFOX6 in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2009, 100(2):298-304.

33. Moehler M, Mueller A, Trarbach T, Lordick F, Seufferlein T, Kubicka S, Geissler M, Schwarz S, Galle PR, Kanzler S: German Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Cetuximab with irinotecan, folinic acid and 5-fluorouracil as first-line treatment in advanced gastroesophageal cancer: a prospective multi-center biomarker-oriented phase II study. *Ann Oncol* 2011, 22(6):1358-1366.

34. Lordick F, Luber B, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S, Folprecht G, Wöll E, Decker T, Endlicher E, Röthling N, Schuster T, et al.: Cetuximab plus oxaliplatin/leucovorin/5-fluorouracil in first-line metastatic gastric cancer: a phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Br J Cancer* 2010, 102(3):500-505.

35. Kim C, Lee JL, Ryu MH, Chang HM, Kim TW, Lim HY, Kang HJ, Park YS, Ryoo BY, Kang YK: A prospective phase II study of cetuximab in combination with XELOX (capecitabine and oxaliplatin) in patients with metastatic and/or recurrent advanced gastric cancer. *Invest New Drugs* 2011, 29(2):366-373.

36. Lordick F, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, Kurteva G, Volovat C, Moiseyenko VM, Gorbunova V, et al.: Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013, 14(6):490-499.

37. Waddell T, Chau I, Cunningham D, Gonzalez D, Okines AF, Okines C, Wotherspoon A, Saffery C, Middleton G, Wadsley J, et al.: Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013, 14(6):481-489.

38. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003, 9(6):669-676.
39. Gerber HP, Ferrara N: Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies. *Cancer Res* 2005, 65(3):671-680.
40. Kim SE, Shim KN, Jung SA, Yoo K, Lee JH: The clinicopathological significance of tissue levels of hypoxia-inducible factor-1alpha and vascular endothelial growth factor in gastric cancer. *Gut Liver* 2009, 3(2):88-94.
41. Maeda K, Chung YS, Ogawa Y, Takatsuka S, Kang SM, Ogawa M, Sawada T, Sowa M: Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in gastric carcinoma. *Cancer* 1996, 77(5):858-863.
42. Song ZJ, Gong P, Wu YE: Relationship between the expression of iNOS, VEGF, tumor angiogenesis and gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2002, 8(4):591-595.
43. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levrnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, et al.: Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006, 24(33):5201-5206.
44. Shah MA, Jhawer M, Ilson DH, Lefkowitz RA, Robinson E, Capanu M, Kelsen DP: Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2011, 29(7):868-874.
45. El-Rayes BF, Zalupski M, Bekai-Saab T, Heilbrun LK, Hammad N, Patel B, Urba S, Shields AF, Vaishampayan U, Dawson S, et al.: A phase II study of bevacizumab, oxaliplatin, and docetaxel in locally advanced and metastatic gastric and gastroesophageal junction cancers. *Ann Oncol* 2010, 21(10):1999-2004.
46. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, Lim HY, Yamada Y, Wu J, Langer B, et al.: Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011, 29(30):3968-3976.
47. Sprattlin JL, Cohen RB, Eadens M, Gore L, Camidge DR, Diab S, Leong S, O'Bryant C, Chow LQ, Serkova NJ, et al.: Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J Clin Oncol* 2010, 28(5):780-787.
48. Fuchs CS, Tomasek J, Cho JY, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, Dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, et al.: REGARD: A phase III, randomized, double-blinded trial of ramucirumab and best supportive care (BSC) versus placebo and BSC in the treatment of metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and/or fluoropyrimidine-containing combination therapy. *J Clin Oncol* 2012, (suppl 34):LBA5.
49. Tian S, Quan H, Xie C, Guo H, Lü F, Xu Y, Li J, Lou L: YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci* 2011, 102(7):1374-1380.
50. Li J, Qin S, Xu J, Guo WJ, Xiong JP, Bai Y, Sun G, Yang Y, Wang L, Xu N, et al.: A randomized, double-blind, multicenter, phase, three-arm, placebo-control study of apatinib as

third-line treatment in patients with metastatic gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2011, 29(Suppl):4019.

51. Sharma T, Dhingra R, Singh S, Sharma S, Tomar P, Malhotra M, Bhardwaj TR: Aflibercept: a novel VEGF targeted agent to explore the future perspectives of anti-angiogenic therapy for the treatment of multiple tumors. *Mini Rev Med Chem* 2013, 13(4):530-540.

52. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M, Boland P, Leidich R, Hylton D, Burova E, et al.: VEGF Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99(17):11393-11398.

53. Konner J, Dupont J: Use of soluble recombinant decoy VEGF trap to inhibit VEGF activity. *Clin Colorectal Cancer* 2004, 4:S81-S85.

54. Lassoued W, Murphy D, Tsai J, Oueslati R, Thurston G, Lee WM: Effect of VEGF and VEGF Trap on vascular endothelial cell signaling in tumors. *Cancer Biol Ther* 2011, 10(12):1326-1333.

55. Maulik G, Shrikhande A, Kijima T, Ma PC, Morrison PT, Salgia R: Role of the hepatocyte growth factor receptor, c-Met, in oncogenesis and potential for therapeutic inhibition. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002, 13(1):41.

56. Galland F, Stefanova M, Lafage M, Birnbaum D: Localization of the 5' end of the MCF2 oncogene to human chromosome 15q15 → q23. *Cytogenet Genome Res* 1992, 60(2):114-116.

57. Comoglio PM, Giordano S, Trusolino L: Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience. *Nat Rev Drug Discov* 2008, 7(6):504-516.

58. Nakajima M, Sawada H, Yamada Y, Watanabe A, Tatsumi M, Yamashita J, Matsuda M, Sakaguchi T, Hirao T, Nakano H, et al.: The prognostic significance of amplification and overexpression of c-met and c-erb B-2 in human gastric carcinomas. *Cancer* 1999, 85(9):1894-1902.

59. Dussault I, Bellon SF: From concept to reality: the long road to c-Met and RON receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of cancer. *Anti-Cancer Agents Med Chem* 2009, 9(2):221-229.

60. Eathiraj S, Palma R, Volckova E, Hirschi M, France DS, Ashwell MA, Chan TC: Discovery of a novel mode of protein kinase inhibition characterized by the mechanism of inhibition of human mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) protein autophosphorylation by ARQ 197. *J Biol Chem* 2011, 286(23):20666-20676.

61. Underiner TL, Herbertz T, Miknyoczki SJ: Discovery of small molecule c-Met inhibitors: evolution and profiles of clinical candidates. *Anti-Cancer Agents Med Chem* 2010, 10(1):7.

62. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, Logan TF, Harzstark AL, Bukowski RM, Rini BI, Srinivas S, Stein MN, Adams LM, et al.: Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2013, 31(2):181-186.

63. Muro K, Ryu MH, Yasui H, Nishina T, Ryoo BY, Boku N, Kang YK: A phase II study of tivantinib monotherapy in patients with previously treated advanced or recurrent gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012, (suppl):4082.

9.ΣΥΝΟΨΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Περίπου ένα εκατομμύριο άνθρωποι διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο με καρκίνο του στομάχου, καθιστώντας τον τέταρτο πιο συχνό καρκίνο. Επίσης, αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνωμα που σχετίζεται παγκοσμίως με περίπου 800.000 θανάτους. Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του στομάχου ποικίλλει ευρέως ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή και είναι ιδιαίτερα διαδεδομένο στην ανατολική Ασία. Σύμφωνα με τα κινεζικά μητρώα νεοπλασιών, στην ετήσια έκθεση του 2012, ο καρκίνος του στομάχου είναι η τρίτη πιο κοινή μορφή καρκίνου και η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στην Κίνα. Παραδοσιακά, το μεγαλύτερο ποσοστό κακοήθων εξαλλαγών εντοπιζόταν στο άντρο του στομάχου. Ωστόσο σήμερα η συχνότητα του καρκίνου του άντρου έχει μειωθεί και έχει αυξηθεί η συχνότητα του καρκίνου της καρδιοοισοφαγικής συμβολής. Η κληρονομικότητα ευθύνεται για το 10% των περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου. Ωστόσο, η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*Helicobacter Pylori*) είναι η κυριότερη αιτία του καρκίνου του στομάχου, ενώ η αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα, η εντερική μετάπλαση και διάφοροι διατροφικοί και γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος. Η θεραπεία εκλογής είναι η πλήρης χειρουργική εκτομή του όγκου. Ωστόσο, στις περισσότερες χώρες, η πλειοψηφία των ασθενών διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο και η πρόγνωση είναι φτωχή. Αυτό οφείλεται στο ότι ο γαστρικός καρκίνος είναι συχνά ασυμπτωματικός ή προκαλεί άτυπα συμπτώματα στα αρχικά στάδιά του. Σε πιο προχωρημένα στάδια εμφανίζει συνηθισμένα επιγαστρικά ενοχλήματα γαστρίτιδας και μια ανεπαισθητη μικροσκοπική απώλεια αίματος. Η πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία για τον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου παρατείνει τη συνολική επιβίωση και βελτιώνει την ποιότητα της ζωής σε σχέση με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα. Η χειρουργική παρέμβαση στα προχωρημένα στάδια έχει θέση μόνο για την αντιμετώπιση επιπλοκών, όπως η αιμορραγία, η απόφραξη και η αδυναμία σίτισης. Η ενδοσκοπική τοποθέτηση ενδοπροθέσεων (stents) βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα των ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο. Η μέση επιβίωση των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου που έλαβαν παρηγορητική χημειοθεραπεία είναι περίπου 7 έως 11 μήνες. Συνεπώς, η ανάγκη για νέες θεραπείες είναι επιβεβλημένη. Το 2010, η χρήση του Trastuzumab στον HER2-θετικό προχωρημένο γαστρικό καρκίνο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και τα καλά ποσοστά ανταπόκρισης, παρέχει ελπίδες και νέες προσδοκίες στην επιστημονική κοινότητα για τη στοχευμένη θεραπεία στο μέλλον.