

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

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

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: «ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ: *Επιδημιολογία-
Αιτιολογία-Ιστολογική Ταξινόμηση*»**

ΛΑΓΟΥ ΔΕΣΠΟΙΝΑ

(Α.Μ:2010/124)

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ

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

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

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

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
Χ. ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ (Επιβλέπων)	ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
Α. ΝΟΝΝΗ	ΕΠ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ
Κ. ΠΑΥΛΑΚΗ	ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια των μεταπτυχιακών μου σπουδών στο τμήμα Ιατρικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Φέρνοντας σε πέρας την εργασία αυτή, έχω την επιθυμία να ευχαριστήσω όλα τα άτομα που συνέβαλαν στην ολοκλήρωσή της.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την *Δρ. Γακιοπούλου Χαρά* Επίκουρο Καθηγήτρια της Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρικής Σχολής Αθηνών για την ανάθεση της διπλωματικής αυτής εργασίας και την επιστημονική καθοδήγησή της. Την εποικοδομητική συνεργασία και πολύτιμη βοήθειά της, την προθυμία και συνέπεια με την οποία εργάστηκε μαζί μου, καθ' όλη τη διάρκεια πραγματοποίησης της εργασίας.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην κ. *Λαγού Μαγδαληνή* και στον κ. *Βλαντή Ηλία*, για τη βοήθειά τους, την κατανόηση που έδειξαν όλο αυτό το διάστημα αλλά κυρίως για την ηθική τους συμπαράσταση και την υπομονή τους στις δυσκολίες που συνάντησα.

Τέλος, ευχαριστώ ιδιαίτερω τους γονείς μου που με βοήθησαν και με στήριξαν σ'αυτήν την προσπάθεια. Τους ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη τους στις δυνατότητες μου και την ψυχολογική υποστήριξη που μου παρείχαν προκειμένου να ακολουθήσω τα όνειρά μου.

Λαγού Δέσποινα

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ

« Αφιερωμένο στους γονείς μου Γιώργο και Μαρία που όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μου είναι συνέχεια στο πλευρό μου και με στηρίζουν »

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	σελ.1
1.1 Γενικά.....	σελ.1
1.2 Ανατομία στομάχου.....	σελ.1
2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	σελ.4
3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	σελ.5
3.1 Διατροφικοί παράγοντες.....	σελ.5
3.2 Νιτροζαμίνες.....	σελ.6
3.3 Γενετικοί παράγοντες.....	σελ.6
3.4 Ηλικία και φύλλο.....	σελ.7
3.5 Λοίμωξη από <i>Helicobacter pylori</i>	σελ.7
3.6 Εκτεταμένος κυτταρικός πολλαπλασιασμό.....	σελ.9
3.7 Οξειδωτικό στρες.....	σελ.9
3.8 Παρεμβολή με αντιοξειδωτικές λειτουργίες.....	σελ.9
4. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ.....	σελ.10
4.1 Συστήματα ταξινόμησης.....	σελ.12
4.1.1 Ταξινόμηση κατά Lauren.....	σελ.13
4.1.2 Ταξινόμηση Who.....	σελ.14
4.1.2.1 Σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα.....	σελ.16
4.1.2.2 Θηλώδες αδενοκαρκίνωμα.....	σελ.17
4.1.2.3 Βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα.....	σελ.17
4.1.2.4 Καρκινώματα με φτωχή συνοχή των κυττάρων τους (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου και άλλων ποικιλιών).....	σελ.18
4.1.2.5 Μικτό καρκίνωμα.....	σελ.19
4.1.2.6 Σπάνιες ιστολογικές μεταλλαγές.....	σελ.20

4.1.3 Άλλα συστήματα ταξινόμησης.....	σελ.22
4.1.4 Βαθμός διαφοροποίησης (grading).....	σελ.23
4.2 Προκαρκινικές αλλοιώσεις.....	σελ.23
4.2.1 Γαστρίτιδα.....	σελ.23
4.2.2 Εντερική μετάπλαση.....	σελ.24
4.3 Προκαρκινικές βλάβες.....	σελ.25
4.3.1 Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία) χαμηλού βαθμού.....	σελ.27
4.3.2 Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία) υψηλού βαθμού.....	σελ.28
4.3.3 Ενδοβλεννογονική διηθητική νεοπλασία/ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα.....	σελ.28
4.3.4 Διηθητική νεοπλασία.....	σελ.29
4.4 Γενετική προδιάθεση.....	σελ.29
4.5 Μοριακή παθολογία.....	σελ.30
4.5.1 Μεθυλίωση του υποκινητή, ακετυλίωση και απομεθυλίωση.....	σελ.30
4.5.2 Μικροδορυφορική αστάθεια (MSI).....	σελ.31
4.6 Πρόγνωση και Προγνωστικοί παράγοντες.....	σελ.32
4.6.1 Αρχόμενος γαστρικός καρκίνος.....	σελ.32
4.6.2 Σταδιοποίηση του γαστρικού καρκίνου.....	σελ.32
4.6.3 Ιστολογική τυποποίηση.....	σελ.35
5. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΔΙΑΧΥΤΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ...	σελ.36
5.1 Διαγνωστικά κριτήρια.....	σελ.36
5.2 Επιδημιολογία.....	σελ.37
5.3 Κλινικά χαρακτηριστικά.....	σελ.38
5.4 Μακροσκοπική περιγραφή.....	σελ.39
5.5 Ιστοπαθολογία.....	σελ.39
5.6 Γενετική αστάθεια.....	σελ.40

5.7 Μοριακή παθολογία.....σελ.41
5.8 Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες.....σελ.42
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ / ABSTRACT.....σελ.44-45
7.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....σελ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

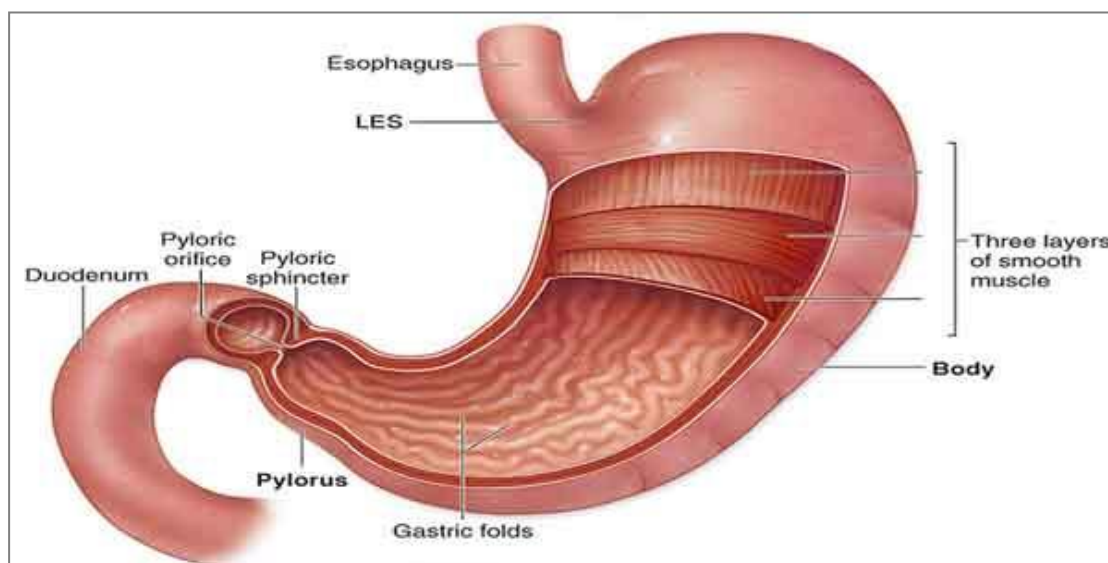
1.1 Γενικά

Με τον όρο **γαστρικός καρκίνος**, περιγράφουμε την παθολογική εκείνη κατάσταση, κατά την οποία τα κύτταρα του στομάχου γίνονται κακοήγη (καρκινικά) και αυξάνονται ανεξέλεγκτα, σχηματίζοντας όγκο. Έχει φτωχή πρόγνωση και προκαλεί 800.000 θανάτους το χρόνο παγκοσμίως. Ο γαστρικός καρκίνος μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιοδήποτε μέρος του στομάχου και μπορεί να διαδοθεί σε όλο το στομάχι και σε άλλα όργανα, ιδιαίτερα στον οισοφάγο, στους πνεύμονες, στους λεμφαδένες και στο συκώτι. Διάφοροι τύποι καρκίνου μπορούν να αναπτυχθούν στο στομάχι. Ο πλέον συνήθης τύπος ονομάζεται αδenoκαρκίνωμα και ξεκινά από κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου. Οι άλλοι τύποι γαστρικού καρκίνου εμφανίζονται με πολύ μικρότερη συχνότητα. Τον ταξινομούμε σε τέσσερα στάδια. Το πρώτο είναι το πιο αρχικό, ενώ το τέταρτο το πιο προχωρημένο. Σε όσο πιο πρώιμο στάδιο γίνει η διάγνωση τόσο περισσότερες είναι οι ελπίδες να θεραπευθεί ο ασθενής.

1.2 Ανατομία στομάχου

Ο στόμαχος προέρχεται εμβρυολογικά από το πρόσθιο έντερο. Συνδέεται κεφαλικά με τον οισοφάγο και περιφερικά με το δωδεκαδάκτυλο. Είναι η πιο διευρυσμένη μοίρα του πεπτικού σωλήνα και έχει 3 κύριες λειτουργίες: την αποθήκευση της τροφής, την ανάμειξή της με το γαστρικό υγρό προς τον σχηματισμό ημίρρευστου χυμού και τη ρύθμιση του ρυθμού προώθησης του περιεχομένου προς το λεπτό έντερο. Ο στόμαχος βρίσκεται στην άνω κοιλία και εκτείνεται από την αριστερή υποχόνδρια χώρα προς την επιγάστρια και ομφαλική χώρα. Ένα τμήμα

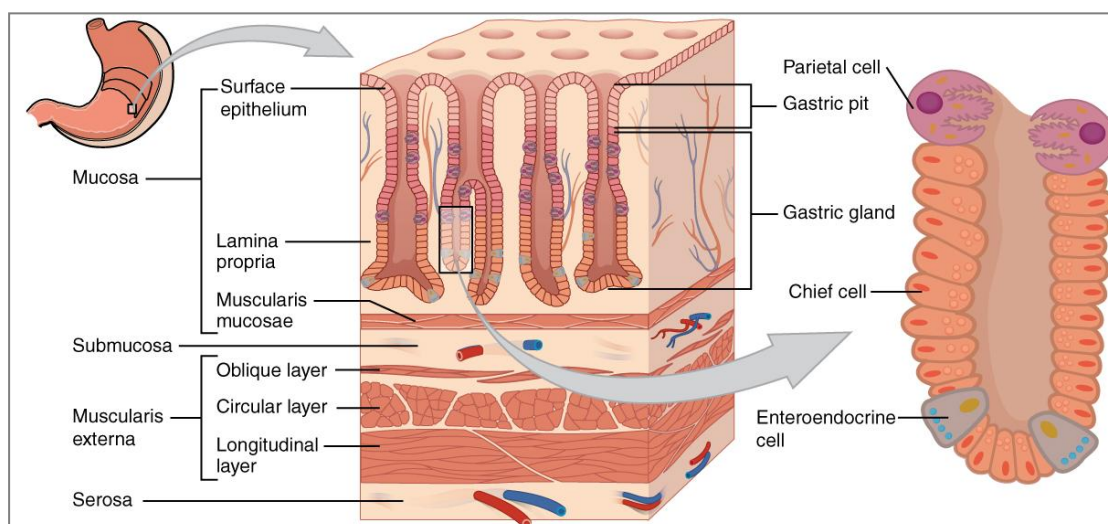
του καλύπτεται από τις κατώτερες πλευρές. Ο στόμαχος έχει 2 στόμια το οισοφαγικό (γαστροοισοφαγική ή καρδιοοισοφαγική συμβολή) και το πυλωρικό (γαστροδωδεκαδακτυλική συμβολή ή πυλωρικός σφιγκτήρας), 2 χείλη που ονομάζονται έλασσον και μείζον τόξο και 2 επιφάνειες την πρόσθια και την οπίσθια. Ο στόμαχος διαιρείται σε 5 μέρη: την καρδία, τον θόλο ή πυθμένα, το σώμα, το άντρο και τον πυλωρό (Εικ. 1).



Εικ. 1: Ανατομία στομάχου

Το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από 4 χιτώνες: τον βλεννογόνο, τον υποβλεννογόνο, τον μυϊκό και τον ορογόνο. Ο βλεννογόνος, ο οποίος αποτελείται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, καλύπτει όλο τον αυλό του στομάχου είναι παχύς και αγγειοβριθής και υπό φυσιολογικές συνθήκες έχει απαλή βελούδινη εμφάνιση και ροζ χρώμα. Σχηματίζει πολυάριθμες επιμήκεις πτυχές, οι οποίες εμφανίζονται και στον υποβλεννογόνο, είναι κινητές και εξαλείφονται κατά την διάταση του στομάχου. Όμως, ο βλεννογόνος δεν αποτελείται μόνο από τα κυλινδρικά επιθηλιακά κύτταρα αλλά και από την υποκείμενη χοριακή στιβάδα (lamina propria), η οποία είναι ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού πλούσιο σε αιμοφόρα αγγεία, λεμφαγγεία και κύτταρα του ανοσοποιητικού (π.χ. μακροφάγα,

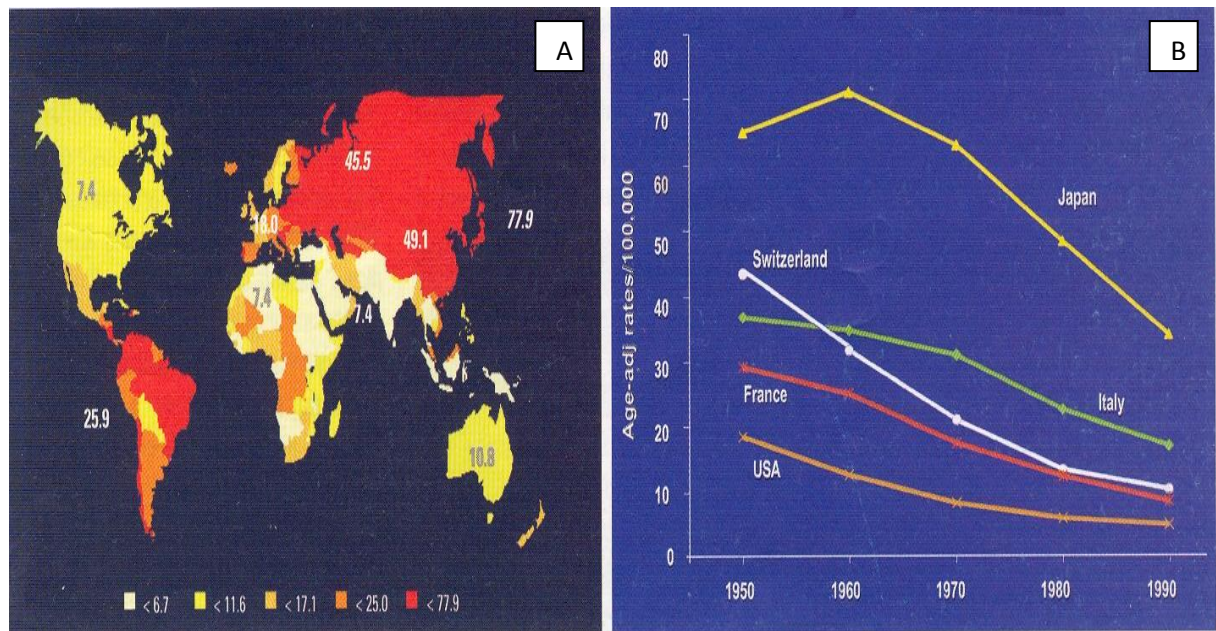
λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν ανοσοσφαιρίνες IgA και IgM). Στο χόριο επίσης ανευρίσκονται αδενικά εκκριτικά κύτταρα, τα οποία εκκρίνουν τις διάφορες ουσίες (π.χ. υδροχλωρικό οξύ από τα τοιχωματικά κύτταρα, πεψίνη από τα θεμέλια κύτταρα). Τέλος στον βλεννογόνο ανήκει και η βλεννογόνιος μυϊκή στιβάδα (muscularis propria), η οποία αποτελείται από μια λεπτή στιβάδα λείων μυϊκών ινών, με κυκλωτερή διάταξη προς τα έσω και επιμήκη διάταξη προς τα έξω. Ο υποβλεννογόνιος αποτελείται από ένα στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού, αμέσως κάτω από τον βλεννογόνο, που περιέχει αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία μεγαλύτερου μεγέθους από ότι αυτά του βλεννογόνου. Στον υποβλεννογόνο βρίσκεται επίσης και το νευρικό πλέγμα του Meissner. Θεωρείται ότι αυτό ελέγχει την εκκριτική λειτουργία του στομάχου. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες και είναι υπεύθυνος για την κινητικότητα του στομάχου. Διακρίνονται δύο στιβάδες μυϊκών ινών: μια κυκλωτερής έσω στιβάδα και μία επιμήκης έξω στιβάδα. Ο ορογόνος είναι η τελευταία προς τα έξω στιβάδα και αποτελείται από ένα στρώμα συνδετικού και λιπώδους ιστού μέσα από το οποίο διέρχονται διάφορα αιμοφόρα αγγεία και νεύρα (**Εικ. 2**).



Εικ. 2: Χιτώνες στομάχου

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η ποσοτικοποίηση της επιβάρυνσης από οποιαδήποτε νόσο και ειδικότερα από τις κακοήθεις νεοπλασίες έχει πολλές διαστάσεις, οι οποίες δεν μπορούν να καλυφθούν από ένα δείκτη μόνο. Έτσι, πέρα από την πιθανότητα του θανάτου σε επίπεδο νοσούντων ή και πληθυσμού, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει τόσο η συχνότητα της νόσου, όσο και η ν-ετής επιβίωση από αυτή, ή τα ποιοτικά σταθμισμένα έτη ζωής. Αν και η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου μειώθηκε δραματικά στη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα, η νεοπλασία αυτή είναι η τέταρτη συχνότερη ανά τον κόσμο ενώ μόνο στην Ευρώπη, 140 χιλιάδες άτομα χάνουν την ζωή τους από την νόσο. Πρόκειται για μια ασθένεια με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας (~800.000 ανά έτος) που την καθιστά τη δεύτερη πιο κοινή αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και ευτυχώς έχει αρχίσει να παρατηρείται παγκοσμίως πτωτική τάση στην επίπτωση του. Είναι πιο συχνή στους άνδρες (σχέση ανδρών : γυναικών περίπου ίση με 2:1) και στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η εμφάνιση γαστρικού καρκίνου είναι υψηλότερη στις χώρες της Άπω Ανατολής (Ιαπωνία, Κορέα) της, Λατινικής Αμερικής (Χιλή, Κόστα Ρίκα) και της Ανατολικής Ευρώπης, πιθανότατα λόγω του τύπου διατροφής των κατοίκων τους. Αντίθετα στην Δυτική Ευρώπη, την Αυστραλία και την Βόρειο Αμερική, έχει σημειωθεί σημαντική μείωση τα τελευταία 30 χρόνια **(Εικ. 3)**.



Εικ. 3: A. Παγκόσμια ετήσια επίπτωση του καρκίνου του στομάχου στους άντρες. B. Οι θάνατοι εξαιτίας του γαστρικού καρκίνου μειώνονται συμπεριλαμβανομένων των χωρών με υψηλή επίπτωση.

3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

3.1 Διατροφικοί παράγοντες

Το Merck Manual υποστηρίζει ότι η διατροφή δεν παίζει κανένα ρόλο στη δημιουργία του καρκίνου του στομάχου. Παρόλα αυτά η Αμερικανική αντικαρκινική εταιρεία υποστηρίζει ότι ο καρκίνος του στομάχου είναι συχνότερος σε άτομα που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αμύλου, καπνιστών τροφίμων, παστών κρεάτων και ψαριών καθώς και τουρσιών. Στα καπνιστά τρόφιμα έχει ανιχνευθεί η ουσία α-βενζοπυρένιο η οποία είναι ισχυρό καρκινογόνο (Rubin Emanuel et al.2001).

3.2 Νιτροζαμίνες

Το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει εστιασθεί στις νιτροζαμίνες οι οποίες αποτελούν ισχυρές καρκινογόνες ουσίες του στομάχου στα ζώα. Ο στόμαχος είναι δυνατό να εκτίθεται σε νιτροζαμίνες οι οποίες προέρχονται από το έδαφος. Επίσης τα νιτρικά ή τα νιτρώδη πιθανόν να μετατρέπονται σε νιτροζαμίνες υπό την επίδραση μικροβίων τα οποία βρίσκονται σε πλημμελώς συντηρούμενα τρόφιμα ή στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου στις ΗΠΑ, ακολούθησε παράλληλη πορεία με τη γενίκευση της χρήσης του ψυγείου. Η ψύξη αναστέλλει την μετατροπή των νιτρικών αλάτων σε νιτρώδη και καθιστά περιττή τη χρήση των ουσιών αυτών ως συντηρητικών των τροφίμων. Από την άλλη πλευρά, η βρώση φρέσκων φρούτων και λαχανικών που περιέχουν αντιοξειδωτικές βιταμίνες (όπως η Α και η C) καθώς και η κατανάλωση πλήρους γάλακτος σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο προσβολής από καρκίνο του στομάχου. Έχει αποδειχθεί *in vivo*, ότι η βιταμίνη C αναστέλλει την νίτρωση των δευτερογενών αμινών (Rubin Emanuel et al. 2001). Ένα άρθρο το Δεκέμβριο του 2009 στο *American Journal of Clinical Nutrition* διαπίστωσε μια στατικώς σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της υιοθέτησης μεσογειακής διατροφής και καρκίνου του στομάχου.

3.3 Γενετικοί παράγοντες

Στην πλειονότητα των πασχόντων από καρκίνο του στομάχου δεν έχει διαπιστωθεί η παρουσία κληρονομούμενων χαρακτηριστικών τα οποία προδιαθέτουν στην εμφάνιση της νόσου. Το 38% των ατόμων του γενικού πληθυσμού έχουν ομάδα αίματος Α, ενώ το 50% περίπου των πασχόντων από καρκίνο του στομάχου έχουν αυτή την ίδια ομάδα αίματος (Rubin Emanuel et al. 2001).

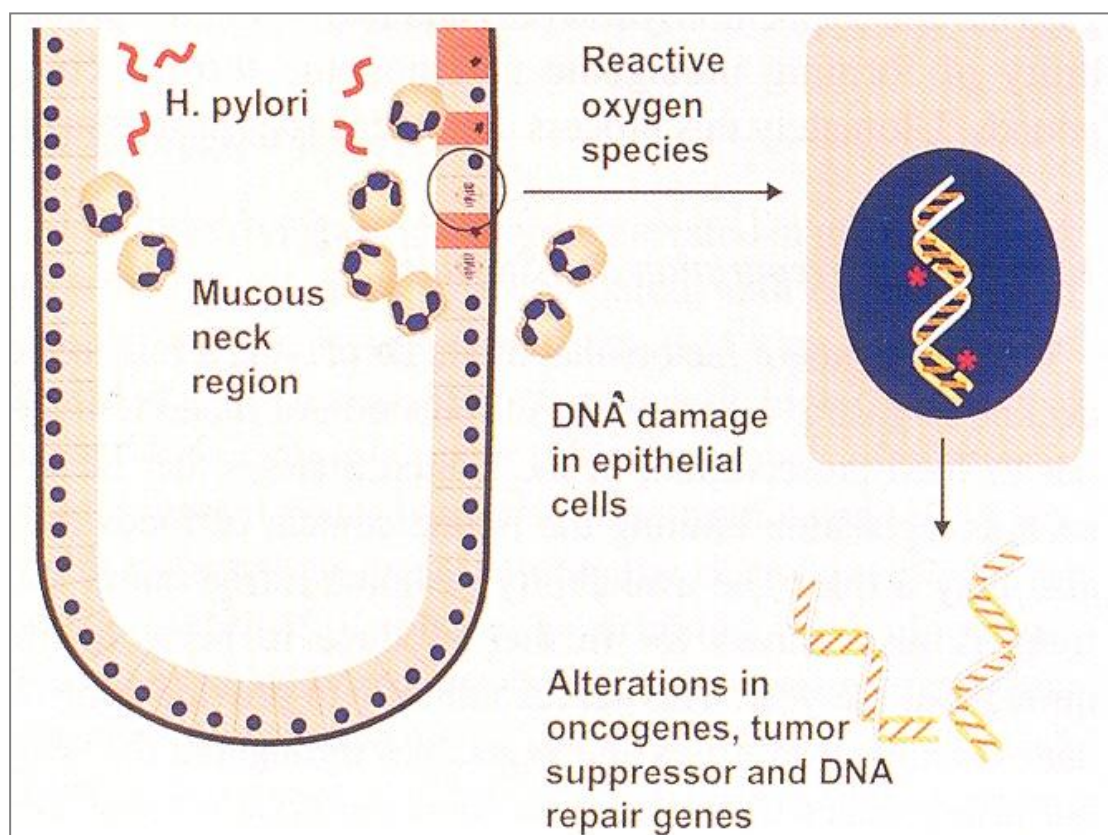
3.4 Ηλικία και φύλο

Ο καρκίνος του στομάχου σπάνια προσβάλλει άτομα μικρότερα των 30 ετών. Η επίπτωσή του αυξάνει απότομα μετά την ηλικία των 50 ετών. Στην Ιαπωνία όμως, όπου η νόσος ενδημεί, η ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι χαμηλότερη. Στις ΗΠΑ, οι άνδρες προσβάλλονται λίγο συχνότερα από τις γυναίκες, ενώ σε χώρες όπου η επίπτωση της νόσου είναι υψηλή, η αναλογία ανδρών προς γυναίκες είναι περίπου 2:1 (Rubin Emanuel et al. 2001).

3.5 Λοίμωξη από *Helicobacter pylori*

Η πιο σημαντική εξέλιξη στην επιδημιολογία του αδενοκαρκινώματος είναι η αναγνώριση της σύνδεσης με την λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Ισχυρές επιδημιολογικές αποδείξεις προήλθαν από τρεις ανεξάρτητες μελέτες όπου ανέφεραν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σε άτομα που 10 ή περισσότερα χρόνια πριν από την διάγνωση του καρκίνου είχαν αντι-ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αντισώματα σε αποθηκευμένα δείγματα ορού. Σε παθολογικό επίπεδο έχει αποδειχθεί ότι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού επάγει τις φαινοτυπικές αλλαγές που οδηγούν στην ανάπτυξη του αδενοκαρκινώματος (δηλ. ατροφία του βλεννογόνου, εντερική μετάπλαση και δυσπλασία) τόσο στον άνθρωπο όσο και στα πειραματόζωα. Μια παρατεταμένη προκαρκινική διαδικασία, που διαρκεί δεκαετίες, προηγείται πλέον του καρκίνου του στομάχου. Περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια: χρόνια γαστρίτιδα, πολυεστιακή ατροφία, εντερική μετάπλαση και ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Correa P, 1992). Η γαστρίτιδα και η ατροφία μεταβάλλουν την έκκριση του γαστρικού οξέος, αυξάνοντας το γαστρικό pH, αλλάζοντας τη χλωρίδα και επιτρέποντας σε αναερόβια βακτήρια να αποικίζουν το στομάχι. Αυτά τα βακτήρια παράγουν ενεργό αναγωγάσες που μετατρέπουν τα νιτρικά των τροφίμων σε νιτρώδη, ένα δραστικό μόριο ικανό να

αντιδρά με αμίνες, αμίδια και ουρίες και να παράγουν καρκινογόνες N-νιπρωδοενώσεις (Yang D et al. 1984). Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ενεργεί ως γαστρικό παθογόνο και παίζει σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της καρκινογένεσης. Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο είναι η πιο συχνή αιτία της χρόνιας γαστρίτιδας. Αυτό μειώνει την έκκριση όξινης πεψίνης και παρεμβαίνει με αντιοξειδωτικές λειτουργίες μειώνοντας ενδογαστρικά τις συγκεντρώσεις από το ασκορβικό οξύ. Οι οργανισμοί αυτοί κατά κύριο λόγο αποικίζουν στο στρώμα της βλέννης, πάνω από το φυσιολογικό επιθήλιο του στομάχου και απουσιάζουν σε περιοχές όπου υπάρχει εντερική μετάπλαση. Έτσι οι καρκινογόνες επιδράσεις από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ασκούνται από απόσταση μέσω διαλυτών βακτηριδιακών προϊόντων ή μέσω φλεγμονώδους απόκρισης που παράγεται από την μόλυνση (Εικ. 4).



Εικ. 4: Η καρκινογόνος δράση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

3.6 Εκτεταμένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός

Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, απαραίτητη προϋπόθεση της καρκινογένεσης, ενισχύει τη δράση καρκινογόνων ουσιών που στοχεύουν στο DNA. Όσο υψηλότερος είναι ο ρυθμός αντιγραφής, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ότι τα σφάλματα αντιγραφής θα εκφράζονται και σε μεταγενέστερες γενεές κυττάρων.

3.7 Οξειδωτικό στρες

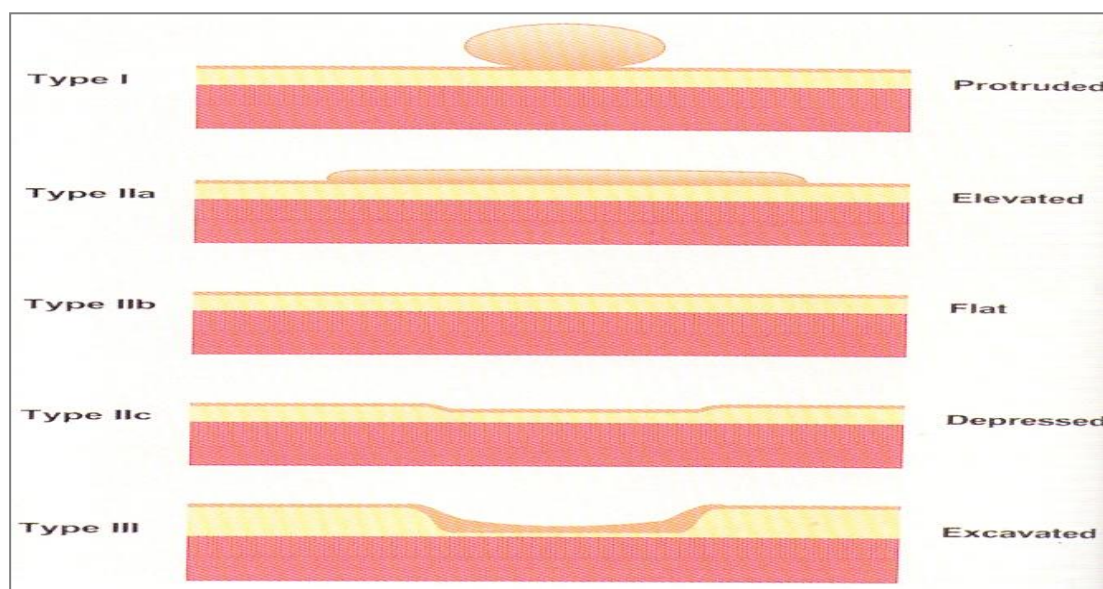
Η γαστρίτιδα συνδέεται με αυξημένη παραγωγή οξειδίων όπως το νιτρικό οξείδιο (NO). Υπάρχει αυξημένη έκφραση της επαγωγίσιμης ισομορφής της συνθάσης του NO στη γαστρίτιδα. Αυτή η ισομορφή προκαλεί συνεχή παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων NO. Μπορεί να παραχθεί επίσης στο γαστρικό αυλό από μη ενζυματικές πηγές (Mannick EE et al. 1996)

3.8 Παρεμβολή με αντιοξειδωτικές λειτουργίες

Το ασκορβικό οξύ (AA), είναι ένα αντιοξειδωτικό, ενεργά μεταφερόμενο από το αίμα προς το γαστρικό αυλό από άγνωστους μηχανισμούς. Πιθανών ο αντί-καρκινικός του ρόλος είναι η πρόληψη για οξειδωτική βλάβη του DNA. Μολυσμένα άτομα από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχουν χαμηλότερες ενδογαστρικές συγκεντρώσεις από μη μολυσμένα. Μετά τη θεραπεία από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, οι ενδογαστρικές συγκεντρώσεις (AA) αυξάνονται σε επίπεδα που μοιάζουν με αυτά των μη μολυσμένων ατόμων (Rood JC et al. 1994).

4. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

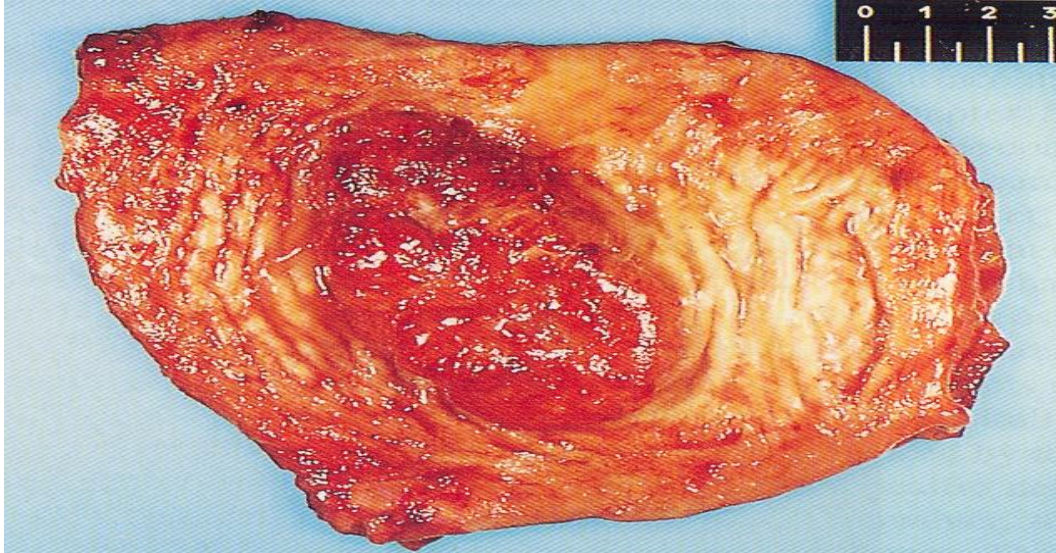
Η μακροσκοπική εικόνα του γαστρικού καρκίνου ποικίλει. Στα αρχικά του στάδια, μπορεί να εμφανίζεται με ελαφρά παραλλαγμένη την όψη του βλεννογόνου (βαθυέρυθρη ή αποχρωματισμένη ή ελαφρώς ανώμαλη). Μπορεί ακόμη να προκαλεί εκσεσημασμένη πάχυνση του γαστρικού τοιχώματος, χωρίς ογκόμορφη βλάβη. Ο αρχόμενος γαστρικός καρκίνος ταξινομείται μακροσκοπικά σύμφωνα με την ταξινόμηση της Ιαπωνικής Γαστρεντερολογικής Ενδοσκοπικής Εταιρείας ως εξής: Τύπος I ή προβάλλον, τύπος II ή υπεγερμένος, τύπος III ή επίπεδος, τύπος IV ή εισέχων και τύπος V ή εσκαμμένος (**Εικ. 5**).



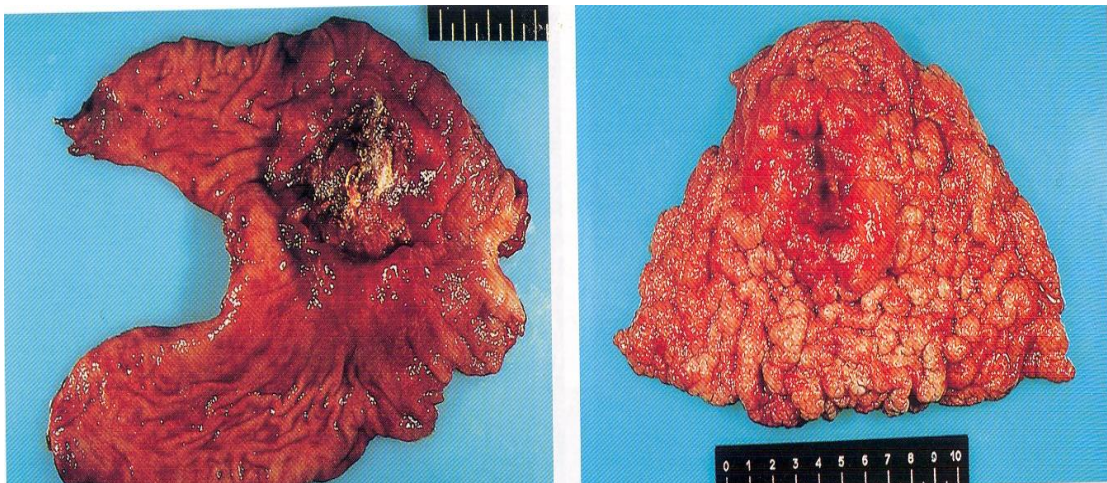
Εικ. 5: Μακροσκοπική ταξινόμηση αρχόμενου γαστρικού καρκίνου (Japan Gastroenterological Endoscopic Society 1962)

Ο προχωρημένος γαστρικός καρκίνος ταξινομείται μακροσκοπικά σύμφωνα με το σύστημα Borrmann ως εξής: Τύπου I (πολυποειδές καρκίνωμα), Τύπου II

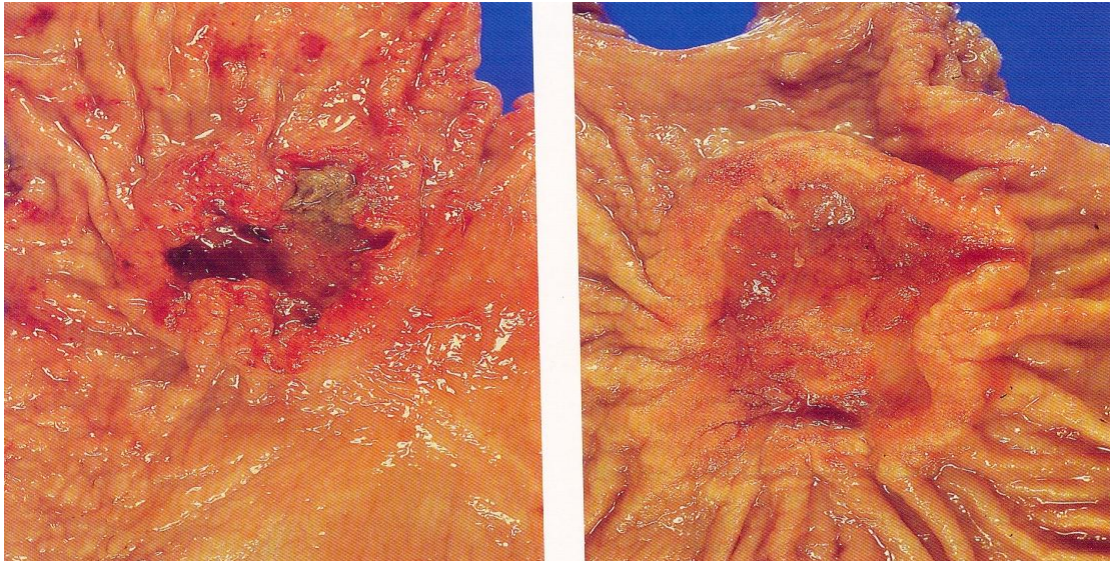
(μυκητοειδές καρκίνωμα), Τύπου III (ελκωτικός γαστρικός καρκίνος), Τύπου IV (διάχυτα διηθητικός) (Εικ. 6,7,8,9).



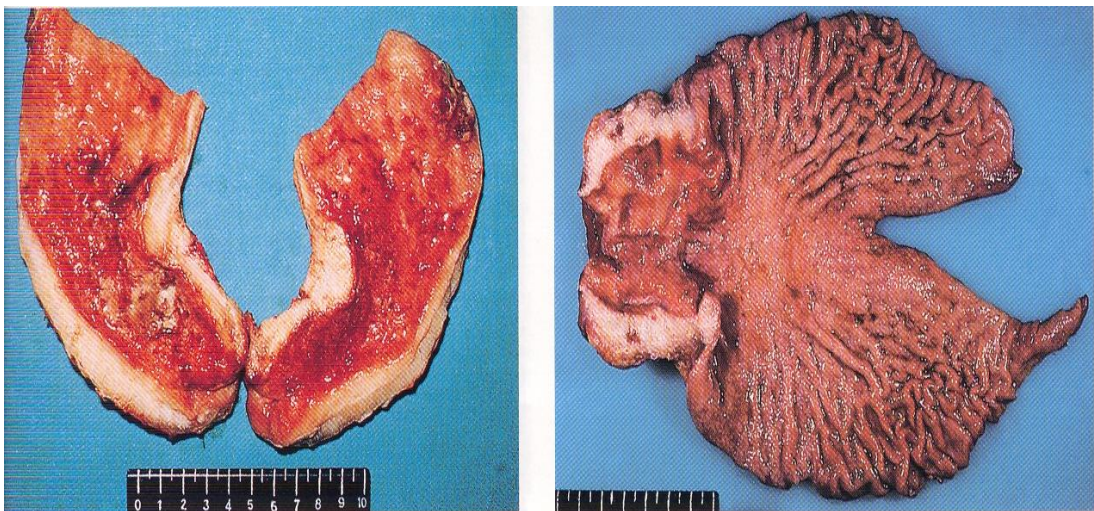
Εικ. 6: Πολυποειδές καρκίνωμα (Borrmann's τύπου I)



Εικ. 7: Μυκητοειδές καρκίνωμα (Borrmann's τύπου II)



Εικ. 8: Borrmann's τύπου III: ελκωτικός γαστρικός καρκίνος



Εικ. 9: Borrmann's τύπου IV (πλαστική λινίτις): διάχυτα διηθητικός

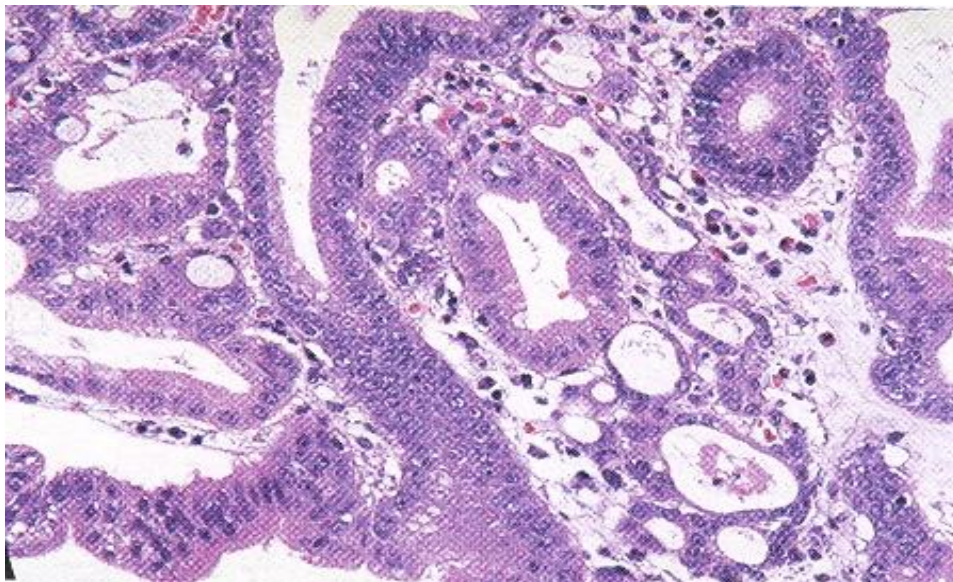
4.1 Ιστολογικός τύπος - Συστήματα ταξινόμησης

Η ιστολογική ταξινόμηση του γαστρικού καρκίνου βασίζεται στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά ενός δεδομένου όγκου. Χρησιμοποιούνται κυρίως δύο συστήματα ιστολογικής ταξινόμησης: της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO), που βασίζεται

σε κυτταροαρχιτεκτονικούς μορφολογικούς χαρακτήρες κυρίως και η ταξινόμηση κατά LAUREN (Lauren P 1965) που διακρίνει 2 βασικούς τύπους, τον εντερικό και τον διάχυτο καθώς και την κατηγορία των μικτών και των απροσδιόριστων (undetermined) για όσους όγκους δεν εμπίπτουν σαφώς στους δύο κύριους τύπους.

4.1.1 Ταξινόμηση κατά Lauren

Στην ταξινόμηση κατά Lauren, οι όγκοι χωρίζονται σε διάχυτους (ICD-O κωδικός 8145/3), εντερικούς (ICD-O κωδικός 8144/3), σε μικτούς και απροσδιόριστους. Τα διάχυτα καρκινώματα αποτελούνται από κύτταρα με φτωχή συνοχή και ελάχιστους ή καθόλου αδενικούς σχηματισμούς. Τα εντερικού τύπου καρκινώματα αποτελούνται από αδενικούς σχηματισμούς ποικίλης διαφοροποίησης **(Εικ. 10)**. Οι όγκοι που περιέχουν περίπου ίσες ποσότητες εντερικών και διάχυτων συστατικών ονομάζονται «μικτοί».



Εικόνα 10: Εντερικού τύπου καρκίνωμα

4.1.2 Ταξινόμηση WHO

Αυτό είναι ένα απολύτως περιγραφικό σύστημα που αναγνωρίζει πέντε κύριους τύπους του γαστρικού αδενοκαρκινώματος και σπάνιες οντότητες. Οι κύριες κατηγορίες είναι το σωληνώδες, το θηλώδες, το βλενώδες, το δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου καρκίνωμα και τα μικτά καρκινώματα. Η ταξινόμηση WHO, ωστόσο, δεν λαμβάνει υπόψη την ιστογένεση, τη διαφοροποίηση ή τα επιδημιολογικά δεδομένα.

Epithelial tumours

Premalignant lesions

- Adenoma 8140/0
- Intraepithelial neoplasia (dysplasia), low grade 8148/0
- Intraepithelial neoplasia (dysplasia), high grade 8148/2

Carcinoma

- Adenocarcinoma 8140/3
 - Papillary adenocarcinoma 8260/3
 - Tubular adenocarcinoma 8211/3
 - Mucinous adenocarcinoma 8480/3
 - Poorly cohesive carcinoma (including signet ring cell carcinoma and other variants)
 - Mixed adenocarcinoma 8255/3
- Adenosquamous carcinoma 8560/3
- Carcinoma with lymphoid stroma (medullary carcinoma) 8512/3
- Hepatoid adenocarcinoma 8576/3
- Squamous cell carcinoma 8070/3
- Undifferentiated carcinoma 8020/3

Neuroendocrine neoplasms

Neuroendocrine tumours (NET)

NET G1 (carcinoid) 8240/3

NET G2 8249/3

Neuroendocrine carcinoma (NEC) 8246/3

Large cell NEC 8013/3

Small cell NEC 8041/3

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma 8244/3

EC cell, serotonin-producing NET 8241/3

Gastrin-producing NET (gastrinoma) 8153/3

Mesenchymal tumours

- Leiomyoma 8890/0
- Schwannoma 9560/0
- Granular cell tumour 9580/0
- Glomus tumour 8711/0
- Leiomyosarcoma 8890/3
- Plexiform fibromyxoma 8811/0
- Inflammatory myofibroblastic tumour 8825/1
- Kaposi sarcoma 9140/3
- Gastrointestinal stromal tumour 8936/3

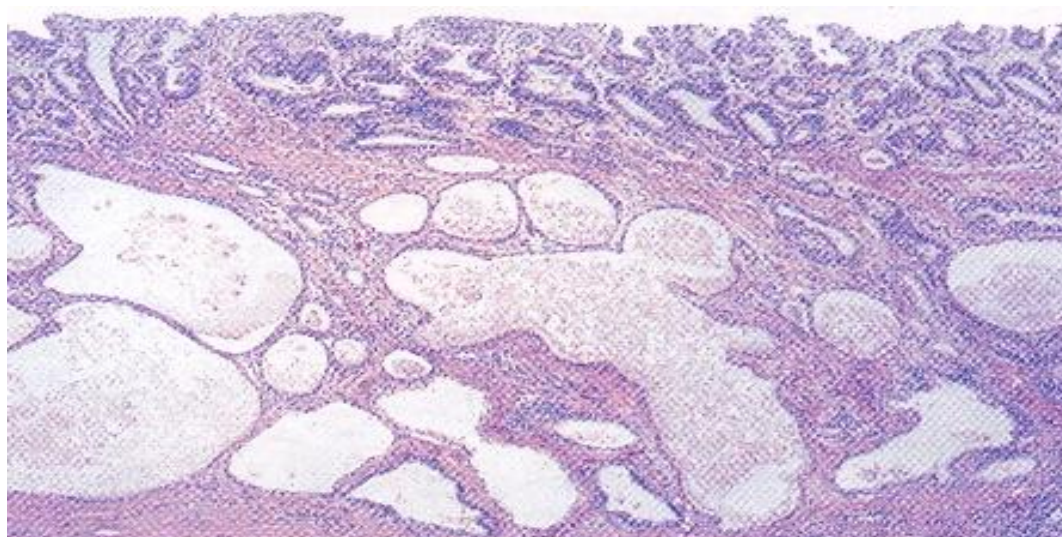
Lymphomas

Secondary tumours

Fig. 1: WHO histological classification of gastric tumors

4.1.2.1 Σωληνώδες Αδενοκαρκίνωμα

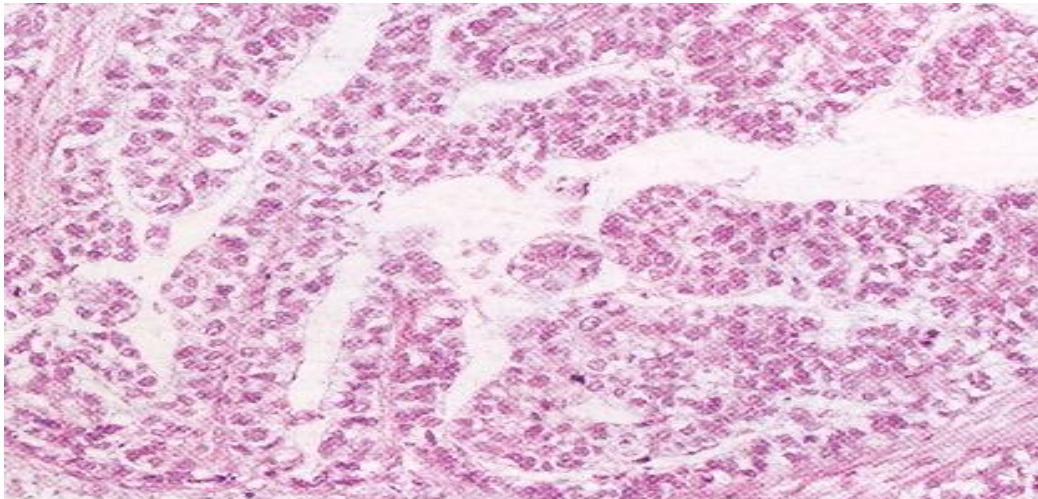
Αποτελείται από σωληνώδεις σχηματισμούς ποικίλης διαμέτρου οι οποίοι μπορεί να είναι διατεταμένοι, σχισμοειδείς ή διακλαδιζόμενοι. Κυψελοειδείς δομές επίσης μπορεί να είναι παρούσες. Τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορεί να είναι κυλινδρικά ή κυβοειδή με ή χωρίς ενδοαυλική βλέννη. Ο βαθμός πυρηνικής ατυπίας ποικίλλει από χαμηλό σε υψηλό (Endoh Y et al. 1999, Nishikura K et al. 1997). Υπάρχει μια φτωχά διαφοροποιημένη παραλλαγή που ονομάζεται συμπαγές καρκίνωμα. Οι όγκοι με προέχον λεμφικό στρώμα, ονομάζονται μερικές φορές καρκίνωμα με λεμφοειδές στρώμα (Parfitt JR et al. 2006) ή μυελοειδές καρκίνωμα (Minamoto T et al. 1990) ή καρκίνωμα που προσομοιάζει λεμφοεπιθηλιώματος (Wang HH et al. 1999). Ο βαθμός της δεσμοπλασίας ποικίλλει και μπορεί να εμφανής (**Εικ. 11**).



Εικ. 11: Σωληνώδες Αδενοκαρκίνωμα (WHO 2010)

4.1.2.2 Θηλώδες Αδενοκαρκίνωμα

Αυτό είναι καλά διαφοροποιημένο εξωφυτικό καρκίνωμα με επιμήκεις δακτυλοειδείς προσεκβολές αποτελούμενες από αγγειοσυνδετικούς άξονες που επενδύονται από κυβοειδή ή κυλινδρικά κύτταρα. Τα κύτταρα τείνουν να διατηρούν την πολικότητα τους. Μερικοί όγκοι παρουσιάζουν σωληνώδη διαφοροποίηση. Σπάνια, μικροθηλώδης αρχιτεκτονική είναι παρούσα. Ο βαθμός κυτταρικής και πυρηνικής ατυπίας κυμαίνεται από ήπιος έως σοβαρός και η μιτωτική δραστηριότητα ποικίλει. Ο όγκος μπορεί να συνοδεύεται από οξεία ή χρόνια φλεγμονή (**Εικ. 12**).

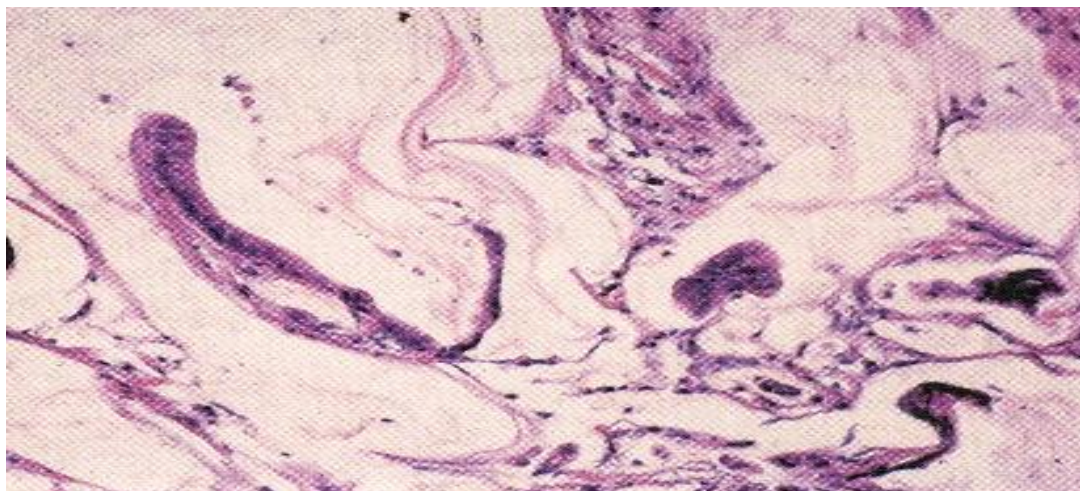


Εικ. 12: Θηλώδες Αδενοκαρκίνωμα (WHO 2010)

4.1.2.3 Βλεννώδες Αδενοκαρκίνωμα

Ο όγκος αποτελείται από κακόηθες επιθήλιο και εξωκυττάρια βλέννη. Για να χαρακτηριστεί ένα καρκίνωμα στομάχου ως βλεννώδες, η εξωκυττάρια βλέννη θα

πρέπει να καταλαμβάνει πάνω από 50% της έκτασής του. Βλεννώδη καρκινώματα μπορεί να περιέχουν διάσπαρτα κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (**Εικ. 13**).

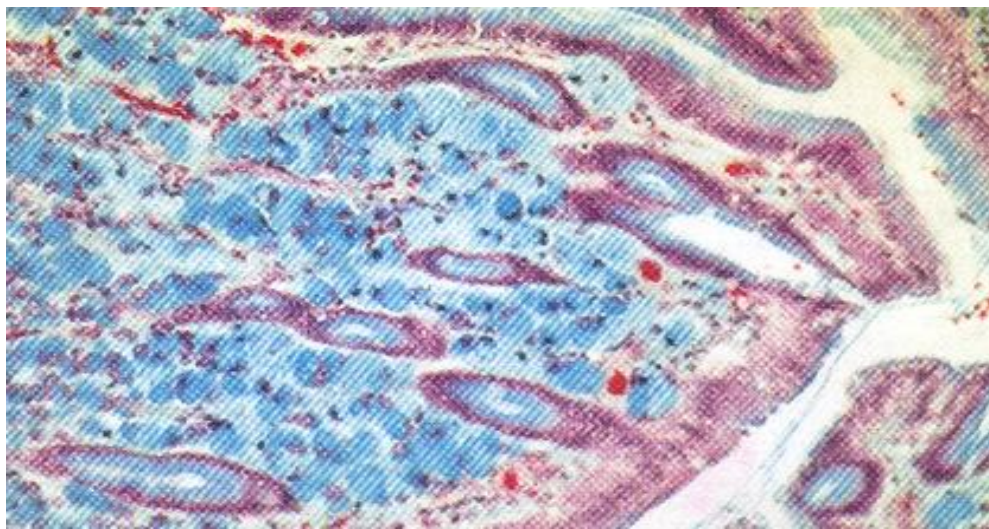


Εικ. 13: Βλεννώδες Αδενοκαρκίνωμα (WHO 2010)

4.1.2.4 Καρκινώματα με φτωχή συνοχή των κυττάρων τους (συμπεριλαμβανομένου του καρκινώματος από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου και άλλων ποικιλιών)

Τα καρκινώματα αυτά αποτελούνται από μεμονωμένα ή σε μικρές αθροίσεις νεοπλασματικά κύτταρα. Αυτά περιλαμβάνουν: Καρκίνωμα από κύτταρα τύπου δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου: όγκος αποτελείται κατά κύριο λόγο ή αποκλειστικά από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου τα οποία χαρακτηρίζονται από ένα οπτικά διαυγές, σφαιροειδές σταγονίδιο κυτταροπλασματικής βλέννης με ένα έκκεντρα τοποθετημένο πυρήνα. Κακοήθη κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου μπορεί να σχηματίσουν αδενοειδείς δομές ή να προσλάβουν λεπτό μικροδοκιδώδες πρότυπο στο βλεννογόνο ή να συνοδεύονται από σημαντική δεσμοπλασία σε βαθύτερα

επίπεδα του τοιχώματος του στομάχου. Σε ορισμένες περιπτώσεις, κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου μπορεί να περιορίζονται στο βλεννογόνο σε συνδυασμό με άλλες παραλλαγές κυττάρων με φτωχή συνοχή στις βαθύτερες μοίρες του γαστρικού τοιχώματος. Άλλες κυτταρικές παραλλαγές του καρκινώματος από κύτταρα με φτωχή συνοχή περιλαμβάνουν όγκους με νεοπλασματικά κύτταρα που μοιάζουν με ιστιοκύτταρα ή λεμφοκύτταρα ή έχουν έντονο ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (**Εικ. 14**).



Εικόνα 14: Καρκίνωμα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, το κυτταρόπλασμα των οποίων περιέχει βλέννη (Alcian Blue).

4.1.2.5 Μικτό Καρκίνωμα

Αυτά τα καρκινώματα παρουσιάζουν ένα μείγμα διακριτών μορφολογικά αδενικών (σωληνοειδείς / θηλώδεις) και δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου ιστολογικών κυτταρικών συστατικών. Τα μικτά καρκινώματα είναι κλωνικά (Carvalho B et al. 2006, Zheng HC et al. 2008) και η φαινοτυπική τους ετερογένεια έχει αποδοθεί σε

σωματική μετάλλαξη στο γονίδιο της E-cadherin (CDH1) η οποία είναι υπεύθυνη για το δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου τμήμα του όγκου (Machado JC et al. 1999).

4.1.2.6 Σπάνιες ιστολογικές παραλλαγές

Ασυνήθιστες ιστολογικές παραλλαγές αντιπροσωπεύουν περίπου το 5% των γαστρικών καρκίνων. Αυτά περιλαμβάνουν το αδеноπλακώδες καρκίνωμα (Mori M et al. 1986, Namatame K et al. 1986, Yoshida K et al. 1996), το πλακώδες καρκίνωμα (Marubashi S et al. 1999, Won OH et al. 1978), το ηπατοειδές αδenoκαρκίνωμα (Inagawa S et al. 2001, Ishikura H et al. 1986, Motoyama T et al. 1993, Nagai E et al. 1993), καρκίνωμα με λεμφικό στρώμα (Watanabe H et al. 1976, Willems S et al. 2005, Yamamoto N et al. 1994, Matsunou H et al. 1996, Murphy G et al. 2009, Nakamura S et al. 1994, Wang HH et al. 1999), χοριοκαρκίνωμα (Imai Y et al. 1994), καρκινοσάρκωμα (Ikeda Y et al. 2007, Kallakury BV et al. 2003, Nakayama Y et al. 1997, Sato Y et al. 2001), τους κακοήθεις ραβδοειδείς όγκους (Yang GY et al. 2003, Capella C et al. 1984), βλεννοεπιδερμοειδείς καρκινώματα (Hayashi et al. 1987), καρκίνωμα από κύτταρα Paneth (Ooi A et al. 1991), μικτά αδeno-νευροενδοκρινείς καρκινώματα, ενδοδερμικούς κολπικούς όγκους, εμβρυϊκά καρκινώματα, καθαρούς γαστρικούς όγκους εκ λεκιθικού ασκού και ψυχοκυτταρικό αδenoκαρκίνωμα (Lauwers GY 2009).

✓ Ηπατοειδές Αδenoκαρκίνωμα

Το ηπατοειδές αδenoκαρκίνωμα αποτελείται από μεγάλα πολυγωνικά ηωσινοφιλικά ηπατοκύτταρα. Η άλφα-φετοπρωτεΐνη (AFP) μπορεί να ανιχνευθεί *in situ*, αλλά και στον ορό. Η χολή και τα αντιδραστήρια Υπεριωδικού Οξέος (PAS) είναι θετικά, ηωσινόφιλα και σφαιρίδια μπορούν να παρατηρηθούν. Άλλες σπάνιες AFP

που παράγουν καρκινώματα περιλαμβάνουν θηλώδες ή σωληνοειδούς τύπου αδενοκαρκινώματα με καθαρό κυτταρόπλασμα και καρκίνωμα του λεκιθικού ασκού (Inagawa S et al. 2001, Ishikura H et al. 1986, Motoyama T et al. 1993, Nagai E et al. 1993).

✓ **Γαστρικό Καρκίνωμα με Λεμφοειδή Στρώμα**

Αυτός ο όγκος, αναφέρεται επίσης ως λεμφοεπιθηλιακό καρκίνωμα ή ως μυελοειδές καρκίνωμα. Χαρακτηρίζεται με ανεπαρκώς ανεπτυγμένη σωληνοειδή δομή που συνδέεται με μια προεξέχουσα λεμφοειδή διείσδυση του στρώματος. Αυτοί οι όγκοι συχνά επηρεάζουν το στομάχι ή το γαστρικό κολόβωμα και είναι πιο κοινοί στους άνδρες, ενώ > 80% συνδέονται με μόλυνση του ιού Epstein-Barr (EBV). Ο ρόλος του EBV στην καρκινογένεση αποτελεί αντικείμενο συζήτησης, αλλά εμφανίζεται σε πρώιμο στάδιο δεδομένου ότι μπορεί να βρεθεί σε παρακείμενη δυσπλασία. Η πρόγνωση για τους ασθενείς με αυτούς τους όγκους φέρεται να είναι καλύτερη από εκείνη για τους ασθενείς με τυπικούς γαστρικούς καρκίνους (Matsunou H et al. 1996, Murphy G et al. 2009, Nakamura S et al. 1994, Wang HH et al. 1999, Watanabe H et al. 1976, Willems S et al, 2005, Yamamoto N et al. 1994).

✓ **Γαστρικό Χοριοκαρκίνωμα**

Τα γαστρικά χοριοκαρκινώματα συνήθως παρουσιάζουν συγκυτιοτροφοβλαστικά και κυτταροτροφοβλαστικά στοιχεία αναμιγμένα με αδενοκαρκίνωμα. Yolk-sac και ηπατοειδή συστατικά μπορούν επίσης να παρατηρηθούν. Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη μπορεί να ανιχνευτεί *in situ* και στον ορό (Imai Y et al. 1994).

Αρχόμενος Γαστρικός Καρκίνος

Πρόκειται για γαστρικό καρκίνωμα καρκίνωμα που περιορίζεται στο βλεννογόνο ή στον υποβλεννογόνο χιτώνα, ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι λεμφαδενικής

μετάστασης. Οι περισσότεροι τέτοιοι καρκίνοι είναι 2-5 cm και βρίσκονται στο έλασσον τόξο και γύρω από τη γωνία του στομάχου (Lewin KJ et al. 1996, Ming SC et al. 1998). Εάν δεν αντιμετωπιστούν, οι περισσότεροι εξελίσσονται μέσα σε λίγους μήνες μέχρι αρκετά χρόνια (Tsukuma H et al. 1983). Σωληνοειδής και θηλώδης παραλλαγές αντιπροσωπεύουν το 50% και 30% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Το καρκίνωμα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου και το «ελάχιστο διαφοροποιημένο» καρκίνωμα αντιπροσωπεύουν το 25% και το 15% των περιπτώσεων, αντίστοιχα. (Everett SM et al. 1997, Lewin KJ et al. 1996, Xuan ZX et al. 1993).

4.1.3 Άλλα συστήματα ταξινόμησης

Οι αδιαφοροποίητοι όγκοι ταξινομούνται ως απροσδιόριστοι. Η κατάταξη Ming (Ming SC 1977) βασίζεται στο πρότυπο ανάπτυξης και στη μορφολογία του διηθητικού ορίου του όγκου ταξινομώντας αυτούς είτε σε όγκους με απωθητικού τύπου όρια και σε όγκους με διηθητικού τύπου όρια. Ο Nakamura (Nakamura K et al. 1968) κατηγοριοποιεί όλους τους όγκους είτε ως διαφοροποιημένους ή αδιαφοροποίητους. Το σύστημα Mulligan (Mulligan RM 1972) διαιρεί τους όγκους σε βλεννώδεις, εντερικούς, και τύπου πυλωρο-καρδιακών αδένων. Ο Goseki (Goseki N et al. 1992) αναγνωρίζει τέσσερις τύπους με βάση τη σωληνώδη διαφοροποίηση και την ενδοκυττάρια παραγωγή της βλέννης. Τέλος, το σύστημα Carneiro αναγνωρίζει τέσσερις κατηγορίες (αδενικό, από μεμονωμένα κύτταρα, συμπαγές και μικτό) βάσει της μορφολογίας και του ανοσοφαινότυπου, συνεπώς οι όγκοι που χαρακτηρίζονται ως "εντερικοί" στην ταξινόμηση Lauren υποταξινομούνται σε όγκους με εντερική, γαστρική ή μικτή διαφοροποίηση με τη βοήθεια γαστρικών δεικτών (βλέννες MUC5AC, MUC6 και trefoil πεπτιδίδιο TFF1), εντερικών δεικτών (MUC2, μεταγραφικού παράγοντα CDX2 και CD10), και άλλους (pepsinogen-1) (Carneiro F 1997, Kushima

R et al. 1993, Kushima R et al. 2006, Machado JC et al. 1996, Machado JC et al. 2000, Shiroshita H et al. 2004, Tsukashita S et al. 2001).

4.1.4 Βαθμός διαφοροποίησης (grading)

Το σύστημα βαθμολόγησης ισχύει κυρίως για τα σωληνώδη και θηλώδη καρκινώματα. Τα καλώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα αποτελούνται από καλοσχηματισμένους αδένες. Τα μετρίως διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα αποτελούνται από νεοπλάσματα που είναι καλώς και κακώς διαφοροποιημένα. Τα κακώς διαφοροποιημένα αδενοκαρκινώματα περιλαμβάνουν ιδιαίτερα ανώμαλους αδένες που αναγνωρίζονται με δυσκολία. Μπορούν επίσης να ταξινομηθούν ως χαμηλόβαθμης κακοήθειας (καλά και μετρίως διαφοροποιημένα) ή υψηλόβαθμης κακοήθειας (φτωχά διαφοροποιημένα).

4.2 Πρόδρομες Αλλοιώσεις

Σε περιοχές υψηλής επίπτωσης, ορισμένοι ασθενείς με χρόνια γαστρίτιδα σχετιζόμενη με το *H. Pylori* αναπτύσσουν γαστρική ατροφία που ακολουθείται από εντερική μετάπλαση με την πάροδο του χρόνου. Αυτό είναι το ξεκίνημα μιας σειράς γεγονότων που μπορεί να καταλήξει σε νεοπλασία, ειδικά σε αδενοκαρκίνωμα «εντερικού» τύπου (Correa P 1988, Correa P 1992, Imai T 1971).

4.2.1 Γαστρίτιδα

Ποικίλα συστήματα ταξινόμησης, όπως το σύστημα του Σύνδευ, έχουν προσπαθήσει να συνδυάσουν τοπογραφικές, μορφολογικές, και αιτιολογικές πληροφορίες σε ένα σύστημα αναφοράς σχεδιασμένο να περιλαμβάνει τόσο την

ταξινόμηση όσο και τη σταδιοποίηση της γαστρίτιδας (Dixon MF et al. 1996, Price AB 1991, Rugge M et al. 2008, Rugge M et al. 2002). Η αυτοάνοση γαστρίτιδα σχετίζεται με την παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των τοιχωματικών και των θεμελίων κυττάρων και συνεπώς προσβάλλει το σώμα του στομάχου. Σχετίζεται με την παρουσία εντερικής μετάπλασης και με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικών καρκινωμάτων, ως επί το πλείστον εντερικού τύπου (Solcia E et al. 1992).

4.2.2 Εντερική μετάπλαση

Οι δύο κύριοι τύποι της εντερικής μετάπλασης είναι: ο "πλήρης" («τύπος λεπτού εντέρου» ή τύπος I), και ο "ατελής" (τύπος IIA / II και IIB /III) (Filipe MI et al. 1986, Filipe MI et al. 1985). Η μετάπλαση τύπου λεπτού εντέρου δείχνει μειωμένη έκφραση των γαστρικών βλεννών (MUC 1, MUC5AC και MUC6) και έκφραση της MUC2. Αντίθετα, στην ατελή εντερική μετάπλαση, οι γαστρικές βλέννες συνεκφράζονται με MUC2. Αυτά τα πρότυπα έκφρασης δείχνουν πως η ατελής εντερική μετάπλαση έχει ένα μικτό γαστρικό και εντερικό φαινότυπο. Ορισμένες μελέτες (αλλά όχι όλες) δείχνουν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της ατελούς εντερικής μετάπλασης και της έκτασης της εντερικής μετάπλασης με τον κίνδυνο εξέλιξης σε καρκίνο. Μερικοί συγγραφείς ισχυρίζονται επίσης ότι η εντερική μετάπλαση είναι μία παρακαρκινική (precancerous) και όχι προκαρκινική βλάβη.

Σε ένα άλλο πρότυπο μετάπλασης η οποία χαρακτηρίζεται από την έκφραση του σπασμολυτικού πολυπεπτιδίου (spasmolytic polypeptide expressing metaplasia), η έκφραση του σπασμολυτικού πολυπεπτιδίου TFF2 συνδέεται με ατροφία του οξεοπαραγωγού βλεννογόνου. Η μετάπλαση αυτή (SPEM), η οποία αναπτύσσεται στο γαστρικό σώμα, εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με τη χρόνια λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο και το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου μπορεί δε να αντιπροσωπεύει

ένα διαφορετικό μονοπάτι γαστρικής καρκινογένεσης (Gutierrez-Gonzalez L et al. 2008).

4.3 Προκαρκινικές Βλάβες

Σημαντικά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα που σχετίζονται με τη διάγνωση της ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (δυσπλασίας) του στομάχου περιλαμβάνουν αφενός τη διάκριση αυτών από αντιδραστικές ή αναγεννητικές αλλοιώσεις που συνδέονται με την ενεργό φλεγμονή και αφετέρου τη διάκριση μεταξύ ενδοβλεννογονικού και διηθητικού καρκινώματος (Lauwers GY et al. 1999, Schlemper RJ et al. 1997). Αναγνωρίζοντας ότι η ορολογία της δυσπλασίας είναι εδραιωμένη στη βιβλιογραφία διακρίνονται οι ακόλουθες τρεις κατηγορίες:

1. Αρνητική για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία)

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει καλοήθεις βλεννογονικές αλλοιώσεις φλεγμονώδους, μεταπλαστικής ή αντιδραστικής φύσης.

2. Μη καθορισμένη για ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία)

Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει αλλοιώσεις για τις οποίες υπάρχει αμφιβολία ως προς τη νεοπλασματική ή μη νεοπλασματική (π.χ. αντιδραστική ή αναγεννητική) φύση τους, ιδιαίτερα στις μικρές βιοψίες που παρουσιάζουν φλεγμονή. Σε τέτοιες περιπτώσεις, το δίλημμα συνήθως επιλύεται με την κοπή τομών σε βαθύτερα επίπεδα, με συμπληρωματικές βιοψίες, ή μετά από επανέλεγχο αφού προηγηθεί θεραπευτική αντιμετώπιση. Ιστολογικά παρατηρείται κρυπτική υπερπλασία αποτελούμενη από διακλαδούμενες ακανόνιστες σωληνοειδείς δομές με μείωση της βλέννης των επιθηλιακών κυττάρων, διαταραχή της σχέσεως πυρήνα/κυτταροπλάσματος και απώλεια της κυτταρικής πολικότητας. Μεγάλοι,

ωοειδείς /στρογγυλοί, υπερχρωματικοί πυρήνες με αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα δύναται να παρατηρηθούν συνήθως στην περιοχή του αυχένα. Επί εντερικής μετάπλασης, περιοχές μπορεί να εμφανίζουν μεταπλαστικό επιθήλιο με αυξημένη πολλαπλασιαστική δραστηριότητα. Οι αδένες μπορεί να εμφανίζουν συνωστισμό και να επενδύονται από κύτταρα με μεγάλους, υπερχρωματικούς πυρήνες. Οι κυτταροαρχιτεκτονικές αλλαγές τείνουν να μειώνονται από τη βάση των αδένων προς το επιφανειακό τμήμα.

3. Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία)

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει επιθηλιακούς νεοπλασματικούς σχηματισμούς οι οποίοι χαρακτηρίζονται από τη ποικίλη κυτταρική και αρχιτεκτονική ατυπία, χωρίς όμως τεκμηρίωση διηθητικής ανάπτυξης. Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των Ιαπωνικών και των Βορειοευρωπαϊκών παθολογοανατόμων όσον αφορά στην κατηγοριοποίηση των ενδοεπιθηλιακών νεοπλασιών (Lauwers GY et al. 1999, Schlemper RJ et al. 1997). Για παράδειγμα, βλάβες που χαρακτηρίζονται στην Ευρωπαϊκή βιβλιογραφία ως υψηλόβαθμη ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία έχουν συχνά χαρακτηριστεί από τους Ιάπωνες παθολογοανατόμους ως "μη διηθητικά ενδοβλεννογονικά καρκινώματα". Σε μια προσπάθεια να επιλυθεί αυτό το ζήτημα, έχουν γίνει ορισμένες προτάσεις σχετικά με την ορολογία του μορφολογικού φάσματος των βλαβών που κυμαίνονται από μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις έως αρχόμενο διηθητικό καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων των ταξινομήσεων Padova και της Βιέννης (Rugge M et al. 2000, Schlemper RJ et al. 2000, Stolte M 2003). Η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (γαστρική επιθηλιακή δυσπλασία) μπορεί να εμφανίζει πολυποειδές επίπεδο ή ελαφρώς εμβυσισμένο πρότυπο ανάπτυξης. Στις χώρες της Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής, ο όρος «αδένωμα» εφαρμόζεται όταν η νεοπλασματική εξεργασία παράγει μια διακριτή, προβάλλουσα βλάβη. Στην Ιαπωνία, όμως, ο όρος «αδένωμα» περιλαμβάνει όλα τα πρότυπα ανάπτυξης(π.χ. επίπεδα, υπεγεγυμένα ή εμβυσισμένα).

Στο στομάχι, οι περισσότερες περιπτώσεις ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (δυσπλασίας) έχουν ένα εντερικό φαινότυπο(αδενωματώδη τύπου I) που μοιάζει με αδένωμα παχέος εντέρου με συνωστισμένους σωληνώδεις αδενοειδείς σχηματισμούς που επενδύονται από άτυπα αλληλεπικαλυπτόμενα κύτταρα, υπερχρωματικούς ή / και πλειόμορφους πυρήνες, με ψευδοστιβάδωση χωρίς προέχοντα πυρήνια, μείωση βλέννης και απουσία επιφανειακής ωρίμανσης (Oliveira C et al. 2009).

Άλλες παραλλαγές περιλαμβάνουν ένα γαστρικό φαινότυπο (κρυπτικό ή πυλωροφαινότυπο/ τύπου II), στον οποίο τα κύτταρα είναι κυβοειδή ή με χαμηλά κυλινδρικά, με διαυγές ή ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα και στρογγυλούς ή οβάλ πυρήνες (Oliveira C et al. 2009). Αυτοί οι δύο τύποι μπορούν να διαχωριστούν από την έκφραση της βλέννης των CD10 και CDX2 (εντερικού τύπου: MUC2, CD10, και CDX2, γαστρικού τύπου: MUC5AC, απουσία CD10 και χαμηλή έκφραση CDX2) (Nogueira AM et al. 1999, Park do Y et al. 2008, Park DY et al. 2010) καθώς και από τις υποκείμενες μεταβολές του γαστρικού βλεννογόνου. Η ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία) είναι κατηγοριοποιημένη σε δύο βαθμούς, χαμηλή ή υψηλή.

4.3.1 Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία) χαμηλού βαθμού

Εμφανίζει ελάχιστη αρχιτεκτονική αποδιοργάνωση και ήπια έως μέτρια κυτταρολογική ατυπία. Οι πυρήνες είναι επιμήκεις, πολωμένοι και η μιτωτική δραστηριότητα που εντοπίζεται είναι ήπια έως μέτρια. Για πολυποειδείς αλλοιώσεις, έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος «χαμηλόβαθμο αδένωμα» (Schlemper RJ et al. 2000).

4.3.2 Ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία) υψηλού βαθμού

Περιλαμβάνει νεοπλασματικά κύτταρα τα οποία είναι συνήθως κυβοειδή, αντί για κυλινδρικά, με υψηλή αναλογία πυρήνα/κυτταροπλάσματος, προέχοντα αμφίφιλα πυρήνια, πιο έντονη αρχιτεκτονική αποδιοργάνωση και πολυάριθμες μιτώσεις. Είναι σημαντικό ότι, οι πυρήνες συχνά εκτείνονται στην αυλική επιφάνεια του κυττάρου, και η πυρηνική πολικότητα συνήθως χάνεται. Για πολυποειδείς βλάβες, έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος «υψηλόβαθμο αδένωμα» (Schlemper RJ et al. 2000).

4.3.3 Ενδοβλεννογονική διηθητική νεοπλασία / ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα

Ο όρος αυτός καθορίζει καρκινώματα που διηθούν τον υποεπιθηλιακό χαλαρό συνδετικό ιστό και διακρίνονται από ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (δυσπλασία), όχι μόνο από δεσμοπλαστικές αλλαγές που μπορεί να είναι ελάχιστες ή να μην υπάρχουν καθόλου, αλλά και από διακριτές ανατομικές ανωμαλίες, όπως ο έντονος αδενικός συνωστισμός και η έντονη διακλάδωση. Τα ενδοαυτικά νεκρωτικά υπολείμματα είναι συνήθη. Τα νεοπλασματικά κύτταρα σε ενδοβλεννογονικές διηθητικές νεοπλασίες συνήθως είναι κυβοειδή με υψηλή αναλογία του πυρήνα προς το κυτόπλασμα. Στρογγυλοί πυρήνες με εμφανή πυρήνια και αξιοσημείωτη απώλεια της πολικότητας τους είναι κοινοί. Οι μιτώσεις είναι συνήθως πολλές και άτυπες. Η διάγνωση των ενδοβλεννογονικών καρκινωμάτων υποδηλώνει έναν αυξημένο κίνδυνο λεμφαγγειακής διήθησης και επακολούθως λεμφαδενικής μετάστασης. Σε ορισμένες περιπτώσεις, νέες ενδοσκοπικές τεχνικές μπορούν να επιτρέψουν τη θεραπεία του ασθενή χωρίς ανοικτή χειρουργική επέμβαση, ιδίως για βλάβες μικρότερες των 2 εκατοστών (Nakajima T 2002).

4.3.4 Διηθητική νεοπλασία

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν καρκινώματα που διηθούν πέραν του υποεπιθηλιακού χαλαρού συνδετικού ιστού (*lamina propria*). Στο στομάχι, η διάγνωση της διηθητικής νεοπλασίας συνδέεται με ένα ποικίλο κίνδυνο λεμφαδενικών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η χειρουργική εκτομή μερικές φορές, με νέο-επικουρική θεραπεία, συνιστάται.

4.4 Γενετική προδιάθεση

Ο οικογενής καρκίνος του στομάχου με αυτόσωμο επικρατή τύπο κληρονομικότητας, που προκαλείται από βλαστική μετάλλαξη του γονιδίου της E-cadherin ανακοινώθηκε το 1998 (Guilford P et al. 1998). Ο κίνδυνος του γαστρικού καρκίνου είναι επίσης αυξημένος σε σύνδρομο καρκίνου με κληρονομική προδιάθεση, όπως FAP και σύνδρομο Lynch, (Capella G et al. 2010, Lynch HT et al. 2009) καθώς επίσης και στο σύνδρομο Li-Fraumeni με βλαστική μετάλλαξη του γονιδίου TP53 (Varley JM et al. 1995). Αναφέρθηκε πρόσφατα ότι μεταξύ των ασθενών με Peutz-Jeghers, εκείνοι με μεταλλάξεις στο γονίδιο STK11 αναπτύσσουν επιθετικούς καρκίνους του στομάχου (Shinmura K et al. 2005). Οι φορείς των μεταλλάξεων στο MSH2 έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου (Vasen HF et al. 2001). Επιπλέον, μια νέα μετάλλαξη γαμετικής σειράς του γονιδίου LKB1 έχει αναφερθεί σε ασθενή με σποραδικού τύπου Peutz-Jeghers σε πρώιμη έναρξη γαστρικού καρκίνου (Takahashi M et al. 2004). Τέλος, η ευαισθησία στα καρκινογόνα ποικίλλει μεταξύ των ατόμων. Ένας ρόλος για τον πολυμορφισμό των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα γλουταθειόνης S-τρανσφεράσης (γνωστά για τη συμμετοχή τους στο μεταβολισμό καρκινογόνων ουσιών που σχετίζονται με

τον καπνό) και N-ακετυλοτρανσφεράσης 1 έχει προταθεί (Wideroff L et al. 2007, Saadat M 2006).

4.5 Μοριακή παθολογία

Οι γαστρικοί καρκίνοι χαρακτηρίζονται από γενετικές και επιγενετικές μεταβολές που επηρεάζουν ογκογονίδια, ογκοκατασταλτικά γονίδια, καθώς και την επιδιόρθωση του DNA αναντιστοιχία (MMR). Κατά συνέπεια παρατηρείται απορρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, των μορίων προσκόλλησης, της διαφοροποίησης της μεταγωγής σήματος, της δραστικότητας τελομεράσης και της επιδιόρθωσης του DNA. Έχουν επίσης περιγραφεί διαφορετικές γενετικές οδοί για ποικίλους ιστολογικούς τύπους γαστρικού καρκίνου.

4.5.1 Μεθυλίωση του υποκινητή, ακετυλίωση και απομεθυλίωση

Διαταραχές στη μεθυλίωση του προαγωγέα των CpG νησιδίων αρκετών γονιδίων έχει περιγραφεί στο γαστρικό καρκίνο. Η υπερμεθυλίωση του γονιδίου CDKN2A (p16) φαίνεται στο 12-30% των γαστρικών καρκινωμάτων. Σε ορισμένες μελέτες η μειωμένη έκφραση του CDKN2A συσχετίζεται με το βάθος της διήθησης και τη μετάσταση (Becker KF et al. 2000). Η υπερμεθυλίωση με μειωμένη έκφραση του υποδοχέα ρετινοϊκού οξέος του γονιδίου β (RARβ) παρατηρήθηκε στο 60-65% των εντερικού τύπου καρκινωμάτων, αλλά όχι σε διαχύτου τύπου καρκινώματα (Hanada K et al. 1996). Η υπερμεθυλίωση των RUNX3 (ένα μέλος της οικογένειας RUNX που συμμετέχει στο σηματοδοτικό μονοπάτι του TGF-β) που παρατηρείται στο 45-65% των γαστρικών καρκίνων, μερικές φορές συνοδεύεται από μειωμένη έκφραση του RUNX3 στον παρακείμενο μη νεοπλασματικό γαστρικό βλεννογόνο (Nakase Y et al. 2005). Διαταραχές της ακετυλίωσης συχνά ανιχνεύονται στα γονίδια

ιστόνης H3 και H4, τόσο στον προαγωγέα όσο και στις περιοχές κωδικοποίησης, και σχετίζεται με μειωμένη έκφραση του CDKN1A στο γαστρικό καρκίνωμα (Mitani Y et al. 2005). Η απομεθυλίωση ορισμένων γονιδίων, όπως στην οικογένεια του αντιγόνου μελανώματος (MAGE) και της γ-συνουκλεΐνης (SNCG) έχει περιγραφεί στο γαστρικό καρκίνο. Η απομεθυλίωση των MAGEA1 και MAGEA3 προαγωγέων παρατηρείται πιο συχνά σε προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα και συνδέεται με κακή πρόγνωση. Η μεθυλίωση SNCG είναι πιο συχνή σε καρκίνους με λεμφαδενικές μεταστάσεις (Yanagawa N et al. 2004).

4.5.2 Μικροδορυφορική αστάθεια (MSI)

Η μικροδορυφορική αστάθεια προκαλείται από βλάβες στο σύστημα MMR υπεύθυνες για τη διόρθωση των αναντιστοιχιών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA. Στον καρκίνο του στομάχου, η MSI προκαλείται κυρίως από επιγενετική αποσιώπηση (μεθυλίωση του υποκινητή) του γονιδίου MLH1 (Carneiro F et al. 2008). Η μικροδορυφορική αστάθεια παρατηρείται σε 5-10% των διαχύτου τύπου καρκινωμάτων και σε 15-40% των εντερικού τύπου καρκινωμάτων. Τα γαστρικά καρκινώματα με υψηλό επίπεδο MSI, χαρακτηρίζονται από εντόπιση στο άντρο του στομάχου, από εντερικού τύπου φαινότυπο και απωθητικό πρότυπο ανάπτυξης. Οι όγκοι με υψηλό επίπεδο MSI παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση από ότι αυτοί με χαμηλό επίπεδο (Beghelli S et al. 2006, Choi SW et al. 2000, Lee HS et al. 2002, Wu CW et al. 2001). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ MSI και την πολλαπλότητα των όγκων (Choi SW et al. 2000, Lee HS et al. 2002).

4.6 Πρόγνωση και Προγνωστικοί παράγοντες

4.6.1 Αρχόμενος γαστρικός καρκίνος

Οι αρχόμενοι γαστρικοί καρκίνοι έχουν χαμηλή συχνότητα αγγειακής διήθησης, μετάστασης στους λεμφαδένες και χαρακτηρίζονται από καλή πρόγνωση (περίπου 90% των ασθενών επιβιώνουν 10 χρόνια). Στην πολυπαραγοντική στατιστική η διήθηση του υποβλεννογόνου, η διάμετρος όγκου > 3,0-3,5 cm, η παρουσία λεμφαγγειακής διήθησης, οι εμβολισμένες ελκωτικές αλλοιώσεις και η αδιαφοροποίητη ιστολογία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για λεμφαδενική μετάσταση. Για τους ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια αυτά, η ενδοσκοπική εκτομή είναι πιθανό να είναι μια αναποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος έναντι της χειρουργικής επέμβασης (Gotoda T et al. 2000, Okabayashi T et al. 2008, Ryu KW et al. 2007). Ωστόσο, ορισμένοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι μικροί ενδοβλεννογονικοί γαστρικοί καρκίνοι χαμηλής διαφοροποίησης, μεγέθους <20 χιλιοστά και χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση, έχουν αμελητέο κίνδυνο λεμφαδενικής μετάστασης και θα μπορούσαν επίσης να θεωρηθούν υποψήφιοι για ενδοσκοπική εκτομή (Hirasawa T et al. 2009).

4.6.2 Σταδιοποίηση του γαστρικού καρκίνου

Το στάδιο του καρκίνου του στομάχου, με ιδιαίτερη αναφορά στην επέκτασή του στον ορογόνο και στους λεμφαδένες (συνοψίζεται στο σύστημα σταδιοποίησης TNM) παραμένει ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με όγκους που διηθούν το μυϊκό χιτώνα κυμαίνεται στο 60-80%, και στο 50% για τους ασθενείς με όγκους που διηθούν τον υποορογόνο χιτώνα (Ishigami S et al. 2004, Yoshikawa K et al. 1985). Δυστυχώς, κατά τη στιγμή της

διάγνωσης οι περισσότεροι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνωμα έχουν ήδη μετάσταση στους λεμφαδένες. Ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων έχει επίσης σημασία. Σε ασθενείς με διήθηση 1-6 λεμφαδένων, η 5-ετής επιβίωση είναι 46% ,σε σύγκριση με 30% των ασθενών με διηθημένους 7-15 λεμφαδένες. Η έκταση των εκτελούμενων περιφεριακών λεμφαδεκτομών και η ποιότητα της αξιολόγησης των λεμφαδένων έχουν επίσης τονιστεί σημαντικά.

TNM classification

- T – Primary tumour
- TX Primary tumour cannot be assessed
- T0 No evidence of primary tumour
- Tis Carcinoma in situ: intraepithelial tumour without invasion of the lamina propria, high-grade dysplasia
- T1 Tumour invades lamina propria, muscularis mucosae, or submucosa
 - T1a Tumour invades lamina propria or muscularis mucosae
 - T1b Tumour invades submucosa
- T2 Tumour invades muscularis propria
- T3 Tumour invades subserosa
- T4 Tumour perforates serosa or invades adjacent structures
 - T4a Tumour perforates serosa (visceral peritoneum)
 - T4b Tumour invades adjacent structures
- N – Regional lymph nodes
- NX Regional lymph nodes cannot be assessed
- N0 No regional lymph-node metastasis
- N1 Metastasis in 1 to 2 regional lymph nodes
- N2 Metastasis in 3 to 6 regional lymph nodes
- N3 Metastasis in 7 or more regional lymph nodes

N3a Metastasis in 7 to 15 regional lymph nodes

N3b Metastasis in 16 or more regional lymph nodes

- M – Distant metastasis
- M0 No distant metastasis
- M1 Distant metastasis

Stage Grouping

- ✓ Stage 0 Tis N0 M0
- ✓ Stage IA T1 N0 M0
- ✓ Stage IB T1 N1 M0
T2 N0 M0
- ✓ Stage IIA T1 N2 M0
T2 N1 M0
T3 N0 M0
- ✓ Stage IIB T1 N3 M0
T2 N2 M0
T3 N1 M0
T4a N0 M0
- ✓ Stage IIIA T2 N3 M0
T3 N2 M0
T4a N1 M0
- ✓ Stage IIIB T3 N3 M0
T4a N2 M0
T4b N0,N1 M0
- ✓ Stage IIIC T4a N3 M0
T4b N2.N3 M0
- ✓ Stage IV Any T Any N Any M

Πίνακας 2: TNM classification of gastric tumours (7th ed.)

4.6.3 Ιστολογική τυποποίηση

Η αξία της ιστολογικής τυποποίησης του όγκου στην πρόβλεψη και την πρόγνωση είναι αμφιλεγόμενη. Αν η πρόγνωση για το διάχυτου τύπου καρκίνωμα (Lauren ταξινόμηση) είναι ή δεν είναι χειρότερη από εκείνη του εντερικού τύπου αποτελεί αντικείμενο συζήτησης (Martin IG et al. 1994, Songun I et al. 1999). Πρόσφατα, έχει προταθεί ότι τα «διάχυτα» καρκινώματα περιλαμβάνουν βλάβες με διαφορετική πρόγνωση, δηλαδή έναν χαμηλόβαθμης κακοήθειας δεσμοπλαστικό υπότυπο (χωρίς ή με σπάνια αγγειακή-λεμφαγγειακή ή νευρική διήθηση) και έναν υψηλόβαθμης κακοήθειας υπότυπο (με αναπλαστικά κύτταρα) (Chiaravalli AM et al. 2009). Η πρόγνωση για τους ασθενείς με διαχύτου τύπου καρκίνωμα, είναι ιδιαίτερα κακή για τα παιδιά και τους νέους ενήλικες, για τους οποίους η διάγνωση συχνά καθυστερεί (Radi MJ et al. 1986, Uneyama K et al. 1982) και είναι πιθανόν να ενταχθούν στην κατηγορία των κληρονομικών διάχυτων γαστρικών καρκίνων. Μερικοί ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα έχουν καλύτερη πρόγνωση από ότι οι ασθενείς με άλλου ιστολογικού τύπου καρκινώματα (dos Santos et al. 1996), όπως και ασθενείς με γαστρικό καρκίνο στο πλαίσιο συνδρόμου Lynch με υψηλό MSI.

5. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΔΙΑΧΥΤΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο κληρονομικός διάχυτος γαστρικός καρκίνος (HDGC) αποτελεί ένα κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο κληρονομικότητας. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία γαστρικού καρκίνου από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου και από λοβιακού τύπου καρκίνο του μαστού. Η γενετική βάση για το σύνδρομο αυτό ανακαλύφθηκε το 1998 από τον Guilford (Guilford P et al. 1998), ο οποίος προσδιόρισε τις βλαστικές μεταλλάξεις του γονιδίου E-cadherin (CDH1).

5.1 Διαγνωστικά κριτήρια

Ο οικογενής γαστρικός καρκίνος (FGC) χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση περιστατικών γαστρικού καρκίνου στα μέλη μιας οικογένειας. Σε πολλές οικογένειες με ιστορικό καρκίνου του στομάχου, η ιστοπαθολογική εξέταση των όγκων είναι συχνά άγνωστη. Όταν ο ιστοπαθολογικός τύπος ενός ή περισσότερων γαστρικών καρκίνων είναι γνωστός, διακριτά σύνδρομα/νόσοι μπορούν να διαγνωσθούν, όπως ο κληρονομικός διάχυτος γαστρικός καρκίνος (HDGC), ο οικογενής διαχύτου τύπου γαστρικός καρκίνος (FDGC) και ο οικογενής εντερικού τύπου γαστρικός καρκίνος (FIGC) (Caldas C et al. 1999). Με βάση τα κλινικά κριτήρια, ο IGCLC (Gastric Cancer Linkage Consortium) το 1999, ταξινόμησε τις οικογένειες με σύνδρομο HDGC σε εκείνες που πληρούν ένα από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- ✓ Δύο ή περισσότερες διαγνωσμένες περιπτώσεις διαχύτου τύπου γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς με πρώτου ή δεύτερου βαθμού συγγένεια, με τουλάχιστον ένα άτομο να έχει διαγνωσθεί πριν από την ηλικία των 50 ετών.

- ✓ Τρεις ή περισσότερες περιπτώσεις διαγνωσμένου διάχυτου γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς πρώτου ή δευτέρου βαθμού συγγένειας, ανεξάρτητα από την ηλικία της διάγνωσης (Caldas C et al. 1999). Οι γυναίκες στις οικογένειες αυτές έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (Brooks-Wilson AR et al. 2004, Kaurah P et al. 2007, Keller G et al. 1999, Schrader KA et al. 2008, Suriano G et al. 2005). Μια εναλλακτική ονομασία, προτείνεται από την ομάδα της Νέας Ζηλανδίας, στην οποία ο όρος "HDGC" περιορίζεται σε οικογένειες με βλαστικές μεταλλάξεις στο γονίδιο CDH1 (Guilford P et al. 1998, Guilford PJ et al. 1999).

5.2 Επιδημιολογία

Στην πλειονότητα τους οι γαστρικοί καρκίνοι είναι σποραδικοί, και περίπου το 1-3% είναι αποτέλεσμα κληρονομικής προδιάθεσης (Fitzgerald RC et al. 2006, Oliveira C et al. 2009, Palli D et al. 1994). Η επικράτηση του HDGC είναι αβέβαιη, λόγω της πρόσφατης ταυτοποίησης του συνδρόμου. Σε ερεύνα με 439 οικογένειες, οι μεταλλάξεις του CDH1 παρατηρήθηκαν ιδιαίτερα σε οικογένειες που πληρούσαν τα κλινικά κριτήρια για HDGC (36.4%). Στο FDGC, η συχνότητα βλαστικών μεταλλάξεων στο CDH1 ήταν πολύ πιο χαμηλή (12.5%) (Oliveira C et al. 2006). Ωστόσο, ποσοστά μετάλλαξης άνω του 10% έχουν περιγραφεί σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό, όπου το DGC διαγνώστηκε πριν την ηλικία των 35 ετών. Σε χώρες με χαμηλά ποσοστά γαστρικού καρκίνου (Kaurah P et al. 2007, Suriano G et al. 2005) η συχνότητα βλαστικών μεταλλάξεων του γονιδίου CDH1 είναι > 40%, ενώ σε χώρες με μέτρια ή υψηλά ποσοστά γαστρικού καρκίνου, η συχνότητα εναλλαγών του CDH1 είναι περίπου 20% (Oliveira C et al. 2009). Οι παρατηρήσεις στις χώρες αυτές, πιθανόν να σχετίζονται με την αναλογία του γαστρικού καρκίνου προς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες (τρόπος ζωής, διαίτα).

5.3 Κλινικά χαρακτηριστικά

✓ **Ηλικία κατά την κλινική εκδήλωση**

Οι ασθενείς παρουσιάζονται με κλινικά εντοπισμένο γαστρικό καρκίνο, συνήθως σε προχωρημένο στάδιο. Η ηλικία έναρξης ποικίλει (14-85έτη), ακόμα και μέσα στην ίδια οικογένεια. Στη φυλή Μαορί, το νεαρότερο άτομο που πέθανε από γαστρικό καρκίνο ήταν 14 ετών, αλλά ο φορέας της μετάλλαξης ήταν 75 ετών (Blair V et al. 2006, Kaurah P et al. 2007, Pharoah PD et al. 2001).

✓ **Προφυλακτική/θεραπευτική ολική γαστρεκτομή**

Η ολική γαστρεκτομή συνιστάται σε μέλη οικογένειας που βρίσκονται σε κίνδυνο, δηλαδή είναι > 20 ετών και έχουν μετάλλαξη του CDH1. Σε άτομα με θετική βιοψία, προτείνεται θεραπευτική ολική γαστρεκτομή, ανεξάρτητα από την ηλικία. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η εγκυμοσύνη μπορεί να έρθει σε πέρας ακολουθούμενη από προφυλακτική γαστρεκτομή (Kaurah P et al. 2010). Η προφυλακτική γαστρεκτομή έχει ένα εκτιμώμενο ποσοστό θνησιμότητας έως 2% (Lynch HT et al. 2008).

✓ **Καρκίνος του μαστού**

Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται αυξημένος σε οικογένειες με HDFC και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι λοβιακός. Η απώλεια της E-καντχερίνης και η φτωχή συνοχή στη μορφολογία είναι κοινές στο διάχυτο γαστρικό καρκίνωμα. Οι τρέχουσες εκτιμήσεις κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες είναι 60% από την ηλικία των 80 χρόνων (Fitzgerald RC et al. 2010). Ο γαστρικός καρκίνος, ωστόσο, είναι το κύριο αίτιο θνησιμότητας σε άτομα με CDH1 μεταλλάξεις.

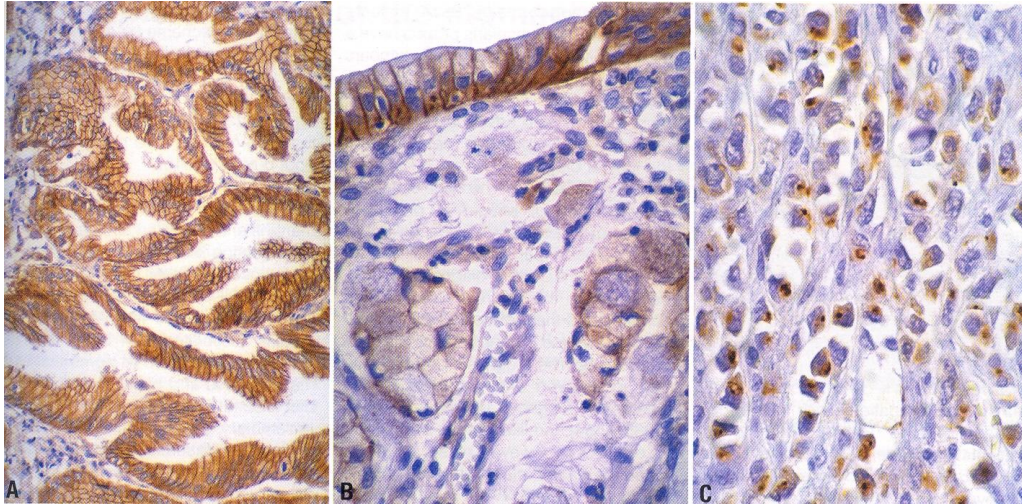
5.4 Μακροσκοπική περιγραφή

Ο στόμαχος ασυμπτωματικών φορέων της μετάλλαξης CDH1 εμφανίζεται σχεδόν πάντα φυσιολογικός μακροσκοπικά και στις τομές παρατηρείται φυσιολογικό πάχος βλεννογόνου. Αντίθετα με τους περισσότερους σποραδικούς γαστρικούς καρκίνους, δεν παρατηρείται ογκόμορφη αλλοίωση (Carneiro F et al. 2004, Charlton A et al. 2004, Rogers WM et al.2008). Σε ορισμένα φαινομενικά φυσιολογικά στομάχια, μια πιο λεπτομερής επισκόπηση μπορεί να αποκαλύψει λευκωπές περιοχές οι οποίες αντιστοιχούν σε ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα, αποτελούμενο από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

5.5 Ιστοπαθολογία

Ο HDGC στα πρώιμα στάδια σε φορείς μετάλλαξης του γονιδίου CDH1 χαρακτηρίζεται από πολλαπλές εστίες διηθητικού (T1a) καρκινώματος από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (διαχύτου τύπου) στον επιφανειακό βλεννογόνο του στομάχου, χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (Blair V et al. 2006, Charlton A et al. 2004, Conley CR et al. 1987, Huntsman DG et al. 2001). Στο επίπεδο του αυχένα, τα νεοπλασματικά κύτταρα είναι μικρά και συνήθως αυξάνουν σε μέγεθος προς την επιφάνεια του γαστρικού βλεννογόνου. Ο εστίες των ενδοβλεννογονικών καρκινωμάτων αποτελούνται από μιτωτικώς ανενεργά νεοπλασματικά κύτταρα. Έχει παρατηρηθεί μεγάλη διακύμανση στον αριθμό εστιών T1a στο στομάχι. Ο λόγος αυτής της διακύμανσης του αριθμού των εστιών είναι προς το παρόν άγνωστος, αν και τόσο το γενετικό υπόβαθρο όσο και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι πιθανόν να συμβάλλουν σε αυτό (Blair V et al. 2006). Αλλαγές στο γαστρικό βλεννογόνο μπορεί να οφείλονται σε ήπια χρόνια γαστρίτιδα. Μερικές φορές παρατηρούνται και

χαρακτηριστικά λεμφοκυτταρικής γαστρίτιδας. Εντερική μετάπλαση και λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού τυπικά απουσιάζουν (Εικ. 15).



Εικ. 15: Ανοσοϊστοχημική έκφραση της *E-cadherin* στα γαστρικά καρκινώματα. **A:** Εντερικού τύπου γαστρικό αδενοκαρκίνωμα: φυσιολογική μεμβρανική έκφραση της *E-cadherin* **B:** Διαχύτου τύπου αδενοκαρκίνωμα με μειωμένη ή απύουσα *E-cadherin* **C:** Αδιαφοροποίητο γαστρικό καρκίνωμα με κυρίως κυτταροπλασματική dot-like χρώση της *E-cadherin*.

5.6 Γενετική αστάθεια

Μεταλλάξεις στο γονίδιο CDH1 έχουν ταυτοποιηθεί σε οικογένειες με HDGC από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και εθνότητες (Blair V et al. 2006, Caldas C et al. 1999, Gayther SA et al. 1998, Guilford PJ et al. 1999, Luttges J et al. 1997, Richards FM et al. 1999). Στον κλινικά ορισμένο HDGC, οι CDH1 μεταλλάξεις ανιχνεύονται στο 30-40% των περιπτώσεων (Fitzgerald RC et al. 2006, Kaurah P et al. 2007, Oliveira C et al. 2009, Oliveira C et al. 2009, Berx G et al. 1995). Το γονίδιο CDH1 βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 16 (16q22.1), αποτελείται

από 16 εξώνια και μεταγράφεται σε ένα mRNA 4,5 kb και κωδικοποιεί την E-καντχερίνη (Berx G et al. 1995).

5.7 Μοριακή παθολογία

✓ Δεύτερη φάση απενεργοποίησης της E-cadherin

Όπως και στην περίπτωση του σποραδικού διάχυτου γαστρικού καρκίνου, οι διάχυτοι γαστρικοί καρκίνοι που αναπτύσσονται με βλαστική μετάλλαξη της CDH1, εμφανίζουν ανώμαλη ή απύσασ έκφραση της E-καντχερίνης (Carneiro F et al. 2004, Humar B et al. 2007, Luttgess J et al. 1997). Σ'αυτή την περίπτωση, σποραδικές και κληρονομικές περιπτώσεις οικογενή γαστρικού καρκίνου είναι ταυτόσημες και παρόλο που η χρήση της ανοσοϊστοχημείας για τη διάγνωση του διάχυτου γαστρικού καρκίνου μπορεί να φανεί χρήσιμη, δεν επιτρέπει την ταυτοποίηση υποκατηγοριών. Σε περιπτώσεις κληρονομικού διάχυτου γαστρικού καρκίνου, το γονίδιο CDH1 μπορεί να απενεργοποιηθεί από έναν αριθμό μηχανισμών. Τις περισσότερες φορές αυτό συμβαίνει μέσω μεθυλίωσης του υποκινητή και λιγότερο συχνά από την απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH) και CDH1 μεταλλάξεων (Barber M et al. 2008, Grady WM et al. 2000, Oliveira C et al. 2009)

✓ Γονίδια σε οικογένειες με HDGC που δεν παρουσιάζουν μεταλλάξεις στο CDH1

Στα 2/3 των περιπτώσεων με κληρονομικό διάχυτο γαστρικό καρκίνο, οι μεταλλάξεις βλαστικής σειράς CDH1 δεν έχουν εντοπιστεί και η νόσος παραμένει γενετικά ανεξήγητη. Ερευνώντας για μεταλλάξεις σε γονίδια που κωδικοποιούν τα μόρια προσκόλλησης της οικογένειας της E-cadherin (α, β, γ, p120 catenin) δεν προέκυψε καμία βλαστική μετάλλαξη, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι κατενίνες δεν αποτελούν τα κυρίαρχα γονίδια στην αιτιοπαθογένεια του HDGC (Lynch HT et al.

2005). Βλαστικές μεταλλάξεις εντοπίστηκαν για το TP53 σε δύο μελέτες οικογενειών με καρκίνο του στομάχου χωρίς μετάλλαξη στο CDH1 (Keller G et al. 2004, Oliveira C et al. 2004). Δεδομένου ότι οι περισσότερες οικογένειες με HDGC που δεν παρουσιάζουν μετάλλαξη στο CDH1 έχουν πολύ μικρό ή ακατάλληλο για ανάλυση γονιδίωμα αλληλουχίας, με τη χρήση μεθόδων υψηλής απόδοσης μπορεί να εντοπιστεί τελικά η γενετική βάση της ευαισθησίας τους στον καρκίνο (Ansgorge WJ 2009, Ng SB et al. 2009).

5.8 Πρόγνωση και προγνωστικοί παράγοντες

Η πλήρης αδρανοποίηση του γονιδίου CDH1 είναι αυτή που πιθανότατα συμβάλει στην εμφάνιση διηθητικού καρκίνου. Με βάση τα δεδομένα από έντεκα οικογένειες, εκτιμάται πως ο κίνδυνος ανάπτυξης κλινικού καρκίνου του στομάχου στην ηλικία των 80 ετών θα είναι 67% για τους άνδρες και 83% για τις γυναίκες. Στις γυναίκες επίσης υπάρχει και κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού με ένα ποσοστό γύρω στα 39% (Pharoah PD et al. 2001). Αδημοσίευτη ανάλυση του 2008 υποδεικνύει έναν εκτιμώμενο κίνδυνο πάνω από 80% για την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου και 60% για λοβιακό καρκίνο του μαστού σε φορείς με βλαστικές μεταλλάξεις CDH1 (Fitzgerald RC et al. 2010). Αν οι εστίες του καρκινώματος περιορίζονται στο γαστρικό βλεννογόνο, η πρόγνωση πιθανόν να είναι άριστη μετά από ολική γαστρεκτομή, αν και η μακροπρόθεσμη επιβίωση με HDGC μετά από γαστρεκτομή παραμένει άγνωστη. Η διάγνωση του HDGC προσφέρει την ευκαιρία για τον προληπτικό γενετικό έλεγχο στα μέλη της οικογένειας καθώς και για πιθανή έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση στους φορείς των μεταλλάξεων του CDH1. Εκτός από τη σημασία της διάγνωσης για τις οικογένειες με κληρονομικό διάχυτο γαστρικό καρκίνο, μέσα από τη μελέτη παρασκευασμάτων προφυλακτικής γαστρεκτομής,

προσφέρεται ένα μοναδικό πεδίο για τη μελέτη του αρχικού σταδίου του διάχυτου γαστρικού καρκίνου.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο γαστρικός καρκίνος, συνήθως καλούμενος ως **καρκίνος στομάχου**, μπορεί να αναπτυχθεί σε οποιοδήποτε μέρος του στομάχου και μπορεί να επεκταθεί σε όλο το στομάχι και σε άλλα όργανα. Προκαλεί περίπου 800.000 θανάτους παγκοσμίως το χρόνο και είναι συχνά ασυμπτωματικός. Η μόλυνση από το *Helicobacter Pylori* πιστεύεται ότι είναι η κυριότερη αιτία του καρκίνου του στομάχου ενώ η αυτοάνοση ατροφική γαστρίτιδα, η εντερική μεταπλασία και διάφοροι γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα κινδύνου.

Το αδενοκαρκίνωμα στομάχου αποτελεί το 95% όλων των τύπων καρκίνου στομάχου ενώ οι υπόλοιποι τύποι αποτελούν το 5%. Διάφορες παθολογοανατομικές ταξινομήσεις έχουν διαμορφωθεί προκειμένου να περιγράψουν το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. Από αυτές η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη είναι η ταξινόμηση κατά Lauren όπου διαχωρίζει το αδενοκαρκίνωμα σε εντερικού και διάχυτου τύπου. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) έχει περαιτέρω κατηγοριοποιήσει το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου σε πέντε κατηγορίες. Η ταξινόμηση περιλαμβάνει το σωληνώδες αδενοκαρκίνωμα, το θηλώδες αδενοκαρκίνωμα, το βλενώδες αδενοκαρκίνωμα, το καρκίνωμα από κύτταρα με φτωχή συνοχή ή από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου και τα μικτά καρκινώματα.

Ο καρκίνος του στομάχου είναι δύσκολο να θεραπευτεί εκτός αν βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο. Δυστυχώς, λόγω του ότι ο πρώιμος καρκίνος του στομάχου προκαλεί λίγα συμπτώματα, η νόσος είναι συνήθως προχωρημένη όταν γίνει η διάγνωση. Η θεραπεία για τον καρκίνο του στομάχου μπορεί να περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, και / ή ακτινοθεραπεία.

6. ABSTRACT

Gastric cancer refers to cancer arising from any part of the stomach. It causes about 800,000 deaths worldwide per year and is often asymptomatic. Infection by Helicobacter Pylori is believed to be the main cause of gastric cancer, while autoimmune atrophic gastritis, intestinal metaplasia and various genetic factors are associated with high levels of risk.

Many types of cancer can occur in the stomach. However, the most common type is gastric adenocarcinoma (95%). Several histopathological classifications have been developed to describe gastric adenocarcinoma. Among these classifications, the most widely used is the classification by Lauren which separates gastric adenocarcinoma into one of two major types: intestinal or diffuse. World Health Organization (WHO) has further categorized adenocarcinoma into five main types. The main categories are tubular, papillary, mucinous adenocarcinomas, poorly cohesive (including signet-ring cell type) and mixed carcinomas.

Gastric cancer is difficult to cure unless it is found in an early stage. Unfortunately because early gastric cancers cause few symptoms, the disease is usually advanced when the diagnosis is made. Treatment for gastric cancer may include surgery, chemotherapy and/or radiation therapy.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ansorge WJ (2009). Next-generation DNA sequencing techniques. *N Biotechnol* 25: 195-203.

Barber M, Murrell A, Ito Y, Maia AT, Hyland S, Oliveira C et al. (2008). Mechanisms and sequelae of E-cadherin silencing in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 216: 295-306.

Becker KF, Keller G, Hoefler H (2000). The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol* 9: 5-11.

Beghelli S, de MG, Barbi S, Tomezzoli A, Roviello F, Di GC et al. (2006). Microsatellite instability in gastric cancer is associated with better prognosis in only stage II cancers. *Surgery* 139: 347-356.

Berx G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, de Leeuw WJ, van de Vijver M, Cornelisse C et al. (1995). E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. *EMBO J* 14: 6107-6115.

Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold et al. (2006). Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 262-275.

Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N et al. (2004). Germ-line E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet* 41: 508-517.

Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Vokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. (1999). Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 36: 873-880.

Capella C, Frigerio B, Cornaggia M, Solcia E, Pinzon-Trujillo Y, Chejfec G (1984). Gastric parietal cell carcinoma—a newly recognized entity: light microscopic and ultrastructural features, histopathology 8: 813-824.

Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, Steyerberg EW, Klokman WJ, Bruno MJ et al. (2010). Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 138: 487-492.

Carneiro F, (1997). Classification of gastric carcinomas. *Curr Diagn Pathol* 4: 51-59.

Carneiro F, Oliveira C, Leite M, Seruca R (2008). Molecular targets biological modifiers in gastric cancer. *Semin Diagn Pathol* 25: 274-287.

Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharaoh P et al. (2004). Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications of patient screening. *J Pathol* 203: 681-687.

Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simoes M (1995). New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. *Pathol Res Pract* 191: 571-584.

Carvalho B, Buffart TE, Reis RM, Mons T, Moutinho C, Silva P et al (2006). Mixed gastric carcinomas show similar chromosomal aberrations in both their diffuse and glandular components. *Cell Oncol* 28: 283-294.

Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG, (2004). Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut* 53: 814-820.

Chiaravalli AM, Klersy C, Tava F, Manca R, Fiocca R, Capella C et al. (2009). Lower-and-higher-grade subtypes of diffuse gastric cancer. *Hum Pathol* 40: 1591-1599.

Choi SW, Choi JR, Chung YJ, Kim Km, Rhyu MG (2000). Prognostic implications of microsatellite genotypes in gastric carcinoma. *Int j Cancer* 89: 378-383.

Conley CR, Scheithauer BW, Van Heerden JA, Weiland LH (1987). Diffuse intraductal papillary adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 205: 246-249.

Correa P (1992). Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 52: 6735-6740.

Correa P (1988). A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 48: 3554_3560.

Correa P (1992). Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 52: 6735-6740.

Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P (1996). Classification of grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 20: 1161-1181.

dos Santos NR, Seruca R, Constancia M, Seixas M, Sobrinho SM (1996). Microsatellite instability at multiple loci in gastric carcinoma: clinicopathologic implications and prognosis. *Gastroenterology* 110: 38-44.

Endoh Y, Tamura G, Motoyama T, Ajioka Y, Watanabe H (199). Well-differentiated adenocarcinoma mimicking complete-type intestinal metaplasia in the stomach. *Hum Pathol* 30: 826-832.

Everett SM, Axon AT (1997). Early gastric cancer in Europe. *Gut* 41: 142-150.

Filipe MI, Jass JR (1986). Intestinal petaplasia subtypes and cancer risk. In: *Gastric Carcinoma*. Filipe MI, Jass JR, eds. Churchill Livingstone: London, pp. 87-115.

Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, (1985). Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia or gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut* 26: 1319-1326.

Fitzgerald RC, Caldas C (2006). Familial gastric cancer-clinical management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 20: 735-743.

Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V et al. (2010). Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 47: 436-444.

Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N et al. (1998). Identification of germ-line E-Cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 58: 4086-4089.

Goseki N, Takizawa T, Koike M (1992). Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut* 33: 606-612.

Gotoda T, Yanagisawa A, Saako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T et al. (2002). Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 3: 219-225.

Grady WM, Wills J, Guilford PJ, Dunbier AK, Toro TT, Lynch H et al. (2000). Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 26: 16-17.

Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, Taite H, Scoular R, Miller A, Reeve AE (1998). E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 392: 402-405.

Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H et al. (1999). E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 14: 249-255.

Guilford PJ, Hopkins JB, Grady W/M, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, Rajput A, Wiesner G, Lindor N, Burgart L, Toro T, Lee D, Limacher JM, Shaw D, Findlay M, Reeve A (1999). E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 14(3): 249-255.

Gutierrez-Gonzalez L, Wright NA (2008). Biology of intestinal metaplasia in 2008: more than a simple phenotypic alteration. *Dig Liver Dis* 40: 510-522.

Hanada K, Itoh M, Fujii K, Tsuchida A, Ooishi H, Kajiyama G (1996). K-ras and p53 mutations in stage I gallbladder carcinoma with an anomalous junction of the pancreaticobiliary duct. *Cancer* 77: 452-458.

Hayashi I, Muto Y, Fujii Y, Morimatsu M (1987). Mucoepidermoid carcinoma of the stomach. *J Surg Oncol* 34: 94-99.

Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, Kato Y, Shimoda T, Taniguchi H et al. (2009). Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 12: 148-152.

Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, Macleod PM, Hayashi A, Monaghan KG et al. (2001). Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 344: 1904-1909.

Humar B, Fukuzawa R, Blair V, Dunbier A, More H, Charlton A et al. (2007). Destabilized adhesion in the gastric proliferative zone and c-Src kinase activation mark the development of early diffuse gastric cancer. *Cancer Res* 67: 2480-2489.

Ikeda Y, Kosugi s, Nishikura K, Ohashi M, Kanda T, Kobayashi T et al. (2007). Gastric carcinosarcoma presenting as a huge epigastric mass. *Gastric Cancer* 10: 63-68.

Imai Y, Kawabe T, Takahashi M, Matsumura M, Komatsu Y, Hamada E et al. (1994). A case of primary gastric choriocarcinoma and a view of the Japanese literature. *J Gastroenterol* 29: 642-646.

Imai T, Kubo T, Watanabe H (1971). Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 47: 179-195.

Inagawa S, Shimazaki J, Hori M, Yoshimi F, Adachi S, Kawamoto T et al. (2001). Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 4: 43-52.

Ishigami S, Natsugoe S, Miyazono F, Hata Y, Uenosono Y, Sumikura S et al. (2004). Clinical merit of subdividing gastric cancer according to invasion of the muscularis propria. *Hepatogastroenterology* 51: 869-871.

Ishikura H, Kirimoto K, Shamoto M, Miyamoto Y, Yamagiva H, Itoh T et al. (1986). Hepatoid adenocarcinomas of the stomach, an analysis of seven cases. *Cancer* 58: 119-126.

Kallakury BV, Bui HX, delRosario A, Wallace J, Solis OG, Ross JS (1993). Primary gastric adenosarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 117: 299-301.

Kaurah P, Fitzgerald R, Dwerryhouse S, Huntsman DG (2010). Pregnancy after prophylactic total gastrectomy. *Fam Cancer*. In press.

Kaurah P, Macmillan A, Boyd N, Senz J, De Luca A, Chun N et al. (2007). Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA* 297: 2360-2372.

Keller G, Vogelsang H, Becker I, Hutter J, Ott K, Candidus S et al. (1999). Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol* 155: 337-342.

Kushima R, Hattori T (1993). Histogenesis and characteristics of gastric-type adenocarcinomas in the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol* 120: 103-111.

Kushima R, Vieth M, Borchard F, Stolte M, Mukaisho K, Hattori T (2006). Gastric-type well-differentiated adenocarcinoma and pyloric gland adenoma of the stomach. *Gastric Cancer* 9: 177-184.

Lauren P (1965). The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal –type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 64: 31-49.

Lauwers GY (2009). Epithelial neoplasms of the stomach. In: *Surgical pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract, and Pancreas*. Odze RD, Goldblum JR, eds. Saunders: Philadelphia, pp.

Lauwers GY, Shimizu M, Correa P, Ridell RH, Kato Y, Lewin KJ et al. (1999). Evaluation of gastric biopsies for neoplasia: differences between Japanese and western pathologists. *Am J Surg Pathol* 23: 511-518.

Lee HS, Choi SI, Lee HK, Kim HS, Yang HK, Kang GH et al. (2002). Distinct clinical features and outcomes of gastric cancers with microsatellite instability. *Mod Path* 15: 632-640.

Lewin KJ, Appelman HD (1996). Carcinoma of the stomach. In: *Tumors of the esophagus and stomach*. Lewin KJ, Appelman HD, eds. Armed Forces Institute of Pathology: Washington, pp. 245-330.

Luttges J, Pierre E, Zamboni G, Weh G, Lietz H, Kussman J et al. (1997). [Malignant non-epithelial tumors of the pancreas]. *Pathologie* 18: 233-237.

Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR, (2009). Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis medicolegal ramifications. *Clin Genet* 76: 1-18.

Lynch HT, Silva E, Wirtzfeld D, Hebbard P, Lynch J, Huntsman DG (2008). Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications. *Surg Clin North Am* 88: 759-778.

Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D (2005). Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 90: 114-133.

Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N et al. (1999). E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 79: 459-465.

Machado JC, Carneiro F, Ribeiro P, Blin N, Sobrinho-Simoes M (1996). pS2 protein expression in gastric carcinoma. An immunohistochemical and immunoradiometric study. *Eur J Cancer* 32A: 1585-1590.

Machado JC, Nogueira AM, Carneiro F, Reis CA, Sobrinho-Simoes M (2000). Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6). *J Pathol* 190: 437-443.

Mannick EE, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL, Zhang XJ, Ruiz B, Fonham ET, Mera R, Miller MJ, Correa P (1996). Inducible nitric oxide synthase, nitrotyrosine, and apoptosis in *Helicobacter pylori* gastritis: effect of antibiotics and antioxidants. *Cancer Res* 56: 3238-3243.

Martin IG, Dixon MF, Sue LH, Axon AT, Johnston D (1994). Goseki histological grading of gastric cancer is an important predictor of outcome. *Gut* 35: 758-763.

Marubashi S, Yano H, Monden T, Tateishi H, Kanoh T, Iwazawa T et al. (1999). Primary squamous cell carcinoma of the stomach. *Gastric Cancer* 41: 754-749.

Matsunou H, Konishi F, Hori H, Ikeda T, Sasaki K, Hirose Y et al. (1996). Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma with lymphoid stroma in Japan. *Cancer* 77: 1998-2004.

Minamoto T, Mai M, Watanabe K, Ooi A, Kitamura T, Takahashi Y et al. (1990). Medullary carcinoma with lymphocytic infiltration of the stomach. Clinicopathologic study of 27 cases and immunohistochemical analysis of the sub-populations of the infiltrating lymphocytes in the tumor. *Cancer* 66: 945-952.

Ming sc (1977). Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 39: 2475-2485

Ming SC, Hirota T (1998). Malignant Epithelial Tumors of the Stomach. In: *Pathology of the Gastrointestinal Tract*. Ming SC, Goldan H (eds). Williams & Wilkins: Baltimore, pp.

Mitani Y, Oue N, Hamai Y, Aung PP, Matsumura s, Nakayama H et al. (2005). Histone H3 acetylation is associated with reduced p21(WAF1/CIP1) expression by gastric carcinoma. *J Pathol* 205: 65-73.

Mori M, Iwashita A, Enjoji M (1986). Adenosquamous carcinoma of the stomach. A clinicopathological analysis of 28 cases. *Cancer* 57: 333-339.

Motoyama T, Aizawa K, Watanabe H, Fukase M, Saito K (1993). alpha-Fetoprotein producing gastric carcinomas: a comparative study of three different subtypes. *Acta Pathol Jpn* 43: 654-661.

Mulligan RM (1972). Histogenesis and biologic behavior of gastric carcinoma. *Pathol Annu* 7: 349-415.

Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS (2009). Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 137: 824-833.

Nagai E, Ueyama T, Yao T, Tsunoyoshi M (1993). Hepatoid adenocarcinoma of the stomach. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis. *Cancer* 72: 1827-1835.

Nakajima T (2002). Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 5: 1-5.

Nakamura S, Ueki T, Yao T, Ueyama T, Tsuneyoshi M (1994). Epstein-Barr virus in gastric carcinoma with lymphoid stroma. Special reference to its detection by the polymerase chain reaction and in situ hybridization in 99 tumors, including a morphologic analysis. *Cancer* 73: 2239-2249.

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

Nakase ,Y Sakakura C, Miyagawa K, Kin S, Fukuda K, Yanagisawa a et al. (2005). Frequent loss of RUNX3 gene expression in remnant stomach cancer and adjacent mucosa with special reference to topography. *Br J Cancer* 92: 562-569.

Nakayama Y, Murayama H, Iwasaki H, Iwanaga S, Kikuchi M, Ikeda S et al. (1997). Gastric carcinosarcoma (sarcomatoid carcinoma) with rhabdomyoblastic and osteoblastic differentiation. *Pathol Int* 47: 557-563.

Namatame K, Ookubo M, Suzuki K, Sagawa H, Nagashima T, Kataba Y et al. (1986). [A clinicopathological study of five cases of adenosquamous carcinoma of the stomach]. *Gan No Rinsho* 32: 170-175.

Ng SB, Turner EH, Robertson PD, Flygare SD, Bigham, AW, Lee C et al. (2009). Targeted capture and massively parallel sequencing of 12 human exomes. *Nature* 461: 272-276.

Nishikura K, Watanabe H (1997). Gastric microcarcinoma. Its histopathological characteristics. In: *Progress in Gastric Cancer Research*. Siewert JR, Roder JD, eds. Monduzzi Editore: Bologna, Italy, pp. 251-256.

Nogueira AM, Machado JC, Carneiro F, Reis CA, Gott P, Sobrinho-Simoes M (1999). Patterns of expression of trefoil peptides and mucins in gastric polyps with and without malignant transformation. *J Pathol* 187: 541-548.

Okabayashi T, Kobayashi M, Nishimori I, Sugimoto T, Namikawa T, Onishi S et al. (2008). Clinicopathological features and medical management of early gastric cancer. *Am J Surg* 195: 229-232.

Oliveira C, Seruca R, Carneiro F, (2009). Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 23: 147-157.

Oliveira C, Seruca R, Carneiro F (2006). Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *IntJ Surg Pathol* 14: 21-33.

Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegent A et al. (2009). Germiline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum mol genet* 18: 1545-1555.

Oliveira C, Souse S, Pinheiro H, Karam R, Bordeira-Camico R, Senz J et al (2009). Quantification of epigenetic and genetic second hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology* 136: 2137-2148.

Oliveira C, Ferreira P, Campos L, Ferreira A, Cimes L et al. (2004). E-cadherin and p53 rather than SMD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 40: 1897-1903.

Ooi A, Nakanishi I, Itoh T, Ueda H, Mai M (1991). Predominant Paneth cell differentiation in an intestinal type gastric cancer. *Pathol Res Pract* 187: 220-225.

Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C et al. (1994). Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3: 15-18.

Parfitt JR, Bella AJ, Izawa JI, Wehrli BM (2006). Malignant neoplasm of perivascular epithelioid cells of the liver. *Arch Pathol Lab Med* 130: 1219-1222.

Park DY, Srivastava A, Kim GH, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Zukerberg LR, et al. (2010). CDX2 expression in the intestinal-type gastric epithelial neoplasia: frequency and significance. *Mod Pathol* 23: 54-61.

Park do Y, Srivastava A, Kim GH, Mino-Kenudson M, Deshpande V, Zukerberg LR, et al. (2008). Adenomatous and foreolar gastric dysplasia: distinct patterns of mucin expression and background intestinal metaplasia. *Am J Surg Pathol* 32: 524-533.

Pharaoh PD, Guilford P, Caldas C (2001). Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 mutations carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 121: 1348-1353.

Price AB (1991). The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 6: 209-222.

Radi MJ, Fenoglio PC, Bartow SA, Key CR, Pathak DR (1986). Gastric carcinoma in the young: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 81: 747-756.

Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, Cole TR, Evans DG, Jankowski JA et al. (1999). Germiline E-cadherin gene mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 8: 607-610.

Rogers WM, Dobo E, Norton JA, van DJ, Jeffrey RB, Huntsman DG et al. (2008). Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations CDH1: pathologic findings with clinical implications. *Am J Surg Pathol* 32: 799-809.

Rood JC, Ruiz B, Fontham ETH, et al (1994). Helicobacter pylori-associate gastritis and vitamin C concentrations in the gastric juice. *Nutr Cancer* 22: 65-72.

Rubin Emanuel, Hamilton SR, farber JL (2001). *Essential Pathology*, 3rd Edition. (Βασική Παθολογική Ανατομική, Τόμος Ι. Copyright 2002, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης).

Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leonardo G, Lewin K et al. (2000). Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 24: 167-176.

Rugge M, Correa P, Di MF, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K et al. (2008). OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 40: 650-658.

Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J et al. (2002). Gastric mucosa atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 16: 1249-1259.

Ryu KW, Choi IJ, Doh YW, Kook MC, Kim CG, Park HJ, et al. (2007). Surgical indication for non-curative endoscopic resection in early gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 14: 3428-3434.

Saadat M (2006). Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase T1 (GSTT1) and susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *Cancer Sci* 97: 505-509.

Sato Y, Shimozono T, Kawano S, Toyoda K, Onoe K, Asada Y et al. (2001). Gastric carcinosarcoma, coexistence of adenosquamous carcinoma and rhabdomyosarcoma: a case report. *Histopathology* 39:543-544.

Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Ridell RH, Shimoda T et al. (1997). Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 349: 1725-1729.

Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM et al. (2000). The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 47: 251-255.

Schrader KA, Masciari S, Boyd N, Wiyrick S, Kaurah P, Senz J et al. (2008). Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam Cancer*: 7: 73-82.

Shinmura K, Goto M, Tao H, Shimizu S, Otsuki Y, Kobayashi H et al. (2005). A novel STK11 germline mutation in two siblings with Peutz-Jeghers syndrome complicated by primary gastric cancer. *Clin Genet* 67: 81-86.

Shiroshita H, Watanabe H, Ajiko Y, Watanabe G, Nishikura K, Kitano S (2004). Re-evaluation of mucin phenotypes of gastric minute well-differentiated-type adenocarcinomas using a series of HGM, MUC5AC, MUC6, M-GGMC, MUC2 and CD10 stains. *Pathol Int* 54: 311-321.

Solcia E, Rindi G, Fiocca R, Villain L, Buffa R, Ambrosiani L et al. (1992). Distinct patterns of chronic gastritis associated with carcinoid and cancer and their role in tumorigenesis. *Yale J Boil Med* 65: 793-804.

Songun I, van d, V, Arends JW, Blok P, Grond AJ, Offerhaus GJ, Hermans J, Van-Krieken JH (1999). Classification of gastric carcinoma using the Goseki system provides prognostic information additional to TNM staging. *Cancer* 85: 2114-2118.

Stolte M (2003). The new Vienna classification of epithelial neoplasia of the gastrointestinal tract: advantages and disadvantages. *Virchows Arch* 442: 1342-1344.

Suriano G, Yew S, Ferreira P, Senz J, Kaurah P, Ford JM, et al. (2005). Characterization of recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin Cancer Res* 11: 5401-5409.

Takahasi M, Sakayori M, Takahasi S, Kato T, Kaji M, Kawahara M et al. (2004). A novel germline mutation of the LKB1 in a patient with Peutz-Jeghers syndrome early-onset gastric cancer. *J Gastroenterol* 39: 1210-1214.

Tsukashita S, Kushima R, Bamba M, Sugihara H, Hattori T (2001). *MUC* gene expression and histogenesis of adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 31: 421-426.

Tsukuma H, Mishima T, Oshima (1983). Prospective study of "early" gastric cancer. *Int J Cancer* 31: 421-426.

Umeyama K, Sowa M, Kamino K, Kato Y, Satake K (1982). Gastric carcinoma in young adults in Japan. *Anticancer Res* 2: 283-286.

Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Tricker KJ, Teare MD, Santibanez KM, Martin J, Birch JM, Evans DG (1995). An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53. *J Med Genet* 32: 942-945.

Vasen HF, Stormorken A, Menko FH, Nagengast FM, Kleibeuker JH, Griffioen G et al. (2001). MSH2 mutation carriers are at a higher risk of cancer than MLH1 mutation carriers: a study of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *J Clin Oncol* 19: 4074-4080.

Wang HH, Wu MS, Shun CT, Wang HP, Lin CC, Lin JT (1999). Lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: a subset of gastric carcinoma with distinct clinopathological features and high prevalence of Epstein-Barr virus infection. *Hepatogastroenterology* 46: 1214-1219.

Watanabe H, Enjoji M, Imai T (1976). Gastric carcinoma with lymphoid stroma. Its morphologic characteristics and prognostic correlations. *Cancer* 38: 232-243.

Wideroff L, Vaughan TL, Farin FM, Gammon MD, Rich H, Stanford JL et al. (2007). GST, NAT1, CYP1A1 polymorphisms and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas. *Cancer Detect Prev* 31: 233-236.

Willems S, Carneiro F, Geboes K (2005). Gastric carcinoma with osteoclast-like giant cells and lymphoepithelioma-like carcinoma of the stomach: two of a kind? *Histopathology* 47: 331-333.

Won Oh, Farman J, Krishnan Mn, Iyer Sk, Vuletin Jc (1978). Squamous cell carcinoma of the stomach. *Am J Gastroenterol* 69: 594-598.

Wu CW, Chen GD, Jiang KC, Li AF, Chi CW, Lo SS et al. (2001). A genome-wide study of microsatellite instability in advanced gastric carcinoma. *Cancer* 92: 92-101.

Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, Tanaka S, Shirahama H, Nakamura T et al. (1994). Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer* 74: 805-809.

Yanagawa N, Tamura G, Honda T, Endoh M, Nishizuka S, Motoyama T (2004). Demethylation of the synclelin gamma gene CpG island in primary gastric cancers and gastric cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 10: 2447- 2451.

Yang D, Tannenbaum SR, Buchi G, Lee GC (1984). 4-Chloro-6-methoxyindole is the precursor of a potent mutagen (4- chloro-6-methoxy-2-hydroxy-1-nitrosoindolin-3-one oxime) that forms during nitrosation of the fava bean (*Vicia faba*). *Carcinogenesis* 5: 1219-1224.

Yang GY, Liao J, Cassia ND, Smolka AJ, Sidhu GS (2003). Parietal cell carcinoma of gastric cardia: immunophenotype and ultrastructure. *Ultrastruct Pathol* 27: 87-94.

Yoshida K, Manabe T, Tsunoda T, Kimoto M, Tadaoka Y, Shimizu M (1996). Early gastric cancer of adenosquamous carcinoma type: report of a case and review of literature. *Jpn J Clin Oncol* 26: 252-257

Yoshikawa K, Maruyama K (1985). Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer-with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J Clin Oncol* 15: 499-503.

Zheng HC, Li XH, Hara T, Masuda S, Yang XH, Guan YF et al. (2008). Mixed-type gastric carcinomas exhibit more aggressive features and indicate the histogenesis of carcinomas. *Virchows Arch* 452 :525-534.

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ ΔΙΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

www.nature.com

www.pubmed.com

www.medscape.com

www.iatropedia.gr