

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Β΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ-
ΜΟΝΑΔΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ «ΑΤΤΙΚΟΝ»
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Α.ΜΠΑΜΙΑΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΙΩΑΝΝΗ Δ. ΧΑΤΖΗΔΑΚΗ**

**ΘΕΜΑ:
ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ, ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ) ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ**

ΑΘΗΝΑ 2020

Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΙΚΟΝΟΜΟΠΟΥΛΟΣ ΘΕΟΦΑΝΗΣ

ΟΜΟΤ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΕΚΤΑΣΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΟΜΟΤ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΧΡΗΣΤΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

Η ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΟΙ ΑΝΩΤΕΡΩ 3 ΚΑΘΗΓΗΤΑΙ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΟΙ:

ΡΑΠΤΗΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΤΡΙΑΝΤΑΦΥΛΛΟΥ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΤΣΙΡΙΓΩΤΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΨΥΡΡΗ ΑΜΑΝΤΑ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΡΙΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	5
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	18
A) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ	
1.1 Ο ΣΤΟΜΑΧΟΣ	21
1.1.1 Ιστορική αναδρομή	21
1.1.2 Ανατομία και ιστολογική δομή του στομάχου	22
1.1.3 Καλοήθεις νεοπλασματικές αλλοιώσεις του στομάχου	29
1.1.4 Προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις του στομάχου	34
1.2 Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	36
1.2.1 Επιδημιολογία καρκίνου του στομάχου	36
1.2.2 Γεωγραφική κατανομή	38
1.3 Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στομάχου	42
1.2.3.1 Επίκτητοι παράγοντες	43
1.2.3.2 Γενετικοί παράγοντες	47
1.4 Μοριακή παθοφυσιολογία του γαστρικού καρκίνου	50
1.5 Παθολογική ανατομική του καρκίνου στομάχου	54
1.6 Σταδιοποίηση καρκίνου στομάχου	57
1.7 Διάγνωση	60
1.8 Κλινική εικόνα	64

1.9	Θεραπεία	67
1.10	Πρόληψη	73
B)	ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	75
2.1	Ασθενείς - Μέθοδοι	76
2.1.1	Πληθυσμός ασθενών	76
2.1.2	Ανοσοϊστοχημεία	77
2.1.3	Ερμηνεία ανοσοϊστοχημικών αποτελεσμάτων	79
2.1.4	Μέθοδος αλληλούχισης νέας γενιάς (NGS)	79
2.1.5	Στατιστική ανάλυση	80
3.	Αποτελέσματα	83
3.1	Χαρακτηριστικά των ασθενών	83
3.2	Κατανομή των συχνοτήτων των ανοσοϊστοχημικών δεικτών και κλινικά σχετιζόμενες μεταλλάξεις στον πληθυσμό μας	85
3.3	Συσχέτιση των ανοσοϊστοχημικών δεικτών με μεταλλάξεις στα γονίδια <i>TP53</i>, <i>PIK3CA</i> και <i>KRAS</i>	88
3.4	Συσχέτιση των ανοσοϊστοχημικών δεικτών με κλινικοπαθολογικές παραμέτρους	90
3.5	Συσχέτιση των μεταλλάξεων στα <i>TP53</i>, <i>PIK3CA</i> και <i>KRAS</i> με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά	91
3.6	Προγνωστική αξία των ανοσοϊστοχημικών δεικτών και των μεταλλάξεων	92
4.	Συζήτηση	95

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα διδακτορική έρευνα πραγματοποιήθηκε στην Μονάδα Έρευνας της Β΄ Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝ “Αττικών” σε συνεργασία με τα Ογκολογικά Κέντρα της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας (HeCOG), στα πλαίσια της εκπόνησης διδακτορικής διατριβής της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, με Επιβλέπων τον Καθηγητή κ. Δ. Πεκτασίδη. Η μελέτη εγκρίθηκε αρχικά από την Επιτροπή Βιοηθικής του ΠΓΝ “Αττικών” στην Αθήνα-Αττικής (8/24-09-09). Η έρευνα αυτή χρηματοδοτήθηκε από μια μεταφραστική ερευνητική εσωτερική χορηγία της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας (HeCOG) (HE 7R/09).

Η ολοκλήρωση μιας εργασίας είναι αποτέλεσμα συνολικής προσπάθειας και ίσως εκεί βρίσκεται το νόημα της πραγματοποίησής της. Χωρίς τη βοήθεια, την καθοδήγηση και τις συμβουλές των καθηγητών και συναδέλφων μου θα ήταν αδύνατο να πραγματοποιηθεί και να αποκτήσει τόσο την μορφή όσο και την ποιότητα που έχει τώρα. Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής και εξεταστικής επιτροπής, αλλά κυρίως τον δάσκαλο μου Ομότιμο Καθηγητή κ. Πεκτασίδη Δημήτριο, ο οποίος ανέλαβε με προθυμία την επίβλεψη της διδακτορικής μου διατριβής, συντελώντας με την πνευματική του καθοδήγηση και τις πάντοτε καίριες επισημάνσεις του στην ουσιαστική βελτίωσή της. Τον Ομότιμο Καθηγητή Οικονομόπουλο Θεοφάνη για την άμεση επίβλεψη και πολύτιμη καθοδήγηση κατά την διάρκεια της έρευνας και τις σημαντικές υποδείξεις τους σε όλα τα στάδια της καθώς και στην τελική διαμόρφωση του κειμένου. Ιδιαίτερος ευχαριστώ τον Καθηγητή Παπαδημητρίου Χρήστο για την υπομονή του και την μεταφορά της πολύτιμης εμπειρίας του και μέρους των πραγματικά ανεξάντλητων γνώσεων που διαθέτει.

Ευχαριστώ ειλικρινά όλα τα μέλη του εργαστηρίου Μοριακής Οκογολίας της Εταιρείας Έρευνας για τον Καρκίνο του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και κυρίως την Μοριακή Βιολόγο Φλώρου Αικατερίνη για τις πολύτιμες συμβουλές κατά την διάρκεια των πειραμάτων και εκπόνησης της εργασίας.

Ξεχωριστά θα ήθελα να ευχαριστήσω μια ομάδα ανθρώπων του στενού φιλικού περιβάλλοντός μου που αποτέλεσαν για εμένα την δεύτερη μου οικογένεια, για την συνεχή στήριξη από την αρχή μέχρι το τέλος με όλα τα εμπόδια και τις δυσκολίες που μπορεί να προέκυψαν στην πορεία αυτού του έργου. Τέλος, ευχαριστώ ολόψυχα την οικογένεια μου για την ηθική και οικονομική συμπαράσταση καθ’ όλη την διάρκεια των σπουδών μου.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά Στοιχεία

Όνοματεπώνυμο Χατζηδάκης Ιωάννης του Δημητρίου
Διεύθυνση Αγαμέμνονος 7, 15231 Χαλάνδρι
Τηλέφωνο 210-6723706, 6977808888
Ηλεκτρονικό ταχυδρομείο johnhatzida@med.uoa.gr
Τόπος και ημερομηνία γέννησης Αθήνα, 27-07-1982
Οικογενειακή κατάσταση Άγαμος
Υπηκοότητα Ελληνική

Εκπαίδευση

2007 - 2013 Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. Σχολή
Επιστημών Υγείας. Τμήμα Ιατρικής
Απόφοιτος : Βαθμός Λίαν Καλώς
(7,16)

2006 – 2008 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών. Ιατρική Σχολή (ΕΚΠΑ).
Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ)
«Μοριακή Ιατρική»
Επιστημονικός υπεύθυνος: Ν.Ανάγνου
Στα πλαίσια του ΜΔΕ:
1) Τετράμηνη εργαστηριακή
εκπαίδευση (rotation):ΕΚΠΑ.
Τομέας Βιοχημείας και Μοριακής
Βιολογίας. Εργαστήριο Κλινικής Βιοχημείας
Υπεύθυνος:
Αναπλ. Καθηγητής Α. Σκορίλας
2) Τετράμηνη εργαστηριακή
εκπαίδευση (rotation):
Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών
Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑ).
Τομέας Αιματολογίας-Ογκολογίας.
Υπεύθυνοι:
Καθηγητής Δ.Λουκόπουλος
Ερευνήτρια Δ' Ε.Κατσαντώνη

2001 - 2006 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο
Αθηνών. Σχολή Θετικών Επιστημών.
Τμήμα Βιολογίας.
Πτυχίο με βαθμό «Λίαν Καλώς».

1997 - 2000 Λύκειο "Ελληνογερμανική Αγωγή",
Παλλήνη Αττικής.
Βαθμός Απολυτηρίου: «Άριστα» 18,8.

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

20.11.2014 έως 19.11.2017 : Ειδίκευση στην Παθολογία (Β' Παθολογική Κλινική του 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας). Στο ανωτέρω διάστημα εργάστηκα για 6 μήνες στην Κλινική Αιματολογίας και Λεμφωμάτων του Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"). Από 20.11.2017 έως 3.1.2019 εργάστηκε στην ανωτέρω Κλινική του 251 Γ.Ν.Α με παράταση. Από 9.01.2019 έως σήμερα (8-11-2020) εργάζομαι στην Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικόν" για την απόκτηση ειδικότητας Παθολογικής Ογκολογίας.

Διπλωματική εργασία

Τίτλος:	Παροχή κυτταροστατικών φαρμάκων σε πρωτογενείς κυτταροκαλλιέργειες ανθρώπινου μαστού.
Επιβλέποντες:	Καθηγητής Λ.Χ Μαργαρίτης Δρ. Ε.Βολουδάκη-Μπαλτατζή
Τόπος διεξαγωγής:	Περιφερειακό Αντικαρκινικό - Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ». Ερευνητικό Κέντρο «Γ.Παπανικολάου». Τμήμα Ηλεκτρονικής Μικροσκοπίας και Πειραματικής Χειρουργικής.
Τεχνικές:	Μέθοδος κυτταροκαλλιέργειών. Φωτονική μικροσκοπία (ανεστραμμένο μικροσκόπιο). Φωτογράφιση. Εμφάνιση φωτογραφιών σε σκοτεινό θάλαμο.
Χρόνος διεξαγωγής:	Ιούλιος 2004 – Ιανουάριος 2006.

Διπλωματική εργασία ΜΔΕ

Τίτλος:	Συνδυασμός υπολογιστικής ανάλυσης και αποτελεσμάτων γονιδιακής έκφρασης από πειράματα μικροσυστοιχιών για την ταυτοποίηση ρυθμιστικών περιοχών σε γονίδια στόχους του μεταγραφικού παράγοντα Hoxb1.
Τόπος διεξαγωγής:	Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών (ΙΙΒΕΑ). Συνεργασία του Τομέα Αναπτυξιακής Βιολογίας Βλαστικών

Χρόνος διεξαγωγής:

Κυττάρων και της Ομάδας
Βιοπληροφορικής και Ιατρικής
Πληροφορικής
Νοέμβριος 2007 – Φεβρουάριος 2009.

Στρατιωτική Θητεία

Ως εσωτερικός βοηθός-ιατρός του ΣΤΕΠ/98 ΤΥΕΘ
(Μυτιλήνη) από 20-02-2014 έως 13-10-2014.

Συνέδρια - Σεμινάρια

- 23-29 Ιουλίου 2012 : «Θερινά μαθήματα ογκολογίας»
Διαπανεπιστημιακή ομάδα
Παθολόγων ογκολόγων Ελλάδος
(ΔΟΠΟΕ). Ηράκλειο Κρήτης
- 27-19 Οκτωβρίου 2011: «Σύγχρονες Εξελίξεις στην Κλινική
Ογκολογία». Ηράκλειο Κρήτης.
- 4-6 Νοεμβρίου 2010: «Σύγχρονες Εξελίξεις στην Κλινική
Ογκολογία». Ηράκλειο Κρήτης.
- 7-9 Δεκεμβρίου 2007: «59ο Πανελλήνιο Συνέδριο
Βιοχημείας και Μοριακής Βιολογίας».
Αθήνα
- Απρίλιος 2007: «3^ο Πανελλήνιο Διαιτητικό Αντικαρκινικό
Συνέδριο». Αθήνα.
- Δεκέμβριος 2006: Κύκλος Ομιλιών "Επιστήμης Κοινωνία"
-Α' Κύκλος Ομιλιών: «Κοινωνία & Υγεία
VI». Αθήνα.
- Νοέμβριος 2006: Εταιρεία Δεικτών Καρκίνου:
«6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών
Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας»
Αθήνα.
- Δεκέμβριος 2005: Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών:
Κύκλος Ομιλιών "Επιστήμης Κοινωνία"
- Α' Κύκλος Ομιλιών: «Κοινωνία και
Υγεία V», Αθήνα.

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά:

Πολύ καλά:
TOEFL Score 230 (11/01/2006)

Γερμανικά:

Άριστα:
Κάτοχος ΚΜΚ, Deutsches
Sprachdiplom der
Kultusministerkonferenz, 2000
(Δίπλωμα γλώσσας της Συνόδου των
Υπουργών Παιδείας της

Γνώσεις Ηλεκτρονικών Υπολογιστών

Microsoft Office:	Word, Excel, PowerPoint
Internet:	Browsing, E-Mail
Λειτουργικά Συστήματα:	Windows 2000 / XP

Ενδιαφέροντα

Αθλητής ομάδας καλαθοσφαίρισης

Πιάνο (Σπουδές Κλασσικής Μουσικής)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (ΑΕ)

Ελληνικά

**ΑΕ 1. Π. Κόκκορης, Κασσή Ε, Ι. Χατζηδάκης, Χαντζιάρια Κ,
Χ. Μανιώτης, Π. Μάκρας, Γ. Τολούμης.**

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΙΣΧΙΟΥ ΚΑΙ ΟΜΣΣ ΥΓΙΟΥΣ ΑΡΡΕΝΟΣ
ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΑΝΑ ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΟΜΑΔΑ.

42ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και
Σακχαρώδους Διαβήτη, Θεσσαλονίκη, 6-10 Μαΐου 2015.

**ΑΕ 2. Π. Κόκκορης, Τ. Αναγνώστου, Ι. Χατζηδάκης, Π.Μάκρας,
Ε. Χατζέλλης, Κ. Χαντζιάρια, Γ. Τολούμης.**

ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ ΜΕΤΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ DENOSUMAB ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ
ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ.

42ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και
Σακχαρώδους Διαβήτη, Θεσσαλονίκη, 6-10 Μαΐου 2015.

**ΑΕ 3. Χατζηδάκης Ι, Μαρινέλη Φ, Γογγάκη Σ, Πετρίκκος Π,
Μοστράτου Ε, Συμεωνίδης Ν.**

ΑΣΘΕΝΗΣ 43 ΕΤΩΝ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΟ ΚΑΙ ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΑ.

25ο Πολυθεματικό Ιατρικό Συμπόσιο "Φώς μετά το σκοτάδι",
Αθήνα 251 ΓΝΑ, 18&19 Φεβρουαρίου 2016.

**ΑΕ 4. Φ. Μαρινέλη, Φ. Σουρή, Ε. Ποδαρά, Ε. Καραντώνη,
Ε. Κουτσοστάθης, Σ. Γογγάκη, Ε. Θεοδωροπούλου, Β. Φασιάς,
Π. Σαβούρδος, Ε. Ζαρογιάννη, Π. Πετρίκκος, Ν. Συμεωνίδης.**

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ (MDR) ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΣΕ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ.

16ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων.
4-6 Μαρτίου 2016, Αθήνα.

ΑΕ 5. Ι. Λιανός, Μ. Νικολάδος, Α. Κουμέλη, Φ. Μαρινέλη, Δ. Τζαβέλλας, Β. Φασιάς, Σ. Γογγάκη, Ι. Χατζηδάκης, Π. Πετρίκκος, Ε. Μοστράτου, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΥΠΟΞΕΙΑΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑΣ (ΥΒΕ) ΜΙΜΟΥΜΕΝΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΑΕΕ).

16ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων.
4-6 Μαρτίου 2016, Αθήνα.

ΑΕ 6. Χατζηδάκης Ι, Ισαακίδου Α, Μαρινέλη Φ, Γογγάκη Σ, Μοστράτου Ε., Κεντεποζίδης Ν., Συμεωνίδης Ν.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΕΞΩΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΧΟΡΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΕ ΣΥΝΟΔΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ.

3ο Ελληνικό Συνέδριο Ογκολογίας, Ιωάννινα, 21-23 Απριλίου 2016.

ΑΕ 7. Χατζέλλης Ε., Χατζηδάκης Ι, Χαντζιάρα Κ, Αναγνώστου Τ, Λιανός Ι, Μαρινέλη Φ, Μάκρας Π., Τολούμης Γ, Κόκκορης Π.

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΠΥΚΝΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΝΕΑΡΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΟ ΔΕΙΚΤΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ.

43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδους Διαβήτη, Αθήνα, 20-23 Απριλίου 2016.

ΑΕ 8. Μαρινέλη Φ., Λιανός Ι, Χατζηδάκης Ι, Γογγάκη Σ, Φασιάς Β, Μοστράτου Ε, Ζαρβού Ε, Στάθη Δ, Χατζέλλης Ε, Μάκρας Π, Συμεωνίδης Ν, Κόκκορης Π.

ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΑΠΟΠΛΗΞΙΑ ΜΙΜΟΥΜΕΝΗ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΜΕ ΔΥΣΑΡΘΡΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΕΣΗ ΤΟΥ ΚΟΙΝΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ.

43ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδους Διαβήτη, Αθήνα, 20-23 Απριλίου 2016.

ΑΕ 9. Φ. Μαρινέλη, Ε. Κουτσοστάθης, Α. Κουμέλλη, Σ. Γογγάκη, Ι. Χατζηδάκης, Π. Σαβούρδος, Ε. Ζαρογιάννη, Ε. Μοστράτου, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΥΠΕΡ IgG4 ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΥΠΟΓΝΑΘΙΟΥ ΣΙΕΛΟΓΟΝΟΥ ΑΔΕΝΑ.

42ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 11-14 Μαΐου 2016.

ΑΕ 10. Φ. Μαρινέλη, Ε. Μοστράτου, Ε. Κουτσοστάθης, Σ. Γογγάκη, Ι. Χατζηδάκης, Ε. Θεοδωροπούλου, Κ. Κουνούκλας, Δ. Στάθη, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗΣ ΜΕ ΜΑΚΡΟΓΛΩΣΣΙΑ ΚΑΙ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΚΑΡΔΙΑΣ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΟΣ.
42ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 11-14 Μαΐου 2016.

ΑΕ 11. Φ. Μαρινέλη, Ι. Λιανός, Ι. Χατζηδάκης, Ε. Κουτσοστάθης, Σ. Γογγάκη, Β. Φασιάς, Ε. Μοστράτου, Ε. Ζαρού, Ν. Συμεωνίδης.

ΥΠΟΦΥΣΙΑΚΗ ΑΠΟΠΛΗΞΙΑ ΜΙΜΟΥΜΕΝΗ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΜΕ ΠΑΡΕΣΗ ΤΟΥ ΚΟΙΝΟΥ ΚΙΝΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΟΥ.
42ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 11-14 Μαΐου 2016.

ΑΕ 12. Φ. Μαρινέλη, Γ. Δεμιρτζόγλου, Σ. Γογγάκη, Ι. Χατζηδάκης, Π. Σαβούρδος, Ι. Λιανός, Δ. Στάθη, Ε. Μοστράτου, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ IgG4 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΠΡΩΤΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΥΠΟΓΝΑΘΙΟΥ ΣΙΕΛΟΓΟΝΟΥ ΑΔΕΝΑ.
26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη, 3-5 Νοεμβρίου 2016.

ΑΕ 13. Σ. Γογγάκη, Κ. Κουνούκλας, Φ. Μαρινέλη, Σ. Τζαμτζή, Ι. Χατζηδάκης, Δ. Στάθη, Σαβούρδος Π, Λιανός Ι, Δημητρίου Κ, Καραντώνη Ε, Τσεπέλη Μ., Νέμτζας Ι., Πετρίκκος Π., Μοστράτου Ε, Ν. Συμεωνίδης.

ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ CAMPYLOBACTER JEJUNI ΣΕ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΗ ΝΕΑΡΟ ΕΝΗΛΙΚΑ.
26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη, 3-5 Νοεμβρίου 2016.

ΑΕ 14. Κ. Κουνούκλας, Σ. Γογγάκη, Ι. Χατζηδάκης, Ε. Ζαρογιάννη, Ε. Θεοδωροπούλου, Ε. Μοστράτου, Ε. Καραντώνη, Π. Πετρίκκος, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ: ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΤΩΝ 51 ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΟ ΦΑΡΥΓΓΑΛΓΙΑ, ΕΝΑΝΘΗΜΑ ΣΤΟΜΑΤΟΣ, ΠΛΕΥΡΟΔΥΝΙΑ ΚΑΙ ΚΗΛΙΔΟΒΛΑΤΙΔΩΔΕΣ ΕΞΑΝΘΗΜΑ.
26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη, 3-5 Νοεμβρίου 2016.

ΑΕ 15. Κ. Κουνούκλας, Ι. Λιανός, Π. Σαβουρδος, Ι. Χατζηδάκης, Σ. Γογγάκη, Ε. Θεοδωροπούλου, Δ. Στάθη, Ε. Μοστράτου, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΕΤΕΡΟΠΛΕΥΡΗΣ ΑΙΦΝΙΔΙΑΣ ΑΠΩΛΕΙΑΣ ΟΡΑΣΗΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.
26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων,
Θεσσαλονίκη, 3-5 Νοεμβρίου 2016.

ΑΕ 16. Σ. Γογγάκη, Φ. Μαρινέλη, Ε. Ζαρογιάννη, Π. Σαβούρδος, Ε. Θεοδωροπούλου, Ι. Χατζηδάκης, Δ. Στάθη, Κ. Κουνούκλας, Ε. Μοστράτου, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΔΙΑΧΥΤΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ/ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ BURKITT ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΟ, ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΚΕΦΑΛΑΛΓΙΑ, ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ.
26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη,
3-5 Νοεμβρίου 2016.

ΑΕ 17. Φ. Μαρινέλη, Κ. Κουνούκλας, Δ. Στάθη, Π. Σαβούρδος, Σ. Γογγάκη, Ι. Λιανός, Ι. Χατζηδάκης, Ε. Μοστράτου, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΛΕΜΦΩΜΑΤΟΣ BURKITT ΜΕ ΜΟΝΑΔΙΚΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΑ ΟΣΤΑ.
26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων,
Θεσσαλονίκη, 3-5 Νοεμβρίου 2016.

ΑΕ 18. Φ. Μαρινέλη, Ι. Λιανός, Δ. Στάθη, Σ. Γογγάκη, Π. Σαβούρδος, Κ. Κουνούκλας, Ι. Χατζηδάκης, Ε. Μοστράτου, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΣΠΟΝΔΥΛΟΔΙΣΚΙΤΙΔΑΣ ΑΠΟ ΒΡΟΥΚΕΛΛΑ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΟΡΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ WRIGHT.
26ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων,
Θεσσαλονίκη, 3-5 Νοεμβρίου 2016.

ΑΕ 19. Ι. Χατζηδάκης.

ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ, ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΟΓΟΝΤΕΣ) ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ
Βήμα Νέων Επιστημόνων-Παρουσίαση Μεταπτυχιακών-Διδακτορικών Διατριβών.
26ο Πολυθεματικό Ιατρικό Συμπόσιο 251 Γενικού Νοσοκομείου Αεροπορίας, 20-21 Φεβρουαρίου 2017.

ΑΕ 20. Κ. Κουνούκλας, Φ. Μαρινέλη, Κ. Δημητρίου, Α. Παναγιωτοπούλου, Π. Σαβούρδος, Ι. Χατζηδάκης, Ι. Λιανός, Δ. Στάθη, Φ. Σουρή, Γ. Γογγάκη, Ε. Ζαρογιάννη, Π. Πετρίκκος, Ν. Συμεωνίδης.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΕΣ ΑΠΟ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ (MDR) ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΟΥ ΕΤΟΥΣ 2016.

17ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων.3-5 Μαρτίου 2017, Αθήνα.

ΑΕ 21. Φ. Μαρινέλη, Κ. Κουνούκλας, Π. Σαβούρδος, Φ. Σουρή, Ι. Χατζηδάκης, Ι. Λιανός, Δ. Στάθη, Α. Παναγιωτοπούλου, Κ. Δημητρίου, Ε. Καραντώνη, Π. Πετρίκκος, Ν. Συμεωνίδης.

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΣΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΕΤΙΑΣ 2015-2016.

17ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων. 3-5 Μαρτίου 2017, Αθήνα.

ΑΕ 22. Π. Σαβούρδος, Ι. Χατζηδάκης, Ι. Λιανός, Κ. Κουνούκλας, Φ. Μαρινέλη, Δ. Στάθη, Κ. Δημητρίου, Α. Παναγιωτοπούλου, Φ. Σουρή, Γ. Γογγάκη, Ε. Θεοδωροπούλου, Ε. Καραντώνη, Ν. Συμεωνίδης.

ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΦΟΡΕΙΑΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΟΛΥΑΝΘΕΚΤΙΚΑ (MDR) ΠΑΘΟΓΟΝΑ ΣΕ ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

17ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων. 3-5 Μαρτίου 2017, Αθήνα.

ΑΕ 23. Δ. Στάθη, Ε. Μοστράτου, Π. Πετρίκκος, Ι. Χατζηδάκης, Κ. Δημητρίου, Α. Παναγιωτοπούλου, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΑ ΕΜΦΡΑΚΤΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΑΡΙΘΜΕΣ ΝΕΦΡΙΚΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ ΣΕ ΕΔΑΦΟΣ ΙΝΟΜΥΩΔΟΥΣ ΔΥΣΠΛΑΣΙΑΣ ΜΙΜΟΥΜΕΝΟ ΟΞΕΙΑ ΚΟΙΛΙΑ. 43ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 10-13 Μαΐου 2017.

ΑΕ 24. Ε. Μοστράτου, Κ. Κωνσταντινίδης, Κ. Σουλτάνης, Κ. Σιαφάκας, Δ. Χριστούλας, Α. Μπρουζιώτης, Π. Σαβούρδος, Ι. Χατζηδάκης, Ε. Παρασχάκης, Κ. Δριτσάκος, Ε. Σεφέρης, Ν. Κεντεποζίδης, Ν. Συμεωνίδης.

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΝΕΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΝΤΑ ΤΡΙΑ ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ. 43ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα, 10-13 Μαΐου 2017

ΑΕ 25. Ι. Χατζηδάκης, Π. Πετρίκκος, Α. Παναγιωτοπούλου, Κ. Κουνούκλας, Ε. Καραντώνη, Ι. Νέμτζας, Δ. Στάθη, Σ. Καλιάμπου, Φ. Γεωργιοπούλου, Ν. Συμεωνίδης.

ΑΠΟΣΤΗΜΑ ΟΜΣΣ ΜΕ ΣΥΝΟΔΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΑΠΟ STREPTOCOCCUS ANGINOSUS I. 44ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 9-12 Μαΐου 2018

**ΑΕ 26. Δ. Στάθη, Ε. Καραντώνη, Κ. Κουνούκλας, Ι. Χατζηδάκης ,
Σ. Καλιάμπου, Α. Παναγιωτοπούλου1 , Ε. Θεοδώρου, Ν. Συμεωνίδης**

ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΓΥΝΑΙΚΑΣ ΜΕΣΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΜΕ ΠΟΡΦΥΡΑ ΗΕΝΟΧ -
SCHONLEIN ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΛΗΨΗ ΑΣΕΝΟΚΟΥΜΑΡΟΛΗΣ. 44ο Ετήσιο
Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 9-12 Μαΐου 2018

**ΑΕ 27. Δ. Στάθη, Ι. Λιανός, Π. Πετρίκκος, Κ. Κουνούκλας,
Ι. Χατζηδάκης, Α. Παναγιωτοπούλου, Ε. Μοστράτου ,
Ν. Συμεωνίδης**

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΓΛΟΙΒΛΑΣΤΩΜΑΤΟΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΗΔΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΘΕΝ ΘΗΛΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ΚΑΙ ΜΕΛΑΝΩΜΑ
ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΣΚΕΛΟΥΣ. 44ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο,
Αθήνα 9-12 Μαΐου 2018

**ΑΕ 28. Δ. Στάθη, Ε. Καραντώνη, Ε. Θεοδωροπούλου,
Φ. Γεωργιοπούλου, Σ. Καλιάμπου, Κ. Κουνούκλας,
Γ. Χατζηδάκης., Π. Κοσμάς, Valeriu Cureatnic, Α. Μάρη,
Β. Φασιάς, Ε. Θεοδώρου, Ν. Συμεωνίδης.**

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΛΥΚΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΑΝΤΙ-
TNF ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΛΟΓΩ ΑΓΚΥΛΟΠΟΙΗΤΙΚΗΣ ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑΣ. 27ο Ιατρικό
Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων, Θεσσαλονίκη, 18-20 Οκτωβρίου 2018.

**ΑΕ 29. Στάθη Δ, Καραντώνη Ε, Δουμανά Κ, Κοσμάς Π,
Θεοδωροπούλου Ε, Παναγιωτοπούλου Α, Κουνούκλας Κ,
Χατζηδάκης Ι, Μάρη Α, Νεμτζας Ι, Συμεωνίδης Ν.**

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΩΝ ΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ (ΑΕΕ)
ΜΕ ΠΡΟΗΓΙΘΕΙΣΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ Ή ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗΣ
ΑΓΩΓΗΣ. 27ο Ιατρικό Συνέδριο Ενόπλων Δυνάμεων,
Θεσσαλονίκη, 18-20 Οκτωβρίου 2018.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ (ΑΔ)

ΑΔ 1. Kokkoris P, Hatzidakis I, Hatzelis E, Makras P, Toloumis G.

BONE DENSITY IN THE HIP AND THE LUMBAR SPINE IN HEALTHY MALE POPULATION. 18th European Congress of Endocrinology 2016. 28–31 May 2016, Munich, Germany.

ΑΔ 2. Marineli F, Brouziotis A, Hatzidakis I, Gongaki S., Zarogianni E., Mostratou E., Symenonidis N.

A WOMAN WITH SYSTEMIC AMYLOIDOSIS PRESENTED WITH ENLARGED TONGUE AND PLAQUES ON SKIN. 21st Congress of Balcan Military Committee. 31st May–3rd June 2016. Bucharest, Romania.

ΑΔ 3. Stathi D, Chatzidakis I, Karantoni E, Panagiotopoulou A, Nemtzas I, Symenonidis N.

LUMBAR ABSCESS WITH CO-EXISTENT STREPTOCOCCUS ANGINOSUS BAKTEREMIA. 23rd Congress of Balcan Military Committee. 11th-14th May 2018. Antalya, Turkey.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ ΣΕ ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ (ΔΔ)

ΔΔ 1. Pectasides Ei, Chatzidakis I, Kotoula V, koliou G-A, Papadopoulou K, Giannoulatou E, Giannouzakos V, Bobos M, Papavasileiou Ch, Chrisafi S, Florou Ai, Pectasides D, Fountzilias G.

PROGNOSTIC BIOMARKERS IN EARLY-STAGE GASTRIC ADENOCARCINOMA TREATED WITH ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY.

CANCER GENOMICS & PROTEOMICS 17: 277-290 (2020)

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟΣ ΟΡΚΟΣ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἀσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἵστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσιν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ζυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἐμοῖσι, καὶ βίον κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωυτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξειν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ζυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἐμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλω δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξειν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὕφηγήσομαι ζυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἀγνώως δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίας, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρώων, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄδ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπείης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἔξω, σιγήσομαι, ἄρρήτα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ζυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. Παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιорκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Στους γονείς μου Δημήτρη και Σοφία

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί τον πέμπτο κατά σειρά συχνότητας καρκίνο και την τρίτη κύρια αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Για την ίαση του γαστρικού καρκίνου απαιτείται η πλήρης χειρουργική εκτομή απαιτείται και δεδομένης της υψηλής συχνότητας υποτροπής μετά την χειρουργική παρέμβαση έχουν διερευνηθεί επιπλέον θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τέτοιες είναι, η ταυτόχρονη επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία καθώς και η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία και επικουρική χημειοθεραπεία. Πολλαπλές κλινικές μελέτες απέδειξαν το όφελος αυτών των επικουρικών προσεγγίσεων σε σύγκριση μόνο με την χειρουργική παρέμβαση. Ειδικότερα στον πρωίμο γαστρικό καρκίνο, προκειμένου να βελτιώσουμε την επιλογή των ασθενών για επικουρική χημειοακτινοθεραπεία, αξιολογήσαμε την προγνωστική αξία ανοσοϊστοχημικών και γενετικών βιοδεικτών σε ασθενείς με χειρουργηθέντα γαστρικό καρκίνο. Δείγματα όγκων από 119 ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοσοϊστοχημική μελέτη για 12 βιοδείκτες, καθώς επίσης και σε αλληλούχιση νέας γενιάς (NGS). Κλινικές πληροφορίες και δεδομένα βιοδεικτών ήταν διαθέσιμα για 91 ασθενείς. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, οι EBV-θετικοί όγκοι καθώς και όγκοι με μεταλλάξεις παρουσίαζαν υψηλότερη ενδοογκική πυκνότητα από CD8 λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο ($p=0.009$ και $p=0.017$, αντίστοιχα). Αυτό το γεγονός υποδηλώνει ότι ο αποκλεισμός των ανοσοποιητικών σημείων ελέγχου μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική επικουρική θεραπεία για ασθενείς με εκτομηθέντα καρκίνο του στομάχου και υψηλό φορτίο μεταλλάξεων. Επίσης, μεταλλάξεις της PIK3CA πρωτεΐνης σχετίζονται με υπερέκφραση της VEGFA ($p=0.042$), ενώ KRAS μεταλλάξεις και έκφραση HER2 αποτελούν αμοιβαίως αποκλειόμενα γεγονότα ($p=0.036$). Η έκφραση της PTEN μονοπαραγοντικά επιβεβαίωσε αυξημένη ολική επιβίωση (HR=0.27; $p=0.046$), ενώ παράλληλα η παρουσία KRAS μεταλλάξεων συσχετίστηκε με μικρότερο διάστημα ελεύθερο νόσου καθώς και με χαμηλότερη ολική επιβίωση. Συμπερασματικά, η έκφραση της πρωτεΐνης PTEN και μεταλλάξεις του γονιδίου KRAS μπορούν να αποτελέσουν προβλεπτικοί δείκτες για την έκβαση της νόσου στον πρωίμο γαστρικό καρκίνο. Μειονέκτημα της μελέτης μας ήταν η περιορισμένη ισχύ των αποτελεσμάτων λόγω του μικρού μέγεθος του δείγματος των ασθενών. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή μέχρι να επικυρωθούν από μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς.

Συνοπτικά, αξιολογήσαμε ένα μεγάλο πλαίσιο γενετικών και πρωτεϊνικών βιοδεικτών σε μια πληθυσμιακή ομάδα ασθενών με γαστρικό καρκίνο που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και επικουρική χημειοακτινοθεραπεία. Η επικύρωση αυτών των ευρημάτων,

μπορεί να προσφέρει σημαντικά συμπεράσματα ως προς την προγνωστική ταξινόμηση του χειρουργήσιμου γαστρικού καρκίνου και θα μπορούσε να εντοπίσει ασθενείς που θα επωφεληθούν από την εντατικοποίηση της επικουρικής θεραπείας ή από νέες θεραπευτικές στρατηγικές με σκοπό την πρόληψη της υποτροπής της νόσου.

ABSTRACT

Gastric cancer is the fifth most common cancer and the third leading cause of cancer-related mortality worldwide. Complete surgical resection is required to cure gastric cancer. However, given the high recurrence rate after surgery, additional therapeutic approaches have been explored. These therapeutic strategies include adjuvant concurrent chemotherapy and radiation, perioperative chemotherapy and adjuvant chemotherapy. Several clinical trials have clearly demonstrated the benefit of these adjunctive approaches compared to surgery alone. Especially in early-stage gastric, we evaluated the prognostic significance of immunohistochemical and genetic biomarkers in patients with resected gastric adenocarcinoma cancer to improve patient selection for adjuvant chemoradiotherapy. Tumors from 119 patients were subjected to immunohistochemistry for 12 protein biomarkers, as well as next-generation sequencing. Clinical and biomarker data were available for 91 patients. EBV-positive tumors and tumors with mutations had higher intratumoral CD8 tumor-infiltrating lymphocyte density ($p=0.009$ and $p=0.017$, respectively). PIK3CA mutations were correlated with VEGFA overexpression ($p=0.042$), while KRAS mutations and HER2 expression were mutually exclusive ($p=0.036$). PTEN expression univariately confirmed longer overall survival (HR=0.27; $p=0.046$), while there was a trend between the presence of KRAS mutations and inferior disease-free and overall survival. PTEN protein expression and KRAS mutations may predict disease outcome in early-stage gastric cancer. Our study has certain limitations. A major limitation is its small sample size, which may have obscured the prognostic significance of certain genetic or protein biomarkers. These results need to be further validated in larger cohorts.

In summary, we evaluated a large panel of genetic and protein biomarkers in a cohort of patients with gastric cancer who underwent surgery and adjuvant chemoradiotherapy. The validation of these findings, may have significant implications for the prognostic classification of operable gastric cancer and could identify patients who would benefit from intensification of adjuvant therapy or novel treatment strategies to prevent recurrence.

A) ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.1 Ο ΣΤΟΜΑΧΟΣ

1.1.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Ο καρκίνος του στομάχου στον Αρχαίο Κόσμο

Οι πρώτες αναφορές πιθανών περιστατικών με καρκίνο του στομάχου είχαν γίνει στην αρχαία Αίγυπτο (*πάπυρος του Eber*) το 1600 π.Χ και από τον Ιπποκράτη τον δεύτερο αιώνα μ.Χ στη Ρώμη, ο οποίος χρησιμοποίησε τις φράσεις «καρκίνος» και «καρκίνωμα» και πίστευε ότι η νόσος προερχόταν από μια εξωγενή “επίθεση” η οποία διαπερνά το δέρμα και διεισδύει στα μαλακά μόρια και στα εσωτερικά όργανα.

Στο τέλος της πρώτης χιλιετίας ένας πιθανός ορισμός του γαστρικού καρκίνου είχε δοθεί από τον Αβικέννα στην ιατρική εγκυκλοπαίδειά του. Ο Αβικέννας ήταν ένας από τους μεγαλύτερους πρεσβευτές της Ιατρικής των Αράβων. Τον ενδέκατο αιώνα η εγκυκλοπαίδεια του περιελάμβανε όλη την ιατρική γνώση του Ελληνικού και Ισλαμικού πολιτισμού και δεν διέφερε καθόλου από την Ιπποκρατική Βιοκλινική θεωρία. Κατά την Αναγέννηση, η υπάρχουσα γνώση του Μεσαίωνα άλλαξε δραματικά και τον δέκατο όγδοο αιώνα οι θεωρίες προέλευσης του καρκίνου τροποποιήθηκαν αποτελώντας την αφετηρία της σύγχρονης Ογκολογικής εποχής. Παρόλα αυτά η έννοια του πεπτικού έλκους δεν είχε ακόμα οριστεί και αυτό εξηγεί το μυστήριο που υπήρχε σχετικά με τον θάνατο του Ναπολέοντα το 1821.

Ο Γάλλος αυτοκράτορας εμφάνισε τα πρώτα συμπτώματα κατά την διάρκεια της εξορίας του μετά την μάχη του Βατερλώ. Συγκεκριμένα, παρουσίασε υποτροπιάζοντα επεισόδια πυρετού, κοιλιαλγίας, βορβορυγμών και εμέτων τα οποία αντιμετωπίστηκαν με τα μέσα εκείνης της εποχής (καλομέλι, αφαιμάξεις και καθαρισμούς). Παρόλα αυτά, τα συμπτώματα χειροτέρευαν (παρουσιάστηκαν μέλαινες κενώσεις, ταχυκαρδία, πυρετός με εφιδρώσεις, κυκλοφορική κατέρρευση) και ο Ναπολέοντας κατέληξε. Η νεκροψία που διενεργήθηκε με τα μέσα της εποχής ανέδειξε την ύπαρξη μεγάλης έκτασης καρκίνου του στομάχου, στον οποίον οφείλονταν τα αποφρακτικά φαινόμενα καθώς και ο επιγαστρικός πόνος. Παράλληλα αποδείχτηκε ότι όλα τα παραπάνω εντάσσονταν στο πλαίσιο χρόνιας γαστρίτιδας από την οποία υπέφερε και η οποία προηγήθηκε της εμφάνισης του οικογενούς γαστρικού καρκίνου.

Η ιστορία του γαστρικού καρκίνου αρχίζει ουσιαστικά 40 χρόνια αργότερα, όταν στις 9 Απριλίου 1879 ο διάσημος Γάλλος χειρουργός Jules Emile πραγματοποίησε την πρώτη γαστρεκτομή. Δυστυχώς, ο ασθενής απεβίωσε την πέμπτη μετεγχειρητική μέρα. Μετά από

ένα χρόνο ο Ludwig R. Von Rydygier, καθηγητής Χειρουργικής στο Πανεπιστήμιο της Κρακοβίας, επιχείρησε την δεύτερη γαστρεκτομή αλλά και πάλι ο ασθενής απεβίωσε τη νύχτα της επέμβασης. Τελικά, η πρώτη επιτυχημένη χειρουργική επέμβαση, υφολική γαστρεκτομή με γαστροδωδεκαδακτυλική αναστόμωση, διενεργήθηκε στις 22 Ιανουαρίου 1881 από τον Theodor Billroth στην Βιέννη και δημοσιεύτηκε το 1882. Ο όγκος ήταν ψηλαφητός στο επιγάστριο και η επέμβαση ήταν απόλυτα επιτυχής γεγονός που αποτέλεσε θρίαμβο για τον Billroth ο οποίος στα 14 χρόνια που εξάσκησε την χειρουργική εκτέλεσε συνολικά 257 χειρουργικές επεμβάσεις.

Δεκαέξι χρόνια αργότερα, ο 32χρονος φέρελπις χειρουργός Karl Schlatter ο οποίος εργαζόταν στην Ζυρίχη πραγματοποίησε την πρώτη ολική γαστρεκτομή. Η ασθενής ήταν μια 56χρονη γυναίκα με διάχυτο γαστρικό καρκίνο η οποία μετά την γαστρεκτομή υποβλήθηκε σε οισοφαγο-νησιδική αναστόμωση. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή και η ασθενής παρέμεινε για περαιτέρω διατροφική μελέτη και έλεγχο της κινητικότητας του εντέρου στο νοσοκομείο. Η επιτυχία του Schlatter διαδόθηκε γρήγορα σε όλο τον υπόλοιπο κόσμο και η ολική γαστρεκτομή επαναλήφθηκε με κάποιες τεχνικές διαφορές στην άλλη όχθη του Ατλαντικού Ωκεανού από τους Charles B. Brigham στο San Francisco και από τον Richardson στην Βοστώνη. Μεταγενέστερα, από το τέλος του 19^{ου} αιώνα μέχρι και σήμερα εκατομμύρια ασθενών έχουν διαγνωσθεί με γαστρικό καρκίνο και έχουν χειρουργηθεί.

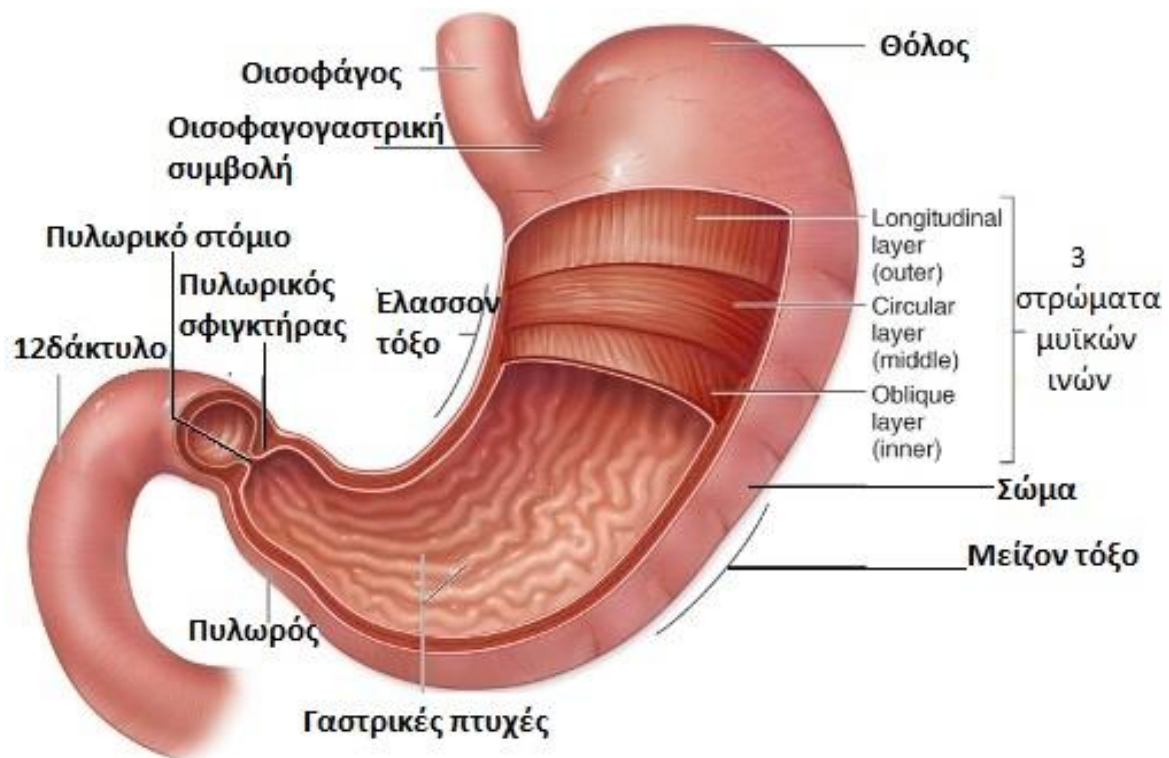
Παράλληλα με την ιστορία του γαστρικού καρκίνου στην Δύση, στην Ανατολή για περισσότερο από έναν αιώνα στην Ιαπωνία, στην Κίνα, στην Κορέα και σε άλλες χώρες του Ειρηνικού ο καρκίνος στομάχου αποτέλεσε μια από τις κυριότερες αιτίες θανάτου. Αρχικά η εξέλιξη της χειρουργικής θεραπείας ήταν περιορισμένη. Παρόλα αυτά κατά την διάρκεια του 20ου αιώνα, η Ιαπωνία και οι υπόλοιπες ανατολικές χώρες υπήρξαν πρωτοπόρες τόσο στη μελέτη της παθοφυσιολογίας της νόσου όσο και στο θέμα της θεραπείας [1].

1.1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο στόμαχος προέρχεται εμβρυολογικά από το πρόσθιο έντερο. Συνδέεται κεφαλικά με τον οισοφάγο και περιφερικά με το δωδεκαδάκτυλο. Είναι η πλέον διευρυμένη μοίρα του πεπτικού σωλήνα και έχει 3 κύριες λειτουργίες: α) την αποθήκευση της τροφής, β) την ανάμειξή της με το γαστρικό υγρό προς τον σχηματισμό ημίρρευστου χυμού και γ) 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 το σχήμα του γράμματος J και 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. Η γαστροοισοφαγική συμβολή βρίσκεται αριστερά του 10ου θωρακικού σπονδύλου, περίπου 2 εκατοστά κάτω από το διάφραγμα. Το πυλωρικό στόμιο βρίσκεται δεξιά του 1ου οσφυϊκού σπονδύλου, μπορεί όμως να βρίσκεται και αρκετά χαμηλότερα αναλόγως της σωματικής διάπλασης, της θέσης του σώματος και της τροφής που περιέχει. Ο στόμαχος βρίσκεται καθηλωμένος σε δύο σημεία: στην γαστροοισοφαγική συμβολή και στο οπισθοπεριτοναϊκό δωδεκαδάκτυλο μέσω του πυλωρού.

Ο στόμαχος διαιρείται για περιγραφικούς λόγους σε 5 μέρη: την καρδία, τον θόλο ή πυθμένα, το σώμα, το άντρο και τον πυλωρό. Η καρδία είναι μια μικρή, δύσκολα αναγνωρίσιμη περιοχή εγγύς της γαστροοισοφαγικής συμβολής, ελαφρώς αριστερά της μέσης γραμμής. Ο θόλος βρίσκεται προς τα άνω και αριστερά της γαστροοισοφαγικής συμβολής και συνήθως είναι πλήρης από αέρα. Το σώμα εκτείνεται από την γαστροοισοφαγική συμβολή μέχρι την γωνιαία εντομή, μία σταθερή εντομή στο κατώτερο τμήμα του ελάσσονος τόξου. Το άντρο εκτείνεται από την γωνιαία εντομή μέχρι τον πυλωρό. Ο πυλωρός αποτελεί ένα κυλινδρικό τμήμα του στομάχου, το οποίο σχηματίζεται από τον πυλωρικό σφιγκτήρα **(Εικόνα 1)**.



Εικόνα 1. Ανατομικές δομές του στομάχου [2].

Το έλασσον τόξο, που σχηματίζει το δεξιό χείλος του στομάχου, εκτείνεται από το καρδιακό στόμιο μέχρι τον πυλωρό. Από αυτό αρχίζει το έλασσον επίπλουν και καταλήγει στο ήπαρ. Το μείζον τόξο του στομάχου, το οποίο σχηματίζει το αριστερό χείλος του, είναι περίπου 4 φορές μεγαλύτερο από το έλασσον. Από το άνω μέρος του μείζονος τόξου αρχίζει ο γαστροσπληνικός σύνδεσμος, ο οποίος εκτείνεται μέχρι τον σπλήνα, ενώ από το κάτω μέρος του μείζονος τόξου αρχίζει το μείζον επίπλουν προς το εγκάρσιο κόλο.

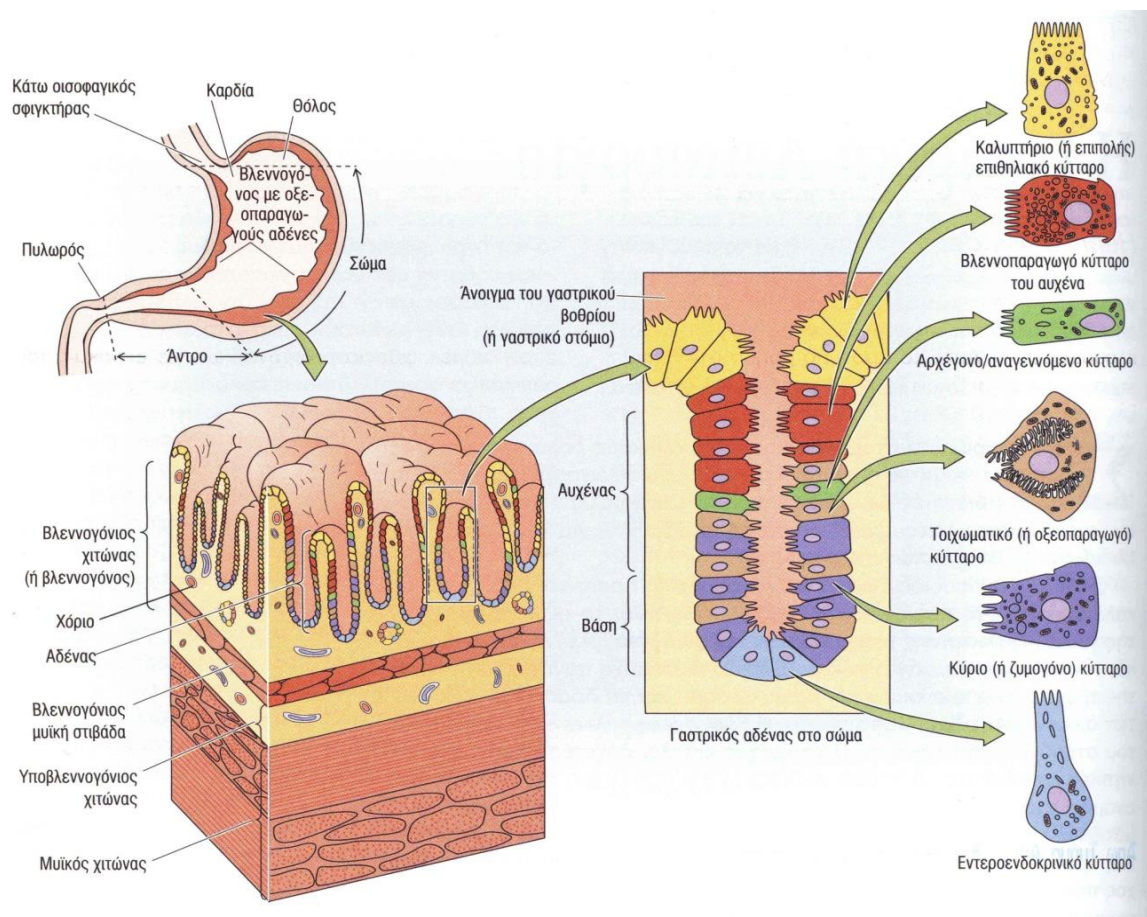
Η γαστροοισοφαγική ή καρδιοοισοφαγική συμβολή αποτελεί το σημείο επικοινωνίας του στομάχου με τον οισοφάγο. Στην γαστροοισοφαγική συμβολή το πλακώδες οισοφαγικό επιθήλιο μεταπίπτει στο κυλινδρικό επιθήλιο του στομάχου σχηματίζοντας έτσι το ενδοσκοπικό όριο των δύο οργάνων την επονομαζόμενη γραμμή Z. Από το διαφραγματικό τρήμα ξεκινά ένα ινοελαστικό στρώμα ιστού, η φρενοοισοφαγική μεμβράνη, η οποία εκτείνεται ως τον οισοφάγο. Πιθανολογείται ότι ο ρόλος της είναι η σταθεροποίηση της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Η γαστροοισοφαγική συμβολή λειτουργεί και ως σφιγκτήρας (κάτω οισοφαγικός σφιγκτήρας) χωρίς όμως να έχει πιστοποιηθεί ανατομικά η ύπαρξή του. Παρόλα αυτά δεν υπάρχει αμφιβολία ότι υπάρχει ένας μηχανισμός που παρεμποδίζει την παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου προς τον οισοφάγο. Το πυλωρικό στόμιο σχηματίζεται από τον πυλωρικό σωλήνα, ο οποίος έχει μήκος περίπου 2,5 εκατοστά. Σε αυτό το σημείο ο κυκλοτερής μυϊκός χιτώνας είναι παχύτερος σχηματίζοντας έτσι τον πυλωρικό

σφιγκτήρα, ο οποίος ρυθμίζει την προώθηση του γαστρικού περιεχομένου προς το δωδεκαδάκτυλο.

ΣΤΙΒΑΔΕΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

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. Σχηματίζει πολυάριθμες επιμήκεις πτυχές, οι οποίες εμφανίζονται και στον υποβλεννογόνο, είναι κινητές και μεταλείφονται 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. Κάθε αδένιο εκτείνεται από την βλεννογόνια μυϊκή στιβάδα έως τον πυθμένα του γαστρικού βοθρίου και υποδιαιρείται σε τρεις ζώνες: (1) τον ισθμό, (2) τον αυχένα και (3) την βάση. Αποτελούνται από έξι τύπους κυττάρων: τα επιπολής καλυπτικά κύτταρα, τα τοιχωματικά (οξεοπαραγωγά κύτταρα), τα αναγεννητικά κύτταρα, τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα του αυχένα, τα κύρια (ή ζυμογόνα) κύτταρα και τα εντεροενδοκρινικά (**Εικόνα 2**).

Τέλος, στον βλεννογόνο ανήκει και η βλεννογόνιος μυϊκή στιβάδα (*muscularis propria*), η οποία αποτελείται από μια λεπτή στιβάδα λείων μυϊκών ινών, με κυκλοτερή 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 κυκλοτερής έσω στιβάδα και μία επιμήκης έξω στιβάδα. Μεταξύ των δύο αυτών στιβάδων βρίσκεται το μυεντερικό πλέγμα του Auerbach, το οποίο συμβάλλει στην κινητικότητα του στομάχου. Ο ορογόνος είναι η τελευταία προς τα έξω στιβάδα και αποτελείται από ένα στρώμα συνδετικού και λιπώδους ιστού εντός του οποίου διέρχονται διάφορα αιμοφόρα αγγεία και νεύρα [3].



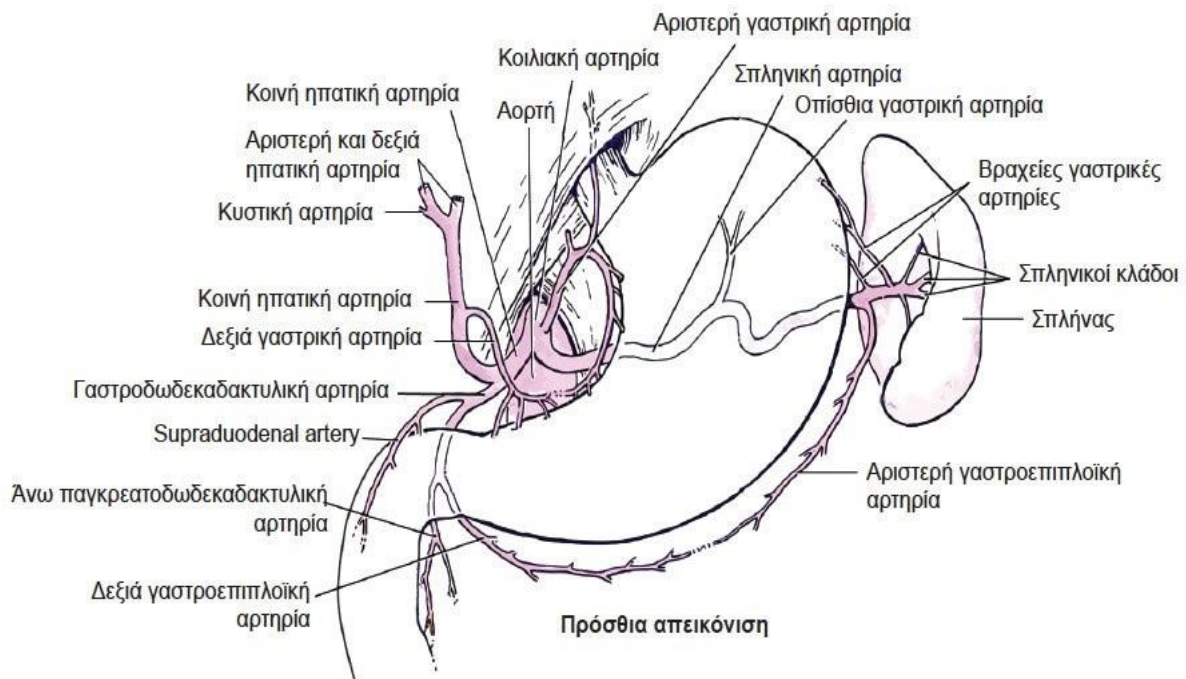
Εικόνα 2. Ανατομία του στομάχου. Απεικονίζεται η μακροσκοπική δομή του στομάχου όπως και δύο σε προοδευτική μεγέθυνση τομές διαμέσου του τοιχώματος του σώματος του στομάχου [4].

ΑΓΓΕΙΩΣΗ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Η αγγείωση του στομάχου είναι ιδιαίτερος πλούσια και παρουσιάζει αρκετές παραλλαγές. Οι βασικές αρτηρίες του στομάχου, οι οποίες προέρχονται από κλάδους της κοιλιακής αρτηρίας, είναι η αριστερή γαστρική αρτηρία και η δεξιά γαστρική αρτηρία.

Η αριστερή γαστρική αρτηρία, πορεύεται προς τα άνω και αριστερά μέχρι την κατώτερη μοίρα του οισοφάγου και στη συνέχεια κατέρχεται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου του στομάχου, αιματώνοντας το κατώτερο τριτημόριο του οισοφάγου και τη δεξιά πλευρά του ανώτερου μέρους του στομάχου. Η δεξιά γαστρική αρτηρία, κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας, εκφύεται από αυτήν κατά το άνω χείλος του πυλωρού και πορεύεται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου. Αρδεύει την δεξιά πλευρά του κατώτερου μέρους του στομάχου. Οι βραχείες γαστρικές αρτηρίες εκφύονται από την σπληνική αρτηρία (κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας) στην πύλη του σπλήνα και αφού πορευθούν προς τα εμπρός εντός του

γαστροσπληνικού συνδέσμου διανέμονται στον θόλο του στομάχου. Η αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία, κλάδος της σπληνικής αρτηρίας, εκφύεται από την πύλη του σπλήνα και πορεύεται προς τα εμπρός εντός του γαστροσπληνικού συνδέσμου στο τοίχωμα του στομάχου κατά μήκος του άνω μέρους του μείζονος τόξου. Η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία, κλάδος της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας (κλάδος της κοινής ηπατικής αρτηρίας), πορεύεται προς τα αριστερά και αρδεύει το τοίχωμα του στομάχου κατά μήκος του κατώτερου μέρους του μείζονος τόξου. Αυτά τα αγγεία αιματώνουν τους μυϊκούς χιτώνες, διακλαδώνονται στην υποβλεννογόνιο στιβάδα και τελικά καταλήγουν στον βλεννογόνο (**Εικόνα 3**).

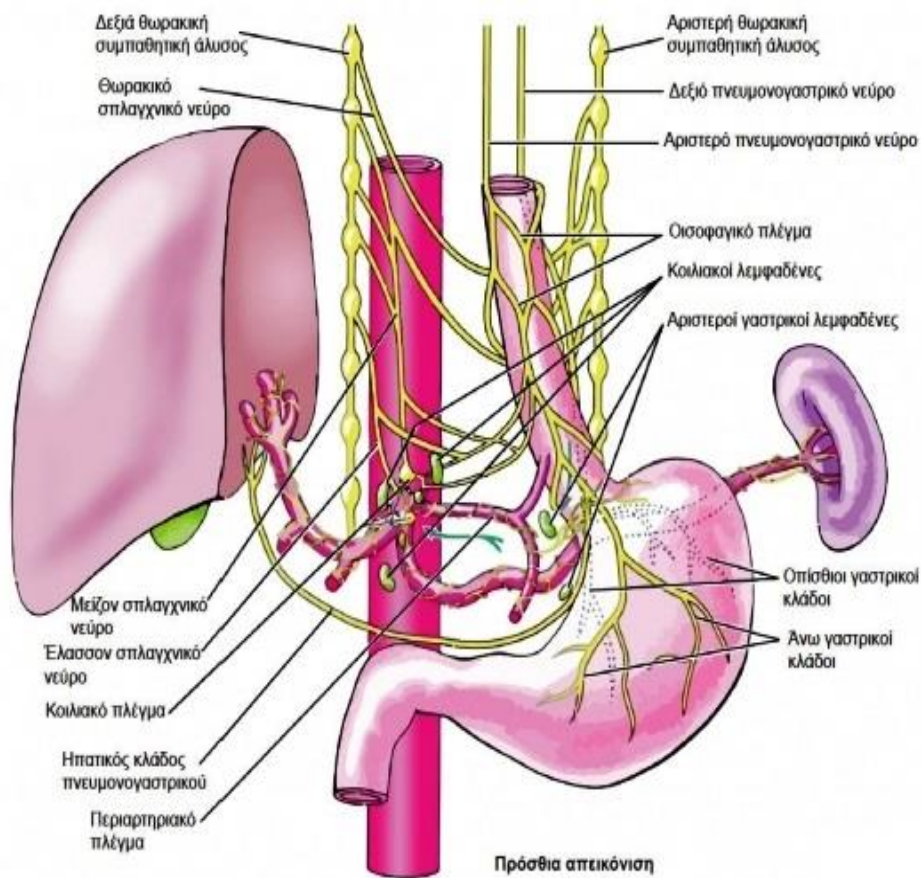


Εικόνα 3. Αρτηρίες του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου, καθώς και λοιποί κλάδοι του αλληρείου τρίποδα [6].

Οι φλέβες του στομάχου φέρονται παράλληλα προς τα αρτηριακά στελέχη και απάγουν το αίμα προς την πυλαία κυκλοφορία. Η δεξιά και η αριστερή γαστρική φλέβα απάγουν το αίμα κατευθείαν στην πυλαία. Οι βραχείες γαστρικές φλέβες και οι αριστερές γαστροεπιπλοϊκές φλέβες εκβάλλουν στην σπληνική φλέβα, ενώ η δεξιά γαστροεπιπλοϊκή φλέβα εκβάλλει στην άνω μεσεντέρια φλέβα [5].

ΛΕΜΦΙΚΗ ΠΑΡΟΧΕΤΕΥΣΗ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Τα λεμφαγγεία του στομάχου βρίσκονται σε συνέχεια με εκείνα του οισοφάγου κατά την γαστροοισοφαγική συμβολή και με εκείνα του δωδεκαδακτύλου κατά τον πυλωρό. Η λέμφος αρχικά απάγεται προς τέσσερις, ουσιαστικά, λεμφαδενικές ζώνες: Τους υποπυλωρικούς και επιπλοϊκούς λεμφαδένες εντός του γαστροκολικού συνδέσμου, που παροχετεύουν τη λέμφο από το άνω τμήμα του μείζονος τόξου (**Ζώνη 1**). Το άνω τμήμα του στομάχου κατά μήκος του μείζονος τόξου παροχετεύεται από τους παγκρεατικοσπληνικούς λεμφαδένες και τελικά τους λεμφαδένες της κοιλιακής αρτηρίας (**Ζώνη 2**). Η λέμφος από το άνω τμήμα του στομάχου κατά μήκος του ελάσσονος τόξου ρέει κατευθείαν προς τους άνω γαστρικούς λεμφαδένες, που περιβάλλουν την αριστερή γαστρική αρτηρία (**Ζώνη 3**). Το κάτω τμήμα του στομάχου παροχετεύει την λέμφο προς τους υπερπυλωρικούς και επιπλοϊκούς λεμφαδένες και τελικά καταλήγει στους κοιλιακούς λεμφαδένες (**Ζώνη 4**) (**Εικόνα 4**).



Εικόνα 4. Λεμφική παροχέτευση στομάχου [6].

ΝΕΥΡΩΣΗ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Η νεύρωση του στομάχου προέρχεται από το κοιλιακό πλέγμα του συμπαθητικού συστήματος και από το δεξιό και αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο. Το πρόσθιο σκέλος του πνευμονογαστρικού, το οποίο σχηματίζεται στον θώρακα από το αριστερό πνευμονογαστρικό, εισέρχεται στην κοιλία πορευόμενο στην πρόσθια επιφάνεια του στομάχου, όπου και διαιρείται σε μικρότερους κλάδους (π.χ. προς το ήπαρ ή τον πυλωρό). Το οπίσθιο σκέλος του πνευμονογαστρικού, σχηματίζεται στον θώρακα από το δεξιό πνευμονογαστρικό και εισέρχεται στην κοιλία πορευόμενο στην οπίσθια επιφάνεια του οισοφάγου, όπου και διαιρείται σε μικρότερους κλάδους (π.χ. προς το πάγκρεας ή το έντερο). Τα ερεθίσματα του πόνου μεταφέρονται με συμπαθητικές ίνες, ενώ οι παρασυμπαθητικές ίνες είναι εκκριτικές για τους γαστρικούς αδένες και κινητικές για το μυϊκό τοίχωμα του στομάχου.

1.1.3 ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Οι καλοήθεις όγκοι του στομάχου είναι σπάνιοι, συνήθως δε αποτελούν τυχαίο εύρημα κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης του ανώτερου πεπτικού ή νεκροτομικής μελέτης. Το 7% περίπου των όγκων του στομάχου είναι καλοήθη νεοπλάσματα, τα οποία προσομοιάζουν με όγκους. Περίπου 40% αυτών των όγκων είναι επιθηλιακοί πολύποδες, 40% λειομύματα, ενώ οι υπόλοιποι όγκοι αποτελούν το 20% και είναι σπάνιοι.

Κλινική εικόνα

Οι καλοήθεις γαστρικοί όγκοι απαντώνται συχνότερα στο πυλωρικό άντρο και στο σώμα του στομάχου, ενώ οι όγκοι της καρδιο-οισοφαγικής γωνίας είναι σπανιότεροι. Όλοι οι καλοήθεις όγκοι του στομάχου έχουν την τάση να προκαλούν εξέλκωση του υπερκειμένου γαστρικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα την πρόκληση επιγαστρικού άλγους, το οποίο δεν διαφοροδιαγιγνώσκεται από αυτό του γαστρικού έλκους. Συχνό εύρημα είναι επίσης και η σιδηροπενική αναιμία λόγω της μικροσκοπικής απώλειας αίματος από την εξέλκωση. Ορισμένοι ενδοτοιχωματικοί όγκοι όμως είναι δυνατόν να παρουσιάζουν και μακροσκοπική αιμορραγία. Οι όγκοι της καρδιακής μοίρας και του πυλωρικού σωλήνα μπορεί να

εμφανισθούν με δυσφαγία και απόφραξη. Οι έμμισχοι όγκοι του πυλωρού είναι δυνατό να προκαλέσουν διαλείπουσα απόφραξη ή και αληθινό γαστροδωδεκαδακτυλικό εγκολεασμό [7].

Διάγνωση

Η διάγνωση των όγκων αυτών γίνεται με ακτινολογικό ή ενδοσκοπικό έλεγχο καθώς και με ακτινολογική απεικόνιση με βάριο. Μικροί σε μέγεθος και έμμισχοι πολύποδες υποδηλώνουν συνήθως καλοήθεια ενώ αντίθετα πολύποδες μεγαλύτεροι από 2εκ. με ευρεία βάση είναι δυνατόν να υποκρύπτουν κακοήθεια. Η αδυναμία ακριβούς διάγνωσης καθώς και αποκλεισμού της κακοήθειας με βεβαιότητα, αλλά και η πιθανότητα κακοήθους μεταλλαγής των όγκων αυτών επιβάλλει την τοπική μετáιρεση τους είτε ενδοσκοπικά είτε χειρουργικά. Εάν κατά την ιστολογική εξέταση ολόκληρου του όγκου αποκαλυφθεί κακοήθεια, ακολουθεί θεραπευτική αντιμετώπιση.

Διακρίνονται τρία κυρίως είδη καλοήθων όγκων του στομάχου :

1. Επιθηλιακοί γαστρικοί πολύποδες

1. Οι γαστρικοί πολύποδες συνιστούν το 75% του συνόλου των όγκων και διακρίνονται στους:

a. Υπερπλαστικούς πολύποδες

Ανευρίσκονται σε όλο το στόμαχο, συνήθως δε έχουν μέγεθος μικρότερο των 2 cm. Αποτελούν το συχνότερο είδος επιθηλιακών πολυπόδων ιδιαίτερα σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό του H.pylori και εμφανίζουν εξαιρετικά μικρή πιθανότητα μεταλλαγής. Όλοι οι ασθενείς με υπερπλαστικούς γαστρικούς πολύποδες πρέπει να υποβληθούν σε έλεγχο για H.pylori και αν αυτός αποδειχθεί θετικός θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία εκρίζωσης. Συνυπάρχον ανεξάρτητο καρκίνωμα ανευρίσκεται στο 8% των περιπτώσεων. Είναι αποτέλεσμα είτε φλεγμονής είτε αναγέννησης και πολλαπλασιασμού των γαστρικών αδένων (αναγεννητικοί πολύποδες) και διακρίνονται σε τύπου I και II. Μπορεί να είναι μονήρεις ή πολλαπλοί και να έχουν είτε μίσχο είτε ευρεία βάση. Αχλωρυδρία συνυπάρχει στο 90% των περιπτώσεων, ενώ η μεγαλοβλαστική αναιμία, η ατροφική γαστρίτιδα και η εντερική

μεταπλασία του γαστρικού βλεννογόνου συνδέονται πολύ συχνά με την εμφάνισή τους [8]. Η νόσος του Menetrier αφορά την ανάπτυξη πολλαπλών υπερπλαστικών πολυπόδων.

β. Αδενωματώδεις πολύποδες

Είναι λιγότερο συχνόι από τους υπερπλαστικούς πολύποδες και εμφανίζονται κυρίως μεταξύ της 5ης και 7ης δεκαετίας, συνήθως εντοπίζονται στο άντρο και έχουν μέγεθος τις περισσότερες φορές, μεγαλύτερο των 2 cm. Ανάλογα με την ιστολογική τους υφή, διαιρούνται στους σωληνώδεις, στους σωληνολαχνωτούς και στους λαχνωτούς. Η τάση των πολυπόδων για την ανάπτυξη κακοήθειας μεταρτάται από το μέγεθος του πολύποδα, την ιστολογική του υφή και την παρουσία δυσπλαστικών αλλοιώσεων. Συνυπάρχων καρκίνος ανευρίσκεται στο 40-60% των ασθενών με αδενωματώδεις πολύποδες [9].

γ. Φλεγμονώδεις πολύποδες

Αυτοί δεν αποτελούν αληθή νεοπλάσματα. Εντοπίζονται συχνότερα στο άντρο και τον πυλωρό και σχετίζονται με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και υποχλωρυδρία, αλλά όχι με καρκίνο.

δ. Πολύποδες στα πλαίσια κληρονομικών συνδρόμων πολυποδίασης

Η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (FAP) και το σύνδρομο Gardner εμφανίζουν γαστρική συμμετοχή σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των περιπτώσεων. Οι πολύποδες είναι αδενωματώδεις ή υπερπλαστικοί και είναι δυνατό να υποστούν καρκινωματούδη μεταλλαγή. Στο σύνδρομο Peutz-Jeghers η γαστρική συμμετοχή ανέρχεται σε ποσοστό περίπου 20%, ενώ η ύπαρξη μικρών μισχωτών υπερπλαστικών πολυπόδων έχει παρατηρηθεί επίσης στο σύνδρομο Cowden. Η οικογενής γαστρική πολυποδίαση εμφανίζεται κλινικώς με πολλαπλούς γαστρικούς πολύποδες, χωρίς όμως δερματική ή οστική συμμετοχή [10].

Αντιμετώπιση

Η ενδοσκοπική αφαίρεση επιβάλλεται σε όλους τους συμπτωματικούς πολύποδες ή σε ασυμπτωματικούς, που ανακαλύπτονται τυχαία κατά τη διάρκεια ενδοσκόπησης, ειδικά εάν έχουν μέγεθος μεγαλύτερο από 1 cm. Λόγω του κινδύνου κακοήθειας όλοι οι γαστρικοί πολύποδες πρέπει να υποβληθούν σε ιστολογική εξέταση [11]. Εάν η ιστολογική εξέταση του

αφαιρεθέντος ενδοσκοπικά πολύποδα αναδειξεί καρκίνωμα *in situ*, τότε επιβάλλεται η σφηνοειδής εκτομή της βλάβης. Εάν η ιστολογική εξέταση αναδειξεί διηθητικό καρκίνωμα, τότε συνιστάται ριζικότερη επέμβαση και διενέργεια τυπικής γαστρεκτομής. Λόγω της συνύπαρξης των υπερπλαστικών και αδενωματώδων πολύποδων με ατροφική γαστρίτιδα πρέπει να εξετασθεί και ο υπόλοιπος βλεννογόνος προκειμένου να υπολογισθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου [12]. Επίσης συνιστάται σχήμα ενδοσκοπικού ελέγχου μετά την πολυεκτομή. Λόγω του γεγονότος ότι οι υπερπλαστικοί πολύποδες εμφανίζουν ιδιαίτερα μικρή τάση κακοήθους εξαλλαγής, δεν συνιστάται ενδοσκοπική παρακολούθηση μετά την εκτομή. Αντιθέτως, οι αδενωματώδεις πολύποδες που εμφανίζουν τάση μεταλλαγής ανάλογης με το μέγεθός τους, πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική ενδοσκοπική παρακολούθηση, όμοια με αυτήν που εφαρμόζεται στους αδενωματώδεις πολύποδες του παχέος εντέρου. Έτσι, μετά από την πλήρη εκτομή ενός αδενωματώδους πολύποδα πρέπει να ακολουθεί νέα ενδοσκόπηση μετά από 3 χρόνια και κατόπιν μετά από 5 χρόνια. Εάν η ιστολογική εξέταση δείξει λαχνωτό αδένωμα χωρίς στοιχεία κακοήθειας, τότε επιβάλλεται νέα ενδοσκόπηση μετά από 1 χρόνο και κατόπιν μετά από 3 χρόνια [13].

Σε περίπτωση ύπαρξης πολυπόδων στα πλαίσια κληρονομικών πολυποδιακών συνδρόμων (FAP, σύνδρομο Peutz-Jeghers), επιβάλλεται τακτική ενδοσκοπική παρακολούθηση ανά 3ετία, λόγω του υπαρκτού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου ειδικά στην περιληκυθική περιοχή.

2. Μεσεγγυματογενείς όγκοι του στομάχου

Οι καλοήθεις μεσεγγυματογενούς προέλευσης όγκοι του στομάχου είναι το λειομύωμα, το ίνωμα, οι νευρογενείς όγκοι, οι αγγειακοί όγκοι και το λίπωμα.

1. Λειομύωμα

Τα λειομύωματα αποτελούν το συχνότερο τύπο μεσεγγυματογενών όγκων. Πρόκειται για καλώς διαφοροποιημένους οι οποίοι εξορμούνται από τον υποβλεννογόνο χιτώνα του στομάχου και εντοπίζονται τόσο στο άντρο όσο και πλησίον της καρδιοοισοφαγικής συμβολής. Η τάση εξαλλαγής τους είναι μικρή ή ουσιαστικά ανύπαρκτη. Στα αρχικά στάδια η ανάπτυξή τους είναι ενδοτοιχωματική, ενώ αργότερα μπορεί να προβάλλουν προς τον αυλό του στομάχου (ενδογαστρικός όγκος) ή προς τα έξω (εξωφυτικός όγκος)

Το σημαντικότερο και συχνότερο σύμπτωμά τους είναι η εμφάνιση αιμορραγίας, υπό τη μορφή χρόνιας απώλειας αίματος (εμφάνιση αναιμίας). Η συνηθέστερη κλινική εμφάνιση

είναι η τυχαία ανακάλυψη κατά τη διάρκεια λαπαροτομίας, ενδοσκόπησης ή ακτινολογικής εξέτασης του ανώτερου πεπτικού.

Η πλειονότητα των όγκων αυτών μπορεί να ανακαλυφθούν σε ένα βαριούχο γεύμα, ειδικά με την εφαρμογή της τεχνικής της διπλής σκιαγράφησης. Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού είναι περισσότερο ακριβής και επιτρέπει, επιπρόσθετα, τη λήψη υλικού για βιοψία.

Εξαιτίας του γεγονότος ότι η διαφορική διάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων όγκων είναι δυσχερής, η χειρουργική εκτομή τους αποτελεί τον επιβεβλημένο τρόπο αντιμετώπισής τους σε όλες τις περιπτώσεις.

2. Λιπώματα και φλεγμονώδεις ψευδοόγκοι

Με τον όρο αυτόν έχουν στο παρελθόν περιγραφεί, διάφορες καταστάσεις όπως, οι φλεγμονώδεις ινώδεις πολύποδες, το ηωσινόφιλο κοκκίωμα, η ηωσινοφιλική γαστρίτιδα και το γαστρικό υποβλεννογόνιο κοκκίωμα με ηωσινοφιλική διήθηση. Η συνηθέστερη εντόπισή τους είναι το άντρο, εμφανίζονται δε είτε ως πολυποειδείς είτε ως διηθητικές αλλοιώσεις με παρουσία βλεννογονίας εξέλκωσης. Ιστολογικά χαρακτηρίζονται από την παρουσία στοιχείων φλεγμονής, αντιδραστική ίνωση και αγγειακή υπερπλασία σε συνδυασμό με ηωσινοφιλική διήθηση.

Κλινικώς οι όγκοι αυτοί είναι συνηθέστερα ασυμπτωματικοί, μπορεί όμως να εμφανιστούν με κοιλιακό άλγος, αιμορραγία με τη μορφή μελαίνων κενώσεων και αναιμίας ή με συμπτωματολογία πυλωρικής απόφραξης. Η κλινική τους σπουδαιότητα έγκειται στο γεγονός ότι υποδύονται την εικόνα καρκίνου. Η ενδοσκοπική εκτομή αποτελεί την καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση των όγκων αυτών του στομάχου.

3. Κυστικοί όγκοι

Οι κυστικοί όγκοι του στομάχου είναι σπάνιοι και συνιστούν μία ετερογενή ομάδα αλλοιώσεων που περιλαμβάνουν φλεγμονώδεις, μετατραυματικές και νεοπλασματικές βλάβες ή βλάβες από διαταραχές κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης.

4. Έκτοπες εστίες παγκρεατικού ιστού

Έκτοπος παγκρεατικός ιστός συναντάται στο άντρο ή στην προπυλωρική μοίρα του στομάχου υπό τη μορφή εύκολα αναγνωρίσιμων και διακριτών υποβλεννογόνιων αλλοιώσεων. Η ενδοσκοπική του εμφάνιση είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστική, καθώς ο όγκος εμφανίζει μία κεντρική περιοχή με εισολκή, που επικοινωνεί με ένα σχηματισμό που ομοιάζει με τον παγκρεατικό πόρο και που με τη σειρά του επικοινωνεί με τους παγκρεατικούς αδένες που αποτελούν τον όγκο. Όπως συμβαίνει και με τους μεσεγχυματογενείς όγκους του στομάχου, οι έκτοπες εστίες παγκρεατικού ιστού είναι συνήθως ασυμπτωματικές, αν και σπάνια μπορεί να εμφανίσουν συμπτώματα όπως επιγάστριο άλγος, πυλωρική απόφραξη ή και αιμορραγία. Ο παγκρεατικός ιστός των όγκων αυτών, μπορεί να αποτελέσει εστία είτε παγκρεατίτιδας είτε ψευδοκύστεων, ακριβώς όπως και το πάγκρεας. Σπάνια, η εξέλκωση και η αιμορραγία αποτελούν ενδείξεις κακοήθους μεταλλαγής. Μετά την ενδοσκοπική διάγνωση, η καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση είναι η χειρουργική εκτομή τους [7].

1.1.4 ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Έχουν αναγνωριστεί συγκεκριμένες καταστάσεις που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη του καρκίνου του στομάχου, καθώς αποτελούν σαφώς αναγνωρισμένες προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις. Τέτοιες καταστάσεις είναι:

1. **Η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα**, ειδικά του άντρου. Αποτελεί μια αυτοάνοση διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική ατροφία του αδενικού επιθηλίου με απώλεια των τοιχωματικών και των κύριων κυττάρων και μειωμένη παραγωγή υδροχλωρικού οξέος (υποχλωρυδία). Γαστρικός καρκίνος αναπτύσσεται στο 3-18% περίπου των ασθενών αυτών μετά από 20 χρόνια παρακολούθησης. Η ατροφική γαστρίτιδα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος τόσο στην καρδιά του στομάχου όσο και στις υπόλοιπες περιοχές [14].
2. **Η εντερική μεταπλασία** του γαστρικού βλεννογόνου, δηλαδή η αντικατάσταση του αδενικού γαστρικού επιθηλίου από εντερικό επιθήλιο. Ο καρκίνος που αναπτύσσεται σε περιοχές εντερικής μεταπλασίας είναι εντερικού τύπου κατά Lauren, ο δε σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης του καρκίνου είναι ανάλογος της έκτασης του μεταπλαστικού

επιθηλίου. Αιτίες αυτή της διεργασίας αποτελούν η λοίμωξη από *Helicobacter pylori*, η παλινδρόμηση χολής και η ακτινοβόληση της περιοχής [15,16]. Είναι συνήθης σε χώρες με υψηλή επίπτωση αδενοκαρκινώματος στομάχου [17] και σε πειραματικό επίπεδο έχει φανεί ότι προηγείται της εμφάνισης του γαστρικού καρκινώματος [18].

3. **Οι δυσπλαστικές αλλοιώσεις** του γαστρικού επιθηλίου που παρατηρούνται σε προηγούμενα φυσιολογικό βλεννογόνο ή σε περιοχές εντερικής μεταπλασίας. Η επιθηλιακή δυσπλασία ταξινομείται σε τρεις βαθμούς I έως III, ανάλογα με το βαθμό της ιστολογικής διαφοροποίησης και τον αριθμό των μιτώσεων. Οι περισσότεροι ασθενείς με υψηλού βαθμού δυσπλασία θα αναπτύξουν στην συνέχεια καρκίνο στομάχου, ενώ δυσπλαστικές αλλοιώσεις ανευρίσκονται περίπου στο 20-40% ιστολογικών δειγμάτων από γαστρεκτομή [19].
4. **Οι αδενωματώδεις γαστρικοί πολύποδες,**
 - α) αυτοί με μέγεθος μεγαλύτερο των 2 cm,
 - β) οι λαχνωτοί, και
 - γ) οι χαρακτηριζόμενοι με παρουσία δυσπλασίας
5. **Η νόσος Menetrier** που χαρακτηρίζεται από την παρουσία υπερτροφικών γαστρικών πτυχών και εκσεσημασμένη απώλεια πρωτεϊνών από το έντερο. Ταξινομείται σε τρεις τύπους (βλεννωδών, αδενικών και μικτών κυττάρων). Η κακοήθης μεταλλαγή αποτελεί σπάνια απώτερη επιπλοκή της νόσου.

Σήμερα δεχόμαστε ότι δεν υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ γαστρικού έλκους και καρκίνου του στομάχου, καθώς η ελκωτική μορφή του γαστρικού καρκίνου δεν σχετίζεται με το καλόηθες πεπτικό έλκος.

1.2 Ο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου υπήρξε η κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως, για το μεγαλύτερο διάστημα του 20ού αιώνα μέχρι να υπερκεραστεί από τον καρκίνο του πνεύμονα. Γενικώς, η πρόγνωση του καρκίνου του στομάχου στις περισσότερες χώρες, παραμένει πτωχή, με την 5ετή επιβίωση να είναι στο 26% για την Ευρώπη και στο 31% στις Ηνωμένες Πολιτείες, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε μεταστατικό στάδιο [19]. Αντίθετα η 5ετής επιβίωση για τη μη μεταστατική νόσο ανέρχεται στο 67%. Επίσης, το ποσοστό επιβίωσης παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις, αναλόγως του σταδίου που θα γίνει χειρουργική παρέμβαση. Ο ρυθμός επιβίωσης στην 5ετία για τα στάδια ΙΑ και ΙΒ είναι αντίστοιχα 94% και 88%. Στην αντίθετη πλευρά, οι όγκοι σταδίου ΙΙΙC που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση παρουσιάζουν 5ετή επιβίωση 18%.

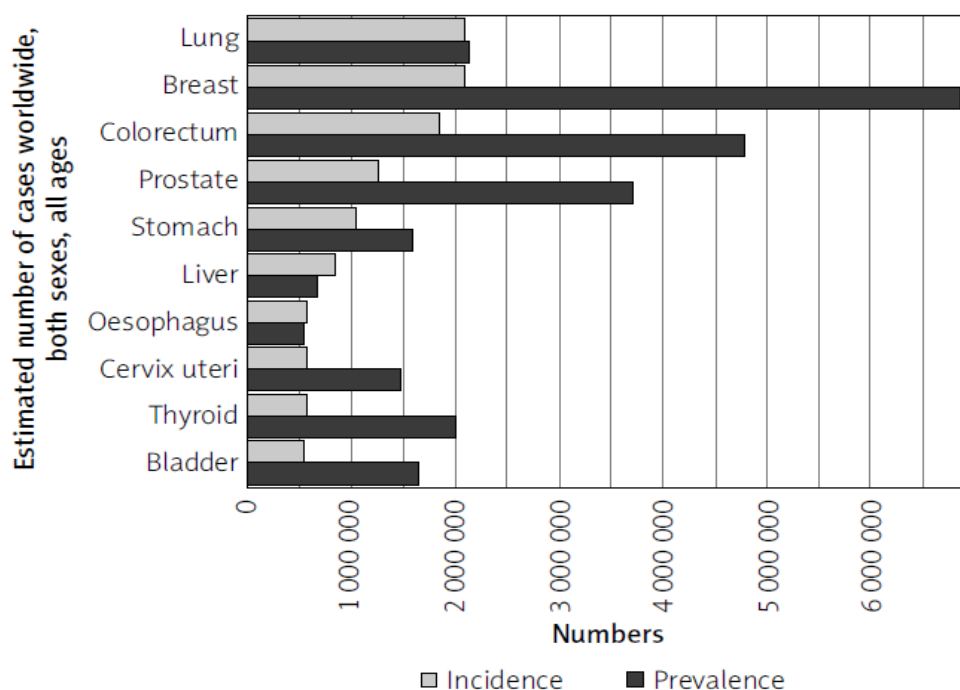
Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το ποσοστό πενταετούς επιβίωσης κυμαίνεται στο 19% και το αντίστοιχο της δεκαετούς επιβίωσης στο 15%. Παρόλα αυτά, τα συγκεκριμένα ποσοστά αντιπροσωπεύουν μια σημαντική βελτίωση στην θεραπεία του γαστρικού καρκίνου σε σύγκριση με την χρονική περίοδο 1971–1972. Επίσης οι Ασιάτες στις Ηνωμένες Πολιτείες φαίνεται να παρουσιάζουν καλύτερη πρόγνωση σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (ποσοστό 5ετούς επιβίωσης υψηλότερο κατά 12%), αφού διαγιγνώσκονται νωρίτερα, εξετάζονται περισσότεροι λεμφαδένες σε αυτούς εκ των οποίων οι περισσότεροι είναι θετικοί [20,21].

Ο στόμαχος επενδύεται από μια βλεννώδη μεμβράνη η οποία αποτελείται από κυλινδρικά κύτταρα και αδένες που είναι επιρρεπή σε φλεγμονή, γνωστή και ως γαστρίτιδα η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πεπτικά έλκη, και τελικά σε γαστρικό καρκίνο. Η κυριότερη αιτία είναι η καθυστερημένη διάγνωση της νόσου, η οποία γίνεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο [22].

1.2.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί τον πέμπτο συχνότερο καρκίνο παγκοσμίως (με περίπου ένα εκατομμύριο νέα περιστατικά το 2018) και τον έβδομο σε επιπολασμό, ενώ παράλληλα αποτελεί την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως [23,24] (Εικόνα 5). Διαγιγνώσκεται κυρίως στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ έχει βρεθεί ότι επισυμβαίνει σε μεγαλύτερη αναλογία στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες (αναλογία περίπου 2:1), με κορυφαία επίπτωση στην 7η δεκαετία στους άνδρες και αργότερα στις γυναίκες [25,26].

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 90, ο γαστρικός καρκίνος αποτελούσε την κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως από καρκίνο, ενώ φαίνεται ότι η θνητότητα είναι υψηλότερη στους άνδρες και ιδιαίτερα σε χώρες της Ανατολικής και Κεντρικής Ασίας καθώς και στην Λατινική Αμερική (όπως και η επίπτωση). Λόγω αυτών των ιστορικά χαμηλών ποσοστών επιβίωσης και των ελάχιστων θεραπευτικών επιλογών, ιδιαιτέρως στις αναπτυσσόμενες χώρες, η μείωση της επίπτωσης φαίνεται να αποτέλεσε καθοριστική αιτία για την περαιτέρω μείωση και της θνητότητας [27].



Εικόνα 5. Το γράφημα απεικονίζει την επίπτωση και τον επιπολασμό του γαστρικού καρκίνου παγκοσμίως σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και ανεταρτηώς φύλου [24].

Η επίπτωσή του γαστρικού καρκίνου έχει σημαντικά μειωθεί σε όλες τις χώρες και σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με ρυθμό που φτάνει το 2-7% το χρόνο. Ανάλογα έχουν μειωθεί και οι θάνατοι από τη νόσο, που στις ΗΠΑ έχουν ελαττωθεί στο 30% των αντίστοιχων θανάτων που συνέβαιναν τη δεκαετία του 1930. Η πρωτική πορεία της επίπτωσης φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική και αποδίδεται κατά κύριο λόγο στην βελτίωση των μεθόδων συντήρησης της τροφής με τη χρησιμοποίηση κατάψυξης, την αλλαγή των διαιτητικών συνηθειών και της αύξησης της κατανάλωσης φρούτων και φρέσκων λαχανικών, καθώς και την αποφυγή καπνιστών ή πικάντικων τροφών και της υπερβολικής κατανάλωσης αλατιού [27].

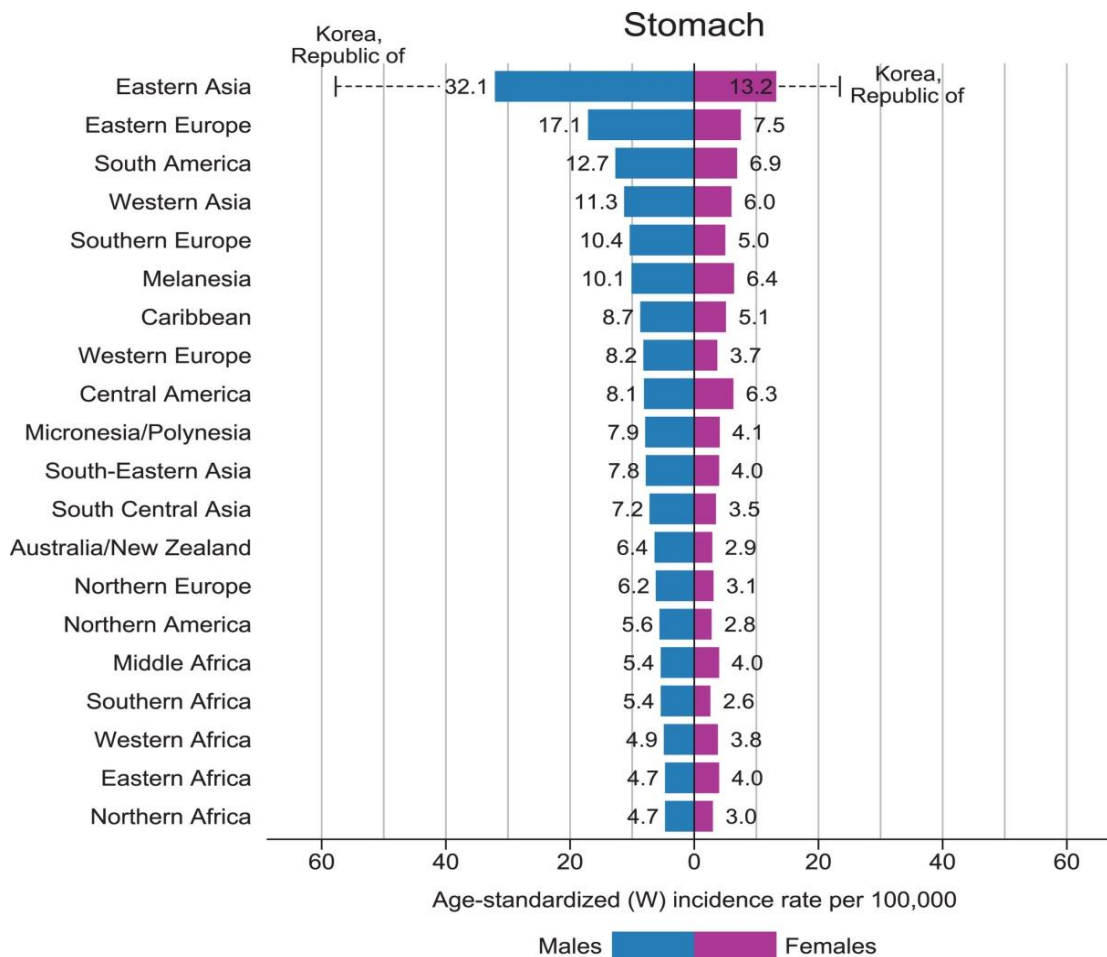
Την δεύτερη κυριότερη αιτία της μείωσης των περιστατικών γαστρικού καρκίνου αποτελεί η πρόληψη και η θεραπεία της λοίμωξης από *H. pylori* στην πλειοψηφία αναπτυσσόμενων

χωρών. Περίπου το 90% των περιστατικών των μη εντοπιζόμενων στην γαστρική καρδία καρκίνων αποδίδονται στο *H. pylori*, γεγονός που εξηγεί το ότι η μείωση της επίπτωσης του συγκεκριμένου υπότυπου γαστρικού καρκίνου έγινε παράλληλα με τη μείωση του ποσοστού λοίμωξης. Εν τω μεταξύ, κατά την ίδια περίοδο οι γαστρικοί καρκίνοι της καρδίας αυξήθηκαν κατά 7 φορές, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες [19].

Τέλος, φαίνεται ότι ο γαστρικός καρκίνος που δεν εντοπίζεται στην καρδία του στομάχου είναι περισσότερο συχνός έναντι των όγκων που εντοπίζονται στην γαστρική καρδία. με τις περισσότερες χώρες να αναφέρουν λόγο επίπτωσης 2:1 με τριπλάσια συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες έναντι των γυναικών [28]. Ενδιαφέρον επιδημιολογικό χαρακτηριστικό του καρκίνου του στομάχου, είναι η πρόσφατα παρατηρηθείσα αύξηση της αναλογίας των καρκίνων της καρδιοοισοφαγικής συμβολής σε σχέση με τους περιφερικούς καρκίνους του οργάνου παγκοσμίως και ιδιαίτερα σε εύρωστες χώρες με χαμηλό ρυθμό επίπτωσης. Το γεγονός αυτό είναι επιβεβαιωμένο από αρκετές πρόσφατες μελέτες, τόσο στις ΗΠΑ όσο και στη Ευρώπη και αποκτά ιδιαίτερη σημασία, εξαιτίας του γεγονότος ότι οι καρκίνοι της περιοχής αυτής του στομάχου χαρακτηρίζονται από χειρότερη πρόγνωση, ενώ και η χειρουργική τους θεραπεία είναι αφενός τεχνικά δυσκολότερη, αφετέρου συνοδεύεται από υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα. Αιτιολογικοί παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με τη μεταστροφή αυτή, είναι η παχυσαρκία, η αυξημένη κατανάλωση θερμίδων, η αυξημένη επίπτωση γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και το κάπνισμα, χωρίς κάποιο από τα ανωτέρω να είναι βέβαιο και μάλλον η παθογένεια αυτής της νόσου είναι διαφορετική από τον περιφερικό καρκίνο. Η συσχέτιση των παραγόντων αυτών με τον καρκίνο της καρδιοοισοφαγικής συμβολής πάντως είναι πολύ λιγότερο ισχυρή από την αντίστοιχη με το αδενοκαρκίνωμα του κάτω τριτημορίου του οισοφάγου [24].

1.2.2 ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ

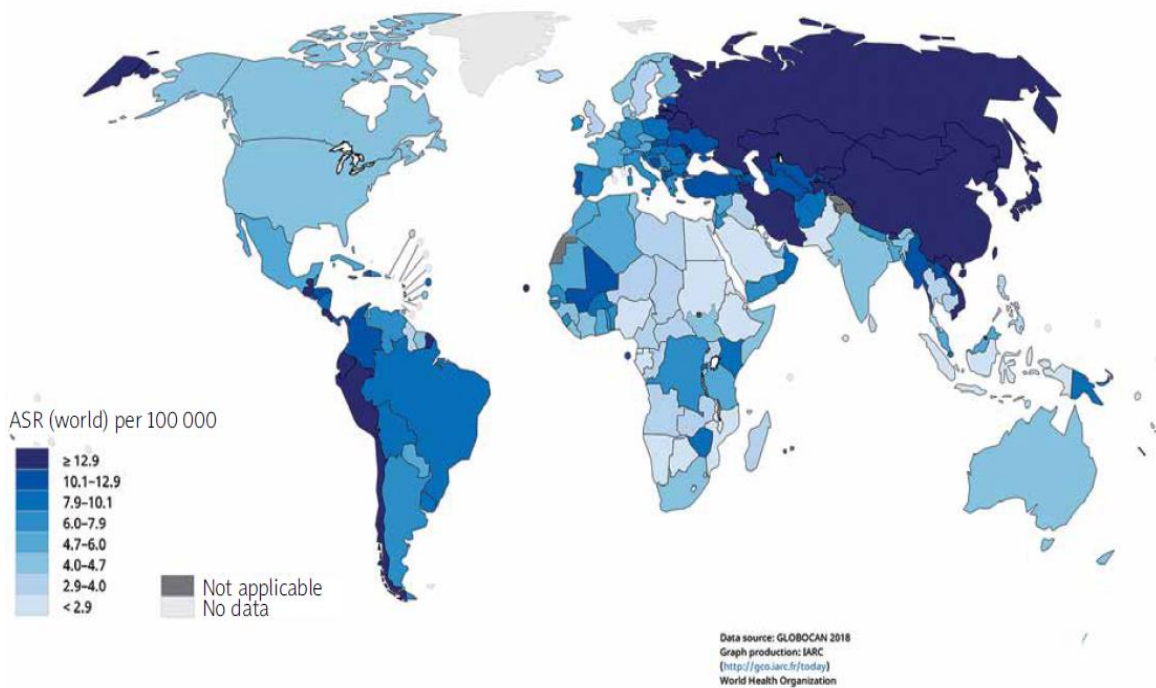
Η διαφορά στην επίπτωση και στον αριθμό των θανάτων από τη συγκεκριμένη νόσο, αναδεικνύει ένα από τα ιδιαίτερα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου του στομάχου, που είναι η μεγάλη ποικιλομορφία στη γεωγραφική του κατανομή. Η μεγαλύτερη επίπτωση ανευρίσκεται στην Ιαπωνία και στις χώρες της Ανατολικής Ασίας, στη Νότια Αμερική, στην Ανατολική Ευρώπη, καθώς και σε περιοχές της Μέσης Ανατολής [24,29] (Εικόνα 5, Εικόνα 6).



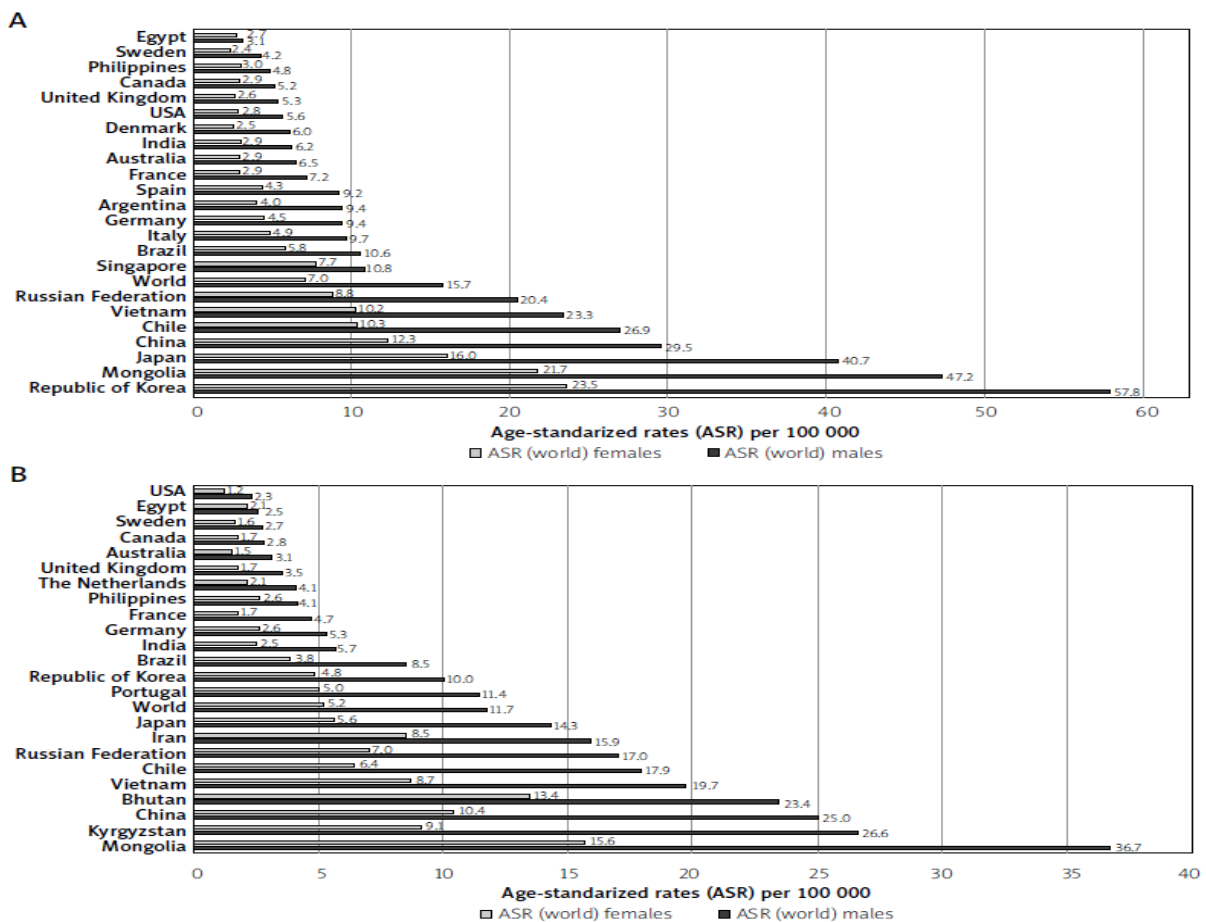
Εικόνα 6. Ραβδόγραμμα των κατά γεωγραφική περιοχή συχνοτήτων της επίπτωσης σε συχνότητες προτυποποιημένες κατά ηλικία και κατά φύλο για το 2018. Πηγή: GLOBOCAN 2018 [23].

Επίσης, άλλο ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό είναι ότι η επίπτωση του καρκίνου στομάχου στους ανθρώπους που μεταναστεύουν εναρμονίζεται σταδιακά με την αντίστοιχη της χώρας όπου εγκαθίστανται, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της σημαντικής επίδρασης των περιβαλλοντικών παραγόντων στην παθογένεση της νόσου. Επίσης, σημαντικές είναι οι διαφορές στην επίπτωση και στη θνησιμότητα μεταξύ των διαφόρων φυλετικών ομάδων αλλά και ατόμων διαφορετικού φύλου, καθώς οι άνδρες νοσούν δύο φορές συχνότερα από τις γυναίκες (**Εικόνα 7**) [30].

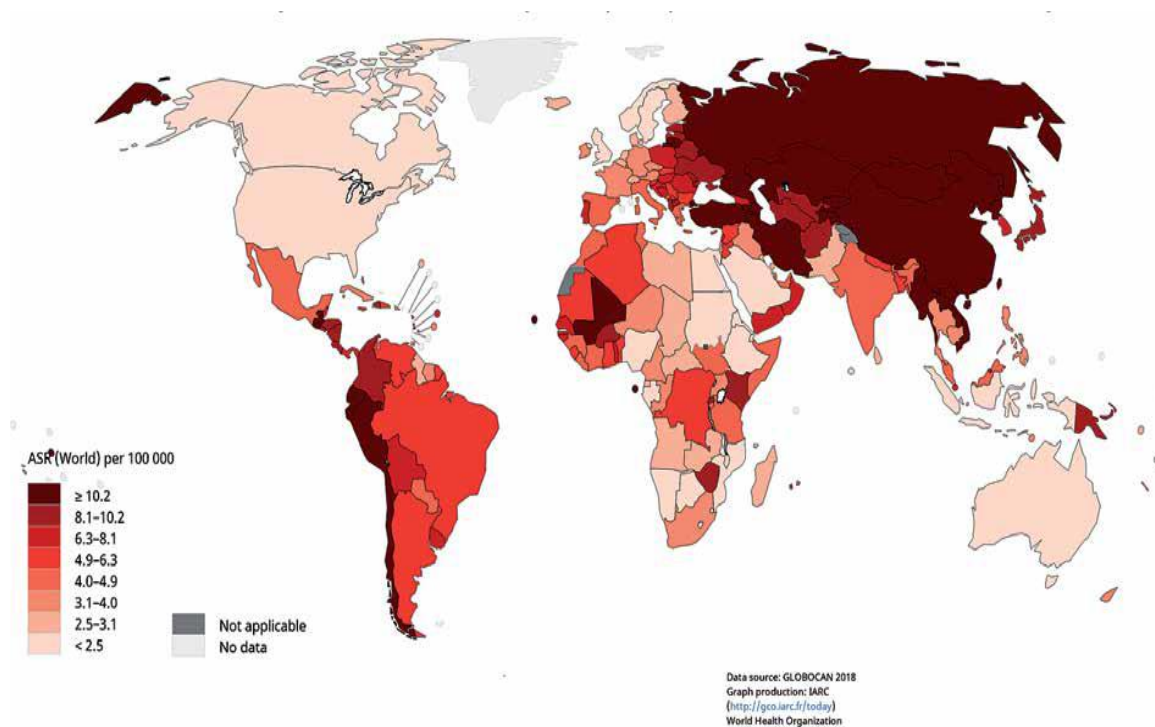
Η θνητότητα από γαστρικό καρκίνο είναι υψηλότερη στους άνδρες και ιδιαίτερα στις περιοχές που παρουσιάζουν και υψηλές τιμές επίπτωσης (ανατολική και κεντρική Ασία). Στους άνδρες, ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε 10 κράτη παγκοσμίως, ενώ αντίστοιχα στις γυναίκες αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο σε 4 κράτη (**Εικόνα 8, Εικόνα 9**).



Εικόνα 7. Ο χάρτης των υπολογιζόμενων-τυποποιημένων κατά ηλικία ρυθμών επίπτωσης του γαστρικού καρκίνου παγκοσμίως το 2018 σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ανεξαρτήτως φύλου [24].



Εικόνα 8A. Οι εκτιμώμενοι τυποποιημένοι κατά ηλικία ρυθμοί επίπτωσης ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας παγκοσμίως για τον γαστρικό καρκίνο το 2018. **B.** Οι εκτιμώμενοι τυποποιημένοι κατά ηλικία ρυθμοί θνητότητας [24].



Εικόνα 9. Ο χάρτης των υπολογιζόμενων-τυποποιημένων κατά ηλικία ρυθμών θνησιμότητας του γαστρικού καρκίνου παγκοσμίως το 2018 σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ανεξαρτήτως φύλου [24].

Από άποψη επιδημιολογίας πολύ σημαντική είναι επίσης η διαφορετική βιολογική του συμπεριφορά και η συνακόλουθη καλύτερη πρόγνωση, που έχει αποδειχθεί επανειλημμένως, μέσω σημαντικού αριθμού μελετών, στην Ιαπωνία. Η καλύτερη και λεπτομερέστερη σταδιοποίηση, η εφαρμογή και καθιέρωση ενδοσκοπικών μεθόδων ως δοκιμασιών διαλογής (screening tests) μαζικού ελέγχου του πληθυσμού, η ανίχνευση καρκίνων σε πρωιμότερο στάδιο και ο λεπτομερέστερος λεμφαδενικός καθαρισμός που συστηματικά έχει καθιερωθεί στη χειρουργική θεραπεία, φαίνεται να αποτελούν τους ουσιαστικούς παράγοντες για την ευνοϊκότερη πρόγνωση του καρκίνου του στομάχου στην Ιαπωνία. Σε χώρες όπου απαντάται ενδημική εμφάνιση της νόσου, όπως για παράδειγμα στην Ιαπωνία, η κλινική υποψία είναι μεγάλη και η διάγνωση γίνεται σε πρωιμότερα στάδια. Πράγματι, στην Ιαπωνία το 30% των ασθενών διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο έναντι 10% στις ΗΠΑ, με αποτέλεσμα η πρόγνωση να είναι συγκριτικά καλύτερη [31].

1.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Το 95% των γαστρικών καρκίνων είναι αδενοκαρκινώματα ακολουθούμενα από τα γαστρικά λεμφώματα. Τα αδενοκαρκινώματα διακρίνονται σε αυτά της γαστρικής καρδιάς και σε αυτά που δεν ανήκουν σε αυτή την ανατομική περιοχή. Τα μη καρδιακά-αδενοκαρκινώματα οφείλονται τόσο σε χρόνια γαστρίτιδα όσο και σε φλεγμονή του στομάχου η οποία μπορεί να προκληθεί από μια πλειάδα περιβαλλοντικών παραγόντων. Η παθογένεση καρκινωμάτων της καρδιάς παρότι ακόμα παραμένει αδιευκρίνιστη αποδίδεται είτε στην γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (GERD) είτε σε ατροφική γαστρίτιδα από *H. pylori* [32].

Συγκεκριμένοι προδιαθεσικοί παράγοντες έχουν αναγνωριστεί ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του στομάχου (Πίνακας 1).

Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου
<i>Επίκτητοι παράγοντες</i>
1. Διατροφικοί
Ακατάλληλες συνθήκες διατήρησης της τροφής
Αυξημένη κατανάλωση αλατιού
Αυξημένη συγκέντρωση νιτροζαμινών
Καπνιστές, πικάντικες τροφές
Χαμηλή πρόσληψη βιταμινών A και C
2. Κάπνισμα
3. Λοίμωξη με <i>H. pylori</i>
4. Προηγηθείσα γαστρική χειρουργική για πεπτικό έλκος
5. Ακτινοβολία
6. Epstein-Barr ιός
7. Εργασιακοί
Βιομηχανία ελαστικών
Λιθανθρακόπισσα
<i>Γενετικοί παράγοντες</i>
1. Ομάδα αίματος A
2. Κακοήθης αναιμία
3. Οικογενειακό ιστορικό
4. HNPCC
5. Σύνδρομο Li-Fraumeni

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στομάχου [6].

1.3.1 ΕΠΙΚΤΗΤΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.3.1.1 ΔΙΑΙΤΑ

- **Αλάτι** : Η υπόθεση ότι η αυξημένη κατανάλωση άλατος αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου διατυπώθηκε για πρώτη φορά το 1965. Από τα μέχρι τώρα στοιχεία φαίνεται πως η πρόσληψη άλατος σε μεγάλες δόσεις συνδυάζεται με κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου. Ο πιθανότερος μηχανισμός είναι μέσω της ανάπτυξης ατροφικής γαστρίτιδας. Επίσης, η κατανάλωση τροφών που περιέχουν αλάτι φάνηκε ότι αυξάνει τις πιθανότητες μόλυνσης από το *H. pylori* [33]. Οι Ιάπωνες, των οποίων η διαίτα είναι πλούσια σε αλάτι παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά γαστρικού καρκίνου, ενώ οι μετανάστες στις Ηνωμένες Πολιτείες που εξομοίωσαν και υιοθέτησαν τον Δυτικό τρόπο ζωής παρουσίασαν αντίστοιχα χαμηλότερα ποσοστά.
- **Νιτρώδη και νιτρικά άλατα** : Ο ανθρώπινος οργανισμός είναι εκτεθειμένος σε τέτοιου είδους συστατικά μέσω της κατανάλωσης φρούτων και συντηρημένων τροφίμων (όπως παστά και καπνιστά κρέατα) καθώς και τηγανητών ψαριών και αλκοόλ. Αυτές οι τροφές σχετίζονται με προκαρκινικές αλλοιώσεις και είναι δυνατόν να μετατραπούν από συγκεκριμένα βακτήρια, όπως το *Helicobacter Pylori*, σε συστατικά που έχει βρεθεί ότι προκαλούν καρκίνο στομάχου σε πειραματικά πρότυπα. Επίσης, το κόκκινο κρέας είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε κορεσμένα λίπη και φτωχό σε προστατευτικά λίπη (όπως τα ωμεγα-3 λιπαρά οξέα), γεγονός που συμβάλει στην διαδικασία φλεγμονής και στην καρκινογένεση [34].
- **Φρέσκα φρούτα- λαχανικά** : Η κατανάλωσή τους μειώνει κατά 30-40% τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου. Έτσι, δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες, φρούτα, λαχανικά, μικροστοιχεία (Se, Zn, Fe, Mg), Βιταμίνη A και D καθώς και αντιοξειδωτικά, έχει αποδειχθεί ότι ασκούν προστατευτική δράση [35].

1.3.1.2 ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του στομάχου. Σε πολλές από αυτές, φάνηκε ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου σημαντικά μέχρι 40% σε άτομα που είναι ήδη καπνιστές ή ξεκίνησαν

πρόσφατα να καπνίζουν, ενώ σε βαρείς καπνιστές ο κίνδυνος αυξάνει κατά 82%. Αυτού του τύπου οι καρκίνοι παρουσιάζονται κυρίως στο ανώτερο μέρος του στομάχου, πλησίον του οισοφάγου [36].

1.3.1.3 ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑ

Η χρήση οινοπνευματωδών έχει φανεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου αλλά η ποσότητα αλκοόλ που ευθύνεται για την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου παραμένει ακαθόριστη. Παρόλα αυτά για τους βαρείς πότες διαπιστώθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση της κατανάλωσης οινοπνευματωδών με τον καρκίνο στομάχου [37]. Είναι γνωστό ότι το οινόπνευμα ερεθίζει και διαβρώνει τις στιβάδες του στομάχου με αποτέλεσμα την πρόκληση γαστρίτιδας, η οποία αποτελεί προπομπό του καρκίνου στομάχου [38,39].

1.3.1.4 ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί προδιαθεσιακό παράγοντα ανάπτυξης γαστρικού αδενοκαρκινώματος [40]. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, το υπερβολικό σωματικό βάρος (οριζόμενο ως BMI ≥ 25 kg/m²) σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου και η συσχέτιση αυτή ακολουθεί γραμμική σχέση. Μια πιθανή εξήγηση για το παραπάνω φαινόμενο είναι η θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ) η οποία με την σειρά της αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης καρκίνου του στομάχου [41].

1.3.1.5 ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας κατατάσσει το *Helicobacter pylori* στην πρώτη ομάδα των καρκινογόνων γεγονός που οριστικοποιεί την υπόθεση ότι αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Το 2005, απονεμήθηκε το βραβείο Nobel στους Αυστραλούς επιστήμονες Barry Marshall και Robin Warren για την ανακάλυψη του *H.pylori*. Με την καθοριστική συμβολή των εργασιών των είναι γνωστό σήμερα ότι πάνω από 80% των γαστρικών ελκών προκαλείται από το *H.pylori* [42].

Ο ρόλος του ελικοβακτηριδίου στην πρόκληση βλεννογονικής βλάβης και στην επακόλουθη ανάπτυξη χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας είναι καλά τεκμηριωμένος και μάλιστα έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο (ιδιαίτερος εντερικού τύπου καρκινωμάτων) κατά 5.9 φορές 10 χρόνια μετά από την πρωτολοίμωξη [17]. Ο ακριβής

μηχανισμός με τον οποίο το *H. Pylori* συσχετίζεται με τον καρκίνο του στόμαχου δεν είναι μετακριβωμένος και υπάρχουν πολλές υποθέσεις. Είναι γνωστό ότι το *H. Pylori* αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα για την εμφάνιση χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας, η οποία με τη σειρά της προκαλεί ελάττωση της οξύτητας του γαστρικού περιεχομένου, προάγοντας την εντερική μεταπλασία και δυσπλασία [43]. Επιπρόσθετα, ο υπότυπος CagA του *H.pylori*, φαίνεται να σχετίζεται με ελαφρά μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με άλλους υποτύπους [44]. Πολλές γενωμικές μελέτες αλληλούχισης και μετα-γενωμικές αναλύσεις αποκάλυψαν μια μεγάλη περίοδο συνεξέλιξης και συμβιωτικής σχέσης του συγκεκριμένου με τον ανθρώπινο ξενιστή, γεγονός που θέτει σε αμφισβήτηση την πρόσφατη καμπάνια εξάλειψής του. Σε πολλές χώρες, όπως η Ινδία, που παρουσιάζουν υψηλό ποσοστό λοίμωξης από *H.pylori* η επίπτωση του γαστρικού καρκίνου είναι χαμηλή.

Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι ενώ το ελικοβακτηρίδιο αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου, παράλληλα έχει προστατευτική δράση έναντι της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης και του οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος. Αυτό συμβαίνει επειδή το βακτήριο προάγει την γαστρίτιδα του σώματος του στομάχου, ενώ αντίθετα μειώνει την έκκριση γαστρικού οξέος στην καρδιά του στομάχου, ελαττώνοντας με τον τρόπο αυτό την γαστρίτιδα του οισοφάγου με αποτέλεσμα να μειώνει την φλεγμονή σε αυτή την περιοχή και να προστατεύει την συγκεκριμένη ανατομική περιοχή έναντι της καρκινογένεσης.

Όλοι οι ασθενείς που έχουν *H.pylori* δεν αναπτύσσουν καρκίνο του στομάχου. Μόνο το 2% θα παρουσιάσει καρκίνο στομάχου καθώς θεωρείται αναγκαία η επίδραση και άλλων παραγόντων [29]. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο σύμφωνα με τις οδηγίες του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ, δεν συνιστάται επί του παρόντος, προφυλακτική θεραπεία εκρίζωσης του ελικοβακτηριδίου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, με μόνη ένδειξη την προφύλαξη έναντι ανάπτυξης καρκίνου μελλοντικά.

1.3.1.6 ΙΟΣ EPSTEIN-BARR

Ο EBV έχει συσχετιστεί με πολλές νεοπλασίες και κυρίως με το ρινοφαρυγγικό καρκίνωμα. Σε μελέτες διαπιστώθηκε παρουσία του ιού σε καρκινικά κύτταρα ασθενών με καρκίνο του στομάχου. Αξιοσημείωτο είναι ότι τα κύτταρα είχαν ιστολογική μορφή όμοια με αυτή του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος [45]. Με τον τρόπο αυτό υπολογίστηκε ότι 5-10% των γαστρικών καρκινωμάτων παγκοσμίως οφείλονται στον EBV. Αυτού του τύπου τα καρκινώματα παρουσιάζουν διακριτά χαρακτηριστικά στα οποία περιλαμβάνονται: η διάχυτου τύπου ιστολογική εμφάνιση, η επικράτηση τους στον ανδρικό πληθυσμό, η

εντόπιση τους κυρίως στην καρδιά του στομάχου και σε μετεγχειρητικά γαστρικά κολοβώματα και η λεμφοκυτταρική διήθηση [46,47].

1.3.1.7 ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο κίνδυνος απομακρυσμένου καρκίνου του στομάχου εμφανίζεται διπλάσιος σε πληθυσμούς χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης οι οποίοι παρουσιάζουν επίσης χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Αντιθέτως, οι όγκοι που εντοπίζονται στον εγγύς στόμαχο σχετίζονται με υψηλότερες κοινωνικοοικονομικά τάξεις [48]. Επίσης, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο σχετίζεται στενά με μειωμένο κίνδυνο για ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου και ιδιαίτερα για καρκινώματα της καρδιάς του στομάχου [49]. Τα υψηλά ποσοστά λοίμωξης από *H.pylori* καθώς και η μειωμένη πρόσβαση σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά φαίνεται να συνδέουν το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο με τον υψηλό κίνδυνο για γαστρικό καρκίνο [50].

1.3.1.8 ΕΓΧΕΙΡΗΣΕΙΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Σύμφωνα με μελέτες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαστρικού καρκινώματος μετά από χειρουργική επέμβαση στην περιοχή του στομάχου, με τον κίνδυνο να είναι αρκετά αυξημένος μετά την παρέλευση 15-20 χρόνων και να αυξάνεται προϊόντος του χρόνου [51,52]. Ο κίνδυνος μεταρτάται από τον λόγο που έγινε το αρχικό χειρουργείο καθώς και από τον τύπο του χειρουργείου. Η τύπου Billroth II γαστρονηστιδοστομία παρουσιάζει μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με την Billroth I γαστροδωδεκαδακτυλοστομία [53]. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της αρχικής χειρουργικής παρέμβασης για καλοήγη νόσο και της ανάπτυξης γαστρικού καρκινώματος είναι περίπου τα 30 έτη, ενώ όταν το αρχικό χειρουργείο αφορά προηγηθέν γαστρικό καρκίνωμα ο μέσος όρος του χρόνου υποτροπής είναι τα 12 έτη [54].

1.3.1.9 ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑ

Η τακτική παρακολούθηση των επιζώντων των εκρήξεων στην Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι καθιέρωσε την ακτινοβολία ως παράγοντα κινδύνου για τον γαστρικό καρκίνο [55]. Οι επιζώντες κακοηθειών της παιδικής ηλικίας έχουν 4.6 μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη γαστρεντερικών καρκίνων σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ο κίνδυνος

φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε επιζώντες που είχαν υποβληθεί σε ακτινοβολία στην κοιλιακή χώρα. Παρόλα αυτά ακόμα και οι επιζώντες που δεν εκτέθηκαν σε ακτινοβολία έχουν επίσης υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη κακοηθειών [56]. Μελέτες ασθενών με ιστορικό είτε non-Hodgkin λεμφώματος και είτε καρκίνο όρχεως που υπεβλήθησαν σε υποδιαφραγματική ακτινοθεραπεία έδειξαν ότι ο κίνδυνος γαστρικού καρκίνου αυξάνεται αναλόγως της δόσης [57,58].

1.3.2 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.3.2.1 ΟΜΑΔΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Ο ρόλος των επίκτητων γενετικών παραγόντων μελετήθηκε αρχικά στα πλαίσια των ομάδων αίματος και των παραγόντων καθορισμού της χρόνιας γαστρίτιδας. Η σχέση μεταξύ του γαστρικού καρκίνου και της ομάδας αίματος A αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1953, από τον Aird και τους συνεργάτες του, όπου διαπιστώθηκε ότι άτομα με ομάδα αίματος A παρουσιάζουν 20% μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ομάδες [59]. Επίσης, σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα διαπιστώθηκαν υψηλά ποσοστά εμφάνισης κακοήθους αναιμίας η οποία σχετιζόταν με διάχυτου τύπου γαστρικό καρκίνο. Μια μεγάλη προοπτική μελέτη που έλαβε χώρα στην Σκανδιναβία, επιβεβαίωσε ότι η ομάδα αίματος A σχετίζεται με υψηλά ποσοστά γαστρικού καρκίνου, ενώ η ομάδα αίματος 0 σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά παρουσίας γαστρικού έλκους [60].

1.3.2.2 ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ

Η οικογενειακή προδιάθεση έχει επιβεβαιωθεί επανειλημμένως ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου. Αυτό πιθανώς να σχετίζεται με την παρουσία του *H.pylori* καθώς και χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας σε αυτές τις οικογένειες [61]. Επίσης, ο καρκίνος του στομάχου έχει συσχετιστεί και με πολλά σύνδρομα: όπως το σύνδρομο HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), το σύνδρομο οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (FAP), το σύνδρομο L-Fraumeni, τον κληρονομικό διάχυτο γαστρικό καρκίνο (HDGC), το σύνδρομο γαστρικού αδενοκαρκινώματος και εγγύς πολυποδίασης του στομάχου (GAPPS) και το σύνδρομο Peutz-Jeghers. Οι σημειακές μεταλλάξεις στον επαγωγέα του γονιδίου *APC* αποτελούν οδηγό αυτών των διαταραχών [62,63].

Ο κληρονομούμενος διάχυτου τύπου καρκίνος στομάχου (HDGC) αποτελεί ένα εξαιρετικά διηθητικό τύπο καρκίνου, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την καθυστέρηση στην διάγνωση και την κακή πρόγνωση. Αυτού του τύπου ο καρκίνος στομάχου παρουσιάζει έναν αυτοσωμικά επικρατούντα τρόπο μεταβίβασης με υψηλή διεισδυτικότητα, ενώ οι ασθενείς τον εμφανίζουν σε πρώιμη ηλικία (38 έτη). Διάφορες χρωμοσωμικές μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στο 30-50% συγγενών των ασθενών οι οποίες όμως δεν εντοπίζονται σε μια γενετική θέση αλλά σε διαφορετικά εξώνια. Το ερέθισμα και ο μοριακός μηχανισμός με τον οποίο και το δεύτερο αλληλόμορφο γονίδιο της E-cadherin (*CDH1*) απενεργοποιείται, με αποτέλεσμα τα νεοπλασματικά κύτταρα να διεισδύουν κάτω από τις στιβάδες του στομάχου και να μεθίστανται, παρουσιάζει μεγάλη ποικιλομορφία και συμπεριλαμβάνει διαφορετικές οδούς. Επίσης η απώλεια της *CDH1* σχετίζεται και με άλλες κακοήθειες όπως τον λοβιακό καρκίνο μαστού, τον καρκίνο προστάτη και τον κολοορθικό καρκίνο [62].

Παρόμοια, το σύνδρομο οικογενούς αδενωματοδούς πολυποδίασης (FAP), που αποτελεί την συχνότερη μορφή οικογενούς καρκίνου εντερικού και γαστρικού καρκίνου, οφείλεται μια αυτοσωμικά επικρατούσα προδιάθεση για δημιουργία αδενωματοδών πολυπόδων προερχόμενους από μεταλλάξεις στο *APC* γονίδιο. Παρόλα αυτά ο κίνδυνος ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου ανάμεσα σε αυτούς τους ασθενείς είναι λιγότερο από 1%, γεγονός που δείχνει ότι ο περιβαλλοντικός παράγοντας είναι απαραίτητος προκειμένου να μεταπέσουν οι πολύποδες σε αδενοκαρκινώματα [63].

Όλες οι παραπάνω γενετικές μεταβλητές ευθύνονται για το 1-3% των περιστατικών του γαστρικού καρκίνου. Η ισχυρή επίδραση που ασκεί το περιβάλλον θεωρείται ο κυριότερος παράγοντας στην μεταβλητότητα της επίπτωσης του καρκίνου στομάχου ανά περιοχή [27].

1.3.2.3 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Πολλοί πολυμορφισμοί έχουν συσχετιστεί με καρκίνο του στομάχου όπως του γονιδίου της ιντερλευκίνης-1B (*IL-1B*), η οποία μπορεί να επηρεάσει το κλινικό αποτέλεσμα της λοίμωξης από *H.pylori* επειδή υπερεκφράζεται κατά την λοίμωξη, έχει προφλεγμονώδη δράση και αποτελεί επίσης τον κυριότερο παράγοντα αναστολής του υδροχλωρικού οξέος [64]. Επίσης, πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της ιντερφερόνης-γ σχετίζονται με υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης από το *H.pylori* (ιδιαίτερος σε πληθυσμούς της Αφρικανικής ηπείρου) [65]. Επιπρόσθετα, πολυμορφισμοί στα γονίδια των ιντερλευκικών *IL-17* και *IL-10*, ιδιαίτερα κοινοί στους Ασιατικούς πληθυσμούς, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού νεοπλάσματος. Αντιστοίχως, πολυμορφισμοί της

μεθυλενοτετραϋδροφολικής αναγωγής (MTHF) σε πληθυσμούς της ανατολικής Ασίας έχουν επίσης συσχετιστεί με καρκίνο του στομάχου [66].

1.3.2.4 ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η κακοήθης αναιμία, η οποία είναι αποτέλεσμα της αυτοάνοσης χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας που πλήττει την ΑΤΡαση αντλία των γαστρικών τοιχωματικών κυττάρων, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιθηλιακού τύπου καρκίνου. ο κίνδυνος αυτός μεταρτάται βέβαια και από την διάρκεια της νόσου και από την γεωγραφία αυτής [67]. Επιπρόσθετα, η κακοήθης αναιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκινοειδούς ως αποτέλεσμα της παρατεταμένης αχλωρυδίας λόγω της απώλειας τοιχωματικών κυττάρων και της αντισταθμιστικής υπεργαστριναιμίας και υπερπλασίας των αργυρόφιλων κυττάρων. Αντίθετα, η ιατρογενής αχλωρυδία (λόγω χρήσης ανταγωνιστών υποδοχέων ισταμίνης ή αναστολέων αντλίας πρωτονίων) δεν έχει αποδειχθεί να σχετίζεται με κίνδυνο καρκινογένεσης.

1.4 ΜΟΡΙΑΚΗ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

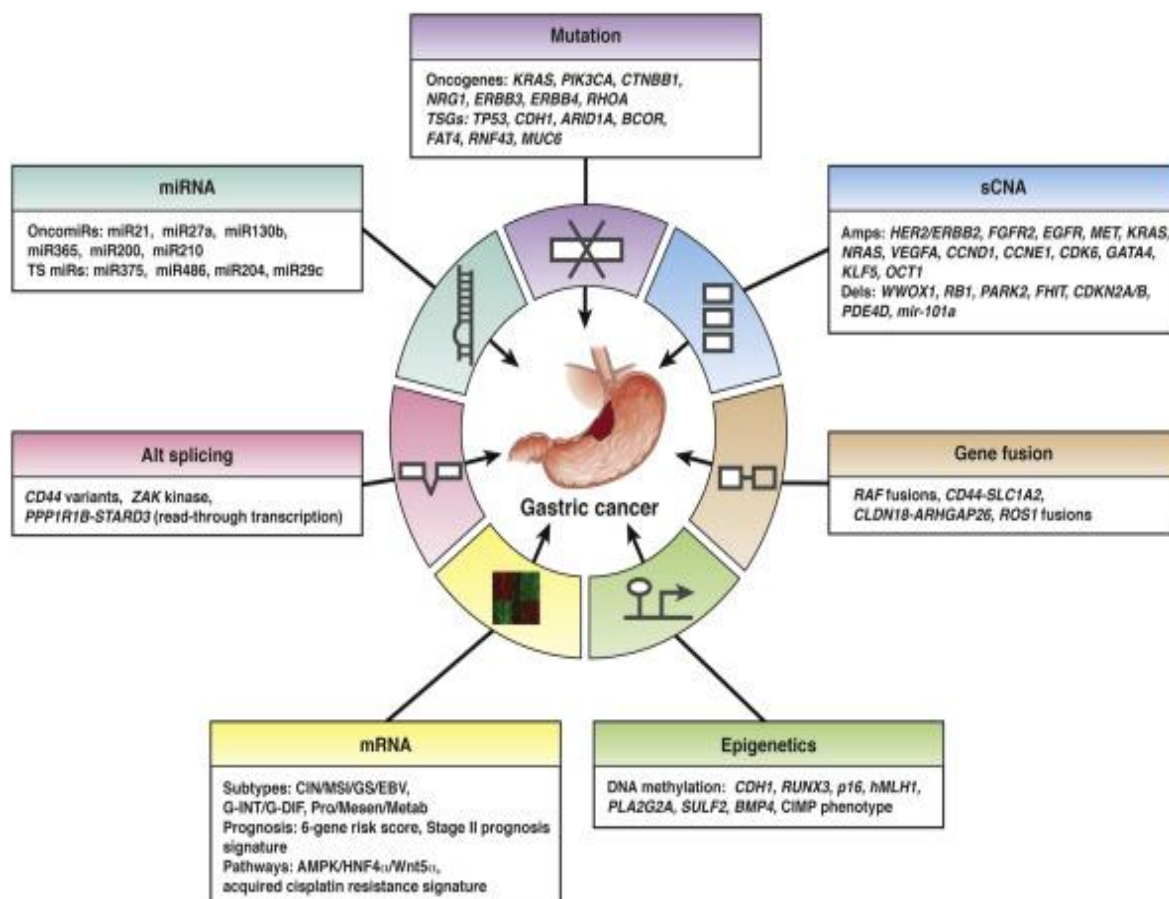
Όπως αναφέρεται και παρακάτω η ταξινόμηση κατά Lauren είναι η πλέον διαδεδομένη αφού συνδυάζει μορφολογικά στοιχεία με δεδομένα της βιολογικής συμπεριφοράς των νεοπλασματικών κυττάρων. Σύμφωνα με αυτήν, το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου διακρίνεται σε δύο τύπους, τον εντερικό και το διάχυτο, οι οποίοι παρουσιάζουν διαφορετική μορφολογική παρουσία, παθογένεση και γενετικό προφίλ. **Ο εντερικός τύπος** χαρακτηρίζεται από καλά διαφοροποιημένα κύτταρα που έχουν την τάση να σχηματίζουν αδένες ή νησίδια. Κύριο στοιχείο της βιολογικής συμπεριφοράς του είναι η διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση του συνδετικού υποστρώματος. Ανευρίσκεται σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς, είναι συνήθως σποραδικός και σχετίζεται με περιβαλλοντικούς παράγοντες (δίαιτα, κάπνισμα και κατανάλωση αλκοόλ) ενώ έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια [68]. Συνδέεται στενά με τη μόλυνση από το *H.pylori* και όπως προαναφέραμε μέχρι την εμφάνιση του αδενοκαρκινώματος υφίσταται μια μεγάλη προκαρκινική περίοδος αποτελούμενη από τα στάδια της χρόνιας ενεργού μη ατροφικής γαστρίτιδας - της πολυεστιακής ατροφικής γαστρίτιδας, - της εντερικής μεταπλασίας και της δυσπλασίας (**Εικόνα 11**) [69]. Αυτή η πολυσταδιακή προκαρκινική αλληλουχία χαρακτηρίζεται από μια συσσώρευση γενετικών και επιγενετικών αλλαγών. Πολλά ογκογονίδια υπερεκφράζονται σε αρκετά στάδια της γαστρικής καρκινογένεσης. Παραθέτουμε βιβλιογραφικά δεδομένα για μερικά μόρια, τα οποία έχει αποδειχθεί ότι συνδέονται άρρηκτα με την ανάπτυξη του εντερικού τύπου-γαστρικού καρκίνου :

- Μεταλλάξεις του *K-ras* γονιδίου είναι παρούσες σε διηθητικούς καρκίνους καθώς και στα στάδια της δυσπλασίας και της εντερικής μεταπλασίας [70].
- Συμμετοχή του *c-met* ογκογονιδίου το οποίο κωδικοποιεί τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ηπατοκυττάρων. Στην μεταγραφική ρύθμιση του *c-met* σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το *H. pylori* το οποίο παράγει την εκτελεστική πρωτεΐνη CagA η οποία καθορίζει την μεταγωγή σήματος του *c-met* [71].
- Περίπου 50% των περιστατικών του εντερικού τύπου γαστρικού καρκίνου παρουσιάζουν μεταλλάξεις σε γονίδια τα οποία λειτουργούν ως

ογκοκατασταλτικά και στα οποία περιλαμβάνονται τα *TP53*, *TP73*, *APC* (adenomatous polyposis coli), *TFF* (trefoil factor family), *DCC* (deleted in colon cancer), και *FHIT* (fragile histidine triad) [72-76]. Οι περισσότερες μεταλλάξεις σε αυτά αφορούν απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH) και απώλειας της κατασταλτικής τους δράσης.

- Τα μόρια ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου Cyclin E και Cyclin dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B, p27) αποτελούν δύο σημαντικά μόρια της G1/S μετάβασης του κυτταρικού κύκλου. Έχει παρατηρηθεί υπερέκφραση της Cyclin E σε πολλά γαστρικά καρκινώματα, ενώ μπορεί να αποτελέσει δείκτη κακοήθους μετασχηματισμού και επιθετικότητας του όγκου στο στάδιο της δυσπλασίας [77,78]. Επίσης μειωμένη έκφραση του CDKN1B σχετίζεται επίσης με δυσμενή πρόγνωση του διηθητικού καρκίνου του στομάχου και με αυξημένη ευαισθησία [79].
- **Επιγενετικά γεγονότα** : Παράδειγμα αποτελεί η μεθυλίωση γονιδιακών επαγωγέων, η οποία μπορεί να καταστείλει την έκφραση ορισμένων γονιδίων όπως του *CDHI* (της E-cadherine) στους εντερικού τύπου καρκίνους [80]. Δεδομένα δείχνουν ότι συνδέεται με την μόλυνση από το *H. pylori* infection [81] και με αυξημένο κίνδυνο για διηθητικό καρκίνωμα του στομάχου. Γενικότερα φαίνεται ότι η υπερμεθυλίωση του DNA αποτελεί πρόδρομο της ανάπτυξης όγκων.
- **Οδός μεταγωγής σήματος Wnt/Beta-catenin** : Η μετάλλαξη της β-κατενίνης αποτελεί συχνή αιτία ενεργοποίησης του Wnt μονοπατιού στον καρκίνο του στομάχου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η β-κατενίνη είναι συνδεδεμένη με πρωτεϊνικά συμπλέγματα της κυτταρικής μεμβράνης, τα οποία εμπλέκονται στους διακυτταρικούς δεσμούς και στην διακυτταρική επικοινωνία. Για όσο η Wnt μεταγωγή σήματος παραμένει ανενεργή, η κυτταροπλασματική β-κατενίνη είτε παραμένει συνδεδεμένη στο APC/axin «σύμπλεγμα καταστροφής» είτε αποδομείται στο πρωτεάσωμα. Αντίθετα, στην περίπτωση που η οδός μεταγωγής Wnt/β-κατενίνης είναι ενεργοποιημένη λόγω μεταλλάξεων η ρυθμιστική δράση της β-κατενίνης μειώνεται και η ίδια αλληλεπιδρά με διάφορες οικογένειες μεταγραφικών παραγόντων. Αυτές επιδρούν σε ποικίλες κυτταρικές διεργασίες, όπως διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό, μετανάστευση και προσκόλληση, τόσο των φυσιολογικών

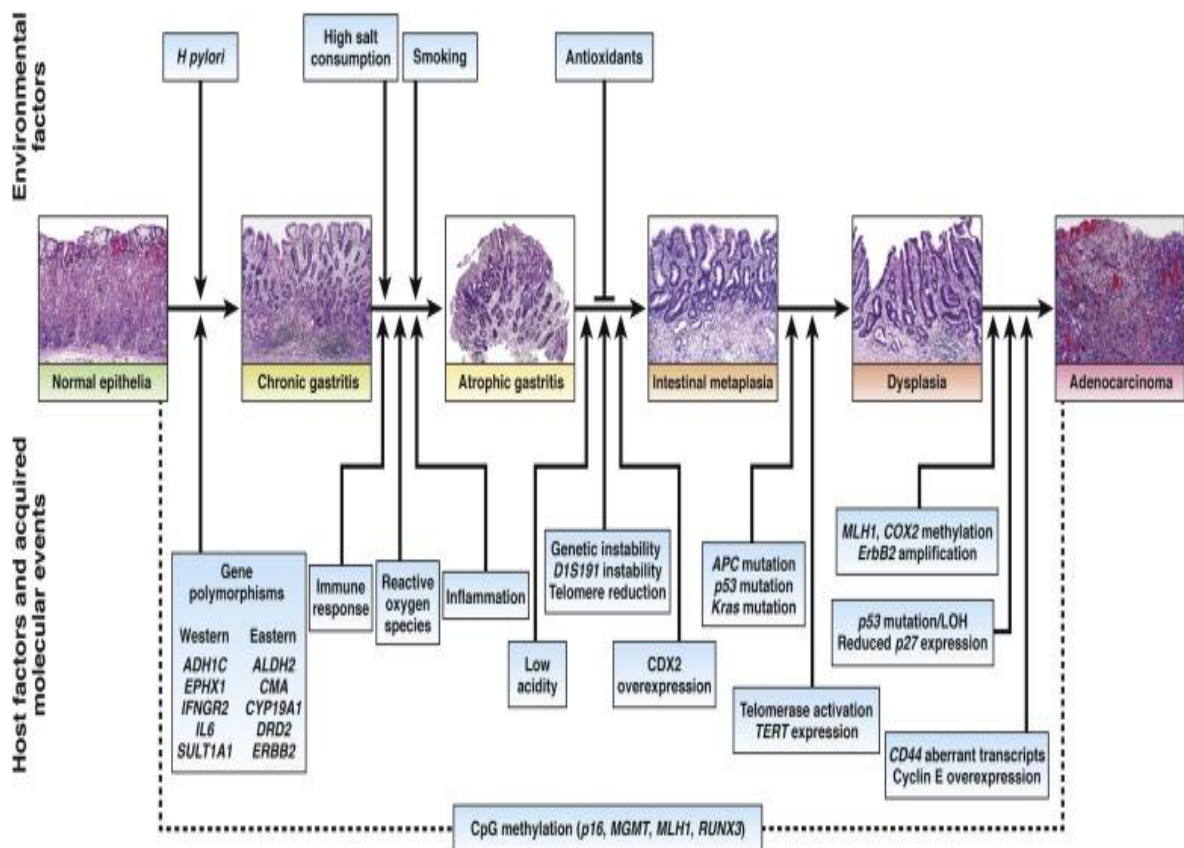
όσο και των καρκινικών κυττάρων. Έτσι, η έκτοπη πυρηνική εντόπιση της β-κατενίνης σχετίζεται και με την εξέλιξη του γαστρικού καρκίνου [82]. Επίσης η παρουσία του βακτηριδίου *H. Pylori* φαίνεται ότι ενεργοποιεί τη β-κατενίνη, με αποτέλεσμα την εντερική διαφοροποίηση των γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων (Εικόνα 10) [83].



Εικόνα 10. Γενωμικά χαρακτηριστικά του γαστρικού καρκίνου εμπνευσμένα από τα κλασικά σημάδια του Καρκίνου [84].

Το **διάχτου τύπου** αδενοκαρκίνωμα του στομάχου χαρακτηρίζεται από νεοπλασματικά κύτταρα μονήρη ή σε μικρές αθροίσεις, που διηθούν το βλεννογόνο σε διάχτου πρότυπο. Ο τύπος αυτός δεν χαρακτηρίζεται από σημαντική παρουσία φλεγμονής. Ο διάχτος τύπος σπάνια διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο, καθώς χαρακτηρίζεται από έντονη επεκτατική δραστηριότητα. Διαφέρει σε σχέση με τον εντερικού τύπου στο ότι δεν ακολουθεί το πρότυπο των πολλαπλών σταδίων μέχρι την εμφάνιση της νόσου. Τα διάχτα αδενοκαρκινώματα είναι περισσότερο επιθετικά και χαρακτηρίζονται από ταχύτατη επέκταση της νόσου και από χειρότερη πρόγνωση.

Έχουν την τάση να διηθούν το γαστρικό τοίχωμα και να επεκτείνονται στον κατώτερο οισοφάγο και στο δωδεκαδάκτυλο [85]. Περιστασιακά, είναι δυνατό να διηθηθεί μεγάλη περιοχή του γαστρικού τοιχώματος ή ακόμα και ολόκληρος ο στόμαχος καταλήγοντας σε μια άκαμπτη δομή που ονομάζεται «πλαστική λινίτιδα» ("linitis plastica"). Υπεύθυνη για αυτή την συμπεριφορά είναι τις περισσότερες φορές η απώλεια έκφρασης του *CDH1* γονιδίου (είτε μέσω υπερμεθυλίωσης του DNA, είτε μέσω απώλειας της ετεροζυγωτίας, είτε μέσω σημειακών μεταλλάξεων) που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη E-cadherin, η οποία είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη υπεύθυνη για την προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων [86]. Η κληρονομική του μορφή παρουσιάζει αυτοσωμικού τύπου πρότυπο μεταβίβασης με πρόιμη εμφάνιση της νόσου. Για αυτό τον λόγο ασθενείς υψηλού κινδύνου που έχει αποδειχθεί ότι φέρουν την *CDH1* χρωμοσωμική μετάλλαξη θεωρούνται υποψήφιοι για προφυλακτική γαστρεκτομή [87].



Εικόνα 11. Αιτίες και παθογένεση στον εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο, περιλαμβανομένων παραγόντων του ξενιστή, περιβαλλοντικών παραγόντων καθώς και επίκτητων μοριακών γεγονότων [84].

1.5 ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι επιθηλιακός όγκος, ο οποίος προέρχεται κυρίως από τα βλεννοπαραγωγικά κύτταρα του αυχένα των αδένων του βλεννογόνου του στομάχου. Πρόκειται για όγκο σχεδόν πάντα πρωτοπαθή και συνήθως μονήρη. Ο γαστρικός καρκίνος μπορεί να εντοπιστεί σε οποιαδήποτε μοίρα του στομάχου, αλλά συνήθως αναπτύσσεται στην αντρο-πυλωρική του μοίρα. Η παθολογοανατομική ταξινόμηση του καρκίνου στομάχου στηρίζεται σε μακροσκοπικά και μικροσκοπικά κριτήρια και έχουν προταθεί διάφορες ταξινομήσεις, οι οποίες βασίζονται σε διάφορα ιστολογικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά των όγκων [7].

1. **Ταξινόμηση Bormann (1926)** : Σύμφωνα με αυτήν ο γαστρικός καρκίνος υποδιαιρείται σε 5 τύπους ανάλογα με τη μακροσκοπική του εμφάνιση (**Πίνακας 2**).
2. **Ταξινόμηση Ming (1979)** : Σύμφωνα με αυτήν, ο γαστρικός καρκίνος υποδιαιρείται σε δύο τύπους. Ο πρώτος αφορά καρκίνους με τάση εξωφυτικής επέκτασης και καλή πρόγνωση και ο δεύτερος τύπος, καρκίνους χειρότερης πρόγνωσης, με διηθητική επέκταση.
3. **Ταξινόμηση Broder** : Σύμφωνα με αυτήν, ο γαστρικός καρκίνος υποδιαιρείται σε τέσσερις τύπους ανάλογα με το βαθμό της ιστολογικής του διαφοροποίησης (**Πίνακας 3**) [4].

Πίνακας 2

Ταξινόμηση κατά Bormann	
Τύπος	Περιγραφή
I	Πολυποειδής ή ανθοκραμβοειδής
II	Ελκωτικός, με υπέγερση των ορίων
III	Ελκωτικός, με διήθηση του γαστρικού τοιχώματος
IV	Διάχυτα διηθητικός
V	Αταξινόμητος

Πίνακας 3

Ταξινόμηση κατά Broder	
Τύπος	Περιγραφή
I	Καλώς διαφοροποιημένος
II	Μη καλώς διαφοροποιημένος
III	Διάχυτα διηθητικός
IV	Αναπλαστικός

Πίνακες 2 και 3. Παθολογοανατομικές ταξινομήσεις καρκίνου στομάχου [6].

4. **Ταξινόμηση κατά Lauren:** Η ταξινόμηση αυτή αποτελεί την ευρύτερα διαδεδομένη και ουσιαστικά τη χρησιμότερη ταξινόμηση του γαστρικού καρκίνου. Σύμφωνα με αυτήν οι καρκίνοι χωρίζονται όπως προαναφέραμε: α) στους **καρκίνους εντερικού τύπου**, που χαρακτηρίζονται από την παρουσία εντερικού τύπου ιστού, δηλαδή μεγάλου μεγέθους κυττάρων σε συνδυασμό με φλεγμονώδη κύτταρα σε περιοχές με ατροφική γαστρίτιδα ή προϊούσα εντερική μεταπλασία, β) **Στους διαχύτου τύπου καρκίνους**, που χαρακτηρίζονται από την παρουσία μικρού μεγέθους κυτταρικών σωρών ή μονήρων διασκορπισμένων κυττάρων στον υποβλεννογόνο χιτώνα του στομάχου και γ) **Στους μικτού τύπου** με στοιχεία και από τις δύο προηγούμενες κατηγορίες. Η ταξινόμηση κατά Lauren έχει τύχει ευρείας αποδοχής, γιατί οι δύο αυτοί, κύριοι τύποι γαστρικού καρκίνου, αντιπροσωπεύουν ομάδες ασθενών με διαφορές όσον αφορά τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, την αιτιολογία, την ιστοπαθολογική έκφραση και την πρόγνωση.

Ταξινόμηση κατά Lauren		
	Εντερικού τύπου	Διάχυτου τύπου
Ηλικία	Μεγαλύτεροι ασθενείς	Νεότεροι ασθενείς
Φύλο	Άνδρες	Γυναίκες
Γεωγραφική κατανομή	Ενδημικές περιοχές	Μη ενδημικές περιοχές
Αιτιολογικοί παράγοντες	Περιβαλλοντικοί παράγοντες	Κληρονομικοί - γενετικοί
Γαστρική εντόπιση	Περιοχές με προϊούσα εντερική μεταπλασία, ατροφική γαστρίτιδα, λοίμωξη από <i>H. pylori</i>	Εγγύς εντόπιση
Ιστοπαθολογία	Εντερικού τύπου, μεγάλου μεγέθους κύτταρα	Σωροί μικρών κυττάρων
Πρόγνωση	Καλύτερη	Χειρότερη

Πίνακας 4. Ταξινόμηση κατά Lauren [6].

Ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του καρκίνου του στομάχου είναι η τάση για ταχεία επέκταση εκτός του ορογόνου χιτώνα, γεγονός που οφείλεται στην παρουσία πλούσιου λεμφαγγειακού δικτύου. Η επέκταση αυτή μπορεί να συμβεί ως εξής [7] :

1. Τοπική διήθηση : Αφορά στο τοίχωμα του στομάχου και είναι σημαντική για την πρόγνωση της νόσου. Τα νεοπλασματικά κύτταρα επεκτείνονται διηθητικά στους χιτώνες του τοιχώματος διαμέσου των ενδοτοιχωματικών λεμφαγγείων.

2. Λεμφική διασπορά : Αυτή συμβαίνει μέσω της λεμφικής κυκλοφορίας ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα να ανευρίσκονται διηθημένοι λεμφαδένες στο 50% έως 70% των περιπτώσεων. Οι λεμφαδενικές ομάδες που ανευρίσκονται διηθημένες σχετίζονται με τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου.

3. Αιματογενής διασπορά : Η παρουσία αιματογενών μεταστάσεων χαρακτηρίζει τα προχωρημένα στάδια του καρκίνου του στομάχου και αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Για την ανάπτυξη των μεταστάσεων απαραίτητη είναι η διήθηση των μικρών φλεβών του γαστρικού τοιχώματος, γεγονός που επιτρέπει την είσοδο των νεοπλασματικών κυττάρων στην φλεβική κυκλοφορία. Οι συνηθέστερες εντοπίσεις των αιματογενών μεταστάσεων είναι κατά σειρά συχνότητας οι εξής: ήπαρ, πνεύμονες, οστά, επινεφρίδια, εγκέφαλος και δέρμα.

4. Εμφυτεύσεις : Αυτές συμβαίνουν σε προχωρημένα στάδια διήθησης του τοιχώματος του στομάχου από τον όγκο. Στα στάδια αυτά, τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν τον ορογόνο χιτώνα και στη συνέχεια αποπίπτουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα, προκαλώντας εμφυτεύσεις και νέους όγκους στο περιτόναιο ή στις ωοθήκες (όγκος Krukenberg).

1.6 ΣΤΑΔΙΟΠΟΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Οι δύο ευρύτερα αποδεκτές σήμερα σταδιοποιήσεις του γαστρικού καρκίνου είναι :
A) ταξινόμηση σύμφωνα με το σύστημα TNM, που προέρχεται από την συνδιάσκεψη της AJCC (American Joint Committee for Cancer) και της UICC (Union for International Cancer Control) και **B)** η Ιαπωνική κατάταξη από την JRS GC (Japanese Research Society for Gastric Cancer).

Σύμφωνα με το TNM σύστημα:

Πρωτοπαθής όγκος (T)	
Tx	Ο όγκος διηθεί το γαστρικό τοίχωμα σε βαθμό που δε μπορεί να προσδιοριστεί
T0	Δεν ανευρίσκεται πρωτοπαθής όγκος
Tis	Καρκίνωμα in situ: Ο όγκος διηθεί το επιθήλιο χωρίς διάσπαση της βασικής μεμβράνης
T1	Ο όγκος διηθεί τη βασική μεμβράνη, το βλεννογόνο μυϊκό χιτώνα ή τον υποβλεννογόνο χιτώνα
T1a	Ο όγκος διηθεί τη βασική μεμβράνη ή το βλεννογόνο μυϊκό χιτώνα
T1b	Ο όγκος διηθεί τον υποβλεννογόνο χιτώνα
T2	Ο όγκος διηθεί τη μυϊκή στοιβάδα
T3	Ο όγκος διηθεί τον υπορογόνο χιτώνα, χωρίς τη συμμετοχή του σπλαχνικού περιτοναίου ή γειτονικών οργάνων
T4	Ο όγκος διηθεί τον ορογόνο χιτώνα ή γειτονικά όργανα
T4a	Ο όγκος διηθεί τον ορογόνο χιτώνα
T4b	Ο όγκος διηθεί γειτονικά όργανα
Επιχώριοι λεμφαδένες (N)	
Nx	Περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να προσδιοριστούν
N0	Οι λεμφαδένες είναι ελεύθεροι μεταστάσεων
N1	Μεταστάσεις σε 1-2 επιχώριους λεμφαδένες
N2	Μεταστάσεις σε 3-6 επιχώριους λεμφαδένες
N3	Μεταστάσεις σε 7 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες
N3a	Μεταστάσεις σε 7-15 επιχώριους λεμφαδένες
N3b	Μεταστάσεις σε περισσότερους από 15 λεμφαδένες
Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)	
M0	Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
M1	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
Βαθμός διαφοροποίησης (G)	
Gx	Ο βαθμός διαφοροποίησης δεν μπορεί να προσδιοριστεί
G1	Όγκος καλής διαφοροποίησης
G2	Όγκος μέτριας διαφοροποίησης
G3	Όγκος πτωχής διαφοροποίησης
G4	Αδιαφοροποίητος όγκος

Πίνακας 5. Σταδιοποίηση του καρκίνου στομάχου σύμφωνα με το σύστημα TNM (8η έκδοση 2017) [88].

Τα στάδια της νόσου παρουσιάζονται στους παρακάτω πίνακες :

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	
IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
III	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0
IVA	Any T	Any N	M0
IVB	Any T	Any N	M1

Πίνακας 6. Κλινικά στάδια και προγνωστικές ομάδες καρκίνου του στομάχου βάσει του TNM συστήματος (8η έκδοση 2017) [88].

Στάδιο	Ορισμός
Στάδιο 0	Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται μόνο στο εσωτερικό στρώμα του βλεννογόνου* του στομάχου, το επιθήλιο. Το στάδιο αυτό αποκαλείται επίσης καρκίνωμα <i>in situ</i> .
Στάδιο I	Ο καρκίνος έχει διεισδύσει σε ολόκληρο το βλεννογόνο* με ή χωρίς προσβολή των λεμφαδένων* ή διηθεί τη μυϊκή στιβάδα ή τον υποορογόνο χιτώνα χωρίς να διηθεί λεμφαδένες*. Το στάδιο I χωρίζεται σε IA και IB
Στάδιο IA	Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στο βαθύτερο στρώμα του βλεννογόνου* . (ονομάζεται χόριο) ή στον υποβλεννογόνο* χωρίς διήθηση λεμφαδένων
Στάδιο IB	- Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στο βαθύτερο στρώμα του βλεννογόνου* (ονομάζεται χόριο) ή στον υποβλεννογόνο* και σε 1 ως 6 λεμφαδένες ή - Τα καρκινικά κύτταρα βρίσκονται στη μυϊκή στιβάδα ή στον υποορογόνο* του στομά-
Στάδιο II	Περιλαμβάνει διάφορους συνδυασμούς του βάθους διήθησης του όγκου και του αριθμού των προσβεβλημένων λεμφαδένων* - ή τα ανώμαλα κύτταρα βρίσκονται στο βαθύτερο στρώμα του βλεννογόνου* (ονομάζεται χόριο) ή τον υποβλεννογόνο* και σε 7 έως 15 λεμφαδένες* - ή τα ανώμαλα κύτταρα βρίσκονται στη μυϊκή στιβάδα ή στον υποορογόνο και σε 1 έως 6 λεμφαδένες* - ή τα ανώμαλα κύτταρα βρίσκονται στον ορογόνο χωρίς να έχουν προσβληθεί ή προσβληθεί λεμφαδένες
Στάδιο III	Ο καρκίνος έχει επεκταθεί στη μυϊκή στιβάδα, τον υποορογόνο* ή τον ορογόνο*, και μέχρι 15 λεμφαδένες* ή έχει διηθήσει παρακείμενους ιστούς χωρίς να διηθεί λεμφαδένες*. Ο όγκος δεν έχει επεκταθεί σε απομακρυσμένα όργανα όπως το ήπαρ, οι πνεύμονες ή λεμφαδένες* σε άλλα σημεία του σώματος.. Το στάδιο III χωρίζεται σε IIIA και IIIB
Στάδιο IIIA	- Τα ανώμαλα κύτταρα βρίσκονται στη μυϊκή στιβάδα ή στον υποορογόνο και σε 7 ως 15 λεμφαδένες* - ή τα ανώμαλα βρίσκονται στον ορογόνο και σε 1 ως 6 λεμφαδένες* - ή ο όγκος έχει διηθήσει παρακείμενους ιστούς χωρίς να διηθεί λεμφαδένες
Στάδιο IIIB	Τα ανώμαλα κύτταρα βρίσκονται στον ορογόνο και σε 7 ως 15 λεμφαδένες*
Στάδιο IV	Περισσότεροι από 15 λεμφαδένες είναι προσβεβλημένοι ή ο όγκος έχει επεκταθεί σε παρακείμενους ιστούς ή σε απομακρυσμένα όργανα του σώματος: - Ο όγκος έχει διηθήσει παρακείμενους ιστούς και υπάρχουν προσβεβλημένοι λεμφαδένες* - ή ο όγκος δεν έχει διηθήσει παρακείμενους ιστούς αλλά είναι προσβεβλημένοι περισσότεροι από 15 λεμφαδένες* - ή υπάρχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις, που σημαίνει ότι ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί σε άλλα όργανα του σώματος

Πίνακας 7. Κλινικά στάδια του καρκίνου του στομάχου βάσει του TNM συστήματος (8η έκδοση 2017) [89].

1.7 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Η πλειονότητα των καρκίνων του στομάχου, λόγω απουσίας παθογνωμονικών συμπτωμάτων, διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο που ουσιαστικά αποτρέπει τη θεραπευτική του αντιμετώπιση με σκοπό την ίαση αν και τελευταία τα πράγματα βελτιώνονται. Ο υψηλός δείκτης υποψίας θεωρείται απαραίτητος για τη διάγνωση της νόσου σε αρχικά στάδια, που σχετίζονται με αυξημένη επιβίωση και καλύτερη ποιότητα ζωής. Οι διαγνωστικές ενέργειες που πρέπει να γίνονται σε ασθενείς με υποψία γαστρικού καρκίνου είναι :

1) Ενδεδλεχής φυσική εξέταση για την ανεύρεση επιγαστρικής μάζας, ασκίτη, ψηλαφητού ήπατος ή υπερκλειδίου λεμφαδενικής προσβολής, που θέτουν την υπόνοια γενικευμένης μη θεραπεύσιμης νόσου.

2) Ακτινολογική μελέτη του ανώτερου πεπτικού με τη χορήγηση βαρίου και την τεχνική της διπλής σκιαγράφησης. Η μέθοδος αυτή μπορεί να ανιχνεύσει κακοήγη γαστρικά έλκη καθώς και διηθητικές βλάβες αλλά έχει προοδευτικώς χάσει τη σπουδαιότητα που είχε στο παρελθόν λόγω των υψηλών ποσοστών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων και λόγω της αδυναμίας αφενός ιστολογικής διάγνωσης, αφετέρου του καθορισμού της μεταιρεσιμότητας του όγκου. Επίσης, παρουσιάζει μειωμένη ευαισθησία στην ανίχνευση πρώιμου γαστρικού καρκίνου. Στη μοναδική περίπτωση που η μέθοδος αυτή υπερτερεί είναι στην περίπτωση ενός συγκεκριμένου τύπου διάχυτου γαστρικού καρκίνου, της «πλαστικής λινίτιδας» [90,91].

3) Ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού

Αποτελεί τη μέθοδο ρουτίνας για την αρχική διάγνωση και σταδιοποίηση του αδενοκαρκινώματος του στομάχου, πρέπει δε να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς με ενδεχόμενη εντοπισμένη νόσο και πιθανή θεραπευτική χειρουργική επέμβαση. Αρκετές μελέτες αποδεικνύουν ότι η διαγνωστική της ακρίβεια, ξεπερνά το 95%, ειδικά όταν πρόκειται για πολλαπλές βιοψίες από τα όρια των ελκών [92]. Η ενδοσκόπηση, εκτός από την ιστολογική απόδειξη της νόσου, προσφέρει εκτίμηση του μεγέθους, της εντόπισης και της μορφολογίας του όγκου, και βοηθά στην εκτίμηση συνοδών βλεννογονικών αλλοιώσεων με τη χρήση ειδικών χρωστικών.

Περιορισμός της διαγνωστικής της ακρίβειας παρατηρείται όταν ο όγκος είναι μικρότερος από 3 cm, όταν εντοπίζεται στο θόλο ή το έλασσον τόξο και στην περίπτωση της «πλαστικής λινίτιδας» όπως προαναφέραμε.

4) Αξονική τομογραφία (CT scanning)

Η αξονική τομογραφία της περιτοναϊκής κοιλότητας και του θώρακα εκτελείται πάντοτε για τον καθορισμό της ενδοκοιλιακής διασποράς και τη διαπίστωση της ύπαρξης απομακρυσμένης μεταστατικής νόσου. Μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι ο καθορισμός της εξαιρεσιμότητας του όγκου είναι ακριβής στο 50% των περιπτώσεων, ενώ η ακρίβεια του καθορισμού του πάχους διήθησης έγκειται σε ένα ποσοστό 77-82% [93]. Άρα σε πολλές περιπτώσεις, το μέγεθος και η έκταση του όγκου υποεκτιμούνται.

Παρά την εφαρμογή πλέον προηγμένων τεχνικών CT, οι περιτοναϊκές και αιματογενείς μεταστάσεις μικρότερες των 5 χιλιοστών καθώς και περιοχικοί λεμφαδένες μικρότεροι των 8 χιλιοστών συχνά δεν ανιχνεύονται. Επίσης, αρνητικώς θετικά ευρήματα αποδίδονται συχνά σε φλεγμονώδη λεμφαδενοπάθεια [94].

5) Ενδοσκοπική υπερηχογραφία (EUS)

Χρησιμοποιείται εκτενώς σε εξειδικευμένα κέντρα για την ανίχνευση του βάθους διήθησης του γαστρικού τοιχώματος και την εξακρίβωση της περιγαστρικής λεμφαδενικής συμμετοχής στο δυνητικά χειρουργήσιμο καρκίνο του στομάχου. Εκτός από τον απεικονιστικό της χαρακτήρα, βοηθά επιπλέον, μέσω ενδοσκοπικής υπερηχογραφικής παρακολούθησης στη λήψη βιοψιών από γειτονικούς λεμφαδένες. Ένας σημαντικός αριθμός συγκριτικών μελετών δείχνουν ότι η EUS (endoscopic ultrasonography) είναι περισσότερο ακριβής σε σχέση με την αξονική τομογραφία, όσον αφορά τον καθορισμό του βάθους διήθησης (T) και της επιχώριας λεμφαδενικής προσβολής (N) [95,96]. Επίσης, σημαντικά συνεισφέρει η EUS-καθοδηγούμενη FNA (fine needle aspiration) μέθοδος εξέτασης των ύποπτων λεμφαδένων και των γειτονικών περιοχών [97].

Στην πράξη, η ενδοσκοπική υπερηχογραφία αποτελεί μια χαμηλού κινδύνου μέθοδο και παρά τον επεμβατικό της χαρακτήρα, σε συνδυασμό με την αξονική τομογραφία, αποτελούν πολύτιμες μεθόδους σταδιοποίησης του καρκίνου του στομάχου, έχοντας

συμπληρωματικό ρόλο μεταξύ τους. Σε πολλές περιπτώσεις όμως η χρήση του EUS μπορεί να τροποποιήσει τον θεραπευτικό σχεδιασμό λόγω της ανίχνευσης απομακρυσμένων μεταστάσεων [98]. Πολύτιμη είναι επίσης η προσφορά της στην αξιολόγηση του πρώιμου γαστρικού καρκίνου και ειδικά στην επιλογή των ασθενών που μπορεί να εφαρμοστεί η ενδοσκοπική βλεννογόνια εκτομή (EMR).

6) Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων PET (Positron Emission Tomography)

Αποτελεί μία πρωτοποριακή, αρκετά υποσχόμενη μέθοδο αναγνώρισης όγκων του γαστρεντερικού, που ανιχνεύει την F18-σημασμένη 2-δεοξυ-γλυκόζη, η οποία συσσωρεύεται σε κύτταρα καρκινικών ιστών. Το κυριότερο πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι παρουσιάζει υψηλή ευαισθησία έναντι της αξονικής τομογραφίας στην ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων καθώς και στην ανίχνευση λανθανόντων βλαβών σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο ($\geq T3$ ή $\geq N1$) [99].

Μειονέκτημα της μεθόδου αποτελεί το υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ιδιαίτερος σε όγκους που παρουσιάζουν χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα, ενώ πολλά διάχυτου τύπου καρκινώματα δεν προσλαμβάνουν FDG [100]. Επίσης, η ευαισθησία της όσο αφορά την περιτοναϊκή καρκινωμάτωση προσεγγίζει μόνο το 50% [101]. Για τον λόγο αυτό η PET δεν μπορεί να υποκαταστήσει την διαγνωστική λαπαροσκόπηση.

7) Διαγνωστική λαπαροσκόπηση

Συγκριτικές μελέτες μεταξύ αξονικής τομογραφίας και λαπαροσκόπησης έδειξαν ότι η λαπαροσκόπηση παρείχε επιπρόσθετες πληροφορίες που δεν ήταν αντιληπτές στην προεγχειρητική αξονική τομογραφία λόγω της άμεσης επισκόπησης της ηπατικής επιφάνειας, του περιτόναιου καθώς και των επιχώριων λεμφαδένων. Ιδιαίτερα η διάγνωση των περιτοναϊκών μεταστάσεων, αποτελούσε το μεγαλύτερο πρόβλημα για την PET-αξονική τομογραφία, που παρουσίαζε διαγνωστική ακρίβεια της τάξης του 50%. Επίσης με τη διενέργεια λαπαροσκόπησης, σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με προχωρημένη πρωτοπαθή νόσο (T3 or 4) είναι δυνατό να αποφευχθεί μια αχρείαστη λαπαροτομία [102,103].

Η λαπαροσκοπική υπερηχοτομογραφία, αν και είναι επεμβατικότερη της ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας, αποτελεί ένα ακόμη διαγνωστικό εργαλείο αφού

παρέχεται η δυνατότητα διενέργειας περιτοναϊκής κυτταρολογίας σε ασθενείς με μη ορατή επέκταση της νόσου. Κατ' αυτό τον τρόπο, επιτυγχάνεται η ανίχνευση υποκλινικών ηπατικών και λεμφαδενικών μεταστάσεων. Επίσης, μπορεί να χρησιμεύσει και ως προγνωστικό εργαλείο κατά την διάρκεια της θεραπείας, καθώς η αρνητικοποίηση της κυτταρολογικής εξέτασης μετά την νεο-επικουρική θεραπεία σχετίζεται με σημαντική βελτίωση του ελευθέρου νόσου διαστήματος (DFS) [104].

8) Ορολογικοί δείκτες

Τα ορολογικά επίπεδα του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA), των γλυκοπρωτεϊνών CA-125, CA 19-9 και CA-724 μπορεί να παρουσιάζουν αύξηση σε ασθενείς με καρκίνο στομάχου [105]. Παρόλα αυτά η μικρή ευαισθησία και ειδικότητα των παραπάνω δεικτών δεν μας επιτρέπει να τους χρησιμοποιήσουμε ως διαγνωστικά εργαλεία. Επίσης σε μια μειοψηφία των ασθενών, η πτώση των επιπέδων των δεικτών ενδεχομένως να σχετίζεται με ανταπόκριση στην προεγχειρητική θεραπεία αν και οι κλινικές αποφάσεις ποτέ δεν λαμβάνονται μόνο από τις μεταβολές στις τιμές των καρκινικών δεικτών. Μερικοί γαστρικοί καρκίνοι, αναφερόμενοι ως ηπατοειδή αδενοκαρκινώματα του στομάχου, έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα αλφα-φετοπρωτεΐνης (AFP) και παρουσιάζουν παρόμοια ιστολογική εμφάνιση με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Αυτού του τύπου οι καρκίνοι είναι ιδιαίτερος επιθετικοί και έχουν πτωχή πρόγνωση [106].

1.8 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

1.8.1 Σημεία-συμπτώματα

Η κλινική εικόνα του καρκίνου του στομάχου είναι μη ειδική, η δε απουσία παθογνωμονικών συμπτωμάτων αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία καθυστερημένης διάγνωσης. Η κλινική συμπτωματολογία σχετίζεται με την εντόπιση, την έκταση και τον τύπο του όγκου, την ηλικία του ασθενούς και τη διάρκεια της νόσου. Τα δύο συχνότερα εμφανιζόμενα συμπτώματα σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου κατά σειρά συχνότητας είναι: η απώλεια βάρους και το επιγαστρικό άλγος [107]. Η απώλεια βάρους οφείλεται κυρίως στην ελλιπή πρόσληψη θερμίδων παρά στον αυξημένο καταβολισμό και αποδίδεται περισσότερο στην ανορεξία, στη ναυτία, τους εμέτους, τον πρώιμο κορεσμό και την δυσφαγία.

Γενικώς, η παρουσία συμπτωμάτων υποδηλώνει την ύπαρξη προχωρημένου καρκίνου. Ο κοιλιακός πόνος ο οποίος εντοπίζεται κυρίως στο επιγάστριο, αρχικά είναι ασαφής και ήπιος ενώ καθώς εξελίσσεται η νόσος γίνεται περισσότερο έντονος και συνεχής. Η δυσφαγία αποτελεί το συχνότερο σύμπτωμα σε ασθενείς στους οποίους ο καρκίνος βρίσκεται στον εγγύς στόμαχο ή στο οισοφαγογαστρικό σύνδεσμο. Ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν επίσης ναυτία ή/και πρώιμο κορεσμό λόγω της παρουσίας του όγκου ή λόγω κακής διατασιμότητας του στομάχου όπως σε περιπτώσεις επιθετικής μορφής διάχυτου τύπου γαστρικού καρκίνου (πλαστικής λινίτιδας). Επίσης μπορεί να εμφανίζουν και συμπτώματα γαστρικής απόφραξης από την παρουσία απομακρυσμένων όγκων. Λανθάνουσα γαστροεντερική αιμορραγία με ταυτόχρονη ή μη σιδηροπενική αναιμία είναι επίσης συχνή, ενώ εμφανής αιμορραγία (μέλαινα ή αιματέμεση) παρουσιάζεται περίπου στο 20% των ασθενών. Η παρουσία ψηλαφητής κοιλιακής μάζας αποτελεί το συνηθέστερο φυσικό σημείο και είναι ενδεικτικό μακροχρόνιας-προχωρημένης νόσου. Το σύνδρομο ψευδοαχαλασίας μπορεί να προκύψει σαν αποτέλεσμα της συμμετοχής του πλέγματος του Auerbach είτε λόγω τοπικής επέκτασης είτε λόγω κακοήθους απόφραξης πλησίον της γαστροοισοφαγικής συμβολής. Για τον λόγο αυτό ο καρκίνος στομάχου θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στην διαφορική διάγνωση ηλικιωμένων ασθενών που παρουσιάζουν συμπτώματα αχαλασίας [108]. Τέλος, ένα ποσοστό περίπου 25% ασθενών με καρκίνο στομάχου έχουν ιστορικό γαστρικού έλκους. Για τον λόγο αυτό όλοι οι ασθενείς με γαστρικό έλκος πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι την πλήρη ίαση, ενώ όσοι δεν θεραπευθούν θεωρούνται υποψήφιοι ολικής γαστρεκτομής

Πίνακας 8. Συμπτώματα καρκίνου του στομάχου [109].

- Απουσία ειδικών συμπτωμάτων (80%)
- Αρχικά φαινόμενα όπως γαστρίτιδα, έλκος (καθυστέρηση διάγνωσης)
- Σταθερός, συνεχής πόνος επιγαστρίου που δεν σχετίζεται με λήψη τροφής
- Απώλεια βάρους, ανορεξία, εύκολη κόπωση
- Δυσφαγία (όγκος καρδιάς στομάχου)
- Απόφραξη (όγκος πυλωρού)
- Αιματέμεση, μέλαινες κενώσεις

Τα παραπάνω σημεία και συμπτώματα συμβαίνουν συνήθως στα αρχικά στάδια της νόσου. Κατά την πορεία της νόσου μπορούν να παρουσιαστούν εκδηλώσεις επέκτασης της νόσου. Οι συνηθέστερες θέσεις επέκτασης της νόσου είναι το ήπαρ, ο πνεύμονας, η επιφάνεια του περιτοναίου και άλλοι απομακρυσμένοι λεμφαδένες. Αφού ο γαστρικός καρκίνος επεκτείνεται λεμφογενώς, στην φυσική εξέταση μπορούμε να διαπιστώσουμε: υπερκλείδια λεμφαδενοπάθεια αριστερά (λεμφαδένας του Virchow) [110], περιομφαλική λεμφαδενοπάθεια (λεμφαδένας Sister Mary Joseph's) [111] καθώς και διόγκωση των ωοθηκών (όγκος Krunkenberg) [112] ή ψηλαφητή μάζα κατά την εξέταση του ορθού (Blumer's shelf) [113]. Η παρουσία ασκίτη αποτελεί την πρώτη ένδειξη περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης, ενώ ψηλαφητή μάζα στο ήπαρ σχετίζεται συνήθως με μεταστατική νόσο [102].

Πίνακας 9. Σημεία μεταστατικού γαστρικού καρκίνου [109].

- Ψηλαφητή ενδοκοιλιακή μάζα
- Υπερκλείδιος ψηλαφητός λεμφαδένας (Virchow's)
- Περιομφαλικός ψηλαφητός λεμφαδένας (Sister Mary Joseph's)
- Περιτοναϊκή μετάσταση ψηλαφητή με εξέταση ορθού (Blummer's shelf)
- Ψηλαφητή μάζα ωοθήκης (όγκος Krukenberg)

1.8.2 Παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις

Συστηματικές παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο στομάχου σπάνια παρουσιάζονται στην αρχή της νόσου. Δερματολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν την αιφνίδια εμφάνιση διάχυτης σμηγματορροϊκής κεράτωσης (σημείο Leser-Trelat) [114] ή μελανίζουσας ακάνθωσης [115]. Κανένα όμως από τα παραπάνω σημεία δεν είναι ειδικό για τον γαστρικό καρκίνο. Άλλες παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις που περιλαμβάνει ο καρκίνος στομάχου είναι η μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία [116], η μεμβρανώδης νεφροπάθεια [117] η υπερπηκτικές καταστάσεις όπως το σύνδρομο Trousseau [118]. Επίσης, έχουν αναφερθεί περιστατικά οζώδους πολυαρθρίτιδας ως μοναδική εκδήλωση του πρώιμου-εγχειρήσιμου καρκίνου στομάχου [119].

1.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία του καρκίνου στομάχου, όπως συμβαίνει και στους υπόλοιπους καρκίνους, είναι προσαρμοσμένη να ταιριάζει στις ανάγκες κάθε μεμονωμένου ατόμου και μεταρτάται από το μέγεθος, την τοποθεσία και την έκταση του όγκου, το στάδιο της ασθένειας, και τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς. Ο καρκίνος του στομάχου είναι δύσκολο να θεραπευτεί εκτός αν βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο. Δυστυχώς, λόγω του ότι ο πρώιμος καρκίνος του στομάχου σπάνια προκαλεί συμπτώματα, η διάγνωση γίνεται συνήθως σε προχωρημένο στάδιο. Η θεραπεία για τον καρκίνο του στομάχου μπορεί να περιλαμβάνει: χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, και/ή ακτινοθεραπεία. Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η βιολογική θεραπεία και βελτιωμένες εφαρμογές των τρεχουσών μεθόδων βρίσκονται υπό μελέτη σε κλινικές δοκιμές.

Annals of Oncology

clinical practice guidelines

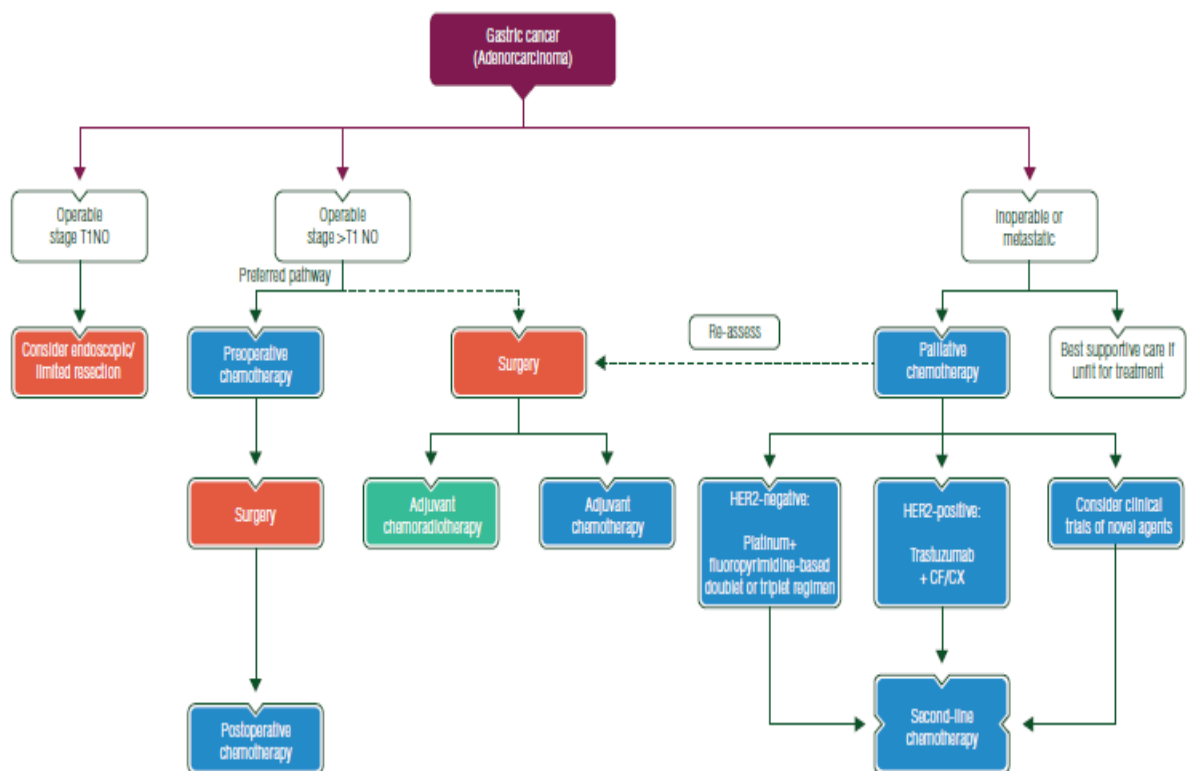


Figure 1. Gastric cancer treatment algorithm.

HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CF, cisplatin and 5-fluorouracil; CX, cisplatin and capecitabine

Εικόνα 11. Θεραπευτικός αλγόριθμος στον γαστρικό καρκίνο. HER2, human epidermal growth factor receptor 2; CF, cisplatin και 5-fluorouracil; CX, cisplatin και capecitabine [120].

1.9.1 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Η χειρουργική θεραπεία εκλογής του αρχόμενου γαστρικού καρκίνου αφορά την εκτομή της βλάβης σε υγιή όρια χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό (λόγω του ότι η πιθανότητα μετάστασης είναι <3%) [121]. Οι δύο κυριότερες μέθοδοι ενδοσκοπικής εκτομής είναι η ενδοσκοπική βλεννογόνια εκτομή (EMR) και η ενδοσκοπική υποβλεννογόνια εκτομή (ESD). Ουσιαστικό ρόλο στην ενδοσκοπική εκτομή διαδραματίζει η ενδοσκοπική υπερηχογραφία (EUS), που αναδεικνύει το ακριβές βάθος διήθησης και τον τύπο του γαστρικού καρκίνου. Σε όγκους κεντρικής εντόπισης είναι δυνατή η διατήρηση του πυλωρού, ενώ σε αυτούς του άντρου και του πυλωρού μπορεί να απαιτηθεί η διενέργεια αντρεκτομής. Πλεονεκτήματα αυτών των μεθόδων είναι το χαμηλό ποσοστό νοσηρότητας καθώς και η βελτιωμένη μετεγχειρητική γαστρική κινητικότητα [122].

Η χειρουργική επέμβαση (γαστρεκτομή) είναι η μόνη δυνητικά θεραπεύσιμη επιλογή στον εντοπισμένο καρκίνο στομάχου. Σε ιδανικές συνθήκες, η χειρουργική εκτομή πρέπει να διασφαλίζει: 1) υγιή μακροσκοπικά και μικροσκοπικά όρια (R0 εκτομή) [123], 2) λεμφαδενικό καθαρισμό που να περιλαμβάνει και τη δεύτερη ομάδα των επιχώριων λεμφαδένων (D2 εκτομή) [124], 3) ελάχιστη δυνατή, νοσηρότητα και θνητότητα, και 4) ικανοποιητική ποιότητα ζωής των ασθενών. Αφαιρείται μέρος ή το σύνολο του στομάχου, καθώς και γειτονικοί λεμφαδένες, με βασικό στόχο την εκτομή όλου του καρκίνου και μικρής μοίρας του παρακείμενου φυσιολογικού ιστού. Η ολική γαστρεκτομή προτιμάται σε όγκους εντοπιζόμενους στο εγγύς άνω τριτημόριο του στομάχου, ενώ σε απομακρυσμένους όγκους (στα δύο κατώτερα τριτημόρια) προτιμάται η υφολική γαστρεκτομή [125]. Επίσης, σε ασθενείς με μεγάλες μεσογαστρικές βλάβες ή διηθητική νόσο (όπως η πλαστική λινίτιδα) προτιμάται η ολική γαστρεκτομή. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με σύγχρονες μελέτες οι επιπλοκές, η θνητότητα και η 5-ετής επιβίωση ήταν όμοια και με τις δύο μεθόδους όσο αφορά τους απομακρυσμένους όγκους [126,127]. Οι όγκοι στο κάτω μέρος του στομάχου αφαιρούνται με Billroth I γαστροδωδεκαδακτυλοστομία, Billroth II γαστρονησιτιδοστομία και Roux-en-Y γαστρονησιτιδοστομία. Από τις παραπάνω χειρουργικές τεχνικές η Roux-en-Y έχει συσχετιστεί με καλύτερη ποιότητα ζωής καθώς και με λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές σε σύγκριση με τις Billroth I και Billroth II [128].

Σε ένα ποσοστό περίπου 5% των γαστρικών καρκίνων, μια ευρεία περιοχή του γαστρικού τοιχώματος ή ακόμη και ολόκληρος ο στόμαχος διηθείται εκτενώς από κακοήθεια, με αποτέλεσμα ένα άκαμπτο πεπαχυσμένο στομάχι, που ονομάζεται πλαστική λινίτις (linitis plastica). Η Linitis plastica έχει κακή πρόγνωση, και από πολλούς χειρουργούς την κατάσταση αυτή την θεωρούν αντένδειξη για δυνητικά θεραπευτική εκτομή [129].

1.9.2 ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αν και η ολική αφαίρεση του γαστρικού καρκίνου αποτελεί τον κυριότερο προγνωστικό παράγοντα της μακροπρόθεσμης επιβίωσης, τα πτωχά αποτελέσματα που προέκυψαν από ασθενείς που υπεβλήθησαν μόνο σε χειρουργική επέμβαση (όπως ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις) οδήγησαν στην εφαρμογή επικουρικής (adjuvant) και προεγχειρητικής (neoadjuvant) χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας η συνδυασμό αυτών των δύο.

1.9.2.1 ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το πλεονέκτημα της επικουρικής χημειοθεραπείας (μετά από ολική γαστρεκτομή) έχει αναδειχθεί σε πολλές μελέτες. Γενικά, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα, όπως το σχήμα S-1 για διάστημα ενός χρόνου μετά την εγχείρηση και το οποίο περιλαμβάνει μια per os χορηγούμενη φθοριοπυριμιδίνη αποτελούμενη από τρία συστατικά: ftorafur, chlorohydroxy dihydropyridine (έναν ισχυρό αναστολέα της DPD) και oxonic acid (το οποίο αναστέλλει την φωσφορυλίωση της εντερικής 5-FU και μειώνει τις σχετιζόμενες με την θεραπεία διάρροιες) [130]. Το S-1 σχήμα έχει λάβει έγκριση και χρησιμοποιείται ευρέως στην Ιαπωνία και σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες, ενώ στις υπόλοιπες προτείνεται προεγχειρητικά καθώς και μετεγχειρητικά το ECF σχήμα (τριπλός συνδυασμός epirubicin (E) με cisplatin (C) και 5-fluorouracil (5-FU, F) [131]. Επίσης άλλα σχήματα τα οποία βρίσκονται σε αρχικά στάδια είναι της capecitabine σε συνδυασμό με oxaliplatin (μελέτη CLASSIC) [132] ή της capecitabine σε συνδυασμό με cisplatin (μελέτη ARTIST) [133]. Άλλα σχήματα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν περιλαμβάνουν τις ταξάνες (paclitaxel, docitaxel) και την irinotecan (σχήμα FOLFIRI με fluorouracil, leucovorin και irinotecan). Τέλος, μπορούν να εφαρμοστούν και

σχήματα που χρησιμοποιούνται στον καρκίνο παχέος εντέρου όπως τα τροποποιημένα FOLFOX6 και FOLFOX7 (fluorouracil με leucovorin και oxaliplatin).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, αντίθετα, η επικουρική χημειοθεραπεία συνήθως, συνοδεύεται πάντα και από ακτινοθεραπεία. Το όφελος αυτής της θεραπευτικής μεθόδου αποδείχτηκε στη μελέτη INT-0116 (όπου έγινε ταυτόχρονη χρήση ακτινοθεραπείας και τροποποιημένης με λευκοβορίνη φθοριοουρακίλης) καθώς και σε άλλες δύο μελέτες. Σε όλες αυτές τις μελέτες εφαρμόστηκε μετεγχειρητική συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία με πολύ καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με μελέτες που ως μόνη θεραπευτική επιλογή ήταν η χειρουργική επέμβαση [134].

1.9.2.2 ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η Ευρωπαϊκή Σχολή Ογκολόγων μετά από την μελέτη MAGIC (συνδυασμός του ECF σχήματος προ- και μετεγχειρητικά) καθώς και από άλλες Γαλλικές μελέτες υιοθέτησε την στρατηγική της νεοεπικουρικής (προεγχειρητικά και μετεγχειρητικά) χημειοθεραπείας (neo-adjuvant), στόχος της οποίας είναι: α) να μειώσει τη νόσο (“downstaging”) σε ένα ασθενή με τοπικά προχωρημένο όγκο και να αυξήσει το ποσοστό εξαιρεσιμότητας αρχικά ανεγχείρητων όγκων, β) να μειώσει το ποσοστό τοπικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων και γ) να βελτιώσει τη συνολική επιβίωση [131]. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ασθενείς που θεωρούνται ότι έχουν εξαιρεσιμη νόσο όπως και σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμη αλλά μη μεταστατική νόσο, δηλαδή ασθενείς με όγκους σταδίου T3/T4 ή και με πολλαπλούς λεμφαδένες. Και σε αυτή την περίπτωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα σχήματα όπως Paclitaxel με Carboplatin, Cisplatin με 5-FU ή Capecitabine και Oxaliplatin με Leucovorin και 5-FU.

Παρόλα αυτά, ένας μεγάλος αριθμός ιατρών αντιμετωπίζει με σκεπτικισμό την προεγχειρητική θεραπεία α) λόγω των αυξημένων επιπλοκών που μπορεί να παρουσιάσει ιδίως μετά το χειρουργείο και β) λόγω της απώλειας χρόνου μέχρι την εκτέλεση του χειρουργείου χειρουργική επέμβαση. Επίσης, σε πολλά πρωτόκολλα έχει εφαρμοστεί προεγχειρητική χημειοθεραπεία με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία ιδιαίτερα σε καρκίνους του οισοφάγου, της καρδιάς του στομάχου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής.

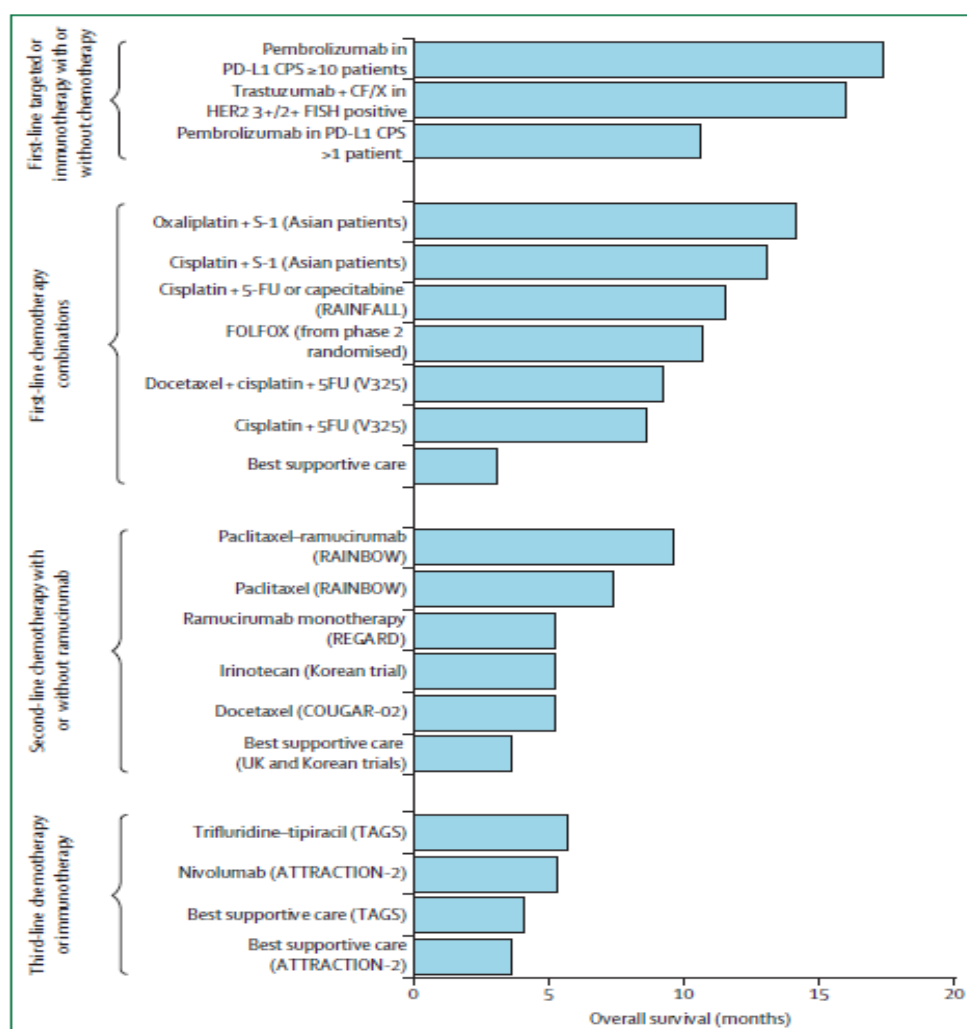
1.9.2.2 ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ Η ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη μη χειρουργήσιμη νόσο ή μεταστατική νόσο η συνδυαστική χημειοθεραπεία βελτιώνει τον ποιότητα ζωής των ασθενών, οι οποίοι παρουσιάζουν μέση ολική επιβίωση περίπου 1 έτος σε σύγκριση τους ασθενείς οι οποίοι ακολουθούν μόνο υποστηρικτική αγωγή (ολική επιβίωση 3-4 μήνες) [135,136]. Για αυτό τον λόγο, σε ασθενείς με καλή οργανική και φυσική κατάσταση συστήνεται η χημειοθεραπεία [137,138]. Στην πρώτη γραμμή θεραπείας χρησιμοποιείται συνήθως διπλός συνδυασμός πλατίνας (cisplatin ή oxaliplatin) με φθοριοπυριμιδίνη (5-FU ή capecitabine). Ο τριπλός συνδυασμός, με την προσθήκη ταξάνης, φαίνεται ότι παρουσιάζει αμφισβητούμενο όφελος λόγω αυξημένης τοξικότητας (υψηλά ποσοστά εμπύρετης ουδετεροπενίας) και για αυτό τον λόγο συστήνεται σε ασθενείς με υψηλό φορτίο νόσου και καλή φυσική κατάσταση [139]. Επίσης, στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μεταστατικού γαστρικού καρκίνου, σε ασθενείς με ενίσχυση του *HER-2* ογκογονιδίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν βιολογικοί παράγοντες όπως το trastuzumab (anti-HER2 αντίσωμα), με σημαντικό κλινικό όφελος [140]. Στην δεύτερη γραμμή θεραπείας, η χρήση του αντιαγγειογενετικού παράγοντα ramucirumab (anti-VEGFR2 αντίσωμα), σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ταξάνη (paclitaxel) έδειξε σημαντικό όφελος στην ολική επιβίωση [141,142].

Όσο αφορά την ανοσοθεραπεία, αυτή χρησιμοποιείται στον χημειοανθεκτικό γαστρικό καρκίνο (ο οποίος παρουσιάζει πρόοδο νόσου μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές χημειοθεραπείας). Οι μελέτες ATTRACTION-2 [143] και KEYNOTE-059 [144] έδειξαν σημαντικό όφελος επιβίωσης σε ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία με nivolumab και pembrolizumab αντίστοιχα. Μάλιστα στη μελέτη KEYNOTE 059, η απεικονιστική ανταπόκριση και η ολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς με όγκους που εξέφραζαν την PD-L1 πρωτεΐνη τόσο στον όγκο όσο και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού, σε ασθενείς με βλάβη στον μηχανισμό επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair deficient) ή με μικροδορυφορική αστάθεια. Παρόλα αυτά, οι ανοσολογικοί αναστολείς των σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors) δεν φάνηκαν να έχουν όφελος στις πρώτες γραμμές θεραπείας.

Τέλος, οι ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία φαίνεται να ωφελούνται από μια περισσότερο ολιστική προσέγγιση.

Αυτή περιλαμβάνει κατάλληλη καθοδήγηση από διατροφολόγο, προκειμένου να αποφευχθεί η απώλεια βάρους, τροποποιήσεις στην διαίτα καθώς και χορήγηση ειδικών συμπληρωμάτων διατροφής [145]. Επίσης, σε περιπτώσεις όγκων που αιμορραγούν μπορεί να γίνει ενδοσκοπική αιμόσταση, εμβολισμός και σπανίως χειρουργείο [146]. Σε περιπτώσεις ασθενών με όγκους στον εγγύς στόμαχο, που παρουσιάζουν δυσφαγία, η τοποθέτηση stent μπορεί να βοηθήσει όπως αντίστοιχα και στην περίπτωση ασθενών με εξωτερική απόφραξη στομάχου που εμφανίζουν συμπτώματα ναυτίας. Η άμεση παραπομπή σε δομές ανακουφιστικής φροντίδας, μπορεί να βελτιώσει τον έλεγχο των συμπτωμάτων και την ποιότητα ζωής των ασθενών και αποτελεί σημαντικό κομμάτι στην κλινική τους πορεία, σε συνδυασμό πάντα με την ενεργό θεραπεία τους (χημειοθεραπεία) [147].



Εικόνα 12. Η ολική επιβίωση (σε μήνες) σε τυχαιοποιημένες μελέτες χημειοθεραπείας, στοχευμένης θεραπείας, και ανοσοθεραπείας στην πρώτη, δεύτερη γραμμή και στον χημειοανθεκτικό γαστρικό καρκίνο. CPS=combined proportion score. CF/X=cisplatin και 5FU ή capecitabine. FISH=fluorescent in situ υβριδισμός. 5FU=5 fluorouracil. FOLFOX=5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin [148].

1.10 ΠΡΟΛΗΨΗ

Η αξία εφαρμογής τακτικού ελέγχου για καρκίνο στομάχου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς παραμένει διαφορούμενη. Σε χώρες με ιδιαίτερα αυξημένη επίπτωση καρκίνου του στομάχου όπως στην Ιαπωνία, την Βενεζουέλα, την Κορέα και την Χιλή έχουν εφαρμοστεί διάφορες μέθοδοι μαζικού ελέγχου του πληθυσμού (βαριούχο γεύμα ή ενδοσκόπηση του ανώτερου γαστρεντερικού). Η κλινική σπουδαιότητα από την εφαρμογή μαζικών προγραμμάτων screening του πληθυσμού στην Ιαπωνία, φαίνεται από το γεγονός ότι, το ποσοστό των διαγνωσθέντων πρώιμων καρκίνων του στομάχου που συνδέονται με 5ετή επιβίωση της τάξης του 95%, έχει πλέον φτάσει στο 50% του συνόλου των περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου που διαγιγνώσκονται για πρώτη φορά [149].

Επίσης, πολλά ερευνητικά δεδομένα προτείνουν σε χώρες με αυξημένη επίπτωση της νόσου την διενέργεια ελέγχου κάθε 2 χρόνια για άτομα άνω των 40 ετών ή άτομα με οικογενειακό ιστορικό και έλεγχο ανά τριετία για τον υπόλοιπο πληθυσμό. Παρ' όλα αυτά, η εφαρμογή ανάλογων προγραμμάτων ελέγχου σε χώρες με χαμηλή επίπτωση δεν θεωρείται ανταποδοτική από πλευράς κόστους (cost-effective) και δεν συνιστάται [150].

Όπως προαναφέραμε το *H.pylori* αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου λόγω της ισχυρής συσχέτισής του με τον μη εντοπιζόμενο στην καρδιά γαστρικό καρκίνο.. Η εκρίζωσή του αποτελεί βασικό στόχο στις αναπτυσσόμενες χώρες, κυρίως σε πληθυσμούς με μεγάλη επίπτωση της νόσου. Μπορεί να ανιχνευτεί μέσω εξέτασης στον ορό (ELISA ή HelicoTest) ή μέσω της δοκιμασία αναπνοής ουρίας (Urea Breath Test – UBT). Το θέμα της θεραπείας για αυτούς τους χρόνια ασυμπτωματικούς φορείς του ελικοβακτηριδίου παραμένει αμφιλεγόμενο [151].

Για τους υπόλοιπους πληθυσμούς πρέπει να γίνουν περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί εάν μπορούν να συμπεριληφθούν σε προγράμματα μαζικού ελέγχου και πρόληψης

Σε γενικές γραμμές, **τακτική ενδοσκοπική παρακολούθηση** ωστόσο, συστήνεται σε ειδικές κατηγορίες ασθενών, όπως [149]:

- Μετανάστες από περιοχές υψηλού κινδύνου για γαστρικό καρκίνο (Ανατολική Ασία, Ρωσία, Νότια Αμερική)
- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό
- Ασθενείς με προϋπάρχοντες αδενωματώδεις πολύποδες.
- Ασθενείς με πολυποδιακά σύνδρομα.
- Ασθενείς με κακοήθη αναιμία.
- Ασθενείς με εντερική μεταπλασία ή δυσπλασία (χαμηλόβαθμη και μέτρια) σε βιοψία στομάχου
- Ασθενείς με χρόνια ατροφική γαστρίτιδα
- Ασθενείς μετά γαστρεκτομή.

B) ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως προαναφέρθηκε ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί τον πέμπτο κατά σειρά συχνότητας καρκίνο και την τρίτη κύρια αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο [152]. Ασθενείς με γαστρικό καρκίνο σταδίου I που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή είχαν πενταετή επιβίωση περί το 65%, ενώ εκείνοι με πλέον προχωρημένη νόσο μόνο 30%. [153,154]. Η πλήρης χειρουργική εκτομή απαιτείται για την ίαση του γαστρικού καρκίνου [155].

Δεδομένης της λίαν υψηλής συχνότητας υποτροπής μετά την χειρουργική παρέμβαση έχουν διερευνηθεί επιπλέον θεραπευτικές προσεγγίσεις. Τέτοιες είναι η ταυτόχρονη επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία καθώς και η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία και επικουρική χημειοθεραπεία [130-134,156]. Πολλές κλινικές μελέτες έδειξαν το καθαρό όφελος αυτών των συμπληρωματικών προσεγγίσεων σε σύγκριση με μόνο ην χειρουργική παρέμβαση. Σύμφωνα με την κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (National Comprehensive Cancer Network) και της ESMO (European Society for Medical Oncology), σε ασθενείς με \geq σταδίου IB καρκίνο στομάχου που υπεβλήθησαν σε θεραπευτική χειρουργική εκτομή, προτείνεται μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία με βάση την 5-φθοριοουρακίλη. Παρά το αποδεδειγμένο όφελος αυτής της προσέγγισης, περίπου οι μισοί ασθενείς θα υποτροπιάσουν και θα καταλήξουν από τη νόσο τους [134]. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν προγνωστικοί η/και προβλεπτικοί βιοδείκτες για τους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου οι οποίοι λαμβάνουν επικουρική χημειο- και ακτινοθεραπεία μετά από χειρουργική εκτομή [157].

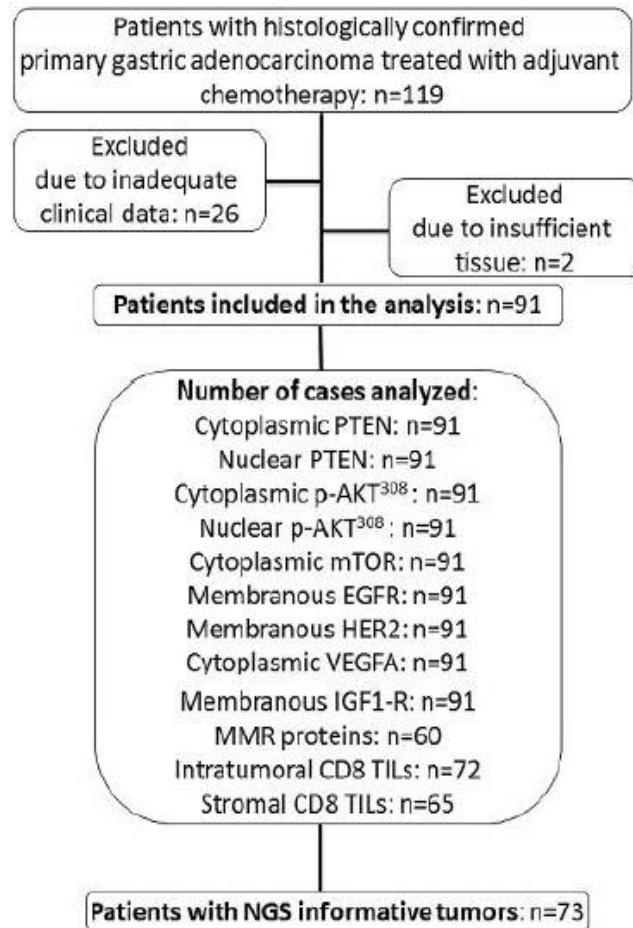
Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της προγνωστικής αξίας μερικών γενετικών και πρωτεϊνικών βιοδεικτών προκειμένου να βελτιωθεί η διαδικασία επιλογής ασθενών υποψηφίων για τα ανωτέρω είδη επικουρικής θεραπείας.

2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ – ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1.1 Πληθυσμός ασθενών

Πραγματοποιήσαμε μια αναδρομική ανάλυση σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο πρωτοπαθές αδenoκαρκίνωμα στομάχου, οι οποίοι αντιμετώπιζονταν θεραπευτικά σε κέντρα μελέτης καρκίνου που συνεργάζονταν με την Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα (HECOG). Αυτή η μεταφραστική μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του ΠΓΝ “Αττικόν” της Αθήνας στην Ελλάδα (8/24-09-09). Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη παρείχαν γραπτή συγκατάθεση ότι ενημερώθηκαν για τη χρήση βιολογικού υλικού τους για μελλοντική έρευνα. Συνολικά, μετείχαν στη μελέτη 119 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή, επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία για καρκίνο του στομάχου το χρονικό διάστημα 2005-2013. Από τους 119 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, 26 δεν είχαν πλήρη κλινικά στοιχεία, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών για την θεραπεία και παρακολούθηση τους και αποκλείστηκαν από την περαιτέρω μελέτη.

Οι κύβοι των 93 ασθενών για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα πλήρη κλινικά δεδομένα ανακτήθηκαν από το αρχείο της HeCOG. Μετά την ιστολογική αξιολόγηση, οι όγκοι μεταφέρθηκαν σε ιστικές μικροσυστοιχίες (tissue microarrays TMA, 2x1,5 χιλιοστά πυρήνες ανά όγκο) που κατασκευάστηκαν μέσω μιας χειροκίνητης συσκευής (Model I, Beecher Instruments, San Prairie, WI), όπως περιγράφηκε προηγουμένως [158, 159]. Μετά από επισκόπηση των τομών των TMA κύβων, οι οποίοι είχαν επεξεργαστεί με χρώση αιματοξυλίνης- ηωσίνης, διαπιστώθηκε ότι 2 όγκοι είχαν ανεπαρκές υλικό για ανάλυση βιοδεικτών. Το διάγραμμα της μελέτης φαίνεται στην **Εικόνα 1**.



Εικόνα 1. Διάγραμμα REMARK στο οποίο ορίζεται η πληθυσμιακή ομάδα (cohort) της μελέτης. PTEN: Phosphatase and tensin homolog; mTOR: mammalian target of rapamycin; EGFR: epidermal growth factor receptor; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; VEGFA: vascular endothelial growth factor A; IGF1-R: insulin-like growth factor 1 receptor; MMR: mismatch repair; TILs: tumor-infiltrating lymphocytes; NGS: next-generation sequencing.

2.1.2 Ανοσοϊστοχημεία

Η ανοσοϊστοχημική χρώση εκτελέστηκε βάσει των καθιερωμένων πρωτοκόλλων των σε σειριακές 2.5 μm λεπτές τομές των TMA κύβων. Προκειμένου να διασφαλιστεί η βέλτιστη αντιδραστικότητα, η ανοσοϊστοχημεία εφαρμόστηκε 7-10 ημέρες μετά την τομή στο Εργαστήριο Μοριακής Ογκολογίας του Ελληνικού Ιδρύματος Μελέτης του Καρκίνου, της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης. Η διαδικασία χρώσης για τους παράγοντες EGFR, HER2, IGF1R, PTEN, pAKT³⁰⁸, MTOR, VEGFA, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 φαίνονται στον **Πίνακα 1**. Επίσης, οι όγκοι αξιολογήθηκαν για την παρουσία ιού Epstein-Barr (EBV) μέσω in situ υβριδισμού της κωδικοποιούμενης περιοχής EBER (Epstein-Barr encoding region), όπως περιγράφηκε προηγουμένως [160].

Table I. Staining procedures for EGFR, HER2, IGF1R, PTEN, pAKT308, MTOR, VEGFA, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

IHC stains	Ab info	Manufacturer	Staining protocol
PTEN	Clone 6H2.1, code M 3627, mouse monoclonal	DAKO, Glostrup, DK	20'ER2, 1:300-1h, Bond polymers
p-mTOR (Ser 2448)	Clone 49F9, code 2976, rabbit monoclonal	Cell Signaling Technology, Inc, Danvers, MA	20'ER1, 1:30-20', Bond polymers
EGFR	Clone 31G7, code 28-005, mouse monoclonal	Invitrogen Corporation, Camarillo, CA	enz2-8', 1:50-20', Bond polymers
HER2 (c-erbB-2)	Code A 0485	DAKO, Glostrup, DK	20'ER1, 1:500-30', Bond polymers
VEFG A	Clone VG1, code M7273	DAKO, Glostrup, DK	20'ER2, 1:75-1h, Bond polymer
MSH-6	Clone EP49, M3646	DAKO, Glostrup, DK	20'ER2, 1:70-30', Bond polymers
MSH-2	Clone 25D12, Code NCL-MSH2	Novocastra, Leica Biosystems, Newcastle, Upon Tyne, UKs	20'ER1, 1:40-30', Bond polymer
MLH 1	Clone ES05	MONOSAN	20'ER1, 1:70-20', Bond polymers
PMS-2	Clone M0R4G	Novocastra, Leica Biosystems, Newcastle, Upon Tyne, UK	20'ER2, 1:50-20', Bond polymers
IGF-IRa	Clone 24-31, code MS-641-P, mouse monoclonal	Thermo Scientific	enz2-8', 1:50-1h, Bond polymers
pAKT308	Code sc-16646-R	Santa Cruz, Santa Cruz, CA	20'ER1, 1:1000 O/N, Bond polymer
CD8	Clone C8-144B, code M7103	DAKO, Glostrup, DK	20'ER2, 1:80-20', Bond polymer Enz2=proteinase ER1=citric acid ER2=EDTA

Πίνακας 1. Διαδικασία χρώσης για τις πρωτεΐνες EGFR, HER2, IGFR1R, PTEN, pAKT308, MTOR, VEGFA, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2.

2.1.3 Ερμηνεία ανοσοϊστοχημικών αποτελεσμάτων

Η αξιολόγηση της ανοσοϊστοχημικής χρώση έγινε από έμπειρους παθολογοανατόμους και ήταν αντικειμενική (τυφλή) όσο αφορά τα κλινικά χαρακτηριστικά και το προσδόκιμο των ασθενών. Για κάθε όγκο αξιολογήθηκαν ξεχωριστά: η ένταση της χρώσης (0=καθόλου χρώση, 1=ασθενώς θετική, 2=μετρίως θετική, 3=ισχυρά θετική), το ποσοστό των κυττάρων των όγκων που είναι θετικά για χρώση καθώς και η περιοχή που εντοπίζεται η χρώση (πυρήνας, κυτταρόπλασμα ή μεμβράνη). Βάσει των ανωτέρω αποτελεσμάτων η πρωτεϊνική έκφραση όλων των δεικτών συνοψίστηκε με την χρήση του H-score (ή “histo” score), που αποτελεί μια ημιποσοτική προσέγγιση η οποία ταξινομεί τα δείγματα βάσει του ποσοστού των κυττάρων σε κάθε επίπεδο έντασης της χρώσης, με το τελικό σκορ να κυμαίνεται από 0 έως 300, όπως περιγράφηκε προηγούμενα [161]. Τα cutoff όρια των πρωτεϊνικών δεικτών επιλέχθηκαν βάσει προηγούμενων μελετών [162-168]. Επίσης, η αξιολόγηση των CD8 κυτταρων ως διηθήματα των όγκων και του στρώματος διενεργήθηκε επίσης όπως περιγράφεται προηγούμενως [169,170].

2.1.4 Μέθοδος αλληλούχισης νέας γενιάς (Next-generation sequencing-NGS)

Χρησιμοποιήσαμε ένα προσαρμοσμένο Ampliseq πάνελ, το οποίο είχε ως στόχο κωδικοποιούμενους τύπους γονιδίων, τα οποία έχουν καταγραφεί ως τα συχνότερα εξαλλαχθέντα [171] στον καρκίνο στομάχου.

Τα εξεταζόμενα γονίδια (αριθμός των αμπλικονίων εντός παρένθεσης) ήταν τα: APC (4), AURKA (1), BRCA1 (9), CDH1 (5), CTNNB1 (4), FAT4 (10), FGFR1 (1), FGFR2 (2), FGFR3 (1), FGFR4 (3), KRAS (2), MLH1 (1), PIK3CA (5), PTCH1 (1), SMAD4 (2), TP53 (8). Το μονιμοποιημένο σε παραφίνη και επεξεργασμένο με φορμαλδεύδη (FFPE-Formalin-fixed Paraffin-embedded) DNA εκχυλίστηκε από TMA πυρήνες, οι οποίοι περιείχαν πάνω από 30% κυτταρικό περιεχόμενο του όγκου. Τα δείγματα αξιολογήθηκαν ως προς την ποιότητα και στην συνέχεια υποβλήθηκαν σε επεξεργασία αλληλούχισης με την βοήθεια ημιαγωγού όπως έχει περιγραφεί [172]. Οι παραλλαγές ανιχνεύτηκαν με την βοήθεια του Variant Caller, φιλτραρίστηκαν εκτενώς ως προς την ποιότητα και σχολιάστηκαν αρχικά με το λογισμικό Ion Reporter (Thermo-Fisher) και περαιτέρω με την βοήθεια της βάσης

δεδομένων γενετικών μεταλλάξεων COSMIC παρείχαν fathmm (Functional Analysis through Hidden Markov Models) scores για την παθογονικότητα. Επεξεργαστήκαμε τις παραλλαγές των αμινοξέων και των θέσεων ματίσματος ως μεταλλάξεις σε συχνότητα ελάσσονος αλληλολόμορφου (MAF) < 0.01% (NCBI dbSNP, 5000 Exomes, ExAC).

Με το εφαρμοζόμενο πλαίσιο των 59 πληροφοριακών αμπλικονίων, ορίσαμε ως κατάλληλο δείγμα αυτό που παρουσιάζει >7500 χαρτογραφημένες αναγνώσεις και >125 μέσο βάθος. Οι 73 πληροφοριακοί όγκοι παρουσίαζαν μέση και διάμεση τιμή βάθους 975.4 και 645, αντίστοιχα; ένας μέσος όρος και μια μέση τιμή παραλλαγών 12.4 και 11 αντίστοιχα (με εύρος 2 – 72); και ένας μέσος όρος 1.6 μεταλλάξεων (εύρους 0 – 28).

2.1.5 Στατιστική ανάλυση

Τα cut-off όρια που περιγράφηκαν πριν στο κεφάλαιο “Ασθενείς και Μέθοδοι”, χρησιμοποιήθηκαν για να κατηγοριοποιηθούν οι όγκοι σε θετικούς και αρνητικούς ως προς την έκφραση συγκεκριμένων πρωτεϊνών. Επιπρόσθετα, προσδιορίστηκαν οι αντίστοιχες κατανομές του υπολογισθέντος H-score των ανοσοϊστοχημικών δεικτών και καταγράφηκαν ως σημεία σε γράφημα (Εικόνα 2) με σκοπό την εντόπιση πιθανών cut-offs εξετάζοντας τα τεταρτημόρια των κατανομών. Τα επιλεγμένα cut-offs για τις πρωτεΐνες mTOR, p-AKT³⁰⁸ καθώς και για τα εντός του όγκου και στρωματικά CD8 TILs ήταν το 50ο εκατοστημόριο (μέση τιμή) των αντίστοιχων κατανομών, ενώ το 25ο εκατοστημόριο επιλέχθηκε για τον IGF1-R.

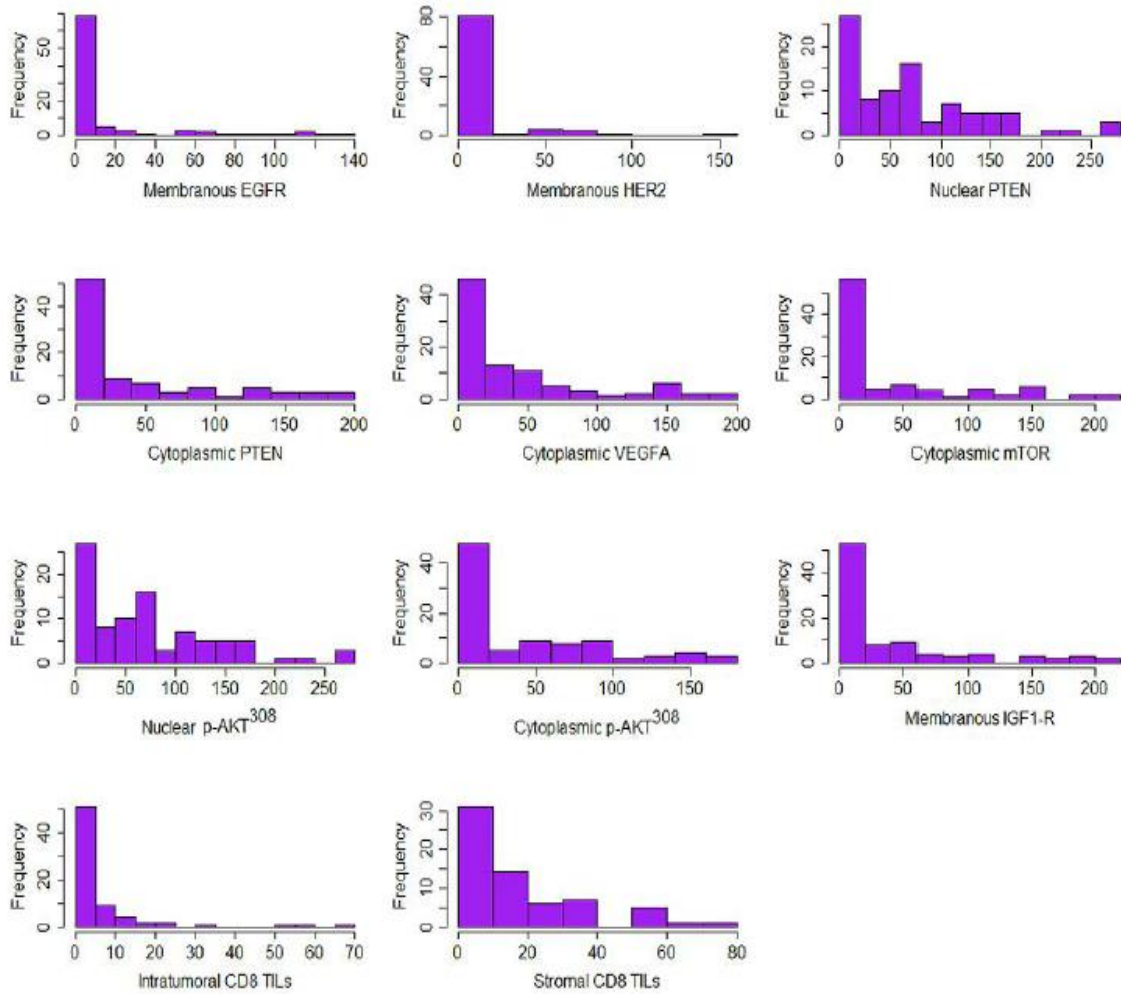
Η δοκιμασία χ^2 ή το Fisher’s exact (όπου κρίθηκε απαραίτητο) τεστ χρησιμοποιήθηκε για σύγκριση μεταξύ των ομάδων των κατηγορικών δεδομένων, ενώ το Wilcoxon rank-sum test χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση διαφορών μεταξύ κατηγορικών και συνεχών μεταβλητών.

Ως διάστημα ελεύθερο νόσου (Disease-free survival-DFS) ορίστηκε το χρονικό διάστημα (σε μήνες) από την χειρουργική επέμβαση μέχρι την πρώτη καταγεγραμμένη πρόοδο, μέχρι τον θάνατο από γαστρικό καρκίνο ή μέχρι την τελευταία επαφή (οποιοδήποτε συνέβη πρώτο). Η συνολική επιβίωση (overall survival-OS) ορίστηκε ως το χρονικό διάστημα από την χειρουργική επέμβαση μέχρι τον θάνατο από γαστρικό καρκίνο, με τους επιζήσαντες ασθενείς να παραλείπονται την ημέρα της τελευταίας χρονικά επαφής. Οι καμπύλες επιβίωσης σχεδιάστηκαν

βάσει της μεθόδου Kaplan-Meier και συγκρίθηκαν μεταξύ των διαφόρων ομάδων με την δοκιμασία log-rank.

Η προγνωστική σημασία των εξεταζόμενων ανοσοϊστοχημικών βιοδεικτών και γονιδίων αξιολογήθηκε βάσει των λόγων κινδύνων (hazard ratios - HRs) που υπολογίστηκαν με μονοπαραγοντικά και πολυπαραγοντικά Cox μοντέλα αναλογικού κινδύνου παλινδρόμησης καθώς και με διορθώσεις κατά Firth (όπου ήταν απαραίτητο). Όλες οι παράμετροι εξετάστηκαν για αναλογικότητα με την χρήση χρονοεξαρτώμενων συνμεταβλητών. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, σε έκαστο δείκτη ή γονίδιο που παρουσίασε σημαντικότητα στις μονομεταβλητές αναλύσεις, έγινε προσαρμογή ως προς την ηλικία διάγνωσης, τον ιστολογικό βαθμό (κατηγορία αναφοράς: βαθμοί I-II), τον αριθμό των θετικών λεμφαδένων (κατηγορία αναφοράς: 0-3) και της φυσικής κατάστασης (PS κατηγορία αναφοράς: 0). Συσχετίσεις του γονιδιακού status μεταλλάξεων και των ανοσοϊστοχημικών δεικτών, των κλινικοπαθολογικών χαρακτηριστικών και του αποτελέσματος εκτελέστηκε μόνο για τα γονίδια *TP53*, *PIK3CA* and *KRAS*, λόγω του ότι η συχνότητα μεταλλάξεων άλλων γονιδίων ήταν αρκετά χαμηλή για να παρέχει αξιόλογη ερμηνεία.

Όλες οι αναλύσεις διενεργήθηκαν σε όλη την έκταση του πληθυσμού και όλες οι δοκιμασίες ήταν διπλής όψης σε επίπεδο σημαντικότητας alpha 5%. Οι αναλύσεις διεξήχθησαν με την βοήθεια του λογισμικού SAS (έκδοση 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC).



Εικόνα 2. Κατανομή των υπολογισθέντων H-scores των ανοσοϊστοχημικών δεικτών εντός την πληθυσμιακής ομάδας. Τα ιστογράμματα αντιπροσωπεύουν την κατανομή της έκφρασης των μεμβρανικών EGFR και HER2, της πυρηνικής και κυτταροπλασματικής PTEN, της κυτταροπλασματικής VEGFA, της κυτταροπλασματικής mTOR, της πυρηνικής και κυτταροπλασματικής p-AKT³⁰⁸, του μεμβρανικού IGF1-R, των ενδοογκικών και στρωματικών CD8 TILs.

3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Χαρακτηριστικά ασθενών

Όπως παρουσιάζεται και στο REMARK διάγραμμα (**Εικόνα 1**), μεταξύ των 119 ασθενών που περιελήφθησαν αρχικά στην ανάλυση, οι 91 ασθενείς είχαν πλήρη δεδομένα τόσο κλινικά όσο και σχετικά με τους βιοδείκτες. Τα βασικά κλινικά και παθολογικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**.

Η διάμεση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 64 έτη και η πλειοψηφία των ασθενών ήταν άνδρες (73.6%), με εντερικού τύπου όγκους (56%), σταδίου T3 (60.4%), εντοπισμένους σε άπω περιοχές (distal) του στόμαχου (43.7%). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία, ενώ το 93.3% των ασθενών έλαβε επικουρική ακτινοθεραπεία. Επίσης, στον πληθυσμό μας, 4 ασθενείς (4.4%) είχε επιβεβαιωμένη EBV-θετική νόσο με βάση το EBER-ISH.

	Total (N=91)
Age	64.0 (37.0,78.0)
≤64	46 (50.5)
>64	45 (49.5)
Gender	
Male	
Female	67 (73.6)
24 (26.4)	
N of positive nodes	
0-3	47 (51.6)
≥4	44 (48.4)
Histological grade*	
I-II	38 (42.7)
III	51 (57.3)
Histology	
Adenosquamous	1 (1.1)
Diffuse	25 (27.5)
Intestinal	51 (56.0)
Mixed	10 (11.0)
Mucinous	4 (4.4)
T stage	
1	2 (2.2)
2	21 (23.1)
3	55 (60.4)
4	13 (14.3)
Primary site*	
Proximal	24 (27.6)
Distal	38 (43.7)
Neither	25 (28.7)
Performance status*	
0	77 (86.5)
1-2	12 (13.5)
Adjuvant radiotherapy*	
No	6 (6.7)
Yes**	84 (93.3)
Type of lymphadenectomy	
D0	2 (2.2)
D1	66 (72.5)
D2	23 (25.3)
<i>Helicobacter pylori</i> infection*	
No	79 (91.9)
Yes	7 (8.1)
EBV status	
Negative	87 (95.6)
Positive	4 (4.4)
Smoking*	
No	40 (47.6)
Yes	44 (52.4)
Alcohol abuse*	
No	71 (85.5)
Yes	12 (14.5)

N: Number. *Data not available for all subjects Missing values: Histological grade=2, Primary site=4, Performance status=2, Adjuvant radiotherapy=1, *Helicobacter pylori* infection=5, Smoking=7, Alcohol abuse=8. **37 patients underwent radiotherapy with concurrent adjuvant chemotherapy. Values are presented as Median (min, max) or N (column %).

Πίνακας 2. Βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των όγκων.

3.2 Κατανομή των συχνότητων των ανοσοϊστοχημικών δεικτών και κλινικά σχετιζόμενες μεταλλάξεις στον πληθυσμό μας

Μεταξύ των 91 ασθενών, 9 (9.9%) είχαν HER2 θετικούς όγκους, ενώ 14 (15.4%) είχαν EGFR θετική νόσο. Το MMR status μας παρείχε πληροφορίες για 60 ασθενείς (65.9%) και από αυτούς οι 11 (18.3%) είχαν MMR ελλειμματικούς (dMMR) όγκους.

Τα δεδομένα σχετικά με τα ενδοογκικά και στρωματικά CD8 TILs ήταν διαθέσιμα για 72 (79.1%) και 65 (71.4%) ασθενείς, αντίστοιχα. Άνω των ημίσεων ασθενών, που είχαν επαρκώς διαθέσιμα δεδομένα, εμφάνιζαν όγκους με υψηλό ποσοστό ενδοογκικών CD8 TILs (40 ασθενείς; 55.6%) και 34 ασθενείς (52.3%) είχαν υψηλό ποσοστό έκφρασης στρωματικών CD8 TILs, ενώ 24 ασθενείς (36.9%) είχαν υψηλό ποσοστό έκφρασης και των ενδοογκικών και των στρωματικών CD8 TILs. Η συχνότητα κατανομής όλων των εξεταζόμενων ανοσοϊστοχημικών δεικτών παρουσιάζεται στον **Πίνακα 3**.

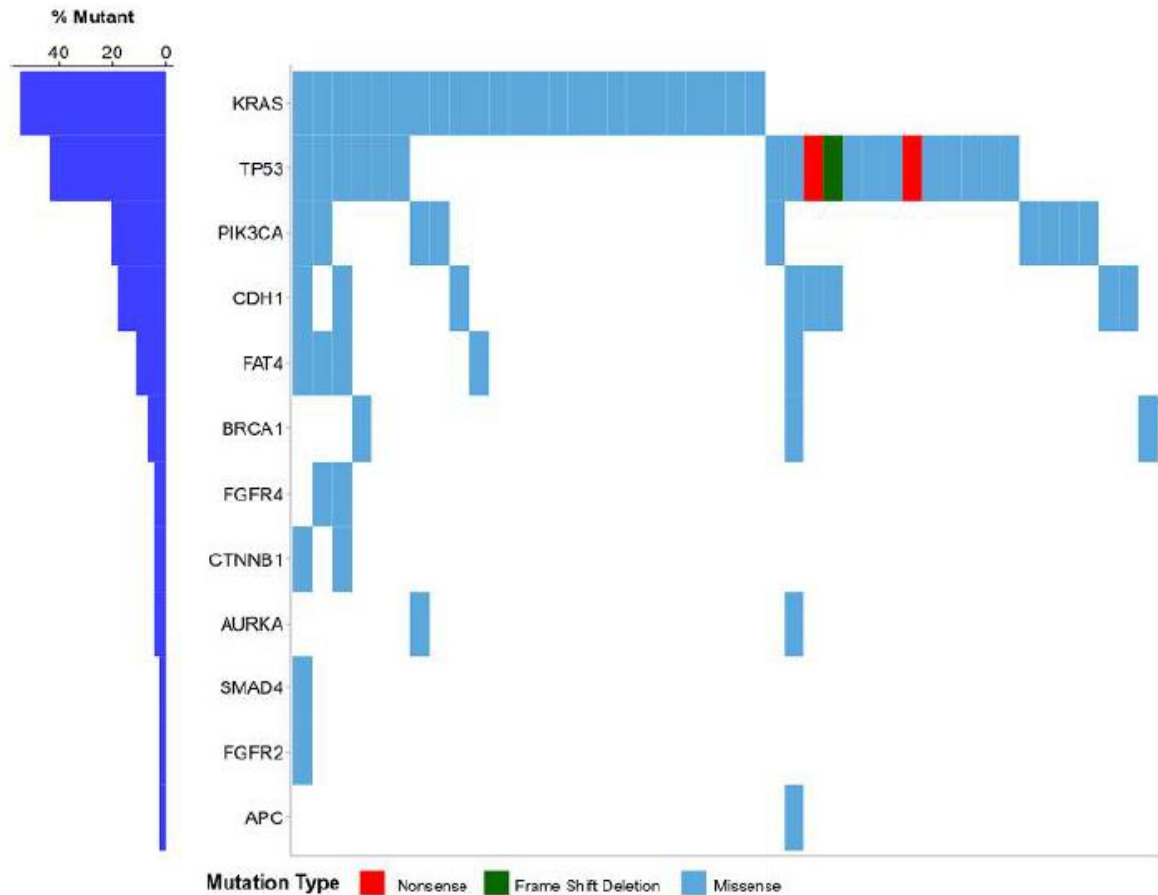
	Total (N=91)
CD8 intratumoral TILs*	5.0 (0.00,70.0)
High	40 (55.6)
Low	32 (44.4)
CD8 stromal TILs*	15.0 (1.00,80.0)
High	34 (52.3)
Low	31 (47.7)
Membranous EGFR	
Negative	77 (84.6)
Positive	14 (15.4)
Membranous HER2	
Negative	82 (90.1)
Positive	9 (9.9)
Nuclear PTEN	
Negative	78 (85.7)
Positive	13 (14.3)
Cytoplasmic PTEN	
Negative	41 (45.1)
Positive	50 (54.9)
Cytoplasmic VEGFA	
Negative	42 (46.2)
Positive	49 (53.8)
Cytoplasmic mTOR	
Negative	46 (50.5)
Positive	45 (49.5)
Nuclear p-AKT308	
Negative	46 (50.5)
Positive	45 (49.5)
Cytoplasmic p-AKT308	
Negative	48 (52.7)
Positive	43 (47.3)
Membranous IGF1-R	
Negative	31 (34.1)
Positive	60 (65.9)
MMR status*	
Deficient	11 (18.3)
Proficient	49 (81.7)

*Data not available for all subjects. Missing values: CD8 intratumoral TILs=19, CD8 stromal TILs=26, MMR=31. Values are presented as Median (min, max) or N (column %).

Πίνακας 3. Κατανομή συχνότητας των ανοσοϊστοχημικών δεικτών που μας ενδιαφέρουν.

Σε ότι αφορά τις μεταλλάξεις σε κλινικά σημαντικά γονίδια, η μέθοδος NGS αποκάλυψε 115 μεταλλάξεις (διάμεσης τιμής 1; εύρους 0-28) κατανεμημένες σε 44 από τους 73 πληροφοριακούς όγκους (60.3%). Τα συχνότερα γονίδια που έφεραν μεταλλάξεις ήταν το *TP53* σε 19 όγκους (43.2% των εξαλλαγμένων, 26.0% όλων των πληροφοριακών όγκων), το *PIK3CA* σε 9 όγκους (20.5% των εξαλλαγμένων; 12.3%

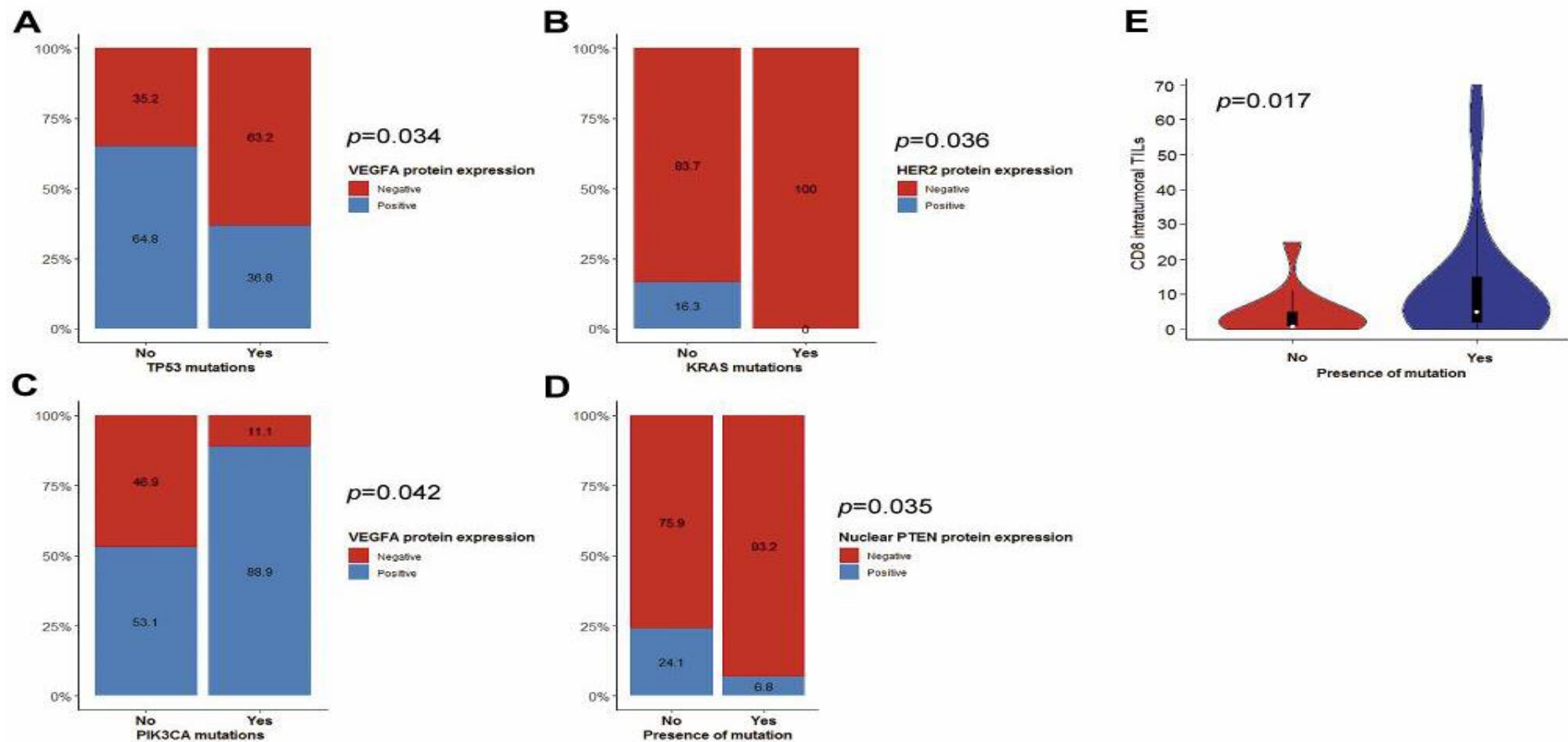
όλων των πληροφοριακών όγκων) και *KRAS* σε 24 όγκους (54.5% των εξαλλαγμένων; 32.9% όλων των πληροφοριακών όγκων) (Εικόνα 3). Λιγότερο συχνές μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν στα ακόλουθα γονίδια : *CDH1* (11.0%), *FAT4* (6.8%), *BRCA1* (4.1%), *CTNNB1* (2.7%), *AURKA* (2.7%), *FGFR4* (2.7%), *SMAD4* (1.4%), *APC* (1.4%) και *FGFR2* (1.4%).



Εικόνα 3. Χάρτης των παθογονικών μεταλλάξεων σε 73 γονίδια που εμπλέκονται στον καρκίνο στομάχου. Χρησιμοποιώντας ένα πάνελ στόχευσης των 16 συχνότερα εξαλλαγμένων γονιδίων, ανιχνεύτηκαν μεταλλάξεις σε 44 από τους 73 όγκους (60.3%). Τα συχνότερα μεταλλαγμένα γονίδια ήταν το *TP53* σε 19 όγκους (43.2% των εξαλλαγμένων, 26.0% όλων των πληροφοριακών όγκων), το *PIK3CA* σε 9 όγκους (20.5% των εξαλλαγμένων; 12.3% όλων των πληροφοριακών όγκων) και το *KRAS* σε 24 όγκους (54.5% των εξαλλαγμένων; 32.9% όλων των πληροφοριακών όγκων).

3.3 Συσχέτιση των ανοσοϊστοχημικών δεικτών με μεταλλάξεις στα γονίδια *TP53*, *PIK3CA* και *KRAS*

Οι συσχετίσεις μεταξύ των εξετασθέντων ανοσοϊστοχημικών δεικτών IHC και των μεταλλάξεων στα 3 πιο συχνά εξαλλαχθέντα γονίδια (*KRAS*, *TP53*, *PIK3CA*) παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**. Οι όγκοι που δεν φέρουν μεταλλάξεις στο γονίδιο *TP53*, παρουσιάζουν συχνότερα έκφραση της κυτταροπλασματικής VEGFA πρωτεΐνης (chi-square $p=0.034$, **Εικόνα 4A**). Άξιο προσοχής είναι ότι όλοι οι 24 όγκοι που έφεραν μεταλλάξεις στο *KRAS* γονίδιο ήταν HER2-αρνητικοί ανοσοϊστοχημικά (Fisher's $p=0.036$, **Εικόνα 4B**), ενώ 8 από τους 9 όγκους με μετάλλαξη στο *PIK3CA* είχαν επίσης θετική έκφραση VEGFA πρωτεΐνης (Fisher's $p=0.042$, **Εικόνα 4C**). Οι όγκοι που έφεραν μεταλλάξεις, είχαν στις περισσότερες περιπτώσεις αρνητικά ποσοστά έκφρασης της πυρηνικής PTEN πρωτεΐνης (Fisher's $p=0.035$, **Εικόνα 4D**) και υψηλότερη πυκνότητα ενδοογκικών iCD8 TILs (Wilcoxon rank-sum $p=0.017$, **Εικόνα 4E**), σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν μεταλλάξεις. Άλλες αξιοσημείωτες συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν.



Εικόνα 4. Συσχετίσεις των ανοσοϊστοχημικών δεικτών με μεταλλάξεις στα γονίδια *TP53*, *PIK3CA* και *KRAS*. **A.** Όγκοι χωρίς μεταλλάξεις στο *TP53* εμφανίζουν συχνότερα έκφραση της κυτταροπλασματικής VEGFA πρωτεΐνης (chi-square $p=0.034$). **B.** Και οι 24 όγκοι που φέραν *KRAS* μετάλλαξη ήταν HER2-αρνητικοί (Fisher's $p=0.036$). **C.** Οι 8 από τους 9 όγκους με μετάλλαξη στο γονίδιο *PIK3CA* είχαν θετική έκφραση της VEGFA πρωτεΐνης (Fisher's $p=0.042$). **D.** Όγκοι με μεταλλάξεις έχουν συνήθως αρνητική έκφραση της πυρηνικής PTEN πρωτεΐνης (Fisher's $p=0.035$). **E.** Όγκοι που φέρουν μεταλλάξεις έχουν υψηλότερη πυκνότητα ενδοογκικών CD8 TILs (Wilcoxon rank-sum $p=0.017$).

3.4 Συσχέτιση των ανοσοϊστοχημικών δεικτών με κλινικοπαθολογικές παραμέτρους

Οι ασθενείς, με όγκους θετικούς ως προς την έκφραση των HER2 και VEGFA πρωτεϊνών ήταν προχωρημένης ηλικίας κατά την διάγνωση (διάμεση ηλικία : 73 vs. 63.5, Wilcoxon rank-sum $p=0.011$ και διάμεση ηλικία: 68 vs. 62.5, $p=0.011$, αντίστοιχα). Επιπρόσθετα, όγκοι αρνητικοί ως προς την έκφραση της VEGFA πρωτεΐνης ήταν συχνά υψηλότερου ιστολογικού βαθμού (grade III), σε σύγκριση με αυτούς που εμφάνιζαν θετική έκφραση της VEGFA (70% vs. 46.9%, chi-square $p=0.029$). Θετική κυτταροπλασματική έκφραση της πρωτεΐνης PTEN συσχετίστηκε με προχωρημένο στάδιο λεμφαδενικής νόσου ($p=0.042$). Επιπρόσθετα, οι θετικοί EBV όγκοι χαρακτηρίζονταν από υψηλή ενδοογκική CD8 TIL πυκνότητα σε σύγκριση με τους EBV-αρνητικούς όγκους (διάμεση τιμή 60 vs. 5, Wilcoxon rank-sum $p=0.009$), ενώ δεν υπήρξε σχέση μεταξύ στρωματικών CD8 TILs και του EBV ($p=0.54$).

Οι διαφορές στην κατανομή του αριθμού των μεταλλάξεων ανά όγκο με βάση την έκφραση των εξεταζόμενων ανοσοϊστοχημικών δεικτών διερευνήθηκαν περαιτέρω. Ο αριθμός των μεταλλάξεων ήταν υψηλότερος σε όγκους με αρνητική έκφραση της HER2 σε σύγκριση με τους θετικούς σε έκφραση (διάμεση τιμή 1 vs. 0, Wilcoxon rank-sum $p=0.030$). Ο αριθμός των μεταλλάξεων ανά όγκο δεν παρουσίαζε διαφορές μεταξύ όγκων με υψηλό και χαμηλό ποσοστό ενδοογκικών ή στρωματικών CD8 TILs ($p=0.11$ and $p=0.46$, respectively), αλλά η παρουσία οποιουδήποτε αριθμού μεταλλάξεων συσχετίστηκε με υψηλή διεισδυτικότητα των CD8 κυττάρων (Πίνακας 4).

	TP53 mutations			KRAS mutations			PIK3CA mutations			Presence of mutations		
	No	Yes	p-Value	No	Yes	p-Value	No	Yes	p-Value	No	Yes	p-Value
CD8 intratumoral TILs	5.0 (0.00,70.0)	5.0 (0.00,60.0)	0.21	5.0 (0.00,55.0)	6.0 (0.00,70.0)	0.10	5.0 (0.00,70.0)	5.5 (0.00,55.0)	0.45	1.0 (0.00,25.0)	5.0 (0.00,70.0)	0.017
CD8 stromal TILs	10.0 (1.00,70.0)	20.0 (5.0,80.0)	0.14	15.0 (1.00,70.0)	10.0 (1.00,80.0)	0.38	12.5 (1.00,80.0)	5.0 (1.00,60.0)	0.54	10.0 (1.00,70.0)	15.0 (1.00,80.0)	0.74
Membranous EGFR			0.93			0.53			0.65			0.88
Negative	45 (83.3)	16 (84.2)		40 (81.6)	21 (87.5)		53 (82.8)	8 (88.9)		24 (82.8)	37 (84.1)	
Positive	9 (16.7)	3 (15.8)		9 (18.4)	3 (12.5)		11 (17.2)	1 (11.1)		5 (17.2)	7 (15.9)	
Membranous HER2			0.36			0.036			0.26			0.052
Negative	47 (87.0)	18 (94.7)		41 (83.7)	24 (100.0)		56 (87.5)	9 (100.0)		23 (79.3)	42 (95.5)	
Positive	7 (13.0)	1 (5.3)		8 (16.3)	0 (0.0)		8 (12.5)	0 (0.0)		6 (20.7)	2 (4.5)	
Nuclear PTEN			0.64			0.097			0.20			0.035
Negative	46 (85.2)	17 (89.5)		40 (81.6)	23 (95.8)		54 (84.4)	9 (100.0)		22 (75.9)	41 (93.2)	
Positive	8 (14.8)	2 (10.5)		9 (18.4)	1 (4.2)		10 (15.6)	0 (0.0)		7 (24.1)	3 (6.8)	
Cytoplasmic PTEN			0.97			0.68			0.40			0.88
Negative	23 (42.6)	8 (42.1)		20 (40.8)	11 (45.8)		26 (40.6)	5 (55.6)		12 (41.4)	19 (43.2)	
Positive	31 (57.4)	11 (57.9)		29 (59.2)	13 (54.2)		38 (59.4)	4 (44.4)		17 (58.6)	25 (56.8)	
Cytoplasmic VEGFA			0.034			0.55			0.042			0.74
Negative	19 (35.2)	12 (63.2)		22 (44.9)	9 (37.5)		30 (46.9)	1 (11.1)		13 (44.8)	18 (40.9)	
Positive	35 (64.8)	7 (36.8)		27 (55.1)	15 (62.5)		34 (53.1)	8 (88.9)		16 (55.2)	26 (59.1)	
Cytoplasmic mTOR			0.32			0.56			0.99			0.094
Negative	27 (50.0)	7 (36.8)		24 (49.0)	10 (41.7)		30 (46.9)	4 (44.4)		17 (58.6)	17 (38.6)	
Positive	27 (50.0)	12 (63.2)		25 (51.0)	14 (58.3)		34 (53.1)	5 (55.6)		12 (41.4)	27 (61.4)	
Nuclear p-AKT ³⁰⁸			0.55			0.21			0.48			0.14
Negative	27 (50.0)	11 (57.9)		23 (46.9)	15 (62.5)		32 (50.0)	6 (66.7)		12 (41.4)	26 (59.1)	
Positive	27 (50.0)	8 (42.1)		26 (53.1)	9 (37.5)		32 (50.0)	3 (33.3)		17 (58.6)	18 (40.9)	
Cytoplasmic p-AKT ³⁰⁸			0.21			0.79			0.16			0.27
Negative	28 (51.9)	13 (68.4)		27 (55.1)	14 (58.3)		34 (53.1)	7 (77.8)		14 (48.3)	27 (61.4)	
Positive	26 (48.1)	6 (31.6)		22 (44.9)	10 (41.7)		30 (46.9)	2 (22.2)		15 (51.7)	17 (38.6)	
Membranous IGF1-R			0.37			0.25			0.21			0.86
Negative	14 (25.9)	7 (36.8)		12 (24.5)	9 (37.5)		20 (31.3)	1 (11.1)		8 (27.6)	13 (29.5)	
Positive	40 (74.1)	12 (63.2)		37 (75.5)	15 (62.5)		44 (68.8)	8 (88.9)		21 (72.4)	31 (70.5)	
MMR status			0.20			0.20			0.34			0.39
Deficient	8 (22.9)	1 (7.1)		8 (22.9)	1 (7.1)		8 (17.0)	1 (50.0)		5 (23.8)	4 (14.3)	
Proficient	27 (77.1)	13 (92.9)		27 (77.1)	13 (92.9)		39 (83.0)	1 (50.0)		16 (76.2)	24 (85.7)	
CD8 intratumoral TILs			0.50			0.45			0.45			0.048
High	25 (56.8)	10 (66.7)		23 (56.1)	12 (66.7)		29 (56.9)	6 (75.0)		10 (43.5)	25 (69.4)	
Low	19 (43.2)	5 (33.3)		18 (43.9)	6 (33.3)		22 (43.1)	2 (25.0)		13 (56.5)	11 (30.6)	
CD8 stromal TILs			0.094			0.59			0.99			0.48
High	17 (42.5)	9 (69.2)		20 (51.3)	6 (42.9)		23 (50.0)	3 (42.9)		10 (43.5)	16 (53.3)	
Low	23 (57.5)	4 (30.8)		19(48.7)	8 (57.1)		23 (50.0)	4 (57.1)		13 (56.5)	14 (46.7)	

Πίνακας 4. Συσχετίσεις των εξετασθέντων ανοσοϊστοχημικών δεικτών με τα γονίδια *TP53*, *KRAS*, *PIK3CA* και την παρουσία μεταλλάξεων σε αυτά.

3.5 Συσχέτιση των μεταλλάξεων στα *TP53*, *PIK3CA* και *KRAS* με κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά

Οι *PIK3CA* εξαλλαγμένοι όγκοι διαπιστώθηκε ότι είναι πιθανότερο να παρουσιάζουν μέτρια ή καλή διαφοροποίηση (grade I or II) (Fisher's $p=0.025$), συνήθως είναι απομακρυσμένοι όγκοι ($p=0.026$) και διαγιγνώσκονται περισσότερο συχνά σε μη-καπνιστές σε σύγκριση ($p=0.031$) με τους *PIK3CA*-μη μεταλλαγμένους όγκους, ενώ δεν παρατηρήθηκε άλλη αξιοσημείωτη συσχέτιση μεταξύ μεταλλάξεων

στα *TP53*, *PIK3CA* ή *KRAS* και των επιλεγμένων κλινικοπαθολογικών παραμέτρων. Η παρουσία μετάλλαξης ή μεταλλάξεων ήταν συχνότερη σε άνδρες ασθενείς (p=0.034).

3.6 Προγνωστική αξία των ανοσοϊστοχημικών δεικτών και των μεταλλάξεων

Με διάμεση παρακολούθηση (follow-up) των ασθενών τους 98.1 μήνες (95% CI 87.7-109.3), αναφέρθηκε ένα σύνολο 49 συμβάντων που παρουσίασαν πρόοδο νόσου η απεβίωσαν (DFS events). Πενήντα τέσσερις ασθενείς (59.3%) απεβίωσαν, 42 εκ των οποίων από τη νόσο. Το μέσο DFS και OS ήταν οι 49.9 και οι 91.9 μήνες, αντίστοιχα. Κανένας από τους εξετασθέντες ανοσοϊστοχημικούς δείκτες δεν έδειξε προγνωστική αξία με βάση το DFS (Πίνακας 5).

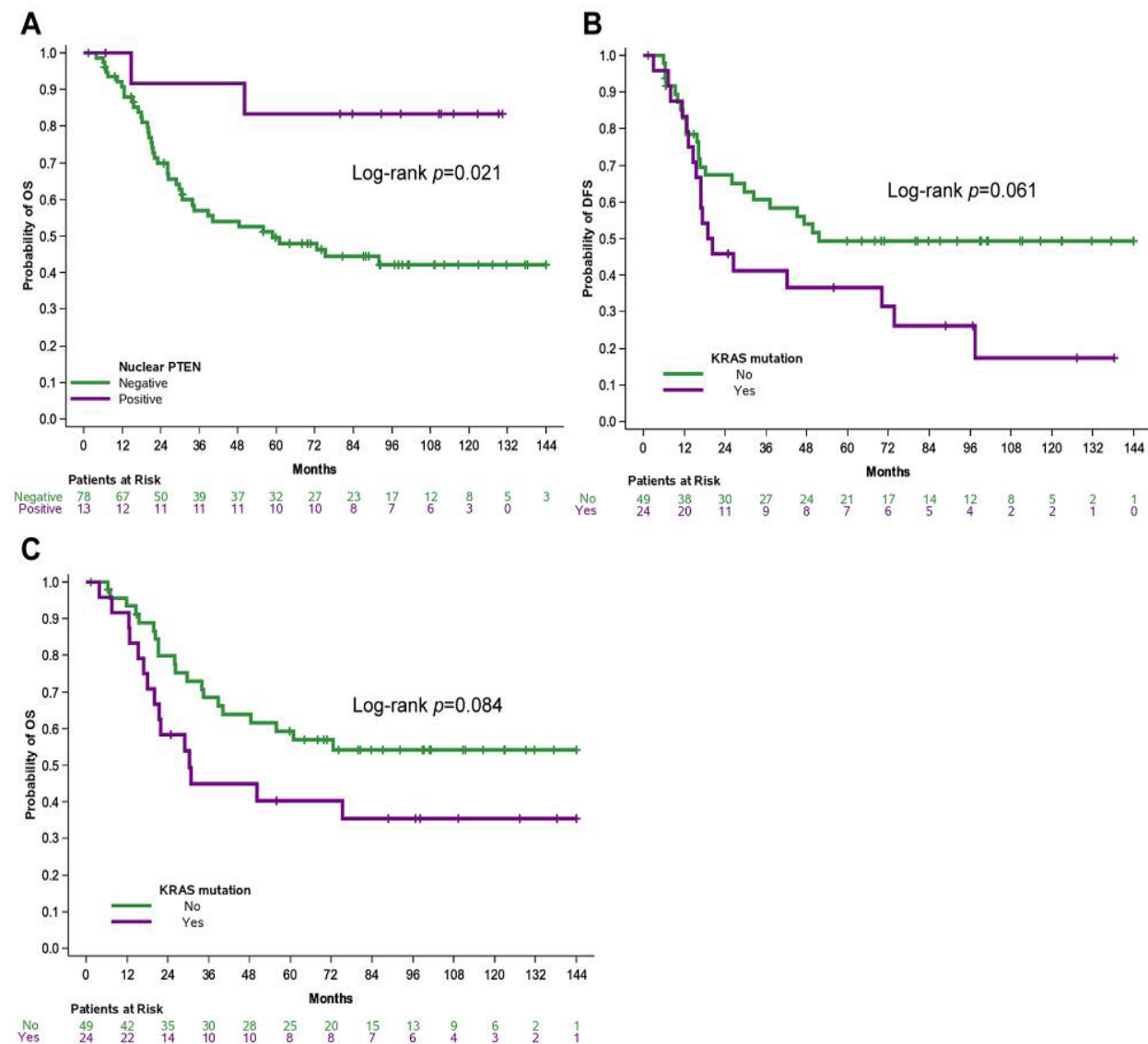
Parameter	Categories	No. of patients	No. of events	DFS			No. of events	OS		
				HR	95% CI	p-Value		HR	95% CI	p-Value
Cytoplasmic PTEN	Positive vs. Negative	50 vs. 41	25 vs. 24	0.73	0.41-1.28	0.27	22 vs. 20	0.86	0.47-1.58	0.63
Nuclear PTEN	Positive vs. Negative	13 vs. 78	4 vs. 45	0.44	0.17-1.18	0.10*	2 vs. 40	0.27	0.07-0.98	0.046*
Cytoplasmic VEGFA	Positive vs. Negative	49 vs. 42	23 vs. 26	0.73	0.41-1.27	0.26	19 vs. 23	0.65	0.35-1.19	0.16
Cytoplasmic mTOR	Positive vs. Negative	45 vs. 46	21 vs. 28	0.69	0.39-1.22	0.20	20 vs. 22	0.87	0.48-1.60	0.66
Cytoplasmic p-AKT ³⁰⁸	Positive vs. Negative	43 vs. 48	22 vs. 27	0.98	0.56-1.71	0.93	21 vs. 21	1.24	0.68-2.27	0.49
Nuclear p-AKT ³⁰⁸	Positive vs. Negative	45 vs. 46	21 vs. 28	0.62	0.35-1.10	0.10	19 vs. 23	0.71	0.39-1.30	0.27
Membranous EGFR	Positive vs. Negative	14 vs. 77	8 vs. 41	0.95	0.45-2.03	0.90	8 vs. 34	1.22	0.57-2.64	0.61
Membranous HER2	Positive vs. Negative	9 vs. 82	3 vs. 46	1.13	0.38-3.40	0.83*	3 vs. 39	1.49	0.49-4.51	0.49*
Membranous IFG1-R	Positive vs. Negative	60 vs. 31	29 vs. 20	0.66	0.37-1.17	0.16	26 vs. 16	0.78	0.42-1.45	0.42
MMR status	Proficient vs. Deficient	49 vs. 11	28 vs. 5	1.45	0.57-3.66	0.44*	26 vs. 3	2.18	0.70-6.77	0.18*
Intratumoral CD8 TILs	Low vs. High	32 vs. 40	20 vs. 21	1.44	0.78-2.66	0.24	18 vs. 17	1.38	0.71-2.68	0.34
Stromal CD8 TILs	Low vs. High	31 vs. 34	20 vs. 16	1.68	0.87-3.24	0.12	17 vs. 14	1.43	0.70-2.90	0.32
No. of mutations per tumor ^Δ				0.98	0.90-1.07	0.63		0.99	0.91-1.08	0.83
KRAS mutation	Yes vs. No	24 vs. 49	18 vs. 23	1.79	0.97-3.34	0.064	15 vs. 20	1.79	0.92-3.51	0.089
PIK3CA mutation	Yes vs. No	9 vs. 64	3 vs. 38	0.44	0.15-1.35	0.15*	2 vs. 33	0.40	0.11-1.47	0.17*
TP53 mutation	Yes vs. No	19 vs. 54	10 vs. 31	0.70	0.34-1.43	0.33	10 vs. 25	0.94	0.45-1.96	0.87

No.: Number, HR: hazard ratio, CI: confidence interval. *Firth's correction was applied due to rare events. ^Δcontinuous variable.

Πίνακας 5. Αποτελέσματα της Cox μονομεταβλητής ανάλυσης παλινδρόμησης για τους ανοσοϊστοχημικούς δείκτες TP53, KRAS και PIK3CA σε αντιστοιχία με το DFS και το OS.

Παρομοίως, μεταλλάξεις στα *TP53* και *PIK3CA* γονίδια δεν φάνηκαν να είναι προγνωστικές για DFS. Από πλευράς OS, μόνο η θετική έκφραση της πυρηνικής PTEN πρωτεΐνης σχετίστηκε με οριακά μεγαλύτερη ολική επιβίωση (HR=0.27;

Wald's $p=0.046$) (Εικόνα 5A). Παρόλα αυτά, αξίζει να σημειωθεί, ότι αναφέρθηκαν μόνο 2 θάνατοι μεταξύ των ασθενών με πυρηνική PTEN έκφραση. Μια τάση που σχετίζεται με μικρότερο DFS και OS παρατηρήθηκε στους ασθενείς με *KRAS* μεταλλάξεις (Εικόνες 5B και 5C, αντίστοιχα).



Εικόνα 5. Kaplan-Meier plots της συνολικής επιβίωσης βάσει της έκφρασης της PTEN και του ελεύθερου νόσου διαστήματος (DFS) και της συνολικής επιβίωσης (OS) βάσει των μεταλλάξεων του *KRAS*. **A.** Οι PTEN-θετικοί όγκοι συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο OS (HR=0.27; Wald's $p=0.046$). **B.** Σε ασθενείς με *KRAS* εξαλλαχθέντες όγκους παρατηρήθηκε μια τάση για μικρότερο DFS. **C.** Μια παρόμοια τάση για μικρότερο OS διαπιστώθηκε επίσης σε ασθενείς με *KRAS* εξαλλαγμένους όγκους, σε σύγκριση με τους *KRAS* wild-type.

Μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση με βάση το DFS, προσαρμοσμένη σε επιλεγμένες κλινικοπαθολογικές παραμέτρους (βλέπε Μέθοδοι και Στατιστική Ανάλυση), οι μεταλλάξεις στο *KRAS* δεν φάνηκε να έχουν προγνωστική σημασία όσον αφορά στο DFS (HR=1.60; $p=0.15$) (Πίνακας 6). Σχετικά με το OS,

ταυτόχρονη ύπαρξη μεταλλάξεων στο *KRAS* και θετική έκφραση της πυρηνικής PTEN πρωτεΐνης, δεν φάνηκε να έχουν προγνωστική αξία μετά από προσαρμογή στις κλινικοπαθολογικές παραμέτρους.

Parameter	Categories	No. of patients	No. of events	HR	95% CI	p-Value
<i>DFS</i>						
KRAS mutation	Yes vs. No	23 vs. 47	17 vs. 23	1.60	0.84-3.04	0.15
Histological grade	III vs. I-II	39 vs. 31	23 vs. 17	1.00	0.53-1.91	0.99
No. of positive nodes	≥4 vs. 0-3	32 vs. 38	18 vs. 22	1.15	0.59-2.21	0.69
Performance status	1-2 vs. 0	9 vs. 61	7 vs. 33	2.33	1.01-5.39	0.048
Age [^]				1.00	0.97-1.04	0.97
<i>OS</i>						
KRAS mutation	Yes vs. no	23 vs. 47	14 vs. 20	1.41	0.70-2.85	0.34
Nuclear PTEN	Positive vs. Negative	8 vs. 62	2 vs. 32	0.50	0.12-1.99	0.32*
Histological grade	III vs. I-II	39 vs. 31	19 vs. 15	1.05	0.51-2.17	0.87
No. of positive nodes	≥4 vs. 0-3	32 vs. 38	18 vs. 16	1.70	0.84-3.47	0.14
Performance status	1-2 vs. 0	9 vs. 61	6 vs. 28	2.68	1.10-6.52	0.030
Age [^]				1.01	0.97-1.05	0.56

No.: Number, HR: hazard ratio, CI: confidence interval. [^]continuous variable. *Firth's correction was applied for rare events.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα της Cox πολυμεταβλητής ανάλυσης παλινδρόμησης σε αντιστοιχία με το DFS και το OS.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, προσπαθήσαμε να προσδιορίσουμε την προγνωστική σημασία γενετικών και πρωτεϊνικών βιοδεικτών σε ασθενείς με δυνητικά θεραπεύσιμο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή και έλαβαν επικουρική χημειοακτινοθεραπεία.

Από τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν στην πληθυσμιακή μας ομάδα, ανιχνεύθηκε ένα ποσοστό 4.4% (4/91) ασθενών με EBV-θετικούς όγκους και ένα ποσοστό 18.3% (11/60) ασθενών με dMMR όγκους. Τα δεδομένα μας είναι σε συμφωνία με την συχνότητα της EBV-θετικότητας και της μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) της πληθυσμιακής ομάδας του TCGA (The Cancer Genome Atlas) [171]. Οι EBV-θετικοί και dMMR ή MSI-high γαστρικοί καρκίνοι συσχετίστηκαν με υψηλή ενοδοογκική πυκνότητα των CD8 TILs [173-175]. Στη μελέτη μας, πράγματι διαπιστώσαμε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ EBV-θετικότητας και ενδοογκικών CD8 TILs. Βάσει αυτής της σημαντικής ανοσολογικής διήθησης, οι μεταστατικοί EBV-θετικοί γαστρικοί καρκίνοι έδειξαν ευαισθησία στο pembrolizumab σε μια μονού σκέλους (single-arm) φάσης II κλινική μελέτη [176]. Παρόλο που αυτή η κλινική ανταπόκριση απαιτείται να επιβεβαιωθεί από μεγαλύτερες κλινικές μελέτες, θέτει το ερώτημα για το πότε η αναστολή των ανοσολογικών σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος είναι αποτελεσματική στην επικουρική θεραπεία των EBV-θετικών γαστρικών καρκίνων. Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, στον πληθυσμό μας δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ MMR ελλείμματος και διήθησης από CD8 λεμφοκύτταρα. Όπως αποδείχθηκε από τον Cho και τους συνεργάτες [173], η διήθηση από CD8 TILs είναι περισσότερο έκδηλη στους EBV θετικούς όγκους, σε σύγκριση με τους MSI-high όγκους. Για τον παραπάνω λόγο, καθώς και λόγω του μικρού δείγματος ασθενών στην μελέτη μας, φαίνεται πιθανό ότι δεν είχαμε επαρκή στατιστική δύναμη για να ορίσουμε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ MMR ελλείμματος και πυκνότητας CD8 TILs. Περιέργως, δεν διαπιστώθηκε επίσης συσχέτιση μεταξύ MMR status και επιβίωσης όπως έχει δειχθεί στον πρώιμου σταδίου ορθοκολικό καρκίνο [177]. Μια πρόσφατη ανάλυση του MSI/MMR status στην πληθυσμιακή ομάδα της μελέτης MAGIC, έδειξε ότι ασθενείς με MSI-high/dMMR όγκους οι οποίου θεραπεύθηκαν μόνο με χειρουργική επέμβαση και χωρίς να λάβουν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία (perioperative chemotherapy) είχαν μεγαλύτερο ποσοστό επιβίωσης σε σύγκριση με τους ασθενείς με MSI-high/dMMR

όγκους που έλαβαν περιεγχειρητική χημειοθεραπεία. Σε αντίθεση, ασθενείς με MMR-επαρκείς (pMMR) όγκους είχαν όφελος από την περιεγχειρητική χημειοθεραπεία [178]. Ένας περιορισμός στην μελέτη μας ήταν ότι όλοι οι ασθενείς έλαβαν επικουρική θεραπεία μετεγχειρητικά, και για αυτό τον λόγο η διαφορά στα ποσοστά επιβίωσης μεταξύ των dMMR και pMMR ομάδων μπορεί να οφείλεται στο καταστροφικό αποτέλεσμα της επικουρικής θεραπείας στους dMMR ασθενείς και του οφέλους της θεραπείας στους pMMR ασθενείς. Ξεχωριστά από και επιπρόσθετα προς την μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability), το υψηλό φορτίο μεταλλάξεων ενός όγκου (Tumor Mutational Burden-TMB) είναι ένας ανερχόμενος προβλεπτικός βιοδείκτης της ανταπόκρισης στην αναστολή των ανοσιακών σημείων ελέγχου [179]. Διάφορες μεταλλάξεις μπορούν να οδηγήσουν στην δημιουργία νέο-αντιγόνων, τα οποία μπορούν να αναγνωριστούν και να αποτελέσουν στόχο του ανοσοποιητικού συστήματος. Η θεραπεία με αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου μπορεί να ενισχύσει περαιτέρω την ανοσολογική απάντηση έναντι των υπερεξαλλαγμένων όγκων. Παρόλο που αξιολογήσαμε μεταλλάξεις σε ένα περιορισμένο πάνελ γονιδίων, διαπιστώσαμε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας μεταλλάξεων και της ενδοογκικής CD8 TIL πυκνότητας, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο αποκλεισμός των ανοσοποιητικών σημείων ελέγχου μπορεί να αποτελέσει αποτελεσματική επικουρική θεραπεία για ασθενείς με εκτομηθέντα καρκίνο του στομάχου και υψηλό φορτίο μεταλλάξεων [180].

Επίσης διαπιστώσαμε περαιτέρω, ότι κανένας από τους HER2-θετικούς όγκους του πληθυσμού μας δεν έφερε *KRAS* μεταλλάξεις. Αυτό το εύρημα συμβαδίζει με τα δεδομένα του TCGA που έδειξαν ότι υφίσταται αμοιβαίος αποκλεισμός μεταξύ *ERBB2* ενίσχυσης και *KRAS* μεταλλάξεων [171]. Καθώς οι μεταλλάξεις του *KRAS* όπως επίσης και η υπερέκφραση της *HER2* ενεργοποιούν το *MAPK* μονοπάτι, ακολούθως προάγουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, την διήθηση καθώς και τη μετάσταση του όγκου [181,182]. Αντίθετα, στον ορθοκολικό καρκίνο, η έκφραση του *EGFR* συνυπάρχει με *KRAS* μεταλλάξεις [183], και αυτές οι μεταλλάξεις είναι προβλεπτικές ως προς την αντίσταση στην anti-*EGFR* θεραπεία [184]. Βάσει των αποτελεσμάτων της δικής μας μελέτης καθώς και άλλων μελετών [171,185,186], φαίνεται ότι οι *KRAS* μεταλλάξεις δεν παίζουν ρόλο στην αντίσταση στις *HER2*-στοχευμένες θεραπείες του γαστρικού καρκίνου, αφού αυτά τα χαρακτηριστικά φαίνεται να είναι αμοιβαίως αποκλειόμενα.

Επιπρόσθετα, ανακαλύψαμε έναν σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ της παρουσίας μεταλλάξεων στο γονίδιο *PIK3CA* και της έκφρασης της πρωτεΐνης VEGFA. Μελέτες έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του PI3K μονοπατιού έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση της HIF-1α (hypoxia-inducible factor-1α) πρωτεΐνης, την υψηλή HIF-1α μεταγραφική ενεργότητα και την αύξηση έκφρασης του VEGF [187,188]. Επιπλέον, η αναστολή του PI3K μονοπατιού μέσω του rap-PI3K μικρομοριακού αναστολέα LY294002, καταστέλλει την μεταγραφή του VEGF και την έκφραση της πρωτεΐνης εμποδίζοντας με τον τρόπο αυτό την αγγειογένεση και την ανάπτυξη του όγκου [189,190]. Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι η συνδυασμένη αναστολή της PI3K και της αγγειογένεσης είναι συνεργιστική και χρήζει περαιτέρω αξιολόγησης για την θεραπεία των γαστρικών καρκίνων που φέρουν μεταλλάξεις του γονιδίου *PIK3CA*.

Τέλος, διερευνήσαμε την πιθανή προγνωστική αξία αυτών των γενετικών και πρωτεϊνικών βιοδεικτών στα εγχειρήσιμα γαστρικά αδενοκαρκινώματα. Διαπιστώσαμε ότι η συσχέτιση μεταξύ *KRAS* μεταλλάξεων και δυσμενούς κλινικής έκβασης των ασθενών, όσο αφορά τόσο το DFS όσο και το OS, είχε τάση προς στατιστική σημαντικότητα. Παρόλο που φάνηκε ότι οι μεταλλάξεις στο *KRAS* παρέχουν κακή πρόγνωση στον ορθοκολικό καρκίνο [191-193], ο ρόλος του στον γαστρικό καρκίνο είναι λιγότερο σαφής. Οι Matsusaka και συνεργάτες διαπίστωσαν ότι οι *KRAS* μεταλλάξεις ήταν προβλεπτικοί παράγοντες χειρότερης επιβίωσης σε ασθενείς με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο που έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα [194], ενώ οι Warneke και συνεργάτες παρουσίασαν παρόμοια αποτελέσματα σε πληθυσμό ασθενών με σταδίου I-IV γαστρικό καρκίνο [195]. Παρόλα αυτά, άλλες μελέτες έδειξαν ανάμοια αποτελέσματα, που κυμαίνονταν από την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ των *KRAS* μεταλλάξεων και της επιβίωσης στον χειρουργηθέντα γαστρικό καρκίνο [196] μέχρι την ύπαρξη υψηλού επιπολασμού *KRAS* μεταλλάξεων σε ομάδα ασθενών καλής πρόγνωσης [197].

Αν και η *KRAS* πρωτεΐνη, στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν μπορεί να αποτελέσει φαρμακευτικό στόχο, πολλές θεραπευτικές στρατηγικές, που περιλαμβάνουν τους αναστολείς των MEK, ERK και SHP2, έχουν ως στόχο τους το MAPK μονοπάτι και βρίσκονται αυτή την στιγμή υπό μελέτη στους *KRAS* μεταλλαγμένους όγκους. Παρόλο που τα αποτελέσματα μας χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης, είναι πιθανό ότι οι συγκεκριμένοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από καινοτόμες επικουρικές θεραπευτικές προσεγγίσεις οι οποίες θα έχουν ως στόχο το

MAPK μονοπάτι, παρά από την παραδοσιακή, βασιζόμενη στην φθοριοουρακίλη, επικουρική χημειοθεραπεία.

Επιπροσθέτως, από όλους τους ανοσοϊστοχημικούς βιοδείκτες που μελετήσαμε, μόνο η απώλεια στην έκφραση της πυρηνικής PTEN συνδέθηκε με μειωμένη ολική επιβίωση (OS). Πράγματι, η ελαττωμένη έκφραση της PTEN φάνηκε να αποτελεί έναν δείκτη πτωχής πρόγνωσης σε πολλές κακοήθειες συμπεριλαμβανομένων αυτές του μαστού, του προστάτη και του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα [1998-200]. Επιπλέον, η απώλεια της κυτταροπλασματικής PTEN σχετίστηκε με κακή έκβαση στον γαστρικό καρκίνο [167,201,202]. Παρόλα αυτά, σύμφωνα με όσα γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αποδεικνύει μια συσχέτιση μεταξύ της απώλειας της κυτταροπλασματικής PTEN και μειωμένης ολικής επιβίωσης (OS) σε χειρουργήσιμο καρκίνο του στομάχου. Παρότι, ο ρόλος της κυτταροπλασματικής PTEN ως αρνητικού ρυθμιστή του PI3K/AKT μονοπατιού έχει περιγραφεί πολύ καλά, η λειτουργία της στον πυρήνα χρήζει περαιτέρω διαλεύκανσης. Ωστόσο, υπάρχουν αναδυόμενα δεδομένα που δείχνουν ότι η πυρηνική PTEN ρυθμίζει αρνητικά το μονοπάτι MAPK και μειώνει την έκφραση της πρωτεΐνης cyclin D1 επάγοντας την αναστολή του κυτταρικού κύκλου στο στάδιο G0-G1 [203], και ενισχύει την επιδιόρθωση του DNA συντηρώντας έτσι την χρωμοσωμική σταθερότητα [204] και ενισχύοντας τον μηχανισμό απόπτωσης [205]. Παρά τον περιορισμό, του μικρού μεγέθους δείγματος ασθενών στην μελέτη μας, αποδείξαμε ότι οι ασθενείς των οποίων ο όγκος επιδεικνύει απώλεια της πυρηνικής έκφρασης της PTEN παρουσίασαν βραχύτερη ολική επιβίωση (OS) σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν άθικτη έκφραση της PTEN στους όγκους τους. Δεδομένου των πτωχών αποτελεσμάτων αυτών των ασθενών παρόλο που έλαβαν επικουρική χημειοακτινοθεραπεία, θα ήταν λογικό να μελετηθεί η εντατικοποίηση της επικουρικής θεραπείας καθώς και να δοκιμαστούν νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες που θα στοχεύουν την οδό MAPK, θα αποκλείουν σε συγκεκριμένα σημεία τον κυτταρικό κύκλο ή θα επάγουν τον μηχανισμό της απόπτωσης.

Η μελέτη μας όμως, είχε ορισμένους περιορισμούς. Ένα κύριο μειονέκτημα είναι η περιορισμένη ισχύ των αποτελεσμάτων λόγω του μικρού μέγεθος του δείγματος των ασθενών, που μπορεί να έχει αποκρύψει την προγνωστική σημασία ορισμένων γενετικών ή πρωτεϊνικών βιοδεικτών. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή μέχρι να επικυρωθούν από μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς. Επιπρόσθετοι περιορισμοί περιελάμβαναν την αναδρομική φύση της μελέτης μας και

την απουσία ασθενών ομάδας ελέγχου που θα είχαν θεραπευθεί μόνο με χειρουργική αποκατάσταση και θα επέτρεπε την ταυτοποίηση βιολογικών δεικτών προβλεπτικών ως προς την απόκριση ή την αντοχή στην επικουρική χημειοακτινοθεραπεία.

Συνοπτικά, αξιολογήσαμε ένα μεγάλο πλαίσιο γενετικών και πρωτεϊνικών βιοδεικτών σε μια πληθυσμιακή ομάδα ασθενών με γαστρικό καρκίνο που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και επικουρική χημειοακτινοθεραπεία. Αποδείξαμε, ότι οι EBV-θετικοί όγκοι και όγκοι που φέρουν μεταλλάξεις σε σχετιζόμενα με κακοήθειες γονίδια έχουν υψηλή πυκνότητα CD8 TILs. Επίσης, δείξαμε περαιτέρω ότι οι *PIK3CA* μεταλλάξεις συνδέονται με υψηλή πρωτεϊνική έκφραση VEGFA, μια σχέση που μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για θεραπευτικές στρατηγικές σε ασθενείς με καρκίνο στομάχου. Εν τέλει, διαπιστώσαμε ότι η παρουσία *KRAS* μεταλλάξεων και ότι η μειωμένη έκφραση της πυρηνικής έκφρασης της *PTEN* σχετίζεται με χαμηλό ποσοστό ολικής επιβίωσης (OS). Η επικύρωση αυτών των ευρημάτων, μπορεί να προσφέρει σημαντικά συμπεράσματα ως προς την προγνωστική ταξινόμηση του χειρουργήσιμου γαστρικού καρκίνου και θα μπορούσε να εντοπίσει ασθενείς που θα επωφεληθούν από την εντατικοποίηση της επικουρικής θεραπείας ή από νέες θεραπευτικές στρατηγικές με σκοπό την πρόληψη της υποτροπής της νόσου.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

- AJCC: Αμερικανική Μικτή Ένωση για τον Καρκίνο
- CDKN1B: κυκλινοεξαρτώμενος αναστολέας κινασών 1B
- CF/X=cisplatin και 5FU ή capecitabine
- CPS=combined proportion score.
- BMI: δείκτης μάζας σώματος
- DPD: ανεπάρκεια του ενζύμου διυδρογενάση της διυδρόξυπυριμιδίνης (DPD)
- EBER-ISH: in situ υβριδισμός της κωδικοποιούμενης περιοχής EBER του ιού Epstein-Barr (EBV)
- EMR: ενδοσκοπική βλεννογόνια εκτομή
- ESMO: Ευρωπαϊκή Εταιρία Κλινικής Ογκολογίας
- EUS: Ενδοσκοπική υπερηχογραφία
- FAP: οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση
- FISH: fluorescent in situ υβριδισμός.
- FOLFOX: 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin
- 5-FU: 5 fluorouracil.
- GERD: γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- HER-2: human epidermal growth factor receptor 2
- HNPCC: Ο μη-πολυποδιακός ορθοκολικός καρκίνος
- HDGC: κληρονομικός διάχυτος γαστρικός καρκίνος
- GAPPS: σύνδρομο γαστρικού αδενοκαρκινώματος και εγγύς πολυποδίασης του στομάχου
- JRSGC: Ιαπωνική Κοινότητα για την Έρευνα για τον Καρκίνο
- MMR: μηχανισμός επιδιόρθωσης βλαβών DNA
- MSI: δείκτης μικροδορυφορικής αστάθειας
- MTHF: μεθυλενοτετραϋδροφολική αναγωγή
- NCCN: Διεθνές Δίκτυο για τον Καρκίνο
- NGS: Μέθοδος αλληλούχισης νέας γενιάς
- PET: Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
- TILs: διηθούμενα τον όγκο λεμφοκύτταρα
- TMA: ιστικές μικροσυστοιχίες
- TMB: φορτίο μεταλλάξεων όγκου
- UICC: Διεθνής Ένωση για τον Έλεγχο του Καρκίνου

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Santoro E. The history of gastric cancer: legends and chronicles. *Gastric Cancer*. 2005;8(2):71-4.
2. Χατζημπούγιας Ι. Στοιχεία Ανατομικής του Ανθρώπου. Αθήνα, Εκδόσεις «ΦΙΛΩΤΑΣ», 2007.
3. Φελέκουρας Ε. <http://www.esophagus.gr/>. Μονάδα Χειρουργικής Ανώτερου Πεπτικού. Α' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών.
4. Gardner L.P and Hiatt .J.I. Ιστολογία 2η έκδοση. Μετάφραση Αντωνακόπουλος Γ.Ν. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου),2007.
5. Kahle W., Leonard H., Platzer W. Εγχειρίδιο Ανατομικής του Ανθρώπου. Τόμος 2. Εσωτερικά όργανα. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας,.
6. <http://www.surgery.gr>. Ευάγγελος Σ. Φελέκουρας. Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ. Α' Χειρουργική Κλινική Λαϊκό Νοσοκομείο.
7. Κωστάκης Ι. Αλκιβιάδης. Σύγχρονη Χειρουργική Διαγνωστική και Θεραπευτική. Τόμος 2ος. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδης.
8. Dirschmid K., Platz-Baudin C., Stolte M. Why is the hyperplastic polyp a marker for the precancerous condition of the gastric mucosa? *Virchows Arch* 2006; 448:80.
9. Tomasulo J. Gastric polyps. Histologic types and their relationship to gastric carcinoma. *Cancer* 1971; 27:1346.
10. Muehldorfer S.M, Stolte M., Martus P., et al. Diagnostic accuracy of forceps biopsy versus polypectomy for gastric polyps: a prospective multicentre study. *Gut* 2002; 50:465.
11. Akahoshi K., Yoshinaga S., Fujimaru T., et al. Endoscopic resection with hypertonic saline-solution-epinephrine injection plus band ligation for large pedunculated or semipedunculated gastric polyp. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:312.

12. Rugge M., Correa P., Di Mario F., et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008; 40:650.
13. Hirota W.K., Zuckerman M.J., Adler D.G., et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:570.
14. Genta R.M. Acid suppression and gastric atrophy: sifting fact from fiction. *Gut* 1998; 43 Suppl 1:S35.
15. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P, et al. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1993; 46:235.
16. Watanabe H. Experimentally induced intestinal metaplasia in Wistar rats by X-ray irradiation. *Gastroenterology* 1978; 75:796.
17. Correa P., Cuello C., Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44:297.
18. Sasajima K., Kawachi T., Matsukura N., et al. Intestinal metaplasia and adenocarcinoma induced in the stomach of rats by N-propyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1979; 94:201.
19. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International;2018.
20. Howlader N.A., Krapcho M., Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review,1975-2014, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.
21. Wang J., Sun Y., Bertagnolli M.M. Comparison of gastric cancer survival between Caucasian and Asian patients treated in the United States: results from the

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 2965-71.

22. Orditura M., Galizia G., Sforza V. et al. Treatment of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(7):1635-49.

23. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424.

24. Prashanth R., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019; 14(1): 26–38.

25. "Chapter 1.1". *World Cancer Report 2014*. World Health Organization. 2014. ISBN 9283204298.

26. *World Cancer Report 2014*. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 2014. ISBN 978-92-832-0432-9.

27. Balakrishnan M., George R., Sharma A., Graham D.Y. Changing trends in stomach cancer throughout the world. *Curr Gastroenterol. Rep* 2017; 19: 36.

28. Ang T.L. and Fock K.M. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J* 2014; 55:621–8.

29. Dikken J.L., Lemmens V.E., Wouters M.W., et al. Increased incidence and survival for oesophageal cancer but not for gastric cardia cancer in the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2012 ;48(11):1624-32.

30. Yao Q., Qi X., Cheng W., Xie S.H. A Comprehensive Assessment of the Racial and Ethnic Disparities in the Incidence of Gastric Cancer in the United States, 1992-2014. *Cancer Res Treat.* 2019;51(2):519-529.

31. Cabebe E.C., Mehta V.K., Fisher G., Jr Talavera, F; Movsas, M; McKenna, R; Harris, JE, ed. "Gastric Cancer". *Medscape Reference*. WebMD. (21 January 2014).

32. Mukaisho K., Nakayama T., Hagiwara T., et al. Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol* 2015;6: 412.
33. González C.A., Sala N., Rokkas T.; Sala; Rokkas (2013). "Gastric cancer: epidemiologic aspects". *Helicobacter* 18 (Supplement 1): 34–38.
34. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75-83.
35. Liu C., Russell R.M. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr Rev.* 2008 May;66(5):237-49.
36. Ladeiras-Lopes R., Pereira A.K., Nogueira A., et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689.
37. Tramacere I., Negri E., Pelucchi C., et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012; 23:28-36.
38. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75-83.
39. Ma K., Baloch Z., He T.T., Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 238-46.
40. Turati F., Tramacere I., La Vecchia C., Negri E. A meta-analysis of body mass index and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24:609.
41. Lin X.J., Wang C.P., Liu X.D., et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*; 44:783-91.
42. Ahmed N. 23 years of the discovery of *Helicobacter pylori*: is the debate over? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005; 4: 17.

43. Persson C., Jia Y, Pettersson H., et al. H. pylori seropositivity before age 40 and subsequent risk of stomach cancer: a glimpse of the true relationship? *PLoS One* 2011; 6:e17404.
44. Hatakeyama, M. & Higashi, H; Higashi (2005). "Helicobacter pylori CagA: a new paradigm for bacterial carcinogenesis". *Cancer Science* 96 (12): 835–843.
45. Truong C.D., Feng W., Li W., Khoury T., Li Q., Alrawi S., Yu Y., Xie K., Yao J., Tan D. 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 Feb 3;28:14.
46. Boysen T., Mohammadi M., Melbye M., et al. EBV-associated gastric carcinoma in high- and low-incidence areas for nasopharyngeal carcinoma. *Br J Cancer* 2009; 101:530.
47. Lee J.H., Kim S.H., Han S.H., et al. Clinicopathological and molecular characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:354.
48. Sun F., Sun H., Mo X., et al. Increased survival rates in gastric cancer, with a narrowing gender gap and widening socioeconomic status gap: a period analysis from 1984 to 2013. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33: 837-46.
49. Nagel G., Linseisen J., Boshuizen H.C., et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol* 2007; 36: 66-76.
50. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S., et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 700-13.
51. Ahn H.S., Kim J.W., Yoo M.W., et al. Clinicopathological features and surgical outcomes of patients with remnant gastric cancer after a distal gastrectomy. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 1632-9.

52. Komatsu S., Ichikawa D., Okamoto K., et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. *World J Gastroenterol* 2012; 18:2832-6.
53. Takeno S., Hashimoto T., Maki K., et al. Gastric cancer arising from the remnant stomach after distal gastrectomy: a review. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 13734-40.
54. Lagergren J., Lindam A., Mason R.M. Gastric stump cancer after distal gastrectomy for benign gastric ulcer in a population-based study. *Int J Cancer* 2012; 131: E1048-52.
55. Preston D.L., Ron E., Tokuoka S., et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. *Radiat Res* 2007; 168: 1-64.
56. Henderson T.O., Oeffinger K.C., Whitton J., et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 757-66.
57. Morton L.M., Dores G.M., Curtis R.E., et al. Stomach cancer risk after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013; 31:3369-77.
58. Hauptmann M., Fossa S.D., Stovall M., et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer* 2015; 112: 44-51.
59. Aird I., Bentall H.H., Roberts J.A. A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. *Br Med J* 1953; 1:799-801.
60. Edgren G., Hjalgrim H., Rostgaard K., et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2010; 172:1280.
61. Dominici P., Bellentani S., Di Biase A.R., et al. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *BMJ* 1999; 319:537.

62. Boland C.R., Yurgelun M.B. Historical perspective on familial gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2017; 3: 192-200.
63. Li J., Woods S.L, Healey S., et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016; 98: 830-42.
64. Hnatyszyn A., Wielgus K., Kaczmarek-Rys M., Skrzypczak-Zielinska M., Szalata M., Mikolajczyk-Stecyna J., Stanczyk J., Dziuba I., Mikstacki A., Slomski R. Interleukin-1 gene polymorphisms in chronic gastritis patients infected with *Helicobacter pylori* as risk factors of gastric cancer development. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2013;61(6):503-12.
65. Thye T., Burchard G.D., Nilius M., et al. Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon-gamma receptor affecting *Helicobacter pylori* infection. *Am J Hum Genet* 2003; 72:448.
66. Zintzaras E. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms with genetic susceptibility to gastric cancer: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2006; 51:618.
67. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:375.
68. Henson D.E., Dittus C., Younes M., et al. Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increase in the signet ring cell type. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128:765.
69. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735.
70. Ooi C.H., Ivanova T., Wu J., Lee M., Tan I.B., Tao J., et al. Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. *PLoS Genet*. 2009 Oct. 5(10):e1000676.

71. Noguchi E., Saito N., Kobayashi M., Kameoka S. Clinical significance of hepatocyte growth factor/c-Met expression in the assessment of gastric cancer progression. *Mol Med Rep.* 2015;11(5):3423-31.
72. Katoh H., Ishikawa S. Genomic pathobiology of gastric carcinoma. *Pathol Int.* 2017 Feb;67(2):63-71.
73. Tomkova K., Belkhiri A., El-Rifai W., Zaika A.I. p73 isoforms can induce T-cell factor-dependent transcription in gastrointestinal cells. *Cancer Res* 2004; 64:6390.
74. Wang H.L., Zhou P.Y., Liu P., Zhang Y. Abnormal FHIT protein expression may be correlated with poor prognosis in gastric cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014 Jul;35(7):6815-21.
75. Toda K., Nagasaka T., Umeda Y., Tanaka T., Kawai T., Fuji T., Taniguchi F., Yasui K., Kubota N., Takehara Y., Tazawa H., Kagawa S., Sun D.S., Nishida N., Goel A., Fujiwara T. Genetic and epigenetic alterations of netrin-1 receptors in gastric cancer with chromosomal instability.
76. Im S., Yoo C., Jung J.H., Choi H.J., Yoo J., Kang C.S. Reduced expression of TFF1 and increased expression of TFF3 in gastric cancer: correlation with clinicopathological parameters and prognosis. *Int J Med Sci.* 2013;10(2):133-40.
77. Bani-Hani K.E., Almasri N.M., Khader Y.S., et al. Combined evaluation of expressions of cyclin E and p53 proteins as prognostic factors for patients with gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1447.
78. So J.B., Samarasinghe K., Raju G.C., et al. Expression of cell-cycle regulators p27 and cyclin E correlates with survival in gastric carcinoma patients. *J Surg Res* 2000; 94:56.
79. Wang T., Liu Y., Zhao M. Mutational analysis of driver genes with tumor suppressive and oncogenic roles in gastric cancer. *PeerJ.* 2017;5:e3585.

80. Leal M., Lima E., Silva P., et al. Promoter hypermethylation of CDH1, FHIT, MTAP and PLAGL1 in gastric adenocarcinoma in individuals from Northern Brazil. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2568.
81. Tahara T., Arisawa T., Shibata T., et al. Risk prediction of gastric cancer by analysis of aberrant DNA methylation in non-neoplastic gastric epithelium. *Digestion* 2007; 75:54.
82. Song X., Xin N., Wang W., Zhao C. Wnt/ β -catenin, an oncogenic pathway targeted by *H. pylori* in gastric carcinogenesis. *Oncotarget*. 2015;6(34):35579-88.
83. Murata-Kamiya N., Kurashima Y., Teishikata Y., Yamahashi Y., Saito Y., Higashi H., Aburatani H., Akiyama T., Peek RM Jr., Azuma T., Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA interacts with E-cadherin and deregulates the beta-catenin signal that promotes intestinal transdifferentiation in gastric epithelial cells. *Oncogene*.2007;26(32):4617-26.
84. Patrick Tan P., Khay-Guan Yeoh K.G., Genetics and Molecular Pathogenesis of Gastric Adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 149 (5), 1153-1162.2015.
85. Kunz P.L., Gubens M., Fisher G.A., et al. Long-term survivors of gastric cancer: a California population-based study. *J Clin Oncol* 2012; 30:3507.
86. Graziano F., Humar B., Guilford P. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol* 2003; 14:1705.
87. DiBrito S.R., Blair A.B., Prasath V., Habibi M., Harmon J.W., Duncan M.D., Total Gastrectomy for CDH-1 Mutation Carriers: An Institutional Experience. *J Surg Res*. 2020;247:438-444.
88. American Joint Committee on Cancer. Digestive System. Amin M.B, Edge S., Greene F., Byrd D.R., Brookland R.K., et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th edition. New York, NY: Springer; 2016.

89. Anticancer Fund. Καρκίνος του στομάχου: οδηγός για ασθενείς με την βάση των οδηγιών βέλτιστης κλινικής πρακτικής της ESMO.
90. Kim G.H., Liang P.S., Bang S.J., Hwang J.H. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc.* 2016 Jul;84(1):18-28.
91. Agnes A., Estrella J.S., Badgwell B. The significance of a nineteenth century definition in the era of genomics: linitis plastica. *World J Surg Oncol.* 2017;15(1):123.
92. Graham D.Y., Schwartz J.T., Cain G.D., Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82:228.
93. Kim J.W., Shin S.S., Heo S.H., Choi Y.D., Lim H.S., Park Y.K., Park C.H., Jeong Y.Y., Kang H.K. Diagnostic performance of 64-section CT using CT gastrography in preoperative T staging of gastric cancer according to 7th edition of AJCC cancer staging manual.
94. Kim S.H., Choi Y.H., Kim J.W., Oh S., Lee S., Kim B.G., Lee K.L. Clinical significance of computed tomography-detected ascites in gastric cancer patients with peritoneal metastases. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(8):e9343.
95. Yoshida S., Tanaka S., Kunihiro K., et al. Diagnostic ability of high-frequency ultrasound probe sonography in staging early gastric cancer, especially for submucosal invasion. *Abdom Imaging* 2005; 30:518.
96. Mehmedović A., Mesihović R., Saray A., Vanis N. Gastric cancer staging: EUS and CT. *Med Arch.* 2014;68(1):34-6.
97. Ge N., Zhang S., Jin Z., Sun S., Yang A., Wang B5., Wang G., Xu G., Hao J., Zhong L., Zhong N., Li P., Zhu Q., Nian W., Li W., Zhang X., Zhou X., Yang X., Cui Y., Ding Z. Clinical use of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: Guidelines and recommendations from Chinese Society of Digestive Endoscopy. *Endosc Ultrasound.* 2017 Mar-Apr;6(2):75-82.

98. Mocellin S., Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Feb 6;(2):CD009944.
99. Serrano O.K, Love C., Goldman I., Huang K., Ng N., Abraham T., Da Silva R., Friedmann P., Libutti S.K., Kennedy T.J. The value of FDG-PET in the staging of gastric adenocarcinoma: A single institution retrospective review. *J Surg Oncol.* 2016 May;113(6):640-6.
100. Lehmann K., Eshmuminov D., Bauerfeind P., Gubler C., Veit-Haibach P., Weber A., Abdul-Rahman H., Fischer M., Reiner C., Schneider P.M. 18 FDG-PET-CT improves specificity of preoperative lymph-node staging in patients with intestinal but not diffuse-type esophagogastric adenocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(1):196-202.
101. Yoshioka T., Yamaguchi K., Kubota K., et al. Evaluation of 18F-FDG PET in patients with advanced, metastatic, or recurrent gastric cancer. *J Nucl Med* 2003; 44:690.
102. Ahmad S.A., Xia B.T., Bailey C.E., Abbott D.E., Helmink B.A., Daly M.C., Thota R., Schlegel C., Winer L.K., Ahmad S.A., Al Humaidi A.H., Parikh A.A. An update on gastric cancer. *Curr Probl Surg.* 2016;53(10):449-90.
103. Coburn N., Seevaratnam R., Paszat L et al. Optimal management of gastric cancer: results from an international RAND/UCLA expert panel. *Ann Surg.* 2014;259(1):102-8.
104. Mezhir J.J., Shah M.A., Jacks L.M., Brennan M.F., Coit D.G., Strong V.E. Positive peritoneal cytology in patients with gastric cancer: natural history and outcome of 291 patients. *Indian J Surg Oncol.* 2011;2(1):16-23.
105. Shimada H., Noie T., Ohashi M., Oba K., Takahashi Y. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gastric Cancer.* 2014;17(1):26-33.

106. Liu X., Cheng Y., Sheng W., et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010; 102:249.
107. Avital I., Pisters P.W.T., Kelsen D.P., Willett C.G. *Cancer of the Stomach*. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 924-54.
108. Kahrilas P.J., Kishk S.M., Helm J.F., et al. Comparison of pseudoachalasia and achalasia. *Am J Med* 1987; 82:439.
109. Ανδρουλάκης Ν., Βασιλειάδης Κ., Βίνη Α., Γκολφινόπουλος Β., Κατωπόδη Ο., Λιακάκος Θ., Μακατσώρης Θ., Μπούτης Α., Νασιούλας Γ., Ξυνός Ε., Πενθερουδάκης Γ., Σγουρός Γ., Σπηλιώτης Ι., Τριαντοπούλου Χ., Τζαρδή Μ. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διάγνωση, Θεραπεία και Παρακολούθηση του Καρκίνου του Στομάχου. ΕΟΠΕ 2011.
110. Morgenstern L. The Virchow-Troisier node: a historical note. *Am J Surg* 1979; 138:703.
111. Pieslor P.C., Hefter L.G. Umbilical metastasis from prostatic carcinoma--Sister Joseph nodule. *Urology* 1986; 27:558.
112. Gilliland R., Gill P.J. Incidence and prognosis of Krukenberg tumour in Northern Ireland. *Br J Surg* 1992; 79:1364.
113. Winne BURCHARD B.E. Blumer's shelf tumor with primary carcinoma of the lung. A case report. *J Int Coll Surg* 1965; 44:477.
114. Dantzig P.I. Sign of Leser-Trélat. *Arch Dermatol* 1973; 108:700.
115. Brown J., Winkelmann R.K. Acanthosis nigricans: a study of 90 cases. *Medicine (Baltimore)* 1968; 47:33.

116. Antman K.H., Skarin A.T. Mayer R.J., et al. Microangiopathic hemolytic anemia and cancer: a review. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:377.
117. Wakashin M., Wakashin Y., Iesato K., et al. Association of gastric cancer and nephrotic syndrome. An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* 1980; 78:749.
118. Sack G.H Jr, Levin J., Bell W.R. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56:1.
119. Poveda F., González-García J., Picazo M.L., et al. Systemic polyarteritis nodosa as the initial manifestation of a gastric adenocarcinoma. *J Intern Med* 1994; 236:679.
120. Smyth E.C., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D., ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;(suppl 5):v38-v49.
121. Gotoda T., Sasako M., Ono H., Katai H., Sano T., Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg.* 2001;88(3):444-9.
122. Deng J.Y., Liang H. Clinical significance of lymph node metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(14):3967-75.
123. Postlewait L.M., Maithel S.K. The importance of surgical margins in gastric cancer. *J SurgOncol.* 2016;113(3):277–282.
124. Schmidt B., Yoon S.S. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *J SurgOncol.* 2013;107(3): 259–264.
125. Griffin S.M., Raimes S.I., Shenfine J. *Oesophagogastric Surgery.* 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2014.

126. An J.Y., Youn H.G., Choi M.G., Noh J.H., Sohn T.S, Kim S. The difficult choice between total and proximal gastrectomy in proximal early gastric cancer. *Am J Surg.* 2008;196(4) : 587–591.
127. Katai H., Sano T., Fukagawa T., Shinohara H., Sasako M. Prospective study of proximal gastrectomy for early gastric cancer in the upper third of the stomach. *Br JSurg.* 2003; 90(7):850–853.
128. Hirao M., Takiguchi S., Imamura H., Yamamoto K., Kurokawa Y., Fujita J., Kobayashi K., Kimura Y., Mori M., Doki Y; Osaka University Clinical Research Group for Gastroenterological Study. Comparison of Billroth I and Roux-en-Y reconstruction after distal gastrectomy for gastric cancer: one-year postoperative effects assessed by a multi-institutional RCT. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(5):1591-7.
129. Najam A.A., Yao J.C., Lenzi R., et al. Linitis plastica is common in women and in poorly differentiated and signet ring cell histologies: an analysis of 217 patients (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:166a.
130. Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Furukawa H., Yamaguchi T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 20;29(33):4387-93.
131. Cunningham D., Allum W.H., Stenning S.P., et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.
132. Bang Y.J., Kim Y.W., Yang H.K., et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:315.
133. Lee J., Lim do H., Kim S., et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:268.

134. Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725.
135. Fuchs C.S., Shitara K., Di Bartolomeo M., et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20: 420–35.
136. Shah M.A., Bang Y.J., Lordick F., et al. Effect of fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without onartuzumab in HER2-negative, MET-positive gastroesophageal adenocarcinoma: the METGastric randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017; 3: 620–27.
137. Muro K., Van Cutsem E., Narita Y., et al. Pan-Asian adapted ESMO clinical practice guidelines for the management of patients with metastatic gastric cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KSMO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2019; 30: 19–33.
138. Ajani J.A., D’Amico T.A., Almhanna K., et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 1286–312.
139. Shah M.A., Janjigian Y.Y., Stoller R., et al. Randomized multicenter phase ii study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) versus DCF plus growth factor support in patients with metastatic gastric adenocarcinoma: a study of the US gastric cancer consortium. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3874–79.
140. Bang Y.J., 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: 687–97.
141. Wilke H., Muro K., Van Cutsem E., et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-

oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.

142. Fuchs C.S., Tomasek J., Yong C.J., et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39.

143. Kang Y.K., Boku N., Satoh T., et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 2461–71.

144. Fuchs C.S., Doi T., Jang R.W., et al. Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: e180013

145. Rosania R., Chiapponi C., Malfertheiner P., Venerito M. Nutrition in patients with gastric cancer: an update. *Gastrointest Tumors* 2016;2: 178–87.

146. Kawabata H., Hitomi M., Motoi S. Management of bleeding from unresectable gastric cancer. *Biomedicines* 2019; 7: e54.

147. Vanbutsele G., Van Belle S., Surmont V., et al. The effect of early and systematic integration of palliative care in oncology on quality of life and health care use near the end of life: a randomised controlled trial. *Eur J Cancer* 2020; 124: 186–93.

148. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch I.H., Van Grieken Ct.N., Florian Lordick F. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396(10251):635-648.

149. Kim G.H., Liang P.S., Bang S.J., Hwang J H. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: is it needed? *Gastrointest Endosc* 2016; 84: 18-28.

150. Hamashima C. Systematic Review G. Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening G. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018; 48: 673-83.
151. Graham D.Y. Helicobacter pylori update: gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology* 2015; 148:719-31.
152. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D and Bray F.: Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J Cancer* 136(5): E359-386, 2015.
153. Hundahl S.A., Phillips J.L and Menck H.R: 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(4): 921-932, 2000.
154. Pasini F., Fraccon A.P. and G DEM: The role of chemotherapy in metastatic gastric cancer. *Anticancer Res* 31(10): 3543-3554, 2011.
155. Otowa Y., Okamoto S., Fujinaka R., Arai K., Murata K., Mii Y., Kakinoki K, Oka S and Kuroda D: Feasibility and effectiveness of gastrectomy for elderly gastric cancer patients. *In Vivo* 33(4): 1307-1311, 2019. PMID: PMC6689375. DOI: 10.21873/invivo.11604.
156. Shu S., Iimori M., Nakanishi R., Jogo T., Saeki H., Oki E and Maehara Y: Changes in her2 expression and amplification status following preoperative chemotherapy for gastric cancer. *In Vivo* 32(6): 1491-1498, 2018. PMID: PMC6365720.
157. Pietrantonio F., De Braud F., Da Prat V., Perrone F., Pierotti M.A., Gariboldi M., Fanetti G., Biondani P., Pellegrinelli A., Bossi I and Di Bartolomeo M: A review on biomarkers for prediction of treatment outcome in gastric cancer. *Anticancer Res* 33(4): 1257-1266, 2013. PMID: 23564763.

158. Kononen J., Bubendorf L., Kallioniemi A., Barlund M., Schraml P., Leighton S., Torhorst J., Mihatsch M.J., Sauter G and Kallioniemi O.P.: Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 4(7): 844-847, 1998. PMID: 9662379. DOI: 10.1038/nm0798-844.
159. Skacel M., Skilton B., Pettay J.D. and Tubbs R.R.: Tissue microarrays: A powerful tool for high-throughput analysis of clinical specimens: A review of the method with validation data. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 10(1): 1-6, 2002. PMID: 11893029.
160. Weiss L.M and Chen Y.Y: Eber in situ hybridization for epstein barr virus. *Methods Mol Biol* 999: 223-230, 2013. PMID:23666702.
161. Detre S, Saclani Jotti G and Dowsett M: A “quickscore” method for immunohistochemical semiquantitation: Validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. *J Clin Pathol* 48(9): 876-878, 1995. PMID: 7490328.
162. Petrini I., Lencioni M., Vasile E., Fornaro L., Belluomini L., Pasquini G., Ginocchi L., Caparello C., Musettini G., Vivaldi C., Caponi S., Ricci S., Proietti A., Fontanini G., Naccarato A.G., Nardini V., Santi S and Falcone A: Egfr and akt1 overexpression are mutually exclusive and associated with a poor survival in resected gastric adenocarcinomas. *Cancer Biomark* 21(3): 731-741, 2018. PMID: 29278885.
163. Chang H., Jung W.Y., Kang Y., Lee H., Kim A and Kim BH: Expression of ror1, pakt, and pcreb in gastric adenocarcinoma. *Ann Diagn Pathol* 19(5): 330-334, 2015. PMID: 26245996.
164. Fondevila C., Metges J.P., Fuster J., Grau J.J., Palacin A., Castells A., Volant A and Pera M: P53 and vegf expression are independent predictors of tumour recurrence and survival following curative resection of gastric cancer. *Br J Cancer* 90(1): 206-215, 2004. PMID: 14710231.
165. Cao G.D., Xu X.Y., Zhang J.W., Chen B and Xiong M.M: Phosphorylated mammalian target of rapamycin p-mtor is a favorable prognostic factor than mtor in gastric cancer. *PLoSOne* 11(12): e0168085, 2016. PMID: 28005970.

166. Lee B.L., Lee H.S., Jung J., Cho S.J., Chung H.Y., Kim W.H., Jin Y.W., Kim C.S and Nam S.Y: Nuclear factor-kappab activation correlates with better prognosis and akt activation in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 11(7): 2518-2525, 2005. PMID: 15814628.
167. Badary D.M., Abdel-Wanis M.E., Hafez M.Z. and Aboulhagag N.A.: Immunohistochemical analysis of pten, her2/neu, and ki67 expression in patients with gastric cancer and their association with survival. *Pathophysiology* 24(2): 99-106, 2017. PMID: 28262306.
168. Gryko M., Kisluk J., Cepowicz D., Zinzuk J., Kamocki Z., Guzinska-Ustymowicz K., Poczynicz A., Czyzewska J., Kemon A. and Kedra B.: Expression of insulin-like growth factor receptor type 1 correlate with lymphatic metastases in human gastric cancer. *Pol J Pathol* 65(2): 135-140, 2014. PMID: 25119174.
169. Fountzilas E., Kotoula V., Tikas I., Manousou K., Papadopoulou K., Poullos C., Karavasilis V., Efstratiou I., Pectasides D., Papapaskeva K., Varthalitis I., Christodoulou C., Papatsibas G., Chrisafi S., Glantzounis G.K., Psyrris A., Aravantinos G., Koliou G.A., Koukoulis G.K., Pentheroudakis G.E. and Fountzilas G.: Prognostic significance of tumor genotypes and cd8+ infiltrates in stage I-III colorectal cancer. *Oncotarget* 9(86): 35623-35638, 2018. PMID: 30479693.
170. Lazaridis G., Lambaki S., Karayannopoulou G., Eleftheraki A.G., Papaspiro I., Bobos M., Efstratiou I., Pentheroudakis G., Zamboglou N. and Fountzilas G.: Prognostic and predictive value of p-akt, egfr, and p-mtor in early breast cancer. *Strahlenther Onkol* 190(7): 636-638, 640-635, 2014. PMID: 24658605.
171. The Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 513(7517): 202-209, 2014. PMID: 25079317.
172. Fountzilas G., Giannoulatou E., Alexopoulou Z., Zagouri F., Timotheadou E., Papadopoulou K., Lakis S., Bobos M., Poullos C., Sotiropoulou M., Lyberopoulou A., Gogas H., Pentheroudakis G., Pectasides D., Koutras A., Christodoulou C., Papandreou C., Samantas E., Papakostas P., Kosmidis P., Bafaloukos D., Karanikiotis C., Dimopoulos M.A. and Kotoula V.: Tp53 mutations and protein immunopositivity

may predict for poor outcome but also for trastuzumab benefit in patients with early breast cancer treated in the adjuvant setting. *Oncotarget* 7(22): 32731-32753, 2016. PMID: 27129168.

173. Cho J., Chang Y.H., Heo Y.J., Kim S., Kim N.K., Park J.O., Kang W.K., Lee J. and Kim K.M.: Four distinct immune microenvironment subtypes in gastric adenocarcinoma with special reference to microsatellite instability. *ESMO Open* 3(3): e000326, 2018. PMID: 29636988.

174. De Rosa S., Sahnane N., Tibiletti M.G., Magnoli F., Vanoli A., Sessa F. and Chiaravalli A.M.: Ebv(+) and msi gastric cancers harbor high pd-11/pd-1 expression and high cd8(+) intratumoral lymphocytes. *Cancers (Basel)* 10(4), 2018. PMID: 29614789.

175. Shin S.J., Kim S.Y., Choi Y.Y., Son T., Cheong J.H., Hyung W.J., Noh S.H., Park C.G. and Kim H.I.: Mismatch repair status of gastric cancer and its association with the local and systemic immune response. *Oncologist* 24(9): e835-e844, 2019. PMID: 30894409.

176. Kim S.T., Cristescu R., Bass A.J., Kim K.M., Odegaard J.I., Kim K., Liu X.Q., Sher X., Jung H., Lee M., Lee S., Park S.H., Park J.O., Park Y.S., Lim H.Y., Lee H., Choi M., Talasaz A., Kang P.S., Cheng J., Loboda A., Lee J. and Kang W.K.: Comprehensive molecular characterization of clinical responses to pd-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 24(9): 1449-1458, 2018. PMID: 30013197.

177. Petrelli F., Ghidini M., Cabiddu M., Pezzica E., Corti D., Turati L., Costanzo A., Varricchio A., Ghidini A., Barni S. and Tomasello G: Microsatellite instability and survival in stage ii colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res* 39(12): 6431-6441, 2019. PMID: 31810907.

178. Smyth E.C., Wotherspoon A., Peckitt C., Gonzalez D., Hulkki-Wilson S., Eltahir Z, Fassan M., Ruge M., Valeri N., Okines A., Hewish M., Allum W., Stenning S., Nankivell M., Langley R. and Cunningham D: Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: An exploratory analysis of the medical research council adjuvant gastric infusional chemotherapy (magic) trial. *JAMA Oncol* 3(9): 1197-1203, 2017. PMID: 28241187.

179. Chan T.A., Yarchoan M., Jaffee E., Swanton C., Quezada S.A., Stenzinger A. and Peters S.: Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: Utility for the oncology clinic. *Ann Oncol* 30(1): 44-56, 2019. PMID: 30395155.
180. Pectasides E., Chatzidakis I., Kotoula V., Koliou G-A., Papadopoulou K., Giannoulatou E., Giannouzakos V., Bobos M., Papavasileiou C., Chrisafi S., Florou A., Pectasides D., Fountzilas G. Prognostic Biomarkers in Early-stage Gastric Adenocarcinoma Treated With Adjuvant Chemoradiotherapy. *Cancer Genomics Proteomics*;17: 277-290 (2020)
181. Scheffzek K., Ahmadian M.R., Kabsch W., Wiesmuller L., Lautwein A., Schmitz F. and Wittinghofer A.: The ras-rasgap complex: Structural basis for gtpase activation and its loss in oncogenic ras mutants. *Science* 277(5324): 333-338, 1997. PMID: 9219684.
182. Hou F., Shi D.B., Chen Y.Q. and Gao P.: Human epidermal growth factor receptor-2 promotes invasion and metastasis in gastric cancer by activating mitogen-activated protein kinase signaling. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 27(7): 529-534, 2019. PMID: 9219684.
183. Huang C.W., Tsai H.L., Chen Y.T., Huang C.M., Ma C.J., Lu C.Y., Kuo C.H., Wu D.C., Chai C.Y. and Wang J.Y.: The prognostic values of egfr expression and kras mutation in patients with synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 13: 599, 2013. PMID: 24330663.
184. Karapetis C.S., Khambata-Ford S., Jonker D.J., O'Callaghan C.J., Tu D., Tebbutt N.C., Simes R.J., Chalchal H., Shapiro J.D., Robitaille S., Price T.J., Shepherd L., Au H.J., Langer C., Moore M.J. and Zalberg J.R.: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 359(17): 1757-1765, 2008. PMID: 18946061.
185. Pectasides E., Stachler M.D., Derks S., Liu Y., Maron S., Islam M., Alpert L., Kwak H., Kindler H., Polite B., Sharma M.R., Allen K., O'Day E., Lomnicki S., Maranto M., Kanteti R., Fitzpatrick C., Weber C., Setia N., Xiao S.Y., Hart J., Nagy R.J., Kim K.M., Choi M.G., Min B.H., Nason K.S., O'Keefe L., Watanabe M., Baba

H., Lanman R., Agoston A.T., Oh D.J., Dunford A., Thorner A.R., Ducar M.D., Wollison B.M., Coleman H.A., Ji Y., Posner M.C., Roggin K., Turaga K., Chang P., Hogarth K., Siddiqui U., Gelrud A., Ha G., Freeman S.S., Rhoades J., Reed S., Gydush G., Rotem D., Davison J., Imamura Y., Adalsteinsson V., Lee J., Bass A.J. and Catenacci D.V.: Genomic heterogeneity as a barrier to precision medicine in gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer Discov* 8(1): 37-48, 2018. PMID: 28978556.

186. Janjigian Y.Y., Sanchez-Vega F., Jonsson P., Chatila W.K., Hechtman J.F., Ku G.Y., Riches J.C., Tuvy Y., Kundra R., Bouvier N., Vakiani E., Gao J., Heins Z.J., Gross B.E., Kelsen D.P., Zhang L., Strong V.E., Schattner M., Gerdes H., Coit D.G., Bains M., Stadler Z.K., Rusch V.W., Jones DR, Molena D, Shia J, Robson ME, Capanu M., Middha S., Zehir A., Hyman D.M., Scaltriti M., Ladanyi M., Rosen N., Ilson D.H., Berger M.F., Tang L., Taylor B.S., Solit D.B. and Schultz N.: Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer. *Cancer Discov* 8(1): 49-58, 2018. PMID: 29122777.

187. Mazure N.M., Chen E.Y., Laderoute K.R. and Giaccia A.J.: Induction of vascular endothelial growth factor by hypoxia is modulated by a phosphatidylinositol 3-kinase/akt signaling pathway in ha-rastransformed cells through a hypoxia inducible factor-1 transcriptional element. *Blood* 90(9): 3322-3331, 1997. PMID: 9345014.

188. Zhong H., Chiles K., Feldser D., Laughner E., Hanrahan C., Georgescu M.M., Simons J.W. and Semenza G.L.: Modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/pten/akt/frap pathway in human prostate cancer cells: Implications for tumor angiogenesis and therapeutics. *Cancer Res* 60(6): 1541-1545, 2000. PMID: 10749120.

189. Jiang B.H., Zheng J.Z., Aoki M. and Vogt P.K.: Phosphatidylinositol 3-kinase signaling mediates angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 97(4): 1749-1753, 2000. PMID: 10677529.

190. Hu L., Hofmann J. and Jaffe R.B.: Phosphatidylinositol 3-kinase mediates angiogenesis and vascular permeability associated with ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 11(22): 8208-8212, 2005. PMID: 16299254.

191. Taieb J., Zaanan A., Le Malicot K., Julie C., Blons H., Mineur L., Bennouna J., Taberero J., Mini E., Folprecht G., Van Laethem J.L., Lepage C., Emile J.F. and Laurent-Puig P.: Prognostic effect of braf and kras mutations in patients with stage iii colon cancer treated with leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin with or without cetuximab: A post hoc analysis of the petacc-8 trial. *JAMA Oncol* 2(5): 643-653, 2016. PMID: 26768652.

192. Taieb J., Le Malicot K., Shi Q., Penault-Llorca F., Bouche O., Taberero J., Mini E., Goldberg R.M., Folprecht G., Luc Van Laethem J., Sargent D.J., Alberts S.R., Emile J.F., Laurent Puig P. and Sinicrope F.A.: Prognostic value of braf and kras mutations in msi and mss stage iii colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 109(5), 2017. PMID: 28040692.

193. Sideris M., Moorhead J., Diaz-Cano S., Haji A. and Papagrigroriadis S.: KRAS mutant status may be associated with distant recurrence in early-stage rectal cancer. *Anticancer Res* 37(3): 1349-1357, 2017. PMID: 28314302.

194. Matsusaka S., Kobunai T., Yamamoto N., Chin K., Ogura M., Tanaka G., Matsuoka K., Ishikawa Y., Mizunuma N. and Yamaguchi T.: Prognostic impact of KRAS mutant type and MET amplification in metastatic and recurrent gastric cancer patients treated with first-line s-1 plus cisplatin chemotherapy. *Genes Cancer* 7(1-2): 27-35, 2016. PMID: 27014419.

195. Warneke V.S., Behrens H.M., Haag J., Balschun K., Boger C., Becker T., Ebert M.P., Lordick F. and Rocken C.: Prognostic and putative predictive biomarkers of gastric cancer for personalized medicine. *Diagn Mol Pathol* 22(3): 127-137, 2013. PMID: 23846438.

196. Okines A.F., Gonzalez de Castro D., Cunningham D., Chau I., Langley R.E., Thompson L.C., Stenning S.P., Saffery C., Barbachano Y., Coxon F., Middleton G., Ferry D., Crosby T., Madhusudan S., Wadsley J., Waters J., Hall M., Swinson D., Robinson A., Smith D., Reis-Filho J.S., Waddell T.S., Puckey L., Hulkki Wilson S.,

Eltahir Z., Band M. and Wotherspoon A.: Biomarker analysis in oesophagogastric cancer: Results from the real3 and transmagic trials. *Eur J Cancer* 49(9): 2116-2125, 2013. PMID: 23481512.

197. Bria E., Pilotto S., Simbolo M., Fassan M., de Manzoni G., Carbognin L., Sperduti I., Brunelli M., Cataldo I., Tomezzoli A., Mafficini A., Turri G., Karachaliou N., Rosell R., Tortora G. and Scarpa A.: Comprehensive molecular portrait using next generation sequencing of resected intestinal-type gastric cancer patients dichotomized according to prognosis. *Sci Rep* 6: 22982, 2016. PMID: 26961069.

198. Lazaridis G., Kotoula V., Vrettou E., Kostopoulos I., Manousou K., Papadopoulou K., Giannoulatou E., Bobos M., Sotiropoulou M., Pentheroudakis G., Efstratiou I., Papoudou-Bai A., Psyrris A., Christodoulou C., Gogas H., Koutras A., Timotheadou E., Pectasides D., Zagouri F. and Fountzilas G.: Opposite prognostic impact of single pten-loss and pik3ca mutations in early highrisk breast cancer. *Cancer Genomics Proteomics* 16(3): 195-206, 2019. PMID: 31018950.

199. Hamid A.A., Gray K.P., Huang Y., Bowden M., Pomerantz M., Loda M. and Sweeney C.J. : Loss of pten expression detected by fluorescence immunohistochemistry predicts lethal prostate cancer in men treated with prostatectomy. *Eur Urol Oncol* 2(5): 475-482, 2019. PMID: 31411988.

200. Bepler G., Sharma S., Cantor A., Gautam A., Haura E., Simon G., Sharma A, Sommers E. and Robinson L.: Rrm1 and pten as prognostic parameters for overall and disease-free survival in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 22(10): 1878-1885, 2004. PMID: 15143080.

201. Kang H.J., Lee I.S., Park Y.S., Ho W.J., Sohn D., Ahn J.Y., Yook J.H. and Kim B.S.: Biomarkers of ebv-positive gastric cancers: Loss of pten expression is associated with poor prognosis and nodal metastasis. *Ann Surg Oncol* 23(11): 3684-3692, 2016. PMID: 27221363.

202. Chiappini P.B.O., de Medeiros I.U.D., Lima L.G.C., Fregnani J.H., Nonogaki S., da Costa W.L. Jr., Coimbra F.J.F., Silva M., de Mello C.A.L., Pinto C.A.L. and Begnami M.D.: Prognostic implications of phosphatidylinositol 3-kinase/akt signaling

pathway activation in gastric carcinomas. Arch Med Sci 13(6): 1262-1268, 2017. PMID: 29181056.

203. Chung J.H. and Eng C.: Nuclear-cytoplasmic partitioning of phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (pten) differentially regulates the cell cycle and apoptosis. Cancer Res 65(18): 8096-8100, 2005. PMID: 16166282.

204. Shen W.H., Balajee A.S., Wang J., Wu H., Eng C., Pandolfi P.P. and Yin Y: Essential role for nuclear pten in maintaining chromosomal integrity. Cell 128(1): 157-170, 2007. PMID: 17218262.

205. Gil A., Andres-Pons A., Fernandez E., Valiente M., Torres J., Cervera J. and Pulido R.: Nuclear localization of pten by a randependent mechanism enhances apoptosis: Involvement of an nterminal nuclear localization domain and multiple nuclear exclusion motifs. Mol Biol Cell 17(9): 4002-4013, 2006. PMID: 17218262.

