
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
Λ. Αλεξάνδρας 171, 115 22 Αθήνα
Τηλ: 210 64 09 394, 210 64 09 194
Fax: 210 64 20 146
email: bsurgunit@agsavvas-hosp.gr
www.eexo.gr

**Α. Σ. της Ελληνικής Εταιρείας
Χειρουργικής Ογκολογίας**

Πρόεδρος:

Εμμ. Παναγόπουλος

Αντιπρόεδρος:

Οδ. Ζώρας

Γραμματέας:

Ιωαν. Καραϊτιάνος

Ταμίας:

Δημ. Μητσάκα

Μέλη:

Διον. Βώρος

Κων. Ρωμανίδης

Ιωαν. Σπηλιώτης

Συντακτική Επιτροπή

Δ/ντής Σύνταξης:

Εμμ. Παναγόπουλος, Αθήνα

Μέλη

Ε. Αθανασίου, Λάρισα

Δ. Βώρος, Αθήνα

Ο. Ζώρας, Κρήτη

Ι. Καραϊτιάνος, Αθήνα

Ι. Κακλαμάνος, Αθήνα

Δ. Μητσάκα, Αθήνα

Ι. Νομικός, Πειραιάς

Γ. Οικονόμου, Αθήνα

Σπ. Οικονόμου, Θεσ/νίκη

Ν. Περάκης, Πειραιάς

Παπαγγελόπουλος, Αθήνα

Κ. Ρωμανίδης, Αλεξανδρούπολη

Ι. Σπηλιώτη, Μεσολόγγι

Η. Σανιδάς, Κρήτη

Α. Τέντες, Διδυμότειχο

Κ. Τεπετές, Λάρισα

Γ. Χρυσάφης, Θεσ/νίκη

Συμβουλευτική Επιτροπή

Π. Βασιλόπουλος, Αθήνα

Ε. Γκόγκα, Αθήνα

Γ. Καρατζάς, Αθήνα

Κ. Μανωλάς, Αλεξανδρούπολη

Γ. Ραμαντάνης, Αθήνα

Α. Ραπίδης, Αθήνα

Δ. Τσιφτσής, Κρήτη

Κ. Χατζηθεοφίλου, Λάρισα

Γ. Χαλκιαδάκης, Κρήτη

HELLENIC SURGICAL ONCOLOGY

OFFICIAL PUBLICATION OF THE
HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY
171 Alexandras Av., Athens 115 22
Tel.: +30 210 64 09 394, +30 210 64 09 194
Fax: +30 210 64 20 146
email: bsurgunit@agsavvas-hosp.gr
www.eexo.gr

**Officers of Hellenic Society
of Surgical Oncology**

President:

Emm. Panagopoulos

Vice - President:

Od. Zoras

Secretary:

J. Karaitianos

Treasurer:

D. Mitsaka

Members:

D. Voros

K. Romanidis

J. Spiliotis

Editorial Board

Editor in Chief:

Emm. Panagopoulos, Athens

Members

E. Athanasiou, Larissa

D. Voros, Athens

O. Zoras, Crete

I. Karaitianos, Athens

I. Kaklamanos, Athens

D. Mitsaka, Athens

J. Nomikos, Piraeus

G. Oikonomou, Athens

Sp. Oikonomou, Thes/niki

N. Perakis, Piraeus

Papaggelopoulos, Athens

K. Romanidis, Alexandroupoli

J. Spilioti, Mesologgi

E. Sanidas, Crete

A. Tentes, Didimoteicho

K. Tepetes, Larisa

G. Chrisafis, Thes/niki

Advisory Committee

P. Vasilopoulos, Athens

H. Goga, Athens

G. Karatzas, Athens

K. Manolas, Alexandroupoli

G. Ramantanis, Athens

A. Rapisdis, Athens

D. Tsiftsis, Crete

K. Chatzitheofilou, Larissa

G. Chalkiadakis, Crete



10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο

Χειρουργικής Ογκολογίας

με Διεθνή Συμμετοχή



consulting by  **ES**

9 - 11
2008
Μαΐου
Ηράκλειο, Κρήτης

Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ογκολογίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΜΠΟΣΙΟ: ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΔΟΥΡΙΔΑΣ Γ.	110
ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΓΑΚΙΟΠΟΛΟΥ Χ.	111
ΠΡΩΙΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ: ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΜΙΑ ΙΑΣΙΜΗ ΝΟΣΟ ΓΚΡΙΝΙΑΤΣΟΣ Ι.	120
ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ (ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ - ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ) ΛΙΑΚΑΚΟΣ Θ., Κ. ΚΟΠΑΝΑΚΗΣ, ΜΠΙΣΤΑΡΑΚΗΣ Δ.	128
Η ΣΥΝΙΣΤΑΜΕΝΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΔΟΥΡΙΔΑΣ Γ., ΠΙΕΡΡΑΚΑΚΗΣ ΣΤ.	135
ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΝΕΧΕΙΑΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΛΙΚΗ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΕΝΤΕΣ Α. Α.	151
Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ ΤΣΑΒΑΡΗΣ Ν.	157
ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ Ή ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ; ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ Β., ΚΑΡΔΑΜΑΚΗΣ Δ.	165
ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ: ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΒΑΣΕΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΓΙΑΝΝΑΚΑΚΗΣ Θ.	170
ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ: ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ ΠΑΠΑΓΟΡΑΣ, Δ., ΡΟΥΚΟΣ Δ.	176

Αλληλογραφία:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
Λ. Αλεξάνδρας 171, 115 22 Αθήνα
Τηλ: 210 64 09 393-4 Fax: 210 64 20 146
email: bsurgunit@agsavvas-hosp.gr

Τυπογραφικές Εργασίες Ρουμेलιώτη

Εμμ. Μπενάκη 55, Εξάρχεια
Τηλ.-Fax: 210 38 35 085

Hellenic Surgical Oncology
Vol. 7, No 3, September - October 2007

CONTENTS

SYMPOSIUM: GASTRIC CANCER

GUEST EDITOR'S INTRODUCTION DOYRIDAS G.	110
UPTODATE HISTOPATHOLOGICAL DATA IN GASTRIC CANCER GAKIOPOULOU H.	111
EARLY GASTRIC CANCER - NEW DATA GRINIATSOS J.	120
NEW MINIMAL INVASIVE TECHNIQUES IN GASTRIC CANCER LIAKAKOS TH., KOPANAKIS K., BISTARAKIS D.	128
SYSTEMATIC LYMPHADENECTOMY IN GASTRIC CANCER DOURIDAS G., PIERRAKAKIS ST.	135
RECONSTRUCTION TECHNIQUES AFTER TOTAL GASTRECTOMY TENTAS AD.	151
THE ROLE OF CHEMOTHERAPY IN GASTRIC CANCER TSABARIS N.	157
THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN GASTRIC CANCER VASILIOU V., KARDAMAKIS D.	165
POST-OPERATIVE FOLLOW-UP OF GASTRIC CANCER GIANNAKAKIS TH.	170
INDIVIDUALISED THERAPEUTIC ARGORITHM OF GASTRIC CANCER PAPAGORAS D., ROUKOS D.	176

Mailing address:

HELLENIC SOCIETY
OF SURGICAL ONCOLOGY
171 Alexandras Av., Athens 115 22
Tel.: +30 210 64 09 393-4 Fax: + 30 210 64 20 146
email: bsurgunit@agsavvas-hosp.gr

Από το τεύχος αυτό το περιοδικό εγκαινιάζει τη διάθεση των σελίδων του για την παρουσίαση γραπτών συμποσίων επί συγκεκριμένων θεμάτων χειρουργικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, αναθέτοντας κάθε φορά σε ένα *Guest Editor* την οργάνωση του συμποσίου και την ανεύρεση των συγγραφέων του.

Στο τεύχος αυτό παρουσιάζεται το πρώτο γραπτό συμπόσιο με θέμα τον καρκίνο του Στομάχου, τον συντονισμό του οποίου έχει αναλάβει ο συνάδελφος χειρουργός κ. Γεράσιμος Δουρίδας.

Η Συντακτική Επιτροπή

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ ΥΠΕΥΘΥΝΟΥ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Ο γαστρικός καρκίνος παρουσιάζει μεγάλη γενετική μοριακή ποικιλομορφία, ετερογένεια στη βιολογική συμπεριφορά και σημαντικές αποκλίσεις αναφορικά με την επίπτωση του στο γεωγραφικό χάρτη (Δύση – Ανατολή). Εξ αυτού, τα υπάρχοντα διαγνωστικά-θεραπευτικά δεδομένα και αποτελέσματα από τη Δύση και την Ανατολή, εμφανίζουν αντιφάσεις πυροδοτώντας αντιθέσεις και προβληματισμούς. Στο τεύχος αυτό της Ελληνικής Χειρουργικής Ογκολογίας επιχειρείται μια κατά το δυνατό συνολική προσέγγιση-ανασκόπηση του ιδιαίτερου αυτού νεοπλάσματος βάση των κατά το δυνατό πιο αξιόπιστων τεκμηρίων που έχουν συγκεντρωθεί μέχρι σήμερα από όλες τις επιστημονικές κοινότητες (best evidence review, evidence based approach), αποσκοπώντας στην αντικειμενική και σε βάθος ενημέρωση του αναγνώστη.

Συνάδελφοι με ειδικό ενδιαφέρον στο γαστρικό καρκίνο, ανταποκρίθηκαν πρόθυμα στην πρόσκληση συγγραφής ανασκοπήσεων αναφορικά με το πεδίο ειδίκευσής τους. Στη θεματολογία αυτού του τεύχους περιλαμβάνονται: 1. Η επίκαιρη παθολογοανατομική προσέγγιση υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα συνεξάιρεσης τουλάχιστο 15 λεμφαδένων για τον προσδιορισμό του N καθώς και τις εξελίξεις αναφορικά με τη μελλοντική «γενετική σταδιοποίηση» της νόσου. 2. Οι διαγνωστικές και θεραπευτικές εξελίξεις σχετικά με την οντότητα του πρώιμου γαστρικού καρκίνου, μεγίστης σημασίας για τη συνολική βελτίωση επιβίωσης των δυτικών ασθενών. 3. Η πρόοδος στην αντιμετώπιση πρώιμων σταδίου της νόσου στο πλαίσιο εξέλιξης ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών. 4. Η συνιστώσα της συστηματικής λεμφαδεκτομής στη χειρουργική θεραπεία της νόσου, καθοριστικής

σημασίας για την πρόγνωση και επιβίωση ασθενών ενδιάμεσων σταδίων με τοπικά περιορισμένη νόσο, καθώς και η εμπειρία, τα προβλήματα και η ρεαλιστική προοπτική εφαρμογή της τόσο στη Δύση όσο και στην Ανατολή. 5. Τα τεκμηριωμένα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα οφέλη από την εφαρμογή ποικίλων τεχνικών αποκατάστασης μετά ολική γαστρεκτομή, καθοριστικά για την ποιότητα ζωής των ασθενών. 6. Τα προσδοκώμενα οφέλη και οι μελλοντικές προοπτικές από την εφαρμογή προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας με σκοπό την υποσταδιοποίηση της νόσου και την εξασφάλιση συμπληρωματικού θεραπευτικού οφέλους πέραν της χειρουργικής εκτομής αντίστοιχα. 7. Ο ρόλος της προεγχειρητικής και μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας ως επικουρικής συνιστώσας στην αντιμετώπιση της νόσου. 8. Η διαμόρφωση ενός πρωτοκόλλου τεκμηριωμένης μετεγχειρητικής παρακολούθησης των ασθενών και 9. Ο σχεδιασμός μελλοντικού εξατομικευμένου θεραπευτικού αλγορίθμου της νόσου υπό το πρίσμα των υπάρχοντων τεκμηρίων αλλά και της προόδου στο τομέα της γενομικής-γονιδιακής ταυτότητας κάθε ασθενούς.

Τα συσσωρευμένα δεδομένα-τεκμήρια σχετικά με τη διάγνωση και θεραπεία του γαστρικού καρκίνου μπορεί να μην έχουν μεταφραστεί έως τώρα σε ουσιαστική βελτίωση της συνολικής πρόγνωσης της νόσου τουλάχιστο στη Δύση, αποτελούν όμως τη βάση για το μελλοντικό σχεδιασμό προοπτικών μελετών και τον οδηγό για την αιτιολογημένη τροποποίηση του ισχύοντος θεραπευτικού αλγορίθμου βάση ενδείξεων.

Γεράσιμος Ν. Δουρίδας
Χειρουργός

Συμπόσιο: Καρκίνος Στομάχου

ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ ΧΑΡΑ,
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΟΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η σημαντικότερη προσφορά της παθολογο-ανατομικής εκτίμησης του γαστρικού καρκίνου μετά τη διάγνωση αυτού, συνίσταται στη συμβολή της στη σωστή σταδιοποίηση της νόσου, δεδομένου ότι το στάδιο και οι συνιστώσες του (βάθος διήθησης, λεμφαδενικές μεταστάσεις) εξακολουθούν να αποτελούν τις κύριες ανεξάρτητες και αδιαμφισβήτητες προγνωστικές παραμέτρους για τους ασθενείς με γαστρικό καρκίνο και κατά συνέπεια το βασικό οδηγό για το θεραπευτικό χειρισμό των αρρώστων. Το γεγονός αυτό εφιστά την προσοχή στο σωστό χειρισμό και στη σωστή μακροσκοπική εξέταση και δειγματοληψία από τις οποίες εξαρτάται η άντληση ορθών πληροφοριών κατά τη μικροσκοπική εξέταση. Η τελευταία ταξινόμηση TNM δίνει έμφαση στον αριθμό των ανευρισκομένων λεμφαδένων θεωρώντας τους 15 το ελάχιστο απαραίτητο για τον ορθό καθορισμό της N κατηγορίας. Από τις λοιπές πληροφορίες που παρέχονται κατά την παθολογοανατομική εξέταση του γαστρικού καρκίνου ιδιαίτερης σημασίας είναι ο καθορισμός της απουσίας ή παρουσίας υπολειμματικής νόσου (R- ταξινόμηση) και η παρουσία διήθησης λεμφαγγείων/αιμοφόρων αγγείων. Οι συνεχείς προσπάθειες για τη δημιουργία μιας κλινικά σημαντικής ιστολογικής ταξινόμησης του γαστρικού καρκίνου δε φαίνεται να έχουν αποδώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα και όλες οι ταξινομήσεις κινούνται γύρω από τους δύο βασικούς

τύπους γαστρικού καρκινώματος κατά Laurin που περιγράφηκαν ήδη από το 1965. Η δυσκολία αυτή αντικατοπτρίζει τη μεγάλη μορφολογική αλλά και βιολογική ετερογένεια του γαστρικού καρκίνου από όγκο σε όγκο αλλά και εντός του ίδιου όγκου. Η μοριακή σταδιοποίηση του γαστρικού καρκίνου βάση της ανάλυσης με τη μέθοδο των μικροσυστοιχιών των χρωμοσωμικών ανωμαλιών θεωρείται ότι θα μπορέσει να υπερκεράσει τη μορφολογική ετερογένεια, διαμορφώνοντας διακριτές ομάδες ασθενών εντός ή και εκτός των καθορισμένων από το στάδιο ομάδων και να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση και τη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου.

Λέξεις κλειδιά: ιστολογία, μοριακή σταδιοποίηση, μικροσυστοιχίες, γαστρικός καρκίνος

Key words: histology, molecular staging, microarrays, gastric cancer

Από την παθολογοανατομική εκτίμηση του γαστρικού καρκίνου εξαρτάται αφενός η διάγνωση αυτού, αφετέρου η λήψη των πληροφοριών εκείνων από τις οποίες θα εξαρτηθεί ο περαιτέρω θεραπευτικός χειρισμός του αρρώστου και θα καθοριστεί η πρόγνωσή του. Η παθολογοανατομική εκτίμηση του γαστρικού καρκίνου είναι δυνατόν να γίνει είτε σε υλικό βιοψίας είτε σε χειρουργικό παρασκεύασμα.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΥΛΙΚΟ ΒΙΟΨΙΑΣ

Η ορθή διάγνωση εξαρτάται από την αντιπροσωπευτικότητα του ιστού, το σωστό προσανατολισμό των τεμαχιδίων και από τη φύση της αλλοίωσης(1,2). Τουλάχιστον πέντε βιοψίες από μη νεκρωτικές περιοχές του όγκου θεωρούνται σε γενικές γραμμές αναγκαίες για τη διασφάλιση της αντιπροσωπευτικότητας(1,2). Για ελκωτικούς όγκους, βιοψίες πρέπει να λαμβάνονται τόσο από τα χείλη όσο και από την κοίτη του έλκους(1,2). Ο σωστός

Δ/ση αλληλογραφίας:

Α' Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Μικράς Ασίας 75 Γουδί
Τηλ. 210-7462166, 694 4512357
chgakiop@med.uoa.gr

προσανατολισμός των τομών, (τομές κάθετες με φορά από το βλεννογόνο προς τον υποβλεννογόνο), είναι αναγκαίος προκειμένου να αντληθεί το πλείστον των κλινικά σημαντικών πληροφοριών, (βαθύτερο σημείο πιθανής διήθησης) (1,2). Συχνά η ίδια η φύση της αλλοίωσης καθιστά δύσκολη τη δειγματοληψία όπως επί ενδοτοιχωματικών στρωματικών όγκων ή λεμφωμάτων(1,2).

Οι παθολογοανατομικές πληροφορίες επί γαστρικού καρκινώματος σε υλικό βιοψίας οφείλουν να περιλαμβάνουν τον ιστολογικό τύπο κατά Laurin (εντερικός τύπος, διάχυτος τύπος) και κατά WHO (σωληνώδες, θηλώδες, βλενώδες, δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου, απροσδιόριστου τύπου), τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας, την επέκταση της διήθησης εφόσον υπάρχει (χόριο, υποβλεννογόνιος, μυϊκό τοίχωμα), ενώ όταν η εκτίμηση αυτής δεν είναι δυνατή αυτό θα πρέπει να αναγράφεται. Επί πολυπεκτομής θα πρέπει να περιγράφεται η κατάσταση των ορίων τόσο κατά το βλεννογόνο (ελεύθερα, θετικά για διηθητικό καρκίνωμα, θετικά για αδένωμα) όσο και κατά το εν τω βάθει όριο (ελεύθερο κακοήθειας, απόσταση από το όριο σε mm, θετικό για διηθητικό καρκίνωμα). Η παρουσία ή μη επιπροσθέτων/συνοδών ευρημάτων καταγράφεται (κανένα, εντερική μεταπλασία, δυσπλασία, γαστρίτιδα (τύπος), άλλο εύρημα) (1,2).

ΧΕΙΡΙΣΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΕ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑ

Το παρασκεύασμα πρέπει να στέλνεται φρέσκο (αμονιμοποίητο). Στο αμονιμοποίητο παρασκεύασμα γίνεται η παρασκευή των λεμφαδενικών ομάδων και διαχωρίζεται το επίπλου. Το στομάχι διανοίγεται κατά μήκος του μεζονοσ τόξου, (εκτός εάν ο όγκος εντοπίζεται σε αυτό). Η λήψη των διαστάσεων και η περιγραφή γίνεται στο φρέσκο υλικό. Ο διανοιγμένος στόμαχος καρφίτσωνεται σε φελλό και μονιμοποιείται 24h σε φορμόλη. Τα όρια εκτομής χρωματίζονται με μελάνη. Οι τομές λαμβάνονται κάθετα στις βλεννογονικές πτυχές. (1,2)

Οι πληροφορίες από τη μακροσκοπική εξέταση περιλαμβάνουν τον τύπο της εγχείρησης, τη θέση του όγκου, το μέγεθος του όγκου και τον τρόπο ανάπτυξης αυτού, το μακροσκοπικό βαθύτερο σημείο διήθησης και τον αριθμό των ανευρισκομένων λεμφαδένων.

Οι πληροφορίες που λαμβάνονται από τη μικροσκοπική εξέταση αφορούν τον ιστολογικό τύπο,

το βαθμό κακοήθειας, το βάθος διήθησης, τον αριθμό των διηθημένων επί του συνόλου των εξετασθέντων λεμφαδένων, το παθολογοανατομικό στάδιο, την κατάσταση των ορίων (εγγύς, άπω, όριο περιτοναίου), τη διήθηση αγγείων-λεμφαγγείων, μεγάλων φλεβικών κλάδων, την παρουσία περινευρικής διήθησης καθώς και επιπρόσθετα ευρήματα [εντερική μεταπλασία, δυσπλασία, γαστρίτις (τύπος), πολύπους (τύπος), άλλα ευρήματα].

ΑΡΧΟΜΕΝΟΣ ΚΑΙ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο γαστρικός καρκίνος βάσει της κλινικής του εμφάνισης και πρόγνωσης έχει υποδιαιρεθεί σε δύο κύριες κατηγορίες: στον αρχόμενο γαστρικό καρκίνο (early gastric cancer) και στον προχωρημένο γαστρικό καρκίνο (advanced gastric cancer).

Αρχόμενος γαστρικός καρκίνος

Ως αρχόμενος γαστρικός καρκίνος ορίζεται ο καρκίνος ο περιορισμένος στο βλεννογόνο ή στο βλεννογόνο και στον υποβλεννογόνο ανεξαρτήτως της παρουσίας ή απουσίας λεμφαδενικών μεταστάσεων. Αντιστοιχεί στην T1 κατηγορία της TNM ταξινόμησης και σύμφωνα με την ίδια ταξινόμηση μπορεί να απαντηθεί σε γαστρικά καρκινώματα σταδίου I, II και IV (4). Ο αρχόμενος γαστρικός καρκίνος δεν είναι συνώνυμος με το καρκίνωμα *in situ* (υψηλόβαθμη δυσπλασία), το ενδοβλεννογονικό καρκίνωμα (intramucosal carcinoma), το οποίο εντοπίζεται μόνο στο βλεννογόνο, ούτε με το επιπολής επεκτεινόμενο καρκίνωμα (Superficial spreading carcinoma), όρος ο οποίος περιγράφει μία ειδική, σπάνια μακροσκοπική εικόνα όπου το καρκίνωμα εξορισμού καταλαμβάνει έκταση μεγαλύτερη ή ίση από 25εκ² γαστρικής βλεννογονικής επιφάνειας (2).

Η μακροσκοπική ταξινόμηση του αρχόμενου γαστρικού καρκίνου βασίζεται στην ταξινόμηση της Ιαπωνικής Γαστρεντερολογικής Ενδοσκοπικής Εταιρείας (1962) βάσει της οποίας διακρίνονται τρεις κύριοι τύποι με τρεις υποδιαιρέσεις του δεύτερου τύπου: τύπος I/προέχων, τύπος IIa/υπεγεργμένος, τύπος IIb/επίπεδος, τύπος IIc/εμβυθισμένος, τύπος III / εξελκωμένος (1).

Μικροσκοπικά, οι δυσκολίες στη διάγνωση του εντερικού τύπου αρχόμενου γαστρικού καρκινώματος σε υλικό βιοψίας συνίστανται κυρίως στη διάκρισή του από σοβαρή δυσπλασία ή από αναγεννητικού τύπου αλλοιώσεις (1-3). Επί διαχύτου τύπου αρχόμενου γαστρικού καρκινώματος, η παρουσία

μικρού αριθμού κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου εντός του υποστρώματος του βλεννογόνου μπορεί να διαλάθει (1-3). Η σημασία της διάγνωσης του αρχόμενου γαστρικού καρκίνου έγκειται στην υπό προϋποθέσεις δυνατότητα συντηρητικότερης αντιμετώπισής του ήτοι ενδοσκοπικής αφαίρεσής του.

Η ολική επίπτωση λεμφαδενικών μεταστάσεων στον αρχόμενο γαστρικό καρκίνο κυμαίνεται από 10 έως 15% (2.6%-4.8% για καρκινώματα εντοπισμένα στο βλεννογόνο και 16.5%-23.6% για καρκινώματα επεκτεινόμενα στον υποβλεννογόνο)(1-3). Πλην της εντόπισης του αρχόμενου γαστρικού καρκίνου (βλεννογόνος / υποβλεννογόνιος) ως προβλεπτικοί παράγοντες λεμφαδενικών μεταστάσεων θεωρούνται η διήθηση αγγείων – λεμφαγγείων, το μέγεθος του όγκου, η παρουσία εξέλκωσης και το φύλο (5-7). Σε πρόσφατη μελέτη οι Ji Yeong An και συν. έδειξαν ότι επί αρχόμενου γαστρικού καρκίνου με επέκταση στον υποβλεννογόνο ο ισχυρότερος προβλεπτικός παράγοντας λεμφαδενικών μεταστάσεων στην πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση είναι η παρουσία διήθησης αγγείων-λεμφαγγείων ακολουθούμενη από το μέγεθος του όγκου (e"2εκ)(5). Προηγουμένως, οι Nobutsugu Abe και συν. είχαν υποδείξει ως σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη λεμφαδενικών μεταστάσεων επί αρχόμενου γαστρικού καρκίνου με επέκταση στον υποβλεννογόνο, τη διήθηση αγγείων-λεμφαγγείων, το μέγεθος του όγκου (e"2εκ) και το θήλυ φύλο (6,7). Σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς, η παρουσία κανενός, ενός, δύο και τριών από τους ως άνω παράγοντες κινδύνου συνδέεται με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ποσοστό 0%, 14.3%, 23.3% και 86.7% αντίστοιχα (6). Από τα παραπάνω καθίσταται σαφής η σημασία της αναζήτησης και της αναγνώρισης διήθησης αγγείων-λεμφαγγείων κατά τη μικροσκοπική εξέταση. Στην προσπάθεια αυτή συμβάλλουν οι νεότεροι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες για την ανάδειξη του ενδοθηλίου των λεμφαγγείων (LYVE-1, δεσμοπλακίνη, VEGFR-3, ποδοπλανίνη, D2-40).

Προχωρημένος Γαστρικός Καρκίνος (Advanced Gastric Cancer)

Από τη στιγμή που ένα γαστρικό καρκίνωμα διηθήσει το μυϊκό τοίχωμα του στομάχου, χαρακτηρίζεται ως προχωρημένο. Η μακροσκοπική ταξινόμηση του προχωρημένου γαστρικού καρκίνου βασίζεται στην Ταξινόμηση κατά Borrmann (1926) η οποία διακρίνει τέσσερις τύπους: τύπος I (πολυποειδής), τύπος II (μυκητοειδής ή πολυποειδής με κεντρική εξέλκωση), τύπος III (ελκωτικός), τύπος IV (διάχυτα διηθητικός/του τύπου της «πλαστικής λινίτιδας»).

ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΓΝΩΡΙΣΜΑΤΑ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ (ΑΡΧΟΜΕΝΟΥ ΚΑΙ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΥ)

Ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί μια ετερογενή ομάδα όγκων τόσο βιολογικά όσο και γονιδιακά με αρχιτεκτονική και κυτταρική ποικιλομορφία παρατηρούμενη ακόμη και στον ίδιο όγκο. Η κυτταρική ετερογένεια είναι αποτέλεσμα της σύνθετης κυτταρικής σύνθεσης του γαστρικού βλεννογόνου και των ποικίλων τύπων μεταπλασίας αυτού(2). Λόγω της ετερογένειας αυτής, και παρά το γεγονός ότι πολυάριθμες ιστολογικές ταξινομήσεις του γαστρικού καρκίνου έχουν προταθεί (3,8-10) (Πίνακας 1), καμία δεν αντικατοπτρίζει απολύτως την κυτταρική ετερογένεια εντός ενός συγκεκριμένου όγκου. Από τις ποικίλες ιστολογικές ταξινομήσεις εκείνες που χρησιμοποιούνται περισσότερο και αναφέρονται στις ιστολογικές εκθέσεις είναι η πρώτη και η τελευταία κατά χρονολογική σειρά δηλαδή η ταξινόμηση του Laurin (1965) και η ταξινόμηση της WHO (2000)

Πίνακας 1
Ιστολογικές ταξινομήσεις γαστρικού καρκίνου

Lauren's (1965)

- Εντερικού τύπου
- Διαχύτου τύπου

Ming's (1977)

- Διηθητικού τύπου
- Απωθητικού τύπου

Goseki's (1992)

- Βαθμοί I-II-III-IV
- [Συνδυασμός βαθμού διαφοροποίησης
- (Αδενοειδής διάταξη) και παραγωγής βλέννης]

Carneiro's (1997)

- Αδενικός
- Από μεμονωμένα κύτταρα
- Συμπαγής
- Μικτός

WHO (2000)

- Αδενοκαρκίνωμα
- εντερικού τύπου
- διαχύτου τύπου
- Σωληνώδες
- Θηλώδες
- Βλενώδες
- Από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου
- Σπάνιοι τύποι
- Αδενοπλακώδες
- Πλακώδες
- Μικροκυτταρικό
- Αδιαφοροποίητο
- Άλλο

Ταξινόμηση κατά Laurin (1965)

Η ταξινόμηση κατά Laurin προτείνει δύο ιστολογικούς τύπους: τον εντερικό τύπο και το διάχυτο τύπο (8).

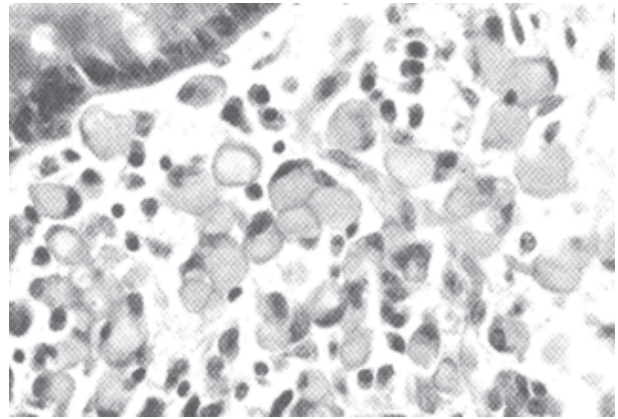
Ο εντερικός τύπος θεωρείται ότι αναπτύσσεται σε έδαφος εντερικής μετάπλασης του γαστρικού βλεννογόνου (Εικόνα 1), εντοπίζεται συνηθέστερα στο άντρο, απαντάται συχνότερα σε άνδρες προχωρημένης ηλικίας και μακροσκοπικά εμφανίζει συχνότερα πολυποειδή ή μυκητοειδή εικόνα και απωθητικό πρότυπο ανάπτυξης. Μικροσκοπικά είναι συνήθως αρκούντως διαφοροποιημένος ώστε να αναγνωρίζονται αδενοειδείς σχηματισμοί επενδυσμένοι από καλυκοειδή κύτταρα (goblet cells) περιέχοντα όξινη βλέννη και απορροφητικά κύτταρα με ψηκροειδή παρυφή. Ο παρακείμενος γαστρικός βλεννογόνος εμφανίζει εικόνα σοβαρής ατροφικής γαστρίτιδας με εντερική μετάπλαση.



Εικόνα 1.

Εξέλιξη της γαστρικής καρκινογένεσης: περιοχή λεμφοξιδιακής γαστρίτιδας (δεξιά), μετάβαση σε περιοχή εντερικής μετάπλασης (προς το κέντρο). Δυσπλασία αναπτύσσεται στις περιοχές εντερικής μετάπλασης και τελικά παρατηρείται ανάπτυξη ενός διηθητικού εντερικού τύπου γαστρικού καρκινώματος με λεμφαγγειακά έμβολα κάτωθεν της βλεννογονίου μνίκης στιβάδας.

Ο διάχυτος τύπος δεν συνοδεύεται από εντερική μετάπλαση του γαστρικού βλεννογόνου, εντοπίζεται συχνότερα στο σώμα, απαντάται σε μικρότερη συνήθως ηλικία από τον εντερικού τύπου και μακροσκοπικά εμφανίζει ελκωτικό ή διάχυτα διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης. Μικροσκοπικά, αποτελείται συνήθως από σχετικά μικρά, στρογγυλά κύτταρα με χαλαρή συνοχή τα οποία βρίσκονται διασκορπισμένα, είτε μεμονωμένα ή σε μικρές αθροίσεις και τα οποία περιέχουν όξινη ή ουδέτερη βλέννη. Χαρακτηριστικά, τα κύτταρα αυτά δεν



Εικόνα 2. Κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου

προκαλούν τόσο έντονη διαταραχή της αδενικής αρχιτεκτονικής αλλά βρίσκονται διασκορπισμένα εντός του υποστρώματος του βλεννογόνου προκαλώντας διεύρυνση των αποστάσεων μεταξύ γαστρικών βοθρίων και αδενίων. Οι πυρήνες συχνά απωθούνται προς την κυτταρική μεμβράνη προσδίδοντας στο κύτταρο μορφολογία δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (Εικόνα 2). Το διάμεσο υπόστρωμα εμφανίζει εντονότερη δεσμοπλασία και μικρότερη φλεγμονώδη αντίδραση από ό,τι στον εντερικό τύπο.

Σε αντίθεση με τον εντερικού τύπου γαστρικό καρκίνο η ανάπτυξη του οποίου σχετίζεται σαφώς με περιβαλλοντικούς παράγοντες, ο διαχύτου τύπου γαστρικός καρκίνος σχετίζεται με γονιδιακές ανωμαλίες που οδηγούν στην απώλεια ή στη διαταραχή της έκφρασης της E- καδερίνης – μορίου διακυτταρίου προσκόλλησης υπεύθυνου για τη συνοχή των επιθηλιακών κυττάρων.

Μία επίσης σημαντική διαφορά των δύο τύπων γαστρικού καρκίνου έγκειται στον προτιμώμενο τρόπο διασποράς καθενός εξ' αυτών : Τα εντερικού τύπου χορηγούν συνηθέστερα ηπατικές μεταστάσεις ενώ τα διαχύτου τύπου μεθίστανται συχνότερα στους λεμφαδένες και στο περιτόναιο.

Τέλος, ένα ποσοστό περί το 15% των γαστρικών καρκινωμάτων εμφανίζουν μικτό πρότυπο διάχυτο και εντερικό ενώ πλήρως αδιαφοροποίητα καρκινώματα στα οποία δεν είναι δυνατός ο καθορισμός του ενός ή του άλλου προτύπου χαρακτηρίζονται ως ακαθορίστου τύπου.

Ταξινόμηση κατά Ming (1977)

Η Ταξινόμηση κατά Ming δεν λαμβάνει υπόψη κανένα ιδιαίτερο δομικό χαρακτηριστικό (9). Βασίζεται αποκλειστικά στη «βιολογική» συμπεριφορά όπως αυτή θεωρείται ό,τι αντανακλάται από δύο κύρια

πρότυπα ανάπτυξης: επεκτατικό-απωθητικό (expanding) (67%) και διηθητικό (infiltrative) (33%). Δημιουργήθηκε για να στεγάσει το μεγαλύτερο ποσοστό των αταξινόμητων κατά Laurin περιπτώσεων: Έτσι σύμφωνα με την ταξινόμηση αυτή η πλειονότητα των συμπαγών καρκινωμάτων ταξινομούνται ως επεκτατικού τύπου ενώ αρκετά καρκινώματα με αναγνωρίσιμα μικρά αδένια ταξινομούνται ως διηθητικού τύπου.

Ταξινόμηση κατά WHO (2000)

Η ταξινόμηση της WHO βασίζεται στο κυρίαρχο ιστολογικό πρότυπο (3):

- Σωληνώδες
- Θηλώδες
- Βλεννώδες
- Από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου

Σωληνώδες αδеноκαρκίνωμα. Περιέχει εμφανείς διατεταμένους ή σχισμοειδείς και διακλαδούμενους σωληνοειδείς σχηματισμούς ποικίλης διαμέτρου. Δυνατόν επίσης να παρατηρούνται κυψελοειδείς δομές. Τα καρκινικά κύτταρα είναι κυλινδρικά, κυβοειδή ή επιπεδωμένα από την πίεση ενδοαυλικής βλέννης. Διαυγή κύτταρα επίσης είναι δυνατόν να υπάρχουν. Η κυτταρολογική ατυπία κυμαίνεται από χαμηλή ως υψηλόβαθμη. Ως *συμπαγές (solid)* καρκίνωμα ορίζεται ένα σωληνώδες καρκίνωμα φτωχής διαφοροποίησης αποτελούμενο από συμπαγείς σχηματισμούς. Όγκοι με έντονη διήθηση του στρώματος από λεμφοειδή κύτταρα καλούνται *μυελοειδή* καρκινώματα ή καρκινώματα με λεμφοειδές στρώμα. Ο βαθμός δεσμοπλασίας ποικίλει, μπορεί δε να είναι εκσεσημασμένος.

Θηλώδες αδеноκαρκίνωμα

Αποτελούν καλώς διαφοροποιημένα εξωφυτικά καρκινώματα με επιμηκυσμένες δακτυλοειδείς προσεκβολές φέρουσες αγγειοσυνδετικούς άξονες και καλυπτόμενες από κυλινδρικά ή κυβοειδή κύτταρα τα οποία τείνουν να διατηρούν την πολικότητά τους. Σπανίως παρατηρείται μικροθηλώδης αρχιτεκτονική. Η κυτταρική ατυπία και ο μιτωτικός δείκτης ποικίλουν. Η πυρηνική ατυπία μπορεί να είναι έντονη.

Βλεννώδες αδеноκαρκίνωμα

Αναφέρεται σε καρκινώματα χαρακτηριζόμενα από την παρουσία άφθονης εξωκυττάριας και/ή ενδοκυττάριας βλέννης (εξ'ορισμού >50% του όγκου). Παρατηρούνται δύο κύρια πρότυπα τα οποία στην πράξη φαίνεται ότι αποτελούν χρονική συνέχεια το ένα του άλλου : Αδενοειδείς σχηματισμοί επενδυόμενοι από βλεννοπαραγωγά κύτταρα η έκκριση των οποίων συγκρατείται αρχικά εντός του αυλού (καλώς

διαφοροποιημένο βλεννώδες αδеноκαρκίνωμα σύμφωνα με παλαιότερες ταξινομήσεις της WHO). Στη συνέχεια, η εκκρινόμενη βλέννη πιέζει το επιθήλιο των αδενοειδών σχηματισμών που αποκολλάται και σχηματίζει μικρές κυτταρικές αθροίσεις που επιπλέουν ελεύθερα εντός λιμνών βλέννης (φτωχά διαφοροποιημένο βλεννώδες αδеноκαρκίνωμα σύμφωνα με παλαιότερες ταξινομήσεις της WHO). Κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου είναι δυνατόν να ανευρεθούν εντός βλεννώδων καρκινωμάτων. Όταν τα τελευταία υπερβαίνουν το 50% του νεοπλασματικού πληθυσμού το καρκίνωμα χαρακτηρίζεται πλέον ως καρκίνωμα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου.

Καρκίνωμα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (Signet ring cell carcinoma). Εξ'ορισμού άνω του 50% του νεοπλασματικού πληθυσμού αποτελείται από τα κύτταρα αυτά. Τα κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου περιέχουν ενδοκυττάρια βλέννη. Διακρίνονται πέντε τύποι signet ring κυττάρων:

1. Κυτταρόπλασμα πλήρες όξινης βλέννης (Alcian Blue+ σε pH 2.5)
2. Κυτταροπλασματικά εκκριτικά κοκκία με όξινη ή ουδέτερη βλέννη
3. Κυτταροπλασματικά ηωσινόφιλα κοκκία πλήρη ουδέτερης βλέννης (PAS/PAS-διασάση +)
4. Μικρά κύτταρα με ελάχιστη βλέννη
5. Αναπλαστικά κύτταρα με λίγη ή καθόλου βλέννη

Τα καρκινώματα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου αντιστοιχούν στα διαχύτου τύπου της ταξινόμησης κατά Laurin και στα διηθητικά της ταξινόμησης κατά Ming δεδομένου ότι συνήθως είναι διηθητικά παρουσιάζοντας τα μακροσκοπικά χαρακτηριστικά των Borhmann τύπου IV καρκινωμάτων. Η δεσμοπλασία είναι κυρίαρχο γνώρισμα των καρκινωμάτων αυτών και ο αριθμός των καρκινικών κυττάρων είναι συγκριτικά μικρός.

Η αναγνώριση κυττάρων δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου εντός του βλεννογόνου είναι συχνά δύσκολη και στις περιπτώσεις αυτές απαιτούνται ιστοχημικές χρώσεις για την ανάδειξη της βλέννης (PAS/PAS-διασάση, Alcian Blue). Εφόσον αναγνωριστούν κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου αυτά οφείλουν να μη συγχέονται με βλεννοφάγα ή εκφυλισμένα κύτταρα στο πλαίσιο γαστρίτιδας. Επί αμφιβολίας, η χρήση επιθηλιακών ανοσοϊστοχημικών δεικτών (κερατίνες) βοηθά στην ταυτοποίηση της προέλευσής τους. Επιπλέον, η διαφορική διάγνωση του καρκινώματος από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου περιλαμβάνει τη σπάνια περίπτωση ενός signet-ring λεμφώματος ή ενός μεταστατικού

καρκινώματος (π.χ. μαστού). Η χρήση λεμφικών στην πρώτη περίπτωση και ειδικών του κάθε οργάνου επιθηλιακών ή άλλων ειδικών (π.χ. ορμονικοί υποδοχείς) στη δεύτερη περίπτωση ανοσοϊστοχημικών δεικτών συμβάλλουν στην ορθή διάγνωση.

ΒΑΘΜΟΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Τα γαστρικά καρκινώματα ταξινομούνται αναλόγως του βαθμού διαφοροποίησης αυτών ως ακολούθως:

Καλής διαφοροποίησης

αδενοκαρκίνωμα με καλώς διαμορφωμένους αδενικούς σχηματισμούς που συχνά ομοιάζει με εντερικού τύπου μετάπλαση.

Μέτριας διαφοροποίησης

αδενοκαρκίνωμα με ενδιάμεση διαφοροποίηση μεταξύ καλής και φτωχής

Φτωχής διαφοροποίησης

αδενοκαρκίνωμα αποτελούμενο από έντονα ανώμαλους αδένες που αναγνωρίζονται με δυσκολία ή μεμονωμένα κύτταρα που είτε παραμένουν μεμονωμένα ή δημιουργούν μικρές ή μεγάλες αθροίσεις με συνοδό έκκριση βλέννης ή κυψελοειδείς δομές.

Εναλλακτικά τα γαστρικά καρκινώματα ταξινομούνται ως:

Χαμηλού βαθμού κακοηθείας (low grade): καλής και μέτριας διαφοροποίησης αδενοκαρκινώματα

Υψηλού βαθμού κακοηθείας (high grade): φτωχής διαφοροποίησης

Τα συστήματα αυτά διαβάθμισης της κακοήθειας βρίσκουν εφαρμογή κυρίως στα σωληνώδη κατά WHO αδενοκαρκινώματα.

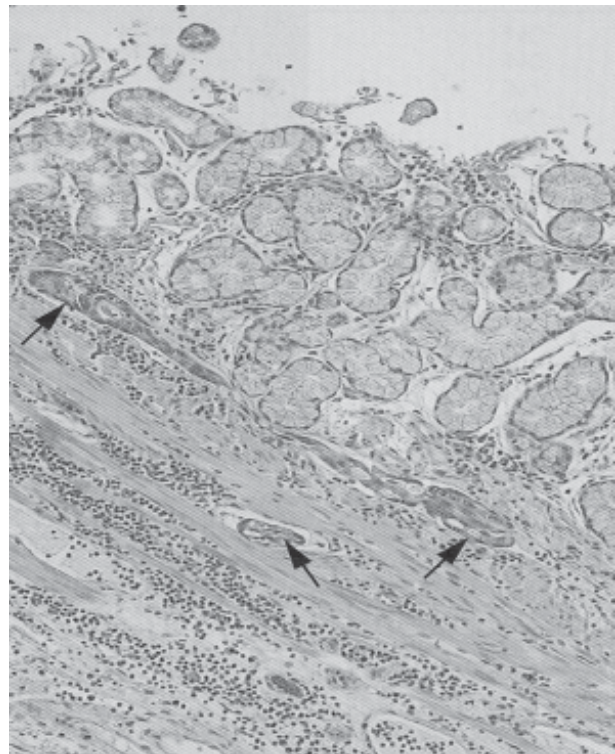
ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η διασπορά του γαστρικού καρκίνου δυνατόν να γίνει:

- Με άμεση επέκταση στα παρακείμενα όργανα (σπλήνας, εγκάρσιο κόλο, ήπαρ, διάφραγμα, πάγκρεας, επίπλουν, κοιλιακό τοίχωμα, επινεφρίδιο, νεφρός, λεπτό έντερο).

- Με ενδοτοιχωματική διασπορά κάτω από έναν φαινομενικά υγιή βλεννογόνο γεγονός που καθιστά απαραίτητο τον έλεγχο των ορίων εκτομής με ταχεία βιοψία δεδομένου ότι η μακροσκοπική εκτίμηση των ορίων εκτομής δεν είναι αξιόπιστη. (Εικόνα 3)

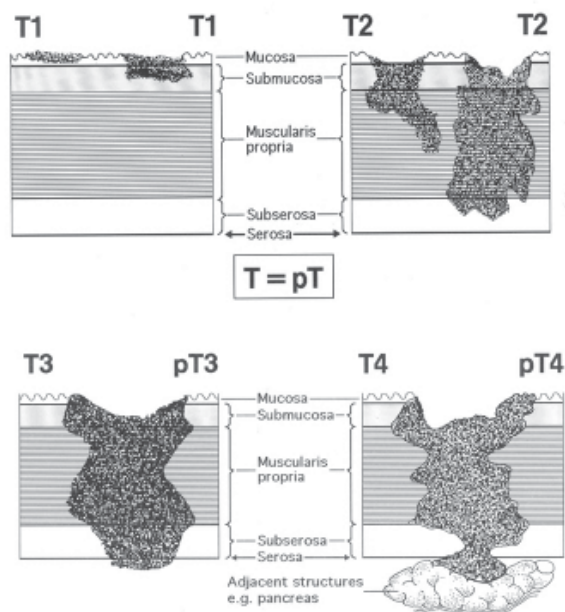
- Με λεμφαγγειακή διασπορά και δημιουργία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Ο λεμφαδενικός



Εικόνα 3. Ενδοτοιχωματική διασπορά γαστρικού καρκίνου. Παρουσία γαστρικού καρκίνου εντός λεμφαγγείων (βέλη), στα όρια εκτομής, η οποία δεν είναι δυνατόν να αναγνωριστεί μακροσκοπικά.

καθαρισμός αποσκοπεί στην εντόπιση και αφαίρεση της μεταστατικής νόσου και στη σωστή σταδιοποίηση του ασθενούς. Η αξιοπιστία της παθολογοανατομικής σταδιοποίησης θεωρείται ανάλογη του αριθμού των εξετασθέντων λεμφαδένων. Έχει βρεθεί ότι η εξέταση μόνο των πέριξ του όγκου λεμφαδένων οδήγησε σε λανθασμένη ταξινόμηση του 20% των ταξινομηθέντων ως σταδίου I όγκων. Η τελευταία έκδοση της TNM σταδιοποίησης των γαστρικών καρκινωμάτων (2001) ορίζει αριθμητικά την N κατηγορία ως εξής N1: μετάσταση σε 1 έως 6 επιχώριους λεμφαδένες, N2: μετάσταση σε 7 έως 15 επιχώριους λεμφαδένες, N3: μετάσταση σε περισσότερους από 15 επιχώριους λεμφαδένες. Η ταξινόμηση αυτή διαφοροποιείται από προγενέστερή της (1992) όπου ορίζονταν δύο κατηγορίες αναλόγως της εντόπισης των διηθημένων λεμφαδένων σε σχέση με τον όγκο : N1, μετάσταση σε περιγαστρικούς λεμφαδένες εντός 3εκ από το όριο του όγκου και N2 μετάσταση σε περιγαστρικούς λεμφαδένες απέχοντες άνω των 3εκ από το όριο του όγκου ή μετάσταση σε λεμφαδένες κατά μήκος της αριστερής γαστρικής, κοινής ηπατικής, σπληνικής ή κοιλιακής αρτηρίας.

- Με αιματογενή διασπορά η οποία θεωρείται ανεξάρτητη της παρουσίας λεμφαδενικών μεταστά-



Εικόνα 4. Βάθος διήθησης (T) σύμφωνα με την TNM ταξινόμηση.

σεων. Οι συχνότερες εντοπίσεις αφορούν το ήπαρ, τους πνεύμονες, τα οστά και το δέρμα.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ – ΠΡΟΒΛΕΠΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Καθιερωμένοι

Το παθολογοανατομικό στάδιο της νόσου αποτελεί σταθερής αξίας προγνωστικό δείκτη τόσο για τη 5-ετή επιβίωση των ασθενών όσο και για την τοπική υποτροπή της νόσου (11). Σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη, οι Siewert και συν. κατέδειξαν ότι αναλογία >20% (μεταξύ διηθημένων προς συνολικό αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων) αποτελεί το σημαντικότερο ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ακολουθούμενη από την παρουσία υπολειμματικής (residual) νόσου [R ταξινόμηση : R0 (-), R1 μικροσκοπική (+), R2 μακροσκοπική (+)] και από το βάθος διήθησης (T) (Εικόνα 4). Στην υποκατηγορία των ασθενών με πλήρως εξαιρεθέντες όγκους (R0), ο αριθμός των διηθημένων λεμφαδένων (N) επιβεβαιώνεται ως ο σημαντικότερος προγνωστικός παράγοντας ακολουθούμενος από το βάθος διήθησης (T) (12). Η διήθηση λεμφαγγείων και αιμοφόρων αγγείων φαίνεται επίσης να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα (11), ενώ η ανεξάρτητη σημασία του ιστολογικού τύπου και του βαθμού διαφοροποίησης αν και υποστηρίζεται από ορισμένες μελέτες (13) δεν τυγχάνει ευρείας αποδοχής (11).

Μοριακοί

Παραδοσιακές μέθοδοι μοριακής σταδιοποίησης του γαστρικού καρκίνου (PCR, immunoblotting, ανοσοϊστοχημεία)

Η έρευνα της μοριακής σταδιοποίησης του γαστρικού καρκίνου έχει οδηγήσει στην ανακάλυψη υποψήφιων βιοδεικτών με πιθανή κλινική σημασία. Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η εντόπιση των βλαστικών μεταλλάξεων της E-καδερίνης οι οποίες έχουν αποδεδειγμένα ενοχοποιηθεί για τον κληρονομικό διαχύτου τύπου γαστρικό καρκίνο και μπορούν συνεπώς να χρησιμοποιηθούν ως μέθοδος ελέγχου και διάγνωσης αυτού (14). Άλλα παραδείγματα χρήσιμων βιοδεικτών του γαστρικού καρκίνου αποτελούν ογκοκατασταλτικά γονίδια των οποίων η έκφραση καταστέλλεται όπως τα ογκοκατασταλτικά p53, APC, p16 και hMlh1 ή ογκογονίδια συμπεριλαμβανομένου του bcl-2 τα οποία υπερεκφράζονται. Η ανώμαλη έκφραση των δεικτών αυτών έχει σχετιστεί επιπλέον με τη φτωχή επιβίωση των ασθενών με γαστρικό καρκίνο (15, 16). Η υπερέκφραση μεταλλοπρωτεϊνών της θεμέλιας ουσίας (MMPs) όπως των MMP-2, MMP-7 και MMP-9 έχει συσχετιστεί με την παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων και με το βάθος διήθησης (17,18). Ομοίως ο υποδοχέας της ουροκινάσης (u-PAR) θεωρείται κριτικής σημασίας για τη διήθηση και μετάσταση του γαστρικού καρκίνου και έχει συσχετισθεί με την πρώιμη υποτροπή και φτωχή πρόγνωση των ασθενών (19). Οι διαταραχές της έκφρασης του υποδοχέα-2 του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER-2), του υποδοχέα-3 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR-3) και του γλυκοκορτικοειδικού υποδοχέα (GR), αποτελούν δείκτες φτωχής πρόγνωσης κατόπιν γαστρεκτομής (20-22).

Ο αριθμός των δυνητικά χρήσιμων δεικτών για τη μοριακή σταδιοποίηση του γαστρικού καρκίνου έχει υπερβεί τους 100 τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο κανένας από αυτούς δεν έχει μέχρι στιγμής αποδειχθεί από μόνος του ανώτερος των κλασικών προβλεπτικών δεικτών ή ικανός να δημιουργεί διακριτές υποκατηγορίες ασθενών εντός των από το στάδιο της νόσου καθορισμένων κατηγοριών.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΩΝ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΗ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η πλειονότητα των μελετών μικροσυστοιχιών απoσκοπούν στη διερεύνηση γονιδιακών προφίλ ώστε να εντοπιστούν τα σχετιζόμενα με το γαστρικό

Πίνακας 2.

Χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε σχέση με τη διάγνωση, εξέλιξη και πρόγνωση του γαστρικού καρκίνου

Χρωμοσωμική ανωμαλία	Ένδειξη
CIN	Αστάθεια στα 2p, 4p & 5p
	Κέρδος στο 1q32.3
	Απώλεια του 18q22.1
	Κέρδος στο 20q
	Ενίσχυση των 4, 20 –
	Απώλεια του 17
DCNA	20
	19
	7,11,17,18
CNA	3,10,11,12,17,Y
	1,2
	8 (τρισωμία, τετρασωμία, μονοσωμία, ανευπλοειδία)

Κυρίαρχη στα εντερικού τύπου
Λεμφαδενικές μεταστάσεις
Φτωχή επιβίωση
Ενδεικτικό signet ring καρκινώματος
Επαγωγή και εξέλιξη γαστρικού
καρκίνου

Υποτροπή και φτωχή επιβίωση
Γαστρικός καρκίνος σε νέα άτομα
Ασαφής

Πρόοδος του όγκου, φτωχή
πρόγνωση
Πρώιμα γεγονότα στη γαστρική
καρκινογένεση
Διαγνωστικοί δείκτες

CIN: χρωμοσωμική αστάθεια, DCNA ανωμαλίες του αριθμού των DNA αντιγράφων, CAN χρωμοσωμικές αριθμητικές ανωμαλίες

καρκίνο γονίδια, να καθοριστούν μοριακοί φαινότυποι και να αναγνωριστούν γονίδια η λειτουργική κατάσταση των οποίων αποτελεί πιθανό δείκτη της βιολογικής συμπεριφοράς του γαστρικού καρκίνου (23). Για παράδειγμα σε μελέτη μικροσυστοιχιών το γονίδιο pla2g2a χαρακτηρίστηκε ως προβλεπτικός δείκτης επιβίωσης υπό την έννοια ότι η έκφρασή του συσχετίστηκε με την μακρύτερη επιβίωση των ασθενών με γαστρικό καρκίνο και τη μικρότερη επίπτωση μεταστάσεων (24). Σε άλλη μελέτη μικροσυστοιχιών, διαμορφώθηκε ένα μοντέλο πρόβλεψης της επιβίωσης ασθενών με χειρουργικός εξαιρέσιμο γαστρικό καρκίνο βάσει τριών γονιδίων (CD36, SLAM και PIM-1) με ευαισθησία 73.3% και ειδικότητα 80% (25).

Δεδομένου ότι η παθογένεια του γαστρικού καρκίνου σχετίζεται με τη συσσώρευση γονιδιακών αλλοιώσεων οι οποίες σε μεγάλο βαθμό συμβαίνουν σε χρωμοσωμικό επίπεδο, η μοριακή σταδιοποίηση του γαστρικού καρκίνου βάσει χρωμοσωμικών αλλοιώσεων δυνατόν να οδηγήσει σε ένα ανεξάρτητο σύστημα ομαδιοποίησης των ασθενών αναλόγως της πιθανότητας ή όχι υποτροπής και του προσδόκιμου επιβίωσης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η χρωμοσωμική αστάθεια (chromosomal instability/CIN),

οι διαταραχές στον αριθμό των αντιγράφων DNA (DNA copy number aberrations/DCNA) και οι αριθμητικές χρωμοσωμικές ανωμαλίες (Chromosomal numerical abnormality) αποτελούν διακριτά χαρακτηριστικά του γαστρικού καρκίνου και παρέχουν τη δυνατότητα ταξινόμησης των ασθενών σε κλινικά σημαντικές κατηγορίες (26-41) (Πίνακας 2). Για παράδειγμα, οι ομάδες των ασθενών με υψηλότερα επίπεδα DCNA διαταραχών στα σχετιζόμενα με την υποτροπή γονίδια (PTPNS1, CST7, PRO0628, PCK1 και COL9A3) τα οποία εδράζονται στο χρωμόσωμα 20 παρουσίασαν χειρότερη επιβίωση και στατιστικά σημαντικά υψηλότερες υποτροπές(32) (Πίνακας 2). Μία αξιοσημείωτη διαφορά στην έκβαση των ασθενών συσχετίστηκε με την ύπαρξη αριθμητικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών στα χρωμοσώματα 3, 10, 11, 12 και Y (35-38). Βάση των ανωμαλιών αυτών τα γαστρικά καρκινώματα χωρίστηκαν σε εκείνα καλής πρόγνωσης και σε εκείνα φτωχής πρόγνωσης (35-38).

Συμπερασματικά, και όπως πολλές ομάδες ερευνητών επισημαίνουν, η μοριακή σταδιοποίηση του γαστρικού καρκίνου βάσει της ανάλυσης με τη μέθοδο των μικροσυστοιχιών των χρωμοσωμικών ανωμαλιών θα μπορούσε να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την πρόγνωση και τη θεραπεία του γαστρικού καρκίνου.

SUMMARY

UPTODATE HISTOPATHOLOGICAL DATA IN GASTRIC CANCER

ΓΑΚΙΟΠΟΥΛΟΥ ΧΑΡΑ

Histopathologic assessment is indispensable for the diagnosis and staging of gastric cancer. Pathologic stage and its constituents (depth of invasion, node status) provide the major independent prognostic information on which therapeutic management depends on. The last TNM edition classifies node status based on the number of positive nodes considering that at least 15 nodes must be dissected and examined for staging to be accurate. Residual tumor status and lymphovascular invasion also consist pathologic determinants with independent prognostic significance. Although various histologic classifications of gastric cancer have been proposed the most widely used at present are those of Laurin (1965) and WHO (2000). The continuing efforts to a better histologic classification scheme reflect the great variability of architectural and cytological features present even in the same tumor. Moreover, unresolved remains the problem of different biologic behaviors of

tumors with apparently the same morphologic features. Microarray studies linked to predictive outcome models are poised to advance our understanding of the biologic behavior of gastric cancer and improve surgical management and outcome.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lewin KJ, Appelman HD. Carcinoma of the Stomach. In: Juan Rosai (ed). Tumors of the esophagus and stomach: Armed Forces Institute of Pathology, Washington 1996, pp 245-330
- Fenoglio-Preiser C, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Gastrointestinal Pathology. An Atlas and Text. Second Edition 1999 : The neoplastic stomach: pp 237-74.
- Hamilton sr, Aaltonen LA (Eds): World Health Organization Classification of Tumors of the Digestive System. IARC Press: Lyon 2000.
- AJCC Cancer Staging Manual 1997. Fifth edition. Lippincott: Philadelphia.
- Yéong J, Baik YH, Choi MG, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Predictive factors for lymph node metastasis in early gastric cancer with submucosal invasion. *Ann Surg* 2007; 246:749-53.
- Nobutsugu Abe, Watanabe T, Suzuki K, Machida H, Toda H, Nakaya Y, Masaki T, Mori T, Sugiyama M, Atomi Y. Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer. *Am J Surg* 2002;183(2): 168-72.
- Nobutsugu Abe, Sugiyama M, Masaki T, Ueki H, Yanagida O, Mori T, Watanabe T, Atomi Y. Predictive factors for lymph node metastasis of differentiated submucosal invasive gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;60:242-5
- Laurin P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so called intestinal type carcinoma. An attempt to a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- Ming SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39:2475-85.
- Goseki N, Takizawa T, Koike M. Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut* 1992;33:606-12.
- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma. Review and considerations for future directions. *Ann Surg* 2005; 241: 27-39.
- Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann. Surg* 1998; 228: 449-461.
- Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Well versus poorly differentiated type. *Cancer* 2000;89:1418-24.
- Blair V, Martin I, Shaw D *et al*. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 262-75.
- Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J.Gastroenterol.* 2006; 12: 192-8.
- Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2001; 127: 207-16.
- Kubben FJ, Sier CF, van Duijn W *et al*. Matrix metalloproteinase - 2 is a consistent prognostic factor in gastric cancer. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 1035-40.
- Ajisaka H, Yonemura Y, Miwa K. Correlation of lymph node metastases and expression of matrix metalloproteinase-7 in patients with gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 900-5.
- Allgayer H. Molecular regulation of an invasion-related molecule - options for tumor staging and clinical strategies. *Eur. J. Cancer* 2006; 42: 811-19.
- Ross JS, McKenna BJ. The HER-2/neu oncogene in tumors of the gastrointestinal tract. *Cancer Invest.* 2001; 19: 554-68.
- Yeh DC, Cheng SB, Yu CC *et al*. Role of glucocorticoid receptor in serosa-involved gastric carcinoma after gastrectomy. *J. Gastrointest.Surg.* 2006; 10: 706-11.
- Juttner S, Wissmann C, Jons T *et al*. Vascular endothelial growth factor-D and its receptor VEGFR-3: two novel independent prognostic markers in gastric adenocarcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 228-40.
- Zhang YJ, Fang JY. Molecular staging of gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2007
- Leung SY, Chen X, Chu KM *et al*. Phospholipase A2 group IIA expression in gastric adenocarcinoma is associated with prolonged survival and less frequent metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2002; 99: 16203-8.
- Chen X, Leung SY, Yuen ST *et al*. Variation in gene expression patterns in human gastric cancers. *Mol Biol Cell* 2003; 14: 3208-15.
- Kim B, Bang S, Lee S *et al*. Expression profiling and subtype-specific expression of stomach cancer. *Cancer Res.* 2003; 63: 8248-55.
- Tay ST, Leong SH, Yu K *et al*. A combined comparative genomic hybridization and expression microarray analysis of gastric cancer reveals novel molecular subtypes. *Cancer Res.* 2003; 63: 3309-16.
- Chen CN, Lin JJ, Chen JJ *et al*. Gene expression profile predicts patient survival of gastric cancer after surgical resection. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7286-95.
- Weiss MM, Kuipers EJ, Postma C *et al*. Genomic alterations in primary gastric adenocarcinomas correlate with clinicopathological characteristics and survival. *Clin. Oncol.* 2004; 26: 307-17.
- Nakanishi M, Sakakura C, Fujita Y *et al*. Genomic alterations in primary gastric cancers analyzed by comparative genomic hybridization and clinicopathological factors. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 658-62.
- Williams L, Jenkins GJ, Doak SH *et al*. Fluorescence in situ hybridisation analysis of chromosomal aberrations in gastric tissue: the potential involvement of *Helicobacter pylori*. *Br. J. Cancer* 2005; 92: 1759-66.
- Yang SH, Seo MY, Jeong HJ *et al*. Gene copy number change events at chromosome 20 and their association with recurrence in gastric cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 612-20.
- Varis A, van Rees B, Weterman M, Ristimäki A, Offerhaus J, Knuutila S. DNA copy number changes in young gastric cancer patients with special reference to chromosome 19. *Br. J. Cancer* 2003; 88: 1914-19.
- Furuya T, Uchiyama T, Adachi A *et al*. Relation of DNA ploidy to genetic aberrations detected by chromosomal CGH and FISH in gastric adenocarcinomas. *Oncol. Rep.* 2006; 15: 1491-6.
- Varis A, Zaika A, Puolakkainen P *et al*. Coamplified and overexpressed genes at ERBB2 locus in gastric cancer. *Int. J. Cancer* 2004; 109: 548-53.
- Kitayama Y, Sugimura H. Nonrandom chromosomal numerical abnormality as a new molecular cytogenetic tumor marker - a retrospective study of 60 gastric cancer cases. *Rinsho Byori* 2005; 53: 881-6.
- Terada R, Yasutake T, Nakamura S *et al*. Clinical significance of nm23 expression and chromosome 17 numerical aberrations in primary gastric cancer. *Med Oncol* 2002; 19: 239-48.
- Kitayama Y, Igarashi H, Watanabe F, Maruyama Y, Kanamori M, Sugimura H. Nonrandom chromosomal numerical abnormality predicting prognosis of gastric cancer: a retrospective study of 51 cases using pathology archives. *Lab Invest* 2003; 83: 1311-20.
- Fringes B, Mayhew TM, Reith A, Gates J, Ward DC. Numerical aberrations of chromosomes 1 and 17 correlate with tumor site in human gastric carcinoma of the diffuse and intestinal types. Fluorescence in situ hybridization analysis on gastric biopsies. *Lab.Invest.* 2000; 80: 1501-8.
- Kitayama Y, Igarashi H, Sugimura H. Different vulnerability among chromosomes to numerical instability in gastric carcinogenesis: stage-dependent analysis by FISH with the use of microwave irradiation. *Clin. Cancer Res.* 2000; 6:3139-46.
- Calcagno DQ, Leal MF, Taken SS *et al*. Aneuploidy of chromosome 8 and C-MYC amplification in individuals from northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2005; 25: 4069-7.

ΠΡΩΙΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ: ΝΕΩΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΜΙΑ ΙΑΣΙΜΗ ΝΟΣΟ

ΙΩΑΝΝΗΣ Η. ΓΚΡΙΝΙΑΤΣΟΣ
Α' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ, ΠΓΝΑ ΛΑΪΚΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο Δυτικό κόσμο, η διάγνωση του καρκίνου του στομάχου γίνεται σε προχωρημένο στάδιο, με αποτέλεσμα τα ποσοστά επιβίωσης της νόσου να παραμένουν απογοητευτικά. Αντίθετα, στην Ιαπωνία, διάγνωση της νόσου στο στάδιο του πρώιμου γαστρικού καρκίνου (early gastric cancer, EGC) επιτυγχάνεται σε περίπου τετραπλάσια ποσοστά απ' ό,τι στο Δυτικό κόσμο, με αποτέλεσμα η πρόγνωση της νόσου να είναι πολύ καλύτερη. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται οι πλέον πρόσφατες γνώσεις στην αιτιοπαθογένεια, διάγνωση και θεραπεία του EGC. Αν και δεν υπάρχουν διαθέσιμες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για πολλά θέματα που αφορούν τον EGC, φαίνεται ότι για τον Δυτικό κόσμο, κάθε προσπάθεια για διάγνωση της νόσου στο στάδιο του EGC πρέπει να εφαρμόζεται, ενώ μετά την ιστολογική ταυτοποίηση και την τοπική σταδιοποίηση της νόσου, η D2-γαστρεκτομή θα πρέπει να αποτελεί τη «χρυσή» θεραπευτική σταθερά.

Λέξεις κλειδιά: πρώιμος, γαστρικός καρκίνος, ενδοσκόπηση, διάγνωση, θεραπεία

Key words: early, gastric cancer, endoscopy, diagnosis, treatment

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ως πρώιμος γαστρικός καρκίνος (early gastric cancer, EGC) ορίζεται το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου του οποίου, το βάθος διήθησης (T) της τοπικής νόσου περιορίζεται στο βλεννογόνο ή/και την υποβλεννογόνια στιβάδα, χωρίς όμως διήθηση της μυϊκής στιβάδας και ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι μεταστατικών διηθημένων επιχωρίων (περιγαστρικών) λεμφαδένων (T1Nx).[1]

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

EGC διαπιστώνεται στο 40-60% των γαστρεκτομών που πραγματοποιούνται για καρκίνο του στομάχου στην Ιαπωνία [2], ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στις Δυτικές χώρες δεν ξεπερνά το 20%. [3] Αν και η διαφορά αυτή αποδίδεται από τους Δυτικούς μελετητές στην ύπαρξη προγραμμάτων μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου του πληθυσμού της Ιαπωνίας, πρόσφατα δεδομένα [4] αποκαλύπτουν ότι η συντριπτική πλειοψηφία (92,4 % vs 7,6%) των περιπτώσεων EGC στη χώρα διαγιγνώσκεται εκτός των προγραμμάτων αυτών. Το γεγονός αυτό αντανακλά την αυξημένη ευαισθητοποίηση τόσο των ασθενών στην αξιολόγηση των πρώιμων συμπτωμάτων τους, όσο και των ιατρών για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του στομάχου.

ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Στις αρχές της δεκαετίας του '90 [5] διατυπώθηκε η θεωρία ότι η πιθανότερη αλληλουχία ιστολογικών αλλοιώσεων η οποία χαρακτηρίζει την καρκινογένεση στο στομάχο, περιλαμβάνει τα στάδια:

Δ/ση αλληλογραφίας:

ΙΩΑΝΝΗΣ Η. ΓΚΡΙΝΙΑΤΣΟΣ

Λέκτορας Χειρουργικής

Α' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΓΝΑ "ΛΑΪΚΟ"

Αγίου Θωμά 17, TK 115-27, Γουδί, ΑΘΗΝΑ

Τηλ.:210-7456855

Fax.:210-7771195

e-mail:johngrin@hotmail.com

Χρόνια ενεργός μη ατροφική γαστρίτις, Πολυεστιακή ατροφική γαστρίτιδα, Εντερική μεταπλασία, Δυσπλασία, Πρώιμος γαστρικός καρκίνος, Διηθητικό αδενοκαρκίνωμα.

Πρόσφατα έγινε γνωστό ότι, στην προσπάθεια του οργανισμού να αντικαταστήσει τις απώλειες κυττάρων και να επουλώσει τις βλάβες που προκαλούνται λόγω του χρόνιου τραυματισμού/ερεθισμού στα στάδια της φλεγμονής και της ατροφίας, μεταναστεύουν και εναποτίθενται στην περιοχή της βλάβης “κύτταρα προερχόμενα από το μυελό των οστών” (bone marrow derived cells, BMDC). Πρόκειται για κύτταρα που δρουν ως καρκινικά βλαστοκύτταρα (cancer stem cells), [6] τα οποία μπορεί μεν σε ένα μη φλεγμονώδες περιβάλλον να εμφανίζουν μικρή άθροιση και πλήρη διαφοροποίηση, αλλά σε περιπτώσεις φλεγμονής αθροίζονται σε μεγάλες ποσότητες με αποτέλεσμα κάποια εξ αυτών να μην ακολουθούν την οδό της πλήρους διαφοροποίησης, να εμφανίζουν μη ελεγχόμενη αντιγραφή και να λειτουργούν ως επίκτητα μεταλλαξιγόνα με νεοπλασματική διηθητική βιολογική συμπεριφορά. [7] Με το μηχανισμό αυτό, μπορεί να εξηγηθεί η έναρξη και η προώθηση της καρκινογένεσης στον εντερικό τύπο αδενοκαρκινώματος στομάχου, αρχής γενομένης από τον χρόνιο ερεθισμό του γαστρικού βλεννογόνου συνεπεία καπνίσματος, [8] κατανάλωσης άλατος (παστών ψαριών) [9] ή λοίμωξης από *helicobacter pylori* [7].

Ειδικά για το *helicobacter pylori*, προτάθηκε ότι η εκκρίωσή του θα οδηγούσε σε μείωση της επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου στο γενικό πληθυσμό. Επειδή όμως: (i) λοίμωξη από *helicobacter pylori* παρατηρείται στο 50% του γενικού πληθυσμού αλλά μικρός μόνο αριθμός εξ αυτών θα αναπτύξει καρκίνο, (ii) η επίπτωση της νόσου δε διαφέρει μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία εκκρίωσης και αυτών που δεν υποβλήθηκαν, [10] αλλά (iii) η επίπτωση της νόσου ήταν στατιστικώς σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς χωρίς προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις, [10] η θεραπεία εκκρίωσης δεν συνιστάται για το γενικό πληθυσμό, παρά μόνο για υπο-ομάδες αυτού.

Ο γενετικός τύπος του υπεύθυνου *helicobacter*, ο καθορισμός των υπο-ομάδων του πληθυσμού με γενετική προδιάθεση, ο καθορισμός πληθυσμιακών ομάδων “υψηλού κινδύνου” για την εμφάνιση της νόσου ή ο μηχανισμός καρκινογένεσης στο διάχυτο ιστολογικό τύπο, παραμένουν ακόμη υπό διερεύνηση.

Το ερώτημα εάν ο EGC αποτελεί εντελώς ανεξάρτητη, διαφορετική ή πρόδρομη μορφή του διηθητικού καρκίνου του στομάχου, φαίνεται να βρίσκει την απάντησή του μέσα από τεχνικές υβριδισμού και microarrays. Καθώς αντιπροσωπευτικά

γονίδια εκφράζονται στις διηθητικές, αλλά όχι στις μη-διηθητικές περιοχές τόσο του EGC όσο και του διηθητικού καρκίνου, εξάγεται το συμπέρασμα ότι EGC και διηθητικό καρκίνωμα στομάχου αντιπροσωπεύουν διαφορετικά μοριακά στάδια καρκινογένεσης του ίδιου όγκου. [11] Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν την κλινική παρατήρηση ότι ο EGC εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνωμα μετά από μια ενδιάμεση (median) περίοδο 37 μηνών. [12]

Διήθηση λεμφαδένων παρατηρείται στο 0-3% των περιπτώσεων ενδοβλεννογονικού και στο 11-20% των περιπτώσεων υποβλεννογόνιου EGC, [13] υποτροπή παρατηρείται στο 2-4%, [14] ενώ η νόσος χαρακτηρίζεται από πενταετή επιβίωση μεγαλύτερη από 90% και δεκαετή μεταξύ 77 και 90%. [15] Τα ευνοϊκά αυτά δεδομένα αυτά τροποποίησαν τα τελευταία χρόνια τόσο τις διαγνωστικές μεθόδους, όσο και τους θεραπευτικούς χειρισμούς προς την κατεύθυνση της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής.

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

Όπως και ο διηθητικός καρκίνος του στομάχου, ο EGC ταξινομείται ιστολογικά κατά Lauren, σε εντερικού και διαχύτου τύπου. Ο εντερικός τύπος είναι καλύτερα διαφοροποιημένος, έχει ενδοσκοπικά την εικόνα πολυποειδούς, εξωφυτικής ή προβάλλουσας βλάβης, μοιάζει με το καρκίνωμα του εντέρου και αποτελεί το 50-70% των περιπτώσεων EGC. [16]

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο EGC ταξινομείται με βάση την ενδοσκοπική εικόνα της βλάβης, [17,18] (Πίνακας 1). Ο εντερικός τύπος κατά Lauren της είναι συνήθως τύπου I, IIa και IIb, ενώ ο διάχυτος τύπος είναι συνήθως τύπου IIc και III. Οι τύποι II και III αποτελούν το 60% των περιπτώσεων EGC.

Ιδιαίτερη μορφή της νόσου αποτελεί ο επιφανειακώς επεκτεινόμενος πρώιμος γαστρικός καρκίνος (superficial spreading type of early gastric cancer). Με τον όρο αυτό περιγράφονται βλάβες μεγέθους άνω των 25cm² οι οποίες χαρακτηρίζονται από κατ'εξοχήν διήθηση του υποβλεννογόνιου χιτώνα, πρώιμη λεμφαγγειακή διήθηση, λεμφαδενική διασπορά στο 30% των περιπτώσεων και ποσοστό υποτροπής μετά από χειρουργική αντιμετώπιση 3-5%. Λόγω των δυσμενών αυτών χαρακτηριστικών προτείνεται όπως ο επιφανειακώς επεκτεινόμενος πρώιμος γαστρικός καρκίνος θεωρηθεί διαφορετική από τον EGC νόσος, για τη θεραπεία της οποίας δεν ενδείκνυνται ελάχιστα

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Ταξινόμηση του πρώιμου γαστρικού καρκίνου με βάση την ενδοσκοπική εικόνα

Τύπος I	Εξωφυτική - Πολυποειδής βλάβη	Βλάβη προβάλλουσα στον αυλό με εξωφυτική, οζώδη ή πολυποειδή ενδοσκοπική εικόνα και με υπέγερση μεγαλύτερη των 5mm. Η βλάβες μπορεί να είναι πολλαπλές αλλά εντοπίζονται σε μία περιοχή του στομάχου και μοιάζουν με υπερτροφικές πτυχές του γαστρικού βλεννογόνου.
Τύπος IIa	Επιφανειακή υπεργερμένη βλάβη	Βλάβη προβάλλουσα στον αυλό με ενδοσκοπική εικόνα εξωφυτική, οζώδη ή πολυποειδή και με υπέγερση μικρότερη των 5mm.
Τύπος IIb	Επιφανειακή επίπεδη βλάβη	Βλάβη επιφανειακή με ανώμαλη χείλη, αλλά χωρίς εμφανή υπέγερση ή εμβύθιση.
Τύπος IIc	Επιφανειακή εμβυθιζόμενη βλάβη	Βλάβη με εμβύθιση συνολικής διαμέτρου μικρότερης των 1.5cm.
Τύπος III	Εξελκωμένη βλάβη	Βλάβη εξελκωμένη ανεξαρτήτως μεγέθους.

επεμβατικές τεχνικές, αλλά πρέπει να εφαρμόζεται θεραπευτικά η ογκολογική D2-γαστρεκτομή. [19]

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Όπως και ο διηθητικός καρκίνος στομάχου, έτσι και ο EGC στερείται ειδικών συμπτωμάτων. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί ή επί παρουσίας συμπτωμάτων αναφέρουν, κατά σειρά συχνότητας, δυσπεπτικά ενοχλήματα, επιγαστρικό φόρτο ή άλγος, ναυτία, εμέτους, ανορεξία, αναιμία και απώλεια βάρους.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ

Στα μέσα της δεκαετίας του '60 καθιερώθηκε στην Ιαπωνία ο μαζικός προσυμπτωματικός έλεγχος του γενικού πληθυσμού για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του στομάχου και το βαριούχο γεύμα διπλής

αντίθεσης επιλέχθηκε ως η απεικονιστική μέθοδος εκλογής. Τη δεκαετία του '80 εισήχθη η ενδοσκόπηση, ενώ στις αρχές της δεκαετίας του '90 εισήχθη ο προσδιορισμός του πεψινογόνου (PG) του πλάσματος (=δείκτης της ατροφικής γαστρίτιδας).

Αποδείχθηκε ότι η ενδοσκόπηση πλεονεκτεί του βαριούχου γεύματος καθώς οδηγεί στην έγκαιρη διάγνωση καρκίνων μικρότερου μεγέθους και πιο πρώιμου σταδίου. [20] Ο προσδιορισμός του PG χαρακτηρίζεται από υψηλή θετική προγνωστική αξία για τη διάγνωση του EGC, προσφέρεται για το διαχωρισμό των ατόμων του γενικού πληθυσμού σε "υψηλού" και "χαμηλού" κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, [21] και είναι cost-effective έναντι οποιουδήποτε άλλου διαγνωστικού συνδυασμού. [22] Επειδή και Ευρωπαϊκές μελέτες κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα, [23] διατυπώθηκε η σύσταση ότι κάθε άτομο με χαμηλή τιμή PG πλάσματος θα πρέπει να θεωρείται "υψηλού κινδύνου" για την ανάπτυξη EGC και θα πρέπει να υποβάλλεται σε ενδοσκόπηση. [23,24,25] Το βαριούχο γεύμα διπλής αντίθεσης δεν έχει πλέον θέση στη διάγνωση της νόσου, αν και στην Ιαπωνία και μόνο για τις "χαμηλού κινδύνου" ομάδες του πληθυσμού, εφαρμόζεται ο έλεγχος του ανώτερου πεπτικού συστήματος με χρήση βαρίου αλλά με ψηφιακή μορφή (barium digital radiography). [22,25]

Καθώς μια πολιτική μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου του γενικού πληθυσμού ουδέποτε έγινε αποδεκτή στη Δύση, προτάθηκε η καθιέρωση ενδοσκοπικού ελέγχου σε άτομα με δυσπεπτικά ενοχλήματα ή "συμπτώματα συναγερμού". Πρόσφατη μετα-ανάλυση [26] όμως αποκάλυψε ότι τα "συμπτώματα συναγερμού" υποδηλώνουν διηθητικό καρκίνο, τοπικά εκτεταμένη νόσο και χαρακτηρίζονται από περιορισμένη αποδεικτική αξία για την παρουσία ή απουσία καρκίνου στομάχου. Συνεπώς, η μόνη διαγνωστική "χρυσή σταθερά" παραμένει η διενέργεια ενδοσκόπησης και η λήψη πολλαπλών βιοψιών από κάθε ύποπτη περιοχή του στομάχου σε κάθε ασθενή ηλικίας άνω των 45 ετών με δυσπεπτικά ενοχλήματα. [27]

ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ

Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού και η λήψη βιοψιών από κάθε ύποπτη βλεννογονική αλλοίωση, αποτελεί τη "χρυσή σταθερά" για τη διάγνωση της νόσου με ευαισθησία μεγαλύτερη του 98%. [28] Ειδικά για τους ασθενείς με διαγνωσμένη ατροφική γαστρίτιδα, προτείνεται όπως η επόμενη (follow-up) ενδοσκόπηση πραγματοποιείται μετά από

παρέλευση 4ετίας. [29] Επειδή όμως η ενδοσκόπηση έχει μειονεκτήματα σχετιζόμενα είτε με την ποιότητα του ενδοσκοπίου είτε με την εμπειρία του ενδοσκοπού, προκειμένου να αυξηθεί η διαγνωστική ακρίβεια της κλασσικής ενδοσκόπησης έχουν αναπτυχθεί διάφορες τεχνικές.

ΧΡΩΜΟΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ (CHROMOENDOSCOPY)

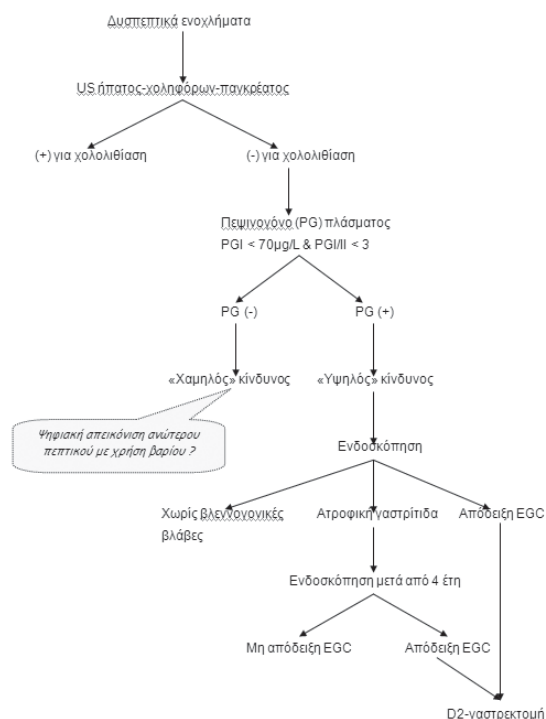
Βασίζεται στην αρχή ότι τα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου προσλαμβάνουν ή όχι μια τοπικώς εφαρμοζόμενη ουσία ανάλογα με τη μεταβολική τους κατάσταση και τις φυσικές ιδιότητες της ουσίας αυτής. Το methylene-blue και το Congo-red προσλαμβάνονται από το γαστρικό βλεννογόνο, αλλά όχι από την περιοχή του EGC, [30] το indigo carmine δεν προσλαμβάνεται από το γαστρικό βλεννογόνο, αλλά αθροίζεται μεταξύ των επιθηλιακών κυττάρων οριοθετώντας ενδοσκοπικά και καθιστώντας εμφανείς διαταραχές της αρχιτεκτονικής του γαστρικού βλεννογόνου, [30] ενώ το acetic acid αρχικά προσλαμβάνεται από το γαστρικό βλεννογόνο δίδοντας χαρακτηριστικό λευκό χρώμα, αλλά μετά από λίγα λεπτά, περιοχές με προκαρκινωματώδεις αλλοιώσεις ή EGC χρωματίζονται ερυθρές. [31] Πάντως κατευθυντήριες οδηγίες για το πώς, πότε, πόσο και ποιος πρέπει να υποβάλλεται σε χρωμοενδοσκόπηση δεν υπάρχουν γι' αυτό και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των δημοσιευμένων μελετών πρέπει να γίνεται με προσοχή. [32]

ΜΕΓΕΘΥΝΤΙΚΗ ΕΝΔΟΣΚΟΠΗΣΗ (MAGNIFICATION ENDOSCOPY)

Προσφέρει τη δυνατότητα μεγέθυνσης της εικόνας X 150 και ανάλυσής της μέχρι και 850.000 pixels σε σύγκριση με την κλασική ενδοσκόπηση. Έχει το πλεονέκτημα ότι επιτρέπει τη μελέτη αλλοιώσεων διαμέτρου λίγων μm και τη μελέτη του υποβλεννογόνιου αγγειακού δικτύου, αλλά έχει το μειονέκτημα ότι ελέγχει μια περιορισμένη επιφάνεια.. Η μέθοδος δεν υποκαθιστά τη βιοψία, αλλά έχει προταθεί ότι η παρατηρούμενη διαταραχή του υποβλεννογόνιου αγγειακού δικτύου αποτελεί ένδειξη επέκτασης του EGC στην υποβλεννογόνια στιβάδα, γεγονός που αποκλείει την ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή. [33] Γενικά προτείνεται η εφαρμογή της για την καλύτερη μελέτη μιας ύποπτης περιοχής που αναδεικνύεται κατά την κλασική ενδοσκόπηση. [34]

ΠΙΝΑΚΑΣ 2:

Προτεινόμενος αλγόριθμος διάγνωσης και αντιμετώπισης πρώιμου γαστρικού καρκίνου στη Δύση



NARROW BAND IMAGING

Πρόκειται για υψηλής ανάλυσης ενδοσκοπική τεχνική με την οποία αποκαλύπτονται βλεννογονικές αλλοιώσεις χωρίς χρήση ουσιών χρωματισμού. Βασίζεται στο φυσικό φαινόμενο της διαπερατότητας του φωτός και στην αρχή ότι όσο μεγαλύτερο το μήκος κύματος της φωτεινής δέσμης τόσο μεγαλύτερο το βάθος διείσδυσής της στους ιστούς. Ο εξοπλισμός περιλαμβάνει ειδικό φίλτρο το οποίο διαχωρίζει το λευκό φως σε μπλε, κόκκινο και πράσινο, ενώ οι ανακλάσεις καθενός συλλέγονται ξεχωριστά και σχηματίζουν την τελική μονοχρωματική εικόνα μέσω video. Έτσι, το μπλε χρώμα επειδή διαπερνά μόνο επιφανειακά στρώματα είναι κατάλληλο για τη μελέτη επιφανειακών αλλοιώσεων και επειδή απορροφάται από την αιμοσφαιρίνη προσφέρεται για τη μελέτη του αγγειακού δικτύου, ενώ το κόκκινο χρώμα διεισδύει σε εν τω βάθει ιστούς. [35] Η εμπειρία από τη χρήση της μεθόδου για τη διάγνωση του EGC είναι ακόμη περιορισμένη και οι γνώσεις μας προέρχονται κυρίως από τη μελέτη του οισοφάγου Barrett's. Ευρήματα ενδεικτικά για δυσπλασία αποτελούν οι ανωμαλίες του βλεννογόνου, οι ανωμαλίες του αγγειακού δικτύου και η παρουσία παθολογικών ή νεόπλαστων

υποβλεννογόνιων αγγείων. Η αντιστοιχία μεταξύ ενδοσκοπικών αλλοιώσεων και ιστολογικών ευρημάτων παραμένει υπό διερεύνηση. [36]

ENDOSCOPIC OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY

Αποτελεί την πιο πρόσφατη εξέλιξη στην απεικόνιση του ανώτερου πεπτικού συστήματος. Πρόκειται για συνδυασμό ενδοσκόπησης και υπερηχοτομογραφίας η οποία διενεργείται με χρήση κεφαλής υπερηχοτομογράφου διεκβαλλόμενης μέσω του αυλού εργασίας του ενδοσκοπίου, προσφέροντας 10πλάσια ευκρίνεια από μια συνηθισμένη κεφαλή υπερηχοτομογράφου. Απεικονίζει ικανοποιητικά τις βλεννογονικές βλάβες, αλλά καθώς η ικανότητα απεικόνισης δεν ξεπερνά σε βάθος τα 1.5-2.0mm, η απεικόνιση των βαθύτερων στιβάδων είναι περιορισμένη. [37]

Συμπερασματικά, επειδή (i) δεν υπάρχουν συστάσεις για τη χρήση της χρωμο-ενδοσκόπησης, (ii) η μεγεθυντική ενδοσκόπηση ελέγχει μια περιορισμένη επιφάνεια, (iii) η εμπειρία από τη χρήση της narrow band imaging στον καρκίνο του στομάχου είναι περιορισμένη, ενώ και η αντιστοιχία μεταξύ ενδοσκοπικών αλλοιώσεων και ιστολογικών ευρημάτων παραμένει υπό διερεύνηση, (iv) βλάβες βαθύτερες από το βλεννογόνο δεν απεικονίζονται μέχρι στιγμής από την endoscopic optical coherence tomography και (v) δεν υπάρχουν προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για τη σύγκριση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των παραπάνω ενδοσκοπικών τεχνικών, ως μόνη σύσταση παραμένει η διενέργεια κλασικής ενδοσκόπησης και η λήψη τουλάχιστον επτά βιοψιών από τα χείλη και τον πυθμένα κάθε ύποπτου βλεννογονικής αλλοίωσης προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της νόσου. [28]

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΟ ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΗΜΑ (ENDOSCOPIC ULTRASOUND, EUS)

Πρόκειται για μία από τις πιο καλά μελετημένες θεματικές ενότητες για το γαστρικό καρκίνο, τα δεδομένα αποτελέσματα διαγνωστικής του ακρίβειας θεωρούνται αξιόπιστα επειδή συγκρίνονται προς τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των παρασκευασμάτων ογκολογικής γαστρεκτομής. Σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα [38-42] λοιπόν, ακριβής T1 σταδιοποίηση της τοπικής νόσου επιτυγχάνεται στο 67-83% των περιπτώσεων. Παράλληλα όμως αποκαλύπτεται ότι:

(i) το EUS έχει την τάση να υπερ-σταδιοποιεί την τοπική νόσο λόγω της παρουσίας οιδήματος και φλεγμονής πέριξ του πρωτοπαθούς όγκου, (ii) υπάρχει δυσκολία στο διαχωρισμό των T2 και T3 όγκων, (iii) ακριβής σταδιοποίηση της περιοχικής νόσου (N) επιτυγχάνεται στο 25-65% των περιπτώσεων, (iv) υπο-σταδιοποίηση σε N0 παρατηρείται στο 28-60% των περιπτώσεων και (v) η απεικόνιση του N2 στοίχου λεμφαδένων είναι πλημμελής. Όμως, η ακρίβεια της σταδιοποίησης της περιοχικής νόσου αυξάνεται τόσο με τη χρήση τεχνολογικά εξελιγμένων EUS, [43] όσο και με τη βιοψία (FNA) μέσω του EUS κάθε εμφανούς περιγαστρικού λεμφαδένα. [43,44]

Συμπερασματικά, μετά από είκοσι πέντε χρόνια χρήσης του EUS, η σημαντικότερη δυνατότητά του είναι να αναδεικνύει τις ανεγχείρητες περιπτώσεις γαστρικού καρκίνου. [42] Όμως, δεν τροποποίησε την απόφαση των χειρουργών για ερευνητική λαπαροτομία σε περιπτώσεις διεγνωσμένου καρκίνου στομάχου, [40] ενώ παραμένει αμφιλεγόμενος ο ρόλος του για την επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή.

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (CT)

Η κλασική CT χαρακτηρίζεται από υψηλή ευαισθησία για τη διάγνωση όγκων μεγέθους T3 και T4 και την ανάδειξη λεμφαδενικών ή/και απομακρυσμένων μεταστάσεων στον καρκίνο του στομάχου, αλλά η διαγνωστική της ακρίβεια για όγκους μεγέθους T1 είναι χαμηλότερη του 50%. Αντιθέτως, η νεώτερη τρισδιάστατη CT (MDCT and virtual gastrography) χαρακτηρίζεται από ευαισθησία 84% και ειδικότητα 91% για τη διάγνωση του EGC, συγκρινόμενη με την κλασική [45] Έχει όμως το μειονέκτημα ότι δεν συνδυάζεται με βιοψία και ως εκ τούτου δεν μπορεί να καθορισθεί η φύση βλαβών με ενδοσκοπική εικόνα τύπων IIb, IIc και III. [46]

ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ (MRI)

Η δυσδιάστατη αλλά και η τρισδιάστατη MRI εμφανίζουν ευαισθησία παρόμοια με της CT για τη διάγνωση του καρκίνου του στομάχου. Όμως, οι γνώσεις μας για τη θέση της στη διάγνωση του EGC είναι εξαιρετικά περιορισμένες προερχόμενες από λίγες μελέτες και μικρές σειρές. Η ευαισθησία της για την εκτίμηση της λεμφαδενικής διασποράς της νόσου υπολείπεται τόσο της CT όσο και του EUS, αλλά πλεονεκτεί στην ανάδειξη των ηπατικών κυρίως μεταστάσεων. [47]

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Ενδείξεις ενδοσκοπικής βλεννογονεκτομής

1. Καλά διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα
+
2. Απουσία λεμφαγγειακής ή αγγειακής διήθησης
+
- 3α. EGC περιοριζόμενος στο βλεννογόνο, χωρίς εξέλκωση, ανεξαρτήτως μεγέθους
ή
- 3β. EGC περιοριζόμενος στο βλεννογόνο, με παρουσία εξέλκωσης, μεγέθους d" 30mm
ή
- 3γ. EGC επεκτεινόμενος μέχρι βάθους 500μm στην υποβλεννογόνια στιβάδα (SM1), μεγέθους d" 30mm

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Γαστρεκτομή. Στόχος της χειρουργικής για την αντιμετώπιση του EGC είναι η επίτευξη R0 εκτομής. Και ενώ μεν, η ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψιών θέτουν την ακριβή ιστολογική διάγνωση και το EUS σταδιοποιεί ικανοποιητικά το βάθος διήθησης της τοπικής νόσου, δεν υπάρχει προεγχειρητική απεικονιστική μέθοδος η οποία να καθορίζει με ακρίβεια την παρουσία ή όχι μεταστατικών διηθημένων περιγαστρικών λεμφαδένων. Σημειώνεται δε ότι, η αναζήτηση μικρομεταστάσεων στους περιγαστρικούς λεμφαδένες με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, απέδειξε ότι επί pT1N0 όγκων, μικρομεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες υπήρχαν στο 22,5%, ενώ μικρομεταστάσεις στο N2 στοίχο λεμφαδένων υπήρχαν στο 8% των περιπτώσεων. Τα ευρήματα αυτά επηρέαζαν σε στατιστικώς σημαντικό βαθμό την πρόγνωση της νόσου. [48] Για τους λόγους αυτούς, φαίνεται λογικό, η D2-γαστρεκτομή με διατήρηση του παγκρέατος και του σπληνός να αποτελεί τη "χρυσή σταθερά" για την αντιμετώπιση του EGC, στο Δυτικό κόσμο. [49]

Σαν τροποποιήσεις της κλασικής γαστρεκτομής έχουν περιγραφεί η διενέργεια λεμφαδεκτομής υπό την καθοδήγηση του "φρουρού λεμφαδένα" η οποία μπορεί μεν να οδηγεί σε πιο περιορισμένες λεμφαδεκτομές αλλά έχει κλινική σημασία μόνο για τους pN0 όγκους, [48] η λαπαροσκοπική γαστρεκτομή η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί με συγκρίσιμα προς την κλασική χειρουργική αποτελέσματα [50] και ογκολογική ριζικότητα [51] αλλά η δημοσιευμένη εμπειρία προέρχεται από λίγα κέντρα ενώ λείπουν και οι προοπτικές μελέτες και η γαστρεκτομή με διατήρηση του πυλωρού η οποία οδηγεί σε καλύτερη μετεγχειρητική ποιότητα ζωής. [52]

**ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΗ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΕΚΤΟΜΗ
(ENDOSCOPIC MUCOSAL RESECTION, EMR)**

Μέχρι στιγμής, καθιερωμένες και αποδεκτές ενδείξεις για την εφαρμογή της μεθόδου αποτελούν: (i) η απουσία λεμφαγγειακής ή αγγειακής διήθησης, (ii) καλώς διαφοροποιημένος EGC χωρίς παρουσία εξέλκωσης μεγέθους μέχρι 2cm και (iii) μέτριας ή καλής διαφοροποίησης EGC με εμβύθιση αλλά χωρίς εξέλκωση μεγέθους κάτω του 1cm. [53] Στη μελέτη των *Gotoda T και συν* [13] διαπιστώθηκε ότι από το σύνολο των ασθενών με EGC, υπο-μάδα με συγκεκριμένα ενδοσκοπικά ευρήματα και ιστολογικά χαρακτηριστικά έχει εξαιρετικά χαμηλή πιθανότητα (95% CI 0-2,6%) λεμφαδενικής διασποράς της νόσου. Προτάθηκε λοιπόν να επεκταθούν τα κριτήρια για την εφαρμογή της EMR, έτσι ώστε ασθενείς που πληρούν τα νέα κριτήρια (Πίνακας 3), να υποβάλλονται σε EMR αποφεύγοντας την κλασική χειρουργική επέμβαση. [54]

Η πρόσφατη βιβλιογραφία [54-57] αποδεικνύει ότι, η μέθοδος είναι τεχνικά δυνατή σε ποσοστό άνω του 90%, σε μία συνεδρία επιτυγχάνονται ελεύθερα όρια εκτομής στο 80% και σε δύο συνεδρίες στο 100% των περιπτώσεων, αιμορραγία (άμεση ή απώτερη) επισυμβαίνει στο 8% και διάτρηση στο 1-7% των περιπτώσεων, τοπική υποτροπή επισυμβαίνει στο 2-4% των περιπτώσεων, η σχετιζόμενη με τη νόσο επιβίωση ξεπερνά το 96%, ενώ η 3ετής συνολική επιβίωση ξεπερνά το 99%. Για όγκους όμως που διηθούν την υποβλεννογόνια στιβάδα, η αποτελεσματικότητα της μεθόδου παραμένει αμφιλεγόμενη. [57,58]

Κρίνεται πάντως σκόπιμη η κριτική προσέγγιση των παραπάνω αποτελεσμάτων καθώς: (i) η συντριπτική πλειοψηφία των δημοσιεύσεων προέρχεται από μία συγκεκριμένη χώρα (Ιαπωνία), (ii) ποικίλες τεχνικές βλεννογονεκτομής και υποβλεννογονεκτομής έχουν χρησιμοποιηθεί, (iii) τόσο τα καθιερωμένα (παιδιότερα) όσο και τα προτεινόμενα (νεώτερα) κριτήρια επιλογής ασθενών έχουν χρησιμοποιηθεί και κυρίως (iv) δεν υπάρχει καμία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρισης και αξιολόγησης της EMR προς τη "χρυσή σταθερά" της D2-γαστρεκτομής. [59]

ΆΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Εκτός από τις "θεραπείες εκτομής του ιστού", όπως είναι η EMR, έχουν εφαρμοσθεί και "θεραπείες καταστροφής του ιστού" με χρήση laser ή argon, η αποτελεσματικότητα των οποίων ανέρχεται στο 88%.

[60] Περισσότερα στοιχεία πάντως είναι απαραίτητα για την αξιολόγησή τους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο EGC αποτελεί πρόδρομο μοριακό στάδιο καρκινογένεσης του διηθητικού καρκίνου του στομάχου.

Κάθε συμπτωματικός ασθενής (δυσπεπτικά ενοχλήματα) ηλικίας άνω των 45 θα πρέπει να υποβάλλεται σε ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού.

Η διαγνωστική σημασία της τιμής του πεψινογόνου του πλάσματος για τους ασυμπτωματικούς ασθενείς φαίνεται πολλά υποσχόμενη, αλλά απαιτείται αξιολόγηση της σχέση κόστους προς όφελος προκειμένου να τεθεί σε κλινική εφαρμογή.

Η εκρίζωση του *H. pylori* δεν φαίνεται να έχει θέση στην πρόληψη της νόσου.

Η διενέργεια κλασσικής ενδοσκόπησης και η λήψη τουλάχιστον επτά βιοψιών από τα χείλη και τον πυθμένα κάθε ύποπτου βλεννογονικής αλλοίωσης αποτελεί τη “χρυσή σταθερά” για τη διάγνωση της νόσου.

Το EUS συμβάλλει ικανοποιητικά στην ακριβή T1 σταδιοποίηση της τοπικής νόσου.

EGC περιοριζόμενος στο βλεννογόνο μπορεί να αντιμετωπισθεί με EMR, εφ’ όσον υπάρχει η κατάλληλη τεχνογνωσία και εμπειρία.

Όλες οι υπόλοιπες μορφές EGC θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με D2-γαστρεκτομή.

Προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες λείπουν και εφ’ όσον πραγματοποιηθούν, αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματά τους.

SUMMARY

EARLY GASTRIC CANCER - NEW DATA

GRINIATSOS J.

In Western countries, gastric cancer is usually diagnosed at an advanced stage of the disease, caring an overall unfavourable prognosis. On the other hand, in Japan, the diagnosis of the disease at an early stage (early gastric cancer, EGC) is three to four-fold higher than in the West, fact that directly reflects the excellent published results of survival. In the current review, the newest knowledge on the aetiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of EGC, are presented. Although prospec-

tive randomized trials are not available in many areas of the EGC, it seems reasonable that any effort for the diagnosis of the disease at the EGC stage should be offered, while D2-gastrectomy should be considered as the “gold standard” therapeutic option, in the West.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English Edition. Gastric Cancer 1998; 1: 10-24.
2. Shimizu S, Tada M, Kawai K. Early gastric cancer: its surveillance and natural course. Endoscopy 1995; 27: 27-31.
3. Longmire WP Jr. A current view of gastric cancer in the U.S. Ann Surg 1993; 218: 579-582.
4. Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, Saito D. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. Gastric Cancer 2006; 9: 315-319.
5. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fonham E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high-risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990; 50: 4737-4740.
6. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer and cancer stem cells. Nature 2001; 414: 105-111.
7. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2007; 133: 659-672.
8. Koizumi Y, Tsubono Y, Nakaya N, Kuriyama S, Shibuya D, Matsuoka H, et al. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. Int J Cancer 2004; 112: 1049-1055.
9. Tsugane S, Sasazuki S, Kobayashi M, Sasaki S. Salt and salted food intake and subsequent risk of gastric cancer among middle-aged Japanese men and women. Br J Cancer 2004; 90: 128-134.
10. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 187-194.
11. Vecchi M, Nuciforo P, Romagnoli S, Confalonieri S, Pellegrini C, Serio G, et al. Gene expression analysis of early and advanced gastric cancers. Oncogene. 2007; 26: 4284-4294.
12. Tsukuma H, Mishima T, Oshima A. Prospective study of “early” gastric cancer. Int J Cancer 1983; 31: 421-426.
13. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. Gastric Cancer 2000; 3: 219-225.
14. Ichiyoshi Y, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S, Yakeishi Y, Sugimachi K. Recurrence in early gastric cancer. Surgery. 1990; 107: 489-495.
15. Nishi M, Ishihara S, Nakajima T, Ohta K, Ohya S, Ohta H. Chronological changes of characteristics of early gastric cancer and therapy: experience in the Cancer Institute Hospital of Tokyo, 1950-1994. J Cancer Res Clin Oncol 1995; 121: 535-541.
16. Lauren PA, Nevalainen JT. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. Cancer 1993; 71: 2926-2933.
17. Craanen ME, Dekker W, Ferwerda J, Blok P, Tytgat GN. Early gastric cancer: A clinicopathologic study. J Clin Gastroenterol 1991; 13: 274-283.
18. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest Endosc 2003; 58: S3-S43.
19. Kasakura Y, Fujii M, Mochizuki F, Imai S, Kanamori N, Suzuki T. Clinicopathological features of the superficial spreading type of early gastric cancer. Gastric Cancer 1999; 2: 129-135.
20. Kubota H, Kotoh T, Masunaga R, Dhar DK, Shibakita M, Tachibana M, et al. Impact of screening survey of gastric cancer on clinicopathological features and survival: Retrospective study at a single institution. Surgery 2000; 128: 41-47.
21. Miki K, Morita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. Am J Gastroenterol 2003; 98: 735-739.
22. Ohata H, Oka M, Yanaoka K, Shimizu Y, Mukoubayashi C,

- Mugitani K, et al. Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography. *Cancer Sci* 2005; 96: 713-720.
23. Varis K, Sipponen P, Laxin F, Samloff IM, Huttunen JK, Taylor PR, et al. Implications of serum pepsinogen I in early endoscopic diagnosis of gastric cancer and dysplasia. Helsinki Gastritis Study Group. *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35: 950-956.
 24. Yoshida S, Kozu T, Gotoda T, Saito D. Detection and treatment of early cancer in high-risk populations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 745-765.
 25. Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, Arii K, Tamai H, Oka M, et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Internal Medicine* 2007; 46: 261-266.
 26. Vakili N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2006; 131: 390-401.
 27. Talley NJ. Dyspepsia: management guidelines for the millennium. *Gut* 2002; 50(Suppl IV): iv72-iv78.
 28. Graham D, Schwartz J, Cain G, Gyorkey F. Prospective evaluation of biopsy number in the diagnosis of esophageal and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 1982; 82: 228-231.
 29. Lahner E, Caruana P, D'Ambra G, Ferraro G, DiGiulio E, DelleFave G, et al. First endoscopic-histologic follow-up in patients with body-predominant atrophic gastritis: when should it be done? *Gastrointest Endosc*. 2001; 53: 443-448.
 30. Fennerty MB. Tissue staining. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1994; 4: 297-311.
 31. Acosta MM, Boyce HW Jr. Chromoendoscopy: Where is it useful? *J Clin Gastroenterol* 1998; 27: 13-20.
 32. Kiesslich R, Jung M, DiSario JA, Galle PR, Neurath MF. Perspectives of chromo and magnifying endoscopy: how, how much, when, and whom should we stain?. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 7-13.
 33. Yoshida T, Kawachi H, Sasajima K, Shiokawa A, Kudo SE. The clinical meaning of a nonstructural pattern in early gastric cancer on magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 48-54.
 34. Otsuka Y, Niwa Y, Ohmiya N, Ando N, Ohashi A, Hirooka Y, et al. Usefulness of magnification endoscopy in the diagnosis of early gastric cancer. *Endoscopy* 2004; 36: 165-169.
 35. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004; 9: 568-577.
 36. Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, tenKate FJ, Bergman JJ. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 155-166.
 37. Yasuda K. Early gastric cancer: diagnosis, treatment techniques and outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 839-845.
 38. Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 43-47.
 39. Potre S, Skalicky M, Ivanecz A. Does endoscopic ultrasound staging already allow individual treatment regimens in gastric cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118 [Suppl 2]: 48-51.
 40. Ganpathi IS, So JBY, Ho KY. Endoscopic ultrasonography for gastric cancer. Does it influence treatment? *Surg Endosc* 2006; 20: 559-562.
 41. Brentem D, Gerdes H, Tang L, Brennan M, Coit D. Clinical correlation of endoscopic ultrasonography with pathologic stage and outcome in patients undergoing curative resection for gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1853-1859.
 42. Mortensen MB, Edwin B, Hunerbein M, Liedman B, Nielsen HO, Hovendal C. Impact of endoscopic ultrasonography (EUS) on surgical decision-making in upper gastrointestinal tract cancer: An international multicenter study. *Surg Endosc* 2007; 21: 431-438.
 43. Matthes K, Bounds BC, Collier K, Gutierrez A, Brugge WR. EUS staging of upper GI malignancies: results of a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 496-502.
 44. Jones DB. Role of endoscopic ultrasound in staging upper gastrointestinal cancers. *ANZ J Surg* 2007; 77: 166-172.
 45. Kim JH, Eun HW, Choi JH, Hong SS, Kang W, Auh YH. Diagnostic performance of virtual gastroscopy using MDCT in early gastric cancer compared with 2D axial CT: focusing on interobserver variation. *AJR* 2007; 189: 299-305.
 46. Shin KS, Kim SH, Han JK, Lee JM, Lee HJ, Yang HK, et al. Three-dimensional MDCT gastrography compared with axial CT for the detection of early gastric cancer. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 741-749.
 47. Zhong L, Li L, Sun JH, Xu JR. Preoperative diagnosis of gastric cancer using 2-D magnetic resonance imaging with 3-D reconstruction techniques *Chin J Dig Dis* 2005; 6: 159-164.
 48. Miyake K, Seshimo A, Kameoka S. Assessment of lymph node micrometastasis in early gastric cancer in relation to sentinel nodes. *Gastric Cancer* 2006; 9: 197-202.
 49. Sue-Ling HM. Detection and treatment of early gastric cancer in the West. [Editorial]. *Gastric Cancer* 1998; 1: 8-9.
 50. Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc*. 2005; 19: 1172-1176.
 51. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N, and the Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg* 2007; 245: 68-72.
 52. Shibata C, Shiiba KI, Funayama Y, Ishii S, Fukushima K, Mizoi T, et al. Outcomes after pylorus-preserving gastrectomy for early gastric cancer: a prospective multicenter trial. *World J Surg*. 2004; 28: 857-861.
 53. Tsujitani S, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, et al. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery* 1999; 125: 148-154.
 54. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 1-11.
 55. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 9: 262-270.
 56. Kim JJ, Lee JH, Jung HY, Lee GH, Cho JY, Ryu CB, et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 693-700.
 57. Ishikawa S, Togashi A, Inoue M, Honda S, Nozawa F, Toyama E, et al. Indications for EMR/ESD in cases of early gastric cancer: relationship between histological type, depth of wall invasion and lymph node metastasis. *Gastric Cancer* 2007; 10: 35-38.
 58. Okabayashi T, Kobayashi M, Sugimoto T, Okamoto K, Hokimoto N, Araki K. Clinicopathological investigation of early gastric carcinoma: is less invasive surgery right for early gastric carcinoma? *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 609-612.
 59. Wang YP, Bennett C, Pan T. Endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004276.
 60. Eil C, Gossner L, May A, Hahn EG, Stolte M, Sroka R. Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clinical experience. *Gut* 1998; 43: 345.

ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΕΛΑΧΙΣΤΑ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΣΤΟ ΓΑΣΤΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ (ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ - ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ)

Θ. ΛΙΑΚΑΚΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓ. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ Γ' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ, "ΑΤΤΙΚΟΝ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Κ. ΚΟΠΑΝΑΚΗΣ, ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ Γ' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ, "ΑΤΤΙΚΟΝ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Δ. ΜΠΙΣΤΑΡΑΚΗΣ, ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΟΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ Γ' ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΝ. ΑΘΗΝΩΝ, "ΑΤΤΙΚΟΝ" ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα διάγνωσης του καρκίνου του στομάχου σε πρώιμου στάδια (Πρώιμος Γαστρικός Καρκίνος), κυρίως στις χώρες της Ανατολής, λόγω των ειδικών προγραμμάτων ανίχνευσης στον γενικό πληθυσμό (Screening tests) και η ανάγκη εξατομίκευσης της χειρουργικής αντιμετώπισής τους, έδωσαν ώθηση στην ανάπτυξη και βελτίωση νέων, ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, οι οποίες με τη βοήθεια της συνεχώς εξελισσόμενης τεχνολογίας κατακτούν ολοένα και περισσότερο έδαφος. Αναπτύχθηκαν και βελτιώθηκαν τόσο οι ενδοσκοπικές τεχνικές, όπως η Ενδοσκοπική Βλεννογονική Εκτομή (EMR) και η Ενδοσκοπική Υποβλεννογονική Διατομή (ESD), όσο κυρίως οι Λαπαροσκοπικές εκτομές, οι οποίες χρησιμοποιούνται πλέον σε εξειδικευμένα κέντρα και στην αντιμετώπιση και του τοπικά προχωρημένου γαστρικού καρκίνου. Η διάδοση όμως των τεχνικών αυτών και η καθιέρωσή τους στην κλινική πράξη, πρέπει να γίνει με μεγάλη προσοχή ώστε να μην παραβιαστούν οι κανόνες των ογκολογικών επεμβάσεων αφού επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητά τους και στα πλαίσια προοπτικών μελετών.

Δ/ση αλληλογραφίας:

Θ. Λιακάκος
Αν. Καθηγητής
Γ' Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
"ΑΤΤΙΚΟΝ" Νοσοκομείο
Διευθυντής: Καθηγητής Γ. Καρατζάς
Ρίμινι 1 Χαϊδάρη
Τηλ . +30 210 5326419
Fax. +30 210 5326420
E-mail. gchklin@med.uoa.gr

Λέξεις κλειδιά: πρώιμος γαστρικός καρκίνος, βλεννογονεκτομή,

λαπαροσκόπηση, γαστρεκτομή

Key words: early gastric cancer, mucosectomy, laparoscopy, gastrectomy

Η ραγδαία ανάπτυξη των 'ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών' τα τελευταία 20 χρόνια, κυρίως μετά την εκρηκτική εξάπλωση της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής, έδωσε νέα ώθηση στην αντιμετώπιση, πολλών παθήσεων αλλάζοντας ακόμα και ριζικά τον τρόπο αντιμετώπισής τους. Αφενός μεν το συνεχώς αυξανόμενο ποσοστό του Πρώιμου Γαστρικού Καρκίνου (ΠΓΚ) κυρίως στις χώρες της Ανατολής,¹ λόγω των ειδικών προγραμμάτων ανίχνευσης στον γενικό πληθυσμό (screening tests), αφετέρου δε, η ανάγκη εξατομίκευσης της χειρουργικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών,² έδωσαν ώθηση στην ανάπτυξη και βελτίωση νέων, ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών, οι οποίες με την βοήθεια της συνεχώς εξελισσόμενης τεχνολογίας κατακτούν ολοένα και περισσότερο έδαφος.

Ως Πρώιμος Γαστρικός Καρκίνος (ΠΓΚ), ορίζεται σύμφωνα με την κατάταξη της Ιαπωνικής Εταιρείας Γαστρικού Καρκίνου (JGCA), ο γαστρικός καρκίνος ο οποίος περιορίζεται στον βλεννογόνο ή και στον υποβλεννογόνο, (T1a,T1b) ανεξάρτητα λεμφαδενικών μεταστάσεων.³ Ο ΠΓΚ ανευρίσκεται με την ενδοσκόπηση ενώ το βάθος διήθησης του καθορίζεται με το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα.⁴ Η εκτομή του ΠΓΚ είναι δυνατόν να γίνει σήμερα είτε ενδοσκοπικά είτε λαπαροσκοπικά.

Η Ενδοσκοπική εκτομή γίνεται κυρίως με δύο τεχνικές,

α) την 'Ενδοσκοπική Βλεννογονική Εκτομή (EMR)' και

β) την 'Ενδοσκοπική Υποβλεννογονική Διατομή (ESD)',

ενώ η Λαπαροσκοπική εκτομή περιλαμβάνει
α) την 'Λαπαροσκοπική Τοπική Εκτομή (LWR)'
και
β) την 'Λαπαροσκοπική Γαστρεκτομή (ΛΓ) με
λεμφαδενικό καθαρισμό'.

ΕΝΔΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΕΚΤΟΜΕΣ

Οι ενδοσκοπικές εκτομές αφαιρούν τμήμα του βλεννογόνου του στομάχου το οποίο περιέχει τη βλάβη. Οι τεχνικές της **EMR** είναι δανεισμένες κυρίως από την εμπειρία των πολυπεκτομών στο παχύ έντερο. Χρησιμοποιούνται κοινά ενδοσκόπια υψηλής ανάλυσης, τεχνικές υποβλεννογονίας διήθησης, τεχνικές εκτομών με βρόγχους και χρήση διαθερμίας και χρωμογραφία σε ορισμένες περιπτώσεις. Η προσπάθεια είναι η ολική αφαίρεση του όγκου με μια εκτομή (en bloc resection), ώστε να είναι δυνατός ο ασφαλέστερος προσδιορισμός της διήθησης ή όχι των ορίων του παρασκευάσματος.^{5,6}

Η **ESD** θεωρείται πιο προηγμένη τεχνική και χρησιμοποιεί περισσότερο εξελιγμένα ενδοσκόπια και συσκευές οι οποίες με τη βοήθεια διαθερμίας αφαιρούν ολόκληρο και ακέραιο τον βλεννογόνο (en bloc resection) μαζί με την βλάβη, παρασκευάζοντας και διατέμνοντας τον υποβλεννογόνο χιτώνα.⁷⁻⁹

Με τις ενδοσκοπικές εκτομές είναι δυνατόν να επιτευχθεί η πλήρης τοπική αφαίρεση του καρκινώματος χωρίς όμως να είναι δυνατή, όπως είναι προφανές, η οποιαδήποτε λεμφαδενική εκτομή. Λόγω όμως της πιθανότητας ύπαρξης λεμφαδενικών μεταστάσεων, ανάλογα κυρίως με το βάθος διήθησης (1,9% - 4% για T1a και 21% για T1b όγκους)¹⁰⁻¹² και της αδυναμίας προσδιορισμού τους προεγχειρητικά με βεβαιότητα, οι ενδοσκοπικές εκτομές εφαρμόζονται μόνο στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες η πιθανότητα ύπαρξης λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι εξαιρετικά μικρή και δε δικαιολογεί εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Τα κριτήρια για την εφαρμογή της **EMR** ή της **ESD** όπως καθορίζονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες στην Ιαπωνία (*Treatment guidelines for gastric cancer in Japan*)¹³ περιλαμβάνουν α) όγκους οι οποίοι περιορίζονται στον βλεννογόνο, β) μη ελκωτικούς και γ) d" 2cm. Παρόλη την προσπάθεια διεύρυνσης των κριτηρίων αυτών φαίνεται ότι η χρήση των ενδοσκοπικών μεθόδων δεν ενδείκνυται σε όγκους α) με υποβλεννογόνο διήθηση, β) ελκωτικούς, γ) αδιαφοροποίητους δ) μεγαλύτερους των 3cm και ε) με διήθηση αιμοφόρων αγγείων και λεμφαγγείων. Η χρήση επίσης των ενδοσκοπικών εκτομών σε καρκινώματα διάχυτου τύπου κατά Lauren ευρίσκεται υπό αμφισβήτηση.^{14,15}

Οι ενδοσκοπικές εκτομές, καταρχήν η **EMR** και πιο πρόσφατα η **ESD** εφαρμόζονται κυρίως στην Ανατολή όπου το ποσοστό του **ΠΓΚ** αυξάνεται ραγδαία. Οι μέθοδοι αυτοί έχουν εξαιρετικά αποτελέσματα σε ότι αφορά την ποιότητα ζωής, τις τοπικές υποτροπές και τις μακροχρόνιες επιβιώσεις των ασθενών αυτών. Τα αποτελέσματα όμως αυτά προέρχονται από πολύ εξειδικευμένα κέντρα με μεγάλη εμπειρία στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου και δεν είναι δυνατόν να αναπαραχθούν στην κοινή κλινική πράξη παγκοσμίως. Η χρήση των μεθόδων αυτών εξακολουθεί να παραμένει περιορισμένη στη Δύση.¹⁶⁻¹⁹

ΛΑΠΑΡΟΣΚΟΠΙΚΕΣ ΕΚΤΟΜΕΣ

Α. Λαπαροσκοπική Τοπική Εκτομή

Η **LWR** είναι εφικτή κυρίως σε όγκους του α) μείζονος τόξου του στομάχου, β) του προσθίου τοιχώματος και γ) του ελάσσονος τόξου με την προϋπόθεση ότι όγκοι αυτοί ευρίσκονται σε ικανή απόσταση από τον πυλωρό ή την καρδιοοισοφαγική συμβολή. Για γίνει δυνατή η **LWR** θα πρέπει η θέση του όγκου να γίνει ορατή από το λαπαροσκόπιο. Αυτό επιτυγχάνεται με δύο κυρίως τρόπους:²⁰ 1) με την ταυτόχρονη ενδοσκόπηση κατά τη διάρκεια της λαπαροσκοπικής επέμβασης, οπότε διεκβάλλεται δια του όγκου ολοτοιχωματικά ενδοσκοπική βελόνη η οποία και γίνεται ορατή λαπαροσκοπικά. Στη συνέχεια με τη βοήθεια σύρματος αναρτάται η περιοχή της βλάβης η οποία και αφαιρείται με τη χρήση λαπαροσκοπικού κοπτοράπτη (stapler). 2) Κατά την προεγχειρητική ενδοσκόπηση, χρησιμοποιείται σινική μελάνη, η οποία ενίεται σε όλο το βάθος του γαστρικού τοιχώματος μέχρι τον ορογόνο, γύρω από τη βλάβη ώστε να είναι ορατή λαπαροσκοπικά. Στη συνέχεια αφαιρείται με τη χρήση λαπαροσκοπικού κοπτοράπτη (stapler) η σηματοδοτημένη περιοχή η οποία και περιέχει τον όγκο. Η μέθοδος αυτή έχει εξαιρετικά αποτελέσματα όσον αφορά το μετεγχειρητικό άλγος και την ποιότητα ζωής των ασθενών (QoL). Οι διεγχειρητικές επιπλοκές κυμαίνονται από 2 έως 4% με χαμηλά ποσοστά τοπικών υποτροπών (0 - 0,5%) με προϋπόθεση την τήρηση αυστηρών κριτηρίων επιλογής ασθενών. Η ανάγκη μετατροπής της τοπικής εκτομής σε ολική ή υφολική γαστρεκτομή προκύπτει κυρίως από α) διηθημένα εγχειρητικά όρια εκτομής, β) διήθηση του υποβλεννογονίου σε κάποιο τμήμα του όγκου (T1b) και γ) αγγειακά ή λεμφικά έμβολα.

Η **LWR** έχει τις ίδιες ενδείξεις με τις βλεννογονικές εκτομές και η χρήση της στην Ανατολή έχει περιοριστεί πολύ λόγω της ανάπτυξης της **ESD**.

Σήμερα η **LWR** εφαρμόζεται κυρίως στον Δυτικό Κόσμο όπου η εμπειρία στις ενδοσκοπικές εκτομές είναι περιορισμένη.²¹⁻²⁴

B. Λαπαροσκοπική Γαστρεκτομή

Η λαπαροσκοπική υφολική, περιφερική γαστρεκτομή με τοπικό λεμφαδενικό καθαρισμό, άρχισε να εφαρμόζεται καταρχήν για την αντιμετώπιση του **ΠΓΚ** με υποβλεννογόνια διήθηση (T2) όπου και η πιθανότητα ύπαρξης λεμφαδενικών μεταστάσεων είναι μεγάλη. Ο λεμφαδενικός καθαρισμός στις περιπτώσεις αυτές, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ιαπωνικής Εταιρείας Γαστρικού Καρκίνου περιλαμβάνει α) τους περιγαστρικούς λεμφαδένες β) τους λεμφαδένες της αριστεράς γαστρικής (D1+a)²⁵ ή και τους λεμφαδένες της αριστεράς γαστρικής, ηπατικής αρτηρίας και του αλλήρειου τρίτοδα. (D1+b)²⁶. Οι τύποι της Λαπαροσκοπικής Γαστρεκτομής είναι κυρίως τρεις:

1) **Η Λαπαροσκοπικά Υποβοηθούμενη Υφολική Γαστρεκτομή**, κατά την οποία μετά την λαπαροσκοπική παρασκευή και εκτομή του στομάχου, γίνεται μια μικρή μέση επιγαστρική τομή (5 - 7 εκατοστών περίπου) δια της οποίας α) εκτελείται η γαστρο-έντερο αναστόμωση (ΓΕΑ) και β) αφαιρείται το παρασκεύασμα. Η τομή αυτή δε φαίνεται να επηρεάζει τα όποια οφέλη από την λαπαροσκοπική προσπέλαση. Ο τύπος αυτός της επέμβασης ήταν πολύ δημοφιλής κατά την διάρκεια των πρώτων ετών των λαπαροσκοπικών γαστρεκτομών ενώ σήμερα η χρήση του φαίνεται ότι περιορίζεται με την αύξηση της εμπειρίας.^{27,28}

2) **Η με το Χέρι Υποβοηθούμενη Λαπαροσκοπική Γαστρεκτομή**, κατά την οποία μέσω μίας μικρής τομής στο αριστερό υποχόνδριο και την τοποθέτηση ειδικής συσκευής το χέρι του χειρουργού εισέρχεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα για την ανάκτηση του απτικού αισθήματος, τη διευκόλυνση των παρασκευών και τη βοήθεια στην αιμόσταση. Ο τύπος αυτός χρησιμοποιήθηκε επίσης στην αρχική εμπειρία των λαπαροσκοπικών επεμβάσεων και σήμερα έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί.^{28,29}

3) **Λαπαροσκοπική Γαστρεκτομή, (ΛΓ) Ολική ή Υφολική**, κατά την οποία τόσο οι παρασκευές όσο και οι αναστομώσεις γίνονται αποκλειστικά λαπαροσκοπικά. Ο τύπος αυτός είναι σήμερα ο περισσότερο χρησιμοποιούμενος.³⁰

Τα άμεσα μετεγχειρητικά και απώτερα αποτελέσματα των λαπαροσκοπικών εκτομών από τα διάφορα κέντρα κυρίως της Ανατολής ακόμα και κατά την αρχική φάση της εμπειρίας, ήταν πολύ ενθαρρυντικά σε ότι αφορούσε κυρίως την ασφάλεια των λαπαροσκοπικών προσπελάσεων. Μια αναφορά

από την Ιαπωνία³¹ που δημοσιεύθηκε το 2007 και αφορούσε 1294 ασθενείς από 16 εξειδικευμένα κέντρα μέλη της 'Ιαπωνικής Ομάδας Μελέτης Λαπαροσκοπικής Χειρουργικής' οι οποίοι έπασχαν από **ΠΓΚ** σταδίων **Ia**, **Ib** και **II** και υπεβλήθησαν κατά την περίοδο 1994 έως 2003 σε κάποιο είδος λαπαροσκοπικής γαστρεκτομής με λεμφαδενικό καθαρισμό D1+a ή D1+b. έδειξε: α) διεγχειρητική θνητότητα **0%**, β) διεγχειρητικές επιπλοκές (κυρίως αιμορραγία) **1,9%**, γ) μετεγχειρητική νοσηρότητα (διαφυγή ή στένωση αναστόμωσης) **12,9%**, δ) μετατροπή σε ανοικτή επέμβαση (conversion rate) **1,1%**, ε) υποτροπή (τοπική, λεμφαδενική, τοιχωματική ή διάχυτη περιτοναϊκή) **0,5%** με μέσο διάστημα παρακολούθησης 36 μήνες και στ) 5ετή επιβίωση χωρίς νόσο **99,8%** για το στάδιο **Ia**, **98,7%** για το στάδιο **Ib** και **85,7%** για το στάδιο **II**.

Οι προσδοκίες της λαπαροσκοπικής προσπέλασης σε ότι αφορά το λιγότερο μετεγχειρητικό άλγος, τη γρηγορότερη σίτιση και κινητοποίηση των ασθενών σε σύγκριση με την κλασσική ανοικτή χειρουργική, άρχισαν να περιγράφονται γρήγορα σε μικρές σειρές ασθενών από μεμονωμένα Κέντρα.³²⁻³⁶ Επίσης η σύγκριση της ποιότητας ζωής (QoL) με ειδικά ερωτηματολόγια, των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανοικτή γαστρεκτομή (**ΑΓ**) και **ΛΓ** μετά από μακροχρόνια παρακολούθηση (follow up) 8 ετών, έδειχνε ότι η ποιότητα ζωής της **ΛΓ** όχι μόνο δεν υστερούσε έναντι της **ΑΓ**, αλλά και ήταν ικανοποιητικότερη σε ότι αφορούσε τις χειρουργικές επιπλοκές.³⁷ Η γρήγορη αυτή απόδειξη της ασφάλειας και η ενθουσιώδης εκτίμηση των διαφαινομένων ευεργετικών επιδράσεων των λαπαροσκοπικών εκτομών στην άμεση μετεγχειρητική κινητοποίηση και στην απώτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών, ώθησαν πολλά κέντρα στην εφαρμογή των λαπαροσκοπικών γαστρεκτομών όχι μόνο σε ασθενείς με **ΠΓΚ** αλλά και σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο γαστρικό καρκίνο (**ΤΠΓΚ**) [T2, T3]. Οι διάφοροι τύποι λαπαροσκοπικών επεμβάσεων όπως αυτοί δημοσιεύθηκαν τα τελευταία χρόνια φαίνονται στον **Πίνακα 1**

Η ασφάλεια των λαπαροσκοπικών εκτομών ακόμη και για τους τοπικά προχωρημένους όγκους, απεδείχθη και αυτή πολύ νωρίς, όταν ο Azagra,⁴⁵ δημοσίευσε το 1999 τα αποτελέσματα από την πρώτη μικρή σειρά 13 επιλεγμένων ασθενών ανάμεσα στους οποίους οι 7 είχαν **ΤΠΓΚ**. Σύμφωνα με αυτά α) η θνητότητα ήταν **0%** β) η νοσηρότητα **7,7%** (1 ασθενής) γ) η μέση διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο 10 μέρες, ενώ δ) η επιβίωση των ασθενών αυτών ήταν **84,6%** σε 27,5 μήνες. Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με τον μέσο αριθμό των

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ	ΕΤΟΣ	ΤΥΠΟΣ ΕΠΕΜΒΑΣΗΣ
Kitano et al.	25	1994 Laparoscopic-assisted Billroth I gastrectomy
Watson et al.	38	1995 Laparoscopic Billroth II gastrectomy
Uyama et al.	39	1995 Laparoscopic-assisted proximal gastrectomy
Choi et al.	40	1996 Laparoscopic-assisted radical subtotal gastrectomy
Taniguchi et al.	41	1997 Laparoscopic Pylorus preserving gastrectomy
Uyama et al.	42	1999 Laparoscopic D2 gastrectomy
Ohki J et al.	43	1999 Hand-assisted laparoscopic distal gastrectomy
Kitano et al.	44	1999 Laparoscopic-assisted proximal gastrectomy
Azagra et al.	45	1999 Laparoscopic-assisted distal and total gastrectomies for advance gastric cancer
Goh et al.	46	2001 Laparoscopic D2 gastrectomy
Uyama et al.	47	2001 Proximal gastrectomy and laparoscopic side to side esophagogastrostomy
Mochiki et al.	48	2002 Laparoscopic-assisted total gastrectomy

αφαιρεθέντων λεμφαδένων 31 (25 – 53) σε 9 D1 και 3 D2 ΛΓ οδήγησαν τους συγγραφείς στο συμπέρασμα ότι η ΛΓ και για τους ΤΠΓΚ είναι και ασφαλής και ογκολογικά επαρκής επέμβαση. Αργότερα πολλές νέες δημοσιεύσεις⁴⁹⁻⁵² επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα της πρώτης αυτής αναφοράς σε ότι αφορούσε την άμεση και απώτερη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών αυτών, ενώ προσπάθησαν να απαντήσουν και στο ερώτημα της αυξημένης εμφάνισης μεταστατικών διηθήσεων στα σημεία εισόδου των trocars όπως φαίνεται ότι συνέβαινε με τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις στην κάτω κοιλία (παχύ έντερο). Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη 1965 λαπαροσκοπικών επεμβάσεων της άνω κοιλίας με την χρήση 4299 trocars, διαπιστώθηκε ότι, το ποσοστό εμφάνισης μεταστάσεων στα σημεία εισόδου ήταν μόλις 0,79% όπως περίπου και στα χειρουργικά τραύματα των ανοιχτών επεμβάσεων (0,86%).^{53,54} Η ογκολογική όμως επάρκεια των ΛΓ για ΤΠΓΚ σε ότι αφορά των αριθμό των λεμφαδένων είναι υπό αμφισβήτηση σε ορισμένα από τα κέντρα της Ανατολής⁵⁵ γιατί ο αριθμός των αφαιρουμένων λεμφαδένων κατά την D2, D3 ΛΓ είναι μικρότερος από αυτόν που επιτυγχάνεται κατά τις αντίστοιχες ανοιχτές επεμβάσεις. Για τα κέντρα αυτά

η έκταση της λεμφαδενεκτομής στην ΛΓ δεν είναι επαρκής και δεν πληροί τα κριτήρια της JAGC. Αντίθετα για την Δύση ο αριθμός αυτός αν και είναι μικρότερος (μέση τιμή 25-30 για D2) δεν αλλάζει με την λαπαροσκοπική προσπέλαση και θεωρείται επαρκής, τόσο ογκολογικά, όσο και για την σταδιοποίηση σύμφωνα με το σύστημα TNM κατά το οποίο η ελάχιστη απαίτηση για την κατάταξη N0, είναι 15 λεμφαδένες.

Παρά την παγκόσμια αποδοχή της ΛΓ στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου, η υπεροχή της έναντι της ΑΓ ευρίσκεται και αυτή υπό έρευνα και οι ενδείξεις χρησιμοποίησής της είναι σήμερα πολύ αδύναμες.⁵⁶ Οι πρώτες μελέτες ήταν φυσικά αναδρομικές, προέρχονταν κυρίως από την Ιαπωνία και συνέκριναν τα αποτελέσματα της ΛΓ με ιστορικά στοιχεία από τις ΑΓ. Δεκαέξι^{26,51,54, 57-69} τέτοιες αναφορές έδειξαν, σε άλλοτε άλλο βαθμό, υπεροχή της ΛΓ, σε ότι αφορά: α) λιγότερη ανάγκη μετεγχειρητικών αναλγητικών φαρμάκων, β) γρηγορότερη κινητοποίηση του πεπτικού σωλήνα του ασθενούς, γ) μικρότερο χρόνο ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και δ) καλύτερη ποιότητα θρέψης.

Μέχρι σήμερα υπάρχουν μόνο τέσσερις⁷⁰⁻⁷³ μικρές μονοκεντρικές **Προοπτικές Τυχαίοποιημένες Μελέτες (Randomized Controlled Trials)** οι οποίες αν και έδειξαν κάποια υπεροχή της ΛΓ στο μετεγχειρητικό άλγος και στον χρόνο ενδονοσοκομειακής νοσηλείας εντούτοις τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ως ισχυρές ενδείξεις λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών που τυχαίοποιήθηκαν. Η επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών, θα γίνει μόνο με τη διενέργεια μεγάλης κλίμακας Προοπτικών Τυχαίοποιημένων Μελετών. Οι μελέτες όμως αυτές δεν είναι δυνατόν να γίνουν σήμερα λόγω της μη ύπαρξης των απλούστερων **Προοπτικών μη Τυχαίοποιημένων Μελετών (Prospective Trials)** οι οποίες: α) θα υπολογίσουν τις καμπύλες εκμάθησης, β) θα εκτιμήσουν την επίδραση της θεραπείας, γ) θα αναπτύξουν κριτήρια για τον έλεγχο της ποιότητας και δ) θα αναπτύξουν την συνεργασία μεταξύ των διαφόρων Κέντρων με τον καθορισμό κοινών τρόπων αναφοράς των αποτελεσμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

α) Η ΛΓ είναι μια αναπτυσσόμενη ασφαλής τεχνική για την αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου
 β) Η ΛΓ έχει μια δύσκολη καμπύλη εκμάθησης και πρέπει να επιχειρείται από έμπειρους χειρουργούς του ανώτερου πεπτικού, οι οποίοι όμως θα πρέπει να διαθέτουν επιπλέον ικανότητα και εμπειρία και

στην προηγμένη λαπαροσκοπική χειρουργική.

γ) Η ΛΓ φαίνεται ότι είναι επαρκής ογκολογικά επέμβαση αλλά χρονοβόρα και τεχνικά πολύ απαιτητική.

δ) Σήμερα οι περισσότερες μελέτες αφορούν τον ΠΓΚ και περιφερικούς ΤΠΓΚ. Η δυνατότητα εφαρμογής της με τα ίδια αποτελέσματα για όλους τους τύπους των ΤΠΓΚ εξακολουθεί να παραμένει ερωτηματικό

ε) το κόστος προς το όφελος της ΛΓ σε σύγκριση με αυτό της ΑΓ δεν έχει ακόμα υπολογισθεί και θα αποτελέσει σοβαρό θέμα έρευνας στο μέλλον. Αν και η ΛΓ δεν είναι ακόμα αποδεκτή από όλη τη χειρουργική παγκόσμια Κοινότητα, φαίνεται ότι έχει ήδη πάρει το δρόμο της εξέλιξης που θα τη φέρει πιο κοντά στην κοινή χειρουργική πρακτική τα επόμενα χρόνια.

SUMMARY

NEW MINIMAL INVASIVE TECHNIQUES IN GASTRIC CANCER

ΛΙΑΚΑΚΟΣ ΘΗ., ΚΟΠΑΝΑΚΗΣ Κ., ΒΙΣΤΑΡΑΚΗΣ Δ.

Screening endoscopy in Japan and Korea has substantially increased the rate of early gastric cancer in approximately 50%. This high proportion and the need of personalized treatment, led to the development of either endoscopic resection techniques such as, endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection, or laparoscopic resections. Laparoscopic gastrectomy has been used recently from specialized centers for the treatment of locally advanced gastric cancer. However the popularization of these minimally invasive techniques needs to be done with great caution because, as for now, safety and efficacy can be ensured only in specialized institutions where these approaches are used without compromising the rules and guidelines of oncological resections. Further prospective trials are essential to establish newer techniques in surgical community.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev* 2000; 26:243-55.
- Liakakos T, Roukos DH. More Controversy than Ever - Challenges and Promises Towards Personalized Treatment of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan 23; [Epub ahead of print]
- Japanese Research Society for Gastric Cancer. Classification of Gastric Carcinoma. First English edition Kanehara & Co., LTD., Tokyo 1995
- Tsendsuren T, Jun SM, Mian XH. Usefulness of endoscopic ultrasonography in preoperative TNM staging of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:43-7.
- Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2007;10(1):1-11. Epub 2007 Feb 23.
- Kim JJ, Lee JH, Jung HY, Lee GH, Cho JY, Ryu CB, Chun HJ, Park JJ, Lee WS, Kim HS, Chung MG, Moon JS, Choi SR, Song GA, Jeong HY, Jee SR, Seol SY, Yoon YB. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study. *Gastrointest Endosc*. 2007 Oct;66(4):693-700.
- Ono H. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Chin J Dig Dis* 2005;6:119-21.
- Repici A. From EMR to ESD: a new challenge from Japanese endoscopists. *Dig Liver Dis*. 2007 Jun;39(6):572-4. Epub 2007 Apr 30.
- Neuhaus H, Costamagna G, Devière J, Fockens P, Ponchon T, Røsch T; ARCADE Group. Endoscopic submucosal dissection (ESD) of early neoplastic gastric lesions using a new double-channel endoscope (the "R-scope"). *Endoscopy*. 2006 Oct;38(10):1016-23
- Korenaga D, Haraguchi M, Tsujitani S, Okamura T, Tamada R, Sugimachi K. Clinicopathological features of mucosal carcinoma of the stomach with lymph node metastasis in eleven patients. *Br J Surg* 1986;73:431-3.
- Furutomi H, Sakita T. Analysis of early gastric cancer cases collected from major hospital and institutes in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 1984;14:169-79.
- Kitaoaka H, Yoshikawa K, Hirota T, Itabashi M. Surgical treatment of early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1984;14: 283-93.
- Japanese Gastric Cancer Association. Treatment guidelines for gastric cancer in Japan. 2nd ed. Tokyo: Kanehara; 2004.
- Liakakos T. Early Signet Ring Cell or Diffuse-Type Gastric Cancer: Risks for Endoscopic Mucosal Resection. *Ann Surg Oncol*. 2008 Feb 1
- Ha TK, An JY, Youn HK, Noh JH, Sohn TS, Kim S. Indication for endoscopic mucosal resection in early signet ring cell gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec 11; [Epub ahead of print]
- Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, Doi T, Otani Y, Fujisaki J, Ajioka Y, Hamada T, Inoue H, Gotoda T, Yoshida S. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9(4):262-70. Epub 2006 Nov 24.
- Uedo N, Iishi H, Tatsuta M, Ishihara R, Higashino K, Takeuchi Y, Imanaka K, Yamada T, Yamamoto S, Yamamoto S, Tsukuma H, Ishiguro S. Longterm outcomes after endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006;9(2):88-92.
- Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, Watanabe K, Koyama T, Kajiwarra T, Shimoda Y, Takase Y, Irie K, Mizuguchi M, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2006 May;63(6):776-82
- Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *J Gastroenterol*. 2006 Oct;41(10):929-42. Epub 2006 Nov 9.
- Ohashi S. Laparoscopic intraluminal (intragastic) surgery for early gastric cancer. *Surg Endosc* 1995;9:169-71.
- Ohgami M, Otani Y, Kumai K, Kubota T, Kim YI, Kitajima M. Curative laparoscopic surgery for early gastric cancer: five years experience. *World J Surg* 1999;23:187-92.
- Choi YB, Oh ST. Laparoscopy in the management of gastric submucosal tumors. *Surg Endosc* 2000;14:741-5.
- Kitano S, Shiraishi N. Minimally invasive surgery for gastric tumors. *Surg Clin N Am* 2005;85:151-64.
- Otsuka K, Murakami M, Aoki T, Tajima Y, Kaetsu T, Lefor AT. Minimally invasive treatment of stomach cancer. *Cancer J* 2005;11:18-25.
- Kitano S, Iso Y, Moriyama M, Sugimachi K. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc* 1994;4: 146-8.
- Mochiki E, Kamiyama Y, Aihara R, Nakabayashi T, Asao T, Kuwano H. Laparoscopic assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: 5 years' experience. *Surgery* 2005;137:317-22.
- Kim JP, Hur YS, Yang HK. Lymph node metastases as a significant prognostic factor in early gastric cancer: analysis of 1136 early

- gastric cancers. *Ann Surg Oncol* 1995;2:308-13.
28. Adrales GL, Gandas A, Mastrangelo MJ, Schwartz R. An introduction to laparoscopic gastric resection. *Current Surg* 2003;60:385-9.
29. Memon MA, Fitzgibbons Jr RJ. Hand assisted laparoscopic surgery (HALS): a useful technique for complex laparoscopic abdominal procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 1998; 8:143-50.
30. Dulucq JL, Wintringer P, Perissat, Mahajna A. Completely laparoscopic total and partial gastrectomy for benign and malignant diseases: a single institute's prospective analysis. *J Am Coll Surg* 2005;200:191-7.
31. Kitano S, Shiraishi N, Uyama I, Sugihara K, Tanigawa N; Japanese Laparoscopic Surgery Study Group. A multicenter study on oncologic outcome of laparoscopic gastrectomy for early cancer in Japan. *Ann Surg*. 2007 Jan;245(1):68-72.
32. Fujiwara M, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection for early gastric carcinoma: a review of 43 cases. *J Am Coll Surg* 2003;196:75-81.
33. Asao T, Hosouchi Y, Nakabayashi T, Haga N, Mochiki E, Kuwano H. Laparoscopically assisted total or distal gastrectomy with lymph node dissection for early gastric cancer. *Br J Surg* 2001;88:128-32.
34. Noshiro H, Shimizu S, Nagai E, Ohuchida K, Tanaka M. Laparoscopic-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. Is it beneficial for patients of heavier weight? *Ann Surg* 2003;238:680-5.
35. Yasuda K, Inomata M, Shiraishi N, Izumi K, Ishikawa K, Kitano S. Laparoscopic-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer in obese and nonobese patients. *Surg Endosc* 2004; 18:1253-6.
36. Sakuramoto S, Kikuchi S, Kuroyama S, Futawatari N, Katada N, Kobayashi N, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy for early gastric cancer: experience with 111 consecutive patients. *Surg Endosc* 2006;20:55-60.
37. Yasuda K, Shiraishi N, Etoh T, Shiromizu A, Inomata M, Kitano S. Long-term quality of life after laparoscopy-assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *Surg Endosc*. 2007 Dec;21(12):2150-3. Epub 2007 May 4.
38. Watson DI, Devitt PG, Game PA. Laparoscopic Billroth II gastrectomy for early gastric cancer. *Br J Surg* 1995;82:661-2.
39. Uyama I, Ogiwara H, Takahara T, Furuta T, Kikuchi K, Iida S. Laparoscopic minilaparotomy Billroth I gastrectomy with extraperigastric lymphadenectomy for early gastric cancer using an abdominal wall-lifting method. *J Laparoendosc Surg* 1995;5:181-7.
40. Choi SH, Yoon DS, Chi HS, Min JS. Laparoscopic-assisted radical subtotal gastrectomy for early gastric carcinoma. *Yonsei Med J* 1996;37:174-80.
41. Taniguchi S, Koga K, Ibusuki K, Sugio K, Uchimura Y. Laparoscopic pylorus-preserving gastrectomy with intracorporeal hand-sewn anastomosis. *Surg Laparosc Endosc* 1997;7: 354-6.
42. Uyama I, Sugioka A, Fujita J, Komori Y, Matsui H, Hasumi A. Laparoscopic total gastrectomy with distal pancreatectomy and D2 lymphadenectomy for advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999;2:230-4.
43. Ohki J, Nagai H, Hyodo M, Nagashima T. Hand-assisted laparoscopic distal gastrectomy with abdominal wall-lift method. *Surg Endosc* 1999;13:1148-50.
44. Kitano S, Adachi Y, Shiraishi N, Suematsu T, Bando T. Laparoscopic-assisted proximal gastrectomy for early gastric carcinomas. *Surg Today* 1999;29(4):389-91.
45. Azagra JS, Goergen M, Simone PD, Ibanez-Aguirre J. Minimally invasive surgery for gastric cancer. *Surg Endosc* 1999;13:351-7.
46. Goh PM, Khan AZ, So JB, Lomanto D, Cheah WK, Muthiah R, et al. Early experience with laparoscopic radical gastrectomy for advanced gastric cancer. *Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001;11:83-7.
47. Uyama I, Sugioka A, Matsui H, Fujita J, Komori Y, Hatahara Y, et al. Laparoscopic side-to-side esophagogastronomy using a linear stapler after proximal gastrectomy. *Gastric Cancer* 2001;4(2):98-102.
48. Mochiki E, Nakabayashi T, Kamimura H, Haga N, Asao T, Kuwano H. Gastrointestinal recovery and outcome after laparoscopy-assisted versus conventional open distal gastrectomy for early gastric cancer. *World J Surg* 2002;26:1145-9.
49. Kitagawa Y, Kitano S, Kubota T, Kumai K, Otani Y, Saikawa Y, et al. Minimally invasive surgery for gastric cancer—toward a confluence of two major streams: a review. *Gastric Cancer* 2005;8:103-10.
50. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Mancini P, Lorusso R, Santoro E. Laparoscopic surgery for gastric cancer: preliminary experience. *Gastric Cancer* 2005;8(2):75-7.
51. Tanimura S, Higashino M, Fukunaga Y, Kishida S, Nishikawa M, Ogata A, et al. Laparoscopic distal gastrectomy with regional lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2005;19:1177-81.
52. Ibanez Aguirre FJ, Azagra JS, Erro Azcarate ML, Goergen M, Rico Selas P, Moreno Elola-Olaso A, et al. Laparoscopic gastrectomy for gastric adenocarcinoma. Long-term results. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:491-500.
53. Shoup M, Brennan MF, Karpeh MS, et al. Port site metastases after diagnostic laparoscopy for upper gastrointestinal tract malignancies: an uncommon entity. *Ann Surg Oncol* 2002;9: 632-6.
54. Noshiro H, Nagai E, Shimizu S, Uchiyama A, Tanaka M. Laparoscopically assisted distal gastrectomy with standard radical lymph node dissection for gastric cancer. *Surg Endosc* 2005;19:1592-6.
55. Miura S, Kodera Y, Fujiwara M, Ito S, Mochizuki Y, Yamamura Y, et al. Laparoscopy-assisted distal gastrectomy with systemic lymph node dissection: a critical reappraisal from the viewpoint of lymph node retrieval. *J Am Coll Surg* 2004;198: 933-8.
56. Gemmill EH, McCulloch P. Systematic review of minimally invasive resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Surg*. 2007 Dec;94(12):1461-7.
57. Adachi Y, Shiraishi N, Shiromizu A, Bando T, Aramaki M, Kitano S. Laparoscopy-assisted Billroth I gastrectomy compared with conventional open gastrectomy. *Arch Surg* 2000;135:806-9.
58. Shimizu S, Uchiyama A, Mizumoto K, Morisaki T, Nakamura K, Shimura H, et al. Laparoscopically assisted distal gastrectomy for early gastric cancer. Is it superior to open surgery? *Surg Endosc* 2000;14:27-31.
59. Reyes CD, Weber KJ, Gagner M, Divino CM. Laparoscopic vs. open gastrectomy. *Surg Endosc* 2001;15:928-31.
60. Yano H, Monden T, Kinuta M, Nakano Y, Tono T, Matsui S, et al. The usefulness of laparoscopy-assisted distal gastrectomy in comparison with that of open distal gastrectomy for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001;4:93-7.
61. Migoh S, Hasuda K, Nakashima K, Anai H. The benefit of laparoscopy-assisted distal gastrectomy compared with conventional open distal gastrectomy: a case-matched control study. *Hepatogastroenterology* 2003;50:2251-4.
62. Weber KJ, Reyes CD, Gagner M, Divino CM. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for malignant disease. *Surg Endosc* 2003;17:968-71.
63. Naka T, Ishikura T, Shibata S, Yamaguchi Y, Ishiguro M, Yurugi E, et al. Laparoscopy-assisted and open distal gastrectomies for early gastric cancer at a general hospital in Japan. *Hepatogastroenterology* 2005;52:293-7.
64. Kim MC, Kim KH, Kim HH, Jung GJ. Comparison of laparoscopy assisted by conventional open distal gastrectomy and extraperigastric lymph node dissection in early gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005;91:90-4.
65. Usui S, Yoshida T, Ito K, Hiranuma S, Kudo SE, Iwai T. Laparoscopy-assisted total gastrectomy for early gastric cancer: comparison with conventional open total gastrectomy. *Laparosc Endosc Percutan Tech* 2005;15:309-14.
66. Hiki N, Shimoyama S, Yamaguchi H, Kubota K, Kaminishi M. Laparoscopy-assisted pylorus-preserving gastrectomy with quality controlled lymph node dissection in gastric cancer operation. *J Am Coll Surg* 2006;203:162-9.
67. Varela JE, Hiyashi M, Nguyen T, Sabio A, Wilson SE, Nguyen NT. Comparison of laparoscopic and open gastrectomy for gastric cancer. *Am J Surg* 2006;192:837-42.
68. Lee SI, Choi YS, Park DJ, Kim HH, Yang HK, Kim MC. Comparative study of laparoscopy-assisted distal gastrectomy and open distal gastrectomy. *J Am Coll Surg* 2006;202: 874-80.
69. Ikenaga N, Nishihara K, Iwashita T, Suehara N, Mitsuyama S. Long-term quality of life after laparoscopically assisted distal gastrectomy for gastric cancer. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006;16:119-23.
70. Kitano S, Shiraishi N, Fujii K, Yasuda K, Inomata M, Adachi Y. A randomized controlled trial comparing open vs. laparoscopy-assisted distal gastrectomy for the treatment of early gastric cancer: an interim report. *Surgery* 2002;131:S306-11.

71. Huscher CGS, Mingoli A, Sgarzini G, Sansonetti A, Di Paola M, Rcher A, et al. Laparoscopic versus open subtotal gastrectomy for distal gastric cancer: five year results of a randomized prospective trial. *Ann Surg* 2005;241:232–7.
72. Lee JH, Han HS, Lee JH. A prospective randomized study comparing open vs. laparoscopy-assisted distal gastrectomy in early gastric cancer: early results. *Surg Endosc* 2005;19: 168–73.
73. Hayashi H, Ochiai T, Shimada H, Gunji Y. Prospective randomized study of open versus laparoscopy-assisted distal gastrectomy with extraperigastric lymph node dissection for early gastric cancer. *Surg Endosc* 2005;19:1172–6.
74. Shehzad K, Mohiuddin K, Nizami S, Sharma H, Khan IM, Memon B, Memon MA. Current status of minimal access surgery for gastric cancer. *Surg Oncol*. 2007 Aug;16(2):85-98. Epub 2007 Jun 7.
75. Liakakos T. Laparoscopic Gastrectomy: Feasibility, Safety and Efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2007 Nov 20; [Epub ahead of print]

Η ΣΥΝΙΣΤΑΜΕΝΗ ΤΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗΣ ΣΤΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

ΔΡ. ΓΕΡΑΣΙΜΟΣ Ν. ΔΟΥΡΙΔΑΣ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α ΕΣΥ, ΘΡΙΑΣΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΛΕΥΣΙΝΑΣ
ΔΡ. ΣΤΕΦΑΝΟΣ ΠΙΕΡΡΑΚΑΚΗΣ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ, ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΕΣΥ, ΘΡΙΑΣΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΕΛΕΥΣΙΝΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χειρουργική θεραπεία, απουσία άλλης αποδεδειγμένα αποτελεσματικής εναλλακτικής θεραπείας, αποτελεί μέχρι σήμερα την κύρια συνιστώσα του αλγόριθμου αντιμετώπισης του γαστρικού καρκίνου. Τα δυνητικά οφέλη αλλά και οι κίνδυνοι από την εφαρμογή της συστηματικής λεμφαδενεκτομής εξακολουθούν να παραμένουν αναπόδεικτα στη Δύση. Τα υπάρχοντα τεκμήρια, σε επίπεδο προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών, προσδίδουν στη λεμφαδενεκτομή υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα αποδιδόμενη σε συνοδό παγκρέατο-σπληνεκτομή, απειρία και απουσία εξειδίκευσης, χωρίς συνολικό όφελος επιβίωσης, με πιθανό όμως για όγκους T3. Μη τυχαιοποιημένες συγκρίσεις, υποδεικνύουν όφελος επιβίωσης επίσης για τα ενδιάμεσα στάδια (II και III), ενώ πληθυσμιακές μελέτες/μεμονωμένες σειρές από εξειδικευμένα κέντρα, παρουσιάζουν χαμηλή νοσηρότητα/θνητότητα και υψηλά ποσοστά επιβίωσης. Η εκπαίδευση και η συστηματοποίηση ασφαλούς εκτέλεσης λεμφαδενεκτομής σταδιοποίησης σε συνδυασμό με την εκτέλεση μελετών ανάπτυξης συμπληρωματικών θεραπειών στα πλαίσια πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης της νόσου αποτελούν ρεαλιστικούς και εφικτούς στόχους για τη Δύση. Αντίθετα, τεκμήρια σε επίπεδο προοπτικών

τυχαιοποιημένων μελετών από την Ανατολή αποδεικνύουν όφελος επιβίωσης μετά εκτέλεση λεμφαδενεκτομής D2 επιπέδου όχι όμως μεγαλύτερης έκτασης. Η εξατομίκευση της λεμφαδενεκτομής και ο περιορισμός της έκτασης των χειρουργικών επεμβάσεων σε ασθενείς πρώιμων σταδίων της νόσου αποτελούν τους μελλοντικούς στόχους στην Ανατολή. Όλα τα υπάρχοντα τεκμήρια συνηγορούν ότι ο τοπικός περιοδικός έλεγχος της νόσου αποτελεί καθοριστικό προγνωστικό παράγοντα. Ο τρόπος τοπικο-περιοχικού ελέγχου της νόσου προσδοκάται στο μέλλον να είναι πολυπαραγοντικός (χειρουργικός και με συμπληρωματικές θεραπείες), επαναπροσδιορίζοντας τη θέση και το ρόλο της συστηματικής λεμφαδενεκτομής στο θεραπευτικό αλγόριθμο του γαστρικού καρκίνου.

Λέξεις κλειδιά: γαστρικός καρκίνος, λεμφαδενεκτομή, όφελος επιβίωσης, γαστρεκτομή

Key words: gastric cancer, lymphadenectomy, survival benefit, gastrectomy

ΕΙΣΑΓΩΓΗ – ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ (HISTORICAL APPROACH)

Ιστορικά θα μπορούσε κανείς να αναλύσει και να παρακολουθήσει διαχρονικά τη μετεξέλιξη της γαστρικής χειρουργικής ογκολογίας σε τρεις περιόδους: Στην πρώτη περίοδο, (1881 {πρώτη γαστρεκτομή σε άνθρωπο} – 1930), η χειρουργική επικεντρώθηκε στην επινόηση επεμβάσεων με σκοπό την εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου. Τότε εκτελέστηκαν οι πρώτες επεμβάσεις γαστρεκτομής που απετέλεσαν σταθμούς στη χειρουργική (1881: Billroth, Wolfer, 1886: Crede, 1897: Miculitz-Radeski, 1898: Schlatter, 1907: Wenel, 1925: Lewisohn). Κατά την περίοδο 1910-1930 τα ποσοστά εξαιρεσιμότητας δεν ξεπερνούν το 20% ενώ η θνητότητα αγγίζει το

Δ/ση αλληλογραφίας:

Γ.Ν. Δουρίδας
Ικαρίας 23, 14578
Εκάλη, Αθήνα
Τηλ. 210 8130 620
Fax: 210 8130 621
Email: makissurgeon@hotmail.com

50%. Πρωταρχικό μέλημα ήταν η μετεγχειρητική επιβίωση των ασθενών, ευελπιστώντας ακόλουθα και σε εξαργύρωση θεραπευτικού οφέλους από την εξαίρεση του όγκου. Σύντομα όμως, έγινε αντιληπτό ότι, η εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου αποτελούσε «πύρρειο» νίκη κατά της νόσου αφού στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς κατέληγαν εν μέσω είτε «υποτροπών» στην «περιοχή της επέμβασης» είτε απομακρυσμένων μεταστάσεων. Βασιζόμενος στις παρατηρήσεις αυτές ο Sir Berkeley Moynihan (1928)¹ διέτυπωσε τη θεωρία της προβλέψιμης, κατά βήματα και λογική συνέχεια, επέκτασης της νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες και υποστήριξε ότι η επικέντρωση της χειρουργικής ογκολογίας πέραν από τον πρωτοπαθή όγκο θα πρέπει να συμπεριλάβει το «επιχώριο» «λεμφικό σύστημα».

Στη δεύτερη χρονολογικά περίοδο (1930-1970), η χειρουργική αποκτά πιο «επιθετικό» χαρακτήρα με την επινόηση «ριζικών» επεμβάσεων αποσκοπώντας στην «πλήρη» εξαίρεση της νόσου (στόμαχος, λεμφαδένες, παρακείμενα όργανα) και την εξασφάλιση του πολυπόθητου θεραπευτικού οφέλους. Ο Wangenstein² (1930, Minnesota), με αφορμή τη μηδενική πενταετή επιβίωση των γαστρεκτομηθέντων για καρκίνο έως τότε, επιχείρησε τις πρώτες συνδυασμένες εκτομές «συμπεριλαμβανοντας λεμφαδένες» στο χειρουργικό παρασκεύασμα. Επίσης, παρατήρησε ότι οι ακόλουθες των πιο εκτεταμένων εκτομών υποτροπές αφορούσαν «θέσεις» πέραν της «γαστρικής εναπομένουσας κοίτης». Ο Inoue³ (1936, Japan) δημοσιεύει τις πρώτες μελέτες χειρουργικής περιγραφικής ανατομικής του γαστρικού λεμφικού συστήματος. Οι McNeer και Sunderland^{4,5,6} (1951, MSKCC USA), εκτελούν επεμβάσεις γαστρεκτομών με «εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές» με αποτέλεσμα την αύξηση της 5ετούς επιβίωσης στο 17%! (1960). Οι Kajitani⁷ και Jinnai⁸ (Japan 1961) εκτελούν και περιγράφουν τις τεχνικές λεπτομέρειες της συνιστώσας της λεμφαδενεκτομής στη γαστρική χειρουργική και θέτουν τις βάσεις του Ιαπωνικού τοπογραφικού συστήματος λεμφικής απορροής (σταθμοί – δακτύλιοι) με ακόμα καλύτερα αποτελέσματα επιβίωσης.

Η αρχή της τρίτης περιόδου, (1970-2007), βρίσκει τόσο τη Δύση όσο και την Ανατολή να συμπορεύονται και να ανακοινώνουν ενθαρρυντικά και υποσχόμενα αποτελέσματα, αποδιδόμενα στην προσθήκη της λεμφαδενεκτομής και τη ριζικότητα των επεμβάσεων⁹. Οι πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες, υπογραμμίζουν το θεραπευτικό όφελος των συμπληρωματικών μη χειρουργικών θεραπειών και ο Fisher διατυπώνει θεωρία βάση της οποίας η

συνιστώσα της λεμφαδενεκτομής είναι άχρηστη και φρούδα θεραπευτικού οφέλους αφού θεωρεί τη νόσο ήδη εκτός ελέγχου όταν αυτή έχει προσβάλει τους λεμφαδένες. Εγκαταλείπονται οι ριζικές ογκολογικές επεμβάσεις, η λεμφαδενεκτομή περιορίζεται σε εντελώς απαραίτητη δειγματοληψία για να ικανοποιήσει ανάγκες σταδιοποίησης, ενώ οι απλούστερες και χαμηλότερων τεχνικών απαιτήσεων εγχειρήσεις (περιορισμένες εκτομές), γίνονται γρήγορα δημοφιλείς αφού μπορούν να εκτελεστούν από την πλειοψηφία των χειρουργών. Η πρόοδος της χημειο-ακτινοθεραπείας για το γαστρικό καρκίνο δεν αποδίδει τα αναμενόμενα όπως στον καρκίνο του μαστού. Η περιεγχειρητική νοσηρότητα και θνητότητα της γαστρικής ογκολογικής χειρουργικής εμμένει σε υψηλά επίπεδα συγκρινόμενη με την Ανατολή, ενώ οι δείκτες ποιοτικής εκτέλεσης της διακυμαίνονται ευρέως με ιδιαίτερα χαμηλούς μέσους όρους¹⁰. Η συνιστώσα της λεμφαδενεκτομής αποτελεί αντικείμενο ειδικής μετεκπαίδευσης χωρίς ευρεία διάδοση και εφαρμογή αλλά κυρίως θέμα εκτεταμένης αντιπαράθεσης στη βιβλιογραφία. Υπό αυτές τις προϋποθέσεις, η απόπειρα σχεδιασμού και εκτέλεσης δύο προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών στην Ευρώπη στα τέλη της δεκαετίας του 1980, αναφορικά με την έκταση της λεμφαδενεκτομής διαπιστώθηκε ιδιαίτερα προβληματική. Αντίθετα στην Ανατολή, (Ιαπωνία, Κορέα, Κίνα), η υψηλή επίπτωση του γαστρικού καρκίνου αντιμετωπίστηκε ως «εθνικό πρόβλημα», συστάθηκαν επιστημονικά όργανα, (Japanese Research Society for Gastric Cancer), εφαρμόστηκαν προγράμματα προληπτικού ελέγχου, εξελίχθηκαν μέθοδοι και τεχνολογίες έγκαιρης διάγνωσης, επινοήθηκε σύστημα σταδιοποίησης εστιαζόμενο σε λεμφαδενικό χάρτη και η γαστρεκτομή με απόλυτη συστηματοποίηση της συνιστώσας της λεμφαδ-ενεκτομής προκρίθηκε ως επέμβαση αναφοράς για το γαστρικό καρκίνο^{11,12}.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ (THEORETICAL APPROACH-CLINICAL OBSERVATIONS)

Το θεωρητικό μοντέλο εξέλιξης της νόσου στο οποίο στηρίζεται η συνιστώσα της συστηματικής λεμφαδενεκτομής στη χειρουργική του γαστρικού καρκίνου περιγράφεται ακολούθως¹³. Η νεοπλασματική βλάβη αρχικά, «εν τω γεννάσθαι», είναι μη διηθητική (κυτταρική και δομική – αρχιτεκτονική ατυπία χωρίς διάσπαση της βασικής μεμβράνης) και αντιστοιχεί στον όρο δυσπλασία (dysplasia) για το Δυτικό παθολογοανατόμο ή στον όρο πρῶιμος μη

διηθητικός καρκίνος (non invasive cancer) για τον συνάδελφο εξ Ανατολής. Η επόμενη φάση χαρακτηρίζεται από «παραβίαση» της βασικής μεμβράνης (πρώιμος διηθητικός καρκίνος – ομοφωνία Δύσης/Ανατολής), και τα νεοπλασματικά κύτταρα διοχετεύονται στο υπό τη βασική μεμβράνη λεμφαγγειακό δίκτυο δυνητικά αποκτούν μεταστατικό δυναμικό το οποίο διοχετεύεται στους «εγγύς» επιχώριους λεμφαδένες (πρώτος δακτύλιος: D1). Ακολουθεί περαιτέρω τοιχωματική διήθηση, (πρόσδος T), γεγονός το οποίο έχει παρατηρηθεί ότι σχετίζεται ισχυρά θετικά με παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων σε «απώτερους» επιχώριους λεμφαδένες (δεύτερος δακτύλιος D2) και τελικά σε «απώτατους» λεμφαδένες (D3 κατά κύριο λόγο παρα-αορτικοί) που επικοινωνούν με τα κύρια στελέχη της λεμφικής κυκλοφορίας (λεμφικούς πόρους) και από εκεί στη συστηματική κυκλοφορία καθιστώντας έτσι τη νόσο δυνητικά γενικευμένη. Ο ρυθμός και ο τρόπος εξέλιξης (μη διηθητική, διηθητική, συστηματική φάση) διαφέρει μεταξύ των νεοπλασμάτων. Στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η μη διηθητική φάση είναι εξαιρετικά βραχεία με αποτέλεσμα οι ασθενείς στην πλειοψηφία τους όταν πρώτο-διαγιγνώσκονται να έχουν επιχώριες και απομακρυσμένες μεταστάσεις. Στο άλλο άκρο βρίσκεται ο καρκίνος του στομάχου, αφού σε πολλές περιπτώσεις τόσο η μη διηθητική όσο και η διηθητική φάση διαρκούν σημαντικό χρονικό διάστημα πριν καταλήξουν στη συστηματική – γενικευμένη. Στο ενδιάμεσο βρίσκεται το πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου.

Οι λεμφαδένες, το περιτόναιο και το ήπαρ αποτελούν κατά σειρά συχνότητας τις πιο προσφιλείς θέσεις μεταστάσεων στο γαστρικό καρκίνο. Οι πνεύμονες, τα οστά ο εγκέφαλος και το δέρμα αποτελούν σπανιότερες θέσεις οι οποίες αφορούν το τελικό στάδιο της νόσου. Οι λεμφαδένες αποτελούν μακράν των άλλων θέσεων τη συχνότερη και σημαντικότερη μεταστατική θέση στο γαστρικό καρκίνο¹⁴. Αυτοί προσβάλλονται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, σχεδόν κατά αποκλειστικότητα, έως ότου ο πρωτοπαθής όγκος επεκταθεί έως τον υποορογόνιο-ορογόνιο χιτώνα (T3). Απουσία διήθησης (δυσπλασία για τη δύση), σχετίζεται με μηδενική πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής, βάθος διήθησης στο επίπεδο του βλεννογόνιου χιτώνα (T1m) με πιθανότητα 1-3%, στο επίπεδο του υποβλεννογόνιου χιτώνα (T1sm) με πιθανότητα έως 20%, στο επίπεδο του μυϊκού χιτώνα (T2) με πιθανότητα πλέον του 50% και σε επίπεδο υποορογόνιου-ορογόνιου χιτώνα (T3), 75%. Σε όγκους T1 συνηθέστερα προσβάλλονται οι λεμφαδένες του

πρώτου δακτυλίου (D1), σε T2 του πρώτου και του δεύτερου (D1+D2) και σε T3 σε ποσοστό έως 40% οι λεμφαδενικές μεταστάσεις περιορίζονται έως τον δεύτερο δακτύλιο. Διήθηση λεμφαδένων του τρίτου δακτυλίου (D3) ελαχιστοποιεί την πιθανότητα η νόσος να παραμένει τοπική – διηθητική και μεγιστοποιεί την πιθανότητα να είναι συστηματική¹⁵. Ηπατικές μεταστάσεις σε όγκους T3 καταγράφονται σε ποσοστό μόλις 6%, σε όγκους T4 15,5%, ενώ σε όγκους T1 και T2 αποτελούν σπανιότητα (<1,5%). Περιτοναϊκές μεταστάσεις παρατηρούνται μόνο εφόσον διηθηθεί ο ορογόνος (T3) σε ποσοστό <20%. Τα ποσοστά αυτά, υποδεικνύουν τους λεμφαδένες ως την κύρια μεταστατική θέση καθόλη τη διάρκεια της φυσικής ιστορίας της νόσου όπου αυτή παραμένει να μην διηθητική (τοπική) όχι όμως ακόμη συστηματική. Κατά λογική συνέχεια, η συν-αφαίρεση των λεμφαδένων μαζί με τον πρωτοπαθή όγκο θεωρητικά εξασφαλίζει ιδανική ογκομείωση και βέλτιστο τοπικό – περιοχικό έλεγχο της νόσου εφόσον αυτή περιορίζεται έως τον δεύτερο δακτύλιο.

Το παραπάνω μοντέλο αποτελεί τη θεωρητική βάση στην οποία στηρίζεται η αναγκαιότητα της συστηματικής λεμφαδενεκτομής ούτως ώστε η επέμβαση να χαρακτηριστεί θεραπευτική ή δυνητικά θεραπευτική (εκτομή R0). Η υπεραπλούστευση και τελειολογική, -κατά απόλυτο τρόπο-, ερμηνεία του μοντέλου αυτού, εύκολα μπορεί να οδηγήσει σε παρερμηνείες και σε αναληθείς γενικεύσεις που προσκρούουν στην κλινική πραγματικότητα ή και να δημιουργήσει ανεκπλήρωτες προσδοκίες κατά την εφαρμογή του. Ουσιαστικές για τα ρεαλιστικά προσδοκώμενα οφέλη της προσέγγισης αυτής θεωρούνται οι παρακάτω διευκρινήσεις:

1. Η παρατεθείσα κατά βήματα επέκταση της νόσου αποτελεί πιθανό, (και αληθινό συνάμα), σενάριο για ένα ποσοστό ασθενών και όχι για το σύνολο τους.

2. Η βιολογική συμπεριφορά της νόσου και η φυσική ιστορία της εμφανίζει ποικιλομορφία η οποία με τις υπάρχουσες γνώσεις είναι εν μέρει μόνο προβλέψιμη. Έτσι σε ένα ποσοστό ασθενών η νόσος επεκτείνεται κατά λογική συνέχεια λεμφογενώς και κατ'αντιστοιχία με το βάθος διήθησης όπως περιγράφηκε, σε ένα ποσοστό λεμφογενώς κατ'αντιστοιχία με το βάθος διήθησης ή χωρίς λογική συνέχεια (Skip metastasis), σε άλλες περιπτώσεις λεμφογενώς αλλά παράλληλα και αιματογενώς με «κρυψιγενή» τρόπο και σε σπανιότερες περιπτώσεις κατ' κύριο λόγο αιματογενώς χωρίς εμφανή λεμφαδενική συμμετοχή πιστοποιούμενη με τις τρέχουσες παθολογοανατομικές μεθόδους. Κατά συνέπεια τα αναμενόμενα οφέλη από την εφαρμογή

της συστηματικής λεμφαδενεκτομής διαφοροποιούνται κατά περίπτωση και εξαργυρώνονται ως κλινικά μετρήσιμα αποτελέσματα σε υποομάδες ασθενών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά (Τ, ιστολογικού τύπου κα).

3. Πέραν του βάθους διήθησης το οποίο αποτελεί το κύριο κριτήριο αντιστοίχισης – πρόβλεψης της επέκτασης της νόσου στους λεμφαδένες, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ακόμη¹⁶: α. η παρουσία διήθησης αιμοφόρων και λεμφοφόρων αγγείων στον πρωτοπαθή όγκο (κατά την παθολογοανατομική εξέταση του), β. η παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων περιτοναϊκού εκπλύματος (διεγχειρητικά μέθοδος Παπανικολάου), γ. η θέση του πρωτοπαθούς νεοπλάσματος (τρίτημώριο στομάχου, πρόσθιο-οπίσθιο τοίχωμα, μείζον-ελασσον τόξο) δ. ο ιστολογικός τύπος και ε. η παρουσία μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων ή μικρομεταστάσεων στους λεμφαδένες ή και εκτός αυτών με ανοσο-ιστοχημικές μεθόδους. Η παρουσία μίας ή περισσοτέρων εκ των ανωτέρω παραμέτρων για ασθενείς με το ίδιο βάθος διήθησης τροποποιεί την πρόγνωση της νόσου (προς το δυσμενέστερο) και συνάμα αποδυναμώνει τα αναμενόμενα οφέλη από την εφαρμογή της συστηματικής λεμφαδενεκτομής *per se*.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, τα αναμενόμενα οφέλη από την εφαρμογή συστηματικής λεμφαδενεκτομής ανάλογα με το βάθος διήθησης θα μπορούσαν να κατηγοριοποιηθούν ως εξής:

- Μέγιστο αναμενόμενο όφελος για επέκταση της νόσου στον πρώτο ή και τον δεύτερο δακτύλιο: το πιθανότερο να συμβαίνει αυτό είναι σε όγκους T1[sm] ή και T2. Σε όγκους T3 η νόσος περιορίζεται έως το δεύτερο δακτύλιο σε ποσοστό έως 40%.

- Ελάχιστο αναμενόμενο όφελος για επέκταση της νόσου πέραν του δεύτερου δακτυλίου: 60% όγκων T3 ή εμφανώς συστηματική νόσος (παρουσία M).

- Αμφίβολο όφελος για όγκους με ελάχιστη πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής: T1m

- Χωρίς όφελος για βλάβες με μηδενική πιθανότητα λεμφαδενικής συμμετοχής: Μη διηθητικός πρώιμος καρκίνος (δυσπλασία στη Δύση) και υποομάδα ασθενών T1m (εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα, καλής διαφοροποίησης, επίπεδο, χωρίς έλκος, έως 2 cm).

Επί του πρακτέου, βάση των ανωτέρω, και απουσία εναλλακτικής αποδεδειγμένα αποτελεσματικής μη χειρουργικής θεραπείας, ένδειξη συστηματικής λεμφαδενεκτομής έχουν οι ασθενείς με εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα, T1, T2, ή και T3 με N1 ή και N2 και φυσικά M0 (μερικοί συμπεριλαμβάνουν

και αυτούς με θετική κυτταρολογική περιτοναϊκού εκπλύματος). Εξαιρούνται οι ασθενείς με δυσπλασία καθώς και υποομάδα με πρώιμο διηθητικό καρκίνο χαμηλής πιθανότητας λεμφαδενικής διασποράς¹⁷ (βλ. παραπάνω).

Το αναμενόμενο όφελος από την εφαρμογή της συστηματικής λεμφαδενεκτομής διαφοροποιείται, - μειούμενο-, μεταξύ ασθενών της ίδιας κατηγορίας συνεκτιμώντας και την παρουσία ή μη των επί μέρους κριτηρίων που προαναφέρθηκαν, τα οποία αυξάνουν την πιθανότητα η νόσος να εκφεύγει από τον τοπικό διηθητικό χαρακτήρα και να είναι στην πραγματικότητα συστηματική (π.χ διήθηση αιμοφόρων αγγείων, ή θετική κυτταρολογική περιτοναϊκού εκπλύματος). Τέλος στην ενότητα της θεωρητικής προσέγγισης κρίνεται απαραίτητο να διευκρινισθεί τι νοείται ως προσδοκώμενο όφελος από την εφαρμογή της συστηματικής λεμφαδενεκτομής:

- Βελτιστοποίηση της σταδιοποίησης του ασθενούς: λογικοφανές αφού η παράμετρος N αποτελεί κύριο συστατικό του ισχύοντος συστήματος σταδιοποίησης (είτε με την ποσοτική-αριθμητική του έκφανση όπως ισχύει στη Δύση, είτε με την τοπογραφική του έκφανση όπως ισχύει στην Ανατολή). Η επακριβής σταδιοποίηση έχει ως αποτέλεσμα την ελαχιστοποίηση του φαινομένου μεταπήδησης/μετανάστευσης σταδίου (stage migration phenomenon) μεγίστης σημασίας γεγονός κατά την ερμηνεία αποτελεσμάτων κλινικών μελετών.

- Βέλτιστος τοπικός περιοχικός έλεγχος της νόσου και ως εκ τούτου μείωση ή και εκμηδενισμός της πιθανότητας τοπικής υποτροπής: λογικοφανές, αφού στοχεύει στην ιδανική ογκομείωση (απομάκρυνση της πιθανής υπολειμματικής νόσου με τη συναφαίρεση των προσβεβλημένων λεμφαδένων όταν αυτή δεν έχει επεκταθεί πέραν του δεύτερου δακτυλίου). Αυτονόητα θα πρέπει να αυξάνεται και το διάστημα επιβίωσης του ασθενούς κατά το οποίο είναι ελεύθερος νόσου (disease free survival).

- Βελτίωση της πρόγνωσης – 5ετούς επιβίωσης: αναμενόμενο, -άγνωστη η συμβολή «ποσοτικά»-, αλλά όχι αυτονόητο, αφού αυτή προσδιορίζεται και από άλλους παράγοντες που δεν περιλαμβάνονται στο ισχύον προγνωστικό σύστημα σταδιοποίησης. Ο δυνητικά θεραπευθείς ασθενείς (μηδενική υπολειμματική νόσος), προσδοκάται να επιβιώσει περισσότερο από αυτόν που έχει υποθεραπευθεί (αυτόν δηλαδή που έχει υπολειμματική ενεργό νόσο π.χ. σε μη εξαιρεθέντες λεμφαδένες από τους οποίους μπορεί η νόσος να «διασπαρεί»).

ΤΕΧΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ (TECHNICAL APPROACH AND PROCEDURAL ASPECTS) ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗΣ (QUALITY CONTROL TOOLS) ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΚΤΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΑΣΦΡΟΥΡΟΣ

Ο όρος συστηματική λεμφαδενεκτομή, σε αντίθεση με την «τυχαία», παραπέμπει στην υιοθέτηση χειρουργικής τεχνικής συγκεκριμένων χρόνων βάση περιγραφικού συστήματος της ανατομίας του λεμφικού συστήματος της άνω κοιλίας. Οι Deki και Sano¹⁸ περιέγραψαν με λεπτομέρεια και ακρίβεια το περιγαστρικό λεμφικό σύστημα καθώς και τις λεμφικές οδούς επέκτασης της νόσου. Ο Sawai¹⁹, ενύοντας χρωστική υποβλεννογονίως στην περιοχή της βλάβης κατά την προεγχειρητική ενδοσκοπηση, έδωσε «οπτική» διάσταση στην επιχώριο ανατομία του λεμφικού συστήματος. Ο Maruyama²⁰ βελτίωσε την τεχνική ενύοντας χρωστική διεγχειρητικά απευθείας σε περιγαστρικούς λεμφαδένες και χρησιμοποίησε αυτή υποβοηθητικά κατά την εκτέλεση συστηματικής λεμφαδενεκτομής.

Η Ιαπωνική Εταιρεία Έρευνας για το Γαστρικό Καρκίνο (JRS GC) βασιζόμενη στις μελέτες αυτές χαρτογράφησε το περιγαστρικό λεμφικό σύστημα και ταξινόμησε τους λεμφαδένες σε σταθμούς (θέσεις συγκεκριμένες προσδιοριζόμενες από σταθερά ανατομικά οδηγία σημεία), τους δε σταθμούς ομαδοποίησε σε αλληλο-περιχωρούμενους «δακτυλίου»²¹. Η ταξινόμηση περιλαμβάνει 16 σταθμούς οι οποίοι ομαδοποιούνται ανάλογα με την εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου σε τρεις δακτυλίου (N1, N2, N3). Οι σταθμοί 1-6 περιλαμβάνουν τους λεμφαδένες κατά μήκος του μείζονος και ελάσσονος τόξου του στομάχου, οι σταθμοί 7-12 τους λεμφαδένες πέριξ και κατά μήκος της αριστεράς γαστρικής, της κοινής ηπατικής, της σπληνικής αρτηρίας, του Αλλήριου τρίποδα και του ηπατο12/κού συνδέσμου. Οι σταθμοί 13-16 (extra-regional nodes) περιλαμβάνουν τους λεμφαδένες: #13: οπισθοπαγκρεατικοί, #14: άνω μεσεντερίου αρτηρίας, #15: μέσης κολικής και #16: παρα-αορτικοί. Η αφαίρεση των δακτυλίων N1 και N2 ορίζεται ως D2 λεμφαδενεκτομή. Η αφαίρεση και του N3 δακτυλίου ορίζεται ως D3 λεμφαδενεκτομή. Η ατελής αφαίρεση των N1 ή N2 ονομάζεται D1 ή D0 λεμφαδενεκτομή. Η JRS GC έχει εκδώσει εγχειρίδιο (manual) στα αγγλικά, στο οποίο περιγράφεται το σύστημα χαρτογράφησης σταθμών και δακτυλίων, το σύστημα σταδιοποίησης της νόσου βάση αυτού του χάρτη καθώς και

πολύτιμες λεπτομέρειες για την παθολογοανατομική επεξεργασία του χειρουργικού παρασκευάσματος²². Η ίδια επιστημονική εταιρεία εκδίδει στα Ιαπωνικά, εγχειρίδιο χειρουργική τεχνικής για τους εκπαιδευόμενους χειρουργούς στο οποίο περιγράφεται η τεχνική της συστηματικής λεμφαδενεκτομής (D2,D3) καθώς και η διαδικασία αποκομιδής των λεμφαδένων από το χειρουργικό παρασκεύασμα. Ο Jinai⁸ πρωτοδημοσίευσε περιγραφή της μεθόδου κατά την οποία «απογυμνώνονται» τα προαναφερθέντα αγγεία και συν-αφαιρείται en block με το χειρουργικό παρασκεύασμα ο λιπώδης ιστός που περιέχει τους αντίστοιχους λεμφαδενικούς σταθμούς. Ο McCulloch²³ αναπαρήγαγε την περιγραφή στην αγγλόφωνη δυτική βιβλιογραφία το 1992.

Εκ των ανωτέρω, καθίσταται αντιληπτό ότι εξ ορισμού η εκτέλεση συστηματικής λεμφαδενεκτομής προϋποθέτει άριστη γνώση της ανατομίας, απομνημόνευση του χάρτη λεμφαδενικών σταθμών και ειδική εκπαίδευση και εμπειρία. Η λεπτή χειρουργική παρασκευή και απογύμνωση (skeletonization) των επώνυμων αγγειακών στελεχών της άνω κοιλίας παραπέμπει σε μείζονα χειρουργική επέμβαση υψηλών τεχνικών απαιτήσεων. Στην Ανατολή, η επέμβαση αποτελεί βασικό αντικείμενο εκπαίδευσης στην ειδικότητα, η πληθώρα δε περιστατικών και συσσώρευση εμπειρίας έχει ως αποτέλεσμα την συστηματοποίηση και εκτέλεση της επέμβασης με θαυμαστή αναπαραγωγιμότητα, (standardization of the procedure), και αξιοπρόσεχτα χαμηλούς περιεγχειρητικούς δείκτες νοσηρότητας και θνητότητας. Με βεβαιότητα θα μπορούσε να σχολιάσει κανείς, ότι δεν πρόκειται για τεχνική που μπορεί να αναπαραχθεί με ασφάλεια χωρίς ειδική προπαίδεια και εκπαίδευση σε ικανό αριθμό περιστατικών υπό την καθοδήγηση κατέχοντος τη μέθοδο.

Ο εκτελών την επέμβαση, θα πρέπει να έχει απομνημονεύσει τον λεμφαδενικό χάρτη και να έχει άριστη γνώση της ανατομίας. Υποβοηθητικά, για την εντόπιση και εξαίρεση των λεμφαδενικών σταθμών, μπορεί διεγχειρητικά να χρησιμοποιηθεί ή έγχυση (σε ορατό επιχώριο λεμφαδένα) διαφόρων χρωστικών (Indian ink, iodine contrast medium, carbon particles). Οι παραπάνω ανατομικές πληροφορίες, και η εξοικείωση με το χειρουργικό πεδίο της άνω κοιλίας σε όλες του τις διαστάσεις, είναι πράγματι δύσκολο να εμπεδωθούν. Οι νοητοί δακτύλιοι που τροποποιούνται ανάλογα με την εντόπιση του όγκου, τα νούμερα και η αντιστοίχιση των σταθμών εύκολα μπορεί να μπερδευτούν και να προκαλέσουν σύγχυση στο μη εξοικειωμένο χειρουργό της Δύσης. Ο

Maruyama και συν., με σκοπό την βελτιστοποίηση και συστηματοποίηση της μεθόδου, έχουν επινοήσει ένα πρόγραμμα υπολογιστή το οποίο βοηθά τα μέγιστα στο προ και διεγχειρητικό σχεδιασμό, υποδεικνύοντας τους λεμφαδενικούς σταθμούς που έχουν σημαντική πιθανότητα διήθησης για το συγκεκριμένο ασθενή και πρέπει να αφαιρεθούν (Maruyama program)²⁴. Το πρόγραμμα βασίζεται σε μια εντυπωσιακή βάση δεδομένων ασθενών (n=3843), που υποβλήθηκαν σε συστηματική λεμφαδενεκτομή (NCCH, Tokyo), και χρησιμοποιεί επτά δημογραφικές και κλινικές παραμέτρους, (όλες εκ των οποίων μπορεί να εκτιμηθούν προ ή διεγχειρητικά), για να προβλέψει τη στατιστική πιθανότητα λεμφαδενικής νόσου σε κάθε ένα από τους κατά τη JRS GC οριζόμενους σταθμούς (1-16). Η μόνη παράμετρος με την οποία θα πρέπει να εξοικειωθεί ο Δυτικός χειρουργός για την εφαρμογή του προγράμματος είναι η προεγχειρητική (ενδοσκοπικά ή ακτινολογικά προσδιοριζόμενη-CT endo US), ή διεγχειρητική (μακροσκοπικά και ψηλαφητικά προσδιοριζόμενη), εκτίμηση του βάθους διήθησης του πρωτοπαθούς όγκου (T). Οι σταθμοί με σημαντική πιθανότητα αποτελούν το στόχο της επέμβασης, απαλλάσσοντας έτσι το χειρουργό από την πιθανή ανασφάλεια της «μνημονικής ανάκλησης» του συστήματος λεμφαδένων και εξασφαλίζοντας το επιθυμητό αποτέλεσμα με ακρίβεια. Η προβλεπτική ικανότητα του προγράμματος Maruyama έχει ελεγχθεί σε ασθενείς στην Ιαπωνία, τη Γερμανία και την Ιταλία και επιβεβαιώθηκε η υψηλή αξιοπιστία του και ο χρηστικός ρόλος του^{25,26,27}. Πρόσφατα δε έχει χρησιμοποιηθεί για την ανάλυση βάσεων δεδομένων και φαίνεται ότι αποτελεί ένα σημαντικότατο εργαλείο ποσοτικού και ποιοτικού ελέγχου της συστηματικής λεμφαδενεκτομής στον καρκίνο του στομάχου. Για το σκοπό αυτό έχει επινοηθεί ο δείκτης Maruyama (index): αυτός ορίζεται ως το άθροισμα των πιθανοτήτων λεμφαδενικής συμμετοχής, - που υπολογίζει το πρόγραμμα -, των σταθμών που δεν αφαιρέθηκαν κατά την επέμβαση. Διαπιστώθηκε ότι, ο δείκτης Maruyama, εφόσον είναι <5, αποτελεί ισχυρό ΚΑΙ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΟ προγνωστικό παράγοντα τόσο της συνολικής επιβίωσης όσο και του κινδύνου υποτροπής της νόσου. Καταγράφηκε επίσης ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ του MI και της επιβίωσης²⁸. Φαίνεται ότι η εξασφάλιση χαμηλού δείκτη MI, (που σημαίνει ότι έχουν αφαιρεθεί οι υποδεικνυόμενοι από το πρόγραμμα σταθμοί, αυτοί δηλαδή με σημαντική στατιστική πιθανότητα προσβολής), εξασφαλίζει με ασφαλέστερο και αντικειμενικότερο τρόπο τα αναμενόμενα οφέλη από τη συστηματική λεμφαδενεκτομή συγκριτικά με την εκτομή φιλοσοφίας

D επιπέδου.

Έτσι, σήμερα διατίθεται αντικειμενικό εργαλείο ποσοτικού αλλά και ποιοτικού ελέγχου της συστηματικής λεμφαδενεκτομής και μάλιστα με προγνωστική σημασία. Η συζήτηση πια, δεν εξαντλείται σε πόσους αλλά και ποιός θέσης λεμφαδένες πρέπει να αφαιρεθούν²⁹. Ο απόλυτος αριθμός εξαιρεθέντων λεμφαδένων παραμένει βέβαια ως ποσοτικός, ποιοτικός και προγνωστικός δείκτης αφού σύμφωνα πια και με τα Δυτικά συστήματα σταδιοποίησης της νόσου (UICC 2002) είναι απαραίτητη η αφαίρεση τουλάχιστο 15 λεμφαδένων για σταδιοποιηθεί ο ασθενής³⁰. Ο συνολικός αριθμός εξαιρεθέντων λεμφαδένων, ο λόγος θετικών προς αρνητικών, (ιστολογικά), και ο απόλυτος αριθμός αρνητικών λεμφαδένων έχει δείξει ότι σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τη συνολική επιβίωση καθώς και με το χρονικό διάστημα επιβίωσης κατά το οποίο ο ασθενής είναι ελεύθερος νόσου³¹. Το φαινόμενο μεταπήδησης σταδίου, (stage migration), έχει ενοχοποιηθεί ως κύριος προσδιοριστικός παράγοντας επιβίωσης όταν εξαιρούνται και εξετάζονται λιγότεροι από 10-15 λεμφαδένες³². Αποσκοπώντας στην ελαχιστοποίηση αυτού του φαινομένου ο αριθμός που προτείνεται κυμαίνεται μεταξύ 15 και 25 λεμφαδένων³³. Τα απογοητευτικά αποτελέσματα αναφορικά με τις προσπάθειες εφαρμογής συστηματικής λεμφαδενεκτομής στη Δύση αντικατοπτρίζονται και στους χαμηλούς έως απογοητευτικούς αριθμούς εξαιρεθέντων λεμφαδένων που καταγράφονται στις παθολογοανατομικές εκθέσεις³⁴.

Ο απόλυτος αριθμός λεμφαδένων όμως, πρέπει να σχολιαστεί, δεν εξαρτάται μόνο από την ποιοτική εκτέλεση της χειρουργικής πράξης. Μεγίστη σημασία αποδίδεται στη συνεργασία χειρουργού και παθολογοανατόμου ο οποίος πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος, συστηματικός και υπομονετικός διότι τόσο η διαδικασία αποκομιδής λεμφαδένων από το παρασκεύασμα όσο και η εξέτασή τους, (πολλές φορές ο αριθμός ανέρχεται σε δεκάδες), είναι επίπονη. Η αποκομιδή των εξαιρεθέντων λεμφαδένων και η καταγραφή της προέλευσής τους (αντιστοίχιση με λεμφαδενικό σταθμό) θα πρέπει να γίνεται σε συνεργασία με χειρουργό (στην Ιαπωνία εκτελείται από το χειρουργό στο παθολογοανατομικό εργαστήριο).

Η εντόπιση, λεπτή παρασκευή και αφαίρεση των λεμφαδενικών σταθμών πέριξ και γύρω επώνυμων αγγειακών στελεχών, καθίσταται σαφώς δυσκολότερη σε ασθενείς με υψηλό BMI (body mass index), γεγονός όχι ασύνηθες στους δυτικούς ασθενείς (ΗΠΑ: BMI>30 σε ποσοστό >20% των ασθενών συγκριτικά με 1%

στην Ιαπωνία)³⁵. Σαφώς δυσκολότερη είναι όμως και η επεξεργασία του παρασκευάσματος αναφορικά με την αποκομιδή των λεμφαδένων όταν η ποσοστιαία περιεκτικότητα του σε λιπώδη ιστό είναι μεγάλη³⁶. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι ο αριθμός των λεμφαδένων που δυνητικά θα μπορούσαν να αφαιρεθούν και να εξετασθούν, εξαρτάται και από άλλους ανεξάρτητους από τεχνικές λεπτομέρειες παράγοντες όπως η εθνικότητα, το επίπεδο θρέψης και το ανοσολογικό status του ασθενούς³⁷.

Ιδιαίτερη μνεία θεωρείται ότι πρέπει να γίνει στην παθολογοανατομική ανάγνωση των εξαιρεθέντων λεμφαδένων. Αυτή γίνεται γενικά σε τομές αιματοξυλίνης-ιωσίνης. Πρόσφατη πρόοδος στα πεδία της ανοσο-ιστοχημείας και μοριακής βιολογίας, επιτρέπουν την εντόπιση μεμονωμένων νεοπλασματικών κυττάρων ή μικρομεταστάσεων σε λεμφαδένες που με τη συμβατική χρώση αιματοξυλίνης-ιωσίνης καταγράφονταν έως τώρα ως αρνητικοί. Η UICC(2002) μάλιστα, προχώρησε στους εξής ορισμούς: Μεμονωμένα νεοπλασματικά κύτταρα (Isolated Tumor Cells): μεμονωμένα νεοπλασματικά κύτταρα ή συναθροίσεις (clusters) κυττάρων (<0.2mm) χωρίς επαφή με το τοίχωμα του λεμφοκόλπου, σημεία εξαγγείωσης, εξωκολπικής στρωματικής αντίδρασης ή διήθησης. Σε αντίθεση, η μικρομετάσταση προσδιορίζεται από τον εγκλωβισμό και την εμφύτευση των νεοπλασματικών κυττάρων στον λεμφαδένα, παρουσιάζει τα ανωτέρω σημεία και έχει διάμετρο >0.2mm και <0.2cm. Παρά ταύτα, στη σύγχρονη βιβλιογραφία^{38,39}, οι δύο όροι χρησιμοποιούνται πιο φιλελεύθερα για να περιγράψουν την παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων σε ένα λεμφαδένα που κατά τα άλλα έχει χαρακτηριστεί ελεύθερος διήθησης με τη συμβατική χρώση αιματοξυλίνης – ιωσίνης. Η συχνότητα του φαινομένου καταγράφεται σε διάφορες μελέτες με μεγάλη διακύμανση (0-90%) ανάλογα με την ανοσο-ιστοχημική μέθοδο που εφαρμόζεται, φαίνεται όμως ότι σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο αγγίζει το 30%⁴⁰. Μερικοί σχετίζουν την παρουσία ITC/ μικρομεταστάσεων με τον ιστολογικό τύπο, το βαθμό διαφοροποίησης και το στάδιο της νόσου (τοπικά προκεχωρημένη διήθηση του όγκου, άλλοι όμως περιγράφουν το φαινόμενο και σε πρώιμα στάδια της νόσου, επιχειρηματολογώντας έτσι υπέρ της λεμφαδενεκτομής και σε πρώιμα στάδια της νόσου⁴¹⁻⁴⁵. Η προγνωστική σημασία των ITC/ μικρομεταστάσεων αποτελεί πεδίο διχογνωμίας μιας και τα αποτελέσματα από τις διάφορες σειρές έως τώρα είναι αντικρουόμενα. Επί του παρόντος η UICC δεν περιλαμβάνει την παράμετρο αυτή στο σύστημα σταδιοποίησης, συστήνει όμως όπου υπάρχει

δυνατότητα η πληροφορία αυτή να καταγράφεται προς μελλοντική ανάλυση³⁰.

Τέλος, η ενόχληση αυτή δεν θα ήταν πλήρης, εάν δεν περιελάμβανε σύντομη αναφορά στο ερευνητικό πεδίο που σχετίζεται με την εφαρμογή της τεχνικής του λεμφαδένα φρουρού στο γαστρικό καρκίνο. Σκοπός και προσδοκία της μεθόδου (sentinel lymph node guided lymphadenectomy), όπως και σε άλλους συμπαγείς όγκους, είναι η εξατομικευμένη και περιορισμένη λεμφαδενεκτομή σε ασθενείς πρώιμου σταδίου, χωρίς να παραβιάζονται οι αρχές ογκολογικής ασφάλειας⁴⁶. Οι μέχρι σήμερα (2000-2004) δημοσιευμένες σειρές, προέρχονται από την Ανατολή όπου τα ποσοστά πρώιμου γαστρικού καρκίνου είναι ιδιαίτερα υψηλά και περιλαμβάνουν σημαντικό αριθμό ασθενών (n=1051)⁴⁷. Η τεχνική εντόπισης του/των λεμφαδένων/ων φρουρών βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη, (είδος, ποσότητα, θέση, χρόνος έγχυσης του tracer), η ευαισθησία της διακυμαίνεται ευρέως[56-100%] και η αναπαραγωγιμότητα της είναι προβληματική εκτός εξειδικευμένων κέντρων. Ο μέσος όρος λεμφαδένων φρουρών κυμαίνεται μεταξύ 3-5 και η καμπύλη εκμάθησης προϋποθέτει >30 περιστατικά EGC (T1, cN0)⁴⁸. Το «φαινόμενο μεταπήδησης» (skip metastasis) σε επόμενο δακτύλιο αποδίδεται σε απόφραξη λεμφαγγείων από νεοπλασματικά κύτταρα και ανεβάζει το ποσοστό των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων έως και 26%. Ήδη στην Ιαπωνία βρίσκονται σε εξέλιξη δύο επίσημες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων αναμένονται με ενδιαφέρον (Japanese Clinical Oncology Group και Japanese Society of Sentinel Node Navigation Surgery). Ο συνδυασμός χρωστικής και ραδιοσημασμένου κολλειδούς φαίνεται ότι αυξάνει την αξιοπιστία της μεθόδου η οποία όμως επί του παρόντος έχει ερευνητικό χαρακτήρα^{49,50,51}.

ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΗ ΣΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ - ΤΕΚΜΗΡΙΑ (EVIDENCE BASED APPROACH)

Τα υπάρχοντα στοιχεία αναφορικά με την εφαρμογή και το δυνητικό όφελος της συστηματικής λεμφαδενεκτομής περιλαμβάνουν: α. Βάσεις δεδομένων, β. πληθυσμιακές και μη τυχαιοποιημένες μελέτες, και γ. τυχαιοποιημένες μελέτες.

A. Βάσεις δεδομένων [Περάρρηση δεδομένων: επίπεδο III και IV]

Πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα από βάσεις δεδομένων στις ΗΠΑ, (Surveillance Epidemiol-

ogy and End Results database – SEER), συσχετίζουν θετικά τον αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων με την επιβίωση σε ασθενείς με T1-3, N0-2 νόσο⁵². Η επί μέρους επιβίωση ανά στάδιο σχετίζεται τόσο με το συνολικό αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων όσο και με τον απόλυτο αριθμό χαρακτηρισθέντων ως αρνητικών. Πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση προκρίνει τον αριθμό εξαιρεθέντων λεμφαδένων ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα, και σχετίζει με σημαντικότητα την επιβίωση με οροφή τους 30 λεμφαδένες για N2 και τους 40 για N3 περιπτώσεις. Η καλύτερη επιβίωση παρατηρήθηκε για >15 αρνητικούς λεμφαδένες σε περιπτώσεις N2 και > 20 σε περιπτώσεις N3⁵³. Η ερμηνεία του φαινομένου αυτού παραμένει ασαφής, επουδενί λόγω όμως περιορίζεται στο φαινόμενο μετανάστευσης σταδίου. Οι αναλυτές υποστηρίζουν ότι τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με θεραπευτικό όφελος αποδιδόμενο στη συστηματική λεμφαδενεκτομή μεταφραζόμενο αριθμητικά αυτό σε ποσοστό 10% (long term survival benefit)⁵⁴. Υποστηρίζεται ότι η υποκατηγορία των ασθενών που επωφελούνται της συστηματικής λεμφαδενεκτομής είναι αυτοί που η νόσος τους έχει διηθήσει λεμφαδένες έως το δεύτερο δακτύλιο χωρίς όμως να παρουσιάζει μηχανισμούς επέκτασης (cancer progression mechanisms) της στο περιτόναιο ή σε έξω-περιτοναϊκές θέσεις. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν και με παρατηρήσεις άλλων ερευνητών και προτείνεται η εξαίρεση τουλάχιστο 25 λεμφαδένων για να εξασφαλισθεί θεραπευτικό όφελος⁵³. Ο αριθμός των εξαιρεθέντων λεμφαδένων σχετίζεται επίσης με την πιθανότητα υποτροπής και το διάστημα που επιβιώνει ο ασθενής όντας ελεύθερος νόσου (disease free survival)⁵⁵. Τα ανωτέρω συμπεράσματα, συνηγούνται θετικά υπέρ της συστηματικής λεμφαδενεκτομής, ενέχουν όμως εξ ορισμού τα εγγενή μειονεκτήματα των ελλείψεων που παρουσιάζουν οι βάσεις δεδομένων και των αναδρομικών αναλύσεων και η ισχύς τους ως τεκμήρια θα πρέπει να αξιολογείται υπό αυτό το πρίσμα.

B. Πληθυσμιακές και μη τυχαιοποιημένες μελέτες (Cohort and Non Randomized Trials) [Ιεράρχηση δεδομένων: επίπεδο III]

Στις αρχές της 10ετίας του 1990, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μεγάλων πληθυσμιακών σειρών (n=20064) από την Ιαπωνία παρουσιάζοντας αξιοπρόσεχτη αύξηση της 5ετους επιβίωσης από την εφαρμογή συστηματικής λεμφαδενεκτομής δεύτερου ή τρίτου επιπέδου (D2/D3) διαχρονικά (1969-1991) [D2 5ysr:63,8%, D1 5ysr:41,2%, D0 5ysr: 20,3%]⁵⁶. Η εφαρμογή της

συστηματικής λεμφαδενεκτομής στην Ανατολή επί 30 ετία, εξασφάλισε εντυπωσιακά χαμηλούς δείκτες περιεγχειρητικής θνητότητας και συντριπτικά καλύτερη επιβίωση, (συνολική και κατά στάδιο)⁵⁷, συγκριτικά με τα καταγραφόμενα αντίστοιχα στο Δυτικό ημισφαίριο (ΗΠΑ: Συνολική 5ysr: 23%)⁵⁸. Τα εντυπωσιακά αυτά αποτελέσματα αποτέλεσαν το ερέθισμα για την προσπάθεια αναπαραγωγής τους σε μεγάλα κέντρα της Δύσης και το έναυσμα για μια αντιπαράθεση η οποία διαρκεί μέχρι τις ημέρες μας.

Τα αποτελέσματα από τις απόπειρες εφαρμογής συστηματικής λεμφαδενεκτομής στη Δύση αποτυπώνονται σε 125 δημοσιεύσεις οι οποίες πρόσφατα ανασκοπήθηκαν με υποδειγματικό τρόπο⁵⁹. Αποκλείσθηκαν μελέτες στις οποίες χορηγήθηκε συμπληρωματική χημειοθεραπεία και που δεν καθοριζόταν σαφώς το είδος της λεμφαδενεκτομής. Συμπεράσματα, (5ετής επιβίωση, περιεγχειρητική θνητότητα κλπ), ήταν εφικτό να εξαχθούν από 15 μελέτες, 2 εκ των οποίων ήταν μη τυχαιοποιημένες συγκρίσεις, 11 πληθυσμιακές και 2 προοπτικές τυχαιοποιημένες.

Οι δύο μη τυχαιοποιημένες συγκρίσεις (Pacelli⁶⁰, Siewert⁶¹) δεν κατέδειξαν όφελος επιβίωσης υπέρ της D2 λεμφαδενεκτομής (weighted mean 5ysr 49% D2 vs 46% D1). Ανάλυση κατά στάδιο (UICC) κατέδειξε σημαντικό όφελος επιβίωσης υπέρ της D2 εκτομής για το στάδιο III στη μια μελέτη και για τα στάδια II και III στην άλλη το οποίο διατηρήθηκε στατιστικά σημαντικό στη 10ετή παρακολούθηση μόνο για το στάδιο II. Η θνητότητα της D2 εκτομής ήταν 4% και 5% αντίστοιχα για τις δύο μελέτες και 7,4% για τη D1 εκτομή (RR=0.65, 95% c.i.0.45-0.93). Η συνδυαστική ανάλυση μη τυχαιοποιημένων μελετών με συμβατικές στατιστικές μεθόδους μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα περιορισμένα όρια αξιοπιστίας και αυτό θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Παρά ταύτα, οι δύο μη τυχαιοποιημένες συγκρίσεις ήταν ελεύθερες συστηματικού σφάλματος (systematic bias) στο σχεδιασμό και εκτέλεση τους.

Δύο πληθυσμιακές αναδρομικές μελέτες D1 εκτομής^{62,63} από μη εξειδικευμένα κέντρα αναφέρουν 5ετή επιβίωση 37% και 32% μετά από επέμβαση «θεραπευτικού χαρακτήρα» και θνητότητα 13.3% και 16%. Εννέα πληθυσμιακές μελέτες D2 εκτομής⁶⁴⁻⁷¹ (n=2537), κατέγραψαν μέση 5ετή επιβίωση 57,3% (95% c.i. 55.4-59.2) και 35,3% (95% c.i. 33-37.6) για T3+ όγκους (διήθηση ορογόνου). Οι ανωτέρω επιβιώσεις ανήλθαν αντίστοιχα σε 61,6% (95% c.i. 58.5-64.7) και 52% (95% c.i. 48.7-64.7) στις σειρές που δεν χρησιμοποιήθηκε χημειοθεραπεία και που όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε D2 εκτομή. Η μέση

μετεγχειρητική θνητότητα των πληθυσμιακών μελετών D2 εκτομής ήταν 3.3% (95% c.i. 2.4-3.9). Οι πληθυσμιακές μελέτες ενός σκέλους (single treatment) δεν προσφέρονται εξ ορισμού για τη σύγκριση μεθόδων, παρά ταύτα περιγράφουν το αποτέλεσμα από την εφαρμογή μιας μεθόδου σε συγκεκριμένες συνθήκες (settings).

Γ. Προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες (Randomized Controlled Trials) [Περάρρηση δεδομένων: επίπεδο Ι]

Τέσσερις RCT με αντικείμενο την έκταση λεμφαδενεκτομής στη χειρουργική του γαστρικού καρκίνου έχουν δει το φως της δημοσιότητας. Οι δύο προέρχονται από τη Δύση και οι δύο από την Ανατολή.

Οι δυτικές RCT ήταν εθνικές πολυκεντρικές μελέτες από την Αγγλία⁷² και την Ολλανδία⁷³. Και στις δύο υπήρξε σχέδιο εκπαίδευσης για τις D2 εκτομές κατά κύριο λόγο όμως θεωρητικής παρά πρακτικής κατάρτισης. Ο μέσος όρος περιστατικών ανά χειρουργό κατ' έτος ήταν μόλις 4,72. Στο πρωτόκολλο και των δύο μελετών η σπληνεκτομή και ουραία παγκρεατεκτομή θεωρούνταν αναπόσπαστο μέρος των D2 ολικών γαστρεκτομών. Στην ολλανδική μελέτη ο σπλήνας αφαιρέθηκε στο 95% των D2 ολικών γαστρεκτομών και η ουρά του παγκρέατος σε ποσοστό 78% ενώ στη Βρετανική, επί του συνόλου D2 εκτομών, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 98% και 57%. Το ποσοστό δυνητικά θεραπευτικών γαστρεκτομών διέφερε μεταξύ των δύο μελετών (UK: 54% vs Dutch: 66%) καθώς και το ποσοστό των ολικών γαστρεκτομών (33% vs 55%). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν παρόμοια (67 vs 66), ενώ στη Βρετανική οι ασθενείς ελαφρώς πιο προχωρημένων σταδίων (UICC στάδιο I: 35% vs 43%, T3: 27% vs 44%). Κατεγράφη στατιστικά σημαντική διαφορά μετεγχειρητικής νοσηρότητας μεταξύ των δύο ομάδων εις βάρος του σκέλους D2 (Dutch: D1[25%] vs D2[43%], $p < 0.001$ και UK: D1[28%] vs D2[46%], $p < 0.001$). Και στις δύο μελέτες δεν ανεδείχθη στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης μεταξύ D1 και D2 εκτομών^{74,75}. Η μέση 5ετής επιβίωση ήταν 42,6% (D2) και 41% (D1) αντίστοιχα. Για όγκους που δεν διηθούσαν τον ορογόνο, ο σχετικός κίνδυνος ήταν RR: 1.06 (95% c.i. 0.92-1.21) δηλαδή το όφελος μηδενικό. Για όγκους που διηθούσαν τον ορογόνο (T3+), και στις δύο μελέτες, υπολογίστηκε σχετικός κίνδυνος έντονα υπέρ της D2 εκτομής χωρίς όμως να αγγίξει τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (RR: 0.68, 95% c.i. 0.42-1.10) πιθανό λόγω μικρού αριθμού δείγματος αυτής της υποομάδας. Αυτό μεταφράζεται στατιστικά σε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 32% (1-0,68), για αυτή την υποομάδα ασθενών (T3+

με D2 εκτομή). Και στις δύο μελέτες υπήρξε στατιστικά σημαντικά αυξημένη θνητότητα στο σκέλος D2 εκτομών (RR: 2.23, 95% c.i. 1.45-3.45). Περαιτέρω ανάλυση κατέδειξε ισχυρή και ανεξάρτητη θετική συσχέτιση μεταξύ θνητότητας και παγκρεατο-σπληνεκτομής. Τρεις πηγές συστηματικού σφάλματος επηρέασαν ποιοτικά τις μελέτες αυτές. Πρώτον, η ανεπαρκής εκπαίδευση και εμπειρία των συμμετεχόντων χειρουργών στην εφαρμογή άγνωστης για αυτούς και λίαν σύνθετης τεχνικής (D2). Η πλειοψηφία των χειρουργών δεν ολοκλήρωσαν καν την καμπύλη εκμάθησης της επέμβασης, αλλά δεν είχαν και την ευκαιρία να εκτελέσουν αυτή υπό καθοδήγηση χειρουργού ειδικά μετεκπαιδευμένου, με αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας. Δεύτερο, η μη προβλεπόμενη πια σήμερα σε D2 εκτομές παγκρεατοσπληνεκτομή συνδυάστηκε με υψηλά ποσοστά θνητότητας. Τρίτο, παρατηρήθηκε σημαντική αλληλοεπικάλυψη κατά την εφαρμογή των δύο τεχνικών (D1 και D2). Στην Ολλανδική μελέτη, 6% των D1 εκτομών είχαν παραπάνω λεμφαδένες από αυτούς που όφειλαν, ενώ σε ποσοστό 51% των D2 εκτομών, απουσίαζαν λεμφαδένες που όφειλαν να υπάρχουν. Το αντίστοιχο ποσοστό στη Βρετανική μελέτη για τα D2 παρασκευάσματα ήταν 50%. Ο μέσος όρος εξετασθέντων λεμφαδένων ήταν 13 για τις D1 και μόλις 17 για τις D2 (UK). Το αποτέλεσμα αυτών των συστηματικών σφαλμάτων (contamination and non-compliance), καταφανώς αποδυναμώνει την υπό διερεύνηση πιθανή/αναμενόμενη διαφορά μεταξύ των υπό μελέτη ομάδων, εν προκειμένω μεταξύ D1 και D2 εκτομών. Αν συνδυάσει δε κανείς και τη σημαντική αριθμητική μείωση των «D2 εκτομηθέντων» λόγω της υψηλής θνητότητας που παρουσίασαν μετεγχειρητικά, εύκολα μπορεί να εξανεμισθεί οποιοδήποτε αναμενόμενο όφελος επιβίωσης και να μην απεικονιστεί έστω και στα πλαίσια RCT. Πρόσφατα ανακοινώθηκαν και τα μετά 11ετή παρακολούθηση αποτελέσματα της Ολλανδικής μελέτης χωρίς ουσιαστικές μεταβολές: συνολική 11ετής επιβίωση μη στατιστικά σημαντική, (D1: 30% vs D2: 35%, $p = 0.53$)⁷⁶. Περιγράφεται πιθανό όφελος για την υποομάδα ασθενών N2 σταδίου (UICC 2002). Το ποσοστό ασθενών με N2 επί των μελετηθέντων ήταν μόλις 12%, ενώ υπολογίστηκε ότι για να αναδειχθεί πιθανή διαφορά επιβίωσης θα έπρεπε να είναι 21%. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα επαναληπτικής ανάλυσης του υλικού της Ολλανδικής μελέτης με τη χρήση του δείκτη Maruyama (MI): αυτός αποδείχθηκε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων σχετιζόμενος τόσο με τη συνολική επιβίωση ($P = 0.016$, HR: 1.45, 95% c.i. 1.07-1.95) όσο και με το διάστημα επιβίωσης

ασθενών που είναι ελεύθεροι νόσου ($p=0.010$, HR: 1.72, 95% c.i. 1.14-2.60). Το επίπεδο D εκτομής δεν ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας⁷⁷. Επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα πρότυπα υποτροπής της νόσου σε αυτή τη σειρά με 11ετή παρακολούθηση. Αποτελέσματα αυτοψιών/νεκροψιών είναι σήμερα διαθέσιμα για 441 ασθενείς⁷⁸. Μεμονωμένες απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν παρουσίασαν διαφορετική συχνότητα (15% vs 13%) μεταξύ διαφόρων τιμών MI (Maruyama Index). Τόσο όμως οι τοπικές (isolated regional)(8% vs 21%) όσο και οι τοπικές- απομακρυσμένες (regional+distant) (19% vs 36%) υποτροπές ήταν στατιστικά λιγότερες στην ομάδα με $MI < 5$ ($p=0.001$). Οι συγγραφείς, από τη επαναληπτική αυτή ανάλυση του υλικού τους συμπεραίνουν ότι η «χαμηλού MI λεμφαδενεκτομή» ενέχει όφελος τοπο-περιοχικού ελέγχου αλλά και επιβίωσης.

Η τρίτη RCT, ($n=221$), προέρχεται από ένα νοσοκομείο (single institutional) της Taiwan⁷⁹, και έθεσε σε προοπτική συγκριτική δοκιμασία, αναφορικά με το όφελος επιβίωσης και το διάστημα «άνευ νόσου», τη D1 με τη D3 λεμφαδενεκτομή (σύμφωνα με την τελευταία ταξινόμηση επρόκειτο για D2). Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 64 έτη (75 έτη το όριο πρωτοκόλλου), οι άνδρες σαφώς υπερεπερέωσαν (76%), στάδια πρώιμου γαστρικού καρκίνου δεν συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, ενώ παγκρεατο-σπληνεκτομή στις D3(2) εκτομές επαφίονταν στην κρίση του χειρουργού. Στη μελέτη συμμετείχαν τρεις χειρουργοί, όλοι με μετεκπαίδευση >30 D2(3) εκτομών πριν την έναρξη της μελέτης, και ένας παθολογοανατόμος αποσκοπώντας στην ελαχιστοποίηση της ετερογένειας κατά την εφαρμογή της χειρουργικής τεχνικής. Η θνητότητα ήταν μηδενική. Η συνολική 5ετής επιβίωση ήταν οριακά αλλά στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη στο σκέλος των D3(2) εκτομών συγκριτικά με τις D1: (59.5% [95% CI 50.3–68.7] vs 53.6% [44.2–63.0]; difference between groups 5.9% [–7.3 to 19.1], log-rank $p=0.041$). Το ποσοστό υποτροπών, στην 5ετία, ασθενών που υπεβλήθησαν σε R0 εκτομή δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων: D1: 50.6% [41.1–60.2] και D3(2): 40.3% [30.9–49.7] (difference between groups 10.3% [–3.2 to 23.7], log-rank $p=0.197$). Τέλος το διάστημα επιβίωσης «άνευ» νόσου, παρομοίως δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. D3(2): 63.1% (54.0–72.2) και D1: 57.8% (48.4–67.2) (difference between groups 5.3% [–7.8 to 18.4], log-rank $p=0.068$). Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η D3(2) λεμφαδενεκτομή στο γαστρικό καρκίνο ενέχει στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης όταν εκτελείται από εκπαιδευμένους και έμπειρους

χειρουργούς. Επικριτές της μελέτης υποστηρίζουν ότι τα αποτελέσματα που προέρχονται από μία «μονο-κεντρική» μελέτη δεν μπορούν να γενικευτούν, υπογραμμίζουν το γεγονός ότι ο αριθμός των εξαιρεθέντων θετικών λεμφαδένων δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων και σημειώνουν με έμφαση το παράδοξο της μη ανεύρεσης σημαντικής διαφοράς στις υποτροπές και στο διάστημα επιβίωσης άνευ νόσου⁸⁰.

Τέλος, η τέταρτη RCT (JCOG 9501) προέρχεται από την Ιαπωνία, (D2 vs D2+παρα-αορτικοί λεμφαδένες), ήταν πολυκεντρική (24 νοσοκομεία) και περιέλαβε ασθενείς ($n=523$) χαμηλού εγχειρητικού κινδύνου (<75 ετών, $FEV1 > 50\%$, χωρίς ιστορικό εμφράγματος ή στεφανιαία νόσο, χωρίς έκπτωση ηπατικής-νεφρικής λειτουργίας), με δυνητικά θεραπεύσιμο γαστρικό καρκίνο (T2ss, T3, T4 χωρίς μακροσκοπική διήθηση λεμφαδένων, και αρνητική κυτταρολογική περιτοναϊκού εκπλύματος). Οι χειρουργοί που έλαβαν μέρος είχαν εμπειρία >100 D2 γαστρεκτομών και οι μονάδες που εργάζονταν αντιμετώπιζαν >80 περιστατικά ετησίως. Η σπληνεκτομή αποτελούσε μέρος του πρωτοκόλλου σε όγκους άνω τριτημορίου (ολική γαστρεκτομή), ενώ η ουραία παγκρεατεκτομή εκτελούνταν μόνο σε περιπτώσεις άμεσης διήθησης του οργάνου (11% του συνόλου ολικών γαστρεκτομών). Η συνολική εγχειρητική νοσηρότητα ήταν 24,5% (D2: 20,9% vs D2+aorta: 28,1%, $p=0.067$) και δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με τις κύριες επιπλοκές (αναστομωτική διαφυγή, παγκρεατικό συρίγγιο, ενδοκοιλιακό απόστημα και πνευμονία). Διάφορες άλλες δευτερεύουσες επιπλοκές ήταν σημαντικά περισσότερες στην ομάδα με παρα-αορτική λεμφαδενεκτομή (παραλυτικός ειλεός, λεμφόρροια, επίμονη διάρροια)[$p=0.001$]. Η παρα-αορτική λεμφαδενεκτομή απαίτησε μεγαλύτερη ανάγκη διεγχειρητικής μετάγγισης, και παράταση του χειρουργικού χρόνου ($p < 0.001$). Η μετεγχειρητική, (εντός νοσοκομείου και 30 ημερών), θνητότητα ήταν 0,8% και στις δύο ομάδες ($p=0.99$)⁸¹. Στις 2 Μαρτίου 2007, στην 79^η Επιστημονική Συνάντηση της Ιαπωνικής Εταιρείας Γαστρικού Καρκίνου (Japan Gastric Association Meeting), ανακοινώθηκαν επίσημα για πρώτη φορά τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης⁸²: δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά επιβίωσης μεταξύ D2 και D2 + παρα-αορτικής λεμφαδενεκτομής σε ασθενείς με $>T2$, N0-2, M0. Η ανάλυση υπο-ομάδων απεδείχθη ακόμη πιο ενδιαφέρουσα: κατεγράφη σαφές πλεονέκτημα επιβίωσης από την πιο εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή για τους ασθενείς που είχαν αρνητικούς λεμφαδένες (pN0), ενώ μειονέκτημα για αυτούς που είχαν θετικούς

λεμφαδένες (οι τελευταίοι αποτελούσαν το «στόχο» της πιο εκτεταμένης λεμφαδενεκτομής). Αναφορικά με το ποσοστό τοπικής υποτροπής αυτό ήταν 20% και δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων. Οι μελετητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι D2 και η D2+παρα-αορτική λεμφαδενεκτομές μπορούν να εκτελεστούν με ασφάλεια, -με «αναμενόμενο» τίμημα απώλειας αίματος και παράταση χειρουργικού χρόνου-, χωρίς «κόστος νοσηρότητας και θνητότητας», σε εξειδικευμένα κέντρα από κατάλληλα εκπαιδευμένους χειρουργούς. Η πιο εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή δεν μεταφράζεται σε όφελος επιβίωσης για ασθενής με δυνητικά θεραπεύσιμο τοπικά προχωρημένο καρκίνο (>T2, N0-2, M0).

Ανακεφαλαιώνοντας, το δυνητικό όφελος συνολικής επιβίωσης, από την εφαρμογή της D2 λεμφαδενεκτομής στη χειρουργική του γαστρικού καρκίνου παραμένει αναπόδεικτο υπό το πρίσμα της δοκιμασίας προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών τουλάχιστο στο Δυτικό ημισφαίριο. Αποχρώσεις ενδείξεις οφέλους επιβίωσης, σε ενδιαμέσων σταδίων ασθενείς (II, IIIA) προέρχονται από μεμονωμένες σειρές, μη τυχαιοποιημένες συγκρίσεις και εκτός πρωτοκόλλων αναλύσεις βάσεων δεδομένων με διάφορους δείκτες ή στατιστικά εργαλεία. Οι Επιστημονικές Ενώσεις στη Δύση, υπό το βάρος της υψηλής συνοδού νοσηρότητας/θνητότητας που κατεγράφη κατά την προσπάθεια αναπαραγωγής της τεχνικής, στις οδηγίες τους, δεν συστήνουν την εφαρμογή της εκτός εξειδικευμένων κέντρων και εκτός εγκεκριμένων μελλοντικών κλινικών μελετών. Αντίθετα, η τεχνική είναι αναπαραγωγίμη με ασφάλεια στο Ανατολικό ημισφαίριο και μια προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη⁷⁹ (Taiwan D1 vs D2), κατέδειξε όφελος επιβίωσης από την εφαρμογή της σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο δυνητικά θεραπεύσιμο γαστρικό καρκίνο. Μια άλλη πρόσφατη RCT^{81,82} (JCOG 9501), ισχυροποίησε τη θέση της D2 συστηματικής λεμφαδενεκτομής αποδεικνύοντας ότι στο επίπεδο αυτό εξαντλείται το αναμενόμενο όφελος επιβίωσης και κατά συνέπεια πιο εκτεταμένη λεμφαδενεκτομή είναι ανώφελη.

V. Ρεαλιστική Προσέγγιση (Realistic approach)

Παρά τις επίπονες και καθόλα αξιόλογες προσπάθειες αναπαραγωγής της συστηματικής λεμφαδενεκτομής πρώτου και δεύτερου επιπέδου (D1 και D2 κατά JRSGC) σε περιβάλλον Δυτικών Συστημάτων Υγείας, τόσο η ασφάλεια κατά την εφαρμογή της όσο και τα αναμενόμενα δυνητικά οφέλη της, δε κατέστη δυνατό να μετουσιωθούν σε αδιαμφισβήτητα αποτελέσματα εφαρμοστέα στην

τρέχουσα χειρουργική του γαστρικού καρκίνου⁸³. Η ρεαλιστική ανάλυση των αιτίων αυτής της αρνητικής εμπειρίας θα βοηθήσει τα μέγιστα σε μια πιο προσγειωμένη προσέγγιση του θέματος και θα θέσει τις βάσεις για μελλοντικό σχεδιασμό.

Η επίπτωση της νόσου στη Δύση είναι πολύ μικρότερη συγκριτικά με την Ανατολή (7πλάσια συγκριτικά με ΗΠΑ, 3πλάσια συγκριτικά με UK) και η διάγνωση σε πρώιμα στάδια απέχει μακράν του επιθυμητού. Τα Δυτικά Συστήματα Υγείας οφείλουν να επανατοποθετηθούν έναντι των πρακτικών έγκαιρης διάγνωσης της νόσου και να μην εξαντλούν τους πόρους τους στη αντιμετώπιση ασθενών προχωρημένου σταδίου με πτωχό προσδόκιμο. Η εξ Ανατολών, ήδη υπάρχουσα εμπειρία και τεχνογνωσία, στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου, μπορεί να αποβεί πολύτιμη⁸⁴. Στις αναλύσεις κόστους οφέλους θα πρέπει να συμπεριληφθεί το κέρδος από τη δυνητική μείωση σταδίου πρώτο-διάγνωσης και οφέλους επιβίωσης.

Λόγω της χαμηλής επίπτωσης της νόσου, τα προσφερόμενα για εκπαίδευση περιστατικά είναι λίγα. Σε αντίθεση με την Ανατολή, όπου τα περιστατικά είναι πολλαπλάσια και η φιλοσοφία της λεμφαδενεκτομής στη χειρουργική ογκολογία ευρέως διαδεδομένη, - αποτελούσα μέρος της βασικής εκπαίδευσης των υπό εκπαίδευση χειρουργών-, τα δυτικά εκπαιδευτικά προγράμματα προσφέρουν περιορισμένες δυνατότητες εις βάθος απόκτησης εμπειρίας στη γαστρική χειρουργική η οποία μάλιστα βαίνει φθίνουσα από τότε που η καλοήθης γαστρική παθολογία (πεπτικό έλκος) αντιμετωπίζεται φαρμακευτικά (PPI). Το αυτό ισχύει και για τις δυνατότητες αντιμετώπισης των συχνών επιπλοκών της γαστρικής χειρουργικής, (αναστομωτική διαφυγή, ενδοκοιλιακό απόστημα κλπ), όπου η επιτυχής αντιμετώπιση τους υπολείπεται από αυτή στη Ανατολή όπως διεφάνη στις RCT (Dutch – UK). Στη Δύση, η γαστρική ογκολογική χειρουργική που περιλαμβάνει συστηματική λεμφαδενεκτομή πρέπει να αποτελεί ειδικό αντικείμενο μετεκπαίδευσης και να εξασκείται σε περιβάλλον τεταρτογενών κέντρων με την κατάλληλη υποδομή και αριθμό περιστατικών κατ' έτος. Είναι γνωστή πια η σχέση περιεγχειρητικής νοσηρότητας και θνητότητας με τον όγκο των περιστατικών⁸⁵ και με την υποδομή των μονάδων που τα αντιμετωπίζουν⁸⁶. Υπολογίζεται βελτίωση στη θνητότητα >50% για κέντρα που αντιμετωπίζουν >14 περιστατικά κατ'έτος συγκριτικά με κέντρα < 5/κατ' έτος⁸⁷. Η εξειδίκευση και η συγκέντρωση των περιστατικών σε κέντρα αναφοράς αποτελεί πρακτική που ήδη βρίσκεται εν εξελίξει σε διάφορες χώρες.

Αναφορικά με τη συστηματική λεμφαδενεκτομή, τεχνική με απαιτήσεις υψηλής θεωρητικής κατάρτισης και δεξιότητας εκτέλεσης, συμπληρωματικά απαιτείται για την εφαρμογή της, αντίστοιχη παθολογοανατομική υποστήριξη, διατήρηση βάσεως δεδομένων⁸⁸ και πολυπαραγοντική μετεγχειρητική κάλυψη. Στη Δύση, όπου οι πλειοψηφία των ενεργών χειρουργών αντιμετωπίζουν 1-3 περιστατικά γαστρικού καρκίνου το χρόνο, όπου σε μεγάλο ποσοστό ο μέσος χειρουργός δε γνωρίζει καν τον απαιτούμενο αριθμό λεμφαδένων για τη σταδιοποίηση ενός ασθενούς με γαστρικό καρκίνο⁸⁹, όπου ο χειρουργικός χρόνος συμπιέζεται χάριν συντόμευσης της λίστας αναμονής και του κόστους, όπου η πλειοψηφία των παθολογοανατομικών εκθέσεων δεν αναφέρονται σε λεμφαδένες και είναι λακωνικές, όπου η δυνατότητα διατήρησης βάσεων δεδομένων αποτελεί πολυτέλεια, και όπου η μετεγχειρητική υποστήριξη υπολείπεται στο μέσο νοσοκομείο της περιφέρειας, ειδικρινά τοποθετούμενοι, θα πρέπει να αποδεχθούμε, ότι ο προβληματισμός μας, δεν πρέπει να αφορά την έκταση της λεμφαδενεκτομής αλλά τη λεμφαδενεκτομή αυτή καθεαυτή. Η δημοσιευμένη μέχρι τώρα εμπειρία από τις λίγες υπάρχουσες βάσεις δεδομένων (SEER) δείχνει, ότι στην κοινότητα, η λεμφαδενεκτομή κάθε άλλο παρά συστηματική είναι, - περισσότερο ακριβής θα ήταν ό όρος τυχαία- (μόλις 32% των παρασκευασμάτων είχαν > 15 λεμφαδένες)⁹⁰. Επιπρόσθετα ακόμη και όταν έγινε προσπάθεια εφαρμογής της σε μεγάλα κέντρα, παρά τις απόπειρες ποιοτικού ελέγχου, τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά (Μελέτες MRC, Dutch) λόγω έλλειψης προπαίδειας και εμπειρίας (συστηματικά σφάλματα: non compliance, contamination). Από την άλλη, δυτικές ομάδες με ειδικό ενδιαφέρον και μετεκπαίδευση στην Ανατολή ή υπό την καθοδήγηση συναδέλφων εξ Ανατολής, εφάρμοσαν τη μέθοδο σε νοσοκομεία με κατάλληλη υποδομή και κατάφεραν να επιτύχουν πολύ καλά αποτελέσματα. Σε όλες αυτές τις δυσκολίες, επιπρόσθετα θα πρέπει να ληφθούν υπόψη η μεγαλύτερη κατά 10 έτη περίπου μέση ηλικία του υποψήφιου για επέμβαση δυτικού ασθενή με γαστρικό καρκίνο, ο διαφορετικός σωματότυπος (>BMI) του, καθώς και τα υψηλότερα ποσοστά νοσημάτων φθοράς (στεφανιαία νόσος, αναπνευστική ανεπάρκεια κλπ), όλα τα ανωτέρω γνωστοί παράγοντες με αρνητική επίδραση στην εκ της επεμβάσεως απορρέουσα θνητότητα (TRM: treatment related mortality). Αναγνωρίζεται πια ότι, πέραν της εμπειρίας και του αριθμού των περιστατικών, καθοριστική για την έκβαση ασθενών που

υποβάλλονται σε αυτής της έκτασης και βαρύτητας χειρουργική επέμβαση, εξίσου σημαντική είναι και η περιεγχειρητική υποστήριξη και δυνατότητα αντιμετώπισης επιπλοκών έχουσα άμεσα σχέση με τις νοσοκομειακές υποδομές.

Θεωρούμε ότι η στάθμιση (standardization) ασφαλούς και αναπαραγωγίμης γαστρεκτομής με **συστηματική λεμφαδενεκτομή σταδιοποίησης**, [αφαίρεση των περιγαστρικών λεμφαδένων, επίπεδο D"1+a" : μείζον, έλασσον τόξο, υποπυλωρικοί, αριστεράς γαστρικής], επί ασθενών με δυνητικά θεραπεύσιμο καρκίνο και «λογικό χειρουργικό κίνδυνο» αποτελεί ρεαλιστικό, εφικτό και επαρκή στόχο για τη Δύση. Θεωρείται ότι αυτής της έκτασης λεμφαδενεκτομή, ανταποκρίνεται στη δεξιότητα του μέσου χειρουργού, μπορεί να γίνει με ασφάλεια σε λογικό χειρουργικό χρόνο και εξασφαλίζει κατά κανόνα τον επιθυμητό για σταδιοποίηση αριθμό λεμφαδένων (15). Η εκτίμηση του «δυνητικά θεραπεύσιμου» και η στάθμιση του, είναι επίσης ζητούμενο που επιφέρει περιθώρια βελτίωσης και αλληλένδετο στόχο. Η προσπάθεια συστηματικής περιγαστρικής λεμφαδενεκτομής για το Δυτικό χειρουργό, ρεαλιστικά, πρέπει να αφορά τις περιπτώσεις τόσο πρώιμου όσο και τοπικά προχωρημένου καρκίνου (T1m,sm T2mp, T3), με αρνητική προεγχειρητική απεικόνιση για μεταστάσεις (M0), απουσία «εμφανώς» διηθημένων λεμφαδένων, (πέραν του D1+a), και αρνητική διεγχειρητική κυτταρολογική εκπλύματος περιτοναϊκής κοιλότητας που πρέπει να ενσωματωθεί στην καθ' ημέρα πράξη⁹¹. Η διεγχειρητική εκτίμηση του βάθους διήθησης αλλά και των λεμφαδένων μακροσκοπικά και ψηλαφητικά αποτελεί μέθοδο που με κατάλληλη εκπαίδευση και συσσώρευση εμπειρίας μπορεί να αποδειχθεί εντυπωσιακά ακριβής και πολύτιμη για την εκτίμηση του «δυνητικά θεραπεύσιμου»⁹². Η συνεργασία με ευαισθητοποιημένο παθολογοανατόμο και η συστηματική καταγραφή των δεδομένων (data base), αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της προσπάθειας αυτής για να μπορεί να σταθμιστεί και να ελεγχθεί ποιοτικά. Πιο εκτεταμένες λεμφαδενεκτομές πρέπει να εκτελούνται μόνο στα πλαίσια εγκεκριμένων κλινικών μελετών από χειρουργούς με συσσωρευμένη εμπειρία.

Αναφορικά με τους συναδέλφους εξ Ανατολής, που πρέπει να τιμηθούν για την πρωτοποριακή, επίπονη και συστηματική τους προσπάθεια, που είχε ως αποτέλεσμα την εντυπωσιακή βελτίωση της επιβίωσης, (τόσο συνολικά όσο και κατά στάδιο), ήρθε ο καιρός να περιοριστούν στις εκτομές D2 επίπεδου, αφού αξιόπιστα πια δεδομένα (JCOG 9501) δεν υποστηρίζουν όφελος από πιο εκτεταμένες εκτομές.

VI. Μελλοντικές προοπτικές (Future perspectives)

Ρεαλιστικές μελλοντικές προτεραιότητες στη Δύση είναι ⁹³: α) η επικέντρωση στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου με την εφαρμογή αντίστοιχων πολιτικών (ανοικτή πρόσβαση σε ενδοσκόπηση), την ευαισθητοποίηση του κοινού και την εκπαίδευση ειδικοτήτων διαλογής (παθολόγοι, γαστρεντερολόγοι) σε εξελιγμένες τεχνολογίες (υψηλής ανάλυσης ενδοσκόπηση, χρωμοενδοσκόπηση), β) η ενίσχυση προγραμμάτων μετεκπαίδευσης ειδικού ενδιαφέροντος στην γαστρική ογκολογική χειρουργική ⁹⁴, γ) η συγκέντρωση των περιστατικών σε κέντρα αναφοράς, τεταρτογενή, με κατάλληλες υποδομές περιεγχειρητικής υποστήριξης, δ) η στάθμιση ασφαλούς γαστρεκτομής με ποιοτικά ελεγχόμενη και καταγραφόμενη (data base) συστηματική λεμφαδενεκτομή περιγαστρικών λεμφαδένων και αριστεράς γαστρικής σε δυνητικά θεραπεύσιμο γαστρικό καρκίνο, και ε) η βελτίωση προ και διεγχειρητικής εκτίμησης των «δυνητικά θεραπεύσιμων» περιστατικών.

Στα πλαίσια της προσπάθειας στάθμισης της συστηματικής λεμφαδενεκτομής στη Δύση, πρόσφατες δημοσιεύσεις ⁹⁵, ενθουσιωδώς υποστηρίζουν τη χρήση του προγράμματος Maugyama που περιγράφηκε σε προηγούμενη ενότητα. Για το Δυτικό χειρουργό, το πρόγραμμα Maugyama, θεωρητικά τουλάχιστο, σηματοδοτεί μια νέα περίοδο καθιστώντας τη συστηματική λεμφαδενεκτομή πιο προσιτή αναφορικά με τον ορισμό της αλλά και την κατανόηση της, αποκαθιστώντας συνάμα ένα αδιαμφισβήτητο αντικειμενικό ποσοτικό κριτήριο ελέγχου της (MI). Παρά ταύτα, η αντικατάσταση της λεμφαδενεκτομής D φιλοσοφίας, (που δεν μπόρεσε ουσιαστικά ποτέ να καταχτηθεί και να διαδοθεί ευρέως), με τη χειρουργική φιλοσοφίας χαμηλού MI δεν αποτελεί απλό εγχείρημα και ίσως και μη ρεαλιστικό. Προϋποθέτει την προ ή διεγχειρητική εκτίμηση του βάθους διήθησης (αποτελεί μια από τις επτά παραμέτρους), την εξοικείωση με το πρόγραμμα, τη διαθεσιμότητα υπολογιστών πριν ή κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και κατά κύριο λόγο θεωρητική κατάρτιση και εμπειρία ίδια με αυτή της λεμφαδενεκτομής D φιλοσοφίας. Κατά συνέπεια η στάθμιση της και η αφομοίωση της από το μέσο δυτικό χειρουργό δεν είναι καθόλου αυτονόητη. Ο δείκτης όμως Maugyama σαφώς και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί εκ των υστέρων για την ανάλυση βάσεων δεδομένων κατά την προσπάθεια στάθμισης της ανωτέρω περιγραφείσας περιγαστρικής λεμφαδενεκτομής (σταδιοποίησης).

Ο Δυτικός χειρουργός πρέπει να συμφιλιωθεί με τους περιορισμούς που αναλυτικά περιγράφηκαν

και απορρέουν από την επιδημιολογία της νόσου, τα γενικότερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού πασχόντων (π.χ. παχυσαρκία, στεφανιαία νόσος), τις διαφορετικές προτεραιότητες του συστήματος υγείας που εργάζεται αλλά και από την ατελή εκπαίδευση και εμπειρία του στο είδος αυτό της χειρουργικής και να αποδεχθεί ότι η θεραπεία του γαστρικού καρκίνου, υπό αυτές τις συνθήκες, είναι πολυπαραγοντική και τμήμα αυτής είναι και η χειρουργική επέμβαση. Η προσπάθεια εκτεταμένων λεμφαδενεκτομών κατά τα Ιαπωνικά πρότυπα έχει αποδειχθεί ότι δεν μπορεί να αφομοιωθεί από τη Δυτική χειρουργική και επομένως δεν έχει νόημα ο προγραμματισμός νέων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών με αυτό το αντικείμενο. Προτεραιότητα υπό αυτή την έννοια έχει ο σχεδιασμός μελετών αναφορικά με συμπληρωματικές θεραπείες (προ ή μετεγχειρητικά), οι οποίες θα καλύψουν θεωρητικά το απωλεσθέν δυνητικό όφελος από τη μη εφαρμογή της «ιδανικής λεμφαδενεκτομής» ⁹⁶. Την προσέγγιση αυτή δικαιολογούν και τα αποτελέσματα από τη γνωστή πολυκεντρική μελέτη που καθιέρωσε στις ΗΠΑ τη συμπληρωματική χημειοακτινοθεραπεία στο γαστρικό καρκίνο (Intergroup 0106 study) ^{97,98}.

Ο εξ Ανατολών χειρουργός μπορεί πια ήσυχος να μην αγωνιά για την εκτέλεση υπερ-εκτεταμένων λεμφαδενεκτομών, και να περιοριστεί στις D2 εκτομές σε ασθενείς τοπικά προχωρημένου δυνητικά θεραπεύσιμου καρκίνου. Επιπρόσθετα, ο μεγάλος διαθέσιμος αριθμός περιστατικών με πρώιμο γαστρικό καρκίνο δημιουργεί τις προϋποθέσεις για τον περαιτέρω περιορισμό και την εξατομίκευση της συνιστώσας της λεμφαδενεκτομής (λεμφαδένας φρουρός), και την ανάπτυξη ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών (Ενδοσκοπική βλεννογονεκτομή, λαπαροσκοπική χειρουργική, επεμβάσεις «σεβασμού φυσιολογίας» - function preserving techniques). Τέλος μελλοντικό ρεαλιστικό στόχο αποτελεί και η διενέργεια προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών αναφορικά με συμπληρωματικές θεραπείες που θα έρθουν να συμπληρώσουν το κενό για τα στάδια που αποδεδειγμένα πια (JCOG 9501) δεν μπορεί να καλύψει η ευρέως εφαρμοζόμενη D2 συστηματική λεμφαδενεκτομή στην Ανατολή. Την προσέγγιση αυτή δικαιολογούν και τα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν πρόσφατα (ACTS-CC study) και αποδεικνύουν όφελος από τη συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε D2 γαστρεκτομηθέντες στην Ιαπωνία ^{82,99,100}.

Εν κατακλείδι η περίοδος όπου η θεραπεία του γαστρικού καρκίνου ήταν αποκλειστικά χειρουργική και η έκταση της συστηματικής λεμφαδενεκτομής το κύριο πεδίο διχογνωμίας, φαίνεται να δίνει τη θέση

της σε μια νέα εποχή όπου η χειρουργική επαναπροσδιορίζεται στα πλαίσια ενός πολυπαραγοντικού θεραπευτικού πρωτοκόλλου. Είναι βέβαιο ότι την επόμενη δεκαετία, η διχογνωμία περί εκτάσεως συστηματικής λεμφαδεκτομής θα έχει πια ιστορικό ενδιαφέρον όπως και οι ριζικές επεμβάσεις του καρκίνου του μαστού που διενεργούνταν στο παρελθόν. Η παράλληλη πρόοδος στον τομέα της μοριακής ανάλυσης του γονιδιώματος θα αλλάξει άρδην και τον υπό εξέλιξη πολυπαραγοντικό θεραπευτικό αλγόριθμο προσδίδοντας σε αυτόν και το στοιχείο της εξατομίκευσης για κάθε ασθενή.

SUMMARY

SYSTEMATIC LYMPHADENECTOMY IN GASTRIC CANCER

DOURIDAS G., PIERRAKAKIS ST.

In the absence of solid evidence supporting effective non surgical therapeutic modalities, surgery remains the corn stone of therapy in gastric cancer. The possible risks and benefits of systematic lymphadenectomy should both be considered unproven in western communities. D2 dissection carries increased mortality risks associated with spleen and pancreas resection, and probably with inexperience and low case volumes. Randomized studies show no evidence of overall survival benefit, but possible benefit in T3+ tumors. These results may be confounded by surgical learning curves and poor surgeon compliance. Non-randomized comparisons suggest a possible survival benefit for D2 in intermediate UICC stages. Observational studies show high five-year survival and low operative mortality after D2 dissection in experienced units, and poor results after D1 dissection in non-specialist units in the western world. Training and compliance problems are important but realistic drawbacks while attempting lymphadenectomy. Perhaps a combination of Phase III evidence today may satisfy everyone for the time being. General surgeons in the West may remain content with staging lymphadenectomy because it is safer; and, after all, there is only one set of evidence supporting D2 dissection. Surgery in this case obviously must be regarded as a component of a multimodal treatment strategy. On the other hand, advocates of D2 dissection in the East can feel more comfortable because, at last, there is one set of Phase III evidence to justify their surgery, and there is one other piece of evidence that a greater effort is not necessary. All available evidence converges to the determinant prognostic role of locoregional control.

Multimodal ways to achieve this control seems to be a realistic-to-expect progress in the near future which will redefine the role of lymphadenectomy in gastric-cancer-treatment-algorithm.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sir Berkeley Moynihan: Cancer of the stomach. *Practitioner*, 1928, 121, 137-148.
2. *Addresses on surgical subjects*. London, 1928.
3. Wangenstein OH et al. History of gastric surgery; Glimpses into its early and more recent past, in Nyhus LM, Wastell C (eds): *Surgery of the stomach and duodenum*, ed 4. Boston, LittleBrown, 1986, p8.
4. Inoue Y: Lymphatic system of the stomach, duodenum, pancreas and diaphragm. *Jpn J Anat* 1936;35-117.
5. McNeer G. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for cure of cancer of the stomach. *Ann Surg* 1951;134:2-7.
6. McNeer G, Sunderland DA. A more through operation for gastric cancer: anatomical basis and description of technique. *Cancer* 1951; 4: 957-967.
7. Sunderland DA, McNeer G. The lymphatic spread of gastric cancer. *Cancer* 1953;6: 987-996.
8. Kajitani T. Systematic lymph node dissection for gastric cancer. *Jpn J Surg* 1952; 54:464-465 (in Japanese).
9. Jinnai D. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *Geka shinryo* 1961;3:556-562 (in Japanese).
10. McNeer G., Bowden L., Booher R.J. and McPeak C.J. Elective total gastrectomy for cancer of the stomach; end results. *Ann Surg* 1974;108:252-256.
11. Imamura Y, Yoshimi I. Comparison of cancer mortality (stomach cancer) in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO mortality database (1960-2000). *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35:103-105.
12. Japanese Research Society for gastric cancer: the general rules for gastric cancer study. *Jpn J Surg* 1981;16:121-123.
13. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Treatment results of gastric carcinoma in Japan, 39th Report of Nationwide Registry in 1979-82. Tokyo, National Cancer Center Press, 1995
14. Sasako M: Role of surgery in multidisciplinary treatment for solid cancers. *Int J Clin Oncol* 2004;9:346-351.
15. Sasako M: Principles of surgical treatment for curable gastric cancer. *J Clin Oncol* 2003;23s(December 1 supplement):274-275
16. Yasuyuki Seto, Shouji Shimoyama, Jouji Kitayama, Kenichi Mafune, Michio Kaminishi, Takashi Aikou, Kuniyoshi Arai, Keiichi Ohta, Atsushi Nashimoto, Ichiro Honda, Hisakazu Yamagishi, and Yoshitaka Yamamura: Lymph node metastasis and preoperative diagnosis of depth of invasion in early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2001; 4: 34-38.
17. Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study [see comments]. *Ann Surg* 1998; 228(4):449-61.
18. Tsujitani S, Oka S, Saito H, Kondo A, Ikeguchi M, Maeta M, et al. Less invasive surgery for early gastric cancer based on the low probability of lymph node metastasis. *Surgery* 1999;125:148-54.
19. Deki H, Sato T. An anatomic study of the peripancreatic lymphatics. *Surg Radiol Anat* 1988;10:121-135.
20. Sawai K, Takahashi S, Kato G, Takenaka A, Tokuda H. Endoscopic injection of activated carbon particle (CH44) for extended radical lymphadenectomy of gastric cancer. *Jpn J Gastroenter Surg* 1989;18:912-917.
21. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. *World J Surg* 1995;11:418-425.
22. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition - Gastric Cancer 1998, Dec;1(1):10-24.
23. Japanese Gastric Cancer Association. Gastric cancer treatment guideline, 2nd edn. Kanehara, Tokyo, 2004
24. McCulloch P. Gastric Cancer. *Br Med J* 1992;304:1372-1373.
25. Siewert JR, Kelsen D, Maruyama K. Gastric Cancer Diagnosis and Treatment—an Interactive Training Program New York, Springer Electronic Media 2000.
26. Bollschweiler E, Boettcher K, Hoelscher AH. Preoperative

- assessment of lymph node metastases in patients with gastric cancer: evaluation of the Maruyama computer program. *Br J Surg* 1992;79:156.
26. Guadagni S, de Manzoni G, Catarci M. Evaluation of the Maruyama computer program accuracy for preoperative estimation of lymph node metastases from gastric cancer. *World J Surg*. 2000;24:1550.
 27. Kampschoer GH, Maruyama K, van de Velde CJ. Computer analysis in making preoperative decisions: a rational approach to lymph node dissection in gastric cancer patients. *Br J Surg* 1989;76:905.
 28. Peeters K.C.M.J., Hundahl S.A., Klein Kranenbarg E., Hartgrink H., van de Velde C.J.H.: Low Maruyama Index Surgery for Gastric Cancer: Blinded Reanalysis of the Dutch D1-D2 Trial. *World J Surg* 2005;29:1576–1584.
 29. Karpeh MS, Leon L, Klimstra D, et al. Lymph node staging in gastric cancer: is location more important than number? An analysis of 1,038 patients. *Ann Surg* 2000; 232: 362–71.
 30. UICC/International Union against Cancer. TNM classification of malignant tumors, 6th edn. Wiley-Liss, New York, 2002.
 31. Lee HK, Yang HK, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg* 2001; 88(10):1408–12.
 32. Bouvier AM, Haas O, Piard F, Roignot P, Bonithon-Kopp C, Faivre J. How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study. *Cancer* 2002; 94(11):2862–2866.
 33. Schwarz R.E., and Smith D.D. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):317–328.
 34. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program: public use data (1973–2002). 2005 [accessed April 2005]; Available from: <http://www.seer.cancer.gov>.
 35. Dhar DK, Kubota H, Tachibana M. Body mass index determines the success of lymph node dissection and predicts the outcome of gastric carcinoma patients. *Oncol* 2000; 59(1):18–23.
 36. Candela FC, Urmacher C, Brennan MF. Comparison of the conventional method of lymph node staging with a comprehensive fat-clearing method for gastric adenocarcinoma. *Cancer* 1990; 66:1828–32.
 37. Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Ethnic survival differences after gastrectomy for gastric cancer are better explained by factors specific for disease location and individual patient comorbidity. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28(3):214–9.
 38. Hermanek P, Hutter P, Sobin L, Wittekind K. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer* 1999;86:2668–2674.
 39. Pantel K. Micrometastasis. In: Schwab M (ed) *Encyclopedic reference of cancer*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 2001: pp 567–571.
 40. Fukagawa T, Sasako M, Mann GB, Sano T, Katai H, Maruyama K, Nakanishi Y, Shimoda T. Immunohistochemically detected micrometastases of the lymph nodes in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2001;92:753–760.
 41. Horstmann O., Laszlo Z., Peter Z., Markus M., Werner C., Becker H. Significance of isolated tumor cells in lymph nodes among gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:733–740.
 42. Choi HJ, Kim YK, Kim YH, Kim SS, Hong SH. Co-occurrence and prognostic implications of micrometastases in lymph nodes from patients with submucosal gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:13–19.
 43. Harrison LE, Choe JK, Goldstein M, Meridian A, Kim SH, Clarke K. Prognostic significance of immunohistochemical micrometastases in node negative gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2000;73:153–157.
 44. Lee E, Chae Y, Kim I, Choi J, Yeom B, Leong A. Prognostic relevance of immunohistochemically detected lymph node micrometastasis in patients with gastric carcinoma. *Cancer* 2002;94:2867–2873.
 45. Morgagni P, Paragoni L, Scarpi E, Zattini PS, Zaccaroni A, Morgagni D, Bazzocchi F. Lymph node micrometastases in early gastric cancer and their impact on prognosis. *World J Surg* 2003;27:558–561.
 46. Kitagawa Y., Kitano S., Kubota T., Kumai K., Otani Y., Saikawa Y., Yoshida M., and Kitajima M. Minimally invasive surgery for gastric cancer – toward a confluence of two major streams: a review. *Gastric Cancer* 2005;8:103–110.
 47. Iddings M.D., Bilchik A. Gastric carcinoma: Applying the sentinel node paradigm to improve the understanding of metastatic patterns and the role of selective lymphadenectomy. *Ann Surg Oncol* 2007;14(9):2432–2434.
 48. Isozaki H, Kimura T, Tanaka N, Satoh K, Matsumoto S, Ninomiya M, et al. An assessment of the feasibility of sentinel lymph node-guided surgery for gastric cancer. *Gastric Cancer* 2004;7:149–53.
 49. Yasuda S, Shimada H, Ogoshi K, Tanaka H, Kise Y, Kenmochi T, et al. Preliminary study for sentinel lymph node identification with Tc-99m tin colloid in patients with esophageal or gastric cancer. *Tokai J Exp Clin Med* 2001;26(1):15–8.
 50. Kitagawa Y, Fujii H, Mukai M, Kubota T, Otani Y, Kitajima M. Radio-guided sentinel node detection for gastric cancer. *Br J Surg* 2002;89(5):604–8.
 51. Hayashi H, Ochiai T, Mori M, Karube T, Suzuki T, Gunji Y, et al. Sentinel lymph node mapping for gastric cancer using a dual procedure with dye- and gamma probe-guided techniques. *J Am Coll Surg* 2003;196(1):68–74.
 52. Smith DD, Schwarz RR, Schwarz RE. Impact of total lymph node count on staging and survival after gastrectomy for gastric cancer: data from a large US-population database. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7114–24.
 53. Schwarz R.E., Smith D.D. Clinical impact of lymphadenectomy extent in resectable gastric cancer of advanced stage. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):317–328.
 54. Peeters KC, Kattan MW, Hartgrink HH. Validation of a nomogram for predicting disease-specific survival after an R0 resection for gastric carcinoma. *Cancer* 2005;103(4):702–7.
 55. Hartgrink HH, van de Velde CJ. Status of extended lymph node dissection: locoregional control is the only way to survive gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90(3):153–65.
 56. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Okajima K. Effectiveness of systematic lymph node dissection in gastric cancer surgery. In Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E, eds. *Gastric Cancer*. Berlin, Springer, 1993, pp.293–305.
 57. Japanese Research Society for Gastric Cancer. Treatment results of gastric carcinoma in Japan, 39th Report of Nationwide Registry in 1979–82. Tokyo, National Cancer Center Press, 1995.
 58. Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR. 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* 2000;88(4):921–32.
 59. McCulloch P, Nita ME, Kazi H, Gama-Rodrigues J: Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach (Review). *The Cochrane Library* 2007, Issue 1.<http://www.thecochranelibrary.com>
 60. Pacelli F, Doglietto GB, Bellantone R, Alfieri S, Sgadari A, Crucitti F. Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *Br J Surg* 1993;80:1153–1156.
 61. Siewert JR, Bottcher K, Roder J, Busch R, Hermanek P, Meyer H-J. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993;80:1015–1018.
 62. Inberg MV, Heinonen R, Rantakokko V, Viikari SJ. Surgical treatment of gastric carcinoma: a regional study of 2590 patients over a 27 year period. *Arch Surg* 1975;110: 703–707.
 63. McCulloch P. Should general surgeons treat gastric cancer? An audit of practice and results 1980–1985. *Br J Surg* 1994;81:417–420.
 64. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, Soldati T, Danese F, Calvo F. Morbidity and mortality after D2 gastrectomy for gastric cancer: results of the Italian Gastric Cancer Study Group prospective multicentre surgical study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1490–1493.
 65. Lisborg P, Jatzko G, Horn M, Neumann HJ, Muller M, Stettner H et al. Radical surgery (R2 resection) for gastric cancer. A multivariate analysis *Scand J Gastroenterol* 1994;29: 1024–1028.
 66. de Almeida JCM, Bettencourt A, Costa CS, de Almeida JMM. Curative surgery for gastric cancer: study of 166 consecutive patients. *World J Surg* 1994;18:889–895.
 67. Llanos O, Guzman S, Pimentel F, Ibanez L, Duarte I. Results of surgical treatment of gastric cancer. *Dig Surg* 1999;16:385–388.
 68. Roukos DH, Lorenz M, Encke A. Evidence of survival benefit of extended lymphadenectomy in western patients with gastric cancer based on a new concept: A prospective long term follow up study. *Surgery* 1998;123:573–578.

69. Arak A, Kull K. Factors influencing survival of patients after radical surgery for gastric cancer. A regional study of 406 patients over a 10 year period. *Acta Oncologica* 1994;33: 913–920.
70. Kodera Y, Yonemura Y, Schimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K *et al.* Lack of benefit of combined pancreaticosplenectomy in D2 resection for proximal-third gastric carcinoma. *World J Surg* 1997;21:622–628.
71. Lee WJ, Lee WC, Houg SJ, Shun CT, Houg RL, Lee PH, *et al.* Survival after resection of gastric cancer and prognostic relevance of systematic lymph node dissection: twenty years experience in Taiwan. *World J Surg* 1996; 20: 725–732.
72. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, Craven J, Bancewicz J, Joypaul V *et al.* Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet* 1996;347:995–999.
73. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, Sasako M, Welvaart K, Plukker JTM *et al.* Randomized comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet* 1995;345:745–748.
74. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V *et al.* Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer surgery: long term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer* 2000;79:1522–1530.
75. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJH. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999;340:908–958.
76. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I *et al.* Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004;22:2069–2077.
77. Peeters KCMJ, Hundahl SA, Kranenbarg EK, Hartgrink H, van de Velde CJH. “Low-Maruyama-Index” surgery for gastric cancer – a blinded re-analysis of the Dutch D1-D2 Trial. *World J Surg* 2005;29:1576–84.
78. Scott A, Hundahl SA, Koen C.M.J. Peeters, E. Kranenbarg K, Hartgrink H, and van de Velde CJH : Improved regional control and survival with “low Maruyama Index” surgery in gastric cancer: autopsy findings from the Dutch D1-D2 Trial. *Gastric Cancer* 2007;10:84–86.
79. Chew-Wun Wu, Chao A Hsiung, Su-Shun Lo, Mao-Chin Hsieh, Jen-Hao Chen, Anna Fen-Yau Li, Wing-Yiu Lui, Jacqueline Whang-Peng : Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006;7:309–15.
80. Roggin KK and Posner MC: D3 or not D3...that is not the question. *Lancet Oncol* 7 2006 ;7:279–280.
81. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Naashimoto A, Kurita A, Hiratuska M, *et al.* Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy – Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004;22:2759–61.
82. Kodera Y: The beginning of a new era: East meets West more comfortably regarding lymphadenectomy for gastric cancer – Japan will finally drop the surgery-alone arm in its pursuit of a multimodal treatment strategy. *Gastric Cancer* 2007;10:69–74.
83. Baxter NN, Tuttle TM. Inadequacy of lymph node staging in gastric cancer patients: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2005;12(12):981–7.
84. Gotoda T. Endoscopic diagnosis and treatment for early gastric cancer. *Cancer* 2004; Rev2:17–37.
85. Meyer HJ. The influence of caseload and the extent of resection on the quality of treatment outcome in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:595–604.
86. Damhuis RA, Meurs CJ, Dijkhuis CM, Stassen LP, Wiggers T. Hospital volume and post-operative mortality after resection for gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2002;28:401–405.
87. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002; 346:1128–1137.
88. North American Association of Central Cancer Registries. Standards for cancer registries. In Hultstrom D, ed. Required Status Table, vol. II, version 10, Chap. IX. Springfield, IL: NAACCR, 2002, pp 107–118.
89. Helyer LK, O'Brien C, Coburn NG, and Swallow CJ. Surgeons' knowledge of quality indicators for gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2007;10:205–214.
90. Coburn NG, Swallow CJ, Kiss A, Law C. Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer* 2006;107:2143–51.
91. Bentrem D, Wilton A, Mazumdar M, Brennan M, Coit D. The value of peritoneal cytology as a preoperative predictor in patients with gastric carcinoma undergoing a curative resection. *Ann Surg Oncol* 2005;12:347–53.
92. De Gara C, Hanson J, Hamilton S. A population based study of tumor-nodes relationship resection margins, and surgeon volume on gastric cancer survival. *Am J Surg* 2003;186:23–7.
93. Hundahl SA, Wanebo HJ. Changing gastric cancer treatment in the United States and the pursuit of quality. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31:605–15.
94. Callahan MA, Christos PJ, Gold HT, Mushlin AI, Daly JM. Influence of surgical subspecialty training on in-hospital mortality for gastrectomy and colectomy patients. *Ann Surg* 2003;238: 629–36.
95. Harold O. Douglass, Scott A. Hundahl, John S. Macdonald, Vijay P. Realistic approach. Gastric Cancer: D2 Dissection or Low Maruyama Index-Based Surgery a Debate. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16:133–155.
96. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11–20.
97. Macdonald JS, Smalley SE, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, *et al.* Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:723–30.
98. Hundahl SA, Macdonald JS, Benedetti J, Fitzsimmons T, Southwest Oncology Group, Gastric Intergroup. Surgical treatment variation in a prospective, randomized trial of chemotherapy in gastric cancer: the effect of undertreatment. *Ann Surg Oncol* 2002;9:278–86.
99. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, Sugimachi K, Mitachi Y, Taguchi T. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 (1 M tegafur-0.4 M gimestat-1 M otastat potassium) in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1715–20.
100. Tsuburaya A, Sakamoto J, Morita S, Kodera Y, Kobayashi M, Miyashita Y, *et al.* A randomized phase III trial of postoperative adjuvant oral fluoropyrimidine versus sequential paclitaxel/oral fluoropyrimidine; and UFT versus S-1 for T3/T4 gastric carcinoma: the Stomach Cancer Adjuvant Multi-institutional Trial Group (SAMIT) trial. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35: 672–5.

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΗΣ ΣΥΝΕΧΕΙΑΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΟΛΙΚΗ ΓΑΣΤΡΕΚΤΟΜΗ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΔΡ ΑΝΤΩΝΙΟΣ-ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ Κ. ΤΕΝΤΕΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ίσης σημασίας με τη δυνητικά θεραπευτική γαστρεκτομή για καρκίνο, είναι η μέθοδος αποκατάστασης της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα, ιδιαίτερα μετά από ολική γαστρεκτομή. Τα μεταγευματικά σύνδρομα, που συχνά συνοδεύουν την ολική γαστρεκτομή ευθύνονται για την κακή ποιότητα ζωής των ασθενών. Όλες οι μέθοδοι αποκατάστασης της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα βασίζονται σε δύο μηχανικές λογικές. Η μία αφορά τη διατήρηση της συνέχειας της δωδεκαδακτυλικής οδού και η άλλη την παράκαμψή της, με τη μέθοδο Roux-en-Y. Σημαντικό βήμα των τεχνικών αποτελεί η δημιουργία νεοστόμαχου, η οποία φαίνεται να ωφελεί τους ασθενείς στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο. Ωστόσο, μετά μακρά παρακολούθηση, οι ασθενείς με νεοστόμαχο έχουν την ίδια ποιότητα ζωής με εκείνους, στους οποίους δεν έχει κατασκευασθεί. Οι προοπτικές μελέτες δείχνουν ότι καμία από τις δύο λογικές δεν ωφελεί περισσότερο τους ασθενείς, διότι η θνητότητα, η νοσηρότητα και τα μεταγευματικά σύνδρομα έχουν την ίδια συχνότητα, είτε με τη μέθοδο της διατήρησης, είτε με τη μέθοδο της παράκαμψης της δωδεκαδακτυλικής οδού.

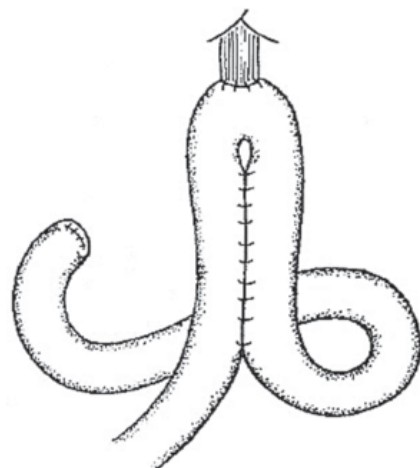
Λέξεις κλειδιά: ολική γαστρεκτομή, τεχνική αποκατάστασης, Roux-n-Y, παράκαμψη

Key words: total gastrectomy, reconstruction techniques, Roux-n-Y, by pass

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου, πρωταρχικής σημασίας είναι η ριζική εκτομή του όγκου (R₀), η οποία επιτυγχάνεται με τον εκτεταμένο λεμφαδενικό καθαρισμό τύπου D₂. Ωστόσο, ίσης σημασίας είναι η επιλογή της μεθόδου αποκατάστασης της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα, με σκοπό τη μείωση στο ελάχιστο των απώτερων μετά γαστρεκτομή συνδρόμων, τα οποία εξαιτίας της ταλαιπωρίας που δημιουργούν στον ασθενή, ευθύνονται για την κακή ποιότητα ζωής. Η έρευνα για την καλύτερη μέθοδο αποκατάστασης, χρονολογείται από το 1887, όταν ο Schlatter διενήργησε την πρώτη στον κόσμο ολική γαστρεκτομή, σε ασθενή με καρκίνο του στομάχου ^{1, 2, 3}.

Τα απώτερα σύνδρομα μετά από ολική γαστρεκτομή χαρακτηρίστηκαν με τον όρο «αγαστρική δυστροφία»⁴, ο οποίος σπανίως χρησιμοποιείται σήμερα.



Εικόνα 1: απλή οισοφαγονηστιδική αναστόμωση μετά ολική γαστρεκτομή και εντερο-εντερο-αναστόμωση κατά Braun

Δ/ση αλληλογραφίας:

Αντώνιος-Απόστολος Κ. Τέντες
Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής
Γ. Ν. Διδυμοτείχου

Κων/πόλεως 1

Διδυμότειχο, 68300

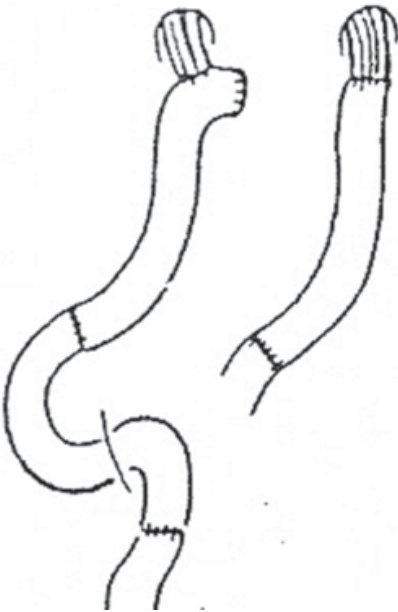
Τηλ: 25530/44258 Fax: 25530/25652

e-mail: atentes@did-hosp.gr

Αντ' αυτού προτιμάται η χρήση των όρων αλκαλική οισοφαγίτιδα, απώλεια βάρους, αίσθημα επιγαστρικού φόρτου, σύνδρομο dumping κλπ, που αποτελούν τα μετά γαστρεκτομή σύνδρομα.

Έχει αποδειχθεί ότι, η δίοδος των τροφών είναι εφικτή ακόμη και με μία απλή οισοφαγονηστιδική αναστόμωση (εικόνα 1). Ωστόσο, όλα τα προαναφερθέντα σύνδρομα, συμβάλλουν στην ανεπαρκή λήψη θερμιδικών υποστρωμάτων και στην αδυναμία ανάκτησης του σωματικού βάρους.

Σημαντικό βήμα στον καλύτερο τρόπο ανακατασκευής της συνέχειας του πεπτικού, αποτελεί η κατασκευή υποκατάστατου του στομάχου. Μέχρι σήμερα, έχουν περιγραφεί δεκάδες μέθοδοι, αλλά όλες βασίζονται σε δύο μηχανικές λογικές. Η μία αφορά την επανασύνδεση του οισοφάγου με το δωδεκαδάκτυλο^{1, 2, 3, 5} (εικόνα 2) και η δεύτερη, την παράκαμψη του δωδεκαδάκτυλου, με την τεχνική Roux-en-Y^{5, 6} (εικόνα 3).



Εικόνα 2: παρεμβολή έλικας νήστιδας μεταξύ οισοφάγου και δωδεκαδακτύλου μετά ολική γαστρεκτομή (αριστερά κατά Roux-en-Y, δεξιά κατά συνέχεια)

Επί πολλά χρόνια υπήρχε η πίστη, ότι η εκτομή του στομάχου είχε ως συνέπεια την υποθρεψία και την απώλεια του σωματικού βάρους⁷. Έτσι, το 1922, χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά έλικα της νήστιδας, ως «νεοστόμαχος» (εικόνα 4), ενώ στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκε το αριστερό κόλον⁸ και κατόπιν το δεξιό⁹, που υποτίθεται ότι θα λειτουργούσαν ανταναγωγικά. Όμως, σήμερα, το μοναδικό όργανο

που χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο του στομάχου, είναι η νήστιδα.



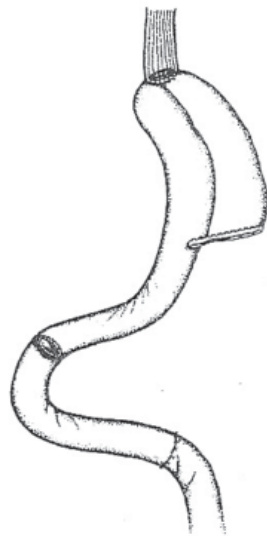
Εικόνα 3: οισοφαγονηστιδική αναστόμωση κατά Roux-en-Y

ΜΕΘΟΔΟΙ ΠΑΡΑΚΑΜΨΗΣ ΤΗΣ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΙΚΗΣ ΟΔΟΥ

Η πρώτη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη, στην οποία συγκρίθηκε η απλή οισοφαγονηστιδική αναστόμωση με εντερο-εντερο-αναστόμωση κατά Braun με την Hunt-Lawrence-Rodino άρχισε το 1976¹⁰ (επίπεδο αξιοπιστίας Ib). Από τότε, γίνεται προσπάθεια μελέτης των δυνατοτήτων, που είναι δυνατό να προκύψουν από την κατασκευή νεοστομάχου με έλικα νήστιδας. Η κατασκευή νεοστομάχου, με διάφορους εναλλακτικούς τρόπους, έχει μελετηθεί σε 14 προοπτικές μελέτες¹¹, από τις οποίες προέκυψε ότι ο χειρουργικός χρόνος δεν επιμηκύνεται σημαντικά^{11, 12, 13, 14} (επίπεδο αξιοπιστίας Ia). Η θνητότητα κυμαίνεται από 0-22%, αλλά στα εξειδικευμένα κέντρα είναι πολύ χαμηλή. Η νοσηρότητα έχει, επίσης, μεγάλες διακυμάνσεις (0-65%), αλλά αντανακλά τις διαφορές ως προς τον ορισμό και την τεκμηρίωση των επιπλοκών. Η κατασκευή νεοστομάχου επιτρέπει νωρίς την λήψη μεγάλων γευμάτων^{4, 10, 14, 15, 16} (επίπεδο αξιοπιστίας Ia), που συχνά φθάνει τα προεγχειρητικά επίπεδα^{4, 15, 16}. Μετά μακρά παρακολούθηση, ανεξάρτητα από τον

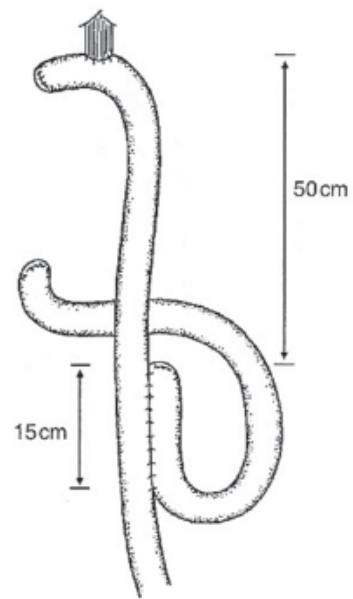
τύπο της ανακατασκευής της συνέχειας του πεπτικού, οι διαφορές μεταξύ νεοστομάχου και απλής οισοφαγονησιδικής αναστόμωσης ελαχιστοποιούνται^{14, 16, 17} (επίπεδο αξιοπιστίας Ia). Κατά συνέπεια, η κατασκευή νεοστομάχου φαίνεται να ωφελεί τους ασθενείς στην πρώιμη μετεγχειρητική περίοδο, αλλά στην συνέχεια δεν διαφέρει από αυτήν, της απλής οισοφαγονησιδικής αναστόμωσης, εις ότι αφορά την λήψη τροφής.

Ανεξάρτητα από την κατασκευή νεοστομάχου, όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ολική γαστρεκτομή και ανακατασκευή κατά Roux-en-Y, χάνουν σωματικό βάρος τους πρώτους 3-6 μήνες μετά την επέμβαση, που πολλές φορές είναι μεγαλύτερο του 10% του προεγχειρητικού τους βάρους¹⁸. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε απλή οισοφαγονησιδική αναστόμωση, χάνουν περισσότερο βάρος^{10, 19}. Σε γενικές γραμμές, οι διαφορές, που αναφέρονται στην απώλεια βάρους, δεν είναι σημαντικές^{12, 14, 15} (επίπεδο αξιοπιστίας Ia). Η κατασκευή νεοστομάχου φαίνεται ότι βελτιώνει τη λήψη τροφής, τους πρώτους μήνες μετά την επέμβαση, αλλά μετά μακρά παρακολούθηση, δεν υπάρχουν διαφορές, σε σχέση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανακατασκευή με απλή οισοφαγονησιδική αναστόμωση (επίπεδο αξιοπιστίας Ia). Μελέτες με ραδιοσημασμένες τροφές έχουν αποδείξει ότι η κένωση του ανωτέρου γαστρεντερικού σωλήνα είναι ταχύτερη, όταν η ανακατασκευή γίνεται με απλή οισοφαγονησιδική αναστόμωση^{15, 18, 19, 20} (επίπεδο αξιοπιστίας IIb).



Εικόνα 4: κατασκευή νεοστομάχου και παρεμβολή έλικας νήστιδας μεταξύ οισοφάγου και δωδεκαδακτύλου

Η συχνότητα του συνδρόμου dumping κυμαίνεται από 0-57% μετά από απλή οισοφαγονησιδική αναστόμωση και από 0-20% μετά από κατασκευή νεοστομάχου^{15, 18, 19}. Σε δύο μελέτες από την Ιαπωνία¹⁵ και Ιταλία¹⁸, η συχνότητα του συνδρόμου dumping ήταν 0%. Γενικά, τα αποτελέσματα, αναφορικά με το σύνδρομο dumping είναι αντικρουόμενα, καθώςον αλλού αναφέρεται ότι είναι σπανιότερο με την κατασκευή νεοστομάχου^{17, 21}, ενώ αλλού συχνότερο^{16, 22}.



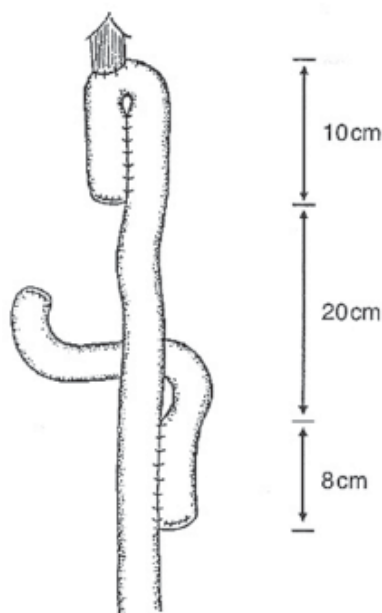
Εικόνα 5: περιφερική κατασκευή νεοστομάχου στο Y σκέλος έλικας Roux, στα 50 cm από την οισοφαγονησιδική αναστόμωση

Η δυσφαγία, οι ανάρροιες και οι διάρροιες εκδηλώνονται λιγότερο συχνά, όταν η ανακατασκευή γίνεται με νεοστόμαχο, αλλά οι διαφορές είναι ασήμαντες¹⁹. Η αιτία των αποκλίσεων και διαφορών αναφορικά με τα ποσοστά των συνδρόμων dumping, αναρροιών, διαρροιών δεν έχει επαρκώς εξηγηθεί¹¹.

Η οισοφαγίτιδα μετά από ολική γαστρεκτομή σχετίζεται με την ανακατασκευή κατά Roux-en-Y. Η ελεύθερη έλικα της νήστιδας πρέπει να έχει μήκος τουλάχιστον 40cm για να μη δημιουργείται οισοφαγίτιδα, η δε κατασκευή νεοστομάχου μικρό έως μηδαμινό ρόλο διαδραματίζει στην εκδήλωσή της^{14, 19} (επίπεδο αξιοπιστίας Ia).

Το σημαντικότερο κριτήριο της επιτυχίας οποιασδήποτε μεθόδου ανακατασκευής της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα είναι η ποιότητα ζωής του ασθενούς, της οποίας η εκτίμηση

και μέτρηση είναι δύσκολη και έχει πολλές διαστάσεις²³. Καταρχήν, θεωρήθηκε ότι η κατασκευή νεοστομάχου υπερτερούσε¹⁰, αλλά στη συνέχεια εδείχθη ότι αυτό δεν ίσχυε²⁴. Κατά γενική ομολογία, η ποιότητα της ζωής βελτιώνεται με την πάροδο του χρόνου, ανεξάρτητα από την μέθοδο ανακατασκευής²³.



Εικόνα 6: κατασκευή δύο νεοστομάχων, ενός κεντρικού στο ύψος της οισοφαγονησιτιδικής αναστόμωσης και ενός περιφερικού στο ύψος του Y σκέλους της Roux

Σε πρόσφατες μελέτες διερευνήθηκε ο ρόλος περιφερικού νεοστομάχου, στο επίπεδο της Roux-en-Y αναστόμωσης^{25, 26} (εικόνα 5) ή συγκρίθηκε η ανακατασκευή της συνέχειας του πεπτικού, όπου κατασκευάσθηκαν δύο (εικόνα 6) έναντι ενός νεοστόμαχου²⁷. Από τη σύγκριση της απλής οισοφαγονησιτιδικής αναστόμωσης με τον περιφερικά κατασκευασμένο νεοστόμαχο διαπιστώθηκε ότι η δεύτερη τεχνική υπερείχε, διότι παρείχε καλύτερη ποιότητα ζωής και οι ασθενείς ελάμβαναν μικρότερα, σε αριθμό, γεύματα²⁵. Τα άλλα μεταγευματικά σύνδρομα είχαν την ίδια συχνότητα εκδήλωσης (επίπεδο αξιοπιστίας Ib).

Από άλλη μελέτη, στην οποία κατασκευάσθηκαν δύο νεοστόμαχοι (ένας κεντρικός στο ύψος της οισοφαγονησιτιδικής αναστόμωσης και ένας περιφερικός στο ύψος της Roux-en-Y

αναστόμωσης-εικόνα 6), διαπιστώθηκε ότι, με την τεχνική στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δύο νεοστόμαχοι, η αύξηση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη, η ποιότητα ζωής ήταν καλύτερη και η οισοφαγίτιδα μικρότερη σε συχνότητα²⁷ (επίπεδο αξιοπιστίας Ib).

Τα αποτελέσματα ορισμένων εργασιών, στις οποίες κατασκευάσθηκε μεγάλος, σε χωρητικότητα, νεοστόμαχος, έδειξαν ότι ήταν πολύ καλά. Ωστόσο σε άλλες μελέτες δεν έγινε δυνατό να συσχετισθεί το μέγεθος του νεοστομάχου με την επίπτωση που είχε στο σωματικό βάρος των ασθενών^{12, 28, 29, 30, 31} (επίπεδο αξιοπιστίας Ia).

ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΔΩΔΕΚΑΔΑΚΤΥΛΙΚΗΣ ΟΔΟΥ

Η ιδέα της οισοφαγοδωδεκαδακτυλικής αναστόμωσης, με εκτεταμένη κινητοποίηση του δωδεκαδάκτυλου και της κεφαλής του παγκρέατος, εγκαταλείφθηκε πολύ νωρίς και αντικαταστάθηκε από την παρεμβολή ισο- ή ανισοπερισταλτικής έλικας νήστιδας, μεταξύ οισοφάγου και δωδεκαδάκτυλου¹¹ (εικόνα 2), δεδομένου ότι η μέθοδος κρίθηκε ως ιδιαίτερα επικίνδυνη. Οι τεχνικές της διατήρησης της δωδεκαδακτυλικής οδού έχουν χρησιμοποιηθεί λιγότερο συχνά από τις τεχνικές της παράκαμψης.

Με τη μέθοδο της παρεμβολής έλικας νήστιδας, επιμηκύνεται ο χειρουργικός χρόνος^{12, 32, 33} (επίπεδο αξιοπιστίας Ia). Μεταξύ των διαφόρων τεχνικών που χρησιμοποιήθηκαν, διαπιστώθηκε ότι η νοσοκομειακή θνητότητα και νοσηρότητα δεν διέφερε. Επίσης, η παρεμβολή μικρού μήκους έλικας νήστιδας (10cm) είχε καλύτερα αποτελέσματα, από την παρεμβολή μεγαλύτερου μήκους έλικας (40cm) στην λήψη τροφής¹⁵ (επίπεδο αξιοπιστίας Ib), αλλά δεν διέφερε από τις τεχνικές που δεν διατηρούσαν την δωδεκαδακτυλική οδό.

Σε μερικές μελέτες αναφέρεται ότι, το σωματικό βάρος βελτιώνεται στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο, αλλά με την πάροδο του χρόνου, η επίπτωση των τεχνικών διατήρησης της δωδεκαδακτυλικής οδού δε διαφέρει από αυτή των τεχνικών παράκαμψής της. Το σύνδρομο dumping και άλλα μεταγευματικά σύνδρομα είναι αρκετά ασυνήθη. Η οισοφαγίτιδα ή η στάση τροφών παρατηρούνται σε πολύ μικρή συχνότητα^{19, 33}. Τέλος, υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής^{12, 33}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι τεχνικές αποκατάστασης της συνέχειας του γαστρεντερικού σωλήνα, μετά από ολική γαστρεκτομή για καρκίνο, είτε με τη μέθοδο διατήρησης της δωδεκαδακτυλικής οδού, είτε με τη μέθοδο της παράκαμψής της, έχουν την ίδια συχνότητα θνητότητας και νοσηρότητας. Η δημιουργία νεοστόμαχου μικρής χωρητικότητας φαίνεται ότι στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο ωφελεί τους ασθενείς στη λήψη μεγαλύτερης ποσότητας τροφών, στην ταχεία ανάκτηση του σωματικού βάρους και στην καλύτερη ποιότητα ζωής, ενώ η συχνότητα των υπολοίπων μεταγευματικών συνδρόμων δεν επηρεάζεται σημαντικά.

SUMMARY

RECONSTRUCTION TECHNIQUES AFTER TOTAL GASTRECTOMY

TENTAS AD.

The method of reconstruction of the gastrointestinal tract after total gastrectomy is of equal importance to potentially curative resection. Postprandial syndromes frequently associate total gastrectomy. The quality of life of these patients is known to be poor. The methods of reconstruction of the gastrointestinal tract continuity are based either on the concept of preservation of the duodenal passage or on by-passing the duodenum with the Roux-en-Y technique. The construction of gastric reservoir seems to offer a benefit in these patients during the immediate postoperative period. The quality of life does not differ after long-term follow-up between patients with or without gastric reservoir. Prospective randomized studies have shown that none of the techniques offers significant benefit. Morbidity, mortality and the postprandial syndromes have the same frequency either with preservation of the duodenal transit or by-passing it.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Schlatter C. Über Ernährung und Verdauung nach vollständiger Entfernung des Magens und Ösophagojejunostomie beim Menschen. *Brun's Beiträge Klein Chir* 1887, 19: 757-776
- Herrington JL Jr. Various types of pouch replacement following total gastrectomy. Historical data and current thoughts regarding total gastrectomy. *Am Surg* 1968, 34: 879-887
- Herrington JL Jr. Remedial operations following gastric resection. In: *Surgery of the Stomach and Duodenum* (2nd ed), Harkins HN, Nyhus LM (eds) JA Churchill, London 1969, p. p. 735-783
- Herfarth C, Schlag P, Buhl K. Surgical procedures for gastric substitution. *World J Surg* 1987, 11: 689-698
- Thiede A, Fuchs KH, Hamelmann H. Esophagojejunostomy: new stapling techniques. *Nutrition* 1988, 4: 171
- Thiede A, Fuchs KH, Hamelmann H. Pouch and Roux-en-Y reconstruction after gastrectomy. *Arch Surg* 1987, 122: 837
- Hoffmann V. Eine Methode des plastischen Magenersatzes. *Zentralbl Chir* 1922, 49: 1477-1478
- Lee CM Jr. Transposition of a colon segment as a gastric reservoir after total gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1951, 92: 456-465
- Hunnicut AJ. Replacing stomach after total gastrectomy with right colon. *Arch Surg* 1952, 65: 1-11
- Troidl H, Kusche J, Vestweber KH, Eypasch H, Mail V. Pouch versus esophagojejunostomy after total gastrectomy: a randomized clinical trial. *World J Surg* 1987, 11: 699-712
- Lehnert T, and Buhl K. Techniques of reconstruction after total gastrectomy for cancer. *Br J Surg* 2004, 91: 528-539
- Schwarz A, Buchler M, Usinger K, et al. Importance of the duodenal passage and pouch volume after total gastrectomy and reconstruction with the Uln pouch: prospective randomized clinical study. *World J Surg* 1996, 2: 60-67
- Iivonen M, Matikainen M, Nordback I. Jejunal pouch reconstruction diminishes postoperative symptoms after total gastrectomy. *Dig Surg* 1997, 14: 260-266
- Kono K, Iizuka H, Sekikawa T, et al. Improved quality of life with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. *Am J Surg* 2003, 185: 150-154
- Nakame Y, Okomura S, Akehira K, et al. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer. A randomized clinical trial. *Ann Surg* 1995, 222: 27-35
- Liedman B, Andersson H, Berglund B, et al. Food intake after gastrectomy for gastric carcinoma: the role of a gastric reservoir. *Br J Surg* 1996, 83: 1138-1143
- Iivonen M, Koskinen MO, Ikonen JJ, Matikainen JJ, Jivonen MK. Emptying of the jejunal pouch and Roux-en-Y limb after total gastrectomy-a randomized, prospective study. *Eur J Surg* 1999, 165: 742-747
- Bozzetti F, Bonfanti G, Castellani R, et al. Comparing reconstruction with Roux-en-Y to a pouch following total gastrectomy. *J Am Coll Surg* 1996, 183: 243-248
- Iivonen M, Mattila JJ, Norback ICH, Matikainen MJ. Long-term follow-up of patients with jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy. A randomized prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2000, 35: 679-685
- Sonntag A, Schlag P, Herfarth C. Sequential scintigraphy after total gastrectomy and gastric replacement. *Scand J Gastroenterol* 1981, 16 (suppl 67): 183-185
- Schmitz R, Moser KH, Treckmann J. Lebensqualität nach prograder jejunuminterposition mit und ohne Pouch. *Chirurg* 1994, 65: 326-332
- Liedmann B, Andersson H, Bosaeus I, Hugosson I, Lundell L. Changes in body composition after gastrectomy: results of a controlled, prospective clinical trial. *World J Surg* 1997, 21: 416-421
- Buhl K, Lehnert T, Schlag P, Herfarth C. Reconstruction after gastrectomy and quality of life. *World J Surg* 1995, 19: 558-565
- Svedlund J, Sullivan M, Liedman B, Lundell L, Sjödin I. Quality of life after gastrectomy for gastric carcinoma: controlled study of reconstructive procedures. *World J Surg* 1997, 21: 422-433
- Horvach OP, Kalmar K, Cseke L, Poto L, Zambo K. Nutritional and life-quality consequences of aboral pouch construction after total gastrectomy: a randomized controlled study. *EJSO* 2001, 27: 558-563
- Kalmar K, Cseke L, Zambo K, Horvach OP. Comparison of quality of life and nutritional parameters after total gastrectomy and a new type of pouch construction with simple Roux-en-Y reconstruction: preliminary results of a prospective, randomized, controlled study. *Dig Dis Sci* 2001, 46: 1791-1796
- Gioffre-Florio MA, Bartolotta M, Miceli J, et al. Simple versus double jejunal pouch for reconstruction after total gastrectomy. *Am J Surg* 2000, 180: 24-28
- Hoksch B, Ablassmaier B, Zieren J, Muller JM. Quality of life after gastrectomy. Longmire's reconstruction alone compared with additional pouch reconstruction. *World J Surg* 2002, 26: 335-341
- Hoksch B, Muller JM. Untersuchungen zur Komplikations-rare nach Gastrectomie und Pouchkonstruktion mit Longmire-Interposition. *Zentralbl Chir* 2000, 125: 875-879
- Tanaka T, Kusunoki M, Fujiwara Y, Nakagawa K, Utsunomiya J.

- Jejunal pouch length influences metabolism after total gastrectomy. *Hepatogastroenterol* 1997, 44: 891-896
31. Tanaka T, Kusunoki M, Fujiwara Y, Nakagawa K, Utsunomiya J. Reflux esophagitis after total gastrectomy with jejunal pouch reconstruction: comparison of long and short pouches. *Am J Gastroenterol* 1997, 92: 821-824
32. Basso N, Materia A, Gizzonio D, Marcelli M, De Marco M, Tamburrano G. Nutritional effects of total gastrectomy. A prospective randomized study of Roux-en-Y vs Lomire-Mouchet reconstruction. *Ital J Surg Sci* 1985, 15: 335-340
33. Fuchs KH, Thiede A, Engemann R, Deltz E, Stremme O, Hamelmann H. Reconstruction of the food passage after total gastrectomy: randomized trial. *World J Surg* 1995, 19: 698-706

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Β. ΤΣΑΒΑΡΗΣ

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ, ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χημειοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου διακρίνεται σε χημειοθεραπεία προχωρημένης νόσου, συμπληρωματική χημειοθεραπεία και προεγχειρητική χημειοθεραπεία. Οι συνδυασμοί φαρμάκων γενικά προτιμούνται από τη μονοθεραπεία. Δίνουν μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης από τη μονοθεραπεία, αλλά είναι περισσότερο τοξικοί. Διάφορα κυτταροστατικά χρησιμοποιούνται σε συνδυασμούς, περιλαμβανομένων των 5-FU, αδριαμυκίνης ή επιρουμπικίνης, μιτομυκίνης, μεθοτρεξάτης, σισπλατίνης, ταξανών, ετοποσίδης, ιρινοτεκάνης. Το σχήμα FAM (5-FU, αδριαμυκίνη, μιτομυκίνη) χρησιμοποιήθηκε ευρέως τη δεκαετία του '80 με ανταπόκριση 30% και διάμεση επιβίωση 7.7 μήνες. Σε άλλες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν παραλλαγές του FAM. Το FAMTX (5-FU, αδριαμυκίνη, μιτομυκίνη, συν λευκοβορίνη και μεθοτρεξάτη) δίνει ανταπόκριση που φτάνει το 59% και διάμεση επιβίωση μέχρι 10.5 μήνες. Σε ό,τι αφορά τα σχήματα που περιέχουν σισπλατίνη, το ECF (επιρουμπικίνη, σισπλατίνη, 5-FU) φαίνεται να υπερτερεί του FAMTX ως προς την ανταπόκριση και την επιβίωση. Το EAP (ετοποσίδη, αδριαμυκίνη, σισπλατίνη) είναι το ίδιο αποτελεσματικό με το FAMTX αλλά είναι σημαντικά πιο τοξικό. Ο συνδυασμός ELF (ετοποσίδη, λευκοβορίνη, 5-FU) δίνει ανάλογη ανταπόκριση και επιβίωση αλλά είναι λιγότερο τοξικός από το EAP και συνιστάται από

κάποιους συγγραφείς σε ασθενείς άνω των 65. Γενικά, μπορούμε να πούμε ότι παρά το σχετικά υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης, το αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας ως προς τη μακρόχρονη επιβίωση είναι έλασσον. Το ECF φαίνεται να είναι το σχήμα με τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα. Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία φαίνεται να έχει κάποιο ρόλο σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο ή λεμφαδενικές μεταστάσεις. Το FAM και οι παραλλαγές του αποτελούν τα περισσότερα μελετημένα σχήματα, με αμφίρροπα αποτελέσματα. Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται σε μια προσπάθεια να φέρουμε την ανεγχείρητη νόσο σε μία χειρουργήσιμη κατάσταση. Τα αποτελέσματα από τυχαιοποιημένες μελέτες είναι προκαταρκτικά.

Λέξεις κλειδιά: γαστρικός καρκίνος, χημειοθεραπεία, προεγχειρητική, μετεγχειρητική

Key words: gastric cancer, chemotherapy, neoadjuvant, adjuvant

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τη χημειοθεραπεία του καρκίνου του στομάχου τη διακρίνουμε σε θεραπεία προχωρημένης νόσου, μετεγχειρητική (συμπληρωματική χημειοθεραπεία), που δεν είναι απόλυτα αποδεκτή, και προεγχειρητική, που βρίσκεται σε στάδιο μελέτης.

Η πρόγνωση στον καρκίνο του στομάχου εξαρτάται από την έγκαιρη διάγνωση και το στάδιο της νόσου. Στον πρώιμο καρκίνο του στομάχου (Tis, T1N0M0, ή T2N0M0) υπάρχει άριστη πρόγνωση, με πλήρη ίαση 70 – 80% με μόνη την επέμβαση. Σε τοπικά προχωρημένο χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (T3N0) υπάρχει πιθανότητα 5ετούς επιβίωσης έως 50%. Σε ασθενείς T2, T3, με λεμφαδενικές μεταστάσεις η πρόωμη έναρξη συστηματικής χημειοθεραπείας μπορεί να βοηθήσει γιατί στην περίπτωση αυτή υπάρχει η τάση μεταστάσεων με ή χωρίς τοπική υποτροπή. Η

Δ/νση αλληλογραφίας:

Ν. Β. Τσαβαρής
Παθολόγος - Ογκολόγος
Αναπλ. Καθηγητής
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών
Λαϊκό Νοσοκομείο, Γουδί
Τηλ. 6944 522757
Email: tsavari1@otenet.gr

προεγχειρητική χημειοθεραπεία (Neoadjuvant) συνιστάται στις περιπτώσεις όπου η αφαίρεση του όγκου είναι δύσκολη ή αδύνατη, η χρήση της ωστόσο είναι περιορισμένη λόγω του ότι οι ασθενείς αυτοί εμφανίζονται συνήθως και με μακρινές μεταστάσεις.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

Από το 1970 όλα τα κυτταροστατικά δοκιμάστηκαν στον καρκίνο του στομάχου. Ωστόσο, παρά την εμφάνιση ανταπόκρισης σε μερικά από αυτά ή σε συνδυασμούς τους, η επιβίωση των ασθενών με προχωρημένη νόσο δε βελτιώθηκε. Οι ανταποκρίσεις των διαφόρων κυτταροστατικών φαίνονται στον Πίνακα 1. Πλέον μελετημένο κυτταροστατικό το 5-FU με ανταπόκριση 20% [1,2], και στη συνέχεια η Μιτομυκίνη με ανταπόκριση 30% [3,4], η Αδριαμυκίνη 17% [3,4,6], η

Πίνακας 1: Κυτταροστατικά και η ανταπόκρισή τους στον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου.
UFT: ουρακίλη και φτοραφούρη

Φάρμακο	Αριθμός ασθενών	Ανταπόκριση (%)
Αντιμεταβολίτες		
5-φλουοροουρακίλη	416	21
Μεθοτρεξάτη	28	11
Τριμετρεξάτη	26	9
Καρβοφούρη	26	15
Φτοραφούρη	15	0
Από του στόματος αντιμεταβολίτες		
UFT	188	28
S-1	51	49
Υδροξουρία	31	19
Carmofur	31	27
Ftorafur	19	19
Αντιβιοτικά		
Μιτομυκίνη C	11	30
Δοξορουβικίνη	141	17
Επιρουβικίνη	80	19
Μέταλλα		
Σισπλατίνη	139	19
Καρβοπλατίνη	41	5
Ταξάνες		
Πακλιταξέλη	98	17
Δοσεταξέλη	123	21
Καμθοεκίνες		
Ιρινοτεκάνη	66	23
Τοποτεκάνη	33	6

Πλατίνα 19% [7,8], ταξάνες με 20% στις αρχικές μελέτες και το CAMPTO (irinotecan).

Με βάση τα κυτταροστατικά όπου παρουσίαζε ανταπόκριση ο καρκίνος του στομάχου, δοκιμάστηκαν διάφοροι συνδυασμοί τους που φαίνονται στον Πίνακα 2. Αρχικά φάνηκε ότι οι συνδυασμοί κυτταροστατικών υπερέχουν της θεραπείας με ένα μόνο κυτταροστατικό (Πίνακας 3) [6, 9-15]. Σε μελέτες φάσης II οι συνδυασμοί έδειξαν ανταποκρίσεις 30 – 50%. Ο πλέον δόκιμος συνδυασμός αρχικά ήταν το FAM (5-FU – Adriamycin – Mitomycin) που στη συνέχεια εμφανίσθηκε με διάφορες παραλλαγές, και χρησιμοποιήθηκε από το 1980 [16]. Η ανταπόκρισή του είναι 30%, με διάρκεια 5 – 10 μήνες [5], και ενδιάμεση επιβίωση 7.5 μήνες [18]. Η τοξικότητα της Μιτομυκίνης οδήγησε τους ερευνητές στην αντικατάστασή της με Πλατίνα, στηριζόμενους στην in vitro συνέργια Πλατίνας και 5-FU. Με το συνδυασμό FAP εμφανίσθηκε ανταπόκριση 34% [5,12,19]. Το Italian Oncology Group, πρόσθεσε και Λευκοβορίνη (PELF), αυξάνοντας την ανταπόκριση σε 43% έναντι 15% του FAM, αλλά χωρίς διαφορά στην επιβίωση. Το FAM με προσθήκη Μεθοτρεξάτης και Λευκοβορίνης τροποποιήθηκε σε FAMTX [20]. Στο συνδυασμό αυτό έγινε μία διπλή ενίσχυση της δράσης του 5-

Πίνακας 2: Συνδυασμοί Κυτταροστατικών (σχήματα) στον προχωρημένο καρκίνο στομάχου.

araC: αραβινοσυλκυτοσίνη (κυταραβίνη),
BCNU: διχλωροεθυλνιτροζουρία(καρμουστίνη),
CCNU: χλωροεθυλκυκλοεξυλνιτροζουρία, CDDP: σισπλατίνη,
doxo: δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη), epirub: επιρουβικίνη,
etop: ετοποσιδη, FU: φλουοροουρακίλη, mito: μιτομυκίνη,
MTX: μεθοτρεξάτη, NS: δεν αναφέρεται.

Σχήμα	Αριθμός Ασθενών	Ανταπόκριση (%)	95% CI	Διάρκεια επιβίωση (μήνες)
FU-doxo-mito (FAM)	656	30	27-33%	6-9+
FAM (παραλλαγές)	310	28	23-33%	--
FU-doxo-methyl CCNU(FAMe)	141	25	18-32%	5.5-8.5
FU-doxo-BCNU (FAB)	194	41	34-48%	6-8
FU-doxo-CDDP (FAP)	234	34	28-40%	6-13
FU-epirub-mito (FEM)	123	32	23-40%	5-6
FU-epirub-BCNU (FEB)	45	42	28-57%	9
FU-epirub-CDDP (FEP)	66	44	32-56%	NS
FU-methyl-CCNU	224	19	14-24%	3.5-5.5
FAM-BCNU	41	22	9-35%	6.0
FU-mito-araC	356	36	31-41%	16-20 (μέση)
Etop-CDDP	79	10	9-26%	4.5
Etop-doxo-CDDP (EAP)	173	53	46-61%	6-9
FU-etop-leucovorin (ELF)	51	53	39-67%	11.0
FU-doxo-MTX (FAMTX)	364	41	36-46%	3.5-10.5

Πίνακας 3 : Τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης των διαφόρων σχημάτων στον προχωρημένο καρκίνο στομάχου.

dox: δοξορουβικίνη, EAP: ετοποσίδη, δοξορουβικίνη, σισπλατίνη, ECF: επιρουβικίνη, σισπλατίνη, φλουοροουρακίλη, ELF: ετοποσίδη, λευκοβορίνη, φλουοροουρακίλη, FAM: φλουοροουρακίλη, δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη), μιτομυκίνη, FAMe: φλουοροουρακίλη, δοξορουβικίνη, μεθυλ CCNU (χλωροεθυλκυκλοεξυλνιτροζουρία), FAMTX: φλουοροουρακίλη, δοξορουβικίνη, μεθοτρεξάτη, FU: φλουοροουρακίλη, mito: μιτομυκίνη, NS: στατιστικά μη σημαντικό, **: ανάλυση ασθενών με μετρητή νόσο.

Σχήμα	Ασθενείς	Ανταπόκριση (%)	Διάμεση επιβίωση (μήνες)
FU vs FU-dox vs FAM	51	18	7 (NS)
	49	27	7
	51	30	7
FU-dox vs FAM vs FAMe	78	5	6.3 (NS)
	78	17	6.4
	76	25	7.1
DOX vs FU-mito	37	22	4 (NS)
	53	43	4.5
FAMTX vs EAP	30	33	7 (NS)
	30	20	6
FAM vs FAMTX	103	9	7.2 (p=0.004)
	105	41	10.5
FAMTX** vs ELF vs Cisplatin-FU	45	20	7 (NS)
	42	21	7
	44	27	8
Cisplatin-FU vs FAM vs FU	103	51	9 (NS)
	98	25	7
	94	26	7.5
ECF vs FAMTX	126	46	8.7 (p=0.0005)
	130	21	6.1

FU με Λευκοβορίνη και Μεθοτρεξάτη, με ανταπόκριση 59%, διάμεση επιβίωση 7 μήνες, και θνητότητα από τοξικότητα 3% [20]. Το FAMTX υπερείχε του FAM στην ανταπόκριση με 41 έναντι 9%, και επιβίωση 10.5 έναντι 7.2 μήνες [21]. Συγχρόνως εμφανίζεται το ECF (Επιρουβικίνη), Πλατίνη, 5-FU) [22]. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη οι ανταποκρίσεις ήταν για FAMTX 21%, ECF 46%, μέση επιβίωση FAMTX 6.1 μήνες, ECF 8.7 μήνες [23]. Από τις μελέτες αυτές καταλήγει κανείς ότι η Αδριαμυκίνη ή Επιρουμπικίνη σε συνδυασμό με την Πλατίνη παρουσιάζουν ικανοποιητική ανταπόκριση στον καρκίνο του στομάχου. Η συνέργεια Πλατίνης και Ετοποσίδης οδήγησε και την Ετοποσίδη στη θεραπεία του καρκίνου του στομάχου,

όπου παρουσίασε ικανοποιητικά αποτελέσματα [24,25]. Ο συνδυασμός EAP [26] στη συνέχεια προήλθε από τη χορήγηση Πλατίνης, Αδριαμυκίνης και Ετοποσίδης με ανταπόκριση [26,27] 57 - 64% και πλήρη ύφεση 21%, μέση επιβίωση 17 μήνες, αλλά και με θνητότητα από την τοξικότητα της θεραπείας 10 - 14% [28,29]. Σε συγκριτική μελέτη EAP και FAMTX [30] οι ανταποκρίσεις ήταν ίδιες, με πλέον τοξικό το EAP. Τότε εμφανίστηκε νέο ηπιότερο όσον αφορά κυρίως την τοξικότητα σχήμα, το ELF (Ετοποσίδη, Λευκοβορίνη και 5-FU), που απευθυνόταν και σε πλέον ηλικιωμένα άτομα >65 ετών, με ανταπόκριση 53% [31]. Το ELF δεν έδειξε μεγάλες διαφορές με το FAMTX [32,33].

Το πρόβλημα στον καρκίνο του στομάχου, όσον αφορά τη χημειοθεραπεία της προχωρημένης νόσου, είναι η φτωχή επιβίωση (2ετής 10%, στην καλύτερη των περιπτώσεων). Με βάση το δεδομένο αυτό όλα τα σχήματα που δοκιμάστηκαν φαίνονται στην ουσία ισοδύναμα. Μάλιστα, οδήγησαν τους ερευνητές και στην αμφισβήτηση, που εκφράστηκε με συγκριτικές μελέτες χημειοθεραπείας και συντηρητικής αντιμετώπισης. Τα αποτελέσματα έδειξαν διάμεση επιβίωση στη χημειοθεραπεία 9 - 11 μήνες, και επιβίωση ενός έτους 35 - 40%, έναντι 10% με συντηρητική αντιμετώπιση.

Όλες οι νέες τάσεις δοκιμάζονται στον καρκίνο του στομάχου, όπως φάρμακα (taxanes, irinotecan), ανοσοθεραπεία, αναστολή αγγειογένεσης, θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα, και στόχοι μοριακής βιολογίας. Συνδυασμός όλων αυτών των θεραπευτικών μέσων θα συμβάλει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της θεραπείας. Διάφοροι μοριακοί στόχοι όπως η Θυμιδική συνθετάση, ή η ανάστροφη τρανσκριπτάση - πολυμεράση είναι το νέο πεδίο έρευνας. Ειδικά στον καρκίνο του στομάχου μελετάται γονίδιο σχετικό με την έκφραση του messenger RNA. Μελέτες των επιπέδων θυμιδικής συνθετάσης και ERCC1 (Excision Repair Cross Complementing gene, δείκτη ευαισθησίας στην Πλατίνη) [34] αναφέρουν ότι υψηλά επίπεδα σημαίνουν μικρότερη επιβίωση. Σε άλλη μελέτη [35], χαμηλά επίπεδα επιβίωσης θυμιδικής συνθετάσης σημαίνουν ευαισθησία στην χημειοθεραπεία και πιο μακρά επιβίωση, το ίδιο και χαμηλά επίπεδα p53, BCL2, και glutathione S-transferase.

Αντοχή στη χημειοθεραπεία εμφανίζουν ασθενείς με μετάλλαξη στο ογκογονίδιο p53 [36,37]. Οι μελέτες αυτές είναι η αρχή μιας τάσης ομαδοποίησης του καρκίνου του στομάχου με βάση προγνωστικούς παράγοντες ως προς τη θεραπεία.

Πίνακας 4 : Συμπληρωματική χημειοθεραπεία καρκίνου στομάχου, μελέτες φάσης III.
 araC: αραβινোসουλκυτοσίνη (κυταραβίνη),
 CNU:χλωροεθυλοχλωροεξυλνιτροζουρία,
 CMFV: κυκλοφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, φλουοροουρακίλη,
 βινκριστίνη, FAM:φλουοροουρακίλη, δοξορουβικίνη,
 μιτομυκίνη, FU : φλουοροουρακίλη,
 NS : δεν αναφέρεται, RT : ακτινοθεραπεία,
 UFT : ουρακίλη και φλουοροουρακίλη

Μελέτη	Σχήμα	Ασθενείς	Μέση επιβίωση	(%) 5ετής επιβίωση	p
GITSG [75]	Methyl				
	CCNU-FU	71	56 μήνες	50	.06
	Control	71	33 μήνες	31	
ECOG	Methyl				
	CCNU-FU	91	33 μήνες	57	.73
	Control	89	37 μήνες	57	
VASOG	Methyl				
	CCNU-FU	66	2.1 έτη	39	.88
	Control	68	2.1 έτη	38	
Estep	Mitomycin C	33	Δεν επετεύχθη	76	<.001
	Control	37	12 μήνες	30	
Carrato et al. [76]	Mitomycin				
	C-UFT	69	2.3 έτη	NS	NS
	Control	75	2.6 έτη	NS	
Allum et al. [77]	Mitomycin				
	C-FU	141	16 μήνες	28	.98
	Mitomycin				
	C-FU-CMFV	140	16 μήνες	10	
Nakajima et al. [78]	Control	130	15 μήνες	18	
	Mitomycin				
	C-FU-araC	81	> 5 έτη	68	.09
	Mitomycin				
MacDonald [46]	C-UFT-araC	83	> 5 έτη	63	
	Control	79	> 5 έτη	51	
	FAM	83	32 μήνες	NS	.52
Coombes et al. [38]	Control	93	28 μήνες	NS	
	FAM	133	36 μήνες	46	.17
	Control	130	15 μήνες	18	
Krook et al. [47]	FA	61	36 μήνες	32	.88
	Control	64	34 μήνες	33	
Nakajima et al. [45]	Mitomycin				
	C-FU-UFT	288	> 5 έτη	86	.17
	Control	285	> 5 έτη	83	
Italian GITSG [39]	Control	69	NS	~ 50	.9
	MaCCNU-FU	75	NS	~ 50	
	MaCCNU-FU- levamisole	69	NS	~ 50	
Neri et al. [48]	Control	55	13.9 μήνες	13	.01
	FU-leucovorin- epirubicin	48	20.4 μήνες	25	

Hallissey et al. [40]	Control	145	10.7 μήνες	20	.14
	RT, 4500 cGy	153	12.9 μήνες	12	
	FAM	138	17.3 μήνες	19	
EORTC	Control	159	NS	~ 43	.3
	FAM	155	NS	~ 43	
MacDonald [46]	Control	100	NS	31	.45
	FAM	93	NS	33	
Grau	Control	66	NS	26	.025
	Mitomycin	68	NS	41	
Tsavaris et al. [49]	FU-epirubicin- mitomycin	42	NS	64	NS
	Control	42	NS	81	

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η σημασία της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας είναι μεγάλη. Ασθενείς με καρκίνο στομάχου σε αρχικό στάδιο, με μικρή διήθηση και χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (T1N0M0,T2N0M0), έχουν καλή έως και εξαιρετική πρόγνωση, με ποσοστό 5ετούς επιβίωσης 70% έως 80% μετά τη χειρουργική επέμβαση ως μόνη θεραπευτική αντιμετώπιση. Τα πράγματα όμως είναι τελείως διαφορετικά για ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο καρκίνο χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις (T3N0). Οι ασθενείς αυτοί έχουν πιθανότητα τουλάχιστον 50% να πεθάνουν στην 5ετία. Ακόμα χειρότερη είναι η πρόγνωση στην περίπτωση όπου υπάρχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις. Δυστυχώς, το 80 - 90% του συνόλου των ασθενών στους οποίους διαγιγνώσκεται καρκίνος στομάχου είναι υψηλού κινδύνου.

Οι προσπάθειες που έγιναν για να προσδιορισθεί η χρησιμότητα της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας είναι πολλές. Τα αποτελέσματα ωστόσο των μέχρι σήμερα μελετών είναι αμφίβολα. Παράδειγμα αποτελεί η χρησιμοποίηση του κλασικού συνδυασμού FAM στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία. Δύο μεγάλες μελέτες έδειξαν αντίθετα αποτελέσματα. Η μία παρουσίασε 5ετή επιβίωση 45.7% έναντι 35.4% αυτών που δεν έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία [38], ενώ η άλλη καμία διαφορά [39].

Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου, και μάλιστα σε στάδιο με επαπειλούμενη υποτροπή, είχε σαν συνέπεια ικανό αριθμό μελετών με σκοπό τη βελτίωση της επιβίωσης και του χρόνου ελεύθερου νόσου. Για να αντιληφθεί κανείς το μέγεθος της προσπάθειας αυτής αρκεί να αναφερθεί ότι χρησιμοποιήθηκε, εκτός από τη συστηματική χημειοθεραπεία, η ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, η χορήγηση ταμοξιφαίνης. Ωστόσο μέχρι σήμερα δεν έχουμε σαφή δεδομένα για τη χρήση

της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο του στομάχου. Το ερώτημα λοιπόν είναι: χρησιμοποιείται η συμπληρωματική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου; Η απάντηση είναι ναι, σε επιλεγμένους ασθενείς, όπου παρά τις αμφισβητήσεις, φαίνεται ωστόσο ότι προσφέρει.

Πότε αρχίζει η συμπληρωματική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου;

Ο χρόνος αυτός ποικίλλει, οι Ιάπωνες υποστηρίζουν το δυνατόν γρηγορότερα, οι Αμερικανοί 2-4 εβδομάδες μετά την επέμβαση [40]. Η διάρκεια της στις μέχρι τώρα μελέτες είναι 4-6 μήνες. Χορηγείται σε ασθενείς με απουσία μακρινών (M1) μεταστάσεων και καθαρά χειρουργικά όρια, δηλαδή σε ποσοστό 30-50% των ασθενών, οι υπόλοιποι δεν θεωρούνται κατάλληλοι. Δηλαδή σε στάδιο T2-3, πάντα σε N1, ενώ το M1 θεωρείται προχωρημένη νόσος ακόμα και αν έχει αφαιρεθεί η μεταστατική εστία.

Γιατί λοιπόν υπάρχει αυτή η δυσκολία στην καθιέρωση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο του στομάχου; Το πρόβλημα είναι αρκετά σύνθετο. Η θεραπεία προχωρημένης νόσου δίνει ικανοποιητικά ποσοστά ανταπόκρισης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ο καρκίνος του στομάχου πολλαπλασιάζεται ταχύτατα. Η ικανοποιητική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία αποτελεί βασικό κανόνα για την καθιέρωση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Ωστόσο οι ανταποκρίσεις στη χημειοθεραπεία είναι χρονικά σύντομες, γιατί ο καρκίνος του στομάχου παρουσιάζει κυτταρική πολυκλωνικότητα, και τα κύτταρά του εμφανίζουν γρήγορα ανεπτυγμένη φαρμακευτική αντίσταση, και ταχύτατη εμφάνιση μεταλλάξεων υπό χημειοθεραπεία. Καταλαβαίνει λοιπόν κανείς ότι ο όγκος αυτός γρήγορα υποτροπιάζει, με νέους κυτταρικούς κλώνους, ανθεκτικότερους στη χημειοθεραπεία, ενώ διατηρεί την ιδιότητα του ταχύτατου κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

Το πρόβλημα στον καρκίνο του στομάχου είναι η μικρή διάρκεια ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Η προσπάθεια σήμερα στρέφεται στην απομόνωση ομάδων ασθενών με ικανοποιητική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία. Η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση έχει μεγάλη σημασία, γιατί έχει αποδειχθεί ότι η χημειοθεραπεία έχει καλύτερο αποτέλεσμα σε μικρό φορτίο όγκου. Συμπερασματικά, πέραν του σταδίου, η όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη διάγνωση επηρεάζει και το αποτέλεσμα της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Σήμερα δεν έχουμε ακόμα την αποτελεσματική χημειοθεραπεία η οποία πέρα από τα ποσοστά ανταπόκρισης, τα οποία υπάρχουν, θα πετύχαινε αύξηση της διάρκειας ανταπόκρισης και

Πίνακας 5 : Προεγχειρητική χημειοθεραπεία προχωρημένου τοπικά καρκίνου στομάχου, μελέτες φάσης II και III.

EAP : ετοποσίδη, δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη), σισπλατίνη, FAMTX : φλουοροουρακίλη, δοξορουβικίνη, μεθοτρεξάτη, EFP : ετοποσίδη, φλουοροουρακίλη, σισπλατίνη, FU : φλουοροουρακίλη, FUDR : 5-φλουοροδεο-ξουριδίνη, IFN : ιντερφερόνη, IP : ενδοπεριτοναϊκά, LV: λευκοβορίνη, NS : δεν αναφέρεται, ** μέση παρακολούθηση : 18 μήνες.

Μελέτη	Σχήμα	Αριθμός Ασθενών	Χειρουργήσιμο	Πλήρης Αφαίρεση	Μέση επιβίωση	2ετής επιβίωση (%)
Wilke [27]	EAP	34	19 (56%)	10 (29%)	18 μήνες	26
Ajani [69]	EAP	48	41 (85%)	37 (77%)	16 μήνες	42
Ajani [70]	EFP	25	12 (100%)	18 (72%)	15 μήνες	44
Crookes et al. [68]	Cisplatin-FU-LV IPFUDR-cisplatin	59	(95%)	(71%)	>4 έτη	64
Siewert et al. [71]	Cisplatin-FU-LV	41	(88%)	(73%)	NS	56**
Kang et al. [72]	Cisplatin-etoposide-FU Control	53 54	(89%) (100%)	(71%) (61%)	33 μήνες 32 μήνες	55 55
Kelsen [64]	FAMTX-IP FP	56	50 (89%)	34 (61%)	15 μήνες	40
Alexander[73]	FU/LV IFN	22	20 (90%)	18 (82%)	18 μήνες	52

της επιβίωσης των ασθενών. Πιστεύεται ότι με τα νέα φάρμακα, τη συμβολή του εργαστηρίου, και τις νέες γνώσεις θα φτάσουμε στο επιθυμητό αποτέλεσμα.

Οι μελέτες αρχίζουν από το 1960, και έχουν χρησιμοποιηθεί στις αρχικές μελέτες Thiotepa ή 5-fluorodeoxyuridine (FUDR) (Veterans Administration Surgical Oncology Group)[41,42]. Οι μελέτες που έχουν γίνει παρουσιάζονται στον Πίνακα 4. Στις αρχικές μελέτες παρουσιάστηκε μια βελτίωση στο ελεύθερο νόσο χρονικό διάστημα και στην επιβίωση με 5-FU και Methyl CCNU (Eastern Cooperative Oncology Group)[43], που ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκαν (Veterans Administration Surgical Oncology Group)[44]. Σημαντική παρατήρηση ήταν το γεγονός ότι ορισμένες ομάδες ασθενών ωφελούνται από τη συμπληρω-

ματική χημειοθεραπεία, όπως ασθενείς πρώιμου σταδίου (T1 ή T2)[45]. Με τη χρήση του FAM άλλες μελέτες έδειξαν βελτίωση στην επιβίωση [38] και άλλες καμία ωφέλεια [46], ακόμα και με εντατικοποίηση αυτού του τύπου της θεραπείας (FAMTX)[47]. Με την προσθήκη Λευκοβορίνης στο FAM παρουσιάστηκε μια βελτίωση των αποτελεσμάτων όσον αφορά το ελεύθερο νόσου διάστημα, ή ωφέλεια σε ορισμένες ομάδες ασθενών [48,49], ωστόσο οι μελέτες αυτές είχαν μικρό αριθμό ασθενών.

Σε μετα-ανάλυση των Earle και Maroun [50] 12 μελετών η πιθανότητα θανάτου ήταν 0.81 (0.67 - 0.98) για αυτούς που έλαβαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία έναντι αυτών που υποβλήθηκαν μόνο σε επέμβαση όπου ήταν 0.94 (0.88 - 1.01). Κατέληξαν ότι υπάρχει ωφέλεια. Μια άλλη παρόμοια μελέτη (Hermans και συν)[51] επιβεβαιώνει την ωφέλεια της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο στομάχου. Οι μελέτες αυτές ωστόσο χαρακτηρίζονται από ποικιλία θεραπευτικών σχημάτων, μικρό σχετικά αριθμό ασθενών για μία μελέτη μετα-ανάλυσης, και ανεπαρκή σχεδιασμό.

Σαν συμπληρωματική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου χρησιμοποιήθηκε και η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση, αμέσως μετά την επέμβαση. Οι προσπάθειες αυτές δεν έδωσαν ουσιαστικά αποτελέσματα, άλλωστε δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες [52,53]. Χρησιμοποιήθηκε επιπλέον και η υπερθερμία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, χωρίς ουσιαστικό αποτέλεσμα [54 - 58]. Έγιναν και μελέτες με ανοσοθεραπεία. Χρησιμοποιήθηκαν protein-bound polysaccharide (PSK) μόνο ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία [59] και παρατηρήθηκε κάποια ωφέλεια στην επιβίωση. Επίσης, ο συνδυασμός cytosine arabinoside και OK432 (a *Streptococcus pyogenes* preparation) [60], και παρατηρήθηκε ουσιαστική βελτίωση στην επιβίωση όταν το OK432 συνδυάστηκε με FAM [61]. Οι μελέτες έγιναν με μικρό αριθμό ασθενών. Χρειάζονται τυχαιοποιημένες μελέτες με ικανό αριθμό ασθενών για να επιβεβαιωθούν. Η Ρανιτιδίνη και Σιμεθιδίνη έδειξαν ότι καθυστερούν την εμφάνιση υποτροπών. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν [62]. Παρόμοιο συνέβη και με την Ταμοξιφαίνη [63].

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σκοπός της να καταστεί ο ανεγχείρητος ή δύσκολα εξαιρεσιμος καρκίνος στομάχου (T3 ή T4) χειρουργήσιμος. Οι μελέτες που έχουν γίνει φαίνονται στον Πίνακα 2. Η προσπάθεια αυτή περικλείει τη

δυσκολία της ακριβούς εκτίμησης της ανταπόκρισης [64,65], και της πιθανής επιδείνωσης [66]. Χρησιμοποιήθηκε το EAP (Etoposide, Doxorubicin, Cisplatin)[66], και 77% των περιπτώσεων κατέστησαν χειρουργήσιμες. Αυτό επιβεβαιώθηκε και από άλλες προσπάθειες [67,68,64]. Το θέμα είναι σε εξέλιξη και αναμένονται τα αποτελέσματα μεγάλων μελετών τόσο σε Αμερική όσο και σε Ευρώπη.

SUMMARY

THE ROLE OF CHEMOTHERAPY IN GASTRIC CANCER

TSABARIS N.

Chemotherapy for gastric cancer is consisting of chemotherapy for advanced disease, adjuvant chemotherapy, and neoadjuvant chemotherapy. Combination regimens are generally preferred over single agents. They produce higher response rates than monotherapy, but are more toxic. Chemotherapeutic agents that have been used in combinations are 5-FU, Adriamycin or Epirubicin, Mitomycin, Methotrexate, Cisplatin, Taxanes, Etoposide, Irinotecan. The FAM regimen (5-FU – Adriamycin – Mitomycin) was widely used in advanced gastric cancer in the 1980s with a 30% response rate and a median survival of 7.7 months. Other studies used variants of FAM. FAMTX (5-FU – Adriamycin – Mitomycin plus Leucovorin and Methotrexate) gives a response rate, which reaches 59% and a median survival of 10.5 months at maximum. Regarding cisplatin-containing regimens, ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-FU) seems to be superior to FAMTX in terms of response rate and survival. EAP (Etoposide, Adriamycin, Cisplatin) is as active as FAMTX but is also significantly more toxic. ELF (Etoposide, Leucovorin, 5-FU) yields similar response rate and survival but is less toxic than EAP and is recommended by some authors for patients older than 65 years of age. In general we could say that, despite the relatively high rate of response the effect of chemotherapy on long-term survival is minimal. ECF appears to be the most beneficial regimen. Adjuvant chemotherapy, seems to have a role in patients with locally advanced disease or nodal metastases. FAM and its variants are the best studied regimens, with ambiguous results. Neoadjuvant therapy is used in an attempt to convert unresectable disease to resectable, but for the time being only in the setting of clinical trials.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Comis S. Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. *Cancer Treat Rep* 1974; 1: 221- 231.
- Cocconi G, DeLisi V, DiBlasio B. Randomized comparison of 5-FU alone or combined with mitomycin and cytarabine (MFC) in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1263-1271.
- The Gastrointestinal Tumor Study Group. Phase II/III chemotherapy studies in advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1871-1879.
- Moertel CG, Lavin PT. Phase II-III chemotherapy studies in advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1863-1870.
- Preusser P, Achterrath W, Wilke H, et al. Chemotherapy of gastric cancer [Review]. *Cancer Treat Rev* 1988; 15: 257-261.
- Levi J, Fox R, Tattersall M, et al. Analysis of a prospectively randomized comparison of doxorubicin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and BCNU in advanced gastric cancer: implications for future studies. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1348-1353.
- Lacave AJ, Wils J, Diaz-Rubio E, et al. Cisplatin as second-line chemotherapy in advanced gastric adenocarcinoma: a phase II study of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 1321-1326.
- Aabo K, Pedersen H, Rorth M. Cisplatin in the treatment of advanced gastric carcinoma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 449-455.
- The Gastrointestinal Tumor Study Group. A comparative clinical assessment of combination chemotherapy in the management of advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1362-1369.
- The Gastrointestinal Tumor Study Group. Randomized study of combination chemotherapy in unresectable gastric cancer. *Cancer* 1984; 53:13-19.
- Lacave A, Wils J, Bleiberg H, et al. An EORTC Gastrointestinal Group phase III evaluation of combinations of methyl-CCNU, 5-fluorouracil, and Adriamycin in advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1387-1392.
- Epelbaum R, Haim N, Stein M, et al. Treatment of advanced gastric cancer with DDP (cisplatin), Adriamycin, and 5-fluorouracil (DAF). *Oncology* 1987; 44: 201-206.
- Schnitzler G, Queisser W, Heim ME, et al. Phase III study of 5-FU and carmustine versus 5-FU, carmustine, and doxorubicin in advanced gastric cancer. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 477-481.
- Levi J, Dalley D, Aroney R. Improved combination chemotherapy in advanced gastric cancer. *BMJ* 1979; 2: 1471-1477.
- Gastrointestinal Tumor Study Group. Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:1011-1015.
- Macdonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, mitomycin-C, and Adriamycin (FAM): a new combination chemotherapy program for advanced gastric carcinoma. *Ann Intern Med* 1980; 93: 533-538.
- Douglass H Jr, Lavin P, Goudsmit A, et al. An Eastern Cooperative Oncology Group evaluation of combination of methyl-CCNU, mitomycin-C, Adriamycin, and 5-fluorouracil in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1372-1376.
- Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. *JAMA* 1985; 253: 2061-2066.
- Group GTS. Triazinate and platinum efficacy in combination with 5-fluorouracil and doxorubicin: results of a three-arm randomized trial in metastatic gastric cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1011.
- Klein HO. Long-term results with FAMTX (5-fluorouracil, Adriamycin, methotrexate) in advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 1989; 9: 1025-1031.
- Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827-832.
- Janieson G, Gill P. A prospective trial of 5-FU and BCNU in the treatment of advanced gastric cancer. *Aust N Z J Surg* 1985; 5: 16-20.
- Perry MC, Green MR, Mick R, et al. Cisplatin in patients with gastric cancer: a cancer and leukemia group B phase II study. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 415-421.
- Mabel JA, Little AD. Therapeutic synergism in murine tumors for combinations of cis-dichlorodiammine platinum with VP-16-213 or BCNU. *Proc AACR ASCO* 1979; 20: 230.
- Seeber S, Osieka R, Schmidt CG, et al. In vivo resistance towards anthracyclines, etoposide, and cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1982; 67: 4719-4725.
- Preusser P, Wilke H, Achterrath W, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1310-1315.
- Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. Preoperative chemotherapy in locally advanced and nonresectable gastric cancer: a phase II study with etoposide, doxorubicin, and cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1318-1323.
- Katz A, Gansl R, Simon S. Phase II trial of VP-16, Adriamycin, and cisplatin in patients with advanced gastric cancer. *Proc ASCO* 1989; 8: 98.
- Lerner A, Steele GD, Mayer RJ. Etoposide, doxorubicin, cisplatin for advanced gastric adenocarcinoma: results of a phase II trial. *Proc ASCO* 1990; 9: 103.
- Kelsen D, Atiq O, Saltz L, et al. FAMTX (fluorouracil, methotrexate, Adriamycin) is as effective and less toxic than EAP (etoposide, Adriamycin, cisplatin): a random assignment trial in gastric cancer. *Proc ASCO* 1991; 10: 137.
- Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990; 17[Suppl 2]: 61-70.
- Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827-833.
- Wilke H, Wils J, Rougier P, et al. Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/FU in advanced gastric cancer: a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group and the AIO. *Proc ASCO* 1995; 14: 206.
- Lenz HJ, Leichman CG, Danenberg KD, et al. Thymidylate synthase mRNA level in adenocarcinoma of the stomach: a predictor for primary tumor response and overall survival. *J Clin Oncol* 1996; 14: 176-181.
- Boku N, Chin K, Hosokawa K, et al. Biological markers as a predictor for response and prognosis of unresectable gastric cancer patients treated with 5-fluorouracil and cis-platinum. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1469-1475.
- Cascinu S, Graziano F, Del Ferro E, et al. Expression of p53 protein and resistance to preoperative chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1998; 83: 1917-1922.
- Ikeguchi M, Saito H, Katano K, et al. Relationship between the long-term effects of intraperitoneal chemotherapy and the expression of p53 and p21 in patients with gastric carcinoma at stage IIIa and stage IIIb. *Int Surg* 1997; 82: 170-176.
- Coombes RC, Schein PS, Chilvers CE, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *International Collaborative Cancer Group. J Clin Oncol* 1990; 8: 1362-1368.
- The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. Adjuvant treatments following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 1988; 75: 1100-1105.
- Hallissey MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH. The second British Stomach Cancer Group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five-year follow-up. *Lancet* 1994; 343: 1309-1313.
- Group VCSAS. Use of thiopate as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer* 1965; 18: 291-296.
- Serlin O, Wolkoff JS, Amadeo JM, Keehn RJ. Use of 5-fluoro-deoxyuridine (FUDR) as an adjuvant to the surgical management of carcinoma of the stomach. *Cancer* 1969; 24: 223-227.
- Engstrom P, Labin P, Douglas H. Postoperative adjuvant 5 fluorouracil plus methyl CCNU therapy for gastric cancer. *Cancer*

- 1985; 55: 1868-1872.
44. Higgins GA, Amadeo JH, Smith DE, et al. Efficacy of prolonged intermittent therapy with combined 5-FU and methyl-CCNU following resection for gastric carcinoma. A Veterans Administration Surgical Oncology Group report. *Cancer* 1983; 52: 1105-1110.
 45. Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, et al. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer: a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet* 1999; 354: 273-279.
 46. Macdonald JS, Fleming TR, Peterson RF, et al. Adjuvant chemotherapy with 5-FU, Adriamycin, and mitomycin-C (FAM) versus surgery alone for patients with locally advanced gastric adenocarcinoma: a Southwest Oncology Group study. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 488-493.
 47. Krook JE, O'Connell MJ, Wieand HS, et al. A prospective, randomized evaluation of intensive-course 5-fluorouracil plus doxorubicin as surgical adjuvant chemotherapy for resected gastric cancer. *Cancer* 1991; 67: 2454-2459.
 48. Neri B, de Leonardi V, Romano S, et al. Adjuvant chemotherapy after gastric resection in node-positive cancer patients: a multicentre randomised study. *Br J Cancer* 1996; 73: 549-554.
 49. Tsavaris N, Tentas K, Kosmidis P, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *Chemotherapy* 1996; 42: 220-225.
 50. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-1064.
 51. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-1446.
 52. Archer S, Grey B. Intraperitoneal 5-fluorouracil infusion for treatment of both peritoneal and liver micro-metastasis. *Surgery* 1990; 108: 502-506.
 53. Murthy SM, Goldschmidt RA, Rao LN, et al. The influence of surgical trauma on experimental metastasis. *Cancer* 1989; 64: 2035-2040.
 54. Dedrick RL. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1985; XII: 1-4.
 55. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Clinical trial with surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for peritoneal recurrence of gastrointestinal cancer. *Cancer* 1989; 64: 154-160.
 56. Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, et al. Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19: 450-454.
 57. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, et al. Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 1991; 15: 530-534.
 58. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer* 1990; 65: 65-69.
 59. Ochiai T, Sato H, Hayashi R, et al. Randomly controlled study of chemotherapy versus chemoimmunotherapy in postoperative gastric cancer patients. *Cancer Res* 1983; 43: 3001-3006.
 60. Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yang HK. Results of surgery on 6589 gastric cancer patients and immunochemosurgery as the best treatment of advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1992; 216: 269-275.
 61. Kim SY, Park HC, Yoon C, et al. OK-432 and 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C (FAM-P) versus FAM chemotherapy in patients with curatively resected gastric carcinoma: a randomized phase III trial. *Cancer* 1998; 83: 2054-2059.
 62. Primrose JN, Miller GV, Preston SR, et al. A prospective randomised controlled study of the use of ranitidine in patients with gastric cancer. Yorkshire GI Tumour Group [See comments]. *Gut* 1998; 42: 17-21.
 63. Harrison JD, Morris DL, Ellis IO, et al. The effect of tamoxifen and estrogen receptor status on survival in gastric carcinoma. *Cancer* 1989; 64:1007-1011.
 64. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1818-1823.
 65. Ng CS, Husband JE, MacVicar AD, et al. Correlation of CT with histopathological findings in patients with gastric and gastro-oesophageal carcinomas following neoadjuvant chemotherapy. *Clin Radiol* 1998; 53: 422-427.
 66. Ajani JA, Mayer RJ, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1839-1843.
 66. Leichman L, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: a University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1933-1940.
 68. Crookes P, Leichman CG, Leichman L, et al. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 1997; 79: 1767-1771.
 69. Ajani JA, Ota DM, Jessup JM, et al. Resectable gastric carcinoma. An evaluation of preoperative and postoperative chemotherapy. *Cancer* 1991; 68: 1501-1505.
 70. Ajani JA, Roth JA, Putnam JB, et al. Feasibility of five courses of pre-operative chemotherapy in patients with resectable adenocarcinoma of the oesophagus or gastrointestinal junction. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 665-671.
 71. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, et al. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. German Gastric Carcinoma Study Group. *Br J Surg* 1993; 80: 1015-1021.
 72. Kang YK, Choi DW, Im YH, et al. A phase III randomized comparison of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus surgery for locally advanced stomach cancer. *Proc ASCO* 1996; 15: 215-221.
 72. Alexander HR, Grem JL, Hamilton JM, et al. Thymidylate synthase protein expression association with response to neoadjuvant chemotherapy and resection for locally advanced gastric and gastroesophageal adenocarcinoma. *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 49-55.
 74. Kelsen D, Karpeh M, Schwartz G, et al. Neoadjuvant therapy of high-risk gastric cancer: a phase II trial of preoperative FAMTX and postoperative intraperitoneal fluorouracil-cisplatin plus intravenous fluorouracil. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1818-1823.
 75. Gastrointestinal Tumor Study Group. The concept of locally advanced gastric cancer. *Cancer* 1990; 66: 2324-2328.
 76. Carrato A, Diaz-Rubio E, Medrano J, et al. Phase III trial of surgery versus adjuvant chemotherapy with mitomycin C and tegafur plus uracil, starting within the first week after surgery, for gastric adenocarcinoma. *Proc ASCO* 1995; 14: 198-204.
 77. Allum WH, Hallissey MT, Kelly KA. Adjuvant chemotherapy in operable gastric cancer: 5 year follow-up of first British Stomach Cancer Group trial. *Lancet* 1989; 1: 571-575.
 77. Nakajima T, Takahashi T, Takagi K, et al. Comparison of 5-fluorouracil with ftorafur in adjuvant chemotherapies with combined inductive and maintenance therapies for gastric cancer. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1366-1370.
 78. Crookes P, Leichman CG, Leichman L, et al. Systemic chemotherapy for gastric carcinoma followed by postoperative intraperitoneal therapy: a final report. *Cancer* 1997; 79: 1767-1771.

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ Ή ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ;

ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ, ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ – ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ, ΛΕΚΤΟΡΑΣ
ΚΑΡΔΑΜΑΚΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ – ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ, ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΠΑΤΡΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το καρκίνωμα του στομάχου αποτελεί πρόκληση για το σύγχρονο ογκολόγο. Αν και γνωρίζουμε ότι η χειρουργική θεραπεία προσφέρει τη μοναδική δυνατότητα ίασης, τα ποσοστά υποτροπής είναι υψηλά. Επομένως, υπάρχει ανάγκη για χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας με σκοπό τη βελτίωση του τοπικού ελέγχου. Τόσο η ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ), όσο και η χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), ως μονοθεραπείες, απέτυχαν να αυξήσουν τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Η μελέτη που άλλαξε τα δεδομένα είναι εκείνη του Macdonald και συν. που έδειξε ότι η επικουρική, συνδυασμένη ΑΚΘ-ΧΜΘ βελτιώνει σημαντικά τόσο τον τοπικό έλεγχο, όσο και την συνολική επιβίωση των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, η συνολική επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επικουρική θεραπεία ήταν 36 μήνες, έναντι 27 μηνών για την ομάδα ασθενών που αντιμετωπίστηκε μόνο χειρουργικά, ενώ η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής νόσου ήταν 30 έναντι 19 μήνες αντίστοιχα. Τέλος, η ανακουφιστική ακτινοθεραπεία έχει σημαντικό ρόλο στην συμπτωματική ανακούφιση ασθενών με τοπικά εκτεταμένους - ανεγχειρήτους όγκους.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνωμα στομάχου, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία.

Key words: Gastric carcinoma, radiotherapy, chemotherapy.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αν και η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου παρουσιάζει σταθερή μείωση στις Δυτικές κοινωνίες, εν τούτοις, ο καρκίνος αυτός παραμένει η δεύτερη σε συχνότητα κακοήθεια του γαστρεντερικού σωλήνα. Η γεωγραφική του κατανομή παρουσιάζει μεγάλες διακυμάνσεις στη συχνότητα, με την Ιαπωνία, Νότια Αμερική και Ανατολική Ευρώπη να έχουν υψηλότερους αριθμούς ασθενών με καρκίνο του στομάχου, από ότι η Δυτική Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική (1).

Η πλειοψηφία των νεοπλασμάτων του στομάχου (>90%) είναι αδενοκαρκινώματα και η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 65 έτη (2). Παράγοντες κινδύνου είναι το αντρικό φύλο (1), το θετικό οικογενειακό ιστορικό (3), η ηλικία, η ατροφική γαστρίτιδα και θεραπευτικοί χειρισμοί όπως η μερική γαστρεκτομή και ακτινοθεραπεία (4). Ενδεχόμενος παθογόνος παράγοντας φέρεται να είναι και η διατροφή, ίσως σε σχέση με την περιεκτικότητα της σε νιτρικές ενώσεις και αλάτι (5). Τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν προστατευτική δράση (6).

Οι κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις του καρκίνου του στομάχου είναι το αίσθημα πρόωρου κορεσμού, η ανορεξία, η απώλεια βάρους, η δυσφαγία, τα εμετικά επεισόδια και η επιγαστραλγία. Διαγνωστική μέθοδος εκλογής η ενδοσκόπηση και η λήψη βιοψιών από ύποπτες περιοχές, που μπορεί να συμπληρωθεί και με κυτταρολογικά δείγματα (αποφολιδωτική κυτταρολογία) (7). Η προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου περιλαμβάνει αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας, ενδοσκοπική υπερηχοτομογραφία και τα τελευταία χρόνια τομογραφία εκπομπής ποσιτρονίων (PET) (8). Η ακρίβεια της ενδοσκοπικής υπερηχοτομογραφίας φθάνει το 90% (9). Το πλέον διαδεδομένο σύστημα σταδιοποίησης κατά TNM είναι αυτό που καθόρισε η Αμερικανική Επιτροπή Καρκίνου (AJCC) (11).

Δ/ση αλληλογραφίας:

Δημήτριος Καρδαμάκης
Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος
Αναπλ. Καθηγητής Πανεπιστημίου Πατρών
Ρίο Πατρών, 265 00
Τηλ. : 2610 999 540
Email: kardim@med.upatras.gr

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Μετεγχειρητική ή προεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Θεραπεία επιλογής εξακολουθεί να είναι η χειρουργική, που προσφέρει τη μοναδική δυνατότητα ίασης (12), αν και η πλειοψηφία των ασθενών μετεγχειρητικά υποτροπιάζει (13). Ασθενείς με νόσο αρχικού σταδίου χωρίς επέκταση πέραν του βλεννογόνου (στάδιο ΙΑ), έχουν πενταετή επιβίωση που υπερβαίνει το 80% (14-16). Αντίθετα, η πενταετής επιβίωση σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένους όγκους (locally advanced) κυμαίνεται μεταξύ 5 και 50% (17-19). Η επιλογή του τύπου της χειρουργικής επέμβασης (ολικής έναντι υπολικής γαστρεκτομής) καθορίζεται με βάση την εντόπιση και την επέκταση της νόσου (20). Ένα θέμα που εξακολουθεί να είναι αμφιλεγόμενο και προκαλεί μεγάλη αντιπαράθεση μεταξύ διαφόρων κλινικών ερευνητών, είναι η έκταση της εκτομής κατά τη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων. Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες όπου συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της εκτεταμένης (D2) έναντι των περιορισμένων εκτομών (D0 και D1), έδειξαν ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με D2 εκτομή δεν είχαν όφελος στην συνολική επιβίωση και επιπλέον είχαν υψηλότερα ποσοστά επιπλοκών (21-23). Έτσι, σήμερα μερικοί υποστηρίζουν ότι τα αυξημένα ποσοστά επιβίωσης των Ιαπώνων ασθενών είναι αποτέλεσμα της έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου (σε αρχικά στάδια) και όχι της έκτασης του χειρουργείου (24).

Όπως έχουμε ήδη αναφέρει, η συχνότητα των τοπο - περιοχικών υποτροπών μετά από χειρουργικές επεμβάσεις με σκοπό την ίαση (curative resections) είναι υψηλή και φθάνει ποσοστό 40-65% (25-28). Σε μελέτη του Yoo CH και συν., που περιλάμβανε 508 ασθενείς, ο μέσος όρος χρόνου εμφάνισης τοπικής υποτροπής μετά το χειρουργείο ήταν οι 27 μήνες. Παράγοντες κινδύνου υποτροπής στη μελέτη αυτή ήταν η ηλικία (>50 έτη), το μέγεθος του όγκου (>4 εκ.), η εντόπιση της νόσου, ο βαθμός διαφοροποίησης και η διήθηση του ορογόνου χιτώνα ή οι μεταστάσεις σε περιοχικούς λεμφαδένες (29).

Η εξωτερική ακτινοθεραπεία ως επικουρική μονοθεραπεία βελτιώνει τα ποσοστά τοπικού ελέγχου, χωρίς όμως να επιφέρει στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση (30-32). Αν και αρχικά φάνηκε ότι η συμπληρωματική χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία επέφερε αύξηση στην συνολική επιβίωση (33-35), τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις δεν επιβεβαίωσαν τα αρχικά αποτελέσματα (36-38).

Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες όπου διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα του μετεγ-

χειρητικού συνδυασμού ΑΚΘ-ΧΜΘ έναντι μόνο του χειρουργείου, απέτυχαν να αναδείξουν οποιοδήποτε όφελος στην επιβίωση (39,40).

Η μελέτη - σταθμός όσον αφορά την αντιμετώπιση του καρκίνου του στομάχου είναι η τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη (9 κέντρα των ΗΠΑ) από τον McDonald και συνεργάτες (41). Η μελέτη αυτή έθετε το επιστημονικό ερώτημα: Μπορεί η επικουρική ΧΜΘ-ΑΚΘ να επιμηκύνει την επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο στομάχου ή γαστροοισοφαγικής γωνίας;

Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν 556 ασθενείς οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: Η μια ομάδα ασθενών αντιμετωπίστηκε μόνο χειρουργικά, ενώ η δεύτερη έλαβε και συνδυασμένη επικουρική ακτινο-χημειοθεραπεία. Η πλειοψηφία των ασθενών αντιμετωπίστηκε με D0 και D1 εκτομή, ενώ 54 ασθενείς (10%) υποβλήθηκαν σε D2 χειρουργική επέμβαση. Οι ασθενείς που έλαβαν και μετεγχειρητική θεραπεία αρχικά υποβλήθηκαν σε πενήνθμερο κύκλο χημειοθεραπείας με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) (425 mg 5-FU ανά τετραγωνική επιφάνεια σώματος, χορηγούμενη με 20 mg λευκοβορίνης ανά τετραγωνική επιφάνεια σώματος), με την συνδυασμένη ΑΚΘ-ΧΜΘ να αρχίζει 28 ημέρες μετά την πρώτη ημέρα έναρξης της χημειοθεραπείας. Η συνολική δόση της ακτινοθεραπείας ήταν τα 45 Gy, χορηγούμενη σε δόσεις των 1.8 Gy ανά συνεδρία. Κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας η χορήγηση της 5-φθοριοουρακίλης ελάμβανε χώρα τις πρώτες 4 και τελευταίες 3 ημέρες της θεραπείας (τροποποιημένες δόσεις). Ακολουθούσαν 2 επιπλέον κύκλοι χημειοθεραπείας (5-FU) χορηγούμενοι ένα μήνα μετά το πέρας της συνδυασμένης θεραπείας, με διάστημα ενός μηνός μεταξύ των 2 κύκλων.

Μετά από πενταετή παρακολούθηση, η συνολική επιβίωση για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν στην επικουρική συνδυασμένη θεραπεία ήταν 36 μήνες έναντι 27 μήνες για την ομάδα ασθενών που αντιμετωπίστηκε μόνο χειρουργικά, ενώ η επιβίωση ελεύθερη υποτροπής νόσου ήταν 30 έναντι 19 μήνες αντίστοιχα. Όσον αφορά την τοξικότητα, 3 από τους 281 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη θεραπεία απεβίωσαν, ενώ 41% από αυτούς παρουσίασαν τοξικότητα βαθμού ΙΙΙ και 32% τοξικότητα βαθμού ΙV. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι λόγω της τοξικότητας, μόνο το 64% της ομάδας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΑΚΘ-ΧΜΘ ολοκλήρωσαν τη θεραπεία όπως είχε προγραμματιστεί (από τους 281, μόνο οι 181). Παρά την κριτική που δέχθηκε η μελέτη αυτή (ανομοιογένεια στη χειρουργική και ακτινοθεραπευτική τεχνική, μεγάλη χρονική διάρκεια, φτωχή συμμόρφωση

οριοθέτηση του κλινικού όγκου-στόχου (CTV) που περιλαμβάνει το έδαφος του όγκου, τις αναστομώσεις και τις περιοχές αυξημένης πιθανότητας υποτροπής, θα πρέπει να οριοθετήσει και τα όργανα που εάν λάβουν πάνω από συγκεκριμένη δόση ακτινοβολίας (δόση ανοχής) εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ακτινικής βλάβης. Αυτά είναι το ήπαρ, οι νεφροί, το λεπτό έντερο και ο νωτιαίος μυελός (organs at risk). Η οριοθέτηση της περιοχής ακτινοβολίας πραγματοποιείται με τη βοήθεια αξονικής τομογραφίας που λαμβάνεται με τον ασθενή ύπτιο (σε θέση θεραπείας). Πρόσφατα έχουν προταθεί κατευθυντήριες γραμμές για την οριοθέτηση του όγκου - στόχου σε σχέση με την εντόπιση και την έκταση της νόσου (49). Η εικόνα 1 παρουσιάζει μια τυπική εντοπιστική ακτινογραφία του πρόσθιο-οπίσθιου πεδίου ακτινοβολίας για ασθενή σταδίου T₃N₊, με όγκο που εντοπίζεται στο πυλωρικό άντρο. Η ακτινοθεραπεία εκτελείται συνήθως με συνδυασμό πρόσθιου και οπίσθιου πεδίου ή συνδυασμού περισσότερων πεδίων. Οι ασθενείς υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία ημερησίως, 5 φορές την εβδομάδα και ημερήσια δόση τα 1.8 Gy. Η συνολική δόση που χορηγείται στον όγκο κυμαίνεται μεταξύ 45 και 50.4 Gy.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο ρόλος της μετεγχειρητικής συνδυασμένης ΑΚΘ-ΧΜΘ στην αντιμετώπιση του καρκίνου του στομάχου είναι συμπληρωματικός και σκοπός της είναι η βελτίωση του τοπικού ελέγχου που επιτυγχάνεται με την αποστείρωση των περιοχών όπου η νόσος υποτροπιάζει. Ο ρόλος αυτός είναι πολύ σημαντικός εάν λάβουμε υπόψη τα υψηλά ποσοστά υποτροπής που σημειώνονται ακόμα και μετά από R0 εκτομές. Μέσα από τη μελέτη του Macdonald και συν. φάνηκε πως η επικουρική συνδυασμένη ΑΚΘ-ΧΜΘ βελτιώνει σημαντικά όχι μόνο τον τοπικό έλεγχο, αλλά και την συνολική επιβίωση των ασθενών. Διαφαίνεται ότι η τόσο η «ομοιομορφία» στις χειρουργικές τεχνικές, όσο και η επικουρική ΑΚΘ-ΧΜΘ με τη βοήθεια της σύγχρονης απεικόνισης, θα αλλάξουν τη πρόγνωση της νόσου.

SUMMARY

THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN GASTRIC CANCER

VASILIOU V., KARDAMAKIS D.

The overall therapeutic management of gastric carcinoma is a real challenge for clinical oncologists. Even though surgery is the only curative treatment modality, local or regional recurrence in the gastric or tumor bed, the anastomosis, or regional lymph nodes occurs in 40 to 65 percent of patients. The high relapse rate makes it important to consider adjuvant treatment for patients with stomach cancer. However neither chemotherapy nor radiotherapy improved patient survival when were applied as monotherapies post surgery. Through a randomized study by Macdonald and co-workers, the combination of radiotherapy and chemotherapy postoperatively was shown to improve both the overall survival and local control rates (as compared to patients managed with surgery alone). More specifically, the overall survival of patients managed with combined chemo-radiotherapy postoperatively was 36 months, versus 27 months for patients treated with surgery alone. The corresponding disease free survival was 30 versus 19 months respectively. After the aforementioned results, post operative combined chemo-radiotherapy was established as an effective treatment modality in patients with a high relapse risk. Last but not least, palliative radiotherapy is useful in the symptomatic relief of patients with locally advanced- inoperable tumors.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Murray J, Samuels A, Ghafoor A, Ward E Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
2. Mecklin JP, Nordling S, Saario I. Carcinoma of the stomach and its heredity in young patients. *Scand J Gastroenterol* 1998 Apr;23(3):307-11.
3. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, et al. Germ-line E-cadherin gene mutations. Is a prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* 2001 Jul;92:181-87.
4. Carpenter JW, Levin E, Clayman LB. Radiation in the therapy of peptic ulcer. *Am J Roentgen* 1956;75:374-379.
5. Chyou PH, Nomura AM, Hankin JH, Stemmermann GN. A case-cohort study of diet and stomach cancer. *Cancer Res* 1990 Dec;50(3):7501-04.
6. Zhang ZF, Kurtz RC, Yu GP, Sun M, Gargon N, Karpheh MJ, et al. Adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia: The role of diet. *Nutrit cancer* 1997;27(3):298-309.
7. Nagao F, Takahashi N. Diagnosis of advanced gastric cancer. *World J Surg* 1979 Nov;3(6):693-700.
8. Lambert R, Galetti G, Gho E. International workshop on the clinical impact of endoscopic ultrasound in gastroenterology. *Endoscopy* 2000 Apr;32(1):549.
9. Lightdale CJ. Diagnosis of esophago-gastric tumors. *Endoscopy* 1992 Jan-Feb;24(1-2):18-23.
10. Nord HJ, Brady PG, Lightdale CJ, Reddy RK, Eisen GM, Dominitz JA, et al. Diagnostic laparoscopy guidelines for clinical application. *Gastroint Endosc* 2001 Dec;54(6):818-20.
11. Stomach. In Greene FL, Page DL, Fleming ID. Eds *AJCC Cancer staging manual*. 6th ed New York: Springer 2002:99.
12. Vezirides MP, Wanebo HJ. Surgical approach. In Ahlgren JD, Macdonald JS, eds. *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott, 1992: 159.
13. Bora H, Unsal D, Akmansu M. Results of chemoradiation after curative resection of locally advanced gastric cancer. *Int J Clin Pract* 2004 May;58(5):451-56.

14. Green PH, O'Toole KM, Slonim D, Wang T, Weg A. Increasing incidence and excellent survival of patients with early gastric cancer: Experience in a United States medical center. *Am J Med* 1988 Nov;85 (5):658-61.
15. Itoh H, Oohata Y, Nakamura K, Nagata T, Mibu R, Nakayama F. Complete ten-year post-gastrectomy follow-up of early gastric cancer. *Am J Surg* 1989 Jul;158(1):14-16.
16. Farley DR, Donohue JH, Nagorney DM, Carpenter HA, Katzmman JA, Ilstup DM, et al. Early gastric cancer. *Br J Surg* 1992 Jun;79(6):539-542.
17. Cady B, Rossi RL, Silverman ML, Piccione W, Hech TA. Gastric adenocarcinoma: a disease in transition. *Arch Surg* 1989 Mar;124(3):303-308.
18. Myers WC, Damiano RJ, Rotolo FS, Postlethwait RW. Adenocarcinoma of the stomach: changing patterns over the last four decades. *Ann Surg* 1987 Jan;205(1):1-8.
19. Noguchi Y, Imada T, Matsumoto A, Coit DG, Brennan MF. Radical surgery for gastric cancer. A review of the Japanese experience. *Cancer* 1989 Nov;64(10):2053-62.
20. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, Launois B, Flamanty Y, Locaine F et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surgery* 1989 Feb;209(2):162-66.
21. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, Vande Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999 Mar;340(12):908-14.
22. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V et al. Patient survival after D1 and D2 tresections for gastric cancer. Long term results of the MRC randomized trial. Surgical co-operative group. *Br J Cancer* 2001 (Mar);79(9-10):1522-30.
23. Roukos DH, Paraschou P, Lorenz M. Distal gastric cancer and extensive surgery: A new evaluation method based on the study of residual lymph nodes after limited surgery. *Ann Surg Oncol* 2000 Dec;7:719-26.
24. Otsuji E, Toma A, Kabayashi S, Cho H, Okamoto K, Hagiywara A, et al. Long term benefit of extended lymphadenectomy with gastrectomy in distally located early gastric carcinoma. *Am J Surg* 2000 Aug;180(2):127-32.
25. Gunderson LL, Hoskins RB, Cohen AC, Kaufman S, Wood WC, Carey RW. Combined modality treatment of gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983 Jul;9(7):965-75.
26. Landry J, Tepper J, Wood W, Moulton EO, Koerner F, Sullinger J et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 Dec;19(6):1357-62.
27. Papachristou DN, Fortner JG. Local recurrence of gastric adenocarcinomas after gastrectomy. *J Surg Oncol* 1981 Feb;18(1):47-53.
28. Minsky BD. The role of radiation therapy in gastric cancer. *Semin Oncol* 1996 Jun;23(3):390-96.
29. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following resection for gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 2000 Feb;87(2):236-242.
30. Hallisley MT, Dunn JA, Ward LC, Allum WH et al. The second British stomach cancer group trial of adjuvant radiotherapy or chemotherapy in resectable gastric cancer: five year follow up. *Lancet* 1994 May;343(8909):1309-12.
31. Sindelar W, Kinsella T, Tepper J, Delaney TF, Maher MM, Smith R et al. Randomized trial of intraoperative radiotherapy in carcinoma of the stomach. *Amer J Surg* 1993 Jan;165(1):178-86.
32. Avizonis VN, Buzudlowski J, Lanciano R, Owens JC, Noyes RD, Hanks GE. Treatment of adenocarcinoma of the stomach with resection, intraoperative radiotherapy and adjuvant external beam radiation: A phase II study from Radiation Therapy Oncology Group 85-04. *Ann Surg Oncol* 1995 Jul;2(4):295-97.
33. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in a reoperation series (second or symptomatic look). Clinicopathologic correlations and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 Jan;8(1):1-11.
34. Regine WF, Mohiuddin M. Impact of adjuvant therapy on locally advanced adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 Jan;24(5):921-27.
35. Gez E, Sulkes A, Yablonsky-Peretz T, Weschler Z. Combined 5-fluorouracil (5-FU) and irradiation therapy following resection of locally advanced gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1986 Feb;31(2):139-42.
36. Macdonald J, Smalley S, Benedetti J et al. Combined modality therapy for resected gastric cancer. (available from: http://www.conferencecast.com/asco/vm2000/ssm522_plenary_session.htm).
37. Dent DM, Madden MV, Price SK. Randomized comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. *Br J Surg* 1988 Feb;75(2):110-12.
38. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer*;1999 Jul;35(7):1059-64.
39. Moertel CG, Childs DS, O'Fallon JR, et al. Combined 5-fluorouracil and radiation therapy as a surgical adjuvant for poor prognosis gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 1984 Nov;2(11):1249-54.
40. Dent DM, Werner ID, Novis B, Chevreton P, Brice P. prospective randomized trial of combined oncological therapy for gastric carcinoma. *Cancer* 1979 Aug;44(2):385-91.
41. Macdonald JS, Smalley, SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001 Sep;345(10):725-30.
42. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N et al. Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *JCO* 2004;22:2774.
43. Ajani JA, Winter K, Okawaru GS, Donahue JH, Pisters PW, Crane CH, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathological response. *J Clin Oncol* 2006 Aug;24(24):3953-58.
44. Safran H, Wanebo HJ, Hesketh PJ. Paclitaxel and concurrent radiation for gastric cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2000 Mar;46(4):889-94.
45. Falkson G, Van Eden EB, Sandison AG. A controlled clinical trial of fluorouracil plus imidazole carboxamide dimethyl triazene plus vincristine plus bis chloroethyl plus radiotherapy in stomach cancer. *Med Pediatr Oncol* 1976;2(2):111-17.
46. Klaassen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Engstrom PE, Moertel CG. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: A randomized comparison of 5-fluorouracil with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil: An Eastern Cooperative Oncology Group study *J Clin Oncol* 1985 Mar;3(3):373-78.
47. Mantell BS. Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma. *Br J Surg* 1982 Feb;69(2):69-78.
48. Gunderson LL, Willet CG, Harrison LB, Calvo FA. Intraoperative Irradiations: Techniques and Results. Humana Press 1999, NJ, USA
- Tepper JE, Gunderson L. Radiation treatment parameters in the adjuvant postoperative therapy of gastric cancer. *Semin Radiat Oncol* 2003 Apr;12(2):187-95.

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ: ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ ΒΑΣΕΙ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΓΙΑΝΝΑΚΑΚΗΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ, Α' ΤΜΗΜΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΓΕΝΙΚΟ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΗΦΙΣΙΑΣ "ΟΙ ΑΓΙΟΙ ΑΝΑΡΓΥΡΟΙ"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αν και υπάρχει ομοφωνία σε ό,τι αφορά τη σταδιοποίηση, την ταξινόμηση και τη χειρουργική αντιμετώπιση του καρκίνου του στομάχου, ωστόσο κάτι ανάλογο δε συμβαίνει με τη μετά γαστρεκτομή παρακολούθηση. Η παρακολούθηση συνίσταται άλλοτε σε έλεγχο επί κλινικής υποψίας υποτροπής της νόσου και άλλοτε σε εντατικούς ελέγχους με σκοπό την πρώιμη εντόπιση της υποτροπής και με τη σκέψη ότι αυτό θα οδηγήσει στη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής. Οι τοπικές υποτροπές ανιχνεύονται με γαστροσκόπηση ή αξονική τομογραφία και σχεδόν πάντοτε είναι μη θεραπεύσιμες. Η αξονική τομογραφία αν και χρήσιμη στην αποκάλυψη ηπατικών μεταστάσεων, αυτές είναι συνήθως πολλαπλές και μη εξαιρέσιμες. Σε ό,τι αφορά την εκτομή μονήρων ηπατικών μεταστάσεων, αρκετές μελέτες δείχνουν ότι αυτή μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της επιβίωσης. Οι νεοπλασματικοί δείκτες μπορεί να φανούν χρήσιμοι στην αποκάλυψη ορισμένων υποκλινικών μορφών υποτροπής. Η αγωνία για πρώιμη διάγνωση υποτροπής του καρκίνου του στομάχου, οδηγεί ασθενή και ιατρό σε εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση με δαπανηρό σε χρόνο και σε χρήμα αποτέλεσμα και χωρίς όφελος τις περισσότερες φορές. Με δεδομένο την έλλειψη βασιζόμενων σε ενδείξεις στοιχείων, θα πρέπει να διενεργηθούν εκτενείς τυχαίοποιημένες μελέτες, ικανές να αποδείξουν ότι υπάρχει πραγματικό όφελος επιβίωσης από την εντατική μετεγχειρητική

παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του στομάχου.

Λέξεις κλειδιά: νεοπλάσματα στομάχου, γαστρεκτομή, παρακολούθηση, υποτροπή

Key words: Stomach neoplasms, Gastrectomy, Follow-up, Recurrence

Αν και η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου μειώθηκε σημαντικά στις χώρες της Δύσης τις τελευταίες δεκαετίες, ωστόσο η νόσος αυτή αποτελεί μια από τις κύριες αιτίες θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Στην Ιαπωνία με τη μεγαλύτερη συχνότητα καρκίνου στομάχου, η νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο. Σε σύγκριση όμως με την Ιαπωνία, στο Δυτικό ημισφαίριο το ποσοστό ασθενών με πρώιμο γαστρικό καρκίνο (περιορισμένο στο βλεννογόνο ή στην υποβλεννογόνια στιβάδα του στομάχου), αποτελεί λιγότερο του 10-15% αυτού του νεοπλάσματος. Ένα άλλο, επίσης δυσμενές προγνωστικό στοιχείο είναι ότι τις τελευταίες τρεις δεκαετίες παρουσιάζεται τάση αύξησης των ασθενών με καρκίνο της καρδιακής μοίρας (1) Η ριζική χειρουργική θεραπεία με εξαίρεση της νόσου επί υγιών ιστών (R0) και εξαίρεση των τοπικοπεριοχικών λεμφαδένων αποτελεί τη μόνη και βασική θεραπεία του καρκίνου του στομάχου, ωστόσο ριζική θεραπεία επιτυγχάνεται στο 50% περίπου των ασθενών με τοπικοπεριοχική νόσο. (2,3) . Ιατρικά κέντρα της Δύσης με εξειδίκευση στον καρκίνο του στομάχου, πέτυχαν να αυξήσουν το ποσοστό διάγνωσης της νόσου σε πρώιμο στάδιο μέχρι και 63% και την 5-ετή επιβίωση στο 70% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε R0 εκτομή (4,5), με αποτέλεσμα να έχει αυξηθεί σημαντικά η ανάγκη τακτικής μετεγχειρητικής παρακολούθησης των ασθενών. Υπολογίζεται ότι σε ένα κέντρο που εκτελεί 50 R0 εκτομές ετησίως, περίπου 150 ασθενείς θα υποβληθούν σε μετεγχειρητική παρακολούθηση στην 5-ετία και 200 ασθενείς στη 10-ετία. Στην Ιαπωνία

Δ/ση αλληλογραφίας:

Θεόδωρος Γιαννακάκης
ΚΕΑΣ 75, 11255 ΑΘΗΝΑ
ΤΗΛ.: 210 2023958 FAX.: 210 2280257
e-mail : tgiannak@ath.forthnet.gr

και σε άλλες χώρες της ανατολικής Ασίας όπου ειδικές χειρουργικές μονάδες εκτελούν 500 και άνω γαστρεκτομές ετησίως, στην πλειονότητα με πρώιμη νόσο, το πρόβλημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης αποκτά μεγάλες διαστάσεις.

Αν και σε νεοπλάσματα άλλων οργάνων, όπως στον κολο-ορθικό καρκίνο, τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο του πνεύμονα, αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις κατέδειξαν το σημαντικό ρόλο της εντατικής μετεγχειρητικής παρακολούθησης στη βελτίωση των δεικτών επιβίωσης (6-10) ωστόσο βιβλιογραφικές αναφορές εκλείπουν σε ότι αφορά τον καρκίνο του στομάχου. Ακόμη και στις κατευθυντήριες οδηγίες της Εταιρείας Γαστρικού Καρκίνου Ιαπωνίας που είναι απόλυτα αυστηρές σε ό,τι αφορά τη διάγνωση και χειρουργική θεραπεία του γαστρικού καρκίνου, δε γίνεται αναφορά στη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών (11). Δεν αποτελεί όμως έκπληξη η έλλειψη οδηγιών σε ό,τι αφορά τη μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς με καρκίνο στομάχου, δεδομένου ότι αφενός οι βασισμένες σε ενδείξεις πληροφορίες είναι ανεπαρκείς, αφετέρου δε υπάρχει παντελής έλλειψη τυχαίοποιημένων μελετών που να δίνουν απαντήσεις, σε ότι αφορά το ρόλο της παρακολούθησης στη βελτίωση της επιβίωσης. Οι εμπλεκόμενες με τη μετεγχειρητική παρακολούθηση του ασθενούς με καρκίνο στομάχου μεγάλες χειρουργικές μονάδες των ΗΠΑ (Memorial Sloan Kettering [MSK], Roswell Park Memorial, και University of Washington) του Ηνωμένου Βασιλείου (Royal Liverpool) και της Ιαπωνίας (National Cancer Center [NCC]), στις μεταξύ τους συζητήσεις, δεν κατέληξαν σε μια ομόφωνη κατευθυντήρια οδηγία σε ό,τι αφορά τη συχνότητα και διάρκεια σε έτη του εργαστηριακού ελέγχου, αλλά και τον όγκο των εργαστηριακών εξετάσεων, υιοθετώντας έτσι η κάθε ομάδα, διαφορετικό πρωτόκολλο μετεγχειρητικής παρακολούθησης (12). Γαστροσκόπηση ρουτίνας εκτελείται από όλα τα κέντρα, όχι όμως από το MSK, σε υψηλού κινδύνου (pT3, pT4) ασθενείς, δεδομένου ότι η νόσος που υποτροπιάσε σε αυτήν την ομάδα ασθενών, σπάνια είναι θεραπεύσιμη. Σε ό,τι αφορά την εκτέλεση αξονικής τομογραφίας ρουτίνας, οι οδηγίες κεινόνταν από καθόλου μέχρι δύο φορές ετησίως για 5 έτη. Γενικά υπήρξε μερική συμφωνία για την εφαρμογή ενός προγράμματος μετεγχειρητικής παρακολούθησης, τα δε αποτελέσματα αυτών των προγραμμάτων παραμένουν ατεκμηρίωτα. Αν και τα σχετικά με το αντικείμενο άρθρα αναφέρονται σε ποσοστά υποτροπής ή σε πρότυπα υποτροπής, ωστόσο ολίγα αναφέρουν σχετικά με το πώς οι υποτροπές αντιμετωπίστηκαν και ποιος ήταν ο βαθμός επιτυχίας (13-17).

Οι υποτροπές του καρκίνου του στομάχου εκδηλώνονται στην κοίτη του στομάχου και στους περιτοχικούς λεμφαδένες, στο περιτόναιο, στο ήπαρ και σε απομακρυσμένα όργανα. Σημειωτέον ότι οι πρώιμοι καρκίνοι που αντιμετωπίζονται με τη μέθοδο της ενδοσκοπικής εκτομής, έχουν διαφορετικό πρότυπο υποτροπής και έκβαση (18,19).

Σε αντίθεση με χώρες της Ασίας και της Άπω Ανατολής, στο Δυτικό ημισφαίριο τείνει να επικρατήσει το πρότυπο της τοπικής υποτροπής. Σε μία Ιταλική σειρά με 215 υποτροπές επί 441 γαστρεκτομών, 96 υποτροπές (45%) ήταν τοπικές, 57 (27%) αφορούσαν το ήπαρ, 77 (36%) είχαν εντόπιση το περιτόναιο και μόνο 20 (9%) αφορούσαν απομακρυσμένες μεταστάσεις (13). Σε αντίθεση σε μια σειρά από την Ιαπωνία επί 939 γαστρεκτομηθέντων 29 υποτροπές (22%) είχαν τοπική εντόπιση, 56 (43%) αφορούσαν το περιτόναιο, 43 (33%) το ήπαρ και 27 (21%) αφορούσαν απομακρυσμένες μεταστάσεις. Το 25% των υποτροπών αφορούσε πολλαπλές μεταστατικές εστίες (14). Σε σειρά από την Κορέα, από τους 508 ασθενείς με υποτροπή επί συνόλου 2328 χειρουργηθέντων, οι 425 παρουσίαζαν υποτροπή μόνο σε μία εστία. Τοπική υποτροπή παρουσίασαν 98 (23%) ασθενείς, 172 (40%) υποτροπές αφορούσαν το περιτόναιο, 75 (18%) το ήπαρ και 80 (19%) ασθενείς παρουσίαζαν απομακρυσμένες μεταστάσεις (20). Ο μικρός αριθμός τοπικών υποτροπών στο Ανατολικό ημισφαίριο φαίνεται να σχετίζεται στην υπό μορφή ρουτίνας εκτέλεση D2 λεμφαδεκτομής. Η ολοένα και περισσότερο εκτέλεση D2 λεμφαδεκτομής στις χώρες της Δύσης, τείνει να οδηγήσει σε μείωση των τοπικών υποτροπών και στις χώρες αυτές, σε επίπεδο όπως αυτό των χωρών της Ανατολής (17). Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται το προχωρημένο στάδιο της νόσου, ο αδιαφοροποίητος ιστολογικός τύπος (διήθηση κατά Lauren), και οι εγγύς όγκοι του στομάχου (20,21).

Ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος έχει καλή πρόγνωση. Το NCCH του Τόκιο αναφέρει ότι, από τους 1475 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο στομάχου που υποβάλλονταν σε μετεγχειρητική παρακολούθηση, μόνο το 1,4% παρουσίασε υποτροπιάζουσα νόσο. Από τις 20 υποτροπές, 11 αφορούσαν πολλαπλές εστίες, 1 υποτροπή το περιτόναιο, 4 αφορούσαν τοπική εντόπιση και 4 απομακρυσμένη μετάσταση (22). Παρόμοιο χαμηλό ποσοστό υποτροπών με αυτό της Ιαπωνίας είχε και η Κορέα, όπου επί 1452 ασθενών με πρώιμο καρκίνο στομάχου, 4 υποτροπές αφορούσαν τοπική εντόπιση και 2 το ήπαρ (23).

Σε ό,τι αφορά το χρόνο εκδήλωσης μιας υποτροπής μετά τη γαστρεκτομή, οι περισσότεροι

συμφωνούν ότι τα 2/3 των υποτροπών παρουσιάζονται στα τρία πρώτα έτη και ότι λιγότερο του 10% των υποτροπών συμβαίνει μετά 5-ετία από τη γαστρεκτομή.(15,21,24). Για τον πρώιμο καρκίνο, τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας δείχνουν διαφορετικό χρόνο εκδήλωσης της υποτροπής από αυτό που αναφέρθηκε προηγουμένως. Ο Lee και συν.(23), αναφέρουν ότι το 62% των υποτροπών συμβαίνουν σε λιγότερο από 2 έτη από την γαστρεκτομή και μόνο το 10% παρουσιάζεται μετά 5-ετία.

Η συμπληρωματική ακτινο-χημειοθεραπεία μπορεί να μεταβάλλει σε ένα βαθμό το πρότυπο υποτροπής του γαστρικού καρκίνου. Στη μελέτη συμπληρωματικής ακτινο-χημειοθεραπείας του Macdonald και συν.(25), αναφέρεται ότι η συμπληρωματική θεραπεία μείωσε το ποσοστό των τοπικών και περιοχικών υποτροπών από 29% και 72% αντιστοίχως στην ομάδα με μόνο τη γαστρεκτομή ,σε 19% και 65% στην ομάδα που υποβλήθηκε σε ακτινο-χημειοθεραπεία.

Ενίοτε δυσχέρεια διαφορικής διάγνωσης υπάρχει, στο εάν και κατά πόσο το εύρημα που προκύπτει από τον ενδοσκοπικό έλεγχο αφορά υποτροπή ή δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο του στομάχου που μπορεί να εκδηλωθεί στο κολόβωμα του στομάχου μετά μερική γαστρεκτομή. Μετά από μερική γαστρεκτομή για καρκίνο, ο κίνδυνος για δεύτερο πρωτοπαθή καρκίνο φαίνεται να είναι μικρός. Στην Κορεάτικη μελέτη επί 1452 ασθενών με πρώιμο γαστρικό καρκίνο υπό παρακολούθηση, δεύτερος πρωτοπαθής καρκίνος στομάχου διαπιστώθηκε μόνο σε 5 ασθενείς (23). Στη μελέτη του Kikuchi και συν.(26), επί 210 ασθενών που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή για πρώιμο καρκίνο και υποβάλλονταν σε ενδοσκοπική παρακολούθηση, δεύτερος πρωτοπαθής καρκίνος στομάχου διαπιστώθηκε μόνο σε 2 ασθενείς και μετά το έκτο έτος παρακολούθησης. Όπως και ο αρχικός γαστρικός καρκίνος, έτσι και ο δεύτερος πρωτοπαθής δύναται να αντιμετωπισθεί χειρουργικά , εφόσον διαγνωσθεί σε πρώιμο στάδιο. Το ποσοστό R0 εκτομών σε αυτές τις περιπτώσεις ανέρχεται στο 85% και πλέον των περιπτώσεων (27), η δε 5-ετής επιβίωση πλησιάζει το 40% (28-30).

Μεταξύ των εξετάσεων ελέγχου για την ανίχνευση υποτροπιάζουσας νόσου κύριο ρόλο παίζουν η γαστροσκόπηση, ο απεικονιστικός έλεγχος και οι αιματολογικές εξετάσεις. Η γαστροσκόπηση έχει τη δυνατότητα ανίχνευσης ενδοαυλικών υποτροπών με μεγάλη ακρίβεια, όπως επίσης και ανίχνευσης νέου γαστρικού καρκίνου σε θεραπεύσιμο στάδιο. Η χρήση των νεοπλασματικών δεικτών αποτελεί μια από τις πλέον συνήθεις μεθόδους ανίχνευσης υποτροπής της

νόσου. Η ευαισθησία του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) και του αντιγόνου CA 19-9 στον καρκίνο του στομάχου κυμαίνεται από 16% έως 65% για κάθε δείκτη ,ανέρχεται δε πέραν του 85% εφόσον προσδιορισθούν αμφότεροι οι δείκτες (31-33). Αύξηση των τιμών των δεικτών συχνά παρατηρείται πριν ακόμη εκδηλωθεί κλινικά η νόσος ,κάτι που δείχνει το σημαντικό ρόλο που μπορεί να παίξει η χρήση αυτών των δεικτών στη αποκάλυψη της νόσου σε πρώιμο στάδιο (33,34). Άλλοι νεοπλασματικοί δείκτες όπως ο CA 72-4 και CA 125 έχουν δοκιμασθεί πλην όμως η ευαισθησία τους για το συγκεκριμένο καρκίνο είναι σημαντικά μικρότερη έναντι του CEA και του αντιγόνου CA 19-9 (32).

Λιγοστές βιβλιογραφικές αναφορές υπάρχουν σε ότι αφορά το ρόλο που παίζουν τα απεικονιστικά μέσα στη διάγνωση της υποτροπής (34,35). Η δυνατότητα ανίχνευσης γαστρικού καρκίνου σε υποτροπή με τις απεικονιστικές εξετάσεις είναι περιορισμένη. Η ικανότητα ανίχνευσης ηπατικών μεταστάσεων με την απεικόνιση φαίνεται να έχει υπερεκτιμηθεί. Πρόσφατη μετα-ανάλυση επί μελετών καρκίνου του γαστρεντερικού συστήματος με σκοπό την εκτίμηση της ακρίβειας και ευαισθησίας των διαφόρων απεικονιστικών μεθόδων στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων, έδειξε ότι η περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος υπήρξε η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) με ποσοστό ευαισθησίας 90%. Ακολουθούν ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) 76%, η αξονική τομογραφία 72% και το υπερηχογράφημα 55%.(36). Σε ό,τι αφορά τις περιτοναϊκές μεταστάσεις, ο απεικονιστικός έλεγχος μπορεί να τις ανιχνεύσει σε ποσοστό που δεν ξεπερνά το 40% των υποτροπών.

Όπως προκύπτει από τα προαναφερθέντα φαίνεται ότι ο απεικονιστικός έλεγχος είναι περισσότερο χρήσιμος επί υποψίας υποτροπής της νόσου όπως π.χ. συμβαίνει επί αυξήσεως των νεοπλασματικών δεικτών. Στην περίπτωση αυτή ο ρόλος του PET μπορεί να φανεί λίαν χρήσιμος στην εντόπιση των υποτροπών σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, ειδικά δε σε περιπτώσεις όπου τα αποτελέσματα της συμβατικής απεικόνισης είναι ασαφή και χρειάζονται επιβεβαίωση(37). Γενικά, παρά την εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση, η ικανότητα ανίχνευσης ασυμπτωματικών υποτροπών είναι πτωχή, με το ποσοστό των υποτροπών που ανιχνεύονται να κυμαίνεται από 22% έως 45% (24,38).

Η διεθνής βιβλιογραφία αναφορικά με το ρόλο και την αποτελεσματικότητα της εντατικής μετεγχειρητικής παρακολούθησης ασθενών με καρκίνο στομάχου είναι λιγοστή. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες και οι περισσότερες αναφορές βασίζονται σε αναδρομικές ή υπό μορφήν

παρατηρήσεων μελέτες. Πλέον πρόσφατες μελέτες έδειξαν αρνητικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την αποτελεσματικότητα της εντατικής μετεγχειρητικής παρακολούθησης. Η μελέτη του Kodera και συν. (24) έδειξε ότι η μετά εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση πρώιμη ανίχνευση των υποτροπών ασυμπτωματικών ασθενών, δε βελτίωσε την ολική επιβίωση. Επίσης στη μελέτη του Bohner και συν.(38) δεν φαίνεται να υπήρξαν οφέλη από την εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση. Στη μελέτη του Sano και συν.(22), από τους 1475 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε γαστρεκτομή για πρώιμο καρκίνο στομάχου, οι 20 που υποτροπίασαν απεβίωσαν. Στη μελέτη του Yoo και συν.(20), από τους 508 ασθενείς με υποτροπή, 48 (9%) υποβλήθηκαν σε περαιτέρω εκτομή, όμως μόνο σε 19 ασθενείς (3,9%) αυτή είχε χαρακτήρα θεραπευτικό. Από τους 19 ασθενείς, μόνο 5(1%) παρέμεναν ελεύθεροι νόσου κατά τη δημοσίευση της μελέτης.

Παρά την επιθυμία των θεραπόντων ιατρών για εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο στομάχου, με σκοπό την πρώιμη ανίχνευση ασυμπτωματικής υποτροπής, οι περισσότερες υποτροπές δεν ανιχνεύονται μέχρι να δώσουν συμπτώματα (24,38). Η άποψη ότι η πρώιμη διάγνωση και θεραπεία της υποτροπής θα οδηγήσει σε βελτίωση της επιβίωσης δεν επιβεβαιώνεται. Η φύση του γαστρικού καρκίνου είναι τέτοια, ώστε οι υποτροπές να μην επιδέχονται χειρουργική θεραπεία σε οποιοδήποτε στάδιο και αν εκδηλώνονται (14,20) και το όφελος της χημειοθεραπείας σε ό,τι αφορά την επιβίωση να είναι μικρό (39-41). Δεν υπάρχουν μελέτες που να περιγράφουν τα οφέλη της πρώιμης χορήγησης χημειοθεραπείας, αντιθέτως υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι δεν υπάρχει βελτίωση στην επιβίωση των ασυμπτωματικών ασθενών με υποτροπή που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (24,38). Σε ό,τι αφορά τη χειρουργική αντιμετώπιση των ηπατικών μεταστάσεων, η μεταστασεκτομή τείνει να θεωρηθεί αποδεκτή επέμβαση όπως και στον κολο-ορθικό καρκίνο. Ποσοστό μεταξύ του 1,5% και 3% των ασθενών με γαστρεκτομή, αναπτύσσουν ηπατικές μεταστάσεις και από αυτές 8% έως 50% δύναται να χειρουργηθούν. Τα ποσοστά 5-ετούς επιβίωσης στους ασθενείς αυτούς κυμαίνονται από 20% έως 38% (42-44). Ωστόσο παρά τα αισιόδοξα αποτελέσματα, μέχρι να υπάρξουν τα αποτελέσματα μιας εκτενούς προοπτικής μελέτης που να δείχνει οφέλη στην επιβίωση, η εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων δεν μπορεί να καθιερωθεί σαν θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με καρκίνο του στομάχου.

Παρά τα πτωχά αποτελέσματα της εντατικής μετεγχειρητικής παρακολούθησης σε ό,τι αφορά την

ΠΙΝΑΚΑΣ 1
Πρωτόκολλο παρακολούθησης μετά γαστρεκτομή του National Cancer Hospital

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ	ΠΟΛΥ ΧΑΜΗΛΟΣ (≤11%)	ΧΑΜΗΛΟΣ ΠΡΟΣ ΜΕΤΡΙΟΣ (12-21% ή 22-31%)	ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ (32-42% ή 43-51%)	ΥΨΗΛΟΣ (≥52%) μη θεραπεύσιμο ^α
3 ΜΗΝΕΣ				○◇
6 ΜΗΝΕΣ		○◇	○▼	○▼◆
1 ΕΤΟΣ	○●◇□	○●▼□	○●▼□◆	○●▼□◆
1.5 ΕΤΟΣ		○◇	○▼	○▼
2 ΕΤΗ	○●◇	○●▼	○●▼◆	○●▼◆
2.5 ΕΤΗ		○◇	○▼	○▼
3 ΕΤΗ	○●◇□	○●▼□	○●▼□◆	○●▼□◆
3.5 ΕΤΗ		○◇	○▼	○▼
4 ΕΤΗ		○●▼	○●▼	○●▼
4.5 ΕΤΗ		○◇	○▼	○▼
5 ΕΤΗ	○●◇□	○●▼□	○●▼□	○●▼□

○ : Αιματολογικός έλεγχος, νεοπλασματικοί δείκτες (CEA,CA19-9,CA125)

● : Ακτινογραφία θώρακος

◇ : Υπερηχογράφημα κοιλίας

▼ : Αξονική τομογραφία κοιλίας

□ : Γαστροσκόπηση (εξάφραση επί ολικής γαστρεκτομής)

◆ : Βαριούχος υποκλυσμός (επί υψηλού κινδύνου για υποτροπή στο περτόναιο)

^α : Παράλληλα με τον εργαστηριακό έλεγχο οι ασθενείς παρακολουθούνται και κλινικά κάθε 2 - 3 μήνες

αποτελεσματικότητα και την επιβίωση, μεγάλα κέντρα όπως το National Cancer Hospital (NCH) στο Τόκιο εφαρμόζουν πρωτόκολλα παρακολούθησης σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών, με συχνότητα παρακολούθησης και εργαστηριακό έλεγχο που εξαρτώνται από το βαθμό κινδύνου υποτροπής (Πίνακας 1).

Συμπερασματικά, δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι η μετεγχειρητική παρακολούθηση ασθενών με καρκίνο, παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη διάγνωση και θεραπεία της υποτροπής, κάτι που ισχύει για αρκετές μορφές νεοπλασιών. Θα πρέπει ωστόσο να υπάρξει επίγνωση των ορίων που διέπουν την παρακολούθηση του ασθενούς με καρκίνο, έτσι ώστε να αποφεύγονται τεράστιες σπατάλες σε χρόνο και σε χρήμα, δυσανάλογες του οφέλους που προκύπτει από την εντατική παρακολούθηση. Επειδή αφενός μεν δεν υπάρχουν βασισμένα σε ενδείξεις δεδομένα σχετικά με τη μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του στομάχου, αφετέρου δε η πίεση για τον υπολογισμό του κόστους έναντι του οφέλους κατά τη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς ολοένα και αυξάνεται, τα ασχολούμενα με το αντικείμενο κέντρα θα πρέπει να διενεργήσουν εκτενείς τυχαιοποιημένες μελέτες, ικανές να αποδείξουν ότι

υπάρχει πραγματικό όφελος επιβίωσης από την εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο του στομάχου.

SUMMARY

POST-OPERATIVE FOLLOW-UP OF GASTRIC CANCER

ΓΙΑΝΝΑΚΑΚΗΣ ΘΗ.

Although there is broad agreement in staging, classification and surgery for gastric cancer, there is no consensus regarding follow-up after gastrectomy. Follow-up ranges from investigations on clinical suspicion of relapse to intensive investigations to detect recurrences early, assuming that this improves survival and quality of life. Local recurrences detected at endoscopy or on computed tomography (CT) are invariably incurable. CT is much better at detecting liver metastasis and, although these are usually multiple and unresectable, there are several reports of good survival following liver resection for isolated metastasis. Tumor markers have been used with some success to detect subclinical recurrences. Although early detection of recurrent cancer is an emotive issue for both patients and surgeons, considering the amount of time and money invested in follow-up, and the lack of evidence of efficacy, a randomized controlled trial of intensive follow-up is required.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Breaux JR, Bringaze W, Chappuis C, Cohn JJ. Adenocarcinoma of the stomach: A review of 35 years and 1,710 cases. *World J Surg* 1990;14:580-6.
- Leichman I, Silberman H, Leichman CG, et al. Preoperative systemic chemotherapy followed by adjuvant postoperative intraperitoneal therapy for gastric cancer: A University of Southern California pilot program. *J Clin Oncol* 1992; 10 : 1933-1942.
- Ajani JA, Mayer R, Ota DM, et al. Preoperative and postoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1839-1844.
- Hallisey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JW. Early detection of gastric cancer. *BMJ* 1990;301:513-5.
- Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, Dixon MP, Lansdown MR, McMahon MJ, et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ* 1993;301:591-6.
- Rehnan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2002;324:813-6.
- Guidelines for the management of colorectal cancer. www.asgbi.org.uk 2001 cited; available from: www.asgbi.org.uk
- Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal Cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312-21.
- Smith TJ, Davidson NE, Schapira VV, Grunfeld E, Muss HB, Vogel VA 3rd, et al. American Society of Clinical Oncology 1998 update of recommended breast cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:1080-2.
- Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997;15:2996-3018.
- Nakajima T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. *Gastric Cancer* 2002;5:1-5.
- Johnson FE, Virgo KS. Cancer patient follow-up. St Louis: Mosby; 1997.
- Roviello F, Marrelli D, de Mamoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003;90:1113-9.
- Maehara Y, Hasuda S, Koga T, Tokunaga E, Kakeji Y, Sugimachi K. Postoperative outcome and sites of recurrence in patients following curative resection of gastric cancer. *Br J Surg* 2000;87:353-7.
- Shiraishi N, Inomata M, Osawa N, Yasuda K, Adachi Y, Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses. *Cancer* 2000;89:255-61.
- Ohno S, Fujii T, Ueda S, Nakamoto T, Kinugasa S, Yoshimura H, et al. Predictive factors and timing for liver recurrence after curative resection of gastric carcinoma. *Am J Surg* 2003;185:258-63.
- Schwarz RE, Zagala-Nevarez K. Recurrence patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:394-400.
- Arima N, Adachi K, Katsube T, Amano K, Ishihara S, Watanabe M, et al. Predictive factors for metachronous recurrence of early gastric cancer after endoscopic treatment (see comment.) *J Clin Gastroenterol* 1999;29:44-7.
- Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6:639-42.
- Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87: 236-42.
- Katai H, Maruyama K, Sasako M, Sano T, Okajima K, Kinoshita T et al. Mode of recurrence after gastric cancer surgery. *Dig Surg* 1994;11:99-103.
- Sano T, Sasako M, Kinoshita T, Maruyama K. Recurrence of early gastric cancer. Follow-up of 1475 patients and review of the Japanese literature (see comment). *Cancer* 1993;72:3174-8.
- Lee HJ, Kim YH, Kim WH, Lee KU, Choe KJ, Kim JP, et al. Clinicopathological analysis for recurrence of early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:209-14.
- Kodera Y, Ito S, Yamamura Y, Mochizuki Y, Fujiwara M, Hibi K, et al. Follow-up surveillance for recurrence after curative gastric cancer surgery lacks survival benefit. *Ann Surg Oncol* 2003;10: 898-902.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (see comment). *New Engl J Med* 2001; 345:725-30.
- Kikuchi S, Sato M, Katada N, Sakuramoto S, Shimao H, Kakita A, et al. Efficacy of endoscopic surveillance of the upper gastrointestinal tract following distal gastrectomy for early gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2003;50: 1704-7.
- Thorban S, Botcher K, Etter M, Roder JD, Busch R, Siewert JR. Prognostic factors in gastric stump carcinoma. *Ann Surg* 2000;231: 188-94.
- Han SL, Hua YW, Wang CH, Ji SQ, Zhuang J. Metastatic pattern of lymph node and surgery for gastric stump cancer. *J Surg Oncol* 2003;82:241-6.
- Sasako M, Maruyama K, Kinoshita T, Okabayashi K. Surgical treatment of carcinoma of the gastric stump. *Br J Surg* 1991;78: 822-4.
- Chen CN, Lee WJ, Lee PH, Chang KJ, Chen KM. Clinicopathologic characteristics and prognosis of gastric stump cancer. *J Clin Gastroenterol* 1996;23:251-5.
- Tas F, Faruk Aykan N, Aydinler A, Yasasever V, Topuz E. Measurement of serum CA 19-9 may be more valuable than

- CEA in prediction of recurrence in patients with gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2001;24:148-9.
32. Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH. Comparison of serum CA 72-4, CEA, TPA, CA19-9 and CA125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1157-60.
 33. Takahashi Y, Takeuchi T, Sakamoto J, Touge T, Mai M, Ohkura H, et al. The usefulness of CEA and/or CA19-9 in monitoring for recurrence in gastric cancer patients: a prospective clinical study. *Gastric Cancer* 2003;6:142-5.
 34. Ikeda Y, Mori M, Kajiyama K, Kamakura T, Maehara Y, Haraguchi Y, et al. Indicative value of carcinoembryonic antigen (CEA) for liver recurrence following curative resection of stage II and III gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1996;43:1281-7.
 35. Ha HK, Kim HH, Kim HS, Lee MH, Kim KT, Shinn KS. Local recurrence after surgery for gastric carcinoma: CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:975-7.
 36. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748-56.
 37. Jadvar H, Tatlidil R, Garcia AA, Conti PS. Evaluation of recurrent gastric malignancy with [F-18]-FDG positron emission tomography (erratum appears in *Clin Radiol* 2003 Jul;58:570). *Clin Radiol* 2003;58:215-21.
 38. Bohner H, Zimmer T, Hopfenmuller W, Berger G, Buhr HJ. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer – is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? *Hepatogastroenterology*. 2000;47:1489-94.
 39. Vanhoefer U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group(comment). *J Clin Oncol* 2000;18:2648-57.
 40. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15: 261-7.
 41. Wils J, Bleiberg H, Dalesio O, Blijham G, Mulder N, Planting A, et al. An EORTC Gastrointestinal Group evaluation of the combination of sequential methotrexate and 5-fluorouracil, combined with adriamycin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1799-803.
 42. Sakamoto Y, Ohyama S, Yamamoto J, Yamada K, Seki M, Ohta K, et al. Surgical resection of liver metastases of gastric cancer: an analysis of a 17 –year experience with 22 patients. *Surgery* 2003; 133:507-11.
 43. Saiura A, Umekita N, Inoue S, Maeshiro T, Miyamoto S, Matsui Y, et al. Clinicopathological features and outcome of hepatic resection for liver metastasis from gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1062-5.
 - Okana K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg* 2002;235:86-91.

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ: ΠΡΟΚΛΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΟΚΙΕΣ

ΔΗΜ. ΠΑΠΑΓΟΡΑΣ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ, ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Α, Γ.Ν. ΤΡΙΚΑΛΩΝ
ΔΗΜ. ΡΟΥΚΟΣ, ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ, ΕΠΙΚ. ΚΑΘ. ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά τις προόδους που αφορούν στον τοπικό έλεγχο της νόσου και την εμπειρική χημειοθεραπεία, η πρόγνωση για ασθενείς σταδίου III είναι παγκόσμια δυσοίωνη, γι' αυτό και απαιτούνται νέες θεραπευτικές στρατηγικές. Στη σημερινή μετα-γονιδιακή εποχή της βιολογίας των λειτουργικών διασυνδέσεων του καρκίνου, η κλινική πράξη θα μπορούσε να βοηθηθεί, εάν ή όταν συμπληρωθεί ο κατάλογος των γονιδίων του γαστρικού καρκίνου και αναλυθεί διεξοδικά η λειτουργία του γονιδιώματος σε συνδυασμό με την κατανόηση των μη κωδικοποιημένων DNA τμημάτων. Προς το παρόν τα στοιχεία που προσφέρει η πρωτομική μπορεί να αξιοποιηθούν, για να ταυτοποιηθούν γονίδια, μεταλλάξεις καθώς και αλληλοδιαπλεκόμενες ατραποί – που διαδραματίζουν το ρόλο του σηματοδότη στην ογκογένεση, έτσι ώστε να αναπτυχθούν και να αξιολογηθούν βιολογικοί παράγοντες στόχων και προγνωστικοί και διαγνωστικοί βιολογικοί δείκτες τάξης II και III. Η προσαρμοσμένη για κάθε ασθενή ξεχωριστά καλύτερη δυνατή επιλογή ενός προεγχειρητικού ή μετεγχειρητικού χημειοθεραπευτικού σχήματος ή ενός παράγοντα στόχου, βασίζεται σε διαφορετικές – για κάθε ασθενή χωριστά – εκφράσεις του όγκου, όπως αυτές καθορίζονται από τα γονίδια και τις ατραπούς των οποίων η λειτουργία έχει απορρυθμιστεί. Αυτή ακριβώς η εξατομικευμένη ογκολογική – γονιδιακή αντιμετώπιση του ασθενούς ξεχωριστά μπορεί να

βελτιώσει ριζικά τα αποτελέσματα όχι μόνο σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, αλλά και σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους γενικότερα.

Λέξεις κλειδιά: γονιδίωμα, ογκογένεση, μικροσυστοιχίες, αλγόριθμος, γαστρικός καρκίνος

Key words: genome, onogenesis, microarrays, algorithm, gastric cancer

Οι κλινικές αποφάσεις για την αντιμετώπιση του μη μεταστατικού – τοπικά περιοριζόμενου γαστρικού καρκίνου βασίζονται σήμερα σε ιδιαίτερα εξεζητημένες και πολύπλοκες διαδικασίες. Πρόσφατα, δημοσιεύτηκαν στο NEJM δυο μελέτες που συμπεριέλαβαν μεγάλο αριθμό ασθενών από την Ανατολική Ασία¹ και τη Δύση,² τα αποτελέσματα των οποίων συνηγορούν για τη κατά ρουτίνα εφαρμογή της επικουρικής χημειοθεραπείας. Ωστόσο οι διαφορές στο σχεδιασμό αυτών των μελετών, στην έκταση της χειρουργικής επέμβασης, στο είδος και το χρόνο έναρξης της χημειοθεραπείας, στην επιβίωση των ασθενών, όπως επίσης και η πιθανή ανομοιογένεια του γενετικού υποστρώματος του γαστρικού καρκίνου ανάμεσα στη Ανατολή και τη Δύση, δημιουργούν όχι μόνο κριτικά ερωτήματα, αλλά και σε αυξημένο βαθμό μια σύγχυση και αβεβαιότητα. Ποια είναι η ιδανική και τεκμηριωμένη από σύγχρονα δεδομένα αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου για τους ασθενείς του Δυτικού Κόσμου;

Μπορεί να αναπαραχθεί στη Δύση το Ιαπωνικό μοντέλο της D2 εκτομής με επακόλουθη S-1 χημειοθεραπεία διάρκειας ενός έτους με εξίσου εξαιρετικά αποτελέσματα, ή θα πρέπει οι αποφάσεις που αφορούν στη θεραπεία να βασίζονται σε στοιχεία που προσφέρουν οι Δυτικές μελέτες MAGIC² και INT-0116³ από το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ αντίστοιχα; Σε αυτό το κείμενο επιχειρείται η προσέγγιση ενός κρίσιμου ερωτήματος απέναντι σε ένα ζωτικής σημασίας θέμα όπως είναι η θεραπεία

Δ/ση αλληλογραφίας:

Δημ. Ρούκος

Επικ. Καθηγητής

Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Τηλ. 26510 57423

Email: droukos@cc.uoi.gr

εκλογής του γαστρικού καρκίνου, μέσα από την παράθεση των εξελίξεων στη βιολογία της λειτουργικής διασύνδεσης των κυττάρων,⁴ των μελετών που σχετίζονται με τα γονιδιώματα και τις βιολογικές – λειτουργικές συμπεριφορές των όγκων,⁵⁻¹⁰ όπως επίσης και της τρέχουσας πολυσήμαντης τακτικής, να εξατομικεύεται η αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου με τη βοήθεια βιολογικών δεικτών, βάσει πρωτοκόλλων τα οποία αξιοποιούν με τον καλύτερο και πιο πρακτικό τρόπο τις προανατολισμένες στο ογκολογικό πρόβλημα του συγκεκριμένου ασθενούς γονιδιακές πληροφορίες.¹¹

Σύμφωνα με την ιαπωνική μελέτη φάσης III, – ορόσημο-, γνωστή ως ACTS-GC, έχουν επιτευχθεί εξαιρετικά ποσοστά επιβίωσης για τοπικά προχωρημένα γαστρικά καρκινώματα σταδίου II και III που αντιμετωπίστηκαν πρωτογενώς με D2 γαστρεκτομή και συνακόλουθη επικουρική S-1 χημειοθεραπεία.¹ Η πλειοψηφία των ασθενών είχε λεμφαδενική διασπορά της νόσου. Η πρόγνωση αυτών ακριβώς των ασθενών με νόσο προχωρημένου σταδίου στο Δυτικό κόσμο είναι πολύ φτωχή.¹² Στην προαναφερόμενη μελέτη η τριετής επιβίωση ήταν 70 % για τους ασθενείς με D2 γαστρεκτομή και 80 % για τους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε και S-1 χημειοθεραπεία. Το «διαγώνιο πηλίκο θανάτου» στην ομάδα S-1 σε σχέση με το βραχίονα των ασθενών που υποβλήθηκαν αποκλειστικά και μόνο σε χειρουργική επέμβαση ήταν 0.68 (95 %, διάστημα αξιοπιστίας $p = 0.003$). Λόγω αυτής ακριβώς της σημαντικής διαφοράς της επιβίωσης στους ασθενείς με συμπληρωματική επικουρική S1- χημειοθεραπεία, η κλινική μελέτη διακόπηκε πρόωρα.

Ο τοπικός έλεγχος της νόσου αποκτά ολοένα και περισσότερο ένα σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική στρατηγική, όχι μόνο του γαστρικού καρκινώματος,¹³⁻¹⁵ αλλά και αρκετών άλλων συμπαγών όγκων συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού, ανεξάρτητα από τη εφαρμοζόμενη επικουρική θεραπεία.^{16,17} Η κατάλληλη χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό ή όχι με ακτινοθεραπεία για τον τοπικό έλεγχο της νόσου, μειώνει όχι μόνο το ποσοστό των τοπικών υποτροπών, αλλά βελτιώνει και το συνολικό ποσοστό της επιβίωσης.¹⁷ Αυτά τα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν με μια άρτια εκτελούμενη και σαφώς καθορισμένη D2 χειρουργική επέμβαση. Τα 109 κέντρα που συμμετείχαν στην Ιαπωνική μελέτη εκτελούν ετησίως τουλάχιστον 100 γαστρεκτομές για γαστρικό καρκίνο. Αυτή η υψηλής ποιότητας D2 γαστρεκτομή είναι συνυφασμένη με ποσοστά τοπικών και λεμφαδενικών υποτροπών μεταξύ 2.8 % και 8.7 % αντίστοιχα. Η επικουρική S-1 χημειοθεραπεία μείωσε σημαντικά όλες τις μορφές των υποτροπών

(περιτοναϊκές, τοπικές, λεμφαδενικές). Ερωτήματα όμως προκύπτουν από τη διαπίστωση ότι η συστηματική θεραπεία δεν οδήγησε σε μείωση της υποτροπής από την αιματογενή διασπορά ($p = 0.35$).

Η μελέτη ACTS-GC παρέχει ορισμένα σημαντικά μηνύματα, εγείρει όμως και αρκετά ερωτηματικά. Πρώτον, μπορεί να αναπαραχθούν τα εξαιρετικά αποτελέσματα των Ιαπώνων σε ασθενείς του Δυτικού κόσμου; Είναι μάλλον γνωστή η μακροχρόνια συζήτηση για τον αν υπάρχουν διαφορές στον γαστρικό καρκίνο και τους ασθενείς ανάμεσα στην Ιαπωνία και τη Δύση. Οι Sakuramoto και συνεργάτες θεωρούν ότι παρόμοια αποτελέσματα είναι επιτεύξιμα και στη Δύση, υπό την προϋπόθεση της εκτέλεσης μιας με σαφήνεια καθορισμένης D2 επέμβασης, αφού δεν έχει αποδειχθεί καμία γενετική διαφορά ανάμεσα στο γαστρικό καρκίνο που αναπτύσσεται σε Ιάπωνες ασθενείς και σε ασθενείς του Δυτικού κόσμου. Ωστόσο για την οριστική επιβεβαίωση αυτής της άποψης απαιτείται εξονυχιστικό ερευνητικό έργο σχετικά με το γονιδίωμα του γαστρικού καρκινώματος και την αλληλοεπιδράση ανάμεσα στους γενετικούς και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες στην Ιαπωνία, την Ευρώπη και ΗΠΑ. Εάν αυτές οι γενετικές μεταλλάξεις και περιβαλλοντολογικές παραλλαγές αποδειχτούν παρόμοιες, τότε πράγματι τα Ιαπωνικά αποτελέσματα θα αναπαραχθούν και στη Δύση. Θα πρέπει να σημειωθεί εδώ, ότι η επιβίωση ασθενών με γαστρικό καρκίνο μετά από άρτια εκτελούμενη D2 εκτομή σε εξειδικευμένα κέντρα στη Δύση,¹⁸⁻²⁰ είναι μικρότερη από αυτή που σημειώνεται στην Ιαπωνία.^{1,13}

Δεύτερον, στην Ιαπωνική μελέτη υπάρχει μια σημαντική υποομάδα ασθενών σταδίου II/III με περιορισμένη τοπικά έκταση της νόσου. Πράγματι, το 5ετές ελεύθερο νόσου διάστημα αφορούσε στο 50 % των ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε χειρουργική θεραπεία. Πώς μπορεί να γίνει η ταυτοποίηση αυτών των ασθενών έτσι ώστε να αποφευχθεί η χημειοθεραπεία με την συνεπακόλουθη τοξικότητα της;

Τρίτον, η προσθήκη της χημειοθεραπείας μετά από τέλεια τοπική και λεμφαδενική εξάλειψη της νόσου αύξησε την επιβίωση κατά 10 %. Πώς μπορεί να βελτιωθεί ακόμη περισσότερο αυτό το ποσοστό; Αυτά τα δυο τελευταία ερωτήματα θα προσεγγιστούν από κοινού υπό το πρίσμα πρόσφατων, αλλά και μελλοντικών ερευνητικών κατευθύνσεων, που επικεντρώνονται σε βιολογικούς δείκτες και παράγοντες στόχων.

Η προεγχειρητική και μετεγχειρητική (περιεγχειρητική) χημειοθεραπεία με επιρουμπικίνη,

cis πλατίνα, και 5 – φλουορουακίλη συνδυάζεται με μια αύξηση της πενταετούς επιβίωσης κατά 13 % (από 23 % σε 36 %) σε ασθενείς με χειρουργικά εξαιρεσιμο γαστρικό καρκίνο σταδίου II ή III σύμφωνα με τη μελέτη MAGIC που διεξήχθη κυρίως στο Ηνωμένο Βασίλειο.² Σύμφωνα με την INT-0116 από τις ΗΠΑ,³ η μετεγχειρητική ακτινοχημειοθεραπεία οδήγησε σε βελτίωση της τριετούς επιβίωσης συνολικά από 41 % σε 50 %. Και οι δυο αυτές μελέτες επικρίθηκαν για ανεπαρκή χειρουργική θεραπεία (D0 ή D1). Έτσι μια πιθανή εξήγηση για την διαφορά στην επιβίωση μεταξύ της Ιαπωνικής μελέτης¹ και αυτών της Δύσης,^{2,3} που αγγίζει το 30 %, είναι ότι η χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία αντιστάθμισε κυρίως την αποτυχία της χειρουργικής εκρίζωσης της τοπικής νόσου όσο και του ελέγχου των λεμφαδενικών σταθμών που αυτή ακολουθεί.^{13,21,22} Ένας επιπρόσθετος λόγος, πέρα από τις δυνητικές διαφορές που αναφέρονται στο δείκτη σωματικής μάζας, που διευκολύνει μια D2 γαστρεκτομή στους Ιάπωνες ασθενείς, στα γονιδιώματα του γαστρικού καρκίνου και στο περιβάλλον, είναι το ό,τι στις Δυτικές μελέτες^{2,3} συμπεριλήφθησαν και ασθενείς με όγκους γαστροοισοφαγικής συμβολής, που σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση, σε αντίθεση με την Ιαπωνική μελέτη που απέκλεισε αυτούς τους ασθενείς.

ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

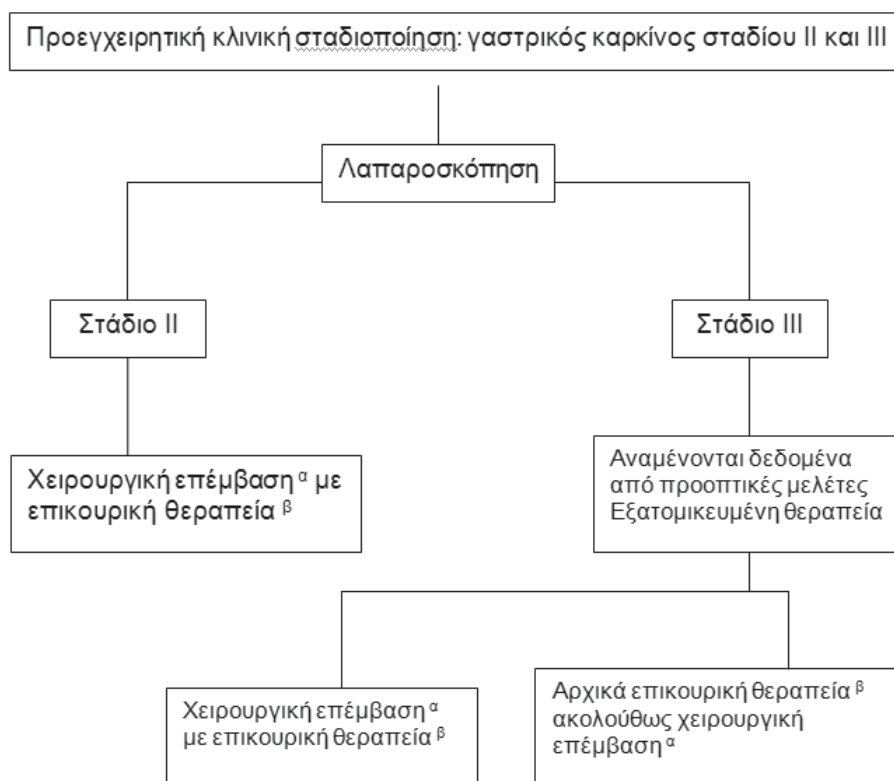
Παγκόσμια, και παρά τις προόδους, τα ποσοστά ίασης για ασθενείς σταδίων IIIA και IIIB είναι απογοητευτικά. Δεδομένης της βραχείας –τριετούς – διάρκειας παρακολούθησης των ασθενών στη μελέτη ACTS-GC και δεδομένου ότι ένα 20 % των ασθενών υποτροπιάζουν τρία χρόνια μετά από τη χειρουργική επέμβαση,²³ μπορεί να υπολογιστεί κατά προσέγγιση, ότι το ποσοστό ίασης για την ομάδα στην οποία η D2 επέμβαση συνδυάστηκε με S1-χημειοθεραπεία είναι 45 % ενώ για τη ομάδα D2 εκτομής χωρίς χημειοθεραπεία 35 %. Τα ποσοστά αυτά είναι τα καλύτερα που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε παγκόσμιο επίπεδο, με αυτά της Δύσης να υπολείπονται σημαντικά παρά την εφαρμοζόμενη D2 επέμβαση και επικουρική θεραπεία.^{18-20,24,25} Τα κλινικά αυτά δεδομένα υπογραμμίζουν την άμεση ανάγκη για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών.

Πώς μπορεί να βελτιωθούν τα μακροπρόθεσμα ποσοστά επιβίωσης; Παρά την εντατική προσπάθεια των τελευταίων δεκαετιών, η κατά παράδοση έρευνα για μεμονωμένα γονίδια επέφερε ελάχιστα κλινικά αποτελέσματα. Κανένας από τους προγνωστικούς ή διαγνωστικούς δείκτες, που προτάθηκαν μέσα από

υπεράριθμες δημοσιεύσεις δεν αποδείχτηκε αξιόπιστος για την κλινική πράξη.²⁶ Μία επιτυχία της παραδοσιακής έρευνας, στα πλαίσια εξατομικευμένης ιατρικής για διαφόρους τύπους καρκίνων^{27,28} – (συμπεριλαμβανομένου και του γαστρικού καρκίνου) –, συνιστά η πρόληψη και θεραπεία του κληρονομικού διάχυτου γαστρικού καρκινώματος (Hereditary Diffuse Gastric Cancer).²⁹ Τα άτομα που είναι φορείς CDH1 γονιδιακής μετάλλαξης (E-Cadherin) αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου (60 – 80 %).³⁰ Ο προσδιορισμός αυτής της μικρής υποομάδας του γενικού πληθυσμού μπορεί να γίνει βάσει κληρονομικού ιστορικού και γενετικών δοκιμασιών. Η προφυλακτική γαστρεκτομή σε αυτά τα άτομα, έχει το χαρακτήρα εξατομικευμένης θεραπείας, αφού μπορεί να σώσει τη ζωή τους.³¹ Γυναίκες με CDH1 μετάλλαξη έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο, περίπου 40 %, ανάπτυξης καρκίνου μαστού.³² Σε αυτές τις γυναίκες όπως και σε αυτές με γονιδιακές μεταλλάξεις BRCA1/2³³ μπορεί να προταθεί η αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή^{34,35} ή εναλλακτικά η εντατική παρακολούθηση.^{36,37}

Η αντιμετώπιση όμως του σποραδικού καρκίνου είναι πολύ πιο πολύπλοκη λόγω των πολλών γονιδίων και ογκογονιδιακών ατραπών που εμπλέκονται στην καρκινογένεση του γαστρικού καρκίνου.⁶ Αναμφισβήτητο η παραδοσιακή αναζήτηση μεμονωμένων γονιδίων δεν μπορεί να αποκαλύψει στο σύνολό της τη λειτουργική διασύνδεση των διαφόρων σημάτων που έχουν ιδιαίτερη σημασία στην ογκογένεση. Ο γαστρικός καρκίνος παρουσιάζει μεγάλη βιολογική ετερογένεια, με γενετική μοριακή ποικιλομορφία και πολυποίκιλη ανταπόκριση, η οποία επιτάσσει νέες θεραπείες, εάν ο στόχος είναι η πλήρης εκρίζωση. Στη μεταγονιδιακή εποχή της συναφιακής βιολογίας του καρκίνου,⁴ που πλαισιώνεται από μια διεξοδική ορολογία εξειδικευμένης τεχνολογίας, η μεθοδολογία και έρευνα θα πρέπει να τροποποιηθούν προς την κατεύθυνση μιας ταχείας αξιοποίησης των αποτελεσμάτων τους σε κλινική επίπεδο.⁵⁻¹⁰

Πρόσφατα αναπτύχθηκε και προτάθηκε ένα αναλυτικό μοντέλο «γονιδιακής έρευνας από τον πάγκο στη κλίνη του ασθενούς» για την εξατομικευμένη αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου.¹¹ Το πρωτόκολλο αυτό επικεντρώνεται στην αντιμετώπιση τρεχουσών θεραπευτικών προκλήσεων και στη μείωση της πιθανότητας σφαλμάτων, που μπορεί να προκύψουν από υπερβολικά διεξοδικές αναλύσεις των δεδομένων. Όπως προαναφέρθηκε, στη συντριπτική πλειοψηφία τους οι ασθενείς λαμβάνουν αδόκιμα επικουρική θεραπεία, με την έννοια ότι είτε δεν έχουν ανάγκη χορήγησης συστηματικής χημειοθεραπείας, αφού η νόσος περιορίζεται τοπικά,



Σχήμα 1: Θεραπευτικός αλγόριθμος σε χειρουργικά εξαιρεσιμο γαστρικό καρκίνο.

^α D2 γαστρεκτομή υπό την προϋπόθεση ότι θα εκτελεστεί με αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Εάν όχι, τότε D1 γαστρεκτομή με επικουρική χημειοακτινοθεραπεία³ ή προεγχειρητική χημειοθεραπεία².

^β Επικουρική θεραπεία: cis – πλατίνα για τους ασθενείς του Δυτικού κόσμου S1 χημειοθεραπεία για τους ασθενείς της Ανατολικής Ασίας. Προσθήκη παραγόντων - στόχων στην επικουρική θεραπεία μόνο στα πλαίσια τυχαιοποιημένων προοπτικών μελετών.

είτε δεν ανταποκρίνονται στα υπάρχοντα κυτοτοξικά χημειοθεραπευτικά σχήματα. Ακριβώς αυτή η εστίαση στις κλινικές απαιτήσεις και ανάγκες, θα οδηγήσει στην ενσωμάτωση των πληροφοριών σχετικά με το καρκινικό γένωμα σε λειτουργικές στρατηγικές, έτσι ώστε να διαφωτιστεί ο ρόλος των γονιδίων - κλειδιών και των διακυτταρικών λειτουργικών ατραπών.⁴⁻¹⁰

Το προτεινόμενο μοντέλο μπορεί να συμβάλλει στη δημιουργία κατηγορίας II και III προγνωστικών και διαγνωστικών βιολογικών δεικτών.³⁸ Χαρτογραφημένα - και εμπλεκόμενα στην ογκογένεση-καρκινικά γονίδια κλειδιά, καταλυτικές μεταλλάξεις και αλληλοεπιδρώντες λειτουργικοί άξονες μπορεί να συμβάλουν στην κατανόηση των συναψιακών ατραπών που σηματοδοτούν την καρκινογένεση. Η επίγνωση της παρουσίας ή απουσίας μικρών κυτταρικών υποπληθυσμών, όπως είναι τα αρχέγονα εμβρυονικά κύτταρα σε κάθε όγκο ξεχωριστά, θα αποσαφηνίσει την ανταπόκριση ή αντίσταση στη χορηγούμενη χημειοθεραπεία ή τους παράγοντες στόχων. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η

ανάπτυξη νέων βιολογικών δεικτών και παραγόντων στόχων πρέπει να θεωρηθεί εφικτή. Η χαρτογράφηση γονιδίων με προγνωστική σημασία μπορεί να ταξινομήσει τους ασθενείς σε ομάδες υψηλού ή χαμηλού μεταστατικού κινδύνου. Ασθενείς χαμηλού κινδύνου μπορεί να αντιμετωπιστούν επιτυχώς υπό τον όρο μιας R0 εκτομής, απαλλάσσοντας τους από την ανώφελη πλην όμως τοξική έκθεση στη χημειοθεραπεία. Στους ασθενείς με υψηλό κίνδυνο μεταστατικής υποτροπής, μπορεί να χαρτογραφηθούν γονίδια προγνωστικής αξίας, εάν αναλυθούν και συγκριθούν ιστικά δείγματα ανάμεσα σε ασθενείς με καλή ανταπόκριση και σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν. Το γεγονός ότι στο προαναφερόμενο πρωτόκολλο ελήφθησαν υπόψη, από τα αρχικά στάδια του σχεδιασμού, καθιερωμένες παθολογοανατομικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένης και της ταξινόμησης του γαστρικού καρκίνου σε εντερικό και διάχυτο τύπο κατά Lauren, διευκολύνει σε προοπτικό χρόνο την κλινική

αξιοποίηση νέων βιολογικών δεικτών.¹¹

ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

Παρά τα ενθαρρυντικά μηνύματα που προέρχονται από την έρευνα, η οποία αφορά σε καρκινικά γονιδιώματα και στη λειτουργική τους συμπεριφορά, τόσο οι ασθενείς όσο και οι κλινικοί ιατροί έρχονται σήμερα αντιμέτωποι με ισχυρά διλήμματα: προεγχειρητική ή μετεγχειρητική χημειοθεραπεία συνδυασμένη με D2 ή D1 χειρουργική επέμβαση με επακόλουθη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία; Από τα ερευνητικά και κλινικά δεδομένα διαμορφώνεται ένας αλγόριθμος που προσεγγίζει κατά βήμα τη σταδιοποίηση και θεραπεία του γαστρικού καρκίνου σε ασθενείς του Δυτικού κόσμου (Σχήμα 1). Με τη λαπαροσκόπηση επιβεβαιώνονται, δια βιοψίας, ή αποκλείονται, απομακρυσμένες μεταστάσεις (περιτόναιο, ήπαρ, απομακρυσμένοι διογκωμένοι λεμφαδένες) και ελέγχεται η κατάσταση των ορογόνων, με μεγαλύτερη ακρίβεια από ό,τι με τις άλλες μη παρεμβατικές μεθόδους, όπως η μαγνητική τομογραφία, το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία ποζιτρονίου. Η ανάλυση των δεδομένων που προκύπτουν από τυχαιοποιημένες προοπτικές,^{1-3,39} αλλά και περιγραφικές μελέτες αποκαλύπτει, ότι τα ποσοστά επιβίωσης ασθενών με γαστρικό καρκίνο σταδίου II είναι σχετικά καλά, όχι μόνο στην Ιαπωνία,^{1,13} αλλά και στο Δυτικό κόσμο,^{18,19,40} όταν εκτελείται η κατάλληλη χειρουργική επέμβαση και η επικουρική θεραπεία. Λόγω της τοξικότητας που μπορεί να παρουσιάσει η προεγχειρητική χημειοθεραπεία σε ορισμένους ασθενείς, η ανοιχτή D2 γαστρεκτομή μετά από λαπαροσκόπηση, φαίνεται ότι είναι η αντιμετώπιση εκλογής. Η λαπαροσκοπική D2 γαστρεκτομή εκτελείται προς το παρόν μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα.⁴¹ Επιρπώσθετα, επειδή η μετεγχειρητική S1-χημειοθεραπεία για τα στάδια IIIA και IIIB, σύμφωνα με την ανάλυση των υποομάδων της μελέτης ACTS-GC,¹ δε βελτίωσε την επιβίωση, η προεγχειρητική χημειοθεραπεία με cis πλατίνα θα μπορούσε να θεωρηθεί ως μια επιλογή με στόχο την υποσταδιοποίηση και δυνητική εξολόθρευση των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων,² παρά του ότι δεν υπάρχει η αντίστοιχη ανάλυση των υποομάδων από την μελέτη MAGIC.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο γαστρικός καρκίνος παραμένει ένα δυσεπίλυτο πρόβλημα υγείας. Παρά τις προόδους που αφορούν στον τοπικό έλεγχο της νόσου και την εμπειρική χημειοθεραπεία, η πρόγνωση για ασθενείς σταδίου III είναι παγκόσμια δυσοίωνη, γι' αυτό και απαιτούνται νέες θεραπευτικές στρατηγικές. Στη σημερινή μετα-γονιδιακή εποχή της βιολογίας των λειτουργικών διασυνδέσεων του καρκίνου, η κλινική πράξη θα μπορούσε να βοηθηθεί, εάν ή όταν συμπληρωθεί ο κατάλογος των γονιδίων του γαστρικού καρκίνου και αναλυθεί διεξοδικά η λειτουργία του γονιδιώματος σε συνδυασμό με την κατανόηση των μη κωδικοποιημένων DNA τμημάτων. Προς το παρόν τα στοιχεία που προσφέρει η πρωτεομική μπορεί να αξιοποιηθούν, για να ταυτοποιηθούν γονίδια, μεταλλάξεις καθώς και αλληλοδιαπλεκόμενες ατραπιοί – που διαδραματίζουν το ρόλο του σηματοδότη στην ογκογένεση, έτσι ώστε να αναπτυχθούν και να αξιολογηθούν βιολογικοί παράγοντες στόχων και προγνωστικοί και διαγνωστικοί βιολογικοί δείκτες τάξης II και III. Η προσαρμοσμένη για κάθε ασθενή ξεχωριστά καλύτερη δυνατή επιλογή ενός προεγχειρητικού ή μετεγχειρητικού χημειοθεραπευτικού σχήματος ή ενός παράγοντα στόχου, βασίζεται σε διαφορετικές – για κάθε ασθενή χωριστά – εκφράσεις του όγκου, όπως αυτές καθορίζονται από τα γονίδια και τις ατραπούς των οποίων η λειτουργία έχει απορρυθμιστεί. Αυτή ακριβώς η εξατομικευμένη ογκολογική – γονιδιακή αντιμετώπιση του ασθενούς ξεχωριστά μπορεί να βελτιώσει ριζικά τα αποτελέσματα όχι μόνο σε ασθενείς με γαστρικό καρκίνο, αλλά και σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους γενικότερα.

SUMMARY

INDIVIDUALISED THERAPEUTIC ARGORITHM OF GASTRIC CANCER

PAPAGORAS D., ROUKOS D.

In the postgenomic era of network cancer biology, clinical practice could be altered when the catalogue of gastric cancer genes has been completed and

new high-throughput analyses reveal the whole genome function, including the understanding of noncoding DNA regions. In the meantime, microarray-based and proteomics data profiling genes, mutations, and interacting oncogenic signaling pathways may lead to the development and validation of both biologically targeted agents and prognostic class II and predictive class III biomarkers. Tailoring the best preoperative or postoperative combination of empirical cytotoxic agents or postoperative chemotherapy combined with and targeted agents distinctly different in various subsets of individual tumors on the basis of which genes are involved and which pathways are deregulated in a given patient, then indeed personal cancer genome and personalized oncology will revolutionize clinical outcomes not only of gastric cancer but also most solid cancers.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral uoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810–20.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11–20.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725–30.
- Friedman A, Perrimon N. Genetic screening for signal transduction in the era of network biology. *Cell* 2007; 128:225–31.
- Bild AH, Potti A, Nevins JR. Linking oncogenic pathways with therapeutic opportunities. *Nature Rev Canc* 2006; 6:735–41.
- Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature* 2007; 446:153–8.
- Thomas RK, Baker AC, Debiassi RM, et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. *Nat Genet* 2007;39:347–51.
- Wood LD, Parsons DW, Jones S. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science*. 2007; 318:1108–13.
- ENCODE Project Consortium Birney E, Stamatoyannopoulos JA, Dutta A, et al. Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* 2007; 447:799–816.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100:57–70.
- Roukos DH. Innovative genomic-based model for personalized treatment of gastric cancer - integrating current standards and new technologies. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8:29–39.
- Roukos DH, Kappas AM. Perspectives in the treatment of gastric cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2:98–107.
- Sano T. Tailoring treatments for curable gastric cancer. *Br J Surg* 2007; 94:263–4.
- Roukos DH. Extended lymphadenectomy in gastric cancer: when, for whom and why. *Ann R Coll Surg Engl* 1998; 80:16–24.
- Roukos DH. Extended (D2) lymph node dissection for gastric cancer: do patients benefit?. *Ann Surg Oncol* 2000; 7:253–5.
- Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366:2087–106.
- Punglia RS, Morrow M, Winer EP, et al. Local therapy and survival in breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356: 2399–405.
- Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg* 1998; 228:449–61.
- Brennan MF. Current status of surgery for gastric cancer: a review. *Gastric Cancer* 2005; 8:64–70.
- Patel PR, Mansfield PF, Crane CH, et al. Clinical stage after preoperative chemoradiation is a better predictor of patient outcome than the baseline stage for localized gastric cancer. *Cancer* 2007; 110:989–95.
- Roukos DH. Adjuvant chemoradiotherapy in gastric cancer: wave goodbye to extensive surgery?. *Ann Surg Oncol* 2002;9:220–1.
- Briasoulis E, Fatouros M, Roukos DH. Level I evidence in support of perioperative chemotherapy for operable gastric cancer: sufficient for wide clinical use?. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2691–5.
- Roukos DH, Lorenz M, Karakostas K, et al. Pathological serosa and node-based classification accurately predicts gastric cancer recurrence risk and outcome, and determines potential and limitation of a Japanese-style extensive surgery for Western patients: a prospective with quality control 10-year follow up study. *Br J Cancer* 2000; 84:1602–9.
- Kappas AM, Fatouros M, Roukos DH. Is it time to change surgical strategy for gastric cancer in the United States?. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:727–30.
- Roukos DH, Kappas AM. Targeting the optimal extent of lymph node dissection for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2002; 81:59–62.
- Briasoulis E, Liakakos T, Dova L, et al. Selecting a specific pre- or postoperative adjuvant therapy for individual patients with operable gastric cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:931–9.
- Roukos DH, Murray S, Briasoulis E. Molecular genetic tools shape a roadmap towards a more accurate prognostic prediction and personalized management of cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6:308–12.
- Roukos DH. HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:197, author's reply 198.
- Norton JA, Ham CM, Van Dam J, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007; 245:873–9.
- Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer - aetiology and pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20:721–34.
- Roukos DH, Kappas AM, Tsianos E. Role of surgery in the prophylaxis of hereditary cancer syndromes. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:607–9.
- Chung DC, Yoon SS, Lauwers GY, Patel D. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 22–2007. A woman with a family history of gastric and breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:283–91.
- Roukos DH. Prognosis of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2007; 357:1555–6; author's reply 1556.
- Roukos DH, Agnanti NJ, Paraskevidis E, et al. Approaching the dilemma between prophylactic bilateral mastectomy or oophorectomy for breast and ovarian cancer prevention in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Ann Surg Oncol* 2002; 9:941–3.
- Fatouros M, Baltoyiannis G, Roukos DH. The predominant role of surgery in the prevention and new trends in the surgical treatment of women with BRCA1/2 mutations. *Ann Surg Oncol* 2007 Oct 17; [Epub ahead of print]; DOI: 10.1245/s10434-007-9612-4.
- Agnantis NJ, Paraskevidis E, Roukos D. Preventing breast, ovarian cancer in BRCA carriers: rational of prophylactic surgery and promises of surveillance. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:1030–4.

37. Roukos DH, Briasoulis E. Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:578–90.
38. Gewin V. Missing the mark. *Nature* 2007; 449:770–1.
39. Wu CW, Hsiung SA, Lo , et al. Nodal dissection for patients with gastric cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:309–15.
40. Roukos DH. Early-stage gastric cancer: a highly treatable disease. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:127–9.
41. Lee JH, Kim YW, Ryu KW, A phase-II clinical trial of laparoscopy- assisted distal gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2007 Aug 20; [Epub ahead of print].

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Η Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία αποτελεί την επίσημη έκδοση της Ελληνικής Εταιρείας Χειρουργικής Ογκολογίας και δημοσιεύει τα ακόλουθα βασικά είδη άρθρων που έχουν σχέση με το αντικείμενο της Χειρουργικής Ογκολογίας.

1. Άρθρα σύνταξης.
2. Γενικά θέματα.
3. Ανασκοπήσεις. Τα χειρόγραφα των ανασκοπήσεων δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 20 δακτυλογραφημένες σελίδες μαζί με τις βιβλιογραφικές παραπομπές.
4. Ερευνητικές εργασίες κλινικού ή πειραματικού περιεχομένου. Η έκταση των χειρογράφων μαζί με πίνακες και βιβλιογραφικές παραπομπές δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 15 δακτυλογραφημένες σελίδες.
5. Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις. Η έκτασή τους δεν πρέπει να ξεπερνάει τις 10 δακτυλογραφημένες σελίδες μαζί με πίνακες και βιβλιογραφικές παραπομπές.
6. Επίκαιρα θέματα.
7. Σεμινάρια, Στρογγύλες Τράπεζες, Διαλέξεις.
8. Βιβλιοκρισίες.
9. Γράμματα προς τη σύνταξη.

ΔΟΜΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Το χειρόγραφο πρέπει να είναι δακτυλογραφημένο με διπλό διάστημα σε γραμματοσειρά Arial No 12 σε επεξεργαστή κειμένου Word 97 ή 2000 συμβατό με IBM και να έχει ξεχωριστή σελίδα με τον τίτλο της εργασίας, την περίληψη, το κείμενο τις ευχαριστίες, την αγγλική περίληψη, τις βιβλιογραφικές παραπομπές, τους πίνακες και τις λεζάντες των εικόνων:

1. **Σελίδα τίτλου:** Αυτή περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας (κεφαλαία), τα ονόματα των συγγραφέων (κεφαλαία), την Κλινική, το Εργαστήριο, το Τμήμα ή το Ίδρυμα από όπου προέρχεται, τον τρέχοντα τίτλο της εργασίας, τη διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, email του υπεύθυνου συγγραφέα για την αλληλογραφία.
2. **Περίληψη:** Αποτελείται από 150 περίπου λέξεις και στο τέλος αυτής σημειώνονται 3 - 10 λέξεις ευρετηρίου, που θα χρησιμοποιηθούν για τον κατάλογο των περιεχομένων. Οι όροι αυτοί πρέπει να παίρνονται από επικεφαλίδες αντιστοίχων κεφαλαίων του Index Medicus, εφόσον αυτό είναι δυνατόν.
3. **Κείμενο:** Διαιρείται σε τμήματα με τις επικεφαλίδες (οι επικεφαλίδες με κεφαλαία): Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδος, Αποτελέσματα και Συζήτηση για τις ερευνητικές εργασίες και Εισαγωγή, Περιγραφή περιπτώσεως, Συζήτηση για τις ενδιαφέρουσες περιπτώσεις.
4. **Αγγλική περίληψη (SUMMARY) :** Αποτελείται από 150 - 350 λέξεις. Στο τέλος αυτής αναφέρονται 3 - 10 Key words.

5. **Βιβλιογραφία:** Οι βιβλιογραφικές παραπομπές ακολουθούν το σύστημα Vancouver. Είναι αριθμημένες με αραβικά νούμερα, διαδοχικά με τη σειρά που αναφέρονται στο κείμενο. Προσοχή: Σε κάθε βιβλιογραφική παραπομπή πρέπει να γράφεται μετά τον τίτλο του περιοδικού, το έτος, ο τόμος και οι αριθμοί της πρώτης και της τελευταίας σελίδας του άρθρου. Θα αναφέρονται κανονικά οι έξι πρώτοι συγγραφείς και από τον έβδομο και μετά θα γράφεται et al. Οι τίτλοι των περιοδικών να αναφέρονται με σύντμηση όπως στο Index Medicus.

Παράδειγμα: Walz MK, Metz KA, Sastry M, Eigler FW, Leder LD. Benign mesothelial splenic cyst may cause high serum concentration of CA 19-9. Eur J Surg 1994 Jun-Jul;160(6-7):389-91

Μη δημοσιευμένες εργασίες να μην αναφέρονται στην βιβλιογραφία.

6. **Πίνακες:** Κάθε πίνακας είναι δακτυλογραφημένος με διπλό σύστημα σε ιδιαίτερη σελίδα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά και έχουν ένα ολιγόλογο τίτλο ο καθένας. Πίνακες σε φωτογραφία δεν γίνονται δεκτοί.

7. **Εικόνες:** Οι λεζάντες και οι επεξηγήσεις γράφονται σε ιδιαίτερη σελίδα και όχι πάνω σε αυτές. Κάθε εικόνα πρέπει να έχει στην πίσω επιφάνειά της τον αριθμό της, τα ονόματα των συγγραφέων και ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος αυτής, σημειωμένα με μολύβι. Υπάρχοντα σχήματα υποβάλλονται ως εικόνες. Δημοσιεύονται μόνο ασπρόμαυρες εικόνες ενώ για τις έγχρωμες επιβαρύνεται το κόστος ο συγγραφέας. Στις μικροφωτογραφίες να αναφέρεται η μεγέθυνση. Σε φωτογραφίες όπου φαίνονται τα πρόσωπα ανθρώπων να αποκρύπτονται τα χαρακτηριστικά τους ή να συνοδεύονται από γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς. Αν μια εικόνα έχει δημοσιευθεί αλλού, να γνωστοποιείται και να συνοδεύεται από γραπτή άδεια για τα δικαιώματα.

Οι εργασίες αποστέλλονται σε διπλή μορφή γραπτή και ηλεκτρονική (cd) με προσοχή ώστε να μην διπλωθούν κατά την ταχυδρόμηση, στη διεύθυνση Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ογκολογίας (υπ' όψιν κ. Εμμ. Παναγόπουλου), Νοσοκομείο "Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ", Λ. Αλεξάνδρας 171, Τ.Κ. 115 22 Αθήνα.

Η εργασία πρέπει να συνοδεύεται απαραίτητως από επιστολή υπογεγραμμένη από όλους του συγγραφείς η οποία θα αναφέρει:

- A. Η εργασία δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο ελληνικό περιοδικό.
- B. Η εργασία εγκρίθηκε από όλους τους συγγραφείς.

Η δημοσίευση στην Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία δεν σημαίνει απαραίτητως και αποδοχή της γνώμης και των συμπερασμάτων των συγγραφέων από τη συντακτική επιτροπή.

