



## **ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

### **Τίτλος**

Επίπτωση του καρκίνου του στομάχου σε νέους και μεγάλους ενήλικες στην Κρήτη. Μια χωρο-χρονική επιδημιολογική μελέτη και ο ρόλος της παχυσαρκίας.

### **Title**

Incidence of stomach cancer in younger and older adults in Crete. A spatio-temporal epidemiological study and the role of obesity.

### **Γκολλόση Εσμεράντα Ιουστίνια Βιοπαθολόγος**

- Επιβλέποντες:**
1. Dr. Σηφάκη-Πιστόλλα Δήμητρα  
Επιδημιολόγος, MPH, PhD, ERS  
Fellow, UMCG, Netherlands, Ιατρική  
Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
  2. Prof. Λιονής Χρήστος, MD, PhD,  
FRCGP (Hon), FWONCA, FESC,  
Ομότιμος Καθηγητής Γενικής Ιατρικής  
και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης
  3. Prof. Μαυρουδής Δημήτριος  
Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας,  
Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης,  
Διευθυντής Παθολογικής-Ογκολογικής  
Κλινικής ΠΑΓΝΗ.



# Ευχαριστίες

Με την περάτωση της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιβλέποντες καθηγητές μου, ειδικά την καθηγήτρια μου κυρία Δήμητρα Σηφάκη-Πιστόλα με την οποία μοιράστηκα κάθε ανησυχία περί του έργου και ήταν πάντα διαθέσιμη με τις υποδείξεις και τις συμβουλές της. Είμαι επίσης ευγνώμων για την πολύτιμη βοήθεια της στην διεξαγωγή των στατιστικών αποτελεσμάτων.

Τον κύριο Χρήστο Λιονή για τον πλούτο γνώσεων που μοιράστηκε μαζί μας κατά την διάρκεια των διαλέξεων, τις πολύτιμες επίκαιρες οδηγίες για την συγγραφή άρθρων έτσι ώστε να οδηγηθώ στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Τον κύριο Μαυρουδή Δημήτριο για τις εξειδικευμένες επιστημονικές γνώσεις που μου μετέδωσε, για την ιατρική στήριξη και ιατρικές συμβουλές σχετικά με την επάρατη νόσο που μας επισκέφτηκε οικογενειακώς.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στην μητέρα μου, που έχει σταθεί βράχος δίπλα μου από τα παιδικά χρόνια έως και τώρα, με την απέραντη στήριξη της, την εμπύχωση και την καθημερινή βοήθεια της,

Τέλος ευχαριστώ το δώρο του Θεού, τον γιο μου, που είναι η δύναμη και η ελπίδα μου στο ατελείωτο ταξίδι της συνεχιζόμενης επιστημονικής γνώσης και τις εξελισσόμενη ιατρικής έρευνας.

## **ΑΦΙΕΡΩΣΗ**

Στον γιο μου και στην μητέρα μου.

# Πίνακας Περιεχομένων

1. <b>Εισαγωγή</b> .....	1
1.1 Υπόβαθρο.....	3
1.2 Επιδημιολογία του καρκίνου στομάχου.....	9
1.3 Παράγοντες κινδύνου.....	14
1.4 Διαφορές στην επίπτωση του καρκίνου του στομάχου μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων.....	27
1.5 Αναγκαιότητα της μελέτης.....	32
2. <b>Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα</b> .....	35
2.1. Ερευνητική υπόθεση.....	35
3. <b>Υλικό και Μεθοδολογία</b> .....	36
3.1. Σχεδιασμός.....	36
3.2 Περιοχή μελέτης και επιλογή πληθυσμού.....	36
3.3 Μέθοδος συλλογής δεδομένων.....	37
3.4 Υλοποίηση έρευνας.....	38
4. <b>Αποτελέσματα</b> .....	41
5. <b>Συζήτηση</b> .....	46
5.1 Κύρια ευρήματα.....	46
5.2 Σύγκριση με άλλες μελέτες της βιβλιογραφίας.....	46
5.3 Περιορισμοί και δυνατά σημεία μελέτης.....	47
5.4 Προτάσεις και προεκτάσεις μελέτης.....	48
6. <b>Βιβλιογραφία</b> .....	50

## Πίνακας συντμήσεων και συντομογραφιών

1.	<b>Π.Ο.Υ.</b>	=	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
2.	<b>Ε.Ο.Δ.Υ.</b>	=	Εθνικός Οργανισμός Δημόσιας Υγείας
3.	<b>Κ.Κ.Κ.</b>	=	Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης
4.	<b>Π.Κ.Κ.Κ.</b>	=	Πληθυσμιακό Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου
5.	<b>ΕΛ.ΣΤΑΤ.</b>	=	Ελληνική Στατιστική Αρχή
6.	<b>WHO</b>	=	World Health Organization
7.	<b>GLOBOCAN</b>	=	Global Cancer Observatory
8.	<b>IARC</b>	=	International Association of Cancer Registries
9.	<b>ENCR</b>	=	European Network of Cancer Registries
10.	<b>EPIC</b>	=	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
11.	<b>AJCC</b>	=	The American Joint Committee on Cancer
12.	<b>ICD</b>	=	International Classification of Diseases
13.	<b>AICR</b>	=	American Institute for Cancer Research
14.	<b>WCRF</b>	=	World Cancer Research Fund
15.	<b>SIR</b>	=	Standardized Incidence Ration
16.	<b>ASIR</b>	=	Σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης
17.	<b>ASMR</b>	=	Σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες θνησιμότητας
18.	<b>ASpIRAPC</b>	=	Age-Specific Incidence Rates
19.	<b>APC%</b>	=	Annual Percentage Change
20.	<b>APC</b>	=	Ετήσια μεταβολή επίπτωσης
21.	<b>MIR</b>	=	The mortality-to-incidence ratio
22.	<b>RR</b>	=	Relative Risk
23.	<b>OR</b>	=	Odds Ratio
24.	<b>CI</b>	=	Confidence Interval
25.	<b>ΔΜΣ</b>	=	Δείκτης Μάζας Σώματος
26.	<b>TCGA</b>	=	Cancer Genome Atlas
27.	<b>M.N</b>	=	Malignant Neoplasms
29.	<b>K.N</b>	=	Κακοήθεις νεοπλασίες
30.	<b>GC</b>	=	Gastric Cancer
31.	<b>CGC</b>	=	Cardia Gastric Cancer
32.	<b>NCGC</b>	=	Non-cardia Gastric Cancer
33.	<b>GCAYA</b>	=	Gastric cancer in adolescents and young adults
34.	<b>GCA</b>	=	Αδενοκαρκίνωμα Γαστρικής Καρδίας
35.	<b>EAC</b>	=	Αδενοκαρκίνωμα Οισοφάγου
36.	<b>GERD</b>	=	Gastroesophageal Reflux Disease
37.	<b>GWAS</b>	=	Genome-Wide Association Studies
38.	<b>SNPs</b>	=	Single nucleotide polymorphisms
39.	<b>APCA</b>	=	Αντισώματα Τοιχωματικών Κυττάρων Στομάχου
40.	<b>ΔΑΑ</b>	=	Δείκτη Ανθρώπινου Ανάπτυξης

41. **HDI** = Human Development Index  
42. **CUP** = Continuous Update Program

## **Κατάλογος Πινάκων**

- Πίνακας 1: Ταξινόμηση Laurén και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας.....7
- Πίνακας 2: Ιστολογικές και μοριακές ταξινομήσεις γαστρικού αδενοκαρκινώματος...8
- Πίνακας 3: Η εκτιμώμενη επίπτωση και θνησιμότητα (ανά 100.000) του καρκίνου του στομάχου ανά ηλικιακές ομάδες στο GLOBOCAN 2020.....13
- Πίνακας 4: Μερικοί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για γαστρικό καρκίνο της καρδιακής μοίρας (CGC) και της μη καρδιακής μοίρας (NCGC) στομάχου.....15

## **Κατάλογος Γραφημάτων**

- Γράφημα 1: Ειδικοί κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης (ASpIR) ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου, κάτω από (A) και άνω (B) 50 ετών.....42
- Γράφημα 2: Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη ετήσια μεταβολή της επίπτωσης (APC%) για τον καρκίνο του στομάχου ανά ηλικιακή ομάδα.....43

# Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Απεικόνιση του εξωτερικού και του εσωτερικού του στομάχου.....	4
Εικόνα 2: Εκτιμώμενος, παγκόσμιος αριθμός νέων κρουσμάτων το 2020 και των δύο φύλων, όλων των ηλικιών.....	9
Εικόνα 3: Εκτιμώμενος αριθμός νέων κρουσμάτων το 2020, στομάχι, και τα δύο φύλα, όλες οι ηλικίες ανά ήπειρο.....	10
Εικόνα 4: Τυποποιημένα ποσοστά επίπτωσης κατά την ηλικία και ανά φύλο για τον καρκίνο του στομάχου το 2020. Τα ποσοστά εμφανίζονται με φθίνουσα σειρά του παγκόσμιου τυποποιημένου ποσοστού ηλικίας (W) μεταξύ των ανδρών και γυναικών .....	11
Εικόνα 5: Διαχρονικές τάσεις των ποσοστών επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου σε άνδρες και γυναίκες στην Κίνα, στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη. Δεδομένα από το Εθνικό Κέντρο Καρκίνου (Κίνα), τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΗΠΑ) και το Ευρωπαϊκό Σύστημα Πληροφοριών για τον Καρκίνο (ΕΕ).....	13
Εικόνα 6: Κατανομή του γαστρικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία ομάδες και το φύλο.....	29
Εικόνα 7: Εκτιμώμενη κατανομή νέων περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου το 2020 - ανά ηλικία.....	30
Εικόνα 8: Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στομάχου (2020) ανά χώρα και ηλικιακές ομάδες.....	30
Εικόνα 9: Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στομάχου (2020) ανά ηλικιακές ομάδες και χώρα (Ελλάδα).....	32

# Περίληψη

**Τίτλος εργασίας:** Επίπτωση του καρκίνου του στομάχου σε νέους και μεγάλους ενήλικες στην Κρήτη. Μια χωρο-χρονική επιδημιολογική μελέτη και ο ρόλος της παχυσαρκίας.

**Της:** Γκολλόση Εσμεράλντα Ιουστίνια

**Υπό τη επίβλεψη των:** 1. Σηφάκη-Πιστόλλα Δήμητρα  
2. Λιονής Χρήστος  
3. Μαυρουδής Δημήτριος

**Ημερομηνία:** Ιούνιος 2023

**Εισαγωγή:** Ο καρκίνος του στομάχου (GC) είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας, με περισσότερα από 1 εκατομμύριο άτομα να διαγιγνώσκονται παγκοσμίως κάθε χρόνο και είναι η τέταρτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. Το ποσοστό επίπτωσης του GC αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία και η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 70 έτη. Παρά τις αναφορές για σημαντικές μειώσεις στη συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου, πρόσφατες μελέτες έχουν παρατηρήσει αυξήσεις σε νεότερες ηλικιακές ομάδες (<50 ετών), ιδιαίτερα σε περιοχές χαμηλής επίπτωσης. Περίπου το 10% γαστρικών καρκινωμάτων ανιχνεύονται σε ηλικία 45 ετών ή μικρότερη.

**Σκοπός:** Να διερευνηθούν οι διαχρονικές μεταβολές της επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων στο νησί της Κρήτης. Διερεύνηση των κύριων παραγόντων κινδύνου με έμφαση την παχυσαρκία και τις γεωγραφικές ανισότητες.

**Μεθοδολογία:** Στην παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε μια μελέτη εξόρυξης δεδομένων (pooled study) από τη βάση που διατηρεί το Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης (Κ.Κ.Κ.). Από τη βάση αυτή χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα για τις νέες περιπτώσεις και τους θανάτους κακοήθων νεοπλασιών (Κ.Ν) του στομάχου, για μια περίοδο 30 ετών από το 1992 έως το 2022 στην Κρήτη. Το συνολικό δείγμα για την περίοδο μελέτης ήταν περίπου 2591 περιπτώσεις με καρκίνο του στομάχου. Αρχικά, υπολογίστηκαν οι ειδικοί κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης ανά 100.000 πληθυσμό ανά έτος (Age-Specific Incidence Rates-AsIR/100,000/year) και οι σταθμισμένοι κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης ανά 100.000 πληθυσμό ανά έτος (Age-Standardised Incidence Rates-ASIR/100,000/year), μέσω της άμεσης προτύπωσης και του πρότυπου ευρωπαϊκού πληθυσμού. Οι δείκτες αυτοί υπολογίστηκαν για το σύνολο του πληθυσμού στην Κρήτη. Στη συνέχεια, αυτοί οι δείκτες εξετάστηκαν τόσο διαχρονικά όσο και γεωγραφικά (ανά Νομό στην Κρήτη). Η ανάλυση έγινε με την χρήση δύο λογισμικών (R, ArcGIS), σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $\alpha=0.05$ .

**Αποτελέσματα:** Οι δείκτες επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου (ASIR) του στομάχου αυξήθηκαν σημαντικά από το 1992 έως το 2022 με στατιστικά σημαντική ετήσια ποσοστιαία μεταβολή 1,1 (95% CI, 1,0-1,2). Ο καρκίνος του στομάχου στους



άντρες ήταν συχνότερος από ότι στις γυναίκες (55% και 45%, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι γυναίκες είχαν σημαντικά υψηλότερες αυξητικές τάσεις της επίπτωσης (APC, 1,3%, 95% CI, 1,1-1,5). Επίσης, έντονες αυξήσεις του ASIR παρατηρήθηκαν στις νεότερες ηλικιακές ομάδες 20-34 (APC, 1,4%, 95% CI, 1,3-1,5) και 35-59 ετών (APC, 1,7%, 95% CI, 1,4-2,1). Επιπλέον, σημαντικές μειώσεις της APC παρατηρήθηκαν στους μεγαλύτερους ενήλικες (50-74 ετών: APC, -0,5%, 95%CI, -0,7- -0,3, και στους >75 ετών: APC, - 1,2% 95% CI,-1,3- -1,0) Το στάδιο της διάγνωσης και ο τόπος διαμονής βρέθηκαν επίσης να σχετίζονται με την APC των ποσοστών επίπτωσης (Στάδιο II: APC, 1,8%, 95% CI, 1,7-2,0, Νομός Χανίων: APC, 0,9%, 95%CI, 0,8-1,0). Η μέση τιμή της ειδικής κατά ηλικίας επίπτωσης ASPIR στους ασθενείς με καρκίνο στομάχου, οι οποίοι ήταν <50 ετών ήταν 7,1/100.000/έτος (95% CI 5.3-9.5), ενώ για ασθενείς  $\geq 50$  ετών ήταν 144/100.000/έτος (95% CI 141-148). Στατιστικά σημαντικές αλλαγές (%) παρατηρήθηκαν στις περισσότερες ηλικιακές ομάδες ( $p < 0,05$ ). Ειδικότερα, η επίπτωση παρουσίασε αύξηση 35,7% από το 2001 έως το 2011 στην ηλικιακή ομάδα 20-34 ετών και αναμένεται περαιτέρω αύξηση από το 2023-2030 (προβλεπόμενη αλλαγή, 53,1%). Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν και στην ηλικιακή ομάδα 35-49 ετών από το 2001 έως το 2011. Ο αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) και Επιφάνεια Σώματος (BSA), οι καπνιστές, τα αυξημένα χρόνια συσκευασίας, η κατανάλωση αλκοόλ και ο αριθμός των ποτηριών την εβδομάδα παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στομάχου για τους νεότερους ενήλικες. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν αρκετές παραλλαγές μεταξύ των τριών χρονικών περιόδων. Πιο συγκεκριμένα ο BMI παρουσίασε σημαντικά αυξανόμενο OR με στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από 1,8 σε 3,1 (Pvalue<0,001). Αντιστοίχως, ο BSA παρουσίασε παρόμοιες τάσεις με μεταβολή από 1,9 στο 3,3 (Pvalue<0,001).

**Συμπεράσματα:** Στην μελέτη μας βρέθηκε αυξημένη συχνότητα καρκίνου στομάχου στους μεγαλύτερους ενήλικες και διαχρονικά παρατηρήθηκε μια ραγδαία αύξηση της επίπτωσης GC στους νεότερους ενήλικες (< 50 ετών), τις τελευταίες δεκαετίες (1992-2022). Κρίνεται λοιπόν χρήσιμο να συζητηθούν παρεμβάσεις και δράσεις πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης στους νεότερους ενήλικες, λαμβάνοντας υπόψη τους παράγοντες κινδύνου και τις ιδιαίτερες γεωγραφικές τάσεις.

**Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος στομάχου, παχυσαρκία, παράγοντες κινδύνου.

# Abstract

**Title:** Incidence of stomach cancer in younger and older adults in Crete. A spatio-temporal epidemiological study and the role of obesity.

**By:** Esmeralda Ioustina Gollosi

**Supervisors:** 1. Sifaki-Pistolla Dimitra  
2. Lionis Christos  
3. Mavroudis Dimitrios

**Date:** June 2023

**Introduction:** Gastric cancer (GC) is a global health problem, with more than 1 million people diagnosed worldwide each year, and is the third leading cause of cancer death. The incidence rate of GC increases progressively with age, and the median age at diagnosis is 70 years. Despite reports of significant reductions in gastric cancer incidence, recent studies have observed increases in younger age groups (<50 years), particularly in low-incidence areas. About 10% of gastric cancers are detected at age 45 or younger.

**Aim:** To investigate the changes over time in the incidence of stomach cancer among younger and older adults on the island of Crete. Investigating major risk factors with emphasis on obesity and geographic disparities.

**Methodology:** In this study, a data mining (pooled study) was carried out from the database maintained by the Cancer Registration Center of Crete (K.K.K.). From this base, data were used on the new cases and deaths of malignant neoplasms (M.N) of the stomach, for a period of 30 years from 1992 to 2022 in Crete. The total sample for the study period was approximately 2795 cases with gastric cancer. First, age-specific incidence rates per 100,000 population per year (Age-Specific Incidence Rates-AsIR/100,000/year) and age-weighted incidence rates per 100,000 population per year (Age-Standardised Incidence Rates-ASIR/100,000/year) were calculated. year), through direct sampling and the standard European population [19]. These indicators were calculated for the entire population in Crete. Subsequently, these indicators were examined both over time and geographically (per Prefecture in Crete). The analysis was done using two software (R, ArcGIS), at a statistical significance level of  $\alpha=0.05$ .

**Results:** Stomach cancer incidence rates (ASIR) increased significantly from 1992 to 2022 with a statistically significant annual percentage change of 1.1 (95% CI, 1.0-1.2). Stomach cancer was more common in men than in women (55% and 45%, respectively). However, women had significantly higher incidence trends (APC, 1.3%; 95% CI, 1.1-1.5). Also, sharp increases in ASIR were observed in the younger age groups of 20–34 (APC, 1.4%, 95% CI, 1.3–1.5) and 35–59 years (APC, 1.7%, 95% CI, 1.4-2.1). In addition, significant reductions in APC were seen in older adults (50-74 years: APC, -0.5%, 95%CI, -0.7- -0.3, and in >75 years: APC, -1.2 % 95% CI, -1.3- -1.0) Stage of diagnosis and place of residence were also found to be associated with APC of incidence rates (Stage II: APC, 1.8%, 95% CI, 1, 7-2.0, Chania Prefecture: APC, 0.9%, 95%CI, 0.8-1.0). The mean age-specific incidence of ASPIR in gastric cancer patients who were <50 years old was 7.1/100,000/year (95% CI 5.3–

9.5), while for patients  $\geq 50$  years it was 144/100,000/year (95% CI 141-148). Statistically significant changes (%) were observed in most age groups ( $p < 0.05$ ). In particular, the incidence showed a 35.7% increase from 2001 to 2011 in the 20-34 age group and is expected to increase further from 2023-2030 (projected change, 53.1%). Similar trends were observed in the 35-49 age group from 2001 to 2011. Increased Body Mass Index (BMI) and Body Surface Area (BSA), smokers, increased pack years, alcohol consumption and number of drinks per week show an increased likelihood of stomach cancer for younger adults. However, several variations were observed between the three time periods. More specifically, BMI presented a significantly increasing OR with a statistically significant difference from 1.8 to 3.1 (Pvalue $<0.001$ ). Correspondingly, BSA showed similar trends with a change from 1.9 to 3.3 (Pvalue $<0.001$ ).

**Conclusions:** In our study, an increased incidence of gastric cancer was found in older adults and over time a rapid increase in the incidence of GC in younger adults ( $< 50$  years) was observed in recent decades (1992-2022). It is therefore useful to discuss prevention and early diagnosis interventions and actions in younger adults, taking into account risk factors and particular geographic trends.

**Key words:** stomach cancer, obesity, risk factors, younger adults

# 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος του στομάχου (GC) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, καθώς είναι ένας από τους πιο συχνούς και θανατηφόρους καρκίνους. Αν και η επίπτωσή του μειώνεται σταθερά τις τελευταίες δεκαετίες, είναι η πέμπτη πιο κοινή κακοήθεια μετά τον καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού, του παχέος εντέρου και του προστάτη και η τέταρτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. Κάθε χρόνο, εξακολουθούν να υπάρχουν πάνω από ένα εκατομμύριο νεοδιαγνωσθέντα κρούσματα και 770.000 θάνατοι περίπου. Εντοπίζεται περίπου δύο φορές συχνότερα στους άνδρες από τις γυναίκες και διαγιγνώσκεται κυρίως μεταξύ 60 και 80 ετών. Στην Ευρώπη και σε όλο τον κόσμο, υπάρχει μια σημαντική γεωγραφική διακύμανση όσον αφορά τη συχνότητα εμφάνισης αυτού του νεοπλασματος, μια παραλλαγή που βασίζεται κυρίως στην κοινωνικοοικονομική κατάσταση, τη διαφορετική έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, τη διατροφή, τους γενετικούς παράγοντες και τον επιπολασμό μόλυνσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Τα ποσοστά επίπτωσης ποικίλλουν σημαντικά με τα υψηλότερα στην Ανατολική Ασία, ακολουθούμενη από την Ανατολική και Κεντρική Ευρώπη, ενώ τα ποσοστά είναι τα χαμηλότερα στη Βόρεια Αμερική και τη Δυτική Αφρική. Αν και ο κύριος τύπος GC είναι το αδενοκαρκίνωμα (περίπου 95%), ο καρκίνος του στομάχου είναι γενετικά και βιολογικά ετερογενής με φτωχή και ελλιπή γνώση καρκινογένεσης σε μοριακό επίπεδο. Ένα σχετικά μικρό ποσοστό των περιπτώσεων GC σχετίζεται με διατροφικούς παράγοντες και γενετική προδιάθεση και οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι η παρουσία προκαρκινικών βλαβών (δυσπλασία) και χρόνιας λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Το ποσοστό επιβίωσης εξαρτάται από το στάδιο του γαστρικού καρκίνου τη στιγμή της διάγνωσης [1,2].

Το GC είναι μια πολυπαραγοντική νόσος, όπου τόσο το περιβάλλον όσο και γενετικοί παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση και την ανάπτυξή του. Εκτός από το *H.Pylori* που έχει καθιερωθεί ως καρκινογόνο κατηγορίας I για τον καρκίνο του στομάχου από τον Π.Ο.Υ. παρατηρούνται δύο διαφορετικές ομάδες παραγόντων κινδύνου: οι μη τροποποιήσιμοι όπως: προχωρημένη ηλικία, αρσενικό φύλο, εθνικότητα, οικογενειακό ιστορικό, προδιαθεσικά νοσήματα και οι τροποποιήσιμοι όπως: κάπνισμα, κατάχρηση αλκοόλ, έκθεση σε ακτινοβολίες, ο ιός Epstein-Barr (EBV), χαμηλή κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών, υψηλή πρόσληψη αλατιού (συντήρηση αλατισμένων τροφίμων), καπνιστά φαγητά κτλ. Επιπλέον, είναι δυνατόν ο εντοπισμός παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με τον καρκίνο της γαστρικής καρδιάς (παχυσαρκία, ΓΟΠ), άλλων που συνδέονται με τον καρκίνο μη γαστρικής καρδιάς (*H.Pylori*) ή που συνδέονται και με τα δύο είδη νεοπλασιών [3].

Υπάρχουν μικτά στοιχεία σχετικά με τη σχέση μεταξύ υπέρβαρου/παχυσαρκίας και κινδύνου γαστρικού καρκίνου. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 24 προοπτικών μελετών αποκάλυψε θετική συσχέτιση μεταξύ ασθενών με παχυσαρκία και αδενοκαρκίνωμα γαστρικής καρδιάς (GCA). Μια προηγούμενη μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με τον καρκίνο της γαστρικής καρδιάς, αλλά όχι με τον καρκίνο μη γαστρικής καρδιάς (NCGC). Εν τω μεταξύ, μια πρόσφατη μελέτη πρότεινε ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με πρώιμο γαστρικό καρκίνο και δυσπλασία υπό την επίδραση της λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Επίσης, μια άλλη μελέτη ανέφερε θετική σχέση μεταξύ του υπέρβαρου και του γαστρικού καρκίνου σε μη Ασιάτες, ενώ τέτοια σχέση δεν φάνηκε μεταξύ των

Ασιατών. Η επίμονη παχυσαρκία μπορεί να έχει μεγαλύτερη επιρροή στην ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου από την προσωρινή παχυσαρκία. Η επιμονή της παχυσαρκίας σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου με τρόπο δόσης-απόκρισης, ιδιαίτερα στους άνδρες < 65 ετών. Το αποτέλεσμα αύξησης του κινδύνου ήταν πολύ ισχυρότερο μεταξύ των ατόμων που πίνουν πολύ. Το υπέρβαρο και η παχυσαρκία συνδέονται με 40-90% υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης συμπτωμάτων ΓΟΠΝ, σε σύγκριση με το φυσιολογικό βάρος. Η ΓΟΠΝ συσχετίστηκε επίσης με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου γαστρικής καρδιάς σε ορισμένες μελέτες. Η αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, η ΓΟΠ και τα μεταβαλλόμενα επίπεδα λιποκινών και κυτοκινών (λεπτίνη, TNFα, IL-6 και IL-17) από την παχυσαρκία έχουν προταθεί ως πιθανοί παράγοντες προαγωγής της GCA και έχουν αναθεωρηθεί σε βάθος. Ωστόσο, οι λόγοι πίσω από την προδιάθεση για παχυσαρκία και την ανάπτυξη της GCA δεν έχουν διευκρινιστεί [4-6].

Το ποσοστό επίπτωσης του GC αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία. Η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση είναι τα 70 έτη. Η συχνότητα εμφάνισης GC έχει μειωθεί δραματικά τις τελευταίες δεκαετίες, ωστόσο έχει αναφερθεί μια σταθερή ή και ελαφρώς αυξητική τάση στους νεαρούς ενήλικες. Η συχνότητα του γαστρικού καρκίνου μειώθηκε στις περισσότερες περιοχές μεταξύ ατόμων 40 ετών και άνω και αυξήθηκε σε πληθυσμούς κάτω των 40 ετών σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Σουηδίας και Ηνωμένων Πολιτειών. Αν και ορισμένες μορφές γαστρικού καρκίνου μειώνονται λόγω καλύτερης παρακολούθησης, ανίχνευσης και θεραπείας, υπάρχουν και άλλες μορφές γαστρικού καρκίνου που αυξάνονται σε συχνότητα, για παράδειγμα, η αύξηση κατά 70% στη συχνότητα εμφάνισης NCGC σε ηλικίες 25-39 ετών στις Ηνωμένες Πολιτείες. Περίπου το 10% των γαστρικών καρκινωμάτων ανιχνεύονται σε ηλικία 45 ετών ή μικρότερη και δεν είναι υποψήφιοι για προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου στις περισσότερες χώρες και περιοχές, δείχνοντας ότι παρά την πρόοδο σε πολλούς τομείς, υπάρχουν ακόμη πολλά που πρέπει να διευκρινιστούν. Ως εκ τούτου, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον χαρακτηρισμό της GC σε νεαρούς ενήλικες (GCYA gastric cancer in young adults). Γενετικές αλλοιώσεις, περιβαλλοντικοί παράγοντες και τρόπος ζωής μπορεί να προδιαθέτουν ορισμένους νεαρούς ενήλικες για GC [7-9].

Ο καρκίνος του στομάχου θα συνεχίσει να αποτελεί σημαντική επιβάρυνση για τη δημόσια υγεία επειδή η πλειονότητα των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο όταν οι θεραπευτικές επιλογές είναι περιορισμένες και η πρόγνωση είναι κακή. Επομένως, απαιτείται επείγοντως έγκαιρος έλεγχος για καρκίνο του στομάχου. Οι στρατηγικές πρωτογενούς πρόληψης που στοχεύουν στη μείωση των παραγόντων κινδύνου και στην προώθηση προστατευτικών παραγόντων, θα οδηγήσουν σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του στομάχου. Η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού συνιστάται ως η καλύτερη στρατηγική πρωτογενούς πρόληψης [10].

Η παρούσα μελέτη του ΚΚΚ, εστιάζεται στην επίπτωση του καρκίνου του στομάχου στην Κρήτη, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (1992-2022), συγκρίνει μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων (κάτω και άνω των 50 ετών) και στον ρόλο της παχυσαρκίας ως παράγοντας κινδύνου. Χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για τα δεδομένα της Ελλάδας, στην επίπτωση του γαστρικού καρκίνου σε νεότερους ενήλικες, στην συσχέτιση με τους παράγοντες κινδύνου και να δοθεί έμφαση στους τρόπους πρόληψης, στα προγράμματα και μεθόδους έγκαιρης διάγνωσης και θεραπείας.

## 1.1. Υπόβαθρο

### 1.1.1 Ορισμός και ταξινόμηση του καρκίνου του στομάχου

Ο καρκίνος του στομάχου είναι ο ανεξέλεγκτος πολλαπλασιασμός των κακοήθων κυττάρων (καρκινικών) που καλύπτουν την εσωτερική επιφάνεια του στομάχου, τον βλεννογόνο. Οι περισσότεροι καρκίνοι του στομάχου προέρχονται από τα κύτταρα του εσωτερικού στρώματος του στομάχου (τον βλεννογόνο), τα οποία υπό κανονικές συνθήκες παράγουν και απελευθερώνουν βλέννη και άλλα υγρά. Τύποι καρκίνου του στομάχου: Αδενοκαρκίνωμα (90%-95% των καρκίνων του στομάχου, αναπτύσσεται από τα αδενοκύτταρα του βλεννογόνου), στρωματικός όγκος γαστρεντερικού σωλήνα (GIST), γαστρεντερικοί νευροενδοκρινικοί όγκοι (καρκινοειδείς), λεμφώματα. Άλλοι τύποι καρκίνου, όπως τα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα, τα μικροκυτταρικά καρκινώματα και τα λειομυοσαρκώματα, μπορούν επίσης να ξεκινήσουν από το στομάχι, αλλά αυτοί οι καρκίνοι είναι πολύ σπάνιοι [11].

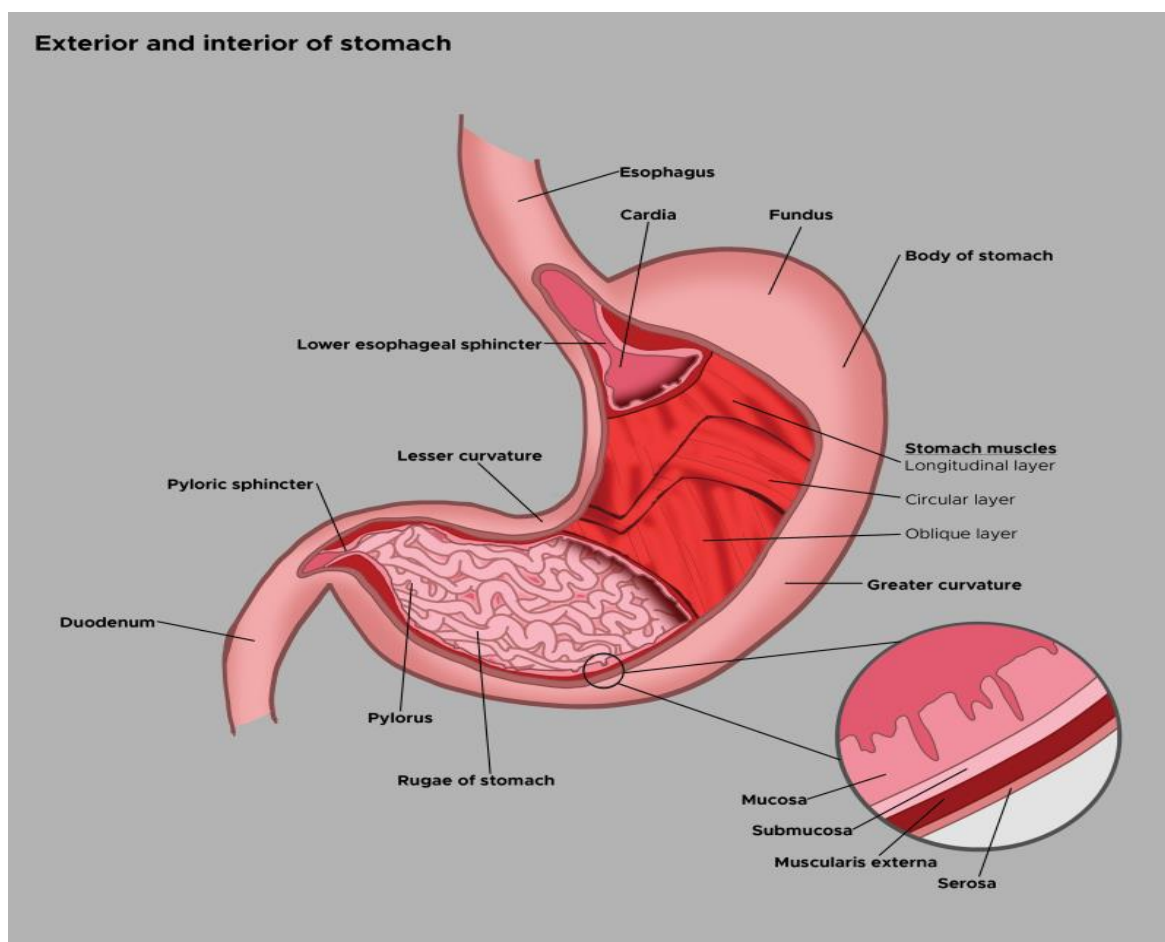
#### *Ανατομία στομάχου*

Ο στόμαχος βρίσκεται στην άνω κοιλία και προσομοιάζει το σχήμα του γράμματος J. Έχει 2 στόμια το οισοφαγικό (γαστροοισοφαγική συμβολή) και το πυλωρικό, 2 χείλη που ονομάζονται έλασσον τόξο (το δεξί) και μείζον τόξο (το αριστερό), 2 επιφάνειες την πρόσθια και την οπίσθια. Διαιρείται για περιγραφικούς λόγους σε 5 μέρη: την καρδία (Cardia), τον θόλο (Fundus), το σώμα (Body), το άντρο (Antrum) και τον πυλωρό (Pylorus). Το τοίχωμα του στομάχου έχει 5 στρώματα (χιτώνες): τον βλεννογόνο (mucosa), το υποβλεννογόνιο (submucosa), το μυϊκό (muscularis propria), το υποορογόνο (subserosa) και το ορογόνο στρώμα (serosa). Το εσωτερικότερο στρώμα είναι ο βλεννογόνος και το εξωτερικότερο ο ορογόνος (Εικόνα 1). Τα στρώματα είναι σημαντικά για τον προσδιορισμό του σταδίου (έκτασης) του καρκίνου, το οποίο μπορεί να επηρεάσει τις θεραπευτικές επιλογές και την πρόγνωση (επιβίωση) ενός ατόμου. Καθώς ένας καρκίνος μεγαλώνει από τον βλεννογόνο σε βαθύτερα στρώματα, το στάδιο γίνεται πιο προχωρημένο και η θεραπεία μπορεί να χρειαστεί να είναι πιο εκτεταμένη. Οι καρκίνοι του στομάχου τείνουν να αναπτύσσονται αργά για πολλά χρόνια. Πριν αναπτυχθεί ένας ανιχνεύσιμος καρκίνος, συχνά συμβαίνουν προκαρκινικές αλλοιώσεις στον βλεννογόνο του στομάχου. Αυτές οι πρώιμες αλλαγές σπάνια προκαλούν συμπτώματα, επομένως συχνά περνούν απαρατήρητα [12].

#### *Βαθμός κακοήθειας (grading)*

Η ταξινόμηση του καρκίνου είναι μια περιγραφή της μικροσκοπικής εμφάνισης των κυττάρων και του ιστού του όγκου. Οι όγκοι χαμηλού βαθμού (low grade) έχουν σχετικά φυσιολογικά κύτταρα και δομές ιστών και θεωρούνται καλά διαφοροποιημένοι. Οι όγκοι υψηλότερου βαθμού (high grade) έχουν περισσότερα ανώμαλα κύτταρα και ο ιστός τους είναι δομημένος ανώμαλα. Οι όγκοι υψηλότερου βαθμού είναι συνήθως πιο επιθετικοί και έχουν χειρότερη πρόγνωση. Περιγράφονται ως κακώς διαφοροποιημένα και ονομάζονται αδιαφοροποίητοι όγκοι. Ο βαθμός διαφοροποίησης του αδενοκαρκινώματος του στομάχου θεωρείται μείζονος σημασίας προγνωστικός παράγοντας. Όγκοι καλής (low grade) και μέτριας διαφοροποίησης

εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με φτωχά διαφοροποιημένους όγκους (high grade) [14].



**ΕΙΚΟΝΑ 1:** Απεικόνιση του εξωτερικού και του εσωτερικού του στομάχου [13].

Πηγή: Chaudhry et al. (2022)

### Ταξινόμηση TNM

Η ταξινόμηση TNM είναι ένα σύστημα ταξινόμησης κακοήθειας. Χρησιμοποιείται κυρίως σε συμπαγείς όγκους και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να βοηθήσει στην προγνωστική σταδιοποίηση του καρκίνου. Είναι αναμφίβολα ο πιο κρίσιμος προγνωστικός παράγοντας στον καρκίνο του στομάχου. Η παρούσα ταξινόμηση TNM των όγκων του στομάχου έχει επικριθεί, αλλά είναι γενικά αποδεκτή παγκοσμίως. Οι αποφάσεις σχετικά με τη θεραπεία και την εκτίμηση των προγνώσεων βασίζονται στην παθολογική ταξινόμηση (pTNM), η οποία θα πρέπει να τεκμηριώνεται για κάθε περίπτωση ξεχωριστά και πλήρως. Ωστόσο, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες που επηρεάζουν την διερεύνηση των χειρουργικών δειγμάτων, επηρεάζοντας τελικά τον αριθμό των λεμφαδένων που εξετάζονται και ως εκ τούτου, την αξιοπιστία της σταδιοποίησης του pTNM. Το σύστημα βασίζεται στην αξιολόγηση του όγκου (στάδιο T), των περιφερειακών λεμφαδένων (στάδιο N) και της απομακρυσμένης μετάστασης (στάδιο M).

*T – Tumor:* Περιγράφει το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου και την διείσδυση του σε παρακείμενους ιστούς. Το T0 δείχνει ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις όγκου, ενώ το T1-T4 χρησιμοποιούνται για τον προσδιορισμό του μεγέθους και της επέκτασης του όγκου, με προοδευτική διεύρυνση και διεισδυτικότητα από T1 σε T4. Το Tx χρησιμοποιείται όταν ο όγκος δεν μπορεί να αξιολογηθεί.

*N – Nodes:* Χρησιμοποιείται για να περιγράψει την προσβολή από τον όγκο των περιφερειακών λεμφαδένων. Το N0 υποδηλώνει μην περιφερειακή λεμφαδενική διασπορά, ενώ το N1-N3 δείχνει κάποιο βαθμό λεμφαδενικής διασποράς, με προοδευτική απομακρυσμένη διασπορά από το N1 στο N3.

*M – Metastasis:* Ένας όγκος ταξινομείται ως M0 εάν δεν υπάρχει απομακρυσμένη μετάσταση και M1 εάν υπάρχουν ενδείξεις απομακρυσμένης μετάστασης.

Η ακριβής σταδιοποίηση T είναι ένας από τους βασικούς παράγοντες που καθοδηγούν την μετεγχειρητική επικουρική θεραπεία. Η θέση και ο αριθμός των μεταστατικών λεμφαδένων είναι οι πιο σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για τη θεραπευτική επέμβαση γαστρικού καρκίνου. Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις περιλαμβάνουν μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα (ήπαρ, πνεύμονες, οστά, εγκέφαλος και άλλα όργανα), απομακρυσμένες μεταστάσεις στους λεμφαδένες (παραορτικές μεταστάσεις λεμφαδένων) και περιτοναϊκές μεταστάσεις. Η περιτοναϊκή μετάσταση είναι η πιο συχνή μετάσταση του καρκίνου του στομάχου. Η βελτιστοποίηση της σταδιοποίησης TNM και της παθολογικής βιολογίας του γαστρικού καρκίνου εξακολουθεί να είναι το κλειδί για την περαιτέρω βελτίωση της εξατομικευμένης μετεγχειρητικής θεραπείας. Ο αριθμός των λεμφαδένων που εξετάζονται μετά την επέμβαση καθορίζει την επιβίωση των ασθενών και επιδρά στην αξιοπιστία εκτίμησης της παθολογικής της κατάστασης N [14,15].

### *Κλινική σημασία*

Το σύστημα TNM βοηθά στον προσδιορισμό της ανατομικής διασποράς της νόσου και ο συνδυασμός των τριών παραγόντων μπορεί να χρησιμεύσει στον καθορισμό του συνολικού σταδίου του όγκου. Αυτή η μέθοδος επιτρέπει την απλούστευση, με τους καρκίνους σταδιακά από I-IV, με το στάδιο IV να είναι το πιο σοβαρό στάδιο. Το στάδιο 0 υποδεικνύει το καρκίνωμα in situ, το οποίο δεν θεωρείται καρκίνο αλλά μπορεί να γίνει στο μέλλον. Το στάδιο V χρησιμοποιείται αποκλειστικά σε όγκους Wilms και εμφανίζεται όταν και οι δύο νεφροί έχουν προσβολή κατά την αρχική διάγνωση. Μια απλοποιημένη έκδοση της σταδιοποίησης του καρκίνου και η σχέση της με την ταξινόμηση TNM παρατίθεται παρακάτω:

- Στάδιο 0 - Καρκίνωμα in situ. Tis, N0, M0.
- Στάδιο I - Εντοπισμένος καρκίνος. T1-T2, N0, M0.
- Στάδιο II - Τοπικά προχωρημένος καρκίνος, πρώιμα στάδια. T2-T4, N0, M0.
- Στάδιο III - Τοπικά προχωρημένος καρκίνος, όψιμα στάδια. T1-T4, N1-N3, M0.
- Στάδιο IV - Μεταστατικός καρκίνος. T1-T4, N1-N3, M1.

Η προοδευτική σταδιοποίηση του καρκίνου σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου και τα μειωμένα ποσοστά επιβίωσης. Ενώ το σύστημα TNM είναι χρήσιμο ως σύστημα ταξινόμησης για το καρκίνωμα σε επίπεδο πληθυσμού, η χρησιμότητά του έχει αμφισβητηθεί σε επίπεδο μεμονωμένων ασθενών. Ως εκ τούτου, έχουν προταθεί



πιο εξατομικευμένες προσεγγίσεις, συμπεριλαμβανομένης της προσθήκης μιας μοριακής ταξινόμησης στην παραδοσιακή προσέγγιση, για να αυξηθεί η συνολική της χρησιμότητα. Το Όγδοο Εγχειρίδιο Σταδιοποίησης Καρκίνου του AJCC (Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο) έχει κάνει τα πρώτα βήματα αναγνώρισης της σημασίας της μοριακής ογκολογίας [14,15].

### *Διεθνής Ταξινόμηση Νοσημάτων (ICD)*

Επιπλέον, σύμφωνα με τη Διεθνή Στατιστική Ταξινόμηση Νοσημάτων 10η αναθεώρηση (ICD-10 Oncology edition) ο καρκίνος του στομάχου κωδικοποιείται από τους ακόλουθους κωδικούς [16,17]:

- **C16** Κακοήθη νεόπλασμα στομάχου
- **C16.0** Κακοήθη νεόπλασμα της καρδιακής μοίρας,
- **C16.1** Κακοήθη νεόπλασμα του θόλου του στομάχου,
- **C16.2** Κακοήθη νεόπλασμα του σώματος του στομάχου
- **C16.3** Κακοήθη νεόπλασμα του πυλωρικού άντρου
- **C16.4** Κακοήθη νεόπλασμα του πυλωρού
- **C16.5** Κακοήθη νεόπλασμα ελάσσονος τόξου του στομάχου, μη καθορισμένο
- **C16.6** Κακοήθη νεόπλασμα μείζονος τόξου του στομάχου, μη καθορισμένο
- **C16.8** Κακοήθη νεόπλασμα *αλληλεπικαλυπτόμενων βλαβών του στομάχου*
- **C16.9** Κακοήθη νεόπλασμα στομάχου, μη καθορισμένο

### *Παθοϊστολογικά συστήματα ταξινόμησης καρκίνου στομάχου*

Υπάρχουν πολλά παθοϊστολογικά συστήματα ταξινόμησης για τη διάγνωση του καρκίνου του στομάχου. Πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ των παθοϊστολογικών χαρακτηριστικών στον καρκίνο του στομάχου και των χαρακτηριστικών του ασθενούς, των ειδικών κριτηρίων της νόσου και της συνολικής έκβασης. Είναι ακόμη αμφιλεγόμενο ως προς το ποιο σύστημα ταξινόμησης μεταδίδει τις πιο αξιόπιστες πληροφορίες, και ως εκ τούτου, η επιλογή του συστήματος μπορεί να ποικίλλει στην κλινική ρουτίνα. Εκτός από τα πιο κοινά συστήματα ταξινόμησης (*Πίνακας 1*), όπως οι ταξινομήσεις του Laurén και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ), άλλοι συγγραφείς προσπάθησαν να χαρακτηρίσουν και να ταξινομήσουν τον γαστρικό καρκίνο με βάση τη μικροσκοπική μορφολογία και σε σχέση με την κλινική έκβαση των ασθενών. Για περισσότερα από 50 χρόνια συστηματικής ταξινόμησης των παθοϊστολογικών χαρακτηριστικών του καρκίνου του στομάχου, δεν υπάρχει μοναδικό σύστημα ταξινόμησης που να χρησιμοποιείται με συνέπεια παγκοσμίως στη διάγνωση και την έρευνα. Ωστόσο, αρκετές εθνικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία του καρκίνου του στομάχου αναφέρονται στις ταξινομήσεις Laurén ή της Π.Ο.Υ σχετικά με τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία ενός αξιόπιστου συστήματος ταξινόμησης για τον καρκίνο του στομάχου. Τα τελευταία αποτελέσματα από μελέτες γαστρικού καρκίνου υποδεικνύουν ότι μπορεί να είναι χρήσιμο να ενσωματωθούν χαρακτηριστικά του γαστρικού καρκίνου που βασίζονται σε DNA και RNA στα συστήματα ταξινόμησης για να εδραιωθεί η προγνωστική συνάφεια [18].

**ΠΙΝΑΚΑΣ 1:** Ταξινόμηση Laurén και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας [18].

Πηγή: Berlth et al. (2014)

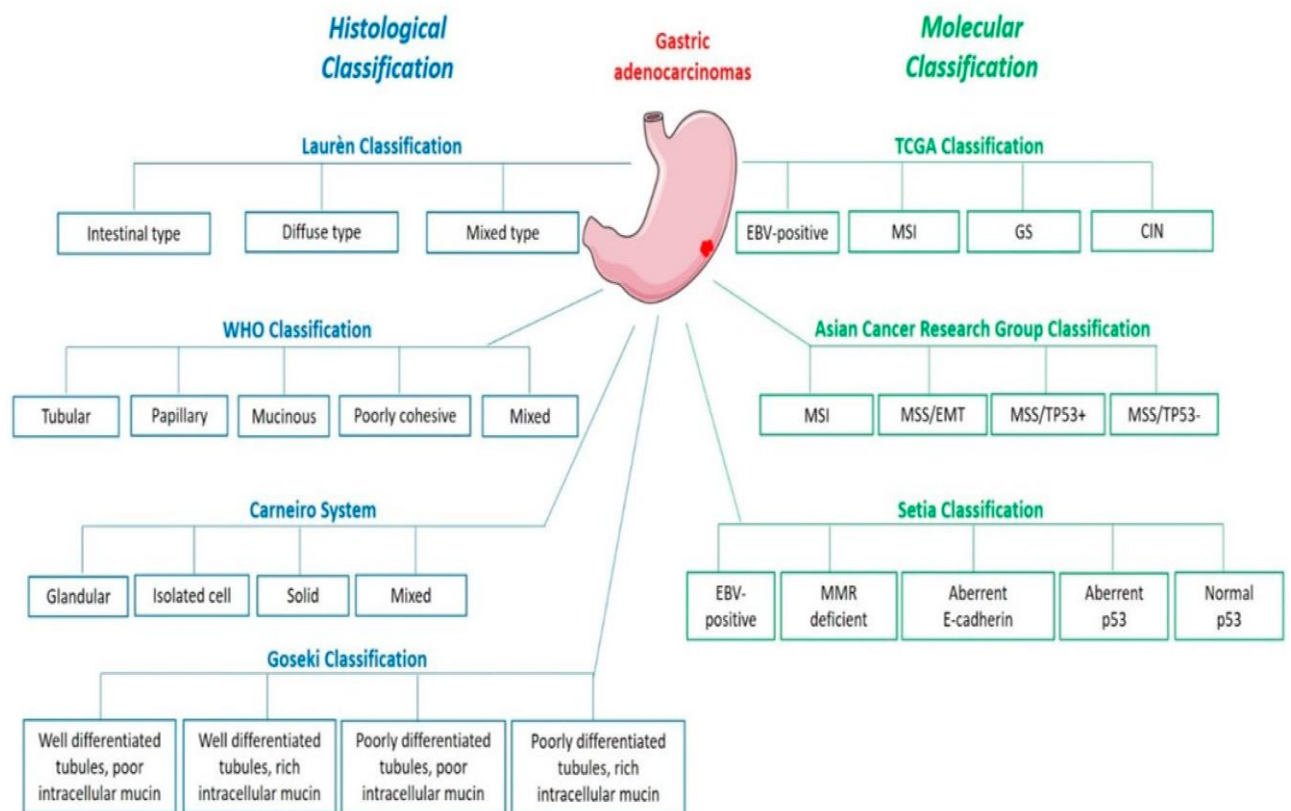
Ταξινόμηση Lauren	Ταξινόμηση Π.Ο.Υ
Εντερικός τύπος	Θηλώδεις αδenoκαρκίνωμα Σωληνώδεις αδenoκαρκίνωμα Βλεννώδεις αδenoκαρκίνωμα
Διάχυτος τύπος	Καρκίνωμα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου και άλλα καρκινώματα με φτωχή συνοχή των κυττάρων τους
Απροσδιόριστος τύπος	Μικτό καρκίνωμα Αδenoπλακώδεις καρκίνωμα Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων Ηπατοειδές αδenoκαρκίνωμα Γαστρικό καρκίνωμα με λεμφοειδές στρώμα Χοριοκαρκίνωμα Καρκινοσάρκωμα Καρκίνωμα από τοιχωματικά κύτταρα (Parietal cell) Κακοήθης ραβδοειδής όγκος Βλεννοεπιδερμοειδές καρκίνωμα Καρκίνωμα από κύτταρα Paneth Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα Μικτό αδeno-νευροενδοκρινές καρκίνωμα Όγκοι του ενδοδερμικού κόλπου Εμβρυϊκό καρκίνωμα Γαστρικός όγκος λεκιθικού ασκού (Pure gastric yolksac tumour). Ογκοκυτταρικό αδenoκαρκίνωμα

### 1.1.2 Μοριακή βιολογία, βιοδείκτες και νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Τα πρόσφατα αναγνωρισμένα μοριακά προφίλ του γαστρικού καρκίνου (GC), είναι σημαντικά για την καλύτερη κατανόηση των υπότυπων του GC και μπορεί επίσης να είναι χρήσιμα για τον εντοπισμό κλινικά σχετικών βιοδεικτών και νέων θεραπευτικών στόχων. Η ενδοογκική ετερογένεια είναι χαρακτηριστικό του γαστρικού καρκινώματος που οδηγεί σε διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις. Πρόσφατα, έχουν αναπτυχθεί αρκετά στοχευμένα θεραπευτικά μέσα για τη θεραπεία μη εξαιρέσιμου ή μεταστατικού GC. Ο ολοκληρωμένος χαρακτηρισμός του μοριακού προφίλ και του ανοσοποιητικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου της GC επέτρεψε στους ερευνητές να εξερευνήσουν υποσχόμενους βιοδείκτες για τη θεραπεία GC και επέτρεψε ένα νέο παράδειγμα στην ανοσοθεραπεία με στόχευση ακριβείας. Τα τοπικά προχωρημένα και μεταστατικά GC γενικά έχουν κακή πρόγνωση παρά τη χημειοθεραπεία και παραμένουν θεραπευτικές προκλήσεις. Έτσι, τόσο οι κλινικοί γιατροί όσο και οι ασθενείς επωφελούνται σε μεγάλο βαθμό από τη διαθεσιμότητα

προηγμένων θεραπευτικών επιλογών. Η ταχεία ανάπτυξη της βιολογίας του καρκίνου και των τεχνικών προσδιορισμού αλληλουχίας, επέτρεψε τον ακριβή προσδιορισμό του προφίλ των μεταλλάξεων του καρκίνου και του ανοσοποιητικού μικροπεριβάλλοντος του GC, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για τις θεραπευτικές αποφάσεις. Το GC είναι μια ετερογενής νόσος με διαφορετικούς ιστολογικούς και γονιδιωματικούς υπότυπους. Βασισμένο σε γονιδιωματικές και επιγονιδιωματικές αλλοιώσεις, το ερευνητικό πρόγραμμα The Cancer Genome Atlas (TCGA) προτείνει τέσσερις μοριακούς υπότυπους GC: ιό Epstein-Barr (EBV), μικροδορυφορική αστάθεια (MSI), γονιδιωματικά σταθερή (GS) και χρωμοσωμική αστάθεια (CIN). Αυτοί οι τέσσερις υποτύποι έχουν διακριτά κλινικοπαθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά καθώς και διακριτά μικροπεριβάλλοντα ανοσολογικού όγκου. Κάθε υπότυπος είναι εμπλουτισμένος για επιλεγμένες μοριακές ανωμαλίες, με κάποια επικάλυψη. Ως αποτέλεσμα της βελτιωμένης κατανόησης των μοριακών προφίλ του GC, ανακαλύφθηκαν νέοι στόχοι και φάρμακα. Μεγάλες κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι μοριακές στοχευμένες θεραπείες του GC περιλαμβάνουν διάφορους μηχανισμούς. Στην εποχή της ιατρικής ακριβείας του καρκίνου (precision medicine), μια ολοκληρωμένη κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών στόχευσης και των προγνωστικών βιοδεικτών με ταιριαστούς θεραπευτικούς παράγοντες μπορεί να προσφέρει νέες ιδέες για τη θεραπεία GC [19,20].

**ΠΙΝΑΚΑΣ 2.** Ιστολογικές και μοριακές ταξινομήσεις γαστρικού αδενοκαρκινώματος [21]. Πηγή: Seeneevassen et al (2021).

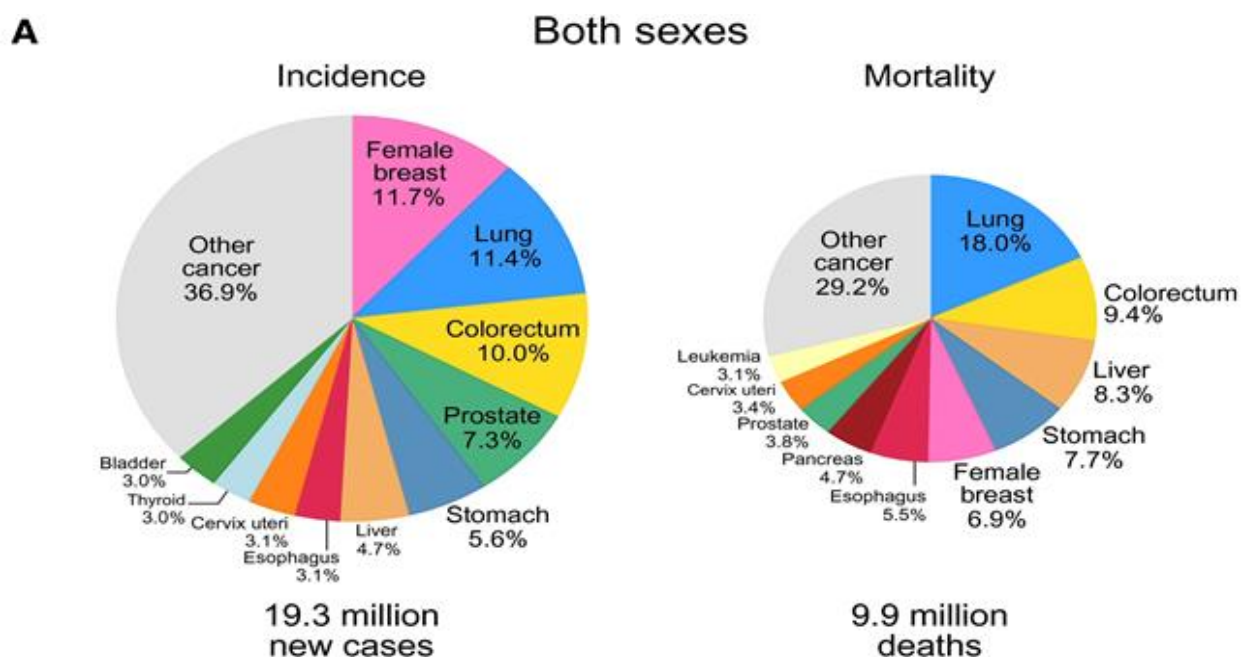


## 1.2. Επιδημιολογία του καρκίνου του στομάχου

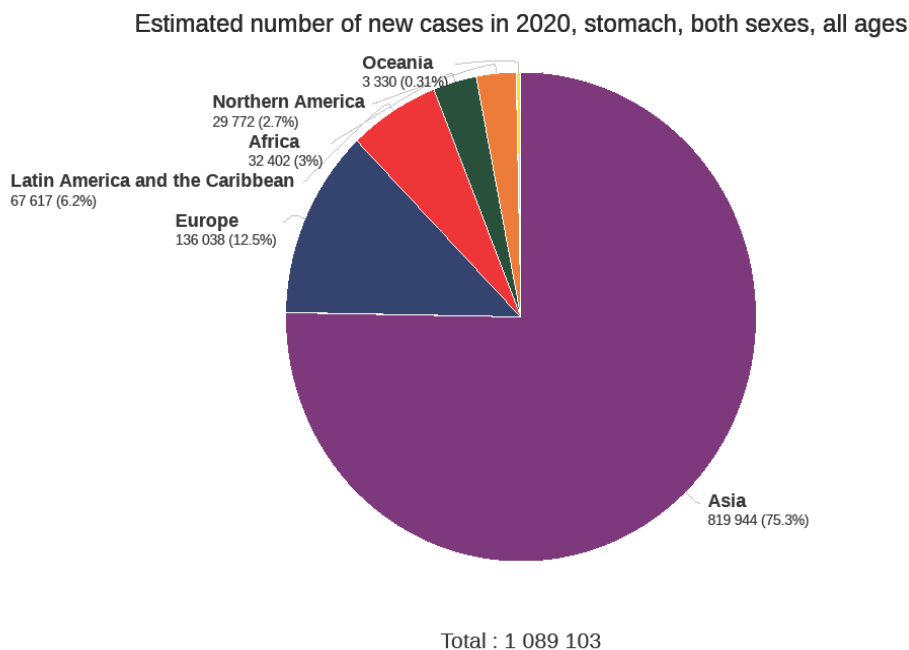
### Επιδημιολογική επιβάρυνση

Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του GLOBOCAN 2020, ο καρκίνος του στομάχου προκάλεσε 768.000 θανάτους (που αντιπροσωπεύει το 7,7% όλων των θανάτων από καρκίνο) και κατατάσσεται ως η τέταρτη κύρια αιτία θανάτων από καρκίνο και στα δύο φύλα μαζί. Το 2020 διαγνώστηκαν 1.089.103 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου (που αντιπροσωπεύουν το 5,6% όλων των περιπτώσεων καρκίνου), με 15 έως 20 φορές διαφορές μεταξύ περιοχών υψηλής και χαμηλής επίπτωσης (Εικόνα 2). Περίπου το 75% όλων των νέων περιπτώσεων και όλων των θανάτων από καρκίνο του στομάχου αναφέρονται στην Ασία. Τα υψηλότερα ποσοστά γαστρικού καρκίνου εμφανίζονται στη Βορειοανατολική Ασία, τη Νότια και Κεντρική Αμερική και την Ανατολική Ευρώπη (Εικόνα 3).

Τα ποσοστά είναι ιδιαίτερα υψηλά στην Ιαπωνία και την Κορέα, όπου ο καρκίνος του στομάχου είναι ο πιο συχνά διαγνωσμένος καρκίνος στους άνδρες και στην Κίνα, όπου ο καρκίνος του στομάχου είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο. Αντίθετα, ο καρκίνος του στομάχου είναι ένας από τους λιγότερο συχνά διαγνωσμένους καρκίνους στη Δυτική Ευρώπη, την Υποσαχάρια Αφρική, την Αυστραλία και τη Βόρεια Αμερική [22,23].



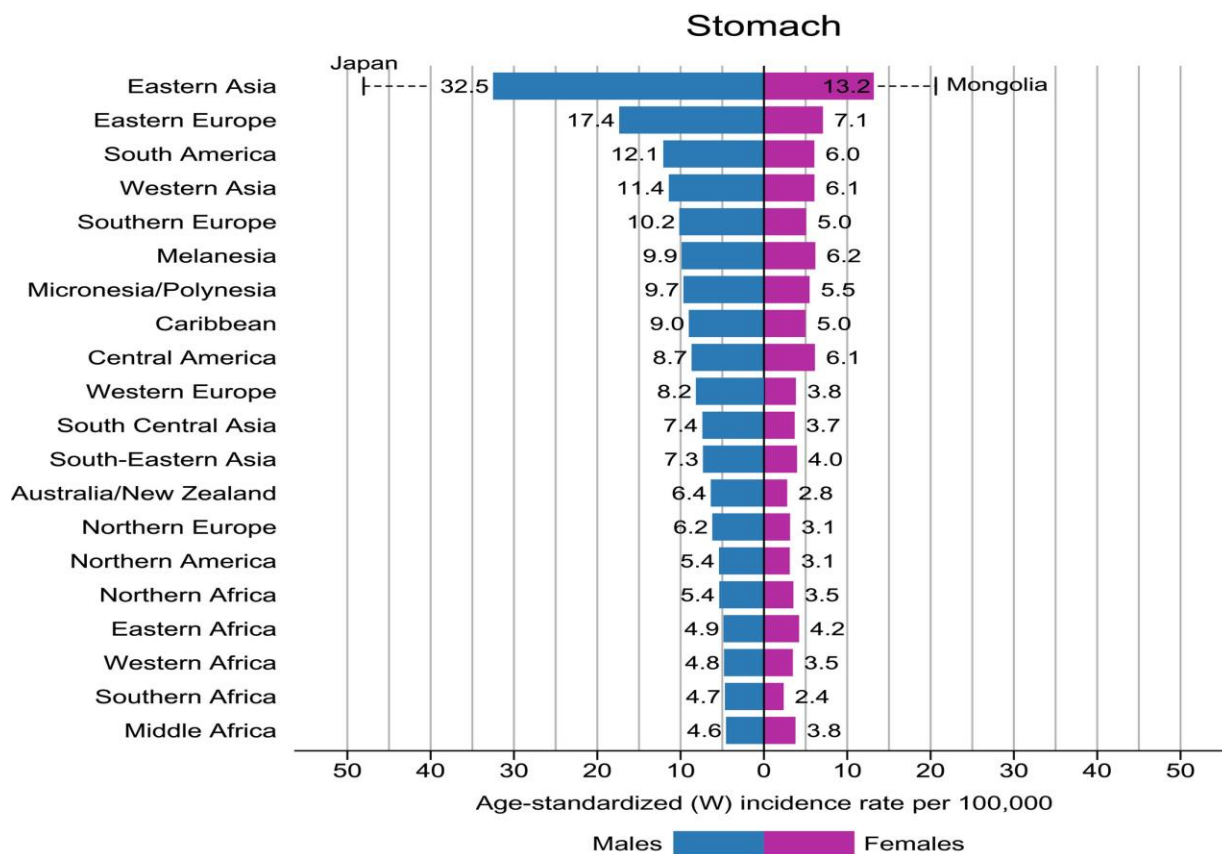
**ΕΙΚΟΝΑ 2.** Εκτιμώμενος, παγκόσμιος αριθμός νέων κρουσμάτων το 2020 και των δύο φύλων, όλων των ηλικιών [25]. Πηγή: Sung et al.(2021)



**EIKONA 3.** Εκτιμώμενος αριθμός νέων κρουσμάτων το 2020, στομάχι, και τα δύο φύλα, όλες οι ηλικίες ανά ήπειρο [24]. Πηγή: GLOBOCAN 2020.

Τα ποσοστά επίπτωσης ήταν κατά μέσο όρο 2 φορές υψηλότερα στους άνδρες από τις γυναίκες (15,8 και 7,0 ανά 100.000, αντίστοιχα) με διακύμανση μεταξύ των χωρών. Τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης παρατηρήθηκαν στην Ανατολική Ασία (Ιαπωνία και Μογγολία), τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες (32,5 και 13,2, αντίστοιχα) και στην Ανατολική Ευρώπη. Χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά επίπτωσης (>15 νέα περιστατικά /100.000 ασθενείς) περιλαμβάνουν Μογγολία, Ιαπωνία, Δημοκρατία της Κορέας, Τατζικιστάν, Κιργιζία κ.λπ. Οι άνδρες που κατοικούν στην Ιαπωνία (48,1), στη Μογγολία (47,2) και στην Κορέα (39,7) είχαν τα υψηλότερα ποσοστά στον κόσμο). Ποσοστά υψηλότερα από το μέσο όρο περιλαμβάνουν χώρες της Ανατολικής Ευρώπης, την Τουρκία, Μάλι, Πορτογαλία, Περού, Εκουαδόρ και Κολομβία. Τα ποσοστά στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη είναι γενικά χαμηλά και ισοδύναμα με εκείνα που παρατηρούνται σε όλες τις αφρικανικές περιοχές (Εικόνα 4). Πιο χαμηλά ποσοστά (<5 νέες περιπτώσεις/100.000 ασθενείς) παρατηρούνται στις δυτικές κομητείες συμπεριλαμβανομένων της Γαλλίας, των Ηνωμένων Πολιτειών, του Καναδά, το Βασίλειο Ηνωμένων Πολιτειών, Νορβηγία, Σουηδία, Αυστραλία και επίσης σε χώρες της Κεντρικής Αφρικής, αν και το τελευταίο συμπέρασμα μπορεί να αποδίδεται εν μέρει στη χαμηλότερη προσβασιμότητα στην ιατρική φροντίδα [25-27].

Τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας παρατηρήθηκαν στην Ανατολική Ασία τόσο για τους άνδρες (21,1) όσο και για τις γυναίκες (8,8). Χαμηλότερο ποσοστό θανάτων παρατηρήθηκε σε χώρες με πολύ υψηλό ΔΑΑ σε σύγκριση με χώρες μεσαίας και χαμηλής Δείκτη Ανθρώπινης Ανάπτυξης. Το ετήσιο βάρος του καρκίνου του στομάχου προβλέπεται να αυξηθεί σε ~1,8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και ~1,3 εκατομμύρια θανάτους έως το 2040 [26,27]



**ΕΙΚΟΝΑ 4.** Τυποποιημένα ποσοστά επίπτωσης κατά την ηλικία και ανά φύλο για τον καρκίνο του στομάχου το 2020. Τα ποσοστά εμφανίζονται με φθίνουσα σειρά του παγκόσμιου τυποποιημένου ποσοστού ηλικίας (W) μεταξύ των ανδρών και γυναικών [25]. Πηγή: Sung et al. (2021).

Το GC είναι πιο διαδεδομένο σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες παρά σε πιο ανεπτυγμένες χώρες. Περίπου τα δύο τρίτα των θανάτων που προκαλούνται από GC (75,79%) συμβαίνουν σε χώρες χαμηλού εισοδήματος. Πρόσφατα αξιοσημείωτα ευρήματα είναι η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του στομάχου (της γαστρικής καρδιάς και μη γαστρικής καρδιάς μαζί) μεταξύ νεαρών ενηλίκων (ηλικίας <50 ετών) τόσο σε χώρες χαμηλού όσο και σε χώρες υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών, του Καναδά, του Ηνωμένου Βασιλείου, Χιλή και Λευκορωσία. [28,29].

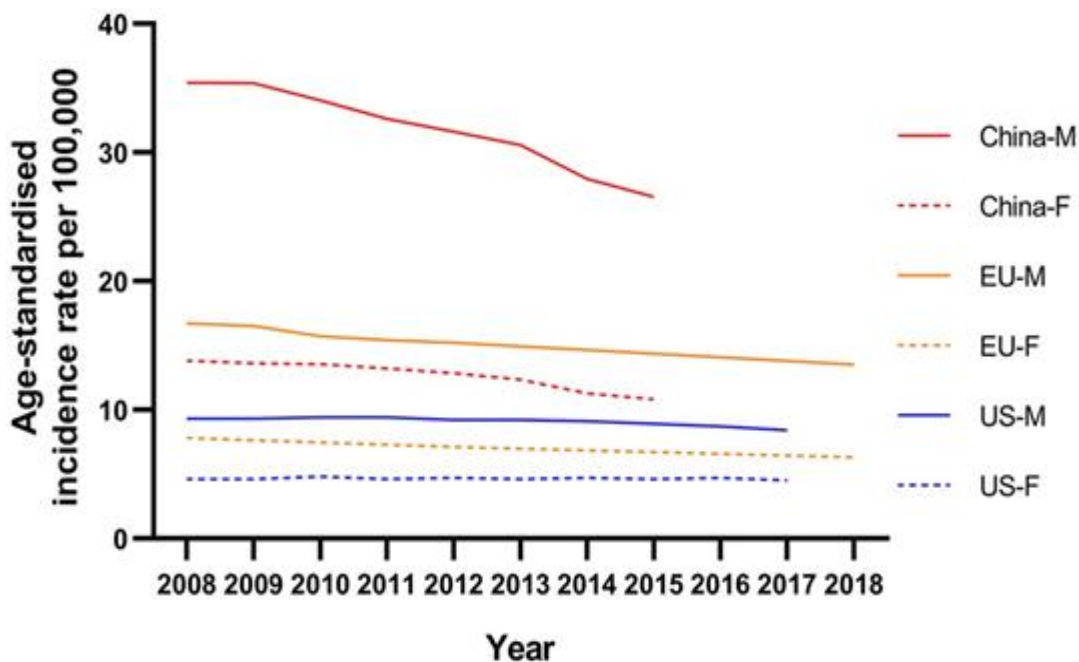
Η συνολική 5ετής σχετική επιβίωση του GC είναι περίπου 20%-30% στις περισσότερες περιοχές του κόσμου, εκτός από την Ιαπωνία και την Κορέα. Τέτοια υψηλή επιβίωση σε αυτές τις δύο χώρες μπορεί να αποδοθεί στην αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων μαζικού προσυμπτωματικού (screening) ελέγχου που δρομολογήθηκαν σε αυτές τις χώρες, τα οποία παρέχουν υψηλότερο ποσοστό διάγνωσης GC πρώιμου σταδίου. Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης είναι μικρότερο από 10% όταν οι ασθενείς διαγιγνώσκονται σε προχωρημένο στάδιο, αλλά το ποσοστό φτάνει το 85% εάν οι ασθενείς εντοπιστούν σε πρώιμο στάδιο. Τις τελευταίες δεκαετίες, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου μη γαστρικής καρδιάς (NCGC) έχει μειωθεί, γεγονός που μπορεί να εξηγηθεί από τα αυξημένα πρότυπα υγιεινής, την υψηλή πρόσληψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών, τη μειωμένη κατανάλωση τροφών που έχουν διατηρηθεί με αλάτι και εκκρίωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού. Στοιχεία από δυτικές χώρες έδειξαν ότι τα ποσοστά

του καρκίνου της γαστρικής καρδιάς (CGC) αυξάνονται. Αυτή η αύξηση της επίπτωσης δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά υπάρχει υποψία ότι σχετίζεται με την παχυσαρκία, το κάπνισμα και τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) [30].

Αντίθετα, αύξηση της επίπτωσης παρατηρήθηκε στις νεότερες ηλικιακές ομάδες (κάτω των 50 ετών) τόσο στους πληθυσμούς χαμηλής επίπτωσης όσο και στους πληθυσμούς υψηλής επίπτωσης. Το ποσοστό του καρκίνου του στομάχου σε ασθενείς κάτω των 40 ετών εκτιμάται σε 2% έως 8%. Στη μελέτη μας, ήταν 4%. Ο καρκίνος του στομάχου σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες (GCAYA) έχει αγνοηθεί τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους γιατρούς. Η παγκόσμια επίπτωση του GCAYA ήταν 0,79 ανά 100.000 και η αντίστοιχη θνησιμότητα ήταν 0,45 ανά 100.000 το 2020. Η πλειονότητα των νέων κρουσμάτων (17.934) και των θανάτων (10.360) εκτιμάται ότι σημειώθηκε στην Ασία. Το MIR (ο λόγος θνησιμότητας προς επίπτωση) του GCAYA είναι χαμηλότερο από αυτό των ηλικιωμένων ασθενών και εμφανίζει θετική συσχέτιση με την κοινωνικοοικονομική κατάσταση. Η επίπτωση και η θνησιμότητα του GCAYA εμφανίζουν πτωτική τάση στις περισσότερες χώρες. Ο καρκίνος του στομάχου στους νέους ανιχνεύεται αργά επειδή υπάρχει η λανθασμένη πεποίθηση ότι αυτός ο τύπος καρκίνου επηρεάζει μόνο τους ηλικιωμένους. Οι νεοπλασματικές αλλοιώσεις είναι σε τοπικά προχωρημένο στάδιο κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Αυτό έχει αρνητική επίδραση στα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της θεραπείας. Ο μέσος χρόνος επιβίωσης στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπερβαίνει 6 μήνες. Ο γαστρικός καρκίνος σε νεαρούς ασθενείς παρουσιάζει επιθετικά χαρακτηριστικά με κακή πρόγνωση και μπορεί να δικαιολογείται μια ενισχυμένη διαχείριση για αυτή την υποομάδα [31-33].

Τα συνολικά ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου προβλέπεται να συνεχίσουν να μειώνονται στο μέλλον στην πλειονότητα των χωρών, συμπεριλαμβανομένων χωρών με υψηλή επίπτωση, όπως η Ιαπωνία (ASR 36 το 2010 έναντι ASR 30 το 2035), αλλά και χωρών με χαμηλή επίπτωση, όπως η Αυστραλία (ASR 5,1 το 2010 έναντι ASR 4,6 το 2035). Συνολικά 16 χώρες προβλέπεται να πέσουν κάτω από το όριο των σπάνιων ασθενειών (που ορίζεται ως 6 ανά 100 000 άτομα-έτη) έως το 2035, ενώ ο αριθμός των νεοδιαγνωσθέντων περιπτώσεων παραμένει υψηλός και προβλέπεται να συνεχίσει να αυξάνεται [33].

Στις ΗΠΑ και στις ευρωπαϊκές χώρες, ο καρκίνος του στομάχου αναμένεται να είναι σπάνια νόσος (ορίζεται ως <6 ανά 100. 000 ανθρωποέτη) έως το 2035, ενώ ο αριθμός των νέων περιπτώσεων θα παραμείνει υψηλός και θα συνεχίσει να αυξάνεται. Η επίπτωση στην Κίνα έχει επίσης σταδιακή μείωση τις τελευταίες δεκαετίες (Εικόνα 5). Αξίζει να σημειωθεί ότι αύξηση της επίπτωσης παρατηρήθηκε σε νεότερες ηλικιακές ομάδες (<50 ετών) τόσο σε πληθυσμούς χαμηλής όσο και υψηλής επίπτωσης, ειδικά σε χώρες χαμηλής επίπτωσης όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και οι ΗΠΑ, πληθυσμούς με τυπικά χαμηλό επιπολασμό λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι οι αλλαγές στον επιπολασμό ορισμένων παραγόντων του τρόπου ζωής, έχουν συμβάλει στις αυξήσεις που εμφανίζονται σε πιο πρόσφατες γενιές. Η θνησιμότητα λόγω της εφαρμογής του προγράμματος προσυμπτωματικού ελέγχου, έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια [34].



**ΕΙΚΟΝΑ 5.** Διαχρονικές τάσεις των ποσοστών επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου σε άνδρες και γυναίκες στην Κίνα, στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη. Δεδομένα από το Εθνικό Κέντρο Καρκίνου (Κίνα), τα Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΗΠΑ) και το Ευρωπαϊκό Σύστημα Πληροφοριών για τον Καρκίνο (ΕΕ) [34].

Πηγή: Xie et al. (2021).

Ενώ ο καρκίνος του στομάχου προβλέπεται να γίνει σπάνια ασθένεια σε όλο και περισσότερες χώρες, τα επίπεδα επίπτωσης παραμένουν υψηλά σε ορισμένες περιοχές και έχουν παρατηρηθεί αυξανόμενοι κίνδυνοι στις νεότερες γενιές. Ωστόσο, λόγω αύξησης της γήρανσης του πληθυσμού, ο αριθμός των θανάτων αναμένεται να αυξάνεται συνεχώς. Ο προβλεπόμενος αυξανόμενος αριθμός νέων κρουσμάτων υπογραμμίζει ότι ο καρκίνος του στομάχου παραμένει μια σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμια κλίμακα [33,34].

**ΠΙΝΑΚΑΣ 3.** Η εκτιμώμενη επίπτωση και θνησιμότητα (ανά 100.000) του καρκίνου του στομάχου ανά ηλικιακές ομάδες στο GLOBOCAN 2020 [34].

Πηγή: Xie et al. (2021).

Gastric cancer									
	China			Europe			USA		
	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female
<i>All ages (ASRW<sup>a</sup>)</i>									
Incidence	20.6	29.5	12.3	8.1	11.5	5.3	4.2	5.3	3.1
Mortality	15.9	22.8	9.5	5.5	7.9	3.5	1.7	2.2	1.3
<i>≥50 years</i>									
Incidence	92.1	131.3	54.2	43.1	59.8	29.7	20.2	26.3	14.7



Mortality	73.9	104.0	44.7	31.0	42.8	21.5	8.8	11.3	6.6
<50 years <sup>b</sup>									
Incidence	6.4	7.6	5.1	2.7	3.1	2.4	1.9	1.9	1.8
Mortality	3.6	4.1	3.0	1.7	1.9	1.6	0.8	0.8	0.7

a Age-standardized rate by world standard population (Segi's population).

b Including people aged 20–49 years.

### 1.3. Παράγοντες κινδύνου

Ο καρκίνος του στομάχου είναι μια πολυπαραγοντική νόσος όπου τόσο περιβαλλοντικοί όσο και γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην αιτιολογία του. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία και το φύλο δεν μπορούν να τροποποιηθούν, ενώ άλλοι όπως το κάπνισμα και η λοίμωξη από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι δυνητικά τροποποιήσιμοι. Οι παράγοντες κινδύνου για CGC και NCGC μπορεί να είναι διαφορετικοί (Πίνακας 4). Οι συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν τη μεγαλύτερη ηλικία, το αρσενικό φύλο, το κάπνισμα, την ακτινοβολία και το οικογενειακό ιστορικό. Η πρόσληψη ασπιρίνης και στατινών μπορεί να αποτρέψει και τους δύο αυτούς καρκίνους. Αν και η φυλή είναι ένας παράγοντας κινδύνου για τον καθένα, η κατεύθυνση διαφέρει ανά τοποθεσία. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, οι λευκοί έχουν περισσότερες πιθανότητες να αποκτήσουν CGC, ενώ οι Ισπανόφωνοι είναι πιο πιθανό να διαγνωστούν με NCGC. Παράγοντες που σχετίζονται με τον CGC αλλά όχι με τον NCGC, περιλαμβάνουν την παχυσαρκία και τη ΓΟΠ. Από την άλλη πλευρά, οι παράγοντες κινδύνου που είναι αποκλειστικοί για το NCGC περιλαμβάνουν τη λοίμωξη από *H. Pylori* (τουλάχιστον στις δυτικές χώρες), τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση και ίσως διαιτητικούς παράγοντες όπως η χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και η υψηλή πρόσληψη αλατιού και καπνιστού φαγητού [37].

Τα παγκόσμια ποσοστά NCGC μειώνονται, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στον χαμηλότερο επιπολασμό της λοίμωξης από το *H. pylori*, έναν καλά εδραιωμένο παράγοντα κινδύνου για το NCGC. Από την άλλη πλευρά, τα ποσοστά εμφάνισης CGC αυξάνονται, γεγονός που συνάδει με την παγκόσμια αύξηση της παχυσαρκίας και την προσαρμογή σε έναν δυτικό τρόπο ζωής. Επιπρόσθετα, βρέθηκε θετική συσχέτιση συγκρίνοντας τα παχύσαρκα άτομα ( $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$ ) με άτομα κανονικού βάρους ( $\Delta\text{ΜΣ} 18,5-25$ ) ( $\text{RR} = 1,82$ , 95% CI: 1,32–2,49) σε σχέση με το CGC. Η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους και η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών επιλογών, ιδίως ο περιορισμός της κατανάλωσης τροφών διατηρημένα με αλάτι και του αλκοόλ, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου [35].

**ΠΙΝΑΚΑΣ 4:** Μερικοί σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για γαστρικό καρκίνο της καρδιακής μοίρας (CGC) και της μη καρδιακής μοίρας (NCGC) στομάχου [37].

Πηγή: Karimi et al. (2014)

<b>Παράγοντες κινδύνου για γαστρικό καρκίνο (GC)</b>	
<b>Καρδιακής μοίρας (CGC)</b>	<b>Μην καρδιακής μοίρας (NCGC)</b>
Ηλικία	Ηλικία
Ανδρικό φύλο	Ανδρικό φύλο
Κάπνισμα	Κάπνισμα
Φυλή	Φυλή
Οικογενειακό ιστορικό	Οικογενειακό ιστορικό
Μειωμένη φυσική δραστηριότητα	Μειωμένη φυσική δραστηριότητα
Πρόσληψη φυτικών ινών	Πρόσληψη φυτικών ινών
Ακτινοβολία	Ακτινοβολία
—	<i>H. pylori</i>
—	Χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση
—	Υψηλή πρόσληψη αλμυρών και καπνιστών τροφίμων
—	Χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών
Παχυσαρκία	—
ΓΟΠ	—

### *Ηλικία*

Η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του στομάχου αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία. Από τις περιπτώσεις που διαγνώστηκαν μεταξύ 2005 και 2009 στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου το 1% των περιπτώσεων εμφανίστηκαν μεταξύ 20-34 ετών, ενώ το 29% εμφανίστηκε μεταξύ 75-84 ετών. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση του καρκίνου του στομάχου ήταν τα 70 έτη [37].

## Φύλο

Τα ποσοστά γαστρικού καρκίνου ήταν σημαντικά χαμηλότερα στις γυναίκες παρά στους άνδρες [36]. Σε σύγκριση με τις γυναίκες, οι άντρες έχουν υψηλότερο κίνδυνο, πενταπλάσιο για CGC και διπλάσιο για NCGC. Οι λόγοι για τέτοιες διαφορές δεν είναι ξεκάθαροι [37]. Οι περιβαλλοντικές ή επαγγελματικές εκθέσεις και διαφορές στη διατροφή μπορεί να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο. Για παράδειγμα, ιστορικά περισσότεροι άντρες καπνίζουν προϊόντα καπνού, αν και τα αυξημένα ποσοστά GC στους άνδρες φαίνεται να παραμένουν ακόμη και σε χώρες όπου άνδρες και γυναίκες έχουν παρόμοια πρότυπα καπνίσματος [35,37]. Εναλλακτικά, οι διαφορές φύλου μπορεί να αντικατοπτρίζουν φυσιολογικές διαφορές. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η προστατευτική δράση των οιστρογόνων μπορεί να μειώνουν τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου στις γυναίκες. Ο κίνδυνος GC μειώνεται από την καθυστέρηση της εμμηνόπαυσης και την αυξημένη γονιμότητα. Αυξημένος κίνδυνος μπορεί να παρατηρηθεί με φάρμακα κατά των οιστρογόνων για παράδειγμα ταμοξιφαίνη. Αυτές οι ορμόνες μπορεί να παρέχουν προστασία από τον καρκίνο του στομάχου κατά τη διάρκεια των γόνιμων ηλικιών των γυναικών, αλλά η επίδρασή τους μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση, έτσι ώστε οι γυναίκες να αναπτύσσουν γαστρικό καρκίνο με τρόπο παρόμοιο με τους άνδρες, αν και με καθυστέρηση 10 έως 15 ετών μετά τους άνδρες [36,37].

## Κάπνισμα

Αν και ο ρόλος του καπνίσματος στην πρόκληση αρκετών άλλων καρκίνων έχει αποδειχθεί από καιρό, μόλις το 2002 ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπήρχαν «επαρκείς» αποδείξεις αιτιότητας μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του στομάχου [36,37]. Ο λόγος για μια τέτοια καθυστέρηση είναι, εν μέρει, ότι η συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του στομάχου δεν ήταν σταθερή σε όλες τις μελέτες και ότι η συσχέτιση δεν είναι ισχυρή. Μια μετα-ανάλυση μελετών κοόρτης έδειξε ότι ο κίνδυνος GC είναι αυξημένος μόνο κατά 60% (RR:1,6) στους άνδρες καπνιστές και 20% (RR:1,2) στις γυναίκες καπνίστριες σε σύγκριση με τις μη καπνίστριες και οι συσχετίσεις είναι ακόμη πιο αδύναμες σε πρώην καπνιστές. Αν και οι μελέτες ποικίλλουν, συνολικά τα συσσωρευμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου τόσο για τον CGC όσο και για τον NCGC [37]. Το κάπνισμα έχει εμπλακεί στην πρόσφατη αύξηση του CGC σε αναπτυσσόμενα έθνη. Υπολογίζεται ότι το 11% των παγκόσμιων καρκίνων του στομάχου και το 17% των περιπτώσεων στην Ευρώπη, οφείλονται στο κάπνισμα. Μια μετα-ανάλυση 42 μελετών εκτίμησε ότι στους καπνιστές ο κίνδυνος GC ήταν αυξημένος κατά 1,53 φορές περίπου και ήταν υψηλότερο στους άνδρες από στις γυναίκες [36]. Άλλες μορφές χρήσης καπνού, όπως η χρήση ναργιλέ και η χρήση οπίου, έχουν επίσης συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου και για προκαρκινικές βλάβες, αν και αυτές οι συσχετίσεις δεν έχουν βρεθεί σε άλλες μελέτες και χρειάζονται περαιτέρω επιβεβαίωση [36,37].

## Αλκοόλ

Η χρήση αλκοόλ έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου του στομάχου, αλλά η επίδραση της ποσότητας του αλκοόλ που καταναλώνεται και του κινδύνου για GC ήταν αμφιλεγόμενα [36]. Ένας αυξημένος κίνδυνος κατά 42%, για GC, βρέθηκε στην ανάλυσή μας για κατανάλωση αλκοόλ στα 42 g/ημέρα ή υψηλότερη, αλλά δεν

βρέθηκε συσχέτιση βάσει προοπτικών στοιχείων για μέτρια συνήθη κατανάλωση σε σύγκριση με τη μην κατανάλωση αλκοόλ. Με παρόμοιο τρόπο, έχει αναφερθεί προηγουμένως μια σημαντική γραμμική συσχέτιση δόσης-απόκρισης, μόνο σε επίπεδα αιθανόλης 45 g την ημέρα και άνω [35]. Με βάση μια μετα-ανάλυση 10 μελετών η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ αποδείχθηκε ότι αυξάνει τον κίνδυνο του καρκίνου στομάχου κατά 39%, ενώ μεγαλύτερη κατανάλωση αύξησε περαιτέρω τις πιθανότητες. Μια άλλη μετα-ανάλυση από 44 μελέτες περιπτώσεων ελέγχου και 15 μελέτες κοόρτης, έδειξαν έλλειψη συσχέτισης μεταξύ μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και κινδύνου για GC. Ωστόσο, μια θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε για καρκίνο στομάχου σε μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ. Το αλκοόλ είναι γνωστό ότι ερεθίζει και διαβρώνει τον βλεννογόνο του στομάχου με αποτέλεσμα τη γαστρίτιδα, μια πρόδρομη κατάσταση για το καρκίνου στομάχου [36].

Το αλκοόλ μπορεί να δρα ως διαλύτης στο στομάχι, επιτρέποντας τη διείσδυση ουσιών με καρκινογόνες ιδιότητες στα γαστρικά κύτταρα και παρεμποδίζει την παραγωγή προσταγλανδινών και το μεταβολισμό των ρετινοειδών. Επιπλέον, το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει την παραγωγή ελεύθερων τοξικών ριζών για τα βιομόρια, ενώ η ακεταλδεΐδη, ένας μεταβολίτης αλκοόλης έχει ταξινομηθεί ως καρκινογόνος κατηγορίας 1 για τον άνθρωπο από τον Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) [35].

### *Φυλή/εθνικότητα*

Συγκρίνοντας τους λευκούς με άλλες φυλετικές ομάδες, ο CGC είναι περίπου διπλάσιος, ενώ ο NCGC είναι περίπου μισός συχνότερος [37]. Δεδομένα από τα μητρώα επιδημιολογικής επιτήρησης και τελικών αποτελεσμάτων (SEER) από το 2000 έως το 2015 στις Ηνωμένες Πολιτείες δείχνουν ότι η συχνότητα του γαστρικού καρκίνου (ποσοστά ανά 100.000/έτος και για τα δύο φύλα το έτος 2000 vs. το έτος 2015) μεταξύ των λευκών (7,3 έναντι 6,2) είναι σημαντικά χαμηλότερο από ότι στους Ασιάτες/Νησιώτες του Ειρηνικού (16,3 έναντι. 9,4), Αφροαμερικανοί (13,2 έναντι 9,8), Αμερικανοί Ινδιάνοι/Ιθαγενείς της Αλάσκας (11,7 έναντι 9,5) και Ισπανόφωνοι (12,6 έναντι 9,5) [36]. Ο κίνδυνος για NCGC στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι υψηλότερος μεταξύ των Ασιατών/Νησιών του Ειρηνικού, των Μαύρων, ακολουθούμενοι από τους Ισπανόφωνους και είναι λιγότερο συχνός στους Λευκούς. Η συσχέτιση της φυλής με τη συχνότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου φαίνεται ότι μεσολαβεί κυρίως μέσω περιβαλλοντικών επιπτώσεων και όχι γενετικών παραλλαγών [37]. Μια συστηματική ανασκόπηση 74 μελετών έδειξε ότι τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας από GC έχουν μειωθεί τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες στα περισσότερα μέρη του κόσμου, αλλά τα ποσοστά έχουν αυξηθεί για ορισμένες ομάδες αυτόχθονων πληθυσμών. Υψηλά ποσοστά καρκίνου του στομάχου παρατηρήθηκαν σε αυτόχθονες Σιβηρικοί, Μαπούτσε στη Νότια Αμερική, Ινουίτ στην Αρκτική περιοχές της Γροιλανδίας, του Καναδά και της Αλάσκας και των Μαορί στη Νέα Ζηλανδία [36]. Η Ιαπωνία έχει ένα από τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης γαστρικού καρκίνου στον κόσμο. Μετά τη μετανάστευση των Ιαπώνων στις Ηνωμένες Πολιτείες διατηρούν πολύ υψηλά ποσοστά στην πρώτη τους γενιά. Ωστόσο, τα ποσοστά τους μειώνονται και γίνονται παρόμοια με αυτά των Αμερικανών ευρωπαϊκής καταγωγής μετά από δύο γενιές [37].

### *Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού*

Ο κύριος παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του στομάχου είναι το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού. Έως και το 80% των γαστρικών έλκων προκαλούνται από το *H.Pylori*. Η γαστρίτιδα που προκαλείται από το βακτήριο προκαλεί επίσης την πλειοψηφία των γαστρικών καρκίνων. Το 90% των περιπτώσεων του NCGC σχετίζονται με το βακτήριο [36]. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού εκτιμάται ότι προκαλεί το 65% έως 80% όλων των περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου ή 660.000 νέες περιπτώσεις ετησίως. Σημαντική έρευνα τις επόμενες δύο δεκαετίες καθιέρωσε το *H.Pylori* ως αναμφισβήτητη αιτία γαστρικού καρκίνου, με σχετικούς κινδύνους περίπου 6 για το NCGC. Στην πραγματικότητα, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού έχει βρεθεί ότι αυξάνει την αναλογία πιθανοτήτων καρκίνου του στομάχου κατά 5,9 φορές μέσα σε δέκα χρόνια μόλυνσης. Η IL-10 και η IL-17, οι πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον καρκίνο του στομάχου, αλληλεπιδρούν με την λοίμωξη από το *H.Pylori*. Ορισμένοι τύποι ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, ιδιαίτερα εκείνοι που είναι θετικοί στο γονίδιο A που σχετίζεται με τον παράγοντα μολυσματικότητας της κυτταροτοξίνης (*cagA*) είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν GC [37].

Γονιδιωματική αλληλουχία και μεταγονιδιωματικές αναλύσεις του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού έχουν αποκαλύψει μια μακρά ιστορία συνεξέλιξης με τον ανθρώπινο ξενιστή. Πολλά έθνη όπως η Ινδία που έχουν επίμονα υψηλά ποσοστά μόλυνσης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, δεν έχουν υψηλή συχνότητα γαστρικού καρκίνου. Ενώ η λοίμωξη από το *H.Pylori* αυξάνει τον κίνδυνο για GC, έχει αποδειχθεί επίσης ότι προστατεύει από τη ΓΟΠ και το EAC. Ενώ το βακτήριο προκαλεί τη γαστρίτιδα του σώματος (*non-cardia*), είναι γνωστό ότι μειώνει την έκκριση οξέος στο εγγύς τμήμα του στομάχου (*cardia*), μειώνοντας έτσι την γαστρίτιδα στον οισοφάγο και στην καρδιά. Καθώς μειώνει τον κίνδυνο φλεγμονής οισοφάγου, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού αποδεικνύεται ότι προστατεύει από τον CGC. Το *H.Pylori* το οποίο έχει μειώσει τη συχνότητα του NCGC στον ανεπτυγμένο κόσμο, στην πραγματικότητα η εξάλειψη του αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης του CGC. Οι Ηνωμένες Πολιτείες και το Ηνωμένο Βασίλειο έχουν την υψηλότερη αναλογία του CGC σε σχέση με τον NCGC, πιθανώς λόγω της πλήρους απουσίας του βακτηρίου του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού [36].

Πρέπει να σημειωθεί ότι τουλάχιστον στις δυτικές χώρες, το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου μόνο για το NCGC, αλλά όχι για CGC. Η μείωση του επιπολασμού του *H.Pylori*, ίσως λόγω της καλύτερης υγιεινής και της εκτεταμένης χρήσης αντιβιοτικών μπορεί να είναι ένας κύριος λόγος για ταχεία μείωση της συχνότητας του NCGC. Δεν είναι απολύτως σαφές πως το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού προκαλεί καρκίνο του στομάχου. Δύο πιθανές οδοί εξετάζονται περισσότερο: η έμμεση δράση του *H.Pylori* στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα προκαλώντας φλεγμονή και η άμεση δράση των βακτηρίων στα επιθηλιακά κύτταρα. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού θα μπορούσε επίσης να ρυθμίσει άμεσα τη λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων μέσω βακτηριακών παραγόντων όπως το *CagA*. Αν και η σχέση μεταξύ των δύο οδών είναι ασαφής και οι δύο οδοί φαίνεται να συνεργάζονται για την προώθηση της ανάπτυξης γαστρικού καρκίνου [37].

### *Κοινωνικοοικονομική κατάσταση (SES)*

Αυξημένος κίνδυνος GC συσχετίστηκε με χαμηλό SES. Υψηλότερα SES έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Το χαμηλότερο SES συσχετίστηκε με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Τουλάχιστον από τις μελέτες των Villermé και Chadwick το πρώτο μισό του 19ου αιώνα, γνωρίζουμε ότι η χαμηλότερη κοινωνικοοικονομική κατάσταση σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο συνολικής και ειδικής θνησιμότητας, συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας από τους περισσότερους καρκίνους. Η τριτοβάθμια εκπαίδευση ήταν στενά συνδεδεμένη με μειωμένο κίνδυνο GC και το αποτέλεσμα ήταν πιο αναφερόμενο στον καρκίνο της γαστρικής καρδιάς σε σύγκριση με τον καρκίνο της μη γαστρικής καρδιάς. Ο καρκίνος του στομάχου και οι πρόδρομες βλάβες του έχουν συσχετιστεί με δείκτες χαμηλής SES, συμπεριλαμβανομένης της χαμηλής εκπαίδευσης και του χαμηλού εισοδήματος. Ο επιπολασμός του *H.Pylori* ιδιαίτερα των θετικών σε CagA στελεχών, είναι σημαντικά υψηλότερος στους Αφροαμερικανούς με χαμηλό εισόδημα και μπορεί να συμβάλει σε υψηλότερους κινδύνους σε αυτήν την ομάδα. Τα υψηλότερα ποσοστά μόλυνσης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, η υψηλότερη πρόσληψη αμυλούχων τροφών ή η χαμηλότερη πρόσβαση σε φρέσκα τρόφιμα και λαχανικά μπορεί να ευθύνονται για τη συσχέτιση μεταξύ χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και υψηλότερου κινδύνου γαστρικού καρκίνου [36,37].

### *Διατροφή*

#### *Πρόσληψη αλμυρού και καπνιστού φαγητού*

Οι εκθέσεις που σχετίζονται με τη διατροφή και έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για GC περιλαμβάνουν: το σωματικό λίπος, την κατανάλωση αλκοόλ (για προσλήψεις > 45 g/ημέρα) και τα τρόφιμα που διατηρούνται με αλάτι. Αρκετές άλλες εκθέσεις που σχετίζονται με τη διατροφή έχουν συσχετιστεί με GC, αλλά τα αποτελέσματα είναι συχνά αντικρουόμενα. Η ανάλυσή μας επιβεβαιώνει μια θετική συσχέτιση για την κατανάλωση ψαριών με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι, την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (>42 g/ημέρα) και την κοιλιακή παχυσαρκία και δείχνει μια αντίστροφη συσχέτιση για έναν δείκτη υγιεινού τρόπου ζωής, ο οποίος περιλαμβάνει υγιεινές διατροφικές επιλογές σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες τρόπου ζωής (όπως αποχή από το κάπνισμα, σωματική δραστηριότητα) σε σχέση με τον κίνδυνο για GC [35].

Το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο/Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF/AICR) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι: «Το αλάτι καθώς και τα τρόφιμα που διατηρούνται με αλάτι είναι πιθανώς αίτια του καρκίνου του στομάχου [37]. Το Πρόγραμμα Συνεχούς Ενημέρωσης (CUP) του Παγκόσμιου Ταμείου Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF) στην έκθεσή του για το 2018 παρατήρησε 15% αυξημένο κίνδυνο GC συγκρίνοντας τις υψηλότερες έναντι των χαμηλότερων κατηγοριών κατανάλωσης αλατισμένου ψαριού και 9% αυξημένο κίνδυνο ανά 20 g κατανάλωσης λαχανικών τουρσί στην ανάλυση με λίγα στοιχεία για ένα αποτέλεσμα δόσης-απόκρισης [35].

Επιδημιολογικές και πειραματικές μελέτες υποστήριξαν αυτήν την υπόθεση. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 μελετών περιπτώσεων ελέγχου και κοόρτης έδειξε ότι η υψηλότερη πρόσληψη αλατιού αυξάνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου κατά 22%. Επίσης μεγάλες μελέτες κοόρτης στην Κορέα έχουν δείξει ότι τα άτομα που τείνουν να προτιμούν αλμυρά τρόφιμα έχουν υψηλότερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου [37].

Η μεγάλη κατανάλωση τροφών με αλάτι μπορεί να είναι ένας δείκτης κακής ποιότητας διατροφής και χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης, γεγονός που μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία στη μόλυνση από *H.Pylori* και ως εκ τούτου να αυξήσει τον κίνδυνο για GC. Η συνήθης υψηλή πρόσληψη αλατιού μπορεί επίσης να είναι επιβλαβής για τον γαστρικό βλεννογόνο οδηγώντας σε χρόνια φλεγμονή και ατροφία των αδένων αυξάνοντας τη βλάβη του DNA και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την ευαισθησία στη μόλυνση από το *H.Pylori* [35].

Το αλάτι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για GC μέσω άμεσης βλάβης στον γαστρικό βλεννογόνο με αποτέλεσμα γαστρίτιδα ή άλλους μηχανισμούς. Ο ρόλος των καπνιστών τροφών στη γαστρική καρκινογένεση προτάθηκε στις αρχές του 1960. Μελέτες στην Ευρώπη εκείνη την εποχή έδειξαν ότι τα ποσοστά γαστρικού καρκίνου ήταν υψηλότερα στη Φινλανδία και την Ισλανδία όπου η χρήση καπνιστών ψαριών και κρέατος ήταν πολύ υψηλή, γεγονός που οδήγησε σε περαιτέρω εξέταση των καπνιστών τροφίμων και της περιεκτικότητάς τους σε πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες (PAH) στη γαστρική καρκινογένεση. Έκτοτε, το βενζο[α]πυρένιο και άλλοι PAH που σχηματίζονται σε καπνιστά τρόφιμα έχουν ενοχοποιηθεί σε πολλές περιοχές του κόσμου με υψηλά ποσοστά γαστρικού καρκίνου [37].

Η κατάποση μεγάλης ποσότητας αλατιού έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη γαστρίτιδα και τις καρκινογόνες επιδράσεις γνωστών καρκινογόνων παραγόντων γαστρικού, όπως η N-μεθυλ-N-νιτρο-N-νιτροσογουανιδίνη (MNNG). Το αλάτι είναι γνωστό ότι διαβρώνει τον φραγμό του βλεννογόνου στο στομάχι οδηγώντας έτσι σε φλεγμονή. Πολιτισμοί των οποίων οι δίαιτες είναι πλούσιες σε αλάτι και τουρσί όπως π.χ οι Ιάπωνες παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά γαστρικού καρκίνου. Ιάπωνες μετανάστες στις Ηνωμένες Πολιτείες που αφομοιώθηκαν και υιοθέτησαν τα δυτικά τρόφιμα παρουσίασαν ουσιαστικά χαμηλότερο ποσοστό GC σε σχέση με αυτούς που δεν το έκαναν στη διατροφή τους [36].

Επιπλέον, ορισμένες πρακτικές μαγειρέματος μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για GC. Αυτά περιλαμβάνουν το ψήσιμο κρεάτων στη σχάρα, το ψήσιμο και το βαθύ τηγάνισμα σε ανοιχτούς φούρνους, το στέγνωμα στον ήλιο, τη σκλήρυνση και το τουρσί τα οποία αυξάνουν τον σχηματισμό ενώσεων N-nitroso [37]. Τα κονσερβοποιημένα κρέατα είναι πλούσια σε ενώσεις N-nitroso που μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια επίδραση στο σώμα. Το κόκκινο κρέας ζώων θρεφόμενων με σιτηρά είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε κορεσμένα λιπαρά και χαμηλό σε προστατευτικά λίπη όπως τα ωμέγα-3 τα οποία συμβάλλουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες του και έτσι αυξάνει τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Επιπλέον, η υψηλή περιεκτικότητα σε νιτρικά και νιτρώδη που βρίσκονται συχνά σε αυτά τα τρόφιμα προάγει τον σχηματισμό ενώσεων N-nitroso με καρκινογόνες ιδιότητες [35,36].

#### *Χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών*

Το WCRF/AICR το 2007 σχολίασε ότι: «Τα μη αμυλούχα λαχανικά και τα φρούτα πιθανώς προστατεύουν από τον καρκίνο του στομάχου». Σε αυτήν την έκθεση, μια πρόσληψη 50 g/ημέρα λαχανικών συσχετίστηκε με 23% μείωση του κινδύνου γαστρικού καρκίνου, αριθμός που επιβεβαιώθηκε σε πρόσφατη μετα-ανάλυση [37]. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλή κατανάλωση φρούτων σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για GC. Συγκεκριμένα, έχει αναφερθεί 5% μειωμένος κίνδυνος για GC και 24% μειωμένος κίνδυνος για CGC ανά 100 g κατανάλωσης φρούτων και εσπεριδοειδών ανά ημέρα, αντίστοιχα [35,36]. Από τη δημοσίευση της έκθεσης WCRF/AICR, τα αποτελέσματα άλλων μεγάλων μελετών κοόρτης ήταν επίσης αντικρουόμενα. Αν και η μία μεγάλη μελέτη κοόρτης δεν βρήκε στοιχεία για προστασία, μια άλλη βρήκε στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση. Τα

αποτελέσματα είναι επίσης ανάμεικτα για CGC και τον NCGC. Σε έναν κινεζικό πληθυσμό υψηλού κινδύνου, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή 7,3 ετών συμπληρωμάτων με εκχύλισμα και λάδι σκόρδου οδήγησε σε στατιστικά μη σημαντική μείωση της συχνότητας εμφάνισης ή της θνησιμότητας από καρκίνο του στομάχου [37].

Τα φρούτα (ιδιαίτερα τα εσπεριδοειδή) και τα λαχανικά έχουν υψηλές συγκεντρώσεις βιταμίνης C, φυλλικού οξέως, καροτενοειδών και άλλων φυτοχημικών (όπως η ναρινγενίνη) και αντιοξειδωτικών που προστατεύουν από την οξειδωτική βλάβη και μπορεί να αναστέλλουν την καρκινογένεση ρυθμίζοντας τα ένζυμα που μεταβολίζουν ξενοβιοτικά κατά τη διάρκεια της πέψης. Τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν επίσης πολυάριθμα αντιοξειδωτικά που αποτρέπουν τη μεταβολική βλάβη. Μελέτες διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών συσχετίστηκε με 37% χαμηλότερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου [35-37].

Η βιταμίνη C γνωστή και ως ασκορβικό οξύ, είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό που βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα εσπεριδοειδή και έχει την ικανότητα να αναγεννά άλλα αντιοξειδωτικά μόρια (όπως την βιταμίνη E) και να αναστέλλει το σχηματισμό νιτροζαμίνης στο στομάχι, παρέχοντας έτσι προστασία στον γαστρικό βλεννογόνο. Στην μελέτη μας βρήκαμε αντίστροφες ασθενείς συσχετίσεις για τα φρούτα σε σχέση με το GC και για τα εσπεριδοειδή σε σχέση με το CGC, σύμφωνα με προηγούμενες αναφορές [35,36]. Μια μετα-ανάλυση εννέα προοπτικών μελετών έδειξε ότι η κατανάλωση καφέ δεν σχετίζεται με συνολικό κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Ωστόσο, η ανάλυση υποομάδας έδειξε ότι η κατανάλωση καφέ μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο της γαστρικής καρδιάς [36].

#### *Χρήση αντιοξειδωτικών*

Αν και η πρόσληψη βιταμινών και αντιοξειδωτικών θεωρούνταν κάποτε αποτελεσματική για την πρόληψη του καρκίνου, οι καλά διεξαχθείσες τυχαιοποιημένες δοκιμές έχουν δείξει γενικά, πολύ μικρό ή καθόλου όφελος από τη χρήση τους για την πρόληψη του γαστρικού καρκίνου ή για την προαγωγή της συνολικής υγείας. Μη διαιτητικές πηγές αντιοξειδωτικών όπως το πράσινο τσάι, συμπληρώματα βιταμίνης A, C και E και σελήνιο έχουν δείξει μικτά αποτελέσματα στην πρόληψη του καρκίνου του στομάχου. Ωστόσο, τα συμπληρώματα διατροφής μπορεί να διαδραματίσουν προληπτικό ρόλο σε πληθυσμούς με υψηλά ποσοστά γαστρικού καρκίνου και χαμηλή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών [36,37].

#### *Άλλοι διατροφικοί παράγοντες*

Διάφοροι άλλοι διατροφικοί παράγοντες ή πρότυπα έχουν μελετηθεί σε σχέση με τον GC. Μελέτες έχουν δείξει ότι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής, οι δίαιτες που μπορεί να ονομάζονται συνετές ή υγιεινές, οι δίαιτες με υψηλή αντιοξειδωτική ικανότητα και οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Αντίθετα, οι δίαιτες που έχουν δυτικό πρότυπο μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο για GC. Ωστόσο, αυτά τα ευρήματα πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μελλοντικές μελέτες [37].

#### *Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα*

Τα τρέχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η λήψη μη στεροειδών αντιφλεγμονώδων φαρμάκων (ΜΣΑΦ) μπορεί να έχει αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο για GC. Δύο μετα-αναλύσεις μελετών παρατήρησης έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ασπιρίνης ή οποιονδήποτε άλλων ΜΣΑΦ και του CGC και NCGC, ενώ μια άλλη



ανέφερε αντίστροφη συσχέτιση της χρήσης ασπιρίνης με τον NCGC αλλά όχι με το CGC. Οι δύο πιο ενημερωμένες μετα-αναλύσεις (η μία με 13 και η άλλη με 15 μελέτες), ανέφεραν αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης ασπιρίνης και όλων των καρκίνων του στομάχου (OR = ~0,65), με μικρή διαφορά μεταξύ των μελετών περιπτώσεων ελέγχου και κούρτης. Από την άλλη πλευρά, σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 7 κλινικών δοκιμών καθημερινής χρήσης ασπιρίνης (που έγινε αρχικά για την πρόληψη αγγειακών επεισοδίων), ο κίνδυνος θανάτου από GC στην ομάδα που λάμβανε ασπιρίνη δεν ήταν χαμηλότερος από ότι στην ομάδα ελέγχου: το HR ήταν 1,85 (CI 95%, 0,81–4,23) για 0 έως 5 χρόνια παρακολούθησης και 3,09 (0,64–14,9) για μεγαλύτερη παρακολούθηση. Αυτές οι εκτιμήσεις βασίστηκαν μόνο σε 36 θανάτους από καρκίνο του στομάχου [37].

### Στατίνες

Δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις πρότειναν ότι η λήψη στατινών συσχετίστηκε με περίπου 30% μειωμένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Ωστόσο, όταν μια μελέτη με ακραία αποτελέσματα αποκλείστηκε, η μείωση του κινδύνου ήταν περίπου 15%, η οποία ήταν ομοιογενής μεταξύ των μελετών. Οι στατίνες έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο ορισμένων άλλων καρκίνων, όπως το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου και έχει προταθεί πλήθος μηχανισμών για χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου που σχετίζεται με τη χρήση στατινών. Ωστόσο, οι στατίνες δεν σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης όλων των περιπτώσεων καρκίνου, ιδιαίτερα σε τυχαιοποιημένες δοκιμές. Ως εκ τούτου, ο μειωμένος κίνδυνος γαστρικού καρκίνου που σχετίζεται με τη χρήση στατινών πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω [37].

### Παχυσαρκία

Το αυξημένο σωματικό λίπος έχει συσχετιστεί με 13 διαφορετικούς τύπους καρκίνου συμπεριλαμβανομένου του CGC, αποδεικνύοντας το γεγονός ότι έχει συστηματικές και ειδικές επιδράσεις στον ιστό που προάγουν τον καρκίνο [35]. Η παχυσαρκία είναι ένα αυξανόμενο πρόβλημα στις σύγχρονες κοινωνίες και έχει συσχετιστεί με μια σειρά ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου της γαστρικής καρδιάς (CGC). Σε σύγκριση με άτομα με ΔΜΣ <25, τα άτομα με ΔΜΣ 30-35 έχουν διπλάσιο και εκείνοι με ΔΜΣ >40 έχουν τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του γαστροοισοφαγικού συνδέσμου συμπεριλαμβανομένου του CGC. Αντίθετα, η παχυσαρκία δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για το NCGC [37].

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί. Η παχυσαρκία ευνοεί τη χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή, την υπερινσουλιναίμια, την υπερλεπτιναίμια και την αυξημένη παραγωγή ενδογενών στεροειδών ορμονών του φύλου, οι οποίες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη του όγκου. Επιπλέον, η συσσώρευση περικοιλιακού λίπους αυξάνει την ενδοκοιλιακή πίεση, η οποία μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε ΓΟΠ και στο σχηματισμό προκαρκινικών βλαβών στο στομάχι [35]. Το κοιλιακό λίπος μπορεί να προκαλέσει άμεσα ΓΟΠΝ, ένας παράγοντας κινδύνου για καρκίνο του οισοφάγου και για CGC. Επιπλέον, το λίπος είναι μεταβολικά ενεργό και παράγει πολλές ενώσεις που κυκλοφορούν στο σώμα. Αυτά τα μεταβολικά προϊόντα όπως ο αυξητικός παράγοντας που μοιάζει με ινσουλίνη και η λεπτίνη, έχουν συσχετιστεί με κακοήθειες πιθανώς μέσω της επαγωγής αλλαγών προανάπτυξης στον κυτταρικό κύκλο, μειωμένου κυτταρικού θανάτου και προνεοπλασματικών κυτταρικών αλλαγών [37]. Ένας αυξημένος κίνδυνος CGC κατά 32% ανά 5 kg/m<sup>2</sup> βρέθηκε σε μια ΜΑ δόσης-απόκριση επτά προοπτικών μελετών και παρόμοια συσχέτιση εντοπίστηκε στην έκθεση WCRF 2018 χωρίς στοιχεία συσχέτισης για το NCGC. Σύμφωνα με

προηγούμενη έρευνα τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι η παχυσαρκία ιδιαίτερα η κοιλιακή παχυσαρκία όπως μετράτε με την περίμετρο της μέσης σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο CGC [35]. Μια στατιστική μετα-ανάλυση από όλο τον κόσμο διαπίστωσε ότι, όσοι είχαν υπερβολικό ΔΜΣ ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ) έχουν 1,13 odds ratio ανάπτυξης καρκίνου. Η δύναμη της συσχέτισης αυξήθηκε με την αύξηση του ΔΜΣ. Η παχυσαρκία ήταν ένας ιδιαίτερα ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για άνδρες και μη Ασιάτες. Η παχυσαρκία μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή του βλεννογόνου του στομάχου μέσω του παράγοντα νέκρωσης όγκου- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και της χημειοελκυστικής πρωτεΐνης-1 μονοκυττάρων (MCP-1). Όσοι κάνουν δίαιτα με βαριά φλεγμονώδη τρόφιμα, όπως μια δίαιτα πλούσια σε κρέας και χαμηλά σε φρούτα και λαχανικά, έχουν επίσης υψηλότερο κίνδυνο της παχυσαρκίας [36].

### *Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠΝ)*

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της ΓΟΠΝ και του CGC [36]. Η ΓΟΠΝ συνδέεται ισχυρά με τον κίνδυνο αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου με αύξηση του κινδύνου περίπου 5-7 φορές. Αρκετές μελέτες έχουν επίσης αναφέρει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ ΓΟΠΝ και CGC με αυξημένους κινδύνους 2-4 φορές στην πλειονότητα των μελετών, αν και δεν συμφωνούν όλες οι μελέτες. Μερικοί ερευνητές έχουν προτείνει ότι μπορεί να υπάρχουν δύο διακριτές μορφές CGC: μία παρόμοια με το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου που σχετίζεται με την ΓΟΠΝ και μία παρόμοια με τον NCGC που σχετίζεται με σοβαρή ατροφική γαστρίτιδα και λοίμωξη από *H.Pylori*. Ο CGC συσχετίστηκε θετικά τόσο με την σοβαρή ατροφική γαστρίτιδα όσο και με την συχνή ΓΟΠΝ [37]. Τα ποσοστά επίπτωσης στον καρκίνο της γαστρικής καρδιάς και του αδενοκαρκινώματος του οισοφάγου που σχετίζονται με την παλινδρόμηση είναι πολύ παρόμοια, υποδηλώνοντας ότι αυτοί οι δύο καρκίνοι έχουν παρόμοια αιτιολογία και παθοφυσιολογία [36,37].

Η ΓΟΠΝ μπορεί να προκαλέσει εντερική μεταπλασία με πιθανή εξέλιξη σε αδενοκαρκίνωμα. Εναλλακτικά, τα γειτονικά αδενοκαρκινώματα του οισοφάγου συχνά διασχίζουν και το ανώτερο όριο του στομάχου, επομένως μπορεί να ταξινομηθούν εσφαλμένα ως καρκίνοι της γαστρικής καρδιάς. Έχει αναφερθεί μηδενική ή αντίστροφη συσχέτιση για ΓΟΠΝ και NCGC. Αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει, την συσχέτιση μεταξύ της ατροφικής γαστρίτιδας και του NCGC. Η σοβαρή ατροφική γαστρίτιδα μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος και χαμηλότερο κίνδυνο ΓΟΠΝ [37].

### *Γαστρικό έλκος*

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου στη συσχέτιση του γαστρικού έλκους με τον GC. Σε μια μεγάλη ομάδα 57.936 Σουηδών ασθενών διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος γαστρικού καρκίνου ήταν σχεδόν διπλάσιος από το αναμενόμενο ποσοστό μεταξύ ασθενών με γαστρικά έλκη και υπήρξε μείωση κατά 40% στον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου μεταξύ ασθενών με δωδεκαδακτυλικό έλκος. Η εκρίζωση του *H.Pylori* σε ασθενείς με γαστρικό έλκος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης του γαστρικού καρκίνου [36].

### *Έκθεση σε χημικά*

Επαγγελματική έκθεση σε σκόνη, σε σωματίδια υψηλής θερμοκρασίας και σε μέταλλα όπως το χρώμιο (VI) εμπλέκονται επίσης σε NCGC. Άλλες αποδεδειγμένες εκθέσεις που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο GC περιλαμβάνουν τη χρήση καπνού, τους βιομηχανικούς και χημικούς ρύπους π.χ. επεξεργασία ξύλου, εξόρυξη άνθρακα, κατασκευή καουτσούκ και χρώμιο (VI), την μηχανική επεξεργασία τροφίμων και την επεξεργασία μετάλλου. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 40 μελετών κούρτης θνησιμότητας έδειξε ότι ο αμιάντος σχετίζεται μέτρια με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του στομάχου. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 13 μελετών παρατήρησης έδειξε ότι η επαγγελματική έκθεση σε ταλκ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του στομάχου. Έχει βρεθεί μια σημαντική σχέση μεταξύ της επαγγελματικής έκθεσης σε κρυσταλλικό πυρίτιο και γαστρικού καρκίνου [35,36].

### *Ακτινοβολία*

Η μακροχρόνια παρακολούθηση των επιζώντων από τις ατομικές βόμβες της Χιροσίμα και του Ναγκασάκι καθιέρωσε την ακτινοβολία ως παράγοντα κινδύνου για τον GC. Μια πρόσφατη μελέτη επιζώντων του λεμφώματος Hodgkin, έδειξε επίσης ότι η ακτινοβολία στο στομάχι είχε σχέση δόσης-απόκρισης με υψηλότερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Αυτή η επίδραση ήταν ιδιαίτερα έντονη σε εκείνους που έλαβαν ταυτόχρονα προκαρβαζίνη ως χημειοθεραπευτικό παράγοντα, έτσι ώστε όσοι έλαβαν τόσο υψηλή δόση ακτινοβολίας όσο και προκαρβαζίνη είχαν 77 φορές αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθο γαστρικό καρκίνο. Λίγες πληροφορίες είναι διαθέσιμες για τον CGC και για τον NCGC. Οι επιζώντες από καρκίνο παιδικής ηλικίας διατρέχουν 4,6 φορές αυξημένο κίνδυνο για γαστρεντερικούς καρκίνους σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [36,37].

### *Ιός Epstein-Barr (EBV)*

Περίπου το 5-10% των γαστρικών καρκινωμάτων σχετίζονται με EBV. Μια μετα-ανάλυση 70 μελετών έδειξε ο GC που σχετίζεται με τον EBV είναι δύο φορές πιο συχνός στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Διαπιστώθηκε επίσης ότι ο EBV σχετιζόμενος γαστρικός καρκίνος είναι πιο συχνός στην μετεγχειρητική περιοχή του γαστρικού κολοβώματος της γαστρικής καρδιάς. Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ότι ο EBV και η συνλοίμωξη με *H.Pylori* αυξάνουν την εμφάνιση γαστρικού καρκινώματος. Ο ακριβής ρόλος του EBV στο γαστρικό καρκίνωμα είναι ακόμη ασαφής [36].

### *Κακοήθης αναιμία*

Μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με κακοήθη αναιμία έχουν 6,9% πιθανότητα να αναπτύξουν GC ιδιαίτερα NCGC που είναι πενταπλάσια μεγαλύτερος από τον κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό. Η σχέση μεταξύ των διαταραχών παραμένει άγνωστη. Η χρόνια γαστρίτιδα που προκαλείται από λοίμωξη του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια χρήση PPI που μειώνουν την απορρόφηση της B12 και έτσι προκαλούν κακοήθη αναιμία. Τα άτομα με κακοήθη αναιμία και καρκίνο του στομάχου μοιράζονται επίσης πολλούς παράγοντες κινδύνου όπως η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα [36].

## *Γαστρική επέμβαση*

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για γαστρικό καρκίνο μετά από γαστρική επέμβαση. Ο κίνδυνος εξαρτάται από την αιτία της αρχικής χειρουργικής επέμβασης και τον τύπο της επέμβασης. Η γαστροστομία Billroth II φέρει υψηλότερο κίνδυνο σε σύγκριση με τη γαστροδωδεκαδακτυλοστομία Billroth I [36].

## *Ομάδα αίματος*

Η σχέση μεταξύ του GC και της ομάδα αίματος A αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1953 από τους Aird et al. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η ομάδα αίματος A σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Μια αύξηση στην κακοήθη αναιμία παρατηρήθηκε επίσης σε αυτή την ομάδα. Μια μεγάλη προοπτική πληθυσμιακή μελέτη στη Σκανδιναβία επιβεβαίωσε ότι η ομάδα αίματος A σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου και ότι η ομάδα αίματος O σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο πεπτικού έλκους [36].

## *Άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου*

Διάφοροι άλλοι παράγοντες κινδύνου έχουν διερευνηθεί σε σχέση με τον καρκίνο του στομάχου, αλλά τα αποτελέσματα δεν είναι πειστικά τουλάχιστον μέχρι στιγμής. Μεταξύ αυτών των παραγόντων κινδύνου είναι η κακή στοματική υγιεινή και η απώλεια δοντιών η χρήση οπίου, η μόλυνση από τον ιό Epstein-Barr και η κατανάλωση λαχανικών τουρσί [37].

### ***1.3.1 Κληρονομικοί και γενετικοί παράγοντες κινδύνου:***

Τα περισσότερα GC είναι σποραδικά. Ωστόσο, σχεδόν το 10% αντιπροσωπεύει οικογενειακό aggregation με ασαφή μοριακή βάση. Ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό (έχοντας συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο στομάχου) αποτελεί παράγοντα κινδύνου για GC. Το μέγεθος του σχετικού κινδύνου διαφέρει ανά χώρα και κυμαίνεται από 2 έως 10. Το θετικό οικογενειακό ιστορικό θα μπορούσε να είναι ένας παράγοντας κινδύνου ως αποτέλεσμα ενός κοινού περιβάλλοντος πχ. μετάδοσης του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού από τους γονείς στα παιδιά ή λόγω κοινών γενετικών παραγόντων [37,38].

Η ανάπτυξη GC κάτω των 50 ετών πιθανότατα ακολουθείται από οικογενειακό ιστορικό. Τα άτομα με θετικό πατρικό οικογενειακό ιστορικό διέτρεχαν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης GC σε σύγκριση με το θετικό οικογενειακό ιστορικό της μητέρας. Συνύπαρξη δύο παραγόντων κινδύνου συμπεριλαμβανομένου του θετικού οικογενειακού ιστορικού και της μόλυνσης με το *H pylori* θετικό σε CagA, θα μπορούσε να αυξήσει περισσότερο από 16 φορές τον κίνδυνο NCGA και οκταπλάσιο τον συνολικό κίνδυνο CGA. Έτσι, ο εντοπισμός κληρονομικών παραμέτρων μεταξύ ατόμων με οικογενειακό ιστορικό GC είναι ένα σημαντικό βήμα για τη σωστή διάγνωση και διαχείριση της νόσου [38].

Μελέτες έχουν δείξει δύο μοτίβα αλλαγής κινδύνου μετά τη μετανάστευση. Πρώτον, ο κίνδυνος γαστρικού καρκίνου στους μετανάστες πλησιάζει περισσότερο τον

κίνδυνο του πληθυσμού προέλευσης, αλλά δεν αγγίζει τον κίνδυνο του πληθυσμού υποδοχής του μετανάστη ή της πρώτης γενιάς μετά τη μετανάστευση. Χρειάζονται τουλάχιστον δύο γενιές για να φτάσουμε στα επίπεδα κινδύνου της υιοθετημένης χώρας. Οι κληρονομικοί καρκίνοι αποτελούν λιγότερο από το 3% όλων των καρκίνων του στομάχου και εντάσσονται στα τρία αυτοσωμικά επικρατές σύνδρομα [37,38]. Αυτά τα σύνδρομα περιλαμβάνουν τον διάχυτο κληρονομικό γαστρικό καρκίνο (HDGC), την οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP) και το σύνδρομο Peutz-Jeghers (PJS). Αυτοί οι καρκίνοι εμφανίζουν μια εμφανή μοριακή ανωμαλία, ελαττωματικές ενδοκυττάρειες προσκολλήσεις, οι οποίες μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της απώλειας έκφρασης της πρωτεΐνης προσκόλλησης των κυττάρων E-cadherin. Το HDGC είναι μια σπάνια αυτοσωμική επικρατής κληρονομική μορφή γαστρικού καρκίνου συνήθως με έναν εξαιρετικά διηθητικό όγκο διάχυτου τύπου με καθυστερημένη εμφάνιση και κακή πρόγνωση. Το FAP είναι ένα σύνδρομο αυτοσωματικού επικρατούντος καρκίνου του παχέος εντέρου που προκαλείται από μια μετάλλαξη στο γονίδιο coli της αδενωματώδους πολυποδίασης. Το PJS είναι μια σπάνια αυτοσωμική επικρατής κληρονομική πάθηση, που χαρακτηρίζεται από αιματοματώδη γαστρεντερικό πολύποδα και κηλίδες μελανίνης στα χείλη και στο στοματικό βλεννογόνο [37].

### **1.3.2 Παράγοντες κινδύνου για τον τρόπο ζωής:**

Μια μελέτη μετα-ανάλυσης αποκάλυψε ότι το κάπνισμα συσχετίστηκε με CGA και ο σχετικός κίνδυνος (RR) ήταν 1,87. Το RR αυξήθηκε από 1,3 σε 1,7 από τη χαμηλότερη ποσότητα τσιγάρων σε περίπου 30 τσιγάρα την ημέρα. Οι κίνδυνοι του CGA ήταν υψηλότεροι από εκείνους του NCGA σε πρώην, σε μέτριους και σε βαρείς καπνιστές. Επίσης, συσχετίζει τη χρήση οπίου με υψηλότερο κίνδυνο GC με αυξημένο κίνδυνο (OR = 2,8) [38].

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας ( $\Delta\text{ΜΣ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) έχει αυξηθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Το λίπος είναι μεταβολικά ενεργό και παράγει πολλές ενώσεις που κυκλοφορούν στο σώμα. Αυτά τα προϊόντα (π.χ. ο αυξητικός παράγοντας που μοιάζει με ινσουλίνη και η λεπτίνη) σχετίζονται με κακοήθειες πιθανώς μέσω της πρόκλησης προ-αναπτυξιακών αλλαγών στον κύκλο ενός κυττάρου, μειωμένου κυτταρικού θανάτου και προ-νεοπλασματικών κυτταρικών παραλλαγών. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο αυξημένος  $\Delta\text{ΜΣ}$  συσχετίστηκε με τον κίνδυνο CGA (συνολικός σχετικός κίνδυνος SRRs = 1,21 και 1,82 για υπέρβαρο και παχυσαρκία αντίστοιχα, αλλά όχι με NCGA SRRs = 0,93 και 1,00 για υπέρβαρο και παχυσαρκία αντίστοιχα [38].

Μια μετα-ανάλυση αποκάλυψε μείωση 21% στον κίνδυνο GC σε όσους έχουν συχνότερη σωματική δραστηριότητα σε σύγκριση με τους λιγότερο δραστήριους. Αυτή η μείωση κινδύνου αναφέρθηκε τόσο για το NCGA (μείωση κινδύνου 37%) όσο και για το CGA (μείωση κινδύνου 20%) [38].

Ένας συνδυασμός παραγόντων υγιεινού τρόπου ζωής που καταγράφηκαν από σχετικές κλίμακες συσχετίστηκε με μια αντίστροφη συσχέτιση με το GC. Συμπερασματικά, η διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους και η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών επιλογών ιδίως ο περιορισμός της κατανάλωσης τροφών συντηρημένων με αλάτι και του αλκοόλ σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες τρόπου ζωής όπως η αποχή από το κάπνισμα και η τακτική σωματική δραστηριότητα, μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου [35].

Οι μέχρι τώρα μελέτες δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή, η υψηλότερη πρόσληψη φυτικών ινών και η σωματική δραστηριότητα σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του στομάχου. Για την πρόσληψη φρούτων και λαχανικών η αιτιολογία σε σχέση με τον καρκίνο του στομάχου είναι ασαφής, αλλά μπορούν να δοθούν συμβουλές λόγω των άλλων πλεονεκτημάτων τους για την υγεία [37].

## **1.4. Διαφορές στην επίπτωση του καρκίνου του στομάχου μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων.**

### ***1.4.1 Δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία***

Ο Wu et al. (2022) [40] αναφέρουν ότι το 2019 υπήρχαν 1.269 806 νέα περιστατικά γαστρικού καρκίνου παγκοσμίως από τα οποία 49.008 (3,86%) διαγνώστηκαν μεταξύ ηλικιακής ομάδας από 15 έως 39 ετών.

Ο Tekesin et al. (2019) [41] αναφέρουν ότι τα ποσοστά γαστρικού καρκίνου έχουν αυξηθεί μεταξύ ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας στις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ιαπωνία και την Τουρκία. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι 2-8% των ασθενών με GC είναι μικρότεροι από 40 χρονών. Πραγματοποίησαν μια μεγάλη αναδρομική μελέτη σε ασθενείς με GC που έλαβαν θεραπεία σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο στην Τουρκία μεταξύ 1990 και 2014. Το μητρώο του νοσοκομείου περιλάμβανε 866 περιπτώσεις γαστρικού αδενοκαρκινώματος που αντιμετωπίστηκαν το διάστημα 1990-2014 όπου το 10,8% των ασθενών ήταν νέοι. Η διάμεση ηλικία στη νεαρή ομάδα ήταν 37 ετών (εύρος 22-40) και στην ομάδα μεγαλύτερης ηλικίας ήταν 60 ετών (εύρος 41-75).

Πρόσφατες μελέτες από Lordick et al. (2022) [42] αναφέρουν αύξηση του NCGC σε νεαρά άτομα (<50 ετών), ειδικά σε χώρες χαμηλής συχνότητας όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και οι ΗΠΑ, πληθυσμούς με χαμηλό επιπολασμό λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Ο He et al. (2021) [43] συγκέντρωσαν δεδομένα από τη παγκόσμια βάση δεδομένων βαρύτητας της νόσου (GBD) για να εξετάσουν τις επιδημιολογικές τάσεις στον καρκίνο του στομάχου από το 1990 έως το 2019. Υπήρξε μια ανησυχητική αύξηση της συχνότητας του πρώιμου καρκίνου του στομάχου στην Κίνα από το 1990 - 2019. Συνολικά, τα ποσοστά ανά ηλικία στην Κίνα ήταν πολύ πάνω από το παγκόσμιο επίπεδο για κάθε ηλικιακή ομάδα. Στην Κίνα τα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας αυξήθηκαν παράλληλα με την ηλικία το 2019. Η επίπτωση στις νεότερες ηλικιακές ομάδες (0-29 ετών) ήταν μικρότερη από 5/100.000, αυξάνοντας απότομα μετά από 55 χρόνια. Τα παγκόσμια ποσοστά ανά ηλικία σε νεότερες ηλικιακές ομάδες (0-30 ετών) παρουσίασαν εξαιρετικά χαμηλή επίπτωση < 2/100.000 με ξαφνική αύξηση μετά από 55 χρόνια. Στην ηλικιακή ομάδα 80+ ετών, τα ποσοστά επίπτωσης ήταν στο ανώτατο όριο 154,03/100.000. Η ηλικιακή ομάδα 15-49 ετών παρουσίασε αυξητική τάση κατά την περίοδο της μελέτης λαμβάνοντας υπόψη ότι η ηλικιακή ομάδα 50-69 ετών και 70+ ετών παρουσίασε μια ελαφρά τάση μείωσης από το 1990 έως το 2019.

Ο Wang et al. (2021) [44] χρησιμοποιώντας δεδομένα και από τις 50 πολιτείες του Εθνικού Προγράμματος Μητρώων Καρκίνου και του προγράμματος SEER, βρήκαν μια αυξανόμενη τάση του καρκίνου μη γαστρικής καρδίας (NCGC) μεταξύ των μη Ισπανόφωνων λευκών ηλικίας < 50 ετών μεταξύ 2001 και 2014. Τα ποσοστά εμφάνισης του NCGC μειώθηκαν κατά την περίοδο της μελέτης μεταξύ των μη Ισπανόφωνων λευκών και των Ισπανόφωνων ηλικίας  $\geq 50$  ετών.

Ο Braga-Neto et al. (2018) [45] αναφέρει ότι ο GC είναι πιο συχνός στους ηλικιωμένους ασθενείς με εύρος ηλικίας μεταξύ 50 - 70 ετών. Αν και θεωρείται μια σπάνια ασθένεια σε νεαρά άτομα, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το 2-15% των περιπτώσεων του γαστρικού καρκίνου διαγιγνώσκονται σε άτομα 45 ετών ή νεότερο. Πραγματοποίησαν μια επιδημιολογική προοπτική μελέτη κοόρτης διάρκειας μιας περιόδου 6 ετών (2008 έως 2014). Ανέλυσαν στο τριτοβάθμιο νοσοκομείο της πολιτείας Σεάρα-Βραζιλία 207 ασθενείς με μεταστατικό γαστρικό καρκίνο όπου 41 ασθενείς (19,8%) ήταν  $\leq 45$  ετών (23 - 45 ετών) και 166 ασθενείς (80,2%) ήταν > 45 ετών (46 - 86 ετών).

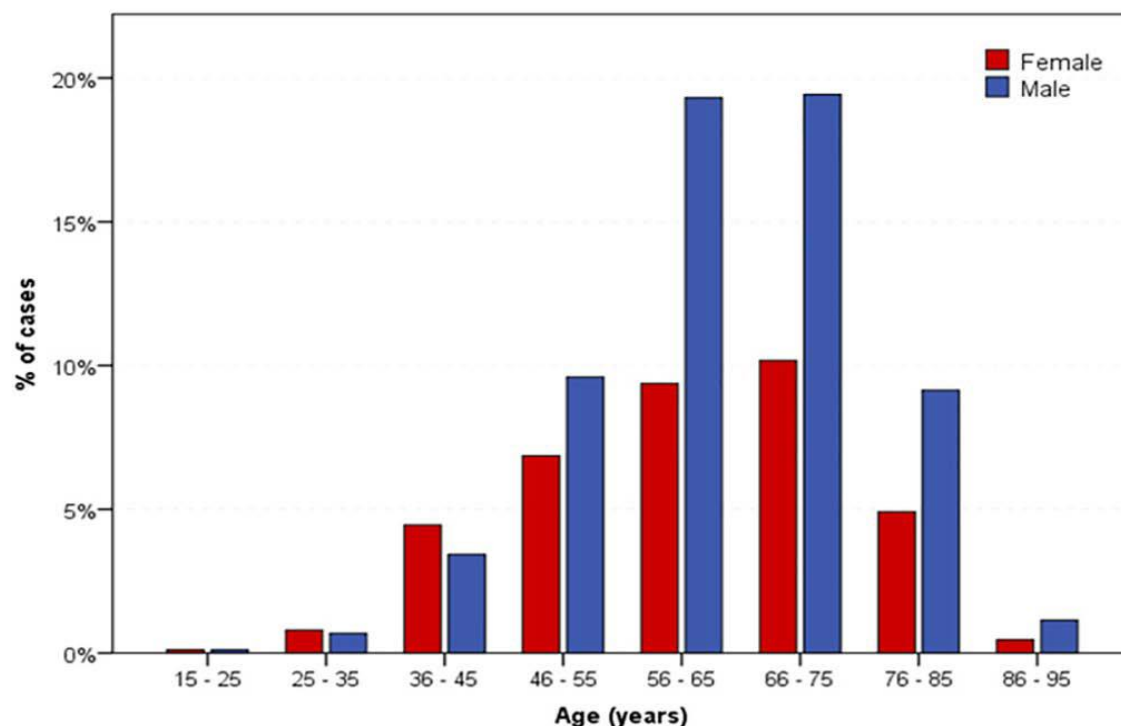
Σε μια μελέτη ανασκόπησης ο Kono et al. (2020) [46] αναφέρουν ότι οι ορισμοί του GC σε νεαρούς ασθενείς διέφεραν μεταξύ των μελετών. Ο καρκίνος σε νεαρούς ασθενείς ορίζεται αυτός που εκδηλώνεται πριν από 40 ετών, ενώ σε άλλους ο ορισμός γενικά περιλαμβάνει όλους τους ασθενείς που έχουν διαγνωστεί πριν από 45 έτη. Περίπου το 10% των ασθενών με γαστρικό καρκίνο εμπίπτουν στην κατηγορία «καρκίνος του στομάχου σε νεαρούς ασθενείς».

Ο Karrit et al. (2018) [47] αναφέρουν ότι την τελευταία δεκαετία το ποσοστό επίπτωσης του GC σε νεαρούς ασθενείς έχει μια σταδιακή αυξητική τάση. Σε μια αναδρομική συγκριτική μελέτη που πραγματοποίησαν μεταξύ 2000 και 2017 στο Τμήμα Ιατρικής Ογκολογίας, Sousse, Τυνησία, διαγνώστηκαν με καρκίνο στομάχου 22 ασθενείς (19%) κάτω των 45 ετών από το σύνολο των 115 ασθενών.

Ο An et al. (2022) [48] βασιζόμενοι σε διάφορες βιβλιογραφικές μελέτες αναφέρουν ότι οι νέοι ασθενείς με GC ηλικίας 40 ετών ή λιγότερο αντιπροσωπεύουν το 4,4% έως 14,8% όλων των ασθενών με GC. Ανέλυσαν συνολικά 686 ασθενείς με GC που υποβλήθηκαν σε εκτομή από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Ιανουάριο του 2015 και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την ηλικία των ασθενών: νεότεροι ασθενείς με GC ηλικίας  $\leq 40$  ετών (YGC, n = 52) και μεγαλύτεροι ασθενείς με GC >40 ετών (OGC, n = 634). Η παρούσα μελέτη έλαβε μέρος στην επαρχία Qinghai που βρίσκεται στη βορειοδυτική Κίνα, μία από τις επαρχίες με την υψηλότερη επίπτωση και θνησιμότητα GC στην Κίνα. Η ανάλυση έδειξε ότι υπήρχαν 7,6% ασθενείς στην ομάδα YGC ηλικίας 40 ετών ή μικρότερη σε ένα σύνολο 686 ασθενών με GC, κάτι που βρίσκεται εντός του εύρους της βιβλιογραφίας.

Ο Ramos et al. (2019) [49] αποκαλύπτουν πρόσφατα στοιχεία βιβλιογραφίας που υπολογίζουν ότι οι νεαροί ενήλικες με γαστρικό καρκίνο (YAGC) αποτελούν το 2-8% όλων των καρκίνων. Στοιχεία μητρώων καρκίνου 2009-2014 στην Πολιτεία του Σάο Πάολο της Βραζιλίας έχουν δείξει σταθερή επίπτωση 5% για ασθενείς με GC κάτω από 40 ετών. Ιταλικές και γερμανικές μελέτες αναφέρουν περιπτώσεις ασθενών με GC ηλικίας 50 ετών ή λιγότερο από 15,1% και 13,2%, αντίστοιχα. Στην μελέτη τους διαγνώστηκαν 875 ασθενείς με γαστρικό αδενοκαρκίνωμα από το 2009 έως το 2017. (Εικόνα 7). Ορισαν το YAGC ως GC που διαγνώστηκε στα 45 ετών ή μικρότερη για

σύγκριση με «μεγαλύτερους ενήλικες με καρκίνο στομάχου (OGC)». Από τους 875 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, οι 84 (9,6%) ήταν νεαροί ενήλικες και 791 (90,4%) ήταν μεγαλύτερης ηλικίας.



**ΕΙΚΟΝΑ 6** . Κατανομή του γαστρικού καρκίνου ανάλογα με την ηλικία ομάδες και το φύλο [49]. Πηγή: Ramos et al. (2019).

### 1.4.2 Δεδομένα από την Ευρώπη

Για τις χώρες της ΕΕ-27 εκτιμάται ότι ο GC αντιπροσώπευε το 2020 ποσοστό 2,8% όλων των νέων διαγνώσεων καρκίνου (εξαιρουμένων των μη μελανωματικών καρκίνων του δέρματος) και 4,1% όλων των θανάτων λόγω καρκίνου. Αυτό τον έκανε τον δέκατο πιο συχνά εμφανιζόμενο καρκίνο και την έβδομη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο. Με 46.659 νέα κρούσματα στους άνδρες και 28.784 νέα κρούσματα στις γυναίκες το 2020, η εκτιμώμενη επίπτωση στους άνδρες ήταν σχεδόν διπλάσια από αυτή των γυναικών. Η εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στομάχου και τα ποσοστά θνησιμότητας διέφεραν έως τετραπλάσια το 2020 μεταξύ χωρών της ΕΕ-27. Όσον αφορά τις ηλικιακές ομάδες (Εικόνα 7), ποσοστό 0,022% αφορούσαν ηλικίες 0-19 ετών (17 περιστατικά), το 2,65% άνηκε στους νέους ενήλικες 20-44 ετών (2.004 περιστατικά), το 38,22% στις ηλικίες 45-69 ετών (28.838 περιστατικά) και το 59,09% στις ηλικίες 70 ετών και άνω (44.584 περιστατικά) [50].



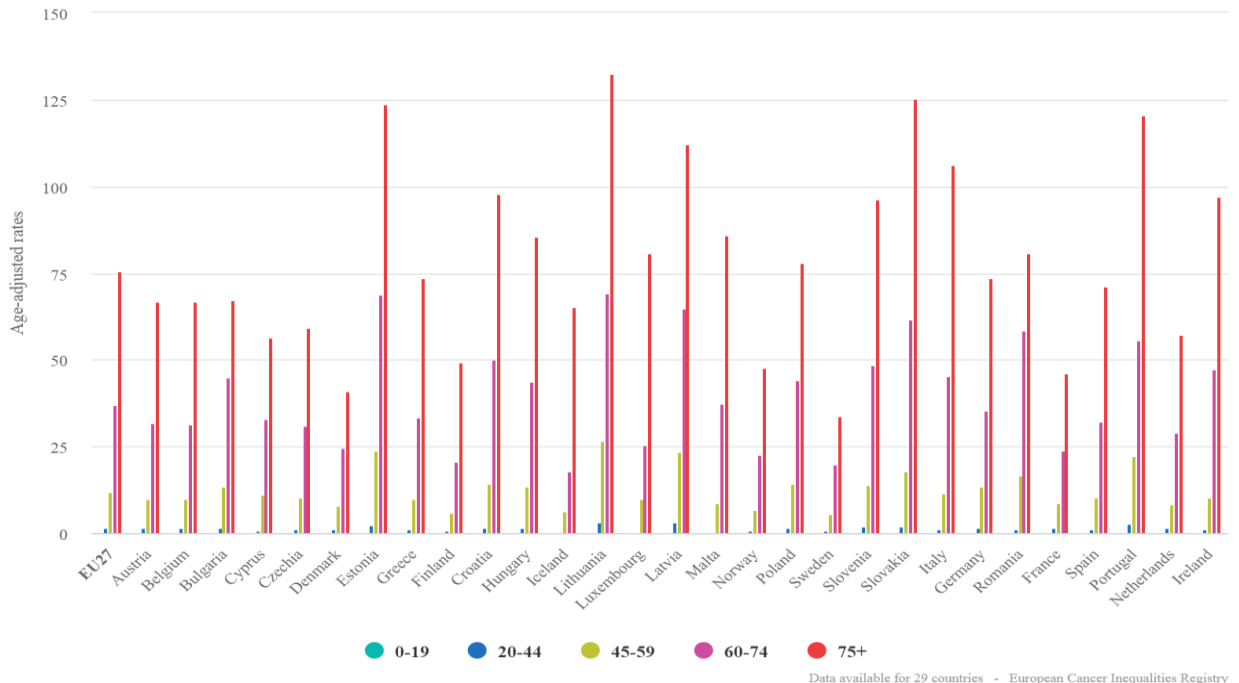
ESTIMATED DISTRIBUTION OF NEW CASES OF STOMACH CANCER IN 2020 – BY AGE GROUP



**ΕΙΚΟΝΑ 7:** Εκτιμώμενη κατανομή νέων περιπτώσεων γαστρικού καρκίνου το 2020 - ανά ηλικία [57]. Πηγή: Ευρωπαϊκό Σύστημα Πληροφοριών για τον Καρκίνο (ECIS).

Παρακάτω (Εικόνα 8) απεικονίζεται η συχνότητα εμφάνισης του GC ανά ηλικιακή ομάδες σε 29 ευρωπαϊκές χώρες [51]. Συγκεκριμένα τα ποσοστά ανά ηλικιακή ομάδα στην Ευρώπη και στην Ελλάδα είναι:

ΗΛΙΚΙΑ	0 - 19	20 - 44	45 - 59	60-74	75+
EU27	0	1.4%	11.9%	37.2%	75.4%
ΕΛΛΑΔΑ	0	1,1%	10,1%	33,3%	73,6%



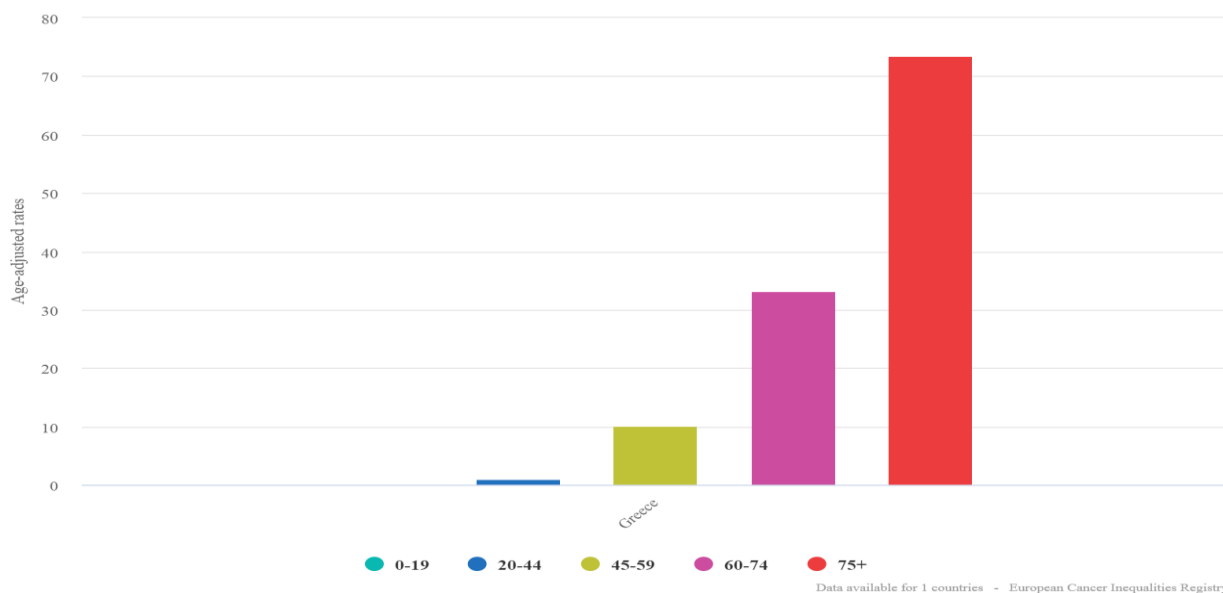
**ΕΙΚΟΝΑ 8:** Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στομάχου (2020) ανά χώρα και ηλικιακές ομάδες [51]. Πηγή: Ευρωπαϊκό Μητρώο Ανισοτήτων για τον Καρκίνο (ECIR 2019).

Ο Pisanu et al. (2014) [52] αναφέρουν ότι το ποσοστό του GC σε νεαρούς ασθενείς έχει αυξηθεί τις τελευταίες δεκαετίες παρά τη μείωση του συνολικού επιπολασμού του. Έκαναν μια αναδρομική μελέτη κοόρτης από τον Ιανουάριο του 1996 έως τον Δεκέμβριο του 2012 σε 20 ασθενείς κάτω των 50 ετών και σε 112 ασθενείς ηλικίας 50 ετών ή μεγαλύτεροι. Ο καρκίνος του στομάχου συνδέεται συνήθως με ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, αλλά σημαντικό ποσοστό αυτών που αναπτύσσεται η νόσος είναι ηλικίας κάτω των 50 ετών. Στη μελέτη τους, οι νεότεροι ασθενείς με καρκίνο του στομάχου αντιπροσώπευαν το 15,1%.

Ο Stojanovic et al. (2021) [53] εφάρμοσαν μια περιγραφική μελέτη με δεδομένα για τη συχνότητα και τη θνησιμότητα του καρκίνου του στομάχου σε 18 χρόνια τα οποία αναλύθηκαν αναδρομικά και ελήφθησαν από το μητρώο πληθυσμού καρκίνου της Σερβίας. Παρακάτω δείχνει την κατανομή της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του στομάχου ανά φύλο και ηλικία στην Κεντρική Σερβία από το 2000 έως το 2017. Σύμφωνα με τα στοιχεία ο GC καταγράφηκε τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες κάτω των 20 ετών. Συγκεκριμένα από το σύνολο των 16.909 ασθενών βρέθηκαν: ποσοστό 0,1% σε ηλικίες 0-19 ετών (22 περιστατικά), 0,9% σε 20-19 ετών (160 περιστατικά), 4,8% σε 30-39 ετών (810 περιστατικά), 14,3% σε 40-49 ετών (2.422 περιστατικά), 21,5% σε 50-59 ετών (3.635 περιστατικά), 30,8% σε 60-69 ετών (5.200 περιστατικά) και 27,6% σε 70-79 ετών (4.660 περιστατικά). Εντόπισαν μια μείωση της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του στομάχου στην Κεντρική Σερβία, τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες από το 2000 έως το 2015.

### ***1.4.3 Τι γνωρίζουμε στην Ελλάδα;***

Σύμφωνα με το Ευρωπαϊκό Μητρώο Ανισοτήτων για τον Καρκίνο (ECIR) το 2020, ο καρκίνος του στομάχου αποτελούσε το 3 % των νέων περιπτώσεων καρκίνου στους άνδρες και 2 % στις γυναίκες συνολικά. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 10 ανά 100.000 πληθυσμό το 2019 που είναι παρόμοιο με τον μέσο όρο της ΕΕ [54]. Αναλυτικά καταγράφηκαν: ποσοστό 1,1% σε ηλικιακή ομάδα 20-44 ετών, 10,1% σε ηλικίες 45-59 ετών, 33,3 % σε 60-74 ετών και 73,6% σε ηλικίες άνω των 75 ετών (Εικόνα 9).



**ΕΙΚΟΝΑ 9:** Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του στομάχου (2020) ανά ηλικιακές ομάδες και χώρα (Ελλάδα) [51]. Πηγή: Ευρωπαϊκό Μητρώο Ανισοτήτων για τον Καρκίνο (ECIR 2019).

## 1.5. Αναγκαιότητα της μελέτης

### 1.5.1 Καταγραφή καρκίνου στην Ελλάδα και περιορισμοί

Η Ελλάδα παραμένει μια από τις λίγες χώρες της ΕΕ χωρίς μητρώο καρκίνου. Ενώ οι περισσότερες χώρες της ΕΕ αναπτύσσουν και βελτιώνουν τα μητρώα του καρκίνου εδώ και δεκαετίες, η Ελλάδα παραμένει μια από τις λίγες χώρες που δεν συλλέγουν ακριβή και πλήρη δεδομένα για τον καρκίνο για να πραγματοποιήσουν επιδημιολογική έρευνα και σχεδιασμό φροντίδας για τον καρκίνο. Η έλλειψη μητρώου καρκίνου σημαίνει ότι οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής δεν είναι σε θέση να κατανοήσουν τα αίτια του καρκίνου ή να αξιολογήσουν την αποτελεσματικότητα των προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου ή της θεραπείας του καρκίνου. Επίσης, εμποδίζει τις ερευνητικές δραστηριότητες για την παρακολούθηση των τάσεων του καρκίνου, την ανάλυση των ανισοτήτων, την εκτίμηση των ποσοστών επιβίωσης και την αξιολόγηση της ποιότητας φροντίδας για τον καρκίνο. Η Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης, σε συνεργασία με την Περιφερειακή Διοικητική Αρχή Κρήτης, λειτουργεί το Μητρώο Καρκίνου Κρήτης (CRC), συλλέγοντας και παρακολουθώντας περιφερειακά δεδομένα θνησιμότητας και νοσηρότητας από τον καρκίνο και τους παράγοντες κινδύνου από τον πληθυσμό της Κρήτης. Άλλοι στόχοι περιλαμβάνουν την ανάπτυξη, όπως η ανάπτυξη μεθοδολογικών προτύπων, ένα ερευνητικό πλαίσιο για την προστασία των δεδομένων, οι τεχνικές εξόρυξης δεδομένων και η εφαρμογή ενός ολοκληρωμένου ψηφιακού συστήματος παρακολούθησης. Το CRC είναι μέλος του IARC, του Ευρωπαϊκού Δικτύου Μητρώων Καρκίνου και του Κοινού Κέντρου Ερευνών. Η ελληνική κυβέρνηση ανακοίνωσε πρόσφατα την ανάπτυξη εθνικού μητρώου καρκίνου για παιδιά και εφήβους [54]. Η παγκόσμια χρηματοπιστωτική κρίση έχει θέσει μεγάλες απειλές και προκλήσεις σε πολλές κοινωνικές, πολιτικές και υγειονομικές πτυχές της καθημερινής ζωής. Από το 2008, η Ευρώπη και κυρίως η Ελλάδα βιώνουν μια από τις

πιο σοβαρές οικονομικές κρίσεις στην πρόσφατη ιστορία, με άμεσες επιπτώσεις στο ελληνικό σύστημα υγείας και στην υγεία της κοινότητας. Υπάρχουν πολυάριθμες μελέτες στην πρόσφατη βιβλιογραφία που έχουν αναφέρει τις δυσμενείς επιπτώσεις της οικονομικής κρίσης και τις συνεχώς αυξανόμενες ανεκπλήρωτες ανάγκες υγείας των ανθρώπων που ζουν σε συνθήκες λιτότητας. Οι επιπτώσεις αυτής της κρίσης είναι μικτές και φαίνεται να έχουν κατακλύσει τις πιο ευάλωτες ομάδες πληθυσμού (ανασφάλιστους, άστεγους, χρόνιους ασθενείς, πολυπαθείς και ευάλωτα άτομα και άλλους). Επιπλέον, έχουν διατυπωθεί αρκετές ανησυχίες σχετικά με την υγεία των απλών ανθρώπων, καθώς δεν είναι ακόμη σαφές σε ποιο βαθμό και προς ποια κατεύθυνση αλλάζει ο τρόπος ζωής και η συμπεριφορά υγείας. Οι υφέσεις θεωρούνται περίπλοκα γεγονότα που μπορούν να επηρεάσουν την υγεία και τη συμπεριφορά ενός ατόμου μέσω πολλών δυναμικά αντίθετων μηχανισμών. Ενώ οι υφέσεις έχουν αρνητικές επιπτώσεις στην ψυχική υγεία, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μειώσουν τα ποσοστά θνησιμότητας. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη συνοχής μεταξύ των διαφορετικών ευρημάτων για τον αντίκτυπο στην υγεία σε ατομικό και εθνικό επίπεδο [55]. Στην Ελλάδα, η επιδημιολογία του καρκίνου διαφέρει σημαντικά ανά γεωγραφική περιοχή, ακόμα και για περιοχές εντός της ίδιας περιφέρειας ή ακόμη και δήμου [56].

### **1.5.2 Ανάγκη μελέτης καρκίνου**

Ο καρκίνος αναδεικνύεται ως μια σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως. Πρόσφατα η IARC (Διεθνής Ένωση Έρευνας για τον Καρκίνο) δημοσίευσε την παγκόσμια επιβάρυνση του καρκίνου χρησιμοποιώντας εκτιμήσεις του GLOBOCAN 2020 για 36 καρκίνους σε 185 χώρες του κόσμου. Σύμφωνα με τις εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το 2019, ο καρκίνος είναι η πρώτη ή η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου σε 112 από τις 183 χώρες. Τα σημαντικότερα σημεία της έκθεσης GLOBOCAN 2020 που σχετίζονται με την κοινότητα της χειρουργικής ογκολογίας περιλαμβάνουν την αυξανόμενη παγκόσμια επιβάρυνση του καρκίνου, την παγκόσμια ανισότητα στη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου και τη θνησιμότητα σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές και τον αντίκτυπο του δείκτη ανθρώπινης ανάπτυξης (HDI) στην επίπτωση του καρκίνου και την προβλεπόμενη παγκόσμια επιβάρυνση του καρκίνου έως το 2040. Σύμφωνα με το GLOBOCAN 2020, ο αριθμός των νέων περιπτώσεων καρκίνου που διαγνώστηκαν το 2020 ήταν 19,3 εκατομμύρια και σχεδόν 10,0 εκατομμύρια πέθαναν λόγω καρκίνου. Η GLOBOCAN προβλέπει ότι ο αριθμός των περιπτώσεων καρκίνου θα αυξηθεί στα 28,4 εκατομμύρια το 2040 [57].

Ο Dyras et al. (2021) αναφέρουν τις εκτιμήσεις επίπτωσης για το 2020 που προέκυψαν από δεδομένα 151 μητρώων καρκίνου με βάση τον πληθυσμό. Πάνω από 4 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και 1,9 εκατομμύρια θάνατοι που σχετίζονται με καρκίνο υπολογίζονται στην Ευρώπη για το 2020. Ο καρκίνος ευθύνεται για μεγαλύτερο αριθμό θανάτων μεταξύ ατόμων ηλικίας κάτω των 65 ετών, από οποιαδήποτε άλλη ασθένεια στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Ο αντίστοιχος αθροιστικός κίνδυνος διάγνωσης καρκίνου (κάτω των 75 ετών) είναι 31% για τους άνδρες (1 στους 3 άνδρες) και 24% για τις γυναίκες (1 στις 4 γυναίκες), ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος θανάτου λόγω καρκίνου είναι 15% για άνδρες (1 στους 7 άνδρες) και 9% για τις γυναίκες (1 στις 11 γυναίκες). Ο καρκίνος συνολικά επηρεάζει τους άνδρες λίγο περισσότερο από τις γυναίκες με το 53% (2,1 εκατομμύρια) των νέων περιπτώσεων και το 55% (1,1 εκατομμύρια) των θανάτων από καρκίνο να

σημειώνονται σε άνδρες. Ο καρκίνος επηρεάζει δυσανάλογα τους ηλικιωμένους με το 60% των εκτιμώμενων νέων διαγνώσεων και το 73% των εκτιμώμενων θανάτων να συμβαίνουν σε άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, το 34% και 25% να εμφανίζονται σε άτομα 45-64 ετών και το 7% και 3% σε άτομα κάτω των 45 ετών [58].

Οι εκτιμήσεις για το 2020 εξακολουθούν να δείχνουν σημαντική γεωγραφική μεταβλητότητα στη συχνότητα εμφάνισης και στα ποσοστά θνησιμότητας μεταξύ των ευρωπαϊκών χωρών και αντικατοπτρίζουν έναν αριθμό πιθανών καθοριστικών παραγόντων. Αυτές περιλαμβάνουν γεωγραφικές διαφορές στον επιπολασμό βασικών παραγόντων κινδύνου για συγκεκριμένους καρκίνους, στην αποτελεσματική υλοποίηση των εθνικών σχεδίων ελέγχου του καρκίνου και στην αποτελεσματική εφαρμογή του προσυμπτωματικού ελέγχου καρκίνου. Οι εκτιμήσεις του 2020 παρέχουν τη βάση για τον καθορισμό προτεραιοτήτων στα μέτρα ελέγχου του καρκίνου σε όλη την Ευρώπη. Ο μακροχρόνιος ρόλος των μητρώων καρκίνου στην επιτήρηση του καρκίνου και η αξιολόγηση των μέτρων ελέγχου του καρκίνου παραμένει θεμελιώδης για τη διαμόρφωση και την προσαρμογή των εθνικών σχεδίων για τον καρκίνο και των πανευρωπαϊκών πολιτικών υγείας. Ο καρκίνος είναι μια σημαντική ανησυχία του κοινού στην ήπειρο: σχεδόν το ένα τέταρτο όλων των παγκόσμιων περιπτώσεων καρκίνου συμβαίνουν στην Ευρώπη, η οποία φιλοξενεί μόνο το ένα δέκατο του παγκόσμιου πληθυσμού [58].

Σε οικονομικούς όρους, ο καρκίνος κόστισε στην ΕΕ σχεδόν 97 δισεκατομμύρια ευρώ το 2018. Οι εκτιμήσεις της επιβάρυνσης του καρκίνου σε εθνικό επίπεδο βασίζονται σε δεδομένα του μητρώου καρκίνου με βάση τον πληθυσμό και παρέχουν ένα σημαντικό κίνητρο για τις πολιτικές ελέγχου του καρκίνου. Στην Ευρώπη, τα μεμονωμένα μέλη του Ευρωπαϊκού Δικτύου Μητρώων Καρκίνου (ENCR, <http://www.enccr.eu/>) είναι τα ιδρύματα που φιλοξενούν τα εθνικά ή περιφερειακά συστήματα πληροφοριών μητρώου καρκίνου που παρέχουν αυτές τις βασικές πληροφορίες. Οι ευρωπαϊκές εκτιμήσεις για το βάρος του καρκίνου είναι διαθέσιμες για περισσότερα από 30 χρόνια. Τα μητρώα καρκίνου που βασίζονται στον πληθυσμό είναι η βασική πηγή για την παρακολούθηση του καρκίνου και τον σχεδιασμό δραστηριοτήτων ελέγχου του καρκίνου σε επίπεδο πληθυσμού. Τα αποτελέσματα αυτά δεν θα ήταν δυνατά χωρίς τη μακροχρόνια ύπαρξη περισσότερων από 150 υποεθνικών και εθνικών μητρώων καρκίνου και τη στενή και συνεχή συνεργασία τους για τη διατήρηση και την παροχή δεδομένων υπό τον συντονισμό του ENCR σε ευρωπαϊκό επίπεδο. Η ανάγκη για ακριβή, έγκαιρα δεδομένα για τον καρκίνο μόνο θα αυξηθεί, ωστόσο η σύγχρονη οικονομική υποστήριξη και υπεράσπιση των μητρώων σε ορισμένες χώρες της Ευρώπης δεν αντικατοπτρίζει την αυξανόμενη ζήτηση [58].

## 2. Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

### 2.1 Ερευνητική υπόθεση

Σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και τις εμπειρικές παρατηρήσεις της ερευνητικής ομάδας, αναμένεται ότι η επίπτωση από καρκίνο του στομάχου θα είναι υψηλότερη στους μεγαλύτερους ενήλικες αλλά με σημαντικά υψηλές αυξητικές τάσεις στους νεότερους ενήλικες. Παράλληλα ο ρόλος της παχυσαρκίας και πιθανώς άλλων παραγόντων αναμένεται να είναι επιβαρυντικός.

Τα ερευνητικά ερωτήματα που γεννιούνται από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και ακολουθούν την ερευνητική υπόθεση είναι τα εξής.

- α) Ποια η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου ανά ηλικιακή ομάδα ασθενών στην Κρήτη τις τελευταίες δεκαετίες (1992-2022);
- β) Ποιες οι διαχρονικές και λοιπές διαφορές μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων όσον αφορά στην επίπτωση του καρκίνου του στομάχου στην Κρήτη;
- γ) Αυξάνει η παχυσαρκία τον κίνδυνο εκδήλωσης καρκίνου του στομάχου στον πληθυσμό της Κρήτης και ποιές οι χωρο-χρονικές διαφορές βάσει των δημογραφικών χαρακτηριστικών και του προφίλ υγείας;

Έτσι, οι παρούσα έρευνα στόχευσε στη διερεύνηση των διαχρονικών μεταβολών της επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων στο νησί της Κρήτης. Διερεύνηση των κύριων παραγόντων κινδύνου με έμφαση την παχυσαρκία και τις γεωγραφικές ανισότητες.

- α) Η μελέτη των διαχρονικών αλλαγών καρκίνου στομάχου σε νεότερους έναντι σε μεγαλύτερους στον πληθυσμό της Κρήτης.
- β) Η εκτίμηση της σχέσης της παχυσαρκίας με την εμφάνιση καρκίνου στομάχου και η διερεύνηση γεωγραφικών ανισοτήτων στην Κρήτη.
- Γ) Η διερεύνηση άλλων παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών.

### 3. Υλικό και Μεθοδολογία

Το κείμενο και ο σχεδιασμός της παρούσας εργασίας ακολούθησε τις κατευθύνσεις της STROBE statement για τις μελέτες παρατήρησης, και συγκεκριμένα τη λίστα κριτηρίων της STROBE [64].

#### 3.1 Σχεδιασμός

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία εντάχθηκε στο πλαίσιο του έργου του Κ.Κ.Κ. και ακολούθησε το σχεδιασμό μιας μελέτης εξόρυξης δεδομένων (pooled analysis study) από τη μεγάλη βάση δεδομένων (big-data) που διατηρεί το πληθυσμιακό αυτό αρχείο.

Το Κ.Κ.Κ. είναι μέλος της παγκόσμιας ένωσης των κέντρων καταγραφής καρκίνου (International Association of Cancer Registries, IACR) [65] και του Ευρωπαϊκού Δικτύου των κέντρων καταγραφής καρκίνου (European Network of Cancer Registries, ENCR) [66]. Σαν στόχο έχει τη συστηματική και ολοκληρωμένη καταγραφή των περιπτώσεων και των θανάτων από καρκίνο στο νησί της Κρήτης, ώστε να προτείνει έγκυρες μεθόδους οι οποίες αφορούν στην πρόληψη, καθώς και στη διαχείριση ([www.crc.uoc.gr](http://www.crc.uoc.gr)) [61]. Το Κ.Κ.Κ. ιδρύθηκε το 1992 στην Κρήτη και καλύπτει όλους τους Νομούς του νησιού.

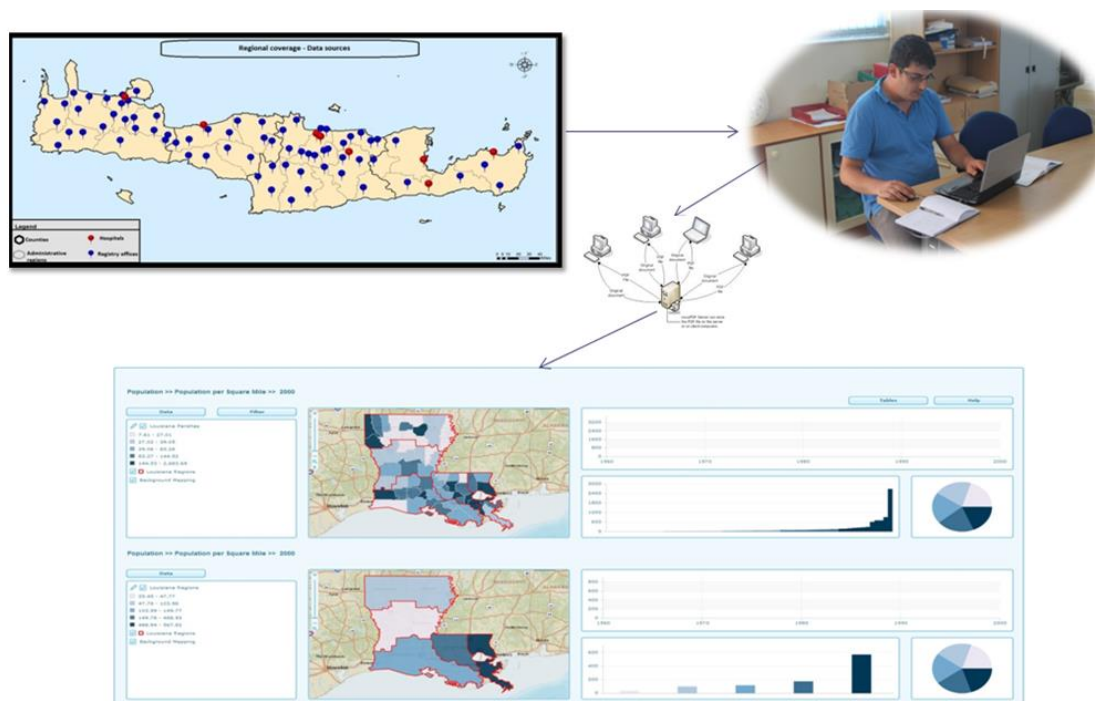
Τα τελευταία χρόνια, η υποδομή και η λειτουργία του Κ.Κ.Κ. έχει αναβαθμιστεί και χρησιμοποιεί ένα νέο ψηφιακό σύστημα παρακολούθησης και καταγραφής του καρκίνου (CMS). Το σύστημα αυτό είναι κατάλληλο για την εισαγωγή και διαχείριση μεγάλου όγκου δεδομένων (big-data), σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα κωδικοποίησης της νόσου (ICD10-Oncology edition, versions 3 και 4), καθώς και για την προστασία προσωπικών δεδομένων. Επιπρόσθετα, ελέγχει την ποιότητα των δεδομένων που συλλέγονται, ακολουθώντας τις κατευθυντήριες οδηγίες του ENCR και ορίζοντας τέσσερεις δείκτες ποιότητας (επικαιρότητα, πληρότητα, αξιοπιστία, συνέχεια). Οι κανόνες και οι μεθοδολογικές αυτές διαδικασίες υιοθετήθηκαν και από την παρούσα εργασία.

#### 3.2 Περιοχή μελέτης και επιλογή πληθυσμού

Για τις ανάγκες της έρευνας, ως πληθυσμός μελέτης ορίστηκε το σύνολο των Νομών και Δήμων της Κρήτης. Ο πληθυσμός μελέτης (πληθυσμός ενδιαφέροντος) ήταν το σύνολο των μόνιμων κατοίκων της Κρήτης (σύνολο πληθυσμού βάσει απογραφής 2011: 623.065) [56]. Από αυτούς, έγινε εξόρυξη του συνολικού αριθμού περιπτώσεων που είχαν επιβεβαιωμένη διάγνωση οποιασδήποτε κακοήθους νεοπλασίας του στομάχου και ήταν καταγεγραμμένοι στη βάση δεδομένων του Κ.Κ.Κ. (ως νέα περιστατικά) για την περίοδο 1992 έως και 2022. Το σύνολο αυτό αποτέλεσε το δείγμα της μελέτης μας ( $n=2795$ ).

### 3.3 Μέθοδος συλλογής δεδομένων

Το Κ.Κ.Κ. ως πληθυσμιακό αρχείο καταγραφής ακολουθεί τα διεθνή πρότυπα συλλογής ευαίσθητων και προσωπικών δεδομένων, έχοντας μάλιστα εξασφαλίσει άδεια λειτουργίας από την Εθνική Αρχή Προστασίας Ευαίσθητων και Προσωπικών δεδομένων (Αριθ. Πρωτ. 8248/2.16-2019). Η διαδικασία συλλογής των δεδομένων υποστηρίζεται από το ασφαλές ψηφιακό σύστημα καταγραφής, το οποίο έχει πλέον προσαρμοστεί στη δομή και το περιεχόμενο του αντίστοιχου ευρωπαϊκού, το CANReg-5. Έτσι, η καταγραφή των δεδομένων γίνεται εξ' αποστάσεως και σε πραγματικό χρόνο ενημέρωσης του server του Κ.Κ.Κ., μέσω των χειριστών του, δηλαδή των καταγραφών. Υπάρχουν έξι κατάλληλα εκπαιδευμένοι καταγραφείς, οι οποίοι επισκέπτονται το σύνολο των νοσοκομείων και των ληξιαρχείων του νησιού και καταγράφουν τις επιβεβαιωμένες περιπτώσεις κακοήθων νεοπλασιών και τους θανάτους αντίστοιχα. Ως επιβεβαιωμένη διάγνωση θεωρείται η ύπαρξη έγκυρης ιστολογικής διάγνωσης στο φάκελο του ασθενούς. Η πρωτογενής πηγή πληροφορίας που χρησιμοποιούν είναι ο φάκελος του ασθενούς, η ληξιαρχική πράξη θανάτου, αλλά και η επιβεβαίωση (cross-validation) μέσω των τυχόν διαθέσιμων ηλεκτρονικών αρχείων των νοσοκομείων και των ληξιαρχείων. Οι καταγραφείς συλλέγουν, καταχωρούν και αποθηκεύουν την πληροφορία σε μοναδικές καρτέλες ανά περίπτωση (ασθενή) εντός του ψηφιακού μας συστήματος, και μέσω των άμεσων ελέγχων για διπλό-εγγραφές και ενοποίηση κοινών εγγραφών μέσω του server, δίδεται η δυνατότητα διεξαγωγής εκθέσεων αποτελεσμάτων που βοηθούν σε μια πρώτη διατύπωση ερευνητικών υποθέσεων και μεθοδολογικών προβληματισμών.



**Εικόνα 1:** Διαδικασία συλλογής, καταχώρησης δεδομένων και άμεσης έκθεσης αποτελεσμάτων



Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, η παρούσα εργασία εφάρμοσε φίλτρα για την εξόρυξη δεδομένων από αυτή τη μεγάλη βάση του Κ.Κ.Κ. και συνέλεξε το σύνολο των καταγραφών (νέων περιπτώσεων) για την περίοδο 1992-2022. Τα φίλτρα εφαρμόστηκαν από τον υπεύθυνο διαχείρισης της βάσης δεδομένων μέσω του ψηφιακού συστήματος και ειδικών αλγορίθμων στο πρόγραμμα R, το οποίο συνδέεται με το σύστημα καταγραφής. Έπειτα, παραδόθηκε στη μεταπτυχιακή φοιτήτρια μια κρυπτογραφημένη βάση δεδομένων, ως προς τα προσωπικά στοιχεία και στοιχεία ταυτοποίησης.

Οι μεταβλητές που συμπεριελήφθησαν στη βάση δεδομένων ήταν οι ακόλουθες: μοναδικός κρυπτογραφημένος κωδικός ατόμου, τύπος περίπτωσης (περίπτωση ή θάνατος), φύλο, ηλικία, τόπος διαμονής, τόπος γεννήσεως, επάγγελμα και ασφαλιστικό ταμείο (ταξινόμηση κατά ΕΛ.ΣΤΑΤ., <https://www.statistics.gr/>) [56], διάγνωση και πέντε πιθανές πολλαπλές διαγνώσεις κακοήθους νεοπλασίας (ταξινόμηση κατά ICD-10 O-4), τόπος και κλινική διάγνωσης, πιθανές νοσηλείες και διάρκεια νοσηλείας, ατομικό ιατρικό ιστορικό χρόνιας πάθησης, οικογενειακό ιατρικό ιστορικό καρκίνου (μέλος οικογένειας, τύπος καρκίνου), καπνιστικές συνήθειες (μη καπνιστής, πρώην καπνιστής, νυν καπνιστής και αριθμός πακέτων/ημέρα), κατανάλωση αλκοόλ (μη καταναλωτής, πρώην καταναλωτής, νυν καταναλωτής, ποτήρια ανά εβδομάδα).

## 3.4 Υλοποίηση έρευνας

### 3.4.1 Κατηγοριοποίηση και διαχείριση των δεδομένων

Με την παραλαβή της βάσης δεδομένων, έγινε έλεγχος ποιότητας των δεδομένων μέσω διαδικασιών data-mining techniques και του προγράμματος της R. Για το σύνολο των 48.451 περιπτώσεων που συμπεριελήφθησαν στη μελέτη, οι δείκτες ποιότητας ήταν οι εξής: επικαιρότητα=99,2%, πληρότητα=98,5%, αξιοπιστία=98,1%, συνέχεια=97,9%.

Έπειτα, έγινε κατηγοριοποίηση των μεταβλητών όπως περιγράφεται ακολούθως:

- Μοναδικός κρυπτογραφημένος κωδικός ατόμου: Διατηρήθηκε αυτούσιος.
- Τύπος περίπτωσης (νέα περίπτωση ή θάνατος): Κατηγοριοποιήθηκε σε νέα περίπτωση, πολλαπλές διαγνώσεις, θάνατος, χάθηκε στην επικαιροποίηση (lost to follow up).
- Φύλο: Κατηγοριοποιήθηκε ως άντρας, γυναίκα.
- Ηλικία: Παρέμεινε ποσοτική μεταβλητή για τις ανάγκες του υπολογισμού των δεικτών νοσηρότητα και θνησιμότητας.
- Τόπος διαμονής και τόπος γεννήσεως: Κατηγοριοποιήθηκαν βάσει δήμων.
- Επάγγελμα και ασφαλιστικό ταμείο (ταξινόμηση κατά ΕΛ.ΣΤΑΤ., <https://www.statistics.gr/>) [56]: Διατηρήθηκε η αρχική ταξινόμηση αλλά

κατηγοριοποιήθηκε σε αγρότες και γενικός πληθυσμός (δηλ. λοιπά επαγγέλματα). Η κατηγοριοποίηση και ταυτοποίηση του επαγγέλματος του αγρότη έγινε μέσω του αριθμού μητρώου κοινωνικής ασφάλειας (Α.Μ.Κ.Α) και διασταυρώθηκε μέσω μελέτης capture-recapture σε τυχαίο δείγμα φακέλων ασθενούς που εμπεριείχαν το επάγγελμα εκτός από τον Α.Μ.Κ.Α.

- Διάγνωση και πέντε πιθανές πολλαπλές διαγνώσεις κακοήθους νεοπλασίας (ταξινόμηση κατά ICD-10 O-4): Ήταν ήδη ταξινομημένο, διατηρήθηκε η αρχική κατηγοριοποίηση.
- Τόπος (δομή υγείας) και κλινική διάγνωσης (όνομα κλινικής), πιθανές νοσηλείες (όχι, ναι) και διάρκεια νοσηλείας (αριθμός ημερών): Ήταν ήδη ταξινομημένο, διατηρήθηκε η αρχική κατηγοριοποίηση.
- Ατομικό ιατρικό ιστορικό χρόνιας πάθησης: Είδος πάθησης - ταξινόμηση κατά ICD-10 4ed. και δημιουργία μεταβλητής ύπαρξης ατομικού ιστορικού (όχι, ναι).
- Οικογενειακό ιατρικό ιστορικό καρκίνου: Είδος νεοπλασίας - ταξινόμηση κατά ICD-10 O-4ed., δημιουργία μεταβλητής ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού (όχι, ναι), μέλος οικογένειας.
- Καπνιστικές συνήθειες (μη καπνιστής, πρώην καπνιστής, νυν καπνιστής και αριθμός πακέτων/ημέρα): Διατήρηση αρχικής κατηγοριοποίησης και δημιουργία νέας (όχι, ναι, στο ναι συμπεριελήφθησαν οι πρώην και νυν καπνιστές).
- Κατανάλωση αλκοόλ (μη καταναλωτής, πρώην καταναλωτής, νυν καταναλωτής, ποτήρια ανά εβδομάδα): Διατήρηση αρχικής κατηγοριοποίησης και δημιουργία νέας (όχι, ναι, στο ναι συμπεριελήφθησαν οι πρώην και νυν καταναλωτές).

### 3.4.2 Εντοπισμός και διαχείριση προβλημάτων/κινδύνων της έρευνας

Στην παρούσα μελέτη δεν αντιμετωπίστηκαν εμπόδια ή άλλοι κίνδυνοι, μιας και «φώλιασε» (nested approach) στην ήδη ολοκληρωμένη πλατφόρμα του Κ.Κ.Κ. Παρόλα αυτά, είχε συνταχθεί ένα πλάνο διαχείρισης προβλημάτων/κινδύνων από το Κ.Κ.Κ. Το συχνότερο εμπόδιο που αντιμετωπίσαμε ήταν η παροχή άδειας από τις δομές (νοσοκομεία, ληξιαρχεία) για να αποκτήσουμε πρόσβαση στα έντυπα αρχεία, παρόλο που είχαμε ήδη λάβει την άδεια από την αρχή προστασίας. Το εμπόδιο αυτό συνήθως ξεπερνούταν μέσω προσωπικής επικοινωνίας των καθηγητών-επιστημονικών υπευθύνων της μελέτης. Άλλες δυσκολίες είχαν να κάνουν με το χρόνο που απαιτείται για να διαχειριστεί κανείς μια τόσο μεγάλη βάση δεδομένων. Με τη βοήθεια όμως του συστήματος καταγραφής και ανάλυσης, επετεύχθη ο στόχος εμπρόθεσμα.

### 3.4.3 Στατιστική ανάλυση

#### *Επιδημιολογικοί δείκτες*

Αρχικά, υπολογίσθηκαν ορισμένοι δείκτες για την αποτύπωση της νοσηρότητας από κακοήθεις νεοπλασίες στη περιοχή μελέτης. Υπολογίσθηκαν οι ακόλουθοι δείκτες για το σύνολο του πληθυσμού της Κρήτης: οι σταθμισμένοι ή προτυποποιημένοι ως προς την ηλικία δείκτες επίπτωσης (Age-standardized Incidence Rates, ASIR), οι ειδικό κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης (Age-Specific Incidence Rates-ASpIR), καθώς και η διαφορά (%) μεταξύ δεικτών προς σύγκριση (π.χ. ASIR μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων).

#### *Στατιστικοί έλεγχοι*

Όλοι οι έλεγχοι πραγματοποιήθηκαν με την χρήση δύο λογισμικών (R, ArcGIS), σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας  $\alpha=0,05$  και θα ήταν δίπλευρη. Έγινε έλεγχος της κατανομής όλων των μεταβλητών μέσω των ελέγχων Kolmogorov-Smirnov και binomial test και φάνηκε ότι υπήρχε μη κανονική κατανομή ( $Pvalue<0,05$ ). Έτσι, εφαρμόστηκαν μη παραμετρικοί έλεγχοι (z-score, chi square, Mann-Whitney, Kruskal Wallis test, Spearman's correlation coefficient). Επίσης, έγιναν μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές παλινδρομήσεις (binary logistic regression models), ώστε να αναδειχθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ χαρακτηριστικών του πληθυσμού αυτού.

## 4. Αποτελέσματα

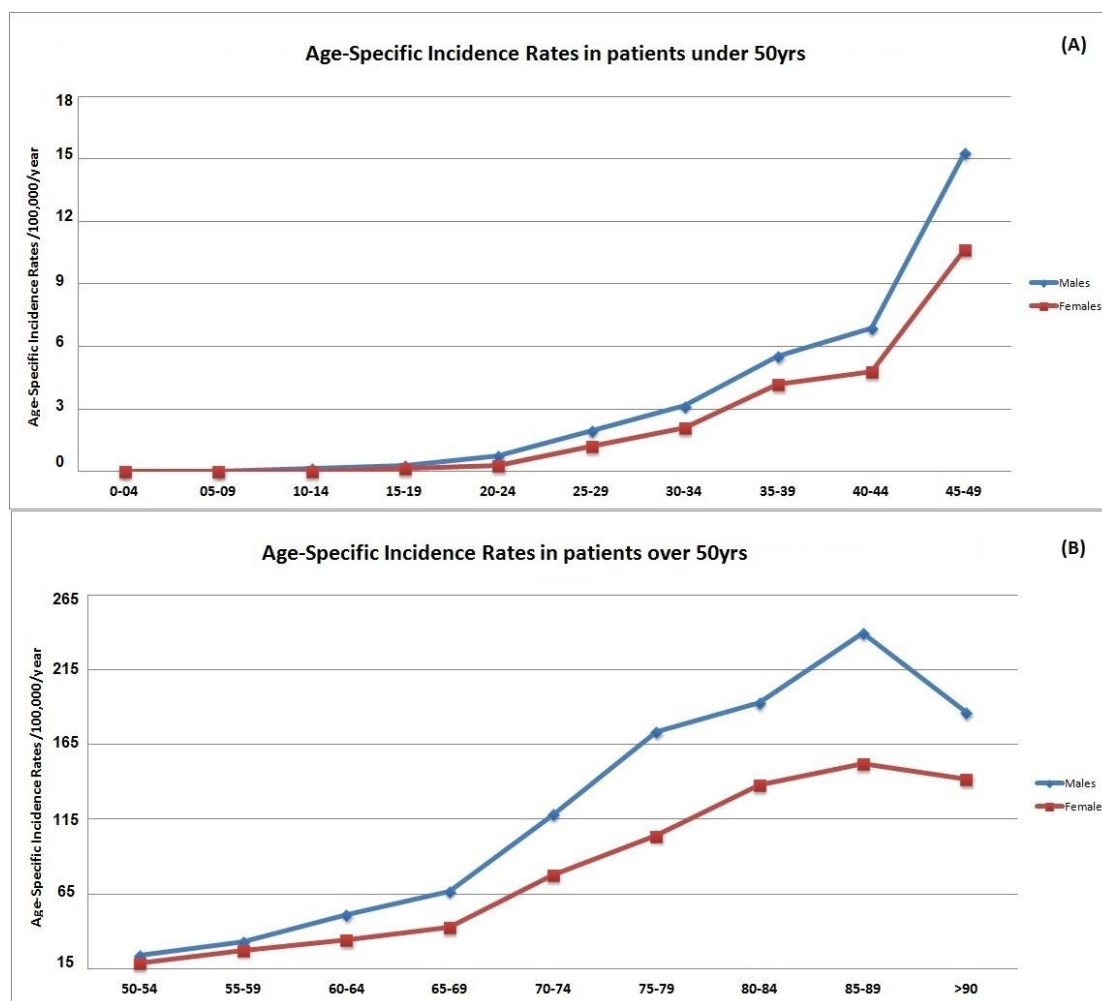
Ο Πίνακας 1 απεικονίζει τα χαρακτηριστικά των νέων περιπτώσεων (N, %) και την ετήσια ποσοστιαία μεταβολή-APC (% , 95% CI) για τον καρκίνο στομάχου. Όπως παρατηρείται, οι δείκτες επίπτωσης του καρκίνου του στομάχου (ASIR) του στομάχου αυξήθηκαν σημαντικά από το 1992 έως το 2022 με στατιστικά σημαντική ετήσια ποσοστιαία μεταβολή 1,1 (95% CI, 1,0-1,2). Ο καρκίνος του στομάχου στους άντρες ήταν συχνότερος από ότι στις γυναίκες (55% και 45%, αντίστοιχα). Ωστόσο, οι γυναίκες είχαν σημαντικά υψηλότερες αυξητικές τάσεις της επίπτωσης (APC, 1,3%, 95% CI, 1,1-1,5). Επίσης, έντονες αυξήσεις του ASIR παρατηρήθηκαν στις νεότερες ηλικιακές ομάδες 20-34 (APC, 1,4%, 95% CI, 1,3-1,5) και 35-59 ετών (APC, 1,7%, 95% CI, 1,4-2,1). Επιπλέον, σημαντικές μειώσεις της APC παρατηρήθηκαν στους μεγαλύτερους ενήλικες (50-74 ετών: APC, -0,5%, 95%CI, -0,7- -0,3, και στους >75 ετών: APC, -1,2% 95% CI,-1,3- -1,0) Το στάδιο της διάγνωσης και ο τύπος διαμονής βρέθηκαν επίσης να σχετίζονται με την APC των ποσοστών επίπτωσης (Στάδιο II: APC, 1,8%, 95% CI, 1,7-2,0, Νομός Χανίων: APC, 0,9%, 95%CI, 0,8-1,0).

**Πίνακας 1:** Χαρακτηριστικά νέων περιπτώσεων καρκίνου στομάχου στην Κρήτη και Ετήσια Ποσοστιαία Μεταβολή (Annual Percentage Change-APC%) για την περίοδο 1992-2022

Χαρακτηριστικά	N (%)	Annual percentage change (95%CI)
<b>Περιπτώσεις καρκίνου στομάχου</b>	2795 (100)	1,1 (1,0-1,2) <sup>a</sup>
<b>Φύλο</b>		
<i>Άντρες</i>	1537 (55,0)	0,6 (0,5-0,8) <sup>a</sup>
<i>Γυναίκες</i>	1258 (45,0)	1,3 (1,1-1,5) <sup>a</sup>
<b>Ηλικιακή ομάδα</b>		
20-34	36 (1,3)	1,4 (1,3-1,5) <sup>a</sup>
35-49	97 (3,4)	1,7 (1,4-2,1) <sup>a</sup>
50-74	783 (28,0)	-0,5 (-0,7- -0,3) <sup>a</sup>
>75	1879 (67,3)	-1,2 (-1,3- -1,0) <sup>a</sup>
<b>Στάδιο κατά τη διάγνωση</b>		
I	364 (13,1)	0,2 (0,0-0,3) <sup>a</sup>
II	643 (23,0)	1,8 (1,7-2,0) <sup>a</sup>
III	956 (34,2)	1,4 (1,2-1,5) <sup>a</sup>
IV	595 (21,2)	-1,2 (-1,3- -1,1) <sup>a</sup>
<i>Άγνωστο</i>	237 (8,5)	-
<b>Τόπος διαμονής</b>		
<i>Νομός Ηρακλείου</i>	869 (31,2)	0,3 (0,1-0,4) <sup>a</sup>
<i>Νομός Λασιθίου</i>	788 (28,2)	0,8 (0,7-0,9) <sup>a</sup>
<i>Νομός Ρεθύμνης</i>	502 (17,9)	0,7 (0,3-1,1) <sup>a</sup>
<i>Νομός Χανίων</i>	636 (22,8)	0,9 (0,8-1,0)

*a pvalue < 0.05*

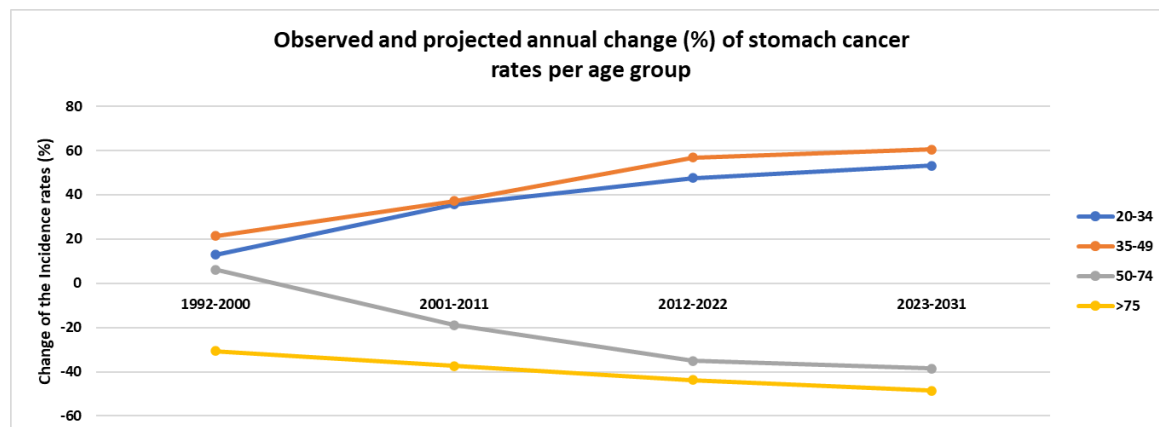
Η μέση τιμή της ειδικής κατά ηλικίας επίπτωσης ASpIR στους ασθενείς με καρκίνο στομάχου, οι οποίοι ήταν <50 ετών ήταν 7,1/100.000/έτος (95% CI 5.3-9.5) (Εικόνα 1A), ενώ για ασθενείς ≥ 50 ετών ήταν 144/100.000/έτος (95% CI 141-148) (Εικόνα 1B). Οι άνδρες παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά σε σύγκριση με τις γυναίκες (p=0,02) ιδιαίτερα μεταξύ των ηλικιακών ομάδων 30-49 και >70 ετών. Αντίθετα, οι γυναίκες ηλικίας 20-24 ετών παρουσίασαν ελαφρώς υψηλότερους δείκτες ASpIR σε σύγκριση με τους άνδρες (Εικόνα 1A). Τέλος, φάνηκε ότι η επίπτωση αρχίζει να μειώνεται ελαφρά μετά την ηλικία των 85-89 ετών (εικόνα 1B).



**Γράφημα 1:** Ειδικοί κατά ηλικία δείκτες επίπτωσης (ASpIR) ανά 100.000 πληθυσμού ανά έτος σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου, κάτω από (A) και άνω (B) 50 ετών

Η παρατηρούμενη και η προβλεπόμενη ετήσια αλλαγή (%) του ASpIR του στομάχου ανά ηλικιακή ομάδα παρουσιάζονται στο Γράφημα 2. Στατιστικά σημαντικές αλλαγές (%) παρατηρήθηκαν στις περισσότερες ηλικιακές ομάδες (p<0,05). Ειδικότερα, η επίπτωση παρουσίασε αύξηση 35,7% από το 2001 έως το 2011 στην ηλικιακή ομάδα 20-34 ετών και αναμένεται περαιτέρω αύξηση από το 2023-2030 (προβλεπόμενη αλλαγή, 53,1%). Παρόμοιες τάσεις παρατηρήθηκαν και στην ηλικιακή ομάδα 35-49 ετών από το 2001 έως το 2011. Αντίθετα, οι ηλικίες άνω των 50 ετών παρουσίασαν πτώση στο ASpIR ξεκινώντας από -18,9% (2001-2011) έως -35.1% (2012-2022) για

άτομα ηλικίας 50-74 ετών και από -37,4% (2001-2011) έως -48,6% (2012-2022) για άτομα ηλικίας >75 ετών.



**Γράφημα 2:** Παρατηρούμενη και προβλεπόμενη ετήσια μεταβολή της επίπτωσης (APC%) για τον καρκίνο του στομάχου ανά ηλικιακή ομάδα

Ο Πίνακας 2 συνοψίζει τους βασικούς παράγοντες κινδύνου του τρόπου ζωής για τους νεότερους ενήλικες, μέσω προσαρμοσμένων μοντέλων πολλαπλής παλινδρόμησης ελέγχοντας ως προς το φύλο, τον τόπο διαμονής, τις συννοσηρότητες του γαστρεντολογικού συστήματος και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου στομάχου. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι πιθανοφάνειας Odds Ratio (OR) παρουσιάζονται για τις τρεις διαφορετικές δεκαετίες (1992-2000, 2001-2011, 2012-2022) και συγκρίνονται για τον εντοπισμό αλληλεπιδράσεων των παραγόντων κινδύνου μεταξύ των ετών. Φαίνεται ότι ο αυξημένος Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) και Επιφάνεια Σώματος (BSA), οι καπνιστές, τα αυξημένα χρόνια συσκευασίας, η κατανάλωση αλκοόλ και ο αριθμός των ποτηριών την εβδομάδα παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στομάχου για τους νεότερους ενήλικες. Ωστόσο, παρατηρήθηκαν αρκετές παραλλαγές μεταξύ των τριών χρονικών περιόδων. Πιο συγκεκριμένα ο BMI παρουσίασε σημαντικά αυξανόμενο OR με στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση από 1,8 σε 3,1 (Pvalue<0,001). Αντιστοίχως, ο BSA παρουσίασε παρόμοιες τάσεις με μεταβολή από 1,9 στο 3,3 (Pvalue<0,001).

**Πίνακας 2:** Επιλεγμένοι παράγοντες κινδύνου μεταξύ νεότερων ενηλίκων (κάτω των 50 ετών) έναντι μεγαλύτερων ενηλίκων (άνω των 50 ετών) και στατιστικά σημαντικές αλλαγές μεταξύ των τριών τελευταίων δεκαετιών (1992-2000, 2001-2011, 2012-2021)

Παράγοντες κινδύνου	Περίοδος μελέτης OR <sup>a</sup> (95% CI)			Pvalue for interaction <sup>b</sup>
	1992-2000	2001-2011	2012-2022	
<b>Δείκτης μάζας σώματος-Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>)*</b>	1,8 (1,6-2,0)	2,5 (2,3-2,9)	3,1 (3,0-3,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Δείκτης επιφάνειας σώματος-BSA (m<sup>2</sup>)*</b>	1,9 (1,6-2,2)	2,6 (2,5-2,7)	3,3 (3,1-3,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Καπνιστικές συνήθειες</b>				
Μη καπνιστές	1	1	1	
Καπνιστές (πρώην και νυν)	1,2 (1,1-1,3)	1,3 (1,2-1,4)	1,5 (1,1-1,9)	0,92
<b>Πακετο/έτη Κατανάλωση αλκοόλ</b>	1,4 (1,3-1,5)	1,8 (1,6-2,0)	2,5 (2,3-2,8)	<b>0,02</b> <b>0,01</b>
Μη καταναλωτές	1	1	1	
Καταναλωτές (πρώην και νυν)	1,9 (1,8-2,1)	2,8 (2,7-2,9)	3,6 (3,2-4,1)	
<b>Αριθμός ποτηριών/εβδομάδα</b>	3,1 (2,9-3,3)	3,7 (3,6-3,8)	4,5 (4,3-4,8)	<b>&lt;0,001</b>

a, Adjusted Odds Ratio to gender, place of residence, occupation, comorbidities of the gastroentelological system and cancer family history

b Pvalue for within stratum test by Mantel-Haenszel procedure; Yate's corrected (H<sub>0</sub>: p1=p2)

\* While Body Mass Index (BMI) is a measure of a person's body fat mass, Body Surface Area (BSA) measures the total surface area of a person's body and is frequently used in order to calculate drug dosage and the amount of fluids to be administered, The average adult BSA is 1,7 m<sup>2</sup> (1,9 m<sup>2</sup> for adult males and 1,6 m<sup>2</sup> for adult females),

Στον Πίνακα 3 παρατίθενται οι στατιστικά σημαντικές διαφορές της συχνότητας υπέρβαρων/παχύσαρκων στους ασθενείς με καρκίνο στομάχου, μεταξύ των νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων κατά δεκαετία. Όπως φαίνεται, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ της παχυσαρκίας κατά BMI, για τους <50 ετών και >50 ετών την περίοδο 1992-2000 (22,5% και 24,7% αντίστοιχα, Pvalue=0,04). Ομοίως την ίδια περίοδο, για το BSA οι μεγαλύτεροι ενήλικες είχαν σημαντικά αυξημένο ποσοστό (26,1% στους μεγαλύτερους έναντι 23,8% στους νεότερους, Pvalue=0,03). Την περίοδο 2001-2011 συνέχισαν οι >50 ετών να εμφανίζουν υψηλότερη συχνότητα αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών και των νεότερων ενηλίκων. Τέλος, την περίοδο 2012-2022 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (Pvalue=0,04) μεταξύ νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων, με τους νεότερους να εμφανίζουν υψηλότερο ποσοστό παχυσαρκίας (26,2% στους <50 ετών έναντι 24,1% στους >50 ετών). Στο BSA δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά παρόλο που εμφανίστηκαν όμοιες τάσεις με τους νεότερους ενήλικες να έχουν υψηλότερη συχνότητα παχυσαρκίας.

**Πίνακας 3:** Στατιστικά σημαντικές διαφορές της συχνότητας υπέρβαρων/παχύσαρκων στους ασθενείς με καρκίνο στομάχου, μεταξύ των νεότερων και μεγαλύτερων ενηλίκων κατά δεκαετία

<b>Παχυσαρκία</b>	<b>% Νεότεροι ενήλικες &lt;50 ετών)</b>	<b>% Μεγαλύτεροι ενήλικες (&gt;50 ετών)</b>	<b>Pvalue</b>
<b>1992-2000</b>			
<i>Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι σύμφωνα με το BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	22,5	24,7	<b>0,04</b>
<i>Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι σύμφωνα με το BSA (m<sup>2</sup>)</i>	23,8	26,1	<b>0,03</b>
<b>2001-2011</b>			
<i>Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι σύμφωνα με το BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	23,9	25,1	0,51
<i>Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι σύμφωνα με το BSA (m<sup>2</sup>)</i>	25,4	25,8	0,83
<b>2012-2022</b>			
<i>Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι σύμφωνα με το BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	26,2	24,1	<b>0,04</b>
<i>Υπέρβαροι/Παχύσαρκοι σύμφωνα με το BSA (m<sup>2</sup>)</i>	27,3	26,1	0,59



## 5. Συζήτηση

### 5.1. Κύρια ευρήματα

Στην μελέτη μας βρέθηκε αυξημένη συχνότητα καρκίνου στομάχου στους μεγαλύτερους ενήλικες και διαχρονικά παρατηρήθηκε μια ραγδαία αύξηση της επίπτωσης GC στους νεότερους ενήλικες (< 50 ετών), τις τελευταίες δεκαετίες (1992-2022). Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για γαστρικό καρκίνο, ειδικά για τους νεότερους ενήλικες ήταν ο δείκτης μάζας σώματος, οι καπνιστικές συνήθειες και η κατανάλωση του αλκοόλ. Όπως φάνηκε, υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της συχνότητας υπέρβαρων/παχύσαρκων στους ασθενείς με καρκίνο στομάχου, μεταξύ των νεότερων (< 50 ετών) και μεγαλύτερων ενηλίκων (> 50 ετών) κατά δεκαετία. Οι νεότεροι ενήλικες με GC εμφάνισαν υψηλότερο ποσοστό παχυσαρκίας, ενώ στο BSA δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά.

### 5.2. Σύγκριση με άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία

Ποικίλες μελέτες βιβλιογραφίας παρουσιάζουν δεδομένα που συμφωνούν με τα ευρήματα μας, άλλες να συμφωνούν εν μέρη και κάποιες άλλες μελέτες να διαφωνούν για την συσχέτιση του BMI με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης του GC. Συγκεκριμένα, ο Chen et al. (2013) [59], βρήκαν τόσο για υπέρβαρο (ΔΜΣ, 25–30 kg/m<sup>2</sup>) όσο και για παχυσαρκία (ΔΜΣ, ≥30 kg/m<sup>2</sup>), θετική συσχέτιση του αυξημένου ΔΜΣ με τον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου της καρδιάς (GCC, SRR = 1,21 για υπέρβαρο και 1,82 για παχυσαρκία), αλλά όχι με τον καρκίνο της μη γαστρικής καρδιάς (GNCC, SRR = 0,93 για υπέρβαρο και SRR = 1,00 για την παχυσαρκία. Επίσης ο Lin et al. (2014) [60], σε μια μετα-ανάλυση από δεκαέξι επιλέξιμες μελέτες βρήκαν ότι η παχυσαρκία (ΔΜΣ ≥30 kg/m<sup>2</sup>) συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου (OD = 1,13, 95% CI = 1,03–1,24) σε σύγκριση με το φυσιολογικό βάρος (ΔΜΣ = 18,5 έως <25 kg/m<sup>2</sup>), ενώ το υπέρβαρο (ΔΜΣ = 25 έως <30 kg/m<sup>2</sup>) δεν έδειξε συσχέτιση (OD = 1,04, 95% CI = 0,96–1,12). Τόσο το υπέρβαρο (OD= 1,22, 95% CI= 1,05-1,42) όσο και η παχυσαρκία (OD= 1,61, 95% CI = 1,15-2,24) συσχετίστηκαν με τον αυξημένο κίνδυνο καρκίνου της γαστρικής καρδιάς (GCC). Επιπρόσθετα, ο Hirabayashi et al. (2019) [63], μελέτησαν 2.860 περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου (2.047 άνδρες, 813 γυναίκες) και βρήκαν ότι στους άνδρες, ο ΔΜΣ ≥27kg/m<sup>2</sup> αύξησε τον κίνδυνο για συνολικό γαστρικό καρκίνο (αναλογία κινδύνου (HR) 1,23, 95% CI [1,00–1,53]). Ο Venerito et al. (2019) [61], παρατήρησαν αποκλίνουσες τάσεις για τη συχνότητα εμφάνισης GC στις ΗΠΑ. Βρήκαν ποσοστά επίπτωσης σταθερά ή αυξανόμενα μεταξύ ατόμων ηλικίας <50 ετών, ιδιαίτερα για το καρκίνο μη καρδιακής μοίρας (GNCC). Επιπλέον ο Jang et al. (2022) [65], παρατήρησαν ότι οι κίνδυνοι GC στην ομάδα λιποβαρών (ΔΜΣ <18,5 kg/m<sup>2</sup>) και στην ομάδα παχυσαρκίας (ΔΜΣ ≥27,5 kg/m<sup>2</sup>) ήταν υψηλότεροι από την ομάδα αναφοράς ΔΜΣ (23–24,9 kg/m<sup>2</sup>, HR, 1,15, 95% CI, 1,05–1,25 για λιποβαρή και HR, 1,12, 95% CI, 1,03–1,22 για τα παχύσαρκα, αντίστοιχα). Οι συσχετίσεις για τους λιποβαρούς και τους παχύσαρκους με τον κίνδυνο GC ήταν σταθερές στις αναλύσεις για NCGC αλλά παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση του ελλιπούς βάρους και της παχυσαρκίας με τον κίνδυνο CGC. Επιπλέον, διαπίστωσαν ότι η σχέση μεταξύ ΔΜΣ και του κινδύνου GC παρέμεινε στους μη καπνιστές, ενώ στους καπνιστές συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο GC μόνο στους λιποβαρείς.

Από την άλλη πλευρά, ο Fan et al. (2017) [64], σε μια μελέτη παρακολούθησης 30 ετών με 1716 νεοδιαγνωσμένες περιπτώσεις αδενοκαρκινώματος γαστρικής καρδίας (GCA) και 626 νέες περιπτώσεις γαστρικού αδενοκαρκινώματος μη-καρδίας (GNCA), βρήκαν ότι τα άτομα με ΔΜΣ  $\geq 23,31$  kg/m<sup>2</sup> είχαν χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης GNCA (HR 0,65, 95% CI, 0,51–0,83 ) σε σύγκριση με το ΔΜΣ  $< 20,32$  kg/m<sup>2</sup>. Οι ειδικές για την ηλικία και το φύλο αναλύσεις (ASpIR), έδειξαν ότι αυτή η προστατευτική δράση παρατηρήθηκε μόνο σε άνδρες και άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (52+ ετών). Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις για ΔΜΣ με επίπτωση GCA. Ο υψηλότερος ΔΜΣ συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο GNCA σε αυτόν τον πληθυσμό, ιδιαίτερα στους άνδρες και τα ηλικιωμένα άτομα.

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου, ο Eom et al. (2015) [62], παρατήρησαν σαφή τάση αυξημένου κινδύνου για την κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα (δοκιμή γραμμικής τάσης  $P < 0,0001$  και για τις δύο μεταβλητές). Οι βαρείς πότες (αιθανόλη  $\geq 25$  g/ημέρα) είχαν περισσότερο από 20,4% αυξημένο κίνδυνο και οι βαρείς καπνιστές (1 πακέτο επί του παρόντος) είχαν περισσότερο από 43,1% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.

### 5.3. Περιορισμοί και δυνατά σημεία μελέτης

Τα αποτελέσματα αυτής της διατριβής θα πρέπει να συζητηθούν προσεκτικά και υπό το φως ορισμένων περιορισμών. Αρχικά, αυτά τα ευρήματα δεν μπορούν να γενικευτούν σε επίπεδο επικράτειας. Τα στοιχεία και τα αποτελέσματά τους αφορούν αποκλειστικά την Περιφέρεια Κρήτης στην οποία είχαμε υψηλούς δείκτες κάλυψης και ποιότητας. Ένας άλλος περιορισμός της παρούσας μελέτης, όπως και κάθε άλλης πληθυσμιακής μελέτης δεδομένων επιπτώσεων, είναι ότι υπάρχει πιθανότητα ορισμένες περιπτώσεις να έχουν «χαθεί» κατά τη συλλογή δειγμάτων ή να έχουν καταγραφεί εσφαλμένα. Αυτό προκύπτει από πιθανά σφάλματα στη συμπλήρωση των πιστοποιητικών θανάτου. Ωστόσο, έγινε μια προσπάθεια διαχείρισης αυτού του περιορισμού με τον υπολογισμό των σταθμισμένων ποσοστών επίπτωσης και όχι με τη μελέτη των απόλυτων αριθμών. Επιπλέον, παρόμοια σφάλματα μειώθηκαν μέσω του μεθοδολογικού πλαισίου που υιοθέτησε το Κέντρο Καταγραφής Καρκίνου Κρήτης, το οποίο ακολουθεί τα διεθνή πρότυπα καταγραφής, ταξινόμησης και ανάλυσης. Με αυτές τις τυπικές διαδικασίες κατάφερε να μειώσει την πιθανότητα λάθους στο 3.5%, γεγονός που δεν αναμένεται να επηρεάσει σημαντικά τα στατιστικά ευρήματα ή την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις υπό μελέτη τάσεις.

Σε αντίθεση με τους παραπάνω περιορισμούς, η παρούσα εργασία είναι η πρώτη ολοκληρωμένη μελέτη για τη συχνότητα του καρκίνου του στομάχου, αναδεικνύοντας τις τάσεις των τελευταίων ετών σε τοπικό επίπεδο και τους παράγοντες κινδύνου. Στην πραγματικότητα, το μεγάλο μέγεθος του δείγματος και η μεγάλη περίοδος κάλυψης (1992-2022) αποτελούν βασικά δυνατά σημεία της μελέτης. Σε επίπεδο υγειονομικής Περιφέρειας Κρήτης, η κάλυψη των νέων περιστατικών έχει γίνει με αρκετά μεγάλη ακρίβεια όπως αναφέρεται στη μεθοδολογία. Η επιλεγμένη μεθοδολογία ανάλυσης δεδομένων χρησιμοποίησε χωρικά και χρονικά μοντέλα, επιτρέποντας υψηλή εσωτερική αξιοπιστία.

## 5.4. Προτάσεις και προεκτάσεις μελέτης

### *Προτάσεις για Περαιτέρω Έρευνα*

Ο καρκίνος του στομάχου παραμένει στο επίκεντρο της κλινικής, επιδημιολογικής και μεταφραστικής έρευνας. Προηγούμενη έρευνα έχει εντοπίσει αρκετούς περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες κινδύνου, καθώς και ορισμένες προδιαθεσικούς παράγοντες. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν πολλά κενά στις γνώσεις μας για τα αίτια και την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του στομάχου. Ορισμένοι τομείς ενδιαφέροντος για μελλοντική έρευνα περιλαμβάνουν την παρακολούθηση των τάσεων επίπτωσης, την περαιτέρω αξιολόγηση προτεινόμενων αλλά μη επιβεβαιωμένων παραγόντων κινδύνου όπως το όπιο, την περαιτέρω αξιολόγηση της ακτινοβολίας και της χημειοθεραπείας ως παραγόντων κινδύνου για τον καρκίνο του στομάχου σε επιζώντες καρκίνου, τη διεξαγωγή GWAS (Genome Wide Association Studies) στα Καυκάσια και Αφρικανικοί πληθυσμοί, προσδιορίζοντας τους μηχανισμούς των αναγνωρισμένων SNPs (Single nucleotide polymorphisms), αξιολόγηση του ρόλου της γκρελίνης, άλλων ορμονών του γαστρεντερικού σωλήνα και της APCA (Anti-parietal cell antibody) στον κίνδυνο γαστρικού καρκίνου, κατανοώντας γιατί τα ποσοστά επίπτωσης είναι υψηλότερα στους άνδρες από τις γυναίκες. Επιπλέον περαιτέρω καλά διεξαχθείσες δοκιμές για το ρόλο της ασπιρίνης, των άλλων ΜΣΑΦ και στατινών για την πρόληψη του καρκίνου του στομάχου, αλληλουχία ολόκληρου του γονιδιώματος των όγκων για τον εντοπισμό κοινών μεταλλάξεων και αναδιατάξεων και για να προσδιοριστεί εάν αυτές οι αλλαγές σχετίζονται με συγκεκριμένους αιτιολογικούς παράγοντες κινδύνου και με συγκεκριμένες θεραπείες και τη βελτίωση της έγκαιρης ανίχνευσης αυτών των θανατηφόρων όγκων [37].

Σύμφωνα με την μελέτη μας και άλλες παρόμοιες μελέτες παγκόσμιας βιβλιογραφίας, τις τελευταίες δεκαετίες παρατηρείται ραγδαία αύξηση της επίπτωσης του γαστρικού καρκίνου σε νεότερους ενήλικες (< 50 ετών). Γι' αυτό τον λόγο, θα πρέπει να αναθεωρηθούν οι τρόποι πρόληψης και οι μέθοδοι έγκαιρης διάγνωσης του γαστρικού καρκίνου. Στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης θα ήταν σημαντικά ωφέλιμο να υλοποιηθούν ανά τακτά χρονικά διαστήματα επίκαιρες, ενημερωτικές δράσεις πληθυσμού σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου για τον τρόπο ζωής, την διατροφή και για άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με το GC. Θα πρέπει να δοθεί έμφαση στην αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας, του καπνίσματος και της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ στην γενική κατάσταση υγείας των ατόμων και να τονιστούν οι σοβαρές επιδράσεις τους στην αύξηση του GC τα τελευταία χρόνια σε νεότερους ενήλικες. Παράλληλα να τονιστούν οι θετικές επιδράσεις της σωματικής άσκησης και η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής. Υπάρχουν παραδείγματα χωρών με αυξημένη επίπτωση GC οι οποίες εφαρμόζουν πρωτογενείς προληπτικές στρατηγικές, με στόχο τη μείωση των παραγόντων κινδύνου και την προώθηση προστατευτικών, που θα οδηγήσουν σε μείωση της συχνότητας εμφάνισης GC.

Ο Eusebi et al. (2020) [66], μεταξύ άλλων αναφέρουν ότι η εκρίζωσή του *H.Pylori* συνιστάται ως η καλύτερη στρατηγική για την πρωτογενή πρόληψη. Η κατάλληλη διάγνωση και η διαχείριση των προνεοπλασματικών καταστάσεων μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα που σχετίζεται με το GC. Έχουν προταθεί αρκετές στρατηγικές προσυμπτωματικού ελέγχου σε σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης GC για την

ανίχνευση νεοπλασματικών αλλοιώσεων σε πρώιμα στάδια. Οι πρωτογενείς προληπτικές στρατηγικές που στοχεύουν στη μείωση των παραγόντων κινδύνου και την πρόωξη προστατευτικών, μαζί με τις δευτερεύουσες στρατηγικές που ευνοούν την έγκαιρη διάγνωση του GC με τον εντοπισμό ασθενών με προκαρκινικές βλάβες, όπως ατροφική γαστρίτιδα και εντερική μεταπλασία (IM) και δυσπλασία, θα οδηγήσουν σε περαιτέρω μείωση της επίπτωσης και θνησιμότητας GC και μείωση του κόστους υγειονομικής περίθαλψη. Η ενδοσκόπηση λευκού φωτός (WLE) με βιοψίες χαρτογράφησης παραμένει η πιο κατατοπιστική και ακριβής εξέταση για την αξιολόγηση του γαστρικού βλεννογόνου. Ο πληθυσμιακός έλεγχος συνιστάται σε περιοχές με υψηλή συχνότητα εμφάνισης GC, ενώ ο ατομικός έλεγχος συνιστάται για άτομα υψηλού κινδύνου σε περιοχές χαμηλής επίπτωσης. Εθνικά προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου του πληθυσμού έχουν εφαρμοστεί στην Ιαπωνία και τη Νότια Κορέα. Προς το παρόν, οι ιαπωνικές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν ακτινολογικό έλεγχο (ακτινογραφία) ή γαστροσκόπηση για άτομα ηλικίας 50 ετών. Ομοίως, οι κορεατικές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν ενδοσκόπηση ή ακτινολογική εξέταση σε όλα τα άτομα ηλικίας 40 ετών κάθε 2 χρόνια. Η γαστροσκόπηση είναι η πιο οικονομικά αποδοτική στρατηγική προσυμπτωματικού ελέγχου με υψηλότερη ευαισθησία και μεγαλύτερη πιθανότητα έγκαιρης διάγνωσης σε σύγκριση με τις ακτινολογικές έρευνες. Ο ενδοσκοπικός έλεγχος φαίνεται να είναι μια έγκυρη επιλογή σε εκείνες τις περιοχές που έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο GC σε σύγκριση με άλλες, και ο ορολογικός έλεγχος (πεψινογόνο ορού) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ατόμων που διατρέχουν πολύ υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν GC προκειμένου να προσφέρει ενδοσκοπική επιτήρηση.

## 6. Βιβλιογραφία

- 1, Jelski, W., & Mroczko, B, (2022), Molecular and circulating biomarkers of gastric cancer, *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7588,
- 2, Dascălu, R, I., Mușat, F., Stoian, R., Păduraru, D, N., Bolocan, A., & Andronic, O, (2022), Etiology and risk factors for gastric cancer-a targeted review, *Romanian Journal of Clinical Research*, 5(1),
- 3, Ottavia, C., Serena, S., Chiara, M., Alberto, B., Antonio, N., Gioacchino, L., ,, , & Gian, L, D, A, (2018), Epidemiology of gastric cancer and risk factors, *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 89(Suppl 8), 82,
- 4, Karczewski, J., Begier-Krasińska, B., Staszewski, R., Popławska, E., Gulczynska-Elhadi, K., & Dobrowolska, A, (2019), Obesity and the risk of gastrointestinal cancers, *Digestive diseases and sciences*, 64, 2740-2749,
- 5, Lim, J, H., Shin, C, M., Han, K, D., Lee, S, W., Jin, E, H., Choi, Y, J., ,, , & Lee, D, H, (2022), Association between the persistence of obesity and the risk of gastric cancer: a nationwide population-based study, *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 54(1), 199-207,
- 6, Xu, Y, X, Z., & Mishra, S, (2018), Obesity-linked cancers: current knowledge, challenges and limitations in mechanistic studies and rodent models, *Cancers*, 10(12), 523,
- 7, Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R, (2020), Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies, *International journal of molecular sciences*, 21(11), 4012,
- 8, Wong MCS, Huang J, Chan PSF, Choi P, Lao XQ, Chan SM, Teo h A, Liang P, *Global Incidence and Mortality of Gastric Cancer, 1980-2018*, JAMA Netw Open, 2021 Jul 1;4(7):e2118457, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.18457, PMID: 34309666; PMCID: PMC8314143,
- 9, Strong, V, E, (2018), Progress in gastric cancer, *Updates in surgery*, 70(2),157-159,
- 10, Li, J, (2020), Gastric cancer in young adults: a different clinical entity from carcinogenesis to prognosis, *Gastroenterology Research and Practice*, 2020,
- 11, <https://www.cancer.gov/types/stomach/patient/stomach-treatment-pdq>
- 12, Χατζηδάκης, I, (2021), *Μοριακοί δείκτες (προβλεπτικοί, προγνωστικοί παράγοντες) καρκίνου του στομάχου* (Doctoral dissertation, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ), Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής),
- 13, Chaudhry, S, R., Liman, M, N, P., & Peterson, D, C, (2022), Anatomy, abdomen and pelvis, stomach, In StatPearls [Internet], StatPearls Publishing,

14, Rosen, R, D., & Sapra, A, (2022), TNM classification, In *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing,

15, Zhu, Z., Gong, Y., & Xu, H, (2020), Clinical and pathological staging of gastric cancer: Current perspectives and implications, *European Journal of Surgical Oncology*, 46(10), e14-e19,

16, International Classification of Diseases for Oncology

17, <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/C00-D49/C15-C26/C16->

18, Berlth, F., Bollschweiler, E., Drebber, U., Hoelscher, A, H., & Moenig, S, (2014), Pathohistological classification systems in gastric cancer: diagnostic relevance and prognostic value, *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(19), 5679,

19, Choi, S., Park, S., Kim, H., Kang, S, Y., Ahn, S., & Kim, K, M, (2022), Gastric Cancer: Mechanisms, Biomarkers, and Therapeutic Approaches, *Biomedicines*, 10(3), 543,

20, Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., ... & Smyth, E, C, (2022), Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, 33(10), 1005-1020,

21, Seeneevassen, L., Bessède, E., Mégraud, F., Lehours, P., Dubus, P., & Varon, C, (2021), Gastric cancer: advances in carcinogenesis research and new therapeutic strategies, *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3418,

22, Ajani, J, A., D'Amico, T, A., Bentrem, D, J., Chao, J., Cooke, D., Corvera, C., ... & Pluchino, L, A, (2022), Gastric cancer, version 2,2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(2), 167-192,

23, Ilic, M., & Ilic, I, (2022), Epidemiology of stomach cancer, *World Journal of Gastroenterology*, 28(12), 1187,

24, <https://gco.iarc.fr/>

25, Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R, L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F, (2021), Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249,

26, Klingelhöfer, D., Braun, M., Schöffel, N., Brüggmann, D., & Groneberg, D, A, (2021), Gastric cancer: bibliometric analysis of epidemiological, geographical and socio-economic parameters of the global research landscape, *International journal of health policy and management*, 10(3), 118,

27, Morgan, E., Arnold, M., Camargo, M, C., Gini, A., Kunzmann, A, T., Matsuda, T., ... & Soerjomataram, I, (2022), The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study, *EClinicalMedicine*, 47, 101404,

- 28, Thuler, L, C, S, (2022), The Epidemiology of Stomach Cancer, *Exon Publications*, 101-110,
- 29, Yang, L., Ying, X., Liu, S., Lyu, G., Xu, Z., Zhang, X., ,, & Ji, J, (2020), Gastric cancer: Epidemiology, risk factors and prevention strategies, *Chinese Journal of Cancer Research*, 32(6), 695,
- 30, Li, J., Kuang, X, H., Zhang, Y., Hu, D, M., & Liu, K, (2022), Global burden of gastric cancer in adolescents and young adults: estimates from GLOBOCAN 2020, *Public Health*, 210, 58-64,
- 31, Cheng, L., Chen, S., Wu, W., Kuo, Z, C., Wei, Z., Meng, S., ,, & He, Y, (2020), Gastric cancer in young patients: a separate entity with aggressive features and poor prognosis, *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 146(11), 2937-2947,
- 32, Zaręba, K, P., Zińczuk, J., Dawidziuk, T., Pryczynicz, A., Guzińska-Ustymowicz, K., & Kędra, B, (2019), Stomach cancer in young people—a diagnostic and therapeutic problem, *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(4), 283-285,
- 33, Arnold, M., Park, J, Y., Camargo, M, C., Lunet, N., Forman, D., & Soerjomataram, I, (2020), Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035, *Gut*, 69(5), 823-829,
- 34, Xie, Y., Shi, L., He, X., & Luo, Y, (2021), Gastrointestinal cancers in China, the USA, and Europe, *Gastroenterology Report*, 9(2), 91-104,
- 35, Bouras, E., Tsilidis, K, K., Triggli, M., Siargkas, A., Chourdakis, M., & Haidich, A, B, (2022), Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review, *Nutrients*, 14(9), 1764,
- 36, Rawla, P., & Barsouk, A, (2019), Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention, *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*, 14(1), 26-38,
- 37, Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N, D., & Kamangar, F, (2014), Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention Gastric Cancer, *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 23(5), 700-713,
- 38, Abdi, E., Latifi-Navid, S., Zahri, S., Yazdanbod, A., & Pourfarzi, F, (2019), Risk factors predisposing to cardia gastric adenocarcinoma: Insights and new perspectives, *Cancer medicine*, 8(13), 6114-6126,
- 39, Joshi, S, S., & Badgwell, B, D, (2021), Current treatment and recent progress in gastric cancer, *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 264-279,
- 40, Wu, S, L., Zhang, Y., Fu, Y., Li, J., & Wang, J, S, (2022), Gastric cancer incidence, mortality and burden in adolescents and young adults: a time-trend analysis and comparison among China, South Korea, Japan and the USA, *BMJ open*, 12(7), e061038,

- 41, Tekesin, K., Gunes, M, E., Tural, D., Akar, E., Zirtiloglu, A., Karaca, M., ,, & Ozet, A, (2019), Clinicopathological characteristics, prognosis and survival outcome of gastric cancer in young patients: A large cohort retrospective study, *future*, 1(3),
- 42, Lordick, F., Carneiro, F., Cascinu, S., Fleitas, T., Haustermans, K., Piessen, G., ,, & Smyth, E, C, (2022), Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆, *Annals of Oncology*, 33(10), 1005-1020,
- 43, He, Y., Wang, Y., Luan, F., Yu, Z., Feng, H., Chen, B., & Chen, W, (2021), Chinese and global burdens of gastric cancer from 1990 to 2019, *Cancer Medicine*, 10(10), 3461-3473,
- 44, Wang, Z., El-Serag, H, B., & Thrift, A, P, (2021), Increasing incidence of advanced non-cardia gastric cancers among younger Hispanics in the USA, *Digestive Diseases and Sciences*, 66, 1669-1672,
- 45, Braga-Neto, M, B., Carneiro, J, G., de Castro Barbosa, A, M., Silva, I, S., Maia, D, C., Maciel, F, S., ,, & Braga, L, L, (2018), Clinical characteristics of distal gastric cancer in young adults from Northeastern Brazil, *BMC cancer*, 18, 1-7,
- 46, Kono, Y., Kanzaki, H., Iwamuro, M., Kawano, S., Kawahara, Y., & Okada, H, (2020), Reality of gastric cancer in young patients: the importance and difficulty of the early diagnosis, prevention and treatment, *Acta Medica Okayama*, 74(6), 461-466,
- 47, Karrit, S., Belaid, I., Ezzairi, F., Bedioui, A., El Ghali, A., Bouzid, N., ,, & Ahmed, S, B, (2018), Gastric cancer in young patients under the age of 45 years old: a comparative study with older patients, *Annals of Oncology*, 29, v22,
- 48, An, J., Ma, X., Zhang, C., Zhou, W., Wang, C., Miao, W., ,, & Xu, Z, (2022), Comparison of incidence and prognosis between young and old gastric cancer patient in North-Western China: A retrospective cohort study, *Medicine*, 101(42), e31255,
- 49, Ramos, M, F, K, P., Pereira, M, A., Sagae, V, M, T., Mester, M., Morrell, A, L, G., Dias, A, R., ,, & Cecconello, I, (2019), Gastric cancer in young adults: a worse prognosis group?, *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*, 46,
- 50, [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Stomach\\_cancer\\_en.pdf](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/factsheets/Stomach_cancer_en.pdf)
- 51, <https://cancer-inequalities.jrc.ec.europa.eu/data-tool-by-age?>
- 52, Pisanu, A., Podda, M., Cois, A., & Uccheddu, A, (2014), Gastric cancer in the young: is it a different clinical entity? A retrospective cohort study, *Gastroenterology research and practice*, 2014,
- 53, Stojanovic, M, M., Rancic, N, K., Andjelkovic Apostolovic, M, R., Ignjatovic, A, M., & Ilic, M, V, (2021), Trends of stomach cancer in Central Serbia, *Medicina*, 57(7), 665,
- 54, OECD (2023), EU Country Cancer Profile: Greece 2023, EU Country Profiles, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/30b7e1f8-en>,



- 55, Sifaki-Pistolla, D., Chatzea, V, E., Mechili, E, A., Koinis, F., Georgoulas, V., Lionis, C., & Tzanakis, N, (2022), Spatio-Temporal Variation of Lung Cancer in Crete, 1992–2013, Economic or Health Crisis?, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12161,
- 56, Pistolla, G., Prastacos, P., Tzanakis, N., & Philalithis, A, (2012), Clustering of mortality rates in Greece’s prefectures, *Scientific Research and Essays*, 7(45), 3860-3876,
- 57, Deo, S, V, S., Sharma, J., & Kumar, S, (2022), GLOBOCAN 2020 report on global cancer burden: challenges and opportunities for surgical oncologists, *Annals of Surgical Oncology*, 29(11), 6497-6500,
- 58, Dyba, T., Randi, G., Bray, F., Martos, C., Giusti, F., Nicholson, N., , & Bettio, M, (2021), The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers, *European Journal of Cancer*, 157, 308-347.
59. Chen, Y., Liu, L., Wang, X., Wang, J., Yan, Z., Cheng, J., ... & Li, G. (2013). Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 22(8), 1395-1408.
60. Lin, X. J., Wang, C. P., Liu, X. D., Yan, K. K., Li, S., Bao, H. H., ... & Liu, X. (2014). Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology*, 44(9), 783-791.
61. Venerito, M., Link, A., Rokkas, T., & Malfertheiner, P. (2019). Gastric cancer—clinical aspects. *Helicobacter*, 24, e12643.
62. Eom, B. W., Joo, J., Kim, S., Shin, A., Yang, H. R., Park, J., ... & Nam, B. H. (2015). Prediction model for gastric cancer incidence in Korean population. *PLoS one*, 10(7), e0132613.
63. Hirabayashi, M., Inoue, M., Sawada, N., Saito, E., Abe, S. K., Hidaka, A., ... & JPHC Study Group. (2019). Effect of body-mass index on the risk of gastric cancer: a population-based cohort study in a Japanese population. *Cancer epidemiology*, 63, 101622..
64. Fan, J. H., Wang, J. B., Wang, S. M., Abnet, C. C., Qiao, Y. L., & Taylor, P. R. (2017). Body mass index and risk of gastric cancer: A 30-year follow-up study in the Linxian general population trial cohort. *Cancer science*, 108(8), 1667-1672.
65. Jang, J., Lee, S., Ko, K. P., Abe, S. K., Rahman, M. S., Saito, E., ... & Park, S. K. (2022). Association between body mass Index and risk of gastric cancer by anatomic and histologic subtypes in over 500,000 east and southeast Asian cohort participants. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 31(9), 1727-1734.
66. Eusebi, L. H., Telese, A., Marasco, G., Bazzoli, F., & Zagari, R. M. (2020). Gastric cancer prevention strategies: a global perspective. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 35(9), 1495-1502.