

Cancro Gastrico e *Helicobacter pylori*

L. Guida^a, L.G. Cavallaro^b, F. Di Mario^a

^aSezione di Gastroenterologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Parma
^bSezione di Gastroenterologia, Ospedale San Martino, Belluno

Riassunto

Il cancro dello stomaco è una tra le neoplasie più frequenti, rappresentando la quinta causa di morte per cancro, anche se con un trend in diminuzione. L'*Helicobacter pylori* è un agente eziologico responsabile dell'inizio della cascata infiammatoria gastrica che conduce alla formazione di cancro gastrico. Anche se questo cancro è fortemente associato ad altri fattori ambientali, come il sale e i nitrati e alla scarsa assunzione di frutta fresca e vegetali, l'importanza etiologica dell'*H. pylori* è tale che nel 1994 l'IARC lo ha classificato agente cancerogeno di classe I. L'eradicazione del batterio riduce drasticamente il rischio di cancerogenesi *H. pylori* correlata, impedendo la progressione della gastrite cronica verso la metaplasia e alla eventuale displasia. La biopsia gastrica rimane in gold standard per la diagnosi di gastrite, ma molti marker indiretti sono proposti per evitare l'endoscopia o incrementarne l'efficacia diagnostica. Oltre alla ricerca sierologica degli anticorpi anti *H. pylori*, sono utili il dosaggio dei pepsinogeni sierici e della gastrina. L'associazione di questi marcatori permette la stadiazione della gastrite atrofica ed anche la localizzazione delle lesioni atrofiche.

Summary

Gastric Cancer and *Helicobacter pylori*

Gastric cancer is a common cancer, the fifth cause of death from neoplasm, even though the trend is decreasing. *Helicobacter pylori* is an etiologic agent, responsible for the beginning of gastric inflammatory cascade, the first step toward cancer. Although this cancer is strongly associated with other environmental factors, such as salt, nitrite and low assumption of fresh fruit and vegetables, the infection by *Helicobacter pylori* is so important that in 1994 the IARC classified this bacterium as a first class cancerogenic agent. The eradication of *Helicobacter pylori* drastically reduces cancer risk, preventing the progression from chronic gastritis to metaplasia and probable dysplasia.

Gastric biopsy is the gold standard for the gastritis diagnosis, but many indirect markers are proposed to avoid endoscopy or to improve its diagnostic efficacy. Besides serologic testing for antibodies anti *Helicobacter pylori*, could be helpful the measurement of serum pepsinogens and gastrin. The use of multiple tests allows the grading of atrophic gastritis and also the localization of lesions in the stomach.

Il cancro dello stomaco figura ancora oggi tra le neoplasie maligne più frequenti, con più di 800.000 nuovi casi stimati l'anno nel mondo. Tuttavia, i tassi d'incidenza fanno registrare un trend in decisa diminuzione, con variazioni della distribuzione geografica e delle sue localizzazioni topografiche nelle varie regioni del viscerale. I tassi di incidenza più elevati sono a tutt'oggi riscontrabili in Giappone e in altre aree dell'est asiatico, quali la Corea e in alcune regioni della Cina. Ad alto rischio sono inoltre alcuni paesi dell'America

Latina, quali Cile e Costa Rica. Per quanto riguarda l'Europa, i tassi di mortalità e incidenza più elevati si registrano in Ungheria, Finlandia, Austria e Islanda.

Il carcinoma dello stomaco rappresenta la quinta causa di morte per cancro in Occidente, anche se in Europa e negli Stati Uniti la sua incidenza è in calo. In Europa in particolare il tumore allo stomaco rappresenta l'8-9% di tutti i nuovi casi di cancro. Sia l'incidenza sia la mortalità sono due volte maggiori negli uomini rispetto alle donne e i più alti tassi di incidenza si verificano

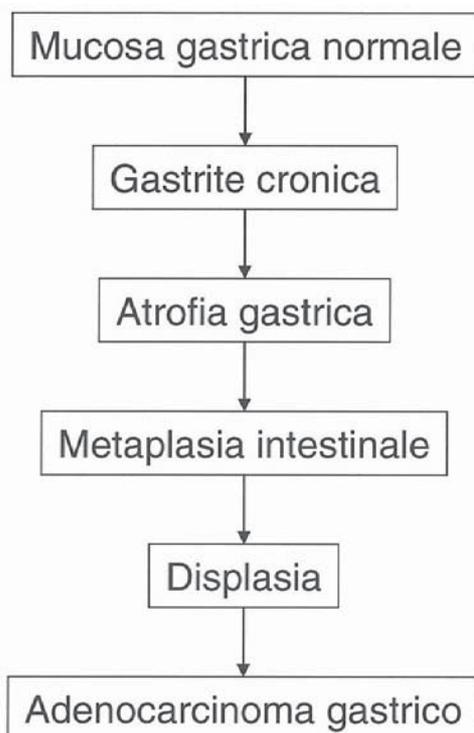


Figura 1. Fasi della cancerogenesi gastrica. La cascata di Correa.

in Portogallo, Italia, Germania e Spagna

La scoperta dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ha permesso di caratterizzare le peculiarità l'agente eziologico responsabile dell'inizio della cascata infiammatoria gastrica che conduce alla formazione di cancro gastrico^{1,2}. È stato infatti dimostrato che lo sviluppo di cancro gastrico si estrinseca in diversi decenni seguendo una precisa sequenza, caratterizzata in primo luogo dall'acquisizione dell'infezione da *H. pylori* e dallo sviluppo di gastrite cronica attiva^{3,4} e in un secondo momento, e solo in uno stretto numero di pazienti, dalla generazione di atrofia ghiandolare e metaplasia intestinale ed infine dalla comparsa di cancro gastrico⁵ (Fig. 1).

È stato inoltre dimostrato che l'infezione da *H. pylori* comporta un aumento del rischio dello sviluppo di lesioni precancerose gastriche, soprattutto quando l'infezione è contratta durante l'infanzia⁶⁻⁹.

Nel 1990 la classificazione definitiva "Sydney System" e successivamente nel 1994 la sua versione aggiornata l' "Updated Sydney System", (USS) hanno permesso di descrivere e quantificare la popolazione di cellule caratterizzanti l'infiltrato infiammatorio gastrico, le lesioni elementari e le alterazioni epiteliali ivi presenti. La USS valuta inoltre la distribuzione topografica delle lesioni nei differenti compartimenti dello stomaco, e raccomanda l'esecuzione di biopsie multiple in diverse sedi dello stomaco. Secondo tali linee guida sono necessari cinque prelievi in sedi precise:

1) grande e piccola curvatura della porzione distale

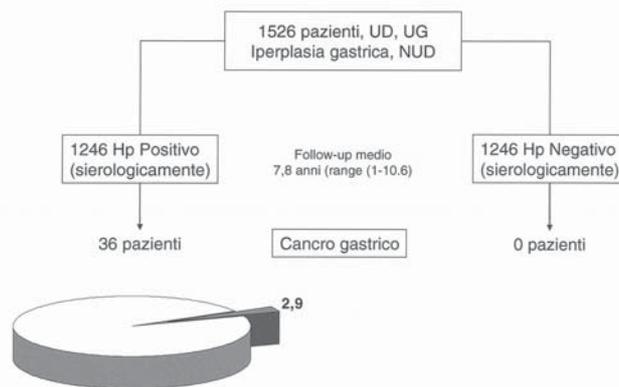


Figura 2. Rapporto tra infezione da *H. pylori* e sviluppo di Cancro gastrico in un follow-up di circa 8 anni. (UD: ulcera duodenale; UG: Ulcera gastrica; NUD: non ulcera duodenale)²⁶.

- dell'antro muco-secerente;
- 2) grande e piccola curvatura del tratto prossimale del corpo (mucosa ossintica);
- 3) piccola curvatura a livello dell'incisura angolare confine tra mucosa ossintica e mucosa antrale.

Il sistema prevede, infine, la valutazione semiquantitativa (mediante uno *score* compreso tra 0 e 3, assente, lieve, moderato e grave), dei seguenti parametri: densità dell'*H. Pylori*, grado di infiammazione cronica (dell'infiltrato linfomonocitario), attività (infiltrato di neutrofili), grado di atrofia e di metaplasia intestinale^{10,11}.

A questo proposito nel 1994 l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha pubblicato una monografia in cui l'*H. pylori* veniva classificato come agente cancerogeno di classe I nell'uomo¹², non dimenticando che lo stesso batterio è anche causa di altre malattie gastriche, come l'ulcera peptica e il linfoma gastrico¹³⁻¹⁵.

Nel 2005 un gruppo di gastroenterologi e patologi si sono riuniti allo scopo di rivalutare criticamente l'USS e in particolare considerare la possibilità di estrapolare e consegnare al clinico informazioni di carattere prognostico: il cosiddetto "Staging System". Tale proposta associa l'entità dell'atrofia all'antro con quella del corpo-fondo utilizzando lo score dell'USS, così da permettere una immediata percezione dell'estensione della malattia gastrica e di conseguenza del rischio di cancro gastrico¹⁶.

Per dimostrare tale associazione, studi precedenti hanno utilizzato principalmente campioni istologici di pezzi operatori appartenenti a pazienti con cancro gastrico avanzato, sottoposti a gastrectomia totale. Tuttavia, i risultati non sono stati sempre coerenti; si sono infatti riscontrati sierologicamente e istologicamente percentuali di positività all'*H. pylori* elevate sia nei pazienti in fase precoce della neoplasia che in pazienti con cancro gastrico avanzato^{17,18}.

Studi epidemiologici hanno dimostrato che il rischio di cancro gastrico è fortemente associato a fattori ambientali, come il sale e i nitrati e alla scarsa assunzione di

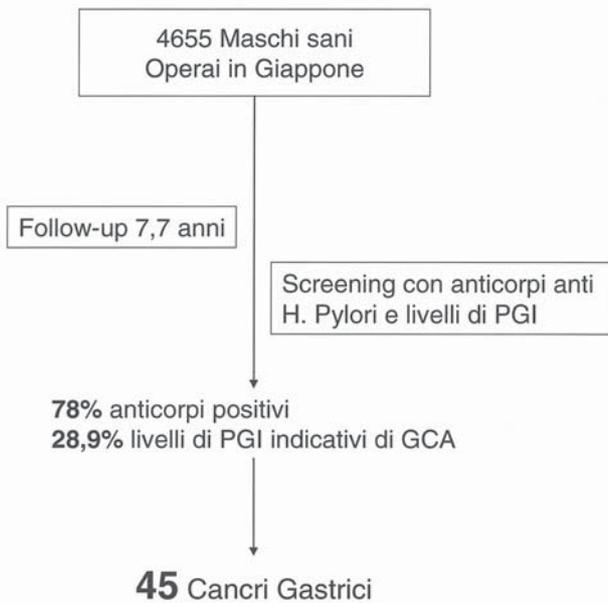


Figura 3. Studio Hoata et al 2004 pubblicato su *Int J Cancer* sul rapporto cancro gastrico e gastrite cronica atrofica. (PGI: pepsinogeni di gruppo I; GCA: gastrite cronica atrofica)

frutta fresca e vegetali^{19,20-24}.

Alcuni studi prospettici hanno esaminato il rapporto esistente tra Gastrite Cronica Atrofica (GCA) e sviluppo del cancro gastrico^{25,26} (Fig. 2). I risultati però di tali studi si sono dimostrati in conflitto.

Per tale motivo Hoata et al. nel 2004 hanno valutato il rischio di cancro gastrico in una coorte di 4655 soggetti maschi sani e asintomatici per un tempo medio periodo di 7,7 anni²⁷ (Fig. 3).

Durante tale follow-up, sono stati riscontrati ben 45 tumori dello stomaco con un tasso di incidenza di 126/100.000 anni/persona. I dati dimostrano chiaramente come sia abbastanza raro che si sviluppi una neoplasia gastrica in pazienti liberi dall'infezione *H. Pylori*, indipendentemente dal tipo istopatologico.

Inoltre, la progressione della GCA aumenta drammaticamente il rischio di cancro, specie quello di tipo intestinale. È implicito quindi che l'eradicazione del batterio tenda a ridurre drasticamente il rischio di cancerogenesi *H. pylori* correlata, impedendo la progressione del GCA alla fase finale della infezione, ossia alla metaplasia e alla eventuale displasia.

Per quanto concerne l'eradicazione dell'infezione, un recentemente studio retrospettivo Giapponese ha confermato la presenza di un miglioramento della atrofia gastrica dopo l'eradicazione dell'*H. pylori* confrontando una coorte di 87 pazienti eradicati con un gruppo di controllo durante un follow-up di 2 anni²⁸, mostrando come si fosse verificato un'interessante diminuzione dell'atrofia nel corpo dello stomaco nei soggetti liberi dall'*H. pylori* e suggerendo che l'inversione del atrofia del corpo potrebbe raggiungersi proprio dopo

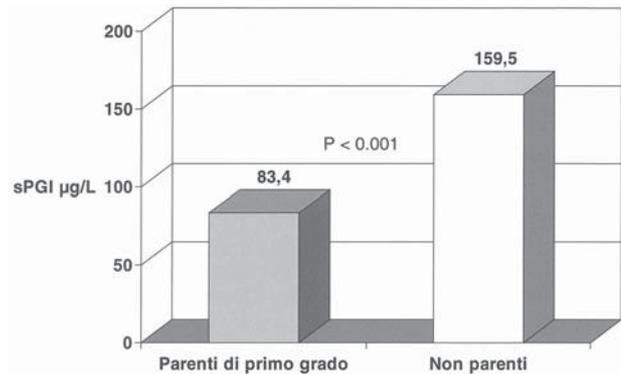


Figura 4: Livelli di PGI nei parenti di primo gradi di pazienti con cancro gastrico affetti da infezione da *H. Pylori*: Studio Caso-controllo⁴².

questo lasso di tempo. Risultati simili sono segnalati anche da Sung in un grande studio di coorte che contemplava l'osservazione di pazienti eradicati da 1 anno²⁹.

Una meta-analisi, composta da 25 studi, è stata completata su questo argomento da Hojo Et al. che Nel 2002³⁰, si è concentrato sulle modifiche istologiche che si verificano dopo eradicazione dell'*H. Pylori*. In 11 di questi 25 studi, si è valutato un miglioramento significativo dell'atrofia della mucosa gastrica, mentre in 13 non segnalava nessun cambiamento o addirittura un peggioramento delle lesioni atrofiche. Tuttavia, occorre notare che solo 3 studi su 25 valutavano un periodo di follow-up di più di 12 mesi post-*H Pylori* eradicazione, e solo in uno si è ottenuto un periodo di osservazione superiore a 2 anni. Tale periodo è stato proposto come cut-off necessario per documentare i reali cambiamenti dell'atrofia gastrica dopo eradicazione dell'*H Pylori*²⁸.

Negli ultimi due decenni, la valutazione dei livelli sierici del pepsinogeno di gruppo I (PGI) è stata proposta come una sorta di "biopsia sierologica gastrica"³¹ e molti hanno investigato sulla reale utilità clinica di tale valore nello screening dei pazienti con GCA e nelle popolazioni ad alto rischio neoplastico³²⁻³⁴.

Nonostante ciò attualmente il *gold standard* per la diagnosi di gastrite è rappresentato dall'esame istologico in sede di endoscopia digestiva delle prime vie digestive. Tuttavia tale metodica può presentare dei limiti: 1) la variabilità inter-operatore nell'interpretazione del parametro isto-patologico; 2) la valutazione di prelievi biotici eseguiti *at random*, non necessariamente specchio fedele dell'intera mucosa; 3) l'assenza di informazione circa lo stato funzionale della mucosa e della dinamicità del processo infiammatorio³⁵⁻⁴¹.

In questo scenario si inserisce l'utilizzo di marcatori indiretti, in grado di fornire notizie relative allo status morfologico ma anche funzionale dello stomaco ed in particolare il Gastro Panel[®] che consiste nell'analisi ed interpretazione contemporanea di un "pannello" di quattro parametri sierologici: i pepsinogeni sierici, la

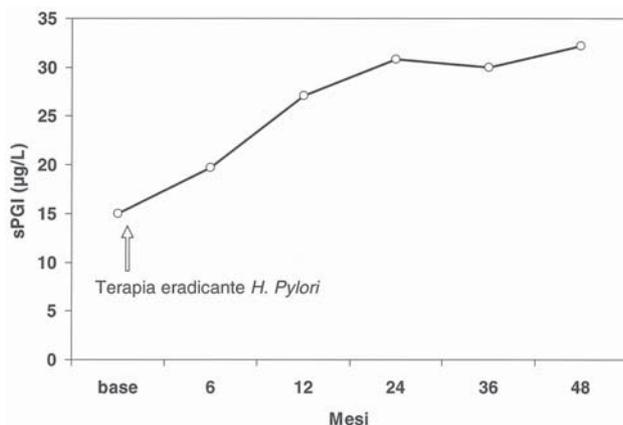


Figura 5. Ripresa della funzione gastrica dopo eradicazione dell'*H. Pylori*, in 23 pazienti con GCA del corpo con sPGI < 25 µg/L⁴⁴.

gastrina-17 e gli anticorpi anti *H. pylori*⁴² (Fig. 4).

Negli ultimi anni il dosaggio dei pepsinogeni sierici (PGI e PGII), della gastrina (G-17) e degli IgG anti *H. pylori* si è fatta strada come nuovo metodo di indagine non invasivo in molti paesi inclusa Europa e Giappone¹⁴.

È in linea generale accettato che la concentrazione di pepsinogeno sia correlata alla condizione della mucosa gastrica con particolare relazione con la gastrite atrofica e considerato che tale condizione nella sequenza istopatologica può tramutarsi in cancro gastrico, l'uso di questa "biopsia sierica" potrebbe essere un buon mezzo di screening per l'insorgenza della neoplasia stessa¹⁵.

Un nostro recente studio ha evidenziato che i parenti dei pazienti con cancro gastrico sono a rischio aumentato di sviluppare questa malattia in quanto hanno livelli di PGI inferiori se confrontati ai casi-controllo privi di tale familiarità e questo sembra essere dovuto alla loro predisposizione per lesioni atrofiche gastriche.

Recentemente Kuipers ha sottolineato che il pepsinogeno sierico è in grado di diagnosticare la GCA con alta specificità ma bassa sensibilità e considerando che gli anticorpi anti *H. pylori* possono diagnosticare la GCA con alta sensibilità, ma bassa specificità, la combinazione dei due test potrebbe fornire informazioni cliniche molto più utili dei due test singoli⁴³.

Un recente studio prospettico⁴⁴ ha valutato i livelli di PGI in 23 pazienti con gastrite atrofica del corpo confermata all'istologia prima e dopo eradicazione dell'*H. pylori* (Fig. 5). Tale gruppo è stato ripetutamente valutato per 4 anni, per identificare se i livelli PGI riflettevano veramente il miglioramento dell'atrofia gastrica. Alla fine di questo periodo di osservazione si è registrato un significativo miglioramento delle valori PGI in confronto ai valori basali di pre-eradicazione. Questi risultati suggeriscono un parziale recupero della funzione delle mucose del corpo gastrico dopo lesioni

atrofiche, in seguito all'eradicazione dell'*H. Pylori*, già in una fase molto precoce (6 mesi), seguita da un continuo aumento dei livelli di PGI per tutti i 4 anni di sorveglianza. Degno di nota è il fatto che la maggior parte dei pazienti (87,5%), dopo i 4 anni, mostravano livelli PGI > 25 µg/L, valore soglia per discriminare una gastrite atrofica da una non atrofica.

Questi lavori sottolineano l'importanza dell'eradicazione dell'*H. pylori* nei soggetti con lesioni gastriche atrofiche del corpo, anche alla luce del concetto di "punto di non ritorno" palesato dalla scala di Correa.

È noto però che la maggior parte delle neoplasie gastriche si verificano nell'antro; perciò, utilizzando in combinazione con il PGI un altro marcatore sierico, come il Pepsinogeno II (sPGII), che è secreto sia nel Corpo che nell'antro, si potrebbe fornire una sorta di "marker topografico" per i danni allo stomaco, individuando così i pazienti a più alto rischio di neoplasia gastrica.

Bibliografia

- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554-60.
- Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Chronic gastritis: dynamic and clinical aspects. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1985; 109:69-76.
- Rozen P. Cancer of the gastrointestinal tract: early detection or early prevention? *Eur J Cancer Prev* 2004; 13:71-5.
- Israel DA, Peek RM. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1271-90.
- Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302:1302-5.
- Camargo MC, Yopez MC, Ceron C, Guerrero N, Bravo LE, Correa P, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: Comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. *Helicobacter* 2004; 9:262-70.
- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004; 157:301-10.
- Kokkola A, Sipponen P, Pautelin H, Härkönen M, Kosunen TU, Haapiainen R, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 515-20.
- Prince AB. The Sydney System: histological division. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6:209-22.
- Genta RM, Dixon MF. The Sydney System revisited. The Houston International Gastritis Workshop. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1039-41.
- Testino G. Gastric preneoplastic changes. *Recenti Prog Med* 2004; 95:239-44.
- Shiga T, Nishizawa M, Hayashi G. Comparison between the serum pepsinogen test method and the conventional photofluorography. A randomized controlled study. In: Miki K, eds. *Pepsinogen Test method*. Tokyo: Igakushoin; 1998. p. 56-62.

14. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006; 9:245-53.
15. Sipponen P, Ranta P, Helske T, Kääriäinen I, Mäki T, Linnala A, et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:785-91.
16. Rugge M, Robert M, Genta MD. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005; 36: 228-33.
17. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Surg Pathol* 2000; 95: 1431-8.
18. Caruso ML, Fucci L. Histological identification of *Helicobacter pylori* in early and advanced gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:601-2.
19. Correa P. The epidemiology of gastric cancer. *World J Surg* 1991; 15:228-34.
20. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:32-41.
21. Hill MJ. Salt and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7:173-5.
22. Sandor J, Kiss I, Farkas O, Ember I. Association between gastric cancer mortality and nitrate content of drinking water: ecological study on small area inequalities. *Eur J Epidemiol* 2001; 17:443-7.
23. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002; 123:985-91.
24. Terry P, Nyren O, Yuen J. Protective effect of fruits and vegetables on stomach cancer in a cohort of Swedish twins. *Int J Cancer* 1998; 76:35-7.
25. Inoue M, Tajima K, Matsuura A, Suzuki T, Nakamura T, Ohashi K, et al. Severity of chronic atrophic gastritis and subsequent gastric cancer occurrence: a 10-year prospective cohort study in Japan. *Cancer Lett* 2000; 161:105-12.
26. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
27. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, Mugitani K, Iwane M, Nakamura H, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *H. pylori* infection increase risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004; 109:138-43.
28. Yamada T, Miwa H, Fujino T, Hirai S, Yokoyama T, Sato N. Improvement of gastric atrophy after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36:405-10.
29. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119:7-14.
30. Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, Ohkura R, Kurusawa A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:1923-32.
31. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter IJ. Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II, and gastric mucosal histology. A study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology* 1982; 83:204-9.
32. Sanduleanu S, Bruine AD, Biemond I, Stridsberg M, Jonkers D, Lundqvist G, et al. Ratio between serum IL-8 and pepsinogen A/C: a marker for atrophic body gastritis. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:147-54.
33. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, Kääriäinen I, Rasmussen M, Tunturi-Hihnalala H, et al. Nonendoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:885-91.
34. Miki K, Moita M, Sasajima M, Hoshina R, Kanda E, Urita Y. Usefulness of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:735-9.
35. Genta RM. Review article: gastric atrophy and atrophic gastritis-nebulous concepts in search of a definition. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:17-23.
36. Andrew A, Wyatt JI, Dixon MF. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. *Histopathology* 1994; 25:317-22.
37. el-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT, Malaty H, Karttunen TJ, Graham DP, et al. Interobserver variation in the istopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum Pathol* 1996; 27:35-41.
38. Chen XY, van der Hulst RW, Bruno MJ, van der Ende A, Xiao SD, Tytgat GN, et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J Clin Pathol* 1999; 52:612-5.
39. Offerhaus GJ, Price AB, Haot J, ten Kate FJ, Sipponen P, Fiocca R, et al. Observer agreement on the grading of gastric atrophy. *Histopathology* 1999; 34:320-5.
40. Naito Y, Masanori I, Watanabe T, Suzuki I. Biomarker in patients with gastric inflammation: A systemic review. *Digestion* 2005; 72:164-80.
41. Hansen CP, Stadil F, Rehfeld JF. Metabolism and influence of gastrin-52 on gastric acid secretion in humans. *Am J Physiol* 1995; 269:G600.
42. Di Mario F, Moussa AM, Caruana P, Merli R, Cavallaro LG, Cavestro GM, et al. Serological biopsy in first-degree relatives of patients with gastric cancer affected by *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:1223-7.
43. Kuipers Ernst J. In through the out door: serology for atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15:877-9.
44. Di Mario F, Moussa AM, Dal Bò N, Caruana P, Pilotto A, Cavallaro LG, et al. Recovery of gastric function after *Helicobacter pylori* eradication in subjects with body atrophic gastritis: prospective 4-year study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:1661-6.