

LA GESTIONE DELLE CONDIZIONI E LESIONI PRECANCEROSE DELLO STOMACO

Rocco Maurizio Zagari¹, Massimo Rugge²
con la collaborazione di Marta Milazzo¹ e Marco Pizzi²

¹U.O. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università di Bologna
²U.O.C. Anatomia Patologica, Università degli Studi di Padova

Revisione a cura di Fabio Farinati
Università di Padova

QUALI SONO LE CONDIZIONI E LE LESIONI PRECANCEROSE DELLO STOMACO?

La maggior parte degli adenocarcinomi dello stomaco è di tipo intestinale e si sviluppa attraverso una cascata di condizioni e lesioni precancerose che sono la gastrite atrofica, la metaplasia intestinale e la displasia (Cascata di Correa). Una gestione appropriata dei pazienti con condizioni e lesioni precancerose è fondamentale per ridurre l'incidenza e la mortalità per cancro gastrico, e potrebbe essere costo-efficace.

Ancora oggi manca una gestione standardizzata di questi pazienti per cui si assiste ad una larga eterogeneità di comportamento nella pratica clinica.

Recentemente la Società Europea di Endoscopia Digestiva (ESGE), il Gruppo Europeo per lo Studio dell'*Helicobacter pylori* (EHSG) e la Società Europea di Istopatologia (ESP) hanno sviluppato le prime Linee Guida (Management of precancerous conditions and lesions in the stomach-MAPS), per la gestione dei pazienti con condizioni e lesioni precancerose gastriche.

Queste linee guida basate sulle attuali evidenze scientifiche ci forniscono importanti raccomandazioni per la diagnosi, il trattamento e la sorveglianza di tali pazienti (1).

Condizioni precancerose

Le condizioni precancerose dello stomaco sono condizioni cliniche associate a un aumentato rischio di carcinoma gastrico.

La gastrite cronica atrofica è la più frequente condizione precancerosa dello stomaco. Secondo Basil Morson altre condizioni precancerose sono l'ulcera gastrica, la malattia di Menetrier e i polipi adenomatosi gastrici.

La gastrite atrofica e la metaplasia intestinale si associano ad un aumentato rischio di sviluppare il cancro gastrico in quanto costituiscono le "condizioni" in cui si sviluppa la displasia che è la vera lesione precancerosa gastrica (1).

La gastrite cronica atrofica è il risultato di un'inflammatione cronica della mucosa gastrica, cioè di una gastrite cronica con un infiltrato infiammatorio di linfociti, plasmacellule e spesso neutrofili nella lamina propria.

L'entità e la durata dell'inflammatione sono responsabili dello sviluppo di una gastrite cronica atrofica che è definita dalla perdita di "ghiandole gastriche appropriate".

Le ghiandole gastriche possono essere sostituite da tessuto fibroso, ed in questo caso si parla di gastrite atrofica non metaplasica, e/o da ghiandole più frequentemente di tipo intestinale che indicano la presenza di una gastrite atrofica metaplasica (1).

La metaplasia intestinale (MI) è per definizione un fenomeno

di tipo di atrofia. La MI può essere di tipo "completo" (tipo "piccolo intestino" o tipo 1), caratterizzato dalla presenza di cellule assorbenti, o di tipo "incompleto" (tipo "grosso intestino" o tipo 2/3) con cellule non assorbenti.

La intensità della gastrite e il grado di atrofia mucosa possono essere distinti in 3 livelli:

- ▶ lieve
- ▶ moderata
- ▶ severa

e tre possibili sedi di localizzazione:

- ▶ antro
- ▶ corpo
- ▶ entrambi le sedi (pangastrite) (2).

Lesioni precancerose

Vengono definite lesioni precancerose le alterazioni istologiche nel cui contesto si sviluppa il cancro gastrico. La displasia gastrica è la vera e propria *lesione precancerosa* dello stomaco in quanto rappresenta il penultimo stadio della carcinogenesi gastrica, cioè la lesione su cui si svilupperà il cancro gastrico (1).

La displasia è istologicamente un epitelio neoplastico limitato al di sopra della membrana basale senza evidenza di invasione mucosale, con atipie cellulari ed architetturali di diverso grado e severità.

Secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la displasia può anche essere definita come "Neoplasia Intra-Epiteliale" (Intra-Epithelial Neoplasia - IEN) e deve essere distinta dal carcinoma intramucoso che è invece una neoplasia invasiva che invade la lamina propria (3).

Si distinguono due tipi di displasia, la displasia di basso grado e la displasia di alto grado, quest'ultima caratterizzata dalla presenza di più severe alterazioni cellulari ed architetturali.

L'OMS raccomanda di usare la definizione di lesione *indefinita per displasia/neoplasia intra-epiteliale* quando non è possibile porre una diagnosi certa di displasia, poiché vi è il dubbio che la lesione possa essere di natura rigenerativa (=non neoplastica).

La diagnosi di lesione indefinita per displasia non corrisponde quindi ad una specifica entità biologica, ma rappresenta piuttosto una "etichetta diagnostica provvisoria" in attesa di controlli endoscopici-biopsici successivi.

QUALI SONO LE PRINCIPALI CAUSE DELLE CONDIZIONI PRECANCEROSE?

L'infezione da *Helicobacter (H.) pylori* è la principale causa di gastrite atrofica e metaplasia intestinale.

Questo batterio è stato classificato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) come agente carcinogeno di Classe I (4).

L'infezione da *H. pylori*, che causa in genere una gastrite cronica, in un sottogruppo di soggetti geneticamente suscettibili e in presenza di ceppi più virulenti Cag A+, può portare ad una gastrite atrofica che può rimanere limitata all'antra ma che si può estendere in maniera multifocale anche al corpo-fondo dello stomaco determinando una pangastrite atrofica. È stato riportato che i soggetti portatori del genotipo IL1-RN*22 hanno un aumentato rischio di sviluppare gastrite atrofica e metaplasia intestinale se infettati dall'*H. pylori*. Questo genotipo si assocerebbe a più alti livelli di Interleuchina 1-Beta, una citochina con grande attività pro-infiammatoria (5).

Altri fattori di rischio di gastrite atrofica e metaplasia intestinale sono l'età avanzata (> 45-50 anni) e una storia familiare di I grado per cancro gastrico (6,7).

Un largo studio epidemiologico olandese ha riportato che la gastrite atrofica e la metaplasia intestinale sono più frequenti nei soggetti con più di 40-50 anni e che la loro prevalenza aumenta con l'età in entrambi i sessi (6). Una recente metanalisi ha dimostrato che i soggetti con familiarità di I grado per cancro dello stomaco hanno un rischio almeno doppio di essere portatori di gastrite atrofica e/o metaplasia intestinale (7).

Infine non bisogna dimenticare l'autoimmunità, cioè la produzione di anticorpi anti-cellule parietali gastriche, che causa una forma meno frequente di gastrite atrofica che è la gastrite atrofica autoimmune limitata al corpo dello stomaco. La gastrite atrofica autoimmune è associata in realtà ad un rischio di carcinoma gastrico modestamente aumentato, mentre si associa più di frequente allo sviluppo di tumori neuroendocrini dello stomaco (carcinoide di tipo I°).

QUAL È L'APPROCCIO DIAGNOSTICO OTTIMALE?

Endoscopia

L'endoscopia tradizionale a luce bianca ha una limitata affidabilità diagnostica poiché pur consentendo spesso di evidenziare la presenza di aree di atrofia della mucosa gastrica, non permette di differenziare in maniera accurata la metaplasia intestinale o la displasia dalla mucosa normale. La mazzatura ed irregolarità della mucosa, l'assenza di pliche gastriche e la presenza di vasi visibili nella mucosa gastrica sono predittivi di una gastrite atrofica severa, ma la loro sensibilità è comunque bassa (8).

Tecniche di endoscopia ad alta definizione, come la cromoendoscopia con magnificazione e l'endoscopia con narrow band imaging (NBI), sono risultate essere più accurate nell'identificare la metaplasia intestinale e la displasia (9).

Tuttavia queste tecniche allungano i tempi dell'indagine endoscopica e devono essere effettuate in Centri di Endoscopia con esperienza. Pertanto l'uso della cromoendoscopia con magnificazione e NBI non sono raccomandate nella routine quotidiana, ma vanno riservate a pazienti a più alto rischio di cancro gastrico (1).

Secondo le Linee Guida Europee MAPS al fine di ottimizzare l'identificazione di pazienti con condizioni e lesioni precancerose ogni endoscopia diagnostica del tratto digestivo superiore dovrebbe includere un campionamento biptico della mucosa gastrica (1).

Campionamento biptico

Un appropriato campionamento biptico della mucosa gastrica durante l'endoscopia è fondamentale per la diagnosi e la stadiazione delle condizioni e delle lesioni precancerose dello stomaco. La gastrite atrofica e la metaplasia intestinale sono spesso distribuite "a chiazze" nello stomaco.

L'Updated Sidney System raccomanda un campionamento biptico comprendente 5 biopsie: due biopsie nell'antra, una lungo la grande ed una lungo la piccola curva gastrica, una biopsia in corrispondenza dell'*incisura angularis*, due biopsie nel corpo, una lungo la grande ed una lungo la piccola curva gastrica (2).

Secondo le Linee Guida Europee - MAPS sarebbero sufficienti anche 4 biopsie, 2 nell'antra e 2 nel corpo (1). Le biopsie effettuate nell'antra e nel corpo devono essere inviate al patologo in provette separate. Ulteriori biopsie devono essere effettuate su tutte le lesioni della mucosa gastrica endoscopicamente visibili.

Metodi non invasivi

Diversi test sierologici sono stati sviluppati per la diagnosi non invasiva di gastrite atrofica. Tali test si basano sulla valutazione dei livelli plasmatici della Gastrina 17 (G-17), che è sintetizzata nella mucosa antrale, del Pepsinogeno I (PG-I) che è prodotto dalle ghiandole ossintiche del corpo e del Pepsinogeno II (PG-II), che è prodotto dalla mucosa ossintica e da quella antrale. Valori normali di G-17, PG-I e del rapporto PGI/PGII escludono la presenza di gastrite atrofica.

Bassi livelli sierici di G-17 sarebbero indicativi di gastrite atrofica dell'antra, mentre bassi livelli sierici di PG-I e/o del rapporto PGI/PGII sarebbero indicativi di una gastrite atrofica del corpo (in tal caso vi può essere un aumento dei valori di G-17). Bassi livelli sierici sia di G-17 sia di PG-I e/o del rapporto PGI/PGII indicherebbero la presenza di gastrite atrofica sia dell'antra sia del corpo (pangastrite atrofica) (10). La sensibilità di questi test sierologici sembra raggiungere il 65% e la specificità l'85% (1).

Questi test potrebbero essere utilizzati come test di screening per individuare i soggetti da sottoporre successivamente ad esame endoscopico e biptico.

QUALI PAZIENTI SONO A PIÙ ALTO RISCHIO DI SVILUPPARE UN CANCRO GASTRICO?

Il rischio assoluto di sviluppare un cancro gastrico nei pazienti con gastrite atrofica e metaplasia intestinale è basso. Un largo studio europeo ha riportato un'incidenza annua di cancro dello stomaco dello 0.1% nei pazienti con gastrite atrofica e dello 0.25% in quelli con metaplasia intestinale (6). Il rischio di cancro gastrico correla con l'estensione e la distribuzione topografica della gastrite atrofica e/o della metaplasia intestinale. I soggetti a maggior rischio di cancro gastrico sono quelli con un'estesa gastrite atrofica e/o metaplasia intestinale che interessano sia l'antra sia il corpo dello stomaco (pangastrite atrofica) (1,11).

Basandosi su questo razionale, un gruppo internazionale di Patologi e Gastroenterologi ha proposto un nuovo sistema di refertazione istologica delle gastriti, l'OLGA-System (*Operative Link on Gastritis Assessment*). La stadiazione OLGA individua 5 stadi di gastrite (0-IV). Gli stadi III e IV sono associati ad aumentato rischio di carcinoma (12). La stadiazione OLGA prevede l'assegnazione di uno score di atrofia separatamente per antra e corpo dello stomaco.

La successiva combinazione di tali scores determina lo stadio di malattia.

Recentemente è stato proposto un sistema di stadiazione alternativo all'OLGA, l'OLGIM (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia*), che considera solamente la metaplasia intestinale quale parametro per la stadiazione dell'atrofia gastrica (13). La stadiazione OLGIM sembra essere meno sensibile dell'OLGA nell'identificazione di pazienti a più alto rischio di cancro gastrico. Ciò si deve principalmente alla sotto-stadiazione di alcuni casi di atrofia gastrica.

La metaplasia intestinale di tipo incompleto si associa a un maggior rischio di evoluzione neoplastica. Poiché la MI di tipo incompleto è tanto più frequente quanto più estesa è la metaplasia, nella diagnostica di routine non è raccomandata l'identificazione del sottotipo di metaplasia intestinale (1).

Il rischio di cancro gastrico è certamente maggiore nei pazienti con displasia.

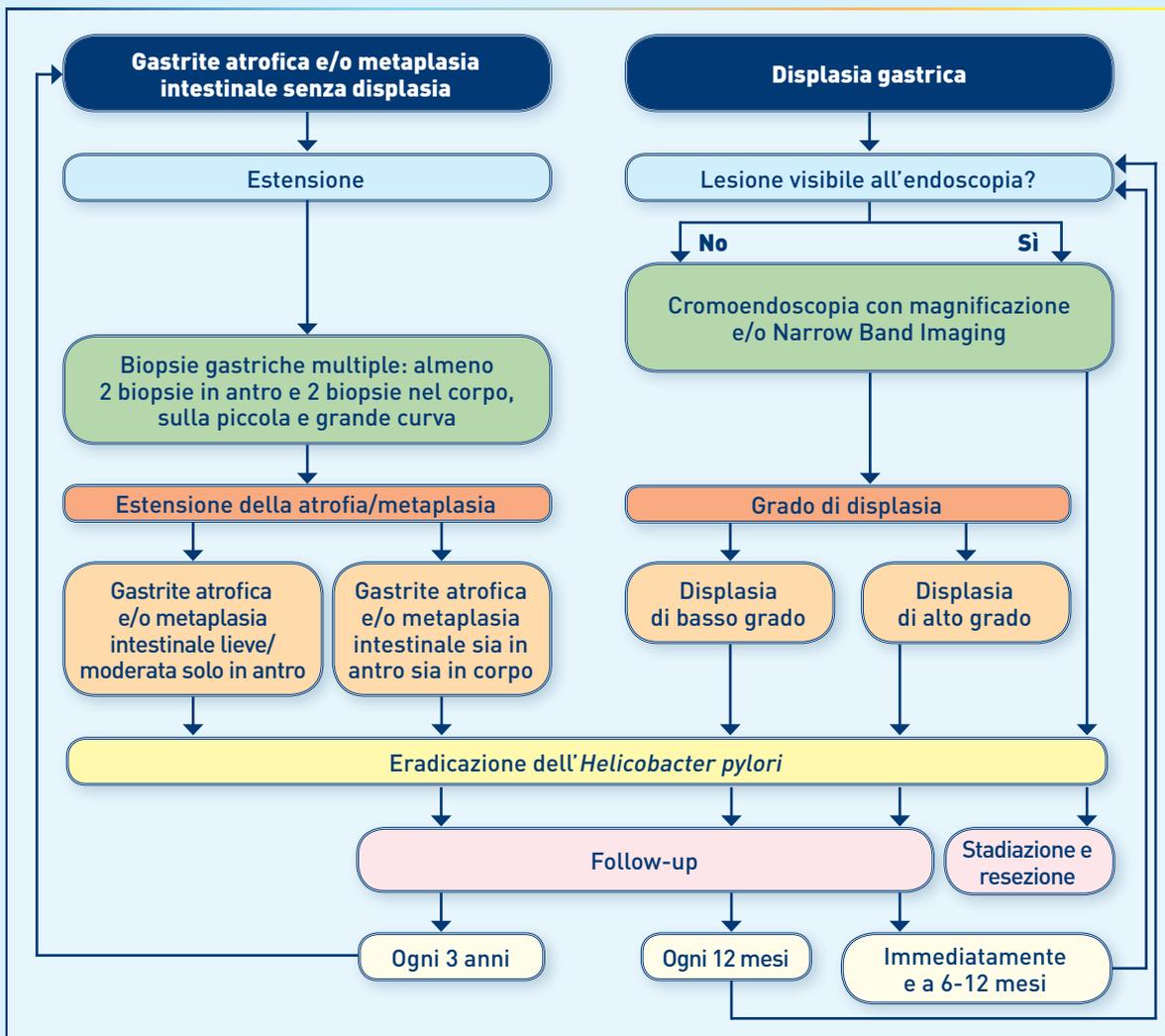
È stata stimata un'incidenza annua di cancro gastrico dello 0.6% nei pazienti con displasia di basso grado e del 6% in quelli con displasia di alto grado (6). In alcuni pazienti la displasia di alto grado coesiste con il carcinoma.

DOVREBBERO QUESTI PAZIENTI RICEVERE UNA TERAPIA MEDICA PER RIDURRE IL RISCHIO DI SVILUPPARE UN CANCRO GASTRICO?

Eradicazione dell'*H. pylori*

Nei pazienti con gastrite atrofica e/o metaplasia intestinale l'unica terapia raccomandata per ridurre il rischio di cancro gastrico è la terapia di eradicazione dell'*H. pylori* (1,4). L'eradicazione dell'*H. pylori* abolisce la risposta infiammatoria e può portare ad una parziale regressione della gastrite atrofica (14). Nei pazienti con metaplasia intestinale l'eradicazione dell'*H. pylori* non sembra associarsi ad una regressione della metaplasia intestinale ma può rallentarne la progressione. Una metanalisi di trial di eradicazione randomizzati e controllati, che ha incluso 6695 pazienti seguiti per un periodo medio di 6 anni, ha riportato che l'eradicazione dell'*H. pylori* riduce di almeno un terzo il rischio di cancro gastrico (rischio relativo 0.65, 95%CI 0.43-0.98) (15). La maggiore parte di questi soggetti aveva una gastrite atrofica o una metaplasia intestinale. Vi sono comunque evidenze che l'eradicazione dell'*H. pylori* sia più efficace nel ridurre l'incidenza del cancro gastrico se effettuata prima dello sviluppo di condizioni precancerose.

Figura 1: gestione del paziente con gastrite atrofica, metaplasia intestinale e displasia gastrica secondo le linee Guida Europee-MAPS (1)



Altre terapie

Secondo le Linee Guida Europee non vi sono evidenze scientifiche sufficienti per raccomandare l'uso degli inibitori selettivi dei COX-2, aspirina e supplementi con vitamine antiossidanti, come la vitamina C ed il beta-carotene, nei pazienti con condizioni o lesioni precancerose allo scopo di ridurre il rischio di cancro gastrico (1).

QUALI PAZIENTI DEVONO ESSERE SOTTOPOSTI A SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA?

Gastrite atrofica e metaplasia intestinale

Complessivamente il rischio di cancro gastrico è troppo basso per giustificare una sorveglianza endoscopica in tutti i pazienti con gastrite atrofica e metaplasia intestinale. Secondo le Linee Guida Europee non vi sono ancora sufficienti evidenze per raccomandare una sorveglianza endoscopica nei pazienti con gastrite atrofica e/o metaplasia intestinale di grado lieve o moderato localizzata solo nell'antro gastrico (1) (**Figura 1**).

Le recenti Linee Guida Europee raccomandano una sorveglianza endoscopica nei pazienti in cui la gastrite atrofica e/o metaplasia intestinale sono estese sia nell'antro sia nel corpo (pangastrite atrofica). Per questi è raccomandato un follow-up endoscopico e biotico ogni 3 anni dopo la diagnosi (1) (**Figura 1**). Non vi sono tuttavia consistenti evidenze scientifiche che la sorveglianza endoscopica dei pazienti con gastrite atrofica e/o metaplasia intestinale sia costo-efficace per la prevenzione secondaria del cancro gastrico. Se utilizzata, la classificazione OLGA impone un follow-up nei pazienti con stadio OLGA III-IV.

Displasia

Nei pazienti con displasia vi è indicazione ad un più stretto follow-up endoscopico effettuato possibilmente mediante cromoendoscopia con magnificazione o NBI per la loro maggiore accuratezza nell'identificare la lesione.

La displasia può essere endoscopicamente visibile come una lesione rilevata o depressa, ma può essere anche piatta e non visibile all'esame endoscopico.

Nei pazienti con displasia di basso grado endoscopicamente visibile vi è indicazione alla resezione endoscopica della lesione mediante mucosectomia, che permetterebbe anche di effettuare una più accurata diagnosi istologica (1) (**Figura 1**). Nei pazienti con displasia di basso grado non endoscopicamente visibile è indicato un follow-up endoscopico e biotico annuale dopo la diagnosi, anche se la costo-efficacia di questo approccio necessita di ulteriori valutazioni (1) (**Figura 1**).

La displasia di alto grado necessita di un più stretto follow-up endoscopico e biotico a 6 e 12 mesi. In caso di conferma diagnostica vi è un elevato rischio di cancro sincro o di sviluppare un cancro in futuro.

In questo caso dovrebbe essere considerata una stadiazione della lesione ed una successiva resezione endoscopica o chirurgica (1) (**Figura 1**).

Corrispondenza

Rocco Maurizio Zagari

U.O. Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva
DIMEC - Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Policlinico S. Orsola-Malpighi
Via Massarenti, 9 - 40138 Bologna
Tel. + 39 051 6364117
Fax + 39 051 6364117
e-mail: roccomaurizio.zagari@unibo.it

Massimo Rugge

U.O.C. di Anatomia Patologica
DIMED - Dipartimento di Medicina
Università degli Studi di Padova
Via A. Gabelli, 61 - 35100 Padova
Tel. + 39 049 8272266
Fax + 39 049 8272277
e-mail: massimo.rugge@unipd.it

BIBLIOGRAFIA

1. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94.
2. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:1161-81.
3. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY. Gastric carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *WHO Classification of tumors of the digestive system*. 4 edn. Lyon: IARC Press; 2010:48-58.
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J et al. European Helicobacter Study Group. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61: 646-64.
5. Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, Durães C et al. Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:762-776.
6. De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, Kuipers EJ. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-952.
7. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1128-33.
8. Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and Helicobacter pylori infection in a general population sample. *Endoscopy* 2003;35:946-950.
9. Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, Akpınar H. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard video-endoscopy for the diagnosis of Helicobacter pylori gastritis in routine clinical practice a prospective study. *Helicobacter* 2009;14:12-21.
10. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:1150-58.
11. Vannella L, Lahner E, Osborn J, Bordi C et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1042-50.
12. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinical-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1104-111.
13. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Farinati F et al. Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment. *World J Gastroenterol* 2011;17:4596-601.
14. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, Abe T et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion* 2012;85:126-30.
15. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L et al. Meta-analysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009;151:121-28.