Gastrite atrofica e condizioni precancerose

La gastrite cronica atrofica è la **più frequente condizione precancerosa dello stomaco**. 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'infiammazione 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'infiammazione sono responsabili dello sviluppo di una gastrite cronica atrofica che è definita dalla perdita di "ghiandole gastriche"

1. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC 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 (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy 2012;44:74-94.

1) Gastrite atrofica **non metaplastica**: le ghiandole gastriche sono sostituite da tessuto fibroso

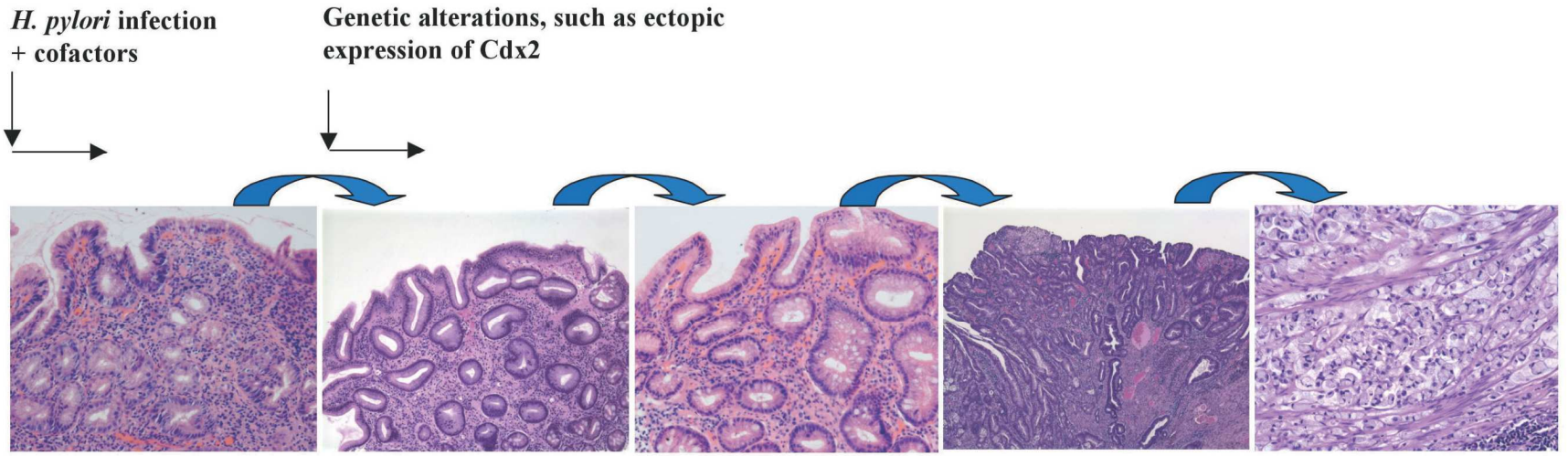
1) Gastrite atrofica **metaplastica:**

- nella mucosa ossintica (acido-secernente) la metaplasia può essere data da ghiandole secernenti mucina di tipo antrale-gastrico (**Metaplasia Pseudopilorica**)
- le ghiandole gastriche sono più frequentemente sostituite da ghiandole di **tipo intestinale**

La **metaplasia intestinale (MI)** è per definizione un fenotipo di atrofia. La MI può essere di tipo:

- **completo** (tipo “piccolo intestino” o tipo 1), caratterizzato dalla presenza di cellule assorbenti
- **incompleto** (tipo “grosso intestino” o tipo 2/3) con cellule non assorbenti

CORREA'S CASCADE



- Increased infection load
- Increased epithelial cell proliferation
- Inflammation
- Atrophy

- Increased genetic changes
- Uncontrolled cell growth
- Decreased cell apoptosis
- Invasion and metastasis
- Mucin switching

Gastrite atrofica: cause

L'atrofia della mucosa gastrica rappresenta l'evento finale di un danno cronico, generato da fattori patogeni quali:

- infezione da Helicobacter Pylori
- alcol e fumo
- **età** (prevalenza maggiore negli individui di età > 70 anni)
- **pregressa gastroresezione parziale** (a causa del reflusso di secrezioni biliari nel moncone gastrico residuo)
- **farmaci** (i FANS, spesso utilizzati in terapie di lunga durata, hanno un'effetto lesivo agendo sia direttamente sulla mucosa, alterando la composizione del muco gastrico, sia a livello sistemico, determinando una diminuzione delle prostaglandine, riducendone così l'azione protettiva nei confronti della mucosa gastrica)
- alterazioni infiammatorie croniche su base **autoimmunitaria**, a seguito dell'aggressione da parte di autoanticorpi diretti contro le cellule ghiandolari gastriche (in alcune famiglie tali forme autoimmunitarie sembrano essere trasmesse per via ereditaria, autosomica dominante)

Gastrite atrofica: tipologie

Esistono due distinte tipologie, istologiche e topografiche, di gastrite atrofica:

- gastrite atrofica **HP-correlata** (denominata anche **gastrite cronica atrofica di tipo B**, di gran lunga la più comune causa di gastrite cronica atrofica) è solitamente un **processo multifocale** che coinvolge sia l'antro che la mucosa ossintica del corpo e del fondo dello stomaco

- gastrite **autoimmune** (denominata anche **gastrite cronica atrofica di tipo A**) è essenzialmente limitata al corpo ed al fondo dello stomaco

Gastrite atrofica: localizzazione

Gastrite atrofica HP-correlata

1) Gastrite predominante nell'antro: è per lo più limitata all'antro gastrico. Gli individui con ulcere peptiche di solito sviluppano questo modello di gastrite; è più frequentemente osservata nei paesi occidentali.

2) Gastrite atrofica multifocale (MAG) o Pangastrite: vengono coinvolti corpo, fundus ed antro dello stomaco, con progressivo sviluppo di atrofia e sostituzione parziale delle ghiandole gastriche con epitelio di tipo intestinale (MI, Metaplasia Intestinale). Gli individui che svilupperanno un carcinoma gastrico e/o ulcera gastrica, di solito, risultano essere stati affetti da questo tipo di gastrite, osservata più spesso nei paesi in via di sviluppo ed in Asia.

Gastrite Cronica Atrofica Autoimmune (GCAA)

Si tratta di una gastrite cronica atrofica limitata al corpo-fondo, con marcata e diffusa atrofia, sia delle cellule parietali (ossintiche, produttrici di acido gastrico) che delle cellule principali (zimogene, produttrici di sostanze enzimatiche come il pepsinogeno).

Gastrite atrofica: diagnosi

La diagnosi di gastrite atrofica può essere definita solo istologicamente

-Oggi si ritiene doverosa la standardizzazione del campionamento bioptico che, come raccomandato nel **Sistema di Sydney**, deve essere di **almeno 5 biopsie rappresentative di antro (2), angulus (1) e corpo (2)**

In questo contesto, un gruppo internazionale di patologi e gastroenterologi (**O.L.G.A.** = Link Operativo per la valutazione della gastrite) ha proposto un sistema per la stadiazione della gastrite atrofica chiamato OLGA Staging System, che pone il fenotipo istologico di gastrite su una **scala di rischio** (di cancro gastrico) progressivamente crescente

-La diminuita secrezione di pepsinogeno (**bassi livelli di Pepsinogeno I correlano con atrofia del fondo**) ed il **rapporto fra pepsinogeno I e pepsinogeno II (< 3 nell'atrofia della mucosa del corpo gastrico)**, possono essere utilizzati (**Gastropanel**) per valutare/sospettare una atrofia gastrica

-Per la **gastrite autoimmune: dosaggio di Ab anti cell. parietali gastriche e anti Fattore Intrinseco + screening per anemia perniciosa**

Gastrite atrofica: 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

Displasia = "Neoplasia Intra-Epiteliale" (NIN o IEN)

≠

Carcinoma intramucoso: neoplasia invasiva che invade la lamina propria

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

<u>Rischio di progressione</u> correlato al grado di displasia:

Displasia di basso grado:

progressione a carcinoma: 0-10% a 4 anni

Displasia di alto grado:

progressione a carcinoma: >20% a 1 anno, 60-85% a 4 anni

NB: possibile presenza di carcinoma sincrono (fino al 30% dei casi)

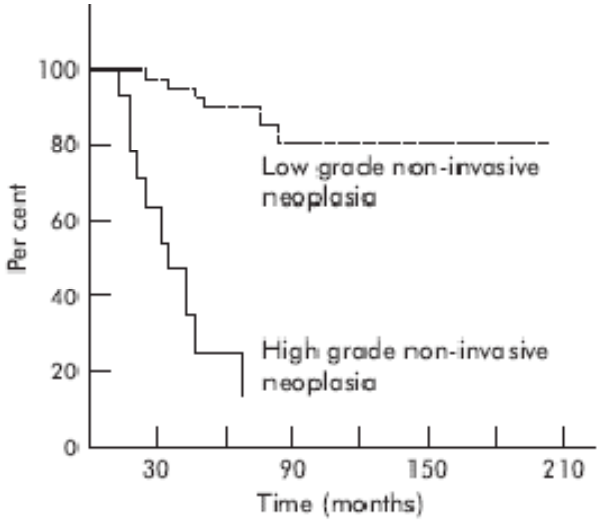


Table 2 Clinicopathological outcome of non-invasive neoplasia

	Final diagnosis				
	Non-invasive neoplasia				
Initial diagnosis	Absent	Low grade	High grade	Invasive cancer	Total
Indefinite for non-invasive neoplasia	8	1	0	0	9
Low grade non-invasive neoplasia	48	28	6	8	90
High grade non-invasive neoplasia	1	0	4	11	16
Suspicious for invasive cancer	0	0	2	1	3

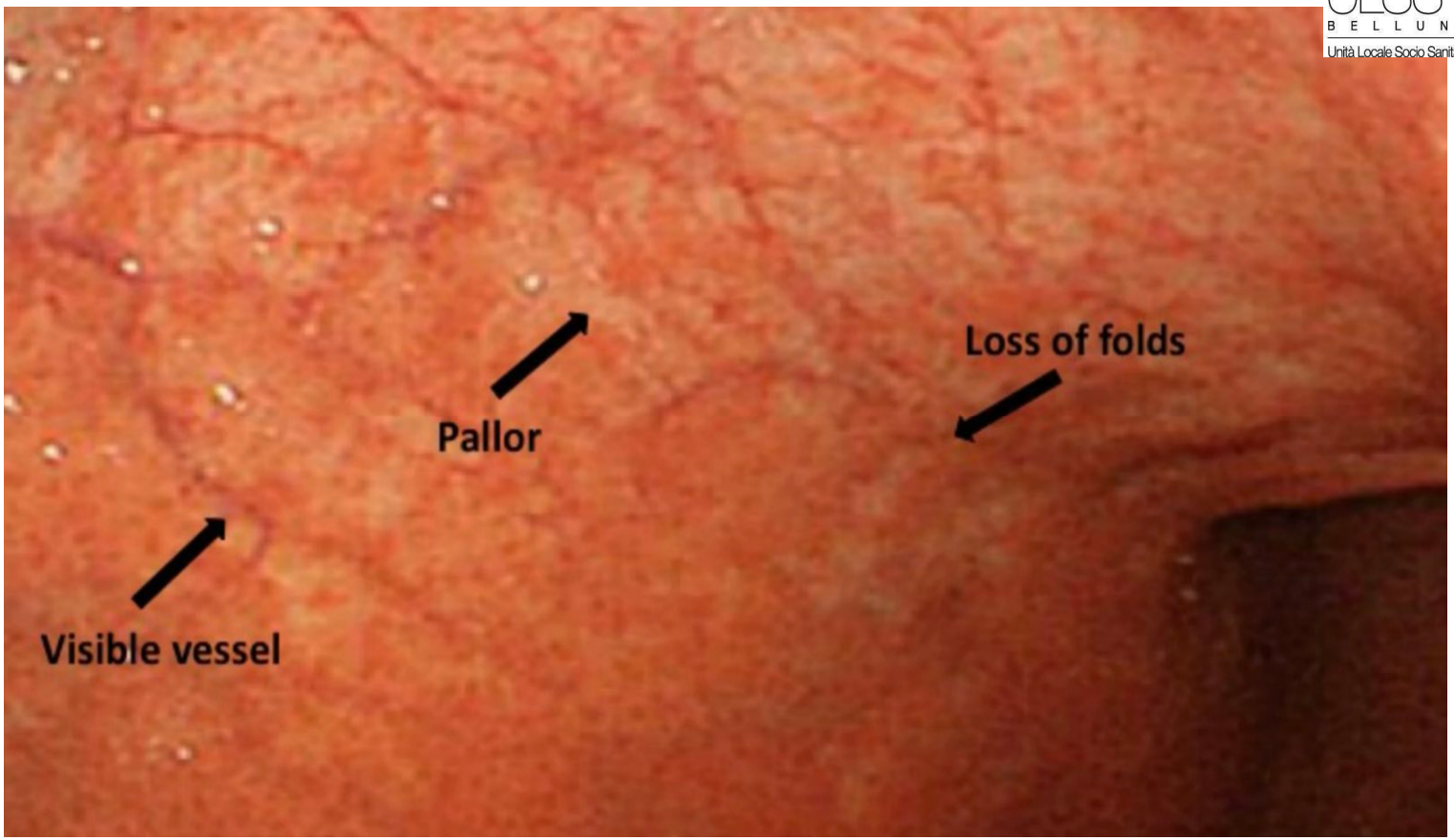
Initial diagnosis: histological diagnosis at enrolment; final diagnosis: diagnosis at end of follow up; absent: no non-invasive neoplasia detected.

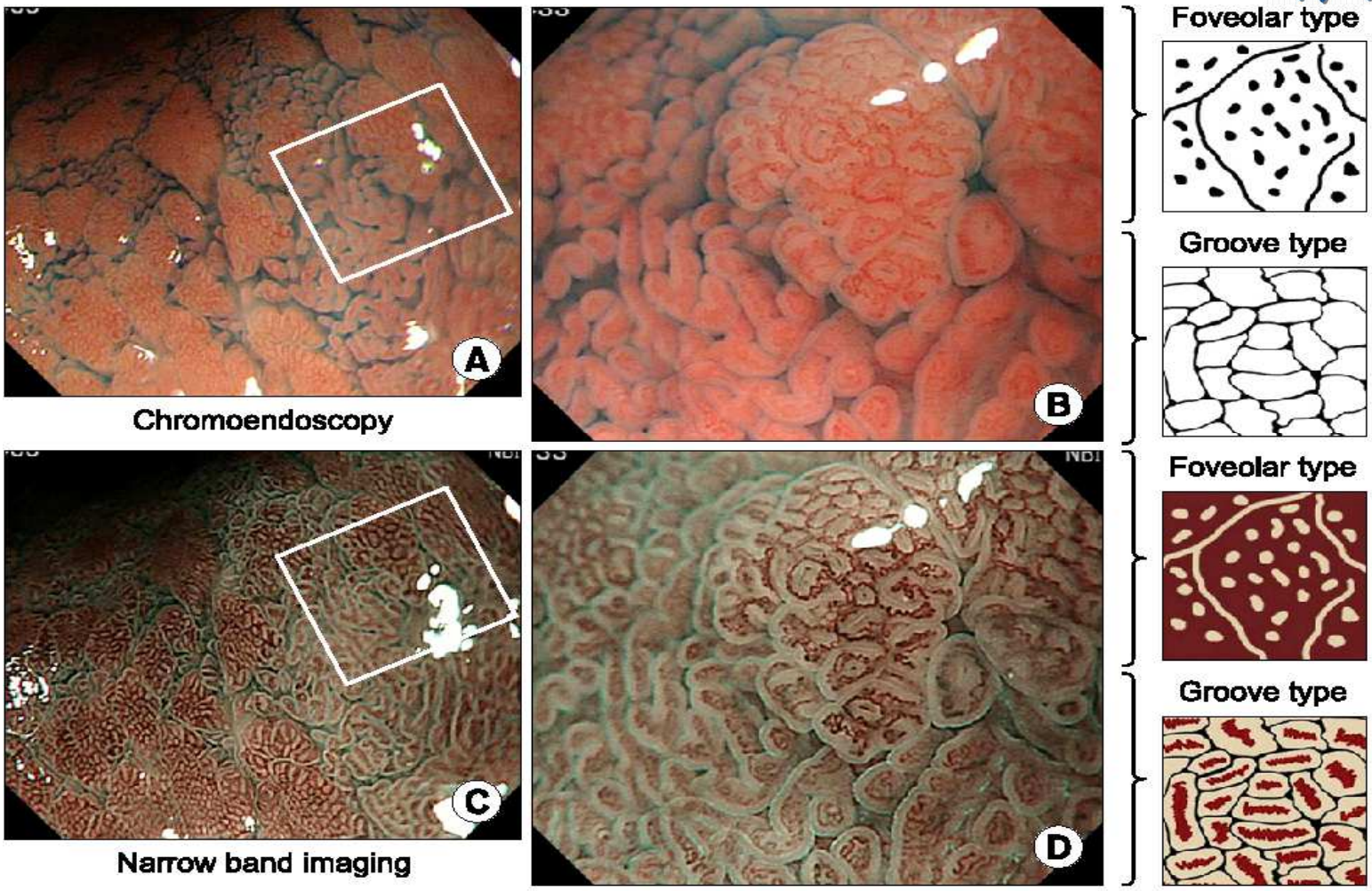
Lesioni precancerose: diagnosi

Endoscopia: l'endoscopia tradizionale a luce bianca ha una limitata affidabilità diagnostica. La marezzatura 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. Tecniche di endoscopia ad alta definizione, come la **cromoendoscopia con magnificazione e l'endoscopia con narrow band imaging (NBI)**, l'**i-Scan** sono risultate essere più accurate nell'identificare la metaplasia intestinale e la displasia[4]. 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]

La cromoendoscopia con coloranti vitali (**indaco di carminio, acido acetico e blu di metilene**) offre un'elevata accuratezza nel riscontrare condizioni o lesioni gastriche pre-neoplastiche tuttavia ha come svantaggio la poca maneggevolezza e l'allungamento del tempo di esecuzione della procedura endoscopica[5]

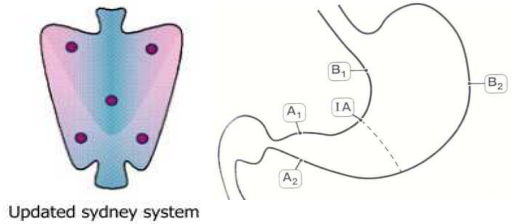
4. *Gonen C, Simsek I, Sarioglu S, Akpinar H. Comparison of high resolution magnifying endoscopy and standard videoendoscopy for the diagnosis of Helicobacter pylori gastritis in routine clinical practice a prospective study. Helicobacter. 2009;14:12-21*
5. Zhao Z, Yin Z, Wang S, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. J GastroenterolHepatol. 2016 Sep;31(9):1539-45


Loss of folds
Pallor
Visible vessel

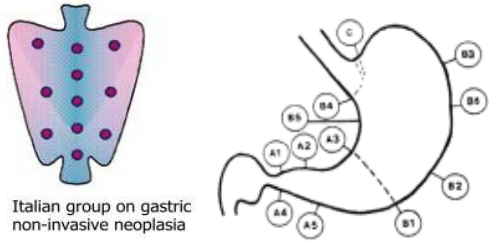

A
B
Chromoendoscopy
C
D
Narrow band imaging
Foveolar type
Groove type
Foveolar type
Groove type

Campionamento bioptico:

- secondo il protocollo di Sydney

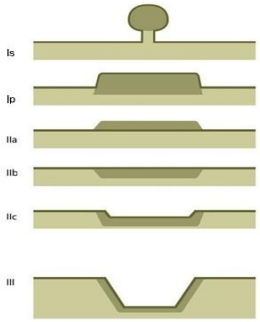


- con mappaggio esteso in condizioni precancerose



- ulteriori **biopsie mirate** sulle lesioni visibili

Se lesione visibile



Limiti:

- rischio di non rilevare lesioni sincrone (fino al 30%)

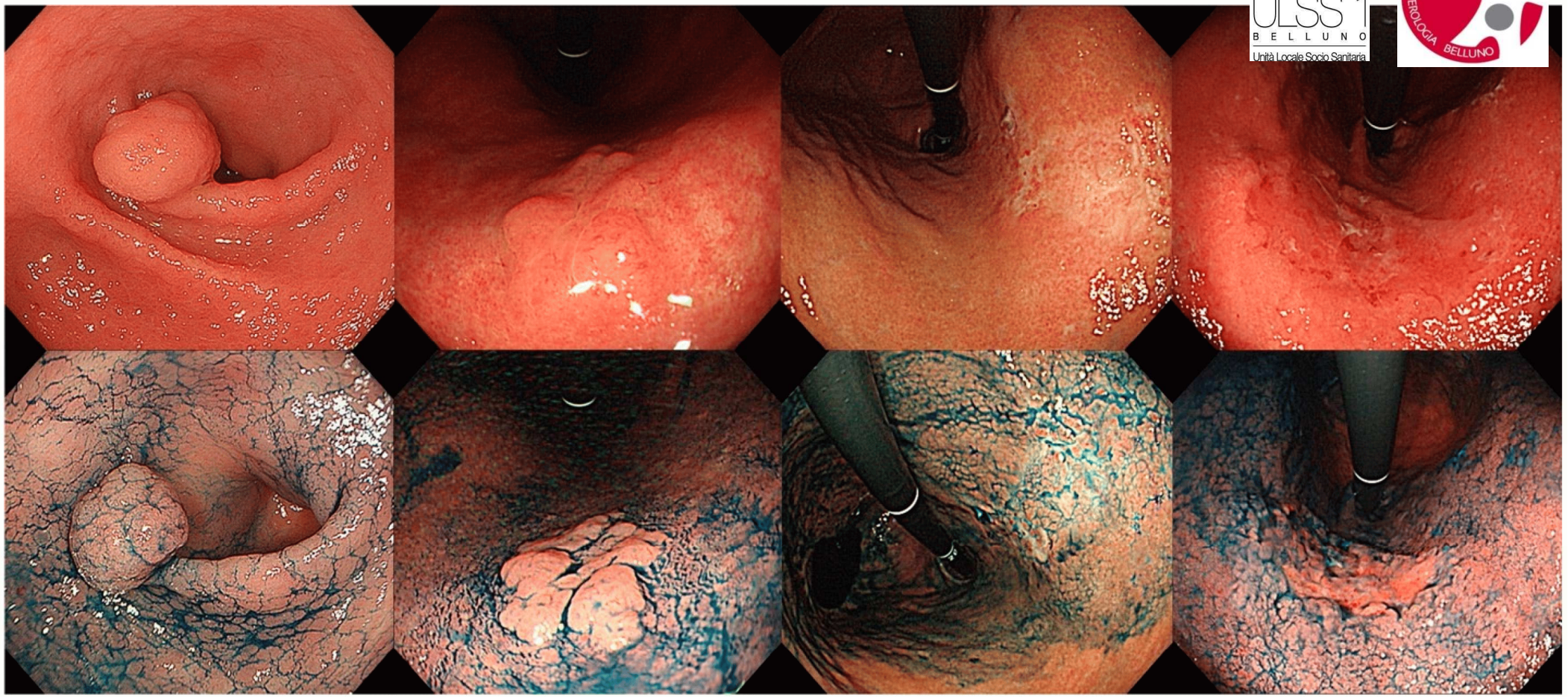
- rischio di sottostadiazione: parte delle lesioni con LGD è riclassificata in HGD o carcinoma dopo resezione

16 studies reported 3033 EFB-proven gastric LGD lesions along with documented post-ER pathology.

The pooled UDR in gastric LGD lesions was 25.0%
The pooled HGD-UDR and CA-UDR were 16.7% (95% CI, 12.8%-20.6%) and 6.9% (95% CI, 4.2%-9.6%), respectively

Utilizzo di tecniche di imaging avanzato

Classificazione endoscopica di Parigi



0-I 0-IIa 0-IIb 0-IIc

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**[7]. 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'antro sia il corpo dello stomaco (pangastrite atrofica)[1]

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**[8]. La stadiazione OLGA prevede l'assegnazione di uno score di atrofia separatamente per antro e corpo dello stomaco.

7. De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. Gastroenterology 2008;134:945-952
8. Rugge M, de Boni M, Pennelli G et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico- pathological follow-up study. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:1104-111

Atrophy Score		Corpus			
		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
Antrum	No Atrophy (score 0) (including *incisura angularis*)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild Atrophy (score 1) (including *incisura angularis*)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2) (including *incisura angularis*)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3) (including *incisura angularis*)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Representative early gastric cancer after HP eradication in a mucosa with severe atrophy. A representative case of 25 mm 0-IIb lesion of the upper gastric body at 8 years after HP eradication is presented[9]

9. Ohno, A., Miyoshi, J., Kato, A. et al. Endoscopic severe mucosal atrophy indicates the presence of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication -analysis based on the Kyoto classification. BMC Gastroenterol 20, 232 (2020)

Gastrite atrofica: terapia

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]. L'eradicazione dell'H. pylori abolisce la risposta infiammatoria e **può portare ad una parziale regressione della gastrite atrofica[10]**.
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)[11].

Vi sono evidenze che sottolineano come l'**eradicazione dell'H. Pylori sia più efficace nel ridurre l'incidenza del cancro gastrico se effettuata prima dello sviluppo di condizioni precancerose.**

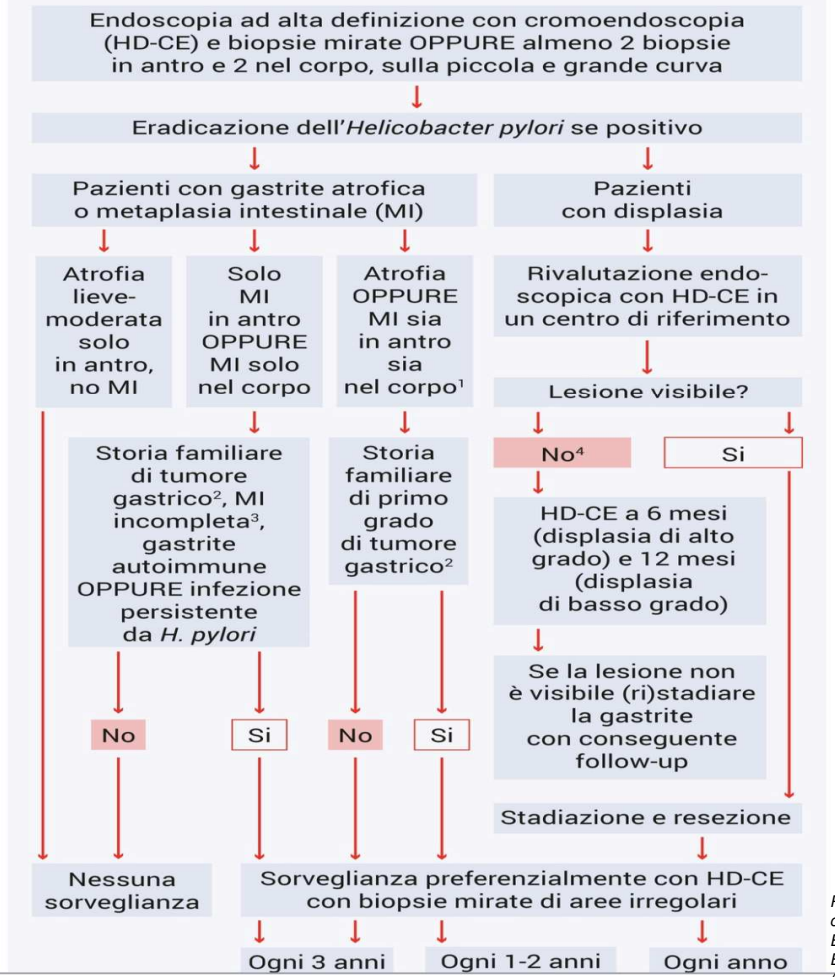
L'eradicazione di H. pylori è anche raccomandata **dopo trattamento resettivo endoscopico di Early Gastric Cancer** poiché riduce l'incidenza delle lesioni precancerose e di tumore gastrico metacrono[12].

10. 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
11. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L et al. Metaanalysis: can Helicobacter pylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med 2009;151:121-28.
12. Li, L.; Yu, C. Helicobacter pylori Infection following Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. Biomed. Res. Int. 2019, 2019, 9824964

Nelle gastriti atrofiche avanzate (stadi OLGA III-IV) la sensibilità dell'esame istologico nella identificazione di *H.pylori* è sensibilmente diminuita.

In tali casi l'accertamento dello status-*H. pylori* deve essere **confermato da test alternativi (sierologia, antigene fecale)**. La verifica di eradicazione non deve essere eseguita prima che sia trascorso 1 mese dalla terapia

Gestione del paziente con gastrite atrofica, metaplasia intestinale e displasia gastrica secondo le linee guida europee MAPS II



Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy. 2019 Apr;51(4):365-388

Follow up endoscopico

Complessivamente il rischio di cancro gastrico è troppo basso per giustificare una sorveglianza endoscopica in tutti i pazienti con gastrite atrofica e metaplasia intestinale.

1) Secondo le Linee Guida Europee **non vi sono ancora sufficienti evidenze per raccomandare una sorveglianza endoscopica nei pazienti con gastrite atrofica di grado lieve o moderato (OLGA I/II) localizzata solo nell'antro gastrico**[1]

1) Nei pazienti con diagnosi indefinita per displasia ⇒ eseguire EGDS con high definition – cromoendoscopy (HD-CE) + biopsie mirate su aree irregolari presso Centro esperto (se no lesioni sospette prosegue f-up della gastrite)

1) Se **MI solo in antro oppure solo nel corpo (in una singola sede gastrica)**:

-Se vi è almeno una tra le seguenti condizioni: **storia familiare di tumore gastrico, MI incompleta, gastrite autoimmune, infezione persistente da H. pylori** ⇒ **EGDS ogni 3 anni** con HD-CE + biopsie mirate su aree irregolari

-Se nessun fattore di rischio : nessuna sorveglianza

4) Se **atrofia (OLGA III/IV) oppure MI sia in antro che nel corpo**:

-Se presente **storia familiare di primo grado di tumore gastrico** ⇒ **EGDS ogni 1-2 anni** con HD -CE + biopsie mirate su aree irregolari

-Se <u>non</u> presente storia familiare di primo grado di tumore gastrico ⇒ **EGDS ogni 3 anni** con HD- CE + biopsie mirate su aree irregolari

5) I pazienti affetti da **gastrite autoimmune** è raccomandata una sorveglianza endoscopica con **EGDS con biopsie ogni 3-5 anni**

⇓

Nei pazienti con gastrite autoimmune, il **follow-up include lo stadio-OLGA II (prevenzione secondaria del carcinoide gastrico tipo I)**

Displasia: follow up endoscopico

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.

1) Se displasia **di basso o alto grado** (confermata alla rivalutaz. endoscopica con HD-CE presso centro di riferimento)
e **lesione visibile** ⇒ resezione con **mucosectomia** - - - ▸ Follow-up: **EGDS ogni anno** con HD -CE + biopsie mirate su aree irregolari

2) Se displasia (confermata alla rivalutazione endoscopica con HD-CE presso centro di riferimento) **senza lesione visibile** (una volta confermata alla revisione del vetrino da parte di Anatomo-Patologo esperto)

⇩

-EGDS con HD -CE a 6 mesi (per displasia di alto grado)

-EGDS con HD -CE a 12 mesi (per displasia di basso grado)

⇩

Se non si riscontra più la displasia ristadiare la gastrite atrofica con conseguente follow-up

-In caso di conferma diagnostica di **displasia di alto grado** vi è un **elevato rischio di cancro sincrono 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]

↓

Lesione macroscopicamente identificabile (con HGD, ma anche con LGD) → **Resezione endoscopica**

Displasia senza lesione visibile → Indicazioni meno standardizzate (follow up □ resezione chirurgica?)

CONDIZIONI DA <u>NON</u> SOTTOPORRE A SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA:

- Sanguinamenti/emorragie da ulcere peptiche
- Ulcere gastriche non neoplastiche (controllo solo con EGDS a distanza per verificare guarigione)
- Lesioni da caustici dello stomaco (controllo solo con EGDS a distanza per verificare guarigione)
- Ulcere duodenali
- Duodenite o gastrite erosiva

Tumore del moncone gastrico

La definizione di **remnant gastric cancer (RGC)** è cambiata nel tempo, rispetto alla prima descrizione di tumore gastrico dopo gastrectomia parziale per ulcera peptica benigna nel 1920

La più recente definizione di RGC è di qualsiasi tumore gastrico che si sviluppa nella mucosa gastrica residua dopo una gastrectomia parziale eseguita per patologia tumorale o benigna gastrica

Il **tumore del moncone gastrico (gastric stump cancer- GSC)** viene definito come un tumore che si sviluppa **fino a 10 anni dopo la gastrectomia distale eseguita per tumore dello stomaco** oppure **dopo 10 anni dall'intervento per malattia peptica**. Il **GSC** è un tumore metacrono e **non è una recidiva locale maligna del tumore asportato**[13]

13. Japanese Research Society for Gastric Cancer and Japanese Gastric Cancer Association. (1972–2001) Statistical Report of Nationwide Registry of Gastric Carcinoma; National Cancer Center: Tokyo, Japan, No. 1-54.

Infatti è stato dimostrato che GSC è mediamento diagnosticato 300 mesi dopo la gastrectomia subtotale per patologia peptica e 100 mesi dopo l'intervento per tumore gastrico[14,15]

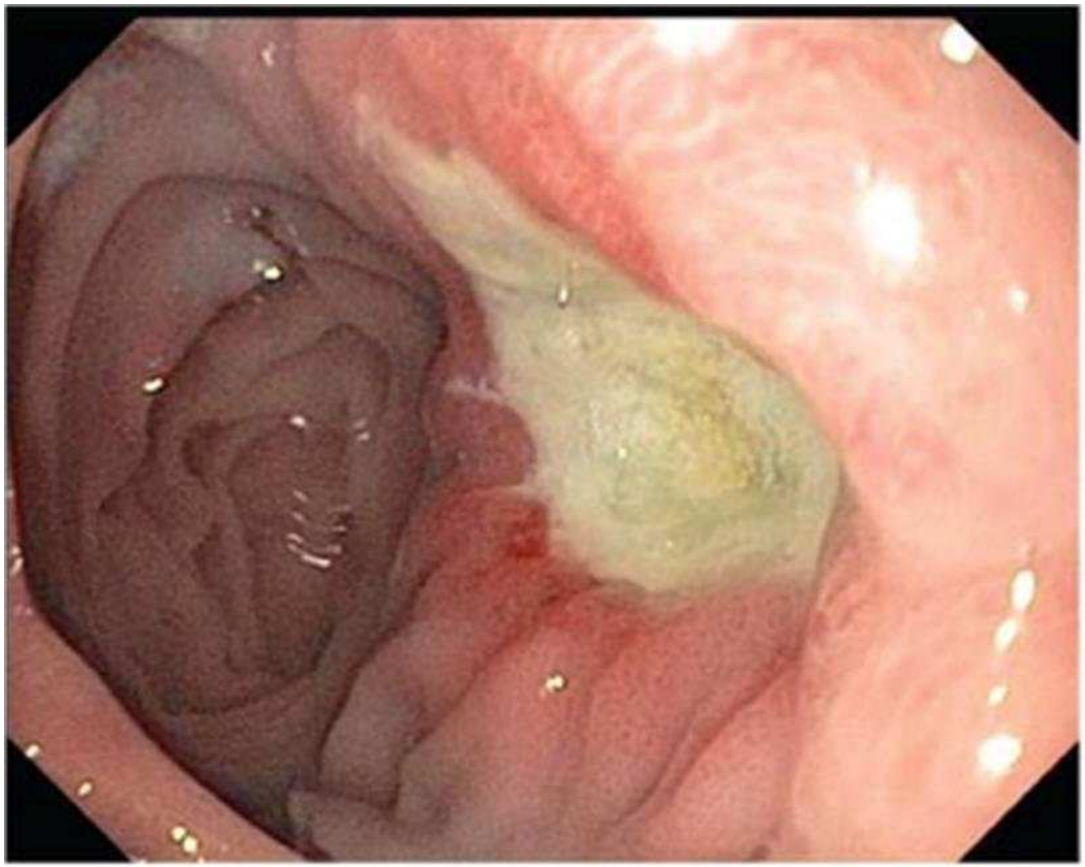
La **gastrectomia distale** è considerata una **condizione precancerosa** e rappresenta un modello da utilizzare per lo studio della carcinogenesi gastrica.

.
14. Ohashi, H.; Katai, H.; Fukagawa, T.; Gotoda, T.; Sano, T.; Sasako, M. Cancer of the gastric stump following distal gastrectomy for cancer. Br. J. Surg. 2007, 94, 92–95.
15. Takeno, S.; Noguchi, T.; Kimura, Y.; Fujiwara, S.; Kubo, N.; Kawahara, K. Early and late gastric cancer arising in the remnant stomach after distal gastrectomy. Eur. J. Surg. Oncol. 2006, 32, 1191–1194.

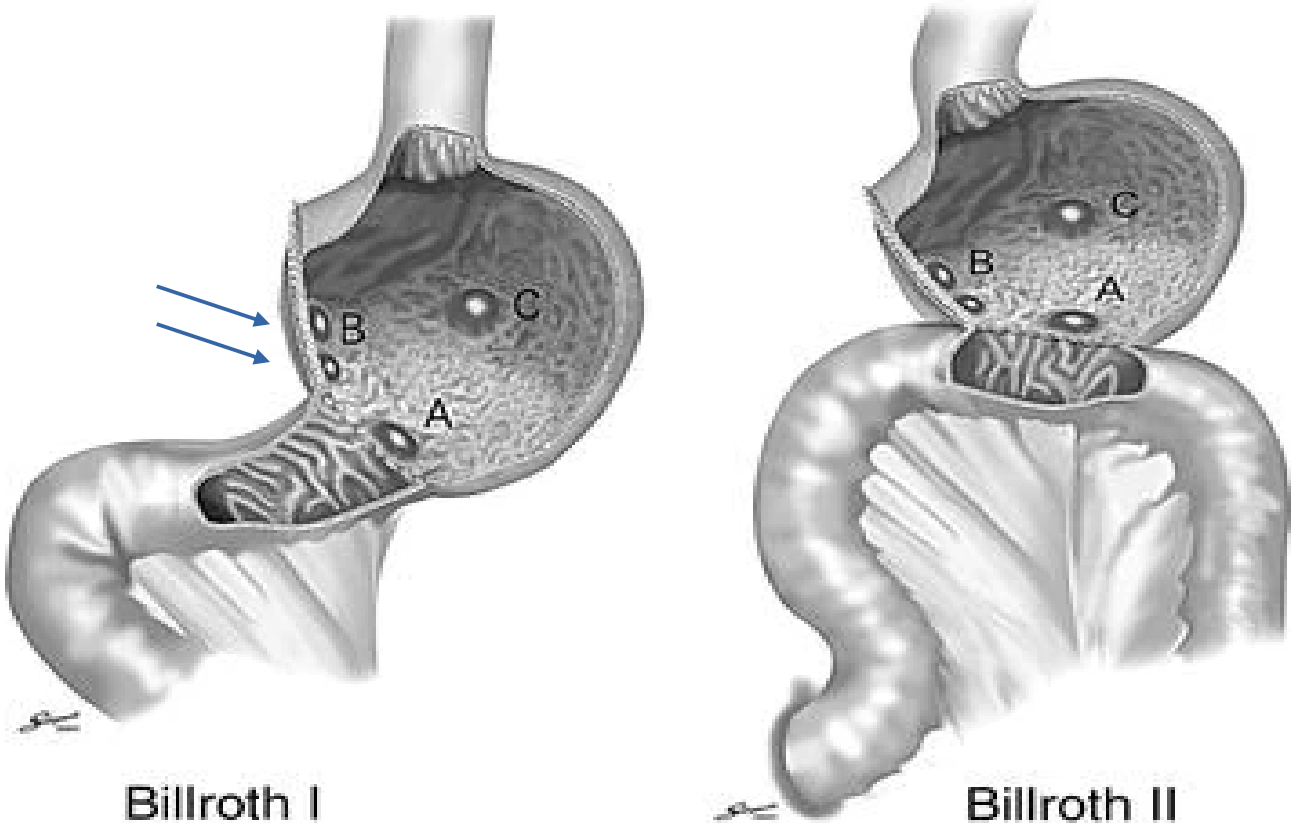
Caygill et al.[16] e Toftgaard[17] in due differenti studi su rispettivamente 4466 e 4131 pazienti sottoposti a gastrectomia per ulcera peptica, hanno dimostrato che il **rischio di GSC era più alto in quelli con ricostruzione Billroth 2 rispetto a quelli con Billroth 1**. In un altro studio, l' incidenza di GSC nei pazienti maschi < 40 anni era quattro volte più alta dopo Billroth 2 rispetto a dopo Billroth 1[18]. L'intervento di Billroth II causa un'**esposizione dell'anastomosi (primariamente interessata) e della mucosa gastrica residua al reflusso biliopancreatico (da secrezioni biliopancreatiche)**, favorendo inoltre il reflusso gastroesofageo.

Numerosi studi sperimentali e clinici hanno dimostrato ripetutamente il ruolo causale del reflusso proveniente dal duodeno (sia bile che succo pancreatico) nella carcinogenesi del GSC[19] o come causa delle alterazioni istologiche che precedono il tumore[20].

16.Caygill, C.P.J.; Kirkhama, J.S.; Hilla, M.J.; Northfielda, T.C. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. Lancet 1986, 327, 929–931.
17. Toftgaard, C. Gastric cancer after peptic ulcer surgery. A historic prospective cohort investigation. Ann. Surg. 1989, 210, 159–164.
18.Kondo, K.; Yamauchi, M.; Sasaki, R.; Akiyama, S.;Watanabe, T.; Yokoyama, Y.; Takagi, H. Statistical and pathological study of carcinoma in the gastric remnant. Nippon Shoukaigeka Gakkai Zasshi Jpn. J. Gastroenterol. Surg. 1991, 24, 2105–2112
19. Kojima, H.; Kondo, K.; Takagi, H. The influence of reflux of bile and pancreatic juice on gastric carcinogenesis in rats. Nippon Geka Gakkai Zasshi (J. Jpn. Surg. Soc.) 1990, 91, 818–826
20. Sinning, C.; Schaefer, N.; Standop, J.; Hirner, A.; Wolff, M. Gastric stump carcinoma—Epidemiology and current concepts in *pathogenesis and treatment. Eur. J. Surg. Oncol. 2007, 33, 133–139*



Carcinoma in the gastric stump



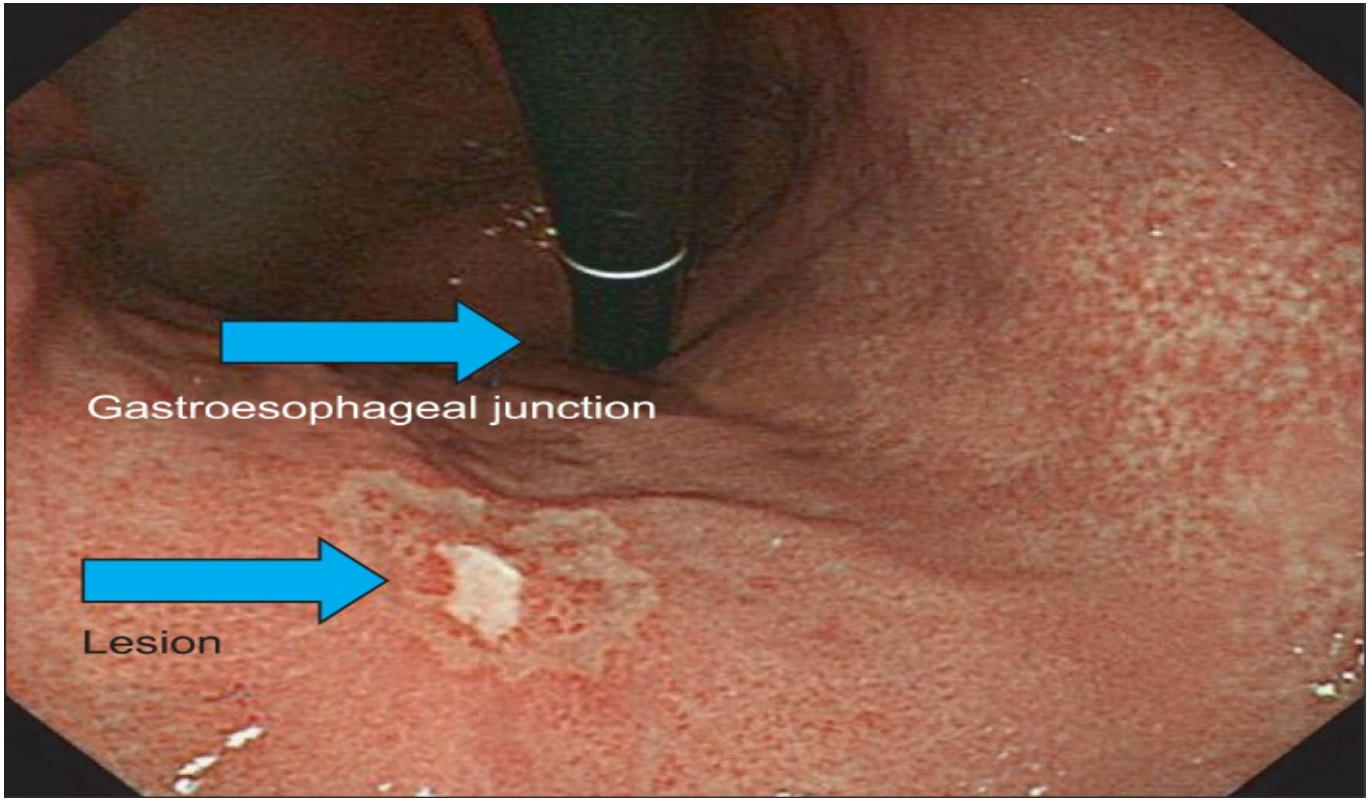
Tumor locations in the remnant stomach. A Anastomotic site; **B gastric stump line**; C non-stump area

Invece, indipendentemente dalla tipologia di intervento chirurgico, da diversi studi è emerso che la **localizzazione di GSC spesso non è a livello dell'anastomosi ma è invece nella regione tra la piccola curva e la parete posteriore del moncone gastrico**, che corrisponde alla sede del tumore primitivo del terzo prossimale dello stomaco (PUGC)[21]

Tali dati suggeriscono come siano le **preesistenti alterazioni atrofiche-metaplastiche della mucosa**, piuttosto che il reflusso biliopancreatico, **la causa più frequente di GSC**[22]

Come suggerito da Kondo et al.[23] **il GSC che insorge dopo gastrectomia per tumore**, oltre a svilupparsi in tempi più ravvicinati rispetto all'intervento chirurgico, **spesso non è localizzato a livello dell'anastomosi**, rispetto invece al GSC che insorge dopo la gastrectomia per malattia peptica.

21.. Takeno, S.; Noguchi, T.; Kimura, Y.; Fujiwara, S.; Kubo, N.; Kawahara, K. Early and late gastric cancer arising in the remnant stomach after distal gastrectomy. Eur. J. Surg. Oncol. 2006, 32, 1191–1194
22. Ohashi, H.; Katai, H.; Fukagawa, T.; Gotoda, T.; Sano, T.; Sasako, M. Cancer of the gastric stump following distal gastrectomy for cancer. Br. J. Surg. 2007, 94, 92–95
23. Kondo, K. Duodenogastric reflux and gastric stump carcinoma. Gastric Cancer 2002, 5, 16–22.



Endoscopic finding of Early gastric cancer of upper body near esophagogastric junction

E’ stato inoltre ipotizzato, basandosi sul noto ruolo che ha l’H. Pylori nella carcinogenesi gastrica[24], che l’eradicazione di H.pylori nei pazienti gastrectomizzati possa prevenire lo sviluppo di GSC. **Il Maastricht IV/ Florence Consensus Report raccomanda infatti l’eradicazione di H. pylori dal moncone gastrico**[25]

E’ stato tuttavia dimostrato che il ruolo del microorganismo nello sviluppo di GSC è differente da quello nel tumore primitivo dello stomaco non resecato, dove l’H. Pylori promuove la carcinogenesi attraverso la proteina CagA (cytotoxin-associated gene A), che agisce come un fattore di crescita delle cellule della mucosa gastrica[26]

24. Uemura, N.; Okamoto, S.; Yamamoto, S.; Matsumura, N.; Yamaguchi, S.; Yamakido, M.; Taniyama, K.; Sasaki, N.; Schlemper, R.J. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N. Engl. J. Med. 2001, 345, 784–789
25. Malfertheiner, P.;Megraud, F.; O’Morain, C.A.; Atherton, J.; Axon, A.T.; Bazzoli, F.; Gensini, G.F.; Gisbert, J.P.; Graham, D.Y.; Rokkas, T. Management of Helicobacter pylori infection—TheMaastricht IV/Florence Consensus Report. Gut 2012, 61, 646–664.
26. Sugiyama, T. Development of gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection. Cancer Chemother. Pharmacol. 2004, 54, 12–20.

Inoltre è stato dimostrato che **i pazienti gastroresecati per tumore gastrico ed H.pylori positivi hanno un rischio più alto di presentare lesioni atrofiche/metaplastiche/displastiche rispetto** sia **ai pazienti con tumore gastrico H. pylori negativi** che ai pazienti operati per ulcera peptica (sia H. pylori positivi che negativi in questo caso)[27]

Secondo questa teoria il GSC sarebbe piuttosto l'**esito di una progressiva escalation atrofico-infiammatoria già esistente prima dell'intervento di gastrectomia e favorita (se presente) dall' H. pylori**

27. Giuliani, A.; Galati, G.; Demoro, M.; Scimò, M.; Pecorella, I.; Basso, L. Screening of Helicobacter pylori infection after gastrectomy for cancer or peptic ulcer. Arch. Surg. 2010, 145, 962–967

Secondo i dati del primo importante studio di sorveglianza sui pazienti sottoposti a gastrectomia distale per tumore gastrico, una **EGDS ogni anno** (iniziando da un anno di distanza rispetto all'intervento chirurgico) **per almeno i primi 10 anni** ha permesso di trovare il **62% degli CGS rilevati in stadio iniziale** (buona prognosi, bassa incidenza di metastasi linfonodali e ancora sottoponibili a EMR o gastrectomia parziale)[22]. E' importante la sorveglianza stretta almeno per i primi 10 anni perché i 2/3 dei pazienti già operati per tumore gastrico sono destinati a sviluppare GCS proprio entro i 10 anni dall'intervento

E' raccomandata un'esplorazione attenta dell'intero moncone, in particolare tra la piccola curva e la parete posteriore, e **in particolare le lesioni depresse (sopratt. a liv. dell'anastomosi) e protrudenti (sopratt. a liv. di mucosa non-anastomotica) devo essere biopsiate** (l'Early gastric cancer su lesione depressa risulta il più frequente, seguito dall'early gastric cancer su lesione protrudente)[22]

Rete Oncologica Veneta
Ricerca, innovazione, assistenza

ULSS 1 BELLUNO
Unità Locale Socio Sanitaria

GASTROENTEROLOGIA BELLUNO

SORVEGLIANZA ENDOSCOPICA PER I PAZIENTI GASTRORESECATI PER ADENOCARCINOMA GASTRICO (sec. i PDTA stilati dalla Rete Oncologica Veneta):

• In caso di **Early Gastric Cancer** (pT1) sottoposto a **resezione endoscopica curativa**: **EGDS a 6 mesi dalla resezione endoscopica e poi annuale fino a 5 anni**;

• In caso di **Early Gastric Cancer** (pT1N0) sottoposto a **resezione chirurgica: EGDS annuale per i primi 5 anni**;

• In caso di **tumori gastrici pT2-4 o pN+ sottoposti a chirurgia o a terapia multimodale: EGDS annuale per i primi 5 anni**