

MASSIMA ATTENZIONE AI FATTORI DI RISCHIO DEL CA GASTRICO

Potendo essere spia di disturbi più gravi, come una gastrite o una neoplasia, è importante non sottovalutare la manifestazione. Di aiuto un nuovo test ematico basato su quattro parametri che permette di individuare diverse forme di flogosi della mucosa gastrica.

Se la dispepsia nasconde un tumore dello stomaco

Stefania Rattazzi

Il carcinoma gastrico rimane una delle neoplasie più difficili da curare, con una sopravvivenza media a cinque anni dall'intervento chirurgico che si aggira attorno al venti per cento.

Un nuovo test ematico, che con la misurazione di quattro differenti parametri permette di diagnosticare i vari stadi della gastrite e di individuare i pazienti a rischio, ha riportato ultimamente l'attenzione sul tumore gastrico. Questa neoplasia, infatti, pur seguendo un trend in discesa nei Paesi Occidentali, continua a essere tra i principali killer della nostra epoca. A causa della facilità con cui dà origine a metastasi, rimane purtroppo una delle neoplasie più difficili da curare, con una sopravvivenza media a 5 anni dall'intervento chirurgico

co che si aggira attorno al 20 per cento. Accanto a questi dati sconcertanti, però, ce ne sono altri che fanno decisamente meglio sperare. L'individuazione precoce del tumore gastrico, in particolare quando la massa è inferiore ai 2 centimetri, permette di ottenere buone percentuali di guarigione (abbondantemente superiori alla metà dei casi) con la chirurgia. Proprio per questo motivo non bisogna sottovalutare i sintomi iniziali, in genere simili a quelli di molte altre patologie gastriche (dal reflusso gastroesofageo all'ulcera). «Visto che questi disturbi, che peraltro sono nella maggior parte dei casi segnale di una patologia beni-

gna, rappresentano la causa dell'8 per cento delle visite dal generalista e del 40 per cento di quelle dallo specialista», precisa **Francesco Di Mario**, responsabile della Sezione di Gastroenterologia del Dipartimento di scienze cliniche dell'Università di Parma, «è bene sottolineare che meritano un'attenta analisi da parte del medico in presenza di fattori di rischio come sintomi di allarme, età superiore ai 45 anni, assunzioni di farmaci "a rischio" per la mucosa gastrica etc.. In questi casi, o in mancata risposta a una terapia specifica, il medico deve consigliare esami di approfondimento».

Epidemiologia

In Europa il tumore gastrico rappresenta l'8-9 per cento di tutti i nuovi casi di cancro. L'Italia rientra tra i Paesi più colpiti da questa patologia, assieme al Portogallo, alla Germania e alla Spagna, ma il Giappone rimane il Paese al mondo in cui si registra l'incidenza più elevata della malattia. Nel nostro Paese la mortalità per tumore gastrico, stimata attorno ai 13 mila decessi all'anno, è più bassa al Sud e maggiore al Centro-Nord, con punte più elevate in Toscana,

SINTOMI INIZIALI DA NON SOTTOVALUTARE

- Dolore e gonfiore epigastrico
- Pesantezza post-prandiale
- Fastidio addominale
- Sensazione di distensione viscerale ai quadranti superiori dell'addome
- Sazietà precoce
- Nausea
- Vomito

N.B: Questi sintomi possono essere collegati anche a diverse altre patologie gastrointestinali, pancreatico-biliari, sistemiche, o possono essere dovuti all'impiego di alcuni farmaci

permette di ottenere una diagnosi sicura di gastrite infettiva, di stabilire la parte dello stomaco colpita dalla patologia, di determinare lo stadio della gastrite, e quindi di individuare i pazienti più a rischio per il tumore gastrico, e che pertanto si devono sottoporre a una gastroscopia. «Grazie al nuovo test», dice Di Mario, «in Italia potremmo arrivare a "risparmiare" ogni anno qualcosa come 250 mila gastroscopie. Un risultato decisamente auspicabile sia dal punto di vista pratico per il paziente, sia da quello economico per il Servizio sanitario nazionale: il costo medio di una gastroscopia si aggira infatti attorno ai 130 euro». In dettaglio, i parametri misurati dal nuovo test attraverso l'utilizzo di metodiche ELISA, sono il pepsinogeno-I (PGI), il pepsinogeno-II (PGII), la gastrina-17 e le Ig-G anti-*Helicobacter pylori*. I pepsinogeni sono precursori della pepsina, enzima chiave nel processo iniziale di digestione delle proteine, che vengono attivati dalla presenza di acido cloridrico prodotto dalla mucosa gastrica. Il PGI viene liberato esclusivamente dalle cellule peptiche e del colletto del corpo dello stomaco, mentre il PGII è ubiquitario a livello gastrico. La gastrina è invece l'ormone prodotto quasi esclusivamente dalle cellule G dell'antro che regola la produzione di acido cloridrico da parte dello stomaco, la cui liberazione è sottoposta a un controllo a feedback negativo collegato alla concentrazione dell'acido stesso. In realtà il termine gastrina comprende un gruppo di polipeptidi caratterizzati da una sequenza co-

ESAMI STRUMENTALI E DEI SINGOLI INDICATORI

La gastroscopia rimane sicuramente l'esame diagnostico più importante nella diagnosi e nel follow-up del tumore gastrico. Anche dopo l'intervento chirurgico, infatti, per monitorare il paziente e cogliere prontamente la presenza di eventuali recidive può essere opportuno eseguire una gastroscopia a intervalli regolari. Esistono però altri esami diagnostici che possono aiutare a indirizzare la diagnosi. L'esame radiologico, eseguito con la tecnica del doppio contrasto e in mani esperte, per esempio, garantisce un'accuratezza diagnostica dell'80-90 per cento. Esistono poi alcuni marker specifici, in particolare il CEA e il CA 19.9, rilevabili con un prelievo di sangue, che possono aiutare ad arrivare alla diagnosi, anche se da soli non consentono di individuare o escludere con certezza la presenza di un tumore. Questi marcatori possono risultare utili nel follow-up del paziente, in quanto un loro innalzamento può essere il segnale di una ripresa della malattia.

mune di 17 aminoacidi. «Le due forme maggiori di questo ormone», spiega Franzé, «sono la gastrina-17 e la gastrina-34. Nella mucosa dell'antro, il 90 per cento della gastrina è rappresentato dalla gastrina-17, mentre la gastrina-34 si trova soprattutto a livello duodenale e intestinale». Gli anticorpi anti-*Helicobacter*, come già sottolineato, testimoniano un avvenuto contatto con il germe e rimangono rilevabili fino a un anno dalla guarigione dell'infezione. In associazione agli altri parametri presi in considerazione dal test, la misurazione delle Ig-G permette di orientarsi nella diagnosi di gastrite infettiva.

Le implicazioni del test

La valutazione dei valori del PGI si rivela particolarmente importante nella diagnosi della gastrite da *Helicobacter*, ma non solo. Livelli elevati di questa sostanza sono sinonimo di una ridotta secrezione acida da parte dello stomaco, che limita la formazione di pepsina e quindi inevitabilmente incrementa i

livelli di pepsinogeno. Questa situazione si riscontra nel caso della gastrite infettiva non atrofica, in cui le cellule che producono acido cloridrico subiscono dei danni. Questo parametro può essere utilizzato anche come indice di eradicazione dell'*Helicobacter*. Già a 2 mesi dalla guarigione dall'infezione, infatti, i valori del PGI scendono sensibilmente.

Una diminuzione del PGI (in relazione allo score di gravità della patologia riscontrata), invece, può indicare la presenza di gastrite atrofica e/o metaplasia in seguito alla distruzione delle cellule produttrici di pepsinogeno dovuta alla malattia, come dimostrato da Sipponen (*Scand J Gastroenterol*, 2002; 37:785-791) e da Varis (*Scand J Gastroenterol*, 2000; 35:950-956). Ma i livelli di pepsinogeno I rappresentano anche un importante fattore di correlazione con l'acidità gastrica, utile in diverse patologie esofago-gastroduodenali acido-correlate, come l'ulcera gastrica o duodenale, la malattia da reflusso gastroesofageo e così via. In questi casi il PGI diventa un indicatore di prognosi peggiore nell'ulcera e costituisce un marker genetico dell'ulcera duodenale.

«Visto che in queste patologie la terapia si basa essenzialmente su farmaci antisecretori e inibitori della pompa protonica», spiega Di Mario, «avere a disposizione un test semplice e non invasivo per ottenere informazioni sulla produzione di acido cloridrico da parte

QUANDO SERVIRE IL NUOVO TEST SUL SANGUE

Dal punto di vista clinico, il nuovo test sul sangue (Gastropanel) può essere utilizzato per:

- Selezionare pazienti a rischio di ulcera peptica o tumore gastrico (per esempio familiari di pazienti con adenocarcinoma gastrico)
- Controllare precocemente l'avvenuta eradicazione dell'*Helicobacter pylori*
- Valutare la topografia del danno gastrico
- Avere una stima della funzione secretoria gastrica e del feedback cloridrico-peptico-gastrina per un uso razionale dei farmaci antisecretori

Fonte: Di Mario, Franzé, Cavalero, "Un approccio non invasivo alla diagnosi delle malattie dello stomaco", modificato.

del paziente, consente di evitare l'esecuzione di test più fastidiosi e non più di largo impiego, come il sondaggio gastrico». I livelli di PGI, infine, salgono anche nei forti fumatori e consumatori d'alcol, in seguito alle alterazioni prodotte da queste sostanze sulla mucosa gastrica. Anche i livelli del PGII permettono di evidenziare una gastrite non atrofica infettiva. Come dimostrato da diversi studi, infatti, i livelli di questa sostanza, in presenza di *Helicobacter pylori*, aumentano quasi del doppio rispetto a quelli del PGI, mentre si riducono già dopo 2 mesi dall'eradicazione del germe. Come visto in precedenza, mentre il PGI è prodotto solo dal corpo dello stomaco, il PGII è ubiquitario. Il rapporto tra questi due parametri può quindi fornire utili informazioni sulla localizzazione della patologia gastrica. Per esempio, in caso di gastrite atrofica del corpo, si verifica una riduzione dei livelli del PGI, mentre quelli del PGII rimangono pressoché normali, visto che la sostanza è prodotta anche in altre zone dello stomaco. Una diminuzione del rapporto PGI/PGII può quindi aiutare a localizzare la gastrite atrofica a livello del corpo. L'ipotesi della presenza di tale patologia può essere rinforzata da elevati livelli di gastrina-17 associati a bassi livelli di PGI (una volta escluse altre cause per l'iper-gastrinemia), come dimostrato da Sipponen (*Scand J Gastroenterol*, 2002; 37: 785-791). Bassi livelli di gastrina-17, invece, assieme a ridotti livelli di PGI possono suggerire un danno antrale gastrico. L'interpretazione dei risultati del test, non è però così semplice e richiede il ricorso a uno specifico algoritmo (vedi box) o a un software appositamente studiato.

Dopo l'exkursus sui fattori di rischio e le possibilità diagnostiche, è opportuno puntare l'attenzione sulle vie da intraprendere in caso di tumore gastrico. Una volta diagnosticata la presenza di una neoplasia, è necessario ricorrere alla stadiazione per definire al meglio l'estensione della malattia. Per

questo è fondamentale eseguire degli accertamenti diagnostici per escludere metastasi, in particolare polmonari, epatiche, peritoneali ed ossee. Una radiografia del torace, eventualmente associata a una Tac, permette di identificare eventuali metastasi polmonari, mentre una Tac dell'addome e della pelvi viene utilizzata per la diagnosi di metastasi epatiche (individuate correttamente nell'83 per cento dei casi), linfonodali (individuate correttamente nel 59 per cento dei casi) e peritoneali (individuate correttamente nel 20 per cento dei casi). La scintigrafia ossea, invece, dovrebbe essere eseguita di routine per l'identificazione di metastasi ossee.

Terapia d'elezione

La chirurgia rimane la terapia di elezione in caso di carcinoma gastrico. L'intervento prevede l'asportazione radicale o parziale dello stomaco, a seconda della localizzazione del tumore. Per i tumori localizzati al terzo superiore e medio dello stomaco, in genere, si esegue una gastrectomia radicale, mentre per le neoplasie che colpiscono l'antra si può optare per una gastrectomia parziale. Nel caso della gastrectomia radicale, nel corso dello stesso intervento si utilizza un'ansa intestinale per costruire una "protesi" che sostituisca lo stomaco e che nel giro di pochi mesi impari a svolgere la funzione di serbatoio del cibo tipica della cavità gastrica. I pazienti che hanno subito questo intervento possono però andare incontro a sintomi quali nausea, vomito, diarrea, sensazione di pienezza epigastrica, crampi, che possono però essere limitati seguendo una dieta che preveda pasti frequenti e poco abbondanti. Inoltre, sia che si opti per una gastrectomia radicale sia parziale, è necessario asportare anche i linfonodi regionali per limitare il rischio di metastasi. Nelle situazioni in cui il tumore ha dimensioni ridotte (inferiori al centimetro) e non ha intaccato la parete gastrica, è possibile ricorrere alla

DOVE RIVOLGERSI

Il test per l'antibio viene eseguito al momento presso due centri pubblici, a Padova e a Parma, previa prenotazione di un ticket di 30 Euro. Per informazioni e possibili prenotazioni:

PADOVA

Unità Operativa Università di Padova
Servizio di Medicina di Laboratorio
Tel. 049/8270144-22
Direttore: professor Mario Pezzani

PARMA

Unità Operativa Ospedale Maggiore - Unità Operativa di Gastroenterologia
Policlinico Galvani
Tel. 0521/702453 o 0521/762772
Direttore: professor Angelo Frasci

laparoscopia, inserendo nella cavità addominale gli strumenti necessari ad asportare esclusivamente la massa tumorale, e lasciando intatta la parete dello stomaco.

Dopo l'intervento per l'asportazione del tumore o di gastrectomia, si apre la controversa questione della chemioterapia adiuvante. Somministrare chemioterapici dopo l'intervento si è dimostrato particolarmente utile in diversi tumori solidi, come quelli del colon-retto, tuttavia non ci sono ancora certezze scientifiche sulla sua utilità nel caso di carcinoma gastrico. Viste le caratteristiche di questa forma di tumore, che tende a dare metastasi soprattutto polmonari e ossee, in particolare nei primi 2 anni dall'intervento, diversi specialisti considerano la chemioterapia adiuvante una buona opportunità. Le diatribe sulla chemioterapia riguardano anche quella neoadiuvante, da somministrare cioè prima dell'intervento chirurgico. Al momento non ci sono dati che giustificano il ricorso alla chemioterapia in tutti i pazienti che devono essere sottoposti all'intervento. Si è però visto che la chemioterapia può rendere operabili circa la metà dei pazienti con malattia altrimenti inoperabile. La radioterapia è invece poco utilizzata nel tumore gastrico, anche se è allo studio una forma di radioterapia intraoperatoria che potrebbe ridurre il rischio di metastasi. ●