

CARCINOMA DELLO STOMACO

Prof. A. Stefanati

Igiene e Medicina Preventiva



EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO DEL CARCINOMA DELLO STOMACO

- E' LA QUARTA CAUSA DI MORTE PER CANCRO PER ENTRAMBI I SESSI
- PERIODO DI LATENZA: 15-20 ANNI
- ASSAI COMUNE IN: GIAPPONE, COREA, CILE, POLONIA, UNGHERIA, ISLANDA, AUSTRIA ED AUSTRALIA.
- L'INCIDENZA NEL MONDO OCCIDENTALE E' DIMINUITA NEGLI ULTIMI DECENNI
- IL RISCHIO SEMBRA PIU' ELEVATO TRA LE CLASSI SOCIALI MENO ABBIENTI

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO DEL CARCINOMA DELLO STOMACO

- la sua incidenza è maggiore nei afro-americani rispetto ai bianchi caucasici (5:1).
- Rapporto maschi/femmine medio 2 a 1, variabile in funzione dell'età' (22/100.000 → M; 10,3/100.000 → F)
- Il tumore inizia a colpire la quarta decade di vita, ed in seguito l'incidenza aumenta progressivamente raggiungendo un picco nella settima decade per gli uomini e un poco più oltre per le donne

Tumori dello stomaco

- Da diversi decenni incidenza e mortalità sono in diminuzione.
- La sopravvivenza a 5 anni è passata dal 27% per i tumori diagnosticati tra il 1990 e il 1994 al 35% per quelli diagnosticati tra il 2000 e il 2003.
- Tuttavia, rimangono ancora differenze territoriali a svantaggio dei pazienti residenti al sud.

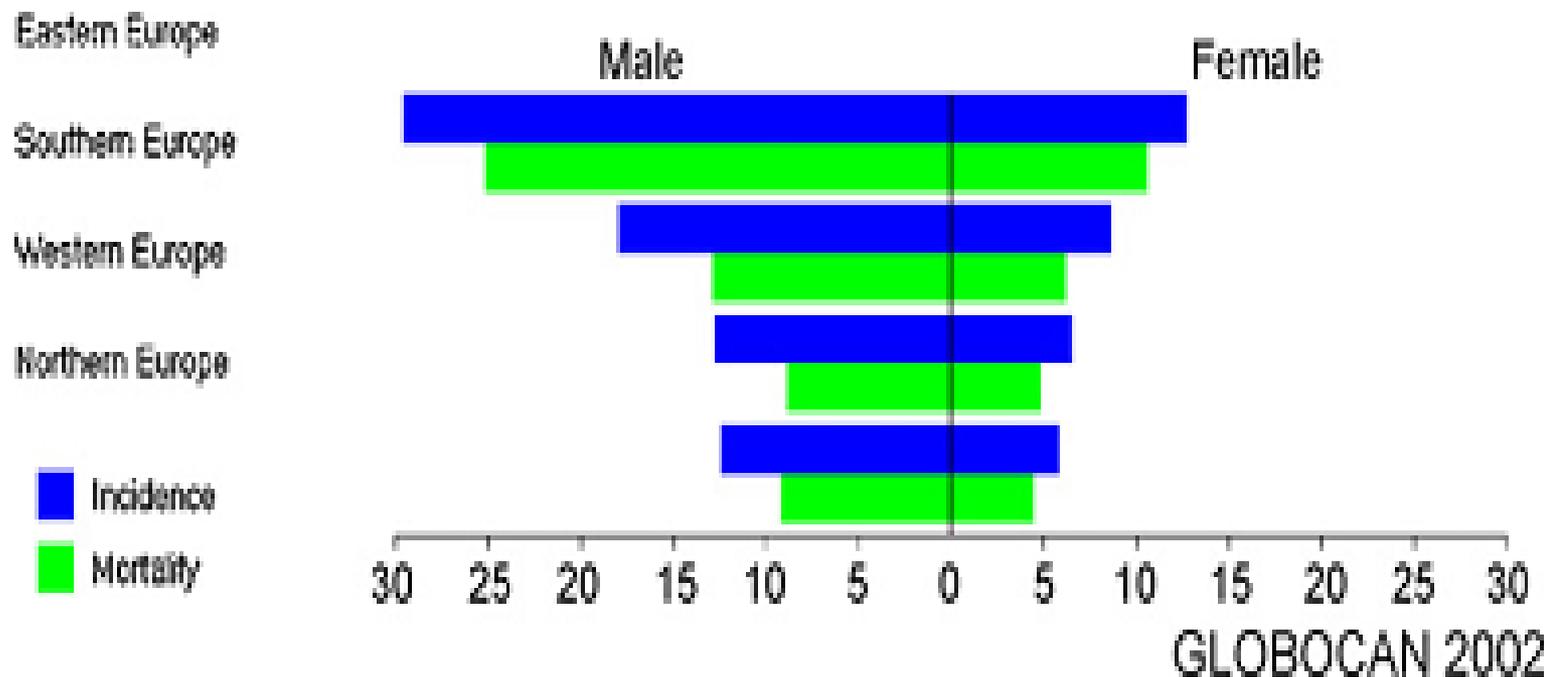
MORTALITA' (2003-2006)

I 5 TUMORI CHE UCCIDONO DI PIÙ

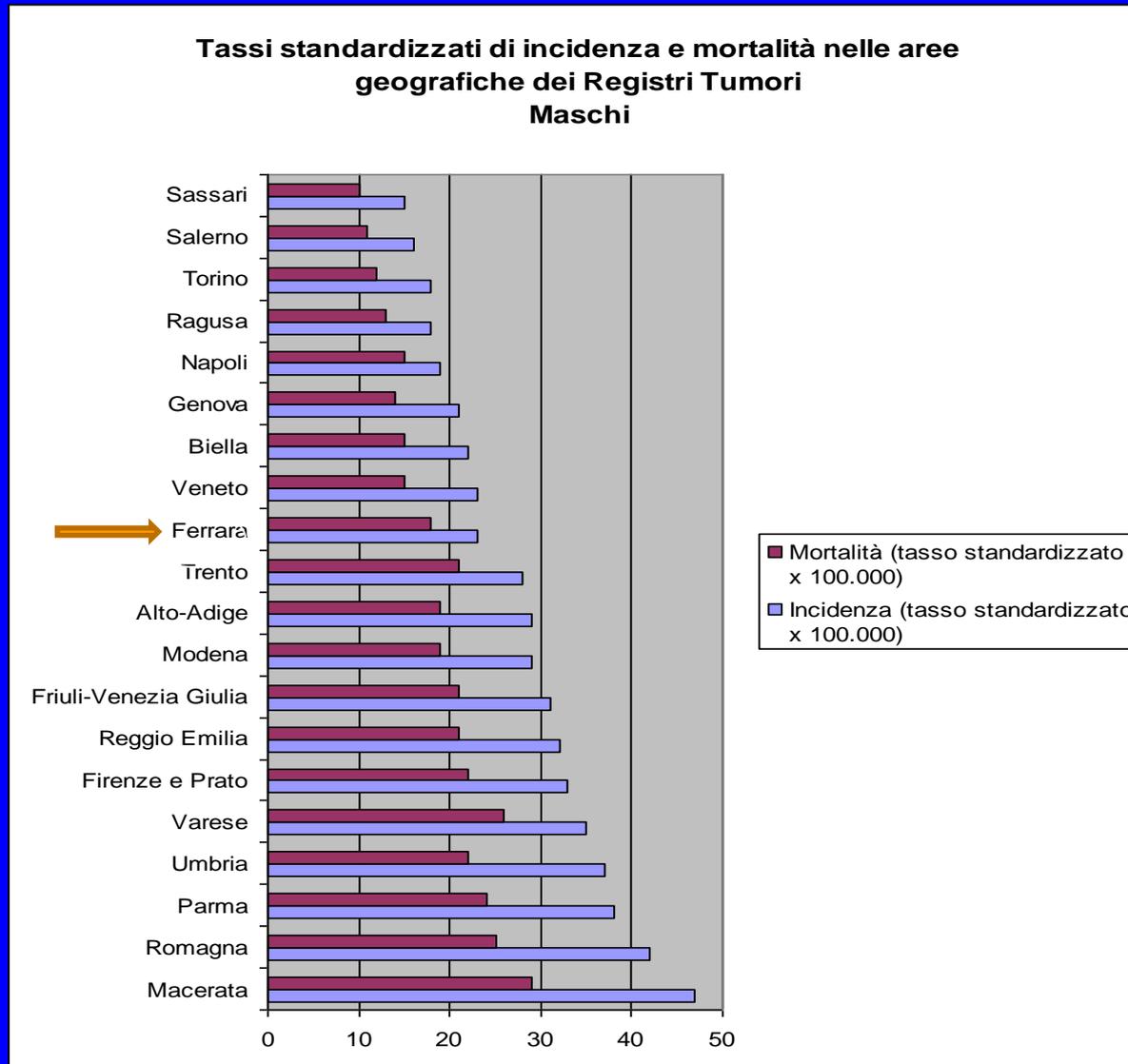
	UOMINI	DONNE
1°	Polmone (27.6%)	Mammella (16.3%)
2°	Colonretto (10.7%)	Colonretto (11.9%)
3°	Prostata (8.5%)	Polmone (10.3%)
4°	Stomaco (7.3%)	Stomaco (7.2%)
5°	Fegato (6.1%)	Pancreas (6.5%)

Incidenza e Mortalità standardizzate per età

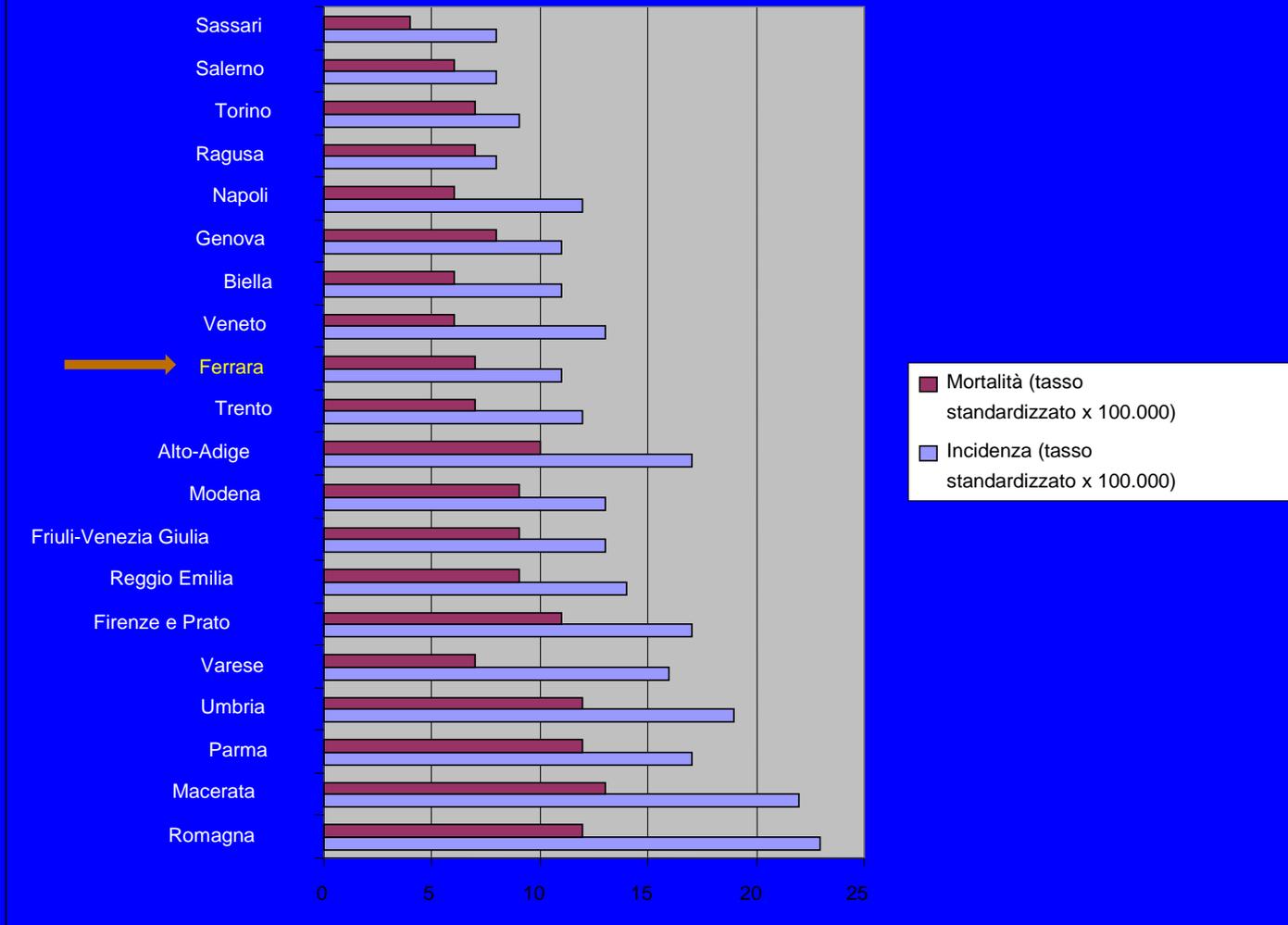
Stomach: ASR (World) (per 100,000) (All ages)



Incidenza e Mortalità standardizzate per età (maschi)



Incidenza e Mortalità (Femmine)



Fattori di rischio del carcinoma gastrico

- **Diete ricche di grassi, carni rosse affumicate ed insaccati**
- **Carni o pesci sotto sale o salamoia, micotossine**
- **Alto consumo di nitrati (certi tipi di acque, insaccati)**
- **Diete scarse in vitamina A , E e C**
- **Ambientali (migranti giapponesi)**
- **Inadeguata refrigerazione dei cibi**
- **Infezione da Helicobacter Pylori**
- **Reti idriche non controllate (acqua di pozzo, tubature con amianto)**
- **Fattori occupazionali (gomma, carbone)**
- **Fumo di tabacco**
- **Classe sociale bassa**
- **Prec. intervento di chirurgia gastrica**
- **Atrofia gastrica e gastrite cronica**
- **Sindrome di Lynch e di Peutz Jeghers**

Percorso eziopatogenetico

(ipotesi di Correa per il tipo istologico “intestinale”)

a) gastrite superficiale → atrofia ghiandolare → metaplasia intestinale di tipo I, II e III → displasia → sviluppo del cancro in situ

b) poliposi gastrica adenomatosa,

c) gastrite tipo B, ulcera peptica/helicobacter pylori

EZIOPATOGENESI

Stato socioeconomico: associazione tra basso livello socio-economico ed aumento **incidenza K gastrico**.

Categorie di lavoratori più a rischio:
minatori addetti all'estrazione del carbone, contadini, operai a contatto con nichel, amianto e legnami.

EZIOPATOGENESI

- **Abitudini di vita e ruolo dei nitroso-composti:** i nitriti introdotti con la dieta reagendo con amine danno origine a → **NITROSAMINE E NITROSAMIDI** con forte attività mutagena sul DNA cellulare. I nitriti e nitrati sono fortemente presenti in alcune falde idriche, nelle bietole, spinaci, lattuga, carni salate, affumicate, cereali cotti al forno e negli insaccati come additivi.

EZIOPATOGENESI

- **Familiarità:** non è chiaro se esiste una predisposizione genetica, o semplicemente l'influenza degli stessi fattori di rischio ambientali che fanno aumentare il rischio di 2-3 volte rispetto ai soggetti privi di familiarità positiva.
- Nel 30% dei casi vi è una mutazione del gene detto **CDH1**
- **RR= 2,6** indipendentemente dal tipo di parentela

Fattori Genetici

- Sono stati identificati i seguenti oncogeni nello sviluppo del Cancro gastrico:
- **c-met** , localizzato sul cromosoma 7q31
- il gene **APC**, localizzato sul cromosoma 5q21
- il gene oncosoppressore **p53**, localizzato sul cromosoma 17p
- **bcl2** localizzato sul cromosoma 18q21
- **c-myk** localizzato sul cromosoma 8q24
- **k-sam** localizzato sul cromosoma 10q26

Ruolo della E-Caderina.

- Da studi recenti, si è evidenziato un ruolo di notevole importanza riguardo alla MUTAZIONE che coinvolge il promotore del Gene che codifica per la E-Caderina.
- Pare che il processo di ipermetilazione sia uno dei FATTORI PREDISPONENTI la mutazione.

STUDI DI MIGRAZIONE

- Riduzione del K gastrico negli immigrati di 2^a e 3^a generazione da aree ad alto rischio stabilitisi in aree a basso rischio (Giappone → U.S.A.).
- Incremento di rischio per emigrati da nazioni a basso rischio verso aree a rischio maggiore

EZIOPATOGENESI

La carenza di vitamina C , E ed A contenuta nella frutta e verdura fresca favoriscono l'insorgenza della neoplasia, l'acido ascorbico come antiossidante è un inibitore dell'oncogenesi gastrica, bloccando la cascata di eventi che porta alla formazione dei nitroso-composti.

FUMO

- Il RR è incrementato dall'uso di sigarette
- Non ancora chiaro RR da consumo di alcool.
- Studio prospettico giapponese su 256.118 persone seguite per 18 anni ha evidenziato un calo di incidenza con l'abolizione del fumo.
- **RR= 1.8 nei fumatori** (quasi il 20% dei tumori gastrici è attribuito al fumo).

EZIOPATOGENESI

- Uso di farmaci bloccanti i recettori istaminici (H2): lieve aumento del rischio solo nei pazienti che hanno iniziato il trattamento entro 5 anni dalla diagnosi di tumore (diagnosi imprecise?).
- Aumento del **RR=2,5** per coloro che fanno uso di ormone della crescita

EZIOPATOGENESI

- **Helicobacter pylori (Hp)** è considerato un **agente carcinogeno di prima classe dallo IARC** per l'insorgenza di cancro gastrico.
- Il batterio potrebbe indurre un incremento dell'attività replicativa dell'epitelio gastrico per l'effetto mitogenico dell'ammoniaca sviluppata in seguito alla scissione dell'urea, nello stomaco, in ioni ammonio e anidride carbonica ad opera dell'ureasi batterica.

EZIOPATOGENESI

Tale ipotesi presenta alcune lacune:

- **a) non si spiega come l'Hp possa favorire la progressione da cellule metaplastiche alla displasia non essendo il tessuto metaplastico colonizzabile dall'Hp.**
- **b) la condizione di portatore di ulcera duodenale risulta svolgere un'azione protettiva sull'insorgenza di cancro gastrico, come può allora l'Hp essere nel contempo sia il fattore responsabile dell'ulcera e del cancro gastrico?**
- **c) Anche nei gruppi di controllo H.P. è presente dal 61 al 76% dei soggetti senza causare patologia neoplastica !!!**

EZIOPATOGENESI

- Da molte ricerche epidemiologiche, è ora chiaro come vi siano dei ceppi di H. pylori che producono una tossina chiamata Cag-A+ e che questa provochi varie disregolazioni a livello dei segnali cellulari di trasduzione che possono portare a mutazioni e alla fine alla carcinogenesi. Lo studio della distribuzione geografica di questi ceppi mutanti porterà anche a una miglior comprensione del meccanismo stesso di carcinogenesi e di quali ulteriori fattori possono concorrere oltre all'infezione, come per esempio l'alimentazione.

I genotipi Cag-A+ sono associati ad un maggior rischio di sviluppare il carcinoma.

PREVENZIONE PRIMARIA

- **Eradicazione H. P. di tipo farmacologico o tramite futura vaccinazione (se verrà decisa commercializzazione)**
- I vaccini anti-Helicobacter Pylori sono in corso di sviluppo clinico. (Ernst PB et al, Curr Pharm Des 2000; 6: 1557-1573)
- Il vaccino si basa sull'uso combinato di proteine importanti nello sviluppo della malattia gastrica. Una di queste proteine è la **Vac-A**, che favorisce la degenerazione della superficie della parete dello stomaco, passo essenziale perché si formi l'ulcera. Un'altra è la **Nap-A**, che favorisce l'infiammazione. Un'altra ancora è la **Cag-A**, una molecola chiave nel dialogo tra il batterio e la cellula gastrica perché è la responsabile della formazione dei tumori dello stomaco.
- **Corretta alimentazione (educazione sanitaria)**

Prevenzione secondaria

EARLY GASTRIC CANCER - EGC

VIENE DEFINITO EGC UNA NEOPLASIA MALIGNA CHE NON OLTREPASSA IN PROFONDITÀ LA SOTTOMUCOSA, INDIPENDENTEMENTE DALLA PRESENZA O MENO DI METASTASI LINFONODALI

protocolli di screening endoscopici massivi
(gastrosopia).

•*L'early gastric cancer può essere di tipo intestinale o di tipo diffuso. La prognosi è molto buona, anche se ci sono delle metastasi linfonodali, il trattamento del carcinoma early è la gastrectomia totale radicale.*

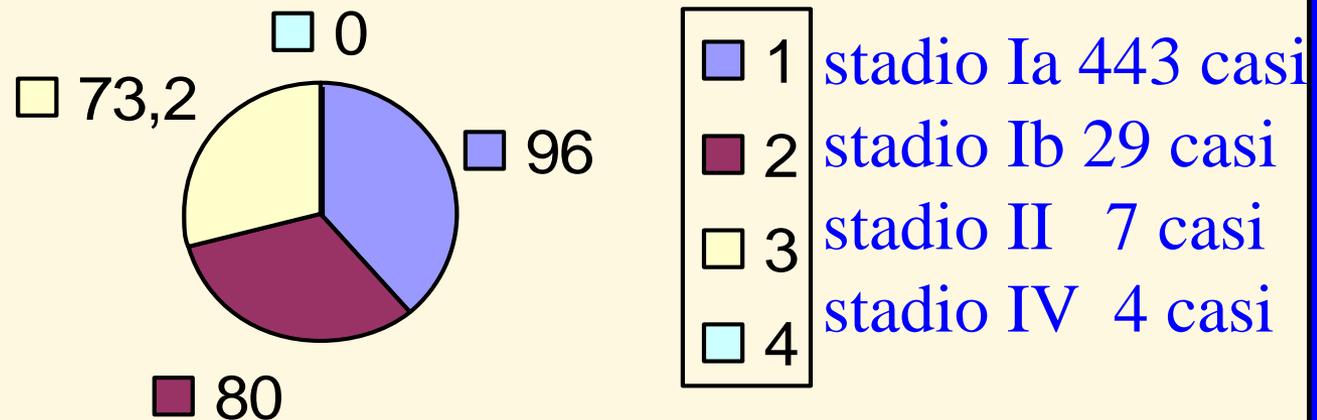
Nuove proposte di screening

Una nuova tecnologia che rileva le microvariazioni nell'esalato può individuare con precisione le persone a rischio di cancro allo stomaco, secondo uno studio pubblicato su Gut - 2015. La tecnica, nota come analisi **nanoarray**, può essere usata non solo per verificare la presenza del cancro, ma anche per individuare e seguire le persone con elevate probabilità di svilupparlo. **L'analisi nanoarray non è solo precisa e altamente sensibile, ma è anche semplice ed economica**

[Gut 2015. doi:10.1136/gutjnl-2014-308536](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308536)

early gastric cancer

% di sopravvivenza a 5 anni



A 5 anni, la sopravvivenza dopo l'intervento chirurgico per gli stadi Ia e Ib è dell'80-96% dei casi: ottimo risultato, tanto più considerando che gli interessati sono persone relativamente anziane.