

IL TUMORE DELLO STOMACO

Il **cancro dello stomaco** (Cancro Gastrico) rappresenta il quinto più comune tumore maligno e la terza causa di morte nel mondo; la sua incidenza è in costante diminuzione negli ultimi decenni; la sua prevalenza è di circa 1 milione di casi all'anno. (1)

Le aree mondiali a più alta incidenza di CG sono l'Asia orientale, l'Europa centro-orientale e l'America centro-meridionale; in Europa meridionale il cancro gastrico ha un'incidenza del 10.2% e del 5.0%, rispettivamente nei maschi e nelle femmine. Il rischio di CG è circa 2 volte più alto nei maschi rispetto alle femmine ed aumenta con l'età, con picco di incidenza nella sesta-settima decade di vita.

Complessivamente in Italia vengono diagnosticati ogni giorno circa 1000 nuovi casi di tumore. Dai registri italiani AIRTUM il CG si colloca al sesto posto per incidenza con il 4.3% nei maschi ed il 3.4% nelle femmine. (2)

La mortalità continua ad essere elevata con tassi di sopravvivenza a 5 anni intorno al 30%. Questa prognosi è correlata allo stadio della malattia alla diagnosi che in genere è purtroppo di grado elevato; in Europa la diagnosi precoce avviene solo nel 20% dei casi. (3)

Le strategie di prevenzione primaria volte a ridurre i fattori di rischio ed a promuovere quelli protettivi hanno il fine di diminuire ulteriormente l'incidenza del CG con riduzione della mortalità e dei costi sanitari e sociali correlati alla malattia. Nel 2019 la Società Europea di Endoscopia Digestiva (ESGE) ha prodotto le Linee Guida Internazionali per la diagnosi e la gestione delle condizioni e lesioni precancerose dello stomaco (4).

Negli ultimi decenni il calo della prevalenza del batterio *Helicobacter Pylori*, l'alimentazione, lo stile di vita e l'uso di farmaci hanno contribuito al cambiamento della epidemiologia del CG.

- **Infezione da Helicobacter Pylori**: questo batterio è stato riconosciuto dall' Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) come cancerogeno di prima classe. (5) Lo sviluppo di gastrite indotta dal batterio porta prima all'atrofia, poi alla metaplasia/displasia ed alla fine alla neoplasia della mucosa gastrica. La effettiva eradicazione del batterio con terapia medica riduce il rischio di CG di circa il 35%. (6) Le linee guida raccomandano di eradicare *H Pylori* in particolare nei soggetti che non hanno ancora sviluppato la metaplasia intestinale dello stomaco (quadro valutabile solo con prelievi di mucosa gastrica in corso di gastroscopia); la eradicazione del batterio prima del suo sviluppo porta ad una riduzione del rischio oltre il 75%. (7)
- **Abitudini alimentari**: alcuni alimenti/abitudini alimentari svolgono un ruolo importante nella cancerogenesi del CG. Il sale potrebbe essere associato ad un aumentato rischio di sviluppo di lesioni precancerose gastriche come gastrite atrofica e metaplasia. (8) Un consumo moderato-elevato di alcool è associato con ad un rischio significativamente aumentato per CG; l'effetto cancerogeno potrebbe derivare da una sua tossicità diretta-locale prodotta dall'etanolo. (9) I soggetti consumatori di carne rossa ed insaccati presentano un aumentato rischio di CG; gli insaccati contengono nitrati che portano alla formazione di nitroso derivati altamente cancerogeni; le carni affumicate e quelle grigliate con parti necrotizzate sono anch'esse coinvolte tramite la formazione di idrocarburi policiclici aromatici. (10) E' nota da molti anni che la assunzione quotidiana di frutta e verdura ha invece una correlazione inversa con lo sviluppo di CG. (11); l'effetto a lungo termine sembrerebbe dovuto alla presenza di alti livelli di vari componenti con effetti antiossidanti e con attività

antineoplastiche (acido ascorbico, flavonoidi, carotenoidi, catechine). La dieta mediterranea che si basa su un elevato consumo di frutta, verdura ed un basso contenuto di carni rosse, insaccati e latticini è associata, infatti, con una riduzione del rischio di cancro dello stomaco del 30%. (12)

- Il fumo di sigaretta come il tabacco da masticare ed il tabacco per pipa sono noti fattori di rischio per CG. Il consumo di circa 30 sigarette al giorno si correla con un aumentato rischio di circa il 70%. (13)
- Una regolare attività fisica sembra essere un importante fattore protettivo nello sviluppo del CG, con una riduzione del rischio intorno al 30%. Si considera tale una attività fisica moderata di circa 30 minuti giornalieri per almeno 5 giorni alla settimana. L'effetto protettivo sembra essere dovuto sia al mantenimento di un normale peso corporeo che alla riduzione dei livelli circolanti del fattore di crescita insulino-simile ed alla leptina. (14)
- L'uso cronico di alcuni farmaci sembra correlare positivamente con lo sviluppo di CG. Non è ancora conclusivo l'eventuale nesso causale tra inibitori di pompa protonica (omeprazolo e similari) e CG: la correlazione sembra aumentare con la durata in anni della terapia. (15) I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sembrano proteggere dal CG. La loro azione antineoplastica sembra dovuta al loro effetto inibitorio sulla proliferazione cellulare. (16) Le statine, farmaci per le ipercolesterolemie, riducono il rischio di CG del 15-20% (17); la metformina, riporta un più basso rischio di CG rispetto a coloro che hanno assunto altri tipi di terapie antidiabetiche orali. (18)

Bibliografia:

1. Sung H. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer J Clin* 71;209:2021
2. I numeri del cancro in Italia. Registro Tumori Ed 2020 AIRCUM. Il Pensiero Scientifico Editore Roma
3. Minicozzi P. et al. Quality analysis of population-based information on cancer stage-specific cancer survival estimates: a EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 84;335:2017
4. Pimentel-Nunes P. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAP 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. *Endoscopy* 51; 365:2019
5. IARC Working Group on The Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994, IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1
6. Kumar S et al. Risk factors and incidence of gastric cancer detection of H Pylori infection: a large cohort study. *Gastroenterology* 158;527:2020
7. Malferthainer P et al. Management of Helicobacter Pylori infection- The Maastricht V/ Florence Consensus Report. *Gut* 66;6:2017

8. Thapa S et al. Association between dietary salt intake and progression in the gastric precancerous process. *Cancer* 11;467:2019
9. He Z et al. Association between alcohol consumption and the risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget* 8;83237: 2017
10. Lim SR et al. Effect of red, processed and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose-response meta-analysis. *Nutrients* 11;826:2019
11. Bertuccio P et al. Citrus fruit intake and gastric cancer: the stomach cancer pooling (STOP) project consortium. *Int J cancer* 144;2936;2019
12. Buckland G et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Nutr* 91;381:2010
13. Laderais-Lopez R et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort study. *Int J Cancer* 19;689:2008
14. Abioye AI et al. Physical activity and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *Br J Sports Med* 49;224:2015
15. Moayyedi P et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin, *Gastroenterology* 157;682:2019
16. Huang XZ et al. Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs use reduce gastric cancer risk: a dose response meta-analysis. *Oncotarget* 8;4781:2017
17. Singh PP et al. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 24;1721:2013
18. Zhou XL et al. Association between metformin and risk of gastric cancer in patients with type2 diabetes mellitus: a meta-analysis of cohort studies. *Oncotarget* 8;55622:2017