

PREVENZIONE E SALUTE NELLA VALLE DEL VANOI

**RAPPORTI CON LE MALATTIE
DELL'APPARATO DIGERENTE**

Le nuove conoscenze scientifiche e il ruolo
del volontariato al servizio di una
comunità



PROTOCOLLO DI SCREENING DELLE NEOPLASIE EPITELIALI E NON EPITELIALI DELLE PRIME VIE DIGESTIVE IN UNA ZONA DEL PRIMIERO AD ALTA INCIDENZA

M. De Bona, G. Bonet, C. Doglioni, G. Zanon, M. De Boni



Canal S. Bovo 1992

PERCHE' UNA CAMPAGNA DI PREVENZIONE ?

Nonostante una generale tendenza nel mondo al declino dell'incidenza di carcinoma gastrico (1), questa neoplasia resta ancora una delle principali cause di morte per cancro (2). Infatti, la mortalita' da cancro gastrico \dot{S} una delle piu' elevate nell'ambito della patologia neoplastica e questo e' in parte imputabile alla storia clinica della malattia; segni e sintomi clinici sono tardivi e al momento della diagnosi il tumore ha generalmente raggiunto uno stadio molto avanzato di invasivita' che spesso preclude la possibilita' di un intervento terapeutico radicale.

La possibilita' di diagnosticare il cancro gastrico in fase precoce di malattia potrebbe, quindi, modificare la prognosi dei soggetti colpiti e questo rappresenta il risultato immediato di una campagna di screening. Non solo, partendo dal presupposto che questo tipo di patologia e' il punto finale di un continuum di alterazioni progressive ed ingravescenti a carico della mucosa dello stomaco, la campagna di screening permette di individuare un gruppo di soggetti portatori di queste alterazioni, definite "pre-cancerose", che non sono cioe' cancro, ma che hanno la possibilita' di diventarlo, in modo da seguirli nel tempo con stretta sorveglianza endoscopico-bioptica.

Queste considerazioni hanno sostenuto le campagne di screening realizzate in vari Paesi del mondo, utilizzando metodiche radiologiche, endoscopiche e, piu' recentemente, sierologiche (3, 4). La sierologia ha assunto sempre maggiore importanza sia per la minimizzazione dei costi se paragonata alla radiologia e all'andoscopia, sia per la minore invasivita' della metodica che viene, quindi, ben accettata dalla popolazione da studiare.

I parametri utilizzati nelle diverse campagne di screening comprendono la valutazione dei livelli sierici di gastrina (G) e di pepsinogeno A e C (PGA e PGC). Samloff e coll. (5) hanno definito i pepsinogeni come la "biopsia sierologica" della mucosa gastrica, dimostrando che i livelli sierici di PGA e PGC sono correlati allo stato morfologico e funzionale della mucosa dello stomaco e, pertanto, possono essere utilizzati come marker di gastrite cronica atrofica (6-8).

L'utilizzo di questi parametri nelle campagne di screening trova il suo presupposto nel fatto che la maggior parte dei cancri dello stomaco si sviluppa su mucosa gastrica interessata da flogosi cronica atrofica di vario grado di severita'(9-11).

Anche nella nostra Campagna, la sierologia ha avuto un ruolo cardine, in quanto in base ai livelli sierici di pepsinogeni sono stati identificati soggetti con alterazioni atrofiche della mucosa dello stomaco e, quindi, con maggiore rischio di sviluppare un carcinoma gastrico. In una seconda fase, tali soggetti sono stati sottoposti ad esame endoscopico con prelievo biotico per visualizzare lo stomaco ed eventuali lesioni macroscopiche, ma soprattutto per lo studio istomorfologico della mucosa gastrica e della severita' della gastrite.

BIBLIOGRAFIA

1. Howson cp, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Res* 1986; 8: 1-27.
2. Segi M, Aoki K, Kurihara M. World cancer mortality. *Gann Monogr Cancer Res* 1981; 26: 121-250.
3. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB et al. Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric carcinoma. *J Cancer Res* 1993; 84: 1086-1090.
4. De Koster E, Buset M, Nyst JF, Deltre M. Gastric screening prospects. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 263-268.
5. Samloff IM, Varis K, Ihamaki T, Siurala M, Rotter JI: Relationships among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal history. *Gastroenterology* 1982; 83: 204-9.
6. Miki K, Ichinose M, Shimizu A et al. Serum pepsinogens as a screening test of extensive chronic gastritis. *Gastroenterol Jpn* 1987; 22: 133-41.
7. Bock OA, Arapakis G, Witts IJ Richards CD. The serum pepsinogen levels with special reference to the histology of the stomach mucosa. *Gut* 1963; 4: 106-111.
8. Ichinose M, Miki K, Furihata C et al. Radioimmunoassay of serum group I and group II pepsinogens in normal controls and patients with various disorders. *Clin Chim Acta* 1982; 126: 183-91.
9. Correa P, Haenszel W, Cuello C et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 1990; 65: 2078-2084.
10. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J et al. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations on cross-sectional data. *Cancer* 1985; 35: 173-177.
11. Kawaki T, Kurisu M, Numamyu S, et al. Precancerous changes in the stomach. *Cancer Res* 1976; 47: 179-195.
12. Borch K, Axelsson K, Halgreen H et al. The ratio of pepsinogen A to pepsinogen C: a sensitive test for atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1989; 870-876.
13. Kekki M, Samloff IM, Varis K, Ihamaki T. Serum pepsinogen I and serum gastrin in the screening of severe atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1991; 186(Suppl): 117-123.
14. Miki K, Ichinose M: Chronic atrophic gastritis and serum pepsinogen levels. *Jpn J Cancer Clin* 1992; 38: 221-229.
15. Farinati F, Di Mario F, Plebani M, et al. Pepsinogen A/pepsinogen C or pepsinogen A multiplied by gastrin in the diagnosis of gastric cancer. *Ital J Gastroenterol* 1991; 23: 194-196.
16. Buiatti E, Palli D, De Carli A et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44: 611-616.
17. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C. Epidemiology of gastric cancer in Europe. *Eur J Cancer Prev* 1995, in press.
18. Kato I, Tomonaga S, Ito Y et al. A comparative case-control analysis of stomach cancer and atrophic gastritis. *Cancer Res* 1990; 50: 6559-64.
19. De Boni M, De Bona M, A Bellumat, Doglioni C. Clinic and endoscopic findings in patients with B-cell gastric lymphoma of MALT-type in a risk area. X World Congress of Gastroenterology, October 2-7, 1994, Los Angeles (USA), abstract book 390P.
20. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-75.
21. Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1043-1048.
22. Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 325: 1132-1136.
23. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
24. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 338: 1175-

**MICHELE DE BONI
GIANNI MORIANI
SILVIA FRANCESCHI**

AMBIENTE E ALIMENTAZIONE

RAPPORTI CON LE MALATTIE DELL'APPARATO DIGERENTE

Uno studio per la Valle del Vanoi



1995

Studio sulla popolazione pediatrica della Valle del Vanoi

Prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* nella popolazione pediatrica,
utilizzando il breath-test

2001

Feltre, 10 gennaio 2002

**Ai genitori degli alunni della Scuola Materna, Elementare e Media inferiore
di Canal San Bovo**

e p c.

**Alla dott.ssa Lucia Bombarda
Responsabile Distretto Sanitario del Primiero**

**Sig. Marco De Paoli
Presidente del Comprensorio del Primiero**

**Prof. Zanetel Leonardo
Dirigente scolastico del Primiero**

**Sig. Micheli Fulvio
Sindaco di Canal San Bovo**

**Dott. Bortolo Lino Simoni
Direttore Generale U.L.S.S. n. 2
Regione Veneto**

Colgo l'occasione dell'inizio del nuovo anno per comunicare i risultati dell'indagine condotta, nel giugno 2000, sui bambini della scuola materna, elementare e media del comune di Canal San Bovo, allo scopo di definire la prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* nella popolazione pediatrica, utilizzando il breath-test. Il motivo che ci aveva portato a questa indagine era stata l'elevata percentuale di infezione negli adulti, trovata nella campagna di prevenzione del cancro gastrico del 1994 e la necessità, quindi, di controllare anche i bambini visto il ruolo patogenetico svolto dal batterio nello sviluppo della patologia gastrica benigna e neoplastica.

I risultati ottenuti sono confortanti perché la prevalenza dell'infezione da *Helicobacter pylori* nei bambini di Canal San Bovo è risultata sovrapponibile a quella riscontrata da altri studi realizzati sia in Italia che all'estero, in paesi industrializzati.

Le attuali conoscenze scientifiche suggeriscono di non procedere ad alcun approccio terapeutico nei bambini risultati positivi al breath test, ad eccezione dei soggetti sintomatici. Sarà compito di questa struttura sanitaria attivare, in collaborazione con i vostri medici di medicina generale, un follow-up con adeguata periodicità.

Ci preme sottolineare che il tempo intercorso tra l'indagine e questa comunicazione è dovuto solamente al fatto che abbiamo voluto confrontare, per maggior completezza e sicurezza nostra e vostra, questa esperienza con studi analoghi allora in fase di completamento e con le linee guida europee sulla gestione dell'infezione da *Helicobacter pylori* nel bambino, di recente messa a punto. A questo proposito, desideriamo ringraziare la professoressa Giuseppina Oderda, pediatra dell'Università di Novara, che ci ha aiutato con tutte le sue conoscenze.

Restando a completa disposizione per ogni necessità o richiesta di informazione, porgiamo i nostri più cordiali saluti,

Michele De Boni
Responsabile U.O. Gastroenterologia

Giuliano Bonet
Medico di Medicina Generale

*Campagna di screening per la
diagnosi precoce
del tumore dello stomaco e di
lesioni e condizioni
precancerose gastriche*

2004

Nonostante una riduzione di incidenza soprattutto nei Paesi Occidentali, il cancro gastrico rappresenta ancora una delle principali cause di morte per neoplasia in tutto il mondo. Negli Stati Uniti il tasso di mortalità si è ridotto del 20% dal 1973 al 1987 (1), mentre nei Paesi Orientali, tra cui Cina, Giappone ed alcuni paesi dell'Est Europeo, continua ad essere la principale causa di morte (2). In Italia il tumore dello stomaco è responsabile di circa 15.000 decessi all'anno, con una incidenza variabile sul territorio nazionale; le aree a rischio più alto si possono identificare nell'Italia Centro-Settentrionale (Romagna e Toscana) e nelle zone alpine del Trentino, Veneto e Friuli-Venezia Giulia, dove l'incidenza di questo tumore è simile a quella di zone ad alto rischio, quali il Giappone.

Nonostante i fattori coinvolti nell'eziopatogenesi di questa neoplasia non siano a tutt'oggi ancora ben definiti così come non lo sono i fattori associati alla progressiva riduzione dei tassi di mortalità, il tumore dello stomaco rimane una patologia di rilevante impatto socio-sanitario. Infatti, la mortalità per cancro gastrico è una delle più elevate nell'ambito della patologia neoplastica e questo è in parte imputabile alla storia clinica della malattia. I segni e i sintomi clinici sono tardivi e al momento della diagnosi il tumore ha generalmente raggiunto uno stadio molto avanzato di invasività che spesso preclude la possibilità di un intervento terapeutico radicale.

La prevenzione e la diagnosi precoce costituiscono, quindi, due punti cardine per affrontare tale patologia neoplastica. La possibilità di diagnosticare il cancro gastrico in fase precoce di malattia può, infatti, modificare la prognosi dei soggetti colpiti, con conseguente possibile riduzione del tasso di mortalità. Inoltre, partendo dal presupposto che questa neoplasia è il punto finale di un *continuum* di alterazioni progressive ed ingravescenti a carico della mucosa dello stomaco, l'individuazione di condizioni e/o lesioni precancerose e la loro successiva sorveglianza contribuisce alla realizzazione dell'obiettivo di diagnosi precoce.

Queste considerazioni hanno sostenuto le campagne di screening realizzate in vari Paesi del mondo, utilizzando metodiche radiologiche, endoscopiche e, più recentemente, sierologiche (3-4). L'impiego di parametri sierologici ha assunto sempre maggiore importanza sia per la minimizzazione dei costi, se paragonato alle tecniche radiologiche ed endoscopiche, sia per la minore invasività della metodica che viene, quindi, ben accettata dalla popolazione da studiare. I parametri impiegati nelle diverse campagne di screening comprendono la valutazione dei livelli sierici di Gastrina (G) e dei pepsinogeni A e C (PGA e PGC), della ratio PGA/PGC e dell'indice GxPGA (5, 6). Samloff e collaboratori (7) hanno definito i pepsinogeni come "biopsia sierologica" della mucosa gastrica, dimostrando che i livelli sierici di PGA e PGC sono correlati allo stato morfologico e funzionale della mucosa dello stomaco e, pertanto, ridotti valori di PGA e della ratio PGA/PGC possono essere utilizzati come marker di gastrite cronica atrofica (7, 8).

L'utilizzo di questi parametri nelle campagne di screening per cancro gastrico trova il suo presupposto nel fatto che la maggior parte dei tumori dello stomaco si sviluppa su mucosa gastrica interessata da flogosi cronica atrofica di vario grado di severità (9). L'accuratezza diagnostica di questi parametri nello screening di cancro gastrico espressa in termini di sensibilità e specificità si è dimostrata elevata, con sensibilità e specificità rispettivamente del 53% e dell'88% riportate da Stemmermann e collaboratori (10) e, più recentemente, dell'84% e 73.5% da Kitahara e collaboratori (11).

Anche nella nostra esperienza l'utilizzo di parametri sierologici ha confermato buoni livelli di accuratezza diagnostica nell'individuare gruppi di soggetti a rischio per patologia del tratto digestivo superiore (12). Nel 1993-94 è stata, infatti, realizzata una campagna di screening per la diagnosi precoce e per lo studio di fattori di rischio genetici, dietetici ed ambientali della patologia neoplastica dello stomaco nel comune di Canal San Bovo (Tn), precedentemente individuato come area ad alto rischio sia di linfomi che di carcinomi dello stomaco (13). Sono emersi risultati importanti per individuare i fattori di rischio di patologie neoplastiche dello stomaco:

- fattori dietetici (dieta monotona, con alto consumo di pasta, zucchero e formaggio);
- fattori socio-economici (basso livello educativo);
- presenza di infezione da H pylori.

Sulla base dei parametri sierologici PGA, PGA/PGC e GxPGA, la popolazione è stata divisa in 3 gruppi a diverso rischio di patologia neoplastica (alto, moderato, basso rischio) e sottoposta a valutazione endoscopica ed istologica del tratto digestivo superiore. Sono state individuate complessivamente 9 lesioni neoplastiche gastriche (un caso di linfoma MALT e otto casi di displasia), di cui 8 in soggetti appartenenti al gruppo ad alto rischio ed una nel gruppo a rischio moderato, pari a sensibilità dell'88.9% e specificità dell'86% dei marker sierologici utilizzati e con rischio relativo di patologia neoplastica di 49.3 per i soggetti appartenenti al gruppo ad alto rischio. Inoltre, l'elevato valore predittivo negativo dei marker sierologici (99.3%) ha confermato come oltre i 2/3 dei soggetti ad alto rischio non portatori di patologia neoplastica presentassero lesioni e/o condizioni precancerose tali da richiedere stretta sorveglianza endoscopico-istologica.

Vista l'elevata prevalenza di infezione da *Helicobacter pylori* nella popolazione studiata, abbiamo voluto rivolgere la nostra attenzione ai bambini di Canal San Bovo e valutare l'impatto di questa infezione sulle nuove generazioni, per una definizione complessiva della problematica anche a scopo di prevenzione primaria.

Sono stati pertanto sottoposti a 13C-urea breath test tutti i bambini dai 4 ai 13 anni residenti a Canal San Bovo. La prevalenza di infezione da *H pylori* è risultata del tutto sovrapponibile a quella della popolazione pediatrica italiana (v. allegato).

La campagna è stata poi completata anche con valutazione prospettica a 10 anni. A tutti i soggetti che si erano sottoposti ad endoscopia ed esame istologico nel 1993-94 è stata offerta la possibilità di rivalutazione clinica e strumentale, allo scopo di valutare il rischio di comparsa nel tempo di lesioni precancerose o cancerose. Verranno, inoltre, valutate le modificazioni istologiche della gastrite nel tempo (staging e grading), con particolare riferimento alla possibilità che le alterazioni riscontrate all'esame iniziale presentino valore predittivo di sviluppo di lesioni precancerose nel follow-up. Sono stati al momento rivalutati endoscopicamente 102 pazienti; sono in corso le elaborazioni dei parametri sierologici ed istologici.

Feltre, 15 gennaio 2005

OGGETTO: RIVALUTAZIONE ISTOLOGICA PAZIENTI CANAL SAN BOVO

Campagna di screening per la diagnosi precoce del tumore dello stomaco e di lesioni e condizioni precancerose gastriche

In riferimento all'oggetto informo questa Associazione di aver preso accordi con il Direttore dell'UOA di Anatomia ed Istologia Patologica per una rivalutazione dei preparati istologici relativi alla Campagna.

Da ciò consegue una spesa per l'allestimento dei preparati istologici in termini di manodopera che verrà sostenuta dai Tecnici dell'Anatomia Patologica.

Chiedo cortesemente a codesta Associazione, considerata l'importanza scientifica del progetto e di ricaduta clinica, di assumere le spese conseguenti, relative al personale tecnico, che verranno quantificate dalla Direzione Generale del nostro ospedale.

Per opportuna conoscenza di ipotizza la spesa in alcune centinaia di euro.

Ringraziando, porgo cordiali saluti.

Dott. Michele De Boni
Direttore UOC di Gastroenterologia

**Al Signor Dirigente Medico del Presidio Ospedaliero
Dott. Lorenzo Tognon**

e pc

**Al Signor Direttore U.O.A.C. di Anatomia, Istologia Patologica, Citopatologia e Biotecnologie
Dott. Renzo Barbazza**

SEDE

Il sottoscritto in riferimento al proseguo delle ricerche iniziate nel 1991 “Prevenzione delle neoplasie dello stomaco nella Valle del Vanoi” già approvato con delibera dall'ex ULSS n. 4, conseguente finanziamento e utilizzo di risorse interne alla struttura, vista la necessità di rivalutare i risultati scientifici allora emersi e a più riprese pubblicati su riviste specializzate e comunicati a convegni nazionali ed internazionali , chiede:

-la revisione dei preparati istologici del primo controllo endoscopico-istologico eseguito nel 1992/94 con l'aggiornamento dei relativi referti in ragione delle ulteriori acquisizioni della miglior scienza attuale: rivalutazione delle condizioni/ lesioni istologiche precancerose;
-confronto tra i dati ottenuti dalla revisione di questa prima indagine con quelli ottenuti dal riesame di tutti i successivi controlli eseguiti su ciascun paziente considerato (progressione o regressione delle condizioni/lesioni precancerose/comparsa di nuove patologie).

Nell' ipotesi della necessità di una copertura delle spese eventualmente sostenute, il sottoscritto si fa garante del fatto che l'Associazione Arianna “*il filo della solidarietà per la prevenzione e la cura delle malattie dell'apparato digerente*” è disposta alla loro copertura.

Si ringrazia e si rimane in attesa di un Vostro cortese riscontro.

Cordiali saluti

dott. Michele De Boni

Direttore UOC di Gastroenterologia

Feltre, 25 marzo 2005



Canal San Bovo 2006



S. Martino di Castrozza novembre 2006



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GASTROENTEROLOGIA

Direttore: Ch.mo Prof. L.Okolicsanyi

TESI DI SPECIALIZZAZIONE

**STAGING E GRADING DELLE GASTRITI:
FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE
IN UNA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO**

Relatore: Ch.mo Prof. L. Okolicsanyi

Correlatori: Prof. Fabio Farinati

Prof. Massimo Rugge

Specializzando: Dott. Marco Tollardo

ANNO ACCADEMICO 2005-2006

STAGING E GRADING DELLE GASTRITI: FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE IN UNA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO.

Background:

Numerosi studi epidemiologici correlano l'estensione, l'intensità ed il pattern di distribuzione delle lesioni infiammatorie/atrofiche dello stomaco al rischio di insorgenza di cancro gastrico, tanto che la gastrite atrofico-metaplasica è stata definita, secondo alcuni autori, "field of cancerization", ovvero il substrato nel quale insorgono le lesioni neoplastiche.

Tuttavia, una reale comprensione di questo quadro anatomico-patologico, nonché una oggettiva comparazione tra tutti gli studi effettuati, sono stati da sempre ostacolati da alcuni limiti delle principali classificazioni delle gastriti, compresa l'autorevole Sydney System. Se da un lato infatti le classificazioni sono caratterizzate da un'insufficiente riproducibilità degli score, specie in riferimento alle lesioni atrofico-metaplasiche, dall'altro la definizione delle lesioni istologiche rilevate nelle singole biopsie non è integrata in un quadro di patologia globale d'organo. Il primo problema è stato affrontato dall'International Atrophy Club, che nel 2002 ha ricodificato il significato di atrofia gastrica ed ha proposto una nuova classificazione. Al secondo punto invece ha risposto il gruppo OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) che ha proposto, a partire dall'approccio analitico del Sydney System e dell'Atrophy Club e mutuando la terminologia dal sistema utilizzato nella diagnosi delle epatiti croniche, una classificazione delle gastriti in termini di Grading (valutazione semiquantitativa della severità delle lesioni infiammatorie) [Fig.1] e di Staging (valutazione semiquantitativa dell'estensione dell'atrofia con o senza metaplasia) [Fig.2].

GRADING		CORPUS			
		No Inflammation (G0)	Mild Inflammation (G1)	Moderate Inflammation (G2)	Severe Inflammation (G3)
ANTRUM	No inflammation (G0)	GRADE 0	GRADE I	GRADE II	GRADE II
	Mild Inflammation (G1)	GRADE I	GRADE II	GRADE II	GRADE III
	Moderate Inflammation (G2)	GRADE II	GRADE II	GRADE III	GRADE IV
	Severe Inflammation (G3)	GRADE II	GRADE III	GRADE IV	GRADE IV

Fig.1: Classificazione del Grading secondo il sistema OLGA

CORPUS

STAGING		No Atrophy (score 0)	Mild Atrophy (score 1)	Moderate Atrophy (score 2)	Severe Atrophy (score 3)
A N T R O M	No Atrophy (score 0)	STAGE 0	STAGE I	STAGE II	STAGE II
	Mild Atrophy (score 1)	STAGE I	STAGE I	STAGE II	STAGE III
	Moderate Atrophy (score 2)	STAGE II	STAGE II	STAGE III	STAGE IV
	Severe Atrophy (score 3)	STAGE III	STAGE III	STAGE IV	STAGE IV

Fig.2: Classificazione dello Staging secondo il sistema OLGA

Questa classificazione raggiunge l'obiettivo di integrare l'informazione relativa alla lesione elementare con l'informazione topografica (dopo mappaggio bioptico standard, raccomandato dal Sydney System) e di ottenere due semplici score indicativi dell'intero stomaco. Oltre alla semplicità ed alla riproducibilità, tale sistema classificativo consentirebbe anche di trasmettere facilmente nella diagnosi il grado di allarme correlato alla "gastropatia". Il Sistema OLGA, già sperimentato in uno studio "cross-sectional", non è stato finora validato in uno studio di follow-up a lungo termine.

Scopi:

Scopo principale dello studio è stato quello di validare nella pratica clinica i criteri OLGA nella stadiazione delle gastriti ed, in particolare, valutare a lungo termine la modificazione della storia naturale della gastrite (staging e grading), con specifico riferimento allo status Hp, e valutare la capacità predittiva dello staging in relazione al rischio neoplastico.

Materiali e metodi:

Sono stati considerati in questo studio 87 pazienti, appartenenti ad una coorte di soggetti residente in un'area ad alto rischio di cancro gastrico (Valle del Vanoi, TN) e sottoposta nel 1994-1995 (tempo 0 = t0) ad una campagna di screening organizzata dall'ULSS di Feltre (BL) che prevedeva la raccolta di dati anamnestici, il dosaggio di PGA, PGC e Gastrina totale ed EGDS con mappaggio bioptico. I pazienti sono stati richiamati nel 2006 (tempo 1 = t1) per ripetere EGDS con mappaggio bioptico, mentre di altri pazienti facenti parte della coorte iniziale è stata considerata una EGDS successiva, a distanza di almeno 5 anni dalla precedente. Tutte le EGDS sono state eseguite presso l'U.O di Gastroenterologia di Feltre (BL). Di tutti i pazienti sono stati considerati gli aspetti clinici (età, sesso, familiarità per neoplasie del tratto digerente, assunzione di PPI nei 6 mesi precedenti e status Hp, classificando i pazienti in Hp-positivi, Hp-negativi/nativi e Hp-eradicati), aspetti

endoscopici (ed in particolare la presenza di ulcera peptica [attiva o cicatriziale], classificata in alto [ulcere del corpo gastrico e angulus] e basso rischio [ulcere dell'antro prepilorico e bulbo duodenale] di cancro) ed aspetti istologici, ottenuti mediante valutazione centralizzata da parte di 2 esperti patologi (presenza/assenza di Hp, valutazione di Staging e Grading e presenza/assenza di lesioni neoplastiche). Al di là degli scopi principali dello studio, la disponibilità di parametri bioumorali ha consentito anche di eseguire inoltre alcune valutazioni ancillari in relazione agli altri parametri considerati.

Risultati:

L'analisi dei dati al t0 ed al t1 ha documentato come un numero ristretto di pazienti (rispettivamente, 9% e 11%) presenti classe di staging elevato (III e IV) e che tali pazienti siano prevalentemente di sesso maschile, di età più avanzata ed Hp positivi. La maggior parte dei pazienti presenta classi di Grading intermedio, con le classi più avanzate (2-4) caratterizzate da infezione attiva da Hp.

Le lesioni ulcerose a basso rischio tendono ad essere collocate in stadi 0-II, mentre quelle ad alto rischio negli stadi III e IV; tutte le ulcere, specie al t0, tendono a collocarsi in classi di grading elevato.

Al t0 veniva identificata un'unica lesione neoplastica, collocata in una gastrite con stadio III, mentre al t1 ne venivano identificate altre 3, tutte localizzate in stadio IV; per quanto riguarda il Grading, non venivano riscontrate associazioni con classi specifiche. Complessivamente, 3 lesioni neoplastiche insorgevano in soggetti Hp-positivi, mentre in 1 caso in un paziente Hp-eradicato da 148 mesi [Tab.1].

N° paz	M/F	Status Hp t0	NIN t0	Staging t0	Grading t0	Mesi Hp-free pre-t1	Status Hp t1	NIN t1	Staging t1	Grading t1	PPI pre-t1	Durata follow-up
1	M	pos	0	3	3	-	pos	IND-NIN	4	2	Si	121
70	F	pos	2	3	4	-	pos	LG-NIN	4	3	No	144
3	M	pos	0	4	4	-	pos	HG-NIN	4	3	Si	135
22	M	pos	0	4	4	148	neg	Ca	4	1	No	149

Tab.1: Follow-up delle lesioni neoplastiche

Dopo follow-up medio di 133 mesi (range=47-172), il confronto tra staging al t0 e t1 [Tab.2] ha evidenziato progressione delle lesioni atrofico-metaplasiche nei soggetti Hp-positivi, stabilità nei soggetti Hp-negativi/nativi e regressione nei soggetti Hp-eradicati. In analogia a quanto evidenziato per lo staging, il confronto tra grading al t0 e t1 ha confermato le stesse tendenze.

		Regressione di Stadio	Stesso Stadio	Progressione di Stadio
Tutti gli stadi		11 (13%)	59 (67%)	17 (20%)
Sesso M/F		7 (64%)/4	29(49%)/30	9(53%)/8
Età media (Range)		71 (50-82)	65 (28-84)	69 (52-79)
Status Hp	<i>H.pylori</i> +vi	2 (18%)	14 (24%)	15 (88%)
	<i>H.pylori</i> -vi/nativi	2 (18%)	8 (14%)	1 (6%)
	<i>H.pylori</i> -eradicati	7 (64%)	37 (62%)	1 (6%)

Tab. 2: Follow-up dello Staging

Conclusioni:

In base ai risultati ottenuti, si può affermare che lo studio in oggetto ha contribuito a validare la classificazione della Gastrite secondo il sistema classificativo “OLGA”.

Nello specifico, i dati a nostra disposizione ci consentono di raggiungere le seguenti conclusioni:

1) La Stadio della gastrite mediante il sistema classificativo “OLGA” è predittivo del rischio di neoplasia non-invasiva ed adenocarcinoma invasivo, in quanto identifica, tra i pazienti affetti da

gastrite atrofico-metaplasica, una specifica categoria associata all'insorgenza di lesioni neoplastiche.

2) Il grado della gastrite, ovvero l'intensità dell'infiltrato flogistico nella mucosa gastrica, è direttamente condizionato dalla presenza di *Helicobacter pylori*, risultando significativamente aumentato nei soggetti Hp-positivi.

3) In pazienti *Helicobacter pylori*-positivi, il follow-up a lungo termine si associa ad una progressione di malattia, ovvero ad una progressione di stadio, testimoniata dall'aumento della severità delle lesioni atrofico-metaplasiche.

4) La eradicazione di *Helicobacter pylori* modifica la storia naturale della malattia gastrica, promuovendo una regressione sia del Grading, fatto atteso, che dello Staging, parametro molto più discusso

Alla luce di quanto detto sopra, possiamo quindi confermare:

- La capacità del sistema “OLGA” di selezionare una categoria numericamente limitata di pazienti con stadio avanzato e maggior rischio, all'interno della quale si concentrano tutte le lesioni neoplastiche, che giustifica l'utilizzo dei criteri “OLGA” nel disegnare strategie di follow-up costo-efficaci nei confronti dei pazienti con Stadio III e IV.
- Il miglioramento dello Staging e del Grading dopo eradicazione che sottolinea l'importanza dell'eradicazione quale approccio appropriato anche in funzione della prevenzione dell'adenocarcinoma gastrico. L'eradicazione di Hp modifica infatti la storia naturale della gastrite, anche se non è verosimilmente in grado di azzerare il rischio neoplastico nei pazienti che presentino stadi di gastrite avanzati prima dell'eradicazione ed associazione con varie condizioni precancerose.

BIBLIOGRAFIA

1. Filipe MI, Munoz N, Matko I, [Kato I](#), [Pompe-Kirn V](#), [Jutersek A](#), [Teuchmann S](#), [Benz M](#), [Prijon T](#): Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. Int J Cancer 1994; 57: 324-329
2. Miehle S, Hackelsberger A, Meining A, Hatz R, Lehn N, Malfertheiner P, Stolte M, Bayerdorffer E. Severe expression of corpus gastritis is characteristic in gastric cancer patients infected with *Helicobacter pylori*. Br J Cancer 1998; 78:263-266

3. Sipponen P, Stolte M. Clinical impact of routine biopsies of the gastric antrum and body. *Endoscopy* 1997; 29: 671-8
4. Sipponen P, Riihela M, Hyvarinen H, Seppala K. Chronic non-atrophic ('superficial') gastritis increases the risk of gastric carcinoma. A case-control study. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 336-40
5. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-789
6. Garcia SB, Park HS, Novelli M, Wright NA. Field cancerization, clonality, and epithelial stem cells: the spread of mutated clones in epithelial sheets. *J Pathol* 1999; 187: 61-81
7. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, Leandro G, Price AB, Sipponen P, Solcia E, Watanabe H, Genta RM: Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-59
8. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol* 2005;36(3):228-33
9. OLGA-Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology* 2005; 129(5): 1807-1808
10. Rugge M, Meggio A, Pennelli G ed Al: Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*, in press.