



DOI: 10.5281/zenodo.7328903

UDC: 616.33-006-084:613.62

PREVENȚIA CANCERULUI GASTRIC ÎN BOLILE PROFESIONALE

GASTRIC CANCER PREVENTION IN OCCUPATIONAL DISEASES

Adriana Botezatu, Nicolae Lungu, Elmira Antoci, Nicolae Bodrug

Disciplina de geriatric și medicina muncii, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Stabilirea importanței diagnosticului leziunilor precanceroase gastrice în depistarea precoce a cancerului gastric, în vederea reducerii riscului de apariție a acestuia, mai ales la pacienții compromiși profesional. Deși incidența cancerului gastric a scăzut, acesta rămâne pe locul 5 după frecvență și pe a 3-a cauză de deces prin cancer la nivel mondial. Gastrita cronică atrofică, metaplazia intestinală și displazia gastrică sunt considerate leziuni precanceroase gastrice, iar în frunte cu *H. pylori*, sunt principalii factori de risc în carcinogeneza gastrică.

Material și metode. Am analizat 29 cazuri cu leziuni precanceroase gastrice, muncitori compromiși. Toți pacienții au fost examinați endoscopic prin Endoscopie în bandă îngustă + 5 biopsii, ghidate conform protocolului Sydney și examinate histologic conform clasificării OLGA/OLGIM. Au fost investigați și serologic, folosind testul Gastro-Panel: Pepsinogen (PG) I, PGII, raportul PGI/PGII, Gastrina (G)-17 și *H. pylori* IgG.

Rezultate și discuții. Din cele 29 de cazuri, au fost determinate 11 cazuri de atrofie OLGA I-II și 9 cazuri de OLGA III-IV, OLGIM I-II – 3 cazuri, OLGIM III-IV – 1 cazuri, 5 cazuri cu displazie. La 75% dintre subiecți atrofia gastrică a fost localizată în antru, 16% – în corp și 8% – difuză. În 4 cazuri, examenul endoscopic nu a coincis cu examenul histologic (fiind *cancere de novo*). 79% dintre subiecții cu atrofie severă OLGA III-IV sau OLGIM III-IV, testele serologice au confirmat gradul morfologic obținut: PG-I $\leq 30 \mu\text{g/L}$ și PG-I/II ≤ 2 , iar în 63% din cazuri cu atrofie gastrică localizată antral, indicatorul G-17 $< 1 \mu\text{g/L}$ a fost prezent.

Concluzie. Cancerul gastric rămâne o problemă medicală și socială importantă. Diagnosticul serologic non-invasiv care implică indicatorii PGI, PGI/PGII și G-17 ar putea îmbunătăți depistarea precoce a cancerului gastric, mai ales la cei cu factori de risc profesional.

Cuvinte cheie: gastrită atrofică, metaplazie intestinală, displazie, cancer gastric, OLGA/OLGIM, boală profesională.

Summary

Objectives. Establishing the importance of non-invasive serological diagnosis of precancerous gastric lesions in the early detection of gastric cancer, in order to reduce the risk of its occurrence, especially in professionally compromised patients.

Material and methods. We analyzed 29 cases with precancerous gastric lesions. All patients were examined endoscopically Narrow-band imaging + 5 biopsies, guided according to the Sydney protocol and examined histologically according to the OLGA/OLGIM classification. They were also investigated serologically, using the Gastro-Panel test: Pepsinogen (PG) I, PGII, PGI/PGII ratio, Gastrin (G)-17 and *H. pylori* IgG.

Results. Out of the 29 cases, 11 cases of OLGA I-II atrophy and 9 cases of OLGA III-IV, OLGIM I-II – 3 cases, OLGIM III-IV – 1 cases, 5 cases with dysplasia were determined. In 75% of subjects gastric atrophy was located in the antrum, 16% – in the body and 8% – diffuse. In 4 cases, the endoscopic examination did not coincide with the histological examination (being cancers de novo). 79% of subjects with severe atrophy OLGA III-IV or OLGIM III-IV, serological tests confirmed the morphological degree obtained: PG-I $\leq 30 \mu\text{g/L}$ and PG-I/II ≤ 2 , and in 63% of cases with atrophic antral located gastritis, the G-17 indicator $< 1 \mu\text{g/L}$ was present.

Conclusion. Gastric cancer remains an important medical and social problem. Non-invasive serological diagnosis involving PGI, PGI/PGII and G-17 indicators could improve the early detection of gastric cancer, especially in those with occupational risk factors.

Keywords: atrophic gastritis, intestinal metaplasia, dysplasia, gastric cancer, OLGA/OLGIM, occupational disease

Introducere

În pofida reducerii semnificative, în ultimul secol al incidenței cancerului gastric (CG), maladia rămâne încă una dintre principalele cauze de deces prin cancer la nivel mondial: ocupă al 5-lea loc pentru incidență și reprezintă a 3-a cauză principală de deces prin cancer la ambele sexe. Majoritatea cazurilor de CG sunt diagnosticate în stadiu tardiv, cu opțiuni curative limitate, prognostic slab și o supraviețuire de 5 ani cuprinsă între 20% și 30% [1-4]. Clinicienii nu reușesc să identifice în medie 15% din CG, iar unele studii raportează rate de până la 25% [5].

Mortalitatea înaltă, tabloul clinic nespecific, evoluția frecvent asimptomatică cu instalarea tardivă a simptomelor

în evoluția bolii și rata redusă de supraviețuire a pacienților cu CG, pe de o parte, creșterea prevalenței precursorilor CG [4, 6] și incidența anuală înaltă de CG la acești pacienți – gastrita cronică atrofică (0,1-0,25%), metaplazia intestinală gastrică (0,25-0,34%), displazia epitelului mucoasei gastrice (DEMG) ușoară-moderată (0,6%) și DEMG severă (6%) în termen de 5 ani după diagnostic [3], pe de altă parte, impun identificarea precoce și supravegherea persoanelor cu risc major de apariție a CG. Aceste măsuri sunt importante pentru prevenirea și detectarea precoce a CG, reducerea mortalității, creșterea ratei de supraviețuire și îmbunătățirea calității vieții pacienților cu CG [5, 6]. Mai mult, modificările premaligne ale mucoasei gastrice sunt frecvent ignorate în practica

clinică sau rezultă într-o frecvență variabilă de supraveghere sau tratament. Cu toate acestea, diagnosticul precoce al CG are un prognostic favorabil după rezecția mucozală endoscopică sau după diseecția endoscopică submucozală, ratele de supraviețuire de 5 ani atingând 90-95% [6, 7].

Materiale și metode

Pacienții incluși în studiu. În cercetare au fost înrolați 29 pacienți cu leziuni precanceroase gastrice. Lotul general de studiu a fost divizat în 3 subloturi în funcție de tipul morfologic al leziunii: 20 de pacienți cu gastrită cronică atrofică (GCA) fără metaplazie intestinală gastrică (MIG) și fără DEMG (sublotul 1 de studiu), 4 de pacienți cu GCA și MIG (sublotul 2 de studiu) și 5 de pacienți cu GCA și DEMG (sublotul 3 de studiu).

Rezultate și discuții

La momentul includerii în studiu, caracteristicile socio-demografice (vârsta, mediul de trai, nivelul educațional, statutul marital, categoria socio-profesională) erau similare la pacienții din toate 3 subloturi de studiu. Cu toate acestea, a fost constatată o tendință de creștere a vârstei concomitent cu avansarea severității GCA: valoarea medie a vârstei în sublotul 1 de studiu a constituit $54,94 \pm 1,9$ ani, în sublotul 2 de studiu – $57,39 \pm 1,4$ ani și în sublotul 3 de studiu – $59,45 \pm 1,7$ ani ($p > 0,05$).

Tendința de creștere a valorii medii a vârstei, concomitent cu agravarea morfologică a GCA, a fost constatată și într-un studiu recent: vârsta medie a crescut în raport cu gravitatea atrofiei mucoasei gastrice (AMG) de la $50,6 \pm 9,1$ ani la pacienții cu atrofie ușoară, la $53,7 \pm 8,7$ ani la pacienții cu atrofie moderată și la $57,0 \pm 8,5$ ani la pacienții cu atrofie severă [9].

Helicobacter pylori (HP) este principalul factor etiologic pentru gastrita cronică la nivel mondial, iar infecția de lungă durată contribuie la progresarea distrugerii glandelor gastrice parietale (oxintice) în diferite zone ale stomacului. Numeroase studii și meta-analize arată că HP este asociat cu dezvoltarea leziunilor precanceroase (GCA sau MIG) și CG, iar eradicarea infecției reduce incidența CG [3, 7, 10].

În cohorta actuală HP a fost diagnosticat în 17 (26,1%) cazuri prin metoda morfologică și în 17 (26,1%) cazuri prin testul ureazic, iar HP-IgG au fost determinați în 19 (27,5%) cazuri. Deși diferențe semnificative în depistarea HP prin aceste metode, în funcție de sublotul de studiu, nu au fost constatate, a fost relevată o tendință de reducere a frecvenței infecției curente cu HP și o tendință de creștere a frecvenței infecției cu HP în antecedente, concomitent cu agravarea morfologică a GCA.

Datorită scăderii accentuate a activității funcționale gastrice, în tabloul clinic predomină sindromul dispeptic (anorexie, eructație, greață, senzație de plinătate postprandială și/sau senzație de sațietate precoce), sindromul de suprapopulare bacteriană (zgomot și flatulență în abdomen, eructații, scaun instabil, cu diaree frecventă), sindromul dolo epigastric, sindromul tipic de reflux (pirozis și/sau regurgitarea acidă), sindromul anemic, sindromul distrofic (scăderea în greutate) [10, 11].

Prevalența dispepsiei, cel mai frecvent simptom, prezent în 60,2% din pacienții simptomatici cu GCA corporeală, a fost aproximativ de 2 ori mai mare decât în populația generală, sugerând un potențial rol al GCA în apariția dispepsiei [12].

Administrarea tratamentului anterior pentru ameliorarea simptomelor, periodicitatea și durata administrării medicamentelor erau similare în toate 3 subloturi de studiu. Doar ineficiența remediei utilizat a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții din sublotul 3 de studiu, comparativ cu pacienții din sublotul 2 de studiu (26,5% și 2,4%, respectiv; $p < 0,01$).

Așadar, leziunile precanceroase gastrice sunt afecțiuni cu multiple fațete, deoarece se pot manifesta printr-un spectru nespecific și variabil de simptome gastrice și extra-gastrice. Analiza comparativă a caracteristicilor socio-demografice, acuzelor, statutului infecției cu HP și tratamentului administrat pentru eradicarea infecției cu HP nu a constatat asociații semnificative cu severitatea morfologică a GCA. Pacienții cu GCA și DEMG, comparativ cu pacienții din celelalte 2 subloturi de studiu, prezintă o stare de gravitate mai severă cu un tablou clinic mai auster, o frecvență mai mare de ineficiență a tratamentului administrat și o tendință de creștere a vârstei.

Endoscopia digestivă superioară (EDS) și examenul histologic al specimenelor de biopsie sunt "standardul de aur" pentru diagnosticul leziunilor precanceroase ale CG, diagnosticul și screening-ul CG, însă utilizarea acestor metode este limitată pentru screening-ul la nivel populațional datorită diagnosticului invaziv și subiectiv, necesității echipamentelor costisitoare, a specialiștilor cu o considerabilă experiență și pregătire profesională și a volumului ridicat de muncă [13, 14]. Prin urmare, este necesar de identificat metode de screening noi, non-invazive, simple, accesibile și rentabile pentru leziunile precanceroase ale CG [4, 7, 14]. Pentru identificarea GCA moderat-severe la sfârșitul anilor 1990 de Biohit Oyj (Helsinki, Finlanda) a fost propus panoul serologic GastroPanel®, care determină simultan 4 biomarkeri în serul sangvin specifici stomacului (PG-I, PG-II, G-17 și HP-IgG) și este conceput pentru a oferi informații despre structura și funcția mucoasei gastrice [13, 15, 16]. Mai multe studii de caz-control și de cohortă au demonstrat valoarea predictivă a pepsinogen (PG) serici pentru diagnosticul GCA, diagnosticul și screening-ul CG și diagnosticul complet al infecției cu HP [14, 17].

Rezultatele arată că, în lotul general al pacienților cu GCA din studiul prezent, valorile PG-I ($59,38 \pm 2,1$ $\mu\text{g/L}$), PG-II ($14,69 \pm 0,4$ $\mu\text{g/L}$), raportului PG-I/PG-II (PGR) ($4,37 \pm 0,2$) și G-17 ($6,36 \pm 0,4$ $\mu\text{g/L}$) erau în limitele normei. Însă, concomitent cu agravarea morfologică a GCA, există un trend descendent semnificativ al valorilor PG-I ($p < 0,001$) și PGR ($p < 0,001$).

Analiza de corelație a constatat o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între valorile PG-I și PG-II ($\rho = 0,27$, $p < 0,01$), o asociere directă, puternică și statistic semnificativă între valorile PG-I și PGR ($\rho = 0,74$, $p < 0,001$), o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă între valorile PG-II și PGR ($\rho = 0,2$, $p < 0,01$) și o asociere directă, de intensitate slabă și statistic semnificativă

între valorile PG-II și G-17 ($p=0,13$, $p<0,05$).

Concomitent cu agravarea morfologică a GCA la subiecții din studiul prezent, a existat un trend descendent semnificativ al valorilor PG-I ($p<0,001$) și PGR ($p<0,001$), un trend ascendent semnificativ al valorilor oxid nitric (NO) în serul sangvin ($p<0,001$) și NO în sucii gastrici ($p<0,001$). Comparând aceste diferențe în funcție de subplotul de studiu am constatat că valoarea medie a PG-I era semnificativ statistic mai mare la pacienții din subplotul 1 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 2 de studiu ($72,63\pm 3,5$ $\mu\text{g/L}$ și $60,80\pm 3,3$ $\mu\text{g/L}$, respectiv; $p<0,01$) și cu pacienții din subplotul 3 de studiu ($72,63\pm 3,5$ $\mu\text{g/L}$ și $40,67\pm 2,3$ $\mu\text{g/L}$, respectiv; $p<0,001$), la pacienții din subplotul 2 de studiu, comparativ cu pacienții din subplotul 3 de studiu ($60,80\pm 3,3$ $\mu\text{g/L}$ și $40,67\pm 2,3$ $\mu\text{g/L}$, respectiv; $p<0,001$). În general, valoarea medie a PG-I în lotul general de studiu era semnificativ scăzută – $59,38\pm 2,1$ $\mu\text{g/L}$.

Din lotul de 29 de pacienți, 12 erau încadrați în fabricarea cauciucului, 14 activau cu radiații ionizante, 2 pacienți cu hidrocarburi aromatice.

Concluzii

1. Evaluarea particularităților clinice la persoanele cu gastrită cronică atrofică a constatat prezența simptomelor principale la toți pacienții din toate 3 subploturi de studiu. Periodicitatea și severitatea simptomelor menționate, de asemenea, erau similare la pacienții din toate subploturile de studiu. Analiza numărului de acuze menționate de fiecare

pacient a relevat că, câte 3-5 simptome au indicat toți (100,0%) pacienții din subplotul 3 de studiu, comparativ cu 92,1% pacienți din subplotul 1 de studiu ($p<0,05$) și cu 90,2% pacienți din subplotul 2 de studiu ($p<0,05$). Prin urmare, pacienții cu gastrită cronică atrofică și displazia epitelului mucoasei gastrice prezintă o stare de gravitate mai severă cu un tablou clinic mai auster și o frecvență mai mare de ineficiență a tratamentului administrat.

2. Diagnosticul atrofiei mucoasei gastrice în baza parametrilor serologici depinde de tipul morfologic al leziunii gastrice: este redusă la pacienții cu gastrită cronică atrofică, fără metaplazie intestinală gastrică și fără displazia epitelului mucoasei gastrice, și crește concomitent cu agravarea morfologică a gastritei cronice atrofice. Determinarea serologică a atrofiei mucoasei gastrice este importantă pentru diagnosticul non-invaziv și prognosticul gastritei cronice atrofice cu metaplazie intestinală și/sau gastrită cronică atrofică cu displazia epitelului mucoasei gastrice, afecțiuni care reprezintă factori de risc semnificativ pentru dezvoltarea cancerului gastric.

3. Studiarea relației dintre starea morfologică și activitatea funcțională a mucoasei gastrice prin determinarea concentrației markerilor serologici a constatat o reducere statistic semnificativă a valorilor medii a PG-I și PGR și o creștere statistic semnificativă a valorilor medii a NO în serul sangvin și NO în sucii gastrici concomitent cu agravarea morfologică a gastritei cronice atrofice.

Bibliografie

1. Lahner E, Esposito G, Galli G, Annibale B. Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. *Transl Gastrointest Cancer*. 2015;4(4):272-281. doi:10.3978/j.issn.2224-4778.2015.05.05
2. Flores-Luna L, Bravo MM, Kasamatsu E, et al. Risk factors for gastric precancerous and cancers lesions in Latin American counties with difference gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol*. 2020;64:101630. doi:10.1016/j.canep.2019.101630
3. 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;51(4):365-388. doi:10.1055/a-0859-1883
4. Cotruță B. Factori de predicție ai leziunilor premaligne avansate gastrice și ai cancerului gastric. *Rezumat*. Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila". București; 2018. (Romanian)
5. White JR, Banks M. Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:8. Published 2022 Jan 25. doi:10.21037/tgh.2020.03.03
6. Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev*. 2015;20(1):25-40. doi:10.15430/JCP.2015.20.1.25
7. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545-1575. doi:10.1136/gutjnl-2018-318126
8. Quach DT, Hiyama T. Assessment of Endoscopic Gastric Atrophy according to the Kimura-Takemoto Classification and Its Potential Application in Daily Practice. *Clin Endosc*. 2019;52(4):321-327. doi:10.5946/ce.2019.072
9. Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after Helicobacter pylori eradication [published correction appears in *J Gastroenterol*. 2019 Dec 9;]. *J Gastroenterol*. 2020;55(3):281-288. doi:10.1007/s00535-019-01639-w
10. Lahner E, Zagari RM, Zullo A, et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian Society of Gastroenterology [SIGE], and the Italian Society of Internal Medicine [SIMI]. *Dig Liver Dis*. 2019;51(12):1621-1632. doi:10.1016/j.dld.2019.09.016
11. Lahner E, Carabotti M, Esposito G, Hassan C, Zullo A, Annibale B. Occurrence and predictors of metaplastic atrophic gastritis in a nation-wide consecutive endoscopic population presenting with upper gastrointestinal symptoms. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(11):1291-1296. doi:10.1097/MEG.0000000000001246
12. Lahner E, Carabotti M, Annibale B. Atrophic body gastritis: clinical presentation, diagnosis, and outcome. *EMJ Gastroenterol*. 2017;6:75-82.

13. Pasechnikov VD, Chukov SZ, Kotelevets SM, Mostovov AN, Mernova VP, Polyakova MB. Invasive and non-invasive diagnosis of Helicobacter pylori-associated atrophic gastritis: a comparative study. Scand J Gastroenterol. 2005;40(3):297-301. doi:10.1080/00365520410010607
14. Huang YK, Yu JC, Kang WM, et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2015;10(11):e0142080. Published 2015 Nov 10. doi:10.1371/journal.pone.0142080
15. Syrjänen K. Serological Biomarker Panel (GastroPanel®): A Test for Non-Invasive Diagnosis of Dyspeptic Symptoms and for Comprehensive Detection of Helicobacter pylori Infection. Biomark J. 2017;3:1. doi: 10.21767/2472-1646.100024
16. Dong Z, Zhang X, Chen X, Zhang J. Significance of Serological Gastric Biopsy in Different Gastric Mucosal Lesions: an Observational Study. Clin Lab. 2019;65(12):10.7754/Clin.Lab.2019.190433. doi:10.7754/Clin.Lab.2019.190433
17. Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and Helicobacter pylori immunoglobulin G antibodies. J Dig Dis. 2007;8(1):15-22. doi:10.1111/j.1443-9573.2007.00271.x

Recepționat – 02.11.2022, acceptat pentru publicare – 13.11.2022

Declarația de conflict de interes: Autorii declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Botezatu A, Lungu N, Antoci E, Bodrug N. Prevenția cancerului gastric în bolile profesionale [Gastric cancer prevention in occupational diseases]. Arta Medica. 2022;85(4):97-100.

Mulțumiri

Mulțumesc din suflet întregului personal al departamentelor Spitalului Clinic al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale pentru deschidere și colaborare, al Centrului Medical și Laborator Eurolab pentru determinarea biomarkerilor GastroPanel și al ICS Laboratorul Medical Synevo S.R.L. pentru efectuarea examenului histologic al specimenelor de biopsie.