

# Helicobacter Pylori e Carcinoma Gastrico



Ann. Ital. Chir., LXXII, 1, 2001

A. ARMUZZI, A. GASBARRINI, M. GABRIELLI,  
F. CREMONINI, M. ANTI, G. GASBARRINI

Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma  
Istituto di Medicina Interna e Patologia Medica - Policlinico  
"A. Gemelli"

## Introduzione

Il rapporto tra infezioni batteriche e sviluppo di neoplasie è stato argomento di studio e motivo di accese discussioni scientifiche sin dal secolo scorso. Infezione ed infiammazione, con il contributo di una predisposizione ereditaria, vennero allora identificate come condizioni favorevoli allo sviluppo di carcinomi da Velpeau, in Francia, e da Virchow, in Germania (28). Tuttavia, nonostante simili concetti siano andati estendendosi e precisandosi ottenendo l'attenzione della comunità scientifica internazionale, l'ipotesi che il carcinoma gastrico potesse essere correlato ad una infezione batterica *primaria* dello stomaco, sino a pochi anni fa, non era considerata credibile.

La dimostrazione di un preciso rapporto di tipo causa-effetto è, infatti, un punto cruciale nello studio di una qualsiasi associazione patogenetica: la scoperta, nel 1983, dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (30) e la prova, negli anni seguenti, che il batterio è il principale agente eziologico della gastrite cronica, hanno segnato una svolta fondamentale spingendo numerosi Autori a ricercare evidenze che documentassero un'associazione causale tra infezione gastrica da *H. pylori* e carcinoma gastrico. Se dal punto di vista epidemiologico i risultati sono stati tali da indurre, nel 1994, la IARC (International Agency for Research on Cancer) (1) a considerare l'*H. pylori* un agente carcinogeno di prima classe per il cancro gastrico nell'uomo (cioè l'equivalente del fumo per il cancro del polmone), dal punto di vista prettamente biologico il legame causale tra infezione e cancro presenta ancora diversi aspetti da chiarire.

## Abstract

### HELICOBACTER PYLORI AND GASTRIC CARCINOMA

*Among the suspected bacterial causes of cancer, H. pylori is the agent more consistently linked to malignancy. After its discovery in 1983 and the later confirmation as the leading cause of chronic gastritis, several studies were performed to prove an association between H. pylori infection and gastric carcinoma. The epidemiological data have been so strong that in 1994 the International Association for Research on Cancer stated that "there was sufficient evidence" to classify H. pylori as a group I carcinogen in humans. However, the exact mechanisms underlying the link between H. pylori infection and gastric carcinoma remain still to be elucidated. The natural history of H. pylori infection shows that, although roughly half of the world's human population bears the organism, only a minority of individuals develop clinically important outcomes (e.g. peptic ulcer, lymphoproliferative diseases, atrophic gastritis and gastric carcinoma): host's genetic make-up, duration of infection, diet and differences between H. pylori strains have been proposed as factors potentially able to influence the outcomes in different individuals. The damaging agents by which H. pylori could promote gastric carcinogenesis are produced either by the organism or as a consequence of the host inflammatory response to the infection. Gastric mucosal chronic damage may, therefore, lead to changes in the pattern of epithelial cell kinetic (increase in cell proliferation and induction of apoptosis) in gastric glands which may induce DNA injury with irreversible genetic lesions. Finally, a direct association between H. pylori infection and the induction of gastric carcinoma has been recently demonstrated in an animal model, giving further credence to the role of this organism in gastric carcinogenesis.*

Key words: *H. pylori* infection, gastric carcinoma, epidemiology, mechanisms.

## Riassunto

*Tra i vari microorganismi batterici proposti come causa di neoplasia, l'*H. pylori* è sicuramente quello più fortemente indiziato. In seguito alla sua scoperta, nel 1983, ed alla successiva dimostrazione che tale batterio era il principale fattore eziologico per lo sviluppo di gastrite cronica, numerosi studi sono stati effettuati allo scopo di documentare eventuali associazioni tra il infezione da *H. pylori* e sviluppo di carcinoma gastrico. I dati epidemiologici emersi*

sono stati talmente importanti che, nel 1994, la "International Association for Research on Cancer" affermò che esisteva "sufficiente evidenza" per poter classificare l'*H. pylori* come carcinogeno di Gruppo I nell'uomo. Tuttavia, i precisi meccanismi causali tra infezione da *H. pylori* e carcinogenesi gastrica non sono ancora stati completamente chiariti. Nonostante circa la metà della popolazione mondiale risulti infetta da *H. pylori*, la storia naturale dell'infezione, infatti, mostra che solo una piccola parte dei soggetti positivi sviluppa "outcomes" clinicamente rilevanti (ad esempio: ulcera peptica, malattie linfoproliferative gastriche, gastrite atrofica e carcinoma gastrico): il "make-up" genetico dell'ospite, la durata dell'infezione, la dieta e le differenze tra i vari ceppi di *H. pylori* sono stati proposti come potenziali fattori in grado di influenzare il tipo di "outcome" nei diversi individui. Il ruolo svolto dall'*H. pylori* nel processo di carcinogenesi gastrica potrebbe essere sia diretto che indiretto, attraverso sostanze rilasciate durante la risposta infiammatoria dell'ospite. Il danno cronico, diretto o indiretto, della mucosa gastrica può determinare alterazioni della cinetica cellulare epiteliale (aumento della proliferazione cellulare e induzione dell'apoptosi) nelle ghiandole mucose gastriche, con danno del DNA e successive alterazioni genetiche irreversibili. Infine, ulteriore "credito" al ruolo del batterio nel processo di carcinogenesi gastrica viene dato da recenti studi che hanno documentato, in modelli animali, una diretta associazione tra infezione da *H. pylori* e induzione di carcinoma gastrico.

Parole chiave: Infezione da *H. pylori*, carcinoma gastrico, epidemiologia.

## Evidenze Epidemiologiche

Nonostante recenti analisi epidemiologiche abbiano mostrato, seppure con caratteristiche diverse nelle varie aree geografiche, una progressiva riduzione dell'incidenza di carcinoma gastrico, tale neoplasia costituisce, ancor oggi, la seconda causa di morte per cancro nel mondo dopo il carcinoma polmonare (19). In molti paesi dell'America Latina e dell'Asia il carcinoma gastrico risulta essere il tumore più frequente nel sesso maschile ed il secondo, per frequenza, nel sesso femminile (incidenza annua di 80 per 100.000 persone). Negli Stati Uniti, dove le condizioni igieniche e socio-economiche sono nettamente migliorate nel corso della seconda metà di questo secolo, il carcinoma gastrico è, invece, passato dal primo al nono posto nella classifica per frequenza dei tumori (incidenza annua inferiore a 10 per 100.000 persone). La diminuzione complessiva di incidenza, però, non è stata uniforme per le varie forme di carcinoma, dal momento che, mentre per l'adenocarcinoma di tipo intestinale dello stomaco distale (cioè la più comune variante di questa neoplasia) si è assistito ad una reale riduzione, l'incidenza delle localizzazioni più prossimali ha registrato un lieve aumento (11). Basi patogenetiche parzialmente differenti tra i diversi tipi di carcinoma

gastrico (sia topografici che istologici) rendono, probabilmente, ragione di queste discrepanze. Una spiegazione del declino di incidenza del carcinoma gastrico di tipo intestinale può essere dedotta dagli studi osservazionali condotti su popolazioni migrate da aree ad alto rischio verso aree a basso rischio di tale neoplasia. Si è visto, infatti, che individui emigrati anche se in giovane età, dal Giappone o da Portorico verso gli Stati Uniti mantengono un'elevata probabilità di ammalarsi di carcinoma gastrico, mentre ciò non sembra accadere nei figli degli immigrati, i quali presentano un rischio simile a quello della popolazione locale. Da tali dati risulta chiaro che, a parte le condizioni socio-economiche, i fattori ambientali, agendo già in età infantile, svolgono un'azione determinante nella eziopatogenesi del carcinoma gastrico. Tra i fattori ambientali responsabili oltre ai ben conosciuti fattori dietetici (eccessivo apporto di sale e nitriti, scarso apporto di acido ascorbico e beta-carotene), l'infezione gastrica da *H. pylori* rivestirebbe un ruolo di estrema importanza.

Il processo di carcinogenesi gastrica, almeno per la forma di tipo intestinale, era ben conosciuto già in epoca pre-*H. pylori*. Secondo l'ipotesi di Correa, infatti, tale processo procederebbe attraverso una sequenza di eventi caratterizzata da lesioni progressive della mucosa (gastrite superficiale, gastrite cronica atrofica, metaplasia intestinale, displasia, carcinoma), in cui i fattori ambientali agirebbero sia singolarmente che in associazione sinergica od antagonista (7). La successiva scoperta dell'*H. pylori* e la sua strettissima associazione con la gastrite cronica (prima tappa della sequenza istologica di Correa) ha perciò spinto la comunità scientifica internazionale a studiare quale ruolo potesse svolgere il batterio in questa cascata di eventi.

Studi epidemiologici, sierologici ed istologici, hanno apportato evidenze scientifiche tali da far considerare l'*H. pylori* come il più importante singolo fattore di rischio nel processo di cancerogenesi gastrica (1). Studi a lungo termine sulle gastriti croniche attive associate all'infezione da *H. pylori* hanno evidenziato come lo sviluppo di gastrite cronica atrofica e metaplasia intestinale siano significativamente correlate alla presenza ed alla durata di tale infezione (13) e come il rischio di tali lesioni sia significativamente aumentato in caso di infezione con ceppi citotossici di *H. pylori* (14). Altri studi di tipo retrospettivo, nei quali la prevalenza di infezione da *H. pylori* è stata valutata, sierologicamente od istopatologicamente, in pazienti con carcinoma gastrico e successivamente confrontata con la prevalenza in gruppi di controllo, hanno dato risultati equivoci: la spiegazione di questi riscontri potrebbe derivare dal fatto che l'atrofia gastrica e la metaplasia intestinale, generalmente presenti accanto alla mucosa neoplastica, sono lesioni che non favoriscono la sopravvivenza del batterio (che colonizza solo epitelio di tipo gastrico), determinando quindi la scomparsa dell'infezione ed un decremento della risposta anticorpale specifica.

Le evidenze epidemiologiche più importanti che supportano l'associazione tra *H. pylori* e carcinoma gastrico sono di tipo sierologico (presenza di IgG sieriche anti-*H. pylori*). Studi ecologici hanno dimostrato una correlazione geografica tra prevalenza di infezione da *H. pylori* ed incidenza di carcinoma gastrico, benchè ci siano importanti eccezioni come ad esempio l'Africa. Studi, infine, di tipo prospettico hanno evidenziato come l'infezione sia significativamente più frequente nei pazienti con carcinoma gastrico rispetto ai controlli, come il rischio di carcinoma gastrico (sia quello di tipo intestinale, sia quello di tipo diffuso) nei soggetti infetti sia aumentato da 2,8 a 6 volte e come l'infezione da *H. pylori* preceda in media da 6 a 14 anni lo sviluppo di carcinoma (20). In particolare, l'EuroGast Study Group ha dimostrato, raccogliendo dati sierologici da 3194 soggetti di 17 popolazioni, una significativa correlazione tra la presenza dell'infezione gastrica da *H. pylori* e prevalenza e mortalità per carcinoma dello stomaco, con un rischio teorico (cioè per una popolazione con il 100% di infezione) di carcinoma gastrico 6 volte superiore a quello di popolazioni non infette (9).

Malgrado l'importanza di questi dati epidemiologici ed il successivo *statement* da parte della IARC (1), diversi autori sostengono, ancor oggi, che tale conclusione si basa su una semplice, anche se stretta, associazione piuttosto che su di un reale legame causale, contestando, inoltre, la qualità di tali evidenze epidemiologiche (18). L'alto tasso di infezione dei gruppi di controllo in alcuni degli studi sierologici menzionati, la mancanza di differenze significative nella positività per infezione da *H. pylori* tra regioni ad alto ed a basso rischio di carcinoma gastrico e la discrepanza tra alta prevalenza di infezione e bassa prevalenza di carcinoma gastrico in alcune aree geografiche sono evidenze che suggeriscono che l'*H. pylori* non è di per sè sufficiente a determinare lo sviluppo di carcinoma gastrico.

Il modello più accreditato per spiegare la storia naturale del carcinoma dello stomaco, in particolare il modello a sequenza di Correa (7), riconosce come il carcinoma gastrico di tipo intestinale sia un processo *multistep* e come vari fattori possano risultare importanti in tappe diverse di tale sequenza: mentre l'*H. pylori*, il più importante agente eziologico della gastrite cronica, può svolgere un ruolo importante negli stadi precoci, negli stadi tardivi della carcinogenesi, caratterizzati dall'assenza del batterio nelle aree di metaplasia intestinale e di displasia, fattori genetici (riarrangiamenti, *overexpressions*, mutazioni ed instabilità geniche) ed ambientali (acidi biliari, eccessivo apporto di sale e nitriti, crescita di batteri nitrosanti, scarso apporto di frutta e verdura) vanno chiamati in causa. In conclusione, le ipotesi formulate sulla base di tali evidenze epidemiologiche farebbero pensare ad un ruolo dell'*H. pylori* come fattore iniziale promuovente la sequenza carcinogenetica gastrica: l'età di acquisizione dell'infezione (una gastrite cronica *H. pylori*-relata acquisita nella prima infanzia avrà un

maggior numero di anni a disposizione per evolvere in senso neoplastico), la sede principale dell'infezione (il coinvolgimento anche del corpo gastrico e più rischioso del solo interessamento antrale), il tipo di ceppo di *H. pylori* (maggior rischio con i ceppi citotossici) e la risposta dell'ospite all'infezione sono tra i fattori che, insieme agli altri precedentemente citati, condizionerebbero il rischio di evoluzione in senso neoplastico in una minoranza dei soggetti con infezione gastrica da *H. pylori* (4).

## Evidenze Biologiche

Contemporaneamente ed in seguito alle evidenze di tipo epidemiologico, sono stati effettuati una serie di studi di tipo biologico con lo scopo di chiarire il supposto legame causale tra infezione da *H. pylori* e carcinoma gastrico. Le principali evidenze a riguardo sono emerse da studi che hanno esaminato aspetti biologici sia indiretti, come l'azione del batterio o della flogosi da esso mediata sulle cellule dell'epitelio della mucosa gastrica e sulla loro cinetica, sia diretti come la recente dimostrazione dello sviluppo di carcinoma gastrico in modelli animali infettati con *H. pylori*. Prima di riportare i risultati degli studi principali effettuati sarebbe opportuno soffermarsi su uno degli "equivoci epidemiologici" insorti nel tentativo di attribuire il carcinoma gastrico all'infezione da *H. pylori*, cioè la presenza in alcune popolazioni di bassi tassi di prevalenza di carcinoma ed alti tassi di prevalenza di infezione: tale discrepanza si può probabilmente spiegare considerando i diversi patterns di gastrite *H. pylori*-relata in soggetti con diversi livelli di *output* acido gastrico (4). La fase acuta dell'infezione, infatti, è caratterizzata da proliferazione batterica con intensa flogosi della mucosa gastrica e da ipocloridria, che può durare per alcuni mesi. In seguito, la risposta infiammatoria si riduce e si mantiene ad uno *steady state* (gastrite cronica superficiale), la risposta anticorpale dell'ospite non è in grado di eliminare il batterio ed il pH gastrico torna alla normalità: questo tipo di *outcome* persiste per anni o decenni e sembra essere quello di tipo predominante. In alcuni soggetti si assiste ad un persistente aumento dell'*output* acido gastrico, con conseguente basso pH a livello della mucosa ossintica che proteggerebbe questa parte dello stomaco dalla colonizzazione da parte dell'*H. pylori*: questi individui sviluppano, perciò, una gastrite cronica antrale con scarso od assente coinvolgimento del corpo, venendo identificati come pazienti ad aumentato rischio di sviluppo di ulcera duodenale, ma a basso rischio di carcinoma gastrico. Al contrario, altri soggetti mantengono uno stato di persistente ipocloridria favorendo la colonizzazione del corpo gastrico da parte dell'*H. pylori*, con flogosi a livello della mucosa ossintica e predisposizione all'atrofia ghiandolare: questi soggetti con gastrite atrofica multifocale e metaplasia intestinale vengono identificati come pazienti ad

aumentato rischio di ulcera gastrica e carcinoma. In alcuni soggetti, infine, la stimolazione cronica del sistema immunitario può portare allo sviluppo di gastrite cronica follicolare, substrato su cui si può sviluppare un linfoma gastrico primitivo a basso grado di malignità. In definitiva, esisterebbero alcuni principali *pathways* di interazione batterio-ospite: quello caratterizzato da normale *output* acidico con gastrite cronica superficiale, quello caratterizzato da elevato *output* acidico e da gastrite cronica antrale con diatesi ulcerosa duodenale, quello caratterizzato da basso *output* acidico e da pancreatite cronica, atrofia ghiandolare e metaplasia intestinale con aumentato rischio di carcinoma, quello, infine, caratterizzato da sviluppo di gastrite cronica follicolare ed aumentato rischio di insorgenza di linfoma gastrico primitivo. Fattori legati all'ospite (make-up genetico, età dell'infezione, dieta e stato nutrizionale) ed al batterio (fattori di virulenza del ceppo infettante) sarebbero responsabili dei vari tipi di *outcome* clinico dell'infezione da *H. pylori*.

La serie di progressive alterazioni fenotipiche caratterizzanti il modello istopatologico di carcinogenesi gastrica di Correa (7) è accompagnata e seguita, come in tutti i processi di oncogenesi, da alterazioni genetiche provocate dal ripetuto danno del DNA, sia direttamente da parte di agenti ambientali sia come conseguenza della risposta infiammatoria sviluppata dall'individuo: il riarrangiamento *tprmet*; l'over-expression del gene *p53* o del gene *K-ras*; l'espressione aberrante dei geni della famiglia *bc1-2*; mutazioni dei geni *apc*, *dcc*, *c-met*, *cerbB-2*; l'instabilità dei microsattelliti sono tra le principali alterazioni geniche riscontrate nelle fasi più avanzate della sopra-menzionata sequenza carcinogenetica (12). Le evidenze attuali, emerse da studi effettuati sull'interazione dinamica e *lifescaping* batterio-ospite che si instaura una volta acquisita l'infezione, supportano come l'*H. pylori* sia direttamente, mediante alcune sostanze prodotte, sia indirettamente, mediante la risposta infiammatoria dell'ospite, potrebbe avere la capacità di provocare alterazioni a carico del DNA delle cellule epiteliali della mucosa gastrica.

L'*H. pylori* è una specie genomicamente molto eterogenea, anche se da un punto di vista patogenetico è possibile raggruppare i vari isolati in due tipi principali: quelli che producono una citotossina vacuolizzante detta VacA ed una proteina detta CagA (ceppi di tipo I, citotossici, circa il 50-60%), oppure quelli che non ne producono alcuna (ceppi di tipo II). Esistono numerose evidenze di una maggiore patogenicità dei ceppi di *H. pylori* di tipo I, rispetto a quelli di tipo II. La maggior parte dei ceppi isolati da pazienti con ulcera peptica, con mucosa gastrica con lesioni precancerose o con carcinoma gastrico sono di tipo I. La spiegazione più plausibile di questa apparente contraddizione, dal momento che l'ulcera peptica conferisce una "protezione" verso il successivo sviluppo di carcinoma, risiederebbe nel fatto che la risposta dell'ospite all'infezione può essere differente,

a seconda della configurazione HLA dell'individuo. Studi su colture cellulari, su modelli animali e sull'uomo hanno, inoltre, dimostrato che l'infezione con ceppi citotossici è in grado di determinare vacuolizzazione dell'epitelio gastrico con microerosioni superficiali ed una produzione di elevati livelli di interleuchina 8, una citochina infiammatoria che riveste un ruolo cruciale nella chemiotassi ed attivazione dei polimorfonucleati (10). Anche l'enzima ureasi, prodotto in grande quantità dall'*H. pylori* è necessario per la colonizzazione e la sopravvivenza del batterio, comporta, a causa della produzione di ammoniaca dall'urea, citotossicità nei confronti delle cellule epiteliali della mucosa gastrica. Studi su modelli animali hanno dimostrato come concentrazioni di ammoniaca simili a quelle presenti nel lume gastrico di individui con infezione da *H. pylori* abbiano la capacità di alterare la cinetica cellulare delle cellule epiteliali gastriche e di determinare un'elevata incidenza di carcinoma gastrico nei ratti. Studi su colture cellulari hanno, inoltre, evidenziato come tali concentrazioni di ammoniaca siano in grado di determinare inibizione della respirazione mitocondriale e cellulare in linee cellulari di tipo HeLa (29). Tuttavia, l'esistenza in altri animali di tipi di *Helicobacter ureasi*-produttori non in grado di determinare risposta infiammatoria, ed il supposto ruolo benefico che l'ureasi avrebbe sull'ospite non permettono, ad oggi, di stabilire se e quale ruolo tale enzima e la produzione di ammoniaca svolgano nel processo di carcinogenesi gastrica.

L'*H. pylori* produce un'ampia varietà di sostanze dotate di potere antigenico (oltre alle già citate tossine vacuolizzanti, proteina cagA ed enzima ureasi anche *heat shock proteins*, alcool deidrogenasi, lipopolisaccaride ed altri numerosi mediatori pro-infiammatori) ed in grado, quindi, di indurre una vigorosa reazione immunitaria ed infiammatoria a livello della mucosa gastrica. La presenza, infatti, di un infiltrato infiammatorio mucoso costituito da polimorfonucleati, macrofagi e linfociti è un comune reperto nelle gastriti *H. pylori*-relate. La costante e permanente interazione tra batterio, prodotti batterici e cellule immunitarie dell'ospite determina la produzione ed il rilascio, a livello della mucosa gastrica, di radicali superossidi, perossido di idrogeno, radicale idrossile, ossido nitrico, metaboliti reattivi dell'ossigeno che sono sostanze in grado di provocare alterazioni di vario tipo a carico del DNA. Studi a riguardo hanno dimostrato un aumento della produzione di metaboliti reattivi dell'ossigeno e perossidazione lipidica in pazienti con gastrite *H. pylori*-relata (8), con ritorno a livelli normali dopo eradicazione del batterio; altri studi hanno, inoltre, dimostrato un'aumentata attività dell'ossido nitrico sintetasi gastrica in pazienti con ulcera duodenale *H. pylori*-relata (24). Nonostante, però, sia indiscutibile la capacità dei metaboliti reattivi dell'ossigeno di produrre alterazioni del DNA, la rarità di insorgenza di carcinoma gastrico in pazienti con gastrite ed ulcera duodenale *H. pylori*-relata e l'assenza di degenerazione neoplastica in

aree di metaplasia gastrica in duodeno in caso di duodenite cronica non depongono a favore di un ruolo esclusivo del danno da radicali liberi nel processo di carcinogenesi gastrica.

È stato, infine, dimostrato che l'infezione da *H. pylori* influenza la concentrazione di acido ascorbico nel succo gastrico. L'acido ascorbico, agendo da *scavenger* di nitriti (prevenendo, quindi la formazione degli N-nitroso composti potenzialmente carcinogenetici) e di metaboliti reattivi dell'ossigeno, è un agente protettivo nei confronti del carcinoma gastrico. Alcuni studi hanno documentato che l'infezione gastrica da *H. pylori* è associata a basse concentrazioni di acido ascorbico nel succo gastrico di pazienti con gastrite, probabilmente a causa di una ridotta secrezione da parte della mucosa infiammata, mentre un significativo incremento dei livelli di acido ascorbico nel succo gastrico è stato evidenziato dopo eradicazione dell'infezione (25).

Le evidenze biologiche di tipo indiretto più suggestive nel tentativo di dimostrare il legame causa-effetto tra *H. pylori* e carcinogenesi gastrica provengono dagli studi riguardo l'effetto del batterio o della flogosi da esso mediata sulla cinetica cellulare delle cellule dell'epitelio della mucosa gastrica. L'epitelio dello stomaco è, infatti, un tessuto in costante rinnovamento dove proliferazione, maturazione, differenziazione e morte cellulare svolgono un ruolo fondamentale nel mantenerne l'omeostasi e l'integrità. Questi processi regolati da meccanismi genetici ma fortemente influenzabili da agenti esterni, sono sempre stati presi in considerazione come potenziali fattori favorevoli allo sviluppo di cancro, potendo un loro squilibrio contribuire a determinare o a far progredire le lesioni descritte in precedenza, della sequenza carcinogenetica gastrica.

Durante il percorso maturativo nella mucosa dello stomaco normale, le *stem cells* (cellule progenitrici delle cellule epiteliali gastriche), originariamente situate a livello del colletto ghiandolare, migrano verso la superficie mucosa o verso la base delle ghiandole, differenziandosi e perdendo la loro capacità proliferativa. In condizioni ritenute ad aumentato rischio di carcinoma gastrico, si possono riscontrare alcune alterazioni caratteristiche di tale percorso. Studi effettuati in epoca pre-*H. pylori*, hanno evidenziato come lo sviluppo di carcinoma sia preceduto da un'aumentata attività proliferativa e da stadi intermedi (gastrite cronica atrofica, metaplasia intestinale, displasia) nei quali le cellule epiteliali proliferanti non sono più in grado di differenziarsi completamente durante la migrazione verso la superficie mucosa gastrica: venendo, pertanto, in contatto con le sostanze presenti nel lume gastrico in uno stato di relativa immaturità, tali cellule risultano più vulnerabili all'azione di carcinogeni esogeni o endogeni (15). Gli studi finora effettuati riguardo all'effetto dell'*H. pylori* sulla proliferazione cellulare epiteliale gastrica hanno messo in evidenza una relazione tra batterio e stato iperproliferativo, ed una riduzione di tale stato dopo terapia eradicante. Da questi studi si evidenzia, inoltre, che sia l'*H. pylori* diretta-

mente, sia la flogosi da esso indotta, possono alterare il normale pattern proliferativo della mucosa gastrica (2). L'incremento da parte dell'*H. pylori* dell'espressione di *Epidermal Growth Factor*, fattore capace di promuovere il turnover dell'epitelio gastrico; la produzione mucosa di citochine (TNF-alfa, IL-1, IL-6) che possono a loro volta influenzare la proliferazione epiteliale; l'elevata attività ureasica del germe che determina la produzione di elevati livelli di ammoniaca nella mucosa gastrica, sostanza tossica con azione ulcerogena e favorente lo sviluppo di atrofia gastrica ed aumentata proliferazione cellulare; l'ipergastrinemia associata all'infezione che può incrementare l'attività proliferativa sono alcuni dei meccanismi ipotizzati (5). La maggior parte di questi studi ha, inoltre, dimostrato una correlazione diretta tra stato iperproliferativo ed infiltrato infiammatorio della mucosa gastrica, evidenziando come sia importante anche la presenza di flogosi e dei prodotti da essa derivati nella genesi del danno mucoso e del successivo aumento della proliferazione cellulare. Radicali liberi generati dai neutrofili, ossido nitrico, diminuzione di acido ascorbico intramucoso e formazione di N-nitroso composti sono coinvolti in questi processi. Infine, da uno studio, che ha analizzato la cinetica delle cellule epiteliali gastriche nelle varie tappe della sequenza carcinogenetica gastrica e l'influenza che l'*H. pylori* esercita a livello di ciascuna, è emerso che lo stato iperproliferativo nelle gastriti *H. pylori*-relate è simile a quello rilevato nelle gastriti croniche atrofiche, nella metaplasia intestinale e nel carcinoma gastrico; nelle lesioni precancerose, però, a differenza di quanto sembra accadere nella gastrite cronica superficiale, i parametri di cinetica cellulare non sembrano più essere influenzati dallo stato di infezione; una volta eradicato il batterio, infatti, non si avrebbe, nelle aree atrofiche o metaplasiche, un ritorno agli *standards* proliferativi normali, come invece avviene nell'epitelio integro (6).

Negli ultimi anni la comunità scientifica internazionale ha focalizzato il proprio interesse, oltre che sugli studi di proliferazione cellulare, sul ruolo della morte cellulare nello sviluppo e nella progressione delle neoplasie (27). L'apoptosi rappresenta una forma di morte cellulare geneticamente codificata che interviene, mediante rimozione di cellule invecchiate ed eliminazione di cellule danneggiate, come controparte dei processi di mitosi nel regolare l'omeostasi tissutale. L'analisi morfologica dell'apoptosi nel tratto gastrointestinale normale umano, evidenzia che tale processo è presente in tutto l'epitelio gastrico, dalle zone di proliferazione verso la superficie. La valutazione del processo apoptotico nelle lesioni precancerose gastriche ha evidenziato una tendenza alla riduzione del fenomeno sia in caso di metaplasia intestinale, che in caso di displasia: questo atteggiamento, associato allo stato iperproliferativo della mucosa gastrica, potrebbe incrementare il potenziale di crescita neoplastica, favorendo la selezione di cloni cellulari maligni (23). Studi effettuati riguardo al ruolo

dell'infezione da *H. pylori* sull'apoptosi delle cellule epiteliali della mucosa gastrica umana hanno documentato, anche se in maniera non univoca (3), un aumento di tale processo nelle gastriti *H. pylori*-relate ed una riduzione dopo l'eradicazione del batterio (17). L'effetto dei ceppi di tipo I (che sarebbero causa di ridotta apoptosi) e quello dei ceppi di tipo II (che, al contrario, determinerebbero un aumento dell'apoptosi) renderebbe ragione di queste discrepanze (22). Al contrario, da un'analisi globale degli studi su colture cellulari emerge che l'*H. pylori*, indipendentemente dal tipo di ceppo, stimolerebbe il processo apoptotico attraverso meccanismi coinvolgenti geni apoptosi-regolatori (ad esempio, la famiglia dei geni *bcl2*): è da verificare che tale situazione in vitro possa essere applicabile anche ad una situazione in vivo (2). In conclusione, un'ipotesi plausibile dell'effetto dell'*H. pylori* sulla cinetica cellulare delle cellule epiteliali della mucosa gastrica potrebbe essere la seguente: durante le fasi iniziali dell'infezione (gastrite cronica) il batterio determinerebbe, direttamente o in seguito all'aumento del processo apoptotico, uno stato iperproliferativo. Successivamente (durante le tappe successive della sequenza carcinogenetica: atrofia, e soprattutto metaplasia e displasia), a causa di modificazioni a livello dei geni regolatori, lo stato iperproliferativo si automanterrebbe indipendentemente dalla presenza o meno del batterio ed il processo apoptotico tenderebbe a diminuire. Questa situazione può portare all'accumulo di cellule con difetti genetici e quindi a rischio di trasformazione maligna, sia perché iperproliferanti (cellule immature e quindi più vulnerabili), sia perché incapaci di "autoeliminarsi" (favorendo un'azione più duratura degli agenti cancerogeni).

La prima evidenza biologica diretta, cioè la dimostrazione di uno stretto rapporto di causa-effetto tra infezione da *H. pylori* e carcinoma gastrico, si è avuta solo recentemente grazie ad uno studio che ha documentato una diretta relazione tra presenza del batterio e sviluppo di carcinoma su modello animale, riproducendo anche la sequenza *multistep* della carcinogenesi gastrica (31). In questo studio, infatti una serie di *Mongolian gerbils* infettati con ceppi citotossici di *H. pylori* sono stati studiati per 62 settimane. Già, alla 26° settimana in molti di essi sono state riscontrate alterazioni istopatologiche quali gastrite cronica attiva severa, ulcera peptica, metaplasia intestinale. Al termine dello studio, addirittura il 37% degli animali ha sviluppato un carcinoma gastrico di tipo intestinale a livello pilorico. Questo studio, quindi mostrerebbe in via diretta il ruolo svolto dall'*H. pylori* nella patogenesi del carcinoma dello stomaco, riducendo al minimo l'interrelazione con gli altri fattori ambientali ritenuti importanti a riguardo. Tali risultati, sia pur di notevole interesse, a parere di molti esperti andrebbero interpretati con cautela in quanto ottenuti da un unico modello animale (caratterizzato da una propria suscettibilità all'infezione) e sino ad oggi non estrapolabili su altri modelli animali, né sull'uomo (16).

## Conclusioni

Sino a pochi anni fa, domandarsi se il cancro gastrico potesse essere la conseguenza di un'infezione *primaria* dello stomaco sarebbe stato impensabile. Oggi, invece, crescenti evidenze sembrano attestare una stretta associazione tra infezione gastrica da *H. pylori* e carcinoma gastrico. Sono, però, solo parzialmente chiarite le modalità con cui l'infezione potrebbe contribuire, insieme ad altri fattori e dopo una latenza di decenni, alla trasformazione in senso neoplastico dell'epitelio gastrico normale. Da un punto di vista clinico, non si è, inoltre, ancora in grado di identificare quale soggetto infettato (e con quale ceppo di *H. pylori*) possa successivamente e probabilmente sviluppare il cancro.

Ciò significa l'impossibilità di individuare gruppi a rischio e quindi di intraprendere una strategia di profilassi (21). Anche se le linee guida internazionali (26) suggeriscono il trattamento dell'infezione in caso di atrofia gastrica o di metaplasia enteroide, il reale beneficio dell'eradicazione del batterio in questi stadi del processo carcinogenetico non è stato ancora ben stabilito (21). Un programma di screening di persone a rischio (ad esempio, individui di età superiore ai 45 anni) o la vaccinazione di massa rappresenterebbero idealmente due potenziali vie di prevenzione, ma nessuna delle due è attualmente realizzabile. Il quesito se e quando eradicare un paziente con semplice gastrite cronica *H. pylori*-relata resta, dunque, ancora aperto...

## Bibliografia

- 1) Anonymous: *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori*. IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risk to humans. In: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Lyon: IARC, 61:1241, 1994.
- 2) Anti M., Armuzzi A., Gasbarrini A., Gasbarrini G.: *Importance of changes in epithelial cell turnover during Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis*. Gut, 43 (Suppl.1) :S27-S32, 1998.
- 3) Anti M., Armuzzi A., Iacone E., Valenti A., Lippi M.E., Covino M., Vecchio F.M., Pierconti F., Buzzi A., Pignataro G., Bonvicini F., Gasbarrini G.: *Epithelial-cell apoptosis and proliferation in Helicobacter pylori-related chronic gastritis*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 30:153-159, 1998.
- 4) Blaser M.J., Parsonnet J.: *Parasitism by the slow bacterium Helicobacter pylori leads to altered gastric homeostasis and neoplasia*. J Clin Invest, 94:4-8, 1994.
- 5) Cahill R.J., O'Morain C.A.: *Gastric epithelial cell proliferation*. Eur J Cancer Prev, 3 (Suppl.2): 55-60, 1994.
- 6) Cahill R.J., Kilgallen C., Beattie S., Hamilton H., O'Morain C.: *Gastric epithelial cell kinetics in the progression from normal mucosa to gastric carcinoma*. Gut, 38:177-181, 1996.

- 7) Correa P.: *A human model of gastric carcinogenesis*. Cancer Res, 48:3554-3560, 1988.
- 8) Davies G.R., Simmonds N.J., Stevens T.R., Sheaff M.T., Banatvala N., Laurenson I.F., Blake D.R., Rampton D.S.: *Helicobacter pylori stimulates antral mucosal reactive oxygen metabolite production in vivo*. Gut, 35:179-185, 1994.
- 9) EuroGast Study Group.: *An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer*. Lancet, 341:1359-1362, 1993.
- 10) Figura N., Vindigni C., Presenti L., Carducci A.: *New acquisitions in Helicobacter pylori characteristics*. Ital J Gastroenterol Hepatol, 30 (Suppl.3): S254-S258, 1998.
- 11) Fuchs C.S., Mayer R.J.: *Gastric carcinoma*. N Engl J Med, 333:32-41, 1995.
- 12) Goldstone A.R., Quirke P., Dixon M.F.: *Helicobacter pylori infection and gastric cancer*. J Pathol, 179:129-137, 1996.
- 13) Kuipers E.J., Uytterlinde A.M., Pena A.S., Roosendaal R., Pals G., Nelis G.F., Festen H.P.M., Meuwissen S.G.M.: *Long-term sequelae of Helicobacter pylori gastritis*. Lancet, 345:1525-1528, 1995.
- 14) Kuipers E.J., PèrezPèrez G.I., Meuwissen S.G.M., Blaser M.J.: *Helicobacter pylori and atrophic gastritis: importance of the cagA status*. J Natl Cancer Inst, 87:1777-1780, 1995.
- 15) Lipkin M.: *Biomarkers of increased susceptibility to gastrointestinal cancer: new application to studies of cancer prevention in human subjects*. Cancer Res, 40: 1627-1631, 1988.
- 16) Metz D.C.: *Helicobacter pylori and gastric cancer: proving the link*. Am J Gastroenterol, 94:852-853, 1999.
- 17) Moss S.F., Calam J., Agarwal B., Wang S., Holt P.R.: *Induction of gastric epithelial apoptosis by Helicobacter pylori*. Gut, 38:498501, 1996.
- 18) Munoz N., Pisani P.: *Helicobacter pylori and gastric cancer*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 6:1097-1103, 1994.
- 19) Parkin D.M., Laara E., Muir C.S.: *Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980*. Int J Cancer, 41:184-197, 1988.
- 20) Parsonnet J.: *Helicobacter pylori and gastric cancer*. Gastroenterol Clin N Am, 22:89-104, 1993.
- 21) Parsonnet J., Harris H., Hack H.M., Owens D.K.: *Modelling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials*. Lancet, 348:150-154, 1996.
- 22) Peek R.M., Moss S.F., Tham K.T., Pèrez-Pèrez G.I., Wang S., Miller G.G., Blaser M.J.: *Helicobacter pylori CagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis*. J Natl Cancer Inst, 89:863-868, 1997.
- 23) Que F.G., Gores G.J.: *Cell death by apoptosis: basic concepts and disease relevance for the gastroenterologist*. Gastroenterology, 110:1238-1243, 1996.
- 24) Rachmilewitz D., Karmeli F., Eliakim R., Stalnikowicz R., Ackerman Z., Amir G., Stamler J.S.: *Enhanced gastric nitric oxide synthase in duodenal ulcer patients*. Gut, 35:1394-1397, 1994.
- 25) Sobala G.M., Schorah C.J., Shires S., Lynch D.A., Gallacher B., Dixon M.F., Axon A.T.: *Effect of eradication of Helicobacter pylori on gastric juice ascorbic acid concentrations*. Gut, 34:1038-1041, 1993.
- 26) The European Helicobacter pylori Study Group: *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection*. The Maastricht Consensus Report. Gut, 41:8-13, 1997.
- 27) Thompson C.B.: *Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease*. Science, 267:1456-1462, 1995.
- 28) Triolo V.A.: *Nineteenth century foundations of cancer research advances in tumor pathology, nomenclature, and theories of oncogenesis*. Cancer Res, 25:75-106, 1965.
- 29) Tsujii M., Kavano S., Tsujii S., Fusamoto H., Kamada T., Sato N.: *Mechanism of gastric mucosal damage induced by ammonia*. Gastroenterology, 102:1998-1888, 1992.
- 30) Warren J.R., Marshall B.J.: *Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis*. Lancet, 1:1273-1275, 1983.
- 31) Watanabe T., Tada M., Nagai H., Sasaki S., Nakao M.: *Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils*. Gastroenterology, 115:642-648, 1998.

*Autore corrispondente:*

A. GASBARRINI  
Istituto di Patologia Medica,  
Università Cattolica, Policlinico Gemelli,  
L.go Gemelli, 8  
00168 ROMA, Italy  
Tel: 39-06-30154294;  
Fax: 39-06-35502775

