

## **Il cancro gastrico sta diventando una malattia rara? Valutazione globale delle tendenze di incidenza previste fino al 2035**

Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I, *Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035*. Gut. 2020 Jan 30.

<http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320234>

*Commento di Antonietta G. Gravina, Ricercatore tipologia A in Gastroenterologia UOC Epatogastroenterologia, Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli*

Il cancro gastrico, sei decenni fa, era uno dei tumori più comunemente diagnosticati in tutto il mondo. Oggi, con oltre un milione di nuovi casi stimati nel 2018, rimane il quinto tumore maligno più comunemente diagnosticato al mondo che, in termini di tasso di incidenza, si colloca al nono posto nei Paesi ad alto reddito e al settimo nei Paesi a basso reddito(1). Tuttavia, a causa della diagnosi in stadio avanzato, la mortalità per questo tumore è elevata, rendendolo la terza causa più comune di decesso per cancro nel mondo(1). Sono stati osservati cali costanti nell'incidenza del tumore gastrico e nei tassi di mortalità in diverse parti del mondo, con diminuzioni evidenti in entrambi i sessi. Parte di questi declini sono stati attribuiti a migliori pratiche di conservazione degli alimenti legate alla refrigerazione durante il trasporto e allo stoccaggio degli alimenti stessi. Allo stesso tempo, il rischio di infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), una delle principali cause confermate di cancro gastrico, è aumentato nelle zone molto popolate e con scarsa igiene mentre migliori condizioni di vita associate allo sviluppo economico hanno contribuito alla riduzione della prevalenza di questo batterio(2). In Giappone e in Corea, Paesi con più alti livelli di incidenza di cancro gastrico, negli ultimi decenni sono stati implementati programmi di screening nazionali che utilizzano metodi endoscopici e/o radiografici, con successo nel conseguimento di riduzioni della mortalità(3, 4). Alla luce della riduzione dell'incidenza del cancro gastrico in tutto il mondo, questo lavoro esamina i dati dei registri dei tumori per prevedere le tendenze future e determinare se il cancro gastrico sta per diventare o meno una malattia rara.

In questo lavoro gli autori hanno analizzato dati estratti da 92 registri tumori di 34 Paesi inclusi nel *CI5 plus* (*Cancer Incidence in 5 Continents Plus*, un database risultato da una lunga collaborazione tra "The International Agency for Research on Cancer" e "The International Association of Cancer Registries") e successivamente catalogati in base a: anno della diagnosi (1953-2012), sesso, gruppi di pazienti presi per range di età di 5 anni (es. 0-15; 15-20; 20-25 anni, ecc...).Le previsioni sulla popolazione sono state ottenute dalla World Population Prospects Revisione delle Nazioni Unite del 2017 per paese, anno (fino al 2035), sesso ed età(5).

Per prevedere il numero di nuovi casi e tassi di incidenza dal 2012 al 2035 per Paese, sesso ed età, è stato utilizzato un modello età-periodo-coorte che livella la crescita esponenziale e limita la

proiezione lineare delle tendenze, adattandolo alle tendenze recenti. Tale modello ha funzionato, pertanto, nel proiettare le tendenze attuali nell'incidenza del cancro nel futuro(6,7).

Un'osservazione nuova e contrastante è il recente aumento dell'incidenza nei soggetti di età inferiore ai 50 anni sia in Paesi a bassa incidenza che ad alta incidenza come il Regno Unito e gli Stati Uniti, popolazioni con una bassa prevalenza di infezione da *H. pylori* (2), o il Cile e la Bielorussia, in particolare nei maschi. L'epidemiologia del cancro gastrico sta cambiando ma ad oggi non è ancora stato determinato se il cancro gastrico diventerà una malattia rara a livello globale. Esso può già essere considerato raro in diversi Paesi (principalmente ad alto reddito) ed è destinato a diminuire in molti altri. Tuttavia, alcune osservazioni parlano contro la ipotesi di cancro come malattia rara, ossia con un cut-off di 6 per 100.000 persone /l'anno. In primo luogo, nonostante le tendenze in calo nella maggior parte dei Paesi ad alta incidenza (tranne la Corea), i tassi rimangono relativamente elevati in tali Paesi, ad esempio, superando i 20 per 100000 persone/anno in Giappone o Cile. In altro luogo, gli aumenti dei tassi di incidenza nelle generazioni più giovani, in particolare quelle di età inferiore ai 50 anni oggi, potrebbero indicare l'inizio di un effetto di coorte che potrebbe continuare (man mano che queste coorti invecchiano) nel futuro. La scoperta che i tassi di cancro gastrico sono in calo non è certamente nuova. Una tendenza che, circa 30 anni fa, è stata definita "un trionfo non pianificato" della prevenzione del cancro, poiché ciò si è verificato in assenza di programmi di prevenzione primaria attivi e di screening basato sulla popolazione, al di fuori di Giappone e Corea (8). Le evidenze di una varietà di studi epidemiologici, inclusi gli studi sulla migrazione, indicano che le tendenze temporali osservate sono molto probabilmente dovute a cambiamenti nei fattori di rischio comportamentali e ambientali. Questi includono miglioramenti nei servizi igienico-sanitari, cambiamenti nella dieta (aumenti nel consumo di frutta e verdura e diminuzioni nel consumo di sale), uso diffuso di antibiotici e, principalmente, la prevalenza decrescente dell'infezione da *H. pylori*(9). Gli aumenti del carcinoma gastrico distale nei soggetti con età inferiore a 50 anni sono stati messi in correlazione alla disbiosi del microbiota gastrico associato ai moderni stili di vita; gli aumenti del carcinoma gastrico localizzato al cardias sono stati associati all'aumento dei livelli di sovrappeso e obesità (10). L'assunzione di cibo conservato nel sale, il consumo di alcol e l'obesità sono stati identificati come fattori di rischio più forti per il cancro gastrico cardiale; inoltre, il consumo di carne trasformata, carne alla griglia o alla brace e pesce e un basso apporto di frutta e verdura e il fumo di sigaretta potrebbero aumentare il rischio di cancro gastrico, mentre l'assunzione di agrumi è stata correlata con un rischio ridotto (10-12). Globalmente, comunque, il carcinoma gastrico distale rimane la forma più comune di cancro gastrico, con l'infezione cronica da *H. pylori* considerata la causa principale e quindi altamente suscettibile alla prevenzione(13,14). Studi controllati randomizzati indicano che il trattamento di *H. pylori* riduce il rischio di cancro gastrico (15); tuttavia, questi studi non hanno riportato benefici complessivi e i risultati potrebbero non essere ampiamente generalizzabili a tutti i Paesi del mondo(16).

Si prevede, comunque, che entro il 2035 ci sia una diminuzione su scala mondiale dei tassi di incidenza del cancro gastrico, raggiungendo anche valori al di sotto del cut-off di malattia rara (6 ogni 100.000 persone) in 16 dei 34 Paesi oggetto della valutazione. Questi risultati sono stati rilevati sia in Paesi ad alta incidenza come il Giappone (ISE, tasso di incidenza standardizzato per età, 36 nel 2010 vs 30 in 2035) e la Bielorussia (ISE 19 nel 2010 vs 16 nel 2035), sia in Paesi a bassa incidenza come l'Australia (ISE 5.1 nel 2010 vs 4.6 nel 2035), tanto da considerare possibile la definizione di malattia rara.

Altre evidenze, però, riguardano il numero assoluto di nuovi casi di cancro gastrico che è stimato divenire addirittura il doppio in alcuni Paesi (tra cui Cipro, Corea) e stimato, invece, decrescere in

altri (Bulgaria, Lituania). Questa differenza è dovuta non soltanto alla diversa genetica, alla costituzione fisica e al metabolismo delle popolazioni di riferimento ma anche dalla variabilità di esposizione ai fattori di rischio. Nel dettaglio, si è osservata una stabilizzazione o diminuzione dei tassi di incidenza in pazienti con età superiore a 50 anni, mentre un aumento nei pazienti più giovani, con età inferiore a 50 anni, in circa 15 dei 34 Paesi analizzati.

Nonostante i tassi di incidenza siano in diminuzione in molti Paesi, si prevede allo stesso tempo un incremento dei casi di cancro gastrico in futuro dovuti all'aumento e invecchiamento della popolazione ad alto rischio. Non si può pertanto parlare su scala mondiale di malattia rara.

La sorveglianza dei cambiamenti nell'epidemiologia è, inoltre, altamente rilevante per il controllo futuro del cancro e la sua manifestazione clinica.

## Bibliografia

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.
2. JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;153:420–9.
3. Hamashima C, Systematic Review G. Guideline development group for gastric cancer screening. Update version of the Japanese guidelines for gastric cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:673–83.
4. Jun JK, Choi KS, Lee H-Y, et al. Effectiveness of the Korean national cancer screening program in reducing gastric cancer mortality. *Gastroenterology* 2017;152:1319–28.
5. World Population Prospects.. The 2017 revision. New York: United Nations, Department of Economics and Social Affairs, Population Division, 2017.
6. Møller B, Fekjaer H, Hakulinen T, et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: empirical comparison of different approaches. *Stat Med* 2003;22:2751–66.
7. Møller B, Fekjaer H, Hakulinen T, et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the year 2020. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:s1–96.
8. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986;8:1–27.
9. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:700–13.
10. Diet, nutrition, Physical activity, and stomach cancer. Continuous update project report. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research 2016.
11. Abarca-Gómez I, Abdeen Za, Hamid Za, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416

- population- based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet* 2017;390:2627–42.
12. Praud D, rota M, Pelucchi c, et al. cigarette smoking and gastric cancer in the stomach cancer pooling (stop) project. *Eur J Cancer Prev* 2018;27:124–33.
  13. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, et al. global patterns of cardia and non- cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 2015;64:1881–8.
  14. Plummer M, Franceschi s, Vignat J, et al. global burden of gastric cancer attributable to *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 2015;136:487–90.
  15. Ford AC, Forman D, hunt rh, et al. helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2014;348:g3174.
  16. Blaser M. antibiotic overuse: stop the killing of beneficial bacteria. *Nature* 2011;476:393–4.