CZU: 616.33-002.27-06:616.33-006.6
DOI: https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.1-81.26

GASTRITA CRONICĂ ATROFICĂ – LEZIUNE PRECURSOARE A CANCERULUI GASTRIC

Adriana BOTEZATU, doctor în științe medicale, conferențiar universitar
Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova
Email: *adriana.botezatu@usmf.md*

Rezumat.

Gastrita cronică atrofică este o afecțiune pre-neoplazică definită de pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite prin țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau prin structuri glandulare neadecvate (atrofie metaplastică) cu o reducere a funcției secretoare gastrice. Ratele de incidență anuală ale gastritei cronice atrofice variază de la 0% până la 10.9%. Riscul anual estimat de progresare a gastritei cronice atrofice la adenocarcinom gastric variază între 0.1% și 0.3%, indicator care poate fi mai mare (0.5-1%), în funcție de severitatea maladiei, extinderea atrofiei, prezența metaplaziei intestinale gastrice și alți factori.

Gastrita cronică atrofică este, de obicei, asimptomatică și, în mare parte, subdiagnosticată. Simptome nespecifice gastrice (dureri epigastrice, pirozis epigastric, regurgitare, senzație de plenitudine postprandială și senzație de sațietate precoce) și extra-gastrice pot apărea în evoluția ulterioară a maladiei, iar pacienții la care se stabilește diagnosticul prezintă, de regulă, stadii avansate ale afecțiunii. Pentru a stabili diagnosticul și amploarea gastritei cronice atrofice sunt utilizate trei metode: evaluarea endoscopică, evaluarea histologică a probelor de biopsie și rezultatele serologice. Cu toate acestea, din cauza manifestărilor clinice nespecifice și a toleranței reduse la examenele invazive, diagnosticul precoce al maladiei rămâne dificil în practica clinică. Managementul gastritei cronice atrofice include testarea și eradicarea infecției cu HP, supravegherea endoscopică la fiecare 3 ani a pacienților cu stadiile OLGA/OLGIM III/IV pentru a crește probabilitatea de detectare a cancerului gastric într-un stadiu incipient când rezecția cu intenție curativă este posibilă și eficientă, managementul condițiilor coexistente asociate acestei afecțiuni.

Cuvinte-cheie: gastrita cronică atrofică, factori de risc, GastroPanel, examen serologic, examen endoscopic, examen morfologic, Helicobacter pylori.

Summary. Chronic atrophic gastritis – preceding lesion of gastric cancer.

Chronic atrophic gastritis is a pre-neoplastic condition defined by the loss of gastric glandular structures that are replaced by connective tissue (non-metaplastic atrophy) or by inappropriate glandular structures (metaplastic atrophy) with a reduction in gastric secretory function. Annual incidence rates of chronic atrophic gastritis range from 0% to 10.9%. The estimated annual risk of progression of chronic atrophic gastritis to gastric adenocarcinoma varies between 0.1% and 0.3%, an indicator that can be higher (0.5-1%), depending on the severity of the disease, the extent of atrophy, the presence of gastric intestinal metaplasia and other factors.

Chronic atrophic gastritis is usually asymptomatic and largely underdiagnosed. Non-specific gastric (epigastric pain, epigastric heartburn, regurgitation, feeling of postprandial fullness and feeling of early satiety) and extra-gastric symptoms can appear in the later evolution of the disease, and the patients in whom the diagnosis is established usually have advanced stages of the disease. Three methods are used to establish the diagnosis and extent of chronic atrophic gastritis: endoscopic evaluation, histological evaluation of biopsy samples, and serological results. However, due to non-specific clinical manifestations and low tolerance to invasive examinations, early diagnosis of the disease remains difficult in clinical practice. Management of chronic atrophic gastritis includes testing and eradication of HP infection, endoscopic surveillance every 3 years of patients with OLGA/OLGIM stages III/IV to increase the likelihood of detecting gastric cancer at an early stage when resection with curative intent is possible, and effective management of co-existing conditions associated with this condition.

Key words: chronic atrophic gastritis, risk factors, GastroPanel, serological examination, endoscopic examination, morphological examination, Helicobacter pylori.

Резюме. Хронический атрофический гастрит – предварительное поражение рака желудка.

Хронический атрофический гастрит – предопухолевое состояние, характеризующееся потерей железистых структур желудка, замещаемых соединительной тканью (неметапластическая атрофия) или нетипичными железистыми структурами (метапластическая атрофия) со снижением секреторной функции желудка. Ежегодная заболеваемость хроническим атрофическим гастритом колеблется от 0% до 10,9%. Предполагаемый ежегодный риск прогрессирования хронического атрофического гастрита в аденокарциному желудка колеблется от 0,1% до

0,3%, причем этот показатель может быть выше (0,5-1%) в зависимости от тяжести заболевания, степени атрофии, наличия желудочно-кишечной метаплазии и других факторов.

Хронический атрофический гастрит обычно протекает бессимптомно и в большинстве случаев не диагностируется. Неспецифические желудочные (боль в эпигастральной области, изжога в эпигастральной области, срыгивание, постпрандиальный дистресс и чувство раннего насыщения) и внежелудочные симптомы могут появиться на более поздних стадиях заболевания. Для постановки диагноза и степени хронического атрофического гастрита используются три метода: эндоскопическая оценка, гистологическая оценка биоптатов и серологические результаты. Однако из-за неспецифичности клинических проявлений и низкой переносимости инвазивных исследований ранняя диагностика заболевания в клинической практике остается затруднительной. Лечение хронического атрофического гастрита включает тестирование и эрадикацию HP-инфекции, эндоскопическое наблюдение каждые 3 года за пациентами с OLGA/OLGIM III/IV стадии для повышения вероятности выявления рака желудка на ранней стадии, когда резекция с лечебной целью возможна и эффективна; контроль сопутствующих состояний, связанными с этой патологией.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, факторы риска, ГастроПанель, серологическое исследование, эндоскопическое исследование, морфологическое исследование, Helicobacter pylori.

Introducere.

Gastrita cronică atrofică (GCA) este o afecțiune inflamatorie caracterizată prin pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite cu țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau cu structuri glandulare inadecvate pentru această localizare (atrofie metaplastică) [1]. Atrofia mucoasei gastrice (AMG) este cel mai important factor de risc pentru cancerul gastric (CG) non-ereditar, de tip intestinal. AMG și metaplazia intestinală conferă un risc ridicat pentru dezvoltarea cancerului gastric (CG) pe măsură ce constituie fundalul în care displazia și adenocarcinomul gastric de tip intestinal se pot dezvolta [2, 3].

Dezvoltarea tipului intestinal de adenocarcinom gastric reprezintă pasul final al unei secvențe de inflamație-atrofie-metaplazie-displazie-carcinom, numită și Cascada Correa a carcinogenezei gastrice. Conform acestei cascade cu mai multe trepte, CG se dezvoltă ca urmare a unei progresii treptate de la mucoasa gastrică normală prin gastrită cronică non-atrofică determinată de Helicobacter pylori (HP), GCA, metaplazie intestinală la displazie și carcinom gastric [2, 3].

În contextul celor expuse, articolul are ca scop elaborarea unei sinteze narative a studiilor contemporane pentru a revizui conceptele actuale privind epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu gastrită cronică atrofică.

Material și metode.

Pentru realizarea obiectivului trasat, a fost efectuată căutarea inițială a publicațiilor științifice de specialitate, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date *PubMed, Hinari (Health Internet Work Access to Research Initiative)*, *SpringerLink National Center of Biotechnology Information* și *Medline*. Criteriile de selectare a articolelor au inclus datele contemporane despre epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu GCA după următoarele cuvinte cheie: „gastrită cronică atrofică” și „atrofia mucoasei gastrice” folosite în diferite combinații cu cuvintele „epidemiologie”, „tablou clinic”, „factori de risc”, „clasificare”, „diagnostic” și „management” pentru a maximiza randamentul căutării.

Pentru selectarea avansată a surselor bibliografice, au fost aplicate următoarele filtre: articole cu text integral, articole în limba engleză, articole publicate în perioada anilor 1990-2024. După o analiză preliminară a titlurilor, au fost selectate articole originale, editoriale, articole de sinteză narativă, sistematică şi meta-analiză, care conțineau informații relevante şi concepte contemporane privind epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu GCA. Adițional, a fost realizată o căutare în listele de referințe bibliografice ale surselor identificate în vederea evidențierii unor publicații suplimentare relevante, care nu au fost găsite în timpul căutării inițiale în bazele de date.

Informația din publicațiile incluse în bibliografie a fost adunată, clasificată, evaluată și sintetizată, evidențiind principalele aspecte ale viziunii contemporane privind epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu GCA.

În scopul minimalizării riscului de erori sistematice (bias) în studiu, am efectuat căutări minuțioase în bazele de date pentru identificarea unui număr maxim de publicații relevante pentru scopul studiului, am evaluat numai studiile ce îndeplinesc criteriile de validitate, am utilizat criterii sigure de excludere a articolelor din studiu.

La necesitate, pentru precizarea unor noțiuni, au fost consultate surse adiționale de informație. Publicaţiile duplicate, articolele care nu au corespuns cu scopul lucrării și care nu au fost accesibile pentru vizualizare integrală, au fost excluse din lista publicațiilor, generate de motorul de căutare.

Rezultate și discuții.

După procesarea informației, identificate de motorul de căutare Google Search și din bazele de date *PubMed, Hinari*, *SpringerLink, National Center of Biotechnology Information*, *Medline* conform criteriilor de căutare, au fost găsite 245 de articole care abordează tematica privind epidemiologia, tabloul clinic, factorii de risc, clasificarea, diagnosticul și managementul pacienților cu GCA. După analiza primară a titlurilor, 42 de articole au fost calificate eventual relevante pentru sinteza dată. După trecerea repetată a acestor surse în revistă, au fost selectate, în cele din urmă, 34 de publicații relevante scopului trasat. În bibliografia finală a lucrării au fost incluse 34 de articole, care au fost considerate reprezentative pentru materialele publicate la tema acestui articol de sinteză.

Publicaţiile, conținutul cărora nu reflecta tema abordată, deși au fost selectate de programul de căutare, precum **şi** articolele care nu au fost accesibile pentru vizionare liberă și prin baza de date *HINARI* sau disponibile în biblioteca științifică medicală a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, au fost, ulterior, excluse din listă.

Definiție.

Gastrita cronică atrofică este o afecțiune pre-neoplazică definită ca pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite prin ţesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau prin structuri glandulare neadecvate pentru localizare (atrofie metaplastică) cu o reducere a funcției secretoare gastrice. Dezvoltarea atrofiei are loc în cadrul inflamației cronice, datorată în principal infecției cu HP sau autoimunității [1, 4-6].

***Epidemiologie*.**

Datele epidemiologice privind prevalența și incidența GCA sunt neomogene din cauza diferențelor metodologice dintre studii [7, 8]. Prevalența estimată a GCA este de până la 15% în populația SUA și poate fi mai mare în anumite populații cu o prevalență inițială mai mare a infecției cu HP sau cu o incidență mai mare a adenocarcinomului gastric [4].

În populațiile occidentale, prevalența GCA variază de la 0% până la 8.3%, în funcție de vârstă [9, 10]. Conform rezultatelor unei meta-analize, care a fost publicată în 2010 și a evaluat 14 studii privind incidența GCA, ratele de incidență anuală ale GCA au variat de la 0% până la 10.9%. Această gamă largă de incidență este explicată de metodele particulare folosite pentru diagnosticul GCA [8].

Un studiu populațional din Germania a raportat o prevalență a GCA diagnosticată serologic de 5% la persoanele în vârstă de 50-54 de ani și de 9% în grupa de vârstă 70-74 de ani [11]. Studiile efectuate în zonele cu incidență ridicată (Japonia, China) au constatat o prevalență a GCA între 33% și 84% [9, 10].

Simptomatologie.

GCA este, de obicei, asimptomatică şi, în mare parte, subdiagnosticată. Simptome nespecifice gastrice (dureri epigastrice, pirozis epigastric, regurgitare, senzație de plenitudine postprandială și senzație de sațietate precoce) și extra-gastrice pot apărea în evoluția ulterioară a maladiei, iar pacienții la care se stabilește diagnosticul prezintă, de regulă, stadii avansate ale afecțiunii [4, 7].

Factorii de risc pentru GCA non-autoimună includ infecția cu HP, vârsta, consumul de tutun, dieta (aport mare de sare și alimente conservate cu sare, afumate, carne roșie și procesată, aport redus de fructe proaspete și legume proaspete) şi eventual refluxul de acid biliar cronic [4, 8, 12].

Infecția cu HP este cel mai important agent cauzal în dezvoltarea gastritei non-atrofice și GCA, care poate evolua la CG [13]. Între 2% și 5% dintre pacienții infectați cu HP dezvoltă GCA [14].

Până în prezent, există foarte puține informații privind expresia genelor în GCA și relația acesteia cu progresarea către CG. Ultimele decenii au fost efectuate mai multe analize a expresiei genelor la pacienții cu GCA pentru a identifica posibilii biomarkeri care permit un diagnostic precoce, în stadiile incipiente ale evoluției CG [14].

Persoanele cu genotipuri IL-1B-31CC sau IL-1B-511TT sunt cu risc crescut de a dezvolta hipoclorhidrie și AMG ca răspuns la o infecție cu HP [15]. Polimorfismul IL-1β a fost parțial asociat cu infecția cu HP la pacienții cu simptome dispeptice [16].

Un risc crescut de GCA severă a fost constatat la subiecții cu genotipul IL-8-251AA (OR – 2.62; 95% IÎ: 1.23-5.72) sau la purtători alelelor IL-8-251A (AA+AT) (OR – 1.81; 95% CI: 1.06-3.09) [17].

Un risc crescut de GCA a fost constatat la subiecții cu genotipul TNF-α-308GA, negativ sau pozitiv pentru infecția cu HP [18].

GCA – stare pre-neoplazică. GCA este o afecțiune asociată cu un risc semnificativ crescut de apariție a CG, fiind cea mai importantă afecțiune precursoare

pentru CG [19]. AMG este considerată „teren de cancerizare" în care se dezvoltă CG [6].

În general, doar o minoritate de pacienți cu GCA va avea complicații neoplazice. Există o lipsă de studii prospective, randomizate controlate pentru a sprijini beneficiile efectuării unei endoscopii de supraveghere de rutină pentru pacienții cu GCA. Cu toate acestea, multiple studii observaționale demonstrează în mod constant o asociere puternică între GCA severă (în baza datelor histologice, distribuției anatomice sau stadiilor OLGA/OLGIM III/IV) și riscul crescut de adenocarcinom gastric. Acest fapt oferă justificarea supravegherii endoscopice pentru pacienții cu GCA severă în scopul detectării CG într-un stadiu incipient când rezecția curativă este posibilă și eficientă [4].

Riscul de CG este de 4-5 ori mai mare în rândul pacienților cu atrofie severă a mucoasei corpului gastric în comparație cu persoanele sănătoase. Printre pacienții cu atrofie severă în antru, acest risc este de 18 ori mai mare decât la subiecții sănătoși, și riscul crește până la 90 de ori dacă există pan-atrofie gastrică severă [19].

Riscul de CG la subiecții cu GCA severă este de 5.76 ori mai mare decât în cazul celor cu GCA ușoară [8]. Se estimează că riscul anual de progresare a GCA la adenocarcinom gastric variază între 0.1% și 0.3%. Acest indicator poate fi mai mare (0.5-1%), în funcție de severitatea GCA, extinderea atrofiei, prezența MIG și alți factori [4, 5, 9, 10, 12]. Pacienții cu un scor mare de atrofie, conform clasificării Kyoto, chiar și după eradicarea HP prezintă risc crescut de a dezvolta CG [20].

Conform rezultatelor studiilor japoneze, incidența totală a CG cumulat pe 5 ani constituie 1.9-10% în GCA și 5.3-9.8% în MIG [21]. În GCA în stadiul OLGA III-IV, eradicarea HP nu anulează riscul neoplazic [22].

Clasificare.

Au fost elaborate mai multe clasificări histologice pentru GCA și modificările preneoplazice. Până în prezent, în practica clinică și în cercetare, clasificarea Sydney actualizată este utilizată cel mai frecvent [1, 23]. În conformitate cu sistemul Sydney actualizat, GCA este clasificată în funcție de severitate histologică: (1) GCA lipsește, (2) GCA ușoară (atrofie antrală gastrică), (3) GCA moderată (extinderea la curbura mică de la mijlocul corpului gastric) și (4) GCA severă (pangastrită) [7]. Acest sistem combină informații topografice, morfologice și etiologice pentru standardizarea rezultatelor histologice [1].

Mai recent, pentru stadializarea GCA au fost elaborate sistemele de clasificare OLGA (Operative Link For Gastritis Assessment) (tabelul 1) și OLGIM (Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia) (tabelul 2). Din păcate, clasificările sunt încă dificil de folosit în practica clinică [1].

Caracteristicile endoscopice ale GCA sunt reflectate bine de clasificarea Kimura-Takemoto, care corelează cu rezultatele evaluării histologice [8, 24, 25].

În clasificarea Kimura-Takemoto se disting trei grade de GCA endoscopică: lipsește (C0), ușoară (C1-C2), moderată (C3-O1) și severă (O2-O3). În tipul C1 modificările atrofice nu sunt vizibile în corpus și sunt vizibile numai în antrum. În tipurile C2 și C3 bordura atrofiei se află pe curbura mică în porțiunea inferioară și superioară a corpului gastric, respectiv. În tipul O1

Tabelul 1

Scala vizuală a clasificării OLGA a gastritelor cronice [26]

Scorul de atrofie Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)	**Scorul de atrofie Biopsie din corpul gastric**			
	Lipsa atrofiei Scor 0	**Atrofie ușoară Scor 1**	**Atrofie moderată Scor 2**	**Atrofie severă Scor 3**
Lipsa atrofiei (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
Atrofie ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
Atrofie moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
Atrofie severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

Notă: Pentru fiecare probă de biopsie (indiferent de zona din care provine) atrofia este notată pe o scară cu patru niveluri: scor 0 – lipsa atrofiei în oricare din specimenele de biopsie obținute din același compartiment (0%), scor 1 – atrofia implică 1-30% din specimenele de biopsie obținute din același compartiment, scor 2 – atrofia implică 31-60% din specimenele de biopsie obținute din același compartime nt, scor 3 – atrofia implică >60% din specimenele de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de atrofie este evaluat în 3 specimene de biopsie obținute din antrum (2) și din incizura angulară (1) și în 2 specimene de biopsie obținute din corp (mucoasa oxintică).

Stadiile III-IV – risc înalt pentru cancer, stadiile 0-II – risc scăzut pentru cancer.

Tabelul 2

Scala vizuală a clasificării OLGIM a gastritelor cronice [26]

Scorul MIG Biopsie din antrul gastric (include incizura angulară)	Scorul MIG Biopsie din corpul gastric			
	Lipsa MIG Scor 0	MIG ușoară Scor 1	MIG moderată Scor 2	MIG severă Scor 3
Lipsa MIG (scor 0)	Stadiu 0	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu II
MIG ușoară (scor 1)	Stadiu I	Stadiu I	Stadiu II	Stadiu III
MIG moderată (scor 2)	Stadiu II	Stadiu II	Stadiu III	Stadiu IV
MIG severă (scor 3)	Stadiu III	Stadiu III	Stadiu IV	Stadiu IV

Notă: Pentru fiecare probă de biopsie (indiferent de zona din care provine) MIG este notată pe o scară cu patru niveluri: scor 0 – lipsa MIG în oricare din specimenele de biopsie obținute din același compartiment (0%), scor 1 – MIG implică 1-30% din specimenele de biopsie obținute din același compartiment, scor 2 – MIG implică 31-60% din specimenele de biopsie obținute din același compartiment, scor 3 – MIG implică >60% din specimenele de biopsie obținute din același compartiment. Scorul general de MIG este evaluat în 3 specimene de biopsie obținute din antrum (2) și din incizura angulară (1) și în 2 specimene de biopsie obținute din corp (mucoasa oxintică).

Stadiile III-IV – risc înalt pentru cancer, stadiile 0-II – risc scăzut pentru cancer.

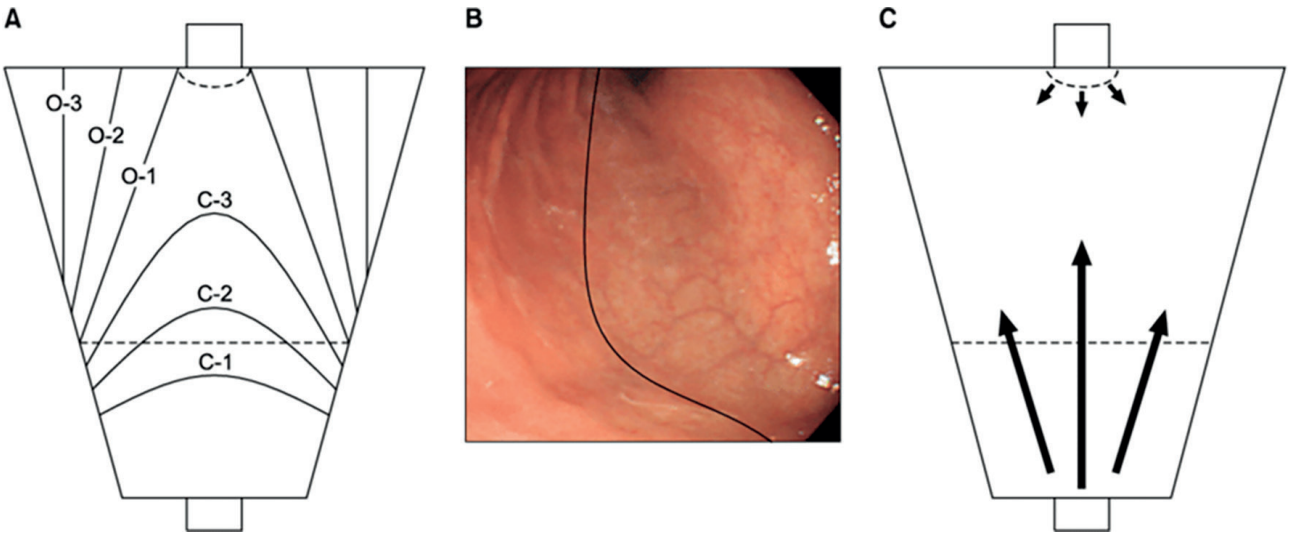

Figura 1. Sistemul de clasificare Kimura-Takemoto pentru stadializarea anatomopatologică și endoscopică a GCA.

(A) – în baza localizării frontierei atrofice endoscopice, AMG constă din 2 tipuri principale: C - tip închis (bordura atrofică se află pe mica curbură a stomacului) și O - tip deschis (bordura atrofică se extinde de-a lungul pereților anterior și posterior ale stomacului). În tipul C1 modificările atrofice nu sunt vizibile în corp și sunt vizibile numai în antru. În tipurile C2 și C3 bordura atrofiei se află pe curbura mică în porțiunea inferioară și superioară a corpului gastric, respectiv. În tipul O1 granița atrofică se află între curba mică și peretele anterior al corpului gastric, în O2 modificările atrofice se întind pe peretele anterior, iar în O3 limita se află între peretele anterior și curbura mare. Există trei grade de GCA endoscopică: severă (O2-O3), moderată (C3-O1) și ușoară (C1-C2).

(B) – limita AMG este denumită linia F, (C) – progresarea AMG de la antrul gastric de-a lungul corpului gastric cu curbura mică [8, 24].

granița atrofică se află între curbura mică și peretele anterior al corpului gastric. În O2 modificările atrofice se extind pe peretele anterior, iar în O3 limita se află între peretele anterior și curbura mare (figura 1) [24, 25, 27].

***Diagnostic*.**

Pentru a stabili amploarea GCA pot fi utilizate trei metode: evaluarea endoscopică, evaluarea histologică a probelor de biopsie și rezultatele serologice [23].

Având în vedere progresele recente în tehnologia de secvențiere a ADN-ului, sunt utilizați mulți biomarkeri de generație următoare. Detectarea precoce și stratificarea riscului de CG include (1) stratificarea riscului în baza examenului histologic și morfologic (OLGA), (2) diagnosticul molecular al AMG și metaplaziei intestinale gastrice (imunostanțarea markerilor proteici din țesuturile gastrice – factorul trefoil, LI-caderina, modificări epigenetice), (3) markerii celulelor stem (CD44), (4) metaloproteinazele matriceale sunt biomarkeri tisulari pentru stratificarea riscului de CG și/sau poate fi o țintă moleculară pentru prevenirea CG, (5) compoziția microbiotei gastrice (bacteriile simbiotice care fac sinergie cu infecția cu HP), (6) testarea sangvină pentru stratificarea riscurilor (PG-I, PG-II și raportul PG-I/PG-II [25].

Caracteristicile endoscopice tipice ale GCA includ paloare (decolorare), pierderea pliurile gastrice, proeminența vaselor sangvine din cauza subțierii mucoasei gastrice și bordură atrofică [4, 9, 10]. În cazul prezenței concomitente a metaplaziei intestinale gastrice, la endoscopia cu magnificaţie în bandă îngustă apar reflectarea de lumină albastră (LBC – light blue crest), definită ca o linie fină, albastru-deschisă, pe crestele foveolelor epiteliale viloase şi alungite, și substanță de culoare albă opacă (WOS – White Opaque Substance, picături de lipide) [4].

Pentru a evita utilizarea excesivă a endoscopiei digestive superioare în diagnosticul și *screening*-ul CG și leziunilor gastrice precanceroase, procedură invazivă și costisitoare, cu utilizare limitată pentru *screening*-ul la nivel populațional, a existat o necesitate urgentă de a dezvolta instrumente de diagnostic non-invazive capabile să detecteze cu acurateţe pacienți cu risc crescut de CG [19].

Pepsinogenii serici (PG) reflectă atât funcționalitatea cât și starea morfologică a mucoasei gastrice și sunt markeri utili ai atrofiei extinse [4]. Panoul serologic GastroPanel®, care determină 4 biomarkeri în serul sangvin (PG-I, PG-II, Gastrina-17 și HP-IgG) este în prezent cel mai bine evaluat test non-invaziv pentru detectarea pacienților cu GCA avansată și evaluarea riscului de adenocarcinom gastric [5, 7, 8, 19, 28, 29]. Panoul serologic GastroPanel® identifică GCA cu sensibilitate (71-83%) și specificitate (95-98%) ridicate, pe când endoscopia cu biopsie este folosită ca „standard de aur” [28].

Cu toate acestea, în prezent acurateţea panoului serologic (GastroPanel) este încă controversată: unele studii au testat acest panou pentru diagnosticul non-invaziv al GCA și au obţinut rezultate încurajatoare, iar alte studii nu-i susțin utilitatea [29].

Deși s-au sugerat diferite valori limită pentru GCA și CG, un nivel PG-I ≤70 ng/mL și un raport PG-I/II (PGR) ≤3 au fost frecvent utilizate cu o sensibilitate de 73.2% și 84.6% și o specificitate de 70.0% și 73.5%, respectiv [30].

Este recunoscut că infecția cu HP este capabilă să crească nivelul de gastrină prin stimularea celulelor G din antru, care stimulează direct sinteza și secreția de PG în multe celule, în special PG-II [31]. Nivelurile serice scăzute de PG-I și PGR, în special când sunt asociate cu statutul serologic HP-negativ, au fost corelate cu severitatea AMG, indicând că este un biomarker sensibil al leziunilor gastrice precanceroase, care poate identifica pacienții cu risc mai mare de CG pentru *screening*-ul endoscopic cu prelevarea biopsiei gastrice în scopul confirmării histologice a diagnosticului [7, 23, 28, 30-32].

Este universal acceptat faptul că pepsinogenul seric și nivelul de Gastrină-17 reflectă starea funcțională și morfologică a mucoasei gastrice [28, 31]. În populația asimptomatică, care nu au administrat terapie de eradicare a HP, nivelurile PG-I, PG-II și PGR scad concomitent cu creșterea scorurilor OLGA. PG-I și PGR au fost invers corelate cu creșterea stadiului OLGA atât la persoanele HP-pozitive cât și la cele HP-negative. Nivelurile serice de PG-I, PG-II și Gastrină-17 au fost mai mari, iar nivelul PGR a fost mai mic în grupul persoanelor HP-pozitiv, comparativ cu cei din grupul HP-negativ. Autorii studiului au concluzionat că testul la PG serice, în special parametrii PG-I și PGR, au o valoare similară cu stadiul OLGA în evaluarea AMG [31].

Un studiu multicentric transversal recent a constatat că nivelurile serice ale PG scad concomitent cu creșterea severității patologiei gastrice: gastrită cronică non-atrofică, GCA ușoară-moderată, GCA severă și CG. Acest studiu a sugerat că nivelurile serice de PG pot fi utilizate pentru screeningul GCA și CG [12].

Nivelul seric de PG contribuie la diagnosticul GCA și poate fi aplicat la *screening*-ul non-invaziv al CG folosind indicatorii PG-I și PGR, niveluri asociate

cu GCA și CG atât în studiile bazate pe populaţie, cât şi în grupuri selectate în regiunile cu incidență mare a CG [31]. Totuși utilizarea pepsinogenilor în practica clinică nu a fost acceptată pe scară largă din cauza stabilității scăzute a acestora [33].

Histopatologie.

Indiferent de etiologie, diagnosticul GCA trebuie confirmat prin examenul histopatologic [1, 4, 7]. GCA reprezintă înlocuirea structurilor glandulare gastrice adecvate cu țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau un epiteliu diferit, nenativ (atrofie metaplastică intestinală sau pseudopilorică) pe fondalul inflamației cronice. În GCA, determinată de infecția cu HP, atrofia se inițiază de obicei în antrul gastric și se extinde proximal și poate implica întregul stomac în cazuri severe [4].

Amploarea, severitatea și distribuția topografică a leziunilor GCA și MIG sunt determinanți bine stabiliți ai riscului de CG. Protocolul standard Sydney actualizat cu 5 biopsii este adecvat pentru depistarea leziunilor gastrice precanceroase. Sistemele de stadializare histologică (OLGA și OLGIM) sunt susținute de ghidurile internaționale pentru stratificarea riscului de CG la persoanele diagnosticate cu modificări pre-canceroase ale mucoasei gastrice. Utilizarea simultană a ambelor sisteme de clasificare histologică a crescut rata de identificare a pacienților cu risc ridicat [4, 5, 10, 22, 23, 25, 32]. În general, ghidurile internaționale recomandă supravegherea leziunilor gastrice precanceroase avansate (GCA și/sau metaplazie intestinală gastrică extinse în antru și corpul gastric), în timp ce indicațiile pentru supravegherea leziunilor gastrice precanceroase limitate la antru sunt considerate mai puțin clare și depind de fiecare persoană [7, 9, 23, 32].

Astfel, din cauza manifestărilor clinice nespecifice și a toleranței reduse la examenele invazive, diagnosticul precoce al GCA rămâne dificil în practica clinică. Descoperirea noilor potențiali biomarkeri cu sensibilitate şi specificitate ridicate pentru diagnosticul precoce al GCA este o necesitate actuală. Studiile privind determinarea noilor biomarkeri promițători, inclusiv polimorfismele uninucleotidice (microRNA, lncRNA, receptorii Toll-like) pentru dezvoltarea și diagnosticul GCA și a CG sunt în continuă creștere. Percepția rolului funcțional al acestor biomarkeri a deschis un nou capitol în cercetarea polimorfismului genetic în cancer [33].

Managementul GCA include testarea și eradicarea infecției cu HP, supravegherea endoscopică la fiecare 3 ani a pacienților cu stadiile OLGA/OLGIM III/IV (care reprezintă circa 5% din cazurile de GCA) pentru a crește probabilitatea de detectare a CG într-un stadiu incipient când rezecția cu intenție curativă este posibilă și eficientă, managementul condițiilor coexistente asociate cu GCA (deficiențe de micronutrienți, în special deficit de fier și vitamina B12) [4, 5, 7-9, 23, 32].

Așadar, GCA este o afecțiune importantă, deși frecvent subdiagnosticată, atât cu manifestări gastrice cât și cu manifestări extragastrice. Pacienții cu GCA severă trebuie supravegheați endoscopică în scopul depistării precoce a CG. GCA ușoară sau moderată nu necesită supraveghere endoscopică. Sunt necesare eforturi coordonate între gastroenterologi și patologi pentru a îmbunătăți diagnosticul și caracterizarea GCA, a perfecta algoritmul de stratificare și optimizare a strategiilor de supraveghere [4, 10, 23, 32, 34].

Concluzii.

1. Gastrita cronică atrofică este o afecțiune pre-neoplazică definită de pierderea structurilor glandulare gastrice care sunt înlocuite prin țesut conjunctiv (atrofie non-metaplastică) sau prin structuri glandulare neadecvate (atrofie metaplastică) cu o reducere a funcției secretoare gastrice.

2. Ratele de incidență anuală ale gastritei cronice atrofice variază de la 0% până la 10.9%. Riscul anual estimat de progresare a gastritei cronice atrofice la adenocarcinom gastric variază între 0.1% și 0.3%, indicator care poate fi mai mare (0.5-1%), în funcție de severitatea maladiei, extinderea atrofiei, prezența metaplaziei intestinale gastrice și alți factori.

3. Gastrita cronică atrofică este, de obicei, asimptomatică şi, în mare parte, subdiagnosticată. Simptome nespecifice gastrice (dureri epigastrice, pirozis epigastric, regurgitare, senzație de plenitudine postprandială și senzație de sațietate precoce) și extra-gastrice pot apărea în evoluția ulterioară a maladiei, iar pacienții la care se stabilește diagnosticul prezintă, de regulă, stadii avansate ale afecțiunii.

4. Pentru a stabili diagnosticul și amploarea gastritei cronice atrofice sunt utilizate trei metode: evaluarea endoscopică, evaluarea histologică a probelor de biopsie și rezultatele serologice. Cu toate acestea, din cauza manifestărilor clinice nespecifice și a toleranței reduse la examenele invazive, diagnosticul precoce al maladiei rămâne dificil în practica clinică.

5. Managementul gastritei cronice atrofice include testarea și eradicarea infecției cu HP, supravegherea endoscopică la fiecare 3 ani a pacienților cu stadiile OLGA/OLGIM III/IV pentru a crește probabilitatea de detectare a cancerului gastric într-un stadiu incipient când rezecția cu intenție curativă este posibilă și eficientă, managementul condițiilor coexistente asociate acestei afecțiuni.

Bibliografie.

1. Lahner E., Gianluca E., Galli G., Annibale B. *Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions.* Transl Gastrointest Cancer. 2015; 4(4): 272-281.

2. Correa P. *Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention.* Cancer Res. 1992; 52(24): 6735-6740.

3. Genta R, Rugge M. *Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa - a practical approach for the perplexed clinician*. Aliment Pharmacol Ther. 2001; 15 Suppl 1: 43-50.

4. Shah S, Piazuelo M, Kuipers E, Li D. *AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review.* Gastroenterology. 2021; 161(4): 1325-1332.e7.

5. Matysiak-Budnik T. *From premalignant lesions to early gastric cancer what is clinically relevant?* Le Grand Métier (LGM): Rouen (France), 2021. 108 p.

6. Rugge M, Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Sturniolo G, Plebani M et al. *Operative link for gastritis assessment vs operative link on intestinal metaplasia assessment.* World J Gastroenterol. 2011; 17(41): 4596-4601.

7. Lahner E., Zagari R., Zullo A., Di Sabatino A., Meggio A., Cesaro P. 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.

8. Park Y., Kim N. *Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer.* J Cancer Prev. 2015; 20(1): 25-40.

9.Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro 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.

10. White J., Banks M. *Identifying the pre-malignant stomach: from guidelines to practice. Transl Gastroenterol Hepatol.* 2020. Disponibil la: http://tgh.amegroups.com/article/view/5866/pdf [accesat la 27.06.2023].

11. den Hoed C, van Eijck B, Capelle L, van Dekken H, Biermann K, Siersema P et al. *The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: predicting the future incidence of gastric cancer.* Eur J Cancer. 2011; 47(8): 1211-1218.

12. Tong Y, Wang H, Zhao Y, He X, Xu H, Li H et al. *Diagnostic Value of Serum Pepsinogen Levels for Screening Gastric Cancer and Atrophic Gastritis in Asymptomatic Individuals: A Cross-Sectional Study.* Front Oncol. 2021; 11: 652574.

13. Caleman Neto A, Rasmussen L, de Labio R, de Queiroz V, Smith Mde A, Viani G et al. *Gene polymorphism of interleukin 1 and 8 in chronic gastritis patients infected with Helicobacter pylori*. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2014; 20: 17.

14. Rivas-Ortiz C, Morales-Guerrero S, Ponce-de-León-Rosales S, Gamboa-Domínguez A, Rangel-Escareño C, Uscanga-Domínguez L et al. *Overview of Gene Expression Analysis in Gastric Disease Infected with Helicobacter pylori: CLDN1 and MMP9 Could Be Biomarkers for Early Diagnosis of Gastric Cancer*. Processes. 2022; 10: 196.

15. Wang S, Shen X, Wu C, Pan F, Shen Y, Sheng H et al. *Analysis of whole genomic expression profiles of Helicobacter pylori related chronic atrophic gastritis with IL-1B-31CC/-511TT genotypes.* J Dig Dis. 2009; 10(2): 99-106.

16. Kalsoom F, Sajjad-Ur-Rahman, Mahmood M, Zahoor T. *Association of Interleukin-1B gene Polymorphism with H. pylori infected Dyspeptic Gastric Diseases and Healthy Population.* Pak J Med Sci. 2020; 36(4): 825-830.

17. Li Z, Wu Y, Sun Y, Liu L, Tian M, Feng G et al. *Inflammatory cytokine gene polymorphisms increase the risk of atrophic gastritis and intestinal metaplasia*. World J Gastroenterol. 2010; 16(14): 1788-1794.

18. Karaman A, Aydin H, Geçkinli B, Binici D, Pirim I. *Relation of chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia with Helicobacter pylori and tumor necrosis factor-α and macrophage migration inhibitory factor polymorphisms in a population of Easten Anatolia.* Göztepe Tıp Dergisi. 2014; 29(1): 12-19.

19. *Biohit HealthCare GastroPanel® Assay In Screening of Patients at Risk for Gastric Cancer*. Biohit HealthCare, 2023. 24 p. https://www.biohithealthcare.com/wp-content/uploads/2023/08/GP-PROTOCOL-SCREENING-FINAL.pdf [accesat la 27.06.2023].

20. Fujimoto Y, Katayama Y, Gyotoku Y, Oura R, Kobori I, Kitagawa T et al. *Predictive value of risk score using Kyoto classification of gastritis a few years prior to diagnosis of early gastric cancer*. JGH Open. 2020; 5(2): 280-285.

21. Young E, Philpott H, Singh R. *Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: Current evidence and what the future may hold*. World J Gastroenterol. 2021; 27(31): 5126-5151.

22. Rugge M, Meggio A, Pravadelli C, Barbareschi M, Fassan M, Gentilini M et al. *Gastritis staging in the endoscopic follow-up for the secondary prevention of gastric cancer: a 5-year prospective study of 1755 patients*. Gut. 2019; 68(1): 11-17.

23. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries A, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A et al. *Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED).* Endoscopy. 2012; 44(1): 74-94.

24. Quach D., 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.

25. Matsuzaki J, Tsugawa H, Suzuki H. *Precision Medicine Approaches to Prevent Gastric Cancer.* Gut Liver. 2021; 15(1): 3-12.

26. Capelle L., de Vries A., Haringsma J., Ter Borg F., de Vries R., Bruno M. et al. *The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis*. Gastrointest Endosc. 2010; 71(7): 1150-1158.

27. Quach D., 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.

28. Kurilovich S, Belkovets A, Reshetnikov O, Openko T, Malyutina S, Ragino Y et al. *Stomach-specific Biomarkers (GastroPanel) Can Predict the Development of Gastric Cancer in a Caucasian Population: A Longitudinal Nested Case-Control Study in Siberia.* Anticancer Res. 2016; 36(1): 247-253.

29. Grad C, Pop A, Gaborean E, Grad S, Dumitrascu D. *Value of GastroPanel in the diagnosis of atrophic gastritis.* Exp Ther Med. 2021; 22(5): 1347.

30. Cha J.H., Jang J.S. *Clinical correlation between serum pepsinogen level and gastric atrophy in gastric neoplasm*. Korean J Intern Med. 2020; 35(3): 550-558.

31. Xia J, Liu Z, Zhang K. *Pepsinogen Serology and Gastritis OLGA Staging in Mucosal Atrophy Assessment: A Cross-Sectional Study Involving East China Endoscopy Population.* Gastroenterol Res Pract. 2020; 2020: 2324505.

32. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G 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.

33. Chao Y , Jin J, Wang L, Jin X, Yang L, Zhang B. *Transcriptome Analysis of lncRNA-mRNA Interactions in Chronic Atrophic Gastritis*. Front Genet. 2021; 11: 612951.

34. Mommersteeg M, Nieuwenburg S, den Hollander W, Holster L, den Hoed C, Capelle L et al. *Accuracy of upper endoscopies with random biopsies to identify patients with gastric premalignant lesions who can safely be exempt from surveillance.* Gastric Cancer. 2021; 24(3): 680-690.