

I farmaci antiulcera possono mascherare forme precoci di cancro gastrico

Titolo originale: Anti-ulcer drugs may mask early gastric cancer (WHO Drug Information Vol. 13, n. 1, pag. 8, 1999)

La dispepsia, che tipicamente si manifesta con pirosi o altri disturbi o fastidi gastrointestinali (abdominal discomfort, secondo la terminologia inglese), è responsabile di circa il 2-5% delle visite ambulatoriali in medicina generale. In oltre il 50% dei casi non è possibile una diagnosi franca per il fatto che i sintomi sono di origine incerta. Va tuttavia sottolineato che una quota significativa di pazienti con cancro gastrico nelle sue fasi iniziali sperimenta i sintomi tipici della dispepsia.

In seguito alla disponibilità degli H2-antagonisti - cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina, roxatidina - nel trattamento dell'ulcera gastrica, è apparso evidente che il loro impiego può mascherare i sintomi di una forma tumorale, ritardandone di conseguenza la diagnosi e un trattamento appropriato (1). Inoltre, gli inibitori della pompa protonica (IPP) - omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo - più recenti e assai potenti, determinano il controllo dei sintomi e la cicatrizzazione di un'ulcera gastrica benigna in modo significativamente più rapido.

L'azione di questi farmaci apparirebbe in grado di mascherare i sintomi di un cancro gastrico in misura tale da rendere difficile una diagnosi endoscopica, alterando in questo modo la prognosi da una probabile cura a una patologia incurabile (2-4). In alcuni casi, le lesioni ulcerose che sono apparse visibili a una esofago-gastroduodenoscopia (EGDS) iniziale non sono virtualmente evidenti dopo quattro settimane dall'inizio del trattamento con IPP (5). Pazienti con tumori precoci non identificati potranno erroneamente essere classificati come portatori di dispepsia non ulcerosa e ricevere ripetuti cicli di farmaci antisecretivi, che finiranno per ritardare anche di molto la diagnosi reale (4, 5).

I farmaci antisecretivi, compresi gli H2-antagonisti, sono disponibili in molti paesi a basse dosi senza prescrizione medica (in Italia lo saranno probabilmente tra breve N.d.T). Al momento, non sono stati condotti studi in grado di evidenziare se anche questi farmaci a basso dosaggio siano in grado di determinare la cicatrizzazione delle lesioni della mucosa associate a cancro gastrico nelle fasi iniziali.

In conclusione, si raccomanda che i pazienti dispeptici sopra i 45 anni siano sottoposti ad EGDS prima che venga iniziato qualunque trattamento antisecretivo (5). L'impiego non appropriato e la prescrizione di farmaci antiulcera possono ritardare o addirittura impedire la diagnosi di un cancro gastrico iniziale in due modi. Il rapido controllo di una dispepsia può portare il paziente o il medico a sottostimare l'importanza della sintomatologia e la richiesta di consulenza per l'EGDS potrà essere ritardata o anche rimandata. Se il paziente decidesse di sottoporsi più in là a EGDS, anche il trattamento precedente con farmaci antisecretivi potrebbe mascherare i segni. Resta da vedere se l'aumentata disponibilità di questi farmaci senza prescrizione e il loro impiego per automedicazione progressivamente crescente richieda una rivalutazione.

Bibliografia

- 1) Taylor RH et al. Misleading response of malignant gastric ulcers to cimetidine. *Lancet*, 1 (8066): 686-8, 1978
- 2) Wayman J et al. Proton pump inhibitors delay the diagnosis of gastric cancer. *Br J Surg* 84 (Suppl 1): 62, 1997
- 3) Wayman J et al. The response of early gastric cancer to proton-pump inhibitors. *N Engl J Med* 338: 1924-5, 1998
- 4) Suvakovic Z et al. Improving the detection rate of early gastric cancer requires more than open access gastroscopy: a five year study. *Gut*, 41: 308-13, 1997
- 5) Griffin SM et al. Proton pump inhibitors may mask early gastric cancer. *BMJ*, 317: 1606-7, 1998

Commento a cura del Comitato di Redazione

È documentato che, in una percentuale rilevante di individui, il cancro gastrico può essere diagnosticato in una fase relativamente precoce, e che, in circa due terzi di essi, può essere attuata una cura efficace mediante chirurgia radicale (Sue-Ling HM *et al* BMJ 307: 591-6, 1993). Anche se domina tuttora un atteggiamento negativo di fronte a una diagnosi di tale forma tumorale, si deve pur sempre ricordare che, qualora essa sia diagnosticata nella fase iniziale, quando ancora è confinata alla mucosa e alla sottomucosa dello stomaco, è possibile una sopravvivenza a 5 anni in oltre il 90% dei pazienti sottoposti a corretto intervento chirurgico.

Come è possibile allora una diagnosi tempestiva e precoce di un cancro gastrico? In un paese ad alta incidenza di questo tipo di tumore, come il Giappone, si è optato per la programmazione di screening di ampie popolazioni di pazienti asintomatici, con risultati positivi. Ma in altri paesi, compreso il nostro, con incidenza decisamente inferiore di cancro gastrico, non appare conveniente questa modalità di approccio, per cui l'orientamento generale è più verso l'identificazione dei fattori di rischio e la diagnosi precoce. Fondamentale perché tutto ciò possa attuarsi è il giudizio clinico del medico di medicina generale, basato sia sulla conoscenza dei fattori di rischio in generale che su quelli individuali del soggetto che ha richiesto la sua visita.

Segni e sintomi precoci di un cancro gastrico sono, purtroppo, spesso indistinguibili da quelli di una patologia ulcerosa benigna, nel senso che una percentuale elevata di pazienti cancerosi sperimenta i caratteristici e tipici sintomi dispeptici (Hallissey MT *et al* BMJ 301: 513-5, 1990). Per tale motivo, è vivamente raccomandata l'EGDS di tutti i pazienti di oltre i 45 anni, essendo il cancro piuttosto raro prima di tale età, con manifestazioni dispeptiche di nuova insorgenza: tra di essi è infatti compreso anche il gruppo a rischio di cancro gastrico (Axon ATR *et al* BMJ 1310: 853-6, 1995).

È pertanto preoccupante osservare ancora oggi ritardi considerevoli prima che i pazienti con sintomi dispeptici siano sottoposti ad l'EGDS (Martin IG *et al* BMJ 314: 467, 1997). I motivi sono molteplici, dai tempi di accesso a problemi organizzativi e alla disponibilità dei centri diagnostici, ma è indubbio che uno di essi, certamente incidente, è rappresentato dall'impiego di farmaci antisecretivi prima che sia eseguita una EGDS. Tanto gli anti-H2 e ancora di più gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono infatti in grado di abolire i sintomi dispeptici di un cancro gastrico iniziale in seguito a rapida cicatrizzazione della lesione superficiale, talora non più evidenziabile anche da parte di endoscopisti esperti dopo qualche settimana di trattamento (Griffin SM *et al* BMJ, 317: 1606-7, 1998).

Come si sottolinea nel breve articolo pubblicato in *WHO DRUG INFORMATION*, i farmaci antisecretivi possono mascherare un cancro gastrico nelle sue fasi iniziali e ritardarne la diagnosi, con effetti devastanti in termini di cura. Tale aspetto assume oggi un ruolo ancora più preoccupante, in quanto stanno per essere immessi sul mercato per il trattamento della dispepsia anti-H2 a basse dosi, già autorizzati per automedicazione in altri stati europei.

In conclusione, con l'impiego indiscriminato degli anti-H2 e degli IPP, si può incorrere in un duplice grave inconveniente. Il rapido controllo dei sintomi dispeptici può indurre il medico a sottovalutare la loro importanza, sospendendo o ritardando l'invio del paziente all'immagine endoscopica. Se l'EGDS viene comunque eseguita dopo qualche settimana di trattamento con antisecretivi, le lesioni primitive cicatrizzate possono non essere endoscopicamente visibili e la diagnosi può essere erranea.

In pratica, si richiede al medico particolare attenzione nella prescrizione degli IPP e degli anti-H2 e nel contempo un suo intervento educativo nei confronti dei pazienti al fine di convincerli dell'utilità di interventi diagnostico-terapeutici corretti in grado di evitare rischi d'insorgenza di cancro gastrico.

Da ricordare

- La dispepsia è responsabile di circa il 2-5% delle visite ambulatoriali in medicina generale.
- Una quota significativa di pazienti con cancro gastrico nelle sue fasi iniziali presenta i sintomi tipici della dispepsia.
- In una percentuale rilevante di individui il cancro gastrico può essere diagnosticato in una fase relativamente precoce; in circa due terzi di essi può essere attuata una chirurgia radicale efficace (sopravvivenza a 5 anni in oltre il 90% dei pazienti).
- Gli H2-antagonisti - cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina - e gli inibitori della pompa protonica - omeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo - possono mascherare i sintomi di un cancro gastrico nelle sue fasi iniziali, ritardandone la diagnosi e un trattamento appropriato.
- Prima di iniziare un trattamento con tali farmaci in pazienti di oltre i 45 anni con manifestazioni dispeptiche di nuova insorgenza, è raccomandata l'indagine endoscopica, in quanto il rapido controllo dei sintomi determinato dagli antisecretivi può indurre il medico a sottovalutare la loro importanza, sospendendo o ritardando l'invio del paziente dall'endoscopista.
- Se l'EGDS viene comunque eseguita dopo un periodo di trattamento con antisecretivi, le lesioni primitive cicatrizzate possono non essere endoscopicamente visibili e la diagnosi può risultare erronea.