

CÁNCER GÁSTRICO: FACTORES DE RIESGO, CARCINOGENÉISIS, BASES MOLECULARES.

Dr. Celso González Medina (*)

*Profesor Asociado del Departamento de Morfofisiopatología.
Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda".
Coro, Estado Falcón. Venezuela.

INTRODUCCIÓN

Si bien en las últimas décadas ha disminuido significativamente el cáncer gástrico a nivel mundial especialmente en las naciones industrializadas, todavía permanece como el segundo más común en el mundo y el primero en los países pobres^(1,2).

EPIDEMIOLOGÍA

Según la OMS, las tres causas principales de muerte por cáncer son, pulmonar (17.8%), gástrico (10.4%) y hepático (8.8%). Las tasas más altas de mortalidad están en Japón, Suramérica y la Unión Soviética.

La OPS reporta al cáncer como la segunda causa de muerte en América Latina y el Caribe. La mortalidad por cáncer en la región es de 107 por 100.000 habitantes; las más altas están en Uruguay, Barbados, Perú, Argentina y Chile⁽³⁾. Frecuente en mayores de 65 años; predominando en hombres^(4,5).

El descenso reciente en la incidencia del cáncer gástrico, debería atribuirse al uso generalizado de la endoscopia y al tamizaje, y no a la antibioticoterapia⁽⁶⁾.

En Venezuela (1985) murieron más hombres por cáncer gástrico que por el prostático y pulmonar. En las mujeres lo superaron, el cáncer cervicouterino y del seno⁽⁷⁾.

Para el último quinquenio, entre los tumores digestivos, el cáncer gástrico representa la primera causa de muerte (37 %), siguiéndole hepatobiliar (33,5 %) y colónico (23 %)⁽⁸⁾.

Lo expuesto confirma que este tumor constituye para nosotros un serio problema de salud pública.

FACTORES DE RIESGO

Howson et al en 1980 reportaron una disminución en la incidencia del cáncer gástrico en el mundo, especialmente en naciones desarrolladas, calificándolo como "un triunfo epidemiológico inexplicado"⁽⁹⁾.

Existe consenso para señalar a la alimentación como principal factor causante del cáncer gástrico. Epidemiológica y experimentalmente son reconocidos los siguientes factores:

Alimentarios

En emigrantes, especialmente japoneses a Australia, a Hawái y a USA, se demostró la importancia de la exposición inicial ocurrida en la niñez. Existe un largo período de incubación -de 20 a 30 años-, que corrobora la importancia de dicha exposición.

Carnes y pescados curados y conservados (salados y/o ahumados) su consumo aumenta el riesgo de cáncer gástrico, por ser fuente de nitritos, nitrosamidas y nitrosaminas exó-

genas^(11,12,13,14). La sal en exceso actúa inicialmente, produciendo gastritis atrófica. Las nitrosaminas obran tardíamente, transformando la metaplasia intestinal y la displasia en neoplasia. Usar neveras para preservar los alimentos, sin salarlos, ha minimizado ese riesgo. Asar en brasas o freír la carne, la pirolisis de las proteínas por la cocción, origina derivados de hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas heterocíclicas del grupo de las piridinas e imidazol, con efectos carcinogénicos⁽¹⁵⁾.

Frutas y verduras. El bajo consumo de vegetales aumenta el riesgo de cáncer gástrico^(12,13,16,17,18,19,20,21,22,23). Las hortalizas verdes son protectoras, también las cocidas, a pesar que sus vitaminas termolábiles (vitamina C, E y carotenos) se destruyen hasta un 50% por la cocción. Contrariamente, vegetales fermentados (vinagreta), de gran consumo en Asia y en islas caribeñas, encaran gran riesgo, por su alto contenido en nitrosaminas, sal y bajo en antioxidantes. Es reconocido el efecto anticarcinogénico del ajo y la cebolla; contienen compuestos órganosulfurados, que inhiben la promoción tumoral. Las frutas son ricas en vitamina C, betacarotenos y otros carotenoides, por lo que su consumo es básico. Además, proporcionan otros compuestos indispensables: Fibras, folatos, ácido fólico, fenoles, indoles, isocianatos, tiocianatos, flavonoides, cumarinas, compuestos sulfurados e inhibidores de proteasas.

Vitaminas. La vitamina E, y especialmente la C, son antioxidantes -capturan radicales libres- y neutralizan las nitrosaminas y nitrosamidas exógenas; por ello reducen el riesgo de cáncer gástrico⁽¹⁵⁾. La vitamina C se concentra más en el jugo gástrico que en el plasma. El *Helicobacter pylori*, disminuye dicha concentración en la luz gástrica, y se normaliza una vez erradicado.

Nitratos, nitritos y nitrosaminas. Las verduras contienen abundantes nitratos que se convierten en nitritos por las bacterias de la saliva.¹⁵ Los nitritos transformados en nitrosamidas y nitrosaminas en el estómago, dañan solo la mucosa inflamada, no la sana. La vitamina C neutraliza las nitrosaminas. Consumir simultáneamente frutas y verduras con alimentos curados, tiene un efecto protector similar^(11, 17).

Ambiental

Hábito de Fumar. El humo del tabaco llega al estómago inhalado o con la mucosidad bronquial deglutida. Contiene N-nitrosaminas y óxidos del nitrógeno, ambos cancerígenos gástricos, porque forman radicales libres con elevado potencial oxidante^(24,25). El fumar, produce hiporexia, descenso de vitamina C y de betacarotenos en el suero^(25,26).

Consumo de Alcohol. Este no parece carcinogénico gástrico. Su efecto gastrolesivo puede sensibilizar a la mucosa ante agentes cancerígenos⁽²⁷⁾. Dicho efecto es atribuido a nitrosaminas contenidas en algunas bebidas, como: Cerveza, whisky, sidra y menor proporción el vino.

Condiciones Precursoras

Anemia Perniciosa cursa con hipoclorhidria e hipergastrinemia ambas promotoras de cancer gástrico.

Gastrectomía Parcial Benigna practicada en jóvenes causa

gastritis crónica, metaplasia intestinal y displasia del muñón gástrico, por aclorhidria y acción del reflujo alcalino bilio-pancreático. El cáncer del muñón aparece 15 a 20 años después del Billroth II. Estos pacientes deben monitorizarse endoscópicamente cada 1 - 2 años a partir del décimo año de operados.

Enfermedad de Menetrier (gastropatía hipertrófica), morbo raro que puede degenerarse en cáncer gástrico.

Pólipos Hiperplásicos considerados no premalignos. Sin embargo, reportes de varios casos en el mundo demuestran lo contrario^(28,29). También en el Centro de Control del Cáncer Gastrointestinal de San Cristóbal, se comprobó su transformación maligna⁽³⁰⁾.

Pólipos Adenomatosos son premalignos. Su malignización oscila del 5 - 15% para los tubulares y del 15 - 75% para los adenomas vellosos y guarda relación con el tamaño del pólipo, edad del paciente y grado de displasia.

Esófago de Barrett definido como un reemplazo del epitelio normal esofágico por epitelio metaplasico. El aumento del cáncer proximal en países desarrollados parece relacionado con la incidencia aumentada del Barrett.

La transformación del epitelio de Barrett en cáncer, se comprueba por la presencia de displasia en la biopsia, considerada ésta un marcador de malignidad. Aunque es poco sensible.

Se ha buscado otra alternativa útil como marcador precoz de malignidad que debe ser sensible, específica, objetiva, y económica. El p53 gen -supresor que interviene en controlar el crecimiento celular- al mutar incrementa la vida media de la proteína p53 y se acumula en el núcleo celular. La proteína mutada se detecta fácilmente empleando anticuerpos específicos con inmunohistoquímica. Es un buen marcador alternativo, porque su coloración inmunohistoquímica resulta económica, está presente en la mucosa de Barrett asiente de displasia, es frecuente en pacientes con Barrett y cáncer, y la discordancia entre expertos es menor que en la displasia⁽²⁸⁾. Además, la inmunoexpresión p53 existe antes del desarrollo de displasia y carcinoma^(29,30,28).

Yasin G et al estudiaron 50 pacientes con esófago de Barrett. Las biopsias fueron teñidas para p53 mediante inmunohistoquímica. En 40(80%) de ellos p53 fue negativo. En los 10 restantes (20%) se detectó p53, de los cuales 2 pacientes (20%) desarrollaron displasia de alto grado/cáncer. Concluyendo que la expresión p53 precedió en varios años al desarrollo de displasia o adenocarcinoma⁽²⁸⁾.

Úlcera Gástrica Benigna, todavía se discute su transformación maligna.

Factores Genéticos se incluyen, historia familiar de cáncer gástrico y grupo sanguíneo.

Factores Ambientales

Riesgo laboral observado en trabajadores de diversas industrias: caucho, minas, ceramistas, cementeras, canteras, sastres y actividades agroforestales, expuestos a sustancias

como sílice, plomo y asbesto, que irritan la mucosa gástrica y actúan como cancerígenos^(35,36,37).

Condiciones Medioambientales: El bajo nivel socioeconómico de muchos habitantes del planeta facilita tanto la transmisión y perpetuación del *Helicobacter pylori*, como la ingesta de sustancias carcinogénicas.

Infección por *Helicobacter pylori*: Al colonizar el estómago origina una respuesta inflamatoria que dura décadas; considerándose causa principal de gastritis crónica. Inicialmente surge la gastritis crónica que evoluciona a atrofia gástrica con zonas de metaplasia entérica. Esta encara riesgo de transformarse en carcinoma intestinal.

La bacteria también interviene en la génesis del carcinoma difuso, el cual se origina a partir mucosa sana o asiento de gastritis crónica superficial; en cambio, el intestinal lo hace en el contexto de gastritis atrófica asociada a metaplasia intestinal^(28,29).

El *Helicobacter pylori* al contactar la mucosa gástrica⁽³⁸⁾, origina una serie de cambios, hasta lograr establecer infección⁽³⁹⁾. Actúa mediante factores de virulencia y sus mecanismos patogénicos, generando alteraciones en el micro ambiente gástrico que desencadenan procesos mutagénicos y carcinogénesis⁽⁴⁰⁾.

No todas las cepas de *Helicobacter pylori* son patógenas. Algunas poseen marcadores agresivos como la toxina vacuolizante que codifica para un gen denominado VacA. Esta libera citoquinas atribuyéndosele la mayoría de la clínica. También posee el gen cagA que codifica la proteína que activa la toxina vacuolizante, interviene en la respuesta inflamatoria y aumenta la secreción de interleuquina.

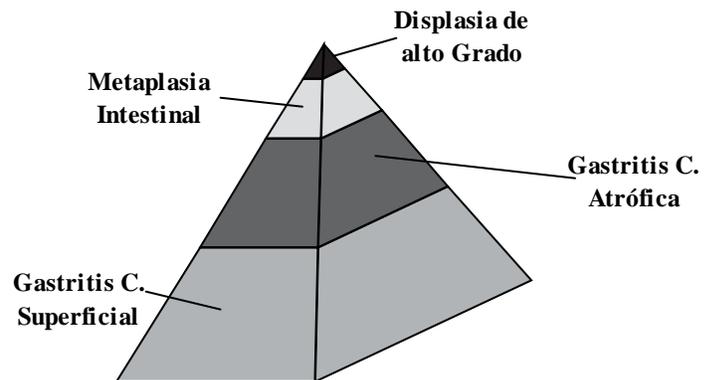
Pteridium aquilinum se ha demostrado que este helecho, abundante en el mundo en zonas altas e invasor de potreros donde pastan bovinos, equinos, ovinos y otros; es un agente inductor de carcinogénesis⁽⁴¹⁾. En Japón ha sido incriminado como productor de cáncer gástrico y esofágico⁽⁴²⁾. Produce en el ganado hematuria enzootica fatal. El consumo de leche y carne contaminadas aumenta el riesgo de cáncer gástrico^(43,44,45).

Virus de Eipstein Barr herpesvirus causante de la mononucleosis infecciosa, enfermedad mundialmente distribuida; calculándose que cerca del 90% de adultos la han padecido⁽⁴⁶⁾. Está implicado en la génesis de hasta el 10% de cánceres gástricos diagnosticados. Se asocia con ciertos tumores linfoides de origen tanto B como T y NK, algunos de ellos en pacientes inmunocomprometidos. El virus se integra al núcleo de la célula transformada, convirtiéndose en marcador sensible para confirmar infección. En Norteamérica se demostró el virus en 16% de una serie pequeña de adenocarcinomas gástricos⁽⁴⁷⁾. Luego se estudió en Japón⁽⁴⁸⁾, encontrándose positividad del 7%, cifra más baja que la norteamericana, donde el cáncer incide menos que en Japón. En Taiwan se encontró en 11%⁽⁴⁹⁾ y en Alemania 18%⁽⁴⁹⁾. El virus está presente desde el inicio de la carcinogénesis, demostrado tanto en carcinomas intramucosos como en avanzados.

Lesiones Premalignas como la gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia son prevalentes en áreas de alto riesgo. La gastritis atrófica con focos de metaplasia entérica se ubica inicialmente en el ángulo, desde donde se dispersa al cuerpo y al antro a medida que se avanza en edad.

Las lesiones que preceden al desarrollo del carcinoma gástrico, puede representarse como una pirámide cuya base amplia -primer estadio- lo ocupa la gastritis crónica, que incluye casi la mitad de la población mundial. El -segundo estadio-, corresponde a la gastritis atrófica también muy prevalente en el mundo. El -tercer estadio-, de metaplasia intestinal implica alteraciones celulares fenotípicas secundarias a mutagénesis, está presente en muchas poblaciones, igual se aleja de la etapa de carcinogénesis⁽⁵⁰⁾. El -estadio final- representado por la displasia de alto grado de malignidad, más próximo al cáncer gástrico; aunque como marcador de carcinogénesis es de limitada utilidad: Es poco sensible, tiene bajo grado de acuerdo diagnóstico y elevada simultaneidad cronológica con el cáncer gástrico. (Ver gráfica 1).

Gráfica 1. Progresión de Gastritis Crónica a Displasia



CARCINOGÉNESIS GÁSTRICA

El cáncer gástrico resulta de cambios sucesivos que experimenta la mucosa gástrica desde la niñez, cuyo avance lento y progresivo origina transformaciones profundas para concluir originando el tumor^(29,50).

El *Helicobacter pylori* constituye un buen soporte epidemiológico para explicar el desarrollo del cáncer gástrico, desde el inicio del modelo carcinogénico.

La gastritis crónica progresa a gastritis atrófica con metaplasia intestinal. La metaplasia intestinal incompleta tipo II y especialmente la III con predominio de sulfomucinas encaran mayor riesgo de evolucionar a cáncer gástrico, siendo consideradas lesiones similares a displasias. La gastritis atrófica metaplasica evoluciona a displasia de alto grado y ésta a adenocarcinoma.

La bacteria daña al epitelio mucosecretor gástrico facilitando la permeación de células inflamatorias: linfocitos, poli-

morfonucleares y macrófagos. Las células epiteliales, tras la adhesión bacteriana, liberarán interleukina-8 que junto a factores citotóxicos del germen, activan a polimorfonucleares con la consiguiente liberación de proteasas y metabolitos reactivos de oxígeno. Se produce un estallido oxidativo que lesiona el ADN e induce mutaciones en las células germinales mucosas, que de no corregirse culminará con la aparición del cáncer gástrico. La actividad inflamatoria altera el ADN de genes supresores de oncogenes, inactivándolos y favoreciendo el desarrollo neoplásico.

Otro mecanismo de carcinogénesis observado en esta infección es el aumento del grado de proliferación celular condicionado por un incremento del factor de crecimiento epidérmico estimulado por factores liberados por el germen y por hipergastrinemia secundaria, que remite tras la erradicación bacteriana. La replicación celular acelerada incrementa la posibilidad de “mutaciones espontáneas”, algunas de las cuales se incorporan en forma permanente al ciclo celular.

El amoníaco liberado por la acción de la ureasa del *Helicobacter pylori*, también estimula la replicación celular, produciendo efecto mutagénico⁽⁵¹⁾.

El *Helicobacter pylori* forma autoanticuerpos contra la mucosa gástrica, considerados importantes en la patogénesis de la atrofia gástrica y en la carcinogénesis. En definitiva, los mecanismos carcinogénicos están estrechamente interrelacionados, y su efectividad es interdependiente.

Pelayo Correa y colaboradores han propuesto un modelo carcinogénico para explicar la génesis del cáncer intestinal luego de estudiar una población de alto riesgo para esta neoplasia⁽⁵⁰⁾. Señalan como factores causales: Infección por *Helicobacter pylori*, consumo excesivo de sal y baja ingesta de antioxidantes, ácido ascórbico y carotenoides, que bloquean la nitrosaminación, considerada carcinógeno activo gástrico.

La mucosa gástrica sufre cambios histopatológicos previos a la aparición del cáncer. En zonas de alto riesgo estos cambios comienzan en edades tempranas y en áreas de baja incidencia, surgen tardíamente⁽⁵²⁾.

El *Helicobacter pylori* interviene en la carcinogénesis gástrica: Produciendo metabolitos que transforman la mucosa gástrica, su ADN se integra a la célula del hospedero, y origina una respuesta inflamatoria genotóxica⁽⁵³⁾.

La inflamación crónica induce cáncer, porque aumenta la proliferación celular y la formación de radicales libres, lo cual se suma a cambios del ADN, aumentando la posibilidad de error espontáneo en la replicación celular⁽⁵⁴⁾.

Recientemente la OMS incluyó al *Helicobacter pylori* como carcinógeno tipo I, junto a otros factores con probada capacidad carcinogénica. No es un carcinógeno directo para el estómago. Otros mecanismos actuarían como coadyuvantes, durante el largo proceso infeccioso de esta bacteria⁽⁵⁵⁾.

Se ha propuesto que la pesquisa, la erradicación con antibióticos y el cambio de las condiciones socioeconómicas de

la población es la mejor estrategia para controlar la infección^(40,56).

Se desconoce el rol del *Helicobacter pylori* en áreas de metaplasia intestinal (colónica) y si lesiones premalignas como la atrófica gástrica y la metaplasia intestinal regresan al erradicar la bacteria^(57,58,59).

En Japón se utiliza la determinación de los niveles séricos de los Pepsinógenos I y II, porque reflejan el estado morfológico y funcional de la mucosa gástrica. Niveles bajos significan alto riesgo de atrófica gástrica y de cáncer gástrico. Determinarlos tiene ventajas, porque es sencillo y económico, por ello se está utilizando como tamizaje para esas patologías^(60,61,62,63).

BASES MOLECULARES DEL CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico tiene un pobre pronóstico. Por ello, existe gran interés en identificar diversos factores, clínicos y anatómopatológicos, orientados a establecer su pronóstico, en profundizar el conocimiento de sus bases moleculares y correlacionar dichos factores.

Hasta ahora, se ha logrado identificar algunos factores pronósticos relacionados con la patogénesis de esta neoplasia.

La naturaleza epitelial del tumor y sus formas de presentación, le confieren un importante significado pronóstico. En 1981 la Sociedad Japonesa de Investigación del cáncer gástrico⁽⁶⁴⁾, definió los términos cáncer gástrico temprano y avanzado para referirse a dos de sus estadios evolutivos, con base al grado de invasión tumoral a la pared gástrica. Este factor resultó el de mayor valor pronóstico demostrado en numerosos gastrectomizados por cáncer gástrico⁽⁶⁵⁾.

Los tipos macroscópicos más frecuente de cáncer gástrico temprano son IIc y III. La presentación macroscópica más común en el avanzado son los Borrmann II, III y IV⁽⁶⁶⁾.

Maruyama, además de invasión mural gástrica, también identificó otras variables pronosticas como compromiso ganglionar y tipo histológico del tumor⁽⁶⁶⁾.

Lauren propuso agrupar histológicamente al cáncer gástrico en dos tipos: Cáncer gástrico de origen intestinal y de origen difuso⁽⁶⁷⁾.

El término intestinal agrupa a los bien diferenciados (Papilar y Tubular), originados en el contexto de metaplasia intestinal y atrofia gástrica⁽⁶⁸⁾.

El término difuso abarca las formas indiferenciadas que incluye las células en anillo de sello, (muconodular, medular y escirro). Se origina apoyado en antecedentes hereditarios.

Estudios epidemiológicos e histológicos confirman la propuesta de Lauren, ya que concuerdan con los modelos de carcinogénesis previamente descritos⁽⁶⁹⁾.

El cáncer difuso representa el modelo de carcinogénesis en dos etapas y el intestinal en multietapas. El modelo en dos etapas sostiene que sólo dos mutaciones genéticas son

necesarias para el desarrollo del tumor, una de ellas heredada y la otra adquirida⁽⁷¹⁾. El cancer difuso cumple estos requisitos ya que cursa con antecedentes hereditarios y aparece a temprana edad. Ambos factores correlacionan con la ausencia de lesiones premalignas.

El modelo múltietapas sostiene que esta neoplasia surge por acumulación de 3 a 7 mutaciones genéticas, y se apoya en factores ambientales y en función de la edad. El cáncer intestinal cumple estos requisitos porque se asocia a daños ambientales, ocurre en adultos mayores y se sustenta en lesiones histológicas pre neoplásicas⁽⁶⁹⁾.

Las diferencias histológicas y epidemiológicas señaladas constituyen el soporte en que se apoyan las estrategias desarrolladas para identificar las bases moleculares del cancer gástrico.

Desde mediados de 1980 han comenzado a revelarse cambios genéticos que ocurren en las células neoplásicas^(70,71), y en los últimos años numerosas publicaciones han analizado daños genéticos particulares en ambas formas de cáncer gástrico⁽⁷²⁾.

En esos trabajos se destacan, algunos grupos de genes, en particular aquellos que codifican para factores de crecimiento, ciclo celular y apoptosis⁽⁷²⁾.

El cáncer gástrico se caracteriza porque sus células expresan de manera simultánea: Factor de Crecimiento Epidérmico, Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico y otros factores relacionados, como el c-erb B2; esto le permite a las células neoplásicas poseer la habilidad de producir y responder a factores de crecimiento propios y de poseer autonomía en la proliferación tumoral bajo un mecanismo autocrino y paracrino^(73,74,75).

La expresión de dichos factores está relacionada con la profundidad de la invasión tumoral y con un pobre pronóstico. Se cree que estos factores son expresión casi exclusiva del cancer intestinal^(76,77).

Los factores de crecimiento epidérmico son proteínas solubles presentes en el suero, necesarias para la proliferación celular. Reconocen receptores específicos en la superficie de las células, denominados:

Receptores de Factor de Crecimiento epidérmico⁽⁷⁸⁾.

Las alteraciones del p53, gen supresor de tumores ubicado en el brazo corto del cromosoma 17, se observan en varias neoplasias humanas. El producto del gen, una proteína de 53 KD, juega un papel regulador muy importante en el ciclo celular. Esta proteína detiene el ciclo celular cuando se detectan alteraciones del ADN e induce apoptosis, en caso de no ser reparado el daño. Por ello es conocida como **“el guardián del genoma” 79**. Las proteínas p53 mutantes no logran frenar el ciclo celular ni inducir apoptosis, pero son fácilmente detectadas por métodos inmunohistoquímicos por ser más estables que la proteína original⁽⁸⁰⁾.

La inmunexpresión de p53 es infrecuente en lesiones pre-

malignas, mientras que suele verse más a medida que progresa la lesión tumoral, especialmente si se trata de carcinomas con patrón intestinal^(81,82).

La determinación del Antígeno Nuclear de Proliferación Celular (ANPC), ha revelado que este marcador se expresa frecuentemente en la mucosa infectada por *Helicobacter pylori* más que en la sana. La proliferación celular es un fenómeno característico de la carcinogénesis; una alta tasa, induce a errores en la replicación, los cuales pueden no ser detectados y al no ser corregidos, son transmitidos a las nuevas generaciones celulares. Este fenómeno disminuye significativamente luego de erradicar la bacteria⁽⁵¹⁾.

Lo antes expresado, permite afirmar que la tasa de proliferación celular se incrementa en presencia del *Helicobacter pylori*, el cual ejerce efectos mutagénicos sobre el epitelio gástrico. Este efecto es atribuido a su capacidad para producir amonio, sustancia que estimula la replicación celular⁽⁵¹⁾. Al evaluar la proliferación celular mediante la determinación del ANPC, con técnicas inmunohistoquímicas, en diferentes etapas de la carcinogénesis, se encontró incremento progresivo del índice de proliferación celular a medida que se desarrolla el carcinoma, especialmente si está asociado a *Helicobacter pylori*⁽⁸³⁾.

La activación del complejo Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) / receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (rFCE) tiene repercusiones importantes en la actividad proliferativa de las células basales del estrato foveolar. La presencia de mutaciones que activen en forma permanente dicho complejo, significa un constante estímulo proliferativo, independiente de los mecanismos reguladores. Esto lleva a las células basales gástricas a un estado de hiper proliferación, característico del cáncer intestinal y también de sus lesiones precursoras^(73,84,85). En este sentido, varias mutaciones del FCE y/o rFCE han sido identificadas en el cáncer gástrico, algunas activan simultáneamente factor y receptor, favoreciendo una vía autocrina de proliferación celular (ejemplo Factor de Crecimiento Tumoral α y su receptor) o favoreciendo vías paracrinas como factor de crecimiento de hepatocitos y su receptor c-met. La vía paracrina ocurre entre células estromales (factor de crecimiento de hepatocitos) y células epiteliales tumorales (c-met), produciendo un sinergismo estroma - parénquima neoplásico dentro de la misma mucosa gástrica⁽⁷³⁾.

La formación del complejo FCE/rFCE provoca la expresión de genes relacionados con el ciclo celular, algunos de estos de respuesta inmediata como c-myc y otros tardía como las ciclinas y la proteína-kinasa-ciclina-dependientes⁽⁸⁸⁾.

Los productos proteicos de ambos genes forman un complejo ciclina/proteína kinasa ciclina dependiente con una dinámica de asociación y disociación a través del ciclo celular. La formación del complejo ciclina/proteína kinasa ciclina dependiente permitirá la entrada a la fase M (mitosis) del ciclo celular por una parte y a la de transición G1 (crecimiento) - S (síntesis), por otra. Son distintas ciclinas las que participan en ambas fases y por ello se habla de ciclina mitótica y ciclina G1-S. La ciclina mitótica se degrada al finalizar la mitosis, liberando proteína kinasa ciclina dependiente, la

cual interactúa con la ciclina G1-S e inicia así los eventos necesarios para la transición de G1 – S.

Es evidente el papel protagónico que en la patogénesis del cáncer gástrico desempeñan tanto la proliferación celular como el ciclo celular, lo que ha permitido comprobar la existencia de mecanismos inhibitorios de estos procesos. El más importante de estos mecanismos es el bloqueo de la transición G1- S. Este se basa en la revisión del genoma para detectar posibles mutaciones genéticas, previo a la entrada en la transición G1 – S; así, si se detectan mutaciones, se produce una detención de esta transición hasta lograr la corrección del daño. Si esto no es posible, se activan los mecanismos de apoptosis. El gen supresor de tumores p53 cumple un papel central en este mecanismo. Se ha demostrado que la proteína p53 se sobre expresa posterior a la inducción de mutaciones del ADN⁽⁸⁸⁾.

La expresión de p53 denota detención de la transición G1 – S para reparar los daños producidos, pero si en esta etapa se incrementa la proliferación por estímulos externos antes de completar la corrección, p53 induce apoptosis impidiendo así la replicación de células mutantes. Si las mutaciones persisten y logran inactivar la función de p53, se permitirá a las células basales mutantes replicarse sin control dando origen a la expansión clonal que a la postre se manifestará como una neoplasia.

Los conceptos expuestos sirven en la actualidad para comprender el origen multifactorial del cáncer gástrico. Por ello al investigar la génesis de este cáncer, con base a una sola explicación, nos conducirá inevitablemente a un camino sin salida quedando muchas preguntas sin una respuesta convincente.

Es imperativo orientar los esfuerzos en investigar no solo una causa determinada, ya sea ambiental o hereditaria, sino también a encontrar la correlación entre los múltiples factores que interactúan para originar este tumor maligno que tantos estragos ocasiona a la humanidad.

CONCLUSIONES

El cáncer gástrico resulta de una agresión crónica a la mucosa gástrica donde la atrofía gástrica y la metaplasia intestinal incompleta III encaran el mayor riesgo de carcinogenicidad.

El diagnóstico histológico de Metaplasia Intestinal debe informar cuál Tipo es y qué Tipo de mucinas predomina en sus células.

La alimentación es causa principal de cáncer gástrico: El exceso de sal, abusar de carnes a la brasa o fritas, dietas carnes de vitaminas antioxidantes y de fibras no digeribles.

No hay dudas que el tabaco causa cáncer en general y gástrico en particular.

El alcohol no califica como cancerígeno. Aunque su consumo excesivo más el fumar y el *virus de Epstein Barr*, se señalan actualmente como responsables del cáncer del cardias.

El *Helicobacter pylori* está seriamente implicado en la génesis del cáncer gástrico.

Es importante el estudio de la inmunohistoquímica y la biología molecular, cuyos conocimientos debemos ampliar para comprender la correlación existente entre genes supresores de tumores, oncogenes, factores de crecimiento, de receptores de factores de crecimiento, moléculas de adhesión y la determinación de índices de proliferación celular, con factores previamente señalados como agentes causales de ese terrible azote de la humanidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Parkin DM. Estimates of the world wide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;80:827-841.
2. Parkin DM: Cancer occurrence in developing countries. IARC Scientific Publications 75, 1986.
3. Organización Panamericana de la Salud. Situación de Salud en las Américas: Indicadores Básicos, 2007. Disponible en <http://www.ops-oms.org/Spanish/AD/DPC/NC/pccproposed-plan.pdf>.
4. What Are the Key Statistics About Stomach Cancer? Disponible en http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_are_the_key_statistics_for_stomach_cancer_40.asp.
5. Stomach Cancer Statistics. Disponible en <http://cancer.emedtv.com/stomach-cancer/stomach-cancer-statistics.html>.].
6. Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, Tsukuma H, Shibata A, Fukase K, Matsuda T, Takeda H, Kawata S. Does *Helicobacter pylori* eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol* 2009; 14; 15 (34): 4290-7.
7. Correa P. Is gastric carcinoma an infectious disease? (Editorial). *N Engl J Med* 1991; 325:1171-1173
8. Lizarzabal M. La Gastroenterología en Venezuela durante el primer quinquenio del siglo XXI. Revisión de Anuarios Oficiales de Mortalidad. Congreso de Gastroenterología. Caracas, 2006
9. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: Epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986;8:1-27.
10. Parkin DM, Coleman MP. Changes in diet and changes in cancer risk: Observational studies. En: Hakama M, Beral V, Cullen JW & Parkin DM, editors. Evaluating effectiveness of primary prevention of cancer. Lyon: IARC, 1990; 93-111.
11. Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amodori D, Avellini C, Bianchi S et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989; 44:611-16.
12. González CA, Sanz JM, Marcos G, Pita S, Brullet E, Saigi E et al. Dietary factors and stomach cancer in Spain. A multi-center case-control study. *Int J Cancer* 1991; 49:513-519.
13. Risch HA, Jain M, Choi NW, Fodor JG, Pfeiffer CJ, Howe GR et al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol* 1985; 122:947-59.
14. Ramón JM, Serra L, Cerdo C, Oromi J. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993; 71:1731-35.
15. Snyderwine EG. Some perspectives on the Nutritional aspects of Breast Cancer Research. *Cancer* 1994; 74: 1070-77.
16. Hansson Le, Nyren O, Bergstrom R, Wolk A, Lindgren A, Baron J, et al. Diet and Risk of Gastric Cancer. A Population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1993; 55:181-89.
17. Jedrychowski W, Wahrendorf J, Propiela T, Rachtan J. A case-control study of dietary factors and stomach cancer risk in Poland. *Int J Cancer* 1996; 37:837-42.
18. De Stefani E, Correa P, Fierro L, Carzoglio J, Deneo- Pellegrini H, Zavala D. Alcohol drinking and tobacco smoking in gastric cancer. A case control study. *Rev Epidem et Sante Publ* 1990; 38:297-307.
19. Wu Williams AH, Yu MC, Mack TM. Life-style work place, and stomach cancer by subsite in young men of Los Angeles Country. *Cancer Res* 1990; 50:2569-576.
20. Graham S, Haughey B, Marshall J, Brasure J, Zielesni M, Freudenheim J, et al. Diet in the epidemiology of gastric cancer. *Nutr Cancer* 1990;13:19-34.
21. Trichopoulos D, Ouranos G, Day NE, Tzonou A, Manousos O, Papadimitriou C et al. Diet and cancer of the stomach: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1985;36:291-97.
22. Correa P, Fontham E, Pickle LW, Chen W Lin YP, Haenszel W. Dietary determinants of gastric cancer in South Louisiana inhabitants. *J Natl Cancer Inst* 1985;75:645-654.
23. Hoshihama Y, Sasaba T. A case-control study for single and multiple stomach cancer in Saitama Prefecture, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:937-43.

24. Stillwell WG, Glogowski J, Hall R, Xu HX, Wishnok JS, Zavala D, Montes G et al. Urinary excretion of nitrate, N-nitrosoproline, 3-methyladenine, and 7-methylguanine in Colombian population at high risk for stomach cancer. *Cancer Res* 1991; 51:190-194.
25. Schectman G, Byrd J, Cmc Gruchow HW. The influence of smoking on vitamin C status in adults. *Am J Public Health* 1989; 79: 158-62.
26. Stryker WS, Kaplan LA, Stein EA, Stmpfer MJ, Sober A, Willet WC. The relation of diet, cigarette smoking, and alcohol consumption to plasma beta-carotene and alpha-tocopherol levels. *Am J Epidemiol* 1988; 127:283-96.
27. Dinso VP. The effect of alcohol, tobacco, and coffee on the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 12: 84-87.
28. Dalbo M, Itabashi M, Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. *Am J Gastroenterol* 1987; 82:1016-24
29. Van H Busseckert et al. Hiperplasiogene polypen und magenkarzinom Risiko Dutsch Z. *Vrdau Stoffwechskrank* 1988; 46: 1-9
30. Castro D, Peraza S. et al. Cáncer Gástrico en Pólipos Hiperplásicos. *GEN* 1991; 45(1): 38-41.
31. Reid B, Haggitt R, Rubin C, et al. Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett Esophagus. *Hum Pathol* 1988;19:166-78.
32. Younes M, Lebovitz R, Lechago L et al. P53 protein accumulation in Barrett's metaplasia, dysplasia and carcinoma: A follow-up study. *Gastroenterology* 1993; 105:1637-42.
33. Younes M, Ertin A, Lechago L, et al. P53 protein accumulation is a specific marker of malignant potential in Barrett Metaplasia. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 697-701.
34. Yasin G, Mago V, Herrera I, Essensfeld, Guelrud M. Expresión de la proteína p53 en pacientes con esófago de Barrett. *GEN* 1999; Vol 53(3): 115-121
35. Cocco PL, Ward MH. Occupational exposures and gastric cancer aetiology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6:1089-1096.
36. Cocco PL, Palli D, Buiatti E, Cipriani F, De Carli A, Manca P et al. Occupational exposure as risk factors for gastric cancer. *Cancer Causes Con3* Van H Busseckert et al. Hiperplasiogene polypen und magenkarzinom Risiko Dutsch Z. *Vrdau Stoffwechskrank* 1988; 46: 1-9
37. González CA, Sanz M, Marcos G, Pita S, Brullet E, Vidal F et al. Occupation and gastric cancer in Spain. *Scand J. Work Environ Health* 1991; 17: 240-247.
38. Axon AT. Helicobacter Pylori Infection. *J. Antimicrob Chemother* 1993; 32: 61-8
39. Graham D. Pathogenic Mechanism leading to Helicobacter pylori induced inflammation. *European J of Gastroenterology & Hepatology.* 1992; 4:9-15.
40. Paradisi C. Infección Gástrica por Helicobacter pylori ¿Riesgo Tumoral?. *GEN* 1994; 48:172-8
41. Hirono, I., Shibuya, C., Fushimi, K., Haga, M. Studies on Carcinogenic properties of bracken, (Pteridium Aquilinum) *J.Natl. Cancer Inst.,* 1970; 45:179-188.
42. Hirono, I., Shibuya, C., Shimizu, M., Fushimi, K. Carcinogenic Activity of processed bracken used as human food. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1972; 48:1245-1250.
43. Kubo, T. Gastric Carcinoma in New Zealand: Some epidemiological aspects. *Cancer*, 1973; 31:1498-1507.
44. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1985;6(3):131 - 139)
45. Peraza SD, Arnaude O, Márquez R, Becker J C, Vivas J, Castro D. Enfoque Integral sobre la Carcinogénesis gástrica y el Pteridium Aquilinum (Hellecho Macho). *GEN* 2002; Vol 56, N°3, 157-170.
46. Rickinson AB, Kieff E. Epstein-Barr virus. In *Fields virology.* Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al. (eds.). Philadelphia; Lippincott-Raven Pub., 1996. Pp. 2397-445
47. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140: 769-74.
48. Harn JH, Chang JY, Wang MW, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma in Taiwan. *Hum Pathol* 1995; 26: 267-71
49. Ott G, Kircher TH, Muller-Hermelink HK. Monoclonal EBV genomes but lack of EBV-related protein expression in different types of gastric carcinoma. *Histopathology* 1994;25:323-29.
50. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1982; 48: 3554.
51. Tsujii M, Kawano S et al. Ammonia, a possible promoter in Helicobacter pylori related gastric carcinogenesis. *Cancer let* 1.992; 65:15-18.
52. Nakamura K, Kino I. Pathology of the Stomach and biopsy interpretation. *JICA*:1984.
53. Correa P, Haenszel W, Coello C, et al. A Model for Gastric Cancer Epidemiology. *Lancet* 1975; 2:50.
54. Fiedoreck SC et al. Helicobacter pylori infection epidemiology in children. Importance of socioeconomic status, gender and race. *Gastroenterology* 1990; 98; A44.
55. Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. *Lancet* 1; 273; 1983.
56. Muñoz N, Kato I, Peraza S, et al. Prevalence of Precancerous Lesions of the Stomach in Venezuela. *Cancer Epidemiology* 1996; 5: 41-6.
57. IARC Working Group Evaluation of Carcinogenic Risk to Human Infection with Helicobacter pylori 1994; 61:177-240.
58. Forman D, Sitas F, Nevell D, et al. Geographic Association of Helicobacter pylori antibody Prevalence and Gastric Cancer Mortality in rural China. *Int J. Cancer* 1990; 46:608-11.
59. Peraza S, Vivas L, López G, Carrillo E, Oliver W, et al. Inflammatory response and intestinal metaplasia in gastric mucosa associated to Risk for gastric cancer. 1st International Gastric Cancer Congress. Editor M. Nishi, H. Sugano, T. Takahashi. *Monduzzi Editore.* Vol. 1:229-304. 1995.
60. Samloff IM. Varis K, Ihamaki T, Siurala M, and Rotter J. Relationship among serum pepsinogen I, serum pepsinogen II and gastric mucosal histology: a study in relatives of patients with pernicious anemia. *Gastroenterology*, 1982; 83:204-209.
61. Miki K, Ichinose M, Kawamura N, Matsushima M, Ahman H, Kimura M, Sano J, Tashiro T, Kakei N, Oka H, Furihata C and Takahashi. The Significance of Low Serum Pepsinogen Levels to Detect Stomach Cancer Associated with Extensive Chronic Gastritis in Japanese Subjects. *Jpn J Cancer Res*, 1989; 80:111-114.
62. Miki K, Ichinose M, Ishikawa K, Yahagi N., Matsushima M, Kakei N, Tsukada S, Kido M, Ishihama S, Shimizu Y, Susuki T, Kurokawa K. Clinical Application of Serum Pepsinogen I and II Levels for Mass Screening to Detect Gastric Cancer. *Jpn J. Cancer Res*, 1993; 84: 1086-1090.
63. Kitahara F, Kobayashi K, Sato T, Kojima Y, Araki T, Fujino M. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations. *Gut*, 1999; 44:693-697.
64. The general rules for the gastric cancer study in surgery ad pathology. Part II. Histological classification of gastric cancer. *Jpn J Surg* 1981;11:140-145.
65. Llorens P, Backhouse C y Palma M. Conceptos generales del carcinoma incipiente. En, *Diagnostico y Tratamiento de las Afecciones Gástricas.* Llorens Py Nakamura K (eds) *Inst Chil Jap Enf Dig -Hosp Clin S Borja Arriaran, JICA1995* pp95.
66. Maruyama K: Surgical treatment and end results of gastric cancer, Tokyo, National Cancer Center Press. 1985;127.
67. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta path microbiol Scand.* 1965; 64: 31.
68. Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985;45:1437-1443.
69. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-6740.
70. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991;64:235-248.
71. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987;235:305-311.
72. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119:265-272.
73. Kasuo Sugiyama, Yulaka Yonemura, Itsuo Miyasaki,. Immunohistochemical Study of Epidermal Growth Factor Receptor in Gastric Carcinoma. *Cancer* 63:1557-1561, 1989.
74. Hunter T. Cooperation between oncogenes. *Cell* 64,249-270, 1991.
75. Cross M, Dexter TM. Growth Factors in development, transformation and tumorigenesis. *Cell* 64:271-280, 1991.
76. Ougolkov A. Altered expression of Beta-Catenin and c-erb B2 in Early Gastric Cancer. *J Exp Clin Cancer*, 2000; 19(3): 349-55.
77. Dursun A, Poyraz A, Cetik B, Akkol G. Expression of c-erb B2 oncoprotein in gastric carcinoma: Correlation and histopathologic characteristic and analysis of Ki-67. *Pathol Oncol Res* 5(2); 104-5:1990
78. Alberts B, Bray D, Lewis J et al. Cell signaling. En: *Molecular Biology of the Cell* 3 ed Garland Publishing 1994 pp721-786).
79. Lane DP. P53 Guardian of the Genome. *Nature* 1992; 358:15-16.
80. Levine A et al The P53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351::453.
81. Ranzani GN, Luinetti O, et al P53 gene mutations and protein nuclear accumulation are early events in intestinal type gastric cancer by late events in diffuse type cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers prev* 1995 Apr-May; 4(3):223-231.
82. Rugge M, Shiao YH et al The p53 gene in patients under de age 40 with gastric cancer: mutations rate are lowbut are associated with a cardial location. *Mol Pathol Ol Aug-2000,53(4):207-10.*
83. Brenes E, Correa P, et al Helicobacter pylori causes hyperproliferation of gastric epithelium. Pre and poterradication indices of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) *Am J Gastroenterology*1993; 88:1870-5.
84. Zhong Zhang, Yuan Yuan, et al Apoptosis, proliferation and P53 gene expression of H pylori associated gastric epithelial lesions. *World J Gastroenterology.*2001; 7(6): 779-782.
85. Cahill RJ & O'Morain CA. Gastric epithelial cell proliferation. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3:S55-S60.
86. Fan XG, Kelleher D, Fan XJ et al. Helicobacter pylori increases proliferation of gastric epithelial cells. *Gut* 1996; 38: 19-22.
87. Alberts B, Bray D, Lewis J et al. The cell-division cycle. En: *Molecular Biology of the Cell* 3 ed Garland Publishing 1994a pp863-910.
88. Oren M. p53: the ultimate tumor suppressor gene? *FASEB J* 1992; 6:3169-3176.

Para cualquier información o separata contactar a la Dr. Celso González Medina .

Correo-e: celsogmed@yahoo.com

Fecha de Recepción Sep. 2009 Fecha de Revisión Nov. 2009

Fecha de Aprobación Mar. 2010