

# Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa

PELAYO CORREA<sup>1</sup>

Palabras clave: estómago; neoplasmas gástricos; *Helicobacter pylori*; pronóstico.

## Resumen

*El cáncer gástrico representa la primera causa de mortalidad por cáncer en Colombia. La mayor parte de los casos se diagnostican cuando las células malignas han invadido la capa muscular, lo cual conlleva una tasa de supervivencia a los cinco años inferior a 20%. El cáncer invasivo está precedido por un prolongado proceso precanceroso que empieza en la niñez como resultado de la infección con *Helicobacter pylori*. Las etapas siguientes incluyen atrofia multifocal de las glándulas, metaplasia intestinal y displasia. En pacientes con diagnóstico de metaplasia intestinal se debe evaluar la extensión de la lesión y el grado de diferenciación para determinar la conducta a seguir. Aunque las tasas de incidencia de cáncer gástrico han estado disminuyendo en las últimas décadas, recientemente se ha detectado un aumento en personas jóvenes, de causa desconocida.*

## Introducción

El cáncer gástrico representa una gran carga social. Aproximadamente, un millón de casos se

esperan a nivel mundial para 2010 y es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. En el Registro Poblacional (sic.) de Cáncer de Cali ocupaba el primer puesto en incidencia hasta ~1991, cuando fue sobrepasado por el cáncer de próstata. Sin embargo, sigue siendo la primera causa de mortalidad por cáncer (Luis Eduardo Bravo, comunicación personal). En las décadas recientes se observa una tendencia decreciente en incidencia y mortalidad en muchos países.

## Pronóstico

El cáncer gástrico es generalmente letal cuando se descubre clínicamente. La mayoría de los casos se diagnostica cuando el tumor ha invadido la capa muscular del estómago, y en tales casos la tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 20%. En Japón, un país con una de las tasas de incidencia más altas del mundo, hay un esfuerzo generalizado para su diagnóstico temprano, lo que ha logrado incrementar significativamente la proporción de casos diagnosticados como “cáncer temprano”, es decir, cuando el tumor está limitado a la capa mucosa y a la submucosa del estómago. La resección quirúrgica o endoscópica en dichos casos conlleva una tasa de supervivencia a los 5 años superior al 90%. Puesto que en las etapas tempranas el tumor es clínicamente silencioso, en ausencia de un programa como el de Japón, la mejor estrategia para el control de la enfermedad es la prevención.

<sup>1</sup> Anne Potter Wilson Professor, Department of Medicine and Department of Pathology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, United States.

Fecha de recibido: 25 de abril de 2011

Fecha de aprobación: 26 de abril de 2011

### La cascada precancerosa

El cáncer gástrico invasivo está precedido por un prolongado proceso precanceroso que dura varias décadas y ofrece amplias oportunidades para descubrir y tratar lesiones precancerosas. Cuando éstas están en un estadio avanzado merecen un seguimiento endoscópico periódico para identificar las lesiones antes de que lleguen a la etapa de cáncer invasivo.

Las etapas clásicas de la cascada precancerosa, ilustradas en la figura 1, han sido bien caracterizadas desde el punto de vista histopatológico. Se postula que el avance de una etapa a la siguiente está determinado por factores etiológicos ligados al proceso inflamatorio. La secuencia propuesta es la siguiente: gastritis crónica activa • gastritis atrófica multifocal (pérdida de glándulas gástricas) • metaplasia intestinal completa • metaplasia intestinal incompleta • displasia (neoplasia intraepitelial) de bajo grado o de alto grado • cáncer invasivo.

En la práctica clínica, la cascada precancerosa generalmente se identifica como un diagnóstico

de metaplasia intestinal en la biopsia gástrica. El manejo clínico de un paciente con dicho diagnóstico no está claramente definido. En la figura 2 se propone un algoritmo para el manejo clínico de

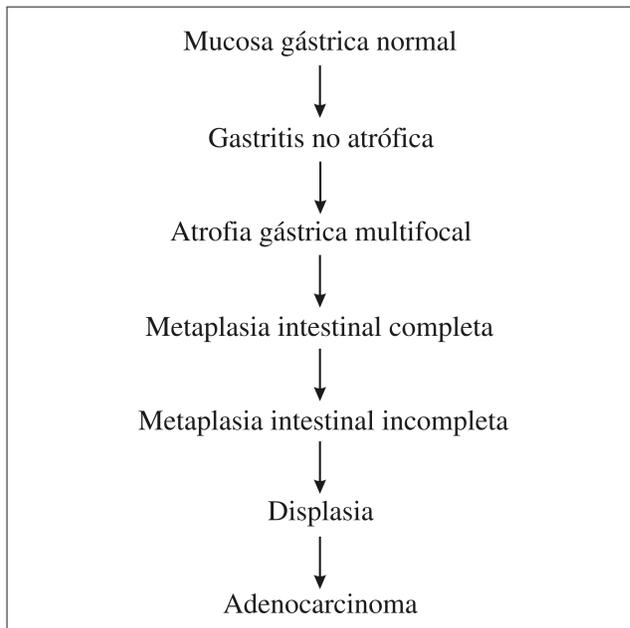


FIGURA 1. Modelo secuencial de lesiones gástricas que preceden al cáncer gástrico.

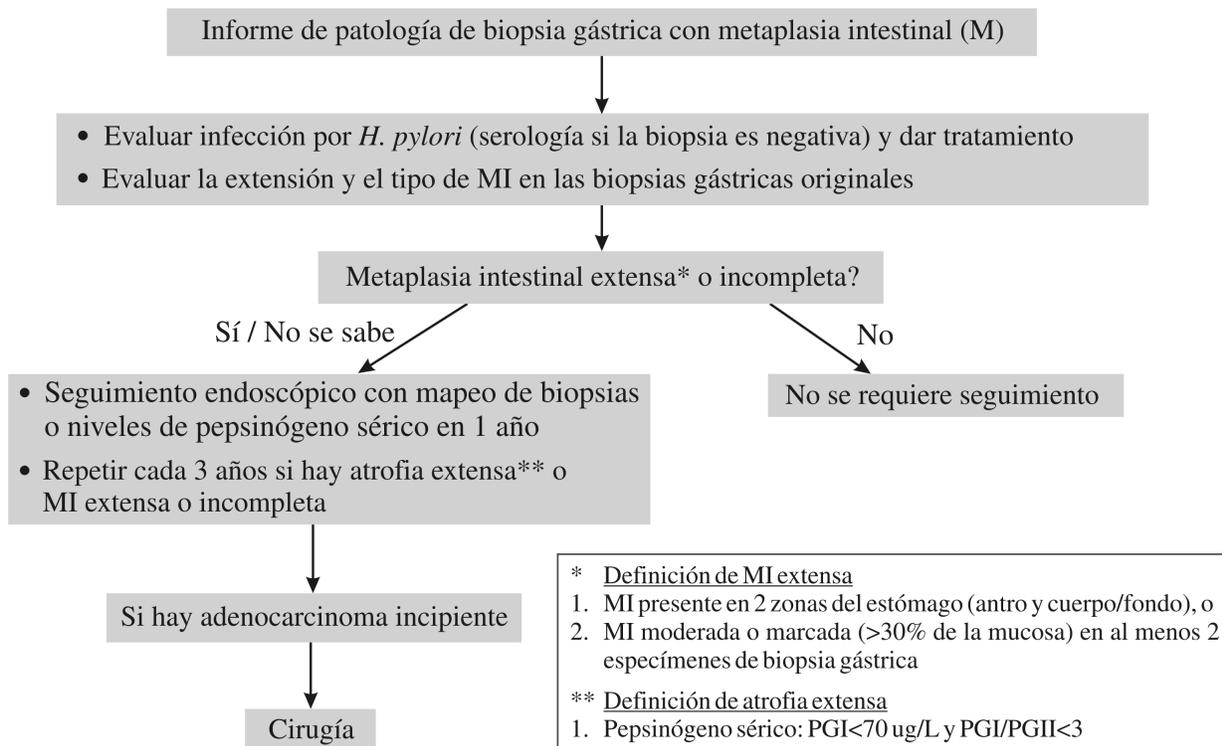


FIGURA 2. Algoritmo propuesto para el manejo y seguimiento de pacientes con metaplasia intestinal en la mucosa gástrica<sup>(1)</sup>.

dichos pacientes<sup>(1)</sup>. Los elementos diagnósticos que justifican un seguimiento endoscópico periódico tienen que ver con la extensión de la metaplasia y el grado de diferenciación. Si la metaplasia es muy extensa o es clasificada por el patólogo como “incompleta” o “tipo colon”, indica un mayor riesgo de transformación neoplásica y el paciente debe seguirse en el tiempo con endoscopias repetidas. Así se puede diagnosticar un carcinoma “temprano” o una displasia de alto grado que debe manejarse con resección quirúrgica o endoscópica.

### El modelo etiológico

Se considera que la fuerza que promueve el proceso precanceroso es la infección por *Helicobacter pylori*. La conexión entre dicha infección y la patología gástrica avanzada fue hecha en Australia por el patólogo Robin Warren y el gastroenterólogo Barry Marshall, que les hizo merecer el Premio Nobel de Medicina en 2005. Demostraron una asociación causal con la úlcera péptica y mencionaron la posibilidad de un papel en el cáncer gástrico.

El resultado clínico de la infección sigue el modelo epidemiológico de causalidad y está modulado por la interacción de tres grupos de fuerzas

etiológicas: las asociadas a la bacteria, al huésped y al ambiente externo. El modelo está esquemáticamente ilustrado en la figura 3. La relación de los factores etiológicos hace que la mucosa gástrica normal se convierta en una gastritis crónica, que puede evolucionar de dos maneras: 1) hacia la gastritis no atrófica, que no está asociada a riesgo alto de cáncer, o 2) hacia la gastritis multifocal atrófica, que puede acompañarse de metaplasia intestinal, con sus implicaciones de alto riesgo de cáncer.

Los factores asociados al agente bacteriano dependen de la virulencia de la cepa infecciosa, la cual está determinada principalmente por dos genes que definen la secreción de dos toxinas principales. La toxina citotóxica la define el gen llamado *cagA* (*cytotoxin associated gene*). La toxina vacuolizadora está definida por el gen *vacA* (*vaculating cytotoxin*). Ambos genes son polimorfos. El gen *cagA* hace parte de un conjunto de ~40 genes denominados la “isla de capacidad patógena (*pathogenicity*)”, que no está presente en todas las cepas.

Otros genes de esta isla codifican un aparato secretor de tipo IV, una especie de jeringa cuya aguja penetra la membrana epitelial e inyecta la toxina CagA en el citoplasma de la célula epitelial de la mucosa gástrica. Este sistema de inyección de la

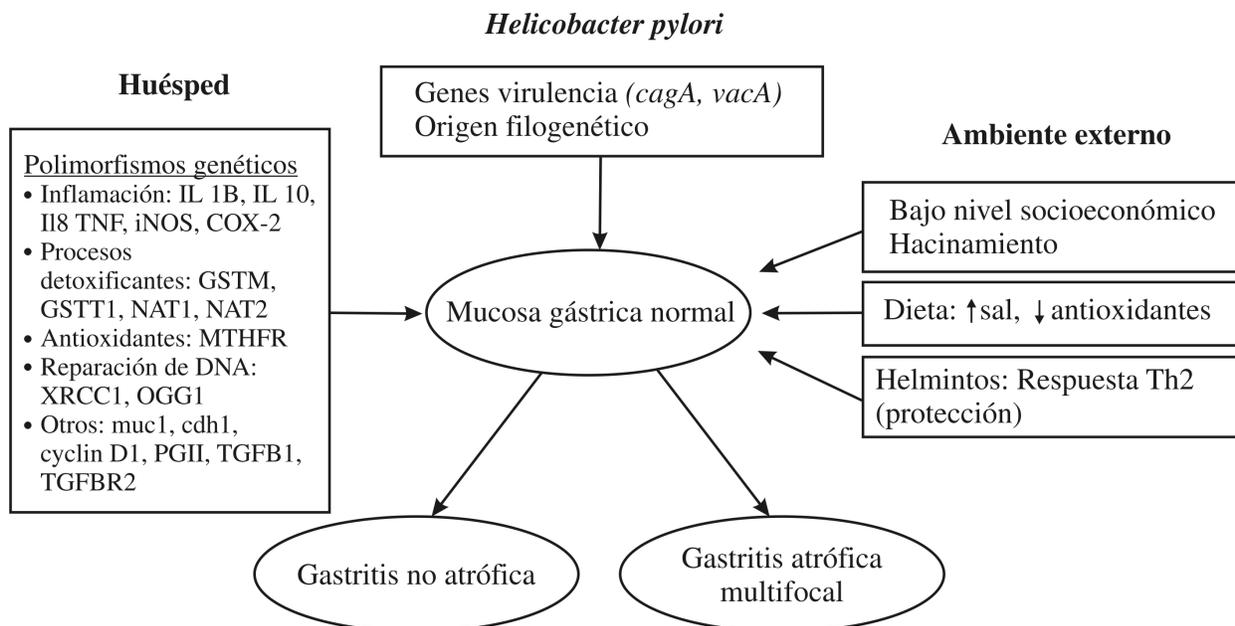


FIGURA 3. Esquema que representa los principales factores que determinan el resultado de la infección por *H. pylori*.

toxina es importante porque la gran mayoría de las bacterias permanecen en la luz, por fuera del tejido gástrico. Algunas bacterias están muy cerca de la célula epitelial, la cual forma una prominencia o “pedestal” que facilita la acción del sistema secretor. Una vez inyectada, la toxina es fosforilada e inicia una cadena de reacciones que modifican el citoesqueleto y dan comienzo al proceso precanceroso.

El gen de la toxina vacuolizadora está en todas las bacterias pero su expresión depende de los polimorfismos de la bacteria. El gen tiene una zona de “señal” o “s” que puede ser de tipos 1 ó s2. Las formas s1 pueden ser a, b o c, que estimulan la secreción de la toxina. La forma s2 no estimula la secreción de la toxina. La región media del gen, “m”, puede ser m1, asociada con secreción de la toxina, o m2, que no se asocia a la secreción de la toxina. La toxina vacuolizadora actúa sobre la membrana de la célula epitelial y disuelve las uniones intercelulares, lo cual le permite a *H. pylori* localizarse entre dos células epiteliales.

La bacteria necesita capturar la urea que se filtra entre las células epiteliales. Con su potente ureasa, la bacteria hidroliza la urea. Este proceso resulta en la producción de CO<sub>2</sub>, que se expira en el aire exhalado y sirve para diagnosticar la infección, y el gas NH<sub>4</sub> que forma una nube de pH neutro que le permite a la bacteria sobrevivir en el medio hostil, con pH muy ácido, de la luz gástrica. La toxina abre brechas en la membrana de la célula epitelial y forma vacuolas intracitoplásmicas.

### Quimioprevención

En las montañas del departamento de Nariño, con muy altas tasas de cáncer gástrico y una prevalencia de infección por *H. pylori* casi universal, se está llevando a cabo un ensayo clínico de quimioprevención desde 1992. De manera aleatoria se formaron dos grupos principales: con tratamiento contra *H. pylori* o sin él. Cada grupo se dividió en cuatro subgrupos: con suplemento de ácido ascórbico, con suplemento de beta-caroteno, con ambos suplementos y un subgrupo sin suplementos (placebo).

A los 6 años de seguimiento se registró una disminución de la frecuencia de lesiones precancerosas

tanto en los que fueron tratados para *H. pylori* como en los que recibieron suplementos de antioxidantes. A los 12 años de seguimiento persistió el efecto benéfico del tratamiento contra *H. pylori* pero desapareció el efecto de los antioxidantes, que se habían suspendido a partir del sexto año <sup>(2, 3)</sup>.

Se diseñó un índice histopatológico para evaluar la gravedad de las lesiones precancerosas en las biopsias gástricas, el cual reflejó fielmente el efecto de los tratamientos. Se demostró que el efecto protector de estar libre de la infección, reflejado en la disminución de dicho índice (indicación de mejoría), solamente se observaba a partir de los 6 años de seguimiento, después de los cuales este índice disminuía aceleradamente <sup>(3)</sup>.

Esta curva exponencial del efecto benéfico es una función del cuadrado del número de años libres de infección. Esta curva es la imagen en espejo de la curva de carcinogénesis producida por el consumo de tabaco. Durante los primeros años después de iniciar el hábito de fumar no se observa incremento en la tasa de incidencia de cáncer pulmonar, pero más o menos a los 10 años, dicha tasa de incidencia sube aceleradamente. La lección es que en los programas de prevención de cáncer se necesitan varios años de observación para evaluar el efecto benéfico asociado a cualquier intervención.

### Los enigmas geográficos

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) determinó en 1994 que la infección por *H. pylori* era una causa primaria del cáncer gástrico. Poco después se señaló la incongruencia de los mapas que muestran la distribución de ambas entidades. En África la prevalencia de la infección es casi universal, pero el cáncer gástrico es muy raro. A este fenómeno se lo llamó “el enigma africano” <sup>(4)</sup>. En Colombia, la infección y el cáncer gástrico son muy frecuentes en las zonas andinas, pero en las costas Atlántica y Pacífica la infección es muy frecuente pero el cáncer gástrico es raro <sup>(5, 6)</sup>. Este “enigma colombiano” está siendo estudiado.

Las tasas de incidencia del cáncer gástrico son 25 veces más altas en las montañas que en la costa Pacífica. La prevalencia de helmintiasis intestinal es

mucho más alta en la costa que en la montaña. La respuesta inmunitaria a la infección con *H. pylori* es de tipo T ayudador (Th)-1 (pro-inflamatoria) en la montaña, pero de tipo Th2 (alérgica) en la costa. Esto se refleja en los niveles séricos de inmunoglobulina E, aproximadamente 5 a 6 veces más altos en los niños (y el doble en los adultos) de la costa que de la montaña <sup>(7)</sup>. La densidad del infiltrado por eosinófilos en la mucosa gástrica infectada por *H. pylori* es aproximadamente 6 veces mayor en la costa Pacífica que en la montaña <sup>(8)</sup>. Estos datos sugieren fuertemente que la infección por helmintos intestinales modifican la respuesta inmunitaria contra *H. pylori* y pueden disminuir el riesgo de cáncer asociado a la infección.

### El genoma del *Helicobacter pylori*

La flora comensal es parte integral de nuestro organismo. Se estima que tenemos ~12 billones de células somáticas y germinales y ~13 billones de células bacterianas. *Helicobacter pylori* ha acompañado al hombre desde tiempos inmemoriales. Ambas especies emigraron juntas de África Central hace aproximadamente 60.000 años. En las momias del norte de Chile, con autopsias hechas por Gerszten y Allison, se recuperaron antígenos de *Helicobacter* en la materia fecal de 6 de las 35 momias estudiadas <sup>(9, 10)</sup>. La antigüedad de dichas momias varía entre 800 y 3.000 años. Pero no se conoce bien si dichas cepas son idénticas a las actuales. Los estudios de genética molecular han propuesto que las cepas primitivas de *H. pylori* carecen de la isla *cag* de capacidad patógena, la cual ha sido adquirida con el correr de los siglos como una inserción genética (IS605) tomada de otras bacterias <sup>(11)</sup>. Dicha inserción puede ser completa o incompleta. La inserción completa resulta en cepas más virulentas (*cagA* positivas) y posiblemente con mayor potencial carcinogénico.

Recientemente se ha descrito una técnica que permite identificar el ancestro de las cepas estudiadas. La técnica consiste en secuenciar siete genes constitutivos (llamados de *housekeeping*) que estarían más conservados a través del tiempo en las especies <sup>(12)</sup>. Con esta técnica se puede identificar el origen ancestral de cepas europeas, africanas o

asiáticas. Las cepas aisladas de las montañas andinas de Nariño son todas de origen europeo <sup>(13)</sup>. Se especula que los inmigrantes asiáticos (hace ~12.000 años) tenían cepas asiáticas, pero con el correr de los siglos y la exposición a cepas europeas, las últimas predominaron <sup>(14)</sup>. Las cepas aisladas de Tumaco, en la costa del Pacífico, son heterogéneas: ~70% tienen origen africano y ~30% tienen origen europeo. Las cepas africanas son menos virulentas. Esto podría contribuir a explicar los enigmas geográficos de África y de Colombia.

### Mecanismos de carcinogénesis

No se sabe cómo la infección por *H. pylori* causa cáncer de estómago. Algunos investigadores proponen que el mecanismo está basado en la inactivación epigenética de genes represivos en las células epiteliales gástricas. Un ejemplo es el gen llamado *Reprimo*, que interviene en el ciclo celular y que se encuentra frecuentemente metilado en la sangre de pacientes con cáncer gástrico <sup>(15)</sup>. En un estudio en Nariño, encontramos que los pacientes de la montaña tienen un mayor nivel de metilación del gen *Reprimo* en la mucosa gástrica que los pacientes de la costa <sup>(16)</sup>.

Otra hipótesis de carcinogénesis por *H. pylori* propone que la infección induce daño al ADN por enzimas oncogénicas como la sintetasa inducible de óxido nítrico y la espermino-oxidasa. Ambas enzimas son inducidas en macrófagos y en células epiteliales en mayor nivel por cepas de *H. pylori* de pacientes de las montañas andinas que por cepas de la costa Pacífica <sup>(17)</sup>.

### ¿Una nueva epidemia?

La tendencia al descenso de las tasas de cáncer gástrico se ha visto interrumpida recientemente en personas relativamente jóvenes. Un aumento de las tasas se descubrió primero en España. El Registro de Cáncer Poblacional (sic.) de Zaragoza mostró un aumento de la incidencia de cáncer gástrico en personas nacidas después de 1930 <sup>(18)</sup>.

En los Estados Unidos, los registros de población del *Surveillance Epidemiology and End Results*

(SEER) del *National Cancer Institute* mostraron que las tasas de incidencia de cáncer gástrico en personas mayores de 40 años seguían bajando entre 1977 y 2002. Pero la tasa aumentó en ese período en personas entre 25 y 40 años de edad<sup>(19)</sup>. Los mismos datos de los Estados Unidos muestran que la nueva epidemia se observa más intensamente en el cuerpo gástrico<sup>(20)</sup>.

Un estudio sobre la tendencia secular del cáncer gástrico en seis países europeos mostró que las tasas en personas nacidas después de 1930 han aumentado en Escocia y Francia pero también, aunque menos acentuadamente, en Alemania, Holanda, España y Suecia<sup>(21)</sup>.

El Registro Poblacional (sic.) de Cáncer de Cali también está registrando un aumento en la incidencia de cáncer gástrico en personas menores de 50 años desde ~1980 (Luis Eduardo Bravo, comunicación personal, 2011). Las causas de esta nueva epidemia son desconocidas. Se especula que el abuso de antiácidos e inhibidores de la bomba de protones, que hace que la infección por *H. pylori* produzca más daño en el cuerpo gástrico, pueda estar relacionada con el aumento de las tasas en esa porción del estómago. Pero esta observación no se puede usar para explicar por qué la epidemia se ve especialmente en gente joven.

## Epílogo

A pesar de la tendencia universal, observada en décadas recientes, de las tasas de cáncer gástrico al descenso, la enfermedad todavía representa una gran carga social en Colombia y en muchos otros países. La mayor parte de los casos se descubre en un estadio avanzado cuando el pronóstico es malo. La estrategia apropiada para controlar la enfermedad es la prevención, facilitada por un prolongado proceso precanceroso. Aunque la Organización Mundial de la Salud ha determinado que la infección por *H. pylori* es la causa primaria de la enfermedad, la gran mayoría de personas infectadas nunca desarrollan cáncer. Múltiples factores modulan el resultado de la infección. En Colombia el cáncer gástrico es raro en las costas a pesar de que la infección es casi universal. Recientemente se ha observado un aumento de las tasas de cáncer gástrico en personas menores de 50 años. Las causas de este fenómeno son desconocidas.

## Agradecimientos

Este trabajo ha sido hecho en colaboración con Blanca Piazuolo de *Vanderbilt University*, y financiado principalmente por el Program Project No. PO1 CA028842 del *National Cancer Institute* de los Estados Unidos.

---

## Gastric cancer: an infectious disease

### Abstract

*Gastric cancer is the first cause of cancer mortality in Colombia. The majority of cases are diagnosed when the malignant cells have already invaded the muscularis, which translates into a five year survival rate of less than 20%. Invasive cancer is preceded by a prolonged precancerous process resulting from Helicobacter pylori infection that starts in childhood. Subsequent stages include multifocal atrophy of the glands, intestinal metaplasia, and dysplasia. In patients with the diagnosis of intestinal metaplasia one should evaluate the extent of the lesion as well as the degree of differentiation in order to determine adequate management. Although gastric cancer incidence rates have been diminishing in the last decades, just recently an increment of unknown cause has been detected in young persons.*

**Key words:** *stomach; stomach neoplasms; Helicobacter pylori; etiology; chemoprevention; prognosis.*

---

## Referencias

1. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:493-8.
2. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, *et al*. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1881-8.
3. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, Correa P. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2005;54:1536-40.
4. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut*. 1992;33:429-31.
5. Correa P, Cuello C, Duque E, Burbano LC, García FT, Bolanos O, *et al*. Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. *J Natl Cancer Inst*. 1976;57:1027-35.
6. Llanos G, Correa P. Morbilidad por cáncer en Cartagena. *Antioquia Médica*. 1969;19:377-88.
7. Whary MT, Sundina N, Bravo LE, Correa P, Quinones F, Caro F, Fox JG. Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to *Helicobacter pylori*: possible implications for gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1464-9.
8. Piazuelo MB, Camargo MC, Mera RM, Delgado AG, Peek RM, Jr., Correa H, *et al*. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis. *Hum Pathol*. 2008;39:1360-9.
9. Allison MJ, Bergman T, Gerszten E. Further studies on fecal parasites in antiquity. *Am J Clin Pathol*. 1999;112:605-9.
10. Correa P, Willis D, Allison MJ, Gerszten E. *Helicobacter pylori* in pre-Columbian mummies. *Gastroenterology*. 1998;114(Suppl.1):A956.
11. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A. Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:14648-53.
12. Achtman M, Azuma T, Berg DE, Ito Y, Morelli G, Pan ZJ, *et al*. Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Mol Microbiol*. 1999;32:459-70.
13. de Sablet T, Piazuelo MB, Shaffer CL, Schneider BG, Asim M, Chaturvedi R, *et al*. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut*. 2011; Mar 17 [Epub].
14. Domínguez-Bello MG, Pérez ME, Bortolini MC, Salzano FM, Pericchi LR, Zambrano-Guzmán O, Linz B. Amerindian *Helicobacter pylori* strains go extinct, as european strains expand their host range. *PLoS One*. 2008;3:e3307.
15. Bernal C, Aguayo F, Villarroel C, Vargas M, Díaz I, Ossandon FJ, Santibanez E, *et al*. Reprimo as a potential biomarker for early detection in gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6264-9.
16. Schneider BG, Peng DF, Camargo MC, Piazuelo MB, Sicinchi LA, Mera R, *et al*. Promoter DNA hypermethylation in gastric biopsies from subjects at high and low risk for gastric cancer. *Int J Cancer*. 2010;127:2588-97.
17. Asim M, Chaturvedi R, Piazuelo MB, Singh K, Kuofie I, Cauble SM, *et al*. *Helicobacter pylori* strains from a region of high gastric cancer risk exhibit increasing ability to activate nitric oxide synthase and spermine oxidase. *Gastroenterology*. 2008;134(Suppl.1):A-78.
18. Aragonés N, Pollán M, López-Abente G, Ruiz M, Vergara A, Moreno C, *et al*. Time trend and age-period-cohort effects on gastric cancer incidence in Zaragoza and Navarre, Spain. *J Epidemiol Community Health*. 1997;51:412-7.
19. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF, Jr., Correa P, Rosenberg PS, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA*. 2010;303:1723-8.
20. Camargo MC, Anderson WF, King JB, Correa P, Thomas CC, Rosenberg PS, Ehemann CR, Rabkin CS. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomic subsite in United States adults. *Gut*. 2011 (in press).
21. Sonnenberg A. Time trends of mortality from gastric cancer in Europe. *Dig Dis Sci*. 2011;56:1112-8.

Correspondencia:

PELAYO CORREA, MD

Correo electrónico:

pelayo.correa@Vanderbilt.Edu

Nashville, TN, United States