

POINT OF VIEW

# Gastric carcinogenesis

S. de la Riva, M. Muñoz-Navas and J. J. Sola<sup>1</sup>

*Services of Digestive Diseases and <sup>1</sup>Pathology. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. Navarra, Spain*

---

*De la Riva S, Muñoz-Navas M, Sola JJ. Gastric carcinogenesis. Rev Esp Enferm Dig 2003; 96: 265-276.*

---

## 1. INTRODUCTION

Currently, gastric adenocarcinoma is still a serious healthcare concern, and the second most frequent malignancy worldwide (1). Although overall incidence has seemingly decreased, both its frequency and mortality rate show relevant geographic variability. In Eastern countries, Eastern Europe, and South America the incidence of this disease reaches epidemic proportions, and is the first cause of death from malignant growths (2). In contrast, the incidence of this disease is low in other geographic regions (North America, Western Europe, Australia, New Zealand and Israel). Such differences have been partly attributed to both environmental and nutritional factors in terms of food preservation and preparation, and to infectious factors related to the incidence of *H. pylori* infection in the population. The potential influence of these factors is such that the increasingly decreased incidence and mortality rate of this disease seen from the 1930's to the last 10 years has been attributed to dietary and food preservation changes (3-5).

However, this change in environmental factors does not fully account for known geographic variations or the various progressions and prognoses this condition may entail.

It is nowadays accepted that gastric carcinogenesis is a

progressive process in which multiple environmental and epidemiologic, as well as genetic factors play a role, and whose interactions seem to influence not only the development but also the progression of the disease (6).

## 2. CARCINOGENIC FACTORS

### 2.1. Environmental factors

During the past few years, and given that gastric cancer is still one of the most common malignancies worldwide, many studies focused on the identification of environmental risk factors responsible for its wide geographic variability.

#### *Nutritional factors*

Populations with a high consumption of salt, smoked food, hot spicy dishes, or fried fat have a high incidence of gastric adenocarcinoma, which suggests a potential role in carcinogenesis (5,7-10).

Nitrite-rich food or water, high carbohydrate ingestion, and scarce access to and consumption of fruits, fresh vegetables, milk, vitamins A, C and E, and selenium seem to augment the risk of gastric cancer (3,5).

Factors classically considered carcinogenic such as tobacco, alcohol or green tea are the subject of still inconsistent results in the literature (6,11).

A progressive increase of gastric cardiac adenocarcinomas in industrialized countries *versus* predominantly distal varieties and virtually no proximal cases in developing countries may be currently highlighted (9,10). Such differences are attributed to a higher incidence of gastroesophageal reflux disease in developed countries in association with diet and increased obesity rates, and to a chronic use of proton pump inhibitors; this results in sali-

---

*Recibido:* 03-10-03.  
*Aceptado:* 07-10-03.

*Correspondencia:* Susana de la Riva Onandía. Servicio de Aparato Digestivo. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. Pío XII, 36. 31008 Navarra. Telf.: 948 25 54 00. Fax: 948 29 65 00.

va nitrates becoming nitrites, which favor the condition (12).

**H. pylori infection**

In the early 1980's the presence of a bacterium that was initially called *Campylobacter piloridis* (13) and subsequently *C. pylori* was unveiled in gastric mucosa biopsy samples from patients with gastritis. It is currently designated *Helicobacter pylori*. These are spiral-shaped bacteria belonging in the gram-negative germs group that use a wide variety of strategies to survive in acid media.

Chronic *H. pylori* infection leads to chronic gastritis through the activation of a complex network of inflammatory mediators including IL-8, pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF $\alpha$ ) and immunosuppressive peptides (IL-10) (14).

This chronic inflammation in turn leads to cell cycle changes, which favor epithelial cell replication and thus increase both the apoptotic rate and the release of oxidizing substances. All this in combination with a depleted antioxidant defense predisposes against gastric carcinogenesis by increasing the chances of DNA mutations (14).

Such cumulative mutations may lead to the development of premalignant lesions and start the process from metaplasia through dysplasia to gastric adenocarcinoma (4,15).

Chronic *H. pylori* infection is currently considered a Group I carcinogen by the World Health Organization (WHO) (16), and seems to play a relevant role in the development of distal gastric adenocarcinoma.

A number of clinical and epidemiological studies have reported this association, and it is estimated that at least 1% of *H. pylori* infections may lead to the development of gastric cancer following the aforementioned sequence (17), with risk increasing by 2.7 to 12 times over that of

the general population (18). Overall, 8% of gastric tumors are etiologically related to *H. pylori* infection (19).

Similarly to the incidence of this disease, the population-based rate of *H. pylori* infection exhibits a lot of geographic variability. Overall, areas with a high risk of gastric adenocarcinoma show high *H. pylori* infection rates (20,21).

Similarly, a higher incidence of gastric cancer has been reported in low socio-economic status populations. This observation seems to be partly related to nutritional factors such as restricted access to and consumption of fresh fruits and vegetables, and/or higher, earlier-age *H. pylori* infection rates (22).

In an attempt to explain the higher association of concomitant *H. pylori* infection with intestinal-type versus diffuse-type adenocarcinoma, two distinct evolution paths have been proposed in relation to gastric cancer histology, with a number of progressive histologic changes occurring in intestinal-type adenocarcinoma but not in diffuse-type adenocarcinoma (23) (Fig. 1).

**Epstein-Barr virus (EBV) infection**

Discovered by Epstein in 1964, this is an icosahedral herpesvirus containing a double linear DNA strand. It was first put in relation to gastric cancer in 1990, following the detection of its genetic material in patients with gastric cancer by PCR and *in situ* hibridation (24). This association has been revealed by numerous studies from various geographic regions (25,26).

In contrast with *H. pylori*, this viral infection has been detected in both the diffuse and intestinal type of gastric cancer (27).

Its carcinogenic mechanism is still unknown. Two carcinogenesis pathways have been suggested according to the presence or absence of concomitant infection by this virus (28).

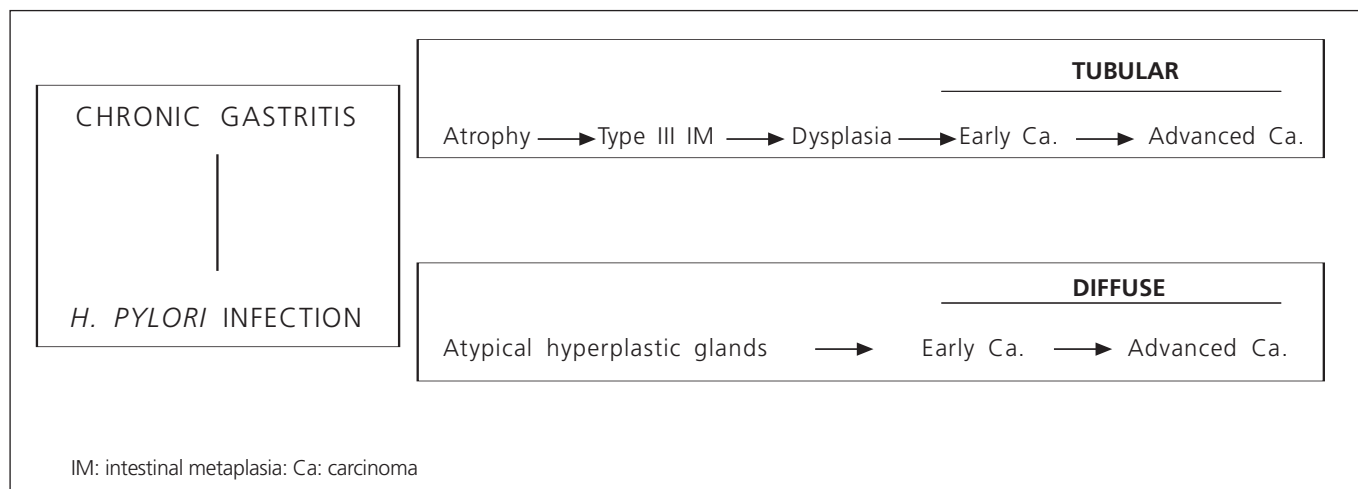


Fig. 1.- Relationship of carcinogenesis to *H. pylori* infection (23).  
 Relación de carcinogénesis con la infección por *H. pylori* (23).

## 2.2. Genetic factors

Regarding the influence of genetic factors on the development of gastric adenocarcinoma, this cancer has been detected in families for two or three generations, and members in a family with a history of gastric adenocarcinoma have a two- or even three-fold increased risk when compared to the general population, which implies a potential for familial aggregation (29).

However, studies including members of only one family are limited and results are influenced by environmental factors, since members belonging to a same family usually share the same dietary and environmental conditions (29).

An observation that indirectly points to a potential role of genetic factors in gastric carcinogenesis is this condition's higher association with blood group A *versus* the remaining blood groups. This association involves predominantly males and the diffuse rather than intestinal histologic type (5,9,29).

## 2.3. Precursor conditions

A number of histologic changes in the healthy gastric mucosa significantly increase the risk of gastric adenocarcinoma.

Notable among these are:

### *Chronic atrophic gastritis*

A premalignant lesion present in 90% of gastric adenocarcinomas. It usually takes a lot of time until gastric cancer develops. In most studies with a patient follow-up above 10 years, the risk of gastric cancer was of 1 in 150 patients per year, and it went further up to 10% after 15 years of follow-up (30,31).

Its carcinogenic mechanism seems to rely on decreased hydrochloric acid and pepsin secretion, and increased gastric pH, which encourages a proliferation of dietary nitrate-reducing germs. Nitrosamide and nitrosamine formation, together with a number of dietary factors such as excessive salt ingestion or inadequate consumption of fresh vegetables and fruits, may induce DNA mutations in epithelial cells, thus favoring the development and progression of tissue changes such as intestinal metaplasia and dysplasia, which are considered premalignant lesions (4,32).

### *Pernicious anemia*

A condition that exhibits gastric atrophy and increases the risk of gastric cancer (33), even though only 5-10% of such patients will eventually develop it (31).

### *Partial gastrectomy*

Patients with benign conditions undergoing this surgery have an increased risk of gastric adenocarcinoma as of 10 years following the procedure (34). Risk increases by 50 and 70%, respectively, at 15 and 25 years after surgery (31).

### *Ménétrier's disease (hypertrophic gastric disease)*

The risk of developing gastric cancer from this tissue change is high, and is estimated as 10-15% in some series; however, as this condition is extremely rare in its own right, such transformation percentage is therefore negligible (35).

### *Adenomatous polyps*

Polyps are a common finding at the gastric mucosa. They may be classified into two types:

—Non-neoplastic polyps with no potential for degeneration (hyperplastic, hamartomatous, inflammatory and heterotopic polyps).

—Neoplastic polyps: adenomas. They amount for 15-20% of polyps found at the gastric mucosa. They are potentially neoplastic with an incidence of malignization around 5-15% of tubular adenomas and 15-75% of villous adenomas. Their tendency towards becoming malignant is directly related to polyp size and the presence of dysplasia and its grade (36).

### *Peptic ulcer*

Chances that benign peptic ulcer may transform into a malignancy are still under discussion and opinions vary. Even though most authors refuse this possibility, the role that *H. pylori* infection seems to play in the process of gastric carcinogenesis should be considered (37).

### *Barrett's esophagus*

The increased incidence of gastric cardiac adenocarcinoma in developed countries seems to be closely related to their increased incidence of gastro-esophageal reflux disease and Barrett's esophagus (38,39). Wider-scope studies are still needed to determine other factors playing a role in its development, thus allowing to establish whether proximal gastric cancer has a different pathogenesis *versus* distal gastric cancer.

## 2.4. Molecular factors

Although evidence that genetic changes play a significant role in the multistep process of gastric carcinoge-

nesis and its progression is available, the huge number of factors analyzed and the various results so far obtained allow no definitive conclusions to be presently drawn (9, 40-42). What seems clear is that the conversion of normal gastric cells into tumor cells is a slow, gradual process in which multiple molecular changes accumulate, and this has been put on a level with the process of colorectal carcinogenesis. This accumulation of genetic changes includes mutations and/or oncogene amplification-overexpression (*c-Ki-ras*, *c-erb-B2*, *K-sam*, *hst/int-2*, *c-met*, and *c-myc*), tumor suppressor gene inactivation (*p53*, *APC*, *DCC*, and *RB1*), and microsatellite alterations (loss of heterozygosity or microsatellite instability) in one or more chromosomal regions such as 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q, and even chromosome Y (40,43,44) (Table I).

**Table I. Major genes and chromosomes undergoing alteration during gastric carcinogenesis**

Genes	Chromosomal locus	Genetic changes
<b>Oncogenes</b>		
K-ras	12p12.1	Mutation
c-erb-B2	17q21-q22	Amplification
hst-1	11q13.3	Amplification
int-2	11q13	Amplification
met	7q31	Amplification
Myc	8q24	Amplification
<b>Tumor suppressor genes</b>		
p53	17p13.1	LOH*, Mutation
APC	5q21	LOH*, Mutation
DCC	18q21	LOH*
RB1	13q14.2	Mutation
E-cadherin	16q22.1	Mutation
Loss of heterozygosity	1p,5q,7q,12q, 13q,17p,18q, Y	LOH*

LOH: loss of heterozygosity.

Results from molecular studies on gastric cancer have revealed the potential presence of two different carcinogenesis pathways depending on the adenocarcinoma's histologic type—diffuse or intestinal (45-49). Intestinal-type gastric cancer seems to be related to tissue changes such as intestinal metaplasia within the gastric mucosa, which somewhat resemble the molecular progression of colorectal cancer (47). It follows a process that begins as chronic gastritis and then progresses through atrophic gastritis and intestinal metaplasia to dysplasia (4). On the other hand, the natural history of diffuse gastric cancer lacks such multistep evolution (46,50-52).

### 3. CURRENT CARCINOGENESIS MODEL

Lauren's histological classification (1965) of gastric cancer into diffuse and intestinal types is most commonly used by a majority of authors (53).

These two types of gastric cancer are probably a reflection not only of morphological differences allowing their classification, but of their varying clinical, epidemiological and pathogenic characteristics.

Therefore, two distinct carcinogenesis pathways have been suggested in relation to these histologic types of gastric cancer, with differing influences of environmental factors and a varying presence and predominance of molecular changes.

As previously stated, the intestinal type seems to develop from a succession of tissue changes in a way that resembles the carcinogenetic pathway of colorectal cancer. Regarding environmental factors, O'Connor et al (54), Watanabe et al (24), and Correa (4) suggested a spiral gastric carcinogenesis model where an accumulation of environmental risk factors entailed a shorter development period, while a reduction of said factors resulted in prolonged development time (Fig. 2).

In addition, similarly to the above-mentioned authors, Yasui et al. (42) collected all molecular factors analyzed and implied in gastric carcinogenesis from the literature in an attempt to put it on a level with the colorectal carcinogenetic process. In view of differences reported between both histologic types of gastric adenocarcinoma, they suggested that two distinct development paths might exist, with different molecular changes being present or predominant (Fig. 3).

What does seem clear is that intestinal-type gastric adenocarcinoma carcinogenesis includes tissue changes that may progress towards malignancy and are considered preneoplastic in nature. Such lesions are intestinal metaplasia and epithelial dysplasia.

In contrast, diffuse gastric adenocarcinoma does not seem to evolve along this multistep process and apparently begins in a healthy gastric mucosa that is free of prior tissue changes (34).

### 4. PREMALIGNANT LESIONS

Premalignant lesions are defined as those tissue changes that may evolve to malignancy and are involved in gastric carcinogenesis.

*Intestinal metaplasia.* Defined as the presence of differentiated epithelium similar to that of the small bowel. It is classified according to both morphologic and histochemical characteristics into:

—Complete intestinal metaplasia (type I).

—Incomplete intestinal metaplasia, either small intestinal (type II) or colonic (type III).

In type-I and type-II intestinal metaplasia goblet cells produce sialomucins, whereas in type-III metaplasia these same cells produce sulfomucins (55,56). Although there seems to be an association between the presence of intestinal metaplasia and gastric cancer. This premalignant lesion is of poor predictive value. Type-I intestinal metaplasia is related to a low incidence of gastric cancer, whereas type-III metaplasia has a 2.7- to 5.8-fold greater risk of gastric cancer development (57,58).

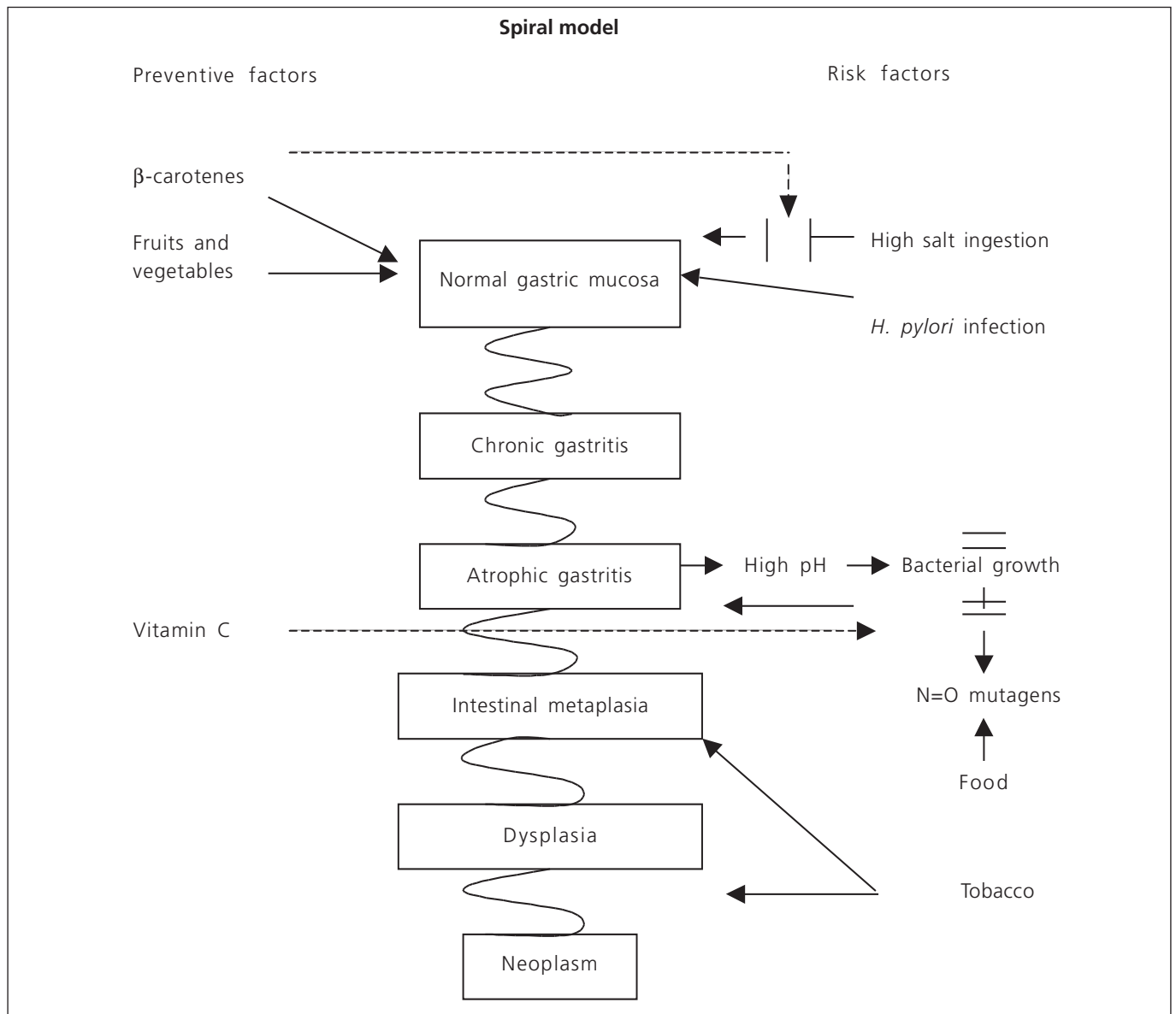


Fig. 2.- Carcinogenesis model for intestinal-type gastric cancer.  
 Modelo de carcinogénesis de cáncer gástrico de tipo intestinal.

**Epithelial dysplasia.** Characterized by the presence of a number of histologic changes such as cell atypias with pleomorphism, increased non-differentiated cell numbers, and abnormal crypt and gland layout.

Gastric epithelial dysplasia usually occurs in the setting of atrophic chronic gastritis, and is commonly associated with intestinal metaplasia. Dysplastic areas are commonly found around gastric adenocarcinomas, and are therefore seemingly related –both clinically and pathologically– to gastric cancer. While mild to moderate dysplasia tends to regress or remain stable in most cases, moderate and primarily severe dysplasia is commonly associated with gastric adenocarcinoma development (59) (Fig. 4).

Overall, in 10% of patients epithelial dysplasia may

progress towards gastric cancer in a term of 5 to 15 years, but such dysplasia will regress or remain stable in most patients (60).

### 5. CONCLUSION

Gastric carcinogenesis is a slow and complex process in which multiple environmental and molecular factors seem to play a role. Geographic differences in the incidence, outcome and prognosis of gastric adenocarcinoma seem to be partly related to the varying specific environmental (nutritional and infectious) factors to which populations are exposed. In view of their more than likely in-



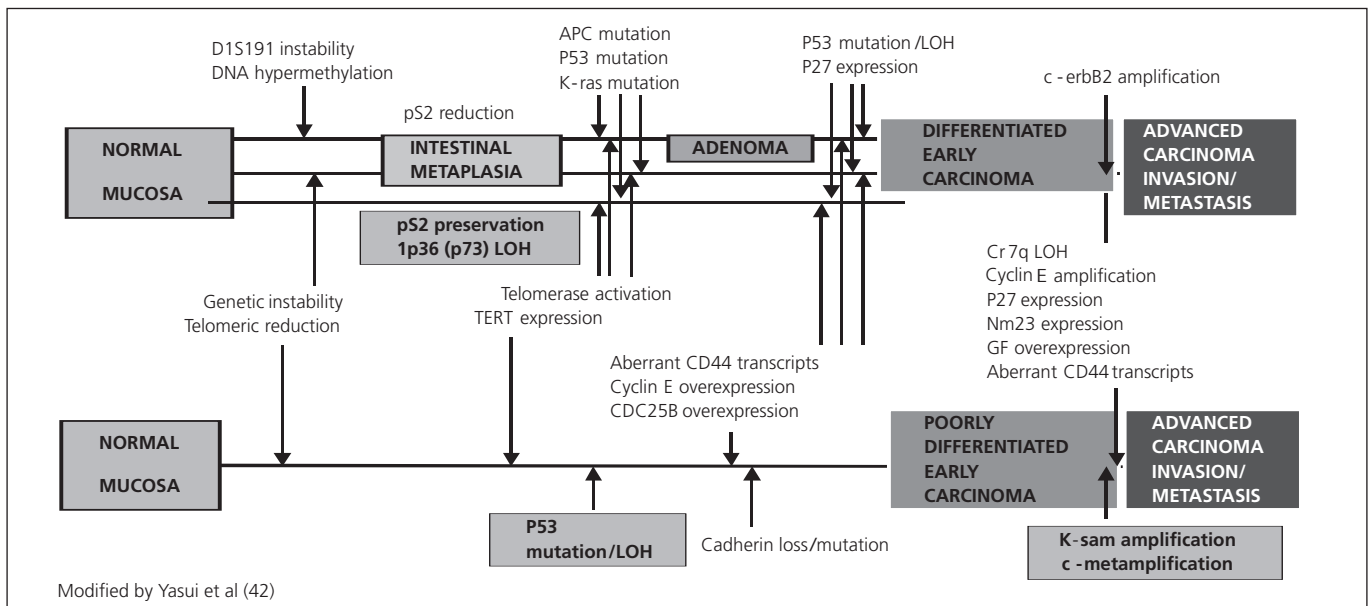


Fig. 3.- Molecular changes in gastric carcinogenesis. *Alteraciones moleculares en la carcinogenesis gástrica.*

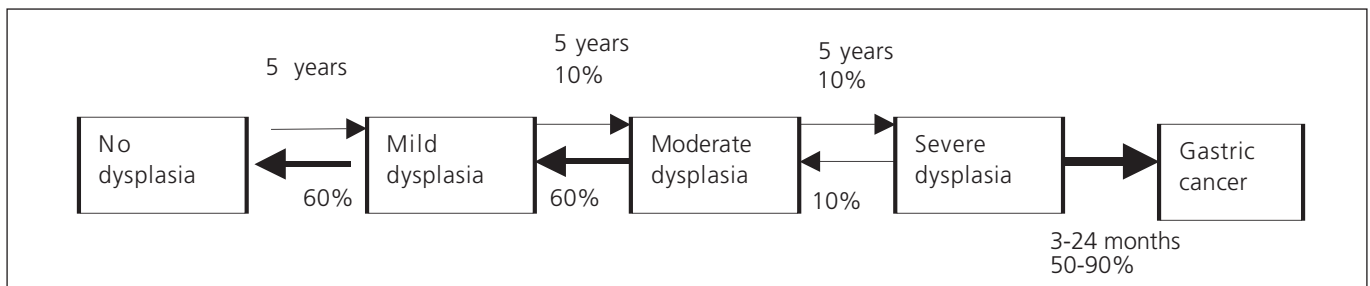


Fig. 4.- Natural history of gastric dysplasia. *Historia natural de la displasia gástrica.*

volvement, these factors have been thoroughly analyzed and have yielded conclusive results regarding the access to and consumption of selected foods, as well as their preservation and preparation. *H. pylori* infection amongst the population is another factor involved in the development of gastric cancer, and is nowadays considered a Group I carcinogen by WHO.

Regarding molecular factors, their relevance is increasingly greater for gastric carcinogenesis, and they also play a significant role in the development of this condition. An accumulation of molecular changes seems to influence gastric adenocarcinoma initiation and progression, but its carcinogenic sequence has not been established yet. What seems clear is that such sequence varies according to the histologic type of gastric adenocarcinoma. For this reason, the current categorization of gastric adenocarcinomas by Lauren is considered to reflect not only histologic but also epidemiologic, clinical, and prognostic differences, implying a possibility that two distinct, still unestablished carcinogenesis paths exist.

REFERENCES

1. Roukos DH. Relevant prognostic factors in gastric Cancer. *Ann Surg* 2000; 232: 719-20.
2. DeVita VT Jr. The war on cancer has a birthday, and a present. *J Clin Oncol* 1997; 15: 867-9.
3. Forman D. Are nitrates a significant risk factor in human cancer? *Cancer Surv* 1989; 8: 443-58.
4. 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: 6735-40.
5. Kramer BS, Johnson KA. Other gastrointestinal cancers: stomach, liver. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, eds. *Cancer prevention and control*. New York: Marcel Dekker, 1995. p. 673-94.
6. Kabat G, Ng S, Wynder E. Tobacco, alcohol intake and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 123.
7. Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8: 1-27.
8. Coleman M, Babb P, Damiecki P, Honjo S, Jons J, Knerer G. Cancer survival trends in England and Wales, 1971-1995: deprivation and NHS Region. *Studies in Medical and Population Subjects* n° 61. National statistics, London, 1999.
9. Stadtländer CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric Cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2195-208.

10. Hemminki K, Jiang Y. Familial and second esophageal cancers: a nation-wide epidemiologic study from Sweden. *Int J Cancer* 2002; 98: 106-9.
11. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56: 1-9.
12. Mowat C, Carswell A, Wirz A, McColl KE. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology*. 1999; 116: 813-22.
13. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 16: 1311-4.
14. Bodger K, Crabtree JE. Helicobacter pylori and gastric inflammation. *Br Med Bull* 1998; 54: 139-50.
15. Forman D. Helicobacter pylori infection and Cancer. *Br Med Bull* 1998; 54: 71-8.
16. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon 1994; 61: 1-241.
17. Farthing MJ. Helicobacter pylori infection: an overview. *Br Med Bull* 1998; 54: 1-6.
18. Cover TL, Blaser M J. Helicobacter pylori: a bacterial cause of gastritis, peptic ulcer disease, and gastric Cancer. *Am Soc Microbiol News* 1995; 61: 21-6.
19. Asghar RJ, Parsonnet J. Helicobacter pylori and risk for gastric adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12: 203-8.
20. Reed PI, Hill MJ, Johnston BJ. Gastric cancer and Helicobacter pylori. *Lancet* 1993; 16: 987-8.
21. Kikuchi S. Epidemiology of Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastric Cancer* 2002; 5: 6-15.
22. Fontana V, Decensi A, Orenco MA, Parodi S, Torrisi R, Puntoni R. Socioeconomic status and survival of gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 537-42.
23. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Padovan L, Calistri D, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20 (Supl. 1): S8-22.
24. Watanabe S, Tsugane S, Yamaguchi N. Etiology. In: Sugimura T, Sasako M, eds. *Gastric Cancer* Oxford University Press, 1997. p. 33-51.
25. Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250-4.
26. Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, Chong J, Ooba T, Takizawa T, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest* 1994; 71: 73-81.
27. Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140: 769-74.
28. Ojima H, Fukuda T, Nakajima T, Nagamachi Y. Infrequent overexpression of p53 protein in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas (abstract). *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 262-6.
29. Nomura A, Yamakawa H, Ishidate T, Kamiyama S, Masuda H, Stemmermann GN, et al. Intestinal metaplasia in Japan: association with diet. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 401-5.
30. Kato I, Tominaga S, Ito Y, Kobayashi S, Yoshii Y, Matsuura A, et al. Atrophic gastritis and stomach cancer risk: cross-sectional analyses. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 1041-6.
31. Gordon L. Tumors of the Stomach. En: Sleisenger, Fordtran's, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease*. Philadelphia: Saunders. 2002. p. 733-49.
32. Correa P, Chen VW. Gastric cancer. *Cancer Surv* 1994; 19-20: 55-76.
33. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, et al. Pernicious anemia and subsequent cancer: a population based cohort study. *Cancer* 1993; 71: 745-50.
34. Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 207-16.
35. Hsu CT, Ito M, Kawase Y, Sekine I, Ohmagari T, Hashimoto S. Early gastric cancer arising from localized Menetrier's disease (abstract). *Gastroenterol Jpn* 1991; 26: 213-7.
36. Stolte M. Clinical consequences of the endoscopic diagnosis of gastric polyps. *Endoscopy* 1995 ; 27: 32-7.
37. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Change Y, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.
38. Blot VJ, Devesa SS, Kneller RW. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-9.
39. Clark GW, Smyrk TC, Buriles P. Is Barrett's metaplasia the source of adenocarcinomas of the cardia? *Arch Surg* 1994; 129: 609-14.
40. Tahara E. Molecular biology of gastric Cancer. *World J Surg* 1995; 19: 484-90.
41. Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
42. Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer* 2001; 4: 113-21.
43. Ochiai, A, Hirohashi S. Multiple genetic alterations in gastric Cancer In: Sugimura T, Sasako M, eds. *Gastric Cancer* Oxford University Press. 1997. p. 87-99.
44. Wright PA, Williams GT. Molecular biology and gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34: 145-7.
45. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 265-72.
46. Correa P, Shiao Y H. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1994; 54 (Supl. 7): 1941s-3s.
47. Tahara E, Semba S, Tahara H. Molecular biological observations in gastric Cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 307-35.
48. Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Padovan L, Calistri D, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of Helicobacter pylori gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: S8-22.
49. Cho J-H, Noguchi M, Ochiai A, Hirohashi. Loss of heterozygosity of multiple tumor suppressor genes in human gastric cancers by polymerase chain reaction. *Laboratory Investigation* 1996; 74: 835-41.
50. Uchino S, Tsuda H, Noguchi M, Yokota J, Terada M, Saito T, et al. Frequent loss of heterozygosity at the DCC locus in gastric Cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 3099-102.
51. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (Supl. 1): S37-43.
52. Baffa R, Veronese ML, Santoro R, Mandes B, Palazzo JP, Rugge M, et al. Loss of FHIT expression in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 4708-14.
53. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
54. O'Connor F, Buckley M, O'Morain C. Helicobacter pylori: the cancer link. *J R Soc Med* 1996; 88: 674-8.
55. Filipe MI. Natural history of precursor lesions to gastric carcinoma: growth factors and oncogenes in the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3 (Supl. 2): 19-23.
56. Stemmermann G, Heffelfinger SC, Noffsinger A, Hui YZ, Miller MA, Fenoglio-Preiser CM. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumor suppressor genes, and growth factors. *Human Pathol* 1994; 25: 968-81.
57. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110-3.
58. Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 207-16.
59. Rugge M, Leandro G, Farinati F, Di Mario F, Sonogo F, Cassaro M, et al. Gastric epithelial dysplasia. How clinicopathologic background relates to management. *Cancer* 1995; 76: 76-82.
60. Rugge M, Farinati F, Baffa R, Sonogo F, Di Mario F, Leandro G, et al. Gastric epithelial dysplasia in the natural history of gastric cancer: a multicenter prospective follow-up study. Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. *Gastroenterology* 1994; 107: 1288-96.

# Carcinogénesis gástrica

S. de la Riva, M. Muñoz-Navas y J. J. Sola<sup>1</sup>

*Servicios de Aparato Digestivo y <sup>1</sup>Anatomía Patológica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona*

## 1. INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma gástrico continúa siendo en la actualidad un importante problema sanitario a nivel mundial, ocupando el segundo lugar en frecuencia de los tumores malignos (1). Aunque de forma global su incidencia parece haber disminuido, tanto su frecuencia como su tasa de mortalidad muestran una importante variación geográfica. En los países orientales, este de Europa y sur de América la incidencia de esta enfermedad alcanza rangos epidémicos y constituye la primera causa de muerte por tumores malignos (2). Por el contrario en otras regiones geográficas la incidencia de esta enfermedad es baja (América del Norte, Oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda e Israel). Estas diferencias han sido en parte atribuidas a factores ambientales como alimenticios, referidos a la conservación y preparación de los alimentos, e infecciosos, en relación con la incidencia de infección por *H. pylori* en la población. Tal es la posible influencia de estos factores, que la progresiva disminución en la tasa de incidencia y de mortalidad de esta enfermedad observada desde la década de los 30 hasta los últimos 10 años, se ha atribuido a los cambios dietéticos y de conservación de los alimentos (3-5).

No obstante este cambio en los factores ambientales no explica por completo las variaciones geográficas conocidas ni la diferente evolución y pronóstico de la enfermedad.

Actualmente, se acepta que la carcinogénesis gástrica es un proceso progresivo en el que intervienen múltiples factores tanto ambientales y epidemiológicos como genéticos, y cuya interacción parece influir no sólo en el desarrollo sino también en la progresión de la enfermedad (6).

## 2. FACTORES CARCINOGENÉTICOS

### 2.1. Factores ambientales

En los últimos años y puesto que el cáncer gástrico continúa siendo uno de los tumores malignos más fre-

cuentes en la población mundial muchos estudios han centrado su atención en identificar factores de riesgo ambientales que justifiquen su amplia variación geográfica.

### *Factores alimenticios*

Las poblaciones con un alto consumo de sal, alimentos ahumados, picantes o grasas fritas presentan una elevada tasa de incidencia de adenocarcinoma gástrico indicando su posible papel en la carcinogénesis (5,7-10).

Alimentos o agua rica en nitritos, la alta ingesta de carbohidratos y el poco acceso y consumo de fruta, verdura fresca, leche, vitaminas A, C y E y selenio parecen incrementar el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (3,5).

Los factores clásicamente considerados carcinogénicos como el tabaco, el alcohol o la toma de té verde, presentan todavía en la literatura resultados poco consistentes (6,11).

Cabe destacar en la actualidad, el incremento progresivo en los países industrializados del adenocarcinoma gástrico de localización cardial frente al predominio de los distales y prácticamente la ausencia de los proximales en los países en vías de desarrollo (9,10). Estas diferencias se atribuyen a una mayor incidencia de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico en los países desarrollados en relación con la dieta y el aumento de la tasa de obesidad. También el consumo de forma crónica de antiseoretos tipo inhibidores de la bomba de protones favorece la transformación de los nitratos de la saliva a nitritos, agentes que favorecen la enfermedad (12).

### *Infección por H. pylori*

A comienzos de los años 80 se descubrió en las biopsias de la mucosa gástrica de pacientes con gastritis y úlcus péptico la presencia de una bacteria que inicialmente fue denominada *Campylobacter piloridis* (13) y posteriormente *C. pylori*. En la actualidad se denomina *Helicobacter pylori*.



*Cobacter pylori*. Se trata de una bacteria con forma de espiral que pertenece al grupo de los gérmenes gram-negativos y que utiliza una gran variedad de estrategias para lograr sobrevivir en el medio ácido.

La infección crónica por *H. pylori* conduce al desarrollo de una gastritis crónica, mediada por la activación de una red compleja de mediadores inflamatorios incluidos IL-8, citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, FNT $\alpha$ ) y péptidos inmunosupresores (IL-10) (14).

A su vez esta inflamación crónica conduce a alteraciones en el ciclo celular favoreciendo la replicación de las células epiteliales, incrementando la tasa de apoptosis y aumentando la liberación de sustancias oxidantes. Todo esto en combinación con la depleción de las defensas antioxidantes predispone a la carcinogénesis gástrica por aumentar la probabilidad de mutaciones de ADN (14).

La acumulación de estas mutaciones puede conducir al desarrollo de lesiones premalignas e iniciar el proceso de metaplasia, displasia y adenocarcinoma gástrico (4, 15).

Actualmente la infección crónica por la bacteria *H. pylori* es considerada como carcinógeno del grupo I por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (16) y parece jugar un importante papel en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico distal.

Varios estudios clínicos y epidemiológicos han observado esta asociación estimándose que el menos el 1% de las infecciones por *H. pylori* pueden conducir al desarrollo del cáncer gástrico según la secuencia anteriormente expuesta (17), aumentando el riesgo de 2,7 a 12 veces el de la población general (18). De forma global el 8% de los tumores gástricos están relacionados causalmente por la infección por *H. pylori* (19).

Al igual que la incidencia de la enfermedad, la tasa poblacional de infección por *H. pylori* presenta una gran variación geográfica. En general áreas con alto riesgo de adenocarcinoma gástrico muestran altas tasas de infección por *H. pylori* (20,21).

Del mismo modo se ha recogido una incidencia de cáncer gástrico mayor en poblaciones con nivel socioeconómico bajo. Esta observación parece estar relacionada en parte con factores alimenticios como menor acceso y consumo de frutas y verduras frescas y/o una mayor tasa de infección por *H. pylori* adquirida a edades más tempranas (22).

En un intento de explicar la mayor asociación de la infección concomitante por *H. pylori* con el adenocarcinoma de tipo intestinal frente al tipo difuso, se ha propuesto la existencia de dos vías de actuación diferentes según el tipo histológico de cáncer gástrico, con progresivos cambios histológicos en el adenocarcinoma de tipo intestinal que no tienen lugar en el de tipo difuso (23) (Fig. 1).

### **Infeción por virus del Epstein Barr (EBV)**

Descubierto por Epstein en 1964, es un herpes-virus icosaédrico que contiene una doble cadena lineal de

ADN. Fue relacionado por primera vez con el cáncer gástrico en 1990 tras observar mediante PCR e hibridación *in situ* la presencia de su material genético en pacientes con cáncer gástrico (24). Su asociación ha sido encontrada en numerosos estudios de diferentes regiones geográficas (25,26).

A diferencia del *H. pylori*, su infección ha sido observada por igual en el cáncer gástrico de tipo difuso que en el intestinal (27).

Todavía se desconoce cuál es su mecanismo carcinogénico. Incluso se ha propuesto la existencia de dos vías de carcinogénesis distintas en función de la presencia o ausencia de la infección concomitante por este virus (28).

## **2.2. Factores genéticos**

En relación con la influencia de los factores genéticos en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico, se ha observado que el cáncer gástrico puede estar presente en familias durante dos o tres generaciones y que además los miembros de una familia con antecedentes de adenocarcinoma gástrico tienen un riesgo incrementado en dos o incluso tres veces el de la población general, implicando una posible agregación familiar (29).

Sin embargo los estudios que incluyen a miembros de una misma familia son limitados y sus resultados se ven influidos por los factores ambientales, puesto que generalmente los miembros de una misma familia están bajo las mismas condiciones dietéticas y ambientales (29).

Una observación que implica de manera indirecta el posible papel de factores genéticos en la carcinogénesis gástrica, es la mayor asociación de esta enfermedad con el grupo sanguíneo A en comparación con los otros grupos sanguíneos. Esta asociación es más marcada en varones y en el tipo histológico difuso frente al intestinal (5, 9,29).

## **2.3. Condiciones precursoras**

Determinados cambios histológicos de la mucosa gástrica sana aumentan significativamente el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico.

Entre ellos cabe destacar:

### **Gastritis crónica atrófica**

Lesión precancerosa que se encuentra presente en el 90% de los adenocarcinomas gástricos. En general requiere un largo periodo de evolución hasta el desarrollo del cáncer gástrico. En la mayoría de los estudios en los que el seguimiento de los pacientes fue superior a los 10 años, el riesgo de desarrollar cáncer gástrico fue de 1 por cada 150 pacientes por año, incrementándose este riesgo al 10% después de los 15 años de seguimiento (30,31).

Su mecanismo carcinogénico parece partir de la disminución de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina, aumentando el pH gástrico, lo que favorece la proliferación de gérmenes reductores de los nitratos de la dieta. La formación de nitrosamidas y nitrosaminas junto con algunos factores dietéticos como son la ingesta excesiva de sal o la ingesta inadecuada de vegetales y fruta fresca pueden inducir mutaciones del ADN en las células epiteliales favoreciendo la aparición y progresión de cambios tisulares como metaplasia intestinal y displasia, considerados lesiones premalignas (4,32).

### **Anemia perniciosa**

Condición que cursa con atrofia gástrica y que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (33) aunque sólo el 5-10% de estos pacientes lo desarrollan (31).

### **Gastrectomía parcial**

Los pacientes con patología benigna sometidos a esta cirugía tienen un riesgo incrementado de desarrollar adenocarcinoma gástrico a partir de los 10 años de la intervención (34). Entre los 15 y 25 años tras el procedimiento el riesgo se incrementa un 50 y 70% respectivamente (31).

### **Enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica)**

El riesgo de desarrollar cáncer gástrico a partir de este cambio tisular es alto, situándose entre el 10-15% en algunas series, pero puesto que ya de por sí se trata de una condición extremadamente rara, este porcentaje de transformación resulta insignificante (35).

### **Pólipos adenomatosos**

Los pólipos se encuentran con relativa frecuencia en la mucosa gástrica. Se clasifican en dos tipos:

—No neoplásicos: no presentan capacidad degenerativa (hiperplásicos, hamartomatosos, inflamatorios o heterotópicos).

—Neoplásicos: adenomas. Constituyen el 15-20% de los pólipos encontrados en la mucosa gástrica. Poseen potencial neoplásico con una incidencia de malignización que oscila entre el 5-15% de los adenoma tubulares y el 15-75% de los adenomas vellosos. La tendencia a la malignización está directamente relacionada con el tamaño del pólipo y con la presencia o grado de displasia (36).

### **Úlcera péptica**

La posibilidad de transformación de una úlcera péptica benigna en maligna está todavía en discusión con

opiniones discordantes al respecto. Aunque la mayoría de los autores niegan esta posibilidad, se debe tener en cuenta el papel que parece desarrollar la infección por *H. pylori* en el proceso de la carcinogénesis gástrica (37).

### **Esófago de Barrett**

El aumento de la incidencia del adenocarcinoma gástrico cardial en los países industrializados parece estrechamente relacionado con el aumento de la incidencia de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico y del esófago de Barrett (38,39). Todavía son necesarios estudios más amplios para determinar otros factores que intervengan en su desarrollo y de esta manera poder establecer si realmente el cáncer gástrico proximal es una entidad con diferente etiopatogenia y evolución que el distal.

## **2.4. Factores moleculares**

Aunque hay suficiente evidencia de que las alteraciones genéticas juegan un papel importante en el proceso multipaso de la carcinogénesis gástrica y en su progresión, el amplio número de factores analizados y los diferentes resultados obtenidos no permiten por el momento establecer conclusiones definitivas (9,40-42). Lo que sí parece claro es que la conversión de células normales gástricas en tumorales es un proceso lento y progresivo con acumulación de múltiples alteraciones moleculares, que se ha querido equiparar al proceso de carcinogénesis del cáncer colorrectal. Esta acumulación de cambios genéticos incluye mutaciones y/o amplificación-sobre-expresión de oncogenes (c-Ki-ras, c-erb-B2, K-sam, hst/int-2, c-met y c-myc), inactivación de genes supresores de tumor (p53, APC, DCC y RB1), y alteración de microsatélites (pérdida de heterocigosidad o inestabilidad de microsatélites) en una o más regiones cromosómicas como 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q e incluso en el cromosoma Y (40,43,44) (Tabla I).

Los resultados de los diferentes estudios de análisis molecular en el cáncer gástrico han puesto de manifiesto la posible existencia de dos vías de carcinogénesis distintas en función del tipo histológico de adenocarcinoma difuso o intestinal (45-49). El cáncer gástrico de tipo intestinal parece tener relación con la existencia de cambios tisulares en la mucosa gástrica tipo metaplasia intestinal y presenta semejanzas con la evolución molecular del cáncer colorrectal (47). Se desarrolla a través de un proceso que se inicia con la gastritis crónica y se continúa con la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia (4). Por otro lado parece que la historia natural del cáncer gástrico de tipo difuso prescinde de esta evolución multipaso (46,50-52).

**Tabla I. Principales alteraciones genéticas en la carcinogénesis y progresión del cáncer gástrico**

Genes	Locus cromosoma	Alteraciones genéticas
<b>Oncogenes</b>		
K-ras	12p12,1	Mutación
c-erb-B2	17q21-q22	Amplificación
hst-1	11q13,3	Amplificación
int-2	11q13	Amplificación
met	7q31	Amplificación
Myc	8q24	Amplificación
<b>Genes supresores de tumor</b>		
p53	17p13,1	LOH*, Mutación
APC	5q21	LOH*, Mutación
DCC	18q21	LOH*
RB1	13q14,2	Mutación
E-cadherin	16q22,1	Mutación
Pérdida de heterocigosidad	1p,5q,7q,12q,13q,17p,18q, Y	LOH*

LOH: Pérdida de heterocigosidad.

### 3. MODELO ACTUAL DE CARCINOGENESIS

La clasificación histológica de Lauren (1965) del cáncer gástrico en difuso e intestinal es la más frecuentemente utilizada por la mayoría de los autores (53).

Estos dos tipos histológicos de cáncer gástrico probablemente reflejan no sólo las diferencias morfológicas que permiten su clasificación, sino también distintas características clínicas, epidemiológicas y patogénicas.

Por todo ello se ha propuesto la existencia de dos vías de carcinogénesis diferentes según el tipo histológico de cáncer gástrico con distinta influencia de los factores ambientales y variación en la presencia y predominio de las alteraciones moleculares.

El tipo intestinal, como ya se ha comentado anteriormente, parece desarrollarse a partir de sucesivos cambios tisulares de forma similar a la vía de carcinogénesis del cáncer colorrectal. O'Connor y cols. (54), Watanabe y cols. (24) y Correa (4) propusieron, en relación con los factores ambientales, un modelo de carcinogénesis gástrica en espiral, de manera que un acúmulo del número de los factores de riesgo ambientales suponía un tiempo de desarrollo más corto, y su disminución un alargamiento del tiempo de evolución (Fig. 2).

Además y del mismo modo que los autores anteriormente citados, Yasui y cols. (42) recogieron de la literatura todos los factores moleculares analizados e implicados en la carcinogénesis gástrica, en un intento de equiparar la carcinogénesis gástrica al proceso carcinogénico colorrectal. Debido a las diferencias observadas entre los dos tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico, plantearon la posibilidad de la existencia de dos

vías de desarrollo distintas con la presencia y predominio de diferentes alteraciones moleculares (Fig. 3).

Lo que sí parece claro es que en la carcinogénesis del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal acontecen una serie de cambios tisulares que pueden progresar hacia la malignidad y que se consideran preneoplásicos. Estas lesiones son la metaplasia intestinal y la displasia epitelial.

Por el contrario el tipo difuso de adenocarcinoma gástrico no parece seguir este proceso multipaso de desarrollo y aparentemente se inicia desde una mucosa gástrica sana sin cambios tisulares previos (34).

### 4. LESIONES PREMALIGNAS

Se definen como aquellos cambios tisulares que pueden progresar a la malignidad y que se encuentran implicados en la carcinogénesis gástrica.

*Metaplasia intestinal.* Definida como presencia de epitelio diferenciado similar al del intestino delgado. Se clasifica según características morfológicas e histoquímicas en:

—Metaplasia intestinal completa (tipo I).

—Metaplasia intestinal incompleta de intestino delgado (tipo II) o colónica (tipo III).

Así, en la metaplasia intestinal tipo I y tipo II las células caliciformes producen sialomucinas, en tanto que en la de tipo III estas células producen sulfomucinas (55, 56). Aunque parece existir una asociación entre la presencia de metaplasia intestinal y el desarrollo de cáncer gástrico, esta lesión premaligna tiene poca importancia predictiva. La metaplasia intestinal tipo I se relaciona con baja incidencia de presentación de cáncer gástrico en tanto que la metaplasia tipo III tiene un riesgo de 2,7 a 5,8 mayor de desarrollar un cáncer gástrico (57,58).

*Displasia epitelial.* Caracterizada por la presencia de una serie de alteraciones histológicas como son la atipia celular con pleomorfismo, aumento de células indiferenciadas y disposición anómala de criptas y glándulas.

La displasia epitelial gástrica generalmente ocurre en el contexto de una gastritis crónica atrófica y suele acompañarse de metaplasia intestinal. Con frecuencia se encuentran áreas de displasia alrededor de los adenocarcinomas gástricos y por lo tanto parece clínica y patológicamente relacionada con el cáncer gástrico. Mientras que en la mayoría de los casos, la displasia leve o moderada tiende a regresar o a permanecer estable, la displasia moderada y fundamentalmente la grave están frecuentemente asociadas con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico (59) (Fig. 4).

De forma global, en un 10% de los pacientes la displasia epitelial puede progresar a cáncer gástrico en el curso de 5 a 15 años, pero en la mayoría de los pacientes esta displasia regresa o permanece estable (60).

## 5. CONCLUSIÓN

La carcinogénesis gástrica es un proceso complejo y lento en el que parecen intervenir múltiples factores tanto ambientales como moleculares. Las diferencias geográficas existentes en cuanto a la incidencia, evolución y pronóstico del adenocarcinoma gástrico parecen en parte relacionadas con los diferentes y particulares factores ambientales a los que está expuesta la población (alimenticios e infecciosos). Debido a su más que probable implicación, estos factores han sido los más frecuentemente analizados con resultados concluyentes en relación al acceso y consumo de determinados alimentos, su conservación y su preparación. La infección por *H. pylori* en la población es otro de los factores implicados en el desarrollo del cáncer gástrico siendo

considerado en la actualidad como carcinógeno del grupo I por la OMS.

En cuanto a los factores moleculares, están cobrando cada vez mayor importancia en la carcinogénesis gástrica, jugando un importante papel en el desarrollo de esta enfermedad. La acumulación de alteraciones moleculares parece influir en el inicio y progresión del adenocarcinoma gástrico aunque todavía no está del todo bien establecida su secuencia carcinogénica. Lo que parece claro es que esta secuencia varía según el tipo histológico del adenocarcinoma gástrico. Por este motivo, actualmente se considera que la clasificación del adenocarcinoma gástrico según Lauren, no sólo refleja diferencias histológicas, sino también epidemiológicas, clínicas y pronósticas implicando la posibilidad de la existencia de dos vías de carcinogénesis diferentes que están todavía por establecer.