

Las bases moleculares del cáncer gástrico (La mejor forma de vencer a un enemigo, es conociendolo)

El cáncer gástrico (cg), como otras neoplasias, tiene dos formas de presentación, una ambiental, más frecuente en regiones de alto riesgo y otra hereditaria, de menor frecuencia pero de significativa importancia en regiones de bajo riesgo¹. El pronóstico del cg en general no es favorable, por lo que diversos factores, tanto clínicos como anatómo-patológicos, se han identificado para poder establecer criterios pronóstico². En este sentido, en los últimos años una gran cantidad de información se ha producido con relación a las bases moleculares del cg³ y las correlaciones de esta nueva información con parámetros clínicos y anatómo-patológicos recién comienzan a emerger. El potencial de esta nueva información es la identificación de factores pronósticos relacionados directamente con la patogénesis de esta neoplasia.

Aproximadamente el 95 % del cáncer gástrico se origina en la mucosa gástrica, en las células basales del estrato foveolar⁴. Dado su origen epitelial este tumor se denomina carcinoma gástrico y sus formas de presentación, tanto clínica como anatómo-patológica tienen un importante significado pronóstico. En este sentido, en 1981 la Sociedad Japonesa de Investigación del cáncer gástrico⁵, [No authors listed 1981] definió los términos de cg incipiente y cg avanzado para referirse a dos estadios del cg basados en el grado de invasión tumoral de la pared gástrica. El valor pronóstico del grado de invasión tumoral fue el de mayor significado pronóstico de un conjunto de 25 variables estudiadas en 4,734 pacientes operados de cg⁶. De esta manera se definió como cg incipiente aquel tumor que compromete los estratos mucoso y submucoso de la pared gástrica y como cg avanzado a aquel en que el compromiso tumoral llega hasta la muscular propia y/o serosa. El pronóstico, medido en supervivencia a 5 años, es de 85% a 99% para el cg incipiente y de 15% a 70% para el cg avanzado⁷. Además ambas formas de cg tienen presentaciones endoscópicas características, definidas por Murakami y Borrmann^{8,9}. Murakami, para el cg incipiente definió lesión protruida (tipo I); lesión superficial (tipo II) y lesión excavada (tipo III). La lesión tipo II la subdividió además en elevada (IIa), plana (IIb) y deprimida (IIc). Las formas más frecuentes de presentación macroscópica del CG incipiente son la IIc y III⁷. Borrmann por otra parte, definió 5 formas macroscópicas para el cg avanzado: polipoidea (Borrmann 1); ulcerada de bordes sollevados (Borrmann 2); ulcerada de bordes infiltrativos (Borrmann 3); infiltrativa difusa (Borrmann 4) e inclasificable (Borrmann 5). Las formas más frecuentes de presentación macroscópica del cg avanzado son las Borrmann 2, 3 y 4⁷. Recientemente se ha propuesto el término cg intermedio para referirse al cg que compromete sólo hasta la muscular propia. Esta forma tiene un pronóstico de supervivencia a 5 años entre 50 a 70% y es significativamente diferente a la supervivencia de 15 a 25% del cg con compromiso seroso⁷.

El estudio de Maruyama también identificó otras variables pronosticas en cg además del compromiso de pared, tales como compromiso ganglionar y tipo histológico del tumor². Con relación al tipo histológico, Laüren propuso agrupar todas las formas

histológicas del cg en dos tipos; cg de origen intestinal y cg de origen difuso¹⁰. El término intestinal agrupa a las formas histológicas bien diferenciadas (Papilar y Tubular), generalmente originadas en el contexto de metaplasia intestinal y atrofia gástrica¹. El término difuso se refiere a las formas histológicas poco diferenciadas en el que se incluyen los tipos células en anillo de sello, muconodular, medular y escirroso. Este tipo de tumor se da en forma más frecuente en zonas de bajo riesgo y en el contexto de antecedentes hereditarios. La clasificación de Laüren ha sido corroborada por estudios epidemiológicos que indican la existencia de dos formas de cg. En efecto, ambos tipos histológicos concuerdan con los modelos de carcinogénesis descritos por¹¹. El cg difuso representaría el modelo de carcinogénesis en dos etapas (two-hits carcinogenesis) y el cg intestinal, el modelo de carcinogénesis en multietapas (multiple-hits carcinogenesis). El modelo en dos etapas predice que sólo dos mutaciones genéticas serían necesarias para el desarrollo de un tumor, una de ellas heredada y la otra adquirida¹². Estudios epidemiológicos indican que el cg difuso cumple estos requisitos ya que es un tumor con antecedentes hereditarios y se desarrolla a temprana edad. Ambos factores se correlacionan con la ausencia de lesiones preneoplásicas. El modelo en múltiples etapas predice que una neoplasia se produciría a consecuencia de la acumulación de 3 a 7 mutaciones genéticas y que estas se producirían por factores ambientales y en función de la edad. El cg intestinal cumple estos requisitos ya que es la forma asociada a daños ambientales, ocurre en el adulto mayor y presenta una secuencia de lesiones histológicas preneoplásicas bien caracterizadas¹³. Las diferencias histológicas y epidemiológicas identificadas en estas dos formas de cg son la base para las estrategias desarrolladas en la identificación de las bases moleculares del cg.

Desde mediados de la década del 80 los cambios genéticos en las células neoplásicas han comenzado a revelarse^{14,15} y en los últimos años numerosas publicaciones han analizado daños genéticos particulares en ambas formas de cg². De estos trabajos, algunos grupos de genes destacan en particular aquellos que codifican para factores de crecimiento, ciclo celular y apoptosis o muerte celular programada³. Los factores de crecimiento (FC) son proteínas solubles presentes en el suero necesarias para la proliferación celular. Los FC están presentes en concentraciones muy bajas 10⁹-10¹² Molar reconociendo receptores de alta especificidad en las superficies celulares, denominados receptor de factor de crecimiento (rFC)(16). En la mucosa gástrica, la activación del complejo FC-rFC tendrá repercusiones importantes en la actividad proliferativa de las células basales del estrato foveolar. La presencia de mutaciones que activen en forma permanente FC y/o rFC, significará un constante estímulo proliferativo, independiente de los mecanismos reguladores. Esto llevará a las células basales gástricas a un estado de hiperproliferación, característico del cg intestinal y también de sus lesiones precursoras^{17,18,19}. En este sentido, varias mutaciones de FC y/o rFC han sido identificadas en cg, algunas de ellas activando en forma simultánea FC y rFC, favoreciendo así una

vía autocrina de proliferación celular (por ejemplo factor de crecimiento tumoral α (TGF α) y su receptor rTGF α) o favoreciendo vías paracrinas como factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, hepatocyte growth factor) y su receptor, c-met. Es interesante mencionar que la vía paracrina de HGF y c-met es entre células estromales (HGF) y células epiteliales tumorales (c-met), produciendo un sinergismo estroma - parénquima neoplásico dentro de la misma mucosa gástrica³. La formación del complejo FC y rFC provocará la expresión de genes directamente relacionados con el ciclo celular, algunos de estos de respuesta temprana o inmediata como c-myc y otros en forma tardía como las ciclinas y las protein-kinasa-ciclina-dependientes (cdk, cyclin-dependant-protein-kinase)²⁰. Los productos proteicos de ambos genes forman un complejo ciclina/cdk con una dinámica de asociación y disociación a través del ciclo celular. La formación del complejo ciclina/cdk permitirá la entrada a la fase M (mitosis) del ciclo celular por una parte y a la transición G1 (crecimiento) - S (síntesis), por otra. Actualmente se sabe que son distintas ciclinas las que participan en ambas fases y por ello se habla de ciclina mitótica y ciclina G1-S. La ciclina mitótica será degradada al finalizar la mitosis, liberando cdk, la cual quedará entonces en condiciones de interactuar con la ciclina G1-S e iniciar así los eventos necesarios para la transición de G1 - S. Debido al papel central de la proliferación celular y del ciclo celular en la patogénesis del cg es que existen mecanismos inhibitorios de estos procesos. El más importante tiene que ver con el bloqueo de la transición G1- S. Este mecanismo se basa en la revisión del genoma para detectar posibles mutaciones genéticas, previo a la entrada G1 - S; si se detectan mutaciones, se produce una detención de esta transición hasta la corrección del daño. Si esto no es posible, se activan los mecanismos de muerte celular programada o apoptosis. El gen supresor de tumores p53 cumple un papel central en este mecanismo. Experimentalmente se ha demostrado que p53 es sobreexpresada posterior a la inducción de mutaciones del ADN²¹. El efecto de la sobreexpresión de p53 es una detención de la transición G1 - S para reparar los daños producidos, pero si en esta etapa las células son inducidas a proliferar por estímulos externos antes de completar la corrección, p53 induce apoptosis impidiendo así la replicación de células mutantes. Por esto p53 ha sido denominado "guardián del genoma"²² y por esta misma razón mutaciones que inactiven la función de p53 permitirán a las células basales mutantes replicarse sin control dando origen a la expansión clonal que a la postre se manifestará como una neoplasia.

Gracias a estos conocimientos es que en la actualidad podemos comprender el origen multifactorial del cáncer gástrico. Tratar de buscar una sola explicación para esta enfermedad nos llevaría inevitablemente a un camino sin salida en donde muchas preguntas quedarían sin respuesta.

Es por esto que la comunidad médica de Costa Rica debe orientar sus esfuerzos en investigación no al descubrimiento de una causa determinada (ya sea ambiental o hereditaria), sino a encontrar la adecuada correlación entre los múltiples factores que interactúan para originar la neoplasia maligna que más vidas cobra en nuestro país.

*Fernando Mena U.
Patólogo.
Centro de Detección Temprana de Cáncer
Gástrico.
Hospital Max Peralta.*

Referencias

1. Correa P, Haenszel W, Cuello C et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2: 58-60.
2. Maruyama K: Surgical treatment and end results of gastric cancer. Tokyo, National Cancer Center 1985.
3. Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;119:265-272.
4. Taki K, Kuwabara N: Studies on histogenesis of the gastric carcinoma using minute cancers. *Pathol Res Pract* 1981;172:176-190.
5. Kajitani T. The general rules for the gastric cancer study in surgery and pathology. Part I. Clinical classification. *Jpn J Surg* 1981;11:127-139.
6. No authors listed. 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.
7. Llorens P, Backhouse C y Palma M. Conceptos generales del carcinoma incipiente. En, *Diagnostico y Tratamiento de las Afecciones Gástricas*. Llorens P y Nakamura K (eds) Inst Chil Jap Enf Dig -Hosp Clin S Borja Arriaran, JICA 1995 pp95-121.
8. Murakami T. Pathomorphological diagnosis: Definition and gross classification of early gastric cancer. In *Gann Monograph in Cancer Research*. Tokyo, Tokyo University Press 1971, pp53-55.
9. Borrmann R. Geschwulde des magens und duodenums. In :Henske F, Lubarsch O(eds): *Handbuch der speziellen pathologischen antomic und histologie*. Berlin 1926, Julis Springerler, pp IV-L, 864-871.
10. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal -type carcinoma. *Acta Path Microbiol Scan* 1965; 64:31-49.
11. Armitaje P & Doll R. The age distribution of cancer an a multistage theory of carcinogenesis of carcinogenesis. *Br. J. Cancer* 1954; 8:1-12.
12. Knudson AG. Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. *Cancer Res* 1985;45:1437-1443.
13. 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.
14. Bishop JM. Molecular themes in oncogenesis. *Cell* 1991;64:235-248.
15. Bishop JM. The molecular genetics of cancer. *Science* 1987;235:305-311.
16. Alberts B, Bray D, Lewis J et al. Cell signaling. En: *Molecular Biology of the Cell* 3 ed Garland Publishing 1994 pp721-786.
17. Tsujji M, Kawano S, Tsujji S et al. Cell kinetics of mucosal atrophy in rat stomach induced by long-term administration of ammonia. *Gastroenterology* 1993; 104: 796-801.
18. Cahill RJ & O' Morain CA. Gastric epithelial cell proliferation. *Eur J Cancer Prev* 1994; 3:S55-S60.
19. Fan XG, Kelleher D, Fan XJ et al. Helicobacter pylori increases proliferation of gastric epithelial cells. *Gut* 1996; 38: 19-22.
20. 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.
21. Oren M. p53: the ultimate tumor suppressor gene? *FASEB J* 1992;6:3169-3176.
22. Lane DP. Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992;358.15-16-599.