

PATOGENIA ADENOCARCINOMULUI GASTRIC

DAN ORGA-DUMITRIU¹

¹Universitatea „Lucian Blaga” din Sibiu

Cuvinte cheie: *Rezumate:* Cancerul gastric apare consecutiv unor evenimente carcinogenetice declanșate de o serie de adenocarcinom gastric, factori etiologici, între care se remarcă *Helicobacter pylori*, infecție asociată cu circa 80% din adenocarcinoamele gastrice. Dacă tipul intestinal de neoplasm gastric apare pe o mucoasă gastrică modificată, prezența gastritei atrofice cu metaplazie intestinală fiind o condiție absolut necesară, substratul histologic al tipului difuz nu îl reprezintă formarea de structuri glandulare și ductale, ci invazia de celule tumorale nediferențiate. Ambele forme de cancer gastric se asociază cu anomalii genetice, unele documentate consistent de numeroase studii, altele aflate încă în stadiul de controversă.

Keywords: *Abstract:* Gastric cancer occurs consecutively carcinogenic events triggered by a number of etiologic adenocarcinomas, factors, among which stand *Helicobacter pylori* infection, associated with about 80% of gastric adenocarcinomas. If intestinal type gastric cancer appears on a modified gastric mucosa, the presence of atrophic gastritis with intestinal metaplasia being a necessary condition, the histological substrate of the diffuse type is not the formation of glandular and ductal structures but undifferentiated tumour cell invasion. Both gastric cancers associate genetic abnormalities, some consistently documented by numerous studies, others are still in controversy.

Aproximativ 80% din adenocarcinoamele gastrice sunt asociate infecției cu *Helicobacter pylori*. Teoretic, prin promovarea unei inflamații cronice, bacteria joacă rolul unui trigger al procesului multistadial de carcinogeneză, selectând clone celulare cu caracter expansiv fie prin expresie genetică aberantă, fie alterând diferențierea celulară finală.(1) Cu toate acestea, relația binecunoscută dintre cancerul gastric și o altă stare precanceroasă – gastrita atrofică autoimună – sugerează faptul că prezența Hp în organism nu este necesară, gastrita atrofică indusă de bacterie fiind elementul-cheie în apariția neoplaziei. În gastritele cronice Hp- pozitive, cascada de evenimente carcinogenetice este inițiată de către bacterie, însă amplificată consistent de inflamația cronică și acută, gastrita atrofică și hipoclorhidria subsecventă; micromediul gastric astfel modificat permite popularea mucoasei gastrice cu alte specii bacteriene ce contribuie la apariția compușilor N-nitroso, cu lezare genomică celulară și edificarea unei clone tumorale.

Prezența infecției cu *Helicobacter pylori* se asociază cu risc crescut pentru ambele tipuri histologice de cancer gastric, acesta fiind direct proporțional cu gradul și extensia gastritei atrofice și a metaplaziei intestinale.(2,3) Din această perspectivă, nu pare a fi hazardată afirmația că eradicarea Hp ar preveni dezvoltarea a 80% din cancerul gastric. De altfel, în ultimii ani au fost efectuate o serie de trialuri randomizate privind efectele eradicării infecției cu *Helicobacter pylori*, care au demonstrat reducerea incidenței cancerului gastric sau reducerea progresiei leziunilor precanceroase.(4,5,6) Unii autori merg însă mai departe, ”proclamând” eradicarea infecției cu Hp cu singurul scop de a preveni apariția cancerului gastric.(7,8)

1. Patogenia cancerului gastric intestinal

Apariția gastritei atrofice cu metaplazie intestinală reprezintă o condiție sine-qua-non pentru dezvoltarea tipului

intestinal de adenocarcinom gastric. În prezența gastritei cronice atrofice și a displaziei gastrice, riscul concretizării acestei neoplazii este de 90 și respectiv, 100 ori mai mare.(9) *Helicobacter pylori* este principalul agent etiologic al gastritei atrofice, care poate fi localizată antral sau la nivelul corpului gastric, dar de cele mai multe ori este multifocală, cu aspect de pangastrită.

Progresia infecției Hp spre gastrită atrofică depinde de mai mulți factori: citotoxicitatea diverselor tulpini, rezistența neoplaziei a mucoasei gastrice față de progresia spre atrofie, diferențe în dietă - prezența sau absența vitaminelor, a micronutrienților sau a sării, statusul de fumător sau nefumător.(2) Toți acești factori au fost implicați în etiopatogenia cancerului gastric și a gastritei atrofice, unii dintre ei favorizând persistența infecției Hp (ex. consumul crescut de sare).

Helicobacter pylori promovează gastrita cronică prin activarea unei rețele complexe de mediatori ai inflamației care include IL-8, citokine pro-inflamatorii (IL-1, IL-6, TNF α) și peptide imunosupresoare (IL-10). Inflamația cronică alterează ciclul celular și favorizează replicarea celulară epitelială, cu potențarea indicelui apoptotic și eliberarea de substanțe oxidante. Aceste evenimente, în prezența unui deficit al sistemelor antioxidante, facilitează apariția mutațiilor genetice și inițierea carcinogenezei.(10,11)

Carcinogeneza tipului intestinal de cancer gastric constă într-o succesiune de leziuni progresive care se desfășoară pe parcursul a 2-3 decade: gastrita cronică atrofică Hp pozitivă se transformă progresiv în gastrită atrofică, în această etapă edificându-se insule de metaplazie intestinală. Colonizarea microbiană a mediului gastric în condițiile creșterii pH-ului intragastric ca urmare a hipoclorhidriei favorizează

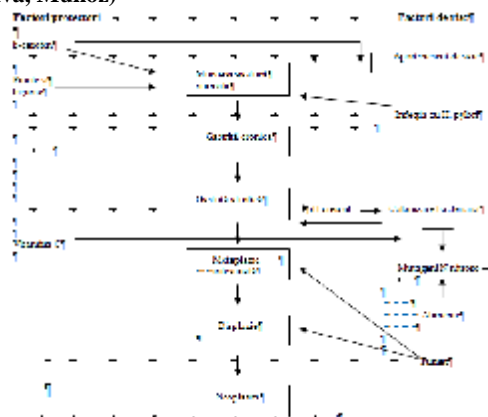
¹Autor corespondent: Dan Orga-Dumitriu, Calea Dumbăvii, Bl. 21, Ap. 30, Sibiu, România, E-mail: danorgadumitriu@yahoo.com, Tel: +40744 770905

Articol intrat în redacție în 15.02.2014 și acceptat spre publicare în 24.04.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2014;2(2):95-98

transformarea nitraților și nitriților alimentari în compuși carcinogenetici de tip N-nitroso care vor acționa asupra mucoasei gastrice modificate, generând leziuni genotoxice cu apariția displaziei și, în final, a carcinomului gastric (figura nr. 1).

Au fost identificate numeroase anomalii genetice asociate cancerului gastric, dar nici una dintre ele nu pare a fi nici necesară, nici suficientă pentru dezvoltarea afecțiunii. Recent (12) a fost evidențiată asocierea dintre polimorfismul genei care codifică interleukina-1 cu răspuns anormal față de prezența infecției cu Hp și riscul crescut de cancer gastric intestinal. Acest tip de polimorfism crește producerea de interleukină-1B cu acțiune pro-inflamatorie, determinând inhibarea secreției acide gastrice și apariția gastritei atrofice.

Figura nr. 1. Modelul carcinogenezei tipului intestinal (după Riva, Munoz)



Mutațiile genei p53 sunt cele mai frecvente mutații genetice identificate în cancerule umane până acum, fiind depistate la mai mult de 60% din cazuri.(13) În 1990 s-a demonstrat pentru prima dată că alterările genei p53 nu apar doar ca și mutații somatice, ci și în celulele germinale favorizând apariția unor cancere familiale (14). S-a dovedit (15) existența unei frecvențe crescute a mutației p53 în cursul progresiei din metaplazie intestinală (10-38%) spre adenom gastric (27-30%), displazie gastrică moderată (27%), displazie severă (64%) și tipul intestinal de carcinom gastric (60-76%).

Rolul și momentul apariției mutațiilor genei p53 este încă în stadiu de controversă. Unele studii au găsit aceste modificări ca fiind un eveniment precoce în circa 38% din leziunile metaplastice. Din contră, un studiu asupra 19 cancere gastrice primare nu a reușit să evidențieze alterări ale genei p53 în tumora primară, dar 50% din metastaze conțineau mutații la acest nivel, sugerându-se astfel că apariția lor reprezintă un eveniment tardiv.(15) Mutațiile genei p53 sunt mai frecvente în localizările proximale ale cancerului gastric la pacienții tineri.(16) Indiferent de momentul apariției, alterarea genei p53 se întâlnește îndeosebi la nivelul domeniilor puternic conservate, ceea ce poate conferi specificitate tumorii. Anomaliile tipice includ mutații non-sens, translocatii și deleții. Cancerul gastric prezintă frecvent o mutație în codonii 251 și 173.(15)

Pierderea heterozigotității și mutații ale genelor APC și DCC, amplificarea genei erb-2 și a ciclului D1 sunt frecvent asociate tipului intestinal de cancer gastric (17,18). De asemenea, inactivarea epigenetică a genelor hMLH1 pare a fi responsabilă de instabilitatea microsomială întâlnită în stadiile avansate ale acestui tip histologic.(19)

Una dintre căile de modulare implicate în biologia celulelor tumorale o reprezintă calea de semnalizare Notch. Dintre cei 3 receptori identificați, Notch1 și Notch3 sunt asociați

cu tipul intestinal de cancer gastric și cu o mai bună diferențiere histologică.(20)

Un studiu recent (21) a raportat o asociere genetică a promotorului distal RUNX3 (runt-related transcription factor 3) cu tipul intestinal de cancer gastric.

2. Patogenia cancerului gastric difuz

Spre deosebire de tipul intestinal, cancerul gastric difuz nu se asociază cu formarea de structuri glandulare sau ductulare, substratul acestui pattern histologic fiind reprezentat de anomalii ale genelor care intervin în sinteza moleculelor de adeziune intercelulară. Modelul dezvoltării acestui tip de adenocarcinom s-a bazat pe studiile efectuate la pacienții proveniți din familii cu HDGC, purtători ai unor mutații germinale ale genei CDH-1 și care au suferit gastrectomii profilactice (22,23,24). La toate cazurile a fost identificat cel puțin un focar de carcinom gastric difuz invaziv. La unii pacienți, numărul acestor focare a fost foarte mare, atingând chiar cifra de 161, fără a manifesta predilecție pentru o anumită localizare topografică.(25,26)

Celulele neoplazice în cancerul gastric difuz incipient apar sub formă de celule cu aspect de „inel cu pecete”. Au fost identificate două tipuri de leziuni precursorale ale cancerului invaziv: carcinom cu celule „în inel cu pecete” in situ și celule „în inel cu pecete” cu răspândire pagetoidă subepitelială și păstrarea glandelor și foveolelor normale. Carcinomul in situ a fost identificat atât în vecinătatea carcinomului invaziv, cât și la distanță de acesta. S-a evidențiat o discrepanță între numărul mare de focare de carcinom invaziv și numărul mic de leziuni carcinomatoase in situ, ceea ce sugerează că invazia laminei propria de către celulele tumorale are loc fără a se putea detecta morfologic carcinomul in situ.

De asemenea, la pacienții proveniți din familiile cu cancer gastric difuz ereditar au fost puse în evidență și alte modificări ale mucoasei gastrice. Gastrita cronică moderată a reprezentat un element constant la toți pacienții gastrectomizați. La unii a fost obiectivată o reacție inflamatorie cu aspect granulomatos la periferia glandelor colabate, iar la alții hiperplazie foveolară sau vacuolizarea epitelului superficial. La nici un caz nu a fost identificată metaplazie intestinală sau infecție cu Helicobacter pylori.(25)

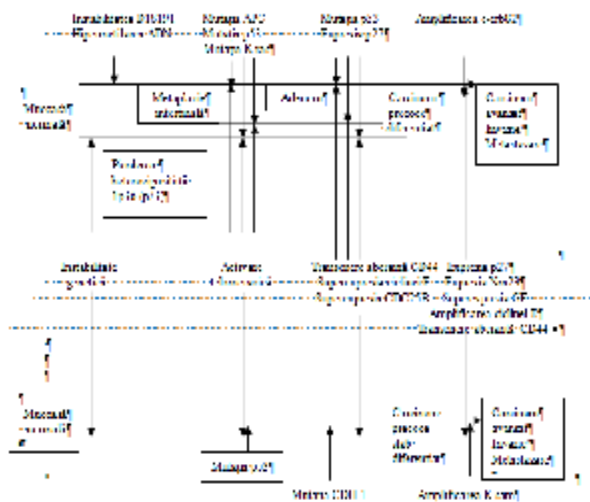
O încercare de sumarizare a modificărilor genetice responsabile de apariția și progresia cancerului gastric este redată în figura nr. 2.

Substratul genetic al cancerului gastric difuz este diferit de cel al tipului intestinal.

Genele de adeziune intercelulară par să joace un rol major în apariția adenocarcinomului difuz, dintre acestea detașându-se E-cadherina (CDH1). Becker și colab. au demonstrat pentru prima dată, în 1994, că mai mult de jumătate din cancerule gastrice difuze care prezintă interacțiuni intercelulare homofilice reduse se asociază cu anomalii somatice ale CDH1, fie deleții structurale, fie mutații nonsens. (27)

După alții, mutațiile E-cadherinei apar chiar în 90% din cazuri.(28) Apariția unei mutații non-sens la nivelul exonului 3 produce un codon-stop în poziția 95 (Q95X), având ca rezultat sinteza unei proteine trunchiate (care, în mod normal, are un rol important în adeziunea intercelulară), ceea ce explică fenotipul extrem de agresiv al acestor cancere gastrice, caracterizate prin metastazare precoce și evoluție rapidă.(29) Mai mult, mutațiile E-cadherinei sunt asociate cu circa 1/3 din cancerule gastrice difuze ereditare.(30) Mutațiile CDH1 s-au descris și în cancerul de sân lobular infiltrativ, caracterizate prin apariția prematură a unui codon-stop.(31)

Figura nr. 2. Modificările moleculare în carcinogeneza gastrică (după Riva, Munoz)



Inactivarea E-cadherinei în liniile celulare din cancerul gastric difuz și carcinomul mamar lobular primar apare prin mecanisme asemănătoare celor întâlnite în cazul genelor supresoare tumorale. Astfel, Oda și colab. au descris prezența mutațiilor CDH1 într-una din alele, asociate cu pierderea alelei sălbatice în 60% din celulele carcinomului gastric difuz.(32) Rezultate similare au fost găsite în carcinomul mamar lobular infiltrativ.(31) Cu toate acestea, există studii care arată că majoritatea cancerelor gastrice difuze care au ca substrat mutații ale CDH1 nu prezintă pierderi ale heterozigotității.(27,33) Mecanismul alternativ ar fi reprezentat de hipermetilarea promotorului CDH1 care determină expresia silențioasă a E-cadherinei, fenomen estimat de Machado și colab. ca fiind prezent la aproximativ jumătate din carcinoamele gastrice difuze.(34)

Un studiu recent (35) sugerează că polimorfismul unor gene aflate pe cromozomul 11p13-p14 ar fi responsabil de tumorigeneza tipului difuz de cancer gastric. Amplificări ale genelor c-met, TGF-α, PDGF, FGF sunt, de asemenea, frecvent întâlnite în acest tip histologic de neoplasm gastric.(17)

REFERINȚE

1. Parsonnet J, Bacterial Infection as a Cause of Cancer. Environ Health Perspect 1995;103 (Suppl8):263-268.
2. Sipponen P, Gastric cancer: pathogenesis, risks and prevention. J Gastroenterol 2002;37(Suppl XIII):39-44.
3. Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk for gastric cancer: evidence from a prospective investigation, Br Med J 1991;302:1302-5.
4. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of Helicobacter pylori infection: a prospective, randomized study. Gastroenterology 2000;119:7-14.
5. Leunk WG, Lin SR, To KF et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on Helicobacter pylori eradication Gut 2004;53:1244-9.
6. Mera R, Fontham ET, Bravo LE et al. Long term follow up of patients treated for Helicobacter pylori infection. Gut 2005;54:1536-40.
7. Malfertheiner P, Sipponen P, Naumann M et al. Helicobacter pylori eradication has the potential to prevent gastric cancer: a state-of-art critique. Am J Gastroenterol 2005;100:2100-15.

8. Graham DY, Shiotani A. The time to eradicate gastric cancer is now. Gut 2005;54:735-8.
9. Gupte PA, Desai HG. Is the Presence or Absence of Helicobacter pylori in Gastric Mucosa a Greater Risk? JAPI, vol.53, September; 2005. p. 783-785.
10. Riva S, Munoz-Navas M, Sola JJ. Gastric carcinogenesis. Rev Esp Enferm Dig (Madrid) 2004;96(4):265-276.
11. Dixon MF, Helicobacter pylori gastritis: pathology and progression, în Moran AP, O'Morain CA, Pathogenesis and Host Response in Helicobacter pylori Infections, Bad Homburg; 1997. p. 110-118.
12. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000;404:398-402.
13. Rhyu MG, Park WS, Jung YJ et al. Allelic deletion of MCC/APC and p53 are frequent late events in human gastric carcinogenesis. Gastroenterology 1994;106:1584-8.
14. Weiss MM. Chromosomal instability in gastric cancer, Amsterdam Vrije Universiteit; 2003. p. 9,15-25,33-41.
15. Bruckner HW, Morris JC, Mansfield P, Neoplasms of the stomach, in Decker BC, Cancer Medicine 2000;5,Section 29.
16. Ruge M, Shiao Y-H, Busatto G, The p53 gene in patients under the age of 40 with gastric cancer: mutation rates are low but are associated with cardiac location. J Clin Pathol: Mol Pathol 2000;53:207-210.
17. Chan O. E-cadherin and Gastric Cancer – A Dissertation Submitted for Gastroenterology Exit Examination, Nov.2000, din <http://www.hkpc.org/docs/Dissertation/E-cadherin%20and%20Gastric%20cancer.pdf>.
18. Yamashita K, Sakuramoto S, Watanabe M. Genomic and epigenetic profiles of gastric cancer: potential diagnosis and therapeutic application. Surg Today 2011;41:24-38.
19. Hudler P, Genetic aspects of gastric cancer instability, ScientificWorldJournal 2012;2012:761909.
20. Brzozowa M, Mielańczyk L, Michalski M, Malinowski L, Kowalczyk-Ziomek G, Helewski K, Harabin-Słowińska M, and Wojnicz R. Role of Notch signaling pathway in gastric cancer pathogenesis, Contemp Oncol (Pozn) 2013;17(1):1-5.
21. Byungho L, Hyongseok Ju, Minjin K, Changwon K, Increased Genetic Susceptibility to Intestinal-Type Gastric Cancer is Associated With Increased Activity of the RUNX3 Distal Promoter, Cancer; 2011. p 1-11.
22. Adedayo A, Govinda A, Engel J, Hereditary Diffuse Gastric Cancer: A Family Diagnosis and Treatment, Clinical Medicine and Research 2013;11(1):36-41.
23. Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, Rubinstein WS, Weissman S, Lynch JF, Grady W, Wyrick S, Senz J, Huntsman DG, Hereditary Diffuse Gastric Cancer: diagnosis, genetic counselling and prophylactic total gastrectomy. Cancer 2008;112:2655-2663.
24. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, Chung DC, Norton J, Caldas C, International Gastric Cancer Consortium Linkage. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. J Med Genet 2010;47:436-444.
25. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F, Genetics, Pathology and Clinics of Familial Gastric Cancer, Int J Surg Pathol 2006;4(1):21-33
26. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS, Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. Surgery 2011;149:347-355.

ASPECTE CLINICE

27. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994;54 (14):3845-3852.
28. Mayer B, Johnson JP, Leitl F et al. E-cadherin expression in primary and metastatic gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993;53:1690-1695.
29. Dussaulx-Garin L, Blayau M, Pagenault M et al. A new mutation of E-cadherin gene in familial gastric linitis plastica cancer with extra-digestive dissemination. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13(6):711-5.
30. Oliveira C, Seruca R, and Caldas C, Genetic screening for Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2003;3(2):201-215.
31. Berx G, Becker KF, Hofler H et al. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998;12(4):226-237.
32. Oda T, Kanai Y, Oyama T et al. E-cadherin gene mutations in human gastric carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91(5):1858-1862.
33. Machado JC, Soares P, Carneiro F et al. E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas. *Lab Invest* 1999;79(4):459-465.
34. Machado JC, Oliveira C, Carvalho R et al. E-cadherin gene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma. *Oncogene* 2001;20(12):1525-1528.
35. Aoki M, Yamamura Y, Noshiro H, A full genome scan for gastric cancer. *J Med Genet* 2005;42:83-87.