

Cáncer gástrico: el enigma colombiano

Gastric cancer: The colombian enigma

Pelayo Correa, MD,¹ M. Blanca Piazuelo, MD.²

¹ Anne Potter Wilson Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN. USA.

² Research Instructor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, TN. USA

Fecha recibido: 15-09-10

Fecha aceptado: 15-10-10

CARGA SOCIAL

El cáncer gástrico ha sido por muchos años una considerable carga social de salud en Colombia. Varios estudios epidemiológicos lo han señalado como la primera causa de mortalidad por cáncer (1, 2). El Registro Poblacional de Cali en 1962-1964 registró las más altas tasas anuales ajustadas en hombres: incidencia de 50,9 y mortalidad de 50,7 por 100.000 habitantes (3). Durante el mismo período, el cáncer gástrico ocupó el segundo lugar en mortalidad en mujeres, después del cáncer de cérvix, y el tercer lugar en incidencia, después del cáncer de cérvix uterino y de mama. Desde entonces, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico han bajado paulatinamente. En la Figura 1 se observan las tendencias de incidencia para hombres y mujeres entre los años 1962 y 2002.



Figura 1. Tendencias en la incidencia de cáncer gástrico en hombres y mujeres. Cali, Colombia, 1962-2002. Trabajo realizado por el Dr. Luis E. Bravo, Registro Poblacional de Cáncer, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

El Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia (1) señaló una correlación directa entre la altura sobre el nivel del mar y las tasas de mortalidad por cáncer gástrico en Colombia: las tasas más altas se observan en las zonas de alta cordillera y descienden progresivamente hasta llegar a las más bajas en las costas, los llanos orientales y las cuencas de los principales ríos.

Nuestros estudios en el departamento de Nariño, Colombia, han demostrado una correlación clara entre la incidencia de cáncer gástrico y la altura sobre el nivel del mar. En las zonas más altas de la cordillera Andina, alrededor de Túquerres y La Cruz, la tasa anual de incidencia se estimó en 150 por 100.000 habitantes en 1976. En la cuenca del río Guaitara se estimó en 40 por 100.000 y en la costa Pacífica en 6 por 100.000 habitantes (4). Un previo estudio de morbilidad por cáncer en Cartagena indicó la incidencia anual en 2 por 100.000 habitantes, confirmando la creencia general de que el cáncer gástrico es raro en las costas colombianas (5).

EL ENIGMA GEOGRÁFICO

En 1994 la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer determinó que la infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) era carcinogénica (6). Hoy en día se reconoce esta infección como la causa primaria del cáncer gástrico. Sin embargo, se sabe que más de la mitad de la población mundial está infectada con *H. pylori* y solo una minoría de personas infectadas llega a desarrollar cáncer gástrico. Se ha descrito una incongruencia entre la distribución geográfica de estas dos entidades. En África, la prevalencia de la infección por *H. pylori* es muy elevada pero el cáncer gástrico es poco frecuente. A este fenómeno se ha dado el nombre de “Enigma africano” (7). Nuestros estudios en Colombia indican que la infección por *H. pylori* es muy prevalente tanto en las poblaciones de la montaña como en la costa. En los habitantes de Tumaco, en la costa Pacífica, la infección es prácticamente universal pero las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico son bajas, tal como sucede en África. Este “Enigma colombiano” no tiene hasta ahora una explicación adecuada. Las diferencias entre los habitantes de la montaña y la costa son múltiples. Los habitantes de la montaña son predominantemente mestizos y los de la costa son mulatos. La dieta en la montaña es pobre en proteínas animales y en frutas y vegetales frescos, y el consumo de sal es excesivo. En la costa, el consumo de pescado fresco es cotidiano. El parasitismo intestinal, sobre todo por helmintos, es mucho más frecuente en la costa que en la montaña. Hay estudios que demuestran que el parasitismo por helmintos modifica la respuesta inmune a la infección por *Helicobacter* hacia una reacción de tipo antiinflamatorio o alérgico mediado por células T

ayudadoras tipo 2 (T-helper 2 o Th2), contrastando con la respuesta inmunológica en ausencia de helmintos, que es de tipo proinflamatorio (Th1) (8). Este tipo de respuesta se asocia con menor grado de atrofia de la mucosa gástrica (8). Los niveles séricos de inmunoglobulina E, indicadores de la respuesta alérgica, son varias veces más altos en individuos de la costa Pacífica que en los de la montaña (9). Esta respuesta inmunológica se refleja en el infiltrado por eosinófilos en la mucosa gástrica infectada con *H. pylori*, varias veces más elevado en los individuos de la costa que en los de la montaña (10). No está claro si la modulación de la respuesta inmune como consecuencia del parasitismo explica la diferencia tan marcada entre las tasas de incidencia de cáncer gástrico, 25 veces más altas en la población de la montaña que en la de la costa.

EL ANCESTRO BACTERIANO

Recientemente se ha descrito una técnica denominada “multi-locus sequence typing” (MLST) (11) basada en el análisis de la secuencia de ADN en genes constitutivos, la cual ha mostrado un alto grado de poder discriminatorio entre patógenos de una misma especie. En *H. pylori*, variaciones en la composición de siete genes constitutivos permite identificar el ancestro de las colonias bacterianas, al distinguir cepas asiáticas de cepas europeas o africanas. Usando esta técnica, recientemente hemos comparado 64 cepas de *H. pylori* obtenidas por cultivo a partir de biopsias gástricas de pacientes de la montaña y de la costa de Nariño con varios cientos de cepas de referencia previamente analizadas y publicadas (12). Todas las cepas de la montaña (obtenidas de 35 individuos) se agrupan filogenéticamente con las cepas de referencia de origen europeo. Otros investigadores han descrito que las cepas del continente americano se agrupan con las cepas de origen europeo. Se especula que esto se debe a recombinación genética, por medio de la cual las cepas amerindias originales (que son parte del grupo de cepas asiáticas) adquieren factores de virulencia de las cepas europeas (13). Aproximadamente un tercio (10 de 29) de las cepas aisladas en la costa Pacífica colombiana se agrupan filogenéticamente con las cepas europeas, posiblemente reflejando el mecanismo de recombinación genética mencionado. El resto de cepas de la costa (19 de 29) se agrupan con cepas de referencia de origen africano (14). Esto parece indicar que los inmigrantes de origen africano trajeron consigo las cepas de *H. pylori*, las cuales han sido conservadas en esta población a través de los siglos. Esta explicación parece indicar que el “Enigma africano” se refleja en la situación observada en la costa Pacífica colombiana. Nuestros recientes estudios han demostrado que las cepas de origen africano están asociadas con menor grado de alteración histológica en la mucosa gástrica y menor

daño al ADN de las células epiteliales que las cepas de origen europeo (14). Estos resultados apoyan la hipótesis de que las cepas con ancestro africano son menos cancerígenas que las cepas con ancestro europeo.

LA CASCADA PRECANCEROSA

La infección por *H. pylori* generalmente se adquiere en la niñez, pero el diagnóstico de cáncer gástrico generalmente se hace después de la sexta década de la vida. La infección no se cura espontáneamente e inicia un prolongado proceso precanceroso con las siguientes etapas bien caracterizadas: gastritis atrófica multifocal → metaplasia intestinal completa → metaplasia intestinal incompleta → displasia → adenocarcinoma (15). En Colombia, con cierta frecuencia, los resultados de patología de biopsias gástricas informan de la presencia de metaplasia intestinal y presentan un dilema para el gastroenterólogo en cuanto al manejo del paciente. Aunque se considera una lesión precancerosa, la gran mayoría de los pacientes con metaplasia intestinal nunca desarrolla cáncer gástrico. Se requiere, por lo tanto, identificar aquellos pacientes con un alto riesgo de desarrollar cáncer. Hay varios marcadores de riesgo:

1. El tipo de metaplasia intestinal: la metaplasia incompleta (colónica), fácilmente identificable en las preparaciones histológicas por su falta de “borde en cepillo” y por la irregularidad de las vacuolas de mucina en el citoplasma, es un indicador de riesgo elevado.
2. La extensión de la metaplasia, la cual es directamente proporcional al riesgo de cáncer. Se puede considerar que la metaplasia es extensa cuando más de una de las biopsias de mucosa gástrica obtenidas durante un procedimiento endoscópico contienen metaplasia, o cuando gran parte de una biopsia tiene metaplasia intestinal. La extensión también se puede evaluar con los niveles séricos de pepsinógenos: los niveles de pepsinógeno I disminuyen a medida que incrementa la extensión de la metaplasia. Los pacientes con alguna de estas características deben someterse a evaluación endoscópica repetida con toma de biopsias de antro, cuerpo e incisura angularis. Con base en estas consideraciones, nosotros hemos propuesto recientemente un algoritmo para el manejo de la metaplasia intestinal gástrica (16).
3. La presencia de displasia es un indicador de riesgo elevado. Es recomendable que los tejidos con displasia o sospecha de displasia gástrica sean evaluados y clasificados por dos patólogos con experiencia en lesiones del tracto gastrointestinal. Los pacientes con displasia de alto grado deben llevarse a resección quirúrgica (o endoscópica, si está disponible) debido al alto riesgo de presentar carcinoma invasivo coexistente o metacró-

nico (17, 18). El manejo de los pacientes con displasia de bajo grado no está claramente definido. Se ha sugerido seguimiento con endoscopia gástrica y toma de biopsias a intervalos entre 3 a 12 meses (19, 20). La resección endoscópica de los focos de displasia o de cáncer incipiente puede salvar la vida del paciente. Los tratamientos existentes para cáncer invasivo no ofrecen mucha esperanza de curación: la sobrevida a 5 años es generalmente menor al 20%.

LA TORMENTA PERFECTA

Nuestros estudios en Nariño han revelado que varios factores causales contribuyen simultáneamente al riesgo elevado de cáncer gástrico en las montañas Andinas:

1. La susceptibilidad genética de los habitantes es alta. El alelo 511T del gen que codifica la interleuquina-1β es muy frecuente en la población. Hay estudios en otras poblaciones que muestran la asociación de este polimorfismo con aumento del riesgo para cáncer gástrico (21).
2. El exceso de sal en la dieta aumenta el riesgo.
3. El consumo de frutas y vegetales frescos es insuficiente para obtener la protección antioxidante asociada a estos alimentos.
4. Las cepas de *H. pylori* con reconocidos factores genéticos de virulencia (*cagA*-positivas y *vacA s1m1*) son más frecuentes en la zona montañosa que en la costa Pacífica.
5. El ancestro de las cepas de *H. pylori* es europeo. Estas cepas parecen tener mayor potencial oncogénico que las cepas de ancestro africano.

CONCLUSIÓN

Puesto que la única estrategia eficaz para controlar el cáncer gástrico es la prevención, se debe identificar a los pacientes con alto riesgo: historia familiar de cáncer gástrico, origen de una zona de alto riesgo, y síntomas gástricos crónicos no aclarados. Siempre debe tratarse de documentar la presencia de infección por *H. pylori* y tratar el paciente si ese es el caso. Las biopsias de mucosa gástrica deben evaluarse de acuerdo a los criterios previamente señalados y someter a vigilancia endoscópica a los pacientes que la necesitan. Como regla general, se debe limitar el uso de sal en las comidas, eliminar el hábito de fumar (si éste es el caso) y promover la ingesta adecuada de frutas y vegetales frescos.

Agradecimientos

Nuestros estudios de investigación han sido financiados por el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América (NIH grant P01- CA28842).

REFERENCIAS

1. Murillo Moreno R, Piñeros Petersen M, Hernández Suárez G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia: Instituto Nacional de Cancerología e Instituto Geográfico Agustín Codazzi. Imprenta Nacional de Colombia; 2003.
2. Puffer RR, Griffith GW. Capítulo VI: Cáncer. En: Características de la mortalidad urbana. Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud; Washington D.C., 1968. p. 101-151.
3. Correa P, Llanos G. Morbidity and mortality from cancer in Cali, Colombia. J Natl Cancer Inst 1966; 36: 717-745.
4. Correa P, Cuello C, Duque E, et al. Gastric cancer in Colombia. III. Natural history of precursor lesions. J Natl Cancer Inst 1976; 57: 1027-1035.
5. Llanos G, Correa P. Morbilidad por cáncer en Cartagena. Antioquia Médica 1969; 19: 377-388.
6. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Vol 61. International Agency for Research on Cancer; Lyon, France, 1994.
7. Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. Gut 1992; 33: 429-431.
8. Fox JG, Beck P, Dangler CA, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *helicobacter*-induced gastric atrophy. Nat Med 2000; 6: 536-542.
9. Whary MT, Sundina N, Bravo LE, et al. Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to *Helicobacter pylori*: possible implications for gastric carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14: 1464-1469.
10. Piazzuelo MB, Camargo MC, Mera RM, et al. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis. Hum Pathol 2008; 39: 1360-1369.
11. Maiden MC, Bygraves JA, Feil E, et al. Multilocus sequence typing: a portable approach to the identification of clones within populations of pathogenic microorganisms. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95: 3140-3145.
12. Falush D, Wirth T, Linz B, et al. Traces of human migrations in *Helicobacter pylori* populations. Science 2003; 299: 1582-1585.
13. Dominguez-Bello MG, Perez ME, Bortolini MC, et al. Amerindian *Helicobacter pylori* strains go extinct, as European strains expand their host range. PLoS One 2008; 3: e3307.
14. de Sablet T, Piazzuelo MB, Schaffer CA, et al. European phylogenetic origin of *Helicobacter pylori* strains as a risk factor for premalignant gastric lesions in Colombia. Electronic publication of the 111th Annual Meeting of AGA Institute, DDW-2010, New Orleans, LA. 2010.
15. Correa P, Haenszel W, Cuello C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet 1975; 2: 58-60.
16. Correa P, Piazzuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. Am J Gastroenterol 2010; 105: 493-498.
17. Farinati F, Rugge M, Di Mario F, et al. Early and advanced gastric cancer in the follow-up of moderate and severe gastric dysplasia patients. A prospective study. I.G.G.E.D.-Interdisciplinary Group on Gastric Epithelial Dysplasia. Endoscopy 1993; 25: 261-264.
18. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. Gastrointest Endosc 2006; 63: 570-580.
19. Kyrilagkitsis I, Karamanolis DG. Premalignant lesions and conditions for gastric adenocarcinoma: diagnosis, management and surveillance guidelines. Hepatogastroenterology 2003; 50: 592-600.
20. Lauwers GY, Srivastava A. Gastric preneoplastic lesions and epithelial dysplasia. Gastroenterol Clin North Am 2007; 36: 813-829.
21. Camargo MC, Mera R, Correa P, et al. Interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1674-1687.