

Carcinogênese gástrica

Eliane de Marco F. Kaminski¹, Cleber Dario P. Kruef²

Neste estudo, são revisados tópicos da carcinogênese gástrica, aspectos epidemiológicos, principais fatores de risco e biologia molecular no câncer de estômago. Também são revisados os modelos experimentais de carcinogênese que utilizam carcinógenos exógenos e os que induzem o câncer através de diferentes técnicas cirúrgicas. Discute-se a importância do refluxo do conteúdo duodenal para o estômago (refluxo duodeno-gástrico – RDG), a formação endógena de compostos nitrosos e o potencial efeito nocivo dos ácidos biliares para a mucosa gástrica.

Unitermos: Carcinoma gástrico; refluxo duodeno-gástrico; carcinogênese gástrica experimental; câncer do coto gástrico; compostos nitrosados.

Gastric carcinogenesis

In this study, we review aspects of the carcinogenesis, epidemiology, risk factors, and molecular biology related to gastric cancer. We also review experimental models of carcinogenesis that use exogenous drugs or gastric surgery to induce cancer. The importance of duodenogastric reflux, of endogenous formation of N-nitroso compounds, and of the potential enhancing effects of bile acid on stomach tumorigenesis are discussed.

Key-words: Gastric carcinoma; duodenogastric reflux; experimental gastric carcinogenesis; cancer of the gastric stump; N-nitroso compounds.

Revista HCPA 2001;21(1):86-97

Introdução

O câncer gástrico é um dos problemas mais importantes de saúde pública em todo o mundo, sendo o segundo câncer mais comum, atrás apenas do câncer de pulmão, com 755 mil novos casos estimados por ano (1). É uma doença com alta taxa de mortalidade, com uma sobrevida em 5 anos, em geral menor do que 20%. Poucas neoplasias mostram uma

variação tão grande na incidência como o câncer de estômago; mesmo em um só país os seus índices podem variar significativamente (2).

Os países com maior incidência incluem o Japão, a maior parte da América Central e América do Sul, e outros países do sudeste asiático, com baixos índices nos EUA, Canadá e países de origem Britânica e com índices intermediários na maioria dos países da Europa

¹ Médica cirurgiã. Correspondência: Rua Antônio Ricardo Vargas 132, CEP 90410-970, Gravatai, RS, Brasil. Fone: +55-51-3484.1809; e-mail: elikaminski@uol.com.br

² Serviço de Cirurgia Geral, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

(1). Na América do Sul, os países com maior incidência são o Chile e a Colômbia (3). No Brasil, dados do Ministério da Saúde revelam que o câncer de estômago tem a segunda maior taxa bruta de mortalidade nos homens, atrás do câncer de pulmão, e a terceira nas mulheres, atrás do câncer de mama e de colo de útero (4).

Uma das razões do grande interesse dos epidemiologistas pelo câncer gástrico é a mudança na incidência ocorrida nos últimos 70 anos. Em 1930, esta patologia era a primeira causa de morte por câncer nos EUA e atualmente é a oitava (5). Em 1950, a neoplasia maligna de estômago era a causa mais comum de morte por câncer na velhice (65-84 anos) em ambos os sexos. Nos países do norte e oeste da Europa, uma queda na incidência, da ordem de 50 a 70%, foi observada, primeiro, nas mulheres e, por volta de 1960, também nos homens. Nos países do sul e leste Europeu, essa queda iniciou entre 1960 e 1970; substancial declínio em ambos os sexos também foi observado na Austrália e Nova Zelândia e, no final dos anos 60 e meados de 1970, no Japão e América do Sul (6).

Segundo a Sociedade Americana do Câncer e o Colégio Americano de Cirurgiões, a incidência e mortalidade do câncer gástrico se mantêm em um platô desde a década de 80 (5). Coleman et al. (3) relatam que existe uma desaceleração no ritmo do declínio na incidência de câncer gástrico em todo mundo.

Os fatores responsáveis por essas grandes diferenças e importantes alterações na epidemiologia do câncer gástrico, no último século, não estão esclarecidos, mas dados relacionados com a dieta podem ter um papel importante. A mudança na distribuição anatômica dos subtipos pode refletir a existência de fatores de risco ainda não definidos (2).

O carcinoma gástrico é caracterizado por dois padrões histopatológicos que diferem drasticamente, nas características fenotípicas, dos estágios precursores. O padrão mais comum em populações de alto risco é o tipo intestinal, no qual as células malignas são unidas umas as outras, formando estruturas glandulares que lembram as glândulas do trato gastrointestinal. A maioria dos fatores etiológicos são de natureza ambiental

relacionados à dieta e/ou infecções. O tipo intestinal é precedido por uma longa cadeia de alterações identificáveis: gastrite crônica, atrofia, metaplasia intestinal, displasia, carcinoma *in situ* e adenocarcinoma. Em populações de baixo risco, o segundo tipo histológico, chamado difuso, é relativamente mais freqüente. Neste tipo as células neoplásicas são independentes umas das outras e invadem o estômago sem formar nenhuma estrutura bem definida. Nenhuma lesão pré-maligna foi identificada, ainda, neste tipo e os fatores ambientais parecem ser menos importantes do que as influências genéticas (7, 8).

Fatores de risco

Dieta

Uma hipótese que tem recebido considerável atenção é a de que compostos N-nitrosos estejam envolvidos na carcinogênese gástrica (9,10). Esta hipótese é sustentada por estudos experimentais em animais e estudos epidemiológicos, nos quais foram encontradas associações positivas com o consumo de alimentos preservados, defumados, curados e salgados (11) e associações negativas com dietas ricas em frutas e vegetais frescos que são ricos em carotenóides e antioxidantes como vitamina C (12). Em estudo experimental já foi demonstrado que o ascorbato inibe a formação de compostos nitrosos, diminuindo a indução de tumores (13), e em estudo epidemiológico, que a dieta rica em ascorbato reduz o risco de câncer gástrico (14). A formação endógena de compostos N-nitrosos pode ocorrer no estômago quando ambos, uma amina ou amida e um agente nitrosante, como o nitrito, nitrato ou óxidos de nitrogênio, estejam presentes, e é bloqueada pelos agentes antioxidantes (15). O nitrito presente no estômago pode se originar da dieta (20%), a partir da redução de nitratos pelas bactérias da cavidade oral e bactérias presentes no estômago (80%). O suco gástrico contém muitos compostos de nitrogênio derivados dos alimentos, amins primárias, secundárias ou terciárias, ácidos biliares, guanidinas, uréias, que podem ser potenciais formadores de compostos nitrosados (16).

A formação endógena de compostos nitrosos também pode ocorrer em sítios de infecção e inflamação, através de bactérias, macrófagos ativados e outros tipos de células, mediada pela enzima sintetase do óxido nítrico (17). A super produção de óxido nítrico em tecidos com inflamação crônica leva à geração de peroxinitrito, um agente de lesão oxidativa no DNA (18) e o próprio óxido nítrico é mutagênico *in vitro* para células humanas (19).

Estudos epidemiológicos, avaliando a exposição ao nitrato ou nitrito (via alimento, água de beber ou ocupacional) e câncer gástrico, têm produzido resultados inconsistentes e controversos (20-22). Isso parece ocorrer porque muitos fatores podem modificar a nitrosação intragástrica e, também, porque os vegetais são uma fonte importante de nitratos e, ao mesmo tempo, de micronutrientes que inibem a nitrosação, o que torna difícil detectar nesses estudos qualquer efeito causado pela exposição aos nitratos e nitritos.

Estudos clínicos em pacientes com risco elevado de câncer gástrico têm encontrado dados que sustentam a hipótese da nitrosação endógena. Caygill et al. (23) ao medir o pH, a concentração de bactérias redutoras de nitratos, nitratos e nitritos no suco gástrico em pacientes com o estômago operado, com anemia perniciosa e controles, encontraram resultados que confirmam a hipótese de que metabólitos dos nitritos, provavelmente compostos nitrosados, estão relacionados ao risco excessivo de câncer nos pacientes com acidez gástrica diminuída. Guadagni et al. (24) encontraram níveis elevados de nitritos, compostos N-nitrosos no suco gástrico de pacientes gastrectomizados e pacientes com câncer gástrico. Melichar et al. (25) observaram uma concentração elevada de nitritos no suco gástrico de pacientes *H. pylori* positivos. Guadagni et al. (26), estudando a histologia, a infecção pelo *H. pylori* e o suco gástrico, encontraram os mais altos e significativos índices de compostos N-nitrosos nos pacientes com histologia mais severa e com infecção por *H. pylori*.

Vários estudos relatam uma associação entre o consumo de alimentos salgados e o carcinoma de estômago e isso tem sido atribuído ao excesso de sal (cloreto de sódio) (11).

Gastrite

A gastrite crônica atrófica está correlacionada com o risco elevado de lesões pré-malignas e adenocarcinoma gástrico. A metaplasia intestinal aumenta o risco de câncer gástrico proporcionalmente ao tamanho da área de mucosa com metaplasia (2,27,28). Pignatelli et al. (29), utilizando métodos histoquímicos, analisaram a atividade da enzima sintetase do óxido nítrico e a consideraram como um marcador do *stress* oxidativo, o qual parece ter um papel importante na carcinogênese gástrica, nos casos de gastrite severa e displasias.

Helicobacter pylori

O *H. pylori* é um carcinógeno da classe I para humanos, reconhecido pela Organização Mundial da Saúde em 1994 (30, 31). Aproximadamente 60% das cepas desta bactéria possuem o *cagA*, um gene que codifica uma família de proteínas de alto peso molecular (120-140kD). A infecção com *H. pylori cagA* positivo é associada a uma maior inflamação da mucosa, com conseqüente atrofia e diminuição da acidez gástrica (32,33). A infecção com *H. pylori* causa proliferação celular, gastrite atrófica, diminuição da concentração de vitamina C luminal, aumenta a geração de metabólitos de oxigênio e induz à hipocloridria. Todos esses fatores podem potencializar a carcinogênese, mas a associação direta da infecção pelo *H. pylori* com mutações do DNA não foi comprovada (31).

Algumas populações com alta prevalência de infecção pelo *H. pylori* na infância apresentam, contraditoriamente, baixa incidência de carcinoma gástrico (34,35). Pode-se pensar que essas populações apresentem incidência aumentada de câncer no futuro ou que esta infecção seja inócua, na ausência de algum co-fator. Alguns autores relatam que somente uma parte das pessoas infectadas pelo *H. pylori* desenvolverão câncer e que essa associação entre a infecção pelo *H. pylori* e o câncer gástrico depende da cepa envolvida e da possível ação de co-fatores presentes no hospedeiro ou no micro ambiente gástrico (36,37).

Estômago operado

Em 1922, Balfour descreveu, pela

primeira vez, um adenocarcinoma de coto gástrico, após cirurgia por doença péptica. Outros autores têm descrito este câncer (38,39), que é definido como o carcinoma que ocorre no estômago remanescente, após a ressecção gástrica ter sido realizada por doença benigna. Uma latência mínima de 5 anos, após a cirurgia, é exigida para evitar erro de diagnóstico. Usando essa definição, a prevalência do carcinoma de coto gástrico, segundo a literatura, varia entre 0,8-8,9% dos pacientes submetidos a ressecções gástricas (40). Duas meta-análises mostram um risco significativo de câncer gástrico, após gastrectomia com reconstrução a Billroth I ou Billroth II, que se torna aparente 15 anos após a cirurgia. Embora o risco seja o mesmo para os diferentes tipos de gastrectomias, ele se torna substancialmente elevado quando também é realizada a vagotomia (41,42). Numerosos fatores podem explicar o desenvolvimento de gastrite e câncer no estômago remanescente, entre esses a exposição da mucosa gástrica ao refluxo de bile e secreções pancreaticoduodenais, a acloridria ou hipocloridria, a população bacteriana atípica, ação de compostos N-nitrosos, dieta alimentar e a junção de dois tipos diferentes de epitélio na linha de sutura (43).

Outros

Embora outros fatores de risco para o câncer gástrico tenham sido identificados, como radiação, história familiar, anemia perniciosa, grupo sanguíneo A, polipose adenomatosa de estômago, exposição ocupacional ao asbesto e infecção pelo vírus Epstein-Barr, sua ocorrência é baixa e o risco atribuído também é baixo (2).

Refluxo duodeno-gástrico

O refluxo duodeno-gástrico (RDG) tem sido descrito como causa da síndrome clínica chamada gastrite de refluxo ou gastrite alcalina (44). A maior causa de RDG é a cirurgia gástrica prévia, onde tenha ocorrido remoção ou dano ao esfíncter pilórico; está bem estabelecido que, nessas intervenções cirúrgicas, o excesso de refluxo duodenal bílio-pancreático pode lesar

a mucosa gástrica (45,46). O RDG é, sob certo aspecto, um evento fisiológico normal no período pós-prandial ou de jejum prolongado e, portanto, sua patogênica depende do ritmo, volume e duração da exposição gástrica ao seu conteúdo.

A gastrite de refluxo em estômago não operado tem sido descrita (47). Ladas et al. (48), estudando o refluxo duodeno-gástrico em pacientes com úlcera duodenal, esofagite e gastrite e sem cirurgia prévia, encontraram relação entre o RDG e a infecção pelo *H. pylori*, sugerindo que ambos podem agir sinergicamente, agredindo a mucosa gástrica e causando gastrite. A entidade RDG sem cirurgia prévia é chamada de RDG primário, apresenta quadro clínico com sintomas como dor epigástrica, náuseas e vômitos biliosos, evidência de gastrite e presença de bile na endoscopia.

O tratamento clínico, nestes casos, tem sido usado, porém com pouco sucesso. Para pacientes em que o tratamento clínico, após vários meses, não foi eficaz, ou que apresentam complicações, tem sido proposta cirurgia de diversão do fluxo biliar, a duodenojejunostomia supra-papilar também chamada duodenal switch (49,50). Existem algumas evidências de que o refluxo duodeno-gástrico excessivo pode promover a carcinogênese:

1. Estudos epidemiológicos mostram que pacientes gastrectomizados por patologias benignas têm risco aumentado de desenvolver adenocarcinoma de coto gástrico (41,42);
2. existe uma associação positiva entre a concentração de ácidos biliares no suco gástrico e alterações pré-malignas da mucosa, a saber : gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia (51,52);
3. pacientes com carcinoma gástrico apresentam prevalência aumentada de refluxo biliar (53,54);
4. os ácidos biliares e as enzimas pancreáticas podem, através da quebra da barreira mucosa, expor o epitélio proliferativo a carcinógenos endoluminais e os ácidos biliares solúveis podem entrar nas células da mucosa, quando estão em forma lipofílica não ionizada, atingindo concentrações até 8 vezes maiores do que as lumenais, causando dano à

membrana celular e juncional (55,56);

5. o refluxo de conteúdo duodenal para o estômago e para o esôfago tem sido implicado no desenvolvimento de gastrite, úlceras gástricas, esofagite erosiva, metaplasia de Barret, displasia e adenocarcinoma de esôfago (57);

6. estudos experimentais em ratos mostram que a derivação biliar em Y de Roux protege a mucosa do coto gástrico das lesões proliferativas induzidas pelo refluxo biliopancreático (58-60);

7. estudos experimentais, em ratos, mostram que o refluxo duodeno- gástrico produz adenocarcinoma no estômago glandular, carcinoma epidermóide no pré-estômago, e promove o aparecimento de esôfago de Barret, adenocarcinoma de esôfago e carcinoma epidermóide de esôfago (61-65).

Biologia molecular no câncer gástrico

Existem muitas evidências de que alterações genéticas são de grande relevância na patogênese dos tumores gástricos. A existência de fatores hereditários parece estar confirmada pela predisposição familiar ao desenvolvimento de neoplasias gástricas relatada na literatura (66). Os achados relacionados a alterações genéticas no câncer gástrico são confusos. Não existe nenhuma definição clara que indique quais anomalias são patognomônicas de carcinoma gástrico e em quais estágios do processo carcinogênico elas aparecem. As alterações genéticas ocorrem nos oncogenes, genes supressores do tumor, reguladores do ciclo celular e genes reparadores do DNA. Segundo Tahara (67), a amplificação e transcrição anormal do gene *c-met*, ativação do gene *p53* e transcrição anormal do *CD44* são comuns no adenocarcinoma pouco diferenciado (tipo difuso) e bem diferenciado (tipo intestinal). Entretanto, o padrão de múltiplas alterações genéticas difere nos dois tipos histológicos, embasando a hipótese de que eles têm diferentes vias patogênicas.

A inativação de genes supressores de tumores ocorre através da perda da heterozigocidade e mutações no gene *p53*. A perda de um alelo ocorre com mais frequência nos cromossomos 5q,7q,13q,17p e 18q, nas

séries de câncer gástrico estudadas (68). A mutação no gene *p53* representa um dos mais importantes eventos genéticos que ocorrem no carcinoma gástrico. Em uma série comparativa entre carcinomas gástricos e carcinomas de estômago operado, a maioria das mutações encontradas envolveu transições G:C - A:T e foram encontradas tanto no tumor quanto em áreas adjacentes ao mesmo, sugerindo que a alteração no *p53* é um evento precoce na carcinogênese gástrica (40).

Analisando 120 casos de câncer gástrico de diferentes estágios, Ranzani et al. (69) encontraram nos tumores precoces, mutações do *p53* em frequência muito maior nos carcinomas do tipo intestinal (41%) do que nos do tipo difuso (4%). Quando comparados estágios precoces e avançados, foi observada uma similaridade de mutações entre os dois tipos histológicos. A maioria das lesões displásicas mostrava mutações, o que não ocorria com a metaplasia intestinal. Estes achados sugerem que as alterações do gene *p53* têm um papel importante no início da carcinogênese dos tumores do tipo intestinal, agindo, provavelmente, na transição entre metaplasia e displasia. Correa & Shiao (8) sugerem que as alterações no *p53* ocorrem no processo de carcinogênese, antes de que possam ser detectadas com técnicas de imunohistoquímica e que elas podem estar ligadas ao óxido nítrico ou outros carcinógenos, porque o óxido nítrico também pode induzir mutações do tipo C-T; este óxido nítrico se originaria a partir de leucócitos polimorfonucleares que são observados nos tecidos vizinhos às zonas de metaplasia, displasia e carcinoma.

Recentemente, tem sido relatado que o gene *p53* tem um papel importante no controle da angiogênese tumoral, por regular a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor / VEGF*). Maeda et al. (70) encontraram uma coincidência entre a positividade para o *p53* e o VEGF em 72% dos tumores estudados. A densidade microvascular esteve muito aumentada nos tumores *p53* positivos e VEGF positivos e estes 2 fatores mostraram correlação positiva com um pior prognóstico.

A dosagem de DNA celular, através da citometria de fluxo, fornece informações a

respeito da presença de anomalias clonais do DNA (aneuploidia do DNA) e do ciclo celular das células tumorais. Abad et al. (71) estudaram espécimes frescos (ainda não incluídos em parafina) de tumores gástricos e encontraram clones aneuplóides de DNA em 62% dos casos e uma alta atividade proliferativa (proporção de células na fase S) nesses tumores aneuplóides, quando comparados com os diplóides. Nesta série, a aneuploidia estava significativamente associada a um pior prognóstico.

Recentes estudos sobre a expressão de moléculas cálcio dependentes, responsáveis pela adesão celular, chamadas cadherinas, mostram que estas são glicoproteínas localizadas nas bordas laterais das células epiteliais, responsáveis pela ligação intercelular. Elas estão ausentes ou funcionalmente defeituosas nos adenocarcinomas do tipo difuso e isso pode ser relevante na história natural dos 2 tipos de carcinoma gástrico: na presença de E-cadherina, as células tumorais podem formar glândulas e na sua ausência, as células podem proliferar e invadir os tecidos, desordenadamente (8).

Nas células normais, os telômeros vão encurtando progressivamente e este encurtamento funciona como um relógio da mitose através do qual as células contam a sua divisão, caminhando para a senescência. A atividade da enzima telomerase confere imortalidade celular, através da estabilização dos cromossomos, participando no desenvolvimento da maioria dos cânceres humanos. A transcriptase reversa da telomerase está super expressa em 25% das metaplasias intestinais, em 50% dos adenomas e na maioria dos carcinomas gástricos, sugerindo que a ativação da telomerase seja um degrau crítico nos estágios precoces da carcinogênese gástrica (72,73).

Carcinogênese gástrica experimental

O carcinoma de estômago é um dos cânceres espontâneos mais raros em animais. Não existe nenhuma cepa na qual o câncer gástrico se desenvolva regularmente; somente casos raros e isolados têm sido descritos (74). Sugimura & Fujimura (75) relataram, em 1967, que o N-Metil-N-nitro-Nitrosoguanidina (MNNG)

é efetivo na produção de adenocarcinoma gástrico e este tem sido o carcinógeno mais amplamente utilizado na indução desses tumores para estudos do desenvolvimento histopatológico e de fatores moduladores da carcinogênese.

Schlake & Nomura (76) foram os primeiros a descrever a gênese de câncer no estômago operado de rata, sem a adição de carcinógeno, após a realização de uma ressecção gástrica com reconstrução gastroduodenal tipo Billroth I. A maioria dos estudos posteriores têm utilizado, como base, o experimento de Langhans et al. (77,78), no qual se valoriza o papel do refluxo bilio-pancreático no desenvolvimento das lesões gástricas, modificando a intensidade do refluxo mediante variações cirúrgicas e onde foi encontrada uma incidência de alterações malignas da mucosa gástrica proporcional ao grau de refluxo duodeno-gástrico: 70,9% de carcinoma nos ratos submetidos à gastroenteroanastomose sem ressecção, 30% nos ratos com ressecção gástrica e reconstrução tipo Billroth II, 23,1% nos casos com ressecção e reconstrução tipo Billroth II com enteroenteroanastomose de Braun, 10% nos casos de ressecção com reconstrução tipo Billroth I e nenhum caso nos ratos submetidos à ressecção com reconstrução tipo Billroth II com Y de Roux.

Outras pesquisas têm confirmado que o refluxo duodeno-gástrico aumenta a incidência de carcinoma em ratos operados e tratados com MNNG (79). Estudos recentes de carcinogênese esofágica em ratos têm demonstrado que o câncer ocorre com maior frequência na presença de refluxo duodenal (64,80). O refluxo duodeno-gástrico, sem a presença de carcinógenos exógenos, produz adenocarcinoma em ratos com estômagos ressecados ou não (61,81,82). Isto introduz a hipótese de que alguns componentes do suco duodenal possam agir como carcinógenos. Qual componente do suco duodenal é responsável pela carcinogênese, ainda permanece obscuro.

Mason (83), através de diferentes técnicas cirúrgicas para produzir refluxo biliar e refluxo pancreático duodenal isolados e combinados, estudou 40 ratos durante 9 meses

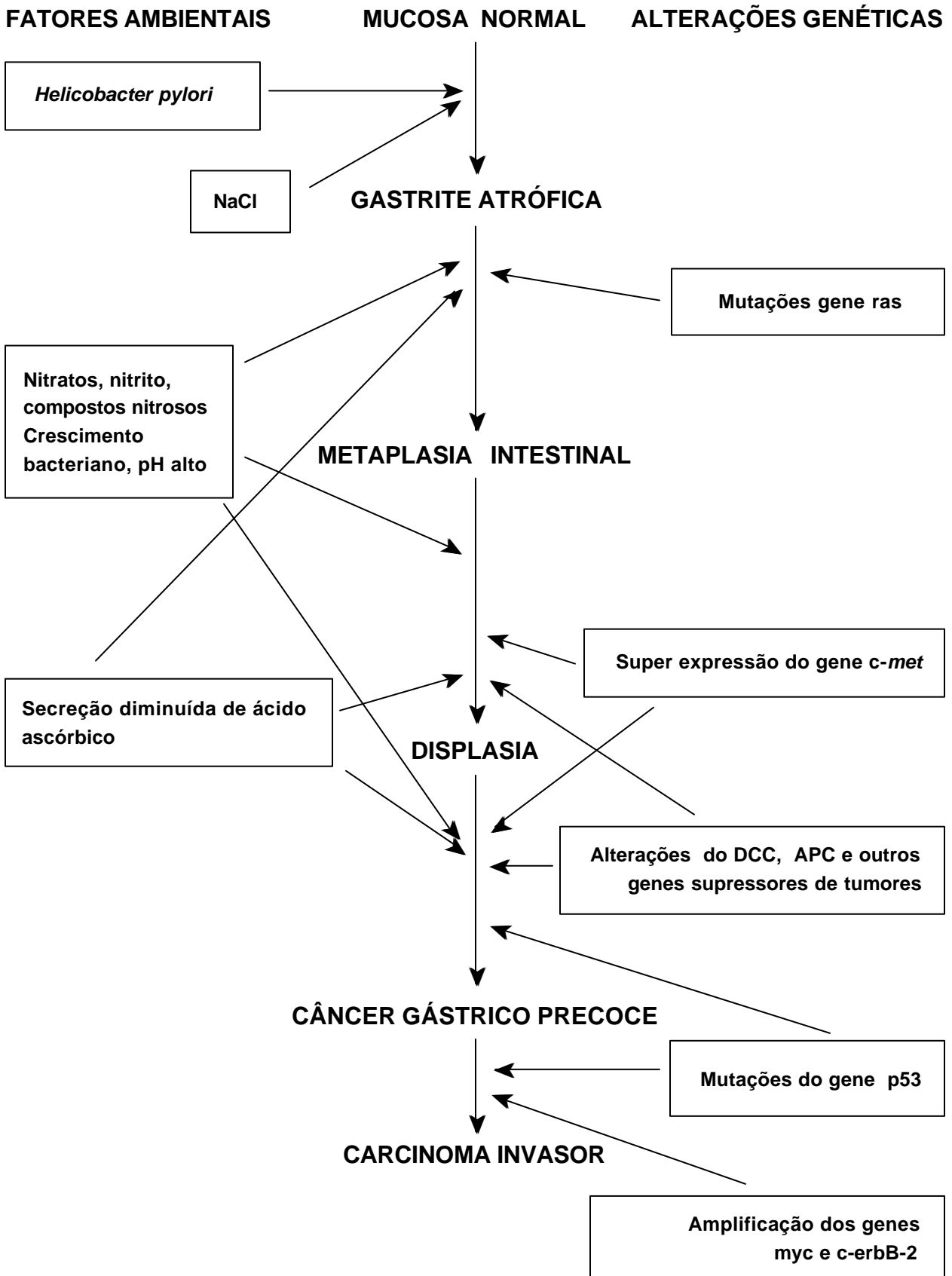


Figura 1. Hipótese de Correa para carcinogênese gástrica. Modificado de Maltoni M et al. (68).

e observou que no grupo com refluxo biliar isolado não ocorreram neoplasias e que a incidência maior de carcinoma recaiu sobre os grupos com refluxo pancreático duodenal (78%) e refluxo bílio-pancreático (58%), sugerindo que a secreção pancreática duodenal, em detrimento da bile, é a responsável pelo potencial carcinógeno do refluxo duodeno-gástrico (RDG). Estes achados foram confirmados em estudo posterior (84). Outros estudos que também utilizaram procedimentos cirúrgicos para produzir refluxos isolados e combinados concluíram que a bile é o maior responsável pela carcinogênese gástrica (85,86).

Mirvish et al. (87), estudando o efeito dos componentes do suco duodenal na carcinogênese esofágica, concluíram que a bile isolada não aumenta a incidência de carcinoma, mas o suco pancreático isolado ou associado ao refluxo biliar o faz, mesmo na ausência de carcinógeno exógeno. Kitajima et al. (88), observando endoscopicamente o desenvolvimento e crescimento de adenocarcinomas induzidos por MNNG em ratos Wistar, encontraram refluxo biliar excessivo por volta de 24 semanas, diretamente relacionado ao aparecimento dos tumores. A análise morfológica e estudo dos achados microangiográficos sugerem que existem similaridades entre o câncer gástrico nos ratos e nos humanos e, também, que o excesso de bile no estômago pode causar alterações qualitativas na mucina da mucosa gástrica.

O mecanismo pelo qual o refluxo duodenal induz à carcinogênese ainda não está esclarecido. A hipótese de Correa et al.(9) sugere a formação intragástrica de carcinógenos a partir de nitritos, provenientes da redução de nitratos por bactérias proliferadas no suco gástrico com pH elevado, e aminas ou amidas. No estômago, operado ou não, a bile do conteúdo refluído é uma boa fonte de amidas. Os sais biliares podem reagir com nitritos para formar nitrosamidas como, por exemplo, o ácido N-Nitrosoglicólico, o qual é carcinógeno para o fígado e, provavelmente, para o estômago de ratos (89). As enzimas proteases pancreáticas e a pepsina podem lesar a mucosa. Os ácidos biliares isolados não são mutágenos (56), mas vários estudos

comprovam que eles agem como promotores da carcinogênese gástrica em ratos (90).

Existem evidências de dano molecular causado pela bile, através da quebra de DNA, aumento da proliferação celular medido pela citometria de fluxo e pelo antígeno de proliferação nuclear, alterações na apoptose celular, e de dano tecidual através da diminuição da enzima anidrase carbônica, que é uma enzima protetora celular presente em alta concentração na mucosa gástrica normal (91-94).

A partir da revisão da literatura, verifica-se que o processo de carcinogênese gástrica envolve múltiplos fatores, que não estão totalmente esclarecidos e precisam ser melhor estudados como os fatores moduladores, promotores ou protetores, aspectos da biologia molecular do câncer gástrico, o potencial efeito nocivo dos ácidos biliares para as mucosas gástrica e esofágica. O declínio "espontâneo" na incidência do adenocarcinoma gástrico, observado em vários países nos últimos 70 anos, pode ser estendido para populações de alto risco, aplicando-se estratégias de prevenção primária e secundária, baseadas no progresso feito ao elucidarmos o processo de carcinogênese gástrica.

Referências

1. Parkin DM, Muir CM, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents. IARC Sci Publ 1992;120:45-173.
2. Neugut AI, Hayek M, Howe G. Epidemiology of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996;23(3):281-91.
3. Coleman MP, Estève J, Damieki P, Arslan A, Renard H. Trends in Cancer incidence and mortality. IARC Sci Publ 1993;121:193-224.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil para 1999. Rio de Janeiro: INCA; 1999.
5. Menck HR, Lawrence WJr, Steele GD, Winchester DP. The national cancer data base report on gastric cancer. *Cancer* 1995;75(7):1734-5.
6. Levi F, La Vecchia C, Lucchini F, Negri E. Worldwide trends in cancer mortality in the elderly, 1955-1992. *Eur J Cancer* 1996;32A(4):652-72.

7. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
8. Correa P, Shiao Y. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1994;54:1941-3.
9. Correa P, Haenszek W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;2:58-60.
10. Mirvish SS. The etiology of gastric cancer. *J Nat Cancer Inst* 1983;71(3):631-47.
11. Kono S, Hirohata T. Nutrition and stomach cancer. *Cancer Causes and Control* 1996;7:41-55.
12. Kaaks R, Tuyns AJ, Haelterman M, Riboli E. Nutrient intake patterns and gastric cancer risk: a case-control study in Belgium. *Int J Cancer* 1998;78(4):415-20.
13. Mirvish SS, Wallcave L, Eagen M, Shubik P. Ascorbate nitrite reaction: possible means of blocking the formation of carcinogenic N-nitroso compounds. *Science* 1972;177:65-8.
14. La Vecchia C, Ferraroni M, D'Avanzo B, Decarli A, Franceschi S. Selected micronutrient intake and the risk of gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(5):393-8.
15. Bartsch H, Ohshima H, Pignatelli B, Calmels S. Human exposure to endogenous N-nitroso compounds: quantitative estimates in subjects at high risk for cancer of the oral cavity, oesophagus, stomach and urinary bladder. *Cancer Surv* 1989;8:335-62.
16. Kyrtopoulos SA. N-Nitroso compounds formation in human gastric juice. *Cancer Surveys* 1989;8(2):422-42.
17. Bartsch H, Frank N. Blocking the endogenous formation of N-nitroso compounds and related carcinogens. *IARC Sci Publ* 1996;139:189-201.
18. Ohshima H, Bartsch H. Chronic infections and inflammatory processes as cancer risk factors: possible role of nitric oxide in carcinogenesis. *Mutat Res* 1994;305:253-64.
19. Nguyen T, Brunson D, Crespi CL, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992;89:3030-9.
20. Zatonski W, Ohshima H, Przewozniak K, Drozik K, Mierzwinska J, Krygier M, et al. Urinary excretion of N-nitrosamino acids and nitrate by inhabitants of high-and-low-risk areas for stomach cancer in Poland. *Int J Cancer* 1989;44:823-7.
21. Knight TM, Forman D, Comba P, Iannarilli R, Cocco PL, Angotzi G, et al. Nitrate and nitrite exposure in Italian populations with different gastric cancer rates. *Int J Epidemiol* 1990;19(3):510-5.
22. Botterweck AAM, Van Loon AJM, Goldbohm RA, Brants HAM, Van Klaveren JD, Van Der Brandt PA. Intake of nitrate and nitrite and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Br J Cancer*, v.78, n.1, p. 129-35, 1998.
23. Caygill CPJ, Leach SA, Kirkham JS, Northfield TC, Hall CN, Hill MJ. Gastric hypoacidity as a risk factor for gastric and other cancers. *IARC Sci Publ* 1987;84.
24. Guadagni S, Walters CL, Smith PLR, Verzaro R, Valenti M, Reed PI. N-nitroso compounds in the gastric juice of normal controls, patients with partial gastrectomies, and gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 1996;63:226-33.
25. Melichar B, Bures J, Komarkova O, Rejchrt S, Fixa B. Increased gastric juice nitrate is associated with biliary reflux and *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1995;90(7):1190-1.
26. Guadagni S, Pistoia MA, Amicucci G, Leocata P, Ventura L, Ventura T, et al. N-nitroso compounds and *Helicobacter pylori* in the gastric remnant. *Tumori* 1999;85(2):108-12.
27. Lechago J, Correa P. Prolonged achlorhydria and gastric neoplasia: is there a causal relationship? *Gastroenterology* 1993;104(5):1554-7.
28. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, Stemmermann GN. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Sem Oncol* 1996;23(3):292-306.
29. Pignatelli B, Bancel B, Estève J, Malaneille C, Calmels S, Correa P, et al. Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and *Helicobacter pylori* infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. *Eur J Cancer Prev* 1998;7(6):439-47.
30. International Agency Of Research On Cancer. IARC Monographs on evaluation of carcinogenic risks to human 1994;61:177-240.
31. Sasako M, Mann GB, Van De Velde CJH, Hirohashi S, Yoshida S. Report of the Eleventh International Symposium of the Foundation for Promotion of Cancer Research: Basic and Clinical Research in Gastric Cancer. *Jap J Clin*

- Oncol 1998;28(7):443-9.
32. Kuipers EJ, Meuwissen SGM. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. Scand J Gastroenterol 1996;31(Suppl 218):103-5.
 33. Richter JE, Falk GW, Vaezi MF. Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease: the bug may not be all bad. Amer J Gastroenterol 1998;93(10):1800-2.
 34. Wyatt JI, De Caestecker JS, Rathbone BJ, Heatley RV. Campylobacter pyloridis in tropical Africa. Gut 1987;28:A1409.
 35. Muñoz N, Sierra R, Biemond I, Van DuijnW, Lamers CB, Teuchmann S, et al. Antibodies to Helicobacter pylori and pepsinogen levels in children from Costa Rica: comparison of two areas with different risks for stomach cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1992;1(6):449-54.
 36. Staltes M, Meining A. Helicobacter pylori and gastric cancer Oncologist 1998;3(2):124-8.
 37. Nyren O. Is Helicobacter pylori really the cause of gastric cancer? Sem Cancer Biol 1998;8(4):275-83.
 38. Kobayashi S, Prola JC, Kirsner JB. Late Gastric carcinoma developing after surgery for benign conditions. Dig Dis 1970;15(10):905-12.
 39. Kobayasi S, Naresse LE, Leite C, Saad LHC, Tanaka CM, Rodrigues MAM. Alterações benignas e malignas do coto gástrico após gastrectomia parcial por doença benigna. Ged Gastroenterol Endosc Dig 1995;14(2):65-8.
 40. Safatle-Ribeiro AV, Ribeiro U Jr, Reynolds JC, Gama-Rodrigues JJ, Iriya K, Kim R, et al. Morphology, histology, and molecular similarities between adenocarcinomas arising in the gastric stump and the intact stomach. Cancer 1996;78:2288-99.
 41. Stalnikowicz R, Benbassat J Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. Arch Intern Med 1990;150:2022-26.
 42. Tersmette AC, Offerhaus GJ, Tersmette KW, Giardiello FJ, Moore GW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: Detection of high risk patients subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. Cancer Res 1990;50:6486-9.
 43. Andreollo NA. Contribuição à etiopatogenia do câncer do coto gástrico: estudo experimental. Campinas [tese-livre docente]. Campinas (SP): Universidade de Campinas; 1994.
 44. Ritchie WP. Alkaline reflux gastritis. Ann Surg 1980;192(3):290-8.
 45. Berger Z, Gil LC, Latorre R, Madrid AM, Maiza E, Oksenberg R, et al. Duodenogastric reflux. Rev Méd Chile 1999;127:243-5.
 46. Klinger PJ, Perdakis G, Wilson P, Hinder RA. Indications, technical modalities and results of the duodenal switch operation for pathologic duodenogastric reflux. Hepatogastroenterology 1999;46(25):97-102.
 47. Gowen GF. Spontaneous enterogastric reflux gastritis and esophagitis. Ann Surg 1985;201:170-5.
 48. Ladas SD, Katsogridakis J, Malamou H, Giannopoulou H, Kesse-Elia M, Raptis SA. Helicobacter pylori may induce bile reflux: link between H pylori and bile induced injury to gastric epithelium. Gut 1996;38:15-8.
 49. Demeester TR, Fuchs KH, Ball CSD, Albertucci M, Smyrk TC, Marcus JN. Experimental and clinical results with proximal end-to-end duodenojejunostomy for pathologic duodenogastric reflux. Ann Surg 1987;206:414-24.
 50. Bonavina L, Incarbone R, Segalin A, Chella B, Peracchia A. Duodeno-gastro-esophageal reflux after gastric surgery: surgical therapy and outcome in 42 consecutive patients. Hepatogastroenterology 1999;46(25):92-6.
 51. Houghton PWJ, MccMortensen NJ, Thomas WEG, Cooper MJ, Morgan AP, Burton P. Intra-gastric bile acids and histological changes in gastric mucosa. Br J Surg 1986;73(5):354-6.
 52. Sobala GM, O'connor HJ, Dewar EP, King RFG, Axon ATR, Dixon MF. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa. J Clin Pathol 1993;46:235-40.
 53. Andreica V, Dumitrascu D, Suci A, Sendrea D, Erdosy S, Draghici A, et al. Contributions study of gastric carcinogenesis. R Roam Méd Int 1987;25:15-24.
 54. Yasui A, Hoeft SF, Stein HJ, Demeester TR, Bremer RM, Nimura Y. An alkaline stomach is common to Barrett's esophagus and gastric carcinoma. In: Nabeya K, Hanaoka T, Nogami H, editors. Recents advances in diseases of the esophagus. Tokyo: Springer; 1993. p. 169-72.
 55. Miwa K, Hattori T, Miyazaki I. Duodenogastric reflux and foregut carcinogenesis. Cancer 1995;75(Suppl 6):1426-32.
 56. Girelli CM, Cuvello P, Limido E, Rocca F. Duodenogastric reflux: an update. Am J

- Gastroenterol 1996;91(4):1648-53.
57. Marshall REK, Anggiansah A, Owen JW. Bile in the esophagus. Clinical relevance and ambulatory detection. *Br J Surg* 1997;84:21-8.
 58. Kobayasi S, Tatematsu M, Ogawa K, De Camargo JLV, Rodrigues MAM, Ito N. Reversibility of adenomatous hyperplasia in the gastric stump after diversion of bile reflux in rats. *Carcinogenesis* 1991;12(8):1437-43.
 59. Kobayasi S, Naresse LE, Leite C. Câncer do coto gástrico: estudo experimental em ratos. *Acta Cir Bras* 1993;8(1):2-7.
 60. Kobayasi S, Rodrigues PA, Naresse LE, Leite C, Rodrigues MAM. Prevention of proliferative and ulcer lesions of the gastric stump mucosa after Roux-en-Y procedure with truncal vagotomy. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 1996;11(1):19-22.
 61. Taylor PR, Mason RC, Filipe MI, Vja S, Hanley DC, Murphy GM, et al. Gastric carcinogenesis in the rat induced by duodenogastric reflux without carcinogens: morphology, mucin histochemistry, polyamine metabolism, and labelling index. *Gut* 1991;32:1447-54.
 62. Miwa K, Segawa M, Takano Y, Matsumoto H, Sahara H, Yagi M, et al. Induction of oesophageal and forestomach carcinomas in rats by reflux of duodenal contents. *Brit J Cancer* 1994;70(2):185-9.
 63. Kondo K, Kojima H, Akiyama S, Ito K, Takagi H. Pathogenesis of adenocarcinoma induced by gastrojejunostomy in Wistar rats: role of duodenogastric reflux. *Carcinogenesis* 1995;16(8):1747-51.
 64. Melo LL. Influência do refluxo de conteúdos gástrico e gastroduodenal, induzidos cirurgicamente, na carcinogênese esofágica-modelo experimental em ratas Wistar [dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1997.
 65. Fein M, Peters JH, Chandrasoma P, Ireland AP, Oberg S., Ritter MP, et al. Duodeno-esophageal reflux induces esophageal adenocarcinoma without exogenous carcinogen. *J Gastrointest Surg* 1998;2(3):260-8.
 66. Shinmura K, Kahno T, Takahashi M, Sasaki A, Ochioi A, Guilford P, et al. Familial gastric cancer: clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations. *Carcinogenesis* 1999;20(6):1127-31.
 67. Tahara E. Molecular mechanism of human carcinogenesis implicated in *Helicobacter pylori* infection. *Exp Toxicol Pathol* 1998;50(4-6):375-8.
 68. Maltoni M, Volpi A, Nanni O, Bajorko P, Belletti E, Vecci AM, et al. Gastric cancer: epidemiologic and biological aspects. *Forum (Genova)* 1998;8(2):199-207.
 69. Ranzani GN, Luinetti O, Padovan LS, Calistri D, Renault B, Burrel M, et al. p53 gene mutations and protein nuclear accumulation are early events in intestinal type gastric cancer but late events in diffuse type. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1995;4(3):223-31.
 70. Maeda K, Kang SM, Onoda N, Ogawa M, Sawada T, Nakata B, et al. Expression of p53 and vascular endothelial growth factor associated with tumor angiogenesis and prognosis in gastric cancer. *Oncology* 1998;55(6):594-9.
 71. Abad M, Ciudad J, Rincon MR, Silva I, Paz-Bouza JI, Lopez A, et al. DNA aneuploidy by flow cytometry is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Anal Cell Pathol* 1998;16(4):223-31.
 72. Tahara E, Semba S, Tahara H. Molecular biological observations in gastric cancer. *Sem Oncol* 1996;23(3):307-15.
 73. Yasui W, Tahara E, Tahara H, Fujimoto J, Naka K, Nakayama J, et al. Immunohistochemical detection of human telomerase reverse transcriptase in normal mucosa and precancerous lesions of the stomach. *Jpn J Cancer Res* 1999;90(6):589-95.
 74. Bralow SP. Experimental gastric carcinogenesis. *Digestion* 1972;5:290-310.
 75. Sugimura T, Fujimura S. Tumor production in glandular stomach of the rat by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Nature* 1967;216:943-4.
 76. Schlake W, Nomura K. Histogenesis of carcinoma in the glandular stomach of the rat after B I resection. *Current Topics Pathol* 1979;67:1-67.
 77. Langhans P, Heger RA, Hohenstein J, Bunte H. Operation-sequel carcinoma: an experimental study. *Hepatogastroenterology* 1981a;28:34-7.
 78. Langhans P, Heger RA, Hohenstein J, Bunte H, Schlake W. Operation-sequel carcinoma of the stomach. Experimental studies of surgical techniques with or without resection. *World J Surg* 1981b;5(4):595-605.
 79. Nishidoi H, Koga S, Kaibara N. Possible role of duodenogastric reflux on the development of remnant gastric carcinoma induced by N-Methyl-

- N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Nat Cancer Inst* 1984;72(6):1431-5.
80. DeMeester TR, Ireland AP, Peters JH, Smyrk TC, Clark GWB, Mirvish SS, et al. Gastric juice protects against the development of esophageal adenocarcinoma in the rat. *Ann Surg* 1996;224(3):358-71.
 81. Theuring F, Dittrich S, Wolter FH. On the varying degrees of cancerogenicity of modified gastroentero-anastomoses. *Exp Path* 1985;27:179-84.
 82. Miwa K, Hasegawa H, Fujimura T, Matsumoto H, Miyata R, Kosaka T, et al. Duodenal reflux through the pylorus induces gastric carcinoma in the rat. *Carcinogenesis* 1992b;13(12):2313-16.
 83. Mason RC. Duodenogastric reflux in rat gastric carcinoma. *Br J Surg* 1986;73(10):801-3.
 84. Mason RC, Taylor PR, Filipe MI, Mccoll I. Pancreaticoduodenal secretions and the genesis of gastric stump carcinoma in the rat. *Gut* 1988;29:830-4.
 85. Fujimura T. Effects of reflux of bile and/or pancreaticoduodenal juice on gastric carcinogenesis in rats. *Nippon Geka Gakkai Zasshi* 1991;92(8):933-9.
 86. Miwa K, Fujimura T, Hasegawa H, Kosaka T, Miyata R, Miyazaki I, et al. Is bile or are pancreaticoduodenal secretions related to gastric carcinogenesis in rats with reflux through the pylorus? *J. Cancer Res Clin Oncol* 1992a;118:570-4.
 87. Mirvish SS, Demeester TR, Adrian TE, Hinder RA, Smyrk RC, Clark GW, et al. Effect of duodenal components of the refluxate on development of esophageal neoplasia in rats. *J Gastrointest Surg* 1998;2(4):350-5.
 88. Kitajima M, Okada N, Ikeda Y, Nakajima M, Shimizu A, Kanetake C. Histopathological development of gastric tumors induced by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. *J Clin Gastroenterol* 1992;14(Suppl 1):S8-S14.
 89. Buggy WF, Schuker DEG, Charnley G, Newberne PM, Tannenbaum SSR, Wogan GN. Carcinogenicity in rats of the nitrosated bile acid conjugates N-Nitrosoglycocholic acid and N-Nitrotaurocholic acid. *Cancer Res* 1985;45:1367-71.
 90. Kobori O, Shimizu T, Maeda M, Atomi Y, Watanabe J, Shoji M, et al. Enhancing effect of bile and bile acid on stomach tumorigenesis induced by N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *J Nat Cancer Inst* 1984;73(4):853-61.
 91. Kivilaakso E. Inhibition of gastric mucosal carbonic anhydrase by taurocholic acid and other ulcerogenic agents. *Am J Surg* 1982;144(5):554-7.
 92. Cheah PY, Bernstein H. Modification of DNA by bile acids: a possible factor in the etiology of colon cancer. *Cancer Let* 1990;49(3):207-10.
 93. Attwood SEA, Murphy J, Murphy B, Stele P, Demeester TR, Mirvish SS, et al. Effect of duodenal juice on DNA index and cell proliferation in a model of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1991;78(6):754.
 94. Byrne JP, Attwood SE. Duodenogastric reflux and cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46(25):74-85.