

The aetio-pathogenesis of gastric cancer : clinical and experimental studies

Citation for published version (APA):

Houben, G. M. P. (1997). *The aetio-pathogenesis of gastric cancer : clinical and experimental studies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.19970618gh>

Document status and date:

Published: 01/01/1997

DOI:

[10.26481/dis.19970618gh](https://doi.org/10.26481/dis.19970618gh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter IX

Summary

Summary

This thesis deals with some risk factors in the aetio-pathogenesis of gastric cancer. In **chapter I** an overview of the recent literature on risk factors in the aetio-pathogenesis of gastric cancer is given, with special attention to atrophic gastritis, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), non-*H.pylori* intragastric bacterial flora, and hypergastrinaemia with hyperplasia of enterochromaffinlike (ECL) cells.

In **chapter II** the frequency of *H.pylori* associated peptic ulcer disease and of autoimmune-associated conditions in gastric cancer patients was retrospectively compared with renal cancer patients. The condition which is closest associated with *H.pylori* infection of the stomach (duodenal ulcer) was not correlated with gastric cancer. This study has shown that autoimmune-associated conditions are as frequent as *H.pylori*-associated conditions in gastric cancer.

In **chapter III** 24-hour intragastric acidity was measured in healthy volunteers in a direct comparison between placebo, 300 mg ranitidine b.d., 20 mg omeprazole o.m., and 40 mg omeprazole o.m., the three drug doses representing standard therapies in acid-related disorders. The decrease in gastric acid secretion after ranitidine, given twice daily, was most marked at night. Omeprazole decreased gastric acidity during both daytime and night-time; however, in absolute terms inhibition was stronger during the day. The median pH during night-time did not reach pH 5, neither with 20 mg omeprazole nor with 40 mg omeprazole given once daily.

Possible side-effects of acid inhibition, such as bacterial overgrowth and hypergastrinaemia, are studied in the next chapters IV, V, and VI.

In **chapter IV** intragastric bacterial growth, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds (NOC) after the above mentioned three different regimens of acid inhibition were studied, compared to placebo. All three short-term acid inhibiting treatments resulted in a significant and similar increase of the bacterial flora in the gastric juice, mainly of Gram-positive bacteria. It became evident that intragastric bacterial overgrowth was mainly correlated to the hypochlorhydria present during the daytime period. Despite the significant increase in bacterial growth after the three acid inhibiting treatments no significant differences in nitrate, nitrite and NOC concentrations were found between the different short-term treatments and placebo. In all forms of treatment the event most closely correlated to the rise of intragastric NOC concentration was the nitrite concentration of the gastric juice, rather than the concentration of intragastric bacteria itself. Nitrite formation - either bacterial or chemical - seems to be the determining factor for the NOC formation. In this study the inverse correlation of 24-hour pH-values with the fasting intragastric NOC concentrations indicates that N-nitrosation of amines can occur at

all levels of intragastric acidity but has a preference for the acidic pH area in which this process is mainly biochemically and not bacterially induced.

In **chapter V** another possible side effect of acid inhibition, hypergastrinaemia, was studied under basal and meal-stimulated conditions, together with changes in serum pepsinogen A and C levels. In order of ranitidine 300 mg b.d., 20 mg omeprazole o.m., 40 mg omeprazole o.m., each of the treatments produced a significant increase of basal and meal-stimulated serum gastrin compared to the previous one and compared to placebo. Serum pepsinogen A and C levels were not increased after ranitidine compared to placebo, but higher after 20 mg omeprazole and 40 mg omeprazole compared with both placebo and ranitidine, and higher after 40 mg omeprazole than after 20 mg omeprazole. Positive correlations were found between serum gastrin and serum pepsinogen A and C levels, respectively. This study has for the first time shown that the increase of basal and meal-stimulated serum gastrin almost linearly follows the degree of pharmacological acid inhibition. Basal gastrin levels appeared only to be mildly or moderately elevated, whereas the integrated meal-induced gastrin levels on the highest dose of omeprazole reached levels almost four times as high as on placebo.

In **chapter VI** the relation between intragastric pH, basal and meal-stimulated serum gastrin, and plasma chromogranin A (CgA) levels, a marker of neuro-endocrine tumour growth, after short term gastric inhibition with the three different drug doses were studied, in order to see whether these forms of treatment would induce ECL cell hyperactivity. Basal CgA levels and delta CgA levels (the difference in basal CgA before and after treatment) are significantly higher on 20 mg omeprazole and 40 mg omeprazole than after placebo and 300 mg ranitidine b.d., respectively. Positive correlations were found between the integrated serum gastrin levels and the CgA and delta CgA levels, respectively, as well as between basal serum gastrin levels and CgA and delta CgA levels respectively. This study, involving healthy volunteers and short-term acid inhibition, is the first study to show a correlation between serum gastrin levels and plasma CgA levels, indicating that plasma CgA levels could be used as a non invasive marker for ECL-cell hyperfunction/hyperplasia.

In **chapter VII** *H.pylori* and non-*H.pylori* intragastric bacterial flora was studied in patients with intestinal and diffuse type of gastric adenocarcinoma. *H.pylori* was detected in 46.3% of 82 consecutive gastric cancer patients, non-*H.pylori* bacterial flora was found in 70.7% of the patients, with a similar prevalence and distribution in both intestinal and diffuse type carcinomas and irrespective of the tumour localisation. *H.pylori* only was found in 13.4%, non-*H.pylori* only in 36.6%, both types of flora in 34.1%, and in 15.9% no bacterial flora at all was detected using histological methods. The prevalence of *H.pylori* was higher in corpus than antrum

mucosa both of patients with intestinal and with diffuse type gastric cancer. *H.pylori* positive gastric cancer patients were significantly younger than patients without *H.pylori*.

Chapter VIII embodies the general discussion on the aetiopathogenesis of gastric cancer, integrating data from clinical and experimental studies presented in previous chapters. The final conclusion is, that besides *H.pylori*, overgrowth of non-*H.pylori* intragastric flora, intragastric nitrosamines, hypergastrinaemia, ECL-cell hyperplasia, and auto-immune phenomena must be considered in gastric carcinogenesis.

Chapter X

Samenvatting

Samenvatting

Dit proefschrift behandelt een aantal risico factoren, die van belang zijn in de pathogenese van maagkanker.

In **hoofdstuk I** wordt een overzicht gegeven van de recente literatuur over risico factoren in de pathogenese van maagkanker, met speciale aandacht voor atrofische gastritis, *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), andere niet-*H.pylori* bacteriën in de maag, en verhoogde gastrine spiegels (hypergastrinemie) met hyperplasie van de enterochromaffine-achtige (ECL) cellen.

In **hoofdstuk II** wordt de frequentie van met *H.pylori* geassocieerd peptisch ulcus lijden en van autoimmuun geassocieerde condities bij patiënten met maagkanker retrospectief vergeleken met patiënten met nierkanker. Voor die conditie die het sterkst geassocieerd is met een *H.pylori* infectie van de maag (ulcus duodeni), bestond er geen correlatie met maagkanker. Deze studie heeft aangetoond dat bij patiënten met maagkanker autoimmuun geassocieerde condities even vaak voorkomen als *H.pylori* geassocieerde condities.

In **hoofdstuk III** is de 24-uurs zuursecretie van de maag gemeten bij gezonde vrijwilligers in een direct vergelijk tussen placebo, 300 mg ranitidine twee maal daags, 20 mg omeprazole 's morgens en 40 mg omeprazole 's morgens, standaard therapieën bij zuurgerelateerde aandoeningen. Ranitidine, twee maal daags gegeven remt de maagzuursecretie het sterkst gedurende de nacht. Omeprazole remt de maagzuursecretie zowel overdag als 's nachts; echter de remming is het meest uitgesproken overdag. De mediane pH gedurende de nacht stijgt niet boven 5, noch met één maal daags 20 mg omeprazole, noch met één maal daags 40 mg omeprazole.

Mogelijke bijwerkingen van zuurremming, zoals bacteriële overgroei en hypergastrinemie werden bestudeerd in de hoofdstukken IV, V, en VI.

In **hoofdstuk IV** worden bacteriële overgroei, nitraat, nitriet, en N-nitroso verbindingen (NOC) in de maag bestudeerd, na bovengenoemde zuurremmende therapieën, en vergeleken met placebo. Kortdurende behandeling met alle drie de zuurremmende therapieën resulteerde in een significante en gelijke toename van de bacteriële flora in het maagsap, van met name Gram-positieve bacteriën. Het werd duidelijk dat bacteriële overgroei in de maag, met name gecorreleerd was met hypochloorhydrie overdag. Ondanks de significante toename van de bacteriële flora in de maag na de drie verschillende zuurremmende therapieën, werd er geen significant verschil gevonden in nitraat, nitriet en N-nitroso verbindingen tussen de verschillende kortdurende behandelingen en placebo. Bij alle vormen van zuurremmende therapie, was die factor die het sterkst gecorreleerd was met de toename van de NOC concentratie in het maagsap, de nitriet concentratie van het

maagsap, en niet de concentratie van de bacteriën zelf. De vorming van nitriet - bacterieel dan wel chemisch - lijkt de determinerende factor te zijn voor de NOC vorming. De in deze studie gevonden negatieve correlatie tussen 24-uurs pH waarden en NOC concentraties in de maag, geeft aan dat N-nitrosering van amines kan plaats vinden gedurende elke pH waarde in de maag, maar met een voorkeur voor het zure pH gebied, waarin dit proces hoofdzakelijk biochemisch en niet bacterieel wordt geïnduceerd.

In **hoofdstuk V** wordt een andere mogelijke bijwerking van zuurremming, hypergastrinemie, bestudeerd, zowel basaal als maaltijd gestimuleerd, tezamen met veranderingen van het serum pepsinogeen A en C. 300 mg ranitidine twee maal daags, 20 mg omeprazole 's morgens, 40 mg omeprazole 's morgens, in deze volgorde geven aanleiding tot een significante stijging van basale en maaltijd gestimuleerde serum gastrine spiegels in vergelijking met de voorafgaande behandeling en placebo. Serum pepsinogeen A en C concentraties waren niet gestegen na ranitidine in vergelijking met placebo, maar waren wel hoger na 20 mg omeprazole en 40 mg omeprazole in vergelijking met placebo en ranitidine, en waren hoger na 40 mg omeprazole in vergelijking met 20 mg omeprazole. Positieve correlaties werden gevonden tussen serum gastrine en serum pepsinogeen A en C waarden, respectievelijk. Deze studie heeft voor de eerste keer aangetoond, dat de toename van de basale en maaltijd gestimuleerde serum gastrine waarden, vrijwel lineair verloopt met de graad van farmacologische zuurremming. Basale serum gastrine waarden zijn slechts licht tot matig verhoogd, terwijl de geïntegreerde maaltijd gestimuleerde serum gastrine waarden na de hoogste dosis omeprazole waarden bereiken die vrijwel vier maal zo hoog zijn als na placebo.

In **hoofdstuk VI** wordt de relatie bestudeerd tussen de zuurgraad in de maag, basale en maaltijd gestimuleerde serum gastrine waarden, en plasma chromogranine A (CgA) waarden, een merker voor neuroendocriene tumor groei, na kortdurende zuurremming met de drie verschillende therapieën, om na te gaan of deze verschillende behandelingen in staat zijn ECL cel hyperactiviteit te induceren. Basale CgA waarden, en delta CgA waarden (het verschil in basale CgA waarden voor en na behandeling) zijn significant hoger na 20 mg omeprazole en 40 mg omeprazole dan na placebo en twee maal daags 300 mg ranitidine, respectievelijk. Positieve correlaties werden gevonden tussen de geïntegreerde serum gastrine waarden en de CgA en delta CgA waarden, respectievelijk, evenals tussen de basale serum gastrine waarden en de CgA en delta CgA waarden respectievelijk. Deze studie verricht bij gezonde vrijwilligers met kortdurende zuurremming, is de eerste studie, die een correlatie laat zien tussen serum gastrine waarden en plasma CgA waarden, inducerend dat plasma CgA waarden gebruikt kunnen worden als een niet-invasieve merker voor ECL cel hyperfunctie/hyperplasie.

In **hoofdstuk VII** werd de bacteriële maagflora, *H.pylori* en niet-*H.pylori*, bestudeerd bij patiënten met het intestinale en het diffuse type maagkanker. *H.pylori* werd gevonden bij 46,3% van de 82 patiënten met maagkanker die werden bestudeerd, niet-*H.pylori* bacteriële flora werd gevonden bij 70,7% van de patiënten, met een gelijke prevalentie en verdeling in beide types van maagkanker, intestinale en diffuse type. Alleen *H.pylori* werd gevonden in 13,4% van de gevallen, alleen niet-*H.pylori* in 36,6% van de gevallen, beide types bacteriën in 34,1% van de gevallen, en in 15,9% van de gevallen kon geen enkele bacteriële flora middels histologische methodes worden aangetoond. De prevalentie van *H.pylori* was hoger in de corpus dan in de antrum mucosa van zowel patiënten met het intestinale type maagkanker, als van patiënten met het diffuse type maagkanker. Maagkanker patiënten met *H.pylori* waren significant jonger, dan maagkanker patiënten zonder *H.pylori*.

Hoofdstuk VIII bevat de slotdiscussie en conclusies omtrent de pathogenese van maagkanker, waarbij de gegevens van de klinische en experimentele studies gepresenteerd in de voorgaande hoofdstukken worden geïntegreerd. De uiteindelijke conclusie is, dat naast *H.pylori*, andere factoren zoals niet-*H.pylori* bacteriële maagflora, nitrosamines in het maagsap, hypergastrinemie, ECL cel hyperplasie en autoimmuun fenomenen moeten worden betrokken in de carcinogenese van de maag.

