

Cáncer gástrico

Gastric Cancer (Stomach Cancer)

Joaquín Palmero Picazo,* Maria S. Tron Gómez,* Sonia Tovar Torres*

Resumen

El cáncer gástrico es uno de los tipos de cáncer más comunes en el ámbito mundial. Ocupa el quinto lugar de las neoplasias malignas. Existe un declive de la incidencia y mortalidad por el descubrimiento de factores de riesgo como presencia de *Helicobacter pylori* o asociaciones dietéticas, por ejemplo, consumo excesivo de sal, carne procesada, bebidas alcohólicas, entre otras. La mayoría de los pacientes cursan con una enfermedad inicial asintomática y muestran síntomas cuando se encuentran en estadios avanzados. En la actualidad, la media del diagnóstico, es alrededor de los 69 años de edad, el conocimiento de un adecuado diagnóstico y estadificación puede ser la diferencia entre una supervivencia de 66% a 5%. El método de tamizaje de elección es la endoscopia, mientras que el tratamiento ideal depende del tipo de cáncer que se esté abordando y su estadificación. Este puede variar entre resección, gastrectomía, quimioterapia, radioterapia o medicina paliativa. Se realizó una búsqueda en las bases de datos de Pubmed, Cochrane, EBSCO y Up to date, usando bibliografía en inglés del año 2012 en adelante. Se utilizaron los términos de búsqueda: *etiology, risk factors, stomach cancer, epidemiology, treatment*. Se encontró un total de 306 artículos. Los criterios de selección fueron: artículos originales, artículos de no más de seis años de antigüedad, y artículos actualizados en el tratamiento, epidemiología y estadificación, que tuvieran un aporte relevante a esta investigación. Tras someter estos textos a los criterios de selección, se obtuvieron 33 artículos.

*Estudiantes de la carrera de médico cirujano, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac

Palabras clave: Cáncer gástrico, diagnóstico, etiología, tratamiento.

Correspondencia:
Joaquín Palmero Picazo
joaquinpalmero1@gmail.com

Sugerencia de citación: Palmero Picazo J, Tron Gómez MS, Tovar Torres S. Cáncer gástrico Aten Fam. 2018;25(4):169-175. <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.14058871p.2018.4.67263>

Summary

Gastric cancer is one of the most common types of cancer in the world. It occupies the fifth place of malignant neoplasms. There is a decline in incidence and mortality due to the discovery of risk factors such as the presence of *Helicobacter pylori* or dietary associations, for example, excessive consumption of salt, processed meat, alcoholic beverages, among others. Most patients have an initial asymptomatic disease and show symptoms when they are in advanced stages. At present, the average diagnosis is about 69 years of age, the knowledge of adequate diagnosis and staging can be the difference between a survival of 66% to 5%. The screening method chosen is endoscopy, while the ideal treatment depends on the type of cancer and its staging. This may vary between resection, gastrectomy, chemotherapy, radiation therapy, or palliative medicine. A search in the databases of Pubmed, Cochrane, EBSCO and Up to date was made, using bibliography in English language from the year 2012 onwards. The searched terms used were: etiology, risk factors, stomach cancer, epidemiology, treatment. We found a total of 306 articles. The selection criteria were: original articles, articles of no more than six years old, and articles updated in the treatment, epidemiology and staging, which had a relevant contribution to this research. After submitting these texts to the selection criteria, 33 articles were obtained.

Keywords: gastric cancer, diagnosis, etiology, treatment

Introducción

El cáncer gástrico es la quinta neoplasia más común. Las regiones con mayor incidencia incluyen América Latina,

Asia del Este, áreas de Europa y Medio Este, aunque 60% de los casos lo tienen China, Japón y Corea.¹ Hay poblaciones más susceptibles, como las clases socioeconómicas bajas o los afroamericanos.²

La importancia del estudio del cáncer gástrico radica en el desarrollo de técnicas adecuadas diagnósticas, quirúrgicas, quimioterapias, entre otras, para disminuir la mortalidad si se reconoce a los pacientes en estadios tempranos o brindarles un tratamiento específico.

Hoy en día, los casos se reconocen en etapas avanzadas cuando presentan un pronóstico pobre y con opciones de tratamiento limitadas.³ Aunque en los últimos cien años se ha logrado disminuir la incidencia y mortalidad, esta sigue teniendo relevancia clínica.⁴

Los cánceres metastásicos tienen un pronóstico pobre, la media de supervivencia es menor a un año.⁵

El análisis del cáncer gástrico es complicado porque es una enfermedad multifactorial que incluye genética, diferentes agentes causales y alteraciones para su completo desarrollo.³ Últimamente se ha enfatizado la investigación en asociaciones con patrones dietéticos, genética (*FABP-5*, *XRCC1*) y otros factores de riesgo.^{4,6,7}

Epidemiología

El cáncer de estómago es el quinto cáncer más común, representa 6.8% de todos los tipos de cáncer registrados, según GLOBOCAN 2012.⁵ China, Japón y Corea presentan 60% de los casos.⁷ Es la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo, 8.8% del total. La tasa de letalidad es del 81.6% para países de bajo ingreso y 58.3% para países desarrollados. La supervivencia a cinco años depende de la región, por ejemplo 40-60% en Japón, 27% en Estados Unidos y 22% en Eu-

ropa. Se presenta con mayor frecuencia en hombres.^{8,9}

Etiología

El adenocarcinoma gástrico es multifactorial, con un origen genético, ambiental, aunque frecuentemente es esporádico o se asocia con infecciones con *H. pylori*. El desarrollo de células neoplásicas necesita un cambio en el epitelio.¹⁰ *H. pylori* se ha identificado como carcinógeno en 60-70% de los casos.¹¹ Es una bacteria Gram negativa, capaz de invadir la mucosa gástrica debido a la intervención de elementos citotóxicos como la toxina VacA, CagA y la proteína NapA.^{10,12}

Clasificación

La clasificación histológica de los tumores gástricos incluye:¹³

- Tumores epiteliales benignos:
 - Adenoma
- Tumores epiteliales malignos:
 - Adenocarcinoma papilar, tubular y mucinoso
 - Tumor carcinoide
 - Carcinoma endocrino, con estroma linfoide, de células escamosas e indiferenciado
- Tumores no epiteliales:
 - Tumor estromal gastrointestinal, de músculo liso y neurogénico
- Linfoma:
 - Linfoma de células β , MALT (asociado a mucosa de tejido linfático), folicular y células T
- Tumor metastásico
- Lesión tipo tumor:
 - Pólipo hiperplásico, de glándula fúndica y fibroide inflamatorio
 - Glándula submucosa heterotópica
- Poliposis gastrointestinal:
 - Síndrome Peutz-Jeghers
 - Poliposis familiar y juvenil
 - Enfermedad de Cowden

Fisiopatología

El cáncer gástrico es el más común en las poblaciones con alto riesgo. Se relaciona con la infección por *H. pylori*, que inicia en la infancia y tiene un periodo de hasta cuarenta años. En este tiempo se desarrolla una cascada de eventos que desemboca en la neoplasia. Las siguientes etapas conforman la cascada preneoplásica:

1. Gastritis atrófica: pérdida multifocal de glándulas gástricas
2. Metaplasia intestinal: aparición de glándulas con fenotipo intestinal, que reemplazan las originales y sus secreciones. Como consecuencia del cambio histológico hay hipoclorhidria, bajos niveles de pepsinógeno I y gastrina¹⁷
3. Displasia: celularidad con fenotipo neoplásico confinada en estructuras glandulares
4. Carcinoma invasor: crecimiento de masa con características malignas

La neoplasia se asocia al estrés oxidativo causado por la síntesis de óxido nítrico producida por las células inflamatorias en respuesta a la infección. El óxido nítrico tiene características mutágenas que alteran el ADN.¹⁴

La toxina VacA de la bacteria induce la muerte de las células epiteliales al interrumpir la integridad de la membrana, permite la entrada de carcinógenos y la invasión de la neoplasia por la ruptura de las uniones celulares.

De igual manera, la toxina CagA es liberada y es activada mediante fosforilación, se une a SHP-2 fosfatasa y se encarga de alterar la morfología de las células epiteliales y liberar IL-8, produciendo una respuesta inflamatoria.^{12, 13}

El tipo difuso es altamente metastásico y se caracteriza por una rápida progresión. Histológicamente, las células

invaden los tejidos circundantes y no solamente las glándulas.¹⁴

Factores de riesgo

Los factores de riesgo tanto para cáncer en cardias o fuera de este son:

- Edad. Entre 75-84 años y 1% de los casos ocurren entre los 20 y los 34 años de edad. La incidencia aumenta con los años
- Género masculino
- Fumador. Un metaanálisis demostró que se aumenta el riesgo en 60% para hombres fumadores y 20% en mujeres^{15,16}
- Historia familiar. Tener un familiar de primer grado con cáncer gástrico, o por síndromes hereditarios, como cáncer gástrico hereditario difuso, poliposis adenomatosa familiar o síndrome de Peutz-Jegher (autosómicos dominantes) aumenta el riesgo
- Sedentarismo. Hay una reducción de 21% de desarrollar cáncer gástrico, tanto en cardias como fuera de este, en personas activas^{16,17}
- Radiación. Se ha concluido que el riesgo de padecer cáncer gástrico aumenta en pacientes con Linfoma Hodgkin al ser tratados con radioterapia o con altas dosis de Procarbazona^{16,18}

Para cáncer en cardias, influyen factores de obesidad y enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Mientras que al cáncer fuera del cardias, factores de infección con *H. pylori*, alto consumo de sal y alimentos ahumados; y bajo consumo de frutas y verduras.¹⁶

Prevención

Existen cuatro áreas potenciales para la prevención:¹¹

- a. Erradicación de *H. pylori*
- b. Modificar el estilo de vida (control de obesidad, cesar tabaquismo)

c. Realizar endoscopia en pacientes con antecedente familiar de cáncer de estómago

d. Vigilancia de lesiones premalignas

e. Evitar el consumo de carnes procesadas

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer clasificó los agentes carcinógenos para asociar ciertos tipos de cáncer a agentes infecciosos.

Tamizaje

Se han propuesto métodos de imagen y laboratorio para un correcto seguimiento y diagnóstico, pero no hay algún método eficaz de tamizaje; de la endoscopia, los estudios muestran que podría detectar un solo caso de cáncer por cada 50 procedimientos, calculando el riesgo-beneficio se concluye que, si bien la endoscopia de esófago, estómago y duodeno (con biopsia) es el método estándar, para el diagnóstico de cáncer gástrico no se sugiere como método de tamizaje universal.¹⁹

Se debe tomar en cuenta la edad, epigastralgia, duración, hematemesis o melena, anemia, anorexia y disfagia antes de realizar una endoscopia.

Diagnóstico

Se puede hacer un *screening* poblacional o a personas con factores de riesgo para lograr un diagnóstico temprano, mediante la presencia de marcadores de atrofia gástrica (pepsinógenos séricos, grelina, anticuerpos séricos para *H. pylori*).

- Pepsinógeno I sérico: disminuye en atrofia gástrica. El tipo II se mantiene constante
- Grelina: Hormona secretada por la mucosa gástrica, disminuye en inflamación crónica, principalmente asociada a *H. pylori*
- Gastrina 17: hormona sintetizada por las células G. Aumenta cuando la atrofia se encuentra a nivel del cuerpo

y disminuyen o se mantiene, cuando es a nivel del antro^{16, 20}

También se puede hacer un análisis de mucosa gástrica, con foto fluorografía o endoscopia. Este es el método de elección para el diagnóstico de cáncer gástrico.¹⁶

Aunque son varios los tipos de cáncer de estómago, así como su localización anatómica, la frecuencia en su localización en general abarca: tercio superior de 30-31%, en el tercio medio de 14 a 30% y de 26 a 30% en el tercio inferior, todo el estómago en 10%. En México la forma distal representa en 66.5% y proximal en 33.5%.^{16, 21}

Estadificación

Esta va a estar dada por la información anatómica de la neoplasia misma, en cuanto su extensión y tamaño, su capacidad metastásica y con el número de ganglios regionales y distantes que estén afectados, siguiendo el modelo TNM.

El objetivo principal será estudiar la posibilidad de extirpar la neoplasia, por lo tanto la planeación de abordaje quirúrgico se basa en los siguientes métodos de imagen:

- Ultrasonido (USG) endoscópico: en la enfermedad regional posee una sensibilidad de 91% y especificidad de 84%, esto sumado a que la predicción de extirpación tiene una sensibilidad de 94% y una especificidad de 83%
- PET: no es tan útil ya que se ha demostrado una variabilidad en la captación de la F-Fluorodeoxiglucosa debido a que existen diferentes isoformas de transportadores de glucosa en la membrana celular del cáncer gástrico.²²

Para determinar el número de ganglios afectados se tiene la posibilidad de realizar los siguientes estudios:

- Ultrasonido abdominal: cuenta con sensibilidad y especificidad entre 12.2 a 80% y de 56.3 a 100%, respectivamente
- Tomografía axial computarizada (TAC) multicorte: posee una sensibilidad y especificidad de 62.5- 91.9% y de 50-87.9%
- Resonancia magnética nuclear (RMN): sensibilidad y especificidad de 54.6-85.3% y 50.0-100%
- Tomografía por emisión de positrones con fluorodexosiglucosa (PET FDG): sensibilidad y especificidad varían desde 33.3-64.6% y 85.7-97.0%
- PET/TC: con sensibilidad y especificidad de 54.7 y 92.2%

Aun utilizando una TAC y el USG endoscópico para poder descartar la presencia de ascitis, metástasis hepáticas, etc., los hallazgos quirúrgicos y de imagen pueden discrepar hasta en 40% de los casos. Por estas situaciones se entiende la participación de la laparoscopia como una herramienta más.

Otro método diagnóstico es la citología, la cual tiene un resultado positivo en 32%, se realiza mediante un lavado peritoneal o por laparoscopia.²³

Para el diagnóstico de carcinomatosis preoperatoriamente la TAC tiene una sensibilidad de 28% y el USG abdominal tiene una sensibilidad de 19% comparada con la laparoscopia que es de 85%. De cualquier forma, el abordaje diagnóstico microscópico es necesario para evaluar y dar un tratamiento adecuado.

El cáncer gástrico tiene cinco clasificaciones que deben hacerse en todos los pacientes: la clínica, la patológica, posterior a tratamiento, en retratamiento y la de la autopsia.

El pronóstico de un paciente dependerá en la etapa clínica en que se encuentre, dando una estimación de

supervivencia en las etapas clínicas IIIA, IIIB y IV a cinco años de 20, 8 y 7%, respectivamente.

Síntomas

Dependen de su tamaño, localización, crecimiento intra o extra gástrico, tendencia a la ulceración y a la hemorragia.

Los tumores de crecimiento intragástrico, cuando son pequeños y situados lejos de los esfínteres gastroesofágico y pilórico, son en su gran mayoría asintomáticos. En el caso de tumores de crecimiento intragástrico de volumen considerable situados en el cuerpo gástrico pueden presentarse molestias después de la ingestión de alimentos.

La hemorragia, principalmente de la arteria supraduodenal, constituye el elemento clínico de mayor importancia para el diagnóstico de los tumores benignos del estómago. A veces, estos tumores parenquimatosos de gran tamaño, pueden ser palpados en la región del epigastrio, pero esto es poco frecuente.²⁴

Tratamiento

El tratamiento de esta neoplasia es fundamentalmente quirúrgico, se realiza en modalidades tempranas, en México se reportó una incidencia de 2.3%.²⁴

Se debe de resear el tumor y tejidos circundantes afectados junto con la resección linfática. La gastrectomía subtotal está asociada con un mejor estado nutricional y mejor calidad de vida.

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad regional:

El tratamiento se basa en la estadificación de la neoplasia.

- Etapa 0, gastrectomía subtotal o total
- Etapa 1A, gastrectomía subtotal o total, junto con la extirpación de ganglios linfáticos cercanos
- Etapa 1B, de la misma forma que la

- etapa 1A, más quimioterapia o quimiorradiación, adyuvante de la cirugía
- Etapa 2, quimioterapia neo y adyuvante, gastrectomía subtotal o total
 - Etapa 3, quimioterapia neo y adyuvante, gastrectomía subtotal o total. Dependiendo del estado clínico puede ser quimioterapia o radioterapia como monoterapia
 - Etapa 4, gastrectomía subtotal, derivación gástrica, bloqueo estomacal, stent esofágico, quimioterapia y radioterapia, e incluso terapia dirigida inmunológica como el pembrolizumab. Fines paliativos^{10, 21, 24, 25}

La conducta establecida por la sociedad japonesa es realizar una linfadenectomía tipo D2. Si es posible, una gastrectomía con D1, porque se asocia con menos fugas de anastomosis, menores complicaciones, menor reintervención y estancia hospitalaria.²⁶

Resultados de la cirugía: la posibilidad de recurrencia en pacientes con resultado terapéutico fue R0 en cáncer avanzado es de 50%, en los primeros 24 meses, en el locorregional entre 23.7-54%.²⁴

Cirugía laparoscópica: tiene mejores resultados en etapas tempranas.

Cirugía multiorgánica: en neoplasias avanzadas T4 se reporta un buen resultado con tratamiento agresivo.

El tratamiento quirúrgico en el peritoneo busca aumentar la supervivencia y aumentar el pronóstico, tiene buen resultado en neoplasias de tipo locorregional y peritoneal.

Cirugía paliativa: tiene el objetivo de mejorar la calidad de vida y disminuir los síntomas. Los métodos abarcan: quitar un tumor sintomático (obstrucción, perforación, sangrado), disminuir la carga tumoral y reducción del volumen (disminuye las demandas metabólicas).

Esta intervención alivia la sintomatología hasta 8.3 meses promedio, con una morbimortalidad de 7%.²⁶

Quimioterapia y radioterapia: sumado al tratamiento quirúrgico, para obtener un periodo libre de enfermedad por mayor tiempo. Se disminuye el riesgo de recurrencia. Usar la quimioterapia y radioterapia adyuvante y quimioterapia perioperatoria son los dos métodos que han mostrado mejores resultados terapéuticos. La quimioterapia adyuvante logra un incremento en la supervivencia global.

Psicooncología: Tener una enfermedad puede tener un impacto emocional en los pacientes. El distrés se encuentra en 50% de los pacientes, es un factor de riesgo para presentar depresión, ansiedad o estrés postraumático. Un abordaje mediante orientación, psicoeducación, psicoterapia o farmacoterapia es fundamental para brindar una mejor calidad de vida al paciente.²⁷

Pronóstico

Los estudios demuestran una supervivencia a cinco años de 30.4%, todo depende del diagnóstico y estadificación correcta y oportuna. Un correcto diagnóstico y un estadio temprano muestra 66.9% de supervivencia, mientras que un estadio distante se asocia con 5%. Al ser una neoplasia agresiva, es sumamente importante darle seguimiento al paciente y un tratamiento intensivo adecuado.²⁸

Discusión

La epidemiología del cáncer gástrico no se encuentra bien definida, en varios artículos se consigna una diferente incidencia y mortalidad. El artículo escrito por Fock menciona que desde 2012 es la quinta neoplasia maligna en el mundo, y es la tercera causa de mortalidad por

cáncer. El artículo escrito por Peirce establece que es el cuarto tipo de cáncer más común y la segunda causa de mortalidad.

Los artículos, sin embargo, coinciden en que en los países asiáticos reside la mayoría de los casos de cáncer de estómago, y que Europa y América tienen una menor incidencia.

Ambos artículos mencionan que las clases socioeconómicas bajas y los países de pobre ingreso son más afectados y tienen una mayor tasa de letalidad.^{6, 10}

Se ha encontrado una asociación entre los casos de cáncer de estómago con antecedentes familiares de primer grado que presentaron el mismo tipo de cáncer.²⁹

Hoy en día, diversos estudios de laboratorio como medición de grelina, pepsinógeno I y gastrina 17 son un auxiliar para el diagnóstico oportuno, sencillo y mínimamente invasivo de esta enfermedad.³⁰ Dichos estudios se realizan en México, en cualquiera de los institutos nacionales, y en algunas instituciones privadas.

Las manifestaciones clínicas del cáncer gástrico no son específicas. Hay ciertos pacientes que cursan con una enfermedad asintomática y hay quienes pueden presentar dispepsia, dolor epigástrico, náusea, vómito, anorexia, entre otros.^{31, 32}

Los síntomas que pueden sugerir un cáncer invasivo son anemia o pérdida de peso, pero ocurren en muy pocos pacientes. La pérdida de peso está relacionada con un progreso fatal y se asocia con una supervivencia menor a 1.2 años. Otros síntomas de mal pronóstico son: disfagia o palpación de una tumoración abdominal. El valor pronóstico de vómito y sangrado intestinal o gástrico se ha estudiado pero no se ha demostrado su impacto significativo.^{32, 33}

Los síntomas inespecíficos hacen que el diagnóstico oportuno sea más complicado.

Es importante recabar las manifestaciones exactas ya que se correlacionan con la etapa del cáncer en el momento del diagnóstico y tienen poder pronóstico sobre la enfermedad.³³

La prevención es esencial para disminuir la incidencia en zonas en donde es común este tipo de cáncer. Fock menciona cuatro áreas para prevenir el cáncer gástrico: erradicar la población de *H. pylori*, eliminar factores de riesgo, detección oportuna y vigilancia de lesiones premalignas. Ciertos estudios mencionan que las lesiones premalignas son causadas por una pangastritis inducida por *H. pylori*, causan atrofia y metaplasia.⁹

Las guías japonesas 2014 del cáncer gástrico distinguen dos cirugías como tratamiento: curativa y no curativa. Las curativas son gastrectomía estándar, gastrectomía no estándar, cirugía modificada y extendida. En las cirugías no curativas están las paliativas, que tratan complicaciones comunes del cáncer, y las cirugías de reducción.²⁵ Corso y cols.²⁶ mencionan la cirugía paliativa en tumores irreseccables para mejorar la calidad de vida.

Las guías mencionadas hablan de quimioterapia adyuvante y cómo esta reduce la recurrencia de la neoplasia al controlar células malignas residuales. El inconveniente es que solo aplica en ciclos específicos y no maneja medicamentos que no se encuentren en fases de investigación.²⁵

Las guías mexicanas de diagnóstico y tratamiento solo tratan el adenocarcinoma en adultos, recomiendan la resección endoscópica de la mucosa. También indican que quimioterapia (fluoracilo, leucovorin) junto a la radioterapia (45

Gy) debe emplearse en pacientes en estadios T2 a T4 que ya recibieron tratamiento quirúrgico.

Para pacientes en etapas avanzadas se recomienda la triple combinación de epirrubicina/docetaxel + cisplatino + fluoracilo.

Es de suma importancia mencionar que México no cuenta con guías adecuadas para el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer de estómago. Solo existe la guía de práctica clínica del adenocarcinoma. Deberían desarrollarse nuevas guías que incluyan aquellos nuevos tratamientos para el mayor beneficio de los pacientes.

La Secretaría de Salud pondrá en marcha la implementación del Registro Nacional de Cáncer cuya iniciativa se fortaleció durante el año 2017, en el cual se recolectará la información de nuevos casos y aquellos en seguimiento para que se cuente con datos estadísticos actualizados pertenecientes al país.

Referencias

1. Morgan D. Early gastric cancer: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and staging. Uptodate [Internet]. [Citado 2018 Julio 24]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>
2. Long S, Xiao-Qin W, Su-Fang W, Shuai W, Min M, Yan Z, et al. Dietary Patterns and Stomach Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrition and Cancer*. 2013;65(8),1105-15.
3. Pierce L. Gastric cancer review. *J Carcinog*. 2014;13(1):13-14.
4. Zhao G, Wu M, Wang X, Du Z, Zhang G. Effect of fabp-5 gene silencing on the proliferation, apoptosis and invasion of human gastric sgc-7901 cancer cells. *Oncology Letters*. 2017;14(4):772-778.
5. Globocan. Prevalencia y mortalidad de cánceres por país y región [Internet]. [Citado 2018 julio 2012]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
6. Putthacachote N, Promthet S, Hurst C, Suwanrungruang K, Chopjitt P, Wiangnon S, et al. The XRCC 1 DNA repair gene modifies the environmental risk of stomach cancer: a hospital-based matched case-control study. *BMC cancer*. 2017;17(1):680.

7. Morgan D. Early gastric cancer: epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and staging. Uptodate [Internet]. [Citado 2018 Julio 24]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging>
8. Chan A, Wong B. Epidemiology of gastric cancer. Uptodate [Internet]. [Citado 2018 Junio 4]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-15826-6_2
9. Fock K. The epidemiology and prevention of gastric cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2014; 40(3):250-260.
10. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, et al. Epidemiology of gastric cancer. In *Gastric Cancer*. 2017; 15(12):1833-43.
11. Mansfield P. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. Uptodate [Internet]. [Citado 2018 Junio 4]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer>
12. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Journal of Surgical Oncology*. 2013;107(3):230-236.
13. Holscher AH, Monig SP. Clinical Classification Systems of Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction. [Internet]. [Citado 2018 Junio 11]. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-540-70579-6_2
14. Goldberg R. Pathology and molecular pathogenesis of gastric cancer. Uptodate [Internet]. [Citado 2018 Junio 11]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-molecular-pathogenesis-of-gastric-cancer>
15. National Cancer Institute. Tobacco. NIH [Internet]. [citado 2018 Junio 19]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2017/tobacco-global-economic-burden>
16. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2014;23(5):700-713.
17. Singh S, Varayil JE, Devanna S, Murad MH, Iyer PG. Physical activity is associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2014;7(1):12-22.
18. Morton LM, Dores GM, Curtis RE, Lynch CF, Stovall M, Hall P, et al. Stomach cancer risk after treatment for hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3369.
19. Lim J, Kim N, Lee H, Choe G, Jo S, Chon, et al. Correlation between endoscopic and histological diagnoses of gastric intestinal metaplasia. *Gut Liver*. 2013;7(1):41-50.
20. Choi KS, Jun JK, Suh M, Park B, Noh DK, et al. Effect of endoscopy screening on stage at gastric cancer diagnosis: results of the National Cancer Screening Programme in Korea. *Br. J. Cancer*. 2015;112(3):608-612.

21. Giroux V, Rustgi A. Metaplasia: Tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat. Rev. Cancer.* 2017;17(10):594-604.
22. Fuchs C, Tomasek J, Yong C, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2014;383(9911):31-39.
23. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156-169.
24. Kodera Y, Fujitani K, Fukushima N, Ito S, Muro K, Ohashi N, et al. Surgical resection of hepatic metastasis from gastric cancer: a review and new recommendation in the Japanese gastric cancer treatment guidelines. *Gastric Cancer.* 2014;17(2):206-212.
25. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010. *Gastric Cancer.* 2011;14(2):113-123.
26. Corso G, Carvalho J, Marrelli D, Vindigni C, Carvalho B, Seruca R, et al. Somatic mutations and deletions of the E-cadherin gene predict poor survival of patients with gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):868-875.
27. Qiu M, Cai M, Zhang D, Wang Z, Wang D, Li Y, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China. *Journal of Translational Medicine.* 2013;11(1):58.
28. Sakitani K, Hirat, Y, Watab, H, Yamada A, Sugimoto T, Yamaji Y, et al. Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2011;26(10):1570-75.
29. Choi Y, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med.* 2016;31(6):1042-53.
30. Le Roux CW, Ghatei MA, Gibbs JSR, Bloom SR. The putative satiety hormone PYY is raised in cardiac cachexia associated with primary pulmonary hypertension. *Heart.* 2005;91(2):241-242.
31. Shichijo S, Hirata Y, Sakitani K, Yamamoto S, Serizawa T, Niikura R, et al. Distribution of intestinal metaplasia as a predictor of gastric cancer development. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2015;30(8):1260-64.
32. Massarrat S, Haj-Sheykholeslami A. Increased Serum Pepsinogen II Level as a Marker of Pangastritis and Corpus-Predominant Gastritis in Gastric Cancer Prevention. *Archives of Iranian Medicine.* 2016;19(2):137.
33. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, Prenen H. Gastric Cancer. *Lancet.* 2016;388(10060):2654-64.

