

# *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico: relación entre el subtipo histológico y la localización del tumor

A. Seoane<sup>a</sup>, X. Bessa<sup>a</sup>, B. Balleste<sup>a</sup>, E. O'Callaghan<sup>a</sup>, A. Panadès<sup>a</sup>, F. Alameda<sup>b</sup>, S. Navarro<sup>c</sup>, M. Gallén<sup>d</sup>, M. Andreu<sup>a</sup> y F. Bory<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Sección de Gastroenterología. Hospital del Mar. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona.

<sup>c</sup>Servicio de Cirugía General. Hospital del Mar. Barcelona.

<sup>d</sup>Servicio de Oncología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La infección por *Helicobacter pylori* (HP) se ha implicado en la patogenia del adenocarcinoma gástrico. Se han publicado resultados contradictorios respecto a la infección por HP y su relación tanto con el subtipo histológico como con la localización del tumor; hay pocos datos al respecto en nuestro medio. El objetivo del estudio ha sido la evaluación de estos aspectos en nuestra serie de pacientes con adenocarcinoma gástrico.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Evaluación retrospectiva de todos los pacientes diagnosticados de neoplasia gástrica en el Hospital del Mar de Barcelona en el período comprendido entre 1995 y 2001. El subtipo histológico se ha establecido basándonos en la clasificación de Lauren. Las muestras de tejido se obtuvieron a partir de la pieza de resección o de las biopsias realizadas con endoscopia. La infección por HP se determinó histológicamente mediante tinciones con hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y Giemsa.

**RESULTADOS:** En el período del estudio se diagnosticaron 304 neoplasias gástricas: 275 (90,4%) adenocarcinomas, 22 (7,2%) linfomas, 3 (1,0%) leiomiomas, 2 (0,7%) tumores del estroma gastrointestinal (GIST) degenerados y 2 (0,7%) sarcomas de Kaposi. En relación con los pacientes con adenocarcinoma, la edad media en el momento del diagnóstico fue de 69 años y el sexo predominante varón (62%). En antro se localizó el 48,1% de las neoplasias; en cuerpo, el 23,7%, y en el fundus, el 19,1% (el 13,6% en el período 1994-1997 y el 25,4% en el período 1998-2001;  $p = 0,018$ ). Se ha observado un patrón intestinal en el 56% de los casos, difuso en el 28% e indeterminado en el 16%. En el 69% de los casos se confirmó la infección por HP (el 68% en el subtipo intestinal, el 69% en el difuso y el 69% en el indeterminado;

$p = 0,84$ ), y de manera significativa en la mayoría de los adenocarcinomas distales respecto a los proximales (el 73,6 frente al 48,6%;  $p < 0,05$ ).

**CONCLUSIONES:** No se han observado diferencias entre el tipo histológico de adenocarcinoma y la infección por HP. En los últimos años se ha constatado un incremento en los adenocarcinomas de localización fúndica; en estos tumores hay una menor asociación con la infección por HP.

## HELICOBACTER PYLORI AND GASTRIC CANCER: RELATIONSHIP WITH HISTOLOGICAL SUBTYPE AND TUMOR LOCATION

**INTRODUCTION:** *Helicobacter pylori* (HP) has been implicated in the pathogenesis of gastric adenocarcinoma. Published data on HP infection and its association with both histological subtype and tumor localization are contradictory and few data are available on this topic in Spain. The aim of the present study was to evaluate the association of HP infection with histological subtype and tumor localization in a series of patients with gastric adenocarcinoma.

**MATERIAL AND METHOD:** We retrospectively reviewed all the patients diagnosed with gastric neoplasms in Hospital del Mar in Barcelona between 1995 and 2001. The histological subtype was established using Lauren's classification. Tissue samples were obtained from the surgical specimen or from endoscopic biopsies. HP infection was histologically determined through hematoxylin-eosin, Masson's trichromic, and Giemsa staining.

**RESULTS:** During the study period, 304 gastric neoplasms, 275 (90.4%) adenocarcinomas, 22 (7.2%) lymphomas, 3 (1.0%) leiomyosarcomas, 2 (0.7%) degenerated gastrointestinal stromal tumors (GIST) and 2 (0.7%) Kaposi's sarcomas were diagnosed. In patients with adenocarcinoma, the mean age at diagnosis was 69 years and most patients were male (62%). A total of 48.1% of the neoplasms were located in the gastric antrum, 23.7% in the body and 19.1% in the fundus (13.6% in the period 1994-1997 and 25.4% in the period 1998-2001,  $p = 0.018$ ). Intestinal-type gastric carcinoma was observed in 56% of the patients, diffuse-type in 28%

Financiado por una beca del Instituto Carlos III C03/02.

Correspondencia: Dr. A. Seoane Urgorri.  
Servicio de Digestivo. Hospital del Mar.  
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: 92847@imas.imim.es

Recibido el 8-7-2004; aceptado para su publicación el 6-10-2004.

and indeterminate-type in 16%. HP infection was confirmed in 69% of the patients (68% in intestinal subtype, 69% in diffuse subtype, and 69% in indeterminate subtype,  $p = 0.84$ ), and was significantly associated with distal adenocarcinomas vs. proximal adenocarcinomas (73.6% vs 48.6%,  $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONS:** No differences were observed between the histological type of adenocarcinoma and HP infection. In the last few years, the incidence of fundic adenocarcinomas has increased. These tumors show a lower association with HP infection.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de la disminución en los últimos años de las tasas de incidencia de cáncer gástrico en los países occidentales<sup>1</sup> (sobre todo a expensas del adenocarcinoma distal de tipo intestinal), éste continúa siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo. En España la incidencia se mantiene en 10-30 casos por 100.000 habitantes y año<sup>2</sup>. El adenocarcinoma representa aproximadamente el 90% de los tumores gástricos.

La etiopatogenia del cáncer gástrico es multifactorial (susceptibilidad genética, enfermedades predisponentes y factores ambientales), pero el reconocimiento de *Helicobacter pylori* (HP) como carcinógeno de primer orden ha supuesto una revolución en el estudio de la etiopatogenia del cáncer gástrico<sup>3</sup>.

A pesar de ello, todavía quedan incógnitas por despejar en la asociación de la infección por HP y los diferentes subtipos histológicos de cáncer gástrico, así como en relación con su localización. En la literatura médica anglosajona existen estudios contradictorios<sup>4-8</sup> respecto de las diferencias de asociación entre la infección por HP y aspectos como el tipo histológico (intestinal o difuso) y la localización del tumor. En España, si bien es conocido que la prevalencia de la infección por HP es alta, y que varía al igual que la prevalencia del cáncer gástrico en función del área geográfica<sup>9</sup>, son pocos los datos de los que se dispone en cuanto a la relación entre la infección por HP y las distintas características clínicas y anatómicas del cáncer gástrico.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio ha sido describir en nuestro medio las características clínicas del cáncer gástrico y estudiar la prevalencia de la infección por HP en pacientes con adenocarcinoma gástrico, valorando su relación con el subtipo histológico y la localización del tumor.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Diseño del estudio y selección de pacientes

Análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de neoplasia gástrica en nuestro centro en el período comprendido entre los años 1995 y 2001. Se han incluido en el estudio sólo a los pacientes con histología confirmada para cáncer gástrico. Se han valorado las principales características clínicas (sexo, edad, estadio tumoral y localización proximal o distal del tumor dentro de la cavidad gástrica), endoscópicas (clasificación de Borrmann, I: polipoidea, II: ulcerada con bordes sobrelevados, III: ulcerada-infiltrante y IV: infiltrante difusa), e histológicas.

**TABLA I. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio<sup>a</sup>**

Edad (años)	274 (69 [19-82])
Sexo (varón/mujer)	275 (62%/38%)
Localización	
Fundus	50 (19,1%)
Cuerpo	62 (23,7%)
Antro	126 (48%)
Extensa	12 (4,6%)
Boca anastomótica	12 (4,6%)
Clasificación Lauren	
Intestinal	146 (56%)
Difuso	72 (28%)
Indeterminado	40 (16%)
Clasificación Borrmann	
Ulcerado	186 (69%)
Polipoide	41 (15%)
Plano	5 (2%)
Linitis	36 (14%)
Estadio tumoral	
IA/IB	22/36 (11%/19%)
II	42 (22%)
IIIA/IIIB	37/24 (19%/12%)
IV	32 (17%)

<sup>a</sup>Datos en relación con el número de pacientes en los que ha sido posible evaluar la variable.

## Valoración histológica e identificación de *Helicobacter pylori*

El subtipo histológico en el adenocarcinoma gástrico se ha establecido basándose en la clasificación de Lauren (intestinal, difuso e indeterminado). La infección por HP se ha determinado histológicamente mediante tinciones habituales (hematoxilina-eosina, tricrómico de Masson y Giemsa). Tanto las muestras para estudio histológico como para la determinación de la infección por HP se han realizado en muestras de tejido tumoral obtenidas por endoscopia y en la pieza quirúrgica. Todas las muestras histológicas se han revisado por un único y experimentado patólogo (FA).

## Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon mediante la prueba de la t de Student. Las variables cualitativas se han comparado mediante la prueba de la  $\chi^2$ , aplicando la corrección de Yates cuando fue necesario. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. Todos los cálculos se efectuaron empleando el paquete estadístico SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL).

## RESULTADOS

Durante el período del estudio se identificaron en nuestro registro un total de 304 pacientes con neoplasia gástrica, documentados histológicamente. De los 304 pacientes con cáncer gástrico, 275 (90,4%) presentaban un adenocarcinoma, a los cuales están referidos el resto de los resultados de este estudio. El resto de los tumores fueron: linfomas, 22 (7,2%); leiomiomas, 3 (1,0%); tumores del estroma gastrointestinal (GIST) degenerados, 2 (0,7%), y sarcomas de Kaposi, 2 (0,7%).

La edad media de los pacientes fue de 69 años (rango, 19-92). Del total de pacientes, 171 (62%) eran varones y 104 (38%) mujeres. El estadio tumoral más frecuente en el momento del diagnóstico fue el IIIA/IIIB (19%/12%) y la presentación endoscópica predominante fue el tipo II según la clasificación de Borrmann (58,2%). La localización distal fue la más frecuente; el 48,1% de las lesiones estaban situadas en antro; el 23,7%, en el cuerpo; el

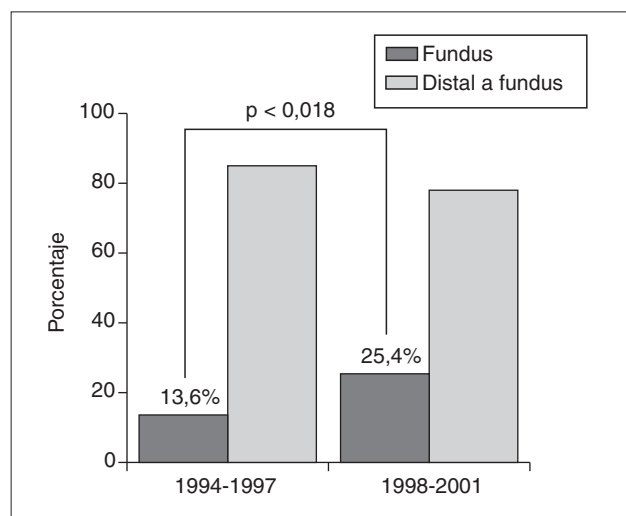


Fig. 1. Localización del adenocarcinoma en relación con el año del diagnóstico.

TABLA II. Características clínicas de los pacientes con adenocarcinoma en relación con el subtipo histológico<sup>a</sup>

Variable	Subtipo intestinal	Subtipo difuso	Subtipo indeterminado	P
Sexo				
Varón	92 (63%)	44 (61%)	26 (65%)	0,92
Mujer	54 (37%)	28 (39%)	14 (35%)	
Edad				
< 50 años	5 (3%)	10 (14%)	2 (5%)	0,001
50-70 años	48 (33%)	35 (49%)	18 (45%)	
> 70 años	92 (64%)	27 (37%)	20 (50%)	
Alcohol				
Sí	23 (17%)	22 (31%)	13 (33%)	0,21
No	115 (83%)	50 (69%)	26 (67%)	
Fumador				
Sí	62 (45%)	29 (40%)	15 (39%)	0,69
No	76 (55%)	43 (60%)	24 (61%)	
TNM				
I + II	69 (63%)	19 (36%)	9 (36%)	0,001
III-IV	41 (37%)	34 (64%)	16 (64%)	
Clasificación Borrmann				
Ulcerado	109 (75%)	35 (50%)	33 (85%)	0,005
Masa	29 (20%)	15 (7%)	4 (10%)	
Plano	3 (2%)	1 (1%)	0 (0%)	
Linitis	4 (3%)	29 (42%)	2 (5%)	
<i>Helicobacter pylori</i> +	84 (68%)	43 (69%)	20 (69%)	0,84
<i>Helicobacter pylori</i> -	40 (32%)	19 (31%)	9 (31%)	
Localización				
Cardias-cuerpo	66 (47%)	20 (35%)	19 (49%)	0,22
Antro	74 (53%)	38 (65%)	20 (51%)	

TNM: tumor, node, metástasis. <sup>a</sup>Datos en relación con el número de pacientes en los que ha sido posible evaluar la variable.

19,1%, en el fundus; el 4,6%, en la boca anastomótica de los pacientes gastrectomizados por una enfermedad benigna, y el 4,6% presentó una distribución difusa en todo el órgano (tabla I).

Al dicotomizar el tiempo de estudio en 2 períodos (1994-1997 y 1998-2001) se observó en los últimos años un incremento en el porcentaje de tumores fúndicos (el 13,6 frente al 25,4% [ $p < 0,018$ ] durante el período 1994-1997 y 1998-2001, respectivamente) (fig. 1).

Del total de adenocarcinomas, en 259 (94%) fue posible valorar la clasificación de Lauren: 146 (56%) presentaron un patrón intestinal; 72 (28%), difuso, y 40 (16%), inde-

TABLA III. Características clínicas de los pacientes con adenocarcinoma en relación con la presencia de *Helicobacter pylori*<sup>a</sup>

Variable	<i>Helicobacter pylori</i> +	<i>Helicobacter pylori</i> -	P
Sexo			
Varón	95 (60%)	47 (69%)	0,23
Mujer	63 (40%)	21 (31%)	
Edad			
< 50 años	12 (8%)	4 (6%)	0,85
50-70 años	60 (38%)	28 (41%)	
> 70 años	85 (54%)	36 (53%)	
Alcohol			
Sí	30 (20%)	16 (25%)	0,47
No	122 (80%)	49 (75%)	
Fumador			
Sí	61 (40%)	31 (48%)	0,36
No	91 (60%)	34 (52%)	
TNM			
I + II	71 (59%)	25 (49%)	0,24
III-IV	49 (41%)	26 (51%)	
Clasificación Borrmann			
Ulcerado	112 (71%)	42 (63%)	0,49
Masa	22 (14%)	14 (21%)	
Plano	4 (3%)	1 (1%)	
Linitis	19 (12%)	10 (15%)	
Clasificación Lauren			
Intestinal	84 (57%)	40 (59%)	0,84
Difuso	43 (29%)	19 (28%)	
Indeterminado	20 (14%)	9 (13%)	
Localización			
Cardias-cuerpo	57 (39%)	34 (54%)	0,05
Antro	89 (61%)	29 (46%)	

TNM: tumor, node, metástasis. <sup>a</sup>Datos en relación con el número de pacientes en los que ha sido posible evaluar la variable.

terminado. No se encontraron diferencias significativas entre el subtipo histológico y el sexo, los hábitos tóxicos o la localización del tumor (proximal/distal), pero sí entre el tipo histológico y la edad: predominó el tipo difuso en el grupo de pacientes menores de 50 años y el tipo intestinal en los grupos de pacientes de 50 a 70 años y de más de 70 años (tabla II).

Se constató infección por HP en el 70% de los adenocarcinomas, sin diferencias en relación con el sexo. Respecto a los grupos de edad, no existieron diferencias en relación con la presencia de la infección, con un 75% de infectados en menores de 50 años, un 68% en pacientes de 50-70 años y un 70% en pacientes mayores de 70 años, respectivamente (tabla III).

Al estudiar la relación entre la infección por HP y el tipo histológico no se observaron diferencias significativas: estaban infectados el 68% de los pacientes con adenocarcinoma tipo intestinal y el 70% de los pacientes con adenocarcinoma tipo difuso ( $p = 0,84$ ).

Por último, se ha observado una mayor prevalencia de la infección por HP en los adenocarcinomas de localización distal frente a los de localización fúndica (el 73,6 frente al 48,6%;  $p < 0,05$ ) (fig. 2).

## DISCUSIÓN

Se considera que el desarrollo del cáncer gástrico tiene un origen multifactorial; tienen importancia los factores endógenos (la susceptibilidad genética y las enfermedades predisponentes, como pólipos gástricos, enfermedad de

Ménétrier o anemia perniciosa) y ambientales. Clásicamente se le ha dado gran importancia, entre los factores ambientales, a ciertos hábitos alimentarios, como una dieta rica en sal, la ingesta de sustancias nitrogenadas y una dieta pobre en vegetales y frutas frescas. Aunque el papel de estos hábitos sigue siendo apoyado por las evidencias científicas, la asignación de HP como carcinógeno de primer orden ha supuesto una revolución en el estudio de la etiopatogenia del cáncer gástrico<sup>3</sup>.

En un primer nivel de asociación se ha observado que la prevalencia de la infección por HP es mayor en las regiones en donde el riesgo para adenocarcinoma gástrico es mayor<sup>10</sup>. Estudios histológicos han observado que HP se encuentra en un porcentaje significativamente mayor en las biopsias obtenidas en el momento del diagnóstico de la neoplasia que en los sujetos controles<sup>7</sup>, y estudios serológicos prospectivos han demostrado que la presencia de HP es un factor de riesgo para desarrollar adenocarcinoma gástrico, dado que confirman la existencia de infección por HP previamente a la aparición del cáncer<sup>11</sup>. Sin embargo, todavía quedan pendientes por despejar varias incógnitas respecto a esta asociación, especialmente porque a pesar de tratarse de una infección muy prevalente, sólo un pequeño porcentaje de pacientes desarrolla cáncer gástrico.

La infección por HP es frecuente en pacientes con cáncer gástrico, pero su prevalencia varía notablemente según los diferentes estudios<sup>4,12,13</sup>. Si nos atenemos a la frecuencia de la infección con relación al subtipo histológico de Lauren, ésta variabilidad se mantiene, y aunque en general los estudios muestran una prevalencia inferior de la infección en el tipo difuso que en el tipo intestinal, esta diferencia es más clara en los estudios basados en la detección histológica de HP<sup>6,7,14</sup> respecto de los estudios serológicos<sup>4,5,15,16</sup>. En nuestro estudio, realizado sobre la base de una detección histológica de la infección, no observamos diferencias entre los diferentes subtipos histológicos de adenocarcinoma, aunque sí observamos, en contra de lo habitualmente descrito, una mayor prevalencia de la infección en los pacientes que desarrollan cáncer de tipo difuso. Estos hallazgos nos permiten pensar que la infección por HP podría no actuar de manera diferenciada para cada uno de los subtipos histológicos de cáncer gástrico, si bien estas conclusiones hay que interpretarlas con cautela dado que al realizar la determinación de la infección por HP en muestras de tejido tumoral, no se puede descartar un infradiagnóstico de dicha infección en ambos tipos histológicos.

Está demostrado que en los países desarrollados la prevalencia de la infección por HP aumenta con la edad en la población general hasta estabilizarse en la sexta década de la vida<sup>17</sup>, y sin embargo, está descrito que la prevalencia de la infección por HP disminuye con la edad en los pacientes diagnosticados de cáncer gástrico<sup>15</sup>; esta disminución es probablemente la consecuencia de cambios que aparecen tras un largo tiempo del inicio de la infección, como pueden ser la metaplasia intestinal y la aclorhidria, condiciones precancerígenas que provocan un medio desfavorable para la colonización de HP. En nuestra serie,

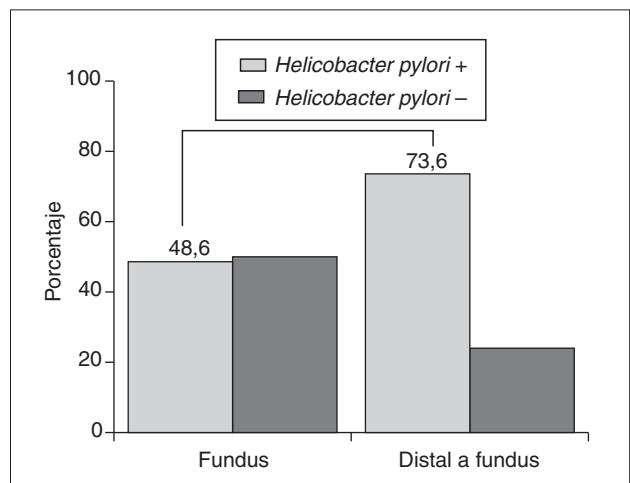


Fig. 2. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en relación con la localización del adenocarcinoma.

sin embargo, no hemos objetivado una menor prevalencia de la infección en relación con el aumento de la edad, tanto globalmente como separando la población en función del subtipo histológico.

Algunos estudios previos<sup>15,16</sup> sugieren que la asociación de la infección por HP es menor en los cánceres que se desarrollan en la parte proximal de la cavidad gástrica; este dato es un argumento a favor del papel cancerígeno del HP en los tumores distales. Por otro lado, se ha descrito una tendencia en los últimos años al aumento en la proporción de tumores fúndicos respecto a los tumores distales<sup>18-20</sup>. Los resultados de nuestro estudio describen una localización mayoritariamente distal del adenocarcinoma. No obstante, al considerar 2 períodos, se observa en los últimos años un incremento significativo en la localización fúndica del adenocarcinoma gástrico, datos similares a los de los estudios en otros países. Igualmente se objetiva una diferencia significativa en la prevalencia de la infección por HP a favor de los tumores distales, y ésta es similar en los diferentes períodos del estudio.

En conclusión, existe una alta prevalencia de la infección por HP en los pacientes con cáncer gástrico. La ausencia en nuestro medio de diferencias en la asociación de la infección por HP y los distintos subtipos de cáncer gástrico, con las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, nos permite pensar que HP puede desempeñar un papel primordial en el desarrollo de ambos tipos de cáncer. En los últimos años hemos constatado un incremento en los adenocarcinomas de localización fúndica, si bien en estos tumores de localización proximal el papel de la infección por HP parece menos evidente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol*. 2003;56:1-9.
2. Arenas JJ, Montalvo I, Tejada A. Carcinoma gástrico y otros tumores malignos del estómago. *Gastroenterología y Hepatología*, cap. 23. 3.ª ed. Madrid: Ediciones Harcourt; 2002.
3. International Agency for Research on Cancer. Monograph 61. Lyon: IARC; 1994.



4. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Pérez-Pérez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. N Engl J Med. 1991;325:1132-6.
5. Parsonet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelmann JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med. 1991;325:1127-31.
6. Buruk F, Berberoglu U, Pak I, Aksaz E, Celen O. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. Br J Surg. 1993;80:378-9.
7. Loffeld RJLF, Willems I, Flendrig JA, Arends JW. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Histopathology. 1990;17:537-41.
8. Parsonet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. J Natl Cancer Inst. 1991;83:640-3.
9. Pajares JM. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Spain. Hepatogastroenterology. 2001;48:1556-9.
10. Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin Y, Zavala D, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. Cancer. 1990;66:2569-74.
11. Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Lancet. 1993;341:1359-62.
12. Correa P, Ruiz B. *Campylobacter pylori* and gastric cancer. En: Rathbone BJ, Heatley RV, editors. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. London: Blackwell Scientific Publications; 1989. p. 139-45.
13. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med. 2001;345:784-9.
14. Forman D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther. 1995;9 Supl 2:71-6.
15. Hanson LE, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. Gastroenterology. 1995;109:885-8.
16. Martín-de-Argila C, Boixeda D, Redondo C, Álvarez I, Gisbert JP, García Plaza A, et al. Relation between histologic subtypes and location of gastric cancer and *Helicobacter pylori*. Scand J Gastroenterol. 1997;32:303-7.
17. Taylor DN, Blaser MJ. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infections. Epidemiol Rev. 1991;13:42-59.
18. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN. Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location. Am J Gastroenterol. 1992;87:572-9.
19. Popiela T, Kulig J, Kolodziejczyk P, Sierzega M. Changing patterns of gastric carcinoma over the past two decades in a single institution: clinicopathological findings in 1557 patients. Scand J Gastroenterol. 2002;37:561-7.
20. Borch K, Jonsson B, Tarpila E, Franzen T, Berglund J, Kullman E, et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. Br J Surg. 2000;87:618-26.