

# Cáncer gástrico

ETIOPATOGENIA *pág. 149* TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO *pág. 155* RADIOQUIMIOTERAPIA *pág. 159*

## Puntos clave

A pesar de que su incidencia está disminuyendo, el cáncer gástrico (CG) representa un serio problema de salud. En España su incidencia es intermedia, con predominio del sexo masculino y diferencias geográficas marcadas debidas a factores ambientales.

El factor de riesgo más relevante para el CG, por delante de la dieta, es la infección por *Helicobacter pylori*, pero sólo una pequeña proporción de individuos infectados lo sufrirán. El tabaco es un factor de riesgo importante. En un 1-3% de los casos, el CG puede deberse a una mayor susceptibilidad genética hereditaria.

El pilar básico de la prevención es la supresión de los factores de riesgo, en especial eliminar la infección por *H. pylori*. En las poblaciones con riesgo elevado, se complementará con la identificación endoscópica e histológica de las lesiones preneoplásicas.

En nuestro medio, el objetivo de los programas de prevención son las personas con antecedentes familiares de CG o lesiones preneoplásicas y los pacientes previamente diagnosticados de CG, en especial los casos de cáncer precoz.

## Prevención

FEDERICO SOPEÑA BIARGE<sup>a</sup> Y MARÍA ASUNCIÓN GARCÍA GONZÁLEZ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

<sup>b</sup>Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Ciber de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Zaragoza. España

Aunque en los últimos 50 años la incidencia y la prevalencia del cáncer gástrico (entendiendo como tal el adenocarcinoma gástrico) han descendido considerablemente en los países desarrollados, sigue siendo la segunda causa de muerte oncológica en el mundo, con una supervivencia a los 5 años inferior al 20% en los pacientes diagnosticados por sus manifestaciones clínicas<sup>1</sup>. Por supuesto, en una sinopsis tan escueta no se refleja la complejidad de un tipo de enfermedad que muestra una enorme variabilidad geográfica entre países y regiones, y una importante heterogeneidad patológica que resulta de la interacción diversa de múltiples causas genéticas y ambientales. En España la incidencia es intermedia, con una incidencia anual ajustada de 14/100.000 en varones y 6,5/100.000 en mujeres, aunque también con una importante variabilidad geográfica, con regiones que hasta hace no mucho tiempo se podían calificar de alta incidencia (por ejemplo, algunas comarcas de Soria o Burgos) frente a otras con una incidencia muy baja (especialmente en la costa levantina)<sup>2</sup>.

Un planteamiento adecuado de estrategias de prevención exige conocer adecuadamente la historia natural de la enfermedad. Para el adenocarcinoma gástrico considerado globalmente se acepta el modelo de Correa en el que se reconoce la interacción de una serie de factores causales ambientales que pueden actuar en diversas fases que van desde la inflamación más superficial de la mucosa hasta el adenocarcinoma<sup>3</sup>. Dado que este modelo sería especialmente aplicable al adenocarcinoma más común y que explica la mayor parte de la variabilidad en la población mundial (el tipo intestinal de Lauren), nos serviría para el diseño de las estrategias con mayor impacto poblacional. Sin embargo, no sería aplicable en todas las poblaciones y en todos los casos, puesto que en el tipo difuso de Lauren la influencia genética es mucho mayor, y porque hay algunos casos (los asociados al

síndrome de Lynch o los relacionados con mutaciones de la E-cadherina) en los que las estrategias generales serían inefectivas<sup>4</sup>. No obstante, el modelo de Correa se funda en trabajos epidemiológicos muy detallados que señalan firmemente que determinadas características de la dieta, la infección por *Helicobacter pylori* y el tabaquismo son los factores ambientales más claramente relacionados con la oncogénesis gástrica<sup>5</sup> (tabla 1).

## Prevención primaria del cáncer gástrico

El objetivo de un programa eficaz de prevención en la población sana debería ser la disminución de la morbilidad y la mortalidad actuando sobre los factores de riesgo y los factores protectores. De este modo, la prevención del cáncer gástrico debería incluir: conservación de un buen estado nutricional, abandono del tabaquismo, erradicación de los agentes infecciosos, control del riesgo ocupacional y estimación del riesgo genético.

### Dieta

Las características de la dieta asociada al cáncer gástrico son: un alto contenido en sal, ahumados y/o nitrosos, y un bajo contenido en verduras y frutas<sup>6</sup>. Curiosamente, la generalización de la refrigeración como método de conservación se asocia a un descenso de la incidencia de cáncer gástrico, aunque se desconoce si es por una menor utilización de nitrosos como conservantes o por algún otro efecto de la refrigeración (por ejemplo, modificación del tipo de bacterias que llegan al estómago). Se estima que la sal promueve la inflamación local, los nitrosos pueden ser precursores de agentes carcinogénicos directos (como las nitrosaminas) en determinadas condiciones químicas del medio

## Lectura rápida



La infección por *H. pylori* es el factor causal necesario, pero no suficiente para el desarrollo del cáncer gástrico.

El consumo muy elevado de sal se asocia fuertemente con el cáncer gástrico.

Las frutas frescas y los vegetales son factores protectores, pero la utilización de vitaminas y de otros suplementos dietéticos no previene la aparición del cáncer gástrico.

La interacción entre el huésped y la infección por *H. pylori* determina la aparición de distintos patrones de gastritis y diferencias en la secreción ácida gástrica que determinan la evolución de la enfermedad.

y, por el contrario, la presencia de antioxidantes (vitamina C, carotenos, polifenoles) dificultan o retrasan el proceso de carcinogénesis. Existe un importante cúmulo de datos experimentales, epidemiológicos y clínicos que apoyan esta línea de razonamiento. Es bastante probable, de hecho, que gran parte de los cambios epidemiológicos observados en las últimas décadas se deban a la generalización de la refrigeración como método de conservación de alimentos. También es cierto que la distribución geográfica del tipo intestinal de adenocarcinoma se asocia firmemente con la del alto consumo de alimentos conservados con nitratos, salados o ahumados y con un bajo consumo de verduras y frutas<sup>7-10</sup>.

Estos datos señalan firmemente que una intervención dietética podría disminuir significativamente la incidencia de cáncer gástrico, especialmente teniendo en cuenta los más que probables efectos en la salud general de un cambio en la dieta hacia un mayor consumo de fruta y verdura. Casi nadie discute esta recomendación general; sin embargo, no hay pruebas directas de la eficacia de esta recomendación. Es más, los estudios de intervención realizados mediante la administración deliberada de las sustancias a las que se han atribuido los efectos de los alimentos (vitamina C, vitamina E, vitamina A, betacarotenos, complejos vitamínicos B, etc.) no han demostrado ningún cambio de incidencia en condiciones de ensayo clínico controlado con población suficiente y seguimientos prolongados. Incluso hay un ensayo clínico controlado en el que la intervención se asoció con

una mayor mortalidad. La discrepancia podría explicarse por varias razones. En primer lugar, puede ocurrir que el efecto de la verdura y la fruta (y algunos autores asiáticos incluyen el té verde) dependa de factores no identificados. En segundo lugar, es más que probable que el efecto dependa de una combinación de factores y no de una dosis muy elevada de uno solo de ellos<sup>11,12</sup>.

### Aspirina y AINE

Para un gastroenterólogo resulta contraintuitivo pensar en recomendar el uso de aspirina o AINE para prevenir una enfermedad gástrica. Sin embargo, hay un cúmulo de datos epidemiológicos, incluso objeto de metaanálisis, que demuestran que el uso de AINE se asocia a un menor riesgo de cáncer gástrico<sup>13</sup>. Sin embargo, no disponemos de estudios de intervención que apoyen esta hipótesis y, sobre todo, evalúen tanto los beneficios como los riesgos de esta actitud<sup>14</sup>. Tampoco se ha establecido la dosis óptima ni el tiempo de duración del tratamiento. El uso de aspirina se ha asociado con una modesta disminución del riesgo de cáncer gástrico<sup>15</sup>. En un ensayo clínico no realizado con este objeto, el uso de rofecoxib no se asoció a una menor progresión de la metaplasia intestinal que el placebo<sup>16</sup>. Por lo tanto, con carácter general, no disponemos de pruebas para recomendar su uso en la prevención primaria del cáncer gástrico. No obstante, cabría plantearse su recomendación en pacientes con síndrome de Lynch u otras variantes genéticas, aunque no disponemos de evidencias directas.

**Tabla 1.** Factores de riesgo y acciones para la prevención del cáncer gástrico

Factores de riesgo	Acción para prevención	Realizable
<b>Dieta y conducta</b>		
Fruta	Aumentar	Sí
Vegetales	Aumentar	Sí
Leche	Aumentar	Sí
Té verde	Aumentar	Sí
Ahumados, salazones y nitratos	Disminuir	Sí
Hidratos de carbono	Disminuir	Sí
Alimentos contaminados	Disminuir	Sí
Tabaco	Prevención; cese	Sí; sí
Higiene	Educación; mejoría	Sí; sí
<b>Agentes infecciosos</b>		
<i>Helicobacter pylori</i>	Antibioterapia; vacunación	Sí; no
Virus de Epstein Barr	Vacunación; tratamiento CTL	No; no
Carcinógenos ocupacionales	Control	Sí
Alteraciones genéticas	Determinación del riesgo; terapia génica	No; no

## Tabaco

No hay duda sobre la importancia del tabaquismo en la carcinogénesis gástrica como cofactor en el desarrollo del proceso. El riesgo relativo es de 1,6 para los fumadores y de 1,2 para los ex fumadores<sup>17</sup>. No obstante, no hay estudios de intervención sobre el tabaquismo que hayan probado un efecto en el cáncer gástrico. En cualquier caso, los beneficios en la salud de evitar el tabaquismo son tan obvios y numerosos que sólo la maldad, la enajenación mental, la ignorancia o la cualidad de accionista de una compañía tabaquera (circunstancias que pueden darse aisladas o en diversas combinaciones) justificarían obviar esta intervención sanitaria. Los factores de riesgo ocupacionales también deberían considerarse en un programa de prevención del cáncer gástrico. La limitación de la exposición al NOC y sus precursores, el nitrato y los óxidos de nitrógeno, de las radiaciones gamma, del cristal de sílice, el polvo orgánico e inorgánico, los éteres de glicol, los fluidos hidráulicos y la gasolina con plomo podría disminuir su riesgo de aparición<sup>4</sup>.

## Riesgo genético familiar

En los pacientes con síndrome de Lynch el riesgo de cáncer gástrico está claramente aumentado. Se recomienda que una vez identificados, la gastroscopia forme parte de su programa de vigilancia que, a la vista de los últimos datos publicados, sería recomendable iniciarla a partir de los 45 años de edad, con una periodicidad todavía no bien definida, probablemente cada 2 o 3 años<sup>18</sup>. No hay datos directos, pero parece totalmente razonable identificar la presencia de *H. pylori* en estos pacientes y, en caso de estar presente, erradicarlo. Sería otra posibilidad el uso de AINE en este grupo de riesgo específico, dado el alto riesgo de tumores, aunque carecemos de evidencias directas.

Siendo muy infrecuente, hay familias con cáncer gástrico de tipo difuso de Lauren, familiar, asociados a una mutación de la E-cadherina (CDH1). En estos pacientes, si la mutación está presente, el riesgo de adenocarcinoma es tan alto (80%) que se les debe ofrecer la gastrectomía total profiláctica<sup>19,20</sup>. En caso de que la rechacen, se debe erradicar la infección por *H. pylori* si está presente, administrar AINE y llevar a cabo un seguimiento endoscópico e histológico muy estrecho (recomendaciones obviamente no basadas en la evidencia).

## Grupos con alto riesgo

Los estudios epidemiológicos han definido situaciones con un riesgo mayor que el medio poblacional de aparecer un cáncer gástrico, aunque las pruebas no son siempre igual de consistentes<sup>21</sup>. En primer lugar, hay una serie de

condiciones clínicas, como los pólipos gástricos, una gastrectomía parcial previa, una enfermedad de Ménétrier y, tal vez, la úlcera gástrica. En todas ellas se debe identificar si hay infección por *H. pylori* y, en su caso, tratarla<sup>22,23</sup>. En algunos pacientes, se recomienda una estrategia de vigilancia endoscópica periódica, pero no hay ensayos clínicos que avalen la eficiencia de estas medidas. En segundo lugar, en biopsias gástricas obtenidas en la evaluación de cuadros dispépticos o de úlcera gástrica, se pueden demostrar lesiones que progresivamente (según el modelo de Correa) se asocian a un riesgo anual diferente de cáncer gástrico. De menor a mayor: el 0,1% para la atrofia gástrica, el 0,25% para la metaplasia intestinal, el 0,6% para la displasia leve o moderada y el 6% para la displasia grave<sup>3</sup>. En todos los casos estaría indicado eliminar la infección por *H. pylori*, si está, y habría que plantear una estrategia de vigilancia endoscópica individual en función de estos riesgos. En tercer lugar, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) está tan extendido que debemos mencionar que la combinación de IBP e infección por *H. pylori* podría hacer más rápida la secuencia del modelo de Correa (como se ha probado en un reciente modelo experimental en jerbos)<sup>24</sup>. Por lo tanto, parece prudente tratar la infección por *H. pylori* en pacientes que vayan a requerir tratamiento con IBP a largo plazo<sup>25</sup>.

## Infección por *H. pylori*

Deliberadamente hemos dejado para el último apartado la infección por *H. pylori*, y ello es por cuestión conceptual. Es probable que la mejora de las condiciones higiénicas esté detrás de la gran disminución de la tasa poblacional de infección por *H. pylori* en los países económicamente avanzados, y también que una de las causas de la disminución de la tasa de cáncer gástrico sea la caída de la tasa de infección<sup>26</sup>. Sin embargo, no es posible recomendar como estrategia de prevención primaria medidas tendentes a disminuir la tasa poblacional de infección por *H. pylori* porque desconocemos el impacto global que tal intervención tendría en la salud de la población<sup>27</sup>. No son pocos los expertos que señalan que la casi desaparición de *H. pylori* de los estómagos occidentales puede generar más problemas que ventajas<sup>28</sup>. En cualquier caso, esta discusión trasciende de este resumen.

El problema conceptual es que en este apartado tratamos de prevención primaria, es decir aquella que se lleva a cabo antes de que exista enfermedad. La existencia de una infección por *H. pylori* ya puede considerarse una enfermedad, porque siempre que hay infección hay inflamación. Sin embargo, hemos preferido tratarlo en este apartado puesto que en la mayoría de los pacientes nos encontraremos con una infección

## Lectura rápida



Una historia familiar positiva de cáncer gástrico es un factor de riesgo importante.

El tabaco es también un factor de riesgo.

Las concentraciones bajas de pepsinógeno reflejan la existencia de atrofia gástrica y pueden resultar útiles para identificar grupos de poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico.

La determinación de *H. pylori* y su tratamiento son estrategias recomendables para disminuir la aparición de cáncer gástrico en poblaciones con alto riesgo.



## Lectura rápida

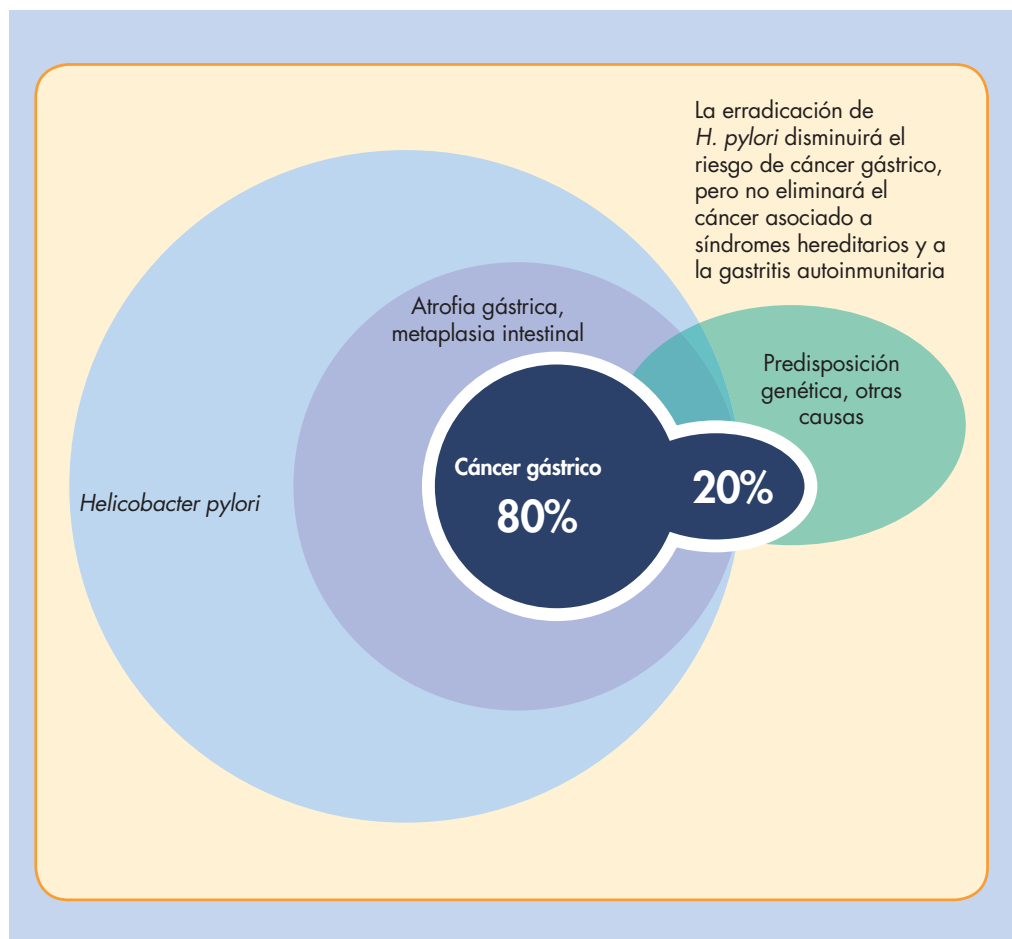


La erradicación de *H. pylori* es más eficaz antes de que se desarrolle la atrofia gástrica.

Esta estrategia no excluye el seguimiento endoscópico en poblaciones de riesgo de cáncer gástrico.

El cribado de *H. pylori* no se recomienda para poblaciones con riesgo bajo de cáncer gástrico.

Las personas con antecedentes familiares de cáncer gástrico, en poblaciones con riesgo bajo, pueden beneficiarse individualmente de la erradicación de *H. pylori*.



La erradicación de *H. pylori* disminuirá el riesgo de cáncer gástrico, pero no eliminará el cáncer asociado a síndromes hereditarios y a la gastritis autoinmunitaria

**Figura 1.** *Helicobacter pylori* parece desempeñar un importante papel en la mayoría de los casos de cáncer gástrico, excepto cuando el cáncer tiene relación con otros factores como algunos síndromes hereditarios y otros agentes ambientales.

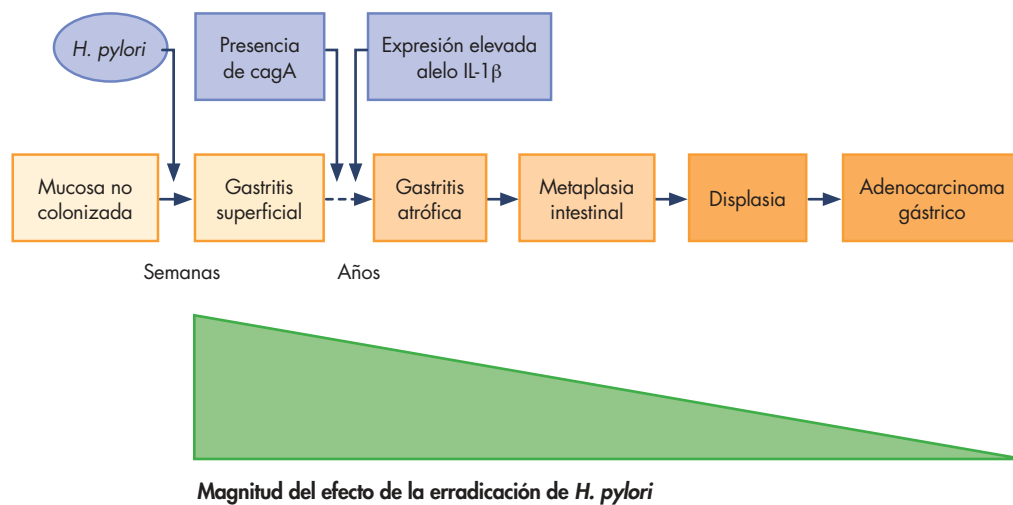
asociada a una lesión histológica reversible, algo que es más discutible cuando ya hay atrofia, metaplasia y, por supuesto, displasia<sup>29</sup>.

En cualquier caso, tanto los estudios experimentales (especialmente aclaratorios son los realizados en jerbos) como los estudios en humanos constituyen una base muy sólida para considerar la infección por *H. pylori* como un factor carcinógeno de tipo I, como ya fue reconocido por la IARC en 1994. No obstante, menos del 1% de los infectados desarrollarán un cáncer gástrico<sup>26</sup>. Carecemos, de hecho, de pruebas directas de que eliminar el germen disminuya la tasa de cáncer gástrico. Aunque hay numerosos ensayos clínicos<sup>30</sup>, probablemente la población requerida, así como los tiempos de seguimiento tan prolongados, ha hecho imposible obtener, por ahora, pruebas definitivas.

No obstante, el cúmulo de datos experimentales, clínicos y epidemiológicos es suficiente para recomendar el tratamiento de la infección en todo paciente en el que esta sea identificada y exista cualquiera de los factores de riesgo reconocidos para el cáncer gástrico, como: antecedentes familiares, gastritis multifocal, atrofia

gástrica, displasia y/o pólipos gástricos<sup>31</sup>. En algunas familias se ha descrito una mayor incidencia de cáncer gástrico, que podría explicarse por algún tipo de susceptibilidad genética o bien por factores de tipo ambiental, incluyendo hábitos dietéticos, y factores de respuesta individuales a la infección por *H. pylori*<sup>32,33</sup> (fig. 1). Recientemente se ha publicado que la tolerancia a la infección por *H. pylori* puede proteger a las personas de las lesiones preneoplásicas inducidas por *H. pylori* en vez de la respuesta inmunitaria, que podría tener implicaciones para plantear nuevas estrategias en la prevención del cáncer gástrico<sup>34</sup>.

Sin embargo, exceptuando los grupos de riesgo, no hay pruebas de que esté justificada una estrategia de búsqueda activa de la infección y tratamiento en la población general. Parece claro que los costes de este tipo de intervención sobrepasarían las ventajas<sup>35</sup>. No se han confirmado las observaciones iniciales sobre la disminución del riesgo de cáncer gástrico tras la administración de un régimen antibiótico intensivo, por ejemplo, entre los operados de prótesis de cadera<sup>36</sup>.



**Figura 2.** La erradicación de *Helicobacter pylori* resulta más eficaz para prevenir la aparición de cáncer gástrico si se aplica antes de la aparición de gastritis atrófica.

## Prevención secundaria

### Cribado del cáncer gástrico

Como la gastritis atrófica es la lesión precursora del cáncer gástrico, la erradicación de la infección por *H. pylori* antes de que haya aparecido la atrofia debería prevenir por completo el cáncer gástrico<sup>37</sup>. Algunos estudios limitados han señalado que la erradicación de *H. pylori* previene la progresión y podría determinar la regresión de lesiones precursoras, tales como la atrofia<sup>38,39</sup> (fig. 2). En un estudio reciente, los pacientes con úlcera péptica a quienes se erradicó precozmente la infección por *H. pylori* tuvieron el mismo riesgo de desarrollar cáncer gástrico que la población general; sin embargo, la erradicación más tardía se asoció con un riesgo mayor<sup>23</sup>.

En determinadas poblaciones el cáncer gástrico alcanzó tal incidencia e importancia social que justificó el diseño de estrategias preventivas basadas en el cribado. El sustrato teórico se basó en el desarrollo del concepto de cáncer gástrico precoz, entendido como una lesión en la que todavía no se había alcanzado la capa muscular, con un pronóstico totalmente diferente tras el tratamiento, y en la mayor parte de los pacientes, asintomático o sin síntomas específicos<sup>40</sup>. Este concepto, desarrollado en Japón en momentos con una altísima incidencia de cáncer gástrico, llevó a desarrollar programas de cribado. Estos programas se fundaron en el uso de técnicas radiológicas y/o endoscópicas (sobre todo con el uso de la «gastrocámara»). En Japón, estos programas

demonstraron ser eficaces, consiguiendo una reducción muy relevante de la proporción de cánceres «avanzados», y se llegó a realizarlos de forma sistemática como parte de los cuidados programados en una gran parte de la población japonesa<sup>41</sup>.

Sin embargo, los resultados no han podido reproducirse en otras partes del mundo. En la mayoría de los países occidentales el cáncer gástrico no representaba un problema tan frecuente como para justificar estos programas cuando se dispuso de la tecnología. En el resto de los países con una alta incidencia de cáncer gástrico nunca se ha dispuesto de la tecnología y/o los medios para sufragarla.

La determinación del pepsinógeno en suero podría ayudarnos a identificar algunos individuos con un alto riesgo de presentar lesiones preneoplásicas<sup>42</sup>. A la espera de encontrar pruebas no invasivas eficaces, la endoscopia con toma de biopsia representa en este momento la única forma de diagnosticar las lesiones premalignas, en especial la gastritis atrófica. Para aumentar el impacto clínico de la endoscopia se debería realizar un muestreo de biopsias que incluyera la incisura angular, el cuerpo gástrico (área oxíntica) y la región antral<sup>43</sup>. Actualmente el cribado mediante endoscopia sólo está recomendado en áreas con alto riesgo como Japón<sup>44</sup> (fig. 3).

Finalmente, aunque hay algunos grupos en riesgo, con una prevalencia moderadamente superior de cáncer gástrico, como aquellos con anemia perniciosa, enfermedad de Ménétrier, los pacientes con estómago operado, los familiares de pacientes con cáncer gástrico y aquellos con metaplasia intestinal extensa,

### Lectura rápida



El riesgo de desarrollar un cáncer gástrico metacrónico disminuye erradicando *H. pylori*.

El tratamiento de primera línea de la infección por *H. pylori* debería ajustarse a las guías de tratamiento para ese territorio o nación.

El futuro de la prevención del cáncer gástrico dependerá de la vacuna de *H. pylori* y las terapias génicas.



## Bibliografía recomendada

Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19:689-701.

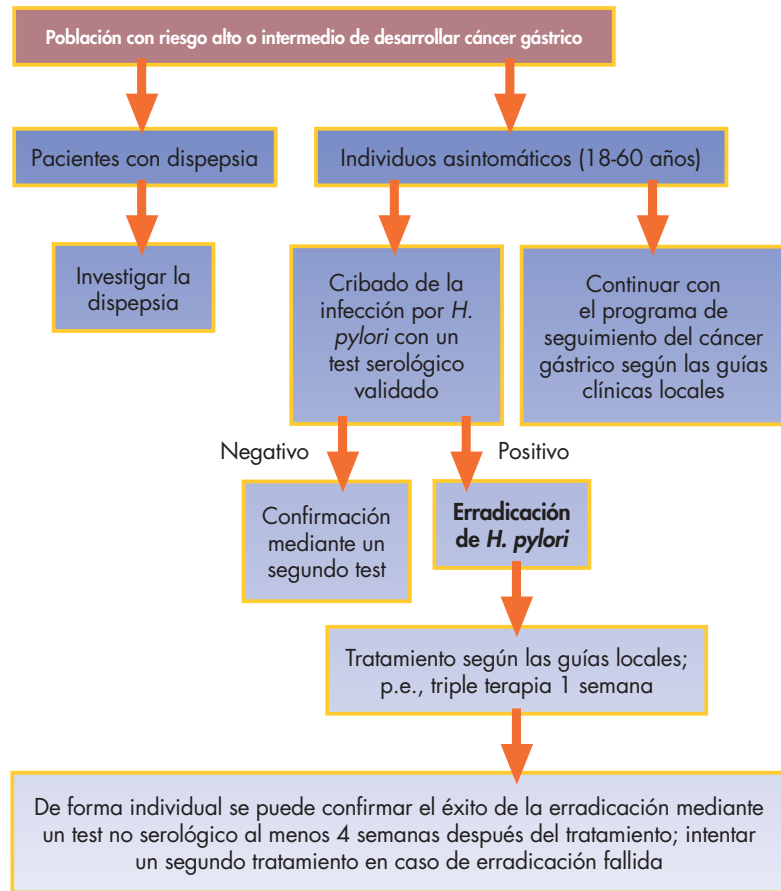
*Revisión sistemática de varios estudios para determinar la relación entre tabaco y cáncer gástrico. Proporciona evidencias sólidas de que fumar es el factor de riesgo más importante para el cáncer gástrico.*

Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:133-41.

*Ante la ausencia definitiva de datos sobre el beneficio de los programas de cribado para la población general, la mejor estrategia parece la identificación de subpoblaciones que puedan beneficiarse de la erradicación de H. pylori. Estos subgrupos están formados por las personas con lesiones preneoplásicas y los individuos con historia familiar de cáncer gástrico.*

Ito M, Takata S, Tatsugami M, Wada Y, Imagawa S, Matsumoto Y, et al. Clinical prevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication therapy: a systematic review. *J Gastroenterol*. 2009;44:365-71.

*En esta revisión de 15 estudios, 12 de ellos de Japón, queda demostrada que, aunque la erradicación no disminuye la incidencia de cáncer gástrico avanzado, podría disminuir la incidencia de cáncer precoz, al menos en Japón.*



**Figura 3.** Algoritmo para la prevención del cáncer gástrico en poblaciones con riesgo alto o intermedio. Tomado del Consenso para la región Asia-Pacífico (Fock et al, 2008).

no se ha demostrado que los programas de cribado hayan sido útiles en ninguno de estos ejemplos.

## Prevención terciaria

### Infección por *H. pylori*

En muchos pacientes, en el momento del diagnóstico del cáncer gástrico, *H. pylori* todavía está en la mucosa gástrica. Dado que, tras la intervención, en muchos pacientes se deja un remanente gástrico (y en algunos casos tratados endoscópicamente, se deja todo el estómago), se planteó que el tratamiento de la infección podría disminuir el riesgo de recaídas del cáncer. Efectivamente, se ha comprobado, mediante ensayo clínico, la eficacia de esta estrategia<sup>45</sup>. De hecho, los resultados de estos ensayos constituyen uno de los argumentos más firmes para demostrar la capacidad oncogénica de *H. pylori*, incluso en estadios avanzados de la oncogénesis<sup>46</sup>. El Consenso de Maastrich recomienda hacer tratamiento de erradicación a los pacientes intervenidos por cáncer gástrico, en especial aquellos en estadio precoz<sup>47</sup>.

## Bibliografía

GH [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado  
■ Epidemiología  
■ Metaanálisis

- Hartgrink HH, Van Grieken NCT, Cornelis JH, Van de Velde CJH. Gastric cancer. *Lancet*. 2009;374:477-90.
- García-Esquinas E, Pérez-Gómez B, Pollán M, Boldo E, Fernández-Navarro P, Lope V, et al. Gastric cancer mortality trends in Spain, 1976-2005, differences by autonomous region and sex. *BMC Cancer*. 2009;9:346-54.
- De Vries AC, Van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, De Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134:945-9.
- Xiao SD, Meng XJ, Shi Y, Hu YB, Zhu SS, Wang CW. Interventional study of high dose folic acid in gastric carcinogenesis in beagles. *Gut*. 2002;50:61-4.
- Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci*. 2005;96:1-6.
- Botterweck AA, Van den Brandt PA, Goldbohm RA. A prospective cohort study on vegetable and fruit consumption and stomach cancer risk in the Netherlands. *Am J Epidemiol*. 1998;148:842-53.
- Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control*. 2008;19:689-701.



8. Stadländer CTKH, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis*. 1999;20:2195-207.
9. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010;102:237-42.
10. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007;117:60-9.
11. Polk DB, Peek Jr RM. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2010;10:403-14.
12. Megraud F, Lehours P. Helicobacter pylori and gastric cancer prevention is possible. *Cancer Detect Prev*. 2004;28:392-8.
13. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001;49:347-53.
14. ● Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:784-9.
15. Amieva MR, El-Omar EM. Host-Bacterial Interactions in Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterology*. 2008;134:306-23.
16. Talley NJ. Is it time to screen and treat H pylori to prevent gastric cancer? *Lancet*. 2008;372:350-1.
17. Wang P, Xia HH, Zhang JY, Dai LP, Xu XQ, Wang KJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;120:552-62.
18. García-González MA, Lanás A, Quintero E, Nicolás D, Parra-Blanco A, Strunk M, et al. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro- and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a nationwide multicenter study in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1878-92.
19. Arnold I, Lee JY, Amieva MR, Roers A, Flavell RA, Sparwasser T, et al. Tolerance rather than immunity protects from helicobacter pylori-induced gastric preneoplasia. *Gastroenterology*. 2011;140:199-209.
20. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterol*. 2009;137:824-33.
21. Ebert MPA, Malfertheiner P. Pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer – implications for clinical management and cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1059-66.
22. Hamilton JP, Meltzer SJ. A review of the genomics of gastric cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:416-25.
23. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2004;364:1219-28.
24. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2002;50 Suppl V:v1-23.
25. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1784-91.
26. Dai Y, Wang W-H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs in prevention of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2884-9.
27. Feng G-S, Ma J-L, Wong BCY, Zhang L, Liu W-D, Pan K-F, et al. Celecoxib-related gastroduodenal ulcer and cardiovascular events in a randomized trial for gastric cancer prevention. *World J Gastroenterol*. 2008;14:4535-9.
28. Peek Jr RM. Prevention of gastric cancer: when is treatment of Helicobacter pylori warranted? *Therap Adv Gastroenterol*. 2008;1:19-31.
29. Hunt RH. Will eradication of Helicobacter pylori infection influence the risk of gastric cancer? *Am J Med*. 2004;117 (5A):86S-91S.
30. ● Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392-7.
31. De Vries AC, Kuipers EJ. Review article: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:25-35.
32. Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:133-41.
33. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1808-25.
34. Ley C, Mohar A, Guamer J, et al. Helicobacter pylori eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:4-10.
35. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK. Modeling cost-effectiveness of Helicobacter pylori screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet*. 1996;348:150-4.
36. Fall K, Ye W, Nyre'n O. Antibiotic treatment and risk of gastric cancer. *Gut*. 2006;55:793-6.
37. Asaka M, Kato M, Graham DY. Prevention of gastric cancer by Helicobacter pylori eradication. *Inter Med*. 2010;49:633-6.
38. Wu C-Y, Kuo KN, Wu M-S, Chen Y-C, Wang C-B, Lin J-T. Early Helicobacter pylori eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology*. 2009;136:1641-8.
39. ● Asaka M, Kato M, Takahashi S, et al. Guidelines for the management of Helicobacter pylori infection in Japan: 2009 revised edition. *Helicobacter*. 2010;15:1-20.
40. Forman D, Graham DY. Review article: impact of Helicobacter pylori on society: role for a strategy of search and eradicate. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19 Suppl 1:17-21.
41. Zhibin H, Jaffer AA, Qingyi W. Molecular epidemiology of gastric cancer: current status and future prospects. *Gastrointest Cancer Res*. 2007;1:12-9.
42. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:1161-81.
43. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010;47:436-44.
44. Lynch HT, Silva E, Wirtzfeld D, Hebbard P, Lynch J, Huntsman DG. Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications. *Surg Clin North Am*. 2008;88:759-78.
45. Malfertheiner P, Megraud, O'Morain FC, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-81.
46. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of Helicobacter pylori on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;372:392-9.
47. Rugge M. Secondary prevention of gastric cancer. *Gut*. 2007;56:1646-7.

## Bibliografía recomendada

Fuccio L, Zagari RM, Minardi ME, Bazzoli F. Systematic review: Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:133-41.

*Metaanálisis de cuatro estudios aleatorizados de intervención sobre el impacto de la erradicación de H. pylori en la aparición de cáncer gástrico. Las inconsistencias entre los resultados de los estudios determinaron que la disminución de la incidencia global de cáncer gástrico tras la erradicación no alcanzara significación estadística.*

Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:351-65.

*Excelente documento de consenso sobre cómo prevenir el cáncer gástrico en áreas de elevada incidencia. Los pilares fundamentales de esta prevención son la endoscopia para detectar las lesiones preneoplásicas y la erradicación de H. pylori.*