



CANCER GÁTRICO

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER GASTRICO

Dr. Mauricio González Moncada
Gastroenterólogo
Instituto Chileno Japonés de Enfermedades Digestivas, Hospital Clínico San Borja
Arriarán
Clínica Privada Hospital del Profesor

1. Epidemiología mundial
2. Epidemiología en Chile
3. Etiopatogenia
 - 3.1. Factores medioambientales
 - 3.1.1. Dieta
 - 3.1.1.1. Factores protectores
 - 3.1.1.2. Factores de riesgo
 - 3.1.2. Helicobacter pylori
 - 3.1.3. Virus Epstein Barr
 - 3.1.4. Tabaco
 - 3.1.5. Alcohol
 - 3.1.6. Clases sociales
 - 3.2. Factores genéticos
4. Un modelo de carcinogénesis
5. Perspectivas
6. Bibliografía cáncer gástrico

1. EPIDEMIOLOGIA MUNDIAL

El cáncer gástrico es el segundo tipo de cáncer más frecuente del mundo (1,2) superado solamente por el cáncer de pulmón. Posee una elevada mortalidad y ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer (3,4,5).

Su incidencia presenta grandes variaciones geográficas (6, 7). Según los datos disponibles, los países que muestran las tasas de mortalidad ajustadas por edad más altas del mundo son Bulgaria, Colombia, Costa Rica, Chile, China, Islandia, Japón, Portugal y algunos de la ex URSS. En el otro extremo, los que presentan las tasas más bajas son EEUU, India, Filipinas y la mayoría de los países africanos (8).

Es interesante notar que un adecuado "screening", adaptado a las realidades locales, puede mejorar el pronóstico, por ejemplo los japoneses realizan una búsqueda sistemática de la enfermedad examinando a todos los habitantes del país, para ello utilizan radiografías baritadas de estómago y endoscopia digestiva alta, con esta estrategia ostentan una relación de incidencia / mortalidad cercana a dos, presentando tasas de supervivencia a 5 años del orden del 48% (9).



Los factores ambientales son determinantes en su incidencia. Un clásico estudio de Haenszel nos describe que los Issei, japoneses que migraron a EEUU, presentaban un riesgo elevado de padecer la enfermedad, similar al que tenían en Japón, sus hijos nacidos en el nuevo país, los Nissei, reducían su riesgo, el que se aproximaba al de la población nativa (10).

Las tasas de incidencia de hombres y mujeres son similares hasta los 40 años, existiendo un claro predominio masculino en edades más tardías; este fenómeno está documentado mundialmente (11).

Los dos mayores tipos histológicos de cáncer gástrico son el difuso y el intestinal. Pareciera que este último predomina en áreas de alto riesgo y por lo tanto es más influenciado por factores ambientales condicionantes de malignidad (7, 12).

2. EPIDEMIOLOGIA EN CHILE

En nuestro país, el cáncer gástrico representa la principal localización de cáncer y el quinto lugar dentro de los motivos de defunción. La relación de incidencia / mortalidad es cercana a 1, debido a que hacemos el diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad, en esto nos parecemos a países desarrollados como Inglaterra y EEUU (9).

En 1998 registramos una tasa de mortalidad de 20,1 / 100000 habitantes (13). Como nuestras notificaciones son incompletas, presumiblemente este problema es de mayor cuantía (14).

Coincidente con el resto del mundo, los chilenos hasta los 40 años de edad, presentan tasas de incidencia similares entre ambos sexos, luego existe claro predominio masculino (11). En 1995 la relación de tasas de mortalidad entre hombres y mujeres fue de 2,1:1.

La incidencia de cáncer gástrico muestra una clara tendencia a la declinación, por ejemplo la tasa estandarizada mortalidad para los hombres entre 1950-1959 era de 69,4/100000 habitantes, mientras que entre 1985-1989 fue de 34/100000 (6, 15). Luego se ha registrado un estancamiento en esta declinación atribuible al envejecimiento de la población; sin embargo, se observa un incremento de cáncer gástrico de ubicación cardinal, llegando a representar un 42% de los cánceres gástricos (16).

El riesgo de presentar un cáncer gástrico aumenta con la edad, si bien se documentan casos en todas las edades, es de rarísima aparición en menores de 25, quedando los valores medios, entre los 65 y 75 años (17).

En los últimos 40 años, existe una peculiar e inalterable distribución de la incidencia en las diversas áreas geográficas, con mayor riesgo en la zona central agrícola y menores tasas en ambos extremos del país, asociándose significativamente a la existencia de campos de cultivo de trigo y centeno (17, 18). Se destacan en este sentido los Servicios de Salud de Ñuble, Concepción, Bío Bío, Araucanía, Valdivia, Osorno, Valparaíso y Viña Del Mar. Dos servicios que no presentan los factores de



riesgo descritos son Antofagasta y Atacama, pero se destacan por su elevada incidencia.

En el resto del mundo, la mayoría de las poblaciones muestran una incidencia dos o tres veces superior en las clases socioeconómicas bajas respecto de las altas (19), sin embargo en Chile, esta diferencia en la incidencia según clases sociales no se ha podido objetivar (20).

3. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia del cáncer gástrico no es del todo conocida. Los estudios que han buscado una causa han fallado, pero nos han brindado datos epidemiológicos de factores que se asocian estadísticamente al cáncer gástrico, sugiriendo que estarían implicados en su patogenia.

3.1. Factores medioambientales

La incidencia de cáncer gástrico varía fuertemente entre distintas regiones geográficas y también entre distintas generaciones, es así como el estudio de Haenzel y col. en inmigrantes japoneses a Hawaii (10), muestra que el riesgo aumentado en ese colectivo está asociado a la exposición a factores medioambientales durante la infancia. Según Correa, la forma intestinal de cáncer gástrico es más influenciado por estos factores (7), pero esto es controversial.

3.1.1. Dieta

Podemos dividir a los factores dietéticos en protectores y de riesgo.

3.1.1.1. Factores protectores

Muchos trabajos del tipo casos y controles, señalan en forma consistente que la abundante ingesta de vegetales y frutas frescas (21, 22), protegen de la aparición de un cáncer gástrico, dando especial importancia a los vegetales de hojas verdes y a las frutas cítricas (23, 24).

El ácido ascórbico se concentra activamente en la mucosa gástrica y pudiera estar involucrado en la detoxificación de carcinógenos endoluminales (25). Los micronutrientes que más consistentemente muestran un patrón de protección son, junto al ácido ascórbico, el b-caroteno y el a-tocoferol (26, 27, 28).

3.1.1.2. Factores de riesgo

No existen trabajos convincentes que puedan involucrar a un nutriente con la aparición de un cáncer gástrico.

La literatura incrimina como carcinógenos a la sal y los alimentos salados (25, 29). Es necesario señalar, que la metodología de estos trabajos presenta inexactitudes,



debido a que se basan en encuestas alimentarias, cuyas respuestas dependen de la percepción del sujeto encuestado y se basa en hechos que han estado ocurriendo al menos desde hace muchos años, dificultando su cuantificación. Asumiendo a la sal como factor de riesgo, una hipótesis que explica esta relación es que actúe como irritante favorecedor de la aparición de gastritis, que se asociaría a un elevado

índice de mitosis, evento clave en el proceso de carcinogénesis. Los alimentos preservados con sal presentan mayor cantidad de nitritos y nitrosos que, en el estómago, pueden inducir la síntesis de N- nitrosaminas, las que también han sido involucradas en este proceso (30).

Existen dos estudios españoles que encontraron un riesgo elevado asociado al consumo de carnes y comidas preservadas mediante vinagre o ahumadas (31, 32).

En Chile se ha demostrado una asociación entre la declinación del cáncer gástrico y cambios en la dieta tales como, aumento de la ingesta de calorías grasas, de azúcar y consumo de leche (33, 34), sin embargo, en un estudio cooperativo entre la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile y la de California de Los Ángeles, no se encontró asociación entre los tipos de consumo de alimentos, hábitos dietéticos, ni el uso de refrigerador (35).

3.1.2. Helicobacter pylori

Desde que en 1983, Warren y Marshall, publicaron el descubrimiento y aislamiento del H. P. de los estómagos de algunos pacientes con gastritis (36), se ha acumulado una gran cantidad de evidencia científica que implica a esta bacteria como un factor fisiopatológico preponderante en la aparición de gastritis, úlceras duodenales (37, 38) y posiblemente cáncer gástrico (39, 40, 41). En 1994, basados en los resultados de cuatro estudios de cohortes y nueve estudios retrospectivos de casos y controles, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), concluyó que existe una relación causal entre el H. pylori y el cáncer gástrico, categorizándolo como un carcinógeno tipo I o definitivo (42).

La evidencia científica en muchos casos es inconsistente, se incurre en numerosos sesgos que más adelante procederé a detallar; además, emana de trabajos de distinta naturaleza, dificultando su integración, aun así el peso de los argumentos es suficiente para demostrar esta asociación.

En los estudios ecológicos o de correlación geográfica, hay áreas del orbe de alta prevalencia de H. pylori, como algunos países Africanos, que muestran bajas tasas de mortalidad debidas a cáncer gástrico (43), sin embargo éstos tienen el inconveniente de que sus registros epidemiológicos carecen de exactitud.

Se han realizado investigaciones con estudios de casos y controles, midiendo prevalencia de anticuerpos contra el H. pylori. donde paradójicamente, los



realizados en áreas de bajo riesgo de cáncer gástrico han documentado más asociaciones significativas que los realizados en áreas de alto riesgo. Muchos de estos trabajos presentan una inadecuada elección del grupo control, ya que están constituidos por pacientes que acuden a realizarse una endoscopia digestiva alta y en otros se elige a pacientes portadores de dispepsia, pudiendo ser el *H. pylori* el causante de estas molestias. También es importante señalar la consabida eliminación del *H. pylori* de los pacientes con gastritis crónica atrófica, presente en algunos pacientes con cáncer gástrico, tal vez esto explica porqué la infección por

H. pylori es más frecuentemente encontrada en los pacientes con cáncer gástrico incipiente que en los portadores de una enfermedad más avanzada. Otro problema de estos trabajos radica al documentar la presencia de *H. pylori* mediante anticuerpos, debido a que en el envejecimiento ocurre una pérdida de ellos y sabemos que el cáncer gástrico es una patología de mayor incidencia a edades más tardías. Por otro lado se ha documentado la existencia de falsos negativos en los ensayos serológicos que buscan estos anticuerpos. Por último, en muchos de estos estudios existe una limitación inherente dada por la ambigüedad temporal entre la aparición del cáncer y el momento en que se mide la presencia del *H. pylori*, porque se sabe que la infección adquirida en la infancia es la que gatillaría la secuencia de cambios fisiopatológicos conducentes al desarrollo del cáncer. Estos problemas se superan parcialmente con estudios más recientes de casos y controles en poblaciones enclaustradas, donde miden prevalencia de anticuerpos a edades más tempranas, pero faltan trabajos que midan anticuerpos en la infancia (44, 45, 46).

Basado en estos argumentos se presume que el grado de influencia del *H. pylori* como iniciador del proceso de carcinogénesis estaría subestimado y podemos afirmar que existe suficiente información para avalar que la conclusión de la IARC de 1994 es correcta en los casos de cáncer gástrico no cardial y éste se asociaría a ambos tipos histológicos, difuso e intestinal, especialmente si la infección es adquirida en la infancia.

3.1.3. Virus Epstein Barr (VEB)

En el mundo se observa una declinación de la frecuencia global de cáncer gástrico, empero, el de ubicación cardial se encuentra en aumento (16, 47). El cáncer gástrico cardial tiene sus peculiaridades, se diferencia del de otras localizaciones por poseer un peor pronóstico (48) y no se asocia a infección crónica por *H. pylori* (49), más aún, existe una relación inversa entre la infección por cepas de *Helicobacter* portadoras del gen A asociado a citotoxina (*cagA*) y el desarrollo de un cáncer esofágico o uno gástrico de ubicación cardial, convirtiéndose *H. pylori* en un factor protector (50). Otra particularidad del cáncer gástrico cardial es que en el 10 al 30% de los casos hay una asociación positiva con la infección por VEB (51, 52).



3.1.4. Tabaco

Numerosos estudios han examinado el efecto del consumo de tabaco como factor de riesgo en la aparición de un cáncer gástrico (53). Se cuentan al menos 12 estudios de cohortes, de los cuales 10 encontraron una asociación estadísticamente significativa entre este consumo y la aparición del cáncer, mientras que otros dos no lo hicieron. De los que encontraron esta asociación, en la mayoría no se observó una relación de dosis respuesta. También se encuentran al menos treinta estudios de casos y controles, de los cuales diecinueve concluyen una asociación positiva, de ellos, sólo 17 examinan la relación dosis respuesta sin que ésta se pudiera establecer (6). En Chile, paradójicamente los estudios observan que el hábito de fumar es significativamente inferior en los pacientes portadores de un cáncer gástrico que en los controles (18, 35). Se puede concluir que los consumidores de tabaco poseen un riesgo aumentado de presentar la enfermedad, pero que no

existe una relación entre la cantidad de tabaco consumida y la aparición de un cáncer gástrico.

3.1.5. Alcohol

En general, los estudios no han encontrado que exista una asociación entre el consumo de alcohol y la aparición de un cáncer gástrico; excepcionalmente hay un trabajo francés que logra establecer un riesgo aumentado en los pacientes que hacían uso excesivo del alcohol, en particular con vino tinto (54). En los estudios chilenos no hubo asociación entre estas variables (18, 35).

3.1.6. Clases sociales

En los estudios internacionales se ha observado una directa relación entre la pertenencia a una clase social baja y el riesgo de padecer un cáncer gástrico, siendo la prevalencia de este grupo dos a tres veces superior a la observada en las clases superiores (19), sin embargo, en nuestro país este fenómeno no ha sido corroborado (18, 35).

3.2. Factores genéticos

Los factores medioambientales determinan en un individuo con predisposición genética la aparición de un cáncer gástrico. Los primeros estudios que sugirieron la existencia de factores genéticos fueron los realizados con grupos sanguíneos, donde los del grupo A muestran un 20% más de cáncer gástrico que los del grupo O, B o AB (55)

Se han identificado alteraciones genéticas similares a las observadas en cáncer colorrectal, tales como MCC (mutated in colon cancer) en un 33%, APC (adenomatous poliposis coli) en un 34%, y DCC (deleted in colon cancer) en 64% (14, 56). En diferentes series se ha documentado una acumulación de p53 en cáncer gástrico desde un 23 a un 61 % (57, 58, 59).



Se observan anormalidades en la familia de receptores de FGF (fibroblastic growth factor), particularmente K-sam (60). Existen mutaciones somáticas del gen E-cadherina (14, 56). Se ha demostrado sobreexpresión de proto oncogenes c-erb-2 (Her2/neu) (61) y erbB-3 que codifican para receptores de factores de crecimiento epidermal (EGF, epidermal growth factors) (14). Cabe destacar que en un estudio de correlación clínica se demuestra una asociación estadísticamente significativa entre la amplificación de Her2/neu y la presencia de invasión serosa/linfática, metástasis hepática/peritoneal y menor supervivencia a 5 años (62), convirtiéndolo en el primer oncogen con significado pronóstico en cáncer gástrico.

4. UN MODELO DE CARCINOGENESIS

El siguiente modelo fue enunciado en 1988 por Pelayo Correa y es el que más claramente explica la carcinogénesis del tipo intestinal. El *Helicobacter Pylori* produce una gastritis crónica superficial, que en un individuo susceptible, interactuando crónicamente con factores ambientales, evoluciona hacia una gastritis crónica atrófica sobre la cual se instalan áreas de metaplasia intestinal, que posteriormente presentan displasia y finalmente desarrollan un adenocarcinoma (63). A diferencia del tipo intestinal, pareciera ser que el tipo difuso se relaciona más con gastritis crónica superficial no atrófica (64).

En el desarrollo de este tema, ex profeso no he mencionado otros tipos histológicos de cáncer gástrico tales como linfoma, carcinoide o leiomioma, debido a que en conjunto no representan más del 7% del total de cánceres gástricos y presumiblemente sus desarrollos obedecen a otros modelos carcinogénicos, con similitudes y diferencias respecto del adenocarcinoma.

5.- PERSPECTIVAS

Se concluye que en la patogenia del adenocarcinoma gástrico están involucrados múltiples factores, tanto genéticos como medioambientales, siendo estos últimos gravitantes para su desarrollo. Se supone la existencia de una serie de eventos y lesiones precancerígenas antes de su aparición.

Para enfrentar esta patología, los gobiernos deberán enfocar sus esfuerzos en diferentes campos. Las poblaciones verán disminuir sus tasas de incidencia en la medida que se mejoren las condiciones sanitarias y además se desarrollen programas que aseguren una adecuada nutrición basada en frutas, cítricos y vegetales frescos o bien con aportes vitamínicos. Probablemente se fabricarán vacunas contra el *Helicobacter Pylori*, las que eventualmente tendrán efectos en la incidencia de este cáncer. Se deberán desarrollar adecuados programas de "screening", para identificar individuos en riesgo y diagnosticar los casos incipientes. Por último, el conocimiento de los factores genéticos determinantes nos hará distinguir a las poblaciones de riesgo sobre las cuales se podrá intervenir con medidas de prevención.



6.- BIBLIOGRAFIA CANCER GASTRICO

- 1.- Parkin DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988; 41: 184- 97.
- 2.- Cancer Research Campaign. Factsheet 24. Stomach cancer. Cancer Research Campaign, 1988.
- 3.- World Health Organization. World Health Statistics Annual 1994.
- 4.- Allum WH, Powell DJ, MC Conkey CC et al. Gastric Cancer: a 25 year review. *Br J Surg* 1989; 76: 535- 40.
- 5.- Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55: 891- 903.
- 6.- Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997; 39: 318- 30.
- 7.- Correa P, Haenszel W. Epidemiology of gastric cancer. In : Correa, Haenszel W, eds. *Epidemiology of cancer of the digestive tract*. The Hague, The Netherlands: Martinus Nijjhof, 1982: 52- 84.
- 8.- Parkin DM, Muir DS, Whelan SL et al. *Cancer incidence in Five Continents*, (IARC Scientific Publications num 120). Lyon International Agency for Research on Cancer, 1992; Vol VI.
- 9.- Hunai A. *Jpn J Cancer Clin* 1998; 44: 49-59.
- 10.- Haenszel W., Kurihara M, Segi M et al. Stomach Cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972; 49: 969- 88.
- 11.- *Cancer Incidence in five Continents*. Vol 7, International Agency for Research on Cancer. IARC, 1997
- 12.- Muñoz N, Correa P, Cuello C y col. Histologic types of gastric cancer in high- and low- risk areas. *Int J Cancer* 1963; 3: 809- 18.
- 13.- Prieto C. *Cánceres digestivos*. Unidad de cáncer. Departamento unidad de las personas. Ministerio de Salud Chile. 2000.
- 14.- Llorens P, *Cáncer Gastrico*. Capítulos escogidos. Nov 2001. Editorial Iieu. p. 13- 26.
- 15.- La Vecchia C, Lucchini F, Negri E et al. Trends on cancer mortality in the Americas 1995- 1989. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 431- 470.



- 16.- Csendes A, Smok G, Medina E et al. Clinical course characteristics of gastric cancer 1958- 1990. Rev Med Chile 1992; 120: 36- 42.
- 17.- Medina E. Epidemiología del cáncer gástrico en Chile. Rev Med Chile 1970; 98: 477- 83.
- 18.- Armijo R, Orellana M, Medina E et al. Epidemiology of gastric cancer in Chile: a case control study. Internat J Epidemiol 1981; 10: 53- 8.
- 19.- Muñoz N. Descriptive epidemiology of stomach cancer. Reed PI, Hill MJ ed. Gastric Carcinogenesis. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988: 81- 6.
- 20.- Medina E. Epidemiología del cáncer gástrico en Chile. Rev Med Chile 1975; 103: 470- 5.
- 21.- Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. I Epidemiology. Cancer Causes Control 1991; 2: 325- 57.
- 22.- Botterweck AM, Van Dendenbrant P, Goldbohm RA. A prospective cohort study on vegetable and fruit consumption and stomach cancer risk in the Netherland. Am J Epidemiol 1998; 148: 842- 53.
- 23.- Buiatti E, Palli D, Decarli A et al. A case- control study of gastric cancer and diet in Italy. II. Association with nutrients. Int J Cancer 1990; 45: 896- 901.
- 24.- Boeing H, Jedrychowski W, Wahrendorf J et al. Dietary risk factors in intestinal and difusse types of stomach cancer: a multicenter case- control study in Poland. Cancer causes Control 1991; 2: 227- 33.
- 25.- Correa P. Diet modification and gastric cancer prevention. J Natl Cancer Inst Monogr 1992; 12: 75- 8.
- 26.- Buatti E, Palli D, Decarli A et al. A case- control study of gastric cancer and diet in Italy. Int J Cancer 1989; 44: 611- 6.
- 27.- Coggon D, Barker DJP, Cole RB et al. Stomach cancer and food storage. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 1178- 82.
- 28.- Hansson LE, Nyrén O, Bergström R et al. Diet and risk of gastric cancer. A population-based case-control study study in Sweden. Int J Cancer 1993; 55: 181- 9.
- 29.- Tuyns AJ. Salt and gastrointestinal cancer. Nutr Cancer 1988; 11: 229-32.
- 30.- Correa P. Is gastric cancinoma an infectious disease? N Engl J Med 1991; 325: 1170-1.
- 31.- González CA, Sanz JM, Marcos G et al. Dietary factors and stomach cancer in Spain: A multicentre case- control study. Int J Cancer 1991; 49: 513-9.



- 32.- Ranson JM, Serra L, Cerdo` C et al. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1993; 71: 1731- 5.
- 33.- Pisano R, Venturelli A. Cáncer gástrico incipiente: experiencia del Hospital John Kennedy en Valdivia. *Rev Med Chile* 1980; 118: 1111-5
- 34.- Csendes A, Medina E, Gaete M y col. Cáncer gástrico: estudio epidemiológico y dietético en 100 pacientes. *Rev Med Chile.* 1976; 104: 761.
- 35.- Armijo R, Deteis R, Coulson A y col. Epidemiología del cáncer gástrico en Chile. *Rev Med Chile* 1981; 109: 551-7.
- 36.- Warren JR, Marshall BJ Unidentified Curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
- 37.- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulcerations. *Lancet* 1984; 1: 1311-5.
- 38.- Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 615- 25.
- 39.- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127- 30.
- 40.- 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.
- 41.- Forman D, Newell DG, Fullerton F et al. Association between infection with *Helicobacter Pylori* and risk of gastric cancer: Evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302: 1302- 5.
- 42.- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes, liver flukes and *helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to human. Vol 61. Lyon, France: IARC, 1994.
- 43.- Holcombe C. *Helicobacter Pylori*: the african enigma. *Gut* 1992; 33: 429- 31.
- 44.- Huang JQ, Shridhar S, Chin Y et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter Pylori* and seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterol* 1998; 114: 1169- 79.
- 45.- Danesh J. *Helicobacter Pylori* infection and gastric cancer: sistematic review of the epidemiological studies. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 851- 6.
- 46.- Miwa H, Kikuchi S, Ohtaka K et al. Insufficient diagnostic accuracy of importes serological kits for *Helicobacter Pylori* infection in Japanese population. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 36: 95- 9.
- 47.- Blot WJ, Devesa SS, Kneller RN et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287- 9.



- 48.- Ohno S, Tomisaki S, Oiwa H et al. Clinicopathologic Characteristics and outcome of adenocarcinoma of the human gastric cardia in comparison with carcinoma of other regions of the stomach. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 577- 82.
- 49.- Hansen S, Melby K, Aase S et al. Helicobacter Pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. *Scand J gastroenterol* 1999; 34: 353- 60.
- 50.- Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ et al. An inverse relation between cag A+ strains of Helicobacter Pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58:588- 90.
- 51.- Tokunaga M, Land CE, Uemura Y et al. Epstein-Barr Virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250- 4.
- 52.- Herrera-Goepfert R, Reyes E, Hernandez-Avila M et al. Epstein-Barr Virus-associated gastric carcinoma in México: analysis of 135 consecutives gastrectomies in two hospitals. *Mod Pathol* 1999; 12: 873- 8.
- 53.- Kune GA, Vitetta L. Smoking and tobacco as an aetiological factor in gastric carcinoma. *GI Cancer* 1995; 1: 33- 8.
- 54.- Hoey J, Hontvernay C, Lambert R. Wine and tobacco: risk factors for gastric cancer in France. *Am J Epidemiol* 1981; 113: 668- 74.
- 55.- Langham MJS. Genetic influences upon gastric cancer frequency. En: Reed PI, Hill MJ, ed. *Gastric carcinogenesis*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988: 81- 6.
- 56.- Perkins AS & Stern DF. Molecular biology of cancer oncogenes. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*, 5th ed De Vita V, Hellman S and Rosenberg S. Lippincott-Raven, Philadelphia 1997.
- 57.- Lim BH, Soong R, Grieu F et al. p53 accumulation and mutation are prognostic indicators of poor survival in human gastric carcinoma. *Int J Cancer* 1996; 69: 200- 4.
- 58.- Starynska T, Markiewski M, Domagala W et al. The clinical significance of p53 accumulation in gastric carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2005- 12.
- 59.- Gabbert HE, Muller W, Schneiders A et al. The relationship of p53 expression to the prognosis of 418 patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 720- 6.
- 60.- Hara T, Ooi A, Kobayashi M et al. Amplification of c-myc, K-sam, and c-met in gastric cancers: detection by fluorescence in situ hybridization. *Lab Invest* 1998; 78: 1143- 53.
- 61.- Yokota J, Yamamoto T, Miyajima N et al. Genetic alterations of the c-erbB-2 oncogene occur frequently in tubular adenocarcinoma of the stomach and are often accompanied by amplification of the v-erbA homologue. *Oncogene* 1998; 2: 283- 7.



62.- Yonemura Y, Ninomiya Y, Yamaguchi A et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1034- 38.

63.- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554- 60.

64.- Sipponen P, Riihelä M, Hyvärinen H et al. Chronic nonatrophic ("superficial") gastritis increases the risk of gastric carcinoma. *S*