

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Tamización de cáncer gástrico

JUAN CARLOS AYALA ACOSTA¹, JUAN DAVID LOTERO GÓMEZ²

Resumen

El cáncer gástrico es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo y es la segunda causa de mortalidad por cáncer. Es más frecuente en países en vía de desarrollo, por lo que su detección temprana y un tratamiento oportuno son estrategias clave para reducir la mortalidad. En esta revisión se expondrán datos recientes, en cuanto a epidemiología y los métodos más eficaces para la tamización del cáncer gástrico, los cuales continúan siendo permanente objeto de revisión y controversia en el mundo, debido a la aparición de nuevas técnicas que permiten identificar con mayor claridad lesiones cancerígenas incipientes o lesiones preneoplásicas. Por lo anterior, en esta revisión de la literatura se busca conocer los métodos de tamización que hoy en día se realizan para la detección temprana del cáncer gástrico y así poder realizar un manejo temprano y oportuno de la enfermedad.

Palabras clave: cáncer gástrico, tamizaje, mortalidad, prevalencia.

Title: Gastric Cancer Screening

Abstract

Gastric cancer is the fourth most common cancer worldwide and is the second leading cause of cancer mortality in the world, being more common in developing countries. An early detection of the disease and an early treatment are key strategies to reduce mortality. In this review will present recent data regarding epidemiology and the most effective methods for screening of gastric cancer, which remain subject to review and ongoing controversy in the world due to the emergence of new techniques to identify premalignant and incipient cancer lesions. This literature review looks for the screening methods that are performed nowadays in the world for early detection of gastric cancer to make early and appropriate management of the disease.

Key words: Gastric cancer, screening, mortality, prevalence.

1 Médico cirujano general. Profesor asociado Departamento de Cirugía, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Médico cirujano, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Introducción

En general, el cáncer es un problema universal. Cuatro de cada diez personas en países desarrollados, y entre una y dos personas en países en vías de desarrollo tendrán este diagnóstico antes de los 75 años de edad [1], por lo que esta enfermedad causa un promedio de 7,6 millones de muertes al año [2].

Las predicciones para Colombia, basadas en la incidencia de la enfermedad y en las estructuras poblacionales, indican que para el 2030 existirán alrededor de 125.000 casos nuevos de cáncer por año y 76.000 muertes al año, lo que representa el doble de la carga actual [1].

Por esta razón, la detección temprana desempeña un papel importante en la enfermedad, ya que aumenta las posibilidades para un tratamiento exitoso, la cual presenta dos grandes componentes: la educación y promoción para un diagnóstico temprano y la tamización [3,4].

La tamización se refiere al uso de pruebas simples, a través de la población sana, con el fin de identificar a los individuos que presentan la enfermedad, pero no presentan síntomas. Por esta razón los programas de tamizaje deben llevarse a cabo cuando su efica-

cia ha sido demostrada, cuando existen los recursos para cubrir a casi toda la población objeto y cuando existen facilidades para confirmar el diagnóstico, realizar el tratamiento y el seguimiento si hay presencia de resultados anormales y si la prevalencia de la enfermedad es alta [3,4].

Epidemiología

Existe una tendencia mundial hacia la disminución del cáncer gástrico; pero, a pesar de esto, según GLOBOCAN 2008 se estimaron alrededor de un millón de nuevos casos de cáncer gástrico en el 2008 (988.000 casos: 7,8% del total), que lo lleva a ocupar el cuarto lugar entre todos los cánceres del mundo, donde más del 70% ocurre en países en vía de desarrollo, y la segunda causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos (736.000: 9,7% del total), donde las mayores tasas de mortalidad se encuentran en Asia, Europa central, Europa oriental y Suramérica [5], con una incidencia de 14,1 por cada 100.000 habitantes y una mortalidad de 10,3 por cada 100.000 [6] (figura 1). Según las cifras de seguimiento epidemiológico en Colombia, realizadas por el Instituto Nacional de Cancerología, para el 2006 había una incidencia anual de 7515 nuevos casos, con una tasa estimada de 26,5 para hombres y de 15,4 para mujeres [7].

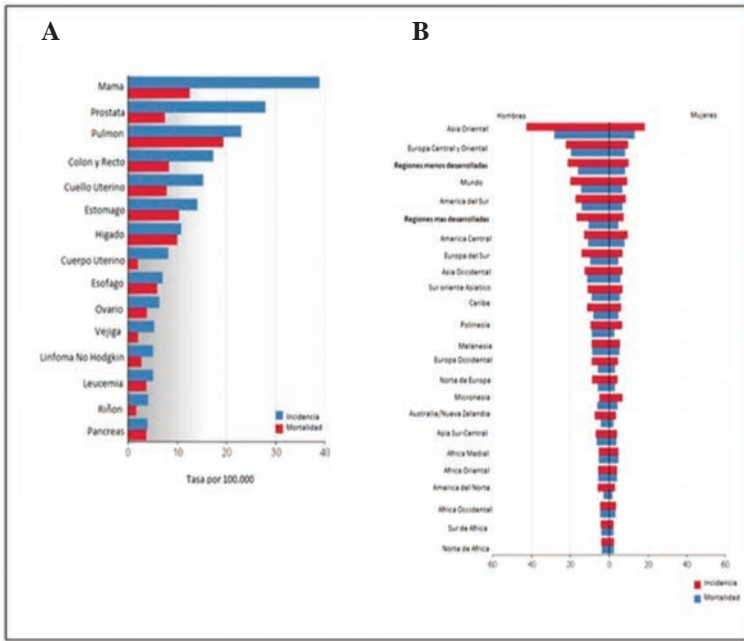


Figura 1. A) Incidencia y mortalidad estimada para los diferentes tipos de cáncer por cada 100.000 personas para ambos sexos. B) Incidencia y mortalidad para cáncer gástrico estimada para la edad en el mundo

Fuente: reproducido con permiso de Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.

En cuanto a factores como sexo, raza y nivel socioeconómico, el desarrollo de cáncer gástrico distal es más frecuente en hombres que en mujeres, con una tasa 2:1 en personas de raza negra, bajo nivel socioeconómico y países en vía de desarrollo, con una incidencia que aumenta con la edad [8].

Entre tanto, para los tumores originados en el cardias la relación hombre-mujer es 5:1; es más frecuente en personas de raza blanca y en personas

profesionales [8-10]. Como se había mencionado, la mortalidad por cáncer gástrico ha disminuido considerablemente en muchas áreas alrededor del mundo [11]. En general, países con mayores tasas de incidencia de cáncer gástrico muestran mejores tasas de supervivencia que los países con menores tasas de incidencia, lo cual se puede deber a varios factores, como la localización del tumor y la posibilidad de realizar un programa de tamizaje masivo en los países con riesgo [12,13] (figura 2).

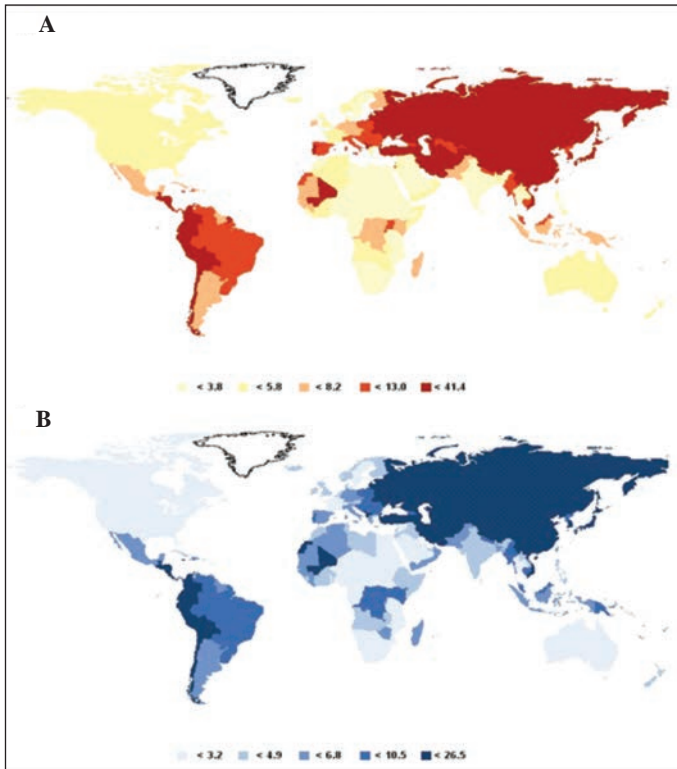


Figura 2. A) Mapa de incidencia estimada para cáncer gástrico ajustada a la edad por 100.000: ambos sexos. B) Mapa de mortalidad estimada para cáncer gástrico ajustada a la edad por 100.000: ambos sexos

Fuente: reproducido con permiso de Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.

Factores de riesgo

El desarrollo de cáncer gástrico es un proceso complejo que envuelve factores ambientales, susceptibilidades individuales e infecciones virales o bacterianas. Dentro de los factores de riesgo se incluyen el sexo, la historia familiar, los síndromes poliposos, la comida embutida, las dietas ricas en nitratos y sal, la

gastrectomía parcial y la enfermedad de Ménétrier [14,15].

Cáncer gástrico familiar

Esta variedad de cáncer representa entre el 5% y el 10% de los cánceres gástricos, aun cuando es más frecuente la variante difusa que la intestinal (figura 3). El cáncer gástrico familiar se puede dividir en dos subtipos [16]:

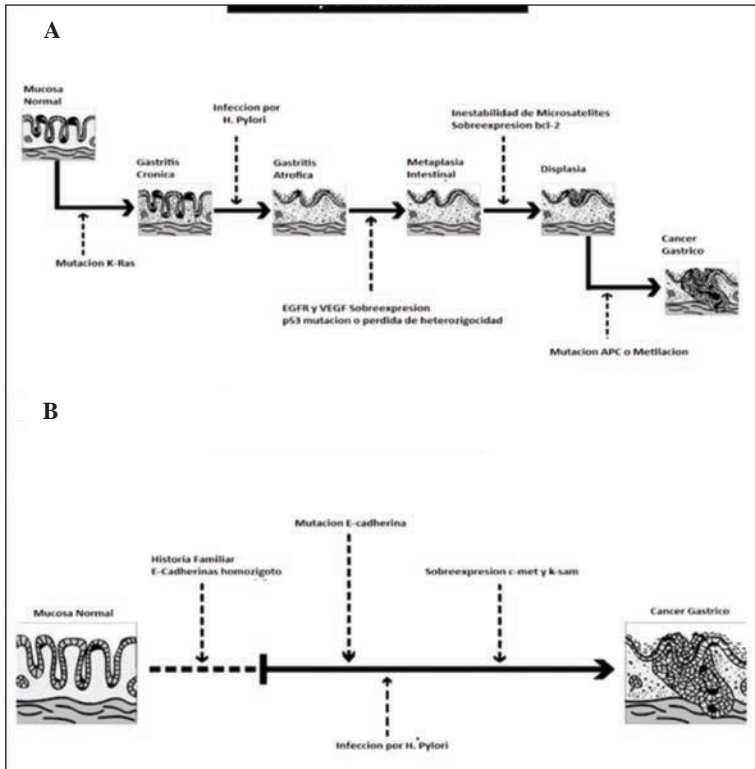


Figura 3. Vías en la carcinogénesis del cáncer gástrico: A) Variante intestinal. B) Variante difusa

Fuente: reproducido con permiso de Clark CJ, Thirlby RC, Picozzi Jr V., Schembre DB, Cummings FP, Lin E. Current problems in surgery: gastric cancer. Cur Problems Surg. 2006;43(8-9):571.

Cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH): el cual tiene un patrón de herencia autosómico dominante, asociado también a la aparición de cáncer de mama, una aparición y mortalidad de la enfermedad más temprana en comparación con los que no tienen una base genética [17]. En cuanto a la base molecular de este tipo de cáncer, se debe principalmente a una mutación en el gen que codifica para E-cadherina, el cual se

encuentra hasta en el 30% de los casos de CGDH. Se presenta un riesgo estimado de padecer cáncer gástrico a la edad de 80 años en el 67% de hombres, y en el 83% de mujeres [18]. Las otras posibles causas asociadas a CGDH se deben a mutaciones asociadas a proteínas de adhesión que interactúan con la E-cadherina y genes que no se encuentran relacionados con esta proteína como p53, SMAD4, MET y BRCA2 [16].

Cáncer gástrico intestinal familiar (CGIF): en cuanto este tipo de cáncer, no se ha encontrado una línea de mutaciones germinales, a diferencia del CGDH, por lo que en la mayoría de los casos se asocia con factores ambientales [16]; pero en algunos otros se ha encontrado asociación con algunos síndromes genéticos, donde se incluyen el cáncer colorrectal hereditario no poliposo (CCHNP), la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) y el síndrome de Li-Fraumeni (SLF) [16,19], donde el riesgo de cáncer gástrico varía con cada síndrome entre el 10% y el 15% para CCHNP; el 30%, para SPJ; el 12%, para PAF, y el 4,9%, para SLF [16,20].

Medio ambiente

En el mundo, parte de la reducción de la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico se debe a factores ambientales, y ello se ha demostrado en poblaciones que presentan un riesgo elevado de este tipo de cáncer que migran a áreas de menor riesgo [12,14,21]. Dentro de estos factores medioambientales se encuentran la dieta, el consumo de tabaco y alcohol y la presencia de infección por *Helicobacter pylori*.

La dieta desempeña un papel importante en la prevención del cáncer gástrico, ya que se ha demostrado que en áreas donde hay menos consumos de sal, conservantes a base de nitratos

y aumento de consumo de frutas y vegetales, hay menor incidencia de cáncer gástrico [14].

Las comidas saladas, los embutidos, las comidas ahumadas, los picantes, los fritos y las comidas procesadas tienen un riesgo probable para desarrollar cáncer gástrico, según el panel de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Fundación Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) [22,23].

Helicobacter pylori

Hoy en día se conoce que el *H. pylori* tiene un papel importante en la patogénesis del cáncer gástrico y es considerado un agente carcinogénico por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)/OMS desde 1994 [14,24]; sin embargo, hay que tener en cuenta que no todas las regiones con altos índices de colonización por *H. pylori* tienen altas tasas de cáncer gástrico [25]. Típicamente se observa que en regiones donde hay gran colonización por *H. pylori* hay mayor incidencia de cáncer gástrico [26]. Mientras que en países como Estados Unidos la prevalencia de infección por *H. pylori* es < 20% a la edad de 20 años, y del 50%, a los 50 años. En países como Japón la prevalencia de infección a los 20 años es igual, pero se incrementa a un 80% a los 40 años [8].

Otro factor importante asociado a la infección por *H. pylori* es que esta no aumenta la incidencia de cáncer gástrico proximal; pero sí incrementa seis veces más la aparición de cáncer gástrico distal [27]. La infección por *H. pylori* es una infección crónica que rara vez se resuelve sola, por lo que esta respuesta inflamatoria prolongada deriva en cáncer, junto con los factores de virulencia de la bacteria, como la citotoxina asociada al gen A (*cagA*) y la toxina *vacA*, que cuando están presentes en la bacteria incrementan la probabilidad de desarrollar cáncer [14,28].

Tabaquismo

La relación entre consumo de cigarrillo y desarrollo de cáncer gástrico se encuentra claramente establecida [12,14]. En el Estudio Prospectivo Europeo sobre Dieta, Cáncer y Salud (EPIC) se evidencia una relación causal entre consumo de cigarrillo y cáncer gástrico con un 79% de riesgo en personas fumadoras, tanto para hombres como para mujeres [29].

El mecanismo por el que el tabaco causa cáncer gástrico no se encuentra todavía muy bien establecido; pero se sabe que el tabaco es precursor de lesiones gástricas como displasia, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, las cuales a su vez son precursoras de cáncer gástrico

[29]. Junto con esto, el consumo de cigarrillo se asocia a una mayor prevalencia de cáncer gástrico distal y a un aumento de la mortalidad en la población masculina con cáncer gástrico [30].

En cuanto al consumo de alcohol, no se ha encontrado una asociación directa entre los diferentes grados de exposición al alcohol y el riesgo de cáncer gástrico; pero combinado con el consumo de cigarrillo (> 20/día) y alcohol (> 5 ocasiones/14 días), incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico distal hasta 5 veces, comparado con los no consumidores [31].

Condiciones premalignas

Aparte de los factores de riesgo medioambientales y genéticos nombrados, existen unas condiciones premalignas claramente establecidas que aumentan el riesgo de padecer cáncer gástrico.

Gastritis atrófica

Esta condición se asocia al desarrollo de aclorhidria secundaria a pérdida del tejido glandular estomacal, lo cual favorece la colonización bacteriana del estómago y aumenta la reducción o transformación de compuestos nitrogenados altamente cancerígenos que se encuentran presentes en algunos alimentos [32].

Metaplasia intestinal

Existen tres tipos de metaplasia intestinal: la tipo I, que no incrementa el riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, ya que es una metaplasia completa; mientras que las metaplasias tipo II y III, que son metaplasias intestinales incompletas, aumentan más de diez veces más el riesgo de desarrollar cáncer gástrico [32,33].

Pólipos gástricos

La prevalencia de pólipos gástricos en la población es aproximadamente del 0,8% al 2,4%, donde principalmente son pólipos de las glándulas fúndicas (50%), pólipos hiperplásicos (40%) y pólipos adenomatosos (10%). Aquí los pólipos hiperplásicos y los adenomatosos se asocian a gastritis atrófica, por lo que el riesgo de desarrollar cáncer gástrico aumenta en estos pacientes, lo que no ocurre en los pacientes con pólipos de las glándulas fúndicas [34-36].

Gastrectomía previa

Se ha comprobado que cirugías gástricas previas por condiciones benignas pueden predisponer a mayor riesgo de cáncer gástrico, principalmente en el sitio de la anastomosis en la porción gástrica, y más raramente en la porción intestinal de la anastomosis [37,38].

Enfermedad ulceropéptica

Esta se puede dividir en úlcera duodenal y úlcera gástrica, la cual se ha de-

mostrado que aumenta un 1,8 veces más el riesgo de desarrollar cáncer gástrico distal. Además, es más frecuente en las mujeres que los hombres [39].

En cuanto a la úlcera duodenal, esta también presenta un riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, ya que se ha encontrado que el 7,6% de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico presentan una úlcera duodenal concomitante o una cicatriz por una úlcera previa [40].

Tamizaje de cáncer gástrico

Aparte de países como Japón y Corea, donde la prevalencia de cáncer gástrico es elevada, en otros países no se realizan programas de detección temprana de la enfermedad, por el hecho de que la tamización para el cáncer gástrico es muy controvertida [41].

Teniendo en cuenta que el cáncer gástrico en estadios tempranos es asintomático y suele progresar a estadios avanzados en alrededor de 44 meses [42], además de que la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, especialmente después de los cuarenta años, en regiones asiáticas recomiendan el inicio del tamizaje de la enfermedad entre los 40 y los 45 años [41].

Estudios realizados en países con alta prevalencia como Japón, donde se realizan programas de tamizaje en

masa, evidencian una disminución de las tasas de mortalidad por cáncer gástrico, con una supervivencia a 5 años entre el 40% y el 60%, comparado con un 20% en países en vía de desarrollo [43]. Ello sugiere que la tamización en masa disminuye la mortalidad, pero no existen estudios aleatorizados que respalden esta conclusión, por lo que en el momento la tamización podría limitarse a países con alta incidencia [14]. Entre los métodos de tamización para cáncer gástrico se han descrito los siguientes.

Test de pepsinógeno sérico

Esta es una prueba serológica no invasiva que consiste en la medición de los dos tipos de pepsinógeno sérico (PGI y PGII). El PGI suele disminuir con la pérdida de las glándulas de la mucosa del fondo gástrico y es un buen indicador de gastritis atrófica, la cual es una lesión preneoplásica de cáncer gástrico. Sin embargo, esta presenta limitaciones en la variante difusa de cáncer gástrico [44].

Gastrina-17

Fue propuesta para identificar inicialmente pacientes con gastritis atrófica, particularmente su extensión. Sus concentraciones dependen de la acidez gástrica y de la cantidad de células G en el antro [41]. Sin embargo, en pacientes con presencia de cáncer gástrico, existe un marcado aumento de las cantidades

de gastrina-17, pero no diferencia si el cáncer se encuentra en una fase temprana o avanzada. Al combinar esta prueba, junto con la medición de PGI, resulta un adecuado marcador para identificar pacientes con cáncer gástrico y podría llegar a ser un adecuado método para detectar pacientes con alto riesgo de este tipo de cáncer [45].

Estudios con bario

Inicialmente esta prueba se llamaba *examen indirecto*, que tras encontrar alguna anomalía en el examen, el paciente era llevado a un examen más específico, como la endoscopia [41]. La limitación de este examen es que es operador dependiente y que hoy en día está cayendo en desuso por la aparición de nuevos métodos diagnósticos más específicos como la endoscopia.

Endoscopia

Hoy en día la endoscopia de vías digestivas cumple un importante papel, ya que es una herramienta que sirve para diagnosticar, estadificar, tratar y paliar a los pacientes con cáncer gástrico [46]. Como se dijo, esta técnica actualmente se realiza cada vez más, incluso para el tamizaje de cáncer gástrico, puesto que tiene una alta tasa en la detección de la enfermedad, en particular con la identificación de lesiones planas superficiales y no ulcerativas, que el estudio con bario no identificaría [41].

Otra ventaja de la endoscopia es que permite establecer la ubicación del cáncer y tomar muestras de estas lesiones ante sospecha de malignidad [46]. Según la Clasificación Endoscópica de París para lesiones superficiales malignas de esófago, estómago y colon, las lesiones neoplásicas del estómago se clasifican en tres tipos:

pólipos superficiales (tipo I), lesiones superficiales que son mínimamente elevadas (tipo IIa) o de superficies planas (tipo IIb), con depresiones pequeñas (tipo IIc) y úlcera superficial (tipo III). El cáncer avanzado puede presentar una masa polipoide, una úlcera o un proceso inflamatorio (linitis plástica) (figura 4) [47].

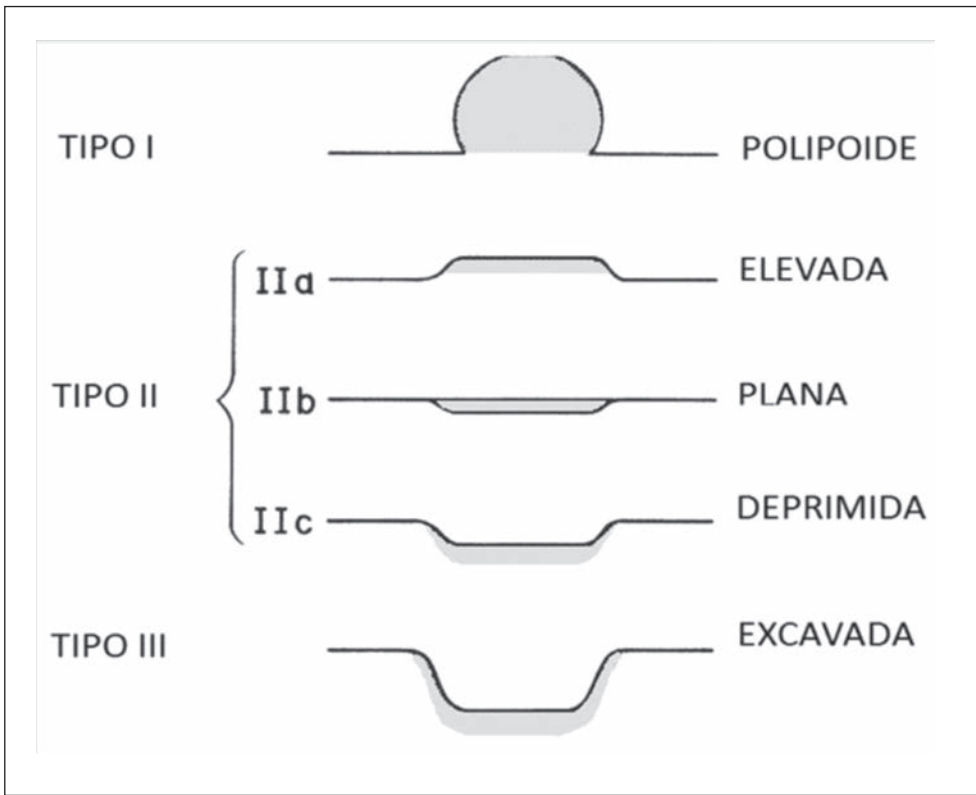


Figura 4. Cinco tipos de cáncer gástrico temprano

Fuente: reproducido con permiso de Clark CJ, Thirlby RC, Picozzi Jr V., Schembre DB, Cummings FP, Lin E. Current problems in surgery: gastric cancer. Cur Problems Surg. 2006;43(8-9): 577.

La importancia de la endoscopia es que ha logrado demostrar que en la detección del cáncer es entre 2,4 y 4,6 veces mayor que los estudios con bario; pero, de todas maneras, sigue siendo una prueba operador-dependiente y que requiere un adecuado entrenamiento y la disponibilidad de los equipos. Por ello, hoy en día, el tamizaje por este medio es poco factible, incluso en países con alta prevalencia de la enfermedad [41].

Costoefectividad

A pesar de todo esto, pocos estudios muestran la costoefectividad de realizar un tamizaje en masa, incluso en los países con alta incidencia de la enfermedad [41]. Un estudio hecho en Singapur sugiere que tamizajes mediante endoscopias, cada dos años, en pacientes con riesgo moderado y alto para cáncer gástrico es altamente costoefectivo [48].

Otra medida de costoefectividad, teniendo en cuenta que esta enfermedad, en muchos de los casos, es atribuible a la infección por *H. pylori*, es tamizar y tratar la infección con el fin de eliminar el agente precancerígeno [49,50]

Conclusión

Aunque hoy en día pareciera haber un descenso en la incidencia de cáncer gástrico, todavía es uno de los cánceres más frecuentes en el mundo, por lo que

se están buscando formas para realizar un adecuado tamizaje de la enfermedad. Se ha demostrado que pacientes con alto y mediano riesgo se benefician de un tamizaje en masa, que es una medida costoefectiva, y que la detección temprana y erradicación de *H. pylori* como precursor de la enfermedad también previene el desarrollo de la enfermedad, y dado que en nuestra población colombiana existe una alta incidencia y mortalidad por esta enfermedad, se puede considerar el inicio de tamizaje a personas con factores de alto riesgo a partir de los cuarenta años, ya que se ha demostrado que esta es una medida costoefectiva en las poblaciones de alto riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico.

Referencias

1. Instituto nacional de Cancerología. Protocolos en el manejo de pacientes con cáncer. Bogotá; s. f.
2. World Health Organization. Cancer [internet]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/en/index.html>.
3. World Health Organization. Early detection of cancer [internet]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/detection/en/index.html>.
4. Bogatyrev VN, Gueddana N, Miller A et al. Control del cáncer: aplicación de los conocimientos: módulo 3. Washington: OMS; 2007.
5. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008: fast stats [internet].

- Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>.
6. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008. Fast stats: summary statistics [internet]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900#KEY>.
 7. Instituto Nacional de Cancerología. Tablas por tipo de cáncer y sexo: incidencia estimada por cáncer, según localización y sexo, 2002-2006 [internet]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/contenido/contenido.aspx?catID=437&conID=790&pagID=1303>.
 8. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006 Jan 21;12(3):354-62.
 9. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut*. 2002 Mar;50(3):368-72.
 10. Powell J, McConkey CC. The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. *Eur J Cancer Prev*. 1992 Apr;1(3):265-9.
 11. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer Clin J*. 2002;52:23-47.
 12. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, Braud F, Van Custem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71:127-64.
 13. Verdecchia A, Corazziari I, Gatta G, Lisi D, Faivre J, Forman D. Explaining gastric cancer survival differences among European countries. *Int J Cancer*. 2004;109:737-41.
 14. Clark CJ, Thirlby RC, Picozzi Jr. V, Schembre DB, Cummings FP, Lin E. current problems in surgery: gastric cancer. *Curr Probl Surg*. 2006;43(8-9):566-670.
 15. Shang J, Pena AS. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11:4131-9.
 16. Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – aetiology and pathogenesis. *Best Prac Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2):147-57.
 17. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat*. 1999;14(3):249-55.
 18. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001 Dec; 121(6):1348-53.
 19. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet*. 1999;36(12):873-80.
 20. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Gen Med*. 2011 Jul;13(7):651-7.
 21. Kolonel LN, Nomura AM, Hirohata T, Hankin JH, Hinds MW. Association of diet and place of birth with stomach cancer incidence in Hawaii Japanese and Caucasians. *Am J Clin Nutr*. 1981 Nov;34(11):2478-85.
 22. WCRF & AICR. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: AICR; 2007.

23. World Health Organization. Diet, Nutrition, and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO Expert Consultation. Geneva: WHO; 2003.
24. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, 7-14 June 1994. IARC, Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241.
25. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 1998;114:1169-79.
26. Parsonnet J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9 Suppl 2:45-51.
27. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*. 2001 Sep;49(3):347-53.
28. Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *Lancet Oncology*. 2001 Feb;2(2):88-94.
29. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003;107:629-34.
30. Chao A, Thun MJ, Henley SJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Calle EE. Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study II. *Int J Cancer*. 2002;101:380-9.
31. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI et al. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007;120:128-32.
32. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut*. 1991;32:1110-3.
33. Leung WK, Sung JJ. Review article: Intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:1209-16.
34. Borch K, Skarsgård J, Franzén L, Mårth S, Rehfeld JF. Benign gastric polyps: morphological and functional origin. *Dig Dis Sci*. 2003;48(7):1292-7.
35. Cristallini E, Ascani S, Bolis G. Association between histologic type of polyp and carcinoma in the stomach. *Gastrointest Endosc*. 1992;38:481-4.
36. Orłowska J, Jarosz D, Pachlewski J, Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:2152-9.
37. Dubrow R. Gastric cancer following peptic ulcer surgery. *J Natl Cancer Inst*. 1993 Aug 18;85(16):1268-70.
38. Northfield TC, Hall CN. Carcinoma of the gastric stump: risk and pathogenesis. *Gut*. 1990 Nov;31(11):1217-9.
39. Zhang Z. The risk of gastric cancer in patients with duodenal and gastric ulcer: research progresses and clinical implications. *J Gastroint Cancer*. 2007;38(1):38-45.
40. Cho SJ, Choi IJ, Kim CG, Kook MC et al. Risk factors associated with gastric cancer in patients with duodenal ulcer. *Helicobacter*. 2010 Dec;15(6):516-23.
41. Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y et al; Asia Pacific Working Group on Gastric

- Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncology*. 2008 Mar;9(3):279-87.
42. Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Mori T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut*. 2000 Nov; 47(5):618-21.
 43. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J*. 2005 Jul;81(957):419-24.
 44. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer*. 2006;9:245-53.
 45. Shiotani A, Iishi H, Uedo N et al. Histologic and serum risk markers for non-cardia early gastric cancer. *International J Cancer*. 2005 Jun 20;115(3):463-9.
 46. Ajani JA, Barthel JS, Bekaii-Saab T, Brentn DJ et al; NCCN Gastric Cancer Panel. Gastric cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Apr;8(4):378-409.
 47. Participants in the Paris Workshop. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. *Gastroint Endosc*. 2003 Dec; 58(6 Suppl):S3-43.
 48. Dan YY, So JB, Yeoh KG. Endoscopic screening for gastric cancer. *Clin Gastroent Hepatol*. 2006;4:709-16.
 49. 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.
 50. Roderick P, Davies R, Raftery J et al. Cost-effectiveness of population screening for *Helicobacter pylori* in preventing gastric cancer and peptic ulcer disease, using simulation. *J Med Screen*. 2003;10:148-56.

Correspondencia

Juan David Lotero Gómez
juandalot@hotmail.com

Juan Carlos Ayala
ayala.j@javeriana.edu.co