



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

TÍTULO:

**ADENOCARCINOMA DE ESTOMAGO EN POBLACIÓN
JOVEN. FACTORES PRONÓSTICOS Y
SUPERVIVENCIA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. GERMÁN CALDERILLO RUIZ

MA. DE LOS DOLORES GALLARDO RINCÓN.

DIRECTOR DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO, DICIEMBRE 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------------------|----|
| 1. Título | 3 |
| 2. Introducción | 4 |
| 3. Marco Teórico | 6 |
| 4. Planteamiento del problema | 28 |
| 5. Justificación | 29 |
| 6. Objetivos | 30 |
| 7. Hipótesis | 31 |
| 8. Limitaciones | 31 |
| 9. Metodología | 31 |
| 9.1 Diseño de Investigación | |
| 9.2 Material y métodos | |
| 9.2.1 Criterios de Inclusión | |
| 9.2.2 Criterios de Exclusión | |
| 9.3 Recolección y análisis de datos | |
| 9.4. Variables | |
| 10. Resultados | 36 |
| 11. Discusión | 48 |
| 12. Conclusiones | 54 |
| 13. Bibliografía | 55 |

1. TÍTULO:

ADENOCARCINOMA DE ESTOMAGO EN POBLACIÓN JOVEN.

FACTORES PRONÓSTICOS Y SUPERVIVENCIA.

2. INTRODUCCION

El cáncer gástrico ocupa el 5º lugar en incidencia con 1.0 millones de casos nuevos por año en el mundo y tercero en cuanto a mortalidad (11). La incidencia varía considerablemente de acuerdo a la localización geográfica e incluso su origen étnico y tipo de alimentación. En Estados Unidos en la población blanca es poco común, pero en población hispana que vive en Estados Unidos, ocupa el 4ª lugar en cuanto a incidencia y mortalidad. La incidencia del cáncer gástrico en población América (excluyendo Canadá y Estados Unidos) es similar a la de Asia o las Islas asiáticas (10). En México se mantiene como uno de los cánceres más comunes (11,12); esto pudiese deberse a que la infección por *HP* es 3 veces más prevalente que en otros países (64% versus 21%)(13). A nivel mundial el cáncer gástrico había sido considerado una enfermedad de la población en edad media o de ancianos (1); pero recientemente se ha descrito que del 2% al 15% de pacientes con esta enfermedad son menores de 45 años (2,3), con un incremento en la proporción relativa de cáncer gástrico en edades tempranas en comparación con edades mayores (4-6), especialmente en mujeres jóvenes (7) así como el origen étnico o ciertas zonas geográficas (8). El cáncer gástrico se ha convertido en un problema importante en población joven, esto debido a que existe poca consciencia en la oportuna detección de este tipo de cáncer para esta población siendo difícil de detectar debido a que los pacientes jóvenes se mantienen asintomáticos o se confunden con otras alteraciones digestivas como la gastritis por estrés (1,24,25).

Las principales causas de cáncer gástrico en población joven se han identificado la infección por *Helicobacter pylori* (*HP*) ó del virus Epstein-Barr, la relación familiar y hereditario (114) y el alto consumo de sal y el humo del tabaco. La mayoría de los pacientes presentan síntomas digestivos altos como náuseas, vómito, distensión abdominal e inespecíficos como fatiga,

pérdida del apetito y pérdida de peso. El diagnóstico puede ser sencillo, pero la confusión con padecimientos benignos y la automedicación lo retrasa. Se requiere de un estudio de endoscopia digestiva alta y toma de biopsia para confirmar el diagnóstico de cáncer de estómago.

Existen algunos factores histológicos implicados en el pronóstico adverso del cáncer gástrico como son: la presencia de células en anillo de sello (14), poco diferenciados o indiferenciados, mucinosos y la sobreexpresión de Her 2 neu (15). Algunos autores han reportado que la presencia del cáncer gástrico en población joven pudiera ser adverso en su pronóstico en relación a población mayor.

El cáncer gástrico aún representa un reto clínico debido a que la mayoría de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, con factores de mal pronóstico y opciones limitadas de tratamiento (114). Los pacientes con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico oscilan en el 10-15% en Japón hasta 40-60% en Asia y algunos países de América incluyendo México.

El tratamiento principal es el quirúrgico con gastrectomía en etapas con enfermedad localizada (Etapa I-III) con una supervivencia a 5 años en etapa clínica II del 30 al 50% y del 10 al 25% en pacientes en etapa clínica III de la enfermedad (115). Sin embargo, la mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, para lo cual el principal tratamiento disponible es el sistémico con quimioterapia y/o el mejor tratamiento de soporte (115). El pronóstico para los pacientes con enfermedad metastásica es pobre, con una mediana de supervivencia de 4 meses para aquellos que son tratados con el mejor tratamiento de soporte y una mediana de 9-12 meses para aquellos que obtienen el beneficio del tratamiento con combinaciones de quimioterapia (39, 54-56).

3. MARCO TEÓRICO

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO.

Aproximadamente el 90% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas, los cuales surgen de las glándulas de la capa más superficial o de la mucosa del estómago. Sin embargo, existen otros tipos de cáncer que se originan en el estómago, incluidos los linfomas de tejido linfoide (LMAT, por sus siglas en inglés), que se originan en el tejido linfoide del estómago y los leiomiomas, que se originan en los músculos que rodean la mucosa, el tumor del estroma gastrointestinal y el carcinoma epidermoide (16).

El estómago está dividido en diversos subtipos anatómicos, incluyendo los cardias (aproximadamente el tercio superior del estómago), fondo, cuerpo, píloro y antro. Estas áreas se distinguen por demarcaciones anatómicas, diferencias histológicas o ambas (16).

EPIDEMIOLOGÍA.

El cáncer gástrico es el quinto tipo de cáncer en el mundo y la tercera causa de muerte, seguido del colorrectal y pulmón. Se ha identificado que tiene una mayor prevalencia en países en vías de desarrollo (11). Se ha documentado una diferencia significativa en la incidencia dependiendo de las variaciones geográficas. Esta variación puede estar relacionada a distintos tipos de factores de riesgo, tales como la prevalencia de infección por *H. pylori* (15).

Los estudios de migración documentan que se han observado grandes cambios en la migración de sujetos de países con baja incidencia, lo cual sugiere el rol importante de los factores de riesgo ambientales (16-21).

La incidencia de cáncer gástrico a nivel mundial ha disminuido, sin embargo, existen reportes de un incremento en la incidencia de cáncer gástrico de localización en el cardias (22,23) en países con un riesgo menor de desarrollar esta neoplasia, como Dinamarca o Estados Unidos (33).

FACTORES DE RIESGO.

El cáncer gástrico (CG) es una enfermedad multifactorial donde los factores ambientales y genéticos tienen un rol importante en la etiología de la enfermedad. Algunos de estos factores de riesgo como la edad y el sexo no son modificables, sin embargo, existen otros como el fumar o la infección por *H. pylori* que son potencialmente modificables. Los factores de riesgo varían dependiendo de la clasificación anatómica tumoral (cardias / no-cardias). Los principales factores de riesgo para ambos son la edad, sexo, tabaco, radiación e historia familiar. La ingesta de aspirina y estatinas pueden prevenir ambos tipos (14). Mientras que las características demográficas representan un factor de riesgo para cada uno en dirección diferente. Por ejemplo, en población caucásica es más prevalente el CG del cardias, mientras que la población hispana es más vulnerable a ser diagnosticada con CG no-cardias (11).

Los factores asociados al diagnóstico del CG del cardias incluyen obesidad y reflujo gastroesofágico. Por otro lado, los factores de riesgo exclusivos para CG no-cardias incluyen la infección por *H. pylori* (en población occidental), factores dietéticos como el bajo consumo de frutas y vegetales y el alto consumo de sal y comida ahumada (27)

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo mayor para cáncer gástrico del cardias. Se ha evaluado que sujetos con sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) han documentado un incremento en el riesgo de padecer esta neoplasia (RR 2.06, 95% IC 1.63–2.61). El mecanismo patológico incluye el riesgo incrementado de reflujo esofágico, resistencia a la insulina, incremento en los niveles de adiponectina y leptina, marcadores inflamatorios relacionados a la obesidad y el estrés oxidativo (28).

Enfermedad de Reflujo Gastro Esofágico (ERGE).

La enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) está altamente relacionado con alto riesgo de adenocarcinoma. Diversos autores sugieren que existen 2 tipos de GC del cardias; uno similar al adenocarcinoma esofágico y asociado al ERGE y otro similar al GC no-cardias y asociado a gastritis atrófica severa por infección de *H. Pylori* (29-31).

H. Pylori.

La infección por *H. Pylori* afecta al 50% de la población mundial y en 64% de la población mexicana. Es el factor causal más importante del adenocarcinoma gástrico. Los lugares con alto índice de cáncer gástrico tienden a tener un alto porcentaje de infecciones por *H. Pylori*. Sin embargo, existen regiones geográficas como India y África donde el índice de *H. Pylori* es alto, pero presentan baja prevalencia de cáncer gástrico, fenómeno que se ha atribuido al genoma, tipo de bacteria y factores ambientales, los cuales juegan un rol importante en la carcinogénesis (16).

El consenso asiático recomienda la identificación y tratamiento de *H. Pylori* como una estrategia basada en evidencias y razonable para la prevención de cáncer gástrico en comunidades seleccionadas con alta prevalencia de cáncer gástrico (16).

Dieta y estilo de vida.

El alto consumo de sal y comida preservada con sal son un factor de riesgo para cáncer gástrico desde 1979(32). Los mecanismos en los cuales está involucrada la sal en la carcinogénesis incluyen:

- a) Potencialización de la colonización de la *H. Pylori*.
- b) La dieta cambia la viscosidad del moco que protege el estómago dejándolo expuesto a componentes cancerígenos como el N-nitroso.
- c) Causa respuesta inflamatoria en el epitelio gástrico, e cual incrementa la proliferación celular como parte del proceso de reparación y aumenta la probabilidad de mutaciones endógenas (33).

Por otro lado, una dieta saludable con ingesta predominante de frutas y verduras han demostrado una correlación significativa con la reducción del riesgo de cáncer gástrico en comparación con la dieta occidental, con alto contenido de grasas y productos cárnicos (33,34). Adicionalmente, el té verde, proveniente de la planta *Camellia sinensis*, contiene el ingrediente activo denominado polifenol, el cual tiene un subgrupo conocido como catequinas. Las catequinas son antioxidantes que pueden inhibir la proliferación celular y prevenir el cáncer (21).

Dos factores del estilo de vida implicados en la carcinogénesis gástrica son el alcohol y el tabaco. La asociación con el alcohol requiere investigación epidemiológica más clara, mientras que la evidencia de fumar como factor de riesgo es ineludible (21).

Polimorfismos genéticos y cáncer gástrico.

Los polimorfismos genéticos tienen un impacto en la respuesta a la inflamación gástrica y la secreción de ácido clorhídrico, por lo tanto, tienen una interacción con la infección por *H. Pylori* en la carcinogénesis gástrica. Una serie de Polimorfismos nucleótidos simples (SNPs) de genes susceptibles se han visto implicados en este mecanismo. Como la Interleucina-1 (IL1B) (35).

Los polimorfismos de grupos de genes, sospechosos de aumentar la producción de IL1B, se asocian a un incremento en el riesgo de infección por *H. Pylori* y cáncer gástrico. IL1B es una citocina proinflamatoria y un poderoso inhibidor de la secreción gástrica (35).

Los factores genéticos del huésped que afectan IL1B pueden determinar el motivo de porque algunos individuos infectados con *H. Pylori* desarrollan cáncer gástrico y otros no (35).

La respuesta inflamatoria relacionada a los genes estudiada son los genes de interleucinas como IL1B, IL1RN, IL8 y IL10 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) el cual codifica las proteínas IL-1b, IL-1ra, IL-8, IL-10 (36).

DETECCIÓN.

El tamizaje para la detección oportuna de GC en etapas tempranas puede realizarse en población en general o por individuos con que presenten factores de alto riesgo. Este tamizaje puede realizarse utilizando marcadores tales como pepsinógeno o grelina séricos, buscando evidenciar atrofia gástrica, lesión conocida como precursora de GC; o anticuerpos séricos para *H. Pylori*, principal factor de riesgo para GC; o examinar la mucosa gástrica usando métodos como la endoscopia (34).

Una detección oportuna de esta neoplasia permite a los países desarrollar un programa de prevención y vigilancia, como el caso de Japón y Corea, quienes a pesar de la alta incidencia de GC, presentan menor mortalidad, gracias a los altos índices de detecciones tempranas (27).

SÍNTOMAS

La mayoría de los pacientes en etapas tempranas de la enfermedad se mantienen asintomáticos y por ende, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad. Los síntomas más comunes son anorexia, dispepsia, pérdida de peso, dolor abdominal, vómito, saciedad temprana, deficiencia de hierro y/o anemia (37). En etapas más avanzadas los pacientes podrán tener distensión abdominal, ascitis, disnea y disfagia. Se puede identificar masas palpables en cuello, ombligo y en varias partes del abdomen cuando hay enfermedad metastásica. Los pacientes con tumores cerca y/ en de la unión esofagogástrica tendrán síntomas en fases más tempranas de la enfermedad incluyendo además disfagia (37).

DIAGNÓSTICO.

La sospecha diagnóstica se basa ante la presencia de síntomas digestivos altos que no mejoran al tratamiento básico en periodos cortos de tiempo, apoyado por los antecedentes y la presencia de factores de riesgo. El diagnóstico principal se realiza con la identificación del tumor por endoscopia, con ella se determina la presencia y localización de la enfermedad neoplásica y la realización de biopsia (s) de cualquier lesión sospechosa de malignidad.

Por lo tanto, una endoscopia adecuada consigue ambas metas, localización y toma de biopsia. La localización del tumor en el estómago (cardias, fondo, cuerpo, antro y píloro) y los relacionados a la UEG o tumores proximales. Las biopsias múltiples que utilizan fórceps de

tamaño estándar deben ser realizadas para proveer material de tamaño adecuado para la interpretación histológica, especialmente en una lesión ulcerada (6-8).

El material obtenido a partir de la biopsia se envía al médico patólogo, quien determinará más información acerca del tipo de neoplasia, el grado de diferenciación, la presencia de invasión linfovascular y la sobreexpresión del Her 2 neu. Los cepillados citológicos o lavado son raramente adecuado en el diagnóstico inicial, pero puede ser útil para confirmar la presencia de cáncer cuando las biopsias no son diagnósticas (7).

CLASIFICACIÓN.

1. Anatómica.

La clasificación por la localización anatómica es importante debido a que el adenocarcinoma gástrico (no-cardias) y el adenocarcinoma de la unión gastro-esofágica (cardias), difieren en términos de incidencia, distribución geográfica, causas, curso clínico de la enfermedad y tratamiento (16,37).

1.1 Clasificación Siewert.

El adenocarcinoma de la unión gastro-esofágica (UEGC) se encuentra ampliamente categorizado de acuerdo con la clasificación de Siewert (38): I) si el epicentro del carcinoma está localizado al menos 1 cm por encima de la unión esófago-gástrica, el III) cuando la principal carga tumoral esta al menos 2 cm pero no más de 5 cm por debajo de la unión esófago-gástrico y el tipo III) en medio de los dos anteriores (39).

2. *Histológica.*

En 1960 el Dr. Osmo Jarvri, del departamento de Patología en la Universidad de Turku investigó y documentó la histología del cáncer gástrico, ya que las clasificaciones anteriores no eran satisfactorias, debido a que se podían percibir diferentes estructuras histológicas en un solo tumor. Posterior a la evaluación de 1,344 casos de cáncer gástricos, se identificaron 2 tipos específicos debido a su mayoría. Debido a esto surgió la clasificación en 2 tipos, Intestinal (IT) y difuso (DT); el primero era estructuralmente similar al cáncer de colon, pero el segundo se documentó sólo en estómago (41).

Se encontraron diferencias significativas entre estos dos tipos principales: el tipo DT se encontraba en población más joven que el IT y era más frecuente en mujeres. El IT era siempre precedente de gastritis crónica con metaplasia intestinal, mientras que el DT frecuentemente empezaba a partir de una mucosa de apariencia normal. Estas diferencias indicaron etiología y patogénesis diferentes probablemente histogénesis distinta (42).

Se han documentado estudios que denotan una evaluación importante de esta clasificación, como la malignidad, los tumores con DT presente en la histología presentaban datos clínicos de mayor grado de malignidad. A pesar de la necesidad de mayor número de cirugías radicales en DT, la supervivencia a 5 años de pacientes con este tipo de histología se mantiene menor que para los IT (38).

3. *Molecular.*

El cáncer gástrico es una enfermedad heterogénea con claras diferencias clínicas, epidemiológicas y de factores de riesgo, con identificación del Atlas del Genoma del Cáncer publicado en base a 295 perfiles genómicos completos de adenocarcinoma gástrico primario. A través de análisis estadísticos, se identificaron cuatro subgrupos tumorales: 1) EBV - Positivo para virus Epstein-Barr (9%), 2) MSI - inestabilidad microsatelital (22%), 3) GS - tumores genómicamente estables (20%) y 4) CIN – inestabilidad cromosómica (50%) (43).

Existen diferencias claras entre cada subtipo molecular, el más frecuente el de CIN se observa frecuentemente en el cardias o la unión esófago-gástrica y generalmente adenocarcinoma del tipo intestinal; para el tipo MSI el segundo en frecuencia habitualmente se presenta en población senil (edad media de 72 años) con hipermutaciones; del GS es en adenocarcinomas tipo difuso con inicio del padecimiento en edad temprana (edad media de 59 años) y por último el EBV es más común en hombres (81%), localizados en el fondo y cuerpo gástrico con sobre-expresión de PDL1/2 (43).

La clasificación de los carcinomas gástricos basado en los subtipos moleculares es de utilidad para establecer el pronóstico y en un futuro adecuar el tratamiento oncológico. Si bien en la actualidad no existe un tratamiento oncológico específico para cada subtipo, se están ensayando diversos estudios clínicos para poder contar con ellos (43,44).

Por otro lado, al igual de lo que sucede en pacientes con cáncer de mama, en aproximadamente el 20% de los adenocarcinomas gástricos se ha identificado la sobre-expresión de receptores her 2 neu. Esto es extremadamente relevante ante la presencia de una

terapia blanco específica que es el trastuzumab que puede cambiar el pronóstico de los pacientes (44).

El HER2 es un miembro de la familia del receptor (EGFR) factor de crecimiento epidérmico humano de proteínas, es un receptor de transmembrana tirosina cinasa que regula la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia (44). La presencia de este confiere mal pronóstico a los pacientes con adenocarcinoma gástrico, que se recibir tratamiento sistémico con Trastuzumab en enfermedad metastásica confiere mejores resultados, por lo que es indispensable su determinación. Existe una relación de la expresión del her 2 neu, en cuanto la localización del tumor gástrico y el subtipo histológico, con una presencia de 25-30% en el intestinal y localización proximal cayendo a un 3-5% con el tipo difuso y localización distal.

EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD (TNM)

El sistema de estadificación Tumor, Nódulos y Metástasis (TNM) es un sistema aceptado internacionalmente utilizado para caracterizar la extensión de la enfermedad. El sistema TNM combina características del tumor en grupos de etapa de la enfermedad que se correlacionan con la supervivencia y están relacionados con recomendaciones para el tratamiento (117).

El propósito de estadificación TNM es proporcionar una descripción de la extensión anatómica de cáncer que se puede comunicar fácilmente a otros, ayuda en la toma de decisiones de tratamiento y puede servir como un indicador de pronóstico. Permite una forma de comparar casos, particularmente en lo que respecta a los resultados relacionados con

diferentes opciones terapéuticas (117). Por lo tanto, la estadificación del cáncer gástrico incluye (118):

Tumor primario (pT) (118):

TX: Tumor primario no valorable

T0: Sin evidencia de tumor primario

TIS: Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia; displasia de alto grado

T1: Tumor que invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa

T1a: Tumor que invade la lámina propia o muscularis mucosae

T1b: Tumor que invade la submucosa

T2: Tumor que invade la muscularis propia

T3: Tumor que penetra el tejido de conectivo subserosa sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes

T4: Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes

T4A: El Tumor invade la serosa (peritoneo visceral)

T4B: El Tumor invade las estructuras/órganos adyacentes

Ganglios linfáticos regionales (pN) (118):

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0: No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en uno o dos ganglios linfáticos regionales

N2: Metástasis en tres a seis ganglios linfáticos regionales

N3: Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales

N3a: Metástasis en siete a 15 ganglios linfáticos regionales

N3b: Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales

Los ganglios linfáticos regionales incluyen la curvatura mayor, omento mayor, curvatura menor, omento menor, pericárdico derecho e izquierdo (cardioesofágico), suprapilórico, gastroduodenal, infrapilórico, gastroepiploico, arteria gástrica izquierda, arteria celíaca, arteria hepática común, hepatoduodenal, arteria esplénica y los nódulos del hilio esplénico.

Metástasis a distancia (pM) (118):

M0: No hay metástasis a distancia.

M1: Metástasis a distancia.

La clasificación de TNM debe registrarse y la etapa correspondiente debe determinarse de acuerdo con la octava edición de las directrices y el manual de estadificación (118). La cuidadosa estadificación del tumor por un equipo experimentado es crucial para asegurar que se seleccionen el tratamiento y las intervenciones apropiadas (39).

La evidencia de categoría 1 respalda la efectividad de la terapia combinada para pacientes con cáncer gástrico localizado. Una infraestructura que fomente la toma de decisiones de tratamiento multidisciplinario por parte de los miembros de cualquier disciplina que se ocupe de este grupo de pacientes (59, 119-121) El tratamiento oncológico para etapas iniciales (I – III) debe incluir la cirugía, quimioterapia perioperatoria y en algunos casos tratamiento con radioterapia (118). Mientras que en enfermedades avanzadas o metastásicas no resecable incluye el tratamiento oncológico sistémico principalmente permitiendo una adecuada

paliación de los síntomas, un incremento en la supervivencia y mejor calidad de vida en comparación con el mejor tratamiento de soporte médico (39).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

La adecuada resección quirúrgica es la única opción terapéutica curativa para el cáncer gástrico (45). La resección endoscópica puede ser una alternativa a la cirugía en aquellos tumores de etapa temprana bien diferenciados (T1a). Los avances en tecnología y estrategias mínimamente invasivas han creado nuevas oportunidades para la cirugía en el cáncer gástrico. Los procedimientos mínimamente invasivos se asocian con una reducción del trauma quirúrgico y la inmunosupresión en comparación con la cirugía abierta convencional y, por lo tanto, podría mejorar la calidad de la atención, siempre y cuando los principios de oncología quirúrgica sean respetados (46).

La extensión de la cirugía está determinada por el estadio del tumor, el diámetro, la ubicación y el tipo histológico. Una cirugía adecuada en el estómago se define como resección completa del cáncer primario con márgenes quirúrgicos libres de tumor de mínimo 4 cm y linfadenectomía adecuada. En la práctica, estos requisitos corresponden a la gastrectomía total, para cáncer gástrico con células con anillo de sello (linitis plastica), y las que se encuentran en el tercio superior del estómago o con gastritis atrófica. En los dos tercios inferiores del estómago a menudo se puede tratar con gastrectomía subtotal (47).

La cirugía en Japón y el este de Asia ha sido tradicionalmente más extensa y agresiva que el de otros países desarrollados. Aunque no existe un consenso mundial sobre el grado de linfadenectomía (referida como D1 vs D2) sin embargo linfadenectomía D2 (epigástrico [D1]

más arteria celíaca y sus ramas) es generalmente lo recomendado si el postoperatorio está asociado a tasas de morbilidad y mortalidad aceptablemente bajas, por ejemplo, en hospitales de gran volumen con cirujanos con experiencia (47).

El cáncer gástrico localmente avanzado podría necesitar resección en bloque de estructuras involucradas. La esplenectomía profiláctica se desestima porque aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad operatoria sin beneficio o mejoría en la supervivencia, pero podría ser necesario si el bazo o sus nódulos linfáticos hiliares están afectados. (48)

Sólo los pacientes sin enfermedad metastásica son candidatos potenciales para la cirugía con intención curativa, algunos pacientes bien seleccionados con carcinomatosis peritoneal o citología peritoneal positiva podría beneficiarse de la agresividad quirúrgica en centros de expertos (49), aunque no se considera una pauta terapéutica estándar.

TRATAMIENTO SISTÉMICO PERIOPERATORIO.

Las terapias adyuvantes (post-operatoria) y neoadyuvantes (pre-operatoria) son generalmente aceptadas para mejorar la supervivencia libre de enfermedad y en general la supervivencia en pacientes que son candidatos a resección quirúrgica completa (R0). Si bien muchos de los pacientes pueden ser sometidos a gastrectomía inicial, muchos de ellos presentarán recurrencia local y a distancia a pesar de una resección completa. Por lo tanto, el tratamiento actual recomendado es el multidisciplinario donde se puede iniciar primero con QT seguido de cirugía radical o viceversa (50).

Existen diversas publicaciones de ensayos clínicos fase III, evaluando la utilidad del tratamiento sistémico con quimioterapia y en algunos con radioterapia. A continuación, se presentan los más representativos (50).

En el estudio **MAGIC** (2006) – evaluó el abordaje PERI-OPERATORIO. El tratamiento fue con tres ciclos de quimioterapia a base de epirrubicina, cisplatino y 5fluorouracilo antes y después de la cirugía radical comparándola con la cirugía radical sola en pacientes con cáncer gástrico en estadios I y III resecables. En el grupo de quimioterapia, la supervivencia global a 5 años fue del 36%, en comparación con el 23% en el grupo de solo cirugía con una significancia estadística ($p < 0.05$) (49). Por otro lado, este estudio francés de fase III (2011), que empleó 5fluorouracilo y cisplatino perioperatorio mostraron resultados muy similares a favor del tratamiento perioperatorio con quimioterapia (51).

En base a estos dos estudios se acepta en pacientes con adenocarcinoma gástrico I-III iniciar con QT pre-operatoria (neoadyuvante). Los análisis de subgrupos muestran que los mayores beneficios se logran en pacientes con tumores de la unión gastroesofágica. Posibles ventajas en la quimioterapia preoperatoria incluyen la posibilidad de reducir el tamaño y carga tumoral, controlar la enfermedad microscópica, y aumentar la probabilidad de lograr una resección R0 (39). El 5fluorouracilo puede ser reemplazado por la Capecitabina y el cisplatino por el Oxaliplatino basado en los resultados de varios estudios.

La otra modalidad de tratamiento aceptada es la QT posoperatoria (Adyuvante). Esto se confirmó con el estudio **US 0116** (2001) aleatorizado en pacientes con $>T2$, ganglios positivos o ambos para someterse solo a cirugía o con quimio-radioterapia postoperatoria

(bolo 5fluorouracilo y leucovorina antes, durante y después radioterapia de hasta 45 Gy en fracciones de 1.8 Gy). La ventaja potencial del tratamiento postoperatorio es que los pacientes son estadificados quirúrgica y patológicamente antes del inicio. El objetivo de la radiación postoperatoria es erradicar la enfermedad microscópica residual. Al añadir quimioterapia, las células malignas en las áreas irradiadas son radiosensibilizadas y los depósitos microscópicos son tratados. La quimio-radioterapia adyuvante se asoció con reducción sustancial en la recaída global y locorregional (52). Siendo hasta ahora un estándar aplicar QT y RT post-operatoria en pacientes con etapas IB-IIIC tratados con cirugía radical inicial.

En el **ARTIST** (2012) en Corea del Sur se realizó para evaluar la eficacia de la quimioterapia postoperatoria con capecitabina y cisplatino, con o sin radiación a 45 Gy, en pacientes sometidos a disección linfática D2. En general, la adición de radioterapia a la quimioterapia no aumento la supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, pero en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos comprobada histopatológicamente, fue mayor la supervivencia libre de enfermedad en los que recibieron quimio-radioterapia que en los que recibieron solo quimioterapia (supervivencia libre de enfermedad a 3 años 77 · 5% vs72 · 3%, $p = 0 · 0365$) (53).

La quimio-radioterapia preoperatoria tiene algunas ventajas potenciales. La delineación del objetivo para la radiación es más fácil cuando el tumor todavía está en su lugar, y generalmente conduce a menores volúmenes irradiados y por lo tanto menos efectos agudos y tardíos menos aguda y que la quimio-radiación postoperatoria. Por otra parte, el tratamiento preoperatorio lleva a reducir el estadio y tamaño tumoral, que aumentan la posibilidad de

conseguir una resección R0. En teoría, el lecho tumoral está mejor vascularizado antes que después de la cirugía, esto aumenta la exposición al fármaco, así como la radio sensibilidad (39). Si bien la pauta de QT-RT preoperatoria no es un estándar, existen algunos estudios en marcha, por ejemplos el estudio australiano y europeo TOP GEAR fase 2/3 para comparar quimioterapia perioperatoria con quimio-radioterapia preoperatoria seguido de quimioterapia postoperatoria (39).

En resumen, el tratamiento debe individualizarse ante un equipo multidisciplinario y decidir la mejor opción para cada paciente. Si el paciente con cáncer gástrico etapa I-III es sometido a gastrectomía radical debe seguir de tratamiento adyuvante con QT +/- RT y en aquellos que se decide iniciar primero con QT +/- RT debe complementarse con gastrectomía total o subtotal radical y QT complementaria.

TRATAMIENTO SISTÉMICO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA.

Los pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico presentan una mediana de supervivencia global que va desde los 4 meses tratados con mejor soporte médico únicamente y hasta 12 meses cuando es tratado con una combinación citotóxica con quimioterapia (54-56).

El principal objetivo del tratamiento oncológico sistémico es el de eliminar o reducir los síntomas secundarios a la enfermedad, el cual puede lograrse hasta en el 60-70% de los casos. Se espera logren comer nuevamente, reducir la presencia de náuseas y vómitos, pérdida de peso y la fatiga principalmente. Los estudios también han demostrado en general una mejor

calidad de vida (47). Es importante señalar que a mejor estado funcional y orgánico el paciente tendrá mejor tolerancia al tratamiento sistémico y por ende mejores resultados.

Varios agentes citotóxicos han demostrado ser eficientes contra el cáncer gástrico: las fluoropirimidas (5-fluorouracilo, capecitabina y S-1), derivados del platino (cisplatino y oxaliplatino), taxanos (paclitaxel y docetaxel), antraciclinas (epirubicina principalmente) e inhibidores de topoisomerasa (Irinotecan). Cuando se usan solos tienen bajas respuestas con fluoropirimidas (15-20% en viejos estudios) (82-85), taxanos (20%) (86-87), irinotecan (20%) (39). Lo más recomendable son esquemas de QT de combinación, como puede ser cisplatino – 5FU o capecitabina, FOLFOX (oxaliplatino-5FU-leucovorín), EOC (epirubicina, oxaliplatino y capecitabina) entre otros con porcentajes al doble de respuesta y control de la enfermedad (39,47,82-57).

El estudio fase III aleatorizado **REAL2** (2008) utiliza un diseño de dos por dos para investigar cuatro regímenes basados en epirubicina, capecitabina/5Fu y cisplatino/oxaliplatino. No hubo diferencias en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y en el porcentaje de respuesta entre los cuatro regímenes (57).

En el mismo año, en otro estudio fase III confirmo que el cisplatino puede ser sustituido por oxaliplatino en comparación de 5-fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino con fluorouracilo, leucovorin, y cisplatino (58). Por lo tanto, oxaliplatino y capecitabina son alternativas adecuadas al cisplatino y al 5-fluorouracilo (39).

El estudio **SPIRITS** (2008) evaluó solo S-1 y en combinación con cisplatino, y mostró una supervivencia global extendida con el régimen de combinación (13 vs 11 meses) (59).

Posteriormente, en el estudio **FLAGS** (2010), más de 1000 pacientes fueron asignados al azar a recibir cisplatino más 5fluorouracilo o S-1. En general la supervivencia no difirió entre los grupos, y la combinación con S-1 tuvo un efecto más favorable en relación con los efectos secundarios esto pudo haber sido relacionado con una menor dosis de cisplatino en el grupo S-1 que en el grupo de 5fluorouracilo (93.3% vs 98.0%) (59).

Varias pruebas han evaluado el irinotecan combinado con docetaxel, cisplatino, fluoropirimidinas o combinaciones de estas drogas, pero no se ha demostrado superioridad en ensayos fase 3 para cualquier combinación a base de irinotecan sobre el triplete a base de cisplatino (60-63).

En el año 2010, se presentó los resultados del uso de QT de combinación y Trastuzumab en pacientes con adenocarcinoma gástrico y expresión del her 2 neu (3+). El primer estudio con terapia dirigida el estudio **ToGA**, ensayo aleatorizado, prospectivo, multicéntrico de fase 3 para estudiar la eficacia del Trastuzumab de primera línea (un anticuerpo monoclonal contra HER2) en pacientes con HER2-positivo cáncer gástrico avanzado o de la unión gastroesofágica. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir quimioterapia estándar (cisplatino más 5-Fluorouracilo o Capecitabina) o quimioterapia más Trastuzumab. De 3665 pacientes originalmente seleccionados para HER2, 810 (22%) tuvieron HER2 positivo (puntuación de intensidad inmunohistoquímica de 3+ o 2+ y relación HER2: CEP17 ≥ 2 en FISH). Se inscribieron 584 y recibieron tratamiento del estudio al menos una vez. La mediana de la supervivencia global fue de 13.8 meses en el grupo de Trastuzumab, En comparación con 11.1 meses en el grupo de quimioterapia. La supervivencia más larga (mediana 16.0 meses) se observó en pacientes con una alta sobreexpresión de la proteína HER2 y

amplificación de HER2 (64). Sobre la base de este estudio, el Trastuzumab en combinación con cisplatino y 5fluorouracilo o Capecitabina ha sido aprobada para la primera línea de tratamiento en cáncer gástrico y de la unión esófago-gástrico HER2 positivo avanzado (64-66).

Se probó el uso de una terapia antiangiogénica del tipo bevacizumab, (estudio AVAGAST) en el año 2012, sin mejoría estadísticamente significativa (77).

En resumen, el tratamiento de primera línea consiste en QT de combinación y para pacientes con sobreexpresión de Her 2 neu debe agregarse el Trastuzumab (64-66).

Solamente el 40% de los pacientes que reciben un tratamiento de primera línea logran recibir QT en segunda línea, esto debido al deterioro clínico que presenta y al alto porcentaje de pacientes que fallecen a pesar del tratamiento sistémico. Por muchos años no existió un esquema estándar, basado simplemente en monodrogas con quimioterapia como son el docetaxel, paclitaxel o irinotecan con una posibilidad de respuesta de 10-20% y un incremento en la supervivencia libre de progresión y supervivencia global de 1 a 1.5 meses contra solo el tratamiento de soporte (67).

Recientemente se han presentado varios estudios que favorecen el tratamiento dirigido, basado en una terapia antiangiogénica el Ramucirumab. En el ensayo de fase 3 - **REGARD** (2014) se incluyeron pacientes cáncer gástrico metastásico con progresión a la primera línea quimioterapia que incluía una fluoropirimidina y un platino, fueron asignados al azar para recibir Ramucirumab o placebo más el mejor tratamiento de soporte médico. La supervivencia global se extendió significativamente en el grupo Ramucirumab, con un

beneficio de supervivencia similar a la observada con la quimioterapia de segunda línea convencional (67).

Posteriormente, en el ensayo **RAINBOW (2014)** se evaluó Ramucirumab en combinación con Paclitaxel versus Paclitaxel monodroga para el tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico avanzado, mostrando una mediana de supervivencia global significativamente superior en el régimen de combinación (Ramucirumab + Paclitaxel). Con resultados favorables en relación con los efectos secundarios en comparación con la quimioterapia citotóxica (68).

El tratamiento con Ramucirumab se ha convertido en una opción útil en segunda línea de tratamiento o una opción de referencia en combinación con Paclitaxel en pacientes con buenas puntuaciones de ECOG y adecuada función orgánica (68).

Otros agentes biológicos dirigidos están siendo o han sido investigados. Everolimus no mostró beneficio en la supervivencia comparado con placebo en segunda línea o tercera línea de tratamiento, a pesar de la actividad interesante en los primeros ensayos clínicos (69). El factor de crecimiento de hepatocitos HGF y su receptor, la tirosina quinasa transmembrana cMET, y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos se encuentra entre los candidatos para nuevos agentes en cáncer gástrico avanzado (70,71). Además, en vista de los nuevos datos de la terapia inmunológica se han informado resultados prometedores iniciales con Pembrolizumab o Nivolumab (72).

En resumen, el tratamiento para el cáncer gástrico depende del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico y el estado funcional del paciente (118). Aun cuando falta mucho por explorar; se ha alcanzado un progreso significativo en entender la patogénesis y la biología molecular, permitiendo el desarrollo de nuevas alternativas para el tratamiento sistémico en tanto en etapas iniciales (I – III) como en avanzadas, incluyendo enfermedad recurrente y/o metastásica (45).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer gástrico ha sido considerado una enfermedad en población mayor a nivel mundial (1,9,10,73,74); sin embargo, en la última década el adenocarcinoma gástrico ha aumentado en población joven menor de 45 años hasta un 15% en diversas poblaciones (5,76) (6,8). Adicionalmente se ha observado en esta población joven una mayor incidencia en mujeres (17-19) equiparando a la incidencia en los hombres con un ratio de 1.14:1, la cual es superior a la relación por género en población mayor (77). Se ha registrado que las mujeres jóvenes con este tipo de cáncer presentan un menor rango de supervivencia que los hombres (mujeres 44.3% vs. hombres 73.1%, $P=0.0002$) (77).

El pronóstico en pacientes jóvenes es pobre, y el rango de supervivencia es bajo, particularmente en pacientes con cáncer gástrico avanzado (5,78,79). Esto debido a que la mayor parte estos pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que limita la posibilidad de acceder al beneficio quirúrgico (82). Diversos estudios han demostrado que los pacientes jóvenes candidatos a tratamiento quirúrgico en etapas tempranas presentan un mejor pronóstico que aquellos que no lo son, similar a lo que sucede en población mayor (3, 80-82). El problema principal radica en que en esta población joven existe posiblemente un retraso en el diagnóstico temprano y por ende un mayor porcentaje de enfermedad avanzada y/o metastásica no resecable (93).

Adicionalmente se han reportado otros factores que contribuyen en el pronóstico del cáncer gástrico en población joven, incluyendo: el tipo macroscópico, la profundidad de la invasión, la presencia de metástasis peritoneales, número sitios metastásicos y la histología tumoral, los cuales tienen un papel independiente en la supervivencia de estos pacientes (83).

Por esta razón, se ha diseñado el presente estudio que permita responder a la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la prevalencia, características clínico-patológicas y su

relación con la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma gástrico ≤ 40 años tratados en el Instituto Nacional de Cancerología?

5. JUSTIFICACIÓN

El cáncer gástrico es una neoplasia frecuente en México, con alto porcentaje de enfermedad avanzada y pobre pronóstico. Hemos identificado un subgrupo de pacientes con cáncer gástrico en población joven que parece ser diferente en cuanto a las características clínicas y patológicas.

Existe información referida en diversos artículos sobre las características clínicas y patológicas del adenocarcinoma gástrico en adultos jóvenes (84-88). La proporción de pacientes jóvenes con adenocarcinoma gástrico ha ido del 6 al 8% en series donde los pacientes jóvenes se definieron como menores de 41 años y del 2 al 6% menores de 36 años (89 – 92).

En una revisión epidemiológica sobre diversos tipos de cáncer en población hispana en Estados Unidos, se documentó la presencia de cáncer gástrico con mayor frecuencia de diagnósticos en edad joven, con tumores distales y el desarrollo de metástasis peritoneal y hepática al momento del diagnóstico, limitando la práctica de gastrectomía radical y por ende menor supervivencia (93).

El cáncer gástrico en pacientes jóvenes se ha reportado constantemente que presenta distintas características histopatológicas como la predominancia en población femenina, la histología de tipo difuso y la prevalencia de metástasis peritoneales (2, 94 - 96).

Sin embargo, el uso de tratamiento sistémico con quimioterapia, su efectividad y la relación con las características clínico-patológicas en pacientes jóvenes en la supervivencia global ha sido poco evaluada.

Por esta razón, el objetivo de este estudio describir la prevalencia, características clínico-patológicas y su relación con la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma gástrico ≤ 40 años tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

. OBJETIVOS

6.1 Objetivo primario:

Describir la prevalencia, características clínico-patológicas y su relación con la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma gástrico ≤ 40 años tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

6.2 Objetivos secundarios

1. Identificar la incidencia de cáncer gástrico en pacientes con edad menor o igual a 40 años tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.
2. Analizar las características clínico-patológicas de pacientes con adenocarcinoma gástrico menor o igual a 40 años tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.
3. Correlacionar la supervivencia global con factores de mal pronóstico en pacientes con adenocarcinoma gástrico menor o igual a 40 años tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

7. HIPÓTESIS

Las características clínico-patológicas como el sexo, histología y patrón celular estarán correlacionadas con la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma gástrico menores de 40 años.

8. LIMITACIONES

La principal limitación del presente estudio es su carácter retrospectivo. Adicionalmente solo se presenta la población joven en el análisis, por lo que se sugiere realizar un estudio donde se incluya población mayor de 40 años para realizar un estudio comparativo.

9. METODOLOGÍA.

9.1 Diseño de Investigación

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

9.2 Material y métodos:

Población:

Fueron incluidos en el análisis 290 pacientes con adenocarcinoma gástrico de edad menor o igual a 40 años tratados en el Instituto Nacional de Cancerología, en el periodo comprendido del 2004 al 2016.

Criterios de Inclusión:

1. Hombres y mujeres mayores de 18 años.
2. Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico.
3. Tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de Exclusión:

1. Expediente clínico incompleto.
2. Pérdida de seguimiento/ abandono.

9.3 Recolección y análisis de datos

Se construyó una base de datos en software SPSS Statistics ® v.23. Se emplearon medidas de tendencia central (mediana e intervalos) para los datos clínicos y demográficos. Se utilizó la prueba de χ^2 para identificar diferencias entre los grupos. La supervivencia global (SV) fue definida como la duración en el tiempo desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier motivo. Se usó el método de Kaplan-Meier para el cálculo de SV, la prueba de Log-Rank fue empleada para las diferencias entre los grupos en el análisis de SV. Adicionalmente se desarrolló el análisis multifactorial para empleando la Regresión de Cox. Se consideró significancia estadística cuando se demostró un valor de p menor a 0.05 bilateral.

9.4 Variables

Descripción de variables

| Variables | Definición Conceptual | Definición operacional | Escala | Unidad de medición |
|------------------|--|---|--------------------|---------------------------|
| Edad | Años cumplidos desde el nacimiento hasta el día del inicio del tratamiento | Se registrará la edad en años referida en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento. | Numérica discreta | Números enteros en años |
| Sexo | Conjunto de peculiaridades que caracterizan los individuos de una | Se registrará el sexo, referido en el expediente clínico | Nominal dicotómica | Hombre Mujer |

| | | | | |
|---|--|---|--------------------|--|
| | especie dividiéndolos en masculinos y femeninos. | | | |
| Antecedentes heredofamiliares con cáncer gástrico | Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto a sus antecedentes médicos en relación a enfermedades que padezcan o padecieron familiares cercanos al paciente como los padres, abuelos, tíos, hermanos. | Se obtendrá el expediente clínico, de los antecedentes heredofamiliares. | Nominal dicotómica | 1. Si 2. No |
| Estadio Clínico | Clasificación Clínica para definir la extensión anatómica del tumor | Se obtendrá el expediente clínico, al diagnóstico de cáncer de estómago de acuerdo a la clasificación de TNM | Ordinal | 1 I 2 IIA 3 IIB 4 IIC 5 IIIA 6 IIIB 7 IIIC 8 IV |
| Localización | Sitio anatómico en el cual se localiza el tumor primario | Se tomará de la nota de Médica al inicio del tratamiento | Nominal politómica | |
| Tipo Histológico | Clasificación de la estructura microscópica que presentan las células. | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica el tipo histológico de la biopsia para el diagnóstico de Ca estómago | Nominal Politómica | 1 Adenocarcinoma |
| Grado de Diferenciación | Describe en qué medida el aspecto del tumor se parece al tejido del que surge | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica el grado de diferenciación de la biopsia para el diagnóstico de Ca de colon. | Ordinal | 0 In situ 1 Bien 2 Moderado 3 Poco 4 Indiferenciado 5 No clasificable |

| | | | | |
|----------------------|---|---|--------------------|---|
| Involucro Ganglionar | Presencia de células neoplásicas en los ganglios linfáticos | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica, la presencia de ganglios en la pieza analizada. | Nominal politómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo 3. No determinado |
| Invasión Linfática | Presencia de células neoplásicas en el drenaje linfático | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica, de la invasión linfática. | Nominal politómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 3. No determinado |
| Invasión Vascular | Presencia de células neoplásicas en los vasos sanguíneos | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica, de la invasión vascular. | Nominal politómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 3. No determinado |
| Invasión Perineural | Se refiere a la propagación del cáncer al espacio que rodea un nervio. | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica, de la invasión perineural. | Nominal politómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 3. No determinado |
| Bordes | Margen quirúrgico o margen de resección que determina la presencia o la ausencia de células neoplásicas en el tejido resecado | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica. | Nominal dicotómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo |
| HER2 | El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), también conocido como CerbB-2 y ERBB2, es un protooncogén ubicado en el cromosoma 17q21 que codifica una proteína transmembrana con actividad tirosina quinasa, un miembro de la familia de receptores HER y está involucrado en la señal Vías de transducción, que conducen al crecimiento y diferenciación celular. | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica. | Nominal dicotómica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo |

| | | | | |
|-------------------------|---|---|--------------------|----------------|
| Tratamiento Quirúrgico | Tratamiento que consiste en la resección del tumor primario y los nódulos adyacentes. | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de anatomía patológica. | Nominal dicotómica | 1. Si 2. No |
| Quimioterapia Adyuvante | Tratamiento que se administra luego de la resección quirúrgica de un tumor conocido | Se obtendrá del expediente clínico de la nota de evolución. | Nominal dicotómica | 3. Si 4. No |
| Supervivencia Global | Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y muerte | Tiempo transcurrido entre la fecha de inicio de tratamiento de la paciente y la fecha registrada de muerte o fecha de última visita en caso de pacientes pérdidas o vivas al momento del análisis | Numérica continua | Meses |

10. RESULTADOS.

Características

De un total de 2022 pacientes que acudieron al hospital con diagnóstico de cáncer gástrico en el periodo comprendido del 2004 al 2016. El 14% (n=290) correspondió a pacientes con adenocarcinoma gástrico de 40 años o menos.

El número de casos en población joven ha ido en aumento paulatinamente en el transcurso de los años, de solo 6 casos en el año 2004 (el 8% del total de ese año) a 30 casos para el año 2016 (el 14% del total de casos) con un incremento absoluto del 380% en 13 años (figura 1). El incremento en el número de casos fue igual tanto en hombres como en mujeres, siendo mayor en el sexo femenino de un caso en el año 2004 a 16 para el 2016 contra lo observado en sexo masculino de 5 a 14 casos.

Del total de pacientes analizados, 155 (54%) fueron mujeres con una media de edad de 34 (\pm 4.9) años, mientras que 135 (46%) de los pacientes fueron hombres con una media de edad de 34 (\pm 5.29) años ($p=0.022$). La relación mujer:hombre fue de 1.14 a 1. La tendencia a presentar la enfermedad en mujeres a edades más tempranas comparadas con los hombres se muestra en la Figura 2 por quinquenios de edad.

En la tabla 1 se presentan las características de los pacientes. La localización más común del tumor primario fue en el estómago con 269 casos (93%) y en la unión esófago-gástrica (UEG) en 21 pacientes (7%). La localización del tumor en relación con el sexo fue diferente, en los hombres 120 (89%) fueron en el estómago y 15 (11%) en la UEG; contra los 149 casos (96%) de las mujeres en el estómago y solo 6 (4%) en la UEG ($p=0.139$).

De acuerdo con la clasificación histológica de Lauren, el adenocarcinoma tipo difuso se observó en 202 (70%) pacientes, el tipo intestinal en 44 (15%), el componente mixto en 7 (2%) y en el resto 37 (13%) casos sin subtipo histológico (no determinado o no clasificable). El componente células en anillo de sello se identificó en 211 pacientes (72%), patrón mucinoso en 4 (2%) y papilar en 1 (1%) caso. En la misma tabla 1 se menciona las diferencias entre el sexo, siendo más común el patrón difuso en las mujeres con un 74% (n=114) y células en anillo de sello en 76% (n=118) diferente en los hombres con un 65% (n=88) y 69% (n=93), respectivamente ($p=0.011$).

En cuanto al grado de diferenciación, se observó bien diferenciado en 3(2%) pacientes, moderado en 19 (6%), poco en 252 (87%), indiferenciado y no determinado en 2 (1%) y 14 (4%) casos respectivamente. Al comparar la diferenciación por el sexo, se encontró que en las mujeres la distribución fue poco diferenciado en 138 (89%) y moderadamente diferenciado en 5 (3%) contra los 114 (84%) casos poco diferenciado y 14 (11%) moderadamente diferenciados en los hombres ($p = 0.175$).

A partir de noviembre del año 2010, se incorporó al reporte histológico la determinación de Her 2 neu (realizado por inmunohistoquímica) el cual se realizó en 30 pacientes, de los cuales 27 presentaban localización del tumor primario en estómago y 3 en la UEG (Tabla 2).

De las 27 determinaciones en tumores gástricos, se identificó Her2 neu 3(+) en 3 casos y 2(+) en 2 casos, ambos de subtipo histológico intestinal; los restantes 22 casos se identificaron negativos. En cuanto a las 3 determinaciones en la UEG, se observó HER2 neu 1(+) en 1 caso y los 2 casos restantes resultaron negativos para este marcador.

La distribución de la extensión de la enfermedad al momento de la evaluación por Oncología Médica fue realizada por los hallazgos operatorios e histológicos (de los pacientes que se les realizó exploración quirúrgica inicial, ya fuese con objetivo etapificatorio o terapéutico) y en aquellos no operados con los datos obtenidos de la exploración clínica, los estudios de tomografía computarizada y endoscopia digestiva alta. Se subdividió a los pacientes en 2 grupos para su análisis: 1) etapas I – III y 2) etapa IV - metastásica. El 24% (n=69) de los pacientes se encontraban en etapas I – III, el 76% (n=221) en etapa IV y los 4 pacientes restantes con enfermedad recurrente.

De los 69 pacientes del primer grupo 24 pacientes se encontraban en etapas I – III, de los cuales la mitad (n=12) eran mujeres. En cuanto al tratamiento, se practicó cirugía radical en el 100% (gastrectomía subtotal en 11 pacientes y gastrectomía total en 13 de ellos); se observó R0 en 22 pacientes, R1 y R2 en los restantes dos. Posteriormente se ofreció adyuvancia en 23 pacientes, un paciente no aceptó quimioterapia.

En este mismo grupo se encontraban 45 pacientes con enfermedad localmente avanzada incluyendo hombres (n=32) y mujeres (n=13). En temas de tratamiento oncológico 21 de ellos recibieron tratamiento neoadyuvante con quimio-radioterapia con beneficio quirúrgico posterior en 9 pacientes, incluyendo gastrectomía total (n=8) y subtotal (n=1) ambos casos con R0; los restantes 12 documentaron progresión de la enfermedad y se ofreció quimioterapia paliativa.

Se documentó gastrectomía total en 3 pacientes (R0=1, R1=2) y gastrectomía subtotal en 1 paciente (R0) los 4 pacientes recibieron posteriormente tratamiento sistémico a base de quimioterapia adyuvante. Se documentó un caso de gastrectomía total (R0) como único tratamiento y los 8 restantes no accedieron a ningún tratamiento oncológico.

El 76% (n=221) de los pacientes incluidos en el presente estudio se encontraban en etapas avanzadas de la enfermedad, de este grupo 130 eran mujeres y 91 hombres. El 59% (n= 120) presentó un sitio único de metástasis y el restante 41% (n=84) presentaron 2 o más sitios.

Excluyendo los pacientes con recurrencia (n=4), los sitios más comunes de metástasis son referidos en la tabla 3 de acuerdo con la localización del tumor primario. El sitio más frecuente de metástasis para ambos grupos fue la carcinomatosis peritoneal con 62% y 25% para el tumor gástrico y de la UEG respectivamente, otros sitios comunes fueron la ascitis (20%), retroperitoneo (15%), hígado (8%) y pulmón (6%) para los gástricos. Los pacientes con localización en la UEG documentaron un mayor porcentaje de metástasis a pulmón (17%), mediastino (17%) y cuello (8%). Debido a que el 59% de los pacientes eran del sexo femenino, se documentó prevalencia de actividad metastásica en el ovario con 37% y 40% para aquellas con tumor primario en el estómago y la UEG respectivamente

En cuanto al tratamiento oncológico, se otorgó quimioterapia paliativa en 120 pacientes, en 2 pacientes se observó tratamiento con quimio-radioterapia paliativas. Los principales esquemas de tratamiento observados para pacientes en esta etapa de la enfermedad son: 5 fluorouracilo-Platino (69%), Folfox (13%) y 5fluorouracilo-leucovorin (6%).

Se practico resección del tumor primario 16 pacientes (8 gastrectomía total y 8 subtotal). De las pacientes con actividad tumoral a nivel de ovario, se practicó metastasectomía en 10 de ellas incluyendo hepatectomía (n=1), histerectomía + salpingo-oforectomia (n=2), ooforectomía bilateral (n=3) y salpingo-oforectomia (n=4). Los 99 restantes no accedieron a recibir tratamiento oncológico.

Análisis de supervivencia global

Se realizó un análisis de supervivencia global (SVG) comparando el sitio del tumor primario de los sujetos incluidos; los pacientes con tumor primario en el estómago presentaron una mediana de SVG de 7 meses, mientras que los pacientes con tumor en la UEG una mediana de 14 meses (**$p= 0.23$, HR= 1.68, IC 95% 1.05 – 2.688**) (Figura 1).

Se realizó un subanálisis tomando en cuenta la etapa clínica, el tratamiento oncológico con quimioterapia y el sexo de los pacientes incluidos.

Al comparar la supervivencia global por sexo, los hombres documentaron una mediana de SVG de 8 meses mientras que las mujeres una mediana de 7 meses. (**$p= 0.30$ HR= 1.29, IC 95% 1.05 – 1.65**) (Figura 4).

Los pacientes con etapas I – III de la enfermedad mostraron una mediana de SVG de 16 meses, mientras que aquellos en etapa IV de la enfermedad documentaron una mediana de 5 meses (**$p= 0.001$ HR= 2.28, IC 95% 1.72 – 3.01**) (Figura 2).

Se compararon los pacientes que hayan recibido tratamiento sistémico a base de quimioterapia con los que no recibieron tratamiento debido a la no aceptación o abandono del instituto. Los pacientes con tratamiento sistémico presentaron una mediana de SVG de 9 meses y aquellos sin tratamiento una mediana de 2 meses (**$p= 0.001$ HR= 0.47, IC 95% 0.33 – 0.68**) (Figura 3).

La tabla 3 describe el análisis multivariado, donde se documentaron predictores independientes de SVG las variables de sexo (HR 1.29, 95% IC 1.01–1.65, P= 0.038), etapa clínica (HR 2.28, 95% IC 1.72–3.01, P = 0.001), la localización del tumor primario (HR 1.68,

95% IC 1.05–2.68, $P = 0.020$) y el tratamiento sistémico (HR 0.47, 95% IC 0.33–0.68, $P = 0.001$).

Figura 1.- Número de pacientes con adenocarcinoma gástrico ≤ 40 años vistos de primera vez en el servicio de Oncología Médica.

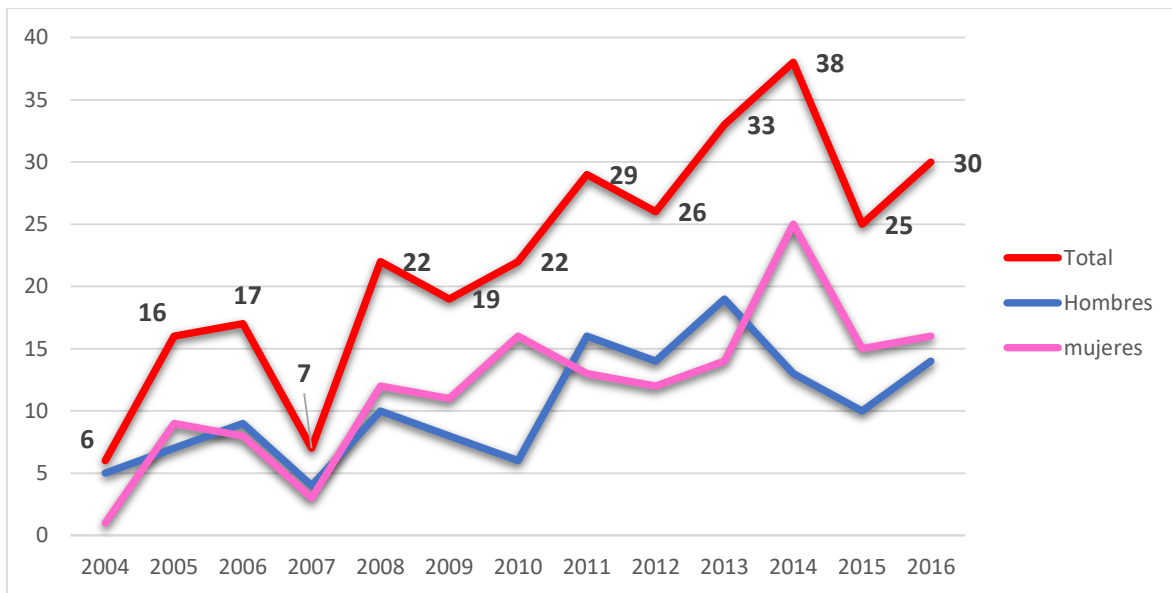


Figura 2.- Distribución de pacientes con adenocarcinoma gástrico por sexo y edad.

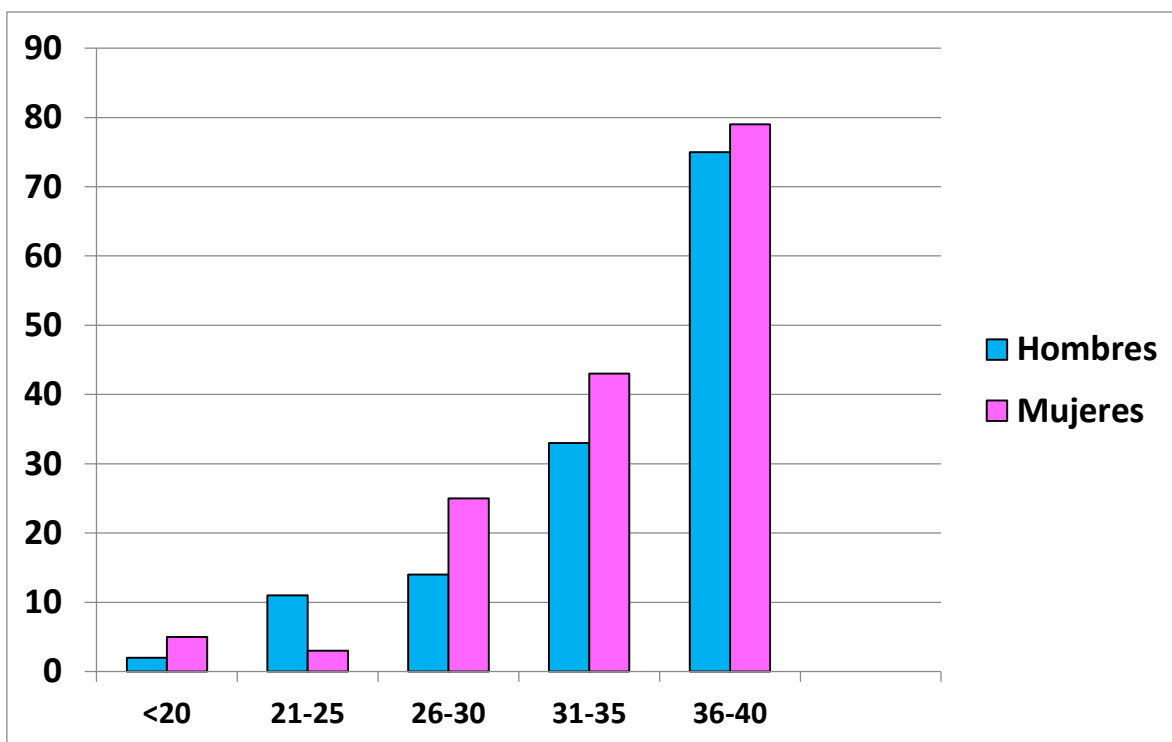


Tabla 1.- Características clínicas e histológicas en relación al sexo de los pacientes con adenocarcinoma gástrico atendidos en el servicio de Oncología Médica.

| | Total n=290 (100%) | Hombres n=135 (46%) | Mujeres n=155 (54%) | Valor de P |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------|
| Edad media | | 34.56 (\pm 5.29) | 34.34 (\pm 4.9) | 0.022* |
| Localización del tumor | | | | 0.001* |
| Estómago | 269 (93%) | 120 (89%) | 149 (96%) | |
| Unión esófago-gástrico | 21 (7%) | 15 (11%) | 6 (4%) | |
| Etapa clínica | | | | 0.001* |
| I – III | 73 (25%) | 44 (33%) | 29 (19%) | |
| IV – Metastásico/Recurrente | 217(75%) | 91 (67%) | 126 (81%) | |
| Tipo histológico | | | | 0.001* |
| Difuso | 202 (70%) | 88 (65%) | 114 (74%) | |
| Intestinal | 44 (15%) | 24 (18%) | 20 (13%) | |
| Mixto | 7 (2%) | 3 (2%) | 4 (3%) | |
| No determinado | 37 (13%) | 20 (15%) | 17 (10%) | |
| Subtipo Histológico | | | | 0.001* |
| Células en anillo de sello | 211 (72%) | 93 (69%) | 118 (76%) | |
| Mucinoso | 4 (2%) | 3 (2%) | 1 (1%) | |
| Papilar | 1 (1%) | 1 (1%) | 0 (0%) | |
| Ninguno | 74 (25%) | 38 (28%) | 36 (23%) | |
| Grado de diferenciación | | | | 0.001* |
| Bien | 3 (2%) | 3 (2%) | 1 (1%) | |
| Moderado | 19 (6%) | 14 (11%) | 4 (3%) | |
| Poco | 252 (87%) | 114 (84%) | 138 (89%) | |
| Indiferenciado | 2 (1%) | 0 (0%) | 2 (1%) | |
| No determinado | 14 (4%) | 4 (3%) | 10 (6%) | |
| Tratamiento sistémico | | | | 0.001* |
| Presente | 255 (88%) | 116 (86%) | 139 (90%) | |
| Ausente | 35 (12%) | 19 (14%) | 16 (10%) | |

***Significancia estadística bilateral (P \leq .05)**

Tabla 2.- Sobreexpresión de Her 2 neu 3(+), de acuerdo con la localización del tumor primario.

| | Estómago n=269 (93%) | UEG n= 21 (7%) | Valor de P |
|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------|-------------------|
| Determinación Her2 neu | 27 (10%) | 3 (14%) | 0.001* |
| 3(+) | 3 (11%) | 0 (0%) | |
| 2 (+) | 2 (7%) | 0 (0%) | |
| 1 (+) | 0 (0%) | 1 (33.5%) | |
| Negativo | 22 (82%) | 2 (66.5%) | |

***Significancia estadística bilateral (P ≤.05)**

Tabla 3 – Sitios de metástasis más frecuentes en pacientes con cáncer gástrico etapa IV (n= 204), por sitio del tumor primario (no se incluyen pacientes con recurrencia).

| Sitio de metástasis | Estómago n=192 (94%) | UEG n=12 (6%) |
|--------------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Número de sitios | | |
| 1 sitio | 114 (60%) | 6 (50%) |
| 2 o más sitios | 78 (40%) | 6 (50%) |
| Localización metástasis | | |
| Carcinomatosis peritoneal | 120 (62%) | 3 (25%) |
| Ovario | 43 (37%)* | 2 (40%)* |
| Ascitis | 38 (20%) | 2 (17%) |
| Retroperitoneo | 29 (15%) | 1 (8%) |
| Hígado | 16 (8%) | 1 (8%) |
| Pulmón | 11 (6%) | 2 (17%) |
| Derrame pleural | 5 (2.6%) | 0 (0%) |
| Cuello | 5 (2.6%) | 1 (8%) |
| Hueso | 4 (2%) | 0 (0%) |
| Mediastino | 4 (2%) | 2 (17%) |
| Páncreas | 4 (2%) | 0 (0%) |
| Duodeno | 3 (1.6%) | 0 (0%) |
| Mesenterio | 3 (1.6%) | 0 (0%) |
| SNC | 1 (0.5%) | 0 (0%) |
| Colon | 1 (0.5%) | 1 (8%) |

***Porcentaje tomado solo de las mujeres con enfermedad metastásica.**

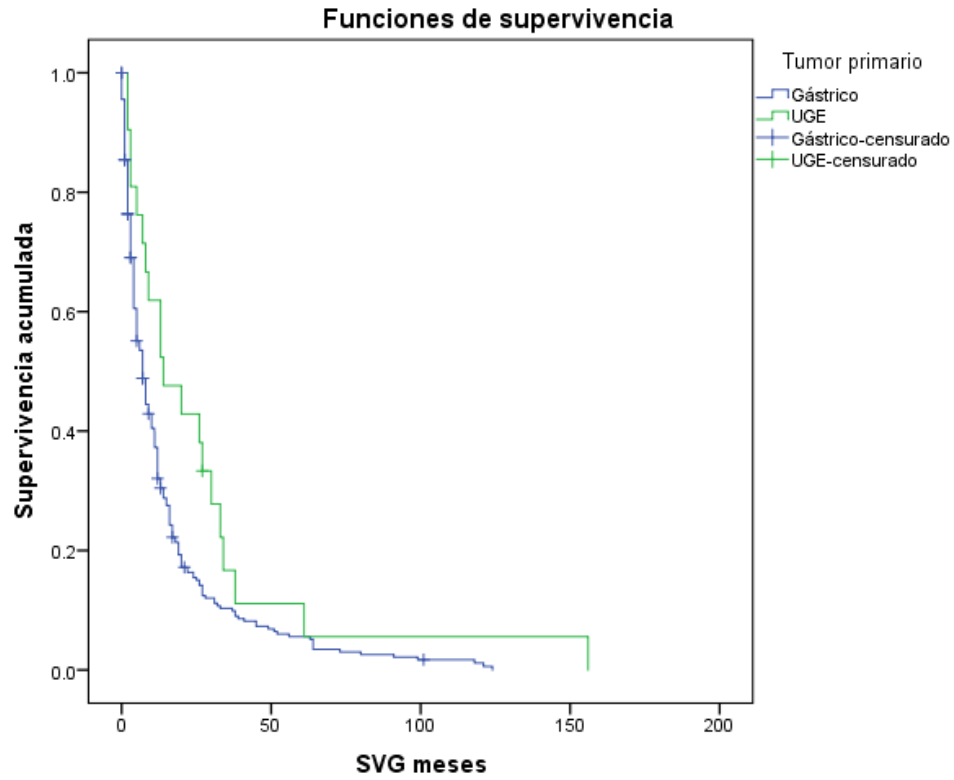


Figura 1. Supervivencia global por localización del tumor primario.

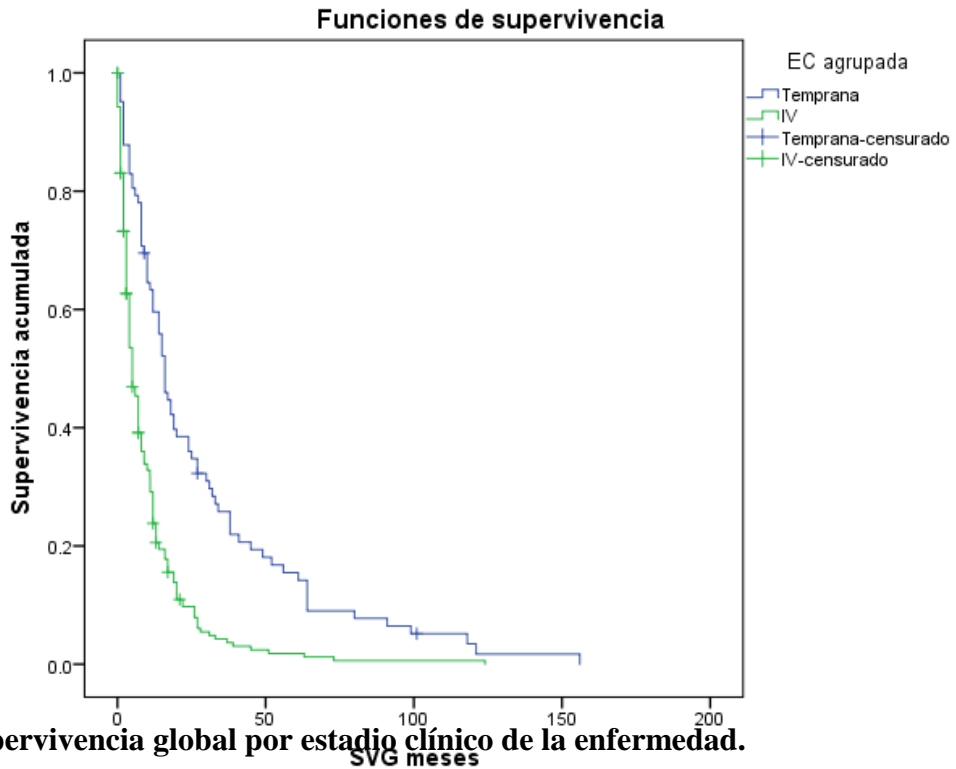


Figura 2. Supervivencia global por estadio clínico de la enfermedad.

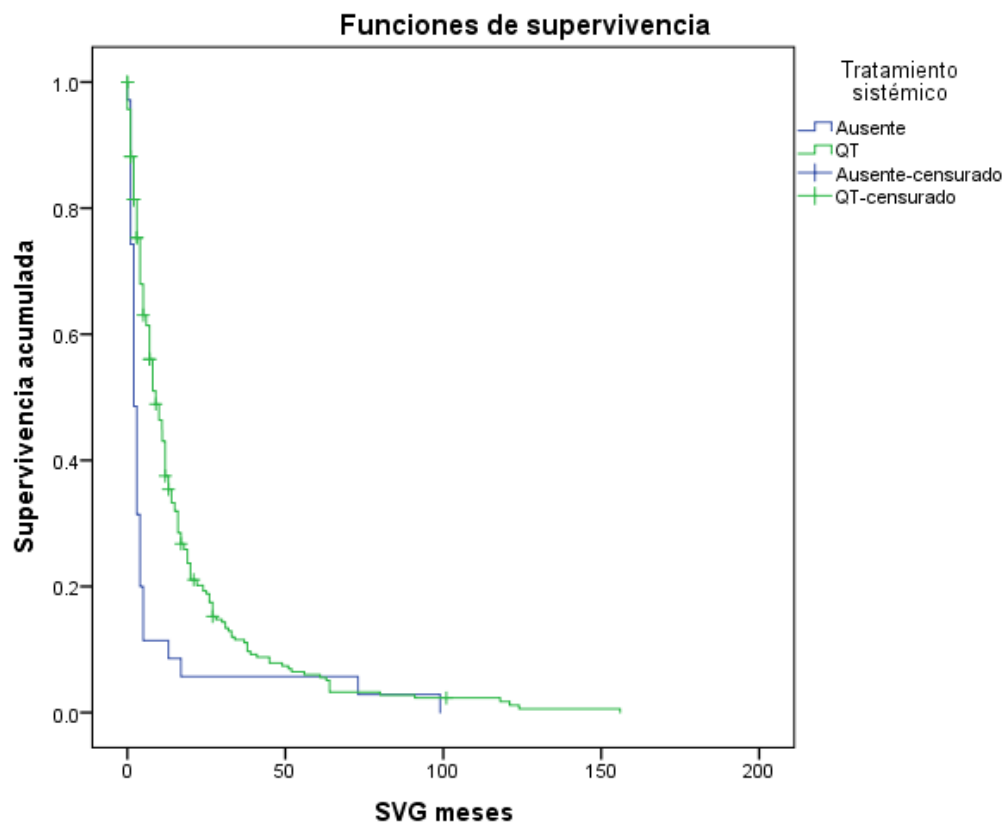


Figura 3. Supervivencia global de acuerdo con el tratamiento sistémico.

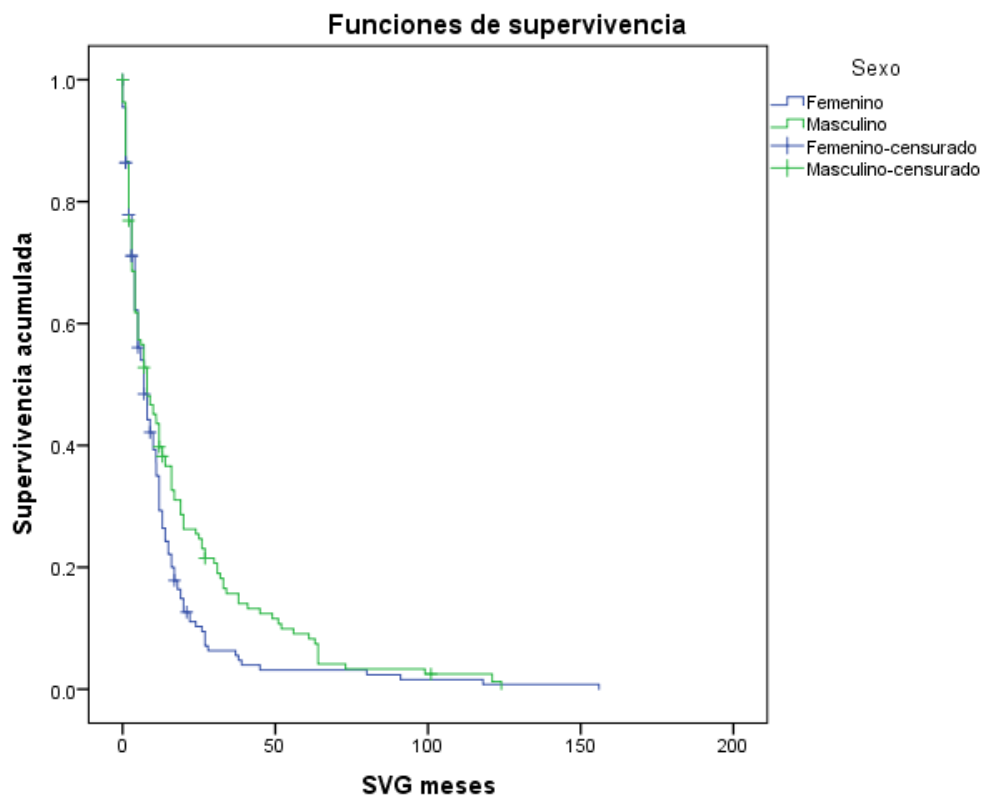


Figura 4. Supervivencia global por sexo.

Tabla 4.– Regresión de Cox análisis multivariado de la supervivencia global en pacientes con CCR EC IV.

| Características | Cohorte (n = 290) | HR | IC 95% | Valor de P |
|---|------------------------------|--------------|----------------------|-------------------|
| Sexo Femenino Masculino | 155 (54%) 135 (46%) | 1.29 | 1.01 – 1.65 | 0.038* |
| Etapa Clínica Temprana Avanzada | 82 (28%) 208 (72%) | 2.28 | 1.72 – 3.01 | .001* |
| Tumor primario Gástrico UEG | 158 (47%) 177 (53%) | 1.68 | 1.05 – 2.68 | 0.020* |
| Difuso Presente Ausente | 90 (42%) 126 (58%) | 1.10 | 0.84 – 1.43 | 0.467 |
| Células anillo sello Presente Ausente | 211 (73%) 79 (27%) | 1.22 | 0.930 – 1.60 | 0.152 |
| HER2 neu Positivo Negativo | 30 (10%) 260 (90%) | 1.08 | 0.72 – 1.60 | 0.70 |
| Tratamiento sistémico Presente Ausente | 255 (88%) 35 (12%) | 0.474 | 0.330 – 0.682 | .001* |

***Significancia estadística bilateral (P ≤.05)**

11. DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es una de las primeras causas de muerte por enfermedad oncológica en el mundo, con alta incidencia en población adulta y masculina en naciones desarrolladas. En Estados Unidos, el cáncer gástrico ha disminuido importantemente en población blanca, no así en grupos étnicos diferentes como la latina que vive en Estados Unidos, el cáncer gástrico ocupa el quinto lugar tanto en incidencia como en mortalidad (97). Alta incidencia se observa en China, Japón, Europa del Este, México, Centro y Sudamérica (98). En otro centro Oncológico importante de México, el cáncer gástrico ocupó en sexto lugar en cuanto a incidencia (99). El cáncer gástrico en nuestro hospital ocupa el segundo lugar entre la patología oncológica gastro-intestinal, siendo un problema de salud importante.

En general se observa que la incidencia del cáncer gástrico aumenta progresivamente con la edad, con una incidencia pico entre los 50 y 70 años. El cáncer gástrico es una enfermedad multifactorial con diferencias étnicas, raciales y geográficas. Los factores etiológicos más comunes en población de alta incidencia son la infección por *Helicobacter Pylori*, virus de Epstein-Barr, tabaco, obesidad y factores dietéticos están más involucrados en población asiática y latina (100,101).

La incidencia del cáncer gástrico ha sido mayor en población masculina, pero esto ha ido cambiando en el mundo. En naciones desarrolladas la relación varía de 2 hasta 5 hombres por 1 mujer, no así en población latina y asiática, donde la relación es menor (102). En el presente análisis se observa que el cáncer gástrico se presenta de manera similar entre hombres y mujeres, siendo discretamente más frecuente en mujeres con una relación de 1.1 mujeres por 1

hombre. Esta relación por género se modifica de acuerdo a la localización del tumor primario, siendo reportada en un ratio de 2:1 hombre:mujer en cáncer gástrico distal hasta 5:1 en localización proximal que incluye la unión gastroesofágica (103). En nuestro análisis la relación fue de 1.2:1 mujer:hombre en cáncer gástrico distal y 2.5:1 hombre:mujer en la unión esofagogástrica (UGE). Esto es relevante pues la mediana en supervivencia es mayor en pacientes con localización en la UEG versus del cáncer gástrico distal. Esta diferencia se debe a que tienen otras características clínicas, histológicas y moleculares.

Del 90-95% de los tumores gástricos son adenocarcinomas, que de acuerdo con la clasificación de Lauren se subdividen en dos: el adenocarcinoma tipo intestinal y el tipo difuso. El intestinal es más común en hombres, afroamericanos mayores; mientras que el tipo difuso es similar entre hombres y mujeres y más frecuente en población joven, con una alta presencia de células en anillo de sello (104,102). Este dato es importante, pues en general se acepta que el adenocarcinoma tipo difuso y células en anillo de sello tienen peor pronóstico. En nuestro grupo, se observó un alto porcentaje de adenocarcinoma tipo difuso (70%), células en anillo de sello (72%) y poco diferenciado (87%). Estas tres características de mal pronóstico fueron más altas en población femenina con significancia estadística ($p < 0.05$). De acuerdo con lo reportado en la literatura, la incidencia de las células en anillo de sello varía del 3.4% al 40% (105), el grado de diferenciación alto del 20 al 30% y el adenocarcinoma tipo difuso del 15 al 40% (106). Existe una marcada diferencia en los porcentajes en estos parámetros histológicos en nuestra población mexicana, siendo todos ellos factores de peor pronóstico (107).

A partir del año 2010, se publicó la importancia terapéutica de la presencia de la sobreexpresión del receptor Her 2 neu, con el uso del Trastuzumab (26), un anticuerpo molecular dirigido a

esta alteración. Ya con anterioridad se había identificado esta sobreexpresión como un factor de mal pronóstico (65). En nuestra población la sobreexpresión de Her 2 neu solo fue analizada en 30 pacientes, considerando que el procedimiento no fue rutina por varios años como al alto costo de la terapéutica a utilizar. El resultado positivo de Her 2 neu(3+) fue del 10%, siendo inferior al 22% reportado anteriormente en población mexicana que participó en el estudio ToGA (65), ensayo internacional de adenocarcinoma gástrico, con el uso de quimioterapia +/- trastuzumab. En el estudio no se tiene el dato específicamente en población joven. El porcentaje parece pequeño, pero será necesario contar con mayores determinaciones y poder establecer el porcentaje real, aunque considerando las características histológicas y clínicas de esta población seleccionada el porcentaje podrá ser igual entre 8-12%.

La extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico es el principal factor pronóstico, en pacientes con cáncer gástrico la mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas (etapa III-IV). La etapa IV oscila entre el 20% en población japonesa, el 45% en población hispana y 40% en Estados Unidos de América y del 16 al 30% en China (108).

En la población estudiada en el presente artículo, se documentó que el 72% de los pacientes incluidos se encontraban en etapa clínica IV. Un porcentaje muy alto que impacta negativamente en la perspectiva de vida de estos pacientes. Existen diversos factores por los cuales en nuestra población se identificaron altos porcentajes de pacientes en etapa IV:

- 1) No existen campañas de detección temprana y prevención ni una sensibilidad en la población,
- 2) Posiblemente los médicos de primer nivel no están capacitados ni actualizados en la enfermedad y por ende no la diagnostican a tiempo y
- 3) Existe un acceso fácil a medicamentos contra la gastritis, lo que puede enmascarar los síntomas que ocasiona el cáncer y por ende retrasar el diagnóstico.

Es posible que existen otros factores moleculares que intervengan en el crecimiento más rápido de la enfermedad en población específica, que será necesario estudiar e identificar.

En este estudio, se observaron altas tasas de pacientes en enfermedad metastásica, con una prevalencia mayor al 70% del sexo femenino (1.3:1) (109). De los pacientes diagnosticados en esta etapa de la enfermedad, la mayoría fueron identificados con un solo sitio de metástasis, principalmente carcinomatosis peritoneal (31%) y ovario (21%), lo cual puede ser atribuible a la alta prevalencia del sexo femenino en esta etapa de la enfermedad, y al alto porcentaje de adenocarcinoma tipo difuso y células en anillo de sello observado en nuestro grupo, que tiende a dar metástasis más frecuentemente en cavidad peritoneal.

En el análisis de supervivencia global, las mujeres presentaron diferencias significativas en la mediana de supervivencia global comparada con los hombres; mostrando un riesgo mayor de muerte (HR: 1.29; IC 95%: 1.05 – 1.65). Similar a lo reportado por Sato y colaboradores HR 1.12 (IC 95%: 1.09–1.14] (110). Lo que el simple género del paciente le confiere peor pronóstico, seguro asociado a la presencia de mayores factores de mal pronóstico.

De acuerdo con la localización tumoral, los pacientes con tumores en la unión esofago-gástrica presentan una mayor mediana de supervivencia al compararlo con los tumores gástricos (103, 105,107). Los datos del presente análisis concuerdan con lo reportado por estos autores, denotando una mediana de supervivencia mayor para los pacientes con tumores en la UEG y un mayor riesgo de muerte para los pacientes con tumores gástricos (HR: 1.69; IC 95%: 1.05 – 2.688). Como lo vimos en nuestro análisis los pacientes con localización del tumor en la UEG, tienen un comportamiento clínico diferente, con sitios diferentes de metástasis siendo mayores

en pulmones, mediastino y cuello contra los de localización del tumor en estómago que son en peritoneo, ascitis y ganglios del retroperitoneo. Estas diferencias han sido ya referidas en la población general del adenocarcinoma gástrico, siendo similares a lo visto en el grupo de pacientes jóvenes.

La etapa clínica de la enfermedad es una de las principales determinantes de la supervivencia global de los pacientes con este tipo de padecimientos (106,111,112). El presente estudio documentó diferencias significativas ($p < 0.05$) entre la etapa temprana y la etapa avanzada con un HR para la etapa avanzada de 2.28, (IC 95% 1.72 – 3.01). En general, a mayor etapa de la enfermedad es menor la supervivencia, considerando que el mayor grupo de nuestros pacientes se diagnosticó en etapa IV (

Por otra parte, el tratamiento sistémico se ha demostrado como el pilar del tratamiento en el adenocarcinoma gástrico en etapa avanzada, denotando un impacto significativo en la supervivencia global, al compararlo con el mejor tratamiento de soporte (31). En este análisis se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$) en la mediana de supervivencia de pacientes con tratamiento sistémico al compararlo con aquellos sin este beneficio, con un HR de 0.47 (IC 95% 0.33 – 0.68). Esto confirma lo que desde a inicios de los años 90's se estableció que aplicar quimioterapia de combinación en pacientes con cáncer gástrico avanzado no resecable, confiere mejor supervivencia (9-10 meses versus 4-5 meses) contra solo el Mejor Tratamiento de Soporte.

Es importante reafirmar que en el presente análisis de pacientes jóvenes (≤ 40 años) con adenocarcinoma gástrico, las variables que se mantuvieron como predictoras de mal pronóstico

de la supervivencia global fueron el sexo femenino, la etapa clínica avanzada, localización de tumor primario en el estómago y el no recibir tratamiento sistémico con quimioterapia. Existen otros parámetros que se han considerado de mal pronóstico como son el tipo histológico difuso, las células en anillo de sello y la determinación HER2 neu (3+), pero en nuestro grupo no presentaron diferencia estadística, esto puede ser debido al número de pacientes incluidos para el análisis.

Una de las principales limitaciones del estudio, es que es de tipo retrospectivo y que solo analiza a población joven sin compararlo con el resto de la población. Por otra parte, es importante estudiar otras líneas de investigación, probablemente mutaciones génicas como por ejemplo la E-caderina que está implicada en cáncer gástrico difuso hereditario (113). Es posible que gran parte de nuestros pacientes jóvenes, sean parte de un componente familiar – hereditario del adenocarcinoma gástrico en México. Estas observaciones realizadas en población mexicana en nuestro centro Oncológico confirman alta frecuencia de la enfermedad gástrica maligna en población joven con un incremento entre las mujeres. Se requiere un esfuerzo tanto de la población en general, la parte médica y paramédica y el gobierno con un programa de prevención y detección temprana.

12. CONCLUSIONES

El adenocarcinoma gástrico en población joven (≤ 40 años) va incrementando el porcentaje en nuestra población, con características clínico – histológicas de mal pronóstico: sexo femenino, tumor primario localizado en parte distal del estómago, adenocarcinoma tipo difuso, células en anillo de sello, etapa avanzada y no tratamiento con QT en enfermedad metastásica. Es posible que existan características moleculares que los hagan diferentes con peores características y pronóstico. Es indispensable dirigir las investigaciones en este grupo de edad como implementar programas de prevención y detección temprana.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Fujimoto S, Takahashi M, Ohkubo H, Mutou T, Kure M, Masaoka H, Kobayashi K. Comparative clinicopathologic features of early gastric cancer in young and older patients. *Surgery* 1994; 115: 516-520.
2. Santoro R, Carboni F, Lepiane P, Ettorre GM, Santoro E. Clinicopathological features and prognosis of gastric cancer in young European adults. *Br J Surg* 2007; 94: 737-742.
3. Llanos O, Butte JM, Crovari F, Duarte I, Guzmán S. Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg* 2006; 30: 17-20.
4. Alston RD, Geraci M, Eden TO, Moran A, Rowan S, Birch JM. Changes in cancer incidence in teenagers and young adults (ages 13 to 24 years) in England 1979-2003. *Cancer* 2008; 113: 2807-2815.
5. Theuer CP, de Virgilio C, Keese G, French S, Arnell T, Tolmos J, Klein S, Powers W, Oh T, Stabile BE. Gastric adenocarcinoma in patients 40 years of age or younger. *Am J Surg* 1996; 172: 473-476; discussion 476-477.
6. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 515-519.
7. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009;125:666-673
8. Refaie WB, Jseng JF, Gay G, et al. The impact of ethnicity on the presentation and prognosis of patients with gastric adenocarcinoma. Results from the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008;113(3):461-9
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.*2018;68:7-30.
10. Lee JK, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Gastric cancer screening and subsequent risk of gastric cancer: A large-scale population based cohort study, with a 13 year follow-up in Japan. *Int J Cancer* 2006;118:2315-2321
11. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published online ahead of print 2018]. *CA Cancer J Clin.* doi: <https://doi.org/10.3322/cac.21492>.

12. Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, Fedewa SA, Pinheiro PS, Tortolero-Luna G, Martinez-Tyson D, Jemal A, Siegel RL Cancer Statistics for Hispanics/Latinos, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):425-445. doi: 10.3322/caac.21494.
13. Grad YH, Lipsitch M, Aiello AE. Secular trends in *Helicobacter pylori* seroprevalence in adults in the United States: evidence for sustained race/ethnic disparities. *Am J Epidemiol.*2012;175:54-59.
14. Taghavi Sh, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3493-8
15. Barrios Silva JD, Laitao D, Alfonso L et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2009;100:487-93.
16. Wood DE, Wright CD, & Yang G. Clinical Practice Guidelines in Oncology™. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2010;8(4).
17. Arnold M, Razum O, Coebergh JW. Cancer risk diversity in non-western migrants to Europe: An overview of the literature. *Eur J Cancer* 2010;46:2647-59.
18. Ronellenfitsch U, Kyobutungi C, Ott JJ, et al. Stomach cancer mortality in two large cohorts of migrants from the Former Soviet Union to Israel and Germany: are there implications for prevention? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21:409-16.
19. Nguyen EV. Cancer in Asian American males: epidemiology, causes, prevention, and early detection. *Asian Am Pac Isl J Health* 2003; 10:86-99.
20. Maskarinec G, Noh JJ. The effect of migration on cancer incidence among Japanese in Hawaii. *Ethn Dis* 2004; 14:431-9.
21. Ang TL, & Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*, 2014;55(12), 621.
22. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
23. Botterweck AA, Schouten LJ, Volovics A, Dorant E, van Den Brandt PA Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries. *Int J Epidemiol* 2000; 29:645-54.

24. Mitsudomi T, Matsusaka T, Wakasugi K et al (1989) A clinicopathological study of gastric cancer with special reference to age of the patients: an analysis of 1630 cases. *World J Surg* 13:225–230.
25. Eguchi T, Takahashi Y, Yamagata M et al (1999) Gastric cancer in young patients. *J Am Coll Surg* 188:22–26.
26. Nakayama, I., Chin, K., Takahari, D., Ogura, M., Ichimura, T., Wakatsuki, T., ... & Shinozaki, E. (2018). Treatment features of systemic chemotherapy in young adults with unresectable advanced or recurrent gastric cancer. *Cancer management and research*, 10, 5283.
27. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND & Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014;23(5), 700-713.
28. Sjødahl K, Jia C, Vatten L, et al. Body mass and physical activity and risk of gastric cancer in a population-based cohort study in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:135-40.
29. Hansen S, Vollset SE, Derakhshan MH, Fyfe V, Melby KK, Aase S, et al. Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from premorbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut* 2007;56:918-25.
30. Horii T, Koike T, Abe Y, Kikuchi R, Unakami H, Iijima K, et al. Two distinct types of cancer of different origin may be mixed in gastroesophageal junction adenocarcinomas in Japan: evidence from direct evaluation of gastric acid secretion. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:710-9.
31. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2204-13.
32. Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer* 2005; 53:1-10.
33. Sato T, Fukuyama T, Suzuki T, et al. Studies of causation of gastric cancer 2. The relation between gastric cancer mortality rate and salted food intake in several places in Japan. *Bull Inst Public Health* 1959; 8:187-98.

34. Shimazu T, Tsuji I, Inoue M, et al. Alcohol drinking and gastric cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38:8-25.
35. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404:398-402.
36. Persson C, Canedo P, Machado JC, El-Omar EM, Forman D. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol* 2011; 173:259-70
37. Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T & Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter*, 2018;23, e12518.
38. Siewert J, Stein H. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998; 85: 1457–59.
39. Van Cutsem E, Sagaert X, Topal B, Haustermans K, & Prenen H. Gastric cancer. *Lancet*, 2016;388(10060), 2654-2664.
40. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, eds. *AJCC cancer staging manual*, 7th edn. New York, NY: Springer, 2010.
41. Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 64:31-49, 1965.
42. Lauren P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Scand. J. Gastroenterol.* 26(Suppl. 180): 150-4, 1991.
43. Bass A, Thorsson V, Shmulevich I, et al. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014; 513: 202–09.
44. Begnami MP, Fukuda E, Fregnani JH et al. Prognostic implications of altered Human Epidermal Growth Factor Receptor (HERs) in Gastric Carcinoma. HER 2 and HER 3 are predictors of poor outcome. *Gastric Cancer* 2013;16:84-93.
45. Van Cutsem E, Dico M, Geva R et al. The diagnosis and management of gastric cancer: expert discussion and recommendations from the 12th ESMO/World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2010. *Ann Oncol* 2011;22 (suppl 5): v1–9.
46. Lutz M, Zalberg J, Ducreux M, et al. Highlights of the EORTC St. Gallen international expert consensus on the primary therapy of gastric, gastroesophageal and oesophageal

- cancer—differential treatment strategies for subtypes of early gastroesophageal cancer. *Eur J Cancer* 2012; 48: 2941–53.
47. Songun I, Putter H, Kranenbarg E, Sasako M, van de Velde CJ. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11: 439–49
 48. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy—Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767–73.
 49. Cocolini F, Cotte E, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 12–26.
 50. Van Cutsem E, de Haas S, Kang Y, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a biomarker evaluation from the AVAGAST randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2119–27.
 51. Ychou M, Boige V, Pignon JP et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1715–21.
 52. Macdonald J, Smalley S, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345: 725–30.
 53. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012;30: 268–73.
 54. Wagner A, Unverzagt S, Grothe W, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;3: CD004064.
 55. Murad A, Santiago F, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 37–41.
 56. Glimelius B, Ekström K, Hoffmann K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 163–68.

57. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358: 36–46.
58. Al-Batran S, Hartmann J, Probst S, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fl uorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 2008;26: 1435–42.
59. Ajani J, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fl uorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1547–53.
60. Boku N, Yamamoto S, Fukuda H, et al, for the Gastrointestinal Oncology Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* 2009; 10: 1063–69.
61. Enzinger P, Ryan D, Clark J, et al. Weekly docetaxel, cisplatin, and irinotecan (TPC): results of a multicenter phase II trial in patients with metastatic esophagogastric cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 475–80.
62. Bouché O, Raoul JL, Bonnetain F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fl uorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4319–28.
63. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fl uorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3520–26.
64. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015; 18: 476–84.

65. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687–97.
66. Jørgensen J. Targeted HER2 treatment in advanced gastric cancer *Oncology* 2010; 78: 26–33.
67. Fuchs C, Tomasek J, Yong C, et al, for the REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39.
68. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al, for the RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15: 1224–35.
69. Ohtsu A, Ajani J, Bai Y, et al. Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3935–43.
70. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology* 2011; 141: 476–85.
71. Lordick F, Allum W, Carneiro F, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat Rev* 2014; 40: 692–700.
72. Muro K, Bang Y, Shankaran V, et al. A phase 1B study of pembrolizumab (PEMBRO; MK-3475) in patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2014; 25 (suppl 4): LBA15.
73. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006;24(14):2137-50
74. Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Publica Mex* 1997;39:318-30.

75. P. L. Tso, W. L. Bringaze, A. H. Dauterive et al., "Gastric carcinoma in the young," *Cancer*, vol. 59, no. 7, pp. 1362–1365, 1987.
76. Alston RD, Geraci M, Eden TO, Moran A, Rowan S, Birch JM. Changes in cancer incidence in teenagers and young adults (ages 13 to 24 years) in England 1979-2003. *Cancer* 2008; 113: 2807-2815.
77. Dhobi MA, Wani KA, Parray FQ, Wani RA, Wani ML, Peer GQ, ... & Thakur N. Gastric cancer in young patients. *Int J Surg Oncol*, 2013;(4) <http://dx.doi.org/10.1155/2013/981654> .
78. Chung HW, Noh SH and Lim JB: Analysis of demographic characteristics in 3242 young age gastric cancer patients in Korea. *World J Gastroenterol* 16: 256-263, 2010.
79. Lai JF, Kim S, Li C, et al: Clinicopathological characteristics and prognosis for young gastric adenocarcinoma patients after curative resection. *Ann Surg Oncol* 15: 1464-1469, 2008.
80. Kim JH, Boo YJ, Park JM, et al: Incidence and long-term outcome of young patients with gastric carcinoma according to sex: does hormonal status affect prognosis? *Arch Surg* 143: 1062-1067, 2008.
81. Maconi G, Kurihara H, Panizzo V, et al: Gastric cancer in young patients with no alarm symptoms: focus on delay in diagnosis, stage of neoplasm and survival. *Scand J Gastroenterol* 38:1249-1255, 2003.
82. Simsa J, Leffler J, Hoch J, Linke Z and Pádr R: Gastric cancer in young patients - is there any hope for them? *Acta Chir Belg* 104:673-676, 2004.
83. Isobe, T., Hashimoto, K., Kizaki, J., Miyagi, M., Aoyagi, K., Koufuji, K., & Shirouzu, K. (2013). Characteristics and prognosis of gastric cancer in young patients. *Oncology reports*, 30(1), 43-49.
84. Meyers WC, Damiano RJ, Postlethwait RW, Rotolo FS. Adenocarcinoma of the stomach. *Ann Surg.* 1987;205:1-8.
85. Block M, Griep AH, Pollard HM. The occurrence of gastric neoplasms in youth. *Am J Med Sci.* 1948;215:398--404.
86. Bellegie NJ, Hahlin DC. Malignant disease of the stomach in young adults. *Ann Surg.* 1953;138:7-12.

87. Tamura PY, Curtiss C. Carcinoma of the stomach in the young adult. *Cancer*. 1960;13:379-385.
88. Bedikian AY, Khankhanian N, Heilbrun LK, et al. Gastric carcinoma in young adults. *South Med J*. 1979;72:654-656.
89. Bloss RS, Miller TA, Copeland EM. Carcinoma of the stomach in the young adult. *Surg Gynecol Obstet*. 1980;150:883-886.
90. Tso PL, Bringaze WL, Dauterive AH, et al. Gastric carcinoma in the young. *Cancer*. 1987;59:1362-1365.
91. Matley PJ, Dent DM, Madden MV, Price SK. Gastric carcinoma in young adults. *Ann Surg*. 1988;207:593-596.
92. Hall TJ, Moulder J, Hsu HS, et al. Gastric carcinoma among younger individuals in Mississippi. *South Med J*. 1993;86:302-304.
93. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C., & Thun, M. J. (2006). Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians*, 56(2), 106-130.
94. Park JC, Lee YC, Kim JH, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol*. 2009;99(7):395-401.
95. Dhobi MA, Wani KA, Parray FQ, et al. Gastric cancer in young patients. *Int J Surg Oncol*. 2013;2013:981654.
96. Hsieh FJ, Wang YC, Hsu JT, Liu KH, Yeh CN. Clinicopathological features and prognostic factors of gastric cancer patients aged 40 years or younger. *J Surg Oncol*. 2012;105(3):304-309.
97. Siegel RL, Fedewa SA, Miller KD et al. Cancer Statistics for hispanics/Latinos, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:457-80.
98. Yamamoto S. Stomach cancer incidence in the world. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31:471.
99. Martínez-Sánchez YL, Escudero de los Ríos PM, Arias Flores R y Barrios Bautista F. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social. *Cir Cir* 2013;81:508-16.
100. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto F, et al. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.

101. Everhart, J.E. et al. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J. Infect. Dis.* 2000; 181, 1359–1363.
102. Crew K and Neugut A. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:354-62.
103. El-Serag HB, Mason AC, Peterson N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 2002;50:368-72.
104. Lauren PA, Nevalainen JT. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: a time-trend study in Finland with comparison between studies from high and low-risk areas. *Cancer* 1993;71:2926-2933
105. Li C, Kim S, Lai JF et al. Advanced gastric carcinoma with signet ring cell histology. *Oncology* 2007;72:64-8.
106. Yao JA, Tseng JF, Worah S et al. Clinicopathologic behavior of gastric adenocarcinoma in Hispanic patients: Analysis of a single institution's Experience over 15 years. *J Clin Oncol* 2006;23:3094-3103
107. Martinez-Galindo MG, Zamarripa-Dersey F, Carmona-Castañeda A. Características histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en pacientes mexicanos. Experiencia de 10 años en el Hospital Juárez de México. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80:21-6.
108. Zhang M, Zhu G, Zhang H et al. Clinicopathologic features of gastric carcinoma with signet ring cell histology. *J Gastrointest Surg* 2010;14:601-6.
109. Kono, Y., Kanzaki, H., Tsuzuki, T., Takatani, M., Nasu, J., Kawai, D., ... & Kawahara, Y. (2018). A multicenter observational study on the clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Journal of gastroenterology*, 1-8.
110. Sato N, Ito Y, Ioka A, Tanaka M, Tsukuma H. Gender differences in stomach cancer survival in Osaka, Japan: analysis using relative survival model. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:690-694.
111. Barrios Silva JD, Laitao D, Alfonso L et al. Association of ERBB2 gene status with histopathological parameters and disease-specific survival in gastric carcinoma patients. *Br J Cancer* 2009;100:487-93.

112. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lovtet-Tieulent J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-403.
113. Shen H, Xu Y, Qian Y et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer* 2000;88:601-6.
114. Rugge M, Fassan M, & Graham DY. Epidemiology of gastric cancer. In *Gastric Cancer* 2015;(8)23-34. Springer, Cham.