

## Cáncer de estómago: factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento

Dinorah N. Martínez-Carrillo<sup>1</sup> **iD**, Verenice Arzeta Camero<sup>2</sup> **iD**, Hilda Jiménez-Wences<sup>1</sup> **iD**, Adolfo Román-Román<sup>3</sup> **iD**, Gloria Fernández-Tilapa<sup>1\*</sup> **iD**.

<sup>1</sup> Laboratorio de Investigación Clínica, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Lázaro Cárdenas, S/N, Ciudad Universitaria, Col. Haciendita, Chilpancingo, Guerrero, México, C.P. 39070.

<sup>2</sup> Instituto Educativo Stephen Hawking, Chilpancingo, Guerrero. México.

<sup>3</sup> Laboratorio de Investigación en Bacteriología, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Lázaro Cárdenas, S/N, Ciudad Universitaria, Col. Haciendita, Chilpancingo, Guerrero, México, C.P. 39070.

\*Email autor corresponsal: [gferti@hotmail.com](mailto:gferti@hotmail.com)

**Recibido:** 19 julio 2021. **Aceptado:** 07 septiembre 2021

### RESUMEN

El cáncer de estómago es dos veces más frecuente en hombres y, en 2020, ocupó el tercer lugar en incidencia entre los varones mexicanos. En México, faltan programas de detección precoz y de educación sobre las medidas que pueden evitar la evolución de enfermedades gástricas a cáncer. Se conoce mucho sobre la historia natural del cáncer de estómago de tipo intestinal y sobre los factores que causan carcinogénesis, no obstante, la prevalencia de este tumor sigue incrementando. Difundir esta y la información sobre factores que protegen de la carcinogénesis gástrica es nuestro propósito. Algunos hábitos alimenticios, estilos de vida, factores del ambiente y genéticos del huésped hacen sinergia para inducir cáncer de estómago. Agentes infecciosos como *Helicobacter pylori*, el virus de Epstein Barr (VEB), citomegalovirus (CMV) y *Mycoplasma*, sp., inducen inflamación gástrica, que puede desembocar en malignidad. El tratamiento de infecciones gástricas puede revertir las lesiones premalignas y frenar la carcinogénesis. El cáncer gástrico es tratable en etapas tempranas, en estadios avanzados, la sobrevida se reduce a meses. La ausencia de síntomas específicos, la falta de herramientas diagnósticas no invasivas y la inexistencia de programas de detección temprana propician el diagnóstico tardío de cáncer gástrico y la alta mortalidad. La endoscopia es el método de elección para el diagnóstico de lesiones precancerosas y cáncer. La cirugía es la terapia indicada para el cáncer

de estómago, y la radio o quimioterapia postoperatorias son alternativas complementarias. Atender oportunamente la gastritis u otros problemas digestivos es una medida de protección contra el cáncer gástrico.

**Palabras clave:** Cáncer de estómago, citomegalovirus, diagnóstico, *Helicobacter pylori*, tratamiento, virus de Epstein Barr.

## ABSTRACT

Stomach cancer is twice as common in men and, in 2020, it ranked third in incidence among Mexican men. There is a lack of early detection and education programs on the measures that can prevent the evolution from gastric diseases to cancer, in Mexico. In recent years progress has been made in understanding the natural history of intestinal-type stomach cancer and the factors that cause carcinogenesis; however, the prevalence of this tumor continues to increase. Disseminate this and the information on factors that protect against gastric carcinogenesis is our purpose.

Some host's dietary habits, lifestyles, genetic factors, and environmental factors work synergistically to induce stomach cancer. Infectious agents such as *Helicobacter pylori*, Epstein Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), and *Mycoplasma*, sp., Induce gastric inflammation, which can lead to malignancy. Treatment of gastric infections can reverse premalignant lesions and slow carcinogenesis. Gastric cancer is treatable in the early stages, in advanced stages, survival is reduced to months. The absence of specific symptoms, the lack of non-invasive diagnostic tools, and the inexistence of early detection programs favor the late diagnosis of gastric cancer and high mortality. Endoscopy is the method of choice for the diagnosis of precancerous lesions and cancer. Surgery is the indicated therapy for stomach cancer, and postoperative radio or chemotherapy are complementary alternatives. Promptly treating gastritis or other digestive problems is a protective measure against gastric cancer.

**Keywords:** Cytomegalovirus, diagnosis, Epstein Barr virus, *Helicobacter pylori*, stomach cancer, treatment.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de estómago es uno de los tumores malignos más comunes. El número de casos

nuevos que se diagnostican anualmente varía entre regiones geográficas y etnias del mundo, y es mayor en los países del este de Asia,

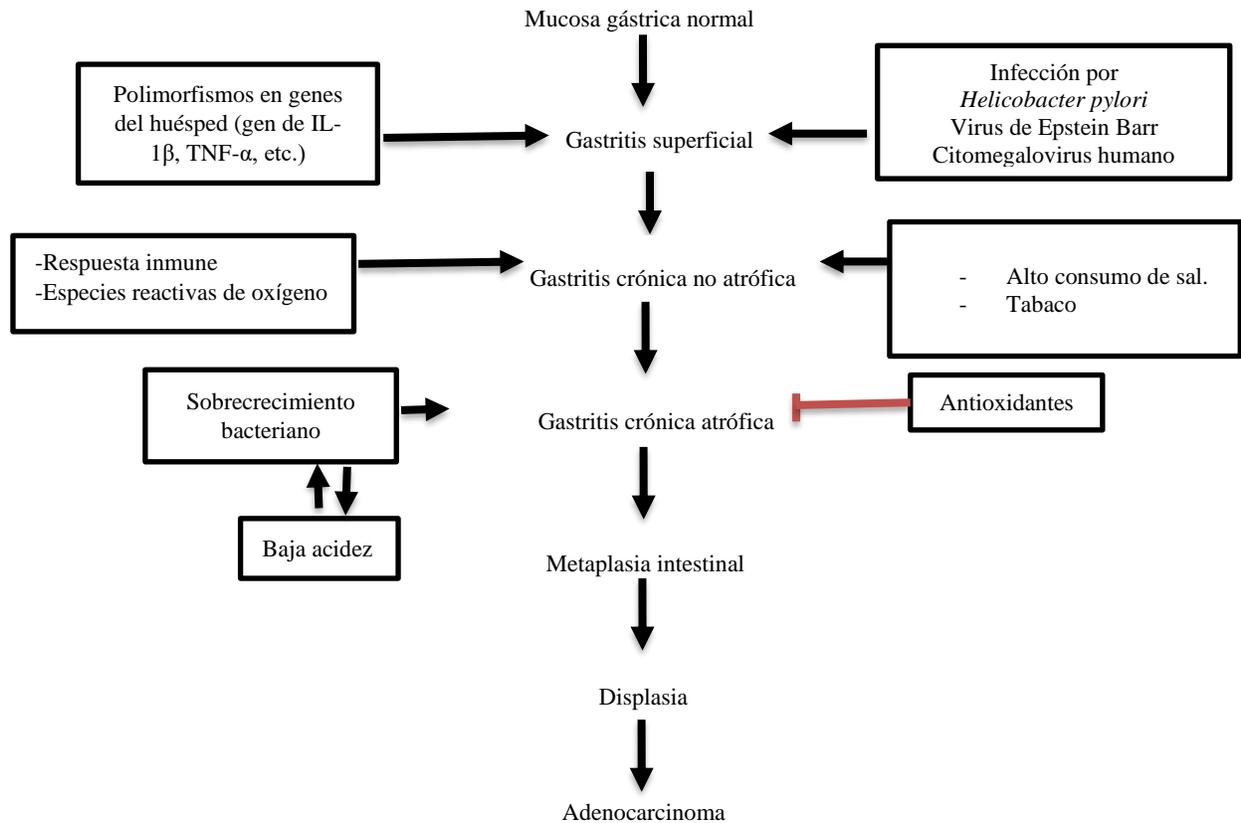
Europa y parte de América Latina. Según reportes del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), en México, en el año 2020, la incidencia de cáncer de estómago fue de 8,804 casos (4.5% de los diagnosticados con cáncer en ese año), y 6,735 mexicanos murieron por esa neoplasia (7.5% de los muertos por cáncer). El cáncer de estómago está entre las 10 primeras causas de muerte por cáncer en el país, y su incidencia varía entre los sexos. Los hombres son dos a tres veces más susceptibles que las mujeres (proporción de casos 2:1). En 2018, el cáncer de estómago fue el quinto cáncer más común entre los hombres (3,921 casos [4.6%]) y, para el año 2020, pasó a ocupar el tercer lugar en frecuencia entre los varones mexicanos, solo superado por el cáncer de próstata y colorrectal (4,640 casos [5.2%]) [1,2].

El mayor porcentaje de los casos de cáncer de estómago son asintomáticos, son de presentación muy variable entre pacientes y esto dificulta el diagnóstico y modifica la eficacia del tratamiento. En general, los tumores gástricos se diagnostican en etapas tardías de la enfermedad, cuando los tumores ya no pueden ser tratados quirúrgicamente. En este estadio, la mediana de supervivencia de los pacientes es de 9 a 10 meses, aproximadamente [2]. En México, la falta de programas de búsqueda y de detección oportuna de cáncer de

estómago contribuye a la alta tasa de mortalidad por esta malignidad [3].

### **¿Qué tipos de cáncer de estómago son los más frecuentes?**

La mayoría de los tumores de estómago son adenocarcinomas y presentan variantes histológicas que, con base en la clasificación de Lauren, pueden ser de tipo difuso e intestinal. Aún se desconocen los cambios histológicos que ocurren durante la progresión a carcinoma difuso, se sabe que inicia con gastritis en todo el estómago, pero cursa sin atrofia. El carcinoma difuso es más común en mujeres, en personas jóvenes y en quienes tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Por el contrario, el cáncer de estómago de tipo intestinal es más frecuente en personas mayores de 50 años y la mayor proporción de casos ocurre en hombres. Este tipo de cáncer inicia por la transición de mucosa normal a gastritis superficial, que evoluciona a gastritis crónica, seguida por gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente, adenocarcinoma. La serie de patologías que integran la historia natural del cáncer de estómago de tipo intestinal se integran en “la cascada precancerosa” (Figura 1). La inflamación crónica con predominio en la mucosa del cuerpo del estómago favorece la carcinogénesis gástrica, especialmente si coexiste con baja producción de ácido [4-6].



**Figura 1.** Cascada de eventos y factores que conducen a cáncer gástrico. Factores del huésped, bacterias, virus y factores del ambiente contribuyen a la etiología de cáncer gástrico. El consumo de antioxidantes protege contra la carcinogénesis gástrica [4,5,6]. → Factor de riesgo ┤ Factor protector.

En la historia natural del cáncer de estómago de tipo intestinal, cada patología se caracteriza por cambios histopatológicos específicos, promovidos por la interacción de diversos factores que inducen o intensifican la inflamación de la mucosa gástrica [5]. El conocimiento sobre la historia natural del cáncer de estómago de tipo intestinal y de los factores que contribuyen al origen o progreso

de cada patología, hace posible la terapia oportuna que puede interrumpir la evolución a cáncer. El tratamiento efectivo de la gastritis evita que esta enfermedad avance hacia adenocarcinoma [7].

### ¿Qué factores confieren riesgo de cáncer de estómago?

La inflamación gástrica crónica inducida por la bacteria *Helicobacter pylori* es el factor que más contribuye al riesgo de gastritis atrófica,

metaplasia, displasia y cáncer de estómago. Además de *H. pylori*, se sabe que algunos virus también inducen inflamación y transformación maligna. A los factores bacterianos y virales que potencian la enfermedad gástrica, se suman algunos factores del huésped que promueven la aparición de gastritis crónica y su progresión a adenocarcinoma. La regulación de la respuesta inmune, la sobreexpresión de ciclooxigenasa 2 (COX-2) inducida por *H. pylori* en células epiteliales de la mucosa gástrica y polimorfismos en los genes que codifican citocinas proinflamatorias como interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 8 (IL-8), son factores del huésped que incrementan la probabilidad de desarrollar inflamación crónica y cáncer gástrico [4,5,7]. Hábitos alimenticios como el alto consumo de sal, de alimentos picantes o ahumados, de carnes rojas asadas o a la parrilla, y elementos ambientales suman sus efectos para aumentar el riesgo de tumor maligno en el estómago (Figura 1, Tabla 1). Algunos agentes infecciosos son parte de los componentes etiológicos de las enfermedades gástricas, *H. pylori*, bacterias del género *Mycoplasma* y algunos virus, que inducen inflamación de la mucosa promueven la carcinogénesis gástrica (Tabla 2) y otros factores también favorecen el inicio de la transformación maligna (Tabla 1) [8]. En algunas poblaciones se ha encontrado

que, en individuos infectados con *H. pylori*, el alto consumo de frutas y verduras, la ingesta de antioxidantes como la vitamina C, vitamina E y  $\beta$ -caroteno pueden disminuir el riesgo de cáncer gástrico, debido a que contrarrestan la formación de radicales libres del oxígeno (ROS) y, en consecuencia, el daño al epitelio gástrico ocasionado por el estrés oxidativo [9]. Los factores genéticos y hereditarios confieren mayor riesgo de adenocarcinoma de tipo difuso [10].

### ¿Qué microorganismos contribuyen a la carcinogénesis gástrica?

El cáncer de estómago se origina a partir de inflamación crónica, inducida por *Helicobacter pylori*, bacteria reconocida como causa incontrovertible de esta malignidad [10]. La infección de la mucosa gástrica por virus de Epstein Barr (VEB), Citomegalovirus humano (CMV) y *Mycoplasma* sp. también tiene un papel importante en la etiología del cáncer gástrico. Aunque no se ha establecido con claridad el papel del virus de la hepatitis B en el origen o evolución del cáncer de estómago, se propone que este virus también puede contribuir al origen de esta patología. La característica común entre *H. pylori*, VEB, CMV y *Mycoplasma* sp., es su capacidad para activar procesos inflamatorios prolongados que, bajo determinados microambientes, pueden evolucionar a patologías gástricas que

culminan en tumores cancerosos del estómago (Tabla 2) [11-16].

**Tabla 1.** Factores de riesgo para cáncer gástrico de tipo intestinal y difuso [4,5,7-10].

Carcinoma de tipo intestinal	Carcinoma de tipo difuso
<b>Factores sociodemográficos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad: <math>\geq 45</math> años</li> <li>• Sexo: predominio en hombres</li> <li>• Bajo nivel socioeconómico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad: <math>\leq 45</math> años)</li> <li>• Sexo: predominio en mujeres</li> <li>• _____</li> </ul>
<b>Factores de riesgo personales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia familiar de cáncer gástrico</li> <li>• _____</li> <li>• _____</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historia familiar de cáncer gástrico</li> <li>• Obesidad</li> <li>• GERD (Enfermedad por reflujo gastroesofágico)</li> </ul>
<b>Hábitos alimenticios</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto consumo de sal y alimentos ahumados.</li> <li>• Bajo consumo de frutas y vegetales</li> <li>• Carnes rojas a la parrilla</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• _____</li> <li>• _____</li> <li>• _____</li> </ul>
<b>Estilo de vida</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumar</li> <li>• Consumo de alcohol</li> <li>• Baja actividad física</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fumar</li> <li>• Consumo de alcohol</li> <li>• Baja actividad física</li> </ul>
<b>Factores ambientales</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• Virus de Epstein Barr</li> <li>• Citomegalovirus humano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Helicobacter pylori</i></li> <li>• Virus de Epstein Barr</li> <li>• Citomegalovirus humano</li> </ul>

**Tabla 2.** Agentes infecciosos asociados con cáncer de estómago, tejido que afectan y enfermedad que causan [11-16].

Agente infeccioso	Tejido que infectan	Enfermedades que ocasiona
<b>Bacterias</b>		
<i>Helicobacter pylori</i>	Mucosa gástrica	Inflamación gástrica (gastritis), úlcera péptica o duodenal, cáncer gástrico, linfoma de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT)
<i>Mycoplasma sp.</i>	Mucosa orofaríngea y genitourinaria	Infecciones respiratorias, infecciones del tracto genitourinario.
<b>Virus</b>		
Virus de Epstein Barr	Mucosa faríngea	Mononucleosis infecciosa
Virus de la hepatitis B	Hepatocitos (Hígado)	Hepatitis B, cirrosis hepática, cáncer de hígado.
Citomegalovirus humano	Células y órganos linfoides	Varicela, herpes simple, retinitis

### *Helicobacter pylori*

*H. pylori* es una bacteria espirilar, Gram-negativa que, en 1994, se clasificó como carcinógeno de tipo I por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es decir, se trata de una bacteria indiscutiblemente relacionada con la aparición de cáncer gástrico [13].

Aunque se estima que el 50% de la población mundial está infectada por *H. pylori*, la frecuencia de infección varía por área geográfica, entre grupos de edad de la población, de acuerdo a las condiciones de vida y al nivel socioeconómico [17]. La prevalencia de infección por *H. pylori* oscila entre 40% y 90% y es mayor en países en vías de desarrollo

y en comunidades con deficiente saneamiento ambiental [17,18]. La infección se adquiere en la infancia y puede persistir hasta la vida adulta del individuo, provocando daño gástrico, que aumenta con la edad. Aproximadamente, el 20% de las personas infectadas desarrollan gastritis crónica, un porcentaje menor puede desarrollar úlcera péptica o duodenal, displasia, cáncer de estómago o linfoma MALT gástrico (tejido linfoide asociado a mucosas [MALT]). Se estima que *H. pylori* causa entre el 65% al 80% de todos los casos de cáncer de estómago. El 89% de los tumores gástricos no cardias se relacionan con infección por *H. pylori* [17,18]. *H. pylori* se transmite por vía oral-oral o fecal-

oral, a través del consumo de agua o de instrumentos médicos contaminados [17]. No todas las cepas de *H. pylori* son carcinogénicas; sólo aquellas cepas que producen las proteínas CagA y VacA incrementan el riesgo de padecer cáncer de estómago. CagA y VacA son citotoxinas que dañan la mucosa que recubre el estómago e inducen inflamación gástrica en individuos infectados [18,19]. La infección persistente por cepas carcinogénicas de *H. pylori* causa inflamación crónica, daño al tejido, desregulación de la regeneración celular y carcinogénesis. La adhesión de *H. pylori* a las células epiteliales de la mucosa gástrica induce una marcada respuesta inflamatoria, que cursa con aumento en la producción de radicales libres del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS), que contribuyen al daño de la mucosa. La destrucción del epitelio gástrico da paso al desarrollo de gastritis atrófica, lesión precursora del cáncer de estómago. Las enfermedades gastroduodenales ocasionadas por *H. pylori* resultan de la interacción entre los factores de virulencia de la bacteria con factores del huésped y del ambiente. El genoma de *H. pylori* es heterogéneo y polimórfico en genes que codifican los factores de virulencia que determinan el resultado clínico de la infección [5,17-19].

No hay un régimen universalmente aceptado para el tratamiento de la infección por *H. pylori*,

sin embargo, debido a que la bacteria sintetiza ureasa B, que le permite sobrevivir en el medio ácido del estómago; el tratamiento anti-*H. pylori* incluye:

- A. Fármacos que disminuyen la acidez gástrica, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol y pantoprazol) o medicamentos que bloquean la acción de la histamina, compuesto responsable de la producción de ácido, (cimetidina y ranitidina).
- B. Antibióticos anti-*H. pylori*: amoxicilina, claritromicina, tetraciclina, levofloxacino o metronidazol/tinidazol.

En los Estados Unidos, la guía clínica del Colegio Americano de Gastroenterología (ACG) recomienda la terapia de primera línea y de rescate para el tratamiento de *H. pylori* [20]. Generalmente, el tratamiento consiste en una combinación de al menos dos antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones (IBP). En regiones con baja prevalencia (menos del 15%) de resistencia a claritromicina, se sugiere que la terapia triple incluya claritromicina y amoxicilina, por 14 días, como tratamiento de primera línea. En áreas con tasa de resistencia más alta o entre pacientes con exposición previa a macrólidos, se recomienda la terapia cuádruple con bismuto, metronidazol, claritromicina y amoxicilina, durante 10 a 14

días. En áreas donde la resistencia a claritromicina es de 15%-20%, la claritromicina puede sustituirse por levofloxacina [17]. La terapia concomitante con un IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol también puede ser un régimen de primera línea probablemente eficaz, pero faltan datos para confirmarlo [20,21]. En poblaciones de diferentes regiones geográficas, la prevalencia de resistencia a los antibióticos incluidos en la terapia anti-*H. pylori* determina la variación en la eficacia del tratamiento. El fracaso de la terapia inicial dificulta la selección de la terapia de segunda línea, debido a la probabilidad de resistencia a los fármacos incluidos en el régimen inicial. Las tasas de erradicación con la terapia de segunda línea son a menudo más bajas y estos regímenes con frecuencia tienen menor tolerabilidad. En consecuencia, es fundamental una selección cuidadosa de la terapia inicial [20].

El tratamiento para erradicar a *H. pylori* de la mucosa del estómago, es una medida necesaria para prevenir el cáncer de estómago. A este respecto, conviene considerar que, en pacientes del estado de Guerrero con gastritis crónica, hasta el 17.8% de las cepas de *H. pylori* aisladas, son resistentes a claritromicina [22]. El porcentaje de cepas resistentes aumenta con el paso del tiempo, y puede ser la razón por la que algunos pacientes no se curan. Se estima

que la eficacia del tratamiento anti-*H. pylori* va de 60% a 70% en terapias administradas con levofloxacino y metronidazol [22,23]. La resistencia a los antibióticos influye las tasas de erradicación de *H. pylori*. A diferencia de otras bacterias, *H. pylori* adquiere resistencia a través de mutaciones. Esto explica el aumento progresivo de la tasa de resistencia a diferentes antibióticos, como respuesta a la presión selectiva, que ejerce el uso previo y el consumo libre de antibióticos entre la población general. La automedicación es un factor que contribuye ampliamente a la aparición de resistencia, especialmente a macrólidos, metronidazol y fluoroquinolonas [20].

### **Virus de Epstein Barr**

El virus de Epstein Barr (VEB) es un factor de riesgo para carcinoma nasofaríngeo, cáncer de pulmón, de mama, de estómago y linfomas. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y la OMS clasificaron al VEB como carcinógeno de tipo I y crecen las evidencias que lo asocian con cáncer de estómago [24].

El VEB se transmite por contacto con fluidos corporales (saliva, semen, sangre) de personas infectadas. Inicialmente, el VEB infecta linfocitos B y puede pasar de estas células a las células del epitelio superficial del estómago. Los resultados de estudios *in vitro* sugieren que

los linfocitos B infectados con VEB generan una alta tasa de infectividad a células epiteliales. El VEB puede inducir la muerte de células epiteliales gástricas o persistir en ellas como infección latente e iniciar la progresión a cáncer [25].

En la edad adulta, aproximadamente el 50% de la población está infectada con *H. pylori* y hasta el 95% tiene VEB en estado latente. Ambos patógenos se adquieren durante la infancia [26]. La frecuencia y distribución de los subtipos de cáncer de estómago y la frecuencia de *H. pylori* y de VEB difiere entre las regiones geográficas del mundo. El porcentaje de carcinomas gástricos asociados a la infección por VEB varía entre 1.3% a 30.9%, con un promedio global de 8.9% de todos los tumores gástricos [27]. El VEB no se ha detectado en el epitelio gástrico de sujetos sanos, pero se encontró en 4.1% a 37.3% de pacientes con enfermedad gástrica no ulcerosa, en 16.7% a 75.6% de quienes padecen enfermedad ulcerosa péptica y en 80% a 90% de los casos de cáncer [11].

Se propone que el VEB puede desencadenar cáncer gástrico por mecanismos propios o actuando en sinergia con *H. pylori*. Entre los mecanismos carcinogénicos propios del VEB, se incluye la actividad de su proteína EBNA-1, único antígeno del virus expresado en todas las neoplasias VEB-positivas, esencial para mantener el estado de latencia del VEB en los

tumores gástricos [28]. Adicionalmente, RNAs pequeños no codificantes (EBERs), sintetizados por el VEB están altamente expresados en el cáncer gástrico de tipo intestinal. Los EBERs confieren resistencia a la apoptosis y con ello favorecen la carcinogénesis [29]. Se sugiere que la sinergia entre el VEB y *H. pylori* se da a través de un efecto aditivo para inducir inflamación de mayor intensidad, que conduce a gastritis grave, con mayor daño al tejido epitelial e incremento en el riesgo de evolucionar a cáncer gástrico de tipo intestinal [26,28]. Además, la citotoxina CagA de *H. pylori* y las proteínas latentes de membrana (LMP1 y LMP2) del VEB potencian la supervivencia y proliferación celular durante la carcinogénesis [26,30]. Por otra parte, la colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* induce inflamación con acumulación de neutrófilos y linfocitos en el sitio infectado; los neutrófilos activados generan anión superóxido ( $O_2^-$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). La mieloperoxidasa de los neutrófilos cataliza la oxidación del cloruro por el  $H_2O_2$  y, como producto de la reacción, se genera ácido hipocloroso (HClO). La reacción entre el HClO con el amoníaco ( $NH_3$ ), sintetizado por la enzima ureasa de *H. pylori*, da origen a la formación de monocloramina ( $NH_2Cl$ ), que es reactiva y tóxica. La monocloramina tiene dos efectos, por un lado, puede alterar la doble

cadena de DNA y la condensación de la cromatina, ocasionando daño a las células de la mucosa gástrica [31]; por otro, favorece la reactivación y replicación del VEB, latente en el epitelio gástrico. Este evento conduce a cambios morfológicos y carcinogénesis en la mucosa del estómago [28].

### **Citomegalovirus humano**

La infección por Citomegalovirus humano (CMV) se adquiere en la infancia y permanece a lo largo de la vida. El CMV afecta a personas inmunocomprometidas, y se contagia a través de líquidos corporales como la sangre, orina, lágrimas, semen y leche materna. CMV infecta fibroblastos, células epiteliales, células endoteliales, macrófagos y células dendríticas; asegura así su diseminación en el huésped. Se estima que entre el 30% y 100% de la población mundial adulta está infectada por CMV. En México, la prevalencia de anticuerpos IgG anti-CMV en personas adultas es del 100% [32]. Este virus causa enfermedades como neumonía, retinitis, enteritis, hepatitis y enfermedades vasculares. La infección durante el embarazo es causa de problemas congénitos en el feto, como retraso mental, pérdida de la función motora, problemas de lenguaje, ceguera y sordera [15]. CMV provoca complicaciones agudas y crónicas en pacientes inmunocomprometidos: sujetos infectados con el virus de

inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes que han recibido trasplantes de órganos, en tratamiento con esteroides o que reciben quimio o radioterapia. El CMV se relaciona con complicaciones del tracto gástrico como perforación, ulceración, proctocolitis hemorrágica, y con neoplasias. CMV induce el desarrollo de enfermedades inflamatorias del tubo digestivo como esofagitis, gastritis, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn y cáncer de estómago. Se han reportado casos de gastritis por CMV en individuos inmunológicamente normales, que se curaron cuando fueron tratados con ganciclovir. Algunos casos de gastritis crónica evolucionaron a cáncer de estómago [12].

La gastritis por CMV puede ser consecuencia de infección diseminada o local. Puede subestimarse o diagnosticarse erróneamente, especialmente en pacientes con inmunidad comprometida con dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales. La gastritis por CMV puede imitar y superponerse con una neoplasia maligna gástrica, por ello se recomienda tratar con agentes antivirales a aquellos pacientes que no responden al tratamiento para erradicar *H. pylori*. Los fármacos disponibles para tratar infecciones por CMV son el ganciclovir, cidofovir y el foscarnet [35].

Son pocos los estudios que documentan la

frecuencia de infección por CMV en enfermedades gástricas. En pacientes con cáncer de estómago la prevalencia de CMV varía entre el 43.3% y el 69.6% [32-36]. La prevalencia de infección con dos o más agentes infecciosos carcinogénicos varía entre poblaciones. En personas del estado de Guerrero, México, con gastritis crónica, el 22.6% fueron VEB+/CMV+, porcentaje que aumentó a 31.2% entre quienes tenían cáncer gástrico. La frecuencia de infección triple por *H. pylori*/VEB/CMV fue de 16% en el grupo de gastritis y de 18.8% en el de cáncer [34].

CMV se ha encontrado en coinfección con *H. pylori* y con el VEB en tejidos de cáncer de estómago, y se propone que este virus actúa en sinergia con *H. pylori* y VEB para incrementar y perpetuar la inflamación crónica que da origen a la carcinogénesis gástrica [34]. No hay reportes que expliquen los mecanismos carcinogénicos activados por CMV, VEB y *H. pylori*. Se ha descrito que *H. pylori* potencia la transformación de la mucosa gástrica en un ambiente hipoclorhídrico y que, de esta forma, favorece la infección con otros patógenos. En pacientes pediátricos, la coinfección con VEB y *H. pylori* se asocia con inflamación más intensa que en los infectados solo con la bacteria. Se ha propuesto que *H. pylori*, EBV y CMV actúan en sinergia para incrementar la expresión de IL-17, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-8,

citocinas que inducen aumento del infiltrado inflamatorio y potencian el daño a la mucosa gástrica, por efecto de la inflamación crónica intensa inducida por la infección persistente. Por otra parte, la gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal causadas por *H. pylori* aumentan la susceptibilidad del epitelio gástrico a la infección por EBV, que incrementa la probabilidad de carcinogénesis gástrica [34]. Aún falta esclarecer los mecanismos por los que dos o más agentes infecciosos pueden ejercer efectos sinérgicos en la carcinogénesis gástrica [30].

#### ***Mycoplasma sp.***

El género *Mycoplasma*, agrupa un conjunto de especies bacterianas entre las que se encuentran algunas especies patógenas para el ser humano. La transmisión de esta bacteria se da mediante el contacto con secreciones nasales y de garganta de personas infectadas. Se han aislado 16 especies de *Mycoplasma sp.* a partir de diversos tejidos humanos con inflamación crónica y algunas especies se reconocen como agentes etiológicos de neumonía, artritis, uretritis y cervicitis. En muestras de tejido con gastritis o con cáncer de estómago, se han identificado diversas especies de *Mycoplasma sp.*, las más frecuentes son *M. hyorhinis* y *M. fermentans*. Los tejidos infectados con *Mycoplasma sp.*, tienen mayor infiltración de

neutrófilos, característicos de reacción inflamatoria intensa [14].

Los tumores del estómago con alto grado de diferenciación presentan una mayor carga de *Mycoplasma* sp. Se ha observado asociación significativa entre la infección por *Mycoplasma* sp. con la diseminación del cáncer a nódulos linfáticos, con el grado de avance del tumor y con la edad del paciente. A pesar de que la infección persistente por *Mycoplasma* se asocia con cáncer de estómago, se desconoce el mecanismo por el que este microorganismo contribuye a la carcinogénesis gástrica [37,38]. Las bacterias del género *Mycoplasma* que infectan a humanos, ocasionan hipertrofia en pliegues de algunas zonas del estómago, pérdida de proteínas, hipersecreción mucosa e hipoclorhidria [39]. El tratamiento para la erradicación de esta bacteria es a base de antibióticos como claritromicina, eritromicina o azitromicina [37,38].

### ¿Cómo se detecta el cáncer de estómago?

La mayoría de los pacientes con lesiones premalignas o con cáncer gástrico temprano son asintomáticos y esto propicia el diagnóstico tardío y un desenlace fatal [40]. El diagnóstico del cáncer gástrico se basa en la historia clínica, la evaluación física del paciente, análisis de sangre, pruebas de imagen, la endoscopia digestiva alta con o sin ecografía endoscópica y

el estudio anatomopatológico [13,41]. Un paciente con síntomas sugestivos de cáncer gástrico debe ser evaluado mediante historia clínica y examen físico completos. Información de interés es la pérdida de peso involuntaria, anorexia, saciedad temprana, vómito, sangrado, ardor, dolor o malestar epigástrico; hábitos como el consumo de tabaco y alcohol, así como el consumo de grandes cantidades de alimentos ricos en nitratos o ahumados/conservados, también deben tomarse en consideración como posibles factores de riesgo. Es importante indagar sobre historia previa de infección por *H. pylori* y antecedentes familiares de cáncer gástrico. Determinar el estado funcional de un paciente también es fundamental para predecir su tolerancia a diversas terapias oncológicas [42].

Para el diagnóstico de cáncer de estómago es necesario un estudio endoscópico y la obtención de biopsias del sitio afectado. La endoscopia permite determinar el tamaño del tumor, su localización y la morfología macroscópica de la masa tumoral [43]. La endoscopia digestiva alta es un procedimiento estandarizado para la revisión del estómago y se ha establecido como el estándar de oro para el diagnóstico de cáncer gástrico. El examen endoscópico tiene una sensibilidad más alta que el método radiográfico [13,42]. Dado que la detección temprana del cáncer gástrico puede

mejorar significativamente la sobrevida del paciente, la endoscopia digestiva alta se realiza como prueba de tamizaje en países con alta prevalencia de cáncer gástrico, como Japón y Corea del Sur [42].

Se han propuesto pruebas no invasivas para la detección de lesiones premalignas, con la finalidad de minimizar la necesidad de procedimientos invasivos. La determinación de los niveles séricos de pepsinógenos, la relación pepsinógeno I/II y la cuantificación de gastrina se han utilizado para identificar sujetos con un mayor riesgo de lesiones premalignas que podrían beneficiarse evitando la evaluación endoscópica. Adicionalmente, la disminución de la grelina sérica, la concentración de gastroquina 1 (GKN1) y perfiles de microRNAs (miRNAs), se han propuesto como marcadores no invasivos para la evaluación de las lesiones precancerosas gástricas, pero no se han implementado de forma rutinaria [41].

El éxito del tratamiento del cáncer de estómago depende de que se realice la detección temprana de los casos. La Guía de Referencia Rápida de la Secretaría de Salud de México, menciona que el cáncer de estómago en etapas tempranas no presenta síntomas, y que la saciedad temprana, las náuseas, vómitos persistentes, sangrado y anemia son característicos de tumores gástricos malignos en fase avanzada [43].

En México, se recomienda realizar un estudio

endoscópico en los siguientes casos:

- Pacientes con dispepsia complicada, con tratamiento sin mejoría a los 6 meses.
- Pacientes con o sin dispepsia que refieran disfagia (dificultad para tragar), pérdida de peso, anorexia, vómito recurrente, sangrado digestivo (independientemente de la edad).
- Pacientes mayores de 55 años con dispepsia no complicada.

La tomografía computarizada es un estudio preoperatorio que ayuda a determinar el tamaño del tumor y a confirmar si hay diseminación a órganos cercanos [43].

### **¿Cuál es el tratamiento habitual para el cáncer de estómago?**

El diagnóstico oportuno y el tratamiento de la gastritis, así como la terapia de erradicación de agentes infecciosos involucrados en la etiología del cáncer de estómago, pueden evitar la evolución de la inflamación gástrica a patologías de mayor gravedad y cáncer [43].

Las principales alternativas de tratamiento para el cáncer de estómago son cirugía, quimioterapia, terapia dirigida a base de medicamentos, inmunoterapia o radioterapia, con el propósito de erradicar o controlar el tumor; o bien de aliviar o disminuir los síntomas, según sea el caso. Generalmente, se usan dos o más de esos métodos a fin de optimizar los resultados. Para seleccionar las opciones de tratamiento se debe tener en cuenta

la localización y la etapa del tumor (extensión y propagación), así como la edad y el estado general de salud del paciente [44].

Los tumores de estómago pueden crecer a través de la pared del estómago e invadir órganos cercanos, extenderse a vasos y ganglios linfáticos próximos y, en etapas avanzadas, las células cancerosas pueden pasar al torrente sanguíneo y propagarse (hacen metástasis) al hígado, los pulmones o los huesos [44].

La evaluación previa al tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico debe incluir pruebas de rutina, por el laboratorio:

- Biometría hemática completa: para determinar si hay anemia previa al inicio del tratamiento.
- Química sanguínea: para detectar anomalías electrolíticas y anomalías funcionales renales, antes de recibir terapia sistémica.
- Pruebas de funcionamiento hepático: para verificar la función hepática, antes de iniciar terapia sistémica preoperatoria.
- Albúmina y prealbúmina: detecta desnutrición en el 30% al 80% de los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico y es un factor a considerar para decidir la terapia [42].

El esquema de tratamiento para el cáncer de estómago se determina con base en las características del tumor (T), el número de ganglios comprometidos (N) y la existencia o

no de metástasis (M), rasgos que definen el estadio del tumor (Tabla 3) y que, en conjunto se conocen como sistema TNM [44].

## CONCLUSIÓN

El conocimiento sobre los factores que favorecen el desarrollo de cáncer gástrico puede contribuir a que la población corrija hábitos y evite condiciones que promueven la carcinogénesis gástrica y que, por el contrario, adquiera o mejore los hábitos y factores que protegen contra esa malignidad. Corregir los hábitos, estilos de vida y ambientes modificables que inducen cáncer gástrico puede contribuir a disminuir la incidencia de esa malignidad.

La detección oportuna de agentes infecciosos que dañan la mucosa del estómago o la determinación de las causas que ocasionan la gastritis conducirá a establecer el tratamiento adecuado y con ello a interrumpir la cadena de eventos que pueden desembocar en cáncer. Una alta proporción de casos de dispepsia, gastritis o úlcera deben ser tratados con antibióticos o con agentes antivirales, con el fin erradicar a los agentes infecciosos que inducen la inflamación de la mucosa gástrica. La atención oportuna y el control de problemas digestivos como la gastritis pueden evitar el desarrollo de cáncer de estómago.

Debido a que no se ha confirmado la utilidad de

**Tabla 3.** Opciones de tratamiento del cáncer de estómago, de acuerdo a la etapa de desarrollo del tumor [44].

Etapa	Extensión	Opciones de tratamiento
Etapa 0 o carcinoma <i>in situ</i>	El cáncer se localiza en la parte superficial de la mucosa y aún no ha infiltrado las siguientes capas del estómago.	Cirugía (extirpación parcial o total del estómago)
Etapa IA	El tumor creció desde la capa superior de las células de la mucosa hacia las capas inferiores (la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni a sitios distantes (M0)	Cirugía
Etapa IB	El cáncer creció desde la capa superior de las células de la mucosa hacia la lámina propia, la capa muscular de la mucosa o la submucosa (T1) y se propagó a uno o dos ganglios linfáticos adyacentes (N1). No se ha dispersado a sitios distantes (M0).	Cirugía. Se puede aplicar quimioterapia o quimiorradiación previa a la cirugía.
Etapa II	El cáncer ha invadido la capa muscular de la mucosa, la lámina propia o la submucosa. Se propaga a tres o seis ganglios linfáticos adyacentes.	Cirugía. Se puede aplicar quimioterapia o quimiorradiación previa a la cirugía.
Etapa III (IIIa-IIIc)	El tumor penetra serosa, pero ningún otro órgano o estructura adyacente. Invadió de 1 a 16 ganglios linfáticos pero ningún órgano distante. El cáncer ha crecido a través de la pared del estómago hacia órganos o estructuras adyacentes (T4b) y se ha propagado a 16 o más ganglios linfáticos adyacentes (N3b), pero no ha invadido órganos distantes (M0).	Cirugía. Se puede aplicar quimioterapia o quimiorradiación previa a la cirugía. Quimiorradiación posterior a la cirugía.
Etapa IV	El cáncer creció hacia cualquiera de las capas (Cualquier T) y podría o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes (Cualquier N), pero se dispersó a órganos distantes como el hígado, los pulmones, el cerebro o el peritoneo (M1).	No hay cura El tratamiento puede incluir cirugía (derivación gástrica o gastrectomía subtotal). Tratamiento con rayos láser (en algunos casos). Quimioterapia o radioterapia para disminuir el tamaño del tumor y aliviar síntomas. En los tumores HER2 positivos se puede agregar trastuzumab (Herceptin) a la quimioterapia.

pruebas serológicas para la detección de lesiones premalignas y malignas del estómago,

la endoscopia continúa siendo el método de elección para el diagnóstico de lesiones

precancerosas y cáncer; sin embargo, el estudio endoscópico está restringido por su costo y por tratarse de una prueba invasiva. Las limitaciones en las técnicas diagnósticas propician la detección tardía del cáncer de estómago, la reducción de la sobrevida del paciente y la alta tasa de mortalidad por esta enfermedad.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

### REFERENCIAS

[1]. International Agency for research on cancer (Globocan 2020). Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf> (Accessed on: July 15, 2021).

[2]. Ajani J., Lee J., Sano T., Janjigian YY., Fan D., Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3(17036):1-19.

[3]. Meza-Junco J., Montano-Loza AJ. Gastric cancer in Mexico: Improvement, but still a long way to go. *Rev Gastroenterol Mex* 2016;81: 63-4.

[4]. Noto JN., Peek RM. The role of microRNAs in *Helicobacter pylori* pathogenesis and gastric carcinogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2012;1:21.

[5]. Wroblewski LE., Peek RM Jr., Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:713-39.

[6]. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. *Revista Colombiana Cir* 2011;26:111-17.

[7]. Sokic-Milutinovic A., Alempijevic T., Milosavljevic T. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. *World J Gastroenterol* 2015;21:11654-72.

[8]. Toh JWT., Wilson RB. Pathways of Gastric Carcinogenesis, *Helicobacter pylori* virulence and interactions with antioxidant systems, vitamin C and phytochemicals. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6451.

[9]. Yusefi AR., Bagheri Lankarani K., Bastani P., Radinmanesh M., Kavosi Z. Risk factors for gastric cancer: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(3):591-603.

[10]. Karimi P., Islami F., Anandasabapathy S., Freedman ND., Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:700-13.

[11]. Chen XZ., Chen H., Castro FA., Hu JK., Brenner H. Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94, e792.

- [12]. Crespo P., Dias N., Marques N., Saraiva da Cunha J. Gastritis as a manifestation of primary CMV infection in an immunocompetent host. *BMJ Case Rep* 2015;2015:bcr2014206991.
- [13]. Machlowska J., Baj J., Sitarz M., Maciejewski R., Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci* 2020;21(11):4012.1-20.
- [14]. Chra P., Papaparaskevas J., Panos G., Leontsinidis M., Arsenis G., Leontsinidis M, *et al.* Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and other sexually-transmitted pathogens among high-risk individuals in Greece. *GERMS*, 2018;8:12-20.
- [15]. Matsuda Y., Kishida S., Miyamoto H., Lee S., Okawa M., Fujiwara Y, *et al.* Cytomegalovirus-associated ulceration of gastric conduit after chemoradiotherapy following esophagectomy for cancer. *Esophagus* 2015;12:300-03.
- [16]. Song C., Lv J., Liu Y., Chen JG., Ge Z., Zhu J., *et al.* China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Associations between hepatitis B virus infection and risk of all cancer types. *JAMA Netw Open* 2019;2(6):e195718.
- [17]. de Brito BB., da Silva FAF., Soares AS., Pereira VA., Santos MLC., Sampaio MM., *et al.* Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol* 2019;25(37):5578-89.
- [18]. Morales-Díaz M., Corrales-Alonso S., Vanterpoll-Héctor M., Avalos Rodríguez R., Salabert Tortolo I., Hernández Diaz O. Cáncer gástrico: Algunas consideraciones sobre factores de riesgo y *Helicobacter pylori*. *Rev Med Electrón* 2018;40(2):433-44.
- [19]. Cervantes García E., García-González R. *Helicobacter pylori* y la respuesta inmune. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2015; 62 (2):112-18.
- [20]. Nguyen CT., Davis KA., Nisly SA., Li J. Treatment of *Helicobacter pylori* in special patient populations. *Pharmacotherapy*. 2019;39(10):1012-1022.
- [21]. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain CA., Gisbert JP., Kuipers EJ., Axon AT, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30.
- [22]. Alarcón-Millán J., Fernández-Tilapa G., Cortés-Malagón EM., Castañón-Sánchez CA., De Sampedro-Reyes J., Cruz-Del Carmen I., *et al.* Clarithromycin resistance and prevalence of *Helicobacter pylori* virulent genotypes in patients from Southern Mexico with chronic gastritis. *Infect Genet Evol* 2016;44:190-8.
- [23]. Goderska K., Agudo-Pena S., Alarcón T.

*Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol* 2018;102(1):1-7.

[24] de Aquino PF., Carvalho PC., da Gama Fischer JS., de Souza AQ., Viana JS., Chalub SR., *et al.* Epstein-Barr virus DNA associated with gastric adenocarcinoma and adjacent non-cancerous mucosa in patients from Manaus, Brazil. *Genet Mol Res* 2012;11(4):4442-6.

[25]. Liang Q., Yao X., Tang S., Zhang J., Yau TO., Li X., *et al.* Integrative identification of Epstein-Barr virus-associated mutations and epigenetic alterations in gastric cancer. *Gastroenterology* 2014;147(6):1350-62.e4.

[26]. Singh S., Jha HC. Status of Epstein-Barr Virus Coinfection with *Helicobacter pylori* in Gastric Cancer. *J Oncol* 2017;2017:3456264.

[27]. Yang J., Liu Z., Zeng B., Hu G., Gan R. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype. *Cancer Lett* 2020;495:191-9.

[28]. Medina-Ortega AP., López-Valencia D., Mosquera-Monje SL., Mora-Obando DL., Dueñas-Cuéllar RA. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *Iatreia* 2017;30(2):131-45.

[29]. Re V., Brisotto G., Repetto O., De Zorzi M., Caggiari L., Zanussi S., *et al.* Overview of Epstein-Barr-virus-associated gastric cancer correlated with prognostic classification and development of therapeutic options. *Int J Mol*

*Sci* 2020;21(24):9400.

[30]. Zhao Y., Zhang J., Cheng ASL., Yu J., Fai K., Kang W. Gastric cancer: genome damaged by bugs. *Oncogene* 2020;39:3427-42.

[31]. Minoura-Etoh J., Gotoh K., Sato R., Ogata M., Kaku N., Fujioka T., *et al.* *Helicobacter pylori*-associated oxidant monochloramine induces reactivation of Epstein-Barr virus (EBV) in gastric epithelial cells latently infected with EBV. *J of Medical Microbiol* 2006;55:905-11.

[32]. Jin J., Hu C., Wang P., Chen J., Wu T., Chen W., *et al.* Latent infection of human cytomegalovirus is associated with the development of gastric cancer. *Oncol Lett* 2014;8(2):898-904.

[33]. Zhang L., Guo G., Xu J., Sun X., Chen W., Jin J., *et al.* Human cytomegalovirus detection in gastric cancer and its possible association with lymphatic metastasis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017;88(1): 62-8.

[34]. Del Moral-Hernández O., Castañón-Sánchez CA., Reyes-Navarrete S., Martínez-Carrillo DN., Betancourt-Linares R., Jiménez-Wences H., *et al.* Multiple infections by EBV, HCMV and *Helicobacter pylori* are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(3):e14124.

- [35]. Chen D., Zhao R., Cao W., Zhou W., Jiang Y., Zhang S., *et al.* Clinical characteristics of cytomegalovirus gastritis: A retrospective study from a tertiary medical center. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(5):e18927.
- [36]. Chen C., Chen S., Han Z., Xie W., Zhang T., Mao C., *et al.* Patients with *Helicobacter pylori*-positive gastric cancer with human cytomegalovirus infection have a low tendency of advanced lymphatic metastasis in a Chinese population. *Oncol Lett* 2021;21(5):402.
- [37]. Kwon HJ., Kang JO., Cho SH., Kang HB., Kang KA., Kim JK., *et al.* Presence of human mycoplasma DNA in gastric tissue samples from Korean chronic gastritis patients. *Cancer Sci* 2004;95(4):311-5.
- [38]. Yang H., Qu L., Ma H., Chen L., Liu W., Liu C. *Mycoplasma hyorhinis* infection in gastric carcinoma and its effects on the malignant phenotypes of gastric cancer cells. *BMC Gastroenterol* 2010;10:132.
- [39]. Duan H., Qu L., Shou C. Activation of EGFR-PI3K-AKT signaling is required for *Mycoplasma hyorhinis*-promoted gastric cancer cell migration. *Cancer Cell Int* 2014;14(1):135.
- [40]. Gómez Zuleta MA., Torres KE., Falduto M T., Magnuson SR. Identificación de biomarcadores sanguíneos para la detección de lesiones premalignas y el diagnóstico del cáncer gástrico. *Rev Colomb Gastroenterol* 2017;32(1):7-19.
- [41]. Eusebi LH., Telese A., Marasco G., Bazzoli F., Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35(9):1495-502.
- [42]. Quadri HS., Smaglo BG., Morales SJ., Phillips AC., Martin AD., Chalhoub WM., *et al.* Gastric adenocarcinoma: a multimodal approach. *Front Surg* 2017;4:42.
- [43]. de la Torre Bravo A., Hernández Guerrero A., Peniche Gallareta LF., Tamayo de la Cuesta JL., Valenzuela de la Cueva VM., Blancas Valencia JM. Guía de diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico. *Diagnóstico. Rev Gastroenterol Mex* 2010;2(75):240-2.
- [44]. American Cancer Society. Tratamiento del cáncer de estómago. Available at: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/acerca/que-es-el-cancer-de-estomago.html> (Accessed on: July 08, 2019).