

ESTRATEGIAS INTERNACIONALES PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO

Vicente Montes Acevedo*^a
Edoardo Rigotti Thompson^a
Samantha Dathe Campos^a
Paula Jara Moncada^a
Paul Brenner Salfate^a
María Trinidad González de Miguel^a
Fernanda Hofmann Ledermann^a

^aEstudiante de Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana de Santiago - Universidad del Desarrollo.

Artículo recibido el 27 de abril, 2021. Aceptado en versión corregida el 15 de julio, 2021.

RESUMEN

Introducción: El cáncer gástrico es un tumor maligno originado en la mucosa gástrica, con alta incidencia y mortalidad asociada. La etapa en la que se diagnostica determina la sobrevida, y aproximadamente el 50% de los diagnósticos en Chile se hacen en etapas avanzadas. Por lo anterior es relevante que existan programas de prevención actualizados según la literatura. **Objetivo:** Realizar una revisión bibliográfica de la evidencia actual en relación a los distintos niveles de prevención. **Metodología:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed para prevención primaria, secundaria y terciaria de cáncer gástrico, con los filtros de meta-análisis y revisión sistemática, con máximo 5 años de antigüedad, en español e inglés. **Resultado y Discusión:** Se describen como medidas de prevención primaria el consumo de frutas y verduras, café, vitaminas; disminuir el consumo de sal y alcohol, evitar el tabaquismo y erradicación del *Helicobacter pylori*. Para la prevención secundaria es relevante la detección precoz, el tamizaje con endoscopia digestiva alta, etapificar y tratamiento. Por último, en la prevención terciaria tiene un rol complementar el tratamiento quirúrgico con quimioterapia perioperatoria, intraperitoneal o con doble agente según el caso; acompañado de adecuado seguimiento y rehabilitación, además de cuidados paliativos si corresponde. **Conclusión:** El cáncer gástrico es una patología de alta prevalencia y mortalidad. Existen medidas eficaces demostradas en la literatura para prevenir el desarrollo, realizar diagnósticos tempranos, y tratamientos adecuados para disminuir la prevalencia y morbilidad asociada.

Palabras clave: Neoplasias gástricas, Epidemiología, Prevención primaria, Prevención secundaria, Prevención terciaria.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es un tumor maligno originado en la mucosa gástrica¹. Es el quinto cáncer más frecuente, es el tercero con más mortalidad, con un 8,2% de todos los casos de muerte por cáncer, y ocupa el décimo lugar en prevalencia a nivel mundial².

En Chile ocupa el primer lugar como causa de mortalidad por tumores malignos, con cerca de 3.200 fallecidos por año, siendo responsable del 11,5% del gasto nacional en cáncer y un 17,63% en Fonasa. Debido a su gran mortalidad en Chile, a partir del año 2006 el CG se incluye dentro del plan de Garantías Explícitas de Salud (GES)¹.

La etapa en la que se diagnostica el CG tiene un impacto en la sobrevida de los pacientes, y esta depende de la profundidad y compromiso ganglionar al diagnóstico. En etapas tempranas, con la neoplasia limitada a la mucosa o submucosa gástrica, la mayoría logra la curación de la enfermedad. En cambio, aquellos pesquizados en etapas avanzadas (con compromiso ganglionar o regional) el promedio de sobrevida es de 6 meses. En Chile aproximadamente el 50% de los pacientes tiene compromiso a distancia al diagnóstico. Dado esto, una forma importante de disminuir la carga de

enfermedad del CG puede ser por medio de su detección precoz¹.

Al ser una patología de alta mortalidad e incidencia, y cuya sobrevida está determinada por la etapa en la que se diagnostica, es relevante una revisión bibliográfica en relación a las recomendaciones internacionales actuales para cada nivel de prevención (primario, secundario y terciario). Por lo anterior, el objetivo del siguiente artículo es realizar una revisión bibliográfica de la evidencia internacional actual acerca de las recomendaciones según nivel de prevención. Es relevante conocer las nuevas recomendaciones para poder actualizar las prácticas locales y tener mayor impacto en la prevención del CG.

El siguiente artículo se encuentra organizado según nivel de prevención, incluyendo: prevención primaria dividido en dieta, estilo de vida y erradicación de *Helicobacter pylori*; secundaria en detección precoz, diagnóstico y tratamiento precoz; y terciaria en tratamiento complementario, seguimiento y rehabilitación y cuidados paliativos.

METODOLOGÍA

Para realizar la siguiente revisión se seleccionaron términos MESH y se elaboró una ecuación de búsqueda para cada nivel de prevención

*Correspondencia: vmontesa@udd.cl
2021, Revista Confluencia, 4(1), 78-83



explicitadas en la Tabla 1. A todas las ecuaciones de búsqueda se les aplicaron los filtros “Meta-Analysis”, “Review”, “Systematic Review”, “5 years”, “Humans”, “English”, “Spanish”.

Tabla 1: Ecuaciones de búsqueda y selección de artículos

| Nivel de prevención | Ecuación | Número de artículos | | |
|--------------------------------|--|----------------------------|---|---------------------------------------|
| | | De la ecuación de búsqueda | Selección para revisión de texto completo | Selección para síntesis de evidencia. |
| Primaria | "Stomach Neoplasms"[Mesh] AND ("Primary Prevention"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/prevention and control"[Mesh] OR "Neoplasms/prevention and control"[Mesh]) | 79 | 39 | 13 |
| Secundaria: diagnóstico | "Stomach Neoplasms"[Mesh] AND "Early Detection of Cancer"[Mesh] | 89 | 35 | 6 |
| Secundaria: tratamiento precoz | "Stomach Neoplasms/surgery"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/therapy"[Mesh] AND ("Gastrectomy/therapeutic use"[Mesh] OR "Gastrectomy/therapy"[Mesh] OR "Endoscopy, Digestive System/therapeutic use"[Mesh] OR "Endoscopy, Digestive System/therapy"[Mesh] OR "Helicobacter pylori"[Mesh]) | 60 | 20 | 5 |
| Terciaria | ("Stomach Neoplasms"[Mesh] AND ("Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Neoplasms/rehabilitation"[Mesh] OR "Rehabilitation"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/radiotherapy"[Mesh] OR "Stomach Neoplasms/rehabilitation"[Mesh] OR "Palliative Care"[Mesh] OR "Antineoplastic Protocols"[Mesh] OR "Chemoradiotherapy"[Mesh] OR "Chemotherapy, Adjuvant"[Mesh] OR "Consolidation Chemotherapy"[Mesh] OR "Electrochemotherapy"[Mesh] OR "Induction Chemotherapy"[Mesh] OR "Maintenance Chemotherapy"[Mesh] OR "Radiotherapy"[Mesh]) | 74 | 49 | 8 |

Se revisó y seleccionó los artículos según el título y resumen a partir de los criterios de inclusión y exclusión detallados en la Tabla 2, para luego realizar una revisión del texto completo, y seleccionar los 28 artículos incluidos. Se complementó con artículos de la literatura gris, buscados con los mismos criterios. Esto se realizó entre agosto y noviembre del 2020.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión

| Nivel de prevención | Criterios de inclusión | Criterios de exclusión |
|--------------------------------|--|---|
| Primaria | Intervenciones de prevención primaria de cáncer gástrico | Otros niveles de prevención, otros cánceres, pacientes cursando cáncer gástrico |
| Secundaria: diagnóstico | Intervenciones de diagnóstico precoz de cáncer gástrico | Otros cánceres, diagnóstico en estadios avanzados |
| Secundaria: tratamiento precoz | Intervenciones de tratamiento precoz de cáncer gástrico, tratamiento quirúrgico endoscópico de cáncer gástrico in situ | Otros niveles de prevención, otros cánceres, tratamiento de cáncer gástrico en estadios avanzados |
| Terciaria | Intervenciones de tratamiento, quimioterapia, radioterapia y cuidados paliativos en cáncer gástrico | Otros niveles de prevención, otros cánceres, tratamiento quirúrgico sin coadyuvancia |

RESULTADO Y DISCUSIÓN

1. Prevención primaria Dieta:

El consumo de frutas y verduras reduce el riesgo de CG. El World Cancer Research recomienda un consumo de 400 gr al día para prevenir el CG. Se señala que el consumo de más de 3 porciones de frutas o verduras al día reduce 0,48 y 0,62 veces el riesgo de CG, respectivamente³. Específicamente, el consumo de 100 gramos (g) de cítricos disminuye en un 40% el riesgo de CG del cardias⁴, y 10 g de fibra al día reduce el riesgo en un 42 a 44%^{5,6}. Adicionalmente, estudios señalan que el ajo es un factor protector, donde un alto consumo reduce el riesgo a la mitad⁵.

Otra razón para promover el consumo de frutas y verduras es el aporte de vitaminas, debido a que dosis mínimas de vitaminas disminuyen el riesgo de CG. Una dosis de 1,5 mg al día de vitamina A, 100 mg al día de Vitamina C y 10 mg al día de Vitamina E tienen un riesgo relativo (RR) de 0,71, 0,74 y 0,76, respectivamente⁵.

Otro factor protector descrito para el CG es el consumo de café, teniendo un riesgo RR 0,94 veces menor comparado con los no consumidores⁷. Por el contrario, estudios indican que un alto consumo de sal se asocia a un mayor riesgo^{5,6}, donde un consumo de más de 5 g al día tiene 3,78 veces más riesgo³.

Estilo de Vida:

El consumo de alcohol se ha asociado a alto riesgo de CG. Los bebedores poseen un RR de 1,65 en comparación con los no bebedores. Además, los consumidores de más de 50 g de alcohol al día, tienen un riesgo 20% mayor de desarrollar CG, en comparación con bebedores moderados y no bebedores. Hay diferencias también según el tipo de bebida alcohólica, al beber más de 1 destilado el RR es de 1,6, más de 3 copas de vino 1,44 y más de una cerveza 1,27⁶.



El tabaco es una causa importante del aumento de la incidencia de cáncer. Los no fumadores y los que habían suspendido el consumo de tabaco hace 10 años o más, tienen menor incidencia de CG (odds ratio (OR) de 0,65)⁵. Adicionalmente, una revisión sistemática revela que el OR entre no fumadores y ex fumadores es de 1,43; mientras los no fumadores con los fumadores activos tienen un OR 1,16 [3]. Según sexo, los hombres fumadores tienen 60% más riesgo de CG que los no fumadores, mientras que las mujeres fumadoras un 20%⁶.

En cuanto a la actividad física, se relaciona con menor riesgo de CG con un RR de 0,83³. Además, en poblaciones asiáticas, practicar algún tipo de deporte se asocia con disminución en 18% de riesgo de CG, lo que se podría explicar por factores genéticos, tasa de obesidad y su estilo de vida⁸.

Erradicación de *Helicobacter pylori* (HP) a nivel poblacional:

La infección por la bacteria HP es considerada el factor de riesgo más importante en la patogénesis de CG⁹. Esta está presente en aproximadamente la mitad de la población adulta, y es adquirida en la infancia¹⁰. Las tasas de CG, en cualquier población, tienden a ser mayores en quienes están infectados con HP¹¹.

Se ha demostrado una alta prevalencia de HP en pacientes con CG. Un metaanálisis reveló que el 17% de pacientes con cultivo positivo de HP tenían CG, y 61% de los pacientes con CG tenían HP positivo. Por tanto, se destaca la importancia de la prevención y erradicación de HP, en regiones con alta prevalencia de CG. Sin embargo, se enfatiza que su erradicación masiva no es recomendable ni viable, ya que solo la mitad de la población mundial tiene HP y solo 30% de los infectados va a desarrollar CG¹¹. Esta medida es solo costo efectiva en poblaciones con alta incidencia, con un RR de 0,65 tras la erradicación⁹. En países asiáticos con alta incidencia de CG, se han aplicado programas gubernamentales de erradicación de HP para disminuir la incidencia de CG, con previa detección de la bacteria, reduciendo el riesgo de CG a 10 años (RR 0,67)¹².

La erradicación previene el desarrollo de CG. El análisis agrupado de 8 estudios dio un RR de 0,46 a favor de la erradicación de HP¹⁰. En una localidad de China se trató a la población HP positiva y tras 15 años la incidencia de CG disminuyó en un 39% en comparación con placebo. La población que no fue tratada tuvo un riesgo de 1,6 veces mayor de desarrollar CG comparada con la población intervenida¹³. En Taiwán, se redujo la prevalencia de HP de 60% a 10%, llevando a disminución del 77,2% de atrofia gástrica⁹ y una reducción del 25% de CG¹³.

Sin embargo, la eliminación de HP tiene sus limitaciones. Estudios establecen que esta tiene

menor impacto si el paciente ya tiene metaplasia o más (RR 0,8) en comparación si no la tiene (RR 0,25). A la vez se necesita una alta adherencia de la población, por el riesgo de reinfección y resistencia antibiótica¹⁴.

2. Prevención secundaria

Detección precoz:

El CG es asintomático, por lo que es detectado generalmente en etapas muy avanzadas, teniendo mal pronóstico. Por esta causa, se han buscado marcadores biológicos como método de tamizaje que se asocian al ADN, ARN o exosomas, permitiendo la detección precoz. Los más usados son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA19-9. El CEA se eleva en algunos pacientes con CG avanzado por lo que no es tan útil para su detección. Sin embargo, tiene un rol para mostrar recurrencias y posibles sitios de micrometástasis en el peritoneo. Si el CEA se complementa con una inmunohistoquímica resulta sensible para determinar si la resección del cáncer fue curativa o no. El marcador CA19-9 está presente en múltiples tipos de cáncer gastrointestinales, lo que lo hace poco específico. No obstante, está ligado a la etapa del cáncer y la posibilidad de su recurrencia¹⁵.

Se ha evaluado la detección de oncogenes relacionados con cánceres invasivos o agresivos, como forma de detectar CG en estadios precoces. En una revisión se reportó que existen moléculas circulantes en sangre o en el jugo gástrico que muestran una sensibilidad mayor, llegando a 77,5%. Sin embargo, se indica la necesidad de realizar más estudios relacionados¹⁶.

Otro método de detección precoz es la endoscopia digestiva alta (EDA), con sensibilidad de 95% y especificidad de 85%. En Corea se implementó un programa de tamizaje que consiste en realizar EDA a todo hombre con 40 años o más con algún síntoma o factor de riesgo. Los resultados muestran que se logra detectar el CG tempranamente determinando un mejor pronóstico¹⁷. En Japón y Corea del Sur se realiza tamizaje de CG dirigido a la población asintomática mayor de 40 años con EDA, anualmente en Japón y cada 2 años en Corea. A pesar de que estos países están en un área donde la prevalencia de CG es más alta que el promedio mundial, hay que considerar que la gran parte de los exámenes realizados como screening en asintomáticos tuvieron un resultado negativo debido a la alta proporción de pacientes libres de enfermedad. Por lo anterior, se concluye que el tamizaje debería realizarse solo en población de riesgo alto para ser costo efectivo¹⁸.

Diagnóstico:

Para el adecuado diagnóstico del CG, según la American Cancer Society (ACS), se requiere una tomografía axial computarizada y biopsia de la lesión



evidenciada en EDA. Esto permite definir la etapa del cáncer según la escala TNM y consecuentemente el pronóstico y manejo adecuado¹⁹. La literatura recomienda que el diagnóstico histológico se realice según el sistema Sydney y que se evalúen según una escala visual análoga. Las lesiones se clasifican en bajo y alto nivel de displasia según sus características anatomopatológicas. Otra técnica descrita es la cromo endoscopia, que sirve para diagnosticar y delinear la extensión anatómica en la histología del estómago, lo que ayuda para estimar la profundidad de la invasión del CG en sus estadios tempranos²⁰.

Tratamiento precoz:

La ACS recomienda intervenciones terapéuticas según las etapas de la enfermedad. Se considera tratamiento precoz en CG temprano, es decir en etapa 0 o IA. En etapa 0 el cáncer está limitado a la capa interna del estómago y se recomienda gastrectomía subtotal o total con extirpación de ganglios linfáticos adyacentes, sin ser necesaria la quimioterapia (QMT) o radioterapia (RT). En casos seleccionados, cuando el CG está en etapas muy iniciales, la resección puede ser endoscópica. En la etapa IA, en donde la extensión del CG llega hasta la lámina propia, capa muscular mucosa o submucosa, el tratamiento es similar a la etapa 0¹⁹.

Los criterios para resección endoscópica, tanto mucosa como submucosa, de CG están definidos y dependen de la profundidad a intervenir. Quienes no cumplen con estos criterios son sometidos tradicionalmente a gastrectomía total, pero puede tener consecuencias hematológicas y nutricionales. La resección endoscópica submucosa se recomienda como tratamiento primario de CG temprano diferenciado. Estudios que comparan la cirugía abierta con la resección endoscópica submucosa muestran que los resultados inmediatos son mejores, a pesar de que a largo plazo puede ser discutible. Por lo tanto, se recomienda preferir la resección endoscópica, con adecuado seguimiento para detectar recurrencias²¹. Adicionalmente, se señala que la resección endoscópica submucosa es superior a la mucosa, ya que hay más probabilidades de resecar las lesiones completas, sin recurrencias²². Al analizar las tasas relacionadas a la sobrevida y recurrencias comparando resección endoscópica submucosa y cirugía abierta, la literatura recomienda supervisión adecuada con EDA luego de la resección endoscópica para detectar lesiones de forma temprana y que sean resecables con resección endoscópica²³.

Un metaanálisis de tratamientos para CG proximal en estadio I señala que la gastrectomía proximal laparoscópica con reconstrucción de doble tracto es superior a la gastrectomía total en sus resultados a corto y largo plazo, ya que permite preservar más estómago con márgenes libres de cáncer. A la vez,

tiene menores complicaciones asociadas como estenosis o reflujo y menor déficit de vitamina B12²⁴.

3. Prevención terciaria

Tratamiento complementario:

Una forma de tratamiento complementario es la erradicación de HP luego de la resección endoscópica. Esto previene la aparición de lesiones metacrónicas²⁵.

En etapas avanzadas de CG se requiere un tratamiento complementario para frenar la progresión e intentar controlar la enfermedad. El tratamiento de elección en la etapa Ib es gastrectomía total o subtotal con quimioterapia (QMT) o quimiorradiación (QR) (quimioterapia más radioterapia) antes de la cirugía, para reducir el tamaño del cáncer. Si posterior a la cirugía se encuentran ganglios linfáticos positivos se recomienda QR, QMT o combinación de ambas²³, para disminuir la mortalidad de CG²⁶. Para la etapa IIA y IIB, el tratamiento de elección es gastrectomía total o parcial junto con epilión y ganglios linfáticos cercanos a lo cual de forma opcional se le puede agregar previo y posteriormente QMT o asociada a QR. En la etapa III la terapia de elección es la gastrectomía total o parcial con QMT o QR opcional previa al tratamiento, para reducir el tamaño del tumor. Posterior a la cirugía si continua con ganglios positivos el tratamiento usualmente utilizado es la QR. Por último, en la etapa IV, en general el tratamiento no es curativo pero se busca aliviar los síntomas y posibles complicaciones como obstrucción gástrica o intestinal. Estos tratamientos incluyen: derivación gástrica, control del sangrado, QMT (un fármaco o combinados) o QR, láser dirigido o implementación de "stent" entre esófago y estómago para permitir su permeabilidad. Todo asociado a una buena asesoría nutricional¹⁹.

Otra alternativa es la QMT perioperatoria, y se ha visto que en CG operable tiene mejores resultados en comparación a cirugía sola, QMT o QR postoperatoria o QMT preoperatoria²⁷.

En pacientes con mal pronóstico quirúrgico, en etapa II en adelante se puede tratar con QR, radioterapia (RT) o QMT sola. Los regímenes de QMT con doble agente son considerados los tratamientos de primera línea, ya que mejoran la sobrevida, grado de respuesta comparado con la QMT tradicional y es más segura y eficaz^{28,29,30}.

Se debe considerar que una forma frecuente de metástasis es la carcinomatosis peritoneal, donde una medida de prevención es la QMT intraperitoneal²⁶.

Seguimiento:

Las recomendaciones actuales señalan que posterior al tratamiento, es necesario hacer un seguimiento para monitorizar el progreso, recurrencias y posibles complicaciones. Este se



realiza cada 3 a 6 meses los primeros 3 años y después anualmente, y varía dependiendo de la etapa al diagnóstico y tratamiento. En el caso de una resección endoscópica el seguimiento es clínico y con biopsia por endoscopia, y posterior al tercer año se agrega TAC de abdomen y pelvis. Si el cáncer fue incipiente y se realizó gastrectomía, el seguimiento es clínico, con hemograma, fosfatasa alcalina y TAC de abdomen y pelvis anual. Cuando el cáncer es avanzado, se hace idealmente un seguimiento clínico cada 3 meses junto con hemograma y fosfatasa alcalina, además de TAC de abdomen y pelvis a los 6 meses y posteriormente anual¹⁹.

Es necesario complementar el seguimiento con una evaluación nutricional del paciente debido a la posibilidad de presentar baja de peso, deficiencia de absorción de vitamina B12 y síntomas gastrointestinales, para tomar las medidas más adecuadas¹⁹.

Rehabilitación y Cuidados Paliativos:

Estudios han demostrado que los pacientes que reciben cuidados paliativos hospitalarios permanecen menos tiempo en unidades de cuidados intensivos y tienen menor probabilidad de consultar en servicios de urgencia y ser hospitalizados luego del alta. Se ha demostrado también que se asocia a mejor calidad de vida y salud mental. Algunos estudios sugieren que al brindar cuidados paliativos desde el momento diagnóstico incluso podría aumentar la sobrevivencia¹⁹.

CONCLUSIÓN

El CG es una patología de alta prevalencia con alta mortalidad asociada. En la literatura se describen distintas medidas de prevención primaria, secundaria y terciaria, con buenos resultados que permiten prevenir el desarrollo del cáncer, realizar un diagnóstico precoz o adecuado tratamiento según la etapa del cáncer al diagnóstico. Un adecuado programa de prevención se asocia a menores tasas de prevalencia, complicaciones y morbimortalidad asociada. Las últimas publicaciones recomiendan ser agresivos en la capacidad diagnóstica y terapéutica temprana para evitar complicaciones y deterioro de la calidad de vida del paciente.

Conocer las medidas de prevención descritas en la literatura permiten crear programas actualizados y atingentes a la realidad de cada país, pudiendo intervenir en la historia natural de la enfermedad, y teniendo impacto en la salud de las personas y las medidas de salud pública.

Las revisiones bibliográficas son relevantes, ya que permiten agrupar la información disponible en un solo documento, de forma sintetizada y organizada. Son una importante herramienta en la formación y expansión del conocimiento. En este caso, presentar las medidas descritas en la literatura según nivel de

prevención permiten tener un enfrentamiento más ordenado.

Una limitación de este artículo es que expone las medidas descritas, pero no compara con las actuales aplicadas en Chile o en otros países. Próximas revisiones podrían comparar las intervenciones de prevención de CG descritas con las aplicadas actualmente en nuestro país, para así buscar brechas y poder mejorar las medidas de salud pública.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo de investigación fue realizado bajo la supervisión de Iris Delgado, Docente e Investigadora de la Facultad de Medicina CAS-UDD, a quien agradecemos por su constante ayuda y guía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guías clínicas cáncer gástrico. Ministerio de Salud Gobierno de Chile; 2014 [citado 2020 Sept 22]. Disponible en: [https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20G%C3%A1strico%20\(PL\).pdf](https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20G%C3%A1strico%20(PL).pdf)
2. The Global Cancer Observatory. Stomach. Marzo del 2019, de Globocan 2018 Sitio web: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=7&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=globe&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%25C0%255D
3. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Health*. 2020;42.
4. Bae J-M, Kim EH. Dietary intakes of citrus fruit and risk of gastric cancer incidence: an adaptive meta-analysis of cohort studies. *Epidemiology and Health*. 2016;38.
5. Den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease? *Current Gastroenterology Reports*. 2016;18(7).
6. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: A systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Health*. 2020;42.
7. Shen Z, Liu H, Cao H. Coffee consumption and risk of gastric cancer: An updated meta-analysis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015;39(2):245–53.
8. Psaltopoulou T, Ntanas-Stathopoulos I, Tzanninis I-G, Kantzanou M, Georgiadou D, Sergentanis TN. Physical Activity and Gastric Cancer Risk. *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2016;26(6):445–64.
9. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, et al. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2017;15(12):1833–43.
10. Doorackers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselsaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of



- Cohort Studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(9).
11. Pormohammad A, Mohtavinejad N, Gholizadeh P, Dabiri H, Salimi Chirani A, Hashemi A, et al. Global estimate of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected population: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;234(2):1208–18.
 12. Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, Shikata S, Sakai T, Sakai K, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. *PLOS ONE*. 2017;12(8).
 13. Venerito M, Goni E, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* screening: Options and challenges. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2016;10(4), 497–503. doi:10.1586/17474124.2016.1126507
 14. Chen H-N, Wang Z, Li X, Zhou Z-G. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2015;19(1):166–75.
 15. Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(26):2818–32.
 16. Necula L, Matei L, Dragu D, Neagu AI, Mambet C, Nedeianu S, et al. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(17):2029–44.
 17. Quach DT, Hiyama T, Gotoda T. Do subjects with mild or moderate atrophic gastritis or intestinal metaplasia confined to the antrum benefit from gastric cancer surveillance?. *Gut*. 2020;69(5):968–969.
 18. Hamashima C. Benefits and harms of endoscopic screening for gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(28):6385.
 19. Etapas del cáncer de estómago [Internet]. Cancer.org. [citado el 7 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
 20. Kim SJ, Choi CW. Common Locations of Gastric Cancer: Review of Research from the Endoscopic Submucosal Dissection Era. *Journal of Korean Medical Science*. 2019;34(35).
 21. Gu L, Khadaroo PA, Chen L, Li X, Zhu H, Zhong X, et al. Comparison of Long-Term Outcomes of Endoscopic Submucosal Dissection and Surgery for Early Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2019;23(7):1493–501.
 22. Zhao Y, Wang C. Long-Term Clinical Efficacy and Perioperative Safety of Endoscopic Submucosal Dissection versus Endoscopic Mucosal Resection for Early Gastric Cancer: An Updated Meta-Analysis. *BioMed Research International*. 2018;2018:1–10.
 23. Abdelfatah MM, Barakat M, Ahmad D, Ibrahim M, Ahmed Y, Kurdi Y, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery in early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2019;31(4):418–24.
 24. Li S, Gu L, Shen Z, Mao D, Khadaroo PA, Su H. A meta-analysis of comparison of proximal gastrectomy with double-tract reconstruction and total gastrectomy for proximal early gastric cancer. *BMC Surgery*. 2019;19(1).
 25. Xiao S, Li S, Zhou L, Jiang W, Liu J. *Helicobacter pylori* status and risks of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology*. 2018;54(3):226–37.
 26. Coccolini F, Nardi M, Montori G, Ceresoli M, Celotti A, Cascinu S, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *International Journal of Surgery*. 2018;51:120–7.
 27. Cai Z, Yin Y, Shen C, Wang J, Yin X, Chen Z, Zhou Y, Zhang B. Comparative effectiveness of preoperative, postoperative and perioperative treatments for resectable gastric cancer: A network meta-analysis of the literature from the past 20 years. *Surgical Oncology*. 2018;27(3), 563–574. doi:10.1016/j.suronc.2018.07.011
 28. Zou K, Yang S, Zheng L, Yang C, Xiong B. Efficacy and safety of target combined chemotherapy in advanced gastric cancer: a meta-analysis and system review. *BMC Cancer*. 2016;16(1).
 29. Zhu L, Liu J, MA S. Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy as First-Line Treatment for Advanced Gastric Cancer: a Bayesian Network Meta-Analysis. *Pathology & Oncology Research*. 2016;22(4).
 30. Bian N, Wang Y, Min G. S-1 combined with paclitaxel may benefit advanced gastric cancer: evidence from a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*. 2019;62,34–43. doi:10.1016/j.ijso.2018.11.010

