

Relación entre Tipo Histológico y la Localización del Adenocarcinoma Gástrico en el Hospital Rebagliati

Jhonatan Quiñones¹, Michel Portanova², Alejandro Yabar³

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Existe evidencia epidemiológica que sugiere la asociación entre un tipo histológico y la localización del adenocarcinoma gástrico. Sabiendo que existe un predominio de infección por *Helicobacter pylori* en la región antral y ésta es considerada como un factor ambiental, es válido sospechar la existencia de una relación entre el tipo histológico intestinal y la localización distal.

OBJETIVO: El objetivo de este estudio es investigar la relación entre el tipo histológico y la localización del cáncer gástrico, utilizando la clasificación propuesta por la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico y la clasificación propuesta por Lauren.

MATERIALES Y MÉTODO: durante el periodo de Enero 2007 a Diciembre 2010, 460 pacientes con diagnóstico probado de adenocarcinoma admitidos en el Servicio especializado de Cirugía de Estómago del Hospital Rebagliati para tratamiento quirúrgico.

RESULTADOS: El sexo femenino fue más frecuente en el tipo difuso (39% vs 33%; $p: 0,153$), la media de edad en el tipo intestinal es mayor al tipo difuso (70,7 vs 62,6 años; $p < 0,001$). Existe asociación entre el tipo histológico pobremente diferenciado con la localización proximal (22% vs 12,7%; $p: 0,009$), el tipo de células en anillo de sello con la localización media (50% vs 32,5%; $p: 0,006$), el tubular con la localización distal (57,6% vs 42,8%; $p: 0,002$), el tipo intestinal con la localización distal (58,3% vs 44,1%; $p: 0,004$), y el difuso con la localización proximal (19,3% vs 12,5%; $p: 0,049$).

CONCLUSIÓN: Los adenocarcinomas de tipo diferenciado ó de tipo intestinal están asociados con la localización distal. Los pobremente diferenciados y con células en anillo de sello se asocian con la localización proximal y media respectivamente.

PALABRAS CLAVE: Adenocarcinoma gástrico, Cáncer gástrico Tipo histológico, Localización.

Rev. Gastroenterol. Perú; 2011; 31-2: 139-145

ABSTRACT

INTRODUCTION: There is epidemiologic evidence that suggest the relation between the histological type and location of gastric adenocarcinoma. Knowing that there is a predominance of *Helicobacter pylori* infection in the antral region and this is considered an environmental factor; make us suppose that there is a relation among intestinal type and distal location.

OBJECTIVE: The aim of this study is to investigate the relation among histological type and location of gastric cancer, using the Lauren classification and the Japanese Gastric Cancer Association classification.

METHOD: During the period between January 1st 2007 and December 31th 2010, 460 patients with the proven diagnostic of adenocarcinoma were admitted for surgical treatment at the gastric cancer specialized ward of Rebagliati National Hospital, Lima, Peru

RESULTS: Female was more frequent in diffuse type (39% vs. 33%; $p: 0,153$), the mean age among intestinal type is greater than diffuse type (70,7 vs. 62,6 años; $p < 0,001$). There is association among poorly differentiated with upper location (22% vs. 12,7%; $p = 0,009$), signet cell with middle location (50% vs. 32,5%; $p: 0,006$), tubular type with distal location (57,6% vs. 42,8%; $p: 0,002$), intestinal type with distal location (58,3% vs. 44,1%; $p: 0,004$), and diffuse type with upper location (19,3% vs. 12,5%; $p: 0,049$).

1 Médico Cirujano

2 Médico Asistente Servicio de Cirugía de Estómago 3B Hospital Rebagliati

3 Médico Jefe Departamento de Anatomía Patológica Hospital Rebagliati

CONCLUSION: Adenocarcinomas histologically differentiated or intestinal type are associated with distal location. Poorly differentiated type and signet ring cell type are associated with upper and middle location respectively.

KEY WORDS: Gastric Adenocarcinoma, Gastric Cancer, Histological type, Location.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es la cuarta causa más común de cáncer a nivel mundial, después del cáncer de pulmón, mama y colorectal⁽¹⁾; y la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial⁽²⁾. En el Perú, es la neoplasia más frecuente en hombres y la tercera más frecuente en mujeres, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer en ambos sexos⁽³⁾.

Existe evidencia epidemiológica que sugiere la asociación entre un tipo histológico y la localización del adenocarcinoma. El *Helicobacter pylori*, considerado un carcinógeno número uno⁽⁴⁾, está asociado con la localización distal⁽⁵⁾ y con el desarrollo del adenocarcinoma de tipo intestinal de Lauren⁽⁶⁾. Los factores genéticos, como la supresión de la E-Cadherina, están más frecuentemente involucrados con el desarrollo del adenocarcinoma tipo difuso⁽⁷⁾, y con la localización proximal. No obstante, algunos estudios encuentran resultados contradictorios⁽⁸⁾; además son pocos los que intentan encontrar esta asociación.

También se ha evidenciado que, de acuerdo a la clasificación histológica propuesta por la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico (AJCG), los tipos histológicos varían en frecuencia de acuerdo a la localización⁽⁹⁻¹¹⁾. Sin embargo, los resultados tampoco son uniformes, por lo que se decidió realizar un estudio cuyo objetivo principal es determinar si existe relación entre algún tipo histológico especial y la localización anatómica del cáncer gástrico utilizando la clasificación propuesta por Lauren y por la AJCG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio relacional que intenta establecer si existe relación entre el tipo histológico y la localización del adenocarcinoma gástrico. Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico, que fueron admitidos al servicio de Estómago y Duodeno del Hospital Rebagliati, durante el periodo de Enero 2007 a Diciembre 2010. Los datos fueron obtenidos de los registros prospectivos que maneja el Servicio de Estómago del Hospital Rebagliati. Se verificó que todos los diagnósticos fueran confirmados con

histología procesada y leída en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital. Se excluyeron los pacientes que habían sido sometidos a gastrectomía previa; y aquellos casos cuyo reporte anatómo-patológico identificó otro tipo de neoplasia diferente al adenocarcinoma.

En cuanto al tipo histológico, se tuvieron dos clasificaciones: La clasificación Histológica de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico y la Clasificación Histológica de Lauren. La primera de ellas es la clasificación con la que se informan los resultados histológicos en el Departamento de Anatomía Patológica. Para obtener los resultados de la clasificación de Lauren, las láminas fueron revisadas por el Jefe del Departamento de Anatomía Patológica y reclasificadas de acuerdo a lo propuesto por Lauren.

La localización del tumor fue dividida, de acuerdo a lo propuesto por la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico⁽¹²⁾, en tercio proximal, medio y distal. Si el tumor abarcó más de una localización, se clasificó priorizando el lugar donde estaba ubicada la porción principal y más evidente. Se tomaron en cuenta otras variables como la edad, el sexo y el tipo macroscópico (El tipo 0 corresponde al cáncer temprano y del 1 al 5 al avanzado de acuerdo a Borrmann)

Para relacionar el tipo histológico con la localización anatómica, se utilizaron los estadísticos χ^2 de homogeneidad y de independencia. Se comparó la media de edad de los subtipos histológicos mediante el estadístico U de Mann-Whitney, por no tener la muestra distribución normal.

RESULTADOS

De los 508 pacientes admitidos en el servicio con diagnóstico de neoplasia gástrica, 460 (90,6%) pacientes tuvieron el diagnóstico histológico de Adenocarcinoma. De estos pacientes, el 62,4% fueron varones (287); y la media de edad fue de 65,4 años, con un rango entre 27 a 96 años.

El cuanto al tipo macroscópico, el 13,7% (63) correspondió al cáncer temprano en general, y dentro de los cánceres avanzados el tipo 3 fue el más frecuente con un 40%

(184) del total. (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución del tipo macroscópico en valores absolutos y porcentajes

Tipo Macroscópico	Frecuencia absoluta	Porcentaje
	(n)	(%)
Tipo 0 Cáncer temprano	63	13,7
Tipo 1 Borrmann I	19	4,1
Tipo 2 Borrmann II	76	16,5
Tipo 3 Borrmann III	184	40,0
Tipo 4 Borrmann IV	63	13,7
Tipo 5 Borrmann V	41	9,2
Total	446	100

Respecto al tipo histológico de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico, el 41,5% (191) correspondió al adenocarcinoma tubular, un 36,5% (168) al adenocarcinoma pobremente diferenciado, un 14,3% (66) al adenocarcinoma con células en anillo de sello, un 5,7% (26) al adenocarcinoma mucinoso, y un 2% (9) al adenocarcinoma papilar. En cuanto a la histología de Lauren, el 33,9% (156) fueron de tipo intestinal, un 51,5% (237) de tipo difuso y un 14,6% (67) de tipo mixto. Y cuando excluimos al tipo mixto, reagrupándolo dentro del tipo difuso, éste tipo histológico llega a representar el 65,9% (303) (Tabla 2).

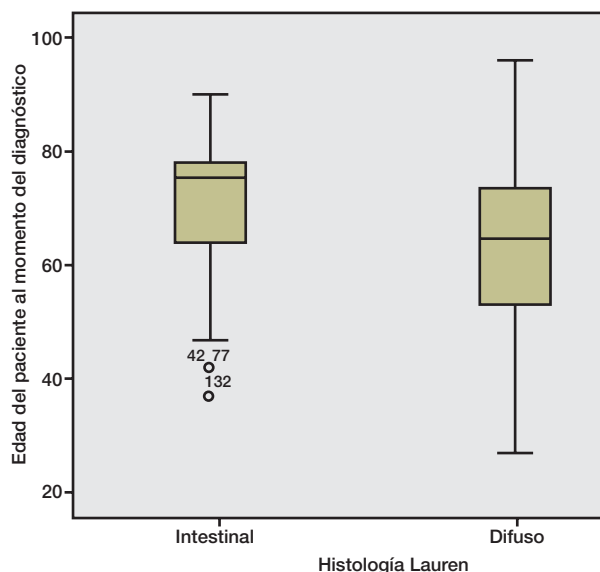
Tabla 2. Distribución de los subtipos histológicos de la Clasificación de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico y la Clasificación de Lauren

Clasificación Histológica	Frecuencia	Porcentaje
	(n)	(%)
Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico		
Tubular	191	41,5
Pobremente diferenciado	168	36,5
Células en anillo de sello	66	14,3
Mucinoso	26	5,7
Papilar	9	2,0
Lauren (con el tipo mixto)		
Intestinal	157	34,1
Difuso	236	51,3
Mixto	67	14,6
Lauren (sin el tipo mixto)		
Intestinal	157	34,1
Difuso	303	65,9

En cuanto a la localización anatómica, el 16,1% (74) se encuentra en el tercio proximal, el 35% (161) en el tercio medio, y un 48,9% (225) se encuentra en el tercio distal.

Al distribuir la clasificación histológica de Lauren respecto al sexo, se encuentra que el sexo femenino es más frecuente en el tipo difuso (39% vs 33%) y el masculino en el tipo intestinal (66,9% vs 60,1%; $p: 0,153$). Por otro lado, al comparar la media de edad entre el tipo intestinal y el difuso, se encontró que la media de edad del tipo intestinal es superior a la del tipo difuso (70,7 vs 62,6 años) ($p < 0,001$) (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de Caja y bigotes que grafica la distribución de la edad del paciente de acuerdo al tipo histológico de Lauren.



Al asociar cada una de las categorías del tipo histológico de la AJCG respecto a una localización específica, se encontró que el tipo histológico pobremente diferenciado se asocia a la localización proximal (22% vs 12,7%) ($\chi^2 = 6,9$; $p: 0,009$), el tipo histológico de células en anillo se asocia a la localización media (50% vs 32,5%) ($\chi^2 = 7,6$; $p: 0,006$), y el tipo histológico tubular se asocia a la localización distal (57,6% vs 42,8%) ($\chi^2 = 9,8$; $p: 0,002$).

Del mismo modo, al asociar cada una de las categorías del tipo histológico de Lauren respecto a una localización específica, se encontró que el tipo histológico difuso se asocia a la localización proximal (19,3% vs 12,5%) ($\chi^2 = 3,88$; $p: 0,049$), el tipo histológico intestinal se asocia a la localización distal (58,3% vs 44,1%) ($\chi^2 = 8,38$; $p: 0,004$). Ningún tipo histológico se asoció a la localización media (Tabla 3).

Cuando con fines epidemiológicos, por consenso se agrupa el tipo mixto de Lauren dentro del tipo difuso, se encuentra que el tipo histológico intestinal se sigue asociando a la localización distal (58,6% vs 43,9%) ($\chi^2 = 8,98$; $p: 0,003$), sin embargo el tipo difuso ya no se asocia a la localización proximal ($\chi^2 = 1,97$; $p: 0,159$) sino más bien a la localización media ($p: 0,040$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

La primera clasificación de cáncer gástrico fue propuesta por Borrmann en 1926, y se basaba en la macroscópica de la lesión⁽¹³⁾. Actualmente, la clasificación macroscópica de cáncer gástrico involucra a los cánceres tempranos (Tipo 0), y a los cánceres avanzados (Tipos 1, 2, 3, 4, 5) que reproducen el tipo de Borrmann.

Respecto al cáncer temprano, se encontró una proporción del 13,7%; y esto se asemeja a lo publicado por Espejo y col⁽¹⁴⁾, quienes en un periodo comprendido entre 1962 y

Tabla 3. Asociación entre el subtipo histológico de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico y de Lauren con la localización del adenocarcinoma gástrico.

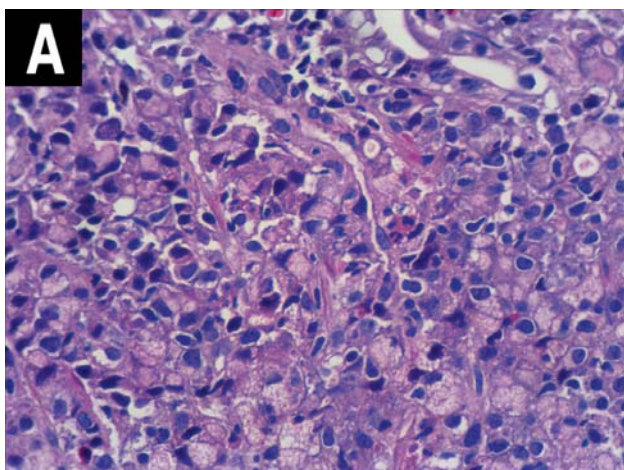
Tipo Histológico	Tercio Proximal			Tercio Medio			Tercio Distal		
	Si (%)	No (%)	Valor p	Si (%)	No (%)	Valor p	Si (%)	No (%)	Valor p
Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico									
Papilar	2 (22,2)	72 (16)	0,613	3 (33,3)	158 (35)	0,916	4 (44,4)	221 (49)	0,787
Tubular	23 (12)	51 (19)	0,047	58 (30,4)	103(38,3)	0,079	110 (57,6)	115 (42,8)	0,002
Pobremente diferenciado	37 (22)	37 (12,7)	0,009	59 (35,1)	102(34,9)	0,968	72 (42,9)	153 (52,4)	0,049
Células en anillo de sello	8 (12,1)	66 (16,8)	0,343	33 (50)	128(32,5)	0,006	25 (37,9)	200 (50,8)	0,053
Mucinoso	4 (15,4)	70 (16,1)	0,920	8 (30,8)	153(35,3)	0,641	14 (53,8)	211 (48,6)	0,604
Lauren (con el tipo mixto)									
Intestinal	20 (12,8)	54 (17,8)	0,172	45 (28,8)	116(38,2)	0,047	91 (58,3)	134 (44,1)	0,004
Difuso	47 (19,3)	27 (12,5)	0,049	93 (38,1)	68 (31,5)	0,137	104 (42,6)	121 (56)	0,004
Mixto	8 (11,9)	66 (16,8)	0,318	23 (34,3)	138(35,1)	0,901	36 (53,7)	189 (48,1)	0,393
Lauren (sin el tipo mixto)									
Intestinal	20 (12,7)	54 (17,8)	0,159	45 (28,7)	116(38,3)	0,040	92 (58,6)	133 (43,9)	0,003
Difuso	54 (17,8)	20 (12,7)	0,159	116(38,3)	45 (28,7)	0,040	133 (43,9)	92 (58,6)	0,003

2002 en el HNERM, encontraron que el 15% del total de pacientes operados tenía un tipo 0 ó temprano confirmado por histología.

En cuanto a la clasificación macroscópica, la proporción varía mucho en cada estudio⁽¹⁵⁻¹⁷⁾; aunque los tres más frecuentes son el tipo 3 (40%), el tipo 2 (16%), y el tipo 4 (13,7%).

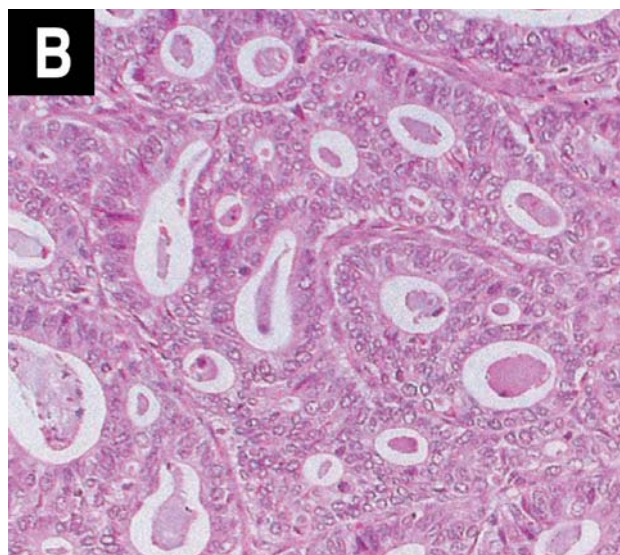
La primera clasificación histológica fue realizada por Albert Broders cuya clasificación es de acuerdo al grado de diferenciación celular⁽¹⁸⁾. No obstante, esta clasificación fue cuestionada debido a que una muestra puede tener diferentes grados de diferenciación. Desde entonces, diversos sistemas de clasificación histológica han sido propuestos^(19, 20).

Figura 2. Microfotografía de adenocarcinoma gástrico. (A) Adenocarcinoma con células en anillo de sello que equivaldría a un tipo difuso de Lauren. (B) Adenocarcinoma tubular bien diferenciado que equivaldría a un tipo intestinal de Lauren. (Hematoxilina y eosina, amplificación, X400).



de riesgo ambientales, como el antecedente de exposición al *Helicobacter pylori*⁽²⁴⁾. En cambio el tipo difuso es más frecuente en mujeres jóvenes, y se asocia más a la presencia de mutaciones genéticas que predisponen al desarrollo del adenocarcinoma⁽²⁵⁾. En nuestro estudio, se encontró que el tipo difuso se puede dar a cualquier edad (Figura 1), aunque la media de edad es mayor en el tipo intestinal; por lo que es más probable, en un paciente joven con neoplasia gástrica, encontrar una histología de tipo difuso y un compromiso loco regional importante con posible metástasis a distancia, por la agresividad conocida de éste tipo histológico⁽²⁶⁾.

Desde la segunda mitad del siglo XX se ha evidenciado un descenso en la incidencia de cáncer gástrico⁽²⁷⁾. Este descenso es a expensas del tipo histológico intestinal y la localización distal⁽²⁸⁾, sobre todo en países donde hay una alta prevalencia de *Helicobacter pylori*⁽¹⁹⁾. Aunque la causa de este descenso es poco entendida, se presume que el advenimiento de la tecnología y su propagación masiva hacen que se consuman más alimentos refrigerados, además de una mejor higiene y conservación de los mismos⁽²⁹⁾. Esto es apoyado por estudios que encuentran una menor incidencia de cáncer gástrico en regiones con menor seroprevalencia



Lauren, en 1965 describió un sistema de clasificación simple y ampliamente aceptado⁽²¹⁾ (Figura 2), y que es una clasificación de relevancia clínica, pues se relaciona con la sobrevida⁽²²⁾. Desde entonces, los estudios epidemiológicos han encontrado diferencias entre el tipo intestinal y el difuso. Así, el tipo intestinal se da más frecuentemente en varones de edad avanzada⁽²³⁾, y se asocia más a los factores

de *Helicobacter pylori*, estando esta bacteria presente en condiciones poco saludables⁽³⁰⁾.

Estos datos hacen suponer que existe relación entre el tipo histológico intestinal y la localización distal; sin embargo, al intentar asociarlos, los resultados no son uniformes. Así, Rohde y col⁽³¹⁾ no encontraron diferencia entre los adenocarcinomas proximales y distales respecto a algún tipo histológico. Por su parte, Demirkan⁽⁸⁾ encuentra asociación entre el tipo intestinal con la localización proximal ($p: 0,01$). En nuestro estudio se encontró asociación entre el tipo intestinal con la localización distal (58,3% vs 44,1%; $p: 0,004$), y el tipo difuso con la localización proximal (19,3% vs 12,5%; $p: 0,049$).

El hecho de que el tipo histológico intestinal se asocie a la localización distal, va de la mano por lo manifestado por Correa⁽³²⁾, quien menciona que el foco de la metaplasia intestinal, que está modulado por factores ambientales, en especial por el *Helicobacter pylori*, generalmente se inicia en el antro, especialmente en la incisura angularis, y que a medida que el proceso avanza, se extiende a la mucosa adyacente.

El tipo Intestinal es el predominante en la mayoría de las series estudiadas. En el estudio de Borch⁽³³⁾, el tipo intestinal representó el 52,7%, seguido del difuso con un 33,4% y por último el mixto con un 13,9%. De igual modo, Ciendes y col⁽³⁴⁾ en un estudio realizado en el Hospital Cayetano Heredia, encontraron un 66,9% para el tipo intestinal, un 27% para el tipo difuso y un 6,1% para el mixto y no clasificado. Sin embargo, en el presente estudio el tipo difuso es el más frecuente (51,5%), seguido del intestinal (33,9%) y por último el mixto con un 14,6%. El hecho de que el presente estudio haya encontrado al tipo difuso como el más frecuente, pudiese ser explicado por la disminución en la incidencia del cáncer gástrico en el Perú⁽³⁵⁾ y un posible cambio en el patrón epidemiológico a expensas del tipo intestinal. Este cambio es apoyado por algunas series occidentales en el que aproximadamente el 70% de los pacientes tienen el tipo difuso y un 30% el tipo intestinal⁽³⁶⁾, aunque deberían hacerse nuevos estudios para corroborar estos hallazgos.

La Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico⁽¹²⁾ también

propuso un sistema de clasificación histológica, muy similar al de la OMS, y que es ampliamente utilizado en países de Asia y en otros países como el Perú⁽³⁷⁾, que adoptaron la escuela japonesa, por ser el ícono en la investigación del cáncer gástrico y porque su sistema de clasificación histológica es reproducible con facilidad. En relación a la histología, Antolín⁽¹⁰⁾ y Kampschöer⁽¹¹⁾ observaron que los carcinomas con células en anillo de sello son más frecuentes en la parte distal del estómago. Yu y col⁽⁹⁾, encontraron que la proporción de los adenocarcinomas tubulares fue más alta en la zona proximal del estómago ($p: 0,016$) y que la proporción de los adenocarcinomas pobremente diferenciados fue más alta en la zona media del estómago ($p: 0,002$). Esto es contrario a lo encontrado en nuestro estudio, en el que el tipo histológico pobremente diferenciado se asocia a la localización proximal (22% vs 12,7%; $p: 0,009$), el tipo histológico de células en anillo se asocia a la localización media (50% vs 32,5%; $p: 0,006$), y el tipo histológico tubular se asocia a la localización distal (57,6% vs 42,8%; $p: 0,002$).

La variación de estos resultados puede ser explicada por la diversidad de factores, tanto genéticos como ambientales, en el desarrollo del cáncer gástrico. Además, se sabe que algunos casos de adenocarcinoma de tipo intestinal también surgen de una mucosa gástrica sin metaplasia intestinal⁽³⁸⁾. De ahí que actualmente existan nuevas propuestas para clasificar al cáncer gástrico en base a la inmunohistoquímica usando marcadores de células intestinales y gástricas⁽³⁹⁾.

Como conclusión, en el presente estudio se encuentra que de una manera estadísticamente significativa, los adenocarcinomas tubulares, diferenciados, de la clasificación de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico y el tipo intestinal de la clasificación de Lauren, están asociados al tercio distal del estómago.

De la misma manera, los adenocarcinomas pobremente diferenciados y de células en anillo de sello de la clasificación de la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico están asociados a la localización proximal y media respectivamente. El tipo difuso de la clasificación de Lauren se asocia a la localización en tercio medio.

REFERENCIAS

1. FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC Press; 2004.
2. DIXON MF, ECTORS NL. Gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 1995; 2(1):38-41.
3. TORRES R. La Priorización del Cáncer en el Perú. Documento de Trabajo. Oficina General de Epidemiología. Ministerio de Salud. Nov 2001.
4. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Monograph 61. Lyon, France: IARC, 1994.
5. MARTIN-DE-ARGUILA C, BOIXEDA D, REDONDO C, ALVAREZ I, GISBERT P. Relation between Histological Subtypes and Location of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol.* 1997; 32:303 – 307.
6. BURUK F, BERBEROGLU U, PAK I, AKSAZ E, CELEN O. Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* infection. *Br J Surg* 1993; 80: 378 – 9.
7. CHEN HC, CHU R, HSU PN, HSU PI, LU JY, LAI KH, et al. Loss of E-Cadherin expression correlates with poor differentiation and invasion into adjacent organs in gastric adenocarcinomas. *Cancer Letters.* 2003; 201: 97-106.
8. DEMIRKAN N, TUNCYÜREK M, UGUR E, BÜLLENT M, İCÖN G. Correlation of histological classification of gastric carcinomas with location and prognosis. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26:610-615.
9. YU J, ZHAO Q. The Demographic Characteristics of Histological types of Gastric Cancer with Gender, Age, and Tumor Location. *J Gastrointest Canc.* 2009;40:98-100.
10. ANTOLINI DA, GOLDMAN H. Changes in the location and type of gastric adenocarcinoma. *Cáncer* 1982; 50: 775 – 81.
11. KAMPSCHÖER G, NAKAJIMA T, VAN DE VELDE C. Changing patterns in gastric adenocarcinoma. *Br J Surg* 1989; 76: 914-6.
12. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma – 2nd English Edition -. *Gastric Cancer.* 1998; 1:10-24.
13. ESPEJO H, NAVARRETE J. Clasificación de los adenocarcinomas de estómago. *Rev Gastroenterol Perú.* 2003; 23:199-212.
14. ESPEJO H, NAVARRETE J. Cáncer Gástrico Temprano. Estudio de 371 lesiones en 340 pacientes en el Hospital E. Rebagliati. Lima – Perú. *Rev Gastroenterol Perú.* 2005; 25:48-75.
15. NAVARRETE J. Patología del Cáncer Incipiente y Avanzado de Estómago Tesis Doctoral. UNMSM 1976; Cuadro 12.
16. NAKAMURA K, UEYAMA T, YAO T, XUAN ZX, AMBE K, ADACHI Y, ET AL. Pathology and Prognosis of gastric carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1030 – 1037.
17. LLORENS P, BURMEISTER R, ALTSCHILLER H, et al. Resultado del diagnóstico del cáncer gástrico con especial referencia a aspectos clínicos, endoscópicos, radiológicos y anatómicos patológicos. En Llorens P (ed.): Capítulos escogidos en gastroenterología. Eds. Recarcine Centre de Documentación 1990; 97 – 130.
18. BRODERS A. Carcinoma y otras lesiones malignas del estómago: consideraciones anatómicas patológicas. En Walters W, Gray H y Priestley J. (eds.): Carcinoma y otras lesiones malignas del estómago. Salvat editores s.a. Barcelona 1946; 104 – 124.
19. CLARK CJ, THIRBLY RC, PICOZZI V, SCHEMBRE DB, CUMMINGS FP, LIN E. Current problems in surgery: gastric cancer. *Current Probl Surg* 2006; 43(8-9):566-670.
20. MING SC. Gastric carcinoma. A pathobiological classification. *Cancer* 1977; 39:2475-85.
21. LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31-49.
22. HOCHWALD SN, KIM S, KLIMSTRA DS, BRENNAN MF, KARPEH MS. Analysis of 154 actual five-year survivors of gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 4:520, 2000.
23. KOKKOLA A, SIPPONEN P. Gastric carcinoma in young adults. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1552-5.
24. CHEONG H, CHAR P, CHANG Y, SHIMODA SS. The association of *Helicobacter pylori* intestinal type gastric adenocarcinoma in a Hawaii population. *Hawaii Med J.* 1997; 56 (12): 348-9.
25. TAHARA E. Mechanisms of carcinogenesis: contributions of molecular epidemiology. In: Buffler PA, editor. *Mechanisms of Carcinogenesis: Contributions of Molecular Epidemiology.* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2004; 327-49.
26. THOMAS RM, SOBIN LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154-70.
27. RIES L, EISNER M, KOSARY C, HANKEY B, MILLER B, CLEGG L, MARIOTTO A, FEUER E, EDWARDS B. SEER Cancer Statistics Review, 1972-2002.
28. HOWSON CP, HIYAMA T, WYNDER E. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986; 8:1-27
29. CORELLA D, GUILLEN M. Dietary habits and epidemiology of gastric carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2001; 48: 1537-43.

30. CORREA P, FOX J, FONTHAM E, RUIZ B, LIN YP, ZAVALA D, et al. Helicobacter pylori and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risk. *Cancer* 1990; 66:2569-74.
31. ROHDE H, BAUER P, STÜTZER H, HEITMANN K, GEBBENSLEBEN B. Proximal compared with distal adenocarcinoma of the stomach: differences and consequences. German Gastric Cancer TNM Study Groups. *Br J Surg* 1991; 78(10):1242-8.
32. CORREA P, CUELLO C, DUQUE E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombianmigrants. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44: 297-306.
33. BORCH K, JÖNSSON B, TARPILA E, FRANZÉN T, BERGLUND J, KULLMAN E, et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma. *British Journal of Surgery*. 2000; 87:618-626.
34. CIENEDES D, COK J, BUSSALLEU A. Tipos histológicos de Cáncer Gástrico de acuerdo a la clasificación de Lauren en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. *Rev Gastroenterol Perú* 1995; 15(3):239-246.
35. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Epidemiología. Análisis Situacional de Salud del Perú - 2010. Lima, Perú.
36. CUNNINGHAM SC, KAMANGAR F, KIM MP, HAMMOUD S, HAQUE R, MAITRA A, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005; 9:718-25.
37. PORTANOVA M, VARGAS F, LOMBARDI E, MENA V, CARBAJAL R, PALACIOS N, et al. Results in specialization in the surgical treatment of gastric cancer in Peru. *Gastric Cancer*. 2007; 10:92-97.
38. NAKAMURA K, SUGANO H, TAKAGI K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gann* 1968; 59: 251-258.
39. NAMIKAWA T, HANAZAKI K. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(37):4634-4639.