

# Cáncer gástrico

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER GÁSTRICO *pág.155* RADIOQUIMIOTERAPIA *pág.159* PREVENCIÓN *pág.163*

## Puntos clave

El adenocarcinoma gástrico es una enfermedad heterogénea en cuya patogenia intervienen factores ambientales, genéticos y epigenéticos.

La infección por *H. pylori* constituye el principal factor de riesgo del adenocarcinoma gástrico distal, pero está inversamente relacionada con el adenocarcinoma gástrico proximal o cardinal.

La interacción entre algunos polimorfismos de citocinas y cepas de *H. pylori* portadoras de las toxinas *cagA* y *vaca* puede incrementar la susceptibilidad para el desarrollo de un adenocarcinoma gástrico distal.

Mutaciones en células pluripotenciales localizadas en el cuello de las criptas glandulares gástricas pueden propagarse e inducir mutaciones en células epiteliales favoreciendo la carcinogénesis gástrica.

La expresión aberrante de micro-ARN puede tener un efecto carcinogénico en la mucosa gástrica, ya sea ejerciendo por potenciación de su efecto prooncogénico o por inhibición de su capacidad supresora del tumor.

## Etiopatogenia

ENRIQUE QUINTERO CARRIÓN Y DAVID NICOLÁS PÉREZ

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife. España

El cáncer gástrico representa la cuarta neoplasia más prevalente en el mundo y supone la segunda causa de muerte por cáncer<sup>1</sup>, con una supervivencia a los 5 años inferior al 30%<sup>2-6</sup>. El 90% de los cánceres gástricos son adenocarcinomas, y los demás corresponden a linfomas no Hodgkinianos, tumores de la estroma gastrointestinal (GIST) y carcinoides. El adenocarcinoma gástrico (AG) es una enfermedad heterogénea en cuya patogenia intervienen factores ambientales (infección por *Helicobacter pylori*, hábitos dietéticos, tabaquismo) y genéticos (mutaciones germinales, polimorfismos genéticos de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias) y epigenéticos (células madre gástricas o de la médula ósea, expresión aberrante de micro-ARN (miARN) (fig. 1).

## Factores ambientales

### Dieta y tabaco

Las dietas ricas en sal y un elevado consumo de productos cárnicos pueden aumentar el riesgo de AG, particularmente en sujetos con infección por *H. pylori* y gastritis atrófica<sup>7,8</sup>. Esta asociación puede estar mediada por la producción endógena de compuestos nitrosos. Por otra parte, la ingesta elevada de fruta, verduras y fibra cereal tiene un discreto efecto protector frente al AG<sup>9</sup>. Una ingesta elevada de selenio también se ha asociado con un menor riesgo de AG<sup>10</sup>.

La refrigeración de los alimentos, las dietas ricas en antioxidantes como la vitamina C o el betacaroteno pueden tener un papel protector frente al AG, principalmente en sujetos infectados por *H. pylori*<sup>11</sup>. Por otra parte, el tabaco es un potente oxidante y puede potenciar la lesión oxidativa inducida por radicales libres originados en el proceso inflamatorio desencadenado por *H. pylori*<sup>12</sup>. La probabilidad de desarrollar un AG en fumadores es 1,5 a 3 veces superior a la observada en no fumadores<sup>13</sup>.

### Infección por *H. pylori*

La infección por *H. pylori* se considera el principal factor de riesgo para el AG distal, pero no está etiopatogénicamente relacionada con el AG proximal o cardinal<sup>14</sup>. Este organismo espirilar gramnegativo, catalogado en 1994 como carcinógeno de tipo I por la Organización Mundial de la Salud<sup>15</sup>, produce una reacción inflamatoria crónica en la mucosa gástrica de los individuos infectados, aunque sólo aproximadamente el 1% desarrolla un AG. Se sabe que la mayoría de los portadores de la infección permanecen asintomáticos a lo largo de su vida y sólo una pequeña proporción (aproximadamente, el 15%) presenta manifestaciones clínicas tan diversas como úlcera péptica, gastritis atrófica, AG o linfoma MALT. La evolución hacia una u otra afección parece estar condicionada por la intensidad y distribución anatómica de la gastritis inducida por *H. pylori* y por la susceptibilidad genética del huésped. Así, los individuos con gastritis de predominio antral suelen presentar hiperclorhidria gástrica y tienden a desarrollar úlcera duodenal<sup>16</sup>. Por el contrario, los pacientes en los que la gastritis afecta fundamentalmente al cuerpo gástrico presentan hipoclorhidria, atrofia gástrica progresiva y un mayor riesgo de desarrollar AG.

Determinadas variantes genotípicas y fenotípicas de *H. pylori* se han relacionado con una mayor susceptibilidad para el desarrollo de AG. Concretamente, los individuos infectados con cepas que expresan la citotoxina *CagA*, marcador del «islot de patogenicidad», presentan un mayor riesgo de desarrollar úlcera péptica y AG. Estas cepas bacterianas tienen capacidad para estimular la proliferación de las células epiteliales aumentando el número de células en fase S del ciclo celular e inhibiendo la apoptosis. Además, interfieren con los mecanismos antioxidantes del organismo induciendo la formación de especies reactivas de oxígeno y de óxido nítrico, moléculas altamente reactivas que pueden

## Lectura rápida



La conjunción de factores ambientales y genéticos modulan el riesgo de desarrollo de un adenocarcinoma gástrico.

Las dietas ricas en sal y un elevado consumo de productos cárnicos pueden aumentar el riesgo de AG, particularmente en sujetos con infección por *H. pylori* y gastritis atrófica. La ingesta elevada de fruta, verdura, fibra cereal y selenio podría conferir un efecto protector contra el AG.

La infección por *H. pylori* puede influir en la expresión génica de células eucariotas, alterar el pH gástrico, inducir apoptosis en diversos tipos celulares, desencadenar una respuesta autoinmunitaria gástrica y modular la expresión o actividad de mediadores carcinogénicos.

La mayoría de los clones de linfocitos T específicos de antígenos de *H. pylori* aislados de mucosa gástrica producen mayores concentraciones de interferón gamma que de interleucina 4.

Ante la infección por *H. pylori*, se produce un incremento en la síntesis de interleucina 1 $\beta$ . El efecto proinflamatorio induce un reclutamiento de células inflamatorias en la mucosa gástrica y una lesión inicial que, si persiste, se traduce en la aparición de atrofia y metaplasia.

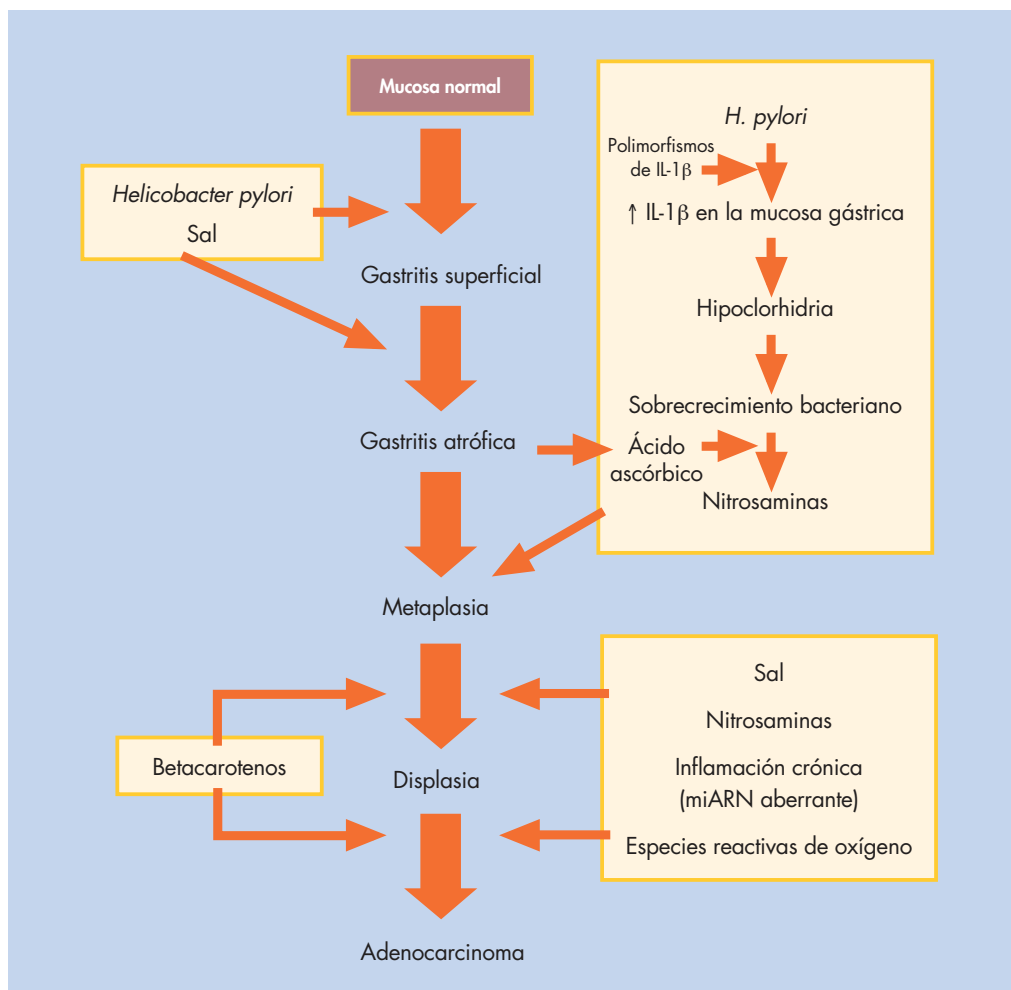


Figura 1. Secuencia carcinogénica propuesta en el adenocarcinoma gástrico distal.

causar alteraciones tanto en la estructura del ADN como en los procesos de su reparación.

## Factores del huésped

Aunque la etiopatogenia del AG no es todavía bien conocida, la evidencia existente señala que, además de la exposición a factores ambientales, es necesaria la existencia de una predisposición genética individual.

### Polimorfismos genéticos de citocinas

El adecuado balance en la producción de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios es crucial en el mantenimiento de la integridad de la mucosa gastrointestinal. La IL-1 $\beta$ , su antagonista natural IL-1ra, TNF $\alpha$  y TNF $\beta$  (o LT- $\alpha$ ) son citocinas Th1 proinflamatorias con potente acción inmunorreguladora cuyos valores están aumentados en la mucosa gástrica de pacientes con AG. Tanto IL-1 $\beta$  como TNF $\alpha$  poseen un amplio espectro de propiedades inflamatorias, metabólicas, fisiológicas y hematopoyéticas entre las que destaca su capacidad para inhibir

la secreción ácida gástrica. La síntesis de IL-1, IL- $\beta$ , IL-1ra, TNF $\alpha$  y TNF $\beta$  está genéticamente controlada por polimorfismos localizados en los genes que regulan su transcripción. Los estudios que han analizado la asociación entre el AG y los polimorfismos de genes que codifican la síntesis de citocinas implicadas en el control de la respuesta inmunitaria han mostrado resultados contradictorios. Por una parte, se ha propuesto la asociación de genotipos específicos de polimorfismos de la familia de la IL-1 con un aumento del riesgo de AG. Concretamente, el perfil genético proinflamatorio compuesto por las variantes alélicas *IL-1B-511T*, *IL-1RN\*2/\*2*, *TNF-A-308A* e *IL-10* haplotipo *ATA/ATA* como factor de riesgo asociado con el desarrollo de AG de localización distal<sup>17-21</sup>. Sin embargo, estudios posteriores no han confirmado estos hallazgos en diferentes poblaciones (tabla 1)<sup>22-26</sup>. Un metaanálisis de 14 estudios casos-control sobre la asociación entre AG y polimorfismos de la IL-1 $\beta$  y del antagonista del receptor de esta misma citocina detectó que tal asociación era evidente sólo en población caucásica, siendo su magnitud mayor en su-

tos con AG distal y con subtipo intestinal<sup>27</sup>. Sin embargo, otros metaanálisis no confirmaron estos resultados<sup>28,29</sup>. Por otra parte, es posible que polimorfismos de otras citocinas, factores de crecimiento, antígenos de histocompatibilidad, la capacidad secretora individual, otras toxinas de *H. pylori* o ciertas mutaciones germinales (gen *CDH1* de la E-cadherina) condicionen el riesgo de desarrollar AG<sup>8,30-33</sup>. Estas discrepancias podrían deberse a la gran heterogeneidad

de las poblaciones estudiadas y ponen de manifiesto la necesidad de realizar grandes estudios poblacionales en diferentes áreas geográficas para determinar el comportamiento de estos polimorfismos como marcadores de susceptibilidad del AG.

#### Mutaciones germinales

En un 10% de los AG existe agregación familiar y de estos el 1-3% tiene una base hereditaria.

**Tabla 1.** Estudios sobre la asociación de polimorfismos de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias y riesgo de adenocarcinoma gástrico

Autor y referencia	Sujetos del estudio	Raza y lugar	Polimorfismos estudiados	Resultados
El-Omar et al <sup>17</sup> (2000)	393 casos/430 controles	Caucásicos (Polonia)	Haplotipo IL-1B-31/IL-1RN*2	Aumento del riesgo de AG
Machado et al <sup>41</sup> (2001)	152 casos/218 controles	Caucásicos (Portugal)	IL-1B-511, IL-1RN *2/*2	Aumento del riesgo de AG; interacción sinérgica
Figueiredo et al <sup>21</sup> (2002)	222 casos/221 controles (con gastritis crónica)	Caucásicos (Portugal)	IL-1B-511	Aumento del riesgo de AG en sujetos con genotipos bacterianos y de citocinas de alto riesgo
Machado et al <sup>42</sup> (2003)	287 casos/221 controles con gastritis crónica/306 controles sanos	Caucásicos (Portugal)	IL-1B-511, IL-1RN *2/*2, TNF $\alpha$ -308	Aumento del riesgo de AG; aumento del riesgo a mayor número de polimorfismos proinflamatorios
El-Omar et al <sup>43</sup> (2003)	188 casos/210 controles	Caucásicos (Estados Unidos)	IL-1B-511, IL-1RN *2/*2, IL-10-1082, IL10-592, TNF $\alpha$ -308	Aumento del riesgo de AG si portador de varios polimorfismos proinflamatorios
			IL-4-590, IL-6-174	Sin asociación con AG
Zeng et al <sup>44</sup> (2003)	86 casos/169 controles	Asiáticos (China)	IL-1B-511	Aumento del riesgo de AG
Lee et al <sup>25</sup> (2003)	190 casos/172 controles/117 pacientes con úlcera duodenal	Asiáticos (Corea)	IL-1B-31, IL-1RN *2/*2	Sin asociación con AG
Gatti et al <sup>45</sup> (2004)	56 casos/56 controles	Brasil (mezcla étnica)	IL-1B-31, IL-1B-511, IL-1RN	Sin asociación con AG
Glas et al <sup>20</sup> (2004)	88 casos/145 controles	Alemania	IL-1RN	Aumento del riesgo de AG
			TNF $\alpha$ -308	Aumento del riesgo de AG
			IL-1B, IL-1A, TNF $\alpha$ -238	Sin asociación con AG
Perri et al <sup>46</sup> (2005)	184 casos/362 controles	Caucásicos (Italia)	IL-1B-511, IL-1RN, TNF $\alpha$ -308	Sin asociación con AG
Navaglia et al <sup>47</sup> (2005)	110 pacientes con AG distal/251 pacientes con dispepsia	Italia	IL12A-504, IL12B VNTR	Aumento del riesgo de AG
Kamangar et al <sup>22</sup> (2006)	112 casos/208 controles	Finlandia	Polimorfismos de IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$	Sin asociación con AG
Liu et al <sup>48</sup> (2006)	248 casos/1.523 controles	China	Polimorfismos de COX2	Aumento del riesgo de AG en sujetos con el genotipo -1195 AA
García-Gonzalez et al <sup>26</sup> (2007)	404 casos/404 controles	España	Polimorfismos de IL-1B, IL-1RN, IL-12p40, IL1A, IL-10, IL-4 y TGF-B1	Sin asociación con AG
Persson et al <sup>23</sup> (2009)	351 casos/539 controles	Suecia	IL1B-511, -31, +3954	Sin asociación con AG
Yu et al <sup>49</sup> (2010)	1.010 casos/1.500 controles	China	IL1B-511	Aumento del riesgo de AG (subtipo intestinal) y pobremente diferenciado en sujetos homocigotos para el alelo T

## Lectura rápida



El efecto antisecretor de la interleucina 1 $\beta$  es clave en este proceso de carcinogénesis gástrica. La hiposecreción ácida inducida por elevadas concentraciones mucosas de interleucina 1 $\beta$  conlleva un menor efecto bactericida contra *H. pylori* y, por lo tanto, mayor riesgo de progresión de la infección hacia el cuerpo y el fundus gástrico.

Diferencias en la capacidad secretora de cada individuo o en la magnitud del efecto mediado por la interleucina 1 $\beta$ , derivado de la existencia de polimorfismos del gen de esta, pueden influir en el resultado final de este proceso inflamatorio.

Un 1-3% de los pacientes con adenocarcinoma gástrico tienen una base hereditaria. El síndrome mejor caracterizado es el cáncer gástrico hereditario difuso, con patrón de herencia autosómico dominante causado por mutaciones germinales del gen de la E-cadherina.

Se ha hipotetizado que las células madre procedentes del cuello de las criptas glandulares del fundus y la médula ósea pueden ser el origen de las células cancerosas en el estómago por estar expuestas a los efectos de agentes carcinógenos y su alto potencial replicativo.

Los micro-ARN (miARN) son ARN monocatenarios, de una longitud de 21-25 nucleótidos, que tienen la capacidad de regular la expresión postranscripcional de genes. Pueden actuar como prooncogenes o como genes supresores de tumores, por lo que su expresión aberrante puede inducir carcinogénesis en tumores sólidos.



El síndrome hereditario mejor caracterizado es el cáncer gástrico hereditario difuso (CGHD), que tiene un patrón de herencia autosómico dominante causado por mutaciones germinales del gen de la E-cadherina (*CDH1*)<sup>33</sup>. La sospecha clínica de CGHD se establece en familias con dos o más casos de AG difuso en menores de 50 años o tres o más casos de AG a cualquier edad, siendo al menos uno de ellos de tipo difuso. Aunque sólo un 40% de familiares que cumplen estos criterios son portadores de estas mutaciones, el riesgo acumulado para desarrollar esta neoplasia es de hasta un 80%<sup>34</sup>, por lo que se recomienda realizar estudio genético en las familias que cumplan estos criterios.

### Células madre y carcinogénesis gástrica

Recientemente, se ha señalado que células madre presentes en las criptas glandulares gástricas pueden participar en el proceso de carcinogénesis. Estas células tienen capacidad para evitar temporalmente las restricciones del control del ciclo celular pudiendo proliferar para lograr la reparación de tejidos dañados y para evitar la apoptosis o muerte celular programada. En condiciones normales, esto induciría la apoptosis celular. Sin embargo, si se encuentran en un medio con inflamación prolongada, pueden acumular un gran número de mutaciones que no pueden ser reparadas por la célula. Se ha constatado que células madre presentes en el seno del AG pueden aportar células cancerosas al tumor, y pueden ser causantes no sólo de su crecimiento, sino también de su recurrencia tras un tratamiento citostático<sup>35,36</sup>.

Las células madre procedentes de la médula ósea (CMMO), que actúan como una segunda línea de defensa para la reparación tisular en condiciones de lesión tisular grave, si son sometidas a una exposición mantenida de inflamación, reparación, estímulos constantes de crecimiento y proliferación y señalización intercelular inapropiada, pueden sufrir una transformación neoplásica<sup>37</sup>.

### Expresión de micro-ARN y carcinogénesis gástrica

Los micro-ARN (miARN) son ARN monocatenarios, de una longitud de 21-25 nucleótidos, que tienen la capacidad de regular la expresión postranscripcional de genes. Los miARN modulan diferentes procesos biológicos relacionados con la apoptosis, la proliferación y la diferenciación celular, la angiogénesis y la respuesta inmunitaria, por lo que pueden ser cruciales en el proceso de carcinogénesis y en el pronóstico de muchas neoplasias<sup>38</sup>.

Los miARN actúan como prooncogenes o como genes supresores de tumores, por lo que su expresión aberrante puede inducir carcinogé-

nesis en tumores sólidos. En la tabla 2 se describen los miARN que se han asociado al AG. Por ejemplo, la expresión de miR-141, un regulador de la supresión de oncogenes, se encuentra disminuida en el 80% de los AG. Por el contrario, la expresión de miR-21, que potencia la acción de oncogenes, se encuentra aumentada en el AG y en otros tumores sólidos miR-21. Ciertos miARN ejercen su función de forma agrupada. Los grupos miR 222~221 y miR-106b-25 están sobreexpresados en el AG, lo que induce la activación de la cinasa dependiente de la ciclina 2 (Cdk2), facilitando la proliferación celular. Estudios de casos y controles han señalado que la infección crónica por *H. pylori* puede inducir carcinogénesis gástrica a través de la expresión aberrante de miARN (ej., miR-21, miR-06b, let-7) relacionados con cáncer. Aunque el mecanismo de la acción de los miARN en la carcinogénesis gástrica todavía no es bien conocido, estudios *in vivo* recientes señalan que estas moléculas pueden ser utilizadas próximamente

**Tabla 2.** Expresión funcional de miARN aberrante en el adenocarcinoma gástrico

Nombre	Efecto en la regulación génica	Gen diana
Let-7	Disminuye	HMGA2
miR-9	Disminuye	RAB34, NF- $\kappa$ B
miR-29	Disminuye	Cdc42
miR-129	Disminuye	Cdk6, SOX4
miR-141	Disminuye	FGFR2
miR-148a	Disminuye	CCKBR
miR-152	Disminuye	CCKBR
miR-181c	Disminuye	Notch4, RAS
miR-212	Disminuye	MECP2
miR-218	Disminuye	NF- $\kappa$ B, COX-2, Robo1
miR-331-3p	Disminuye	E2F1
miR375	Disminuye	PDK1, 14-3-3zeta
miR-433	Disminuye	GRB2
miR-21	Aumenta	RECK
miR-27a	Aumenta	Prohibition
miR-106a	Aumenta	Rb1
miR-130b	Aumenta	RUNX3
miR-150	Aumenta	EGR2
miR-372	Aumenta	LATS2
miR-421	Aumenta	CBX7, RBMXL1
miR-650	Aumenta	ING4
miR-106b-25	Aumenta	P21, p57, Bim
miR-222~221	Aumenta	P21, p57

Tomada de Wang et al<sup>50</sup>.



en el tratamiento contra el cáncer. En modelos experimentales, bacterias no patógenas<sup>39</sup> o adenovirus<sup>41</sup> pueden producir miARN que inhiben la carcinogénesis colónica o actúan como supresores de tumores en el cáncer de hígado, respectivamente. Estrategias similares pueden surgir pronto para el tratamiento del AG.

En síntesis, la predisposición genética individual, mutaciones en células pluripotenciales gástricas o de la médula ósea, la expresión aberrante de miARN y la exposición a determinados factores ambientales (dieta con elevado contenido en sal y el genotipo de la cepa infectante de *H. pylori*) pueden inducir gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y promover la carcinogénesis gástrica<sup>40</sup>.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

■ Metaanálisis

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74-108.
- Hartgrink HH, Van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:2069-77.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:11-20.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-30.
- Dassen AE, Lemmens VE, Van de Poll-Franse LV, et al. Trends in incidence, treatment and survival of gastric adenocarcinoma between 1990 and 2007: a population-based study in the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2010;46:1101-10.
- Bouvier AM, Sant M, Verdecchia A, et al. What reasons lie behind long-term survival differences for gastric cancer within Europe? *Eur J Cancer.* 2010;46:1086-92.
- Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011;104:198-207.
- Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study. *Int J Cancer.* 2006;119:196-201.
- Gonzalez CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:345-54.
- Stevens J, Van den Brandt PA, Goldbohm RA, Schouten LJ. Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes: the Netherlands cohort study. *Gastroenterology.* 2010;138:1704-13.
- Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1881-8.
- Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 2007;133:659-72.
- Kneller RW, You WC, Chang YS, et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Natl Cancer Inst.* 1992;84:1261-6.
- Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:1445-52.
- International Agency for Research on Cancer, Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*: Views and expert opinions of an IARC Working Group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. En: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: World Health Organization; 1994. p. 177-240.
- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest.* 2004;113:321-33.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404:398-402.
- Zhang WH, Wang XL, Zhou J, An LZ, Xie XD. Association of interleukin-1B (IL-1B) gene polymorphisms with risk of gastric cancer in Chinese population. *Cytokine.* 2005;30:378-81.
- Zabaleta J, Camargo MC, Piazuelo MB, et al. Association of interleukin-1beta gene polymorphisms with precancerous gastric lesions in African Americans and Caucasians. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:163-71.
- Glas J, Török HP, Schneider A, et al. Allele 2 of the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:4746-52.
- Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1680-7.
- Kamangar F, Abnet CC, Hutchinson AA, et al. Polymorphisms in inflammation-related genes and risk of gastric cancer (Finland). *Cancer Causes Control.* 2006;17:117-25.
- Persson C, Engstrand L, Nyren O, et al. Interleukin 1-beta gene polymorphisms and risk of gastric cancer in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:339-45.
- Lee KA, Ki CS, Kim HJ, et al. Novel interleukin 1B polymorphism increased the risk of gastric cancer in a Korean population. *J Gastroenterol.* 2004;39:429-33.
- Lee SG, Kim B, Choi W, Lee I, Choi J, Song K. Lack of association between pro-inflammatory genotypes of the interleukin-1 (IL-1B-31C)+ and IL-1RN \*2(\*2) and gastric cancer/duodenal ulcer in Korean population. *Cytokine.* 2003;21:167-71.
- Garcia-Gonzalez MA, Lanás A, Quintero E, et al. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a Nationwide Multicenter Study in Spain. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1878-92.
- Camargo MC, Mera R, Correa P, et al. Interleukin-1b and Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms and Gastric Cancer: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1674-87.
- Kamangar F, Cheng C, Abnet CC, Rabkin CS. Interleukin-1B polymorphisms and gastric cancer risk—a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1920-8.
- Wang P, Xia HHX, Zhang JY, Dai LP, Xu XQ, Wang KJ. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with gastric cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2006;120:552-62.
- Quintero E, Pizarro MA, Rodrigo L, et al. Association of *Helicobacter pylori*-related Distal Gastric Cancer with the HLA Class II Gene DQB1\*0602 and cagA+ Strains in a Southern European Population. *Helicobacter.* 2005;10:12-21.
- Lee JE, Lowy AM, Thompson WA, et al. Association of Gastric Adenocarcinoma With the HLA Class II Gene DQB1\*0301. *Gastroenterology.* 1996;111:426-32.
- Yamaguchi N, Kakizoe T. Synergistic interaction between *Helicobacter pylori* gastritis and diet in gastric cancer. *Lancet Oncol.* 2001;2:88-94.
- Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23:147-57.
- Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001;121:1348-53.
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature.* 2001;414:105-11.
- McDonald SA, Greaves LC, Gutierrez-Gonzalez L, et al. Mechanisms of field cancerization in the human stomach: the expansion and spread of mutated gastric stem cells. *Gastroenterology.* 2008;134:500-10.
- Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science.* 2004;306:1568-71.
- Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer Lett.* 2009;285:116-26.
- Xiang S, Fruehauf J, Li CJ. Short hairpin RNA-expressing bacteria elicit RNA interference in mammals. *Nat Biotechnol.* 2006;24:697-702.

## Bibliografía recomendada

El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404:398-402.

*Primer estudio de casos y controles que describió un posible papel de los polimorfismos de citocinas proinflamatorias en la etiopatogenia del adenocarcinoma gástrico (AG). Se incluyeron 393 casos y 430 controles de origen caucásico, detectando que ciertos polimorfismos de la IL-1β y del receptor de su antagonista endógeno se asociaban a un mayor riesgo de AG.*

García-González MA, Lanás A, Quintero E, et al. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a Nationwide Multicenter Study in Spain. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1878-92.

*Estudio multicéntrico de casos y controles realizado en España, en el que no se detectó ninguna relación entre polimorfismos de citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias y el riesgo para desarrollar un AG.*

Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer.* 2011;104:198-207.

*Estudio epidemiológico de casos y controles, realizado en población caucásica, en el que se analiza la asociación de factores ambientales con el AG. El estudio demuestra que el consumo elevado de sal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de AG.*



## Bibliografía recomendada

**Correa P, Houghton J.**  
Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*. 2007;133:659-72.

*Se trata de una amplia revisión que aborda diferentes aspectos, como lesiones preneoplásicas y su historia natural, modelos animales de carcinogénesis, la hipótesis del posible papel de las células madre cancerígenas y ensayos clínicos de prevención del AG.*

**Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, et al.** Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:1445-52.

*Estudio de casos y controles en el que se analiza la asociación de la infección de H. pylori con la localización (cardial o distal) del AG. Los autores demuestran que la infección por cepas CagA de H. pylori aumenta el riesgo de AG distal, pero tiene una relación inversamente proporcional con el desarrollo de AG cardinal.*

**Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al.** Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science*. 2004;306:1568-71.

*En un modelo de ratón con gastritis crónica inducida por la infección de H. pylori, se demuestra que la inflamación crónica induce el reclutamiento de células madre procedentes de la médula ósea, que posteriormente progresan a metaplasia, displasia grave y cáncer intraepitelial. Este estudio propone que el cáncer epitelial gástrico puede originarse en células pluripotenciales de la médula ósea.*

**Wang J, Wang Q, Liu H, Hu B, Zhou W, Cheng Y.** MicroRNA expression and its implication for the diagnosis and therapeutic strategies of gastric cancer. *Cancer Lett*. 2010;297:137-43.

*Los micro-ARN son moléculas que pueden actuar como protooncogenes o como genes supresores de tumores. En esta revisión se analiza la evidencia del papel de los micro-ARN aberrante en la patogenia del cáncer gástrico.*

40. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci*. 2005;96:1-6.
41. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2001;121:823-9.
42. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology*. 2003;125:364-71.
43. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology*. 2003;124:1193-201.
44. Zeng ZR, Hu PJ, Hu S, et al. Association of interleukin 1B gene polymorphism and gastric cancers in high and low prevalence regions in China. *Gut*. 2003;52:1684-9.
45. Gatti LL, Burbano RR, De Assumpcao PP, Smith Mde A, Panyao SL. Interleukin-1beta polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection in individuals from Northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Clin Exp Med*. 2004;4:93-8.
46. Perri F, Piepoli A, Bonvicini C, et al. Cytokine gene polymorphisms in gastric cancer patients from two Italian areas at high and low cancer prevalence. *Cytokine*. 2005;30:293-302.
47. Navaglia F, Basso D, Zamboni CF, et al. Interleukin 12 gene polymorphisms enhance gastric cancer risk in *H. pylori* infected individuals. *J Med Genet*. 2005;42:503-10.
48. Liu F, Pan K, Zhang X, et al. Genetic variants in cyclooxygenase-2: Expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. *Gastroenterology*. 2006;130:1975-84.
49. Yu J, Zeng Z, Wang S, et al. IL-1B-511 polymorphism is associated with increased risk of certain subtypes of gastric cancer in Chinese: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:557-64.
50. Wang J, Wang Q, Liu H, Hu B, Zhou W, Cheng Y. MicroRNA expression and its implication for the diagnosis and therapeutic strategies of gastric cancer. *Cancer Lett*. 2010;297:137-43.