

VARIABILIDAD HISTOPATOLOGICA DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO EN
UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA DE NEIVA 2008-2012

ANDRES FELIPE MARIN BENAVIDEZ
MARIO DARIO CANO MORENO
OSCAR ÑAÑEZ

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2014

VARIABILIDAD HISTOPATOLOGICA DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO EN
UN LABORATORIO DE PATOLOGÍA DE NEIVA 2008-2012

ANDRES FELIPE MARIN BENAVIDEZ
MARIO DARIO CANO MORENO
OSCAR ÑAÑEZ

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Médico

Asesores:

GILBERTO MAURICIO ASTAIZA
PhD. en Salud Pública
Especialista en Epidemiología

CESAR PANQUEBA TARAZONA
Medico patólogo especialista en patología gastrointestinal

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA - HUILA
2014

Nota de aceptación:

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, Noviembre del 2014.

DEDICATORIA

A Dios por permitir terminar este proceso con
mucho éxito.

A mi familia quienes me dan la fuerza y fortaleza
para salir adelante.

Andrés Felipe
Mario Darío
Oscar

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus agradecimientos a:

A los asesores GILBERTO MAURICIO ASTAIZA, PhD. en Salud Pública, Especialista en Epidemiología y CESAR PANQUEBA TARAZONA, Medico patólogo especialista en patología gastrointestinal, por la dedicación permanente para terminar con éxito esta investigación.

A la Universidad Surcolombiana, Facultad de Salud, por ofrecerme la oportunidad de realizar y culminar esta carrera.

A todos, Mil Gracias...

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	17
1. ANTECEDENTES	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
2.1 EPIDEMIOLOGIA	24
2.1.1 Incidencia y mortalidad de adenocarcinoma a nivel mundial	24
2.1.2 Incidencia y mortalidad del adenocarcinoma gástrico en Colombia	27
2.1.3 Incidencia y mortalidad del adenocarcinoma gástrico en el Departamento de Huila	35
3. JUSTIFICACION	42
4. OBJETIVOS	44
4.1 OBJETIVO GENERAL	44
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	44
5. MARCO TEORICO	45
5.1 FACTORES DE RIESGO Y ETIOPATOGENIA	45
5.1.1 Helicobacter Pylori	45
5.1.2 Dieta	47
5.1.3 Nivel socioeconómico	48
5.1.4 Historia familiar	48
5.1.5 Patologías asociadas	48
5.2 BIOLOGIA MOLECULAR DEL ADENOCARCINOMA GASTRICO	50

	Pág.	
5.2.1	Sobreexpresión de genes que codifican metalo proteinasas de matriz, los factores de crecimiento y sus receptores	50
5.2.2	Activación de oncogenes	50
5.2.3	Inactivación de genes supresores	50
5.2.4	Mutación de genes que regulan el ciclo celular	51
5.3	LESIONES PRECANCEROSAS	51
5.4	CLASIFICACION MACROSCOPICA DE LOS TUMORES GASTRICOS	53
5.4.1	Cáncer incipiente, clasificación Japonesa	53
5.4.2	Cáncer avanzado, clasificación de borrrman	57
5.5	CLASIFICACION MICROSCOPICA DEL CANCER GASTRICO	60
5.5.1	Adenocarcinoma tipo intestinal o enteroide	60
5.5.1.1	Adenocarcinoma tipo intestinal y genero	62
5.5.1.2	Adenocarcinoma tipo intestinal y edad de presentación	62
5.5.1.3	Adenocarcinoma tipo intestinal y zonas de alta prevalencia	62
5.5.2	Adenocarcinoma tipo difuso	62
5.5.2.1	Adenocarcinoma tipo difuso y género	63
5.5.2.2	Adenocarcinoma tipo difuso y edad de presentación	63
5.5.2.3	Adenocarcinoma tipo difuso y zonas de incidencia de presentación	63
5.6	ETAPIFICACION DEL CARCINOMA GÁSTRICO (AMERICAN JOINT COMISSION ON CÁNCER 1997)	65
6.	HIPOTESIS	66
7.	OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	67
8.	DISEÑO METODOLOGICO	68
8.1	TIPO DE ESTUDIO	68
8.2	UBICACIÓN DEL ESTUDIO	68
8.3	POBLACION Y MUESTRA	68
8.3.1	Criterios de inclusión	68
8.3.2	Criterios de exclusión	69

		Pág.
8.4	TÉCNICAS	69
8.5	PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	69
8.6	INSTRUMENTO	70
8.7	PLAN DE TABULACIÓN Y ANALISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS	71
9.	CONSIDERACIONES ETICAS	72
10.	RESULTADOS	73
11.	DISCUSION	84
12.	CONCLUSIONES	87
13.	RECOMENDACIONES	88
	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	89
	ANEXOS	95

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Mapa de incidencia de distribución mundial del cáncer gástrico	25
Figura 2	Incidencia anual de cáncer gástrico en determinados países (casos por cada 100.000 habitantes)	26
Figura 3	Distribución de mortalidad por cáncer, según sexo, primeras quince localizaciones, Colombia 2000-2006	30
Figura 4	Mapa de mortalidad por cáncer gástrico en Colombia, hombres	31
Figura 5	Mapa de mortalidad por cáncer gástrico en Colombia, mujeres	31
Figura 6	Hipótesis de la génesis de cáncer gástrico asociado a infección por H. Pylori	47
Figura 7	Clasificación de cáncer incipiente, clasificación japonesa Tipo 0	54
Figura 8	Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 I	54
Figura 9	Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 IIa	55
Figura 10	Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 IIc	55
Figura 11	Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 IIc + III	56
Figura 12	Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 III	56
Figura 13	Clasificación cáncer avanzado, borrmann	57
Figura 14	Cáncer avanzado, Tipo 1	58
Figura 15	Cáncer avanzado, Tipo 2	58

		Pág.
Figura 16	Cáncer avanzado, Tipo 3	59
Figura 17	Cáncer avanzado, Tipo 4	59
Figura 18	Corte histológico, cáncer gástrico tipo intestinal	61
Figura 19	Corte histológico cáncer gástrico tipo difuso	63

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Incidencia de cáncer gástrico por 100.000 habitantes por regiones del mundo año 1990	26
Tabla 2	Mortalidad por cáncer, todas las localizaciones en hombres, según departamento, Colombia 2000-2006	27
Tabla 3	Mortalidad por cáncer, todas las localizaciones en mujeres, según departamento, Colombia 2000-2006	28
Tabla 4	Primeras 20 causas de mortalidad en Colombia por sexo (tasa por 100,000 habitantes) año 2000	29
Tabla 5	Primeros diez departamentos de mortalidad en cáncer de estómago en hombres, Colombia 2000-2006	32
Tabla 6	Primeros diez departamentos de mortalidad en cáncer de estómago en mujeres, Colombia 2000-2006	32
Tabla 7	Primeros cinco tipos de cáncer en incidencia estimada según localización, hombres, Colombia 2002-2006	33
Tabla 8	Primeros cinco tipos de cáncer en incidencia estimada según localización, mujeres, Colombia 2002-2006	34
Tabla 9	Incidencia estimada de cáncer de estomago en los primeros 10 departamentos, hombres, Colombia 2002-2006	34
Tabla 10	Incidencia estimada de cáncer de estomago en los primeros 10 departamentos, mujeres, Colombia 2002-2006	35
Tabla 11	Veinte principales causas de mortalidad en el departamento del Huila	36
Tabla 12	Incidencia estimada y mortalidad por cáncer, según localización, hombres, Huila2002-2006	37

	Pág.	
Tabla 13	Incidencia estimada y mortalidad por cáncer, según localización, mujeres, Huila 2002-2006	38
Tabla 14	Factores de riesgo del carcinoma gástrico	49
Tabla 15	Rasgos y características de la clasificación de Lauren	64

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Grafica 1	Distribución por edades del cancer gástrico	73
Grafica 2	Distribución del adenocarcinoma gástrico tipo difuso por edades	74
Grafica 3	Distribución del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal por edades	75
Grafica 4	Distribución del cáncer gástrico por sexo en el Departamento del Huila	77
Grafica 5	Distribución del adenocarcinoma gástrico tipo difuso por sexo	78
Grafica 6	Distribución del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal por sexo	79
Grafica 7	Distribución de los tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico por años de edad	80
Grafica 8	Distribución de los tipos histológicos de carcinoma gástricos por rango de edad y sexo	81
Grafica 9	Distribución del adenocarcinoma gástrico por tipo histológico	81
Grafica 10	Distribución del adenocarcinoma gástrico en periodo 2008-2012	82

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Instrumento para la recolección de información	96
Anexo B Presupuesto	97
Anexo C Cronograma de actividades	98

RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo identificar las variabilidades histopatológicas del adenocarcinoma gástrico que se presentan en el Departamento del Huila, teniendo en cuenta que nuestro departamento es una zona de alta incidencia para esta patología a nivel nacional y se carece de estudios propios que muestren la realidad de esta patología en la región.

Para dar cumplimiento a este objetivo se planteó una investigación de tipo descriptivo, retrospectivo con la técnica de tipo revisión documental de reportes de patología utilizando el análisis cuantitativo de la estadística descriptiva.

El total de reportes histopatológicos que participaron en el estudio fueron 150, 30 reportes por cada año (desde el año 2008 al 2012) que se escogieron por técnica de muestreo simple de un total de 235 reportes. Para la presentación de resultados se utilizó la moda, media y rango en el caso de la variable edad y el histograma de barras y de línea y la torta.

Dentro de los resultados importantes del presente estudio se encontró un comportamiento distinto del adenocarcinoma tipo difuso en el departamento del Huila en comparación con otros estudios realizados en otras zonas de alta incidencia de esta patología; Los hallazgos más importantes son la presentación en igual proporción del tipo difuso en comparación con el tipo intestinal en nuestra región a diferencia de lo esperado para la zona que sería mayor incidencia del tipo intestinal, el segundo hallazgo de importancia es el aumento de la presentación de este tipo histopatológico en hombres comparado con los estudios ya realizados y la presentación a una edad más temprana.

Palabras Claves. Adenocarcinoma gástrico, cáncer gástrico, cáncer de estomago.

ABSTRACT

This study aimed to identify the histopathologic variability of gastric adenocarcinoma presented in the Department of Huila, considering that our department is an area of high incidence for this disease nationally and lacks own studies that show the reality of this disease in the region.

To fulfill this objective research descriptive, retrospective documentary with the technical review of pathology reports using quantitative analysis of descriptive statistics was raised type.

The total histopathologic reports that participated in the study were 150, 30 reports per year (from 2008 to 2012) that were selected by simple sampling technique a total of 235 reports. Fashion, mean and range in the case of the age variable and the histogram bars and cake online and was used for the presentation of results.

Among the important results of the present study a different behavior of the diffuse type adenocarcinoma in the department of Huila in comparison to other studies in other areas of high incidence of this disease was found; The most important findings are the presentation in the proportion of diffuse versus intestinal type in our region unlike that expected for the area would be increased incidence of intestinal type , the second important finding is the increase in the presentation of this histopathologic type men compared with studies already conducted and presentation at a younger age.

Key words. Gastric Adenocarcinoma, gastric cancer, cancer of stomach.

INTRODUCCION

A nivel Mundial el cáncer gástrico es el segundo tipo de neoplasias con mayor índice de mortalidad y morbilidad, siendo la primera causa de mortalidad en hombres y la tercera en mujeres; nuestro país no ha sido ajeno a esta situación, ubicándose dentro de las primeras once causas de mortalidad y dentro de los Departamento donde su incidencia es más alta se encuentra el Departamento del Huila, el cual ocupa dentro de todos los departamentos el segundo y tercer lugar en hombres y mujeres respectivamente.

La importancia de este estudio radica en el gran impacto que tiene esta patología en nuestra región y a la ausencia de estudios propios de su comportamiento y presentación, por lo que decidimos como punto de partida realizar una investigación descriptiva a partir de reportes de patología entre el año 2008-2012 con el objetivo de describir las características sociodemográfica y las modalidades histopatológica del adenocarcinoma gástrico en nuestro departamento.

Este estudio mostro como las dos variabilidades histopatológicas de esta patología, tipo difuso e intestinal tienen una presentación porcentual similar, afecta principalmente a hombres con relación a la mujeres en relación 2:1, la variabilidad tipo intestinal tiene mayor presentación en hombres y un pico de edad de presentación entre los 70 y 80 años a diferencia del tipo Difuso que se presenta en edades entre 50 y 40 años lo que nos lleva a la conclusión de que si hay diferencias con relación a estudios ya realizados en las otras zonas de gran índice de morbi-mortalidad en el país.

Este trabajo se realizó únicamente basado en reportes de patología de un solo laboratorio de la Ciudad de Neiva, lo que estadísticamente le falta significancia y solo da un muestreo general de la situación de esta patología en nuestra región, lo ideal y realmente necesario sería la realización de un estudio donde además de conocer la descripción de presentación de las modalidades de este patología, mostrará que factores etiopatogénicos, geográficos y culturales están entrando en juego para la génesis de la enfermedad y si están relacionadas con resultados realizados en otras regiones de nuestro país.

1. ANTECEDENTES

Desde épocas muy tempranas el cáncer fue referenciado como una enfermedad agresiva y devastadora, que podía atacar diferentes tejidos corporales como se hace alusión en los papiros egipcios de Edwin Smith, parte de un texto egipcio de trauma y cirugía que datan del año 3.000 ac, donde se describen este tipo de patología en hueso y piel¹.

Hipócrates,(460-370 a.c) ya hace referencia de esta enfermedad y es quien comienza a utilizar el término cáncer, posteriormente médicos romanos como Celsus y Galeno² traducen el termino al latín en oncos, que es la raíz que actualmente se utilizar para la descripción de este tipo de patología.

A través del tiempo la posibilidad de hacer autopsias día la oportunidad de ir ahondando sobre esta patología como el caso de Harvey y Juan Morgagni quienes en el siglo XVI y XVII respectivamente colocaron las bases para el estudio del cáncer. En el siglo XVIII el médico escoses Juan del Cirujano sugirió que algunos canceres podrían curarse por medio de la cirugía³.

Solo hasta el siglo XIX Rudolf Virchow, padre de la patología celular correlaciono la patología microscópica a la enfermedad, y desde entonces a través del siglo XX e inicios del siglo XXI, gracias a los avances en biología celular y molecular se han descifrado los múltiples mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad⁴.

El cáncer es actualmente la primera causa de defunciones a nivel mundial y dentro de los diferentes tipos de canceres el de estómago ocupa el segundo lugar, de ahí la importancia de su estudio y la búsqueda preocupante de entender todos los aspectos relacionados a su patogenia⁵.

¹ Parker R. Breve historia de la medicina, desde la antigüedad hasta nuestros días. Año 1990, p. 54.

² *Ibid.*, p. 65.

³ Brian I. Historia de la medicina. Año 1998. p. 46

⁴ *Ibid.*, p78.

⁵ KAMANGAR I, ;DORES G, M, Y ANDERSON WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence cross five continents: defining priorities to reduce cancer disparaties in different geographic regions of the world. En *Clinic Oncology*.2006;24:2137-50.

En 1930 el cáncer de estómago era la principal causa de muerte en hombres americanos y la tercera causa de muertes en el género femenino; después de 80 años a pesar de que su incidencia ha disminuido en países industrializados, todavía sigue siendo muy alta en países en vías de desarrollo como Suramérica, países del este de Europa, china e incluso Japón que a pesar de sus avances y la disminución de su incidencia en la población nipona todavía esta es alta⁶.

Es debido a estos aspectos que el estudio de esta patología ha tomado gran preponderancia en la comunidad científica médica.

Inicialmente en el año de 1955 en un estudio realizado en Inglaterra en material quirúrgico mostró como el inicio de cáncer gástrico estaba asociado a áreas de metaplasia intestinal⁷, posteriormente el año de 1965 el Dr. Pekka A. Lauren del departamento de Patología de la Universidad de Turke, Finlandia, realizo una clasificación de acuerdo a la variabilidad histopatológica del adenocarcinoma gástrico en dos tipos: Adenocarcinoma de tipo intestinal y adenocarcinoma de tipo difuso⁸ los cuales a pesar de otras clasificaciones incluso la de OMS, es la más utilizada tanto por su variabilidad histopatológica, como por la diferenciación en la patogénesis de cada tipo, demostrado en estudios posteriores hechos por el Dr. Lauren en 1973⁹.

Los Doctores Muñoz, correa y Puello en Colombia en el año 1968 encontraron la asociación entre el cáncer gástrico tipo Intestinal y zonal de alta incidencia para esta patología; también se encontró diferencia en el pronóstico para cada uno de los tipos histopatológico donde en el tipo Intestinal se observó un pronóstico más favorable comparado con el tipo Difuso¹⁰

En el año 1974 el Dr.Jarvi en el 11° congreso internacional de cáncer, realizado en Florencia Italia presenta un conglomerado donde acuerdo a los estudios

⁶ CHARLES S. Fuchs, M.D.,and ROBERTJ. Mayer M.D. Gastric Carcinoma, En new England Journal of medicine 1995, volume 33 pag31.

⁷ MORSON BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. En Britain Journal of Cancer año 1955;vol. 9:p. 377-85

⁸ LAUREN P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. Scand. En J. Gasstroemerol. 26(Supp. 180): 150-4, 1991.

⁹ INBERG M V, LAURÉN P, VUORI J & VIKARI S J. Prognosis in intestinal-type and diffuse gastric carcinoma with special reference to the effect of the stromal reaction. EnActaChir. Scand.año 1973 vol139:p. 273-8.

¹⁰ Ibid., P 275.

anteriormente relacionados y sus propias investigaciones presenta la clasificación e Histogénesis del Cáncer Gástrico,¹¹ en donde da a conocer los aspectos prácticos y relevantes de la clasificación de Lauren en la Histopatología de cáncer gástrico y su relación epidemiológica y epidemiológica, donde se destaca la relación del tipo Intestinal de presentación mayor en hombres, de presentación epidémica con relación al tipo difuso entre los aspectos más relevantes..

Los estudios posteriores se centraron en dos aspectos importantes; el primero en encontrar las características epidemiológicas de cada área de alta incidencia de cáncer gástrico en los diferentes países del mundo para ver su reproductividad científica, por lo que se realizaron estudios epidemiológicos de países como Japón,¹² donde por medio de registros de cáncer gástrico Diagnosticados en Japón entre los años 1975-1989, se clasifico por grupos de edad y sexo los tipos Histológicos de acuerdo a la clasificación de Lauren y de la Sociedad Japonesa para la investigación de Cáncer Gástrico, se llegó a la conclusión de la disminución del tipo intestinal y el curso estable de tipo difuso en la población nipona y su relación fuerte familiar de este.

Además China, India así como países de Europa del este como Yugoslavia y Polonia cuya incidencia son las más alta de Europa, y países de Latinoamérica en los cuales Costa Rica¹³, Colombia¹⁴¹⁵, Brasil¹⁶ y Perú¹⁷ tuvieron estudios propios donde se destacaba en cada uno de estos y de manera concordante la mayor presentación del cáncer gástrico tipo Intestinal, relacionado en zonas específicas de cada país con zonas de alta incidencia, relacionadas con estratos socio-económicos bajos en Costa Rica, y Perú, y zonas geográficas específicas como en Colombia en el macizo Colombiano, debido a aspectos ambientales como el

¹¹ JARVI O, Nevalainen T, EKFORST & KULATUNGA A. The classification and histogenesis of gastric cancer. Proceedings of the Eleventh International Cancer Congress. 1974, Florence, Italy. Excerpta International Medica Congress Series. Volume 6.

¹² Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975-1989. *Br J Cancer* 2001; **84**: 400-405

¹³ Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M. Cancer Incidence in Costa Rica. *Journal of Gastric Cancer*. Año 1977 Vol. IX. P. 182-189: IARC Press; 2007.

¹⁴ Correa P, Llanos G. Morbidity and mortality from cancer in Cali, Colombia. *En Journals Nat Canc Inst*. Año 1966; vol. 36(4): p. 717.

¹⁵ Correa P, Op. cit. p 305.

¹⁶ Tsugane S, de Souza JM, Costa ML Jr, et al. Cancer incidence rates among Japanese immigrants in the city of Sao Paulo, Brazil, 1969-78. *Cancer Causes Control* 1990;1:189-93.

¹⁷ Quiñones J, Portanova M, Yabar A. Relación entre Tipo Histológico y la Localización del Adenocarcinoma Gástrico en el Hospital Rebagliati. *En Rev Gastroenterol Peru*. Año 1978; Vol. 31(2): P. 139-45

consumo de productos o aguas nitrogenadas, como aspectos propias de la alimentación.. Cada uno de estos estudios mostró características epidemiológicas propias donde prevaleció el cáncer gástrico tipo intestinal en zonas o países en vías de desarrollo y poblaciones inmigrantes de estas regiones en países desarrollados y el cáncer tipo Difuso en países desarrollados como Japón, el de mayor relevancia.

La otra línea de investigación también dada por los resultados de estos estudios se centró en encontrar los factores de riesgo principales y su asociación en el desarrollo de cáncer gástrico, es así ante los hallazgos epidemiológicos se comienza a central la investigación en el *Helicobacter Pylori* por Parsonnet quien mostro la gran asociación de esta bacteria con la patogénesis del adenocarcinoma¹⁸, mientras el Dr. Correa y Pelayo daban a conocer el proceso pre canceroso desde la infección por *H. Pylori* hasta los cambios histopatológico de cáncer gástrico¹⁹. Otros estudios se centraron en encontrar la correlación de enfermedades subyacentes como la anemia perniciosa²⁰ donde se concluyó el excesivo riesgo de desarrollar carcinoma gástrico en pacientes con esta patología, adicionalmente el riesgo aumentado en patologías como la poliposis intestinal, enfermedad de Menetrier y esófago de Barrett con una fuerte asociación²¹.

Adicionalmente se enfocó estudios a aspectos ambientales y socioeconómicos, específicamente como el consumo de fruta y vegetales y su acción protectora con esta patología²², como también la relación del tabaco, el consumo de alimentos ahumados, salados y pobremente conservados como factores de riesgo para desarrollar la patología²³.

¹⁸ Parsonnet J, Friedman GT, Vandersteen PH, *et al Helicobacter pylori* infection and therisk of gastric cancer. En New EnglandJournalsMedicine año. 1991; Vol. 325: p. 1127–1131

¹⁹ CORREA P, Haenszel W, Cuello C, Zuuala D, Fontha E, Zaruma G, *et al.* Gastric precancerous process in a high risk population. En Cáncer Res año 1990;vol 50:p. 4737-40.

²⁰ Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK, *et al.* Pernicious anemia and subsequent cancer.A population-based cohort study. Cancer1993; 71: 745–750.

²¹ CHARLES S. Fuchs, M.D.,and ROBERTJ. Mayer M.D. Gastric Carcinoma, En new England Journal of medicine 1995, volume 33 pag31

²² PIÑOL JF,PANIAGUAEM. Cáncer gástrico: factores de riesgo. En Revista cubana de Oncología año 1998;vol 14(3): p. 171-179.

²³ BAE JM, LEE EJ, GUYATT G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. En Gastric Cancer Año 2008, vol 23(2). P. 67

Con el advenimiento de las nuevas tecnologías en la década del 90, el estudio de cáncer gástrico se centró principalmente en la biología molecular, es así como Sagonuma identifica en el genoma del *H. Pylori* una proteína que induce la liberación de TNF-alfa (tipalpha) que es liberada por la bacteria e induce la producción de TNF-alfa y NF-kappa B, que se cree que juegan un papel importante en el proceso carcinogénico²⁴. Otros estudios sugieren el reclutamiento por parte de esta bacteria de células pluripotenciales de la médula ósea²⁵, como la producción por parte del huésped de interleucinas y de estas la más asociada la IL-8²⁶.

A nivel genético los estudios se centraron en la inactivación del gen que codifica la proteína E-caderina, responsable de las uniones celulares, por parte del *H. Pylori*.

Los estudios más recientes se centran en la epidemiología Molecular²⁷ y la contribución del potencial genético como el gen BRCA2 y sus mutaciones a nivel de la línea germinal y su asociación con el cáncer gástrico y otros tipos de cánceres, así como la importancia de antecedentes familiares de cáncer gástrico con la presencia de mutación de este gen.

A pesar de todo el auge de tecnología, se sigue recomendando el realizar estudios epidemiológicos específicos en zonas de alto riesgo, ya que cada zona tiene sus características demográficas, geográficas, medioambientales propias. En Colombia los estudios se han centrado principalmente en la zona pacífica^{28, 29}, donde se encontró la alta incidencia de esta patología en esta región del país, en el Departamento de Antioquia³⁰, en donde el cáncer gástrico ocupa el primer lugar.

²⁴ Suganuma M, Kuzuhara T, Yamaguchi K, Fujiki H: Cancerogenic role of tumour necrosis factor- α inducing protein of *Helicobacter pylori* in human stomach. *J Biochem Mol Biol*. 2006; Vol. 39: P- 1–8.

²⁵ Houghton J, Stoicov C, Roger A, Carbon J, Li H, Cai X, Fox J, Goldering J, Wang T: Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568–1571.

²⁶ El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, *et al* Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000; 404: 398–402. Erratum in *Nature* 2001; 412: 99.

²⁷ Jakubowska A, Scott R, Menkiszak J, Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, Górkii B, Cybulski C, Dębniak T, Kowalska E, Starzyńska T, Ławniczak M, Narod S, Lubinski J: A high frequency of BRCA2 gene mutations in Polish families with ovarian and stomach cancer. *Eur J Hum Genet* 2003; 12: 955–958

²⁸ Correa P, Llanos G. Op. Cit., p 714

²⁹ Correa P, Cuello C, Op. cit., p 304.

³⁰ Peláez A, Ramírez J. Característica y prevalencia de neoplasias de tracto digestivo en el Departamento de Antioquia. En revista CES medicina, año 1998; 5: 589-605

En Bogotá³¹, pero en nuestro departamento no se ha realizado estudios epidemiológicos y menos de caracterización Histopatológica del cáncer gástrico.

³¹ Gaitan E, Wahner HW, Correa P, Bernal R, Jubiz W, Gaitan JE. Endemic goiter in the Cauca Valley. I. Results and limitations of twelve years of iodine prophylaxis. J Clin Endocrinol Metab. 1968 ;28(12):1730-40

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, responsable del 13% de las defunciones en el año 2008 con la cifra no despreciables de 7,6 millones de muertes³², y de estos, el adenocarcinoma ocupa el segundo lugar a nivel global en responsabilidad sobre esta cifra³³, a pesar de que su incidencia ha venido disminuyendo en los últimos 50 años alrededor del mundo.

2.1.1 Incidencia y mortalidad de adenocarcinoma a nivel mundial. El cáncer gástrico a nivel mundial ocupa el cuarto lugar en incidencia superado únicamente por el cáncer de pulmón, de próstata y el de cuello uterino y como se dijo anteriormente es la segunda neoplasia en presentar mayor mortalidad a nivel mundial con un total de 736.000 defunciones aproximadas por año solo por debajo del cáncer de pulmón³⁴.

En 1930 esta patología era la principal causa de incidencia y mortalidad a nivel mundial en hombres y la tercera en mujeres, en el trascurso de los últimos 80 años estas cifras han venido bajando bien sea, por los avances en el conocimiento de sus factores etiopatogénicos como desarrollo de screening para su detección precoz, sin embargo estas no se ha visto reflejado en todos los países ya que en muchos su incidencia y mortalidad han aumentado como son china, países de centro y Suramérica, (Costa Rica, Colombia, Ecuador, Perú y Chile) países del este de Europa donde su tasa de incidencia en hombres está entre el 25 a 34 (por 100.000 habitantes) y en mujeres su tasa es de 12 a 16³⁵ por 100.000 habitantes. En países como Japón y Corea donde a pesar de sus avances y sus planes de detección precoz sus cifras de incidencia son todavía muy altas de tasa de 72 y 30 en hombres y mujeres respectivamente como se observa en la figura 1 y 2. Esta

³² KAMANGAR I, DORES G M, ANDERSON WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. En *Clinic Oncology*.2006;24:2137-50

³³ *Ibid.*, p. 51

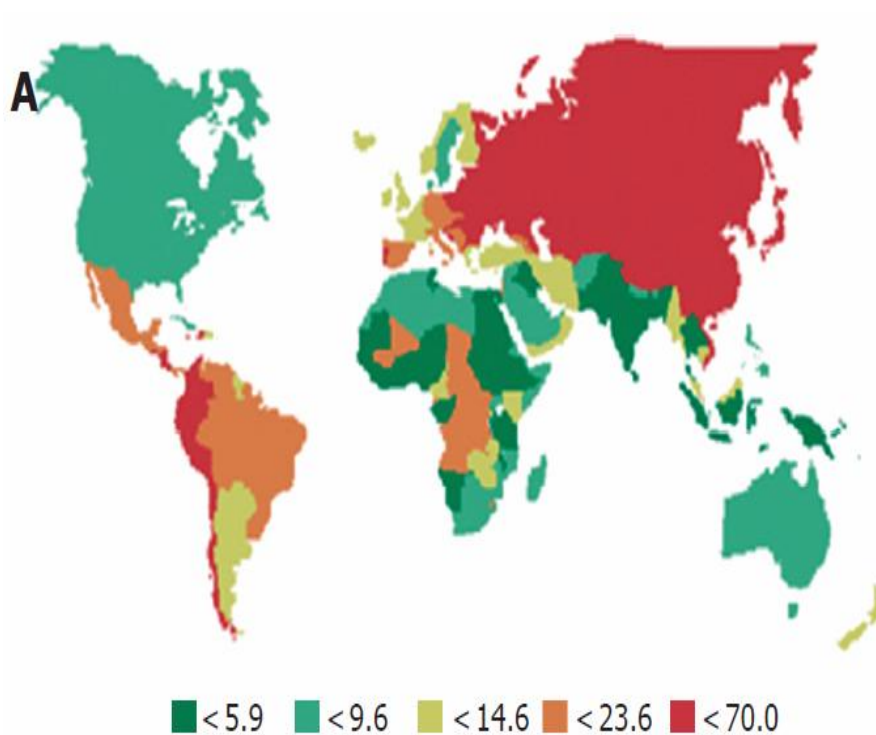
³⁴ CHARLES S. FUCHS, M.D., AND ROBERT J. MAYER M.D. GASTRIC CARCINOMA, *New England Journal of Medicine* 1995, volume 33 p.32

³⁵ CREW Katherine, NEUGUT Alfred I. Epidemiology of gastric cancer. En: *World Journal of Gastroenterology*, enero 21 del 2006 volumen 12 p. 354

cifra solo es superada por la tasa de 100 pacientes sobre 100.000 habitantes que presenta el municipio de la Cruz, en el departamento de Nariño, Colombia.

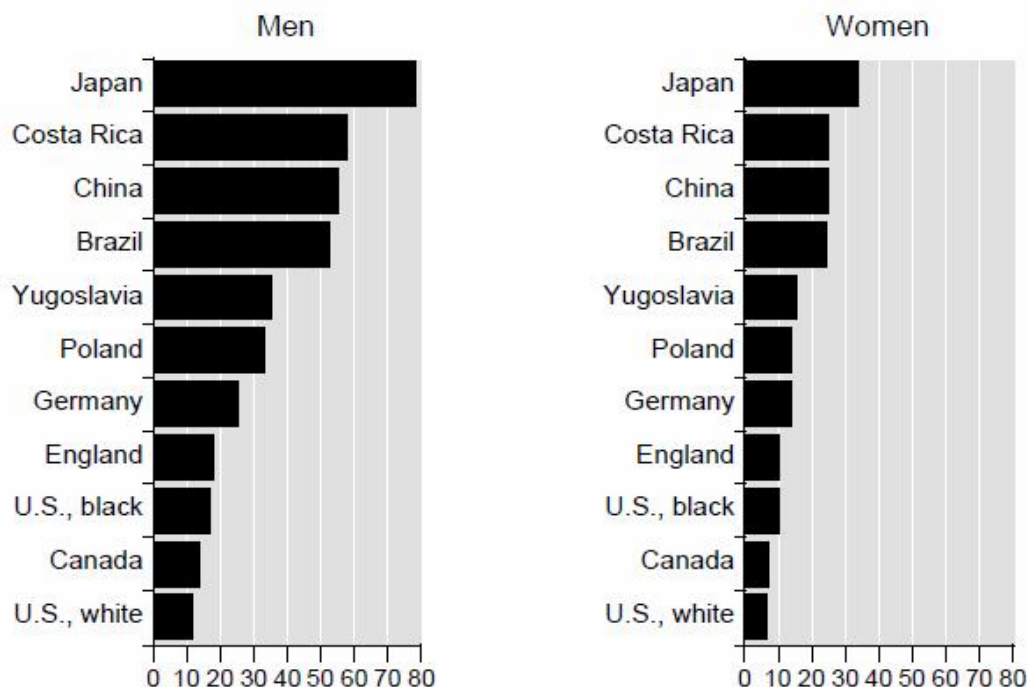
Hay otros países en los cuales la incidencia es muy baja, abarca a los estados del sur de Asia (India, Pakistán Birmania), a los países del norte y este de África y Norteamérica. Ver tabla 1.

Figura 1. Mapa de incidencia de distribución mundial del cáncer gástrico.



Fuente : World Journal of Gastroenterology epidemiology of cáncer gastric 2006

Figura 2. Incidencia anual de cáncer gástrico en determinados países (casos por cada 100.000 habitantes)



Fuente. GASTRIC CARCINOMA, new England Journal of medicine 1995, volumen 33

Tabla 1. Incidencia de cáncer gástrico por 100.000 habitantes por regiones del mundo año 1990.

Region	Males	Females
Africa	15.0 (13.8, 16.2)	8.5 (7.6, 9.4)
Central and South America	29.5 (28.8, 30.2)	14.6 (14.2, 15.0)
North America	9.6 (9.4, 9.8)	4.0 (3.9, 4.1)
China	34.0 (33.5, 34.5)	15.3 (15.0, 15.6)
India	9.7 (9.3, 10.1)	4.7 (4.4, 5.0)
Japan	72.1 (71.4, 72.8)	30.2 (29.8, 30.6)
Other Asia	14.1 (13.6, 14.6)	7.3 (7.0, 7.6)
United Kingdom and Ireland	16.3 (16.0, 16.6)	6.5 (6.4, 6.6)
Northern Europe	13.4 (13.2, 13.6)	6.2 (6.1, 6.3)
Eastern Europe	27.9 (27.6, 28.2)	12.4 (12.3, 12.5)
Southern Europe	21.4 (21.0, 21.8)	9.9 (9.7, 10.1)
Australia and New Zealand	11.2 (10.9, 11.5)	4.6 (4.4, 4.8)

Fuente: The epidemiology of cancer gastric, international and Japanese gastric cancer associations

2.1.2. Incidencia y mortalidad del adenocarcinoma gástrico en Colombia. En reporte realizado por el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia sobre incidencia y mortalidad de cáncer en Colombia revela que la mortalidad en el periodo 2002-2006 fue de 203.904 muertes de las cuales 100.126 corresponde a hombres con una tasa ajustada a la edad (TAE), de 83 por cada 100.000 habitantes y 103.781 corresponden a mujeres con una TAE de 75.5, lo que corresponde un 49.1% de total de muertes por cáncer gástrico a hombres y un 50.9% corresponde a mujeres. Los 5 departamentos con mayor de mortalidad en nuestro país en orden decreciente en hombres por cáncer gástrico corresponden a Antioquia, Risaralda, Valle del Cauca, Quindío y caldas; en las mujeres su clasificación es encabeza por el departamento de Risaralda seguido por caldas, Antioquia, Quindío y Valle del Cauca³⁶. Ver tabla 2 y 3.

Tabla 2. Mortalidad por cáncer, todas las localizaciones en hombres, según departamento, Colombia 2000-2006.

Puesto	Departamento de residencia	Población 2003	Total de muertes para el periodo	TAE anual
1°	Antioquia	2'703.126	17,941	103.3
2°	Risaralda	433,146	2,936	102.4
3°	Valle del Cauca	1'981,757	12,668	101.4
4°	Quindío	259,226	1,789	100.0
5°	Caldas	473,058	3,292	98.6
6°	Bogotá D.C.	3'179,199	15,456	95.9
7°	San Andrés y Providencia	34,393	141	92.,7
8°	Norte de Santander	606,449	3,159	92.0
9°	Meta	379,123	1,827	89.7
10°	Santander	955,755	5,251	88.5

Fuente Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

³⁶ Pardo. Op. cit., p. 54

Tabla 3. Mortalidad por cáncer, todas las localizaciones en mujeres, según departamento, Colombia 2000-2006.

Puesto	Departamento de residencia	Población 2003	Total de muertes para el periodo	TAE anual
1°	Risaralda	452,647	3,178	99.0
2°	Caldas	491,895	3,440	93,3
3°	Antioquia	2'822,954	17,941	92.3
4°	Quindío	269,117	1,815	90.8
5°	Valle del Cauca	2'092,157	13,451	90.7
6°	Meta	370,059	1,656	84,3
7°	Bogotá D.C.	3'448,369	18,007	81,8
8°	Norte de Santander	615,833	2,921	76.6
9°	Tolima	670,282	3,618	74,5
10°	Santander	982,519	5,146	74.1

Fuente Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

A nivel nacional dentro de las 20 causas de mayor mortalidad que se presenta en Colombia, tanto debido a patologías, como víctimas del conflicto armado y accidentes de tránsito el adenocarcinoma gástrico ocupa tanto en hombres como en mujeres el puesto once (11) como responsable de todas las causas de muertes en Colombia³⁷ superando al cáncer de mama y de pulmón y a causas como las víctimas por accidentes de tránsito. Ver tabla 4.

³⁷ RODRIGUEZ, Op. cit., p. 13.

Tabla 4. Primeras 20 causas de mortalidad en Colombia por sexo (tasa por 100,000 habitantes) año 2000.

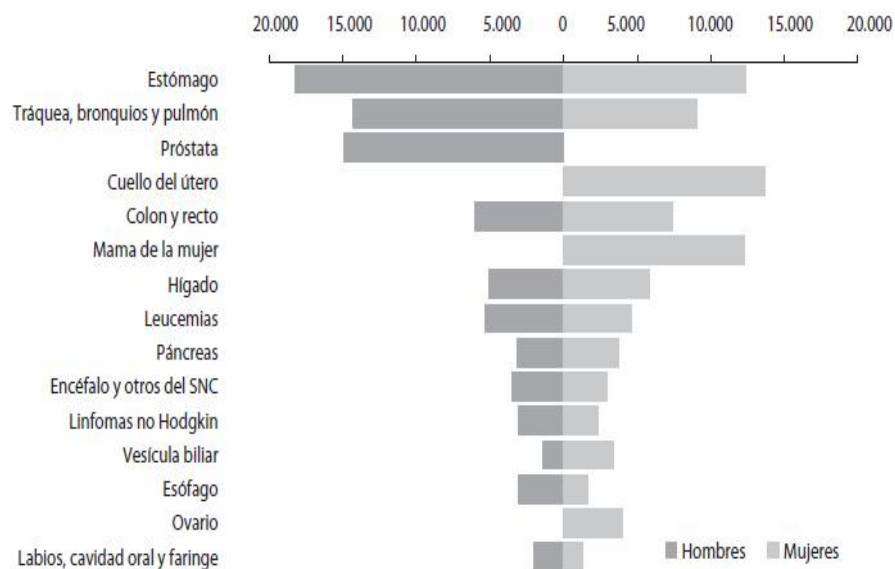
FEMENINO			MASCULINO	
PUESTO	Descripción de la causa	Tasa	Descripción de la causa	Tasa
1°	Cardiopatía isquémica	70.8	Agresiones	144.3
2°	Enfermedad Cerebrovascular	47,6	Cardiopatía isquémica	82.3
3°	Diabetes Mellitus	23.8	Enfermedad Cerebrovascular	38.1
4°	Asfixia y trauma al nacer	21.3	Asfixia y trauma al nacer	32.2
5°	Enfermedades hipertensivas	20,6	Accidentes de transito	27.1
6°	Infecciones vías respiratorias inferiores	20,1	EPOC	24.3
7°	EPOC	19.6	Infecciones vías respiratorias inferiores	21.1
8°	Cáncer Cérvico-uterino	13,3	Otras lesiones no intencionales	19.0
9°	Agresiones	13,2	Enfermedad hipertensiva	17.4
10°	Otras enfermedades cardiovasculares	12,8	Otras afecciones perinatales	17,1
11°	Cáncer de Estomago	12.1	Cáncer de estomago	16,2
12°	Otras afecciones perinatales	11.5	Diabetes Mellitus	15,7
13°	Otras enfermedades del sistema digestivo	11.1	Cáncer de próstata	12.6
14°	Cáncer de mama	10.3	Otras enfermedades cardiovasculares	12.1
15°	Desnutrición proteico-calórica	9.2	Otras enfermedades del sistema digestivo	11.4
16°	Enfermedades diarreicas	8.5	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmones	10.9
17°	Accidentes de transito	8,2	Lesiones auto infligidas	10,2
18°	Cáncer de tráquea, bronquios y pulmones	7,1	Desnutrición proteico-calórica	9.6
19°	Otras lesiones no intencionales	7.1	Enfermedades diarreicas	9.3
20°	Nefritis y nefrosis	7.0	VIH	8,7

Fuente Descripción de la Mortalidad por Departamento en Colombia año 2000. Centro de proyectos para el desarrollo.

Con relación a los tipos de cáncer responsables de la tasa de mortalidad en Colombia, el adenocarcinoma gástrico persiste como la primera causa de muerte por cáncer en Colombia, responsable del 15% de todas las muertes debidas a esta patologías, ocupando el primer lugar en el sexo masculino y el segundo lugar en el sexo femenino después del cáncer de cuello uterino, figura 3; a nivel geográfico este tipo de cáncer se centra principalmente en la región montañosa, tanto en hombres como en mujeres, viéndose una diferencia con la región costera pacífica y atlántica, donde su incidencia y mortalidad es menor, ver figura 4 y 5.

En Colombia los departamentos que mostraron un mayor riesgo de muerte por cáncer gástrico en Colombia fueron Cauca, Huila y Norte de Santander esta relación se observó tanto a nivel de hombres como de mujeres³⁸, otros departamentos que tiene una alta tasa de mortalidad fueron los departamentos de caldas y Quindío en hombres y Boyacá y Risaralda en mujeres. Ver tabla 5 y 6.

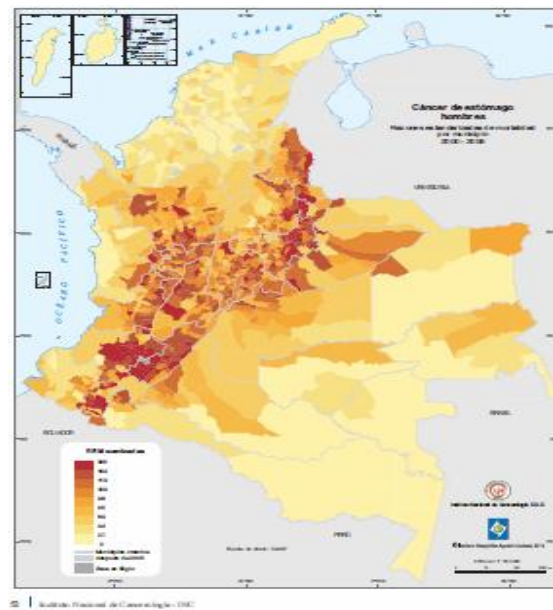
Figura 3. Distribución de mortalidad por cáncer, según sexo, primeras quince localizaciones, Colombia 2000-2006.



Fuente Descripción de la Mortalidad por Departamento en Colombia año 2000. Centro de proyectos para el desarrollo.

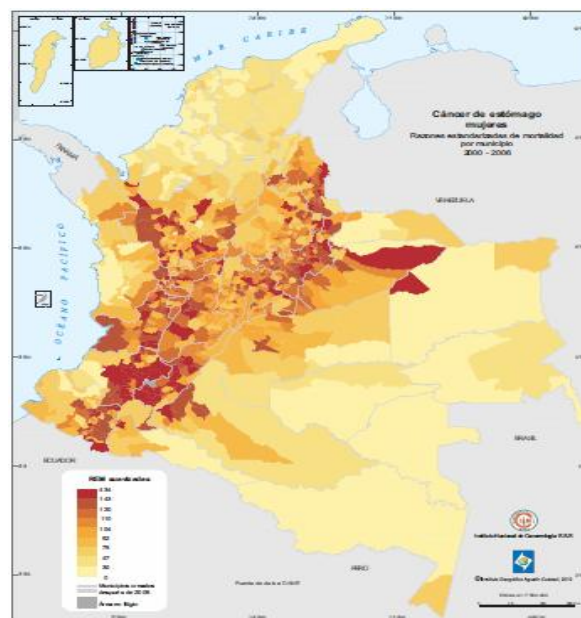
³⁸ PARDO. Op. cit., p. 67

Figura 4. Mapa de mortalidad por cáncer gástrico en Colombia, hombres.



Fuente. Descripción de la Mortalidad por Departamento en Colombia año 2000. Centro de proyectos para el desarrollo.

Figura 5. Mapa de mortalidad por cáncer gástrico en Colombia, mujeres.



Fuente: Descripción de la Mortalidad por Departamento en Colombia año 2000. Centro de proyectos para el desarrollo.

Tabla 5. Primeros diez departamentos de mortalidad en cáncer de estómago en hombres, Colombia 2000-2006.

Puesto	Departamento de residencia	Población 2003	Total de muertes para el periodo	TAE anual
1°	Cauca	631,941	941	25.3
2°	Huila	493,596	623	22.6
3°	Caldas	473,058	686	20.8
4°	Norte de Santander	606,449	702	20.8
5°	Quindío	259,216	370	20.5
6°	Boyacá	621,496	888	20,2
7°	Risaralda	433,146	555	19.3
8°	Tolima	684,125	933	18,8
9°	Bogotá D.C.	3'179,199	2,883	18,1
10°	Cundinamarca	1'100,386	1,258	18.0

Fuente Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

Tabla 6. Primeros diez departamentos de mortalidad en cáncer de estómago en mujeres, Colombia 2000-2006.

Puesto	Departamento de residencia	Población 2003	Total de muertes para el periodo	TAE anual
1°	Cauca	616,984	678	16.8
2°	Boyacá	626,931	600	11.5
3°	Huila	488,793	345	11.3
4°	Norte de Santander	615,833	445	11.3
5°	Risaralda	452,647	374	11.2
6°	Caldas	491,895	415	10.9
7°	Nariño	751,598	554	10.9
8°	Tolima	670,282	552	10.8
9°	Caquetá	202,010	97	10,2
10°	Cundinamarca	1'100,019	794	10.0

Fuente. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

A nivel de incidencia el cáncer gástrico es la segunda causa más frecuente en el género masculino solo superado por el cáncer de próstata, y superando al cáncer de pulmón, cánceres del tubo digestivo inferior y al Linfoma No-Hodking, lo que nos muestra la importancia por su alta incidencia de esta patología, ver tabla 7; mientras que a nivel del género femenino ocupa el cuarto lugar superado por el cáncer de mama, de cuello uterino y el de tiroides, en donde a pesar no tener una incidencia tan alta con relación a otros tipos de cáncer en el género femenino, sigue teniendo una incidencia muy importante dentro del país y dentro de este género, ver tabla 8. Los departamentos que presentan mayor incidencia de cáncer gástrico en el sexo masculino en forma decreciente son respectivamente Cauca, Huila, Norte de Santander, Caldas, Risaralda y Tolima como se observa en la tabla 9; a nivel del sexo femenino encabeza la lista el departamento del Cauca, seguido por Boyacá, Norte de Santander, Nariño, Risaralda y Huila. Ver tabla 10.

Tabla 7. Primeros cinco tipos de cáncer en incidencia estimada según localización, hombres, Colombia 2002-2006.

LOCALIZACION	CASOS ANUALES	INCIDENCIA ESTIMADA TAE ANUAL
Próstata	7,957	47.8
Estomago	4,512	26.5
Tráquea, bronquios y pulmón	3,044	18.2
Colon, recto y ano	2,055	11,5
Linfoma No-Hodking	1,584	8.6

Fuente. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

Tabla 8. Primeros cinco tipos de cáncer en incidencia estimada según localización, hombres, Colombia 2002-2006.

LOCALIZACION	CASOS ANUALES	INCIDENCIA ESTIMADA TAE ANUAL
Mama	6,999	36.4
Cuello uterino	5,603	28.2
Tiroides	3442	17.1
Estomago	3,003	15.4
Colon, recto y ano	2,389	12,3

Fuente. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

Tabla 9. Incidencia estimada de cáncer de estomago en los primeros 10 departamentos, hombres, Colombia 2002-2006.

DEPARTAMENTO	CASOS ANUALES	INCIDENCIA ESTIMADA TAE ANUAL
Cauca	226	42,6
Huila	154	38,6
Quindío	97	38.1
Norte de Santander	175	36,2
Risaralda	146	35,9
Caldas	168	35,9
Boyacá	205	33,7
Tolima	224	32,5
Nariño	202	31,7
Valle de Cauca	544	31,2

Fuente. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

Tabla 10. Incidencia estimada de cáncer de estomago en los primeros 10 departamentos, mujeres, Colombia 2002-2006.

DEPARTAMENTO	CASOS ANUALES	INCIDENCIA ESTIMADA TAE ANUAL
Cauca	161	28,6
Boyacá	143	20,6
Norte de Santander	111	20,5
Nariño	134	19,4
Risaralda	89	19,4
Caquetá	26	19,2
Huila	80	18,8
Caldas	99	18,7
Tolima	129	18,7
Cundinamarca	196	18,0

Fuente. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

2.1.3 Incidencia y mortalidad del adenocarcinoma gástrico en el Departamento de Huila. En nuestro departamento el cáncer de estómago es la neoplasia que ocupa el primer lugar en causas de mortalidad superando al cáncer cérvico-uterino y el cáncer de mama; dentro de todas las causas de mortalidad ocupa el séptimo de acuerdo a la tabla 11. El departamento del Huila a nivel nacional está dentro del espectro de alta incidencia para el cáncer gástrico, ya que ocupa el segundo lugar en hombres y el quinto lugar en mujeres en mayor incidencia en esta patología; a nivel de mortalidad ocupa el segundo lugar solo superado por el departamento del cauca³⁹. Es de notar que el departamento del Huila y Cauca comparte una región en común donde se presenta la mayor incidencia y mortalidad a nivel nacional como es el macizo Colombiano como se ve en la figura 4 y 5.

³⁹ PARDO. Op. cit., p 89

Tabla 11. Veinte principales causas de mortalidad en el departamento del Huila.

DESCRIPCION DE LA CAUSA	TASA
Cardiopatía isquémica	85,2
Enfermedad Cerebrovascular	48,6
Infección de vías respiratorias inferiores	23,5
Enfermedad Hipertensiva	21,2
Diabetes Mellitus	21,0
Asfixia y trauma al nacer	20,8
Cáncer de estomago	16,5
Cáncer cérvico-uterino	14,3
EPOC	13,4
Otras lesiones no intencionales	12,4
Accidentes de transito	12,2
Otras enfermedades respiratorias	11,6
Otras enfermedades cardiovasculares	11,4
Cáncer de mama	11,0
Desnutrición proteico-calórica	10,4
Agresiones	10,1
Otras enfermedades del sistema digestivo	10,1
Otras enfermedades perinatales	9,5
Lesiones auto infligidas intencionales	7,4
Otras malformaciones congénitas	6,9

Fuente: Descripción de la Mortalidad por Departamento en Colombia año 2000. Centro de proyectos para el desarrollo.

Ya dentro del departamento de Huila, la incidencia en hombres del adenocarcinoma gástrico ocupa el primer lugar, superando a los canceres de próstata, pulmón, leucemia, linfomas y otros. La mortalidad en el departamento también está encabezada por el cáncer gástrico con la única particularidad que dentro de las lista de los canceres de mayor mortalidad aparece el cáncer de Hígado en el quinto lugar. Ver tabla 12.

Tabla 12. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer, según localización, hombres, Huila2002-2006.

LOCALIZACION	INCIDENCIA ESTIMADA		MORTALIDAD OBSERVADA	
	Casos anuales	TAE Anual	Muertes en el periodo	TAE anual
Estomago	154	38,6	445	22,2
Próstata	150	37,0	217	10,5
Tráquea, bronquios y pulmón.	55	13,7	194	9,6
Colon, recto y ano.	37	9,0	82	4,0
Leucemia	39	8,1	112	4,8
Melanoma de piel	28	7,4	17	0,8
Linfoma no Hodking	30	7,0	46	2,2
Esófago	18	4,5	59	2,9
Linfoma Hodking	21	4,3	16	0,7
Labio, cavidad oral y faringe	17	4,0	29	1,4
Laringe	15	3,7	28	1,4
Encéfalo-SNC	15	3,2	36	1,6
Hígado	13	3,1	88	4,3
Vejiga	12	3,0	19	1,0
Vesícula biliar	11	2,6	25	1,2

Fuente. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

En el género femenino el adenocarcinoma gástrico ocupa el cuarto lugar en incidencia superado por el cáncer de tiroides, cuello uterino y mama y superando al cáncer de ovario, pero dentro de la mortalidad en este género avanza hasta el segundo lugar solo superado por el cáncer de cuello uterino, ver tabla 13.

Tabla 13. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer, según localización, mujeres, Huila 2002-2006.

LOCALIZACION	INCIDENCIA ESTIMADA		MORTALIDAD OBSERVADA	
	Casos anuales	TAE Anual	Muertes en el periodo	TAE anual
Tiroides	160	34,6	22	1,0
Cuello uterino	150	34,4	270	12,7
Mama	142	33,4	178	8,5
Estomago	80	18,8	234	10,9
Ovario y anexos	40	9,6	73	3,5
Colon, recto y ano	33	7,8	77	3,7
Tráquea, bronquios y pulmón	26	6,1	88	4,1
Leucemias	28	6,0	77	3,3
Melanoma	23	5,0	11	0,5
Cuerpo de útero	20	4,9	22	1,1
Vesícula biliar	20	4,7	57	2,7
Linfoma no Hodking	16	3,8	23	1,1
Hígado	15	3,6	98	4,6
Páncreas	13	3,1	48	2,3
Labio, cavidad oral y faringe	12	2,9	13	0,6

Fuente. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia 2002-2006. Instituto Nacional de Cancerología 2010.

El cáncer gástrico a nivel mundial es la segunda neoplasia que representa mayor mortalidad, solo superado por el cáncer de Pulmón y por encima de cánceres agresivos como el de Hígado⁴⁰. Esta característica se debe principalmente a que su diagnóstico se hace en etapas tardías donde el paciente asiste ante la

⁴⁰ Guenter J. Krejs Gastric Cancer: Epidemiology and Risk Factors En Journal Digestive Diseases. Año 2012 Vol.28 . p. 600-603

persistencia de sintomatología y cuyo pronóstico es pobre en estadios avanzados. A pesar de los avances y disminución de la incidencia y mortalidad en países desarrollados donde se han implementado planes de screening y detección precoz de la enfermedad, el cáncer gástrico es responsable de la no despreciable cifra de 7.6 millones de defunciones a nivel mundial y esto se debe a su incremento en países en vía de desarrollo donde las políticas de detección precoz son incipientes o incluso nulas, asociado a los múltiples factores de riesgo medioambientales y familiares⁴¹.

En Colombia el cáncer en conjunto representa la tercera causa de mortalidad, solo superado por la Cardiopatía Isquémica y la enfermedad Cerebro-vascular y dentro del grupo de neoplasia esta enfermedad ocupa el primer lugar de mortalidad en el género masculino y el segundo en el género femenino solo superado por el cáncer cérvico-uterino y a nivel global de todas las causas de mortalidad en Colombia en adenocarcinoma gástrico es la 11° de mayor mortalidad⁴².

A nivel del departamento del Huila el cáncer gástrico es la séptima causa de mayor mortalidad y dentro del grupo de las neoplasias es la de mayor incidencia y mortalidad tanto en hombres como en mujeres, adicionalmente el departamento del Huila ocupar el segundo puesto de mayor incidencia de esta patología a nivel nacional en el sexo masculino y el quinto a nivel del género femenino. Nuestro departamento ocupa el segundo y tercer lugar en mortalidad a nivel nacional⁴³, siendo catalogado como un departamento dentro de nuestro país como zona de alta incidencia.

El departamento del Huila tiene unas características demográficas y geográficas muy particulares y diferentes en relación a otras regiones del país donde se han enfocado los estudios epidemiológicos de esta patología, principalmente los departamentos del pacífico (Nariño, Cauca y Valle de Cauca) y Antioquia⁴⁴.

En el adenocarcinoma gástrico se han identificado dos variabilidades histopatológicas claramente definidas y que son adoptadas por la comunidad científica mundial, aunque un 80% se presentan de forma pura el 20% restante de

⁴¹ RODER David M. The epidemiology of gastric cancer. En International and Japanese Gastric Cancer Associations. Año 2002 Vol 5. P. 5-12

⁴² RODRIGUEZ, Garcia, Jesus. Descripción de la mortalidad por departamentos en Colombia año 2000. En Revista Cendex. Vol. 016, p. 2-14.

⁴³ PARDO, Op. cit., p. 24

⁴⁴ CORREA P. Op. cit., p, 590

las presentaciones de esta patología puede contener características de las dos; estas son el tipo intestinal que en estudios en Colombia y en otras regiones del mundo se ha identificado principalmente en áreas de alta incidencia y el tipo difuso que ha sido asociado a zonas de baja incidencia; pero estos no son las únicas diferencias que se presentan, se ha identificado que en cada variabilidad histopatológica existe una histogénesis, epidemiología, localización a nivel gástrico y pronóstico diferente.

Por lo tanto nos encontramos en un departamento de alta incidencia para el adenocarcinoma gástrico, con características demográfica y geográficas diferentes a zonas donde se han realizado los principales estudios sobre esta patología, y que de acuerdo a esta literatura sería de esperar que en nuestra región exista un predominio claro, del tipo intestinal, pero existe un tercer componente en nuestra región y el que nos lleva a realizar esta investigación y es que en la práctica clínica y patológica de nuestros profesionales que estudian esta patología no encuentran un predominio claro del tipo intestinal y adicionalmente no existe documentación o investigaciones en base a estudios que nos permitan conocer que tipos de variabilidades histopatológicas del adenocarcinoma gástrico predominan en el Departamento del Huila.

Al carecer de este tipo de información específica para nuestra región, de manera concreta sobre las variabilidades histopatológicas del Cáncer Gástrico en nuestra región, es difícil crear políticas específicas en salud pública para la detección precoz y tratamiento oportuno de esta patología por un lado, y por otro de ver si existe la viabilidad y la oportunidad de realizar estudios a profundidad sobre qué factores etiopatogénicos están en juego o interfieren en génesis del adenocarcinoma gástrico en el Departamento del Huila.

El problema de la falta de información basada en estudios en nuestra región, ha llevado a que extrapolemos la información de otros estudios realizados en otras zonas de alta incidencia en nuestro país, y eso ha creado la falta de políticas propias enfocadas al estudio, medidas de prevención, detección precoz y tratamiento oportuno de esta patología, que en últimas se convierte en una enfermedad de alto costo para su manejo y tratamiento.

Por lo tanto el estudio que pretendemos realizar tiene como objetivo responder la pregunta sobre qué tipos de variabilidades histopatológicas de adenocarcinoma gástrico predominan o existen en nuestro departamento, en que edades específicas hay mayor predominio de presentación de cada tipo histológico y a que sexo afectan principalmente cada una de las variabilidades histopatológicas. Esta información nos ayudaría como punto de partida para estudios posteriores sobre

qué aspectos etiológicos están influenciando en la carcinogénesis gástrica en nuestro región, y que políticas de salud pública se puede comenzar a implementar, en respaldo por otros estudios, en nuestro departamento para la detección precoz y tratamiento oportuno de esta patología.

¿Cuáles son las variabilidades histopatológicas del adenocarcinoma gástrico observadas en un laboratorio de Patología de Neiva de 2008-2012?.

3. JUSTIFICACION

La realización de este trabajo sobre variabilidad es histopatológicas de cáncer gástrico en el departamento de Huila, tiene su importancia y su justificación primero debido la gran incidencia y mortalidad de esta enfermedad a nivel mundial, nacional y específicamente a nivel departamental.

Esta patología es el cuarto cáncer más común en el mundo y es la segunda causa que representa mayor mortalidad⁴⁵ en este grupo de enfermedades. En Colombia tanto a nivel de hombres como de mujeres es la causa 11^o⁴⁶ que representa mayor mortalidad y dentro del grupo de los canceres en hombres es la segunda causa en incidencia solo superado por el cáncer de próstata y la primera en mortalidad en este género; a nivel del género femenino en incidencia y mortalidad ocupa el tercer lugar después del cáncer de mama y el cáncer de cuello uterino⁴⁷.

Nuestro departamento ocupa el puesto 11° y 12° a nivel nacional tanto en incidencia y mortalidad por cáncer gástrico, respectivamente en los hombres; a nivel del género femenino ocupa a nivel nacional el puesto 13° tanto en incidencia como en mortalidad⁴⁸

A nivel del Huila el adenocarcinoma gástrico es la séptima causa de mortalidad, superando incluso al cáncer de cuello uterino, la neoplasia más importante en el género femenino. Adicionalmente nuestro departamento es catalogado como zona de alto riesgo a nivel nacional y es el que presenta mayor incidencia en el género masculino a nivel nacional⁴⁹

⁴⁵ RODER David M. The epidemiology of gastric cancer. En International and Japanese Gastric Cancer Associations. Año 2002 Vol 5. P. 5-12.

⁴⁶ RODRIGUEZ, Garcia Jesus. Descripción de la mortalidad por departamentos en Colombia año 2000. En Revista Cendex. Vol. 016, p. 2-14.

⁴⁷ PARDO, Op cit., 34.

⁴⁸ PARDO, Op cit., 37.

⁴⁹ PIÑEROS, Marion y MURILLO, Raúl Hernando. incidencia de cáncer en colombia: importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. En revista colombiana de cancerología 2004; 8(1):p. 5-14

A nivel clínico como segunda justificación como ya se había mencionado, el cáncer gástrico es de los más agresivos que se pueden encontrar debido a sus metástasis a nivel hepático, pulmonar, peritoneal y linfático, menoscabando por ende la calidad de vida del paciente que lleva al curso del deceso de su vida.

La tercera Justificación y la prioritaria para este trabajo, es que no tenemos información sobre estudios sobre el adenocarcinoma gástrico y su comportamiento en el Departamento del Huila, su perfil histopatológico, que factores etiológicos son predominantes en esta patología a nivel local. Teniendo claro la epidemiología de esta patología a nivel nacional, es de vital importancia comenzar a realizar estudios que nos ayuden a conocer y comprender inicialmente el perfil epidemiológico del adenocarcinoma gástrico y sus tipos histopatológicos en el Departamento del Huila; esta información nos puede dar punto de entrada inicialmente para la realización de nuevo trabajo de investigación de acuerdo a los resultados que se puedan obtener, nos puede aportar nuevos conocimientos del comportamiento de esta patología a nivel regional, teniendo en claro cómo se expondrá en el marco teórico las diferencias epidemiológicas y etiológicas de cada uno de los tipos histopatológicos.

Al obtener una información concreta como es la que nos puede dar el diagnóstico histopatológico, esta información nos puede confirmar que la información obtenida por medio en otros estudios realizados en el país, especialmente los de la región pacífica si se puede extrapolar a nuestra región así como las políticas de salud pública referentes a esta patología, u obtener información diferente a estos estudios que nos pueden crear nuevos interrogantes como que factores etiopatogénicos están en juego en nuestra región y por lo tanto que políticas en salud pública para detección precoz y tratamiento oportuno podemos implementar.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar la variabilidad histopatológica del adenocarcinoma gástrico en un laboratorio de Patología de Neiva, 2008-2012.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características socio demográficas de los pacientes con adenocarcinoma gástrico

Describir las variables del adenocarcinoma gástrico por tipo histopatológico

Comparar las características sociodemográficas y las variantes del adenocarcinoma gástrico

5. MARCO TEORICO

El adenocarcinoma gástrico es el cáncer más común a nivel del estómago y corresponde al 95% de las neoplasias que se asientan en este órgano es por este motivo que se habla de forma indiferente de cáncer gástrico refiriéndose principalmente a este; esta patología corresponde a una de las neoplasias con menor expectativa de vida tanto por su agresividad por sus metástasis a distintos órganos como el hígado, pulmón, peritoneo y ganglios linfáticos como por afectar directamente la calidad de vida de los paciente ya que afecta la ingestión y digestión de las comidas.

En esta revisión sobre esta patología nos centraremos en comprender su importancia a nivel epidemiológico, su variabilidad histológica y de acuerdo a la bibliografía disponible sobre estudios ya realizados su correlación existente con las variables descritas en el planteamiento del problema a nivel de local, específicamente el departamento del Huila.

5.1 FACTORES DE RIESGO Y ETIOPATOGENIA

El adenocarcinoma gástrico es una enfermedad multifactorial a la que se han asociado un desde aspectos dietéticos, como la ingesta de sal⁵⁰, nitritos, así como aspectos genéticos, la raza negra, el sexo masculino, aspectos socioeconómicos como ingresos bajos, tabaquismo, patologías asociadas como la anemia perniciososa⁵¹ entre otras, muchos de las cuales con una baja asociación, pero otras como la infección por *Helicobacter Pylori* con una asociación muy alta⁵². En esta revisión haremos referencia a cada una de ella para entender un poco su etiopatogenia a nivel de nuestro departamento.

5.1.1 *Helicobacter Pylori*. De acuerdo a muchos estudios epidemiológicos se ha llegado a la conclusión de que el *Helicobacter Pylori* es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico⁵³ así como la principal causa de gastritis

⁵⁰ SHOICHIRO Tsugane and SHIZUKA Sasazuki Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence., EnInternational and Japanese Gastric Cancer Associations Gastric Cancer (2007) 10: 75–83

⁵¹ CHARLES. Op. cit., p. 2

⁵² UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S., *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. En New England Journal of Medicine 2001; Vol.345:p. 784-789.

⁵³ Ibid., p. 784

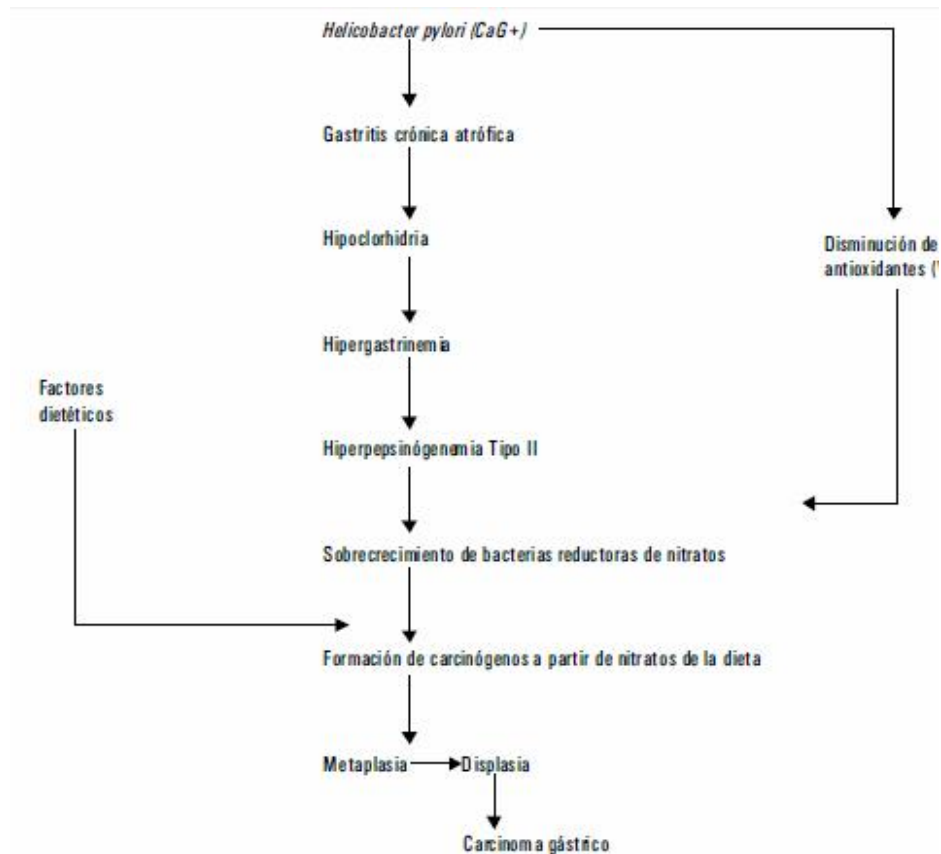
crónica y úlcera péptica. La infección por esta bacteria ocurre generalmente en la infancia y cerca del 70% de los infectados son asintomáticos, el 30% restantes puede presentar sintomatología de enfermedad ácido-péptica pero hay un porcentaje el cual está asociado con infección por *Helicobacter Pylori*, especialmente cepas que presenta la citocina asociadas al gen CagA y Vac A que poseen mayor virulencia, mayor daño epitelial y por ende mayor inflamación de la mucosa mediado por Inteleukina 8 que lleva a alta capacidad cancerígena según reportes de la literatura mundial⁵⁴.

El proceso fisiopatológico más aceptado es la que sugiere que la bacteria al producir una infección de la mucosa gástrica, provoca una gastritis crónica atrófica multifocal asociada con hiperclorhidria y esto lleva a un sobre crecimiento bacteriano con el aumento de nitrosamidas y nitrosaminas con alta capacidad mutagénicas y responsables de lesiones pre-malignas como metaplasia, displasia y finalmente carcinoma gástrico⁵⁵. Figura 6.

⁵⁴ BLASER MJ, PÉREZ-Pérez GI, KLEANTHOS H., Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. En *Cáncer Res* 1995;55:2111-5.

⁵⁵ Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zuuala D, Fontha E, Zaruma G, *et al.* Gastric precancerous process in a high risk population. En *Cáncer Res* año 1990;vol50:p. 4737-40.

Figura 6. Hipótesis de la génesis de cáncer gástrico asociado a infección por H. Pylori.



Fuente: Revista cubana de oncología, 1998

5.1.2 Dieta. En distintos estudios realizados se ha encontrado la asociación entre el consumo alto de sal, como de alimentos preservados en sal, que llevarían a la destrucción de la barrera mucosa gástrica, causando inflamación, daño, erosión y degeneración de la mucosa gástrica, induciendo cambios proliferativos que pueden promover cambios pre cancerígenos⁵⁶. Otros alimentos con asociación en la patogénesis del adenocarcinoma gástrico han sido el consumo de productos ahumados, alimentos picantes y los que contienen nitrosamidas⁵⁷.

⁵⁶ DE STEFANI E, CORREA P, BOFFETTA P, DENEOPellegrini H, RONCO LA, MENDILAHARSU M. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. En Gastric Cancer año 2004 p. 122

⁵⁷ PIÑOL JF, PANIAGUAEM. Cáncer gástrico: factores de riesgo. En Revista cubana de Oncología año 1998; vol14(3): p. 171-179.

La dieta rica en vegetales y frutas, así como alimentación rica en vitamina C, son factores protectores en la actividad carcinogénica gástrica, debido principalmente al efecto antioxidante de las vitamina que inhibirían la producción de nitrosas y nitrosas⁵⁸.

5.1.3 Nivel socioeconómico. En este aspecto se ha encontrado cierta correlación entre la incidencia y mortalidad de cáncer gástrico y las condiciones socioeconómicas en los primeros años de vida, generalmente en poblaciones pobres donde la infección por *Helicobacter Pylori* es un aspecto común⁵⁹, también es claro la predilección por el sexo masculino en donde la relación con el sexo femenino es de 2 a 1; otro aspecto social a tener en cuenta es la raza negra en quien se ha encontrado mayor incidencia⁶⁰.

A nivel social se encuentra correlación entre el tabaco y el cáncer gástrico, aunque es mayor en personas quienes mastican tabaco que las que lo fuman, sigue existiendo asociación entre esta patología y el tabaco⁶¹.

5.1.4 Historia familiar. El riesgo de padecer de esta enfermedad es mayor en personas quienes en su familia hay historia de carcinoma gástrico. Se calcula que del 1% al 3% se asocian con síndromes de predisposición genética. La mutación en las Ecadherinas ocurre en 25% de las familias con una predisposición autosómica dominante a cáncer gástrico, tipo difuso; este subtipo se ha denominado como cáncer gástrico difuso⁶².

5.1.5 Patologías asociadas. Aunque la evidencia a este respecto no es totalmente fuerte, se ha encontrado cierta asociación entre varias patologías y el desarrollo del carcinoma gástrico. Estudios observacionales han demostrado que los pacientes con anemia perniciosa aumenta de dos a tres veces el riesgo de

⁵⁸ BAE JM, LEE EJ, GUYATT G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. En Gastric Cancer Año2008, vol 23(2). P. 67

⁵⁹ LLORENS P. Gastric Cancer in Chile. En Gastrointestinal Endoscopy. año 2000;vol49(4):p 408-11.

⁶⁰ CHARLES. Op. cit., p. 12

⁶¹ KUBO A, CORLEY DA. Marked regional variation in adenocarcinoma of the esophagus and the gastric cardia in the United States. En Cancer. Año2002;vol95: p. 2096-102.

⁶² CORLEY DA, BUFFER PA. O. esophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the cancer incidence in five continents data base. En Int Journal of Epidemiol. Año2001;vol. 30:p. 1415-25.

desarrollar carcinoma gástrico⁶³; otra entidad que está relacionada con esta patología es la gastrectomía distal por ulcera péptica que aumenta el riesgo de 15 a 20 años en 1.5 a 3 veces mayor de desarrollar adeno carcinoma gástrico, asociado a un periodo prolongado de aclorhidria y reflujo enterogástrico⁶⁴.

Otras enfermedades con cierto grado de asociación incluyen la enfermedad de Menetrier que es una gastropatía hipertrófica, así como la presencia de pólipos adenomatosos hipertróficos con presencia de metaplasia y la presencia del Esófago de Barret⁶⁵, adicionalmente, aunque no demostrada por estudios, la supresión prolongada acida, hipergastrinemia e hiperplasia neuroendocrina se han asociado a esta patología⁶⁶. En la tabla 13 se muestran los factores de riesgos para el adenocarcinoma gástrico.

Tabla 14. Factores de riesgo del carcinoma gástrico.

FACTORES DE RIESGO DEL CARCINOMA GASTRICO
<p>Condiciones precursoras</p> <p>Gastritis atrófica crónica y metaplasia intestinal</p> <p>Anemia perniciosa</p> <p>Gastrectomía parcial</p> <p>Infección por Helicobacter Pylori</p> <p>Enfermedad de Menetrier</p> <p>Pólipo gástrico adenomatoso</p> <p>Esófago de Barrett</p>
<p>Factores genéticos y medioambientales</p> <p>Historia familiar de cáncer gástrico</p> <p>Sangre tipo A</p> <p>Síndrome de cáncer de colon nopoliposis hereditario</p> <p>Bajo nivel socioeconómico</p> <p>Bajo consumo de frutas y vegetales</p> <p>Consumo de alimentos ahumados, salados y pobremente conservados</p> <p>Cigarrillos</p>

Fuente: New England Journal of Medicine. 1996

⁶³ CHARLES. Op. cit., p. 4

⁶⁴ TERSMETTE AC, OFFERHAUS GJ, TERSMETTE KW, et al. Meta-analysis of the riskof gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. En Cancer Res año 1990;vol 50:p. 6486-9.

⁶⁵ CHARLES. Op. cit., p. 6

⁶⁶ STALNIKOWICZ R, BENBASSAT J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. En Arch Intern Med año1990;volu150:p. 2022-6.

5.2 BIOLOGIA MOLECULAR DEL ADENOCARCINOMA GASTRICO

Dentro de la biología molecular se han encontrado cuatro aspectos importantes que favorecen el desarrollo de esta patología los cuales son: la sobreexpresión de genes que codifican las metaloproteinasas de matriz, los factores de crecimiento celular y sus receptores, segundo la activación de oncogenes, tercero la inactivación de genes supresores de tumor y por último la mutación de genes que regulan el ciclo celular.

5.2.1 Sobreexpresión de genes que codifican metalo proteinasas de matriz, los factores de crecimiento y sus receptores. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son enzimas que se encuentran en el espacio intercelular y que ayuda normalmente al proceso de curación de heridas y angiogénesis; en el carcinoma gástrico hay una expresión aumentada de las MMP-9 y MMP-10, que junto con la expresión aumentada de los factores de crecimiento epidérmico y tumoral (EGF y TGF) y los receptores para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ayudarían a amplificar el potencial de movilidad o extensión de las células tumorigénicas gástricas⁶⁷.

5.2.2 Activación de oncogenes. Los oncogenes regulan la división celular; al ser activados por mutaciones de nucleótidos, inserciones, deleciones, amplificaciones o translocaciones pueden causar cáncer. Actúan con un efecto dominante, ya que con solo una copia del alelo activado ocurre el efecto oncogénico, las alteraciones reportadas en cáncer gástrico son sobreexpresión y amplificación de *c-met*, *K-sam*, *erbB2* y la activación por mutación de *K-ras*⁶⁸.

5.2.3 Inactivación de genes supresores. Los genes supresores de tumor reducen la probabilidad de que una célula normal se transforme en célula neoplásica, al detener la progresión del ciclo celular en respuesta a daño en el ADN o a señales de supresión del crecimiento o provenientes del medio extracelular. Actúan con efecto recesivo, puesto que una copia normal del gen supresor de tumor es suficiente para el correcto funcionamiento de la célula; al ocurrir una segunda mutación que inactiva al otro alelo (perdida de heterocigosidad) la célula puede sufrir transformación tumor génicas.

⁶⁷ MILNE AN, CARNEIRO F, O'MORAIN C, OFFERHAUS GJA. Nature meets nurture: molecular genetics of gastric cancer. *Revista Humane Genetic*. Año 2009;vol. 126: p. 615-28.

⁶⁸ OKAYAMA H, KUMAMOTO K, SAITOU K, *et al.* CD44v6, MMP-7 and nuclearCdx2 are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in primary gastric cancer. *En Revista Oncoogic Rep*. año 2009;vol4:p. 745-55.

En la carcinogénesis gástrica, los genes supresores de tumor con alteraciones son *p53*, *p73*, *bcl-2* y *APC4*. Los genes que reparan el daño al ADN son responsables de detectar y reparar alteraciones en otros genes, al afectarse su función, se desencadena una acumulación progresiva de mutaciones; la metilación anormal en regiones del ADN (islas CpG) juega un papel crítico en la evolución del cáncer, los genes inactivados y afectados por metilación son: *ps2*, *RAR* y *RUNX34*. Las moléculas de adhesión celular son proteínas localizadas en la superficie de la membrana celular, están implicadas en la unión con otras células o con la matriz extracelular, un ejemplo es Ecadherina, la cual puede ser inactivada por pérdida de heterocigosidad y es la principal alteración observada en el CG tipo difuso⁶⁹.

5.2.4 Mutación de genes que regulan el ciclo celular. Los puntos de control del ciclo celular representan una vía que regula las transiciones de los ciclos, aseguran la correcta replicación del ADN y la segregación cromosómica de alta fidelidad; cualquier desbalance en la expresión de *P16*, *Rb*, *CDC25B*, *p27* y *E2F* resulta en inestabilidad genómica, proliferación celular descontrolada y el desarrollo de tumor gástrico⁷⁰. Además de estas alteraciones, existen genes que se han relacionado con metástasis, por ejemplo osteopontina, CD44v9 y nm23; así como las regiones cromosómicas 1p, 1q, 2q, 4p, 5q,6p, 7q, 11q, 14q, 17p, 17q21, 18q, 19p y 21q, en las cuales se ha observado pérdida de heterocigosidad⁷¹.

La existencia de diversos mecanismos patogénicos en el carcinoma gástrico puede ser comprobable desde el hecho de que en sujetos jóvenes (menores de 50 años) se han reportado perfiles genéticos diferentes de los que se observan en pacientes de mayor edad. Con lo anterior podemos concluir que el cáncer gástrico a nivel genómico es una enfermedad heterogénea y que las diferentes alteraciones genéticas y moleculares descritas tienen un impacto en la práctica médica, ya que pueden asociarse con distintos cuadros clínicos en los pacientes.

5.3 LESIONES PRECANCEROSAS

Las lesiones con más estrecha asociación con el carcinoma gástrico son la gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal especialmente con el cáncer

⁶⁹ SMITH MG, HOLD GL, TAHARA E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. En World J Gastroenterol. año 2006;vol 12(19):p. 2979-90.

⁷⁰ Ibid., p. 2981

⁷¹ TAMURA G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. En: World J Gastroenterol. Año 2006;vol12(2):p. 192-8.

gástrico de tipo intestinal, respaldado por estudios a partir de especímenes productos de gastrectomía y estudio de cadáveres⁷². En el caso de la gastritis crónica atrófica inicia como un proceso focal a nivel del estómago distal, dichas lesiones se va agrupando hasta dar por resultado la disminución de la producción de ácido gástrico, con el progreso del epitelio gástrico a metaplasia, seguido de displasia y en última instancia, carcinoma⁷³.

La metaplasia intestinal se ha asociado de manera constante con el carcinoma gástrico tipo intestinal mientras que en el tipo difuso se encuentra igual relación que con la población general de acuerdo a estudios patológicos⁷⁴. Adicionalmente se ha encontrado una fuerte asociación entre la gastritis crónica atrófica y la metaplasia intestinal con zonas tanto a nivel mundial como regional de muy alta incidencia de carcinoma gástrico⁷⁵.

Además la gastritis atrófica y el carcinoma gástrico en zonas endémicas de alta prevalencia muestra relación con factores de riesgo medioambientales como los dietarios pobres medidas sanitarias para la preparación de alimentos, una dieta pobre en frutas y vegetales, lo que ayuda a concluir que la gastritis atrófica y la metaplasia son un importante paso en zonas donde esta patología es endémica, especialmente el tipo intestinal⁷⁶. Sin embargo estas dos lesiones se han encontrado en adultos sanos quienes no han desarrollado la enfermedad, lo que demuestra que ninguna de las dos lesiones por si solas son suficientes para desarrollar adenocarcinoma gástrico.

Otra de las lesiones asociadas con el cáncer gástrico son los pólipos adenomatosos de gran tamaño lo cuales por su tamaño van formando áreas de constante roce que induce cambios metaplásicos, seguido de cambios displásicos y por ende la aparición de células tumorales malignas⁷⁷.

⁷² CHARLES. Op. cit., p 33-34.

⁷³ *Ibid.*, p. 34.

⁷⁴ GÓMEZ Zuleta, Martín.; OTERO Regino William y RUIZ Lobo, Xiomara. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos En revista de las Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. Año 2009. p. 134-144

⁷⁵ MUNOZ N, CONNELLY R. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. Int Journal of Cancer año1971;vol 8: p. 158-64.

⁷⁶ JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, MJ. Cancer statistics 2008. CA En Cancer Journal Clinic. Año2008;vol58:p. 71-96.

⁷⁷ MORSON BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. En Britain Journal of Cancer año1955;vol. 9:p. 377-85.

5.4 CLASIFICACION MACROSCOPICA DE LOS TUMORES GASTRICOS

La asociación internacional y japonesa de cáncer gástrico (IGCA & JGCA) emitió en el año de 1998 un artículo especial sobre la clasificación macroscópica de adenocarcinoma gástrico, el cual es hoy de primera referencia en cuanto a esta patología⁷⁸.

Los tipos macroscópicos del tumor primario son

5.4.1 Cáncer incipiente, clasificación Japonesa. El tipo 0 se subdivide adicionalmente varios en tres subtipos que se nombran con números romanos los cuales a su vez se subdividen colocándoles al final las a, b y c. Ver figura 9.

Tipo 0: Tumor plano, superficial con mínima elevación o depresión.

Tipo 0 I: tipo protruido. Figura 10.

Tipo 0 IIa: tipo elevado superficial. Figura 11.I

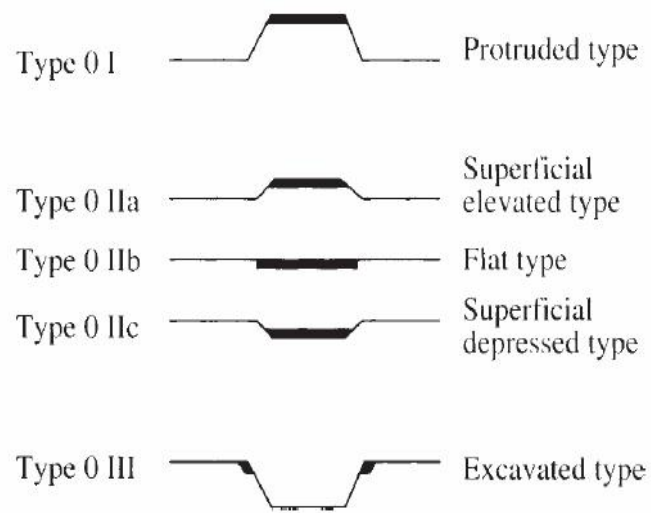
Tipo 0 IIb: tipo plano.

Tipo 0 IIc: tipo depresión superficial. Figura 12.

Tipo 0 III: Tipo excavado. Figura 13 y 14.

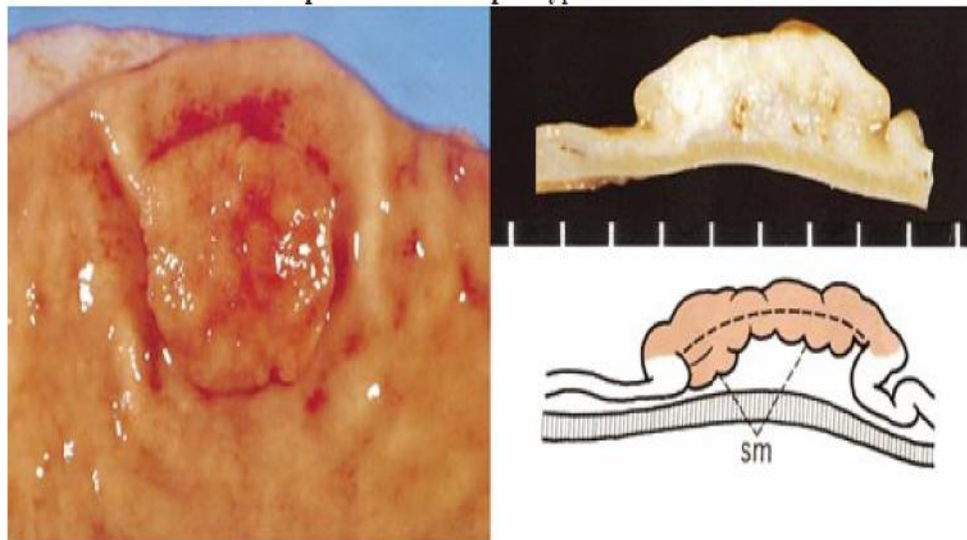
⁷⁸ Japanese Gastric Cancer Association, Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition - En and Japanese Gastric Cancer Associations año1998,vol 1 p. 10.24

Figura 7. Clasificación de cáncer incipiente, clasificación japonesa Tipo 0.



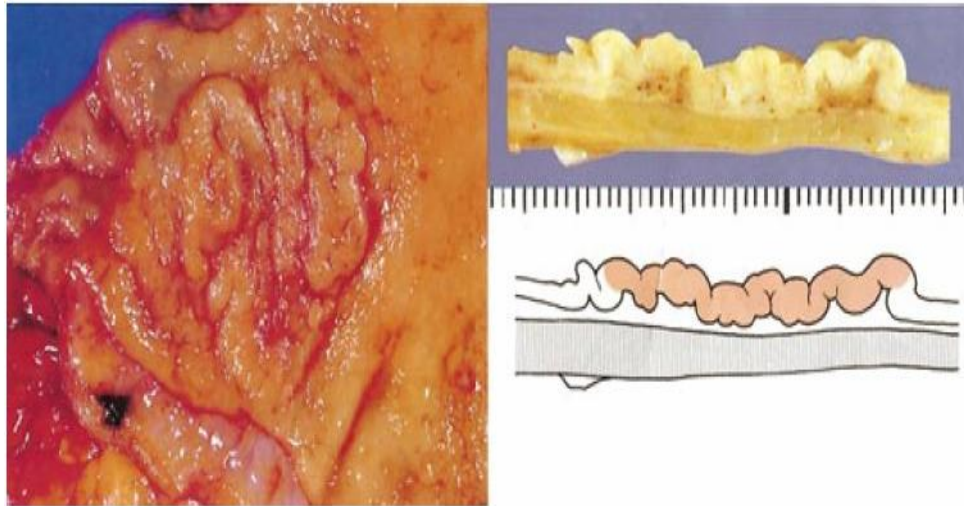
Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 8. Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 I.



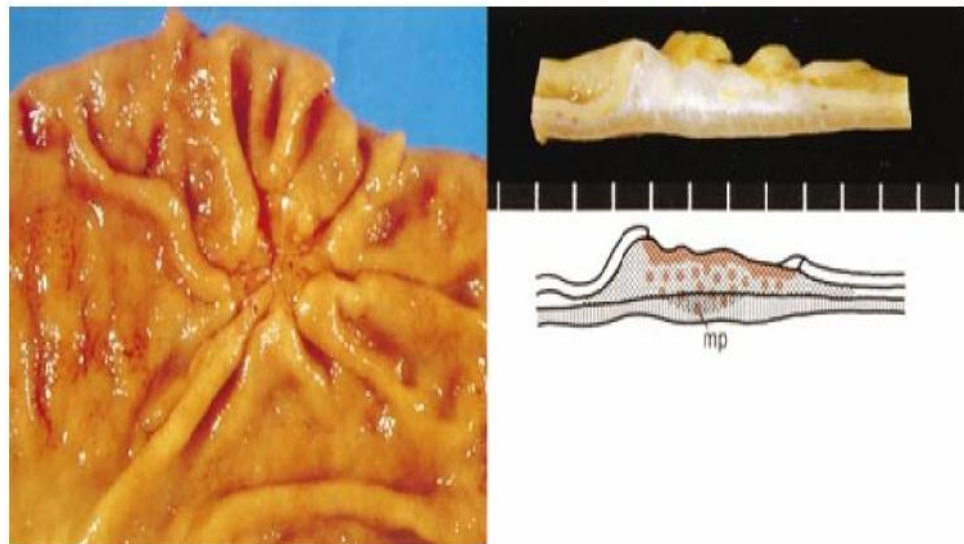
Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 9. Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 IIa.



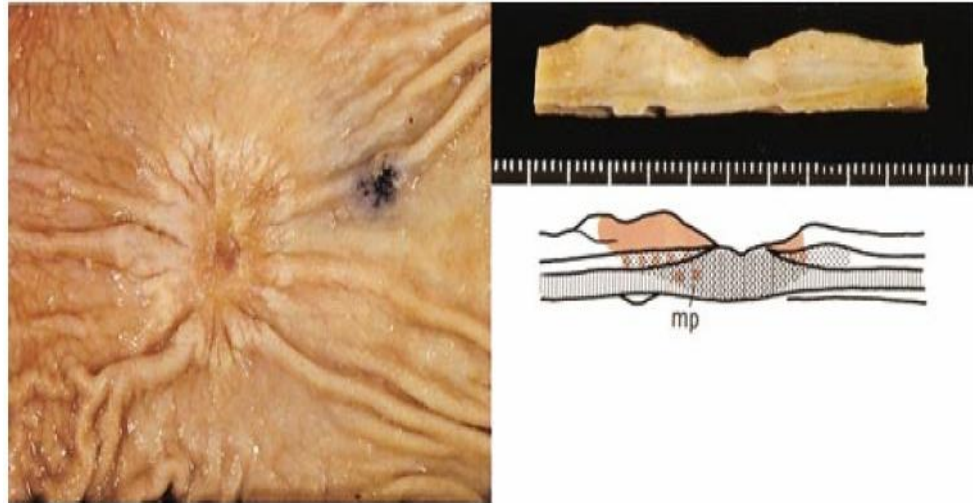
Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 10. Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 IIc.



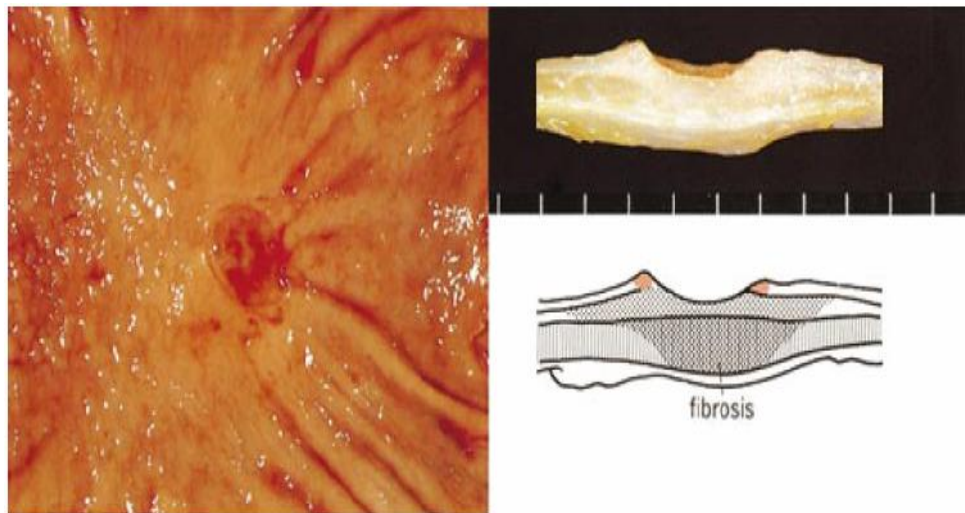
Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 11. Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 IIc + III.



Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 12. Cáncer gástrico incipiente Tipo 0 III.



Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

5.4.2 Cáncer avanzado, clasificación de borrrman. Figura 14

Tipo 1: Tumores polipoides, base ancha y bien demarcada de la mucosa de alrededor. Figura 15.

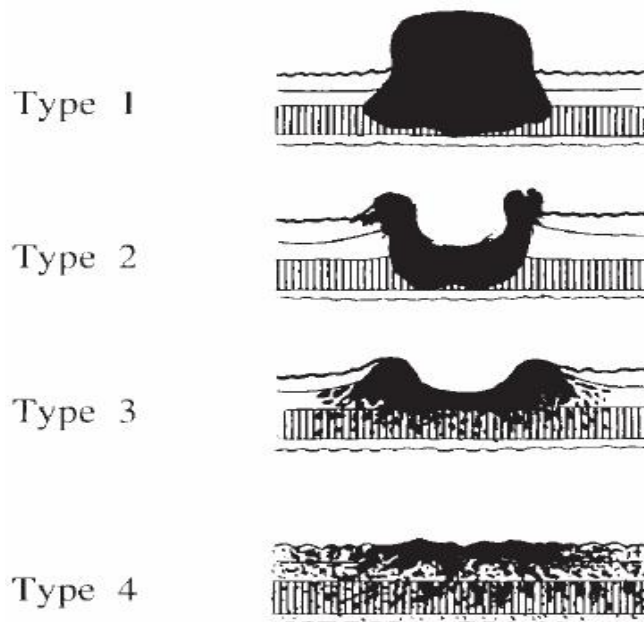
Tipo 2: Similar a la anterior con ulceración central. Figura 16.

Tipo 3: Ulcerado, sin límites definidos, infiltrando la mucosa de alrededor. Figura 17.

Tipo 4: Difusamente infiltrado o linitis plástica. Figura 18.

Tipo 5: No se puede clasificar dentro de los tipos anteriores.

Figura 13. Clasificación cáncer avanzado, borrrman.



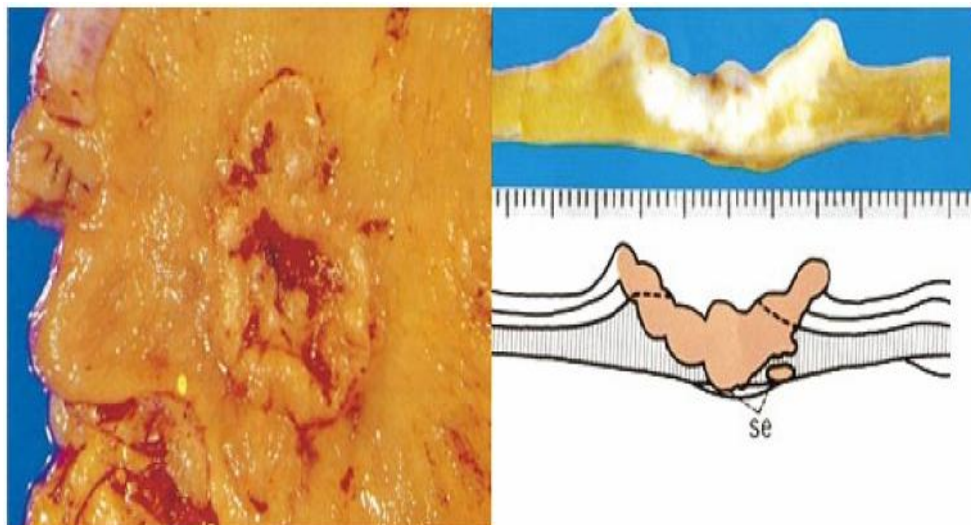
Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 14. Cáncer avanzado, Tipo 1.



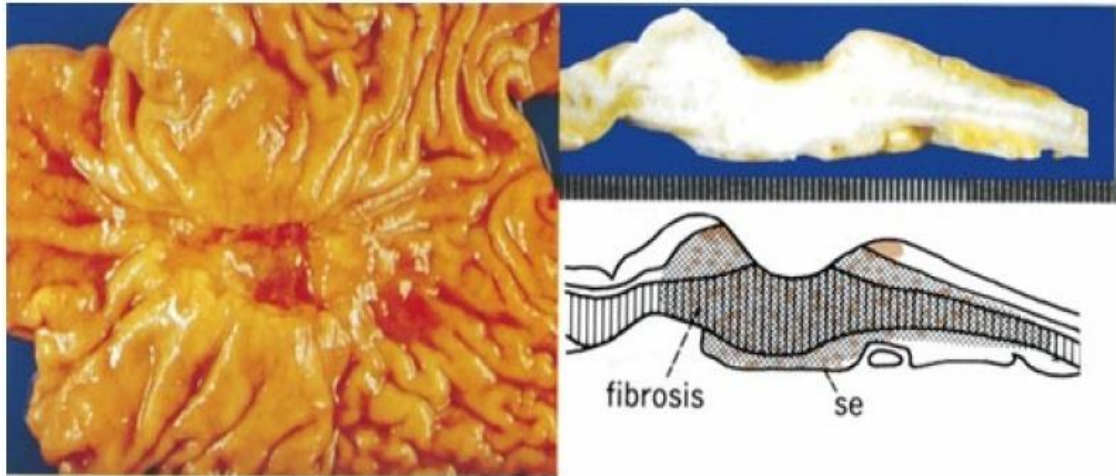
Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 15. Cáncer avanzado, Tipo 2.



Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 16. Cáncer avanzado, Tipo 3.



Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

Figura 17. Cáncer avanzado, Tipo 4.



Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

5.5 CLASIFICACION MICROSCOPICA DEL CANCER GASTRICO

De los canceres que afectan el estómago el 95% son adenocarcinomas, para los cuales se han propuesto varias clasificaciones de tipo microscópicas, pero de todas las que han tenido más acogida han sido la clasificación de Lauren y la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En nuestro medio y de acuerdo al estudio que vamos a realizar y a los reportes utilizados en el laboratorio de patología vamos a trabajar en base a la clasificación de Lauren para el adenocarcinoma gástrico.

En el año de 1960 bajo la dirección de Osmo Jarvi, del departamento de patología de la Universidad de Turku, Finlandia, comenzó a estudiar la Histología del cáncer gástrico que para esos años era el cáncer más común en dicho país. La clasificación tradicional para esta patología no fue satisfactoria por encontrar en un mismo tumor diferentes estructuras histológicas. Posterior a esto tras un examen minucioso de 1344 casos de cáncer gástrico vistos en el laboratorio, se llegó a la conclusión de que se podía clasificar en dos tipos principales.

Uno de ellos el tipo Intestinal fue estructuralmente similar al cáncer de Colon, pero el otro, el tipo difuso, solo se observó en el estómago, adicionalmente se encontraron diferencias biológicas entre estos dos tipos de adenocarcinoma⁷⁹. El tipo difuso se encontró en personas más jóvenes y predominó en el sexo femenino en relación con el tipo Intestinal; El tipo Difuso iniciaban desde una mucosa de apariencia normal mientras el tipo Intestinal fue común encontrar que se hallaba precedido de gastritis crónica atrófica acompañado de cambios metaplásicos⁸⁰. Con esta clasificación se mostraron las diferencias entre la etiología, histogénesis y patogénesis entre el tipo intestinal y el tipo difuso así como su pronóstico donde se encontró que la supervivencia a 5 años en pacientes con el tipo difuso era mucho menor a los pacientes de tipo intestinal como se ve en la tabla 15 .

A continuación describimos los hallazgos microscópicos relevantes de cada tipo.

⁷⁹ LAUREN P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *En Scand. J. Gastroenterol.* 26(Supp. 180): vol150-4, p. 1991.

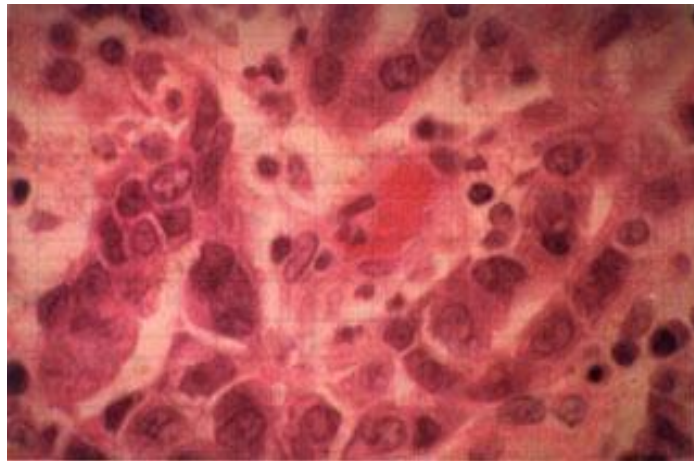
⁸⁰ INBERG M V, LAURÉN P, VUORI J & VIKARI S J. Prognosis in intestinal-type and diffuse gastric carcinoma with special reference to the effect of the stromal reaction. *En Acta Chir. Scand. año 1973 vol139*:p. 273-8.

5.5.1 Adenocarcinoma tipo intestinal o enteroide. En la descripción microscopía aparecen células cilíndricas semejantes a las intestinales, con borde en cepillo más o menos definido y con la presencia de elementos caliciformes. Ver figura 7.

En la histogénesis de este tipo de cáncer se ha encontrado que este precedido de lesiones como la metaplasia intestinal y la gastritis atrófica, adicionalmente se ha encontrado una mayor incidencia de dos a tres veces mayor en personas que se les ha diagnosticado anemia perniciosa⁸¹: a nivel de localización topografía en el estómago se ha encontrado igual preferencia por el antro, cardias y cuerpo, su crecimiento se da de manera circunscripta y vegetante⁸², la diseminación se da principalmente por vía hemolítica a hueso, pulmón e hígado en este órgano la metástasis se da en forma nodular.

En fases tempranas el adenocarcinoma se presenta en forma de tipo elevada y fases avanzadas su presentación más frecuente es en el tipo Borrmann I y II. El pronóstico de esta tipo de variabilidad histopatológica a pesar que en ambos tipos son de pronóstico muy pobre por su hallazgo normalmente tardío, en este tipo es más favorable en relación al tipo Difuso.

Figura 18. Corte histológico, cáncer gástrico tipo intestinal.



Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

⁸¹ CHARLES. Op. cit., p. 4

⁸² Chaux C, y Díaz J, Romo W. Cáncer gástrico estaficación laparoscópica. Rev Col Cirugía 1997; 12(4):278-282.

5.5.1.1 Adenocarcinoma tipo intestinal y genero. En los estudios realizados en Colombia principalmente por Pelayo Correa se que existe una mayor presentación de este tipo histopatológico en el sexo masculino en relación con el sexo femenino en una proporción de 1,95 a 1.02⁸³.

5.5.1.2 Adenocarcinoma tipo intestinal y edad de presentación. Este tipo Histopatológico tiene una mayor predisposición de presentación en edades superiores a los 70 años, con un pico máximo a los 77 años según estudios de Pelayo Correa⁸⁴, y Adrada Juan en el departamento del Cauca⁸⁵.

5.5.1.3 Adenocarcinoma tipo intestinal y zonas de alta prevalencia. El adenocarcinoma gástrico desde los estudios de la Dr., Nubia Muñoz en la región pacífica⁸⁶ y estudios realizados por Pelayo correa⁸⁷ ha sido correlacionado en zonas donde existe una alta prevalencia del adenocarcinoma gástrico⁸⁸, normalmente asociado a factores ambientales condicionantes de la malignidad como se expuso anteriormente.

5.5.2 Adenocarcinoma tipo difuso. La descripción microscópica se observa que presentan en su superficie algunas estructuras glandulares, aunque su principal característica es la presencia de células redondeadas pequeñas, aisladas, que infiltran de forma extensa y difusa la pared gástrica. Ver figura 8.

La histogénesis de este tipo de variabilidad histopatológica del cáncer gástrico se da principalmente en el epitelio gástrico y no esta precedido de lesiones pre cancerosas como la metaplasia y la gastritis atrófica, se ha encontrado una asociación familiar en su presentación, y una asociación fuerte con el grupo sanguíneo A; el crecimiento se da de manera difusa y ampliamente invasiva y su diseminación se da por vía linfática y vía directa; a nivel hepático la metástasis se observa de manera difusa a diferencia del tipo intestinal, en fases tempranas su

⁸³ Correa P, y Llanos. Op. cit., p 711

⁸⁴ Correa P, y Llanos. Op. cit., p 712

⁸⁵ Adrada, J. Calambás, F. Díaz J. Delgado, D. Sierra C. The socio-demographic and clinical characteristics in gastric cancer population in the department of Cauca, Colombia In Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. Año 2008. Vol 23-4 p. 309-314

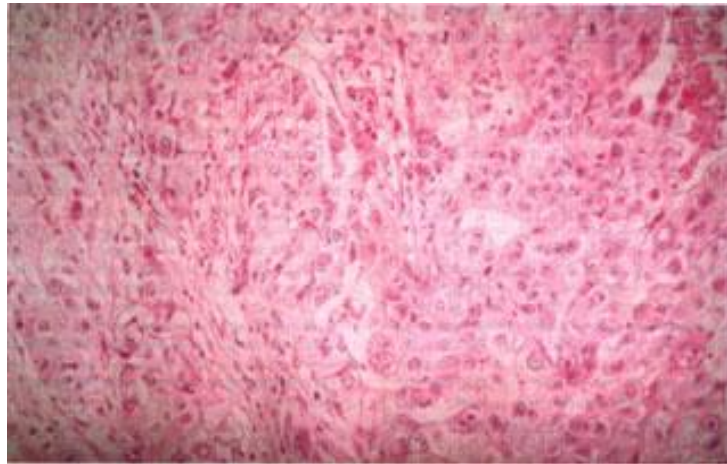
⁸⁶ MUNOZ N, CORREA P, Op. cit., p 810.

⁸⁷ Correa P, Cuello C. Op. Cit., p. 300

⁸⁸ MUNOZ N, CORREA P, Op. cit., p 813

presentación es de forma plana y en etapas avanzadas se da en tipo Borrmann III y IV.

Figura 19. Corte histológico cáncer gástrico tipo difuso.



Fuente: Japanese Gastric Cancer Association. 1998.

5.5.2.1 Adenocarcinoma tipo difuso y género. Este tipo de variabilidad histopatológica tiene una presentación muy similar en cada sexo, en los estudios realizados en Colombia presenta una relación de 1,04 en el sexo masculino a 1.02⁸⁹ del sexo femenino que para fines estadísticos se define como relación de que por cada hombre con adenocarcinoma tipo difuso hay una mujer con el mismo diagnóstico,

5.5.2.2 Adenocarcinoma tipo difuso y edad de presentación. El adenocarcinoma tipo difuso tiene una edad de presentación en edades más tempranas con picos de mayor prevalencia entre los 45-55 años, con diagnóstico en paciente jóvenes menores de 35 años⁹⁰.

5.5.2.3 Adenocarcinoma tipo difuso y zonas de incidencia de presentación. Este tipo de tipo histopatológico de cáncer tiene una presentación más endémica, con

⁸⁹ Gaitán E, Wahner. Op. cit., p.1735.

⁹⁰ Peláez A. Ramírez J. Op. cit., p 603

estudios donde se relación el factor genético, y el grupo Sanguíneo A, identificado en zonas de baja prevalencia de presentación⁹¹.

Tabla 15. Rasgos y características de la clasificación de Lauren.

RASGOS Y CARACTERISTICA DE LA CLASIFICACION DE LAUREN		
	Tipo Intestinal	Tipo Difuso
Histogénesis	De áreas de metaplasia intestinal, gastritis atrófica, anemia perniciosa.	No relacionada con lesiones pre cancerosas. Origen de epitelio gástrico.
Sexo	Hombre/Mujer = 2/1	Hombre/Mujer = 1/1
Epidemiológica	Epidémico. Relacionado con edad determinada por agentes externos independientes de factores genéticos.	Endémico. Determinado genéticamente (grupo A). Algunas veces carácter familiar. Independiente de la edad.
Localización	Antro/cardias/cuerpo.	Cuerpo
Crecimiento	Frecuentemente circunscrito y vegetante.	Difuso y ampliamente invasivo.
Diseminación	Peritoneal. Infrecuente.	Frecuente. Células sueltas en anillo de sello
Vías de diseminación	Fundamentalmente: hemática. Hueso y pulmón.	Linfática e invasión directa.
Metástasis hepáticas	Nodulares	Difusas
Infiltración celiaca	Plasmáticas...pronunciada.	Escasa
Cáncer temprano	Tipo elevado.	Tipo plano/deprimido.
Cáncer avanzado	Tipo I/II de Borrmán.	Tipo III/IV de Borrmán.
Pronostico	Favorable	Desfavorable

Fuente Guías de manejo de Cirugía de la Asociación Colombiana de Cirugía.

⁹¹ Guenter J. Krejs. Op. cit., p.602.

5.6 ETAPIFICACION DEL CARCINOMA GÁSTRICO (AMERICAN JOINT COMISSION ON CÁNCER 1997)

TX: tumor primario no puede evaluarse

T0: Sin evidencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in-situ: tumor intra epitelial sin elevación de la lámina propia.

T1: tumor invade la lámina propia o sub mucosa.

T2: tumor invade muscular propia o sub serosa.

T3: tumor invade sub serosa (peritoneo visceral) sin invadir las estructuras adyacentes.

T4: tumor invade las estructuras adyacentes.

El tumor puede penetrar la muscular propia con extensión a los ligamentos gastrocólico o gastrohepático o al omentum mayor o menor sin perforar el peritoneo visceral que cubre estas estructuras. En este caso, el tumor es clasificado T2. Si hay perforación de peritoneo visceral que cubre los ligamentos gástricos u omentum el tumor debe ser clasificado T3.

Las estructuras adyacentes al estómago incluyen bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, la pared abdominal, la glándula suprarrenal, el riñón, intestino delgado y el retro peritoneo. Extensión Intramural al duodeno o al esófago se clasifica por la invasión de mayor profundidad en cualquiera de estos sitios, incluso el estómago.

Ganglios linfáticos regionales: Los ganglios linfáticos regionales son los nodos peri gástricos, encontrados a lo largo de las curvaturas menor y mayor, y los nodos localizados a lo largo de las arterias gástricas izquierda, hepática, esplénica. El compromiso tumoral de otros ganglios linfáticos intra-abdominales, como hepatoduodenal, retro pancreáticos, mesentéricos, y para-aórticos, se clasifica como metástasis a distancia.

6. HIPOTESIS

Se presentan dos variabilidades histopatológicas según la clasificación de Lauren, adenocarcinoma gástrico tipo difuso y adenocarcinoma gástrico tipo intestinal.

7. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	SUBVARIABLE	DEFINICION	INDICADORES	NIVEL DE MEDICION	INDICE
CARACTERISTICAS SOCIO-DEMOGRAFICAS	Edad	Características que condicionan la enfermedad	Años	Cuantitativa	Porcentaje
	Sexo		Sexo	Nominal	Porcentaje
ADENOCARCINOMA GASTRICO	Tipos de variabilidad histopatológica de adenocarcinoma gástrico	Clasificación de las variabilidades histopatológicas según la clasificación de Lauren	Tipo Difuso	Cuantitativa nominal	Porcentaje
			Tipo Intestinal	Cuantitativa nominal	Porcentaje
			Tipo Mixto	Cuantitativa nominal	Porcentaje

8. DISEÑO METODOLOGICO

8.1 TIPO DE ESTUDIO

El estudio es de tipo descriptivo, de corte transversal, retrospectivo ya que pretende describir el perfil epidemiológico de las variabilidades histopatológicas del adenocarcinoma gástrico en el Departamento de Huila dentro de la población masculina y femenina y dentro de los diferentes tipos de edad de la población afectada por esta patología; es transversal ya que pretende describir en un periodo de tiempo la incidencia de la patología, retrospectivo ya que se tomará la información de informes patológicos realizados desde el año 2008 al año 2012 y es de tipo longitudinal ya que pretende demostrar en la línea de tiempo de 5 años el comportamiento de esta patología en el departamento del Huila.

8.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se llevará a cabo en la ciudad de Neiva, capital del departamento del Huila (Colombia), con los informes histopatológicos del Laboratorio de Patología Doctor Cesar Panqueba Tarazona, centro de referencia y especializado para el Departamento del Huila en patología gastrointestinal, ubicado en consultorio 404, Clínica Central de Especialistas.

8.3 POBLACION Y MUESTRA

La población muestra para el estudio son los reportes Histopatológicos de biopsias gástricas de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico y sus variabilidades histopatológicas entre los años 2008-2012 del principal Laboratorio de Patología de la región especializado en patología gastrointestinal. En el presente estudio se obtuvo una muestra total de 235 reportes de patología de biopsias gástricas con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico.

8.3.1 Criterios de inclusión

- Reportes de patología de biopsias gástricas registrados en la base de datos del Laboratorio de Patología Cesar Panqueba Tarazona, durante el periodo 2008-2012 con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico más clasificación de sus variabilidades histopatológicas de acuerdo a la clasificación de Lauren.

- Reportes de patología con sexo y edad del paciente a quien se le tomo la muestra.

8.3.2 Criterios de exclusión

- Reportes de patología de gastrectomías parciales o totales.
- Reportes de patología de por fuera del periodo propuesto.
- Reportes de patología con diagnósticos de cáncer gástrico diferentes al adenocarcinoma gástrico como el linfomas, sarcomas, carcinoides y tumores del estroma parietal gástrico (GIST).
- Reportes de patología con reporte de adenocarcinoma gástrico pero sin clasificación de variabilidad histopatología según Lauren.
- Reportes de patología sin datos de sexo y edad completos de pacientes a quien se les tomo la muestra.

8.4 TÉCNICAS

En la presente investigación se utilizará la técnica de revisión documental de reportes patológicos cuyos especímenes quirúrgicos son biopsias gástricas y su reporte contempla las variabilidades histopatológicas según la clasificación de Lauren del adenocarcinoma gástrico.

8.5 PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Antes de la recolección de datos se solicitó por medio de una carta a la gerente del Laboratorio de Patología Cesar Panque I.P.S. solicitando permiso para acceder a la base de datos del laboratorio, explicando el objetivo de nuestra solicitud. Una vez adquirido los permisos se va a los libros de registros de recepción y entrega de muestras patológicas en total 6 libros, donde se buscan los números de reportes de patología que cuenten con el criterio de biopsia gástrica y

diagnostico adenocarcinoma gástrico entre los años 2008-2012. En estos libros se encontró relacionado 55.765 informes de estos periodos, de los cuales por revisión manual buscando la palabra en espécimen gástrico y en resultado adenocarcinoma se obtuvo un total de 235 patología de biopsias gástricas con dicho diagnostico distribuidas así: año 2008=59 reportes de patología, año 2009=65 reportes de patología, año 2010=31 reportes de patología, año 2011=38 reportes de patología, año 2012=42 reportes de patologías. Posteriormente se dirige a la base de datos del laboratorio donde se extrae cada uno de los reportes patológicos que cumplen los dos criterios iniciales de inclusión para el estudio.

Una vez seleccionados y clasificados los reportes de patología por año, los autores comienzan a revisar uno por uno cada reporte que contenga los criterios de inclusión ya descritos y se escoge el año de menor número de reportes que fue el año 2010 con 31 reportes uno de los cuales fue desechado del estudio por contener información deficiente concerniente a la edad del paciente y se dejó como base 30 reportes de patología por año. Por medio de muestreo simple por sorteo se escogió para cada año 30 reportes para la inclusión en el estudio quedando un total de 150 reportes de patología incluidos en el estudio. Una vez tenido seleccionado el número total de reporte y su respectivo número, los investigadores conocedores del contenido completo del instrumento inician el diligenciamiento del formato, dividiéndose cada día por una semana para la recolección de datos; al final de la recolección se ingresaron los datos en una base de datos creada en Epi-info 2003

8.6 INSTRUMENTO

El instrumento utilizado para la presente investigación es una ficha de investigación documental denominada "Ficha para la caracterización del adenocarcinoma gástrico en el departamento del Huila", en el cual se incluyeron las variables y características objetos del estudio.

El instrumento de recolección de datos se conformó en 2 partes. La primera contiene las características socio-demográficas: edad y sexo.

La segunda parte comprende el adenocarcinoma gástrico dividida en dos subvariables de acuerdo a la clasificación histopatológica de Lauren en: adenocarcinoma tipo difuso, adenocarcinoma tipo intestinal y adenocarcinoma tipo mixto.

8.7 PLAN DE TABULACIÓN Y ANALISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

Por medio de los datos obtenidos de la revisión documental se realizó un cuestionario en el programa Epiinfo 3 creando una base de datos con 150 registros correspondientes a los cinco años del estudio. Con la base de datos se realiza un análisis cuantitativo utilizando la estadística descriptiva por medio de la medición nominal en donde inicialmente cruzaremos el total de los diagnósticos de cáncer gástrico con la variable cualitativa de sexo, y donde pretendemos encontrar adicionalmente la medio moda y rango de edades; en segundo lugar utilizaremos la medición nominal entre la variable diagnósticos de cáncer gástrico con la variable cuantitativa continua edad, en tercer lugar tomaremos la variable total de diagnósticos de carcinoma gástrico con las variables cualitativas de tipo histológico, en cuarto lugar tomaremos el total de los diagnósticos de adenocarcinoma gástrico tipo difuso y los cruzaremos con la variable cualitativa sexo y con la variable cuantitativa edad, este análisis estadístico se hará de la misma forma con el adenocarcinoma tipo intestinal.

Por último haremos una análisis cuantitativo por medición cardinal entre los dos tipos de variabilidad histopatológica y los años de diagnostico. Entre los gráficos utilizados esta los de tipo torta, histograma, de barras y de línea.

9. CONSIDERACIONES ETICAS

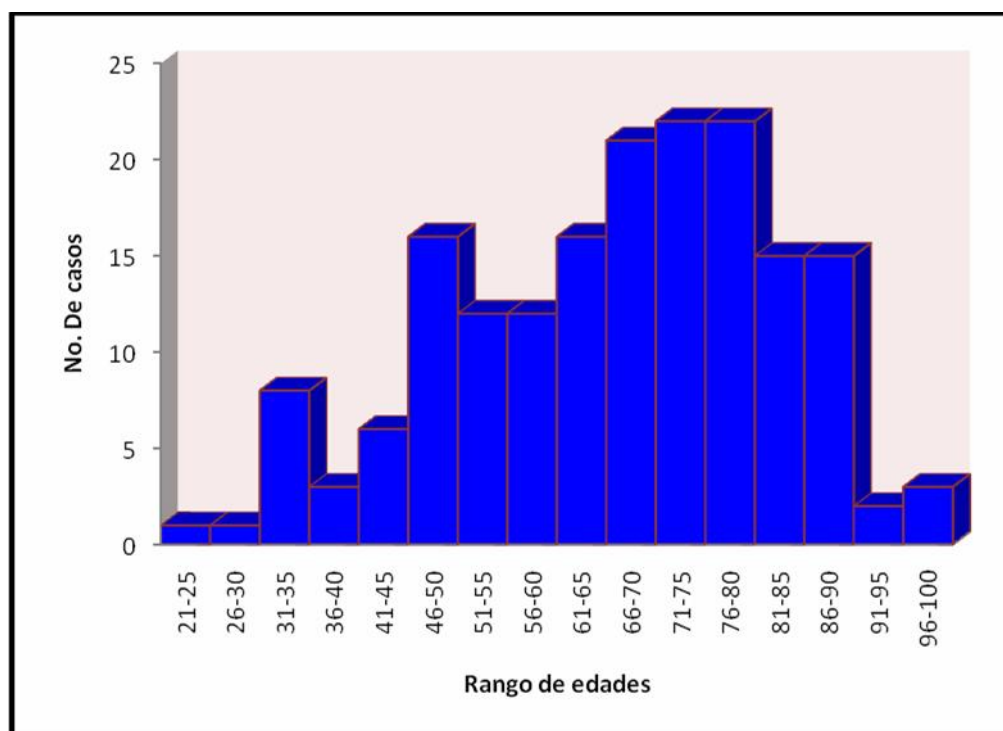
Teniendo en cuenta la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de la Protección Social por el cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este tipo de investigación de acuerdo al artículo 11ºparágrafo A, se clasifica como “Investigación sin riesgo” ya que es una investigación documental retrospectiva en base a informes de patología y en donde el anonimato de pacientes y la confidencialidad de sus reportes de patología, no se tratará aspectos sensitivos de la conducta de las personas. No viola los principios de respeto a la autonomía, no maleficencia, beneficencia y de justicia.

El presente documento será enviado para revisión y aprobación por el comité de ética médica de la facultad de salud de la Universidad Surcolombiana.

10. RESULTADOS

Los resultados del trabajo de investigación sobre el adenocarcinoma gástrico muestran a que edades se está haciendo el diagnósticos histopatológicos de esta patológica y su relación con la variable del género. Estos mismos aspectos de la investigación se extrapolaron a cada una de las variabilidades histopatológicas del adenocarcinoma gástrico para observar de manera individual cuáles son sus picos de mayor incidencia en la población y a cual género está afectando principalmente, para compararlos con los resultados obtenidos por otros estudios a nivel nacional y mundial.

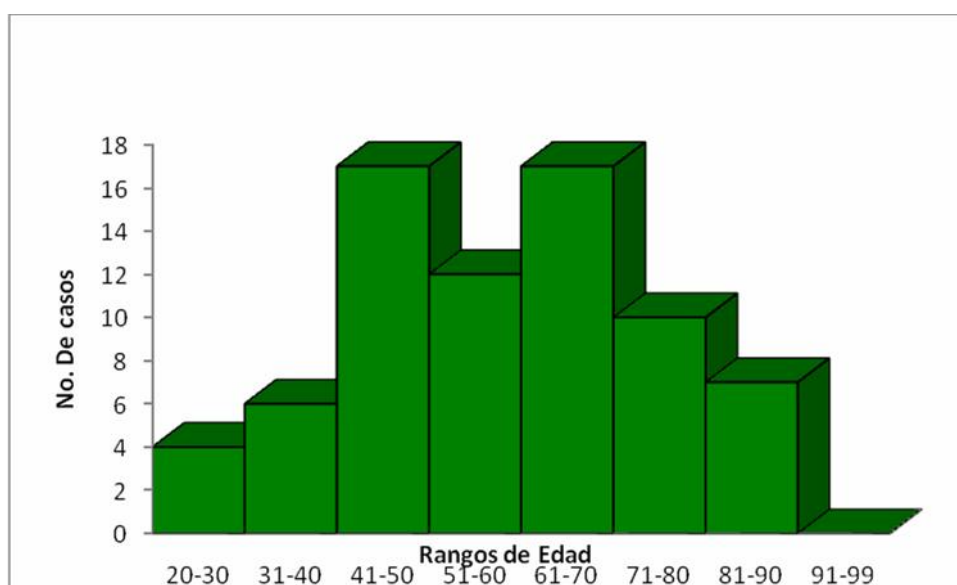
Grafica 1. Distribución por edades del cancer gástrico.



Los resultados obtenidos entre las variables de edad y cáncer gástrico presento un rango de edad entre los 21 a 99 años, con una media de 63.04 años y una moda de 74. Se observa un pico principal entre los 65 y 80 años con predominio de los 70 y 80 años, es de advertir también un pico importante que se observa en el rango de edades de los 46 a 50 años.

En los estudios epidemiológicos a nivel mundial⁹² el adenocarcinoma gástrico se presenta principalmente en edades entre 50 y 70 años principalmente, que difiere en cierto grado de los resultados obtenidos con este estudio, ya que aquí el mayor pico se presenta a una mayor edad y adicionalmente hay la presentación de un pico importante en menores de 50 años, dando un aporte importante al conocimiento local de la patología, que a la vez nos genera la pregunta sobre qué factores están incidiendo en la presentación más tardía de la enfermedad y los picos en menores de 50 años.

Grafica 2. Distribución del adenocarcinoma gástrico tipo difuso por edades.



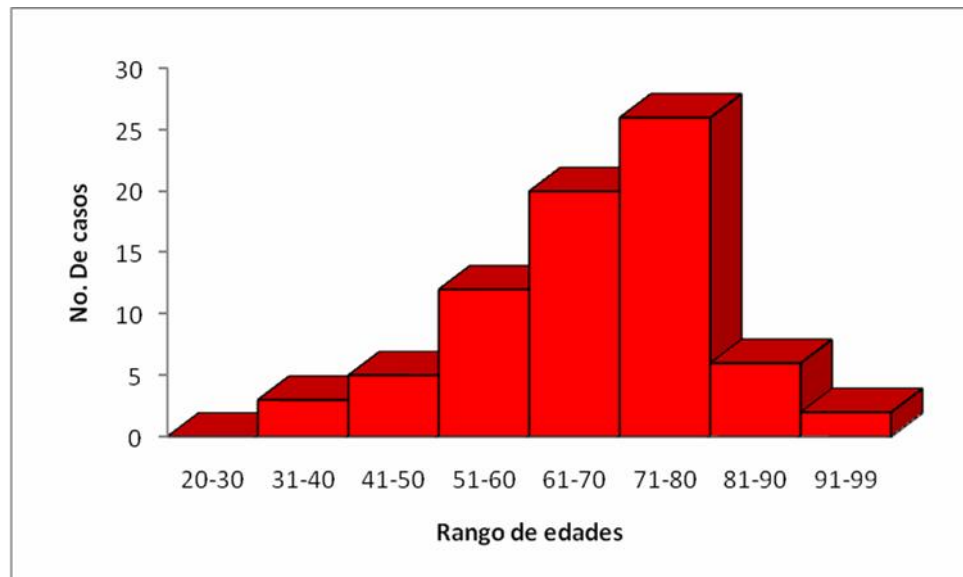
Estadísticas descriptivas de la variable de cruce					
	Obs	Total	Media	Varianza	Desviación típica
Yes	73	4213,0000	57,7123	245,7078	15,6751
No	77	5243,0000	68,0909	173,5048	13,1721
	Mínimo	25%	Median	75%	Maximum
Yes	21,0000	48,0000	59,0000	68,0000	88,0000
No	33,0000	60,0000	70,0000	77,0000	99,0000
					Mode
Yes					49,0000
No					74,0000

⁹² KAMANGAR I, DORES G M, ANDERSON WF. Op. cit., p. 2350

El adenocarcinoma tipo difuso en el departamento del Huila presenta un rango de edades que va desde los 21 a los 88 años de edad, con una media de 57.7 años. De acuerdo a la figura, este tipo de variabilidad histopatológica presenta dos picos, uno en el rango de los 41-50 años y el segundo entre los 61-70 años.

A nivel mundial el cáncer gástrico en general presenta su mayor pico de incidencia en la población entre los 50-70 años⁹³ y la variabilidad histopatológica tipo difuso presentó su principal pico de presentación entre los 45 y 55 años; En comparación al este estudio realizado por nosotros con los estudios realizados a nivel mundial presenta la diferencia en que en el departamento del Huila presenta dos picos de edades principales, uno de los cuales concuerda con los hallazgos encontrados a nivel mundial aunque presente a una edad más temprana y el segundo pico de presentación a una edad mayor en relación al pico mundial, también es de notar que los hallazgos encontrados sobre rangos de edad, se observa presentación en persona jóvenes que abarca desde los 21 años hasta los 88 años.

Grafica 3. Distribución del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal por edades.



⁹³ Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J.Op. cit., p. 821

Estadísticas descriptivas de la variable de cruce

	Obs	Total	Media	Varianza	Desviación típica	
Yes	76	5164,0000	67,9474	174,2105	13,1989	
No	74	4292,0000	58,0000	248,4658	15,7628	
	Mínimo	25%	Mediana	75%	Maximum	Mode
Yes	33,0000	59,5000	69,5000	76,5000	99,0000	74,0000
No	21,0000	48,0000	59,0000	70,0000	88,0000	49,0000

El adenocarcinoma tipo intestinal en el departamento del Huila presenta un rango de edades entre los 33-99 años, con una media de 67,9 años, moda de 74 años. Se observa un pico claramente definido en el rango de edades de 71 a 80 años.

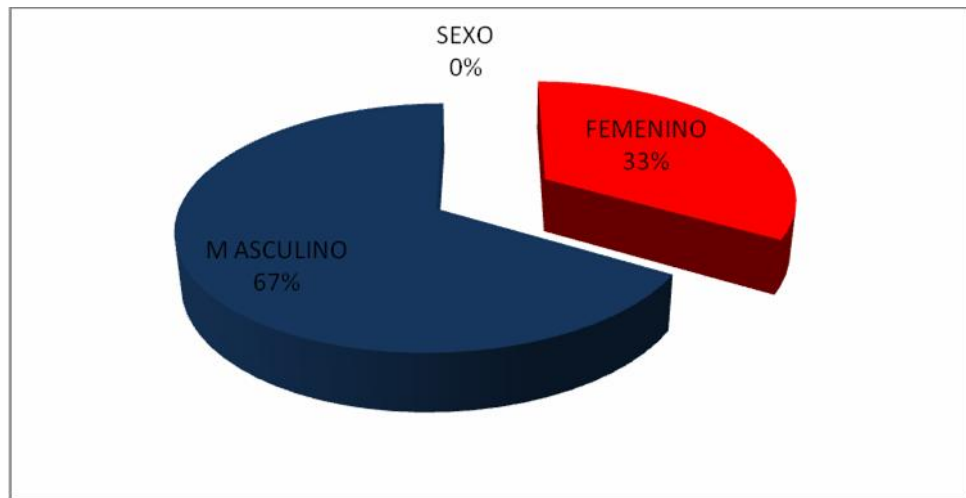
A nivel mundial⁹⁴ como a nivel nacional⁹⁵ se ha observado que este tipo de variabilidad histopatológica presenta una presentación mayor entre los 70-80 años; Los hallazgos encontrados en el presente estudio se correlacionan tanto con los resultados de estudios a nivel nacional como mundial⁹⁶.

⁹⁴ Guenter J. Krejs. Op. cit., p 602

⁹⁵ Correa P, Llanos. Op. cit., p 712

⁹⁶ Adrada, J. Calambás, F. Op. cit. p. 312

Grafica 4. Distribución del cáncer gástrico por sexo en el Departamento del Huila.



En el departamento del Huila el adenocarcinoma gástrico afecta a dos hombres por cada mujer de acuerdo los resultados de este estudio.

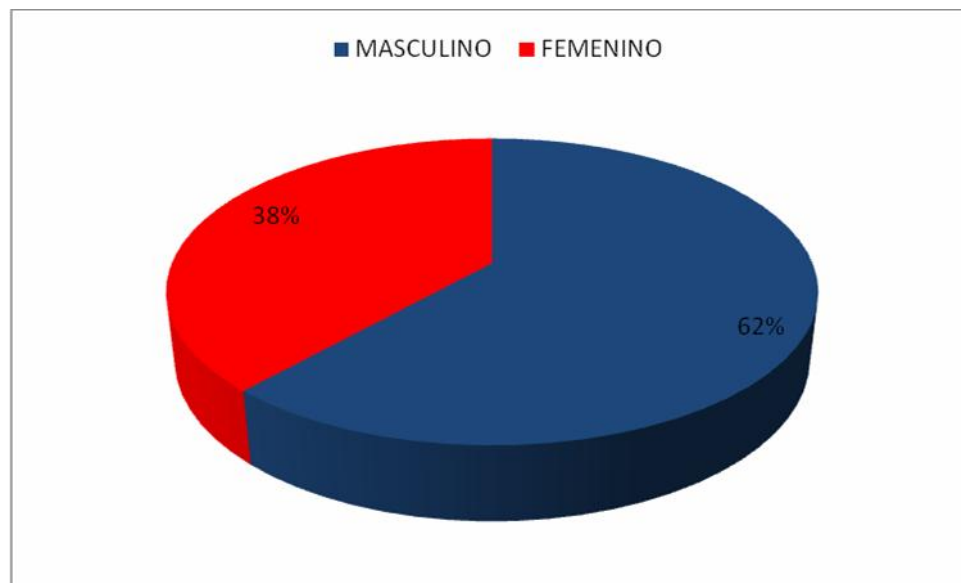
Este resultado se correlaciona con los resultados obtenidos a nivel mundial en el informe presentado sobre la incidencia de cáncer en los cinco continentes⁹⁷, en donde de acuerdo a estudios múltiples presentados⁹⁸⁹⁹ se observó que la incidencia y mortalidad del adenocarcinoma gástrico afecta dos veces más al sexo masculino en relación con el sexo femenino, resultados similares a este estudio.

⁹⁷ Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Cancer Incidence in Five Continents, vol VII. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1997: 822-823

⁹⁸ Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Kim NK, Heo DS, Lee JK, Ahn HS, Kang DH, Kim H, Lee MS. Incidence estimation of stomach cancer among Koreans. *J Korean Med Sci*1991; 6: 7-14

⁹⁹ Nomura A. Stomach Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1996: 707-724

Grafica 5. Distribución del adenocarcinoma gástrico tipo difuso por sexo.



El adenocarcinoma gástrico tipo difuso en el departamento del Huila presenta una distribución mayor en el sexo masculino con relación al sexo femenino en donde por cada mujer afectada hay 1,6 hombres afectados.

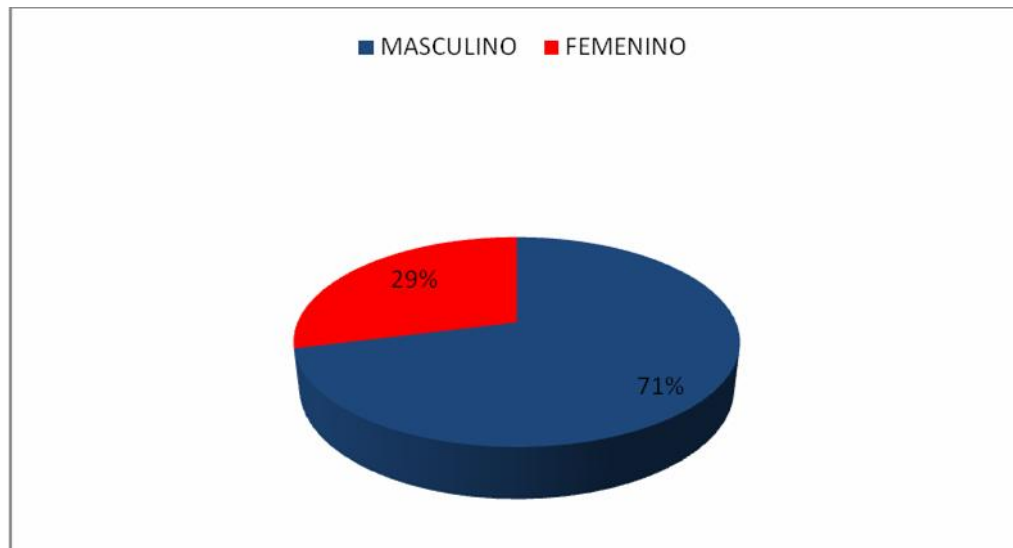
Esta distribución difiere de la encontrada en estudios realizados en Colombia^{100, 101, 102} donde se ha encontrado igual relación entre el sexo masculino y femenino, aportándonos un hallazgo que amplía nuestro conocimiento y la vez genera nuevas preguntas sobre la etiopatogenia del adenocarcinoma gástrico en nuestra región.

¹⁰⁰ Peláez A. Ramírez J. Op. cit., p. 600.

¹⁰¹ Correa P, Llanos. Op. cit., p 712

¹⁰² Adrada, J. Calambás, F. Op. cit p 310

Grafica 6. Distribución del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal por sexo.



En el departamento del Huila, el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal, presenta una distribución donde por cada mujer que es diagnosticada de este tipo de variabilidad histopatológica, son diagnosticados 2,4 del sexo masculino.

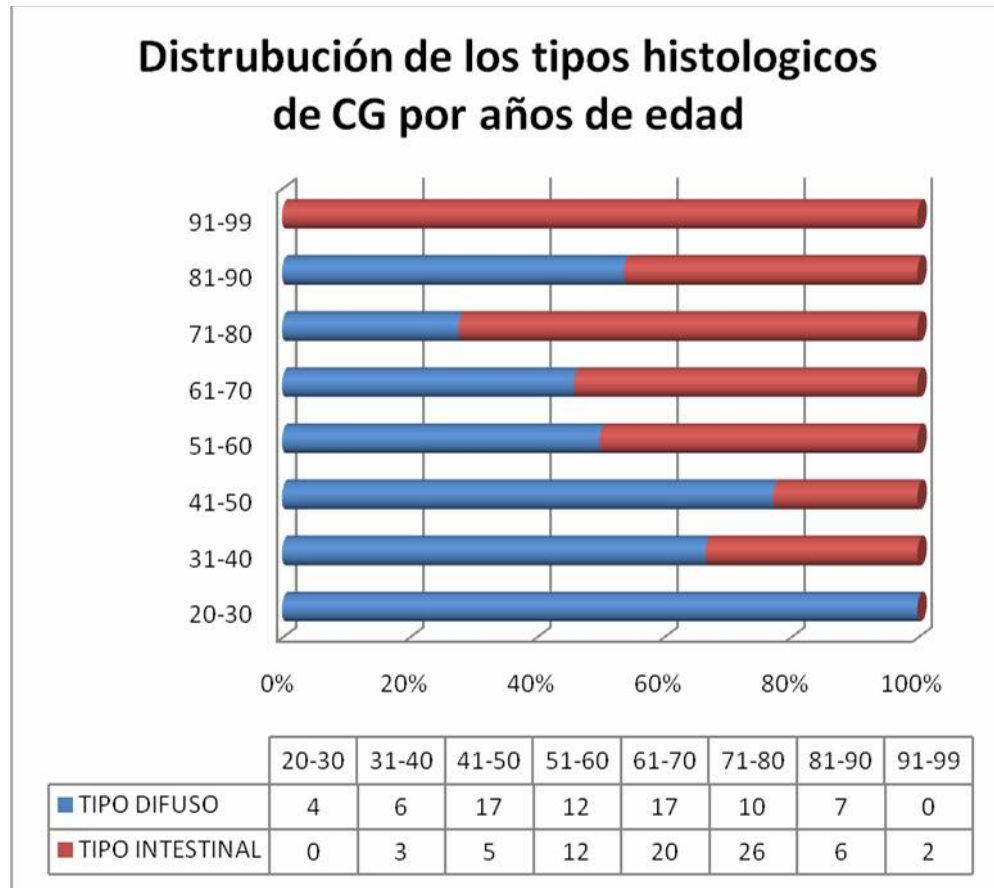
En los estudios realizados en Colombia¹⁰³ la relación encontrada en forma global es de por cada mujer se afectó a dos hombres.

Se observa que existe una mayor relación de diagnósticos histopatológicos del adenocarcinoma tipo intestinal en los hombres en el departamento del Huila en comparación a los encontrados a nivel nacional, el cual es un hallazgo, lo que nos abre la posibilidad de hacer estudios a futuro más profundos para determinar la validez del estudio.

En la Grafica 8 donde comparamos la relación de cada uno de los tipos histopatológicos del adenocarcinoma gástrico con el sexo, se observa como el sexo masculino es afectado en mayor proporción por las dos variabilidades histopatológicas en comparación al sexo femenino; adicionalmente la predisposición mayor del sexo femenino por el adenocarcinoma gástrico es mayor en el tipo difuso en nuestro departamento.

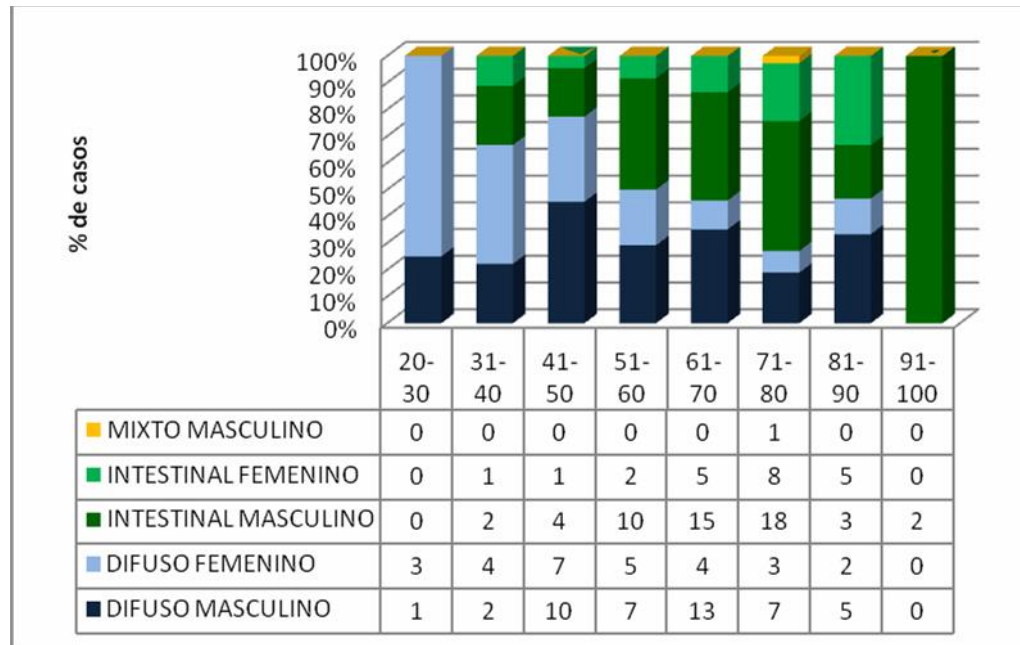
¹⁰³ Correa P, Llanos. Op. cit., p 711

Grafica 7. Distribución de los tipos histológicos de adenocarcinoma gastrico por años de edad.

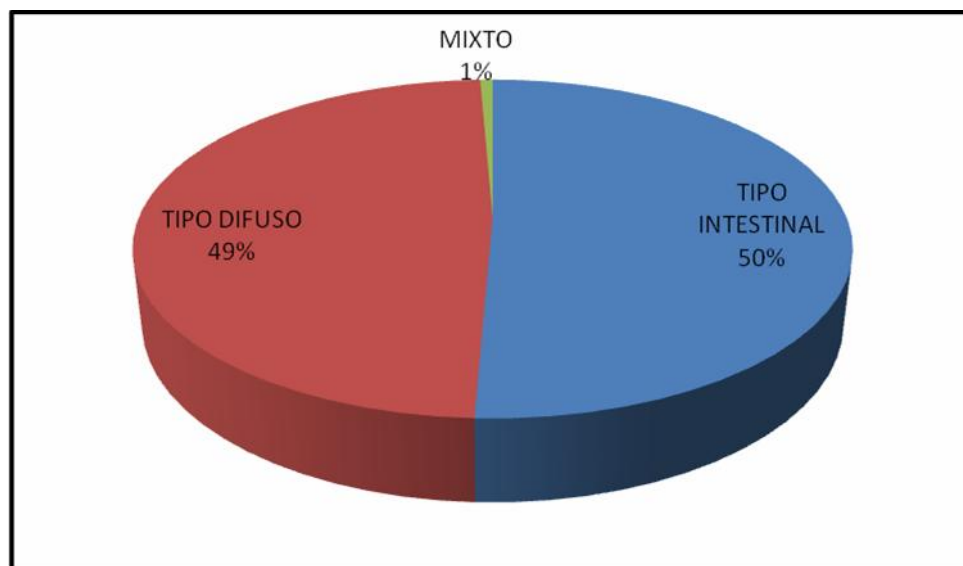


En la Grafica 9 se puede observar de manera conjunta como el adenocarcinoma de tipo difuso en el departamento del Huila (de color azul) tiene una mayor predisposición de presentarse en edades temprana y al pasar los diferentes rango su dominio va disminuyendo progresivamente hasta no encontrarse casos en el último rango de edad correspondientes a los 91-99 años, caso contrario sucede que el tipo intestinal que predomina principalmente en los últimos rangos de edad.

Grafica 8. Distribución de los tipos histológicos de carcinoma gástricos por rango de edad y sexo.



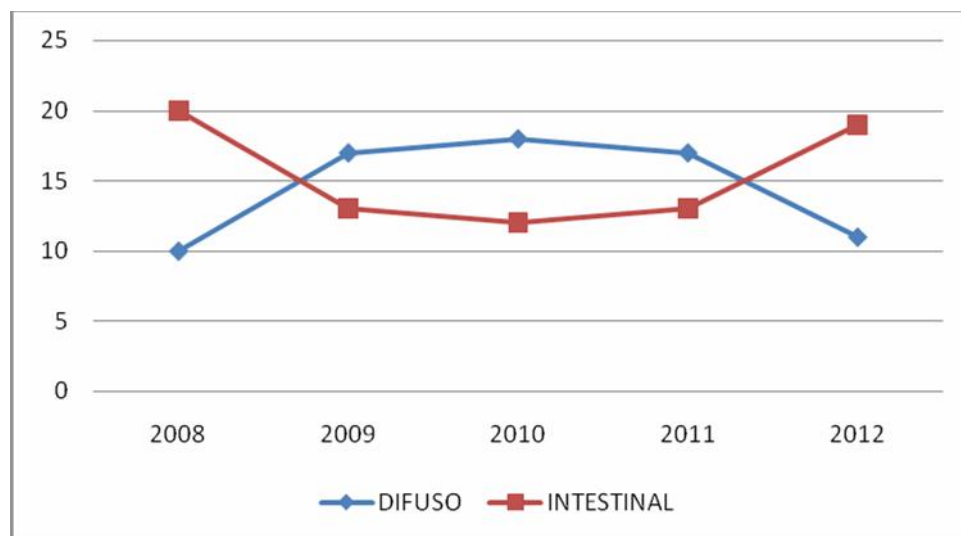
Grafica 9. Distribución del adenocarcinoma gástrico por tipo histológico.



El adenocarcinoma gástrico en el departamento del Huila presenta una distribución similar entre las variabilidades histopatológicas tipo difuso y tipo intestinal con un porcentaje del 49% y 50% respectivamente. Adicionalmente se encontró que el adenocarcinoma gástrico tipo difuso se presentó en el 1% de la población a estudio.

Tanto a nivel mundial¹⁰⁴ como a nivel nacional¹⁰⁵ en los estudios realizados por Pelayo Correa, Muños N y Adrada¹⁰⁶. La incidencia del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal es superior en relación al tipo difuso 2.5 veces mayor en zonas de alta incidencia. Los resultados encontrados en este estudio difieren de los resultados realizados por los autores anteriormente citados y que sirven de referencia nacional y mundial en el estudio del adenocarcinoma gástrico. En los resultados de nuestro estudio se observa que el departamento del Huila presenta una distribución a nivel porcentual similar en los las variabilidades tipo intestinal y tipo difuso del adenocarcinoma gástrico y una presentación muy baja del tipo mixto.

Grafica 10. Distribución del adenocarcinoma gástrico en periodo 2008-2012.



¹⁰⁴ Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Op. cit., p 821

¹⁰⁵ MUNOZ N, CORREA P, Op. cit., p 811

¹⁰⁶ Adrada, J. Calambás, F. Díaz J. Delgado, D. Sierra C. The socio-demographic and clinical characteristics in gastric cancer population in the department of Cauca, Colombia In Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. Año 2008. Vol 23-4 p. 309-314

La distribución de los tipos Histopatológicos de cáncer gástrico en el Departamento de Huila durante el periodo de estudio del 2008-2012 el adenocarcinoma tipo intestinal tiene una presentación dominante al inicio del periodo en relación con el tipo difuso lo mismo que al final de dicho periodo, pero con una disminución de su incidencia a mitad de este periodo.

Aspecto contrario se observa con el adenocarcinoma tipo difuso, que inicia y terminar este periodo con incidencia menor al tipo intestinal, pero a mitad del periodo su incidencia es mayor en comparación a la variabilidad intestinal.

11. DISCUSION

Los resultados obtenidos en el presente estudio inicialmente nos muestran unos aspectos en común con la literatura científica Mundial¹⁰⁷ y con las estadísticas mundiales de cáncer¹⁰⁸, en donde se encuentra que la relación del adenocarcinoma gástrico afecta en una relación dos veces mayor al sexo masculino que al sexo femenino; en estudios realizados en Colombia por Correa¹⁰⁹ y Adrada¹¹⁰ en Cali y el Departamento del Cauca respectivamente, se llegó a la misma conclusión sobre la incidencia en el sexo masculino, así como también estos estudios mostraron que el adenocarcinoma tipo intestinal tenía mayor preferencia por el sexo masculino en una relación similar 2 a 1, relación también observada en las estadísticas mundiales de cáncer¹¹¹. Otro aspecto similar encontrado en el presente estudio en relación con la literatura Mundial¹¹² y otros estudios realizados en Colombia¹¹³ fue el pico de incidencia del adenocarcinoma gástrico tipo intestinal en donde se observó que entre los 70 y 80 años tiene su principal presentación.

Dentro de los hallazgos importantes que nos ofrece este estudio es el aporte nuevo al conocimiento de la patología en el Departamento del Huila donde se observó la incidencia del adenocarcinoma gástrico tipo difuso en igual proporción que el tipo intestinal, a diferencia de estudios realizados en otras regiones del país como en los departamentos de Cauca por Adrada y colaboradores¹¹⁴, en Cali por Correa¹¹⁵ y Muñoz¹¹⁶ y Antioquia¹¹⁷ por Peláez. En relación con literatura Mundial,

¹⁰⁷ Crew KD, Neugut AI. Op. cit, p.452.

¹⁰⁸ Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Op. Cit, p. 822

¹⁰⁹ Correa P, Llanos. Op. cit., p 711

¹¹⁰ Adrada, J. Calambás, F. Op. cit, p. 313

¹¹¹ JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, Op. cit., p 83.

¹¹² Crew KD, Neugut AI. Op. cit, p.453.

¹¹³ PIÑEROS M, Ferlay J, Murillo R. Op.cit, p. 465.

¹¹⁴ Adrada, J. Calambás, F. Op. cit, p. 309-314

¹¹⁵ Correa P, Llanos. Op. cit., p 711

¹¹⁶ Muñoz n, Correa p, Cuello c & Duque Op, cit p, 809-18,

¹¹⁷ Peláez A. Ramírez J. Op. cit, p. 589-605

en la *WorldJournal of Gastroenterology*¹¹⁸ así como en la *CancerJournalClinic*¹¹⁹ hacen referencia a los estudios realizados en países y zonas de alta incidencia, donde se encontró que estas zonas tienen una mayor predisposición de incidencia del Adenocarcinoma gástrico tipo Intestinal, esto debido principalmente a factores medioambientales, socioeconómicos que predisponen la infección en edades tempranas por *Helicobacter Pylori*¹²⁰, o factores como la dieta¹²¹, la utilización de productos alimenticios ricos en nitrosamidas¹²² y sal¹²³, que predisponen la aparición de este tipo Histopatológico de adenocarcinoma gástrico.

El cáncer gástrico tipo difuso se ha relacionado con una determinación genética¹²⁴ alguna veces de carácter familiar e independiente de la edad¹²⁵; de acuerdo a esta literatura, el departamento del Huila es una zona de alta incidencia para adenocarcinoma gástrico y sería de esperar que hubiera una marcada incidencia del tipo intestinal con relación al tipo difuso, lo que no está sucediendo que nos lleva a presentar dos interrogantes de acuerdo a estos hallazgos, el primero es si hay factores de tipo genético y familiar en nuestra región que están aportando a la gran incidencia de adenocarcinoma tipo difuso, y la segunda es el interrogante sobre el papel relevante de la infección por *Helicobacter Pylori*, factores dietéticos en la carcinogénesis de este tipo de adenocarcinoma o que otro tipo de factores están entrando en juego para su elevada incidencia.

Otro hallazgo del presente estudio es como el adenocarcinoma tipo difuso presenta una mayor incidencia en el sexo masculino en nuestra región a diferencia de la literatura mundial¹²⁶ y de otros estudios realizados en Colombia¹²⁷¹²⁸ donde la

¹¹⁸ Crew KD, Neugut AI. Op. cit, p.455

¹¹⁹ JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, Op. cit. p 85

¹²⁰ JARVI O, Nevalainen T, EKFOR S T & KULATUNGA A. Op cit., p236.

¹²¹ SHOICHIRO Tsugane and SHIZUKA Sasazuki .Op. cit., p 82

¹²² BAE JM, LEE EJ, GUYATT G. Op. cit ., p. 67

¹²³ DE STEFANI E, CORREA P, BOFFETTA P, DENEOPellegrini H, RONCO LA, MENDILAHARSU M. Op.cit., p. 118.

¹²⁴ RODER David M. The epidemiology of gastric cancer. Op., cit. p10

¹²⁵ TERSMETTE AC, OFFERHAUS GJ, TERSMETTE KW, *et al.* Op., cit. ,p. 6486.

¹²⁶ RODER David M. The epidemiology of gastric cancer. Op. cit.,p.7

¹²⁷ Peláez A. Ramírez J. Op. cit., p. 600.

¹²⁸ Correa P, Llanos. Op. cit., p 712

incidencia de esta variabilidad histopatológica es similar en ambos sexos. A pesar que el adenocarcinoma tipo difuso es independiente de la edad de presentación se observó que en el Departamento de Huila de acuerdo a los reportes de Laboratorio de Patología presento un pico de incidencia en los rangos de edad más temprano con relación a los observados en otros estudios¹²⁹ y otro pico secundario en edades superiores a estos.

De este estudios podemos concluir que a nivel del adenocarcinoma tipo difuso se vienen observando cambios importantes en su presentación en relación a los estudios ya realizados primero, hay aumento de la incidencia de este tipo histopatológico en la región en comparación a estudios realizados en otras zonas de alta incidencia, segundo que está afectando en mayor proporción al sexo masculino y por último es que su presentación se está observando a más tempranas en este tipo de población. Con relación al tipo intestinal presenta unas características similares en cuanto a edad de presentación y su relación al sexo en comparación con otros estudios realizados.

Este estudio nos mueve a nuevos interrogantes sobre esta patología en nuestra región y el primero es como que factores están influenciando en la etiología del adenocarcinoma tipo difuso en nuestra región que lo ha hecho tener una incidencia elevada principalmente en el sexo masculino, por lo que valdría la pena la realización de un estudio enfocado hacia factores etiopatogénicos en pacientes diagnosticados con este tipo de adenocarcinoma, que nos lleven a profundizar y entender mejor la patología en nuestra región.

Adicionalmente anotar que por ser este estudio de revisión documental de reportes histopatológicos de biopsias gástricas, donde normalmente el paciente ya ha presentado una serie de síntomas por los cuales ha acudido al médico, en ese momento ya ha pasado un tiempo importante en el cual ha iniciado la enfermedad haciéndose el diagnóstico tardío que a nivel del paciente puede presentar un mal pronóstico, pero a nivel del estudio puede presentar sesgos importantes en detectar realmente a que edades exactas se están presentando o iniciando incipientemente la enfermedad en el Departamento del Huila; lo ideal sería establecer políticas de screening temprano tanto para la detección precoz como para la validez real de estudios de esta patología en nuestra región.

¹²⁹ Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. Op. cit ., p. 821

12. CONCLUSIONES

Dentro del presente estudio realizado con reportes de patología de la IPS, Laboratorio de Patología Cesar Panqueba Tarazona como centro principal de referencia de patología gastrointestinal en el Departamento del Huila, se llegó a las siguientes conclusiones:

El cáncer gástrico afecta a dos hombres por cada mujer diagnosticada con esta patología, esta relación en el adenocarcinoma tipo difuso afecta a 1.6 hombres por cada mujer y en el tipo intestinal a 2.4 hombres por cada mujer, observándose una mayor incidencia del tipo intestinal en el género masculino.

La edad de presentación de la variabilidad histopatológica tipo intestinal presenta su mayor pico entre los 70 y 80 años, mientras que en el tipo difuso el pico de presentación es de los 40 a 50 años.

La conclusión más importante del presente estudio es la incidencia en proporciones similares entre el adenocarcinoma tipo intestinal y tipo difuso.

13. RECOMENDACIONES

Este proyecto con la información aportada nos hace realizar interrogantes importantes en el estudio local de esta patología, surgiéndonos preguntas e inquietudes que sería de vital importancia asumirlas para profundizar en el comportamiento de cada una de la variabilidades histopatológica en su etiología y que aspectos están influyendo.

Entre los interrogantes que surgieron tenemos:

Que aspecto etiológico está influyendo en la presentación del adenocarcinoma tipo difuso en el Departamento del Huila?

Para responder a este interrogante se hace necesario recomendar la realización de estudios en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico tipo difuso enfocados en cada uno de los factores etiológicos y específicamente en el tipo familiar, sin dejar a un lado los aspectos sociales y nutricionales que pueden estar en juego.

A nivel de salud pública es muy importante la recomendación de aplicar tamizajes de screening temprano para la detección precoz, observando que se está presentando en edades tempranas, lo que haría posible realizar un tratamiento oportuno que en últimas se traduce en menor costo a nivel del tratamiento y una sobrevida mayor en pacientes diagnosticados.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ADRADA, J. Calambás, F. Díaz J. Delgado, D. Sierra C. The socio-demographic and clinical characteristics in gastric cancer population in the department of Cauca, Colombia In Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. Año 2008. Vol 23-4 p. 309-314
2. ANDO T, Goto Y, Ishiquro K, *et al.* The interaction of host genetic factors and *Helicobacter pylori* infection. *Inflammopharmacology* 2007; 15(1): 10-14
3. Ahn YO, Park BJ, Yoo KY, Kim NK, Heo DS, Lee JK, Ahn HS, Kang DH, Kim H, Lee MS. Incidence estimation of stomach cancer among Koreans. *J Korean Med Sci* 1991; 6: 7-14
4. BAE JM, LEE EJ, GUYATT G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. En *Gastric Cancer* Año 2008, vol 23(2). P. 67
5. BLASER MJ, PÉREZ-Pérez GI, KLEANTHOUS H,. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing Cag A is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. En *Cáncer Res* 1995;55:2111-5.
6. CADY B, Rossi RL, Silverman ML, *et al.* Gastric adenocarcinoma: a disease in transition. *Arch Surg* 1989; 124(3): 303-308.
7. CAMPOS F, Carrasquilla G, Koriyama C, *et al.* Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia. *World J Gastroenterol* 2006; 12(36): 5772-5779.
8. CHARLES S. Fuchs, M.D., and ROBERT J. Mayer M.D. Gastric Carcinoma, En *new England Journal of medicine* 1995, volume 33 p.31.
9. CHEN VW, Abuelyzeed RR, Zavala DE, *et al.* Risk- Factors of Gastric Precancerous Lesions in A High- Risk Colombian Population .1. *Salt. Nutrition and Cancer-An International Journal* 1990; 13(1-2): 59-65.

10. CREW KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *SeminOncol* 2004; 31(4): 450-464
11. CREW, Katherine, NEUGUT Alfred. Epidemiology of gastric cancer. En: *World Journal of Gastroenterology*, enero 21 del 2006 volumen 12 p. 354.
12. CORLEY DA, BUFFER PA. Oesophageal and gastric cardia adenocarcinomas: analysis of regional variation using the cancer incidence in five continents database. En *International Journal of Epidemiol.* Año 2001; vol. 30: p. 1415-25.
13. CORREA P. Human Gastric Carcinogenesis - A Multistep and Multifactorial Process 1st American-Cancer-Society Award Lecture on Cancer-Epidemiology and Prevention. *Cancer Research* 1992; 52(24): 6735-6740
14. CORREA P, Llanos G. Morbidity and mortality from cancer in Cali, Colombia. En *Journals Natl Cancer Inst.* Año 1966; vol. 36(4): p. 717.
15. CORREA P, Miller MJS. Carcinogenesis, apoptosis and cell proliferation. *Br Med Bull* 1998; 54(1): 151- 162.
16. CORREA P. Bacterial infections as a cause of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(7): p, 14.
17. CORREA P, Haenszel W, Cuello C, Zuñuola D, Fontha E, Zaruma G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population. En *Cáncer Res* año 1990; vol 50:p. 4737-40.
18. CHAUX C, Díaz J, Romo W. Cáncer gástrico estadificación laparoscópica. *Rev Col Cirugía* 1997; 12(4): 278-282.
19. DE STEFANI E, CORREA P, BOFFETTA P, DENEQ-Pellegrini H, RONCO LA, MENDILAHARSU M. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. En *Gastric Cancer* año 2004 p. 122

20. ESPEJO H, Navarrete J. Clasificación de los adenocarcinomas de estómago. *RevGastroenterol Perú* 2003; 23(3): 199-212
21. FOX JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(1): 60-69.
22. GÓMEZ Zuleta Martín, OTERO Regino William, RUIZ Lobo Xiomara. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos En revista de las Asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología. Año 2009. p. 134-144
23. INBERG M V, LAURÉN P, VUORI J & VIKARI S J. Prognosis in intestinal-type and diffuse gastric carcinoma with special reference to the effect of the stromal reaction.En*ActaChir. Scand.año 1973 vol139:p. 273-8.*
24. ISAACSON PG. Gastric lymphoma and *Helicobacter pylori*. *N Engl JMed* 1994;330:1310–1
25. Japanese Gastric Cancer Association, Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition -En and Japanese Gastric Cancer Associations año 1998,vol 1 p. 10.24
26. JARVI O, Nevalainen T, EKFORST & KULATUNGA A.The classification and histogenesis of gastric cancer. Proceedings of the Eleventh International Cancer Congress. 1974, Florence, Italy. Excerpta International Medica Congress Series. Volume 6.
27. JEMAL A, SIEGEL R, WARD E, MJ. Cancer statistics 2008. *CA En Cancer Journal Clinic*. Año 2008;vol 58:p. 71-96.
28. KAMANGAR I, DORES G, M, ANDERSON WF. Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence cross five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. En *Clinic Oncology*. 2006;24:2137-50.

29. KUBO A, CORLEY DA. Marked regional variation in adenocarcinoma of the esophagus and the gastric cardias in the United States. En *Cancer*. Año 2002;vol 95:p. 2096- 102.
30. LAUREN P. Histogenesis of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. En *Scand. J. Gastroenterol.* 26(Supp. 180): vol 150-4, p. 1991.
31. LAUREN P A& NEVALAINEN T J. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Cancer* 71:2926-33, 1993.
32. LLORENS P. Gastric Cancer in Chile. En *Gastrointestinal Endoscopy*. año 2000;vol 49(4):p 408-11.
33. MORENO R, Piñeros M, Hernández G. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2005
34. MORSON BC. Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. En *Britain Journal of Cancer* año 1955;vol. 9:p. 377-85
35. MUNOZ N, CONNELLY R. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *Int Journal of Cancer* año 1971;vol 8: p. 158-64.
36. MUNOZ N, CORREA P, CUELLO C & Duque E. Histologic types of gastric carcinoma in high- and low-risk areas. En *International Journal of Cancer* 3:809-18, 1968
37. OKAYAMA H, KUMAMOTO K, SAITOU K, et al. CD44v6, MMP-7 and nuclear Cdx2 are significant biomarkers for prediction of lymph node metastasis in primary gastric cancer. En *Revista Oncoogic Rep.* año 2009;vol 4:p. 745-55.
38. PONZETTO A, Soldati T, de Guili M. *Helicobacter pylori* screening and gastric cancer (letter) *Lancet* 1996;348:758

39. PARDO, Ramos Constanza, CENDALEZ, Duarte Ricardo. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia, 2002-2006. En Instituto Nacional de Cancerología. Año 2010.
40. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108.
41. PIÑEROS M, Ferlay J, Murillo R. Cancer incidence estimates at the national and district levels in Colombia. Salud Publica Mex 2006; 48(6): 455-465.
42. PIÑEROS M, MURILLO R. incidencia de cáncer en Colombia: importancia de las fuentes de información en la obtención de cifras estimativas. En revista colombiana de cancerología 2004; 8(1):p. 5-14
43. PIÑOL JF, PANIAGUAEM. Cáncer gástrico: factores de riesgo. En Revista cubana de Oncología año 1998; vol 14(3): p. 171-179.
44. POWELL J, McConkey CC. The rising trend in oesophageal adenocarcinoma and gastric cardia. Eur J Cancer Prev 1992; 1:265-9.
45. RODER David M. The epidemiology of gastric cancer. En International and Japanese Gastric Cancer Associations. Año 2002 Vol 5. P. 5-12.
46. RODRIGUEZ Garcia, Jesus. Descripción de la mortalidad por departamentos en Colombia año 2000. En Revista Cendex. Vol. 016, p. 2-14.
47. SHOICHIRO Tsugane and SHIZUKA Sasazuki Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence., En International and Japanese Gastric Cancer Associations Gastric Cancer (2007) 10: 75-83
48. SMITH MG, HOLD GL, TAHARA E, El-Omar EM. Cellular and molecular aspects of gastric cancer. En World J Gastroenterol. año 2006; vol 12(19):p. 2979-90

49. STALNIKOWICZ R, BENBASSAT J. Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. En Arch Intern Med año 1990;volu 150:p. 2022-6.
50. MILNE AN, CARNEIRO F, O'MORAIN C, OFFERHAUS GJA. Nature meets nurture:molecular genetics of gastric cancer. Revista Humane Genetic. Año 2009;vol. 126:p. 615-28.
51. TERSMETTE AC, OFFERHAUS GJ, TERSMETTE KW, et al. Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer: detection of high risk patient subsets for stomach cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. En Cancer Res año 1990;vol 50:p. 6486-9.
52. TAMURA G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. En World J Gastroenterol. Año 2006;vol 12(2):p. 192-8.
53. UEMURA N, OKAMOTO S, YAMAMOTO S, Helicobacter pylori Infection and the Development of Gastric cancer. En New England Journal of Medicine 2001; Vol.345:p. 784-789.
54. WOTHERSPOON AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. Lancet 1991;338:1175–6.
55. WOTHERSPOON AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:575–7
56. ZHENG T, Mayne ST, Holford TR, et al. The time trend and age-period-cohort effects in incidence of adenocarcinoma of the stomach in Connecticut from 1955–1989. Cancer 1993;72:330–40.

ANEXOS

Anexo A. Instrumento para la recolección de información.

No. de patología	Variabilidad Histopatológica			Sexo		Edad
	Tipo intestinal	Tipo difuso	Tipo mixto	Masculino	Femenino	

Anexo B. Presupuesto.

Articulo – Actividades - Gastos	Precio Unitario	Cantidad	Precio Total
Hojas – Papel de impresión	\$50	100	\$5,000
Lápices y Lapiceros	\$900	4	\$3.600
Transporte	\$1.300	10	\$13,000
Fotocopias	\$50	100	\$5.000
Impresiones	\$400	100	\$40.000
Internet y comunicaciones			\$150.000
Total			\$ 196.600

Anexo C. Cronograma de actividades.

Actividad/Mes.	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Anteproyecto.						x	x	x		
Revisión bibliográfica.						x	x			
Formulación marco teórico.						x	x			
Diseño metodológico.								x		
Técnicas procedimientos recolección datos.									x	
Instrumento recolección de información.									x	
Prueba piloto.									x	
Consideraciones éticas.									x	
Recolección información.									x	
Codificación y tabulación.									x	
Análisis de datos.									x	
Conclusión y discusión.									x	
Entrega de informe final.										x