

## Situación Actual Del Cáncer Gástrico en Chile

Dr. Christian Caglevic (1), Dra. Shirley Silva (2), Dr. Mauricio Mahave (3), Dr Christian Rolfo (4),  
Dr. Jorge Gallardo (5)

(1) Oncólogo Médico, Jefe de Unidad de Investigación de Drogas Oncológicas Fundación Arturo López Pérez, Santiago, Chile, (2) Residente Oncología Radioterapia, Universidad de Valparaíso, Chile, (3) Oncólogo Médico, Jefe de Servicio de Oncología Médica Fundación Arturo López Pérez, Santiago de Chile, (4) Oncólogo Médico, Jefe de Unidad de Desarrollo Temprano de Drogas – Estudios Fase I, Hospital Universitario de Antwerp, Amberes, Bélgica, (5) Oncólogo Médico, Fundación Chilena Desarrollo Oncología, Presidente de SLAGO, Chile.

Correspondencia a Dr Christian Caglevic  
Fundación Arturo López Pérez,  
Unidad Oncología Médica  
Rancagua 878, Providencia, Santiago, Chile

[oncodemia@yahoo.com](mailto:oncodemia@yahoo.com)  
[caglevicc@falp.org](mailto:caglevicc@falp.org)

**Resumen:** El cáncer gástrico es una neoplasia de alta incidencia y mortalidad en Chile donde cada año mueren más de 3000 personas por este tipo de cáncer. En este trabajo se muestran consideraciones clínicas - epidemiológicas de esta enfermedad, información sobre investigación traslacional de esta patología en Chile, el aporte de médicos chilenos al desarrollo del conocimiento sobre el manejo del cáncer gástrico y la situación general sobre el manejo del cáncer gástrico en Chile.

**Palabras Claves:** Cáncer gástrico, Chile. Epidemiología, Investigación, Tratamiento cáncer gástrico en Chile.

### Introducción:

A nivel mundial, la incidencia de cáncer gástrico ha experimentado una importante disminución en los últimos años (1) pasando de ser la neoplasia más común a mediados de la década de 1970 hasta ubicarse en el 5° lugar actualmente, sin embargo, se mantiene dentro de las principales causas de muerte por cáncer, representando en estos momentos la tercera causa de muerte por tumores malignos para ambos sexos (2).

En Chile el cáncer gástrico es la principal causa de muerte por neoplasias. Su incidencia y mortalidad estimada por IARC es de 15.6 y 13.8 por 100.000 habitantes respectivamente (2). Según cifras nacionales en el año 2012 hubo 3.354 muertes por cáncer gástrico, con una tasa de mortalidad de 19,27 por 100.000 habitantes para ambos sexos (25,3 y 13,3 por 100.000 habitantes para hombres y mujeres respectivamente)(3). Estas últimas cifras son muy similares a las tasas de

mortalidad existentes más altas a nivel mundial, provenientes de Asia Oriental donde se estima una mortalidad de 24 por cada 100.000 hombres y de 9,8 por cada 100.000 mujeres (2). Dada la importancia del cáncer de estómago en Chile resulta relevante destacar algunos fenómenos epidemiológicos que han ocurrido en los últimos años a nivel mundial y relacionarlos con lo acaecido en nuestro país, además de mostrar los avances destacados en investigación sobre esta patología y comentar aspectos generales del tratamiento en nuestro medio.

### **Epidemiología y consideraciones patológicas:**

La mayoría de los tumores malignos de estómago corresponde al tipo histológico adenocarcinoma (90% aproximadamente), con un porcentaje menor de linfomas MALT, leiomiomas y otros tumores más raros (1). Los adenocarcinomas se han dividido clásicamente en dos subtipos histológicos: el intestinal y el difuso (4), cada uno de los cuales tiene diferencias en su presentación según subsitio anatómico, edad al diagnóstico, género, raza, distribución demográfica y condición socioeconómica. El tipo intestinal, habitualmente es de ubicación distal (no cardial), predomina en países en desarrollo, en personas de raza negra, en grupos de bajo nivel socioeconómico y se ha relacionado además con la infección crónica por *Helicobacter pylori*. Este subtipo ha experimentado una disminución importante en los últimos años, lo cual explica la disminución de la incidencia global de cáncer gástrico (5). Por otra parte, el tipo difuso, de ubicación proximal (cardial), predomina en países desarrollados, en hombres, en personas de raza blanca, estratos socioeconómicos más altos y se ha relacionado con la enfermedad por reflujo gastroesofágico y con la obesidad, actualmente existe un aumento de la incidencia de este subtipo a nivel mundial (6).

En Chile se ha reportado un incremento de la localización cardial del cáncer gástrico pero con reportes de incidencia que oscilan entre un 12 a un 45% del total (7, 8). También se han reportado diferencias regionales, destacando el aumento del tipo difuso en hasta un 55% en la zona sur del país (9).

Los tumores cardiales tienen peor sobrevida y una mortalidad operatoria más alta (6), además de relacionarse a polimorfismos de ciertos genes en poblaciones de alta prevalencia, tales como variantes del gen XRCC1 (genotipos 26304 CC y 28152 AA/GA) encontrados en población china, los cuales se asocian a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer gástrico en esta localización específica(10). Dado el incremento del cáncer cardial en nuestra población, la investigación en nuestro país podría aportar datos relevantes en lo referido a la etiopatogénesis de la enfermedad, así como también sobre factores predictivos y pronósticos. Resulta interesante el estudio de cohorte prospectivo MAUCO (11) actualmente en curso, que incluye población de la comuna de Molina (localidad de la zona centro-sur de Chile que tiene una alta incidencia de cáncer gástrico), Este estudio indagará sobre factores de exposición relacionados a enfermedades crónicas y dará paso a la creación de un biobanco, sentando las bases de posibles estudios poblacionales y genéticos en pacientes con cáncer de estómago.

### **Factores ambientales y raciales relacionados con el cáncer gástrico en Chile:**

Las investigaciones sobre la etiopatogénesis del adenocarcinoma gástrico nos han permitido entender el desarrollo del cáncer gástrico como un proceso en etapas en el subtipo intestinal, que evoluciona por pasos desde una gastritis crónica superficial, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente la formación de un cáncer (12). Dicho proceso ha sido relacionado con múltiples factores entre los cuales destacan la infección por *Helicobacter pylori* (13,14) y con el alto consumo de sal (15). En Chile existe una alta prevalencia de *H. pylori* en adultos y niños (se han reportado prevalencias de 73% y 18.1% respectivamente) (16), y un alto consumo de sal que va por sobre los 9 gramos al día (17), que además de favorecer la infección por *H. pylori*, aumenta per se el riesgo de desarrollar cáncer gástrico (15). Otro antecedente importante a considerar es que un 80% de la población de Chile es sedentaria, un 25% sufre de obesidad (18) y que esta situación se ha relacionado indirectamente con la aparición de cáncer gástrico proximal (19).

El virus Epstein-Barr (EBV) ha recibido un especial interés en los últimos años. La presencia de este virus se encuentra en aproximadamente un 8.7% de todos los cánceres gástricos. Se ha logrado pesquisar la presencia de EBV monoclonal en células neoplásicas y se ha sugerido un mecanismo de alteración epigenética involucrado en la carcinogénesis (20). Dentro de las características relevantes del carcinoma gástrico asociado a EBV destaca una localización predominantemente cardial (21).

Como ya se ha mencionado, el cáncer de localización cardial ha aumentado su incidencia en los últimos años, lo que ha despertado el interés de los investigadores nacionales. Se ha podido identificar la presencia del EBV en el 16,8% en una cohorte chilena de pacientes con cáncer gástrico, lo cual representa una de las frecuencias más altas a nivel mundial, con una localización predominantemente cardial (26,9%) y sin diferencias significativas según subtipos histológicos (22). Curiosamente, pese a estar relacionado posiblemente con la etiopatogenia de la enfermedad, en publicaciones nacionales se ha observado una tendencia a mayor sobrevida en pacientes con VEB (+) cuando se comparan con pacientes VEB (-), siendo por lo demás concordante con reportes internacionales (7).

Existe un aumento de incidencia y mortalidad en algunas poblaciones indígenas a nivel mundial, como los inuit, maoríes y mapuches (23). El pueblo mapuche es la comunidad aborígen más numerosa de Chile, se estima que representa cerca de un 10 % de la población nacional y aproximadamente un 80% de toda la población indígena del país (24). A pesar de una notoria mayor incidencia de cáncer gástrico en la población mapuche según estudios internacionales, sólo se ha podido comprobar en estudios nacionales que la ascendencia de esta raza es un factor de riesgo dentro de la población femenina que presenta dicha característica (25). No obstante, no se puede desconocer que la segunda mayor tasa de mortalidad de nuestro país se encuentra en la región de la Araucanía, territorio ancestral del pueblo mapuche (3).

### **Investigación en cáncer gástrico y medicina traslacional:**

La ciencia nos ha permitido entender que la etiopatogenia del cáncer es un proceso complejo, dinámico y no completamente elucidado. Las actuales tecnologías, el progreso en secuenciación

genómica y las nuevas técnicas moleculares han permitido estudiar la compleja cantidad de genes y múltiples vías involucradas, distinguiendo entre alteraciones genéticas y epigenéticas involucradas en la tumorigénesis.

Sabemos que en la mayoría de los casos de cáncer gástrico no se encuentra un antecedente hereditario y que en la mayoría de los casos familiares, que representan no más de un 15% del total de pacientes con esta patología, no se ha logrado establecer una mutación de línea germinal (26). No obstante lo anterior, en algunos síndromes familiares se ha logrado identificar mutaciones tales como en el Síndrome de Cáncer Gástrico Hereditario y las alteraciones en el gen CDH1 (27). También en el cáncer gástrico intestinal y en pacientes con Cáncer de Colon Poliposo no Hereditario se han identificado alteraciones en los genes de reparación del ADN MSH2 y MLH1, sin embargo, estas alteraciones no son frecuentes, lo que indica que la etiopatogenia del cáncer gástrico es un proceso mucho más complejo que una mutación puntual (26). Los factores genéticos adquiridos parecen tener un rol fundamental en el desarrollo del cáncer gástrico, incluyendo alteraciones que generan inestabilidad cromosomal tales como aneuploidia, translocación, amplificación, delección o pérdida de heterocigosidad y fusión de genes. También resulta importante conocer los cambios heredables que determinan la expresión de genes sin alterar la secuencia primaria del ADN, lo cual se ha denominado epigenética (28).

Dentro de las alteraciones epigenéticas más importantes descritas se encuentra la pérdida de estabilidad microsatelital. Los microsatélites son secuencias de ADN habitualmente no codificantes, altamente repetitivas y numerosas. Cuando se produce el proceso de replicación, estas secuencias pueden deslizarse, lo que generará mutaciones que habitualmente son corregidas por el complejo de reparación de errores del ADN, formado por proteínas codificadas a partir de varios genes siendo especialmente importante el gen hMLH1. Si estos genes se inactivan por distintas causas, por ejemplo por hipermetilación en su área promotora, se acumulan mutaciones en las secuencias, creando el fenómeno de micro inestabilidad satelital. De esta manera la micro inestabilidad satelital refleja alteraciones en la maquinaria de reparación celular que puede producir alteraciones determinantes en el desarrollo de la neoplasia tales como la inactivación de genes supresores, por lo que su identificación podría utilizarse como potencial test de pesquisa de esta enfermedad (29).

Se han estudiado otros mecanismos epigenéticos relacionados con la metilación del ADN, particularmente el estudio del gen Reprimo ha abierto una interesante línea de investigación. El gen Reprimo localizado en el cromosoma 2q23.3, codifica para una proteína altamente glicosilada mediada por p53, pudiendo llevar a células anormales a detenerse en fase G2. Se cree que regula la actividad del complejo cdc2/ciclina B1 y previene la proliferación descontrolada de la célula (30), su inactivación es producida por metilación del ADN y se encuentra presente en múltiples tumores en etapas precoces de la enfermedad. En estudios de cáncer gástrico, este gen se ha encontrado en forma metilada en hasta el 95% de los tumores estudiados (31) y en series más recientes se han confirmado estos altos porcentajes de metilación, acompañando además a la metilación del gen hMLH1, encontrándose presente incluso en etapas más precoces de la enfermedad tanto en el plasma como tejidos (30). Es así como el gen Reprimo ha interesado a varios grupos nacionales para su estudio como marcador en screening del cáncer gástrico, y como factor pronóstico y predictivo. Tal es el caso del estudio DEMRAC (NCT01774266) que tiene como objetivo evaluar la detección de Reprimo en plasma, determinado su especificidad y sensibilidad en la detección del cáncer gástrico en una población de alta prevalencia, además de caracterizar factores clínicos, moleculares y patológicos de los casos de cáncer identificados y no identificados

por Reprimo, además de otros factores de relevancia clínica como la detección del H. pylori y atrofia gástrica(32). Se han sumado esfuerzos colaborativos entre distintos centros de investigación para evaluar la detección de Reprimo metilado en plasma como marcador de respuesta a quimioterapia preoperatoria en cáncer gástrico localmente avanzado (33).

### **Tratamiento del Cáncer gástrico en nuestro Chile:**

A pesar de que los avances en el conocimiento del cáncer gástrico en nuestro país prometen ser el pie inicial para una mejor calidad en el tratamiento de estos pacientes, aún quedan problemas que resolver. Si bien son conocidas las diferencias genéticas de etiopatogenia y de historia evolutiva del cáncer gástrico según subtipo histológico de origen, a la fecha no hay diferencias sustanciales en el manejo de estos distintos grupos de pacientes. No obstante lo anterior en Chile, desde hace más de una década, se han realizado importantes trabajos científicos que han contribuido al conocimiento mundial y que han servido para mejorar el manejo de los pacientes con cáncer gástrico. Importante es destacar el aporte de Csendes en el área quirúrgica de los pacientes con cáncer gástrico (34) y de Baeza como pionero en la radioquimioterapia adyuvante de la misma enfermedad (35)

En los últimos años se han hecho numerosos esfuerzos en aras de favorecer el acceso y la oportunidad de tratamiento de distintos problemas de salud, es así como en el año 2004 se promulgo la ley N° 19.966 que establece un régimen de garantías en salud GES-AUGE(36), y a partir del año 2006 se incluye el cáncer gástrico con el fin de garantizar su diagnóstico y tratamiento oportuno (37). Sin embargo, el vencimiento de los plazos establecidos para la atención y tratamiento es un problema frecuente, con diferentes porcentajes de cumplimiento en las distintas regiones, destacando en el análisis de todas las garantías contempladas en el programa AUGE, un retraso en el cumplimiento de los plazos de oportunidades en el año 2015 de hasta un 60,3% en la región metropolitana (región más poblada de Chile) (38). Esta situación sumada a las estimaciones de cáncer gástrico irresecable o metastásico al momento del diagnóstico, que oscila según distintos autores de entre un 37% a 58% (39), implica que estamos llegando tarde para ofrecer un tratamiento potencialmente curativo.

Se ha establecido el bajo nivel de escolaridad como una de las determinantes sociales relacionadas con el cáncer gástrico en nuestro país (25,40). Si lo relacionamos con bajos ingresos económicos aparece una conexión con la disgregación por ingresos de nuestro sistema de salud. A partir de los años 80s se implementó una reforma al sistema de salud chileno que dio paso a dos sistemas principales, uno público y otro privado. En el sector Público se creó un Fondo Nacional de Salud (FONASA), que recauda, administra y distribuye los recursos del Estado para financiar la red del Sistema Nacional de Servicios de Salud. En la contraparte privada se crearon las Instituciones de Salud Previsional (ISAPRES), entidades encargadas de brindar o actuar como agentes financiadores de prestaciones de salud (41). FONASA es utilizado por el 78.3% de la población chilena e incluye a los sectores de más bajos ingresos e indigentes, mientras que las ISAPRES atienden a un 14.2% de la población y su cotizantes se encuentran en niveles socioeconómicos más altos (42). Esta estructura tiende a generar desigualdades en lo referido al acceso y la calidad de servicios, por lo que existen ciertas diferencias en lo referido al tratamiento del cáncer gástrico en los distintos sistemas. A modo de ejemplo, la cirugía es el pilar fundamental y la principal modalidad de tratamiento en enfermedad resecable (43). Es sabido que los centros especializados con un gran

número de cirugías oncológicas al año tienen mayores posibilidades de obtener mejores resultados oncológicos (44,45). En cánceres de tipo localmente avanzado la quimioterapia perioperatoria con esquema MAGIC o similares(46) es elegido predominantemente en centros privados, el cual no siempre se encuentra disponible en centros públicos por su mayor costo. Es por esto que la cirugía seguida de Radioquimioterapia según esquema SWOG 9008/INT0116 (47) se prefiere en los principales centros públicos (48) y con un menor nivel de uso de quimioterapia postoperatoria (43). Sin embargo, recientes esfuerzos como el estudio PRECISO (NCT01633203) pretende evaluar aspectos clínicos de la introducción de quimioterapia peri operatoria en beneficiarios del sistema público (49). En centros privados que realizan radioquimioterapia postoperatoria se puede acceder a nuevas tecnologías como la Radioterapia de Intensidad Modulada, mediante la cual se puede conseguir una mejor distribución de dosis en volumen target y menor dosis de radiación en órganos de riesgo, reduciendo la toxicidad del tratamiento (50). En pacientes con enfermedad metastásica el manejo es bastante similar en los distintos sistemas, ofreciéndoles quimioterapia paliativa con esquemas basados en sales de platino combinado con fluoropirimidinas (51,52). Pese a las diferencias de potenciales recursos en el área pública cuando se compara con la posibilidad de recursos del área privada, el trabajo multidisciplinario, la experiencia en esta enfermedad y la concentración de pacientes en hospitales con médicos especialistas ha logrado buenos resultados en las expectativas de sobrevida y calidad de vida de los pacientes con cáncer gástrico en Chile.

### **Conclusiones:**

Los cambios epidemiológicos existentes a nivel mundial y en nuestro país han impulsado a los investigadores a buscar respuestas que permitan entender los nuevos fenómenos observables en el cáncer gástrico. Siendo Chile un país de alta endemia de esta enfermedad, el estudio de factores determinantes del cáncer gástrico en nuestra población permite reconocer hallazgos presentes en otras poblaciones, como la relación con factores infecciosos como el *Helicobacter pylori* y el EBV, el alto consumo de sal y factores raciales como la ascendencia mapuche.

En referencia a este último punto, dado el amplio mestizaje de nuestra población y gracias a las nuevas herramientas que provee la secuenciación genómica y técnicas moleculares, hacen del modelo genético y molecular del cáncer gástrico en la población chilena, un tópico atractivo a investigar. Es así como la medicina traslacional cobra un importante valor, permitiendo la identificación de mecanismos epigenéticos como la metilación del gen hMLH1 y Reprimo, abriendo una importante línea de investigación al generar conocimiento que podría identificar la presencia de cáncer gástrico en etapas tempranas y predecir la respuesta a las terapias existentes. Dada la falta de screening sistemático en nuestro país y el elevado diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad, hacen aún más relevantes las investigaciones de ciencias básicas y clínicas que se han realizado en los últimos años en Chile. A pesar de los esfuerzos realizados por el estado en pos de mejorar el diagnóstico y tratamiento oportuno, aún existen brechas evidentes que subsanar, que no solamente requieren de recursos económicos, sino que también de esfuerzos multidisciplinarios entre los distintos actores dedicados a la investigación y tratamiento de esta enfermedad, que permitirán alcanzar el fin último de mejorar la salud de nuestra población, entregar una mejor calidad de vida y dar respuesta a las necesidades de salud de nuestros pacientes.

## Bibliografía:

1. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(5):700–13.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase. No. 11 [Internet]. Vol. 11, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2013. p. <http://globocan.iarc.fr>
3. DEIS. Serie de mortalidad observada y ajustada por tumores malignos, según región. Chile 2000-2012 [Internet]. 2012. Available from: <http://www.deis.cl/series-y-graficos-de-mortalidad/>
4. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma [Internet]. Vol. 64, *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965 [cited 2016 May 11]. p. 31–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14320675>
5. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975–1989. *Br J Cancer.* 2001;84(3):400–5.
6. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2006 Jan 21 [cited 2016 May 11];12(3):354–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16489633>
7. Corvalán R A, Akiba S, Valenzuela B MT, Cumsille G MA, Koriyama C, Argandoña C J, et al. Características clínico-moleculares del cáncer gástrico cardial asociado al virus Epstein Barr. *Rev. méd. Chile v.133 n.7 Santiago jul.* 2005
8. Calderón ME, Cscendes A, Ospina C, Lara A, Hodgson F. Evolución del cáncer gástrico en 30 años 1975-2005. *Rev Chil cirugía* [Internet]. Sociedad de Cirujanos de Chile; 2007 Oct [cited 2016 May 11];59(5):366–9.
9. Tapia O. et al. Cáncer gástrico en una región de Chile : Comparación de variables clínicas y morfológicas en dos períodos ( 1986-1995 y 1996-2005 ). *Rev Chil Cir v.62 n.2 Santiago abr.* 2010
10. Shen H, Xu Y, Qian Y, Yu R, Qin Y, Zhou L, et al. Polymorphisms of the DNA repair gene XRCC1 and risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer* [Internet]. 2000;88(4):601–6.
11. Ferreccio C, Roa JC, Bambs C, Vives A, Corvalán AH, Cortés S, et al. Study protocol for the Maule Cohort (MAUCO) of chronic diseases, Chile 2014–2024. *BMC Public Health* [Internet]. BioMed Central; 2015 Dec 4 [cited 2016 Aug 3];16(1):122.
12. Correa P, Piazuelo MB. Evolutionary History of the *Helicobacter pylori* Genome :

Implications for Gastric Carcinogenesis. *Gut Liver*. 2012 Jan;6(1):21-8.

13. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 1991 Oct 17 [cited 2016 May 11];325(16):1127–31.
14. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 Sep 13 [cited 2016 May 11];345(11):784–9.
15. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention 1. *Cancer Res*. 1992;52:6735–40.
16. Jaime F, Villagrán A, Serrano C, Cerda J, Harris PR. [Frequency of *Helicobacter pylori* infection in 144 school age Chilean children]. *Rev médica Chile* [Internet]. Sociedad Médica de Santiago; 2013 Oct [cited 2016 May 11];141(10):1249–54.
17. Legetica B CN. Salt Intake in the Americas: Pan American Health Organization Actions. *J Heal Commun*. 2011;16(Suppl 2):37–48.
18. MINSAL (Ministerio de Salud de Chile) Indicadores de Obesidad en Población Chilena 2010. Available from:  
<http://www.minsal.gob.cl/portal/url/item/9ad9cbfb71ca4705e04001011e010283.pdf>
19. Soto T., Lagos E. Obesidad y Cáncer: Un Enfoque Epidemiológico. (Revisión Bibliográfica). *Revista Médica de Costa Rica Y Centroamérica LXVI* (587) 27-32; 2009
20. Uozaki H, Fukayama M. Epstein-Barr Virus and Gastric Carcinoma – Viral Carcinogenesis through Epigenetic Mechanisms. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2008 [cited 2016 May 11];1:198–216.
21. Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. *Pathol Res Pract* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2011;207(9):529–37.
22. Corvalan A, Koriyama C, Akiba S, Eizuru Y, Backhouse C, Palma M, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: A study in one area of Chile. *Int J Cancer*. 2001;94(4):527–30.
23. Arnold M, Moore SP, Hassler S, Ellison-loschmann L, Forman D, Bray F. The burden of stomach cancer in indigenous populations : a systematic review and global assessment. *Gut*. 2014 Jan;63(1):64-71
24. Instituto Nacional de Estadísticas. Síntesis de resultados NESI [Internet]. 17 de Octubre. 2014. p. 12. Available from:  
[http://www.ine.cl/filenews/files/2015/septiembre/sintesis\\_NESI\\_2014.pdf](http://www.ine.cl/filenews/files/2015/septiembre/sintesis_NESI_2014.pdf)
25. Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a



high-risk population of Chile. *World J Gastroenterol*. 2009 Apr 21;15(15):1854-62

26. Peddanna N, Holt S, Verma RS. Genetics of gastric cancer. *Anticancer Res* [Internet]. Nature Publishing Group; 1995;15(5 B):2055–64.
27. Graziano F. The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Ann Oncol* [Internet]. 2003 Dec 1 [cited 2016 May 12];14(12):1705–13.
28. Tsai H-C, Baylin SB. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Nat Publ Gr*. 2011;2124(21):502–17.
29. Roa JC, Araya JC, Villaseca H MA, Roa I, Correa P. Inestabilidad microsatelital y pérdida de la heterocigocidad en lesiones neoplásicas y preneoplásicas gástricas. *Rev Méd Chile*. 2003;131:1227–36.
30. Liu L, Yang X. Implication of Reprimo and hMLH1 gene methylation in early diagnosis of gastric carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015 [cited 2016 May 11];8(11):14977–82.
31. Bernal C, Aguayo F, Villarroel C, Vargas M, Ignacio DI, Ossandon FJ, et al. Reprimo as a Potential Biomarker for Early Detection in Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (19): 6264-9
32. Corvalan A. Detection of Methylated Reprimo in Plasma for Asymptomatic Gastric Cancer (DEMRAC NCT01774266) [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01774266>
33. Müller B, Alejandra A, Arancibia J, Alfaro F, Sola J, Maturana M, et al. Could methylated reprimo cell-free DNA serve as a novel tumor marker to assess response in locally advanced gastric cancer treated with preoperative chemotherapy? *J Clin Oncol*. 2015.
34. Csendes A. et al. A prospective randomized study comparing D2 total gastrectomy versus D2 total gastrectomy plus splenectomy in 187 patients with gastric carcinoma. *Surgery*. 2002 Apr;131(4):401-7
35. Baeza MR et al, Adjuvant radiochemotherapy in the treatment of completely resected, locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50(3):645-50
36. Ley N° 19.966, Régimen de Garantías Explicitas en Salud [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: <http://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=229834>
37. Decreto Supremo N° 44, de 2007 [Internet]. [cited 2016 Apr 4]. Available from: [http://www.supersalud.gob.cl/normativa/571/articles-3174\\_recurso\\_1.pdf](http://www.supersalud.gob.cl/normativa/571/articles-3174_recurso_1.pdf)
38. Cerecera F, Cifuentes P, Gartenlaub A, Postius P. Cuenta Pública Participativa FONASA 2015 [Internet]. [cited 2016 May 4]. Available from: [http://www.fonasa.cl/portal\\_fonasa/site/artic/20160314/asocfile/20160314171054/cuenta\\_publica\\_2016\\_version\\_final\\_1.pdf](http://www.fonasa.cl/portal_fonasa/site/artic/20160314/asocfile/20160314171054/cuenta_publica_2016_version_final_1.pdf)
39. Muller B. et al. Registro de evaluación de tratamiento de cáncer gástrico en Chile: Características basales de 523 pacientes. *Rev Chil cirugía*. 2011;63(2):147–53.

40. Jimenez De La Jara J, Mcnerney E, Sullivan R, Owen GI. A snapshot of cancer in Chile: analytical frameworks for developing a cancer policy. *Biol Res*; 48: 10, 2015
41. Titelman D. Reformas al sistema de salud en Chile: Desafíos pendientes [Internet]. 2000 [cited 2016 May 4]. Available from: [http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/5081/S00090810\\_es.pdf?sequence=1](http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/5081/S00090810_es.pdf?sequence=1)
42. Ministerio de Desarrollo Social. Informe de desarrollo social 2015 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/pdf/upload/IDS2.pdf>
43. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ Cáncer Gástrico [Internet]. 2014 [cited 2016 Apr 4]. Available from: [http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC G%C3%A1strico \(PL\).pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20G%C3%A1strico%20(PL).pdf)
44. Hillner BE, Smith TJ DC. Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol*. 2000;18(11):2327–40.
45. Sano T, Sasako M, Yamamoto S, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, et al. Gastric cancer surgery: morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy--Japan Clinical Oncology Group study 9501. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jul 15 [cited 2016 May 11];22(14):2767–73.
46. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jul 6 [cited 2016 Apr 4];355(1):11–20.
47. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: A phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol*. 2012;30(19):2327–33.
48. Müller B, Balbontín P, Cárcamo M, Trujillo C, Becerra S, Solá A, et al. Quimiorradioterapia adyuvante. *Rev. méd. Chile* v.137 n.5 Santiago mayo 2009
49. Müller B, García C, Benavides C, Sola J, Ascui R, Arancibia J, et al. Primer análisis Interino del estudio descriptivo de una serie clínica prospectiva de paciente con cáncer gástrico localmente avanzado con quimioterapia perioperatoria y cirugía: PRECISO (GOCCHI NCT01633203). In 2013 [cited 2016 Apr 4]. Available from: [http://www.gocchi.org/old/images/estudios/Preciso/BMuller\\_Primer\\_Analisis\\_Interino\\_PRECISO\\_2009.pdf](http://www.gocchi.org/old/images/estudios/Preciso/BMuller_Primer_Analisis_Interino_PRECISO_2009.pdf)
50. Zhu W, Xua D, Pu J, Zong C, Li T, Tao G, et al. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* [Internet]. Elsevier Ireland Ltd; 2012;104(3):361–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.08.024>
51. Methotrexate SH, Etoposide DV, Vanhoefer BU, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, et al. Final Results of a Randomized Phase III Trial of in Advanced Gastric Cancer : A Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* [Internet]. 2000;18(14):2648–57.

52. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, et al. Randomized Phase III Trial of Fluorouracil alone versus Fluorouracil plus cisplatin versus uracil and Tegafur plus Mitomycin in Patients with unresectable, advanced Gastric Cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol.* 21:54–9.