

TRABAJO ORIGINAL

Análisis epidemiológico del cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el período enero-diciembre del año 2016

Epidemiologic analysis of gastric cancer in Carlos Andrade Marín Specialties Hospital in the period between Jan-Dec, 2016

Cintya Alejandra Andrade Díaz¹, Erika Estefanía Rodríguez Prieto¹, Lorena Elizabeth Novillo Andrade²¹ Médica cirujana en ejercicio privado² Médica Tratante del Área Clínica de Gastroenterología del HECAM

OPEN ACCESS

Cómo citar este artículo:

Andrade-Díaz CA, Rodríguez-Prieto EE, Novillo-Andrade LE. Análisis epidemiológico del cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el periodo enero-diciembre del año 2016. Rev Med Cambios HCAM 2018; 17(1):10-14.

Correspondencia:

Dra. Cintya Alejandra Andrade Díaz
Calle España N°551 y Avenida Abdón Calderón
Sangolquí-Ecuador. 171103

Correo: cintya_1416@hotmail.com
Teléfono: (593) 987078469

Recibido: 2018-04-16

Aprobado: 2018-07-31

Publicado: 2018-11-08

Copyright: ©HCAM



Atribución/Reconocimiento 4.0 Internacional

RESUMEN

Introducción. A nivel mundial, el cáncer gástrico ocupa el quinto lugar en incidencia y el segundo en mortalidad. En el 2016, el INEC reportó que el cáncer gástrico fue la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres en Ecuador. **Objetivo.** Identificar las características sociodemográficas e histopatológicas, los factores de riesgo asociados y el tratamiento utilizado. **Material y métodos.** Estudio descriptivo transversal con base en 236 historias clínicas de pacientes con cáncer gástrico atendidos en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el período enero-diciembre del año 2016. **Resultados.** La prevalencia de cáncer gástrico fue 61% en hombres y 39% en mujeres. Promedio de edad 68 años para ambos sexos. Factores asociados: *Helicobacter pylori* 46%, alcohol 36%, tabaco 35%, antecedentes familiares de cáncer gástrico 12%. Los tipos de cáncer gástrico más frecuentes: adenocarcinoma 89%, GIST 5,9%, tumores neuroendocrinos 2,7%, linfoma MALT 2,1% y schwannoma 0,4%. Según la clasificación de Lauren, 60% eran adenocarcinomas difusos vs 40% adenocarcinomas intestinales. El 84% se detectó en etapa avanzada, en su mayoría estadio TNM IV. Tratamiento empleado: cirugía más quimioterapia, con radioterapia adyuvante. **Conclusiones.** En 30 años, la frecuencia de cáncer gástrico en etapa avanzada en este hospital no ha cambiado. La prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes con cáncer gástrico fue menor a la reportada en países en vías de desarrollo (Colombia, Perú, etc.). Hubo el doble de prevalencia de tumores neuroendocrinos y GIST gástricos cuando se compara con la literatura internacional.

Palabras clave: Neoplasias gástricas; Estómago; Adenocarcinoma; *Helicobacter pylori*; Epidemiología.

ABSTRACT

Introduction. Worldwide, gastric cancer ranks fifth in incidence and second in mortality. In 2016, according to the Ecuadorian Institute of Statistics and Census, gastric cancer was the most frequent cause of cancer death in men and second among women in Ecuador. **Objective.** To identify sociodemographic and histopathological characteristics associated risk factors and current therapies. **Material and methods.** Cross-sectional descriptive study based on 236 patients with gastric cancer treated between January and December 2016. **Results.** Prevalence of gastric cancer was 61% in men and 39% in women. Mean age: 68 years. Associated factors: *Helicobacter pylori* 46%, alcohol 36%, tobacco 35%, family history of gastric cancer 12%. The most frequent types of gastric cancer found were: adenocarcinoma 89%, GIST 5.9%, neuroendocrine tumors 2.7%, MALT lymphoma 2.1% and Schwannoma 0.4%. Lauren's classification states 60% were diffuse adenocarcinomas vs 40% intestinal adenocarcinomas. 84% patients were in advanced stage, mostly TNM IV. Main treatment: surgery plus adjuvant chemotherapy and radiotherapy. **Conclusions.** Frequency of advanced gastric cancer in this hospital hasn't changed for the past 30 years. Prevalence of *H. pylori* in patients with gastric cancer was lower than reported in other developing countries (i.e., Colombia, Peru, etc.). Prevalence of gastric neuroendocrine tumors and GIST is double when compared with international literature.

Keywords: Stomach neoplasms; Stomach; Adenocarcinoma; *Helicobacter pylori*; Epidemiology.

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer gástrico es considerado el segundo cáncer más frecuente en mortalidad y el quinto más frecuente en incidencia.¹ En el año 2016, en el Ecuador, el cáncer gástrico se registró como la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda causa de muerte en mujeres.² Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 2:1, y se presenta principalmente entre los 40-70 años.³ Más del 70% de los casos de cáncer gástrico se presentan en países en vías de desarrollo y apenas 30% en países desarrollados.¹ El adenocarcinoma representa más del 90% de cánceres gástricos. El subtipo más frecuente según la clasificación de Lauren es el adenocarcinoma intestinal, principalmente en las áreas de gran incidencia de cáncer gástrico, en comparación al tipo difuso.¹

Entre los principales factores de riesgo asociados a cáncer gástrico, se encuentran: infección por *Helicobacter pylori*, mutaciones en el gen CDH1, antecedentes familiares de cáncer gástrico, ingesta elevada de sal, consumo de alcohol y tabaco, entre otros.⁴ La infección por *Helicobacter pylori* es considerado el principal factor de riesgo de cáncer gástrico, cuya prevalencia en países en vías de desarrollo es aproximadamente 70-90%.⁵

La clasificación más aceptada para la estadificación del cáncer gástrico es la del TNM⁶. Se distinguen dos etapas, la temprana cuando el cáncer ha invadido únicamente la capa mucosa o submucosa del estómago (clasificación japonesa); y la etapa avanzada en donde el cáncer ya ha invadido la capa muscular o capas más profundas, en donde la clasificación más usada es la de Borrmann.^{7,8}

El manejo quirúrgico constituye la principal modalidad de tratamiento para el cáncer gástrico, principalmente cuando se encuentra en etapa avanzada. Para los cánceres tempranos, se pueden emplear técnicas endoscópicas. El uso combinado de quimioterapia y radioterapia en adyuvancia al manejo quirúrgico ha demostrado resultados favorables, mejorando la sobrevida de los pacientes.⁹

Debido al limitado número de estudios realizados en nuestro país sobre cáncer gástrico y a la gran mortalidad e incidencia

que produce en nuestra población y a nivel mundial, se plantea la realización de este estudio con el objetivo de identificar la situación del cáncer gástrico en el año 2016, en uno de los hospitales con mayor acogida de pacientes que existen en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, retrospectivo en el Hospital Carlos Andrade Marín, en pacientes con cáncer gástrico atendidos por los servicios de gastroenterología, oncología y cirugía general tanto en consulta externa como en hospitalización, en el periodo enero-diciembre 2016. La población total de pacientes con cáncer gástrico durante este periodo fue de 617 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a 18 años, diagnóstico de cáncer gástrico e infección por *Helicobacter pylori* documentados por estudios histopatológicos, pacientes que cuenten con nota postoperatoria en el caso que hubiesen requerido algún procedimiento quirúrgico. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con cáncer gástrico con otros tipos de neoplasias no relacionadas al aparato digestivo, por las que pudieron haber requerido tratamiento oncológico. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo una muestra de 236 pacientes. El tamaño de la muestra calculado tomó en cuenta el intervalo de confianza al 95% y el 5% de error muestral. El análisis estadístico se lo realizó con el programa SPSS versión 23.0.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue 63 años (DE=14 años) con una mayor proporción de pacientes en el grupo de edad comprendido entre 50-69 años (figura 1).

En cuanto a sexo, hubo una prevalencia de 61 % en hombres y 39 % de mujeres (relación 1,5:1).

Tabla 1. Procedencia de pacientes con cáncer gástrico. Cobertura del HECAM por provincias.

Cobertura	Porcentaje
Pichincha	52,33 %
Loja	6,77 %
Imbabura	6,35 %
Cotopaxi	5,08 %
Chimborazo	4,66 %
Bolívar	4,02 %
Carchi	3,17 %
Esmeraldas	3,17 %
Manabí	3,17 %
Tungurahua	2,75 %
Santo Domingo de los Tsáchilas	2,33 %
Otras provincias	6,20 %

La mayor parte de pacientes con cáncer gástrico provinieron de la provincia de Pichincha, Loja e Imbabura. Aproximadamente 87% de pacientes son de la serranía ecuatoriana. (tabla 1)

En cuanto al nivel de instrucción, el 76% de pacientes con cáncer gástrico se presentó en personas con niveles de estudio primario, secundario y analfabetos; mientras que apenas el 24% contaban con estudios universitarios.

De los factores asociados a cáncer gástrico evaluados (infección por *Helicobacter pylori*, tabaco, alcohol y antecedentes familiares de cáncer gástrico), se encontró que la mayoría de pacientes no presentaron dichos factores. Aún cuando la infección por *Helicobacter pylori* fue el factor más frecuentemente hallado en la población

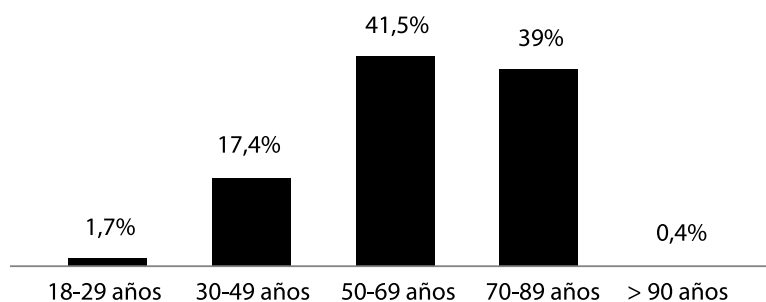


Figura 1: Prevalencia de pacientes con cáncer gástrico según grupos de edad

de estudio, presenta una prevalencia menor a la reportada en otros países con economía en desarrollo como Perú y Colombia (tabla 2).

El cáncer gástrico más frecuente fue el adenocarcinoma (89%), seguido por los tumores del estroma gastrointestinal (5,9%), tumores neuroendocrinos (2,7%), linfoma gástrico (2,1%) y Schwannoma (0,4%). (figura 2)

Tabla 2. Frecuencia de factores asociados a cáncer gástrico.

	Frecuencia	Porcentaje
Infección por <i>H pylori</i>		
No	127	53,8%
Sí	109	46,2%
Total	236	100%
Antecedente familiar de cáncer gástrico		
No	208	88%
Sí	28	12%
Total	236	100%
Tabaco		
No	154	65,3%
Sí	82	34,7%
Total	236	100%
Alcohol		
No	152	64,4%
Sí	84	35,6%
Total	236	100%

Dentro de los adenocarcinomas, el subtipo más frecuente según la clasificación de Lauren fue el adenocarcinoma difuso con un 60% vs 40% adenocarcinoma intestinal. Según la diferenciación histológica, los adenocarcinomas pobremente diferenciados fueron los más frecuentes con un 45% (tabla 3).

Según la etapa, 84% se atendió en etapa avanzada vs 16% en etapa temprana. De los pacientes que se encontraban en etapa avanzada, el Borrmann más frecuente fue el tipo III o ulcerado infiltrativo; de los pacientes en etapa temprana, los subtipos más frecuentes según la clasificación Japonesa fueron el subtipo I o polipoide y el III o ulcerado (tabla 4).

Las localizaciones más frecuentes de cáncer gástrico fueron antro (39%) y

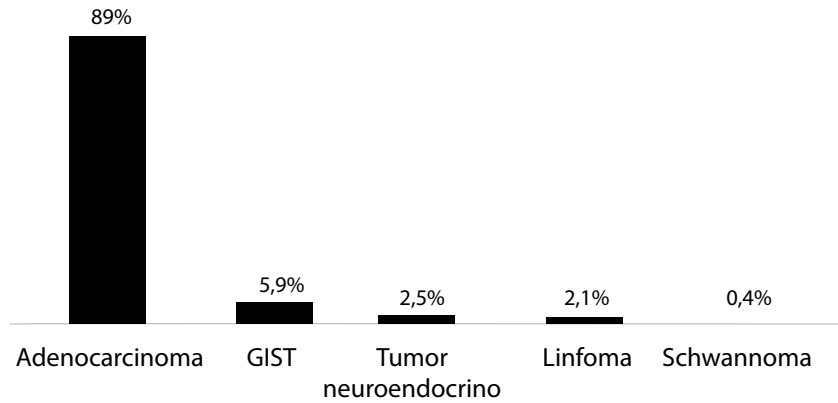


Figura 2. Tipos de cáncer gástrico

Tabla 3: Prevalencia de pacientes con cáncer gástrico. Diferenciación histológica

Diferenciación histológica	Frecuencia	Porcentaje
Diferenciado	32	15 %
Moderadamente diferenciado	52	25 %
Pobremente diferenciado	94	45 %
Indiferenciado	32	15 %
Total	210	100 %

cuerpo (22,7%). El cáncer se presentó con mayor frecuencia en el tercio distal del estómago. (figura 3).

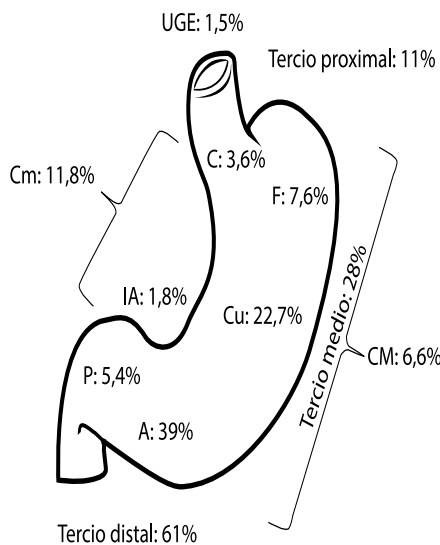


Figura 3: Localización del cáncer gástrico. UGE: Unión gastroesofágica; C: Cardias; F: Fondo; Cu: Cuerpo; A: Antro; P: Píloro; IA: Incisura angularis; Cm: Curvatura menor; CM: Curvatura mayor.

Tabla 4: Clasificación Borrmann y Japonesa para cáncer gástrico avanzado y temprano

Clasificación	Frecuencia	Porcentaje
Clasificación Borrmann para cáncer gástrico avanzado		
I	11	6 %
II	62	34 %
III	77	42 %
IV	33	18 %
Total	183	100 %
Clasificación Japonesa para cáncer gástrico temprano		
I	9	33 %
IIA	2	7 %
IIB	2	7 %
IIIC	5	19 %
III	9	33 %
Total	27	100 %

El estadio más frecuente fue TNM IV (metástasis) en 32% de pacientes (tabla 5).

Tabla 5: Prevalencia de pacientes con cáncer gástrico por estadio TNM

Estadio TNM	Frecuencia	Porcentaje
0	6	2,5 %
I	49	20,8 %
II	47	19,9 %
III	59	25 %
IV	75	31,8 %

Al relacionar la etapa con el estadio del cáncer gástrico, se puede evidenciar como los estadios más severos se correlacionan con cáncer gástrico de etapa avanzada; como se indica en la tabla 6.

Tabla 6: Correlación de la etapa con el estadio del cáncer gástrico

	Temprano	Avanzado
Estadio 0	6	0
Estadio I	31	18
Estadio II	1	46
Estadio III	0	49
Estadio IV	0	75

Los sitios donde se halló metástasis, por tomografía computarizada o histopatología, se detallan en orden de frecuencia en la tabla 7.

Tabla 7. Principales sitios de metástasis de cáncer gástrico

Sitios de metástasis	Porcentaje
Peritoneo	34,4 %
Hígado	19,6 %
Pulmón	13,1 %
Intestino delgado	7,3 %
Colon	5,7 %
Páncreas	5,7 %
Otros	14,2 %

El 80% de pacientes requirió intervención quirúrgica en el transcurso de su enfermedad, 86% con intención curativa y 14% con fin exploratorio.

Los procedimientos con intención curativa realizados con mayor frecuencia fueron la gastrectomía total (49%) y gastrectomía subtotal (34%) (tabla 8).

Tabla 8. Tipo de procedimiento quirúrgico o endoscópico realizado

	Frecuencia	Porcentaje
Gastrectomía subtotal	64	34%
Gastrectomía total	93	49%
Mucosectomía endoscópica	1	1%
Resección robótica	1	1%
Tumorectomía	5	3%
Laparoscopia y laparotomía exploratoria	24	14%
Total	236	100%

En cuanto al tratamiento oncológico, el 28% del total de pacientes recibió tratamiento paliativo, mientras que el 72% tratamiento no paliativo. Del primer grupo, 70% recibió quimioterapia paliativa y 30% manejo paliativo sintomático; mientras que del segundo grupo 71% recibió quimioterapia más radioterapia adyuvante, 21% quimioterapia adyuvante sola y 8% el uso de imatinib adyuvante.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico en etapa avanzada continúa siendo el más frecuente entre la población, similar a los resultados obtenidos hace 30 años en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Además, en el presente estudio, se encontró que tanto el estadio IV, peores grados de diferenciación histológica y subtipos más graves, fueron los hallazgos más frecuentes, lo cual difiere con estudios previos realizados en esta institución, en donde se presentaban mejores grados de diferenciación histológica y en donde el subtipo intestinal era más frecuente que el difuso.¹⁰⁻¹²

En comparación a estudios previos de cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, la frecuencia por sexo (H:M) ha disminuido de 4:1 a 1,5:1, que es ligeramente menor a la reportada mundialmente (2:1).¹³ Esto puede estar influido por una mayor exposición de las mujeres a los factores de riesgo y también al aumento de afiliados de sexo femenino al Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social -IESS.¹⁰⁻¹²

La mayoría de pacientes no presentó los factores de riesgo asociados a cáncer gástrico; sin embargo, la infección por *Helicobacter pylori* fue el factor asociado a cáncer gástrico más frecuente en los pacientes, lo cual indica que se debe tener mayor énfasis en su prevención y erradicación, ya que como se conoce, a nivel mundial es el principal carcinógeno conocido en producir cáncer de estómago.^{14,15}

En cuanto a los tipos de cáncer gástrico, se evidenció un aumento de la prevalencia de los tumores del estroma gastrointestinal y tumores neuroendócrinos, encontrándose el doble de su prevalencia esperada reportada en la literatura mundial,^{16,17} lo cual puede estar asociado

a una mejora en la evaluación diagnóstica endoscópica,¹⁸ sin embargo estudios recientes demuestran que el aumento de los tumores neuroendócrinos gástricos podría estar asociado al consumo prolongado de inhibidores de bomba de protones; es necesario que se realicen estudios posteriores para comprobar esta asociación.^{19,20}

Las limitaciones del estudio fueron la calidad de los registros de las historias clínicas de donde se tomó la información para este estudio, al igual que el número de variables que fueron evaluadas en cuanto a factores de riesgo, debido a su falta de registro en las historias clínicas.

CONCLUSIÓN

Los resultados encontrados en nuestro estudio reflejan, que durante las tres últimas décadas, no se han implementado medidas suficientes que disminuyan el número de pacientes vistos en etapa avanzada, y que se tiene que reforzar la prevención y el diagnóstico temprano del mismo. Es importante enfocarnos en la erradicación oportuna de la infección por *Helicobacter pylori*, uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico.

ABREVIATURAS


CDH1: Gen cadherina 1
 INEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos
 DE: Desviación Estándar
 GIST: Tumores del Estroma Gastrointestinal.
 HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.
 H: hombre
 IESS: Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
 M: mujer
 MALT: linfoma MALT, MALToma
 TNM: Tumor-Ganglio-Metástasis


CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES


CA, ER: Concepción y diseño del trabajo. Recolección y obtención de resultados. Análisis e interpretación de datos. Redacción del manuscrito. LN: Revisión

crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Cintya Alejandra Andrade Díaz. Médica Cirujana, en ejercicio privado. ORCID : <https://orcid.org/0000-0001-6318-6007>

Erika Estefanía Rodríguez Prieto. Médica Cirujana, en ejercicio privado. ORCID : <https://orcid.org/0000-0002-1306-5183>

Lorena Elizabeth Novillo Andrade. Médico Tratante del Área Clínica de Gastroenterología del HECAM. ORCID : <https://orcid.org/0000-0003-3113-5947>

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El artículo científico fue aprobado por pares y por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos -CEISH/HECAM

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Consejo Editorial del HECAM.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no reportan ningún conflicto de interés.

AGRADECIMIENTOS

El siguiente trabajo se realizó en los servicios de Gastroenterología, Oncología y Cirugía General del HECAM. Se deja constancia del agradecimiento fraterno al personal de salud y administrativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piazuolo María Blanca, Correa Pelayo. Gastric cancer: Overview. Colomb. Med. 2013 Sep 44(3): 192-201. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342013000300011&lng=en.
2. Censos INEC. Compendio estadístico 2016. Disponible en: <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/compendio-estadistico-2016/>
3. Layke JC, Lopez PP. Gastric cancer: diagnosis and treatment options. Am Fam Physician. 2004 Mar 1;69(5):1133-40. Review. PubMed PMID: 15023013.
4. Thrumurthy SG, Chaudry MA, Hochhauser D, Mughal M. The diagnosis and management of gastric cancer. BMJ. 2013 Nov 4;347:f6367. DOI: 10.1136/bmj.f6367. Review. PubMed PMID: 24191271.
5. Guzmán S, Norero E. Gastric cancer. Revista Médica Clínica Las Condes, Ene 2014; 25(1):106-113. DOI: 10.1016/S0716-8640(14)70016-1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700161>.
6. Valle J. Factores de riesgo y manejo del Cáncer Gástrico en pacientes ingresados al Servicio de Cirugía del Hospital Alemán Nicaragüense, Managua, durante noviembre de 2014 a noviembre de 2016. Disponible en: <http://repositorio.unan.edu.ni/4307/1/96909.pdf>
7. Donoso D Andrés, Sharp R Allan, Gellona V José, Parra B Adolfo, Pimentel M Fernando, Scalona P, Alex et al. Endoscopic sub-mucosal dissection for early gastric cancer. Rev Chil Cir. 2013 Apr. 65(2): 180-186. DOI: 10.4067/S0718-40262013000200014.
8. Avunduk C. Gastroenterología de bolsillo España: Marbán; 2006x
9. Touma M, Salvador I. Epidemiología del cáncer gástrico Pichincha: Cámara Ecuatoriana del Libro; 2000.
10. Zanabria R. Panorama del cáncer gástrico en un año. Quito; 2014
11. Cordero MP, Delgado T, Patiño C. Factores de riesgo asociados a cáncer gástrico Hospital del Instituto del Cáncer, Solca. Cuenca, 2006-2007. 2012. Disponible en: <http://revistamedicahjca.med.ec/ojs/index.php/RevHJCA/article/view/287>
12. Ramírez A, Sánchez R. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. 2008 Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v28n3/a08v28n3.pdf>.
13. Ortega L. Tumor del estroma gastrointestinal. Puesta al día. Gastrointestinal stromal tumor. An update. 2014. DOI: 10.1016/j.patol.2014.09.006 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699885514001081>.
14. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sorensen HT, Olsen JH, Friis S. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. Br J Cancer. 2009 May 5;100(9):1503-7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605024. Epub 2009 Apr 7. PubMed PMID: 19352380; PubMed Central PMCID: PMC2694435.
15. Moss SF. The Clinical Evidence Linking Helicobacter pylori to Gastric Cancer, Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. [Online].; 2017 [cited 2018 Septiembre 21]. Available from: [https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X\(16\)30147-3/pdf](https://www.cmghjournal.org/article/S2352-345X(16)30147-3/pdf).
16. Ortega L. Tumor del estroma gastrointestinal. Puesta al día, Gastrointestinal stromal tumor. An update. [Online].; 2014 [cited 2018 Marzo 28]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1699885514001081?via%3Dihub>.
17. Yang Z, Wang , Lu J, Pana , Pan , Chen, et al. Gastric Neuroendocrine Tumors (G-Nets):Incidence, Prognosis and Recent Trend Toward Improved Survival. [Online].; 2018 [cited 2018 Septiembre 21]. Available from: <https://www.karger.com/Article/Pdf/486915>.
18. Tsvetkova, Elena et al. "Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) — Paving the Way for Modern Oncology — Epidemiology, Diagnosis, Treatment." (2015). Available from: <http://www.touchoncology.com/system/files/private/articles/21956/pdf/ShailendraVerma.pdf>.
19. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sorensen HT, Olsen JH, Friis S. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. Br J Cancer. 2009 May 5;100(9):1503-7. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605024. Epub 2009 Apr 7. PubMed PMID: 19352380; PubMed Central PMCID: PMC2694435.
20. Ko Y, Tang J, Sanagapalli S, Kim BS, Leong RW. Safety of proton pump inhibitors and risk of gastric cancers: review of literature and pathophysiological mechanisms. Expert Opin Drug Saf. 2016 Jan;15(1):53-63. DOI: 10.1517/14740338.2016.1118050. Epub 2015 Dec 14. Review. PubMed PMID: 26560097.