https://doi.org/10.22516/25007440.1403

Artículo de revisión

Cáncer gástrico difuso: otra mirada

Diffuse-type gastric cancer: A different perspective

Ricardo Oliveros-Wilches,[1*] Helena Facundo-Navia,[2] Carlos Eduardo Bonilla-González,[3] Ana Deise Bonilla,[4] Gustavo Adolfo Aguirre-Bermúdez.[5]

ACCESO ABIERTO

Citación:
Oliveros-Wilches R, Facundo-Navia H, Bonilla-González CE, Bonilla AD, Aguirre-Bermúdez GA. Cáncer gástrico difuso: otra mirada. Rev. colomb. Gastroenterol. 2026;41(4):488-498. https://doi.org/10.22516/25007440.1403

[1] Cirujano Gastrointestinal. Asesor, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.
[2] Médico especialista en Cirugía Gastrointestinal y Endoscopia Digestiva, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.
[3] MD, MSc. Médico especialista en Oncología Clínica y Medicina Interna. Oncólogo Clínico, jefe de la Unidad Funcional Clínica Gastrointestinal, Centro de Tratamiento e Investigación sobre el Cáncer (CTIC), Luis Carlos Sarmiento Angulo. Bogotá, Colombia.
[4] Cirujana Gastrointestinal, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.
[5] Cirujano Gastrointestinal. Especialista, Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

***Correspondencia:** Ricardo Oliveros-Wilches.
roliveros4@yahoo.es

Fecha recibido: 25/03/2026
Fecha aceptado: 22/07/2026

Resumen

Introducción: el cáncer gástrico de tipo difuso se ha asimilado en su manejo y tratamiento al cáncer gástrico de tipo intestinal. La literatura brinda argumentos para pensar que el cáncer gástrico de tipo difuso difiere del intestinal en muchos aspectos. Mientras que la incidencia del intestinal ha disminuido gradualmente, la del tipo difuso se mantiene estable o incluso ha aumentado. Este artículo revisa de manera crítica algunos aspectos del cáncer gástrico de tipo difuso de acuerdo con su epidemiología, localización, etiología, su relación con el *Helicobacter pylori* y el microbioma gástrico, así como explora algunas consideraciones acerca de su carcinogénesis y tratamiento.

Resultados: la carcinogénesis del cáncer gástrico de tipo intestinal tiene más relación con factores medioambientales, y el difuso, con mutaciones en el gen *CDH1*. Clínicamente, el difuso se asocia con mal pronóstico, afecta a las personas jóvenes, especialmente mujeres, y las terapias utilizadas proporcionan menos beneficios o generan resistencia.

Conclusiones: el cáncer gástrico de tipo difuso muestra diferencias epidemiológicas, clínicas, patológicas, moleculares, genéticas y de localización con respecto al tipo intestinal. Es importante avanzar hacia una mejor comprensión de su fisiopatología, así como de los subgrupos patológicos y moleculares, que facilite la selección de pacientes en relación con las diferentes estrategias terapéuticas, su combinación y secuencia.

Palabras clave: cáncer gástrico, adenocarcinoma, patología, carcinogénesis, revisión, condiciones precancerosas.

Abstract

Introduction: Diffuse-type gastric cancer has traditionally been managed and treated like intestinal-type gastric cancer. However, the literature shows that diffuse-type gastric cancer differs from intestinal-type gastric cancer in several respects. While the incidence of intestinal-type gastric cancer has gradually declined, that of diffuse-type gastric cancer has remained stable or even increased. This article critically reviews selected aspects of diffuse-type gastric cancer, including its epidemiology, anatomical location, etiology, relationship with *Helicobacter pylori* and the gastric microbiome, as well as current considerations regarding its carcinogenesis and treatment.

Results: Intestinal-type gastric cancer is more closely associated with environmental factors, whereas diffuse-type gastric cancer is more strongly associated with CDH1 mutations. Clinically, diffuse-type gastric cancer is associated with a poor prognosis, affects younger individuals, particularly women, and exhibits reduced benefit from available therapies or the development of treatment resistance.

Conclusions: Diffuse-type gastric cancer differs from intestinal-type gastric cancer in its epidemiological, clinical, pathological, molecular, genetic, and anatomical characteristics. Further advances in understanding its pathophysiology and its pathological and molecular subgroups are needed to improve patient selection for different therapeutic strategies, including their combination and sequencing.

Keywords: gastric cancer, adenocarcinoma, pathology, carcinogenesis, review, precancerous conditions.

© 2026 Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es un problema mundial de salud pública. Para el 2022 era el quinto más común en todo el mundo y la quinta causa más común de muerte[1]. En Colombia, de acuerdo con GLOBOCAN 2022, es el cuarto cáncer en incidencia en ambos sexos, el tercero en hombres, el quinto en mujeres y el primero en mortalidad en los hombres[1].

La mayoría de los casos de CG son de tipo esporádico (90%) y se presentan en las personas mayores de 45 años. Este tipo de carcinoma ocurre más frecuentemente debido a una combinación de factores de riesgo medioambientales y afecta dos veces más a los hombres que a las mujeres, especialmente en países de alto riesgo[2]. El CG de presentación temprana ocurre antes de los 45 años y su incidencia está aumentando a tal punto que puede llegar a ser el 30% de todos los casos nuevos[3]. Este tipo de tumores está asociado con factores genéticos, la mayoría multifocales y difusos, y es más común en las mujeres[2].

Alrededor del 10% al 20% de los pacientes con cáncer gástrico tienen historia de CG en la familia y solamente del 1% al 3% tiene una causa genética confirmada. Este tipo raro de CG hereditario es el resultado de mutaciones del gen *CDH1*. Esta alteración autosómica dominante causa el síndrome de CG difuso hereditario[2].

El CG ha mostrado disminución de su incidencia especialmente a expensas del CG de tipo intestinal, mientras que la del tipo difuso ha aumentado[4]. Corso y colaboradores reportaron una proporción de CG de tipo difuso del 34% en mujeres y del 25,7% en hombres en individuos menores de 45 años[4].

RESULTADOS

Patología

La clasificación de Lauren (histopatológica), introducida en 1965, es una de las más utilizadas y divide al adenocarcinoma gástrico en dos tipos histológicos: intestinal y difuso. El CG de tipo intestinal da cuenta del 54% de los casos, y el difuso, del 32%[2,5-7]. La principal debilidad de la clasificación de Lauren es que alrededor del 15% de los carcinomas son difíciles de clasificar debido a la superposición de rasgos[7]. La presencia de mucina se ha basado en la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS) positivo. Sin embargo, este es un marcador inespecífico. Se ha demostrado que los CG de tipo difuso con el mayor contenido de PAS y células en anillo de sello son positivos por inmunohistoquímica para marcadores que caracterizan a los tumores neuroendocrinos (TNE). En general, los CG de tipo difuso suelen mostrar diferenciación neuroendocrina, y esto podría indicar una vía de carcinogénesis a partir de un carcinoma neuroendocrino[7].

El CG de tipo difuso se caracteriza por la presencia de células tumorales poco cohesivas con mínima o ninguna estructura glandular, lo que conduce a un patrón de crecimiento difusamente infiltrante. Pueden tener presencia de células en anillo de sello, con una incidencia incrementada en familiares, y se asocian con mal pronóstico (**Figura 1**)[5,6,8,9].

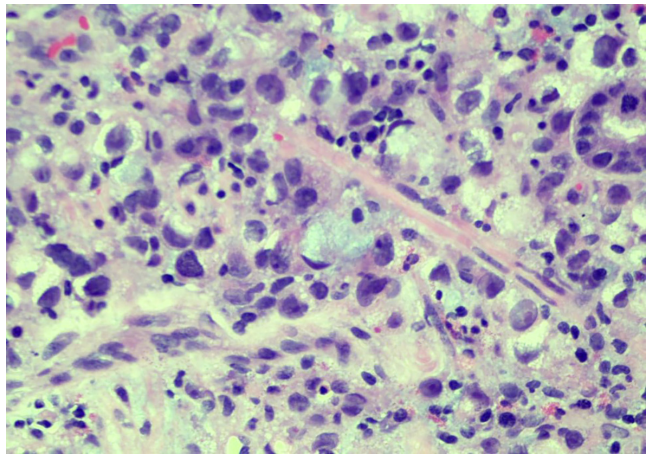


Figura 1. Carcinoma de tipo difuso con un estroma fibroso prominente. Células en anillo de sello.
Imagen cortesía del Dr. J. Mesa.

A nivel molecular, el factor iniciador es la pérdida de expresión de la proteína de superficie E-cadherina, que mantiene la organización de los tejidos epiteliales y establece conexiones intercelulares[8,10].

Las células tumorales inducen fibrosis, lo cual se traduce en reducción de la distensibilidad, lo que causa un síntoma típico del CG de tipo escirroso: la saciedad temprana con mal vaciamiento. Como el crecimiento es predominantemente submucoso, este tipo de CG no se diagnostica fácilmente por endoscopia en fases tempranas[11].

En 2014, la Red de Investigación del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) clasificó al CG en 4 subtipos moleculares[6,12,13]:

- Tumores asociados al virus de Epstein-Barr (VEB, 9%) con hipermetilación de los promotores del ADN. Se encuentran frecuentemente en el estómago proximal, es un adenocarcinoma poco diferenciado con infiltración linfocítica en la histología, con sobreexpresión de los ligandos 1 y 2 de muerte programada (PD-L1 y PD-L2) y silenciamiento del gen *CDKN2A* (inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A).
- Tumores con inestabilidad microsatelital (IMS, 21,7%) debida principalmente a mutaciones del promotor del gen *hMLH1* que conducen a una reparación deficiente del ADN (dMMR). Se asocian con el síndrome de

Lynch, con los cánceres gástricos distales y el subtipo intestinal de la clasificación histológica de Lauren.
- Tumores con inestabilidad cromosómica (INC, 50%) que se asocian con el cáncer de tipo intestinal y el fenotipo metilador de islas de citosina y guanina (CpG). Surgen con mayor frecuencia en la unión esofagogástrica y en la región cardial (65%).
- Tumores genómicamente estables (GS, 20%), los cuales se asocian con los CG de tipo difuso[6,12,13].

El 75% de los adenocarcinomas de tipo difuso se clasificaron genómicamente estables. La carcinogénesis del CG de tipo difuso no es clara y parece no estar asociada a los factores de riesgo tradicionales[12,14,15].

Infección por *Helicobacter pylori* y su papel

En las últimas décadas, las tasas de incidencia del CG han disminuido en la mayor parte del mundo. Se observa una reducción de los CG de tipo esporádico explicable por la mejor conservación de los alimentos, el elevado consumo de frutas y verduras frescas y la erradicación del *H. pylori*[6,16]. El *H. pylori* ha sido reconocido como el factor etiológico más importante en la carcinogénesis gástrica en ambos subtipos. También se sabe que el *H. pylori* es necesario, pero no suficiente, y que solo una proporción muy baja de los individuos infectados desarrollarán CG[14,17].

El CG de tipo intestinal históricamente ha sido el más estudiado y los datos de este tumor se han extrapolado al CG de tipo difuso[17,18]. En la evaluación de riesgo para el CG de tipo difuso se atribuye menor influencia a los factores de tipo ambiental y mayor a los factores genéticos[8]. La incidencia del CG de tipo intestinal ha disminuido en los últimos años, lo que no se ha observado en el tipo difuso[19,20].

La erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de CG, incluidos los tumores metacrónicos entre los pacientes tratados con resección endoscópica por CG temprano, y también entre aquellos con antecedentes familiares de CG[21-24].

La infección crónica por *H. pylori* tarda años en causar CG; sin embargo, el tiempo necesario para el desarrollo del CG de tipo difuso parece ser diferente al de tipo intestinal. Una latencia más corta para la carcinogénesis del tipo difuso puede sugerir la combinación de alteraciones genómicas en el huésped y de una virulencia distinta de las cepas de *H. pylori* (incluidas las cepas resistentes a la erradicación)[19].

Como consecuencia de los mayores niveles de erradicación de la bacteria, se esperaría una reducción en ambos subtipos de CG. Sin embargo, la disminución de la incidencia del CG de tipo intestinal no se ha visto acompañada de un descenso similar de los cánceres difusos. Por tanto, se podría sugerir que el *H. pylori* y otros factores de riesgo involucrados en el tipo intestinal no están tan fuertemente relacionados con el tipo difuso[6,19].

Microbiota y cáncer gástrico

El principio clásico de que un entorno ácido, como el del estómago, impedía la colonización bacteriana se ha reevaluado, pues los avances tecnológicos han permitido confirmar la existencia de una microbiota gástrica diversa, la cual está fuertemente influenciada por la infección del *H. pylori*[19]. Actualmente, no está claro si existe una correlación entre la diversidad de la microbiota gástrica y la progresión de la mucosa gástrica sana al cáncer. Desde un punto de vista práctico, es posible que la modificación de esta microbiota pueda asociarse con el desarrollo del cáncer gástrico. Aunque el *H. pylori* está presente en el tejido gástrico en más del 90% de los pacientes con gastritis aguda activa, está reducido o ausente en la mayoría de los pacientes con atrofia gástrica avanzada, metaplasia intestinal o cáncer gástrico[17].

Así pues, el concepto de que la microbiota intestinal tiene un papel en el desarrollo del CG no parece extraño. Se puede afirmar que el proceso inflamatorio de la gastritis se inicia y se mantiene por la infección por *H. pylori*, la cual puede existir durante décadas antes de cualquier transformación maligna. Posteriormente, debido al aumento del pH gástrico por la pérdida de las células parietales existe un crecimiento excesivo de una microbiota diferente. De hecho, se han demostrado diferencias en la microbiota de pacientes con CG, metaplasia intestinal y gastritis crónica[22].

Es posible que la infección inicial por *H. pylori* lleve a una gastritis atrófica, con niveles de pH más altos de lo habitual, lo que permitiría que nuevos microorganismos colonicen el estómago[17,22]. Las bacterias más comunes detectadas en individuos con gastritis asociada a *H. pylori* son *Helicobacter*, estreptococos, *Prevotella* y *Neisseria*. Sin embargo, en las personas con cáncer gástrico, la cantidad de *Helicobacter* disminuye significativamente, mientras que *Citrobacter*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Achromobacter* y *Rhodococcus* son más abundantes[21,25].

La gran mayoría de los estudios realizados hasta la fecha sobre la microbiota gástrica se han centrado en el adenocarcinoma de tipo intestinal[17]. Las diferencias de la microbiota entre los tipos intestinal y difuso no se han explorado, pero es posible que existan. Durante la carcinogénesis gástrica parece producirse una disbiosis gástrica y esta diversidad de microorganismos puede diferir entre los subtipos de tumores, lo que apunta a nuevos agentes causales[18,22,25].

El tratamiento de la infección por *H. pylori* se basa en una terapia combinada de antibióticos, asociada a inhibidores de la bomba de protones. Estos fármacos pueden afectar la

microbiota gástrica con varias consecuencias. La infección por *H. pylori* tiene un papel clave en el CG. Las interacciones con otras bacterias pueden formar parte del proceso carcinogénico y el entendimiento de estas interacciones podría dar indicios sobre las tendencias epidemiológicas del CG de tipo difuso. El tratamiento de la infección por *H. pylori* como estrategia en la prevención del CG especialmente de tipo intestinal podría favorecer la proliferación de otras bacterias potencialmente involucradas en la carcinogénesis del carcinoma de tipo difuso, lo que explicaría el aumento en su incidencia en los últimos años[9,18].

Carcinogénesis

Teoría genética

Existe la costumbre de hablar del CG cardial y no cardial, del CG distal y del proximal, aunque no hay un criterio unificado para estas denominaciones de localización. También se sabe que la mayoría de los carcinomas de tipo difuso son de localización proximal, mientras que un gran porcentaje de los de tipo intestinal son de localización distal[8,18]. La carcinogénesis para el CG de tipo difuso no es clara. Sin embargo, se han documentado como factores contribuyentes las anomalías genéticas en las moléculas de adherencia celular, como la E-cadherina y otras alteraciones de la integridad y la fisiología celulares[19].

Una publicación de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC)[26,27] describió en profundidad las diferencias moleculares entre el cáncer gástrico de tipo intestinal y difuso. Además, tanto la clasificación molecular asiática como la clasificación TCGA destacaron la relación entre los nuevos subtipos moleculares y la clasificación de Lauren. En consecuencia, los CG intestinales y difusos presentan perfiles moleculares peculiares, lo que sugiere la existencia de diferentes vías carcinogénicas para cada subtipo[9,18].

La correcta identificación de la célula de origen es de suma importancia en oncología. Cada división celular implica un pequeño riesgo de mutación. Se cree que los cánceres se originan a partir de las células madre, con base en la similitud entre las células madre y las células cancerosas[28].

El carcinoma difuso se asocia con pérdida de expresión de la E-cadherina y con mutaciones de la *CDH1*[8,10]. Este tipo de cáncer en su fase inicial se caracteriza por lesiones intramucosas de células discohesivas que pueden estar presentes durante muchos años antes de la aparición del CG avanzado. Las células mutantes se desprenden del epitelio y forman pequeñas lesiones dentro de la mucosa. Estas lesiones intramucosas contienen células en anillo de sello. Además, una pequeña fracción de células morfológicamente menos diferenciadas suele estar presente en la base de estas lesiones. Estos cambios iniciales se han detectado principalmente en los estómagos resecados profilácticamente de los pacientes con cáncer gástrico hereditario de tipo difuso (HDGC), que desarrollan lesiones de células en anillo de sello en todo el estómago desde una edad temprana[28,29]. A pesar de la presencia de muchas lesiones tempranas (hasta 300), los pacientes con HDGC desarrollan un único tumor avanzado en el transcurso de años o décadas[29]. Esta multifocalidad es la razón para que la gastrectomía total sea la recomendación en estos individuos.

Los tumores de tipo difuso esporádicos son indistinguibles de los tumores HDGC (CG difuso hereditario) avanzados por análisis histológico y, por tanto, se espera que sigan un patrón de progresión similar[29]. La pérdida de la E-cadherina afecta la adhesión célula-célula y también otros procesos celulares que pueden contribuir a la progresión tumoral. Es importante destacar que, mientras la atenuación de la función de la E-cadherina es un paso clave en el inicio del desarrollo de los CG de tipo difuso, se requieren factores adicionales para impulsar la transformación a un estado avanzado[28,29].

La formación de una lesión de tipo difuso requiere que las células sean extruidas basalmente desde la capa epitelial hacia la lámina propia, en contraste con la extrusión apical que resultaría en pérdida del lumen gástrico[29].

Las células deslaminadas deben atravesar la membrana basal que separa el epitelio y la lámina propia subyacente para formar lesiones intramucosas. Mientras que la pérdida de la E-cadherina es suficiente para formar lesiones en la lámina propia, actualmente se desconoce cómo las células atraviesan la membrana basal en el CG de tipo difuso[29].

Este modelo muestra lesiones preinvasoras, el carcinoma *in situ* con células en anillo de sello y diseminación pagetoide de las mismas. La discrepancia entre los numerosos focos de carcinoma invasivo y el escaso número de lesiones de carcinoma *in situ* sugiere que la invasión de la lámina propia por células en anillo de sello puede producirse sin un carcinoma *in situ* morfológicamente detectable (**Figura 2**)[30].

Teoría de la desdiferenciación

Otra hipótesis es que los tumores pueden desarrollarse a partir de cualquier célula capaz de dividirse (teoría de la desdiferenciación)[28]. Con la acumulación de mutaciones, la célula diferenciada pierde gradualmente rasgos específicos (gránulos secretores, marcadores sinápticos y receptores), lo que da lugar a células cada vez más diferentes de la célula de origen[28].

La gastritis atrófica oxíntica reduce la secreción de ácido similar a lo ocurrido en la gastritis llamada autoinmune, la cual está confinada a la mucosa oxíntica, donde causa atrofia glandular. La atrofia oxíntica reduce la acidez gástrica dando como resultado hipergastrinemia. El blanco de la gastrina es

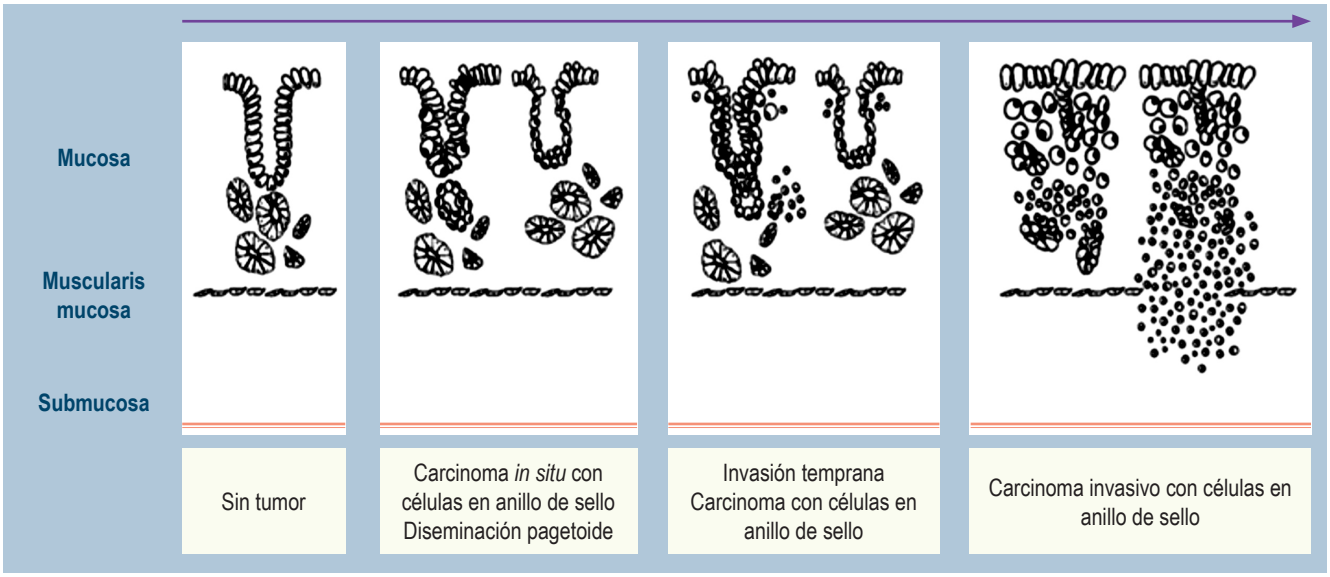


Figura 2. Modelo propuesto para el desarrollo temprano del CG de tipo difuso, mutación de la E-cadherina.
Tomada de: Carneiro F, et al. J Pathol. 2004;203(2):681-7[30].

la mucosa oxíntica, y más precisamente las células enterocromafines. La gastrina regula la función de estas células, la liberación de la histamina y, concomitantemente, la proliferación celular de la célula enterocromafín. La hipergastrinemia por largo tiempo causa hiperplasia de estas células en animales y también en humanos, lo cual después de un tiempo permite ver tumores derivados de células enterocromafines y de tumores neuroendocrinos gástricos[8,28].

El papel de la gastrina en la patogénesis de los tumores neuroendocrinos derivados de las células enterocromafines fue reconocido alrededor de 1980[28]. En ciertas circunstancias, las células neuroendocrinas maduras pueden desdiferenciarse, acumular mutaciones y otros eventos genómicos, y volverse por ellas mismas células tumorales (**Figura 3**)[8,28].

Entre los CG de tipo difuso, la diferenciación neuroendocrina es particularmente vista en el subgrupo de tumores con células en anillo de sello[8]. Por eso, tumores inicialmente clasificados como neuroendocrinos posteriormente se clasificaron como difusos[26].

En general, los carcinomas gástricos de tipo difuso contienen células tumorales que expresan marcadores neuroendocrinos[26]. Los TNE gástricos y los CG ocurren con frecuencia en pacientes con gastritis autoinmune, y la inmunohistoquímica (IHQ) puede demostrar que los pacientes con CG y anemia perniciosa expresan marcadores neuroendocrinos. En estudios de CG, una proporción importante de tumores clasificados inicialmente como TNE posteriormente se clasificaron como difusos[8,28].

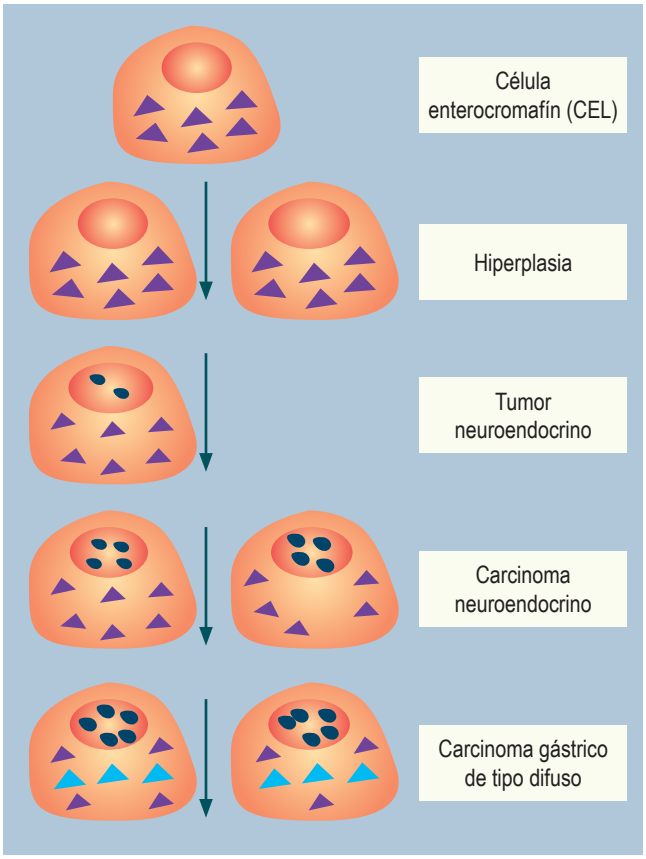


Figura 3. Carcinogénesis gástrica de tipo difuso. Teoría de la desdiferenciación.
Modificada de: Waldum H, et al. Int J Mol Sci. 2020;21(16):5751[28].

Con base en estos resultados, parecería que la mayor parte de los CG de tipo difuso pueden desarrollarse de las células enterocromafines sometidas a una estimulación prolongada por la gastrina. Por esto, algunos investigadores sugieren que los CG de tipo difuso están íntimamente emparentados con los tumores neuroendocrinos[8,31].

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico de CG difuso por estudio histopatológico y su estadiaje con endoscopia, tomografías, laparoscopia y ultrasonido endoscópico (USE), cuando sea pertinente, el paciente puede ser candidato a manejos multimodales. La revisión patológica con su clasificación en el subtipo histológico (intestinal o difuso), los biomarcadores y la caracterización molecular optimizan el diagnóstico y tiene implicaciones para el tratamiento[32].

En todos los pacientes recién diagnosticados se recomienda la prueba universal de inestabilidad microsatelital (MSI) mediante PCR/NGS o deficiencia de MMR, expresión nuclear de proteínas de reparación de errores de emparejamiento del ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2), mediante inmunohistoquímica (IHQ), para predecir la utilidad de las inmunoterapias y detectar el síndrome de Lynch[32].

Otros biomarcadores que se deben realizar en el abordaje de pacientes con CG avanzado o metastásico son la sobreexpresión o amplificación de HER/ERBb2 y la expresión de PD-L1, que están bien validados y predicen la respuesta a terapias anti-HER2 o a inmunoterapia, respectivamente. Un biomarcador emergente es la alta expresión de claudina 18.2 (CLDN18.2), que se presenta en cerca del 30% de los pacientes y cuenta con terapias dirigidas como zolbetuximab[34], así como la determinación del virus de Epstein-Barr, que también es un predictor de beneficio a inmunoterapia y se encuentra aproximadamente en el 8% de los pacientes con CG difuso[32,33].

Cáncer gástrico difuso hereditario

El cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) es un síndrome autosómico dominante causado principalmente por alteraciones germinales en el gen *CDH1*. En pacientes con esta mutación germinal demostrada se recomienda la gastrectomía total profiláctica dado el alto riesgo de desarrollar CG a lo largo de la vida. El escenario clínico para el estudio genético suele ser el estudio familiar de parientes en primer o segundo grado de un paciente con CG de tipo difuso. Esta cirugía se recomienda entre los 20 y los 30 años, dada la posibilidad de una enfermedad de inicio temprano. Aunque esta cirugía puede salvar la vida, también implica un riesgo significativo de morbimortalidad aguda y secuelas a largo plazo, como la pérdida de peso, malabsorción, deficiencias nutricionales y osteoporosis. Se puede recomendar la vigilancia endoscópica para pacientes que califican para una gastrectomía total y la rechazan, o que cumplen otros criterios según el Consorcio Internacional de Vinculación del Cáncer Gástrico (IGCLC) del 2020. Esta vigilancia se puede realizar según los protocolos de Cambridge o Bethesda, que implican biopsias aleatorias de todas las áreas del estómago. Una preocupación con la vigilancia endoscópica es el comportamiento variable de las lesiones precursoras tempranas detectadas y la posibilidad de que las lesiones progresen significativamente entre endoscopias de vigilancia[34].

Endoscopia

Si se trata de una lesión temprana, esta debe cumplir con varios requisitos para ser candidata a manejo endoscópico: carcinoma indiferenciado, T1a (intramucoso), menor de 2 cm, sin ulceración. Los carcinomas indiferenciados, menores de 2 cm, son una indicación extendida para disección submucosa endoscópica (DSE). Debe tenerse en mente el mayor riesgo de compromiso ganglionar y recurrencia, especialmente si se trata de lesiones con células en anillo de sello. Todos los pacientes con CG de tipo difuso tempranos que no estén dentro de las indicaciones para manejo endoscópico se deben llevar a una gastrectomía subtotal o total más linfadenectomía D2[35,36].

Cirugía

Actualmente, la resección quirúrgica sigue siendo la única opción de tratamiento potencialmente curativa para el CG. En casos de enfermedad localmente avanzada, se suele realizar una gastrectomía subtotal o total combinada con disección ganglionar D2. Debido al patrón de infiltración difusa, algunas guías recomiendan márgenes de resección macroscópicos más amplios (>7 cm) y, cuando exista duda, biopsia por congelación del margen proximal. Debido a su naturaleza agresiva y al mayor riesgo de positividad de los márgenes, la gastrectomía total se realiza con mayor frecuencia en este grupo de pacientes. Sin embargo, cuando se compara la gastrectomía subtotal con la gastrectomía total en pacientes con CG difuso, la gastrectomía total (GT) se asocia con mayores tasas de morbimortalidad y los resultados oncológicos a largo plazo parecen similares[37,38]. Además, Boubaddi y colaboradores, en su análisis multivariado[38] encontraron que el tipo de gastrectomía (subtotal o total) no tuvo un impacto significativo en la supervivencia. El estadio patológico fue el único factor independiente asociado con la supervivencia global. La gastrectomía total se realiza con mayor frecuencia en pacientes con estadios más avanzados, tumores poco diferenciados y aquellos con invasión linfovascular y perineural[37,39].

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico del CG es una estrategia que puede emplearse a lo largo del continuo de la enfermedad, tanto en escenarios potencialmente curativos (intención neoadyuvante, perioperatoria o adyuvante) como en la enfermedad localmente avanzada irresecable y la metastásica en la que la intención terapéutica es usualmente paliativa.

El tratamiento sistémico incluye tres categorías principales: quimioterapia citotóxica, inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) dirigidos a PD-1, PD-L1 o CTL4, y terapias dirigidas contra blancos moleculares específicos[9].

El conocimiento molecular del CG ha permitido refinar estas observaciones. En particular, las clasificaciones propuestas por The Cancer Genome Atlas (TCGA) y el Asian Cancer Research Group (ACRG) han identificado subgrupos con valor biológico y pronóstico. El CG difuso corresponde predominantemente al subtipo molecular genómicamente estable (GS) en el TCGA y al subtipo microsatélite estable/epitelial-mesenquimal (MSS/EMT) en el ARCG, estrechamente vinculados a inicio temprano, alto riesgo de recurrencia, desarrollo de carcinomatosis y peor pronóstico[6,9,34,39].

A pesar de las diferencias clínico-patológicas y moleculares entre el CG de tipo difuso y el intestinal, la selección del tratamiento sistémico en la práctica clínica se basa principalmente en la caracterización biológica del tumor mediante biomarcadores predictivos, más que en la clasificación de Lauren[9].

Quimioterapia citotóxica: sigue jugando un papel fundamental como parte del tratamiento sistémico en pacientes con CG, en combinación con cirugía, en enfermedad resecable y como base del manejo en la enfermedad avanzada. Los esquemas pueden incluir agentes únicos o en combinación de fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina, S1), compuestos de platino (oxaliplatino o cisplatino), taxanos (docetaxel o paclitaxel), irinotecán y antraciclinas (epirrubicina, doxorrubicina). En pacientes con enfermedad refractaria, agentes como trifluridina/tipiracilo (TAS-102) son otra opción en líneas tardías[9].

En el contexto perioperatorio, los esquemas basados en fluoropirimidinas/platino/taxano, como el régimen FLOT (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino y docetaxel) o una dupleta de fluoropirimidinas/platino, se consideran el estándar de tratamiento en la enfermedad localmente avanzada resecable. Análisis de varios estudios sugiere que el CG difuso se asocia con menor respuesta a quimioterapia[9].

Un metaanálisis de 33 estudios con 10.246 pacientes (4888 pacientes con CG intestinal y 5358 pacientes con CG difuso) tratados con quimioterapia mostró una mejoría significativa de la supervivencia global (SG) en los pacientes con CG de tipo intestinal en comparación con los pacientes con CG de tipo difuso (*hazard ratio* [HR]: 0,76; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,71-0,82; p <0,001)[9].

El registro español AGAMENON con 1303 pacientes mostró igualmente que los pacientes con CG difuso en diferentes líneas de tratamiento tuvieron menor respuesta a la quimioterapia y mayor mortalidad. (HR: 1201; IC 95%: 1054-1368; p =0,0056)[9,40].

Inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI): la inmunoterapia ha transformado el abordaje del CG especialmente en algunos subgrupos biológicamente definidos. En este contexto, se recomienda la evaluación universal de IMS o dMMR mediante IHQ o técnicas moleculares como PCR o NGS, dado su alto valor predictivo. Los tumores MSI/dMMR se caracterizan por una alta carga mutacional tumoral, mayor inmunogenicidad y una probabilidad de respuesta profunda y duradera a los agentes anti-PD-1[9,34,39].

De forma consistente, los análisis de subgrupos de ensayos clínicos de fase III en enfermedad avanzada han mostrado beneficios importantes en la supervivencia global en este subgrupo, con una reducción marcada en el riesgo de muerte, con HR de 0,34 tanto para nivolumab como para pembrolizumab. Este marcador se encuentra en pacientes con tumores distales y en el subtipo intestinal, y es infrecuente en el subtipo difuso[41].

La determinación de la expresión de PD-L1 mediante inmunohistoquímica por puntaje positivo combinado (CPS) complementa la estratificación terapéutica, pues identifica pacientes con beneficio clínico de la adición anti-PD-L1 a esquemas de quimioterapia en enfermedad metastásica, por lo que se consolidó como un estándar de tratamiento en múltiples guías[9,34,39].

En el escenario de CG HER2 positivo con expresión de PD-L1 (CPS ≥1), se recomienda la combinación de quimioterapia con trastuzumab e inmunoterapia con pembrolizumab, respaldada por los resultados del ensayo *KEYNOTE 811*[42].

A nivel perioperatorio, el ensayo *MATTERHORN* ha sugerido beneficio con la incorporación del durvalumab a la quimioterapia FLOT, pues se evidenció mejoría en la supervivencia libre de eventos, aunque no se dispone aún de datos maduros de SG[43].

Terapias dirigidas: el desarrollo de terapias dirigidas ha permitido integrar biomarcadores accionables al algoritmo del CG. El primer gran hito de la medicina de precisión en CG fue la validación de la vía HER2 tratable con agentes anti-HER2, como trastuzumab, que han demostrado un beneficio importante en la adición a quimioterapia de primera línea en enfermedad metastásica en pacientes con

sobreexpresión o amplificación. Sin embargo, es relevante considerar que la positividad de HER2 tiende a ser menos frecuente en tumores difusos comparados con los intestinales, lo cual limita su aplicabilidad a una proporción menor de pacientes dentro de este subgrupo[9,34].

En la segunda línea de CG metastásico, la inhibición de la angiogénesis con ramucirumab (agente anti-VEGFR2), en monoterapia o combinado con paclitaxel, constituye una estrategia que mejora el control de la enfermedad y la SG[9,34,39].

La claudina (CLDN18.2) es una proteína transmembrana que hace parte de las uniones estrechas intercelulares en la mucosa gástrica, expresada fisiológicamente en el epitelio normal y puede conservarse durante la transformación maligna. Series contemporáneas han descrito positividad de CLDN18.2 en aproximadamente 24% a 38% de pacientes con CG avanzado. En los principales ensayos clínicos, la alta expresión se definió como una tinción membranosa moderada a intensa (2+ o 3+) en ≥75% de las células tumorales viables. Este biomarcador tiene particular relevancia para el CG de tipo difuso, pues a diferencia de otros biomarcadores con implicaciones terapéuticas como HER2, MSI-H/dMMR o PD-L1, que son más frecuentes en el subtipo intestinal, la CLDN18.2 tiende a estar enriquecida en el subtipo difuso (aproximadamente en la mitad de los pacientes), lo que lo posiciona como el biomarcador accionable de mayor prevalencia y aplicabilidad clínica en ellos[9,33]. En los ensayos clínicos de fase III *SPOTLIGHT* y *GLOW*, la adición de zolbetuximab a la quimioterapia de primera línea demostró un beneficio clínicamente significativo en SG y sobrevida libre de progresión (SLP), lo que consolida a la CLDN18.2 como un biomarcador accionable cuya determinación debe considerarse en la evaluación inicial de pacientes con enfermedad avanzada en caso de que la terapia esté disponible[9,34].

Otro blanco emergente con especial interés en CG difuso es el FGFR2b, cuya sobreexpresión/amplificación se ha asociado con fenotipos agresivos y potencial resistencia terapéutica. El anticuerpo monoclonal bemarituzumab (anti-FGFR2b) ha mostrado señales de beneficio al combinarse con quimioterapia en pacientes seleccionados con sobreexpresión de FGFR2b, lo que constituye una vía promisoria de tratamiento dirigido por biomarcador. La incorporación en la práctica clínica dependerá de la evidencia de los ensayos de fase III, que están en curso[44].

En la **Tabla 1** se presenta la frecuencia estimada de biomarcadores potencialmente accionables en el CG de tipo intestinal y el de tipo difuso.

Tabla 1. Comparación de frecuencia de biomarcadores potencialmente accionables en cáncer gástrico intestinal y difuso

Biomarcador	Definición operativa (ensayos/uso clínico)	Prevalencia Subtipo intestinal %	Prevalencia Subtipo difuso %	Referencias
MSI-H/dMMR	MSI-H por PCR/NGS o dMMR por inmunohistoquímica	10,7	2,9	Polom K[45]
Virus de Epstein-Barr	hibridación *in situ* para EBER	1-9	0-4	Ooki A[9]
PD-L1 (CPS ≥1, ≥5, ≥10)	CPS por inmunohistoquímica ≥1	53,5-64,7	46,5-54,2	Liu X[46] Lian J[47]
HER2 positivo	IHC 3+ o IHC 2+ con ISH/FISH positivo (criterios estandarizados) en el tamizaje para el ensayo clínico de fase III *ToGA*	31,8	6,1	Van Cutsem E[48]
CLDN18.2 alto	Inmunohistoquímica: tinción membranosa moderada-fuerte (2+/3+) en ≥75% de células tumorales. Frecuencias en el tamizaje de estudios de fase III *SPOTLIGHT* y *GLOW*	38,8	48,3	Shitara K[49]
FGFR2b	Sobreexpresión en inmunohistoquímica	2-29	5-33	Ooki A[9]

CLDN18.2: claudina 18, isoforma 2; CPS: puntuación combinada positiva; dMMR: deficiencia de reparación de errores de apareamiento; EBER: ARN pequeño codificado por el virus de Epstein-Barr; FGFR2b: receptor 2b del factor de crecimiento de fibroblastos; FISH: hibridación *in situ* fluorescente; HER2: receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; IHC: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*; MSI-H: inestabilidad de microsatélites alta; NGS: secuenciación de nueva generación; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PD-L1: ligando 1 de muerte celular programada.
Tabla elaborada por los autores.

CONCLUSIONES

Aunque la incidencia general de CG está disminuyendo, el porcentaje de CG difuso está aumentando en la población más joven, especialmente en mujeres. Las razones de este aumento siguen siendo inciertas, posiblemente relacionadas con la menor exposición a factores de riesgo para otros subtipos histológicos de CG.

La reducción de la infección gástrica por *H. pylori* no parece ser tan eficaz para los cánceres difusos como para los intestinales. El uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones y antimicrobianos puede afectar las vías carcinogénicas del CG de tipo difuso junto con las modificaciones en la microbiota gástrica y el microambiente intramucoso.

La clasificación de Lauren representa las diferencias biológicas con un tipo intestinal que probablemente se origina de la célula madre y un tipo difuso de la célula enterocromafín. También parece ser que la gastrina es fundamental en la patogénesis, argumentándose que la atrofia de la mucosa gástrica oxíntica sería el cambio precanceroso central en esta vía. Además, la célula enterocromafín, la célula diana de la gastrina, es importante en la carcinogénesis gástrica y muy probablemente la célula de origen de los carcinomas gástricos de tipo difuso según Lauren.

En el CG difuso se han producido algunos avances en el entendimiento de la patogénesis, la biología, la clasificación molecular, así como en las opciones y modalidades de tratamiento disponibles. Sin embargo, mejorar los resultados sigue siendo un desafío importante. El CG difuso presenta diversas características, como la quimiorresistencia y la metástasis peritoneal temprana, que sugieren una respuesta deficiente a las terapias farmacológicas. Una mejor comprensión de los subgrupos patológicos y moleculares puede facilitar la selección de pacientes que podrían beneficiarse de la quimioterapia, la cirugía, la inmunoterapia y las dianas moleculares específicas y efectivas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Conflictos de interés

Los autores manifiestan que no existe ningún tipo de conflicto de interés.

Uso de inteligencia artificial

No se utilizó la inteligencia artificial en ningún segmento del artículo.

Fuentes de financiación

El artículo se realizó con recursos propios.

Contribución de los autores

- Diseño y concepción del estudio: Ricardo Oliveros Wilches, Helena Facundo y Carlos Bonilla.
- Adquisición de literatura y datos: Ricardo Oliveros Wilches, Helena Facundo, Carlos Bonilla, Ana Bonilla y Gustavo Aguirre.
- Análisis e interpretación de datos: Ricardo Oliveros Wilches, Helena Facundo, Carlos Bonilla, Ana Bonilla y Gustavo Aguirre.
- Redacción del manuscrito: Ricardo Oliveros Wilches, Helena Facundo, Carlos Bonilla, Ana Bonilla y Gustavo Aguirre.
- Revisión crítica: Ricardo Oliveros Wilches, Helena Facundo, Carlos Bonilla, Ana Bonilla y Gustavo Aguirre.
- Redacción del manuscrito: Ricardo Oliveros Wilches, Helena Facundo, Carlos Bonilla, Ana Bonilla y Gustavo Aguirre.
- Aprobación final del artículo: Ricardo Oliveros Wilches, Helena Facundo, Carlos Bonilla, Ana Bonilla y Gustavo Aguirre.

REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63. https://doi.org/10.3322/caac.21834
2. Marghalani A, Bin Salman T, Faqeeh F, Asiri MK, Kabel AM. Gastric carcinoma: insights into risk factors, methods of diagnosis, possible lines of management and the role of primary care. J Family Med Prim Care 2020;9(6):2659-63. https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_527_20
3. Bergquist JR, Leiting J L, Habermann E B, Cleary SP, Kendrick ML, Smoot RL, et al. Early onset gastric cancer is a distinct disease worrisome trends and oncogenic features. Surgery 2019;166(4):547-55. https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.04.036
4. Corso G, Santucci C, Toffolutti F, Pisa E, La Vecchia C, Serraino D. Trends in diffuse type of gastric cancer: focus on

younger women. Eur J Cancer Prev. 2024;33(6):541-44. https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000891
5. Ma J, Shen H, Kapesa L, Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in Gastric Cancer. Oncol Lett. 2016;11(5):2959-64. https://doi.org/10.3892/ol.2016.4337
6. Seeneevassen L, Bessède E, Mégraud F, Lehours P, Dubus P, Varon C. Gastric cancer: Advances in carcinogenesis research and new therapeutic strategies. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3418. https://doi.org/10.3390/ijms22073418
7. Waldum HL, Sagatun L, Mjønes P. Gastrin and Gastric Cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:1. https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00001
8. Waldum HL, Fossmark R. Types of Gastric Carcinomas. Int J Mol Sci. 2018;19(12):4109. https://doi.org/10.3390/ijms19124109
9. Ooki A, Yamaguchi K. The dawn of precision medicine in diffuse-type gastric cancer. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221083049. https://doi.org/10.1177/17588359221083049
10. Korivi BR, Faria S, Aly A, Sun J, Patnana M, Jensen CT, et al. Intestinal and diffuse gastric cancer: a retrospective study comparing primary sites. Clin Imaging. 2019;56:33-40. https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2019.03.002
11. Berdugo-Hurtado F, Martín-Lagos-Maldonado A, Martínez-Domínguez AP, Vidal-Vílchez B, Benavente-Fernández A. Linitis gástrica: un reto diagnóstico. Gastroenterología y Hepatología. 2020;45(5):375–6. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.08.01
12. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: current understanding. World J Gastrointest Oncol. 2019;11(9):665-78. https://doi.org/10.4251/wjgo.v11.i9.665
13. Toh JWT, Wilson RB. Pathways of Gastric Carcinogenesis, *Helicobacter pylori* Virulence and Interactions with Antioxidant Systems, Vitamin C and Phytochemicals. Int J Mol Sci. 2020;21(17):6451. https://doi.org/10.3390/ijms21176451
14. Figueiredo C, Costa S, Karameris A, Machado JC. Pathogenesis of Gastric Cancer. Helicobacter. 2015;20 Suppl 1:30-5. https://doi.org/10.1111/hel.12254
15. Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Yasui W. Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. Int J Clin Oncol. 2019;24(7):771-78. https://doi.org/10.1007/s10147-019-01443-9
16. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. Int J Mol Sci. 2020;21(11):4012. https://doi.org/10.3390/ijms21114012
17. Stewart OA, Wu F, Chen Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer. GUT Microbes 2020;10(5):1220-30. https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1762520
18. Assumpção PP, Barra WF, Ishak G, Coelho LGV, Coimbra FJF, Freitas HC, et al. The diffuse-type gastric cancer epidemiology enigma. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):223. https://doi.org/10.1186/s12876-020-01354-4
19. Ansari S, Gantuya B, Tuan VP, Yamaoka Y. Diffuse Gastric Cancer: A Summary of Analogous Contributing Factors for Its Molecular Pathogenicity. Int J Mol Sci. 2018;19(8):2424. https://doi.org/10.3390/ijms19082424
20. Wu JY, Lee YC, Graham DY. The eradication of Helicobacter pylori to prevent gastric cancer: a critical appraisal. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(1):17-24. https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1542299
21. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim YI, Kook MC, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. N Engl J Med. 2020;382(5):427-36. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909666
22. Piscione M, Mazzone M, Di Marcantonio MC, Muraro R, Mincione G. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Controversial Relationship. Front Microbiol. 2021;12:630852. https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.630852
23. Ford A, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta analysis. Gut. 2020;69(12):2113-21. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320839
24. Li L, Yu Ch. Helicobacter pylori infection following endoscopic resection of Early Gastric Cancer. Biomed Res Int. 2019;2019:9824964. https://doi.org/10.1155/2019/9824964
25. Matsuzaki J, Tsugawa H, Suzuki H. Precision Medicine Approaches to Prevent Gastric Cancer. Gut Liver. 2021;15(1):3-12. https://doi.org/10.5009/gnl19257
26. Waldum H. Tumor Classification Should Be Based on Biology and Not Consensus: Re-Defining Tumors Based on Biology May Accelerate Progress, An Experience of Gastric Cancer. Cancers (Basel). 2021;13(13):3159. https://doi.org/10.3390/cancers13133159
27. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. IARC Sci Publ. 2004;(157):327-49.
28. Waldum H, Mjønes PG. Correct Identification of Cell of Origin May Explain Many Aspects of Cancer: The Role of Neuroendocrine Cells as Exemplified from the Stomach. Int J Mol Sci. 2020;21(16):5751. https://doi.org/10.3390/ijms21165751
29. Monster JL, Kemp LJS, Gloerich M, van der Post RS. Diffuse gastric cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2022;1877(3):188719. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2022.188719
30. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. J Pathol.

2004;203(2):681-7.
https://doi.org/10.1002/path.1564
31. Goldenring JR, Nam KT. Oxyntic atrophy, metaplasia, and gastric cancer. Prog Mol Biol Transl Sci. 2010;96:117-31.
https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381280-3.00005-1
32. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Corvera CU, Das P, Enzinger PC, et al. Gastric Cancer versión 2.202. NCCN Clinical Practice Guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2025;23(5):169-91.
https://doi.org/10.6004/jnccn.2025.0022
33. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology. 2009;137(3):824-33.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001
34. Wu LW, Jang SJ, Shapiro C, Fazlollahi L, Wang TC, Ryeom SW, et al. Diffuse Gastric Cancer: A Comprehensive Review of Molecular Features and Emerging Therapeutics. Target Oncol. 2024;19(6):845-65.
https://doi.org/10.1007/s11523-024-01097-2
35. Li P, Li Z, Linghu E, Ji J; Society of Digestive Endoscopy of the Chinese Medical Association, Colorectal Surgery Group of the Chinese Medical Association, et al. Chinese national clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of early gastric cancer. Chin Med J (Engl). 2024;137(8):887-908.
https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000003101
36. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2025 (7th edition). Gastric Cancer. 2026;29(2):271-99.
https://doi.org/10.1007/s10120-025-01698-4
37. Dinçer B, Sağdıç MF, Olgun M, Karayiğit A, Dilek GB, Sarıdemir S, et al. Subtotal versus total gastrectomy for mid- and distal gastric poorly cohesive carcinoma: a retrospective controlled study. Front Oncol. 2025;15:1717678.
https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1717678
38. Boubaddi M, Teixeira Farinha H, Lambert C, Pereira B, Piessen G, Gualtierotti M, et al. Total versus subtotal gastrectomy for distal gastric poorly cohesive carcinoma. Ann Surg Oncol. 2024;31(2):744-52.
https://doi.org/10.1245/s10434-023-14496-y
39. Li Y, Zhu Z, Ma F, Xue L. Gastric signet Ring Cell Carcinoma: Current Management and future Challenges. Cancer Manag Res. 2020;12:7973-81.
https://doi.org/10.2147/CMAR.S268032
40. Jiménez Fonseca P, Carmona-Bayonas A, Hernández R, Custodio A, Cano JM, Lacalle A, et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real world data from the AGAMENON National Cancer Registry. Br J Cancer. 2017;117(6):775-82.
https://doi.org/10.1038/bjc.2017.245
41. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. J Clin Oncol. 2024;42(17):2012-20.
https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601
42. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(11):1181-95.
https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00515-6
43. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Muro K, Molena D, Van Cutsem E, et al. Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2025;393(3):217-30.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503701
44. Wainberg ZA, Kang YK, Lee KW, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Bemarituzumab as first-line treatment for locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: final analysis of the randomized phase 2 FIGHT trial. Gastric Cancer. 2024;27(3):558-70.
https://doi.org/10.1007/s10120-024-01466-w
45. Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. Br J Surg. 2018;105(3):159-67.
https://doi.org/10.1002/bjs.10663
46. Liu X, Choi MG, Kim K, Kim KM, Kim ST, Park SH, et al. High PD-L1 expression in gastric cancer (GC) patients and correlation with molecular features. Pathol Res Pract. 2020;216(4):152881.
https://doi.org/10.1016/j.prp.2020.152881
47. Lian J, Zhang G, Zhang Y, Liu H, Zhang J, Nan P, et al. PD-L1 and HER2 expression in gastric adenocarcinoma and their prognostic significance. Dig Liver Dis. 2022;54(10):1419-27.
https://doi.org/10.1016/j.dld.2022.01.128
48. Van Cutsem E, Bang YJ, Feng-Yi F, Xu JM, Lee KW, Jiao SC, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. Gastric Cancer. 2015;18(3):476-84.
https://doi.org/10.1007/s10120-014-0402-y
49. Shitara K, Xu RH, Ajani JA, Moran D, Guerrero A, Li R, et al. Global prevalence of claudin 18 isoform 2 in tumors of patients with locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. Gastric Cancer. 2024;27(5):1058-68.
https://doi.org/10.1007/s10120-024-01518-1