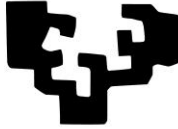


eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

**TESIS DOCTORAL**

**CÁNCER GÁSTRICO EN EL CRIBADO DE CANCER  
COLORRECTAL EN LA OSI DONOSTIALDEA**

**Julio Alfredo Bernuy Guevara**

**San Sebastián 2023**

**Dirigida por Luis Bujanda Fernández de Piérola**

**Departamento de Medicina**

*A mis ángeles en el cielo y en la tierra*

## **Agradecimientos**

*Gracias a mi padre Oscar Bernuy Verand, que en paz descanse. Considero que de él heredé la perseverancia, el esfuerzo por lo que uno quiere y la fuerza para levantarme frente a las adversidades. Te echo mucho de menos papá; e hice esto también para que tu estés orgulloso, desde donde me estés mirando.*

*Gracias a mi madre, la cual fue una guía a la largo de toda mi vida y fuente inagotable de amor y cariño durante todo mi crecimiento. Tengo mucha suerte de tenerla conmigo. Ella me inculcó grandes valores y; aparte de darme la vida, me dio múltiples consejos que a veces uno en la juventud no valora demasiado, pero cuando vas creciendo, te das cuenta que sin esas enseñanzas la vida no hubiera sido igual. Eres mi ángel mamá, Gracias por ser mi madre.*

*Gracias a Wilgie, mi pareja de vida, la madre de mi hija, la persona que con su simple filosofía enfoca la vida de una forma muy especial y de esta forma, me enseñó a disfrutar de las cosas más sencillas de la naturaleza; y de esa forma redirigir prioridades en el disfrute del día a día. Sin tu apoyo no hubiera podido lograr esto y... ni*

*que decir el gran reto de formar una familia. Eres una madre ejemplar y me gustaría seguir creciendo como persona en tu compañía.*

*Me gustaría agradecer a mi tutor Luis Bujanda por su orientación, paciencia y siempre estar predispuesto a compartir conocimientos; considero que sin su guía, no hubiera iniciado esta travesía y animarme a hacer el programa de doctorado, ya que fue uno de los modelos a seguir en cuanto al deseo y el amor al conocimiento, desde que llegue a Euskadi. Gracias Luis.*

*A mi hermana Coralina Bernuy, especialista en oncología, uno de mis mayores ejemplos de responsabilidad y; aunque ella a veces no se lo crea, una de las personas más hábiles que conozco. Hemos pasado mucho en la niñez, y a pesar que estamos físicamente lejos, es ahora cuando me siento más cerca tuyo hermana, Te queremos mucho.*

*A mi hermano Lucho, docente en activo de lo cual me siento más que orgulloso, que además de cultivar el arte desde varias disciplinas, es una persona a la cual siempre he admirado desde niño. Y ahora de grande, mi admiración continúa por tu gran dedicación a tu trabajo y sobre todo a tu familia, papá seguro está muy orgulloso...*

*A mis maestros, desde que fui residente, por su paciencia y el cariño que me han brindado. A los compañeros de la especialidad, enfermeras, auxiliares, personas de quienes he aprendido mucho y seguiré aprendiendo...*

*A mi familia en general, primos, primas, tías, tíos, sobrinos, abuelos que en paz descansen... además mis amigas y amigos que gracias a sus críticas constructivas y consejos me han acompañado y dado el apoyo moral en diferentes momentos de esta travesía. Reconozco que he sido siempre bastante ingrato, debido que siempre ando metido en mil cosas, pero créanme que siempre los tengo presente y son parte de todo esto... mil gracias!!!*

*Asimismo no debo olvidar dar las gracias a algunas personas que casi sin querer me han enseñado mucho, esto incluye a mis maestros espirituales; me refiero a todas aquellas personas y situaciones que eventualmente uno sintió que son desfavorables o dañinas, provocándote dificultades e incluso, uno puede llegar a pensar que te perturban el equilibrio de tu persona. Las dificultades siempre estarán, esas situaciones se producirán siempre en cualquier ámbito, como la vida misma... Nadie dijo que esto fuera fácil, pero en eso radica el aprendizaje y el impulso que se puede dar uno mismo al ir sacando adelante situaciones desfavorables y sobretodo no rendirse...*

*Finalmente dar las gracias a la UPV que me aceptó en el programa de doctorado y además a los compañeros que me brindaron su apoyo en cuanto a facilitación de datos e incluso apoyo moral. Esos detalles siempre cuentan. Os lo agradezco mucho...*

*El hecho de estar trabajando y estudiando a la vez, supone una dificultad añadida, no obstante creo que vale mucho la pena ahondar sobre el conocimiento en un tema específico, independientemente a la obtención de un título en sí. El apoyo de mis amigos y seres queridos mediante críticas constructivas han sido claves en este proceso, ya que se pasan por algunos momentos complicados, como en cualquier camino con un objetivo académico de trascendencia... Creo que estos caminos duros son mucho mejor llevados con acompañantes como vosotros.*

*Quiero terminar subrayando este pensamiento, y creo que es el pensamiento generalizado de la humanidad, ya que durante este proceso hemos sentido de manera directa o indirecta, el desarrollo de conflictos armados a nivel mundial (algunos de ellos silenciosos y crónicos), y sabemos todo lo que eso conlleva sobre gente inocente... creo que desde mi humilde posición, es justo plasmar en este pequeño texto mi profundo y sincero deseo de paz y si eso es mucho pedir., al menos detener el sufrimiento de gente inocente... Dios proteja a nuestras familias y gracias totales!!!*

## ÍNDICE

	<b>Pág.</b>
<b>I. INTRODUCCION</b>	<b>18</b>
a.Epidemiología.	
a.1 Epidemiologia mundial del cáncer gástrico	<b>21</b>
a.2 Epidemiologia del cáncer gástrico en España	<b>24</b>
b.Factores de riesgo.	<b>25</b>
b.1 Infección por Helicobacter Pylori (HP)	<b>28</b>
b.2 Infección por Virus Epstein Barr (VEB)	<b>29</b>
b.3 La dieta y el cáncer gástrico	<b>30</b>
b.4 Tabaquismo y el cáncer gástrico	<b>30</b>
b.5 Precursores de cáncer gástrico: gastritis crónica y metaplasia intestinal	<b>31</b>
b.6 Displasia gástrica	<b>32</b>
b.7 Predisposición genética y síndromes hereditarios	<b>33</b>
c.Estadillaje de cáncer gástrico avanzado.	<b>34</b>

d. Diseminación y pronóstico.	41
e. Tratamiento.	44
e.1 Tratamiento de cáncer gástrico incipiente.	46
e.2 Tratamiento de cáncer gástrico avanzado.	52
e.2.1 Márgenes de resección.	54
e.2.2 Linfadenectomía.	55
e.2.3 Esplenectomía.	62
e.2.4 Pancreatectomía.	62
e.2.5 Omentectomía.	63
e.3 Cirugía laparoscópica en cáncer gástrico.	63
e.4 Adyuvancia y neoadyuvancia en cáncer gástrico.	64
e.5 Paliación en cáncer gástrico.	66
<b>II. HIPOTESIS</b>	<b>69</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>71</b>
<b>IV. MATERIALES Y METODOS</b>	<b>73</b>
<b>V. ANALISIS DE DATOS</b>	<b>78</b>



<b>VI.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>80</b>
	a. Características generales de los pacientes	<b>84</b>
	b. Tratamiento de los pacientes	<b>93</b>
	c. Participación en el cribado de cáncer colorrectal, positividad de SOHi y riesgo de cáncer gástrico	<b>95</b>
	d. Pacientes con cáncer gástrico con SOHi positivo y negativo	<b>98</b>
	e. Incidencia y características del cáncer gástrico de intervalo	<b>107</b>
	f. Supervivencia en el cáncer gástrico	<b>109</b>
<b>VII.</b>	<b>DISCUSIÓN.</b>	<b>111</b>
<b>VIII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>120</b>
<b>IX.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>123</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Incidencia de casos por localización del cáncer.	<b>21</b>
<b>Figura 2.</b> Mortalidad mundial del cáncer gástrico.	<b>22</b>
<b>Figura 3.</b> Tasa de incidencia y mortalidad por cáncer gástrico.	<b>23</b>
<b>Figura 4.</b> Incidencia y muerte por cáncer gástrico.	<b>24</b>
<b>Figura 5.</b> Etiopatogenia del cáncer gástrico	<b>27</b>
<b>Figura 6.</b> Casos de cáncer en el mundo atribuibles a infecciones.	<b>28</b>
<b>Figura 7.</b> Opciones quirúrgicas generales de tratamiento del cáncer gástrico.	<b>45</b>
<b>Figura 8.</b> Clasificación morfológica de Paris.	<b>48</b>
<b>Figura 9.</b> Clasificación de cáncer gástrico según Borrmann.	<b>53</b>
<b>Figura 10.</b> Esquema grupos ganglionares en cáncer gástrico.	<b>57</b>
<b>Figura 11.</b> Definición de disección linfática para gastrectomía total en cáncer gástrico.	<b>60</b>
<b>Figura 12.</b> Definición de disección linfática para gastrectomía subtotal en cáncer gástrico.	<b>61</b>
<b>Figura 13.</b> Esquema general de manejo del cáncer gástrico.	<b>67</b>
<b>Figura 14.</b> Actitud médica tras cirugía de cáncer gástrico.	<b>68</b>

<b>Figura 15.</b> Flujograma de los pacientes incluidos en la serie.	<b>82</b>
<b>Figura 16.</b> Comparativa pacientes sin SOHi ni antes ni después y pacientes sin SOHi antes del diagnóstico de cáncer gástrico.	<b>83</b>
<b>Figura 17.</b> Número de pacientes en función de la década del diagnóstico de cáncer gástrico.	<b>84</b>
<b>Figura 18.</b> Número de gastroscopias necesarias para detectar un cáncer gástrico.	<b>96</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
<b>Tabla 1.</b> 8º edición TNM del cáncer gástrico.	<b>36</b>
<b>Tabla 2.</b> Pronóstico patológico y estadio de cáncer gástrico.	<b>39</b>
<b>Tabla 3.</b> ypTNM patológica combinada con neoadyuvancia.	<b>40</b>
<b>Tabla 4.</b> Resumen práctico del estadio cáncer gástrico TNM.	<b>42</b>
<b>Tabla 5.</b> Resumen clasificación TNM 8º edición.	<b>43</b>
<b>Tabla 6.</b> Criterios estándar y extendidos para resección endoscópica en cáncer gástrico incipiente.	<b>50</b>
<b>Tabla 7.</b> Criterios de resección endoscópica curativa en cáncer gástrico incipiente.	<b>51</b>
<b>Tabla 8.</b> Linfadenectomía según el tipo de resección gástrica.	<b>54</b>
<b>Tabla 9.</b> Grupos ganglionares en cáncer gástrico.	<b>56</b>
<b>Tabla 10.</b> Descripción de las características generales de los pacientes de la serie.	<b>86</b>
<b>Tabla 11.</b> Tratamientos de los pacientes al momento del diagnóstico de cáncer gástrico.	<b>87</b>
<b>Tabla 12.</b> Antecedentes personales y familiares de los pacientes de la serie.	<b>88</b>
<b>Tabla 13.</b> Características analíticas de los pacientes de la serie.	<b>89</b>

<b>Tabla 14.</b> Marcadores tumorales de los pacientes de la serie.	<b>90</b>
<b>Tabla 15.</b> Características histológicas de los pacientes de la serie.	<b>91</b>
<b>Tabla 16.</b> Descripción del tamaño tumoral, afectación de ganglios, metástasis a distancia, estadio y tratamiento recibido en los pacientes con cáncer gástrico.	<b>92</b>
<b>Tabla 17.</b> Número de personas entre 50 y 69 años para encontrar un cáncer gástrico.	<b>97</b>
<b>Tabla 18.</b> Resultado de las colonoscopias en función de la realización de SOHi.	<b>100</b>
<b>Tabla 19.</b> Comparativa: pacientes con SOHi positivo frente a pacientes con SOHi negativo.	<b>101</b>
<b>Tabla 20.</b> Comparativa pacientes con SOHi positivo frente a pacientes sin SOHi.	<b>102</b>
<b>Tabla 21.</b> Comparativa pacientes SOHi negativo frente a pacientes sin SOHi.	<b>103</b>
<b>Tabla 22.</b> Comparativa pacientes con gastroscopia previa en menos de 3 años frente a pacientes con gastroscopia previa después de los 3 años.	<b>104</b>
<b>Tabla 23.</b> Comparativa pacientes con gastroscopia previa frente a los pacientes sin gastroscopia previa.	<b>106</b>
<b>Tabla 24.</b> Análisis multivariado OR para la supervivencia.	<b>110</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>5-ASA</b>	Acido 5-Aminosalicílico
<b>ACG</b>	Adenocarcinoma gástrico
<b>ACO</b>	Anticoagulantes Orales
<b>ADO</b>	Antidiabéticos Orales
<b>AF</b>	Antecedentes familiares
<b>Ag</b>	Antígeno
<b>AGPPE</b>	Adenocarcinoma Gástrico y Poliposis Proximal del Estomago
<b>AINES</b>	Antinflamatorios no Esteroideos
<b>Anti-H2</b>	Antihistamínico tipo 2
<b>AP</b>	Antecedentes personales
<b>aprox</b>	aproximadamente
<b>ASA:</b>	Acido Acetil Salicílico
<b>CCR</b>	Cáncer Colorectal
<b>CG</b>	Cáncer Gástrico
<b>CGDH</b>	Cáncer Gástrico Difuso Hereditario
<b>CH</b>	Cáncer Hereditario
<b>Cig</b>	Cigarrillos

<b>CMV</b>	Cytomegalovirus
<b>CU</b>	colitis ulcerosa
<b>DAG</b>	displasia de alto grado
<b>DBG</b>	displasia de bajo grado
<b>dl</b>	Decilitros
<b>DSE</b>	Disección Submucosa Endoscópica
<b>Dx</b>	Diagnóstico
<b>EGFR</b>	Receptor de factor de crecimiento epidérmico
<b>EII</b>	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
<b>ERGE</b>	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico
<b>Fe</b>	Hierro
<b>FISH</b>	Hibridización Fluorescente in situ
<b>FIT</b>	Faecal immunochemical test
<b>FOBT</b>	Faecal Occult Blood Test
<b>GIST</b>	Gastrointestinal Stromal Tumor
<b>gr</b>	Gramos
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HDA</b>	Hemorragia Digestiva Alta
<b>HDB</b>	Hemorragia Digestiva Baja
<b>HP</b>	<i>Helicobacter Pylori</i>
<b>IBP</b>	Inhibidor de Bomba de Protones

<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>Ig G</b>	Inmunoglobulina G
<b>Ig M</b>	Inmunoglobulina M
<b>IHQ</b>	inmunohistoquímica
<b>IL</b>	interleucina
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>INR</b>	Índice Internacional Normalizado
<b>máx</b>	Máximo
<b>MEPE</b>	Metaplasia que expresa un Polipéptido Espasmolítico
<b>mg</b>	miligramos
<b>MI</b>	Metaplasia Intestinal
<b>mín</b>	Mínimo
<b>ml</b>	Mililitros
<b>ng</b>	nanogramos
<b>NIE</b>	Neoplasia Intraepitelial
<b>OLGA</b>	Operative Lynk for Gastritis Assessment
<b>OLGIM</b>	Operative Lynk for Gastritis Assessment Intestinal Metaplasia
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>pg</b>	picogramos



**ptes** Pacientes

**RME** Resección Mucosa Endoscópica

**SII** Síndrome de intestino irritable

**SOHi:** Sangre Oculta en Heces  
inmunológico

**SV** Supervivencia

**TG** Triglicéridos

**TGI** Tracto gastrointestinal

**TSOH** Test de Sangre Oculta en Heces

**Tto** tratamiento

**U** Unidades

**UI** Úlcera

**VEB** *Virus Epstein Barr*

**VEGF** Factor de crecimiento endotelial  
vascular

**VHB** Virus Hepatitis B

**VHC** Virus Hepatitis C

**VHD** Virus Hepatitis D

**VHS** Virus Herpes Simple

**Vit** Vitamina

**VPH** Virus Papiloma Humano

## **I. INTRODUCCIÓN**

El cribado de cáncer colorrectal (CCR) usando el test de sangre oculta en heces (TSOH) está basado en la hipótesis que el CCR o sus lesiones precursoras tienen una tendencia a sangrar. La detección de sangre oculta en heces se puede realizar mediante el test de sangre oculta en heces con guayaco (SOH-G) o con el test de sangre oculta inmunológico (SOHi). Uno de las diferencias importantes entre estos test es que el FOBT guayaco detecta el grupo Hemo (que también está presente en la carne roja), mientras que el SOHi solo detecta globina humana (1).

En el momento actual el SOHi es recomendado para el cribado de CCR debido a su mayor eficacia diagnóstica para neoplasia avanzada que el SOH-G; además de su uso sencillo por el individuo. Sin embargo más de la mitad de participantes con SOHi positivo no presentan neoplasia avanzada en la colonoscopia. El sangrado fecal puede también estar en relación a sangrado de tracto gastrointestinal superior, uno podría considerar la gastroscopia en quienes no presentan posible origen de sangrado en la colonoscopia, de cara a detectar cáncer gástrico (CG). Es importante destacar que el SOHi está basado en detectar la globina humana en heces, que es más rápidamente degradada que el grupo Hemo. Por este motivo, la detección de sangre del tracto gastrointestinal superior ha sido controvertida, ya que la globina puede ser degradada y no ser detectada en heces.

El cáncer gástrico (CG) permanece como la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo con una estimación de 841 000 muertes relacionadas a CG en el 2013 (83-86); de allí su importancia en buscar la detección precoz de las lesiones, lo cual se intenta sobre todo en países del noreste asiático, llevándose a cabo un programa de cribado de CG, que es subsidiado por el gobierno en Japón y Corea. La reducción de la mortalidad por cáncer gástrico ha sido documentada en Japón, pero el

cribado radiológico ha sido cuestionado por su alto coste, y baja aceptación. A pesar que el cribado en países como Corea parece haber alcanzado una alta aceptación con el uso de la endoscopia, la carga de trabajo es sustancial. Hoy en día se ha considerado mucho más la prevención primaria a través de la erradicación del *Helicobacter Pylori* (HP).

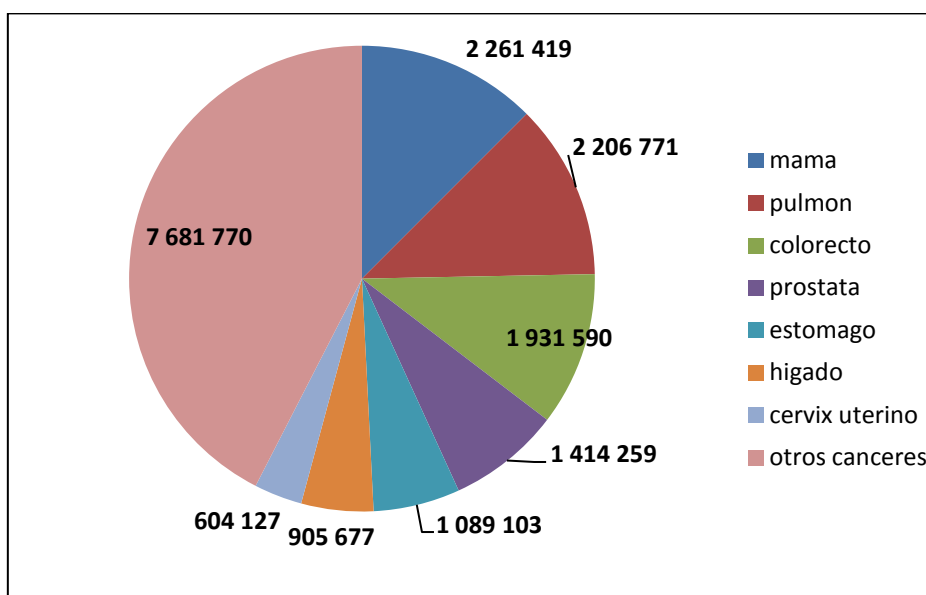
Una cuestión que surgió a raíz de los resultados de los test sangre oculta en heces (SOH) positiva con colonoscopia normal fue la necesidad o no de realizar gastroscopia en estos pacientes. Estudios previos reportaron resultados contradictorios en relación al rendimiento de la gastroscopia en pacientes con SOH positivo. Estos estudios fueron sobre todo basados en SOH-G y no incluían población de riesgo medio. Esto nos lleva a la conclusión que no hay suficiente evidencia a favor o en contra de la gastroscopia de rutina en individuos con SOHi positivo seguido de una colonoscopia negativa. Es importante destacar que no existen datos de seguimiento a largo plazo en participantes con cribado y SOHi.

Recientemente en un estudio Holandés (32) en personas del cribado CCR observan como la incidencia de CG en los individuos con SOHi positivo o negativo no mostraba diferencias. Sin embargo este estudio tiene una población reducida.

Por estos motivos, pensamos que era pertinente profundizar y analizar este tema desde otros puntos de vista como era desde el colectivo de pacientes diagnosticados con CG o determinar los pacientes diagnosticados de CG en individuos que se invita en los programas de cribado.

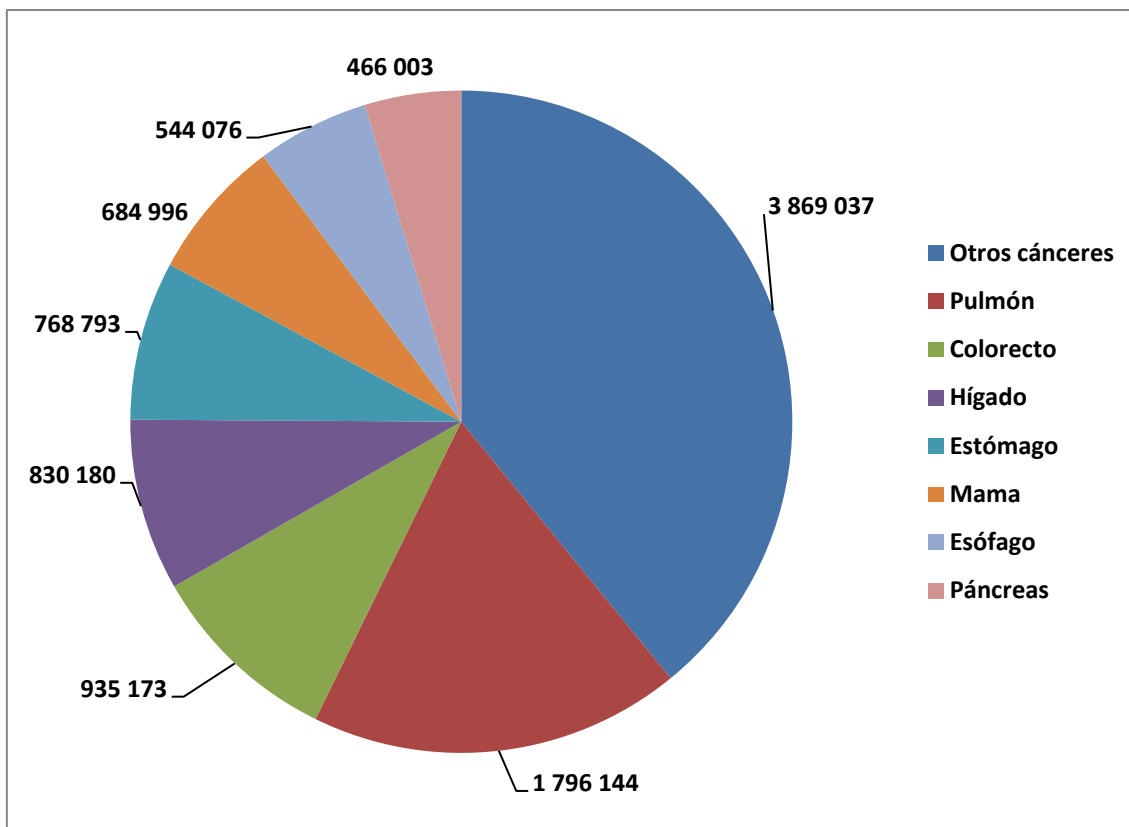
### a.1 Epidemiología e importancia mundial de cáncer gástrico.

El CG es una de las causas más comunes de muerte por cáncer. A pesar de la rápida caída en la incidencia, el CG ocupa el quinto puesto en incidencia y la cuarta causa de mortalidad relacionada por cáncer a nivel mundial en el 2020 (86).



**Figura 1.** Incidencia de casos por localización del cáncer, (excluyendo cáncer de piel no melanoma).

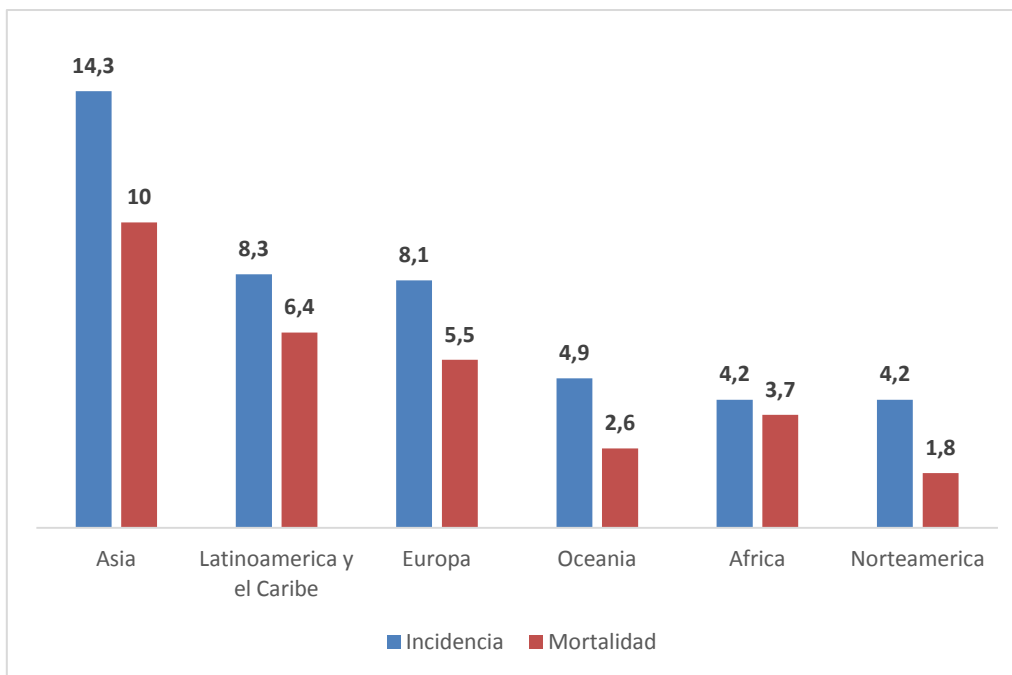
Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020.



**Figura 2.** Mortalidad mundial de cáncer gástrico en relación a cánceres de otra localización.

Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020

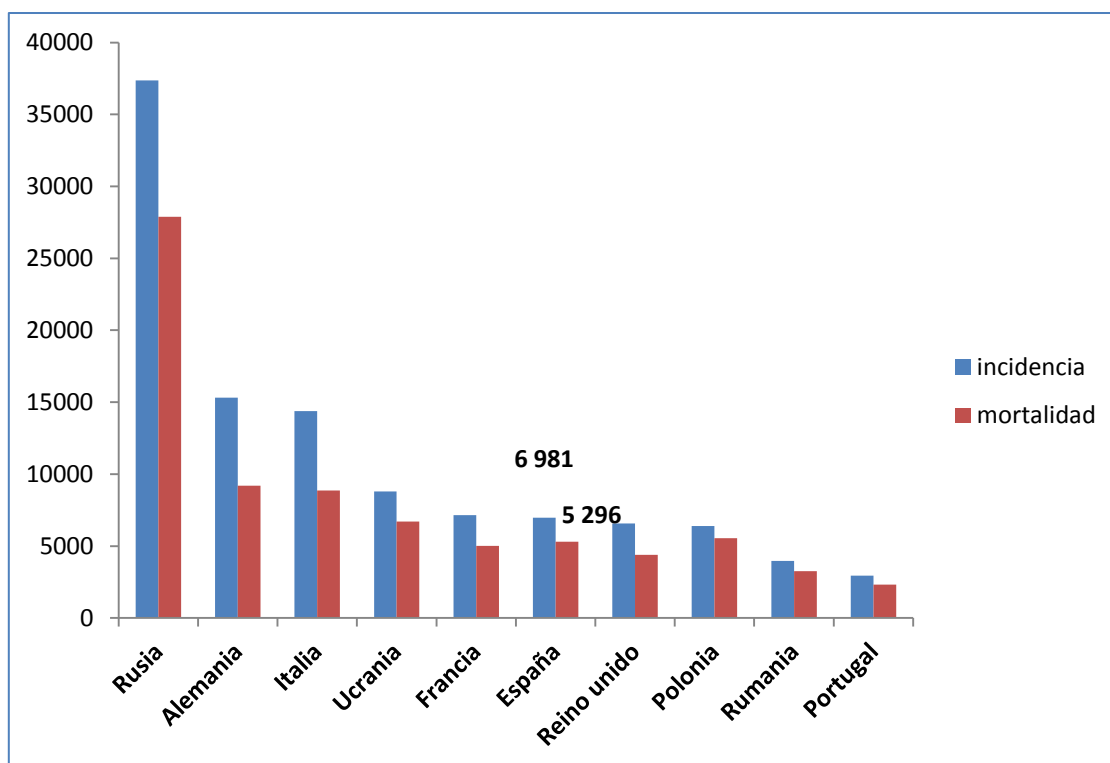
La incidencia de CG es más alta en el este asiático incluyendo Japón, Corea y China. Más de la mitad de nuevos casos de CG en el mundo son diagnosticados en el este asiático. Hasta la mitad del siglo XX, el CG fue la causa más común de mortalidad relacionada a cáncer en la mayoría de países.



**Figura 3.** Tasa de incidencia y mortalidad de cáncer gástrico en 2020, (x100 000)

Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de CG está la infección por HP, la edad, los antecedentes familiares y personales de cáncer, y ciertas enfermedades y lesiones premalignas que incrementan su riesgo como es la presencia de metaplasia intestinal (MI) incompleta. Entre los factores que han hecho disminuir la incidencia está la mejora en la dieta, con un mayor consumo de frutas y vegetales, la disminución del hábito tabáquico, la mejora de la atención sanitaria y la disminución en la prevalencia de infección por HP debido a una mejora la calidad de vida y la erradicación de la infección.



**Figura 4.** Incidencia y muerte por cáncer gástrico en diferentes países en 2020.

Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) 2020.

### a.2 Epidemiología del cáncer gástrico en España.

España presenta una incidencia de 16 casos por 100.000 habitantes, muy similar a la tasa estimada media de la Unión Europea (15 casos por 100.000 habitantes). Sin embargo, al analizar la mortalidad en España, este tumor se sitúa en el quinto puesto en importancia en hombres (por detrás de pulmón, colorrectal, próstata y vejiga) así como en mujeres (después del de mama, colorrectal, pulmón, y páncreas).



La supervivencia ajustada por edad a los 5 años se sitúa entre el 21% en hombres y 26% en mujeres, similar al resto de países europeos (87,88). Sin embargo, al igual que ocurre con otros tumores la incidencia y mortalidad del CG presentan grandes variaciones geográficas, tanto entre países como entre regiones dentro de los mismos países.

Existen también importantes diferencias geográficas en España. Así la incidencia es muy alta en algunas zonas de Castilla y León y de la costa de Galicia. Este patrón, que es bastante estable en el tiempo, es similar en hombres y en mujeres, lo que sugiere la implicación de factores ambientales y locales en la etiopatogenia de este tumor (90).

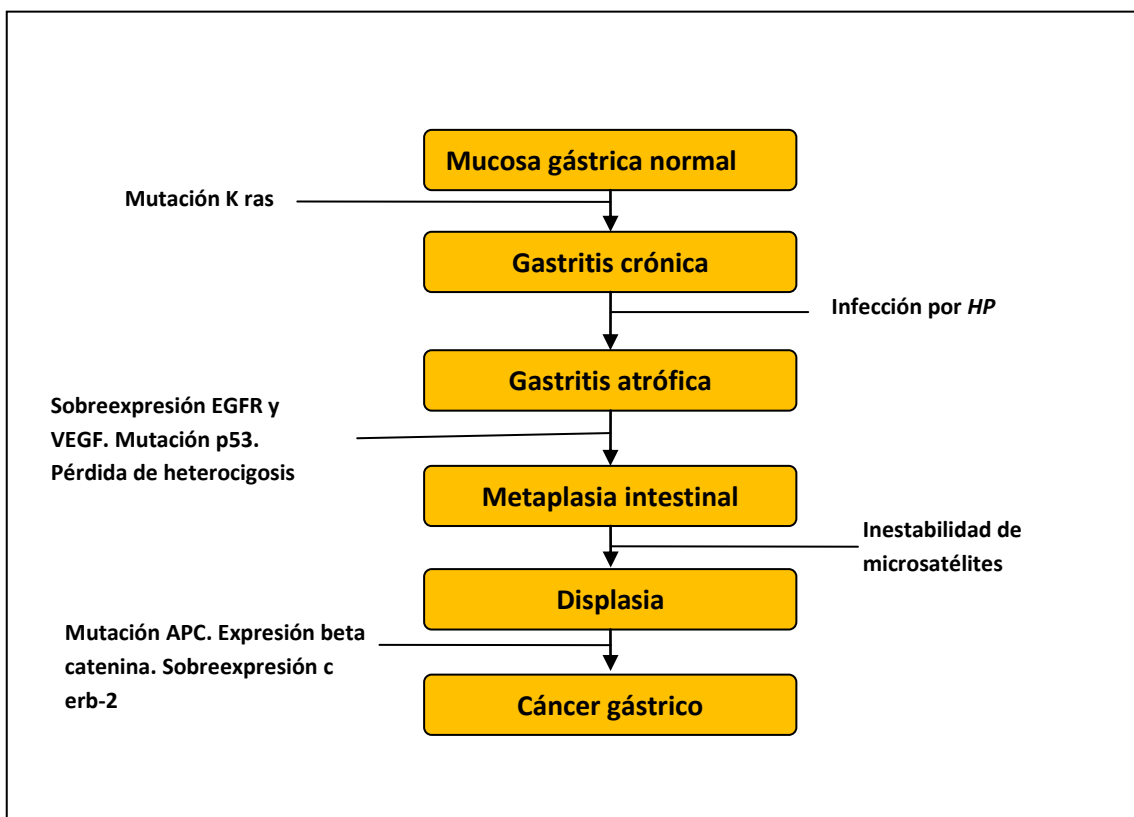
La incidencia del CG en España en las últimas décadas ha constatado un descenso y paralelamente un descenso en el impacto de mortalidad por cáncer (89). Sin embargo, y a pesar de la disminución de la mortalidad producida en las últimas décadas en prácticamente todas las provincias españolas, habría que destacar que sigue existiendo importantes diferencias entre regiones.

#### **b. Factores de riesgo:**

La carcinogénesis gástrica es un proceso multifactorial que tiene varias etapas que van desde la mucosa normal a CG. Entre las etapas intermedias están la gastritis crónica (inflamación crónica de la mucosa gástrica), la gastritis crónica atrófica (con pérdida de glándulas gástricas), la MI (sustitución de epitelio gástrico por epitelio intestinal), y la displasia (neoplasia intraepitelial). La progresión de todas etapas puede

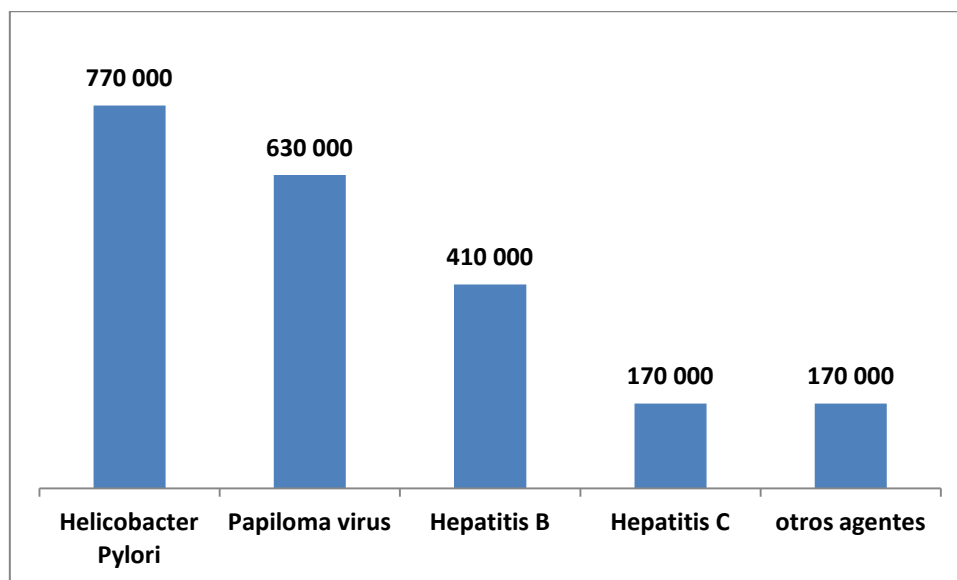
durar varios años. El Dr. Correa estableció esta secuencia de etapas de progresión que explicaría un porcentaje alto de pacientes con CG (Figura 5) (71,72,74).

**Figura 5.** Patogénesis del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal. (Correa 1988).



*HP; Helicobacter Pylori.*

**b.1 Infección por *Helicobacter Pylori*.**



**Figura 6.** Casos de cáncer en el mundo atribuibles a infecciones en el año 2012, en ambos sexos.

Plummer et al. 2018. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN).

El HP es la especie dominante en el microbioma gástrico humano, y esta colonización causa una respuesta inflamatoria persistente. Si bien la gastritis inducida por HP es el factor de riesgo aislado más potente para el desarrollo del cáncer de estómago, solo una pequeña proporción de las personas infectadas desarrollará CG. En la Figura 6 se muestra la importancia como infección a nivel mundial (83).

Los factores asociados a la colonización y a la patogenia de HP comprenden los factores de virulencia: *cagA* en la isla de patogenicidad *cag* (*cagPAI*), la citotoxina vacuolizante vaca y las proteínas exteriores de membrana bacteriana. Las cepas que producen la proteína *cagA* se asocian a lesiones gástricas precancerosas y a un riesgo mayor de desarrollar cáncer en la zona distal del estómago. Se han identificado varios genotipos Vac A. Las cepas más virulentas (*vacA* s1, i1 y m1) aumentan el riesgo de CG en comparación con las menos virulentas (*vacA* s2, i2 y m2). Aunque el riesgo de CG se ha relacionado con el genotipo *vacA* en algunos países de Europa y Norteamérica, esta relación no se ha observado en países de Asia oriental.

La inmensa mayoría (>90%) de las personas no desarrolla un CG, lo que indica la participación de otros agentes causales y del trasfondo genético del huésped. La susceptibilidad genética individual al CG implica que varios genes como son, entre otros, el gen que codifica la interleucina 1b (*IL1RN*) (que contribuye a iniciar y amplificar la respuesta inflamatoria) y el gen del antagonista del receptor de la IL1 (*IL1RN*) (modulador de la respuesta inflamatoria). En las personas que tienen susceptibilidad genética, la infección por HP puede aumentar la producción de IL 1b, provocando una inflamación intensa y mantenida que incrementa el riesgo de desarrollar CG.

### **b.2 Infección por el *virus de Epstein Barr* (VEB).**

En torno al 10% de los cánceres gástricos se asocian a la infección por el *virus de Epstein Barr* (VEB). El CG asociado al VEB es el grupo de carcinomas más extenso entre los procesos malignos asociados a VEB. A pesar que su relación etiopatogénica está

algo cuestionada, se van aclarando los mecanismos de acción por los cuales VEB aumenta el riesgo de CG (130).

### **b.3 Dieta.**

Algunos hábitos alimentarios se han asociado al aumento de riesgo de CG, como la ingesta elevada de salazones o ahumados, o la ingesta baja en frutas y verduras frescas, así como de embutidos. El consumo de carne, especialmente de carnes rojas y carnes procesadas, se ha asociado a aumento de riesgo de CG en la zona distal gástrica (131).

### **b.4 Tabaco.**

El tabaco también se ha asociado al aumento de riesgo de CG, dependiendo del número de cigarrillos y de la duración del tabaquismo; la asociación epidemiológica no puede explicarse por sesgos o factores de confusión (132).

### **b.5 Lesiones precursoras de cáncer gástrico: gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal.**

Se ha demostrado la asociación entre la gastritis crónica, en particular la forma atrófica con MI, con el CG en áreas de incidencia alta de CG.

Los esquemas de clasificación de la gastritis crónica, como el sistema Sydney, intentan combinar la información topográfica, morfológica y etiológica en un sistema de notificación diseñado para incluir tanto el grado como estadio de la gastritis. Para evaluar el riesgo de cáncer asociado a la gastritis atrófica se ha propuesto tres índices histopatológicos: el índice de riesgo gástrico, el sistema OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) y el sistema Baylor. Para estratificar a los pacientes según su riesgo de cáncer se ha propuesto aplicar la estadificación OLGA y el estado de HP. Sin embargo en la actualidad se cuenta más con el sistema OLGIM, que reemplaza el estadio de atrofia por la MI y presenta más concordancia entre los exploradores.

La MI se puede clasificar en 2 tipos principales: completa (también denominada de intestino delgado o tipo I) e incompleta (tipos IIA/II y IIB/III). Asimismo se ha propuesto una clasificación inmunohistoquímica (IHQ) de la MI: metaplasia de tipo completo con descenso de la expresión de mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC, MUC6 y MUC2), y MI incompleta, en la que las mucinas gástricas se expresan junto a MUC2. Esta última muestra un fenotipo mixto gástrico e intestinal que refleja un programa de diferenciación aberrante. En algunos estudios (aunque no en todos) se indica una correlación positiva entre el grado de MI incompleta y la extensión de la MI y el riesgo de progresión a carcinoma. Se ha identificado otro patrón de metaplasia denominada metaplasia que expresa un polipéptido espasmolítico (MEPE) en el que la expresión del

polipéptido espasmolítico TFF2 se asocia a atrofia oxíntica. La MEPE se asocia con fuerza a la infección crónica por HP y al adenocarcinoma gástrico (ACG), y puede representar otra vía hacia la neoplasia gástrica (133).

### **b.6 Displasia gástrica.**

La displasia gástrica o neoplasia intraepitelial (NIE) se considera la lesión precursora del denominado CG de tipo intestinal. La displasia gástrica se caracteriza por atipia celular y arquitectura glandular desorganizada. Es fundamental reconocer la displasia gástrica y determinar su grado, ya que predice tanto el riesgo de transformación maligna como el riesgo de CG metacrónico.

Se ha propuesto varias clasificaciones de displasia gástrica, como la de Padua y la de Viena. Según la clasificación de la OMS, la displasia se clasifica como de alto grado (DAG) o de bajo grado (DBG). La DBG muestra una desorganización mínima de su arquitectura y una atipia citológica solo leve o moderada. Los núcleos están alargados y localizados en la zona basal, y la actividad mitótica es leve o moderada. La DAG muestra desorganización importante de la arquitectura y atipia citológica importante con mitosis numerosas.

Se han identificado dos fenotipos principales en la displasia gástrica en función de la histología y la diferenciación celular: el fenotipo intestinal (adenomatoso; tipo I), que se parece a los adenomas de colon, y el fenotipo gástrico (tipo foveolar o pilórico; tipo II). Los dos tipos pueden distinguirse por la expresión de mucinas, CD10 y CDX2.



En el intestinal o adenomatoso hay expresión de MUC2, CD10 y CDX2; y en el tipo foveolar o gástrico MUC5AC, ausencia de CD10 y expresión baja de CDX2.

Las lesiones precursoras del ACG de tipo difuso no se han definido con detalle aun, salvo el carcinoma gástrico hereditario de tipo difuso (CGDH).

### **b.7 Predisposición genética y síndromes hereditarios**

Los familiares de primer grado (FPG) de pacientes con CG tienen casi 3 veces más probabilidad que la población general de desarrollar CG. Este efecto puede deberse, en parte, a que la infección por HP es frecuente en las familias y a la posible participación de los polimorfismos del gen IL-1. También puede ser importante la susceptibilidad a los carcinógenos; por ejemplo, los polimorfismos de genes que codifican las enzimas glutatión S-transferasas, que metabolizan carcinógenos relacionados con el tabaco, y la N-acetiltransferasa 1, que aumenta el riesgo de desarrollar CG. El gen del antígeno de células madre prostática (PSCA) y el gen de la mucina 1 (MUC1) se han identificado como factores de susceptibilidad del CG. Como ya hemos mencionado, hay indicios de agrupación familiar del CG en aproximadamente el 10% de los casos, y el 1-3% de los cánceres gástricos son hereditarios. Se han identificado dos tipos de cáncer gástrico hereditario: CGDH y el adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago (AGPPE).

Mención aparte es el cáncer gástrico familiar, el cual se define como aquellos casos con agregación familiar de CG de histología intestinal, sin una causa genética identificada. Se estima que los FPG de pacientes con CG tienen un riesgo incrementado

de 2-3 veces de presentar dicha neoplasia, en relación con la población general. Se desconoce la mutación germinal causal. Los criterios que definen al CG familiar son: 3 FPG o familiares de segundo grado (FSG) con CG, con independencia de la edad; y 2 FPG o FSG con CG, al menos uno afecto antes de los 50 años. La histología tumoral es intestinal ya que si es histología difusa entra dentro de los criterios diagnósticos de CGDH (127).

En base a que España es un país de riesgo bajo para CG, en espera de evidencia científica sólida, se recomienda gastroscopia con biopsias siguiendo el protocolo de Sydney y determinación de HP en las biopsias cada 3 años a partir de los 40 años o 5 años antes de la edad del afecto más joven, a pacientes que cumplan criterios de CG familiar. En individuos con antecedente familiar (AF) de CG sin que cumplan criterios de CG familiar ni síndrome hereditario, se recomendara la determinación y erradicación de HP. Dada la falta de evidencia científica y gran heterogeneidad en los estudios, se tendrían que hacer más estudios prospectivos para establecer vigilancias más adecuadas (129).

### **c. Estadíaaje del cáncer gástrico avanzado.**

La estadificación del carcinoma de estómago se modificó sustancialmente en 2009. Los problemas más importantes fueron la subdivisión de los cánceres T1 en T1a (mucosa) y T1b (submucosa), el cambio de denominación de T2a (muscular propia) como T2 y de T2b (subserosa) como T3 y la subdivisión de T4 (serosa) en T4a (penetra la serosa) y T4b (invade estructuras adyacentes). En consecuencia, la clasificación T

(profundidad de la invasión) es ahora más uniforme en todo el tubo digestivo, mientras que siguen manteniéndose diferencias en la clasificación N (presencia o ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales). Las categorías N del CG con N0 (sin metástasis en ganglios linfáticos regionales), N1 (1 o 2 metástasis regionales), N2 (3 a 6 metástasis ganglionares), N3a (7 a 15 metástasis ganglionares) y N3b (16 o más metástasis en ganglios linfáticos regionales). Actualmente está en vigencia la 8ª edición TNM la cual se detalla la el estadiaje TNM incluyendo éste y otros detalles (111).

**Tabla 1.** 8º edición TNM cáncer gástrico.

<b>Categoría T</b>	
<b>Tx</b>	Tumor primario no puede ser evaluado
<b>T0</b>	No evidencia de tumor primario
<b>Tis</b>	DAG definida como la presencia de células malignas confinadas al epitelio de la membrana basal
<b>T1</b>	Tumor invade la lámina propia, muscular de la mucosa o submucosa
<b>T1a</b>	Tumor invade la lámina propia o muscular de la mucosa
<b>T1b</b>	Tumor invade la submucosa
<b>T2</b>	Tumor invade la muscular propia
<b>T3</b>	tumor invade la adventicia
<b>T4</b>	Tumor invade estructuras vecinas
<b>T4a</b>	Tumor invade pleura, pericardio, vena ázigos, diafragma o peritoneo
<b>Tx</b>	Tumor primario no puede ser evaluado

<b>Categoría N</b>	
<b>Nx</b>	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
<b>N0</b>	No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
<b>N1</b>	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
<b>N2</b>	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
<b>N3</b>	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

<b>Categoría M</b>	
<b>M0</b>	No metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia

<b>Categoría G grado histológico</b>	
<b>G0</b>	Grado desconocido
<b>G1</b>	Bien diferenciado
<b>G2</b>	Moderadamente diferenciado
<b>G3</b>	Pobremente diferenciado/indiferenciado

**Categorías: T N M.** 8º edición de cáncer gástrico.

**Tabla 2.** Estadio de cáncer gástrico (American Joint Committee on Cancer-Union for International Cancer Control-TNM 8<sup>o</sup> edition)

<b>pT</b>	<b>pN</b>	<b>M</b>	<b>Grado</b>	<b>Estadio</b>
Tis	N0	M0	No aplicable	0
T1a	N0	M0	G1	IA
T1a	N0	M0	Gx	IA
T1a	N0	M0	G2	IB
T1b	N0	M0	G1-G2	IB
T1b	N0	M0	Gx	IB
T1	N0	M0	G3	IC
T2	N0	M0	G1-G2	IC
T2	N0	M0	G3	IIA
T2	N0	M0	Gx	IIA
T1	N1	M0	Cualquier G	IIB
T3	N0	M0	Cualquier G	IIB
T1	N2	M0	Cualquier G	IIIA
T2	N1	M0	Cualquier G	IIIA
T2	N2	M0	Cualquier G	IIIB
T3	N1-N2	M0	Cualquier G	IIIB
T4a	N0-N1	M0	Cualquier G	IIIB
T4a	N2	M0	Cualquier G	IVA
T4b	N0-N2	M0	Cualquier G	IVA
Cualquier T	N3	M0	Cualquier G	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G	IVB

**Tabla 3.** ypTNM patológica combinada con neoadyuvancia en el cáncer gástrico.

ypT	YpN	M	Estadio
T0-T2	N0	M0	I
T3	N0	M0	II
T0-T2	N1	M0	IIIA
T3	N1	M0	IIIB
T0-T3	N2	M0	IIIB
T4a	N0	M0	IIIB
T4a	N1-N2	M0	IVA
T4a	Nx	M0	IVA
T4b	N0-N2	M0	IVA
Cualquier T	N3	M0	IVA
Cualquier T	Cualquier N	M1	IVB



#### **d. Diseminación y pronóstico:**

Los carcinomas gástricos pueden dispersarse por extensión directa hacia órganos adyacentes, invasión linfática, invasión de vasos sanguíneos y/o diseminación peritoneal. El CG de tipo intestinal metastatiza preferentemente por vía hematológica hacia el hígado, mientras que el de tipo difuso lo hace preferentemente hacia superficies peritoneales. Los cánceres gástricos con fenotipo histológico mixto muestran patrones metastásicos de ambos tipos.

El pronóstico del CG depende del estadio. En países asiáticos los pacientes con CG inicial tienen un pronóstico excelente, con una tasa de supervivencia a los 5 años mayor de 90% después del tratamiento quirúrgico. No obstante, aproximadamente el 2% de los CG iniciales recurre tras la resección curativa, y las metástasis en ganglios linfáticos aparecen en el 2-3% de los carcinomas intramucosos y en el 20-30% de los carcinomas submucosos. El riesgo de metástasis en ganglios linfáticos en el CG inicial se correlaciona con la edad en el momento del diagnóstico (cuanto menor es la edad, más frecuente es la aparición de metástasis en ganglios linfáticos), con la invasión linfática y submucosa de más de 500  $\mu$ m, un tamaño mayor de 20 mm, tipo microscópico deprimido, histología y presencia de úlcera o cicatriz.

La tasa de supervivencia a 5 años del CG avanzado es cercana al 23% cuando se trata con cirugía sola y al 36% cuando el tratamiento incluye quimioterapia en el perioperatorio. En cuanto al CG avanzado, la profundidad de la infiltración parietal (categoría T de clasificación TNM), el número de metástasis en ganglios linfáticos (la categoría N de clasificación TNM) y la presencia de metástasis a distancia (categoría M

de clasificación TNM) siguen siendo los indicadores pronósticos más importantes. La invasión linfática o venosa también es un factor predictivo de una mala supervivencia en el CG. La invasión perineural se correlaciona con el estadio T y con el tamaño tumoral, y puede actuar como marcador de enfermedad avanzada.

Varios autores han investigado el significado pronóstico del inmunofenotipo mucinoso del CG, pero los resultados son controvertidos o contradictorios.

		Nº linfonod	N0	N1	N2	N3a	N3b	M1
		Profundidad	0	1-2	3-6	7-15	>16	
	T1	Mucosa , submucosa	IA	IB	IIA	IIB	IIB	IV
	T2	Muscular propia	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIA	IV
M0	T3	subserosa	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IV
	T4a	serosa	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IIIC	IV
	T4b	Estructuras vecinas	IIIB	IIIB	IIIC	IIIC	IIIC	IV
M1			IV	IV	IV	IV	IV	IV

**Tabla 4.** Resumen práctico de estadio TNM en el cáncer gástrico.

<b>Tx</b>	<b>El tumor no se puede valorar</b>
<b>T0</b>	<b>No hay evidencia del tumor primario</b>
<b>Tis</b>	<b>Tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia</b>
<b>Nx</b>	<b>Las adenopatías no pueden ser valoradas</b>
<b>Gx</b>	<b>Grado histológico no valorado</b>
<b>G1</b>	<b>Bien diferenciado</b>
<b>G2</b>	<b>Moderadamente diferenciado</b>
<b>G3</b>	<b>Pobrementemente diferenciado</b>
<b>G4</b>	<b>Indiferenciado</b>

**Tabla 5.** Resumen de la Clasificación según la American Joint Committee on Cancer-Union for International Cancer Control-TNM 8<sup>o</sup> edition.

**e. Tratamiento.**

El mejor conocimiento de la biología tumoral del CG ha permitido que el tratamiento actual se haya definido como individualizado, multidisciplinario y multimodal. Individualizado significa aplicar la mejor terapia que asegure curación de la enfermedad con la menor invasión posible, destacando en este punto la irrupción de la endoscopia como arma terapéutica y la laparoscopia. Sin embargo, la cirugía radical sigue siendo el pilar fundamental del tratamiento del CG avanzado.

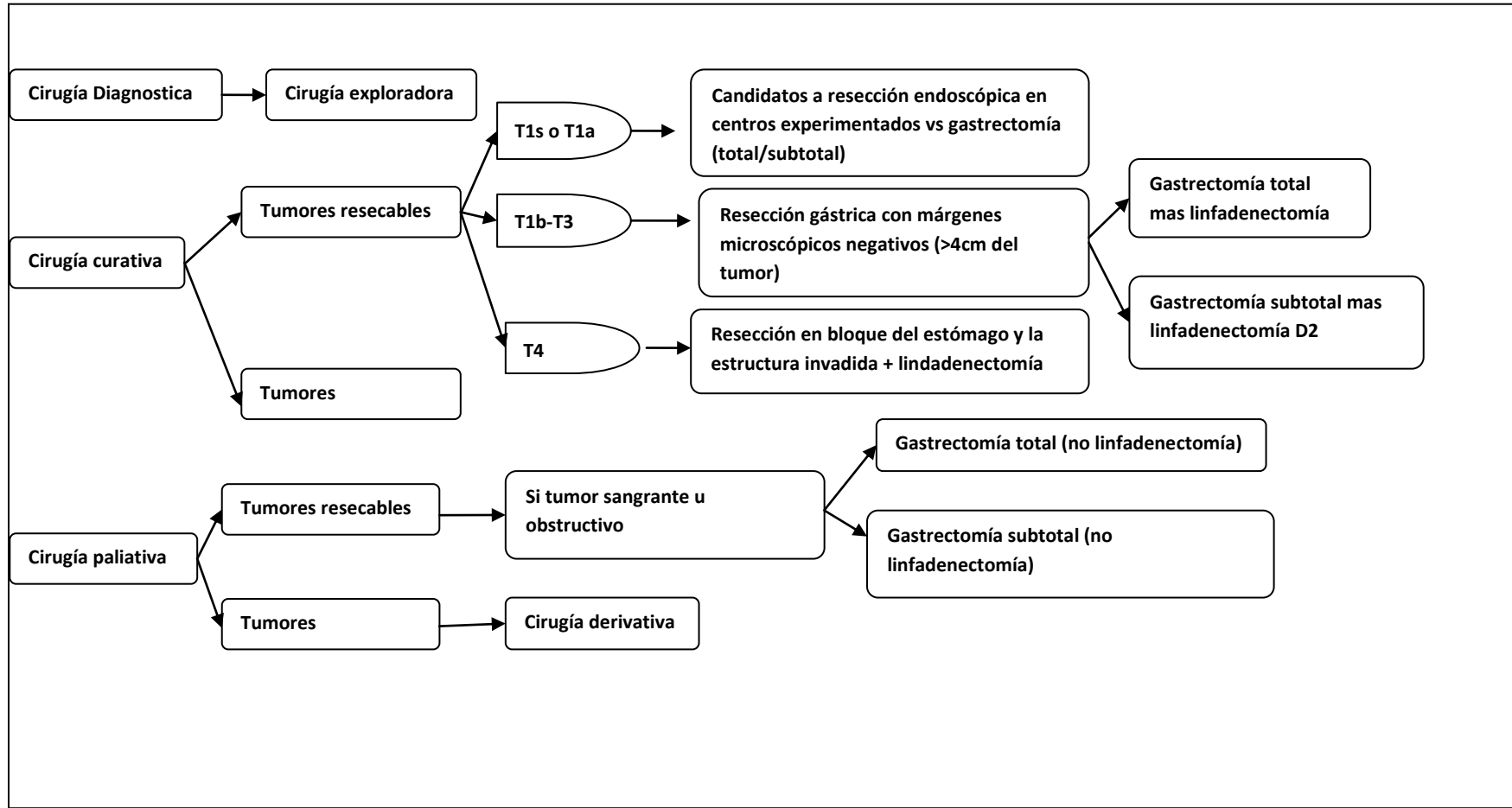


Figura 7. Opciones quirúrgicas generales de tratamiento del cáncer gástrico.

### **e.1 Tratamiento del cáncer gástrico incipiente.**

Hasta hace una década el tratamiento del CG incipiente era la cirugía radical. Sin embargo, la irrupción de la endoscopia y la laparoscopia ha cambiado el enfoque de manejo. Las lesiones incipientes con compromiso solo de la capa mucosa, de pequeño tamaño y no ulceradas son factibles de resear por vía endoscópica. Estas técnicas avanzadas deben realizarse en centros con un volumen de casos alto para garantizar los mejores resultados.

Existen dos técnicas endoscópicas disponibles: la mucosectomía y la disección endoscópica submucosa (DSE). La mucosectomía consiste en la elevación de la lesión por medio de la inyección submucosa de una solución líquida y resección por medio de un asa de alambre que permite a su vez electrofulguración para hemostasia. La DSE es más compleja que la anterior y consiste en la disección por el plano submucoso, de una placa o estampilla, a veces bastante extensa, de mucosa.

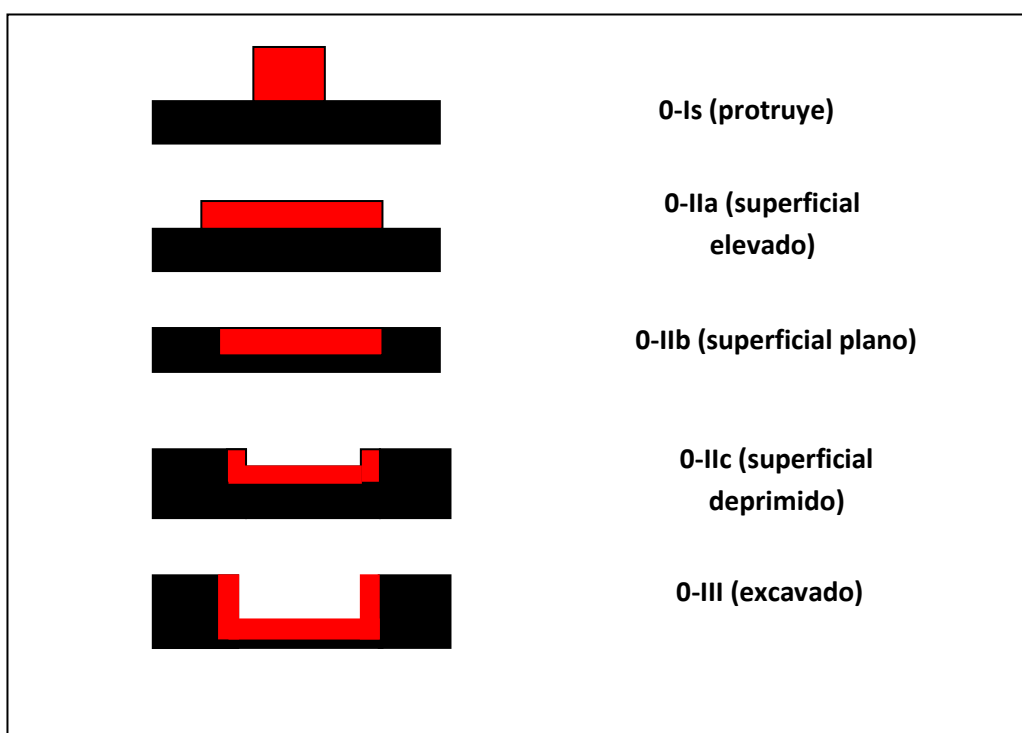
Resección Mucosa Endoscópica (RME). Consiste en los siguientes pasos: a) Se sobreeleva el pólipo con una dilución de gel b) Se utiliza un asa de polipectomía y se engloba todo el pólipo o tanto como sea posible; c) Una vez tenemos el pólipo capturado no asegurarnos de cerrar bien el asa, antes de proceder al corte; y d) se

procede a la resección completa cerrando el asa, para posteriormente valorar adecuadamente la escara remanente.

La eficacia cuando se cumplen los criterios de respetabilidad, alcanza el 100% de los casos. Las lesiones incipientes con compromiso hasta la submucosa tienen una posibilidad de metástasis linfáticas locales entre el 15 y el 20% por lo que un tratamiento endoscópico local gástrico no está indicado. Este tipo de lesiones requiere, al igual que las lesiones avanzadas, una cirugía con resección del tumor primario gástrico y una disección linfática. La cirugía para este tipo de tumores tiene una eficacia terapéutica cercana al 95%.

La correcta caracterización de la lesión de cara al método endoscópico a seguir (DSE ó RME) se realiza mediante una endoscopia digestiva alta y la biopsia. La endoscopia además de visualizar la lesión, determina su forma macroscópica, tamaño, localización y en ojos experimentados una estimación de la profundidad. Desde el punto de vista macroscópico el CG se clasifica en lesiones precoces y avanzadas (Figura 8 y 9). Esta clasificación propuesta en la década del 60 por la asociación japonesa para el estudio del CG, persiste hasta nuestros días y se utiliza en la práctica habitual del manejo de estos pacientes. Tiene un significado pronóstico y determina en la mayoría de los casos la conducta a seguir.

**Figura 8.** Clasificación morfológica de pólipos de Paris 2005





El CG precoz es definido como el carcinoma limitado a la mucosa gástrica y/o submucosa, sin importar infiltración de vasos linfáticos. La clasificación endoscópica de Paris de lesiones superficiales neoplásicas está siendo utilizada actualmente para la descripción de las lesiones, como se describe en la figura 8.

La distinción entre deprimido (0-IIc) y lesión excavada o lesión ulcerada (0-III) se puede diferenciar en el espécimen de anatomía patológica. En la lesión excavada hay una discontinuación de la capa epitelial y la discontinuación de la muscular de la mucosa es interrumpida con bordes generalmente bien definidos.

El componente más comúnmente observado es 0-IIc. Los tipos mixtos combinan 2 distintos tipos de morfología. Las lesiones superficiales con 2 o más componentes deben tener una muy buena caracterización de la superficie. Por ejemplo, una lesión deprimida con bordes elevados y una elevación central sería del tipo 0-IIc+IIa. Una lesión elevada con una depresión central sería definido como 0-IIa+IIc. 0-IIa+IIc tiene un pobre pronóstico con un riesgo de invasión más alto que todos los otros tipos.

Por lo tanto, para el CG precoz, el tratamiento endoscópico está claramente indicado en los pacientes en que existe un mínimo riesgo de metástasis linfática y las que es posible reseca en bloque la lesión gástrica. La sociedad japonesa de CG define criterios estándar y criterios extendidos para tratamiento endoscópico (Tabla 6). Los criterios estándar tienen indicación de mucosectomía y los criterios extendidos de DSE.

**Tabla 6.** Criterios estándar y extendidos para resección endoscópica en cáncer gástrico incipiente.

Criterios estándares	Criterios extendidos
1- Compromiso solo de la mucosa (T1a) 2- Adenocarcinoma gástrico bien diferenciado 3- No ulcerados 4- Diámetro menor de 2 cm.	1- Compromiso solo de la mucosa (T1a) 2- Diferenciado, no ulcerado, > de 2 cm. 3- Diferenciado, ulcerado y < de 3 cm. 4- Indiferenciado, no ulcerado y < de 2 cm.

La definición de procedimiento potencialmente curativo definitivo lo otorga el estudio de anatomía patológica. La pieza extraída debe ser extendida y fijada de inmediato y posteriormente analizada por el patólogo con el fin de establecer los límites radiales y en profundidad. En la Tabla 7 se muestran los criterios de curabilidad de una resección endoscópica. Cuando no se cumplen estos criterios en general se debe recurrir a la cirugía clásica.

**Tabla 7.** Criterios de resección endoscópica curativa en cáncer gástrico incipiente.

<b>Resección en bloque - márgenes horizontal y vertical (-) invasión linfo-vascular (-)</b>				
<b>Tipo histológico</b>	<b>Tamaño</b>	<b>Ulceración</b>	<b>Profundidad</b>	
Diferenciado	> 2cm.	(-)	T1a	
Diferenciado	< 3cm.	(+)	T1a	
Indiferenciado	<2cm.	(-)	T1a	
Diferenciado	<3cm.		T1b	Sm1

Como el compromiso linfático del CG precoz es como máximo 20%, hay un 80% de pacientes en la cual si se sometiesen a cirugía y disección linfática clásica tendrían una cirugía innecesaria. Para evaluar el compromiso linfático en forma exacta durante la cirugía se ha ideado la técnica de linfonodo centinela, con resultados dispares y aun no definitivos, por lo tanto es considerada actualmente con una técnica en investigación, compleja y controvertida.

La irrupción de la laparoscopia es otro avance en la cirugía del CG precoz. La gastrectomía laparoscópica más disección linfática D1+ ha demostrado en grandes series orientales, resultados similares a la gastrectomía mediante laparotomía. Sin embargo, esta es una técnica demandante, que requiere gran entrenamiento y dado el

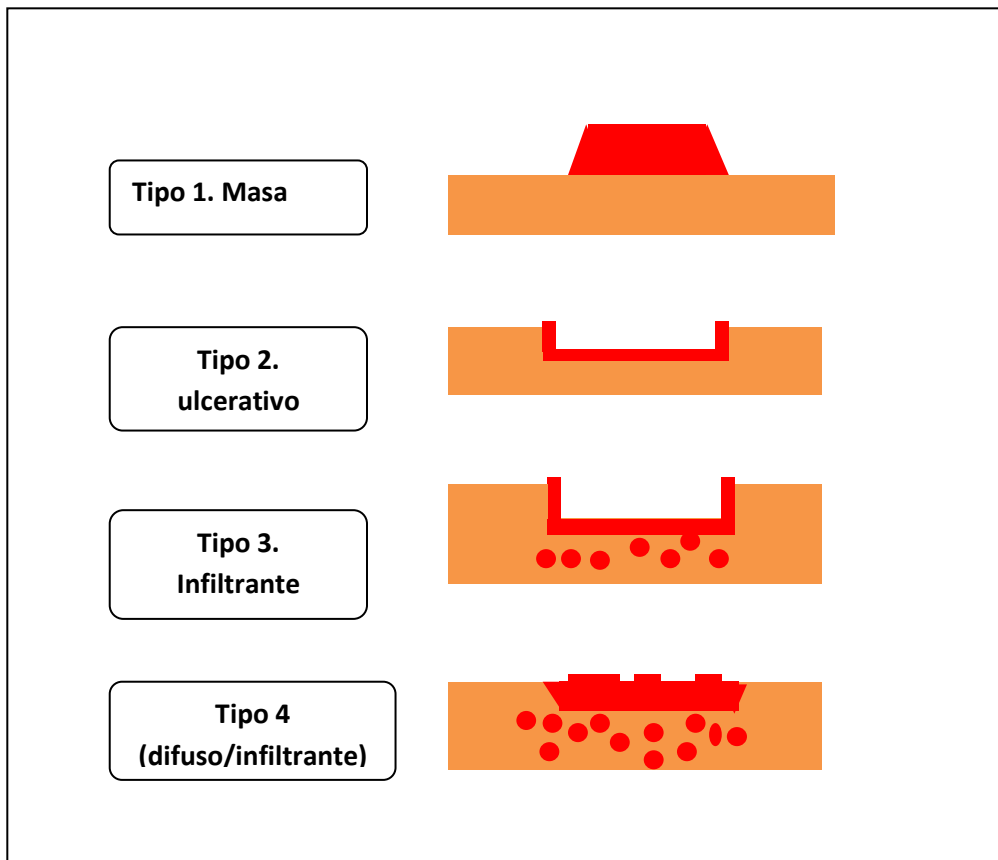
bajo porcentaje de lesiones precoces en nuestro medio, la experiencia suele ser más bien acotada y anecdótica. De todos modos la gastrectomía laparoscópica D1+ es estándar de tratamiento para el CG precoz no susceptible a terapia endoscópica.

### **e.2 Tratamiento del CG avanzado (T2-T4)**

Las lesiones definidas como T2-T4 se manifiestan como lesiones avanzadas. La apariencia externa de CG avanzado puede ser exofítico, ulcerado infiltrativo, o combinado. Basado en la clasificación de Borrmann la apariencia externa del CG avanzado puede ser dividido en tipo I o polipósico, que se puede diferenciar bien de la mucosa circundante; tipo II o ulcerativa que se caracteriza por úlcera con bordes sobreelevados con una pared gástrica engrosada con márgenes claros. El tipo III (infiltrativo ulcerativo) para lesiones ulcerada con márgenes sobreelevados con engrosamiento de la pared gástrica. El tipo IV (difuso infiltrativo) sin lesiones con ulceraciones marcadas ni márgenes elevados, crecimiento difusamente infiltrativo que se refiere también como linitis plástica cuando la mayor parte de la pared gástrica está afectada por las células gástricas tumorales.

Las lesiones que no pueden englobarse en ningún grupo pertenecerían al grupo V (inclasificable). Particularmente las lesiones del grupo IV se debe tener mucho cuidado al hacer biopsias y la interpretación de los informes patológicos, porque el riesgo de falsos negativos puede ser bastante alto. Se debe considerar biopsias repetidas más profundas en la lesión si no hay ulceraciones mucosas o defectos profundos en el estómago.

**Figura 9.** Clasificación macroscópica del cáncer gástrico. Clasificación de Borrmann.



El pilar fundamental del tratamiento del CG avanzado es la cirugía. El objetivo de esta es lograr una resección R0. Los puntos controversiales de la cirugía R0 en CG avanzado son:

e.2.1 Márgenes de resección

La gastrectomía con intención curativa debe asegurar suficientes márgenes del tumor primario que garanticen su erradicación completa. Se recomienda un margen proximal de 3 cm para lesiones tipo Borrmann I y II y de 5 cm para lesiones Borrmann III y IV. La biopsia intraoperatoria es fundamental para la evaluación del margen proximal en cáncer gastroesofágico.

Tipo de resección	Linfadenectomía D0	Linfadenectomía D1	Linfadenectomía D1+	Linfadenectomía D2
	Gastrectomía total	Linfadenectomía < D1	Grupos 1-7	D1 + 8a, 9, 11p
Gastrectomía subtotal	Linfadenectomía < D1	Grupos 1,3,4sb,4d,5,6,7	D1 + 8a, 9	D1 + 8a, 9, 11p, 12a

**Tabla 8.** Linfadenectomías según el tipo de resección gástrica. Guía japonesa de tratamiento del CG 2010.

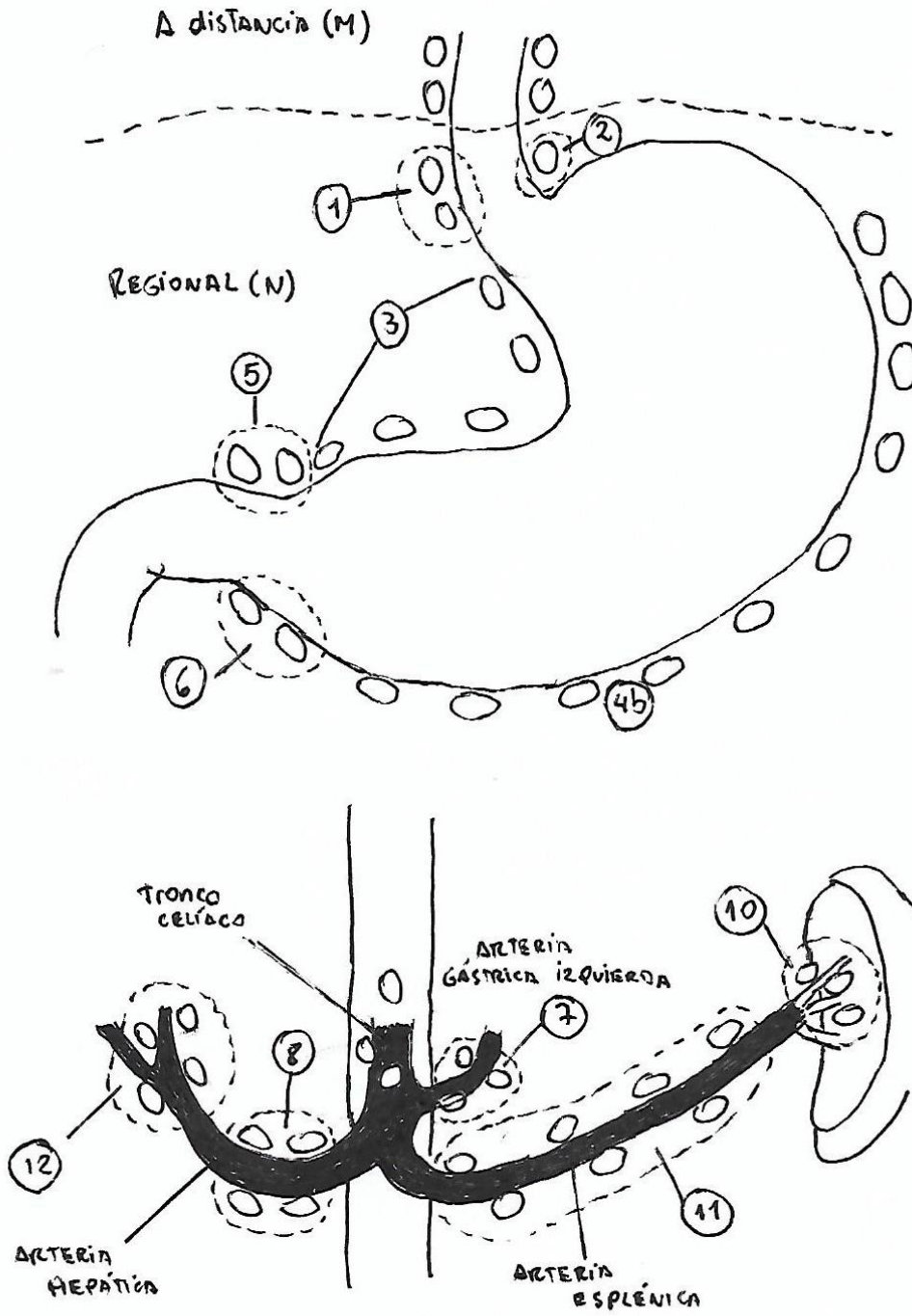
### e.2.2 Linfadenectomía.

Este es quizás el aspecto más controversial de la cirugía en CG. Dos series prospectivas randomizadas europeas han puesto en duda la efectividad de este procedimiento en cuanto a mejoría de la supervivencia. Sin embargo en el análisis de supervivencia a 15 años en una serie holandesa, demostró beneficio a favor de la linfadenectomía extendida tipo D2 (106,107). Existen también otros reportes tanto nacionales como orientales, que apoyan la superioridad de la linfadenectomía extendida D2, ya que es posible realizarla con cifras de morbimortalidad menores a las reportadas (108).

**Tabla 9.** Grupos ganglionares en cáncer gástrico.

<b>Estación ganglionar</b>	<b>Grupo ganglionar</b>
<b>1</b>	<b>Paracardial derecho</b>
<b>2</b>	<b>Paracardial izquierdo</b>
<b>3</b>	<b>Curvatura menor</b>
<b>4</b>	<b>Curvatura mayor</b>
<b>5</b>	<b>Suprapilórico</b>
<b>6</b>	<b>Infrapilórico</b>
<b>7</b>	<b>Arteria gástrica izquierda</b>
<b>8a</b>	<b>Arteria hepática común anterosuperior</b>
<b>8b</b>	<b>Arteria hepática posterior</b>
<b>9</b>	<b>Arteria celíaca</b>
<b>10</b>	<b>Hilio esplénico</b>
<b>11p</b>	<b>Arteria esplénica proximal</b>
<b>11d</b>	<b>Arteria esplénica distal</b>
<b>12a</b>	<b>Arteria hepática propia, a lo largo de la arteria</b>
<b>12b</b>	<b>Arteria hepática propia, a lo largo del conducto biliar</b>
<b>12p</b>	<b>Arteria hepática propia, a lo largo de la vena porta</b>
<b>13</b>	<b>Retropancreático</b>
<b>14</b>	<b>Raíz del mesenterio</b>
<b>15</b>	<b>Arteria cólica media</b>
<b>16</b>	<b>Paraaórticos</b>





**Figura 10.** Esquema de grupos ganglionares en cirugía de cáncer gástrico según la Japanese Gastric Cancer Association.

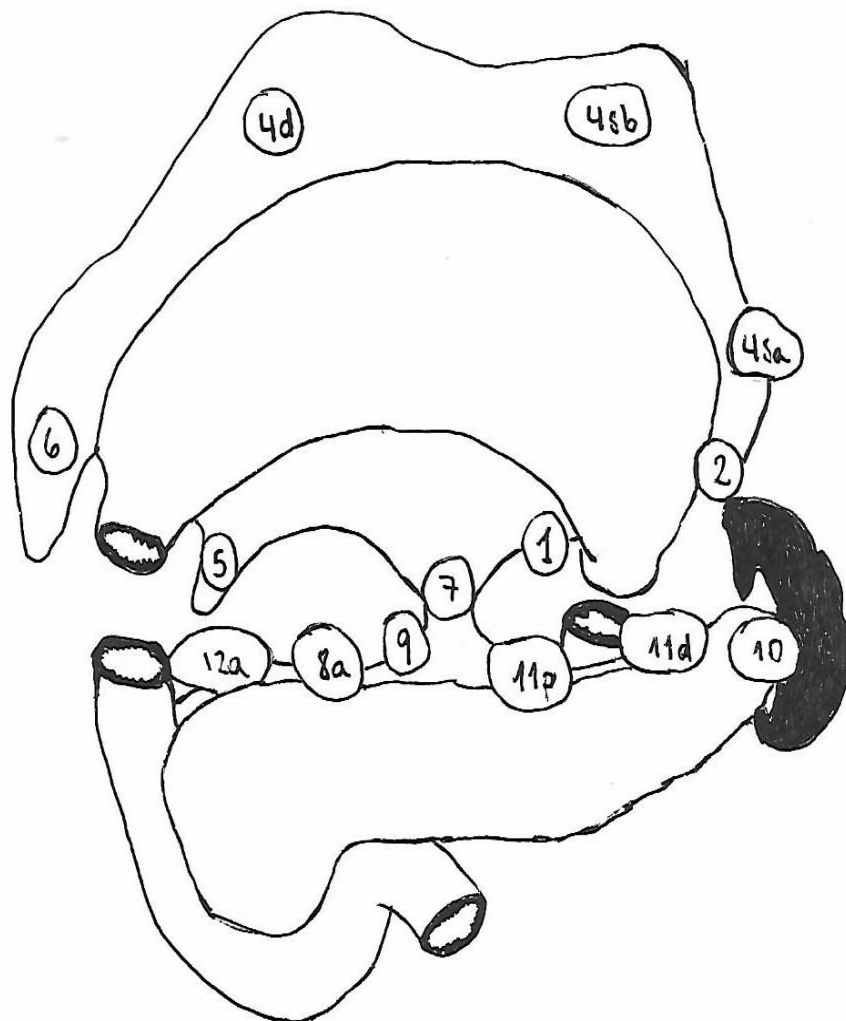
Una vez demostrado el aumento en la supervivencia de la cirugía D2 se planteó ampliarla a la linfadenectomía para-aórtica. La serie que probó dicha postura fue llevada a cabo por Sasako, en un estudio randomizado y prospectivo. Los resultados fueron publicados el año 2008, y no se demostró una mejor supervivencia del grupo con disección para-aórtica versus la disección estándar D2. (91) Por estas razones, la disección linfática D2 es aceptada actualmente como la linfadenectomía estándar para el tratamiento quirúrgico del CG avanzado (tabla 50 y 51, figura 10).

Las distintas clasificaciones existentes evalúan de distinta manera el compromiso linfático. La clasificación japonesa del CG de 1998 (93) consideraba la localización de las metástasis linfáticas en relación al tumor primario como el método de definir este compromiso. En cambio, la clasificación occidental TNM de 1997 (94) consideraba el número de ganglios linfáticos comprometidos independiente de la localización. Sin embargo, con la publicación de la edición 7ª de TNM y la Clasificación japonesa del 2011 (22,92) , se logró la unificación de criterios de definición del factor N, tomando en consideración el número de ganglios linfáticos afectados.

El sistema de estadiaje del Comité Americano de Cáncer (AJCC) TNM para el CG es el más importante factor pronóstico independiente y este sistema ha sido revisado múltiples veces en las últimas 3 décadas (112-115). A pesar que se señalaba que la 7ª edición era mejor para predecir pronóstico y tenía mejor reproductibilidad que los previos TNM publicados, existían muchas limitaciones; y una de esas limitaciones es que a pesar que la categoría N3 estaba dividida en N3a (7-15 nódulos linfáticos

afectados) y N3b (16 o más nódulos linfáticos regionales afectados), estas divisiones no fueron incorporadas al sistema de estadiaje TNM, lo cual pudo reducir la eficiencia de la capacidad predictiva pronóstica. Otra limitación es que el pronóstico de pacientes con enfermedad clasificada en estadio IIIc de acuerdo a la 7ª edición, incluyendo T4aN3bM0, T4bN3aM0, y T4bN3bM0, fue similar a pacientes con estadio IV, lo cual redujo considerablemente la capacidad pronóstica de la estratificación entre los estadio IIIc y el estadio IV. La 8ª edición de la AJCC TNM fue introducida en 2017 (111) y reflejo varios cambios desde la 7ª edición, particularmente con los pacientes en estadio III.

También en esta última clasificación japonesa se definió que es lo que se considera D2 en CG, de acuerdo al tipo de resección gástrica (Figuras 11 y 12).



**Gastrectomía total**

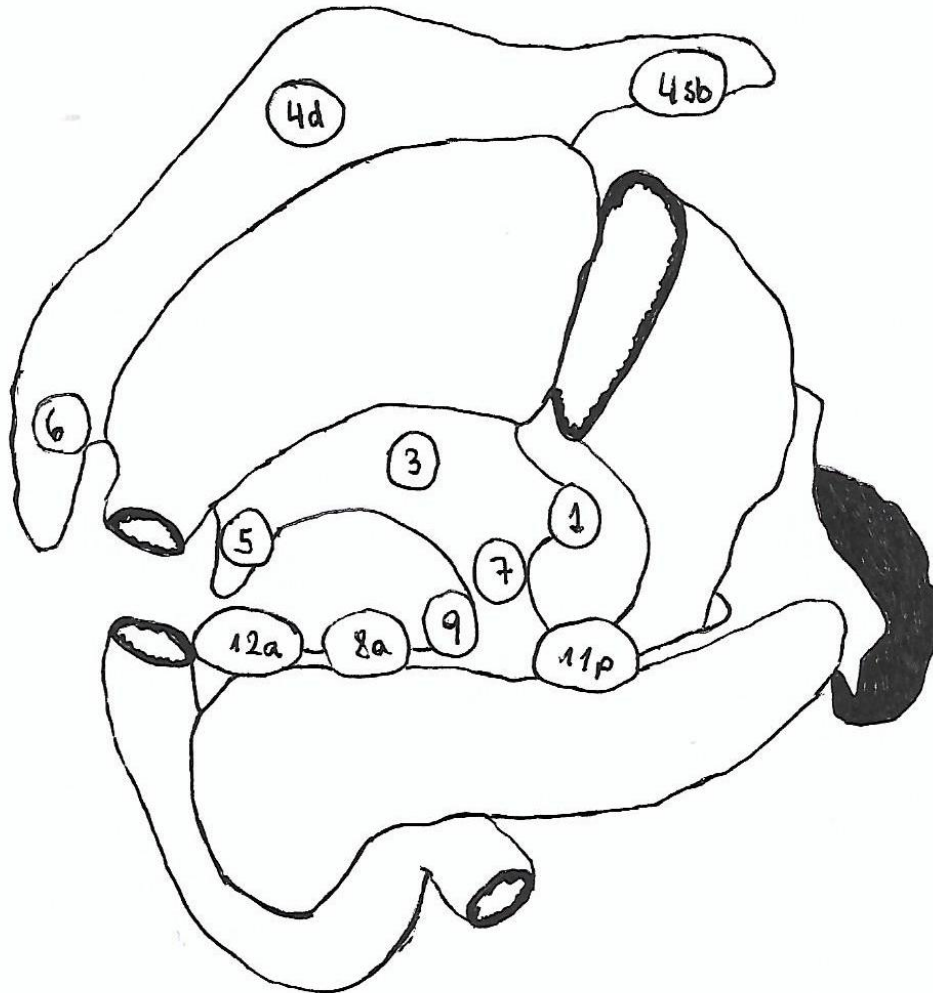
**D0: linfadenectomía menor a D1**

**D1: 1-7**

**D1+: D1+grupos 8-9 y 11p**

**D2:D1+ grupos 8-9-10-11p-11d-12a**

**Figura 11.** Definición de disección linfática para gastrectomía total en cáncer gástrico avanzado.



**Gastrectomía distal**

**D0: linfadenectomía menor a D1**

**D1: grupos 1-3-4d-s4b-5-6-7**

**D1+: D1+grupos 8ª y 9**

**D2: D1+ grupos 8a-9-11p-12a**

**Figura 12.** Definición de disección linfática para gastrectomía subtotal en cáncer gástrico avanzado.

### e.2.3 Esplenectomía.

El realizar en forma rutinaria la esplenectomía junto a la resección del tumor primario fue una controversia hasta hace algún tiempo. El objetivo de la esplenectomía es realizar un adecuado vaciamiento ganglionar del pedículo esplénico como parte de la disección tipo D2. Sin embargo, diversos autores (95) han mostrado cifras de supervivencia similares para los grupos con y sin esplenectomía, pero con mayor morbilidad para el grupo resectivo. La indicación actual de esplenectomía en CG avanzado son aquellas lesiones de tercio superior y curvatura mayor gástrica o aquellos casos con evidente compromiso linfonodal ganglionar a este nivel.

### e.2.4 Pancreatectomía.

La pancreatectomía distal fue parte la cirugía estándar del CG avanzado hasta hace algún tiempo. El objetivo era la resección en bloque de los ganglios linfáticos de la arteria esplénica por el borde superior del páncreas. Esta resección implicaba de todos modos un aumento de la mortalidad y morbilidad posoperatoria. Maruyama (96) , demostró resultados de supervivencia similares entre grupos con pancreatectomía distal y aquellos con disección linfática de la arteria esplénica sin pancreatectomía, pero con disminución significativa de la morbimortalidad. La indicación actual de la pancreatectomía distal es la invasión directa del órgano por el tumor primario o el compromiso ganglionar evidente de la arteria esplénica (97).

#### e.2.5 Omentectomía.

La resección del omento mayor forma parte de la cirugía estándar del CG avanzado. No implica riesgo de la morbimortalidad y asegura la resección de una barrera tumoral biológica. En lesiones incipientes es posible la preservación de la mayor parte del epiplón, resecando los vasos gastro-epiplóicos y su cadena linfática.

### **e.3 Cirugía laparoscópica en cáncer gástrico.**

La aparición de la cirugía laparoscópica o mínimamente invasiva ocurrida en los últimos años ha hecho que esta constituya también una alternativa quirúrgica para el tratamiento del CG. Han sido publicadas grandes series de pacientes operados por esta vía, principalmente orientales y relacionadas con el CG precoz.

Al igual que en otras patologías oncológicas digestivas, la cirugía laparoscópica constituye solo una vía más para el abordaje de esta enfermedad, respetando los principios oncológicos. Aún es extremadamente controvertido el papel de la cirugía laparoscópica en el CG avanzado.

#### **e.4 Adyuvancia y neoadyuvancia en cáncer gástrico.**

La cirugía extendida tipo D2 en CG avanzado logra cifras de supervivencia inferiores al 50% a 5 años, por lo que el valor de la adyuvancia es un tema de actualidad y con grandes perspectivas a futuro.

Existe especial interés sobre los prometedores resultados de la quimioterapia neoadyuvante y la quimio-radioterapia adyuvante. En el año 2006 se publicaron los resultados del estudio MAGIC, (98) que comparó dos grupos de pacientes con estadios II y III sometidos a quimioterapia peri operatoria (quimioterapia-cirugía-quimioterapia) versus cirugía exclusiva. En el grupo con quimioterapia se observó una disminución del estadio y tamaño tumoral y más importante aún una mejora significativa en el tiempo libre de enfermedad y supervivencia a 5 años. La conclusión final es que este es el primer estudio prospectivo y randomizado que demostró los beneficios de la quimioterapia perioperatoria en el CG avanzado. Estos resultados han sido confirmados en distintas series (99,100,101,102) con esquemas similares, aunque no iguales, de quimioterapia.

La quimioterapia adyuvante (indicada posterior a cirugía) ha sido investigada desde hace bastante tiempo para tratar de disminuir las recurrencias y mejorar la supervivencia en CG avanzado. Los resultados iniciales fueron desalentadores. Sin embargo el año 2007 se publicaron los resultados de un estudio cooperativo y randomizado japonés (103) que comparó la supervivencia a 5 años entre pacientes que recibieron quimioterapia postoperatoria con 5-Fluoracilo



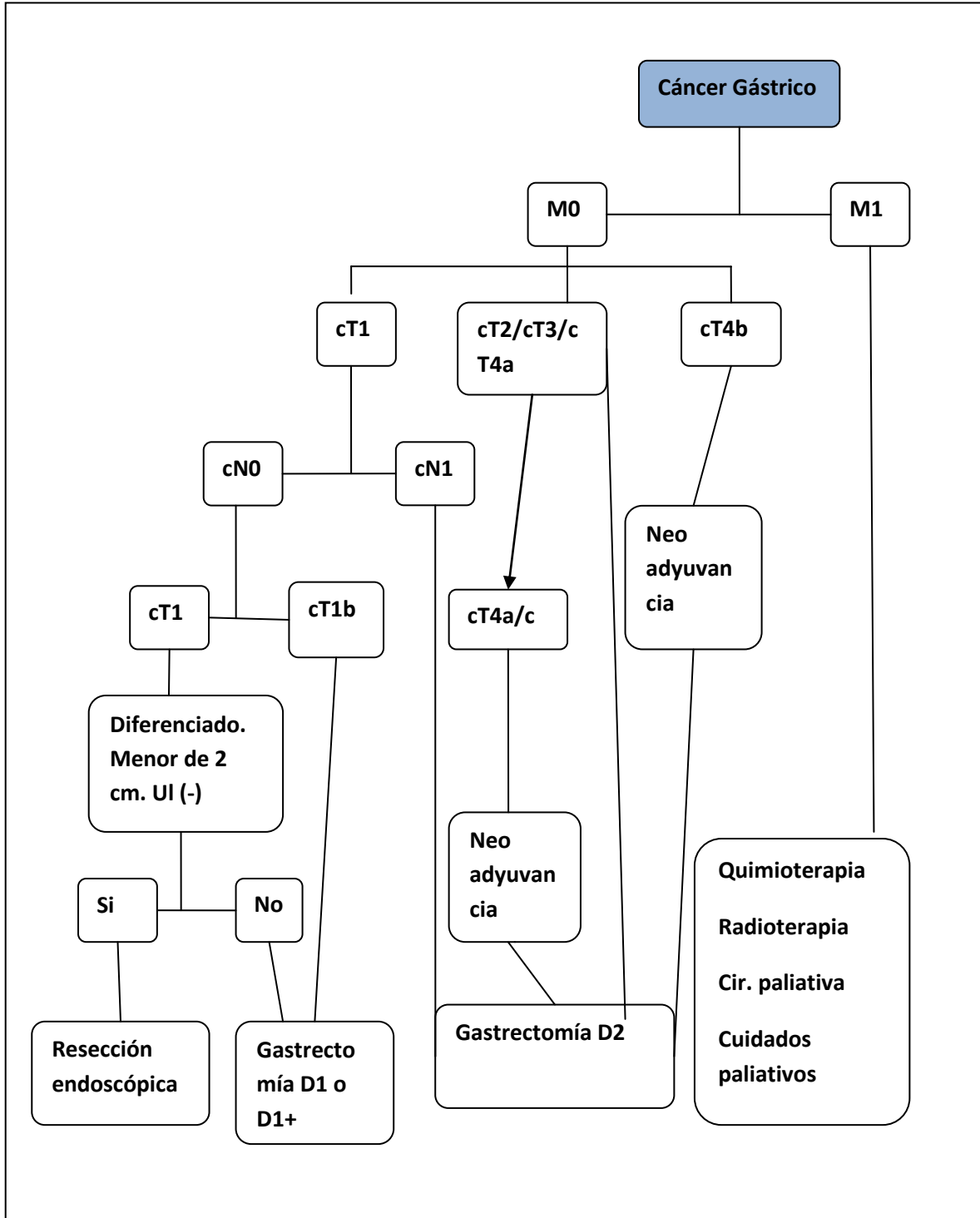
versus cirugía exclusiva. El grupo que recibió quimioterapia presentó una supervivencia a 3 años superior en 10% al grupo de cirugía. Con estos resultados, en muchos países, la adyuvancia estándar para el CG es la quimioterapia.

Los resultados publicados por McDonald y cols (104) empleando quimio y radioterapia posoperatoria en CG avanzado también son interesantes y alentadores, aunque controvertidos. El tratamiento adyuvante consistió en cinco ciclos postoperatorios de 5-Fluoruracilo y Leucovorina más 45 Gy de radioterapia externa. Esta serie demostró una supervivencia a tres años significativamente mayor para pacientes sometidos a quimio-radioterapia adyuvante. Las críticas fundamentales a este trabajo se refieren a la calidad de la cirugía, ya que en el 90% de los casos fue una resección gástrica D1. Además se critica la tolerancia limitada del tratamiento ya que sólo el 64% del grupo total completó el tratamiento planeado. Todos estos elementos han hecho que la quimio y radioterapia postoperatoria no sean aceptadas ampliamente en Japón y en Europa. Existe además publicada una serie en Corea (105) con quimio-radioterapia postoperatoria más cirugía D2, con resultados favorable a la adyuvancia, sin embargo este es un estudio no aleatorio.

### **e.5 Paliación en cáncer gástrico.**

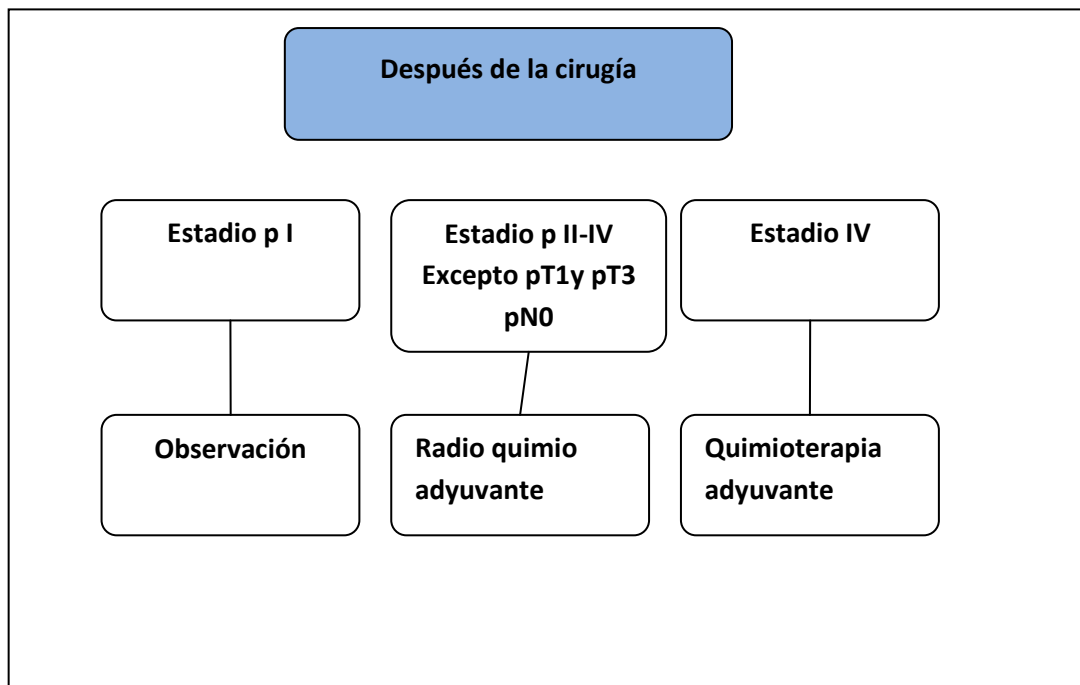
Existe un porcentaje significativo de pacientes que se presentan con tumores localmente avanzados o diseminados al momento del diagnóstico, y que el objetivo del tratamiento es la paliación de síntomas. La paliación CG está indicada para obstrucción, en tumores proximales y distales o el sangrado manifestado por hemorragia digestiva. Las alternativas disponibles van desde la paliación endoscópica, la cirugía derivativa y la resección gástrica paliativa. La elección de alguna de estas alternativas depende del contexto clínico y del buen criterio del equipo tratante. El esquema general de manejo del CG se muestra en las Figuras 13 y 14.

Figura 13. Esquema general de manejo de cáncer gástrico.



Cir ; cirugía

**Figura 14.** Actitud médica tras cirugía en el cáncer gástrico.



## **II . HIPÓTESIS**

El CG o sus lesiones predecesoras, podrían explicar el resultado positivo en sangre oculta en las heces inmunológico (SOHi) en pacientes con colonoscopia sin neoplasia avanzada, lo cual implicaría la posibilidad de modificar el programa de cribado de CCR. En el supuesto de que los resultados demostraran que una parte de los pacientes con SOHi positiva con colonoscopia sin neoplasia avanzada tuvieran un mayor riesgo de presentar CG obligaría a cambiar las recomendaciones del programa de cribado.

Nuestra hipótesis es que el CG es muy poco frecuente en este grupo de pacientes y que realizar gastroscopia a todos ellos (40% tiene colonoscopia normal) no es razonable.

### **III. OBJETIVOS**

1. Determinar la prevalencia de CG en individuos que participan en el cribado de CCR en el área sanitaria de Donostialdea.
2. Determinar si la prevalencia de CG era mayor en pacientes con SOHi positivo frente a los pacientes con SOHi negativo.
3. Estudiar los estadios y las características de los CG detectados en ambos grupos.
4. Determinar si los niveles de SOHi se correlacionan con la presencia y estadio del CG.
5. Analizar el tiempo que pasa del test de SOHi a la detección del CG en este grupo de pacientes.
6. Determinar la incidencia y las características de los CG de intervalo.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio retrospectivo observacional que incluye pacientes diagnosticados de CG desde marzo del año 2009 hasta setiembre del año 2015.

Se incluyeron todos pacientes diagnosticados de CG en el área Donostialdea. Se excluyeron aquellos en los que no se pudo confirmar mediante anatomía patológica la presencia del tumor o aquellos con una histología diferente a un ACG.

Los casos se obtuvieron a través del Registro de Tumores de nuestro Hospital. Se dividieron en 3 grupos en función si tenían test de sangre oculta o no y en función de su resultado; positivo o negativo. Un valor de 100 ug/L fue usado como umbral para definir positividad del test de sangre oculta en las heces (TSOH).

Los grupos que se establecieron fueron:

- Cánceres gástricos con SOHi positivo.
- Cánceres gástricos con SOHi negativo.
- Cánceres gástricos sin SOHi.

El término neoplasia avanzada incluye adenoma avanzado (definido como adenoma igual o mayor a 1cm, componente vellosa o displasia de alto grado (DAG) o 3 o más pólipos adenomatosos) y CCR. La colonoscopia negativa fue definida como colonoscopia sin neoplasia avanzada o, colonoscopia normal y sin lesiones serradas mayores a 1 cm.

Así mismo se analizó la población de cribado de CCR de nuestra área durante esos mismos años (2009 al 2015). Las personas invitadas a cribado son individuos asintomáticos entre 50 y 69 años sin factores personales o familiares que tuvieran incrementado el riesgo de desarrollar un CCR. La población que atiende la OSI Donostialdea son 400.000 personas lo que supone un 18.2% de la población de Euskadi (2.197.802 personas). En nuestra área la población entre los 50 y 69 años fue de 217.235 personas. La participación en el cribado fue de 68.6% (149.037 personas). La tasa de positividad fue del 6% (9.043).

El procedimiento de realización del programa fue como se describe a continuación: todas las cartas se enviaron desde el centro coordinador. La primera carta era de presentación, firmada por las autoridades sanitarias, con folleto informativo. En 8 a 10 semanas se envió la segunda carta de invitación que incluía el test para realizar la recogida de heces, las instrucciones y el código identificador personal autoadhesivo utilizado para identificar y procesar la muestra. En la carta se informaba de que los resultados de participación serían conocidos por el médico de atención primaria. Se consideró como invitación válida toda carta no devuelta por correo.

Se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes con CG las siguientes variables; la edad, el sexo, los antecedentes personales y familiares de cáncer (digestivo o de otras localizaciones), los hábitos tóxicos (alcohol, tabaquismo), la presencia de HP, el tamaño y localización del tumor dentro del estómago, el estadio, el tratamiento aplicado, la supervivencia y el tiempo libre de recidivas. Se recogió la

presencia de MI y si presentaban mutaciones del gen Her-2 mediante IHQ/FISH de la pieza quirúrgica.

En cuanto a localización del CG se distinguió las siguientes categorías; antro, cuerpo, fundus/cardias y tumores localizados sobre estómagos operados (Bilroth 1/2).

La clasificación histológica utilizada fue la de Lauren (46) que distingue los patrones en intestinal, difuso, mixto e inclasificable.

Los tumores se clasificaron según el grado de diferenciación en: bien, mal y moderadamente diferenciados.

El estadio se llevó a cabo de acuerdo a la 8ª edición de La AJCC Cancer Staging Manual TNM, (111) mediante la cual con ayuda de las categorías de tumor primario (T); los ganglios linfáticos (N) y las metástasis a distancia (M). Las variables se agrupan en estadio 0, IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC y IV. Para efectos prácticos definiremos estadios avanzados aquellos pacientes que presentaban estadio III y IV.

CG de intervalo lo definimos como aquel cáncer diagnosticado en los 3 años siguientes a la realización de una esofagogastroscofia.

En nuestro estudio definimos tiempo libre de recidivas, el período de tiempo que el paciente permanece sin signos de presencia tumoral tras ser extirpado de forma completa el tumor.

En los pacientes con CG se analizó si tenían realizado SOHi y su resultado, cualitativo (positivo/negativo) y cuantitativo (valor numérico).

Se definió como bebedores aquellas personas con un consumo de alcohol mayor a 30 gr al día en hombres y más de 20 gr al día en mujeres. Los valores de Hemoglobina (Hb) que se consideraron normales fueron entre 12,9 y 16,4 gr /dl en el hombre y 11,9 y 15 gr/dl en la mujer. La anemia se clasificó en: leve (10-11,9 gr/dl), moderada (7-9,9gr/dl) y severa (<7gr/dl).

El valor normal de proteínas totales fue entre 6,4 y 8,3gr/dl. El nivel normal de albumina fue de 3,5-5gr/dl; El ácido fólico entre 4,6 y 18,7gr/dl, la vitamina B12 entre 211 y 900 pg/ml; la vitamina D se consideró deficiencia por debajo de 10 ng/ml, insuficiencia entre 10 y 20 y normal por encima de 20 ng/ml. Los valores de calcio fueron considerados normales entre 8,8 a 10,2 mg/dl, y el INR entre 0,85 y 1,2.

En cuanto a los marcadores tumorales: los valores normales de antígeno carcinoembrionario (CEA) fueron de 0-5ng/ml; el CA 19-9 de 0-37 U/ml; el CA 125 de 0-35 U/ml; CA15-3 de 0-30 U/ml; y la alfafetoproteína de 0-7 ng/ml.

El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación del área sanitaria de Guipúzcoa para realizar el estudio.

## **V. ANALISIS DE DATOS**

Las variables continuas se han descrito mediante la media  $\pm$  DE (distribución normal) y como medianas con rango intercuartílico (distribución sesgada). Se han calculado las frecuencias de las variables cualitativas.

Para comparar proporciones se ha utilizado la prueba chi-cuadrado y para la comparación de medias la prueba t-student, la U de Mann-Witney según la distribución de las variables.

El análisis de supervivencia se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier. Se ha utilizado el test de Log Rank para comparar curvas de supervivencia y la Regresión de Cox para el análisis multivariado de la supervivencia.

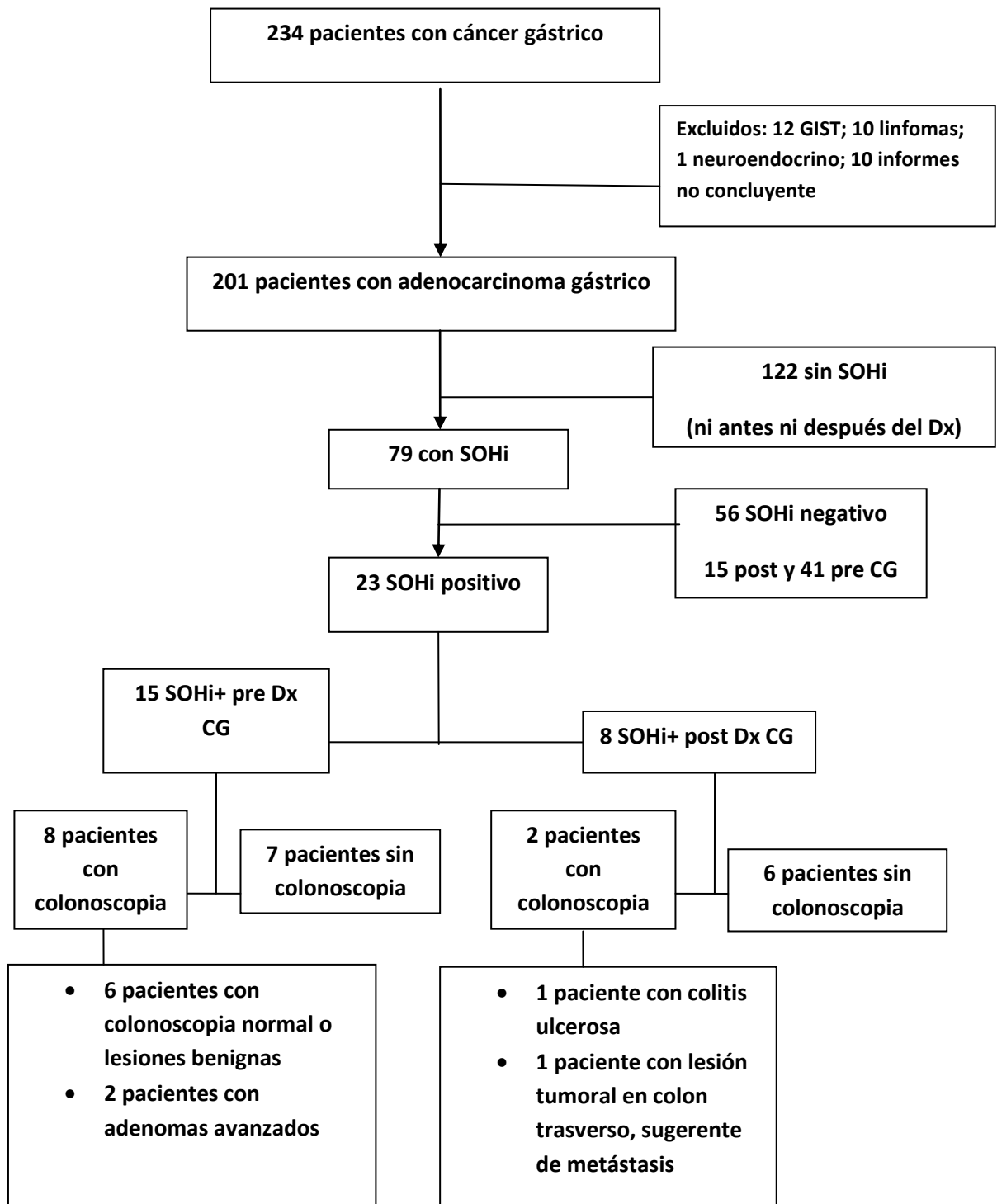
Todos los datos del estudio se han analizado con el software IBM SPSS 23.0

Se calculó el número hipotético de gastroscopias necesarias para realizar diagnóstico de un CG, en aquellos pacientes con una SOHi positiva y una colonoscopia negativa.

## **VI. RESULTADOS**



Se incluyeron 234 pacientes con tumores gástricos de los cuales se excluyeron 33 pacientes (Figura 15). Los motivos de exclusión fueron; en 12 pacientes por presentar tumores gástricos estromales (GIST), 10 pacientes con linfoma gástrico, un paciente con un tumor neuroendocrino y 10 pacientes con anatomía no concluyente.



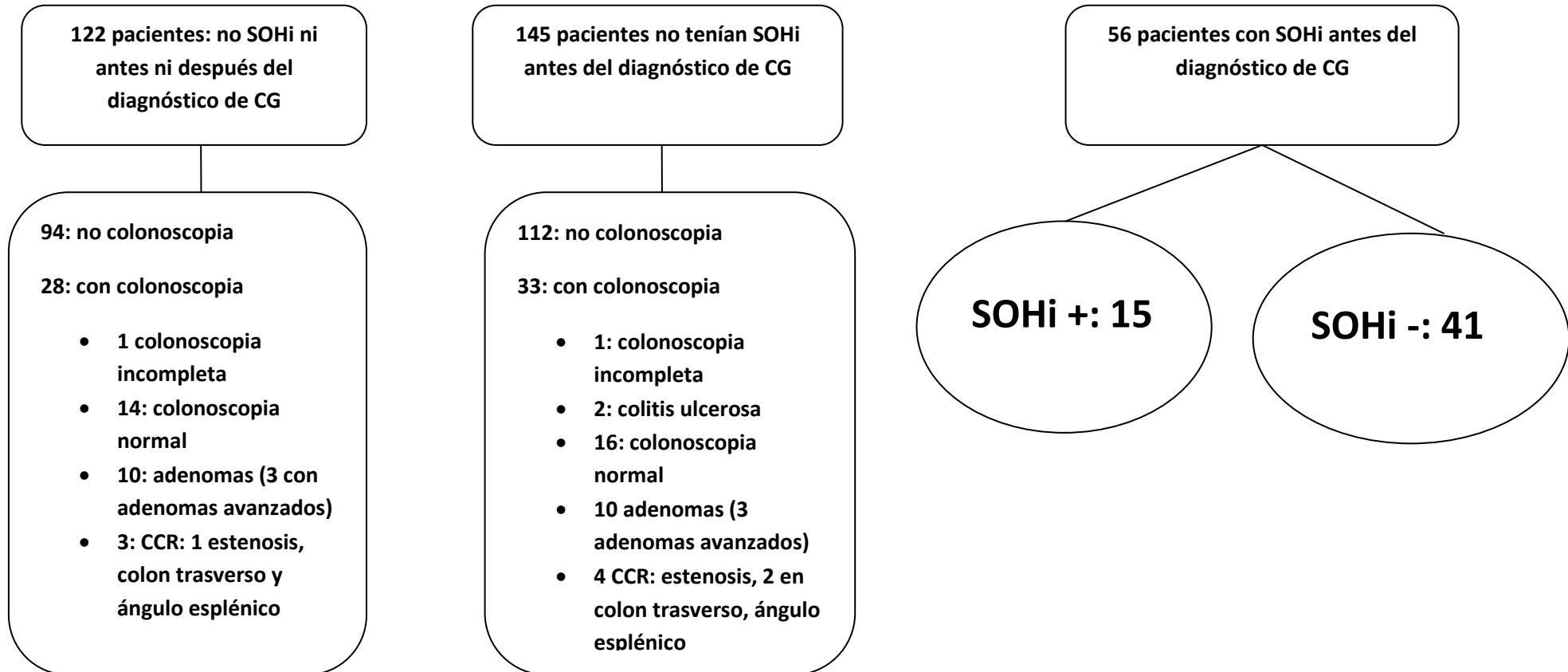
GIST; tumores gástricos estromales

Dx; diagnóstico CG; cáncer gástrico

SOHi; sangre

oculta en heces inmunológico

**Figura 15.** Flujo de los pacientes incluidos en el estudio.



SOHi; sangre oculta en heces inmunológico

CG; cáncer gástrico

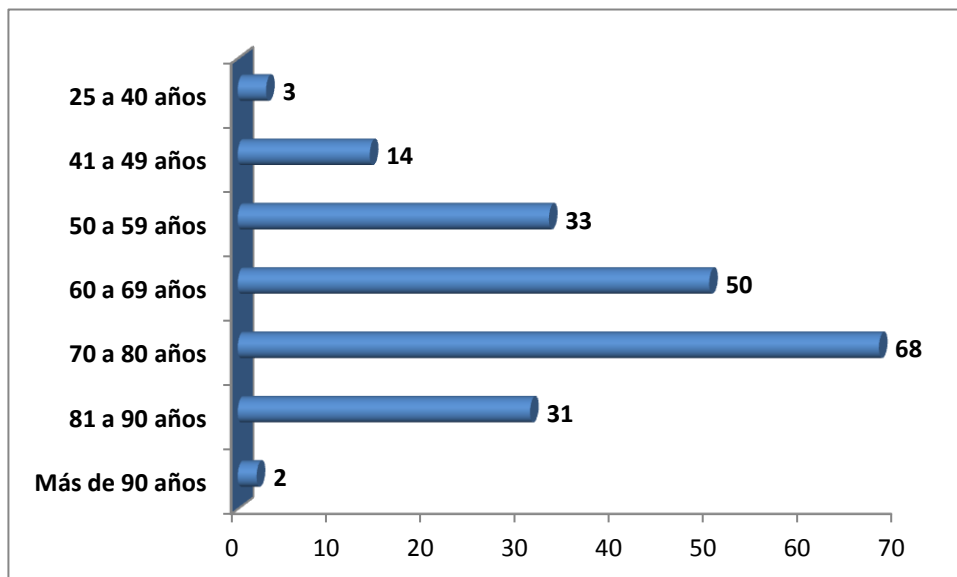
CCR; cáncer colorrectal

**Figura 16.** Comparativa pacientes sin SOHi antes ni después del diagnóstico (122) y pacientes sin SOHi antes del diagnóstico de cáncer gástrico (145).

**a. Características generales de los pacientes.**

Finalmente se incluyeron 201 pacientes con CG, 124 (61.7%) eran hombres y la edad media de los pacientes fue de 68,3 años. El mayor número de casos diagnosticados se encontraban en la séptima década de la vida (30.8%), mientras que en 17 (8.4%) pacientes la edad fue igual o menor a los 50 años (Figura 17). Se pudo detectar infección por HP en un 12,9% (26 pacientes). Los métodos utilizados para la detección de HP fueron: test de ureasa 8% (2 pacientes); histología 23% (6 pacientes); cultivo de biopsias 38% (10 pacientes); test de aliento 38% (10 pacientes); serología de HP 4% (1 paciente). En 3 pacientes se les diagnosticó por medio de 2 métodos diagnósticos distintos.

**Figura 17.** Número de pacientes en función de la década del diagnóstico de cáncer gástrico.



En la tabla 10 se exponen las características generales de nuestros pacientes. Es de destacar como un 76% de los pacientes tenía hipoproteinemia, un 75% presentaba anemia, un 51% hipocalcemia y un 42% valores anormales de vitamina D. Más de dos tercios de los pacientes tomaban inhibidores de la bomba de protones (IBP) y un 33% tomaban anticoagulantes o antiagregantes.

En relación al estadio, un 64% presentaban estadios avanzados (III y IV) y un 41% tenían metástasis al diagnóstico.

**Tabla 10.** Descripción de las características generales de los pacientes de la serie.

<b>Características</b>	<b>N (%)</b>
<b>Edad media</b>	68,3 años
<b>Sexo</b>	
• Mujeres (%)	77 (38%)
• Hombres (%)	124 (62%)
<b>Síntomas:</b>	
• Dolor abdominal y/o vómitos	103 (51%)
• Dispepsia	39 (19,4%)
• Síndrome constitucional	43 (21,4%)
• Síndrome general/sínt bajo gasto	66 (33%)
• Melenas/hematemesis/HDA	31 (15,4%)
• Otros	4 (2%)
• Asintomático	21 (10,4%)
<b>Alcohol</b>	
• Bebedores	107 (53%)
• Ex bebedores	2 (1%)
• No bebedores	92 (46%)
<b>Tabaco</b>	
• Fumadores	64 (32%)
• Ex fumadores	60 (30%)
• No fumadores	77 (38%)
<b>Alcohol + Tabaco</b>	38 (18,9%)
<b>Presencia HP</b>	
• HP positivo	26 (12,9%)
• HP negativo	44(21,9%)
• Desconocido	131(65,2%)
<b>Localización</b>	
• Antro	112 (55,7%)
• Cuerpo	73(36,3%)
• Fundus/cardias	3 (1,5%)
• Bilroth ½	2 (1%)
• Desconocido	11 (5,5%)

**Tabla 11.** Descripción de los fármacos que tomaban los pacientes.

Tratamientos:		
• IBPs		143 (71%)
• Anti H2		10 (5%)
• Protectores de mucosa		43(21,4%)
• Proquinéticos		54 (27%)
• Antiflatulentos		19 (9,4%)
• Antidiarréicos		13 (6,5%)
• AINES		126 (63%)
• Antiagregantes		42 (21%)
• Acenocumarol		16 (8%)
• Enoxaparina		31 (15,4%)
• Corticoides		21 (10,4%)
• Fibratos		72 (36%)
• Tamoxifeno, Anastrozol	Raloxifeno,	3 (1,5%)

IBP: inhibidor de bomba de protones

Anti H2:antagonista de receptores H2

AINES:

antiinflamatorios no esteroideos

**Tabla 12.** Antecedentes personales y familiares de los pacientes.

<b>Antecedentes familiares (AF) neoplásicos (%)</b>	
• SI	45 (22,4)%
• NO	6 (3%)
• Desconocido	150 (74,6%)
• AF de cáncer de tubo digestivo	25 (49%)
• AF de cáncer gástrico	18 (35%)
• AF de cáncer de otras localizaciones	20 (39%)
<b>Antecedentes Personales (AP). 39 pacientes (19,4% del total de la serie)</b>	
• AP de cáncer de tubo digestivo	5 (2,5%)
• AP de cáncer en otras localizaciones	34 (16,9%)
• No AP de cáncer	65 (32,3%)
• Desconocido	97 (48,2%)
<b>AP; antecedentes personales      AF; antecedentes familiares</b>	

Un 22.4% (45 pacientes) tenían antecedentes familiares de cáncer, de ellos 18 (8,9%) pacientes eran CG de cualquier grado. En relación con los antecedentes personales de cáncer, un 19.4% (39 pacientes) tenían antecedentes personales de cáncer y de ellos 5 pacientes eran del aparato digestivo (Tabla 12).



**Tabla 13.** Características analíticas de los pacientes.

<b>Anemia al diagnóstico</b>	
• Anemia leve	84 (42%)
• Anemia moderada	61 (30%)
• Anemia severa	6 (3%)
• No anemia	50 (25%)
<b>Proteínas</b>	
• Hipoproteinemia	153 (76,2%)
• Proteínas normales	42 (20,9%)
• Desconocido	6 (2,9%)
<b>Albumina</b>	
• Hipoalbuminemia	67 (33,3%)
• Normoalbuminemia	61 (30,3%)
• Desconocido	73 (36,4%)
<b>Vitamina B12</b>	
• Vit B12 Baja	15 (7,5%)
• Vit B12 normal	107 (53,2%)
• Desconocido	79 (39,3%)
<b>Vitamina D</b>	
• Insuficiencia	2 (1%)
• Deficiencia	3 (1,5%)
• Normal	7 (3,5%)
• Desconocido	189 (94%)
<b>Calcio</b>	
• Hipocalcemia	94 (46,8%)
• Hipercalcemia	3 (1,5%)
• Normocalcemia	87 (43,3%)
• Desconocido	17 (8,4%)
<b>INR</b>	
• Aumentado	24 (11,9%)
• Normal	167 (83,1%)
• Desconocido	10(5%)

**Tabla 14.** Determinación de marcadores tumorales.

<b>Nivel de CEA</b>	
• Elevado	48 (23,9%)
• Normal	122(60,7%)
• Desconocido	31 (15,4%)
<b>Nivel de CA 19-9</b>	
• Elevado	43 (21,4%)
• Normal	122 (60,7%)
• Desconocido	36 (17,9%)
<b>Nivel de CA-125</b>	
• Elevado	34 (16,9%)
• Normal	89 (44,3%)
• Desconocido	78 (38,8%)
<b>Nivel de CA-15.3</b>	
• Elevado	9 (4,5%)
• Normal	32 (15,9%)
• Desconocido	160 (79,6%)
<b>Nivel de Alfa-fetoproteína</b>	
• Elevado	7 (3,5%)
• Normal	49 (24,4%)
• Desconocido	145 (72,1%)

CEA: antígeno carcinoembrionario

CA: Antígeno carbohidrato

**Tabla 15.** Características histológicas de los pacientes.

<b>Histología</b>	
• Tubular	10 (5%)
• Papilar	1 (0,5%)
• Mucinoso	5 (2,5%)
• Poco cohesivo	34 (17%)
• Mixto	3 (1,5%)
• No subclasificado	148 (73,5%)
<b>Diferenciación</b>	
• Bien	25 (12,4%)
• Moderado	26 (12,9%)
• Pobremente – indiferenciado	79 (39,3%)
• Desconocido	71 (35,4%)
<b>Clasificación Lauren</b>	
• Intestinal	41 (20,4%)
• Difuso	24 (11,9%)
• Mixto	4 (2%)
• Inclasificable	9 (4,5%)
• Desconocido	123 (61,2%)

**Tabla 16.** Descripción del tamaño tumoral, afectación de ganglios, metástasis a distancia, estadio y tratamiento recibido en los pacientes con cáncer gástrico.

<b>Tamaño tumoral</b>	
• < 2 cm	17(8,4%)
• 2,1-5 cm	56(27,9%)
• 5,1-10 cm	45(22,4%)
• más de 10 cm	6 (3%)
• Desconocido	77(38,3%)
<b>Ganglios</b>	
• Positivos	62 (31%)
• Negativos	46 (22.8%)
• Nx	93 (46.2%)
<b>Metástasis</b>	
• Positiva	83 (41%)
• Negativa	118 (59%)
<b>Estadio</b>	
• I	34 (16,9%)
• II	39 (19,4%)
• III	46 (22.9%)
• IV	82 (40,8%)
<b>Tratamiento</b>	
• Cirugía curativa	108 (54%)
• Endoscopia	6 (3%)
• Tratamientos paliativos	87 (43%)

Nx; afectación ganglionar desconocida

### **b. Tratamiento de los pacientes.**

De los 201 pacientes se realizó cirugía con intención curativa en 108 (53,7%). Laparotomía exploradora sin resección gástrica en 23 (17,5%) que incluyeron 15 intervenciones quirúrgicas paliativas, 6 laparoscopias diagnósticas, y 2 intervenciones quirúrgicas por perforación. De los 70 pacientes restantes se les realizó procedimientos endoscópicos en 6 pacientes (8,6%), en 21 pacientes (30%) que se les colocó stents digestivos y 43 pacientes (61,4%) que no se les practicó ningún procedimiento terapéutico.

El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la cirugía fue de 54 días.

Se trató con quimioterapia a 108 pacientes (54%), y con radioterapia a 41 (20%).

En seis (3%) pacientes se realizó tratamiento endoscópico con intención curativa mediante DSE o RME. 2 de ellos no presentaron recidivas en controles endoscópicos posteriores. El resto de los pacientes tuvo recidivas locales a los 7, 14 y 24 meses posteriores.

De los pacientes operados con intención curativa hubo recidiva en 48 pacientes (44%), en 33 (69%) fue locoregional y en 15 (31%) a distancia.

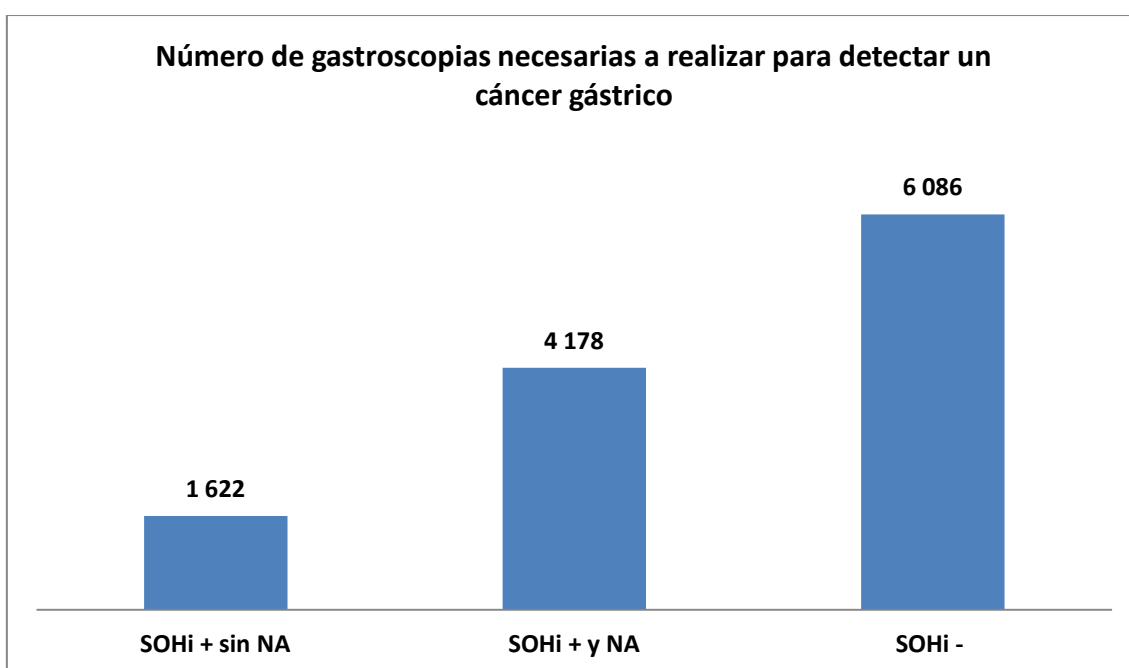
La supervivencia media global de los pacientes fue de 39.8 meses (1-161 meses).

A un 27% (55 pacientes) se les realizó el análisis de HER-2 por inmunohistoquímica, de los cuales 8 (15%) fueron positivos. Siete de los 8 pacientes tenían estadios avanzados (III-IV). La supervivencia promedio tras el diagnóstico en los pacientes con Her-2 positivo fue de 12,7 meses frente a 24.4 meses en los Her -2 negativo (37 pacientes).

**c. Participación en el cribado de cáncer colorrectal, positividad de SOHi y riesgo de cáncer gástrico.**

El número de SOHi realizadas en nuestra área durante el periodo de estudio fueron 149.037, de ellas 9.043 fueron positivas y 139.994 negativas. El número de colonoscopias sin neoplasia avanzada fueron 4.865 y 4.178 (46%) con neoplasia avanzada. Los pacientes con CG entre los 50 y 69 años fueron 83 casos lo que supone 1 caso de CG por cada 1.795 personas asintomáticas entre los 50 y 69 años.

En este mismo periodo el número de pacientes con SOHi positivas antes del diagnóstico de CG y sin neoplasia avanzada en la colonoscopia fueron 3 pacientes. El número de gastroscopias que habría que realizar para detectar en este grupo de pacientes sería de 1.622 (4.865/3). El número de gastroscopias a realizar en el grupo con SOHi positivo y neoplasia avanzada sería mayor; 4.178 (4.178/1). En el caso de hacer gastroscopias en todos los individuos con SOHi negativo deberíamos hacer 6.086 (13.994/23) pruebas para detectar un CG.



NA; neoplasia avanzada SOHi: sangre oculta en heces inmunológica

**Figura 18**



Al determinar el número de personas que es necesario cribar entre los 50 y 69 años en función de la realización o no de un test de SOHi podemos observar como el número de personas para encontrar un caso de CG varía considerablemente.

Variable	Número de personas entre 50 y 69 años para encontrar un CG
Pacientes entre 50 y 69 años	1795
Sin realizar SOHi	3548
Con un resultado negativo de SOHi	6086
Con SOHi + independiente de resultado	
colono	2261
Con SOHi + y colono normal	1622
Con SOHi + y NA en colono	4178

Colono; colonoscopia      SOHi; sangre oculta heces inmunológico      NA; neoplasia avanzada

**Tabla 17.**

**d. Estudiar las características de los pacientes con cáncer gástrico con SOHi positivo y negativo.**

De los 201 pacientes con CG se realizó SOHi en 79 (39,3%). De ellos, 56 se realizó el test antes del diagnóstico del CG, de los cuales fueron positivos 15 (28%). Tras el diagnóstico de CG se realizaron SOHi en 22 pacientes, de los cuales fueron positivos 7 (32%). El tiempo promedio transcurrido desde el resultado del test de SOHi positivo y la gastroscopia diagnóstica fue de 258 días frente 693 días en los pacientes con resultado negativo.

De los 23 pacientes con SOHi positivo, 7 (30%) pertenecieron al programa de cribado; mientras que los 16 restantes se les hizo SOHi por otras razones. En concreto por anemia en 13 pacientes, en uno por alteración del ritmo intestinal y en 2 por disminución de peso.

De los 56 pacientes con SOHi negativo, 28 (50%) pertenecieron al programa del cribado; mientras que los 28 restantes se les hizo SOHi por otras razones. De ellos, en 18 por anemia, en 6 por alteraciones del ritmo intestinal y en 4 por otras indicaciones y/o desconocidas.

En 15 pacientes se realizó SOHi y fue positiva antes del diagnóstico de CG. De ellos, en 7 (47%) no se realizó colonoscopia. En el resto, 8 pacientes, se realizó colonoscopia siendo en 5 (62.5%) normal y en 3 hubo adenomas avanzados (Tabla 18).

De los 9 pacientes que se realizaron SOHi y resultó positivo después del diagnóstico de CG. En 6 (67%) no se realizó colonoscopia; 2 por diagnóstico de CG a la vez que la realización de SOHi y en 4 pacientes por comorbilidad ó negativa de los pacientes. De los 3 pacientes en los que se realizó colonoscopia, una fue normal, en otro paciente se diagnosticó una CU, y en otro, un cáncer de colon en colon transverso.

De los 41 pacientes con SOHi negativa antes del diagnóstico de CG, 10 (24%) tenían colonoscopia y 31 no tenían colonoscopia. De los 10 que tenían colonoscopia 2 tenían adenomas no avanzados y en el resto fue normal (80%).

De los 15 pacientes con SOHi negativa tras el diagnóstico de CG, 3 (20%) tenían colonoscopia y 12 no tenían colonoscopia. De los 3 pacientes que tenían colonoscopia, 2 colonoscopias eran normales y 1 paciente tenía una rectitis ulcerosa.

**Tabla 18.** Resultados de las colonoscopias en función de la realización de SOHi y su resultado en pacientes con cáncer gástrico.

	Nº pacientes	No realizan colonoscopia	Patología colon NA – otras (CU)	No NA
SOHi antes Dx de CG				
- SOHi +	15	7 (47%)	3(19,6)%	5(33,3%)
- SOHi -	41	31 (75,6%)	0	10(24,4%)
SOHi después Dx de CG				
- SOHi +	8	6 (75%)	2(25%)	0
- SOHi -	15	12 (80%)	1(6,66%)	2(13,3%)
Cribado CCR País Vasco	149037	2533(1,7%)	42,8%	55,5%

CG: cáncer gástrico

CU: colitis ulcerosa

SOHi: sangre oculta en heces inmunológica

Dx: diagnóstico

NA: neoplasia avanzada

Los pacientes con CG y SOHi positiva realizada antes del diagnóstico de CG tenían más años (73.9 años) que los pacientes con SOHi negativa (67.6 años), eran con más frecuencia mujeres, con estadios más avanzados y con una supervivencia menor (Tabla 19). Estas mismas diferencias se mantenían cuando se comparaban los pacientes con SOHi positiva y los pacientes que no se habían realizado SOHi (Tabla 20).

Al comparar los tres grupos de pacientes; pacientes con SOHi positivo previo al diagnóstico de CG, los pacientes con SOHi negativo previo al diagnóstico de CG y aquellos sin SOHi, se observó como el tamaño tumoral, el estadio y el pronóstico era más desfavorable en los primeros (SOHi positivo previo al diagnóstico).

**Tabla 19.** Comparación de pacientes con SOHi positivo frente a pacientes con SOHi negativo.

	<b>SOHi + previo al Dx de CG 15 pacientes (%)</b>	<b>SOHi – previo al Dx de CG 41 pacientes (%)</b>	<b>p</b>
<b>Edad media</b>	73,9 años	67,65 años	0.03
• <60 a	1 (6,7%)	12 (29,3%)	
• >60 a	14 (93,3%)	29 (70,7%)	0.15
<b>Sexo :</b>			
• Hombres (%)	6 (40%)	24 (58%)	0.24
• Mujeres (%)	9 (60%)	17 (42%)	
<b>Estadio</b>			
• I-II	2 (13%)	14 (34%)	0.19
• III-IV	13 (87%)	27 (66%)	
<b>Localización</b>			
• Antro y cuerpo	13 (86,7%)	39 (95,1%)	
• Fundus/cardias	1 (6,65%)	0	
• Bilroth 1/2	0	1 (2,45%)	0.28
• Desconocido	1 (6,65%)	1 (2,45%)	
<b>Supervivencia global (meses) medianas</b>	23,7 m 14	34,9 m 17	0.32
<b>Tamaño tumoral</b>			
• < 5cm	2 (13,3%)	11 (26,8%)	
• >5cm	7 (46,7%)	15 (36,6%)	
• Desconocido	6 (40%)	15 (36,6%)	0.31

Dx; Diagnóstico

SOHi: sangre oculta en heces inmunológico

CG; cáncer gástrico

Se observó estadios más avanzados (estadio III-IV) en aquellos pacientes con valores de SOHi positivo frente a los pacientes con SOHi negativo (86% vs 66%). La media de SOHi en pacientes en estadio I-II fue de 418 ug/L frente a 728,7 ug/L de heces de los pacientes en estadio III/IV.

**Tabla 20.** Comparación de pacientes con SOHi positivo frente a pacientes con SOHi no realizado.

	<b>SOHi positivo previo al Dx de CG 15 pacientes (%)</b>	<b>SOHi previo al Dx CG no realizado (%) 145 pacientes</b>	<b>P</b>
<b>Edad media</b>	73,9 años	67,9 años	0.09
• <60 a	1 (6,7%)	41 (28,3%)	
• >60 a	14 (93,3%)	104 (71,7%)	0.12
<b>Sexo –</b>			
• Hombres (%)	6 (40%)	94 (64,8%)	0.09
• Mujeres (%)	9 (60%)	51 (35,2%)	
<b>Estadio</b>			
• I-II	2 (13%)	55 (37,9%)	0.05
• III-IV	13 (87%)	83 (57,2%)	
• Desconocido	0	7 (4,9%)	
<b>Localización</b>			
• Antro y cuerpo	13 (86,7%)	133 (91,7%)	
• Fundus/cardias	1 (6,65%)	2 (1,4%)	0.54
• Bilroth ½	0	1 (0,7%)	
• Desconocido	1 (6,65%)	9 (6,2%)	
<b>Supervivencia global promedio (meses)</b>	23,7 m	42,9 m	0.12
<b>Medianas</b>	14	19	
<b>Tamaño tumoral</b>			
• < 5cm	2 (13,3%)	60 (41,4%)	
• >5cm	7 (46,7%)	29 (20%)	0.04
• Desconocido	6 (40%)	56 (38,6%)	

Dx; Diagnóstico

SOHi: sangre oculta en heces inmunológico

CG; cáncer gástrico

**Tabla 21.** Comparación de pacientes SOHi negativo frente a pacientes con SOHi no realizado.

	<b>SOHi negativo previo al Dx CG (41 pacientes)</b>	<b>SOHi al Dx CG no realizado (145 pacientes)</b>	<b>P</b>
<b>Edad media</b>	67,65 años	67,9 años	0.9
• <60 a	12 (29,3%)	41 (28,3%)	0.94
• >60 a	29 (70,7%)	104 (71,7%)	
<b>Sexo –</b>			0.46
• Hombres (%)	24 (53%)	94 (64,8%)	
• Mujeres (%)	17 (42%)	51 (35,2%)	
<b>Estadio</b>			0.58
• I-II	14 (34%)	55 (37,9%)	
• III-IV	27 (66%)	83 (57,2%)	
• Desconocido	0	7 (4,9%)	
<b>Localización</b>			0.5
• Antro y cuerpo	39 (95,1%)	133 (91,7%)	
• Fundus/cardias	0	2 (1,4%)	
• Bilroth 1/2	1 (2,45%)	1 (0,7%)	
• Desconocido	1 (2,45%)	9 (6,2%)	
<b>Supervivencia global promedio (meses)</b>	34,9 m 17	42,9 m 19	0.6
<b>Tamaño tumoral</b>			0.95
• < 5cm	11 (26,8%)	60 (41,4%)	
• >5cm	15 (36,6%)	29 (20%)	
• Desconocido	15 (36,6%)	56 (38,6%)	

Dx; Diagnóstico

SOHi: sangre oculta en heces inmunológico

CG; cáncer gástrico

**Tabla 22.** Comparación de pacientes con gastroscopia previa en menos de 3 años frente a pacientes con gastroscopia previa después de los 3 años.

	<b>Gastroscopia previa &lt; 3 años (10 pacientes)</b>	<b>Gastroscopia previa &gt; 3 años (26 pacientes)</b>	<b>P</b>
<b>Estadio</b>			
I-II	8 (80%)	13 (50%)	0.14
III-IV	2 (20%)	13 (50%)	
<b>Tamaño</b>			
<5 cm	7 (70%)	10 (38,5%)	0.15
>5 cm	1 (10%)	7 (26,9%)	
Desconocido	2 (20%)	9 (34,6%)	
<b>Localización</b>			
• Antro-cuerpo	10 (100%)	25 (96,1%)	1.0
• Fundus/cardias	0	0	
• Bilroth ½	0	1 (3,9%)	
• Desconocido	0	0	
<b>Edad</b>			
Edad media	67,3 años	62,4 años	0.34
<60 a	4 (40%)	9 (34,6%)	1.0
>60 a	6 (60%)	17 (65,4%)	
<b>Sexo</b>			
Hombres	9 (90%)	19 (73,1%)	0.4
Mujeres	1 (10%)	7 (26,9%)	
<b>Supervivencia (meses)</b>	71.9	49,9	0.17



Al analizar el tamaño tumoral, el estadio y la supervivencia en función de si tenían o no gastroscopia previa se observó como aquellos pacientes con gastroscopia previa en los tres años anteriores tenían una mayor supervivencia, estadios menos avanzados y menor tamaño tumoral.

**Tabla 23.** Comparación de pacientes con gastroscopia previa frente a pacientes sin gastroscopia previa.

	<b>Gastroscopia previa (36 pacientes)</b>	<b>No gastroscopia previa (165 pacientes)</b>	<b>P</b>
<b>Estadio</b>			
I-II	21 (58,3%)	50 (30,3%)	0.004
III-IV	15 (41,7%)	108 (65,4%)	
Desconocido	0	7 (4,3%)	
<b>Tamaño</b>			
<5 cm	17 (47,2%)	56 (33,9%)	0.22
>5 cm	8 (22,3%)	43 (26,1%)	
Desconocido	11 (30,5%)	66 (40%)	
<b>Localización</b>			
• Antro-cuerpo	35 (97,2%)	150 (90,9%)	0.21
• Fundus/cardias	0	3 (1,8%)	
• Bilroth ½	1 (2,8%)	1 (0,6%)	
• Desconocido	0	11 (6,7%)	
<b>Edad</b>			
Edad media	63,7 años	69,3 años	0.01
<60 a	13 (36,1%)	41 (24,8%)	0.09
>60 a	23 (63,9%)	124 (75,2%)	
<b>Sexo</b>			
Hombres	28 (77,8%)	96 (58,2%)	0.04
Mujeres	8 (22,2%)	69 (41,8%)	
<b>Supervivencia (meses)</b>	56,1 m	36,3 m	0.01

**e. Determinar la incidencia y las características del cáncer gástrico de intervalo.**

De los 201 pacientes diagnosticados, en 36 (17,9%) pacientes tenían realizada una gastroscopia previa. De ellos, la gastroscopia fue en los 3 años previos al diagnóstico en 10 (5%) pacientes. En 18 (50%) de los 36 pacientes se encontró MI en la anatomía patológica de las biopsias.

De los 10 pacientes con gastroscopia en los 3 años anteriores, 2 tenían adenomas en el estómago y en 2 pacientes lesiones hiperplásicas. El 60% (6 pacientes) tenía MI en la endoscopia previa, presencia de DAG o DBG en 1 (10%) y úlcera en 2 (20%), una localizada en el cuerpo gástrico y la otra en incisura.

De los 10 pacientes con gastroscopia en los 3 años anteriores, 2 (20%) pacientes fueron diagnosticados con cáncer gástrico estadio IV. En los 8 pacientes restantes los estadios fueron 1 paciente estadio IIA, un paciente estadio IB, 6 pacientes estadio IA. En cuanto a los 2 pacientes con estadio IV con gastroscopia previa en los 3 años previos, uno de ellos tenía atrofia con MI y HP negativo, mientras que en el otro solo tenía MI previa y el HP no se investigó.

Entre los 26 pacientes con gastroscopia más allá de los 3 años se encontró MI en 9 (34,6%), en ningún paciente se encontró DAG o displasia de bajo grado (DBG), 14 (53,8%) úlcera gástrica previa, de las cuales 7 estaban en antro. En 3 pacientes (11,5%) se encontró atrofia gástrica. Ningún paciente presentó pólipos en gastroscopia previa; y en 2 pacientes presentaron pliegues prepilóricos engrosados.

De los 26 pacientes con gastroscopia más allá de los 3 años, 9 (35%) fueron diagnosticados en estadio IV, 2 (8%) en estadio IIIC, 2 (8%) estadio IIIB, 5 (19%) en estadio IIB, 2 (8%) en estadio IIA, 2 (8%) en estadio IB y 4 (14%) en estadio IA. 9 pacientes (34,6%) presentaban estadio avanzado. De estos últimos 9 pacientes, 3 presentaron infección por HP, uno tuvo atrofia gástrica, 5 tenían úlceras previas, y en uno de ellos, un pliegue engrosado.

La supervivencia global de pacientes con gastroscopia previa al diagnóstico de CG fue de 56,1 meses frente a 71.9 meses en los pacientes con gastroscopia en los 3 años previos al diagnóstico y los 39.8 meses del global de la serie.

**f. Supervivencia en el cáncer gástrico.**

La supervivencia global en nuestra serie fue de 39.8 meses (1-161 meses). La supervivencia al año, 3 años y 5 años fue del 56,7%, 32,8% y 26,4%, respectivamente. Entre los factores asociados a un peor pronóstico fueron el estadio, los tumores mal diferenciados, los tumores difusos, los mayores de 5 cm y aquellos que debutaron con anemia y/o elevación de marcadores tumorales como el CEA y Ca 19.9 (Tabla 24).

**Tabla 24.** Análisis multivariado Ods ratio para la supervivencia.

	SV en meses	p
<b>Sexo</b>		0.21
• Hombre	16	
• Mujer	22	
<b>CEA</b>		<0.0005
• Normal	23	
• Alto	7	
<b>CA 19.9</b>		<0.0005
• Normal	24	
• Alto	7	
<b>Anemia</b>		0.03
• Moderada-severa vs	12	
• Normal – leve	20	
<b>Proteínas</b>		0.22
• Normal	17	
• Anormal	18	
<b>Estadio</b>		<0.0005
• I	-	
• II	54	
• III	24	
• IV	6	
<b>Histología</b>		<0.0005
• Bien – moderado vs	120	
• Indiferenciado	16	
<b>Lauren</b>		<0.009
• Intestinal	43	
• Resto	24	
<b>Tamaño</b>		0.02
• <5 cm		
• > 5 cm		
<b>Gastroscopia previa y ver +/-</b>		0.17
<b>3 años</b>		
• No		
• Si		
<b>SOHi previa ( + o -)</b>		0.32
• No		
• Si		

CEA: antígeno carcinoembrionario

CA: antígeno carbohidrato  
heces inmunológico

SOHi: sangre oculta

## **VII. DISCUSIÓN**

El CG es una enfermedad grave con una baja incidencia. En este trabajo observamos como el número de gastroscopias que se deberían realizar en las personas del cribado de CCR con resultado del test de SOHi positivo y colonoscopia sin neoplasia avanzada es muy elevado. El número de gastroscopias para detectar un caso de CG en el programa de cribado sería de 1.795. Cuando se analizan los pacientes con CG tras la realización de una SOHi positiva y sin lesiones significativas en el colon se observa como los tumores son de mayor tamaño y con estadios más avanzados, sin embargo no se consigue establecer diferencias en supervivencia, probablemente por el tamaño de la muestra.

Durante los últimos años han existido dudas sobre la conveniencia de realizar gastroscopia en estos pacientes. Hace más de 20 años algunos autores (51,54-58) encontraron un aumento significativo de lesiones gástricas en pacientes con síntomas y SOH positivo (guayaco) a los que habían realizado gastroscopia y colonoscopia. Estos resultados fueron replicados en otros muchos estudios posteriormente con la característica que utilizaban guayaco y en pacientes sintomáticos (55-58). El conocido como el test de guayaco presenta muchos falsos positivos debido a que muchos alimentos contienen hemoglobina (no humana) como las carnes rojas. Estudios realizados en personas sintomáticas con SOHi encuentran como el realizar gastroscopia tampoco es coste – efectivo para detectar CG. Por ejemplo, Levi y cols en 2010 (63) realiza 160 gastroscopias en pacientes con colonoscopia normal tras una SOHi positivo y no detecta ningún CG. Lo mismo reportan en otro estudio realizado en Singapur (33), ningún CG tras la realización de colonoscopia normal y SOHi positivos en



202 pacientes. Estos resultados no siempre se han replicado. Choi y cols en Corea del Sur (34) encuentran 3 pacientes (1.2%) con CG entre 243 pacientes con SOHi y colonoscopia normal, y concluyen que sería necesario realizar gastroscopias en estos pacientes. Una reciente revisión (119) en el que analiza los estudios realizados con SOHi positivo y colonoscopia normal concluye que no hay datos suficientes como para realizar gastroscopia en estos pacientes que incluye más de un 20% de pacientes con síntomas. En total se analizaron 707 pacientes entre los que se encontró 3 CG, 1 cada 235 gastroscopias.

Tras la generalización de los programas de cribado y la utilización de SOH ha habido diferentes estudios que han tratado de determinar si es necesario realizar gastroscopia en los individuos asintomáticos con SOH + y colonoscopia normal. En un estudio en Dinamarca (61) en individuos de riesgo intermedio para CCR a los que se realiza un test de guayaco (Hemoccult II) encuentran 10 CG en los dos años siguientes a la realización de 914 colonoscopias, por lo que sería necesario realizar alrededor de 100 gastroscopias para encontrar un CG, y concluyen, que no es coste-efectivo realizar gastroscopia en estos pacientes. Estos resultados han sido refrendados por otros muchos estudios (35). Cuando se ha estudiado en los programas de cribado de CCR en los que se ha realizado SOH las conclusiones han sido similares. En un estudio en Países Bajos (32) estudian el riesgo de desarrollar CG entre 16,165 individuos que participan en el programa de cribado con SOHi. Se realizan 2.906 colonoscopias por SOHi positiva. Encuentran 52 CG en los tres años de seguimiento, 8 CG en aquellos con SOHi positiva, 6 de ellos tras colonoscopia negativa. No encuentran diferencias entre los que tienen

SOHi negativa y positiva por lo que no recomiendan realizar gastroscopia en el subgrupo de SOHi positiva con colonoscopia negativa.

Entre las posibles causas para explicar ausencia de CG en pacientes con SOHi positiva y colonoscopia normal esta la presencia de lesiones en intestino delgado y colon como son las angiodisplasias, las hemorroides, la enfermedad diverticular, las erosiones y las úlceras, muchas de ellas, producidas por aspirina y antiinflamatorios. La toma de estos fármacos de manera continua o esporádica en la población mayor de 50 años es muy alta, superior al 20% (120). Cuando se realizan estudios para averiguar la presencia de lesiones por antiinflamatorios se encuentra que más de un 50% tienen lesiones a este nivel (121). A nivel del tracto digestivo superior es muy frecuente encontrar lesiones que también justifiquen un resultado de la SOHi positiva como esofagitis, erosiones, úlceras, duodenitis o Dieulafoy. En la reciente revisión mencionada anteriormente 363 (53%) de 690 pacientes presentaban resultados anormales en las gastroscopias en los que se incluía también la presencia de *H. pylori* (119). En nuestra serie un 63% tomaban antiinflamatorios de forma esporádica o continua, 21% antiagregantes y 17% estaban anticoagulados.

Otro punto de interés era conocer si los CG diagnosticados tras una SOHi positivo podrían tener unas características especiales. Una de la hipótesis es que estos tumores fueran más grandes, ulcerados y que por consecuencia, que sangraran más y que se asocien a un mayor estadio y pronóstico. En nuestro estudio, confirmamos estas hipótesis. Los pacientes con CG y SOHi positiva frente aquellos que no tienen SOHi con más frecuencia eran tumores más grandes (mayores a 5 cm; 47% vs 20%), con estadios más avanzados (III-IV; 87% vs 57%) y con peor supervivencia (24 meses vs

43 meses). Estos datos se mantenían cuando se comparaban el grupo SOHi positiva frente a los que tenían SOHi negativa pero de manera menos acusada. Estudios recientes han relacionado el SOH positivo con mayor mortalidad dentro de las cuales podría estar incluido el cáncer gástrico (31, 122). La mortalidad se incrementaba por enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer. También cuando se excluía la mortalidad por CCR.

El CG de intervalo también ha sido un tema reiterado de estudio y ha puesto en evidencia la calidad de la gastroscopia. En nuestro estudio un 5% (10/201 pacientes) tenían una gastroscopia en los 3 años previos. De ellos, 1 tenía gastroscopia previa normal, 8 (80%) tenían MI previamente y un paciente presentó una lesión adenomatosa con displasia que no fueron seguidos. También se observó en nuestro estudio como entre los 26 pacientes con gastroscopia más allá de los 3 años se encontró MI en 9 (35%), y en 14 (54%) fueron diagnosticados de ulcera gástrica previamente. Es importante resaltar la importancia del seguimiento y la gastroscopia de calidad, más aún, en pacientes con lesiones preneoplásicas de alto riesgo (26-29, 42-44, 48). El pronóstico de los CG de intervalo, en la mayoría de las series, al igual que en nuestros pacientes, fue igual o mejor que en el resto (123).

Otros datos ya corroborados en la literatura (47) y que también observamos en nuestro estudio era la mayor frecuencia del CG en hombres (62%), la edad media en la sexta década de la vida (68 años), la existencia de un porcentaje alto de antecedentes familiares de cáncer (22%; en el 75% se desconocía), el elevado porcentaje de fumadores o ex fumadores (62%), la localización preferente en el antro (55,7%), el gran tamaño de los tumores (24,4% mayores a 5 cm), la mala diferenciación de los

tumores (52% eran moderadamente o mal diferenciados y en un 35% no constaba la diferenciación celular) y el estadio avanzado en el momento del diagnóstico (64% tenían estadios III/IV). En nuestro estudio solo se detectaron 34 (17%) pacientes en estadios inicial (estadio I), muy inferior a países del Asia, en donde este grupo es mayor al 30% (10-12) y similar a otras series europeas o americanas (128). Entre el 2 y el 8% de todos los cánceres gástricos se producen a una edad más temprana, lo que también se conoce como cáncer gástrico de inicio precoz y en general tienen un pronóstico mejor. En nuestra serie, un 8.5% (17 pacientes) eran menores de 50 años y también el pronóstico fue mejor: 56 meses en los menores de 50 años, mientras 38 meses en los mayores de 50 años (124).

El tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía fue de 54 días. En los pacientes con CG precoz (6 pacientes) a los que se les realizó RME/DSE fue 102 días. En la mayoría de los estudios este tiempo es menor (14), sin embargo en otros estudios con un número mayor de pacientes 1,165 fue de 107 días (17). En otro estudio retrospectivo algo más reciente publicado en 2003 que incluía 44 pacientes, el tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento fue de 8 días en promedio (2-21 días); mientras que cuando la demora del consultor (tiempo desde el día de la consulta hasta el diagnóstico), era de más de 6 meses, estaba relacionada con resultado negativo de gastroscopia y la utilización de Radiología con bario el año previo (16). A pesar de esta demora, no se encontró relación entre la demora en el tratamiento y el pronóstico (17).

En nuestro estudio hubo 3 pacientes (1,5%) con síndrome de cáncer gástrico familiar que está algo más bajo que lo que refiere la literatura (125-127); sin embargo

debemos tener en cuenta que se desconocía en muchos pacientes los antecedentes familiares.

En relación con la analítica un 75% tenía anemia al diagnóstico, un 76% hipoproteinemia, un 52% (67/128) hipoalbuminemia, un 12% (15/122) vitamina B12 baja, 51% (94/184) hipocalcemia, 26% (43/165) aumento del Ca 19.9 y un 22% (9/41) elevación del Ca 15.3. En general se puede decir como en nuestra serie, al igual que la mayoría de los estudios, observan como el diagnóstico es tardío y comporta trastornos nutricionales o alteraciones en la mucosa gastrointestinal que se reflejan en la analítica. En el caso de la disminución de vitamina B12 puede ser debido a malnutrición, a la pérdida de síntesis de factor intrínseco por las lesiones preneoplásicas o la presencia de *H. pylori* (71-75).

Es conocido que las tasas de positividad de marcadores tumorales aumentan con el estadio del tumor, lo cual indica que tanto la progresión como la carga tumoral afectan los niveles de marcadores tumorales (136, 138). Por otro lado, el valor de los marcadores tumorales para diagnosticar CG es muy limitado y esto se denota cuando se ve que la especificidad y sensibilidad son muy bajas; mientras que cuando se combina los resultados de varios marcadores y se valoran en su conjunto, esa sensibilidad aumenta, sin embargo no llega a ser satisfactoria, siendo estos datos consistentes en la literatura (134, 135); sin embargo el hecho de combinar marcadores tumorales, podría ser de mucha ayuda especialmente en casos en los cuales el CG se presente con niveles de CEA no detectable (137).

En nuestro estudio Los marcadores tumorales CEA y CA 19.9 no se considera útiles para el diagnóstico (un 60% tienen valores normales), sin embargo tienen valor

pronóstico, de tal modo, que cuando están elevados los estadios avanzados son más frecuentes y la supervivencia menor. En nuestra serie, cuando el valor de CEA era alto, el estadio avanzado (estadio III-IV) se encontraba en el 87,5 % de los pacientes. Para el CA 19.9 ocurría algo similar, cuando era alto, el porcentaje de pacientes en estadio avanzado era del 83,7 %.

Un 37% (26/70) eran H. pylori positivo, aunque en más de la mitad se desconocía. En la literatura se reporta una prevalencia de la infección en el CG entre el 65% y 80% (2). Las razones de la baja prevalencia en nuestro estudio ser la utilización de inhibidores de la bomba de protones en los pacientes (71% los tomaban), la dificultad o la inexistencia del H. pylori en los pacientes que solo tienen biopsias gástricas o que no se informe la presencia o ausencia de H. pylori en las piezas quirúrgicas.

El HER2 es un importante biomarcador predictivo en los tumores gástricos y de la unión gastroesofágica, y el análisis del estado del HER2 por técnicas de inmunohistoquímica (IHC) y de hibridación con fluorescencia in situ (FISH) utilizando diferentes métodos de puntaje sugieren que el HER2 está sobreexpresado en el 7-34 % de los tumores gástricos (67). Los pacientes con positividad a HER2 se pueden beneficiar del trastuzumab un fármaco de primera línea de tratamiento sobre todo en tumores avanzados (67). En nuestro estudio un 7% expresaban positividad para HER2 y la supervivencia fue mayor (46 meses frente a 23,5 meses). Actualmente el estudio de HER2 se realiza de manera rutinaria en el nuestro Hospital junto con la inestabilidad de microsatélites debido a que se ha visto como la combinación de anti-HER2 e inmunoterapia puede mejorar el pronóstico de estos pacientes.

A raíz de este estudio y otros es importante insistir en varios puntos de interés, la necesidad de preguntar y dejar por escrito los antecedentes personales y familiares oncológicos en la historia clínica (en un 48%, 70 pacientes, no figuraban), la necesidad de mejorar los informes de anatomía patológica (35,4% se desconocía la diferenciación, en un 61% clasificación de Lauren y en un 73,5% el tipo histológico) y la necesidad de un diagnóstico más precoz y de un soporte nutricional adecuado antes de cualquier tratamiento.

Entre las limitaciones más importantes del estudio están, el hecho de ser un estudio retrospectivo y el número limitado de casos en diferentes subgrupos para hacer sub-análisis.

Entre las fortalezas del estudio, el periodo amplio de seguimiento tras el diagnóstico (más de 5 años), el incluir todos los pacientes de forma sucesiva y el tener un registro sobre el programa de cribado del CCR en el área donde se ha realizado el cribado del cáncer de colon y recoger datos habituales de la práctica clínica.

En resumen, el número de pacientes con CG en los programas de cribado que han dado positivo en la SOHi es muy bajo y no justifica la realización de gastroscopia. El pronóstico de los pacientes en los que ha habido un test de SOHi previamente positivo es peor que aquellos que ha sido negativo o no se ha realizado. Es fundamental, realizar gastroscopias de calidad en pacientes con lesiones preneoplásicas para reducir los CG de intervalo.

## **VIII. CONCLUSIONES**



1. La prevalencia de cáncer gástrico en pacientes del programa de cribado de cáncer colorrectal es muy bajo (1 caso por 1.795 personas que participan en el cribado).
2. El número de gastroscopia a realizar en aquellas personas del cribado con SOHi positivo y con colonoscopia sin neoplasia avanzada para encontrar un cáncer gástrico sería de 1.622, lo que no justificaría su realización.
3. El número de individuos con SOHi positivo en los que sería necesario realizar una gastroscopia para encontrar un cáncer gástrico era de 602 personas frente a 6.086 cuando la SOHi cuando era negativo (10 veces menos frecuente).
4. Los pacientes con cáncer gástrico y SOHi positivo tuvieron tumores más grandes, con estadios más avanzados y una menor supervivencia que los pacientes con SOHi negativo.
5. Los valores de SOHi positivo fue superior en los pacientes con estadio avanzado (418 ug/L de heces en estadio I-II frente a 728,7 ug/L de heces en estadio III-IV)
6. El tiempo de demora entre el resultado del test de SOHi y la gastroscopia diagnóstica fue inferior en los pacientes con SOHi positivo frente a los pacientes con resultado negativo (9,2 frente a 23,1 meses).
7. Un 5% de los cánceres gástricos fueron de intervalo. En más del 80% existían lesiones de riesgo.
8. Los pacientes con cáncer gástrico de intervalo presentaron menores tamaños tumores, mejores estadios y mayor supervivencia que los pacientes que no

tenían gastroscopia previa o que la gastroscopia se había realizado más de 3 años antes.

## **IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1.- Portillo I, Arana-Arri E, Idigoras I, et al. Colorectal and interval cancers of the Colorectal Cancer Screening Program in the Basque Country (Spain). *World J Gastroenterol* 2017; 23:2731-42.

2.- Talley NJ, Fock KM, Moayyedi P et al. Gastric Cancer Consensus conference recommends *Helicobacter pylori* screening and treatment in asymptomatic persons from high-risk populations to prevent gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:510-14.

3.- Medrano-Guzmán R, Valencia-Mercado D, Luna-Castillo M, et al. Factores pronósticos de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable. *Cirugía y Cirujanos*. 2016; 84:469-76.

4.- Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019; 68:1545-75.

5.- Hernanz N, Rodríguez de Santiago E, Marcos Prieto HM, et al. Characteristics and consequences of missed gastric cancer: A multicentric cohort study [Author links open overlay panel](#). *Digest and Liv Dis* 2019; 51:894-900.

6.- Raftopoulos S, Jasingam S, Dev S M, et al. Cohort Study of Missed and New Cancers After Esophagogastroduodenoscopy. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1292-7.

7.- Chadwick G, Groene O, Riley S, et al. Gastric Cancers Missed During Endoscopy in England. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:1264-70.

8.- S Yalamarthy, P Witherspoon, D Mc Cole, et al. Missed diagnoses in patients with upper gastrointestinal cancers. *Endoscopy* 2004; 36:874-9.

9.- Wang YR, Loftus E V, Judge T A et al. Rate and Predictors of Interval Esophageal and Gastric Cancers after Esophagogastroduodenoscopy in the United States. *Digestion* 2016; 94:176-80.

10.- Yao K, Uedo N, Kamada T et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Dig Endosc* 2020; 32:663-98.

11.- Khanderia E, Markar SR, Acharya A, et al. The Influence of Gastric Cancer Screening on the Stage at Diagnosis and Survival: A Meta-Analysis of Comparative Studies in the Far East. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50:190-7.

12.- Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, et al. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut* 2000; 47:618-21.

13.- Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21(11):4012.

14.- Hosseini S N , Mousavinasab S N , Moghimi M H et al. Delay in diagnosis and treatment of gastric cancer: from the beginning of symptoms to surgery - an Iranian study. *Turk J Gastroenterol* 2007; 18:77-81.

15.- Martin IG, Young S, Sue-Ling H, et al. Delays in the diagnosis of oesophagogastric cancer: a consecutive case series. *BMJ* 1997; 314:467-70.

16.- Look M, Tan YY, Vijayan A, et al. Management delays for early gastric cancer in a country without mass screening. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:873-6.

17.- Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, et al. Patient and physician treatment delay in patients with stomach cancer in Norway: is it important? The Norwegian Stomach Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:611-9.

18.- Maconi G, Kurihara H, Panizzo V, et al; Italian Research Group for Gastric Cancer. Gastric cancer in young patients with no alarm symptoms: focus on delay in diagnosis, stage of neoplasm and survival. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38:1249-55.

19.- Oh Y J, Kim D H, Kim Y W, et al. Risk factors for lymph node metastasis in early gastric cancer without lymphatic invasion after endoscopic submucosal dissection. *Eur J Surg Onco* 2021; 47:3059-63.

20.- Hayes T, Smyth E, Riddell A, et al . Staging in Esophageal and Gastric Cancer. *Hematol/Oncol Clin N Am* 2017; 31:427-40.

21.- Liu J.Y , Peng C.W , Yang X.J , et al. The prognosis role of AJCC/UICC 8th edition staging system in gastric cancer, a retrospective analysis *Am J Transl Res* 2018; 10:292-303.

22.- Stolte M, Sticht T, Eidt S, et al. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endosc* 1994; 26:659-65.

23.- Borch K, Skarsgård J, Franzén L, et al. Benign gastric polyps: morphological and functional origin. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1292-7.

24.- Armbrecht U, Stockbrügger RW, Rode J, et al. Development of gastric dysplasia in pernicious anaemia: a clinical and endoscopic follow up study of 80 patients. Gut 1990; 31:1105-9.

25.- Park DI, Rhee PL, Kim JE, et al. Risk factors suggesting malignant transformation of gastric adenoma: univariate and multivariate analysis. Endoscopy 2001; 33:501-6.

26.- ASGE Standards of Practice Committee; Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. Gastroint Endosc 2015; 82:1-8.

27.- Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, et al; British Society of Gastroenterology. The management of gastric polyps. Gut 2010; 59:1270-6.

28.- Wang X, Lu B, Meng L, et al. The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China. Scand J Gastroenterol 2017; 52:822-7.



29.- Capelle L.G, De Vries A.C, Haringsma J, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastroint Endosc* 2010; 71:1150-8.

30.- Lee YC, Li-Sheng Chen S, Ming-Fang Yen A, et al. Association Between Colorectal Cancer Mortality and Gradient Fecal Hemoglobin Concentration in Colonoscopy Noncompliers. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109:djw269.

31.- Libby G, Fraser CG, Carey FA, et al. Occult blood in faeces is associated with all-cause and non-colorectal cancer mortality. *Gut* 2018; 67:2116-23.

32.- Van der Vlugt M , Grobbee E.J, Bossuyt P.M, et al. Risk of Oral and Upper Gastrointestinal Cancers in Persons With Positive Results From a Fecal Immunochemical Test in a Colorectal Cancer Screening Program. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16:1237-43.

33.- Jing Yu Ng, Dedrick Kok Hong Chan, Ker Kan Tan. Is gastroscopy for fecal immunochemical test positive patients worthwhile?. *Int J Colorectal Dis* 2017; 32:95-8.

34.- Choi JS, Choi JY, Cho HG, et al. Is esophagogastroduodenoscopy necessary in patients with positive fecal occult blood tests and negative colonoscopy?. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:657-62.

35. Zappa M, Visioli CB, Ciatto S, et al. Gastric cancer after positive screening faecal occult blood testing and negative assessment. *Dig Liver Dis* 2007; 39:321-6.

36.- Karimi P , Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 23:700–13.

37.- J. G. Shen J.G , Cheong J.H, Hyung W J, et al. Pretreatment anemia is associated with poorer survival in patients with stage I and II gastric cancer, *J of Surg Oncol* 2005; 91:126–30.

38.- Liu X, Qiu H, Huang Y et al., Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Canc Med* 2018; 7:360–9.

39.- Ludwig H, van Belle S, Barrett-Lee P et al., The European Cancer Anemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Euro J Can* 2004; 40: 2293–6.

40.- Toyoshima O, Yoshida S, Nishizawa T, et al. Enlarged folds on endoscopic gastritis as a predictor for submucosal invasion of gastric cancers *World J Gastrointest Endosc* 2021; 13:426-36.

41.- Toyoshima O, Nishizawa T, Yoshida S, et al. Endoscopy-based Kyoto classification score of gastritis related to pathological topography of neutrophil activity. *World J Gastroenterol* 2020; 26:5146-55.

42.- González CA, Pardo ML, Liso JMet al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J Cancer* 2010; 127:2654-60.

43.- Quach DT, Hiyama T, Gotoda T. Identifying high-risk individuals for gastric cancer surveillance from western and eastern perspectives: Lessons to learn and possibility to develop an integrated approach for daily practice. *World J Gastroenterol* 2019; 25:3546-62.

44.- Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, et al. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 2015; 351:h3867.

45.- Espejo H; Navarrete J. Flejou, J. Clasificación de los Adenocarcinomas de estómago. *WHO Classification of digestive tumors: The fourth edition. Ann. Pathol Rev gastroenterol Perú* 2011; 31: 27-31.

46.- Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Act Pathol Microbiol Scand* 1965; 64:31–49.

47.- Chen YC, Fang WL, Wang RF, et al. Clinicopathological Variation of Lauren Classification in Gastric Cancer. *Pathol Oncol Res* 2016; 22:197-202.

48.- Selinger CP, Cochrane R, Thanaraj S, et al. Gastric ulcers: malignancy yield and risk stratification for follow-up endoscopy. *Endosc Int Open* 2016; 4:709-14.

49.- Lord R, El-Feki M, Tomos L, et al. Giant gastric ulcers: Malignancy yield and predictors from a 10-yearretrospective single centre cohort. *U Eur Gastroenterol J* 2018; 6:1000–6.

50.- Raju GS, Bardhan KD, Royston C, et al. Giant gastric ulcer: its natural history and outcome in the H2RA era. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3478-86.

51.- Rockey D C, Koch J, Cello J P, et al. Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. *N Engl J Med* 1998; 339:153-9.

52.- Velez J P, Schwesinger W H, Stauffer J, et al. Bidirectional endoscopy in patients with fecal occult blood. *Surg Endosc* 2002; 16:117-20.

53.- Zuckerman G, Benites J. A prospective study of bidirectional endoscopy (colonoscopy and upper endoscopy) in the evaluation of patients with occult gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:62-6.

54.- Ali M, Yaqub M, Haider Z, et al. Yield of dual endoscopy for positive fecal occult blood test. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:82-5.

55.- Hisamuddin K, Mowat N A G, Phull P S. Endoscopic findings in the upper gastrointestinal tract of faecal occult blood-positive, colonoscopy-negative patients. *Dig Liver Dis* 2006; 38:503-7.

56.- Chen Y K, Gladden D R, Kestenbaum D J, et al. Is there a role for upper gastrointestinal endoscopy in the evaluation of patients with occult blood-positive stool and negative colonoscopy?. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:2026-9.

57.- Bini E J, Rajapaksa R C, Valdes M T, et al. Is upper gastrointestinal endoscopy indicated in asymptomatic patients with a positive fecal occult blood test and negative colonoscopy?. *Am J Med* 1999; 106:613-8.

58.- Hsia P C, al-Kawas F H. Yield of upper endoscopy in the evaluation of asymptomatic patients with Hemoccult-positive stool after a negative colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1571-4.

59.- Geller A J , Kolt B Es, Achem S R, et al. The high frequency of upper gastrointestinal pathology in patients with fecal occult blood and colon polyps. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1184-7.

60.- Mandel J S, Bond J H, Church T R, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328:1365-71.

61.- Rasmussen M ,. Kronborg O. Upper Gastrointestinal Cancer in a Population-based Screening Program with Fecal Occult Blood Test for Colorectal Cancer. Scand J Gastroenterol 2002; 37:95-8.

62.- Thomas W M , Hardcastle J D. Role of upper gastrointestinal investigations in a screening study for colorectal neoplasia. Gut 1990; 31:1294-7.

63.- Levi Z, Vilkin A, Niv Y. Esophago-gastro-duodenoscopy is not indicated in patients with positive immunochemical test and nonexplanatory colonoscopy. Eur J Gastroenterol Hepatol 2010; 22:1431-4.

64.- Komatsu S, Ichikawa D, Okamoto K, et al. Progression of remnant gastric cancer is associated with duration of follow-up following distal gastrectomy. World J Gastroenterol 2012; 18:2832-36.

65.- Huang H, Wang W, Chen Z, et al,. Prognostic factors and survival in patients with gastric stump cancer. World J Gastroenterol 2015; 21:1865-71.

66.- Kung C Y , Fang W L , Wang R F , et al Prognosis and clinicopathologic features in patients with gastric stump cancer after curative surgery. Curr Oncol 2020; 27:259-64.

67.- Oliveros R, Sierra-Prieto J, Bonilla-González C, et al. La importancia de la determinación del HER2 en el cáncer gástrico avanzado: a propósito de un caso clínico. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 2021; 4:2-11.

68.- Boku N. HER2-positive gastric cancer. *Gast Can* 2014; 17:1-12.

69.- Marrero Rodriguez M T. Metilación y expresión de genes en el cáncer diferenciado de tiroides. *Rev Cubana Endocrinol* 2010; 21:340-50.

70.- Fang J Y, Xiao SD, Zhu S S, et al . Relationship of plasma folic acid and status of DNA methylation in human gastric cancer. *J Gastroenterol* 1997; 32:171-5.

71.- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48:3554-60.

72.- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--  
First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention.  
*Cancer Res* 1992; 52:6735-40.



73.- Miranti E H, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein S J, et al . Low vitamin B<sub>12</sub> increases risk of gastric cancer: A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer. *Int J Can* 2017; 141:1120-9.

74.- Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004; 157:301-10.

75.- Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Can* 2010; 10:403-14.

76.- Kaptan K, Beyan C, Ural AU, et al. *Helicobacter pylori*--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med* 2000; 160:1349-53.

77.- Vyas N, Companioni R C, Tiba M, et al. Association between serum vitamin D levels and gastric cancer: A retrospective chart analysis. *World J Gastrointest Oncol* 2016; 8:688-94.

78.- Lin Y, Wu C, Yan W, et al. Five Serum Trace Elements Associated with Risk of Cardia and Noncardia Gastric Cancer in a Matched Case-Control Study. *Cancer Manag Res* 2020; 12:4441-51.

79.- Matsuoka T, Yashiro M. Biomarkers of gastric cancer: Current topics and future perspective. *World J Gastroenterol* 2018; 24:2818-32.

80.- Kannagi R, Yin J, Miyazaki K, et al. Current relevance of incomplete synthesis and neo-synthesis for cancer-associated alteration of carbohydrate determinants--Hakomori's concepts revisited. *Biochim Biophys Act* 2008; 1780:525-31.

81.- Marrelli D, Pinto E, De Stefano A, et al. Clinical utility of CEA, CA 19-9, and CA 72-4 in the follow-up of patients with resectable gastric cancer. *Am J Surg* 2001; 181:16-9.

82.- Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gast Can* 2014; 17:26-33.

83.- Venerito M, Link A, Rokkas T, et al. Gastric cancer - *Clin Epidem Asp Helic* 2016; 1:39-44.

84.- Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. Singapore Med J 2014; 55:621-8.

85.- Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. Aliment Pharmacol Ther 2014; 40:250-60.

86.- International Agency of Research of Cancer. (WHO). World health organization. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.

87.- Jaume Galceran A, Galcerán J, Ameijide A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Redecan 2014.

88.- Lee YC, Chiang TH, Chou CK, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterol 2016; 150:1113-24.

89.- Aragonés N, Izarzugaza MI, Ramos M, et al. Trends in oesophago-gastric cancer incidence in Spain: analysis by subsite and histology. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2010; 21:69-75.

90.- Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, et al. The striking geographical pattern of gastric cancer mortality in Spain: environmental hypotheses revisited. *BMC Cancer*. 2009; 9:316.

91.- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, et al; Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:453-62.

92.- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gast Canc* 2011; 14:101-12.

93.- Nakamura T, Hojo Y, Kumamoto T, et al. History of the lymph node numbering system in the Japanese Classification of Gastric Carcinoma since 1962. *Surg Today* 2022; 52:1515-23.

94.- Nio Y, Yamasawa K, Yamaguchi K, et al. Problems in the N-classification of the new 1997 UICC TNM stage classification for gastric cancer: an analysis of over 10 years' outcome of Japanese patients. *Anticancer Res* 2003; 23:697-705.

95.- Gastinger I, Heine K, Otto R, et al. Importance of splenectomy in the operative treatment of gastric cancer. *Chirurg* 2020; 91:502-10.

96.- Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, et al. Pancreas-preserving total gastrectomy for proximal gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19:532-6.

97.- Maehara Y, Kakeji Y, Oda S, et al. Time trends of surgical treatment and the prognosis for Japanese patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 2000; 83:986-91.

98.- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.

99.- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, 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; 30:2327-33.

100.- Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:268-73.

101.- Dikken JL, van Sandick JW, Maurits Swellengrebel HA, et al. Neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy for patients with resectable gastric cancer (CRITICS). *BMC Cancer* 2011; 11:329.

102.- Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:315-21.

103.-Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine *N Eng J Med* 2007; 357:1810-20.

104.Macdonald J.S., Smalley S.R., Benedetti J., et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction *N Eng J Med* 2001; 345:725-30.

105.- Kim S., Lim D.H., Lee J., et al. An observational study suggesting clinical benefit for adjuvant postoperative chemoradiation in a population of over 500 cases after gastric resection with D2 nodal dissection for adenocarcinoma of the stomach. *Int J Radiat Oncol Biol, Phys*, 2005; 63:1279-85.

106.- Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:2069-77.

107.- Songun I., Putter H., Kranenbarg E.M.K., et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11:439-49.

108.- Roukos D., Lorenz M., Encke A. Evidence of survival benefit of extended (D2) lymphadenectomy in Western patients with gastric cancer based on a new concept: A prospective long-term follow-up study. *Surg* 1998; 123:573-8.

109.- Endoscopic Classification Review Group. Update on the Paris classification of superficial neoplastic lesions in the digestive tract. *Endosc* 2005; 37:570-8.

110.- Li C, Oh SJ, Kim S, et al. Macroscopic Borrmann type as a simple prognostic indicator in patients with advanced gastric cancer. *Oncol* 2009; 77:197-204.

111.- Amin M. B., Greene F. L., Edge S., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:93-99.

112.- Sobin LH, Hermanek P, Hutter RV. TNM classification of malignant tumors. A comparison between the new (1987) and the old editions. *Cancer* 1988; 61:2310-4.

113.- Sobin LH, Fleming ID. TNM Classification of Malignant Tumors, fifth edition. Union Internationale Contre le Cancer and the American Joint Committee on Cancer. *Cancer* 1997; 80:1803-4.

114.- Sobin L. H., Gospodarowicz M. K., Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC) TNM Classification of Malignant Tumors. 7th. New York: Wiley-Liss; 2009.

115.- Greene F. L., Page D. L., Fleming I. D., et al. *American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.



116.- García C. Update in diagnosis and treatment of gastric cancer. Rev Med Clin 2013; 24:627-36.

117.- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Classification of Gastric Carcinoma - 2nd English Edition. Gast Can; 1:10-24.

118.- Solsky I, In H. Surgical Treatment for Gastric Cancer. Gastrointest Endosc Clin N Am 2021; 31:581-605.

119.- Choe L, Lau J, Yip LT, et al. Gastroscopy after positive screening for faecal immunochemical tests and colonoscopy: A systematic review. PLoS One 2023; 18:1-10.

120.- Sebastian Domingo J J. Gastropatia por AINES. Efectos adversos. Elsevier. Farm prof 2022; 16:48-53.

121.- Tai FWD, McAlindon ME. NSAIDs and the small bowel. Curr Opin Gastroenterol. 2018; 34:175-82.

122.- Kaalby L, Deding U, Al-Najami I, et al. Faecal haemoglobin concentrations are associated with all-cause mortality and cause of death in colorectal cancer screening. BMC Med. 2023 Jan 24;21(1):29.

123.- Castaño-Llano R, Piñeres A, Jaramillo R, Molina S, Aristizábal F, Puerta JE. Interval gastric cancer: A call to attentiveness and action. Rev Gastroenterol Mex 2023; 88:91-9.

124.- Kist M, Thomaschewski M, Keck Y, et al. Specifics of Young Gastric Cancer Patients: A Population-Based Analysis of 46,110 Patients with Gastric Cancer from the German Clinical Cancer Registry Group. Cancers (Basel) 2022; 14:5927.

125.- Kluijt I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, et al; Dutch Working Group on Hereditary Gastric Cancer. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. Fam Cancer 2012; 11:363-9.

126.- Corso G, Roncalli F, Marrelli D, et al. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. Biomed Res Int. 2013; 2013 :1-8.

127.- Leoz ML, Sánchez A, Carballal S, et al. Síndromes de predisposición a cáncer gástrico y cáncer pancreático [Hereditary gastric and pancreatic cancer predisposition syndromes]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016; 39:481-93.

128.- Shah SC, Nakata C, Polydorides AD, et al. Upper Endoscopy up to 3 Years Prior to a Diagnosis of Gastric Cancer Is Associated With Lower Stage of Disease in a USA Multiethnic Urban Population, a Retrospective Study. *J Prev Med Public Health* 2010; 52:179-87.

129.- Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M, et al; en representación de la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva y la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Gastric cancer screening in low incidence populations: Position statement of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol* 2021; 44:67-86.

130.- Farrell PJ. *Epstein-Barr Virus* and Cancer. *Annu Rev Pathol* 2019; 14:29-53.

131.- Maddineni G, Xie JJ, Brahmbhatt B, Mutha P. Diet and carcinogenesis of gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2022; 38:588-91.

132.- Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol* 2019; 14:26-38.

133.- Goldenring JR, Mills JC. Cellular Plasticity, Reprogramming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond. *Gastroenterol* 2022; 162:415-30.

134.- Liang Y, Wang W, Fang C, et al. Clinical significance and diagnostic value of serum CEA, CA19-9 and CA72-4 in patients with gastric cancer. *Oncotarg* 2016; 7:49565-73.

135.- Chen XZ, Zhang WK, Yang K, et al. Correlation between serum CA724 and gastric cancer: multiple analyses based on Chinese population. *Mol biol reports* 2012; 39:9031–9.

136.- Jiexian J, Xiaoqin X, Lili D, et al. Clinical assessment and prognostic evaluation of tumor markers in patients with gastric cancer. *The Int J biol markers* 2013; 28:192–200.

137.- Roşu MC, Ardelean A, Moldovan SD, Faur FI, Nesiú A, Totoloci BD. The importance of CA 72-4 and CA 19-9 dosing in gastric cancer. *J Med Life*. 2023; 16:186-8.

138 Shimada H, Noie T, Ohashi M, et al. Clinical significance of serum tumor markers for gastric cancer: a systematic review of literature by the Task Force of the Japanese Gastric Cancer Association. *Gast Canc* 2014; 17:26–33.