



## ORIGINAL

# Frecuencia y aspectos clínicos del cáncer gástrico precoz en relación con el avanzado en un área sanitaria de España



Pedro Delgado-Guillena<sup>a,b,\*</sup>, Víctor Morales-Alvarado<sup>a</sup>,  
Consuelo Ramírez Salazar<sup>a</sup>, Mireya Jimeno Ramiro<sup>c</sup>, Gemma Llibre Nieto<sup>a</sup>,  
Jose Galvez-Olortegui<sup>d,e</sup> y Hugo Uchima<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Aparato Digestivo, Hospital General de Granollers, Barcelona, España

<sup>b</sup> Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>c</sup> Unidad de Anatomía Patológica, Hospital General de Granollers, Barcelona, España

<sup>d</sup> Unidad Generadora de Evidencias y Vigilancia Epidemiológica, Scientia Clinical and Epidemiological Research Institute, Trujillo, Perú

<sup>e</sup> Vicerrectorado de Investigación, Universidad Nacional Santiago Antúnez de Mayolo, Huaraz, Perú

<sup>f</sup> Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España

Recibido el 9 de octubre de 2019; aceptado el 13 de enero de 2020

Disponible en Internet el 19 de agosto de 2020

### PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico;  
Diagnóstico temprano;  
Características;  
Tratamiento endoscópico

### Resumen

**Introducción:** En la actualidad, la incidencia del cáncer gástrico (CG) está disminuyendo, sin embargo, la supervivencia continúa siendo baja. El cáncer gástrico precoz (CGP) ofrece un mejor pronóstico y la posibilidad de tratamientos endoscópicos curativos.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional de una cohorte retrospectiva de todos los pacientes con CG en un periodo de 5 años en un área sanitaria de España. El CGP incluyó los pacientes con afectación mucosa o submucosa (T1) independientemente de la afectación ganglionar, mientras que el avanzado fueron los T2-T4.

**Resultados:** Se incluyeron 209 pacientes de los cuales 26 (12%) fueron CGP. El CGP no tuvo diferencias en comparación con el avanzado en la edad, sexo, infección por HP, lesiones premalignas ni tipo histológico; sin embargo, tuvo diferencias significativas en la localización (antro e incidencia en un 76% vs. 38%,  $p=0,01$ ), síntomas de alarma (69% vs. 90%,  $p<0,01$ ), tratamiento con intención curativa (100% vs. 30%,  $p<0,01$ ), *performance status* (PS 0-1: 92% vs. 75%,  $p=0,03$ ) y supervivencia (85% vs. 20%,  $p<0,001$ ). Entre los pacientes tratados con intención curativa, el 98% (79/81) fueron operados y el 2% (2/81) fueron tratados con mucosectomía. Siete (27%) pacientes con CGP se hubiesen podido beneficiar de disección submucosa.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pgdg20@gmail.com](mailto:pgdg20@gmail.com) (P. Delgado-Guillena).

**Discusión:** La frecuencia del CGP fue baja en nuestra área sanitaria (12% de los CG). El CGP tuvo síntomas de alarma en un alto porcentaje, se localizó en el tercio distal del estómago (antro e incisura) y tuvo mejor pronóstico en relación con el CG avanzado. Se deben implementar medidas para incrementar la detección y tratamiento endoscópico del CGP.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Gastric cancer;  
Early diagnosis;  
Characteristics;  
Endoscopic treatment

## Frequency and clinical characteristics of early gastric cancer in comparison to advanced gastric cancer in a health area of Spain

### Abstract

**Introduction:** Gastric cancer (GC) incidence is currently decreasing; however, survival is still low. Early GC (EGC) has better prognosis and it could be cured by endoscopic methods.

**Patients and methods:** Observational study of a retrospective cohort of all patients with GC during a five-year period in a health area of Spain. EGC diagnosis was defined as mucosal or submucosal (T1) cancers regardless of lymph node involvement, whereas the advanced GC were T2-T4.

**Results:** 209 patients were included, and 26 (12%) of them were EGC. There was no difference between EGC and advanced GC in age, sex, HP infection, precancerous lesions or histological type. Other characteristics of EGC were different from advanced GC: location (antrum and incisura in 76% vs 38%,  $p=0.01$ ), alarm symptoms (69% vs 90%,  $p<0.01$ ), curative treatment (100% vs 30%,  $p<0.01$ ), performance status (PS 0-1: 92% vs 75%,  $p=0.03$ ) and survival (85% vs 20%,  $p<0.001$ ). Among patients who received curative treatment, 98% (79/81) underwent surgery and 2% (2/81) were treated by mucosectomy. Seven (27%) patients with EGC could have benefited from treatment by endoscopic submucosal resection.

**Discussion:** EGC frequency was low (12% of GCs) in our health area. EGC had a high percentage of alarm symptoms, and was located in the distal third of the stomach (antrum and incisura) and had better prognosis compared to advanced GC. Strategies to increase detection and endoscopic treatment of EGC should be implemented.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La incidencia del cáncer gástrico (CG) está disminuyendo en todo el mundo, pero continúa como el quinto en incidencia y tercero en letalidad<sup>1</sup>. La disminución de la incidencia del CG se debe a la implementación de estrategias de prevención primaria como son la mejor conservación de alimentos y la erradicación del *Helicobacter pylori* (HP)<sup>1,2</sup>. Pese a esta mejora, la supervivencia de los pacientes diagnosticados de CG sigue siendo baja a los 5 años (menor del 30%), debido principalmente al diagnóstico en fases avanzadas<sup>3</sup>.

La esofagogastroduodenoscopia (EGD) es el método diagnóstico de elección porque permite la identificación y biopsia de lesiones<sup>4</sup>. Las guías de práctica clínica recomiendan una EGD en presencia de dispepsia en todo paciente mayor de 55-60 años, o menor en los siguientes casos: (a) recurrencia de síntomas, (b) presencia de uno o varios síntomas de alarma (pérdida de peso, vómitos, disfagia, odinofagia, signos de sangrado digestivo alto, masa abdominal palpable, entre otros), o (c) presencia de factores de alto riesgo de malignidad (procedencia de países con alta incidencia o antecedente familiar de CG)<sup>4,5</sup>. Posteriormente al diagnóstico de CG, la estadificación clínica se realiza en base a la clasificación TNM<sup>6</sup>.

La diferenciación entre un cáncer gástrico precoz (CGP) y un cáncer gástrico avanzado (CGA) se realiza según el grado de invasión de la pared gástrica. El CGP es el carcinoma confinado a la mucosa (T1a) o submucosa (T1b) independientemente de la afectación ganglionar<sup>7</sup>. Según la clasificación TNM, el CGP se incluye como un T1, mientras que el CGA incluye a los T2-T4<sup>7,8</sup>. Desde el punto de vista endoscópico, es posible predecir un CG como un CGP en función de la apariencia macroscópica, patrón mucoso y vascular<sup>9</sup>. Pruebas adicionales como la ultrasonografía endoscópica o la tomografía abdominal ayudan a diferenciar clínicamente un CGP de un CGA<sup>6</sup>.

La identificación del CGP durante una EGD es importante porque el riesgo de diseminación linfática es bajo y se asocia a una supervivencia  $\geq 90\%$  a los 5 años tras una cirugía con linfadenectomía<sup>10</sup>. No obstante, un grupo de pacientes con CGP podría beneficiarse de un tratamiento endoscópico, menos invasivo; por ejemplo, pacientes con estadio clínico T1a tipo adenocarcinoma diferenciado sin ulceración  $\leq 2$  cm (criterio clásico) o una de las siguientes características (criterios expandidos): tipo diferenciado sin ulceración  $> 2$  cm, tipo diferenciado con ulceración  $\leq 3$  cm o tipo indiferenciado sin ulceración  $\leq 2$  cm<sup>11</sup>.

En países de riesgo alto (especialmente países orientales), dada la importancia del diagnóstico del CGP, se

desarrollan programas de cribado poblacional en pacientes asintomáticos<sup>12</sup>; observándose un incremento significativo de la proporción de CGP en las últimas décadas en Japón y Corea del Sur<sup>13</sup>. En países occidentales de riesgo bajo e intermedio, como España, no se realiza este tipo de estrategia por su escasa costo-efectividad<sup>14</sup>; sin embargo, con el fin de mejorar la identificación del CGP, se han implementado medidas para el diagnóstico en fases precoces, como el acceso a una EGD desde la atención primaria<sup>15</sup>, el uso de endoscopios de alta definición y cromoendoscopia, y recientemente se han desarrollado guías de práctica clínica europeas para mejorar la calidad de la EGD como la detección y seguimiento endoscópico de las lesiones gástricas premalignas<sup>14,16</sup>. A pesar de estas medidas, no se ha logrado un incremento en la frecuencia de la detección del CGP<sup>17,18</sup>.

Los datos más recientes de la frecuencia del CGP en la población española provienen de inicios de los años noventa y estimaban entre un 2,8 y 15,3% del total de diagnósticos de CG<sup>19-24</sup>. Por este motivo, nos hemos planteado determinar la frecuencia y aspectos clínicos del CGP en relación con el CGA en un área sanitaria de España.

## Pacientes y métodos

Estudio observacional y retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de CG entre enero de 2012 y diciembre de 2016 en el área sanitaria del Vallès Oriental (Barcelona), que tuvo una población media de 434.498 habitantes por año en el periodo de estudio (datos del Servei Català de la Salut, CatSalud). Los pacientes fueron reclutados de la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de Granollers, en el cual está centralizado el estudio histológico de los 3 hospitales comarcales del área sanitaria. El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Granollers.

La información fue obtenida de la historia clínica electrónica. Se recogió la siguiente información: datos demográficos (edad y sexo), infección por HP al diagnóstico, síntomas de alarma, histología, localización del tumor, estadificación TNM, tipo de tratamiento, *performance status*, fallecimiento (al finalizar el seguimiento: 31 de diciembre del 2017). El tratamiento fue clasificado en tres categorías: (i) intención curativa: resección endoscópica o cirugía R0/R1; (ii) paliativo: cirugía R2 o quimioterapia/radioterapia sola; y (iii) confort: no cirugía ni quimioterapia/radioterapia<sup>25</sup>. Además, se recolectó información de las lesiones premalignas (atrofia, metaplasia intestinal o displasia) asociadas en las piezas resecadas con intención curativa del CG.

El diagnóstico de CG se realizó a través de las biopsias obtenidas en la EGD. La estadificación de un CG como CGP se estableció por la afectación de la mucosa y/o submucosa independientemente de la afectación ganglionar (T0-1), mientras que el CGA lo conformaron los T2-T4 y los pacientes que su situación clínica no permitió realizar pruebas de estadificación<sup>7,8</sup>. En los casos intervenidos quirúrgicamente o endoscópicamente, se consideró la estadificación en función del análisis de la pieza gástrica resecada (pTNM o ypTNM para los que recibieron quimioterapia neoadyuvante), mientras que en los casos no operados se utilizó la estadificación

clínica inicial (cTNM). Para el presente estudio se tomó en cuenta la séptima edición de la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*<sup>6</sup>.

Finalmente, se analizaron las características de los pacientes con CGP y la posibilidad de curación si se hubiese realizado una disección submucosa. Se consideraron los siguientes criterios de curación en el análisis de la pieza quirúrgica<sup>11</sup>: (i) criterio clásico de curación: pT1a, tamaño  $\leq 2$  cm y tipo diferenciado; y (ii) criterios expandidos:

- (a) pT1a, tamaño  $> 2$  cm, tipo diferenciado sin ulceración;
- (b) pT1a, tamaño  $\leq 3$  cm, tipo diferenciado con ulceración;
- (c) pT1a, tamaño  $\leq 2$  cm, tipo indiferenciado sin ulceración;
- (d) pT1b (sm1,  $< 500 \mu\text{m}$ ), tamaño  $\leq 3$  cm, tipo diferenciado.

Para este subanálisis, el tipo histológico diferenciado fue el adenocarcinoma intestinal y el bien o moderadamente diferenciado, mientras que el tipo indiferenciado fue el difuso, el mal diferenciado o el que presentaba células en anillo de sello<sup>11,26</sup>. La morfología del CGP se clasificó de la siguiente manera: 0-I: lesión polipoide; 0-IIa: lesión plana sobreelevada; 0-IIb: lesión plana no sobreelevada; 0-IIc: lesión plana deprimida; 0-III: lesión excavada<sup>7</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables categóricas fueron presentadas en valores absolutos y relativos y se realizó la prueba Chi-cuadrado, el test exacto de Fisher o el test de asociación lineal por lineal (según corresponda a cada caso). Se presentó la edad como variable continua en media ( $\pm$ desviación estándar) o mediana (mínimo y máximo valor), se valoró la normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov y la comparación se realizó con el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Para el análisis de la supervivencia se utilizó el método de regresión de Kaplan-Meier y la comparación, con el test de log-rank. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS Statistics for Windows, versión 24.0, considerándose como estadísticamente significativo una  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Frecuencia

Se identificaron 212 adenocarcinomas gástricos. Se incluyeron un total de 209 pacientes y 3 pacientes fueron excluidos por antecedente de gastrectomía previa por CG (no se pudo establecer si fueron recidivas, lesiones sincrónicas o metacrónicas). Recibieron tratamiento con intención curativa 81 (38%) pacientes, de los cuales el 98% (79/81) fueron gastrectomizados; y el 2% (2/81) recibió tratamiento endoscópico tipo mucosectomía (tabla 1). Veintiséis pacientes tuvieron un CGP (12%, 26/209) entre el total de pacientes con CG (fig. 1) y el 30,4% (24/79) entre los pacientes que fueron sometidos a cirugía con intención curativa (tabla 1). No identificamos pacientes con estadificación clínica de CGP en los que se haya decidido seguimiento clínico; sin embargo, identificamos un 38% (10/26) de pacientes que

**Tabla 1** Características de los pacientes con cáncer gástrico precoz y avanzado

	Total		CGP		CGA		p
	n	%	n	%col	n	%col	
<i>Pacientes (n)</i>	209	100%	26	12%	183	88%	
<i>Edad media (sd) +Mediana [mín-máx]</i>	72 (12,7)	74[31-93]	69 (12,4)	72[35-86]	72 (12,8)	74[31-93]	0,197
<b>Sexo</b>							
Mujer	87	42%	10	39%	77	42%	0,726
Hombre	122	58%	16	61%	106	58%	
<b>Infección por <i>H. pylori</i></b>							
Negativo	196	94%	23	89%	173	95%	0,209
Positivo	13	6%	3	11%	10	5%	
<b>Síntomas de alarma</b>							
No	26	12%	8	31%	18	10%	0,007
Sí	183	88%	18	69%	165	90%	
<b>Histología</b>							
Intestinal	123	58%	16	61%	107	59%	0,384
Difuso	56	27%	8	31%	48	26%	
Mixto	12	6%	1	4%	11	6%	
Indiferenciado	1	1%	0	0%	1	0%	
No reportado	17	8%	1	4%	16	9%	
<b>Lesiones premalignas<sup>a</sup></b>							
No	25	31%	4	15%	21	38%	0,079
Atrofia	20	25%	6	23%	14	25%	
Metaplasia intestinal	25	31%	9	35%	16	29%	
Displasia	11	11%	7	27%	4	7%	
<b>Localización</b>							
Proximal (fundus/cardias)	32	15%	0	0%	32	18%	0,010
Medial (cuerpo)	66	32%	3	12%	63	34%	
Distal (antro/incisura)	90	43%	20	76%	70	38%	
Remanente gástrico <sup>b</sup>	10	5%	3	12%	7	4%	
Multifocal (≥ 2 partes)	11	5%	0	0%	11	6%	
<b>Estadio</b>							
I	40	19%	26	100%	14	8%	< 0,001
II	32	15%	0	0%	32	17%	
III	24	11%	0	0%	24	13%	
IV	105	50%	0	0%	105	57%	
No definido	8	4%	0	0%	8	4%	
<b>Tratamiento</b>							
Intención curativa	81	39%	26	100%	55	30%	< 0,001
Resección endoscópica	2	1%	2	8%	0	0%	
Quirúrgico R0	68	33%	24	92%	44	24%	
Quirúrgico R1	11	5%	0	0%	11	6%	
Paliativo	88	42%	0	0%	88	48%	
Quirúrgico R2	14	7%	0	0%	14	8%	
Quimioterapia/radioterapia	74	35%	0	0%	74	40%	
Confort	40	19%	0	0%	40	22%	
<b>Performance status (agrupado)</b>							
0/1	162	77%	24	92%	138	75%	0,031
2	20	10%	2	8%	18	10%	
3/4	27	13%	0	0%	27	15%	
<b>Fallecimiento</b>							
No	58	28%	22	85%	36	20%	< 0,001
Sí	150	72%	4	15%	146	80%	

CG: cáncer gástrico; CGA: cáncer gástrico avanzado; CGP: cáncer gástrico precoz.

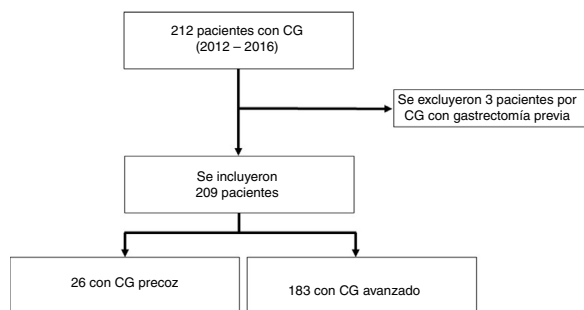
<sup>a</sup> Lesiones premalignas en las piezas resegadas (casos de mucosectomía o cirugía con intención curativa).<sup>b</sup> Todos previamente operados por úlcera péptica.

**Tabla 2** Características de los pacientes con CGP y potencial curación si se hubiese realizado DSE

N	Localización	Síntoma alarma	cTNM	Tipo de resección	Morfología	Tamaño	Histología	Diferenciación	Profundidad	Afectación			Criterios de curación si DSE	Seguimiento (meses)
										Linfática	Vascular	Ganglios		
1	Tercio medio	No	T1N0M0	Quirúrgico	0-IIb	4 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1b (504 μm)	No	No	0/9	No	46,2
2	Tercio medio	Sí	T1N0M0	Quirúrgico	0-I	4 cm	Intestinal	Diferenciado	pTis	No	No	0/12	Sí (cc)	69,4
3	Tercio medio	No	T2N0M0	Quirúrgico	0-IIb	NA	Difuso	Mal diferenciado	ypT1b (NA)	NA	NA	0/7	NA	43,3
4	Tercio distal	Sí	T0-1N0M0	Mucosectomía	0-IIc	1 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1is	No	No	NA	Sí (cc)	31,3 <sup>a</sup>
5	Tercio distal	Sí	T1N0M0	Quirúrgico	0-IIc	2,5 cm	Mixto	Mal diferenciado	pT1a	No	No	0/4	No	2,2 <sup>a</sup>
6	Tercio distal	Sí	T1-2N0M0	Quirúrgico	0-I	3 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1a (381 μm)	No	No	0/11	Sí (ce: a)	28,6
7	Tercio distal	Sí	T1-2N0M0	Quirúrgico	0-IIc	1,5 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1b (381 μm)	No	No	0/23	Sí (ce: d)	51,3
8	Tercio distal	Sí	T1N0M0	Quirúrgico	0-III	1,7 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1b (ND)	No	No	0/x	Sí (ce: d)	15,8
9	Tercio distal	Sí	T2N0M0	Quirúrgico	0-IIc	3 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1b (3689 μm)	No	No	0/28	No	31,6
10	Tercio distal	No	T1N0M0	Quirúrgico	0-IIb	2,5 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1b (4667 μm)	No	No	0/20	No	61,8
11	Tercio distal	No	T1N0M0	Quirúrgico	0-III	1 cm	Difuso	C. anillo de sello	pT1b (ND)	No	No	0/x	No	68,8
12	Tercio distal	Sí	T1-2N0M0	Quirúrgico	0-IIc	1,2 cm	Intestinal	Diferenciado	pTis	No	No	0/9	Sí (cc)	58,2
13	Tercio distal	No	T1N0M0	Quirúrgico	0-IIc	1,5 cm	Intestinal	Diferenciado	pTis	No	No	0/x	Sí (cc)	68,1
14	Tercio distal	Sí	T0-1N0M0	Mucosectomía	0-IIc	1 cm	ND	Diferenciado	pTis	No	No	NA	Sí (cc)	20,9 <sup>a</sup>
15	Tercio distal	Sí	T2N+M0	Quirúrgico	0-IIb	NA	Difuso	C. anillo de sello	ypT1b (NA)	NA	NA	0/28	NA	17,7
16	Tercio distal	Sí	T2N+M0	Quirúrgico	0-IIb	NA	Difuso	Mal diferenciado	ypT0	NA	NA	0/24	NA	41,6
17	Tercio distal	Sí	T3N+M0	Quirúrgico	0-III	NA	Intestinal	Diferenciado	ypT0	NA	NA	0/x	NA	63,7
18	Tercio distal	No	T2-3N+M0	Quirúrgico	0-III	NA	Difuso	C. anillo de sello	ypT0	NA	NA	0/8	NA	70,6
19	Tercio distal	No	T2-3N+M0	Quirúrgico	0-IIb	NA	Intestinal	Mal diferenciado	ypT1a	NA	NA	0/13	NA	42,6
20	Tercio distal	Sí	T2N0M0	Quirúrgico	0-IIb	NA	Difuso	C. anillo de sello	ypT1a	NA	NA	0/17	NA	44,0
21	Tercio distal	Sí	T3N+M0	Quirúrgico	0-IIb	NA	Intestinal	Diferenciado	ypT1b (NA)	NA	NA	0/37	NA	22,7
22	Tercio distal	No	T2-3N0M0	Quirúrgico	0-IIb	NA	Difuso	Mal diferenciado	ypT1b (NA)	NA	NA	0/33	NA	43,3
23	Tercio distal	Sí	T2N+M0	Quirúrgico	0-IIb	NA	Difuso	Mal diferenciado	ypT1b (NA)	NA	NA	0/23	NA	38,4
24	Remanente	Sí	T0-1N0M0	Quirúrgico	0-IIa	2 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1b (2850 μm)	Sí	No	0/4	No	22,3 <sup>a</sup>
25	Remanente	Sí	T0-1N0M0	Quirúrgico	0-III	1,5 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1b (229 μm)	No	No	0/10	Sí (ce: d)	28,8
26	Remanente	Sí	T2N0M0	Quirúrgico	0-I	2,4 cm	Intestinal	Diferenciado	pT1b (8000 μm)	No	No	0/13	No	16,7

CGP: cáncer gástrico precoz; cc: criterio clásico; ce: criterio expandido; cTNM: estadio clínico; DSE: disección submucosa endoscópica; NA: no aplica; ND: no disponible. El nivel de afectación submucosa en los pT1b no disponibles hemos asumido infiltración de la submucosa < 500 μm.

<sup>a</sup> Fallecidos.



**Figura 1** Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. CG: cáncer gástrico.

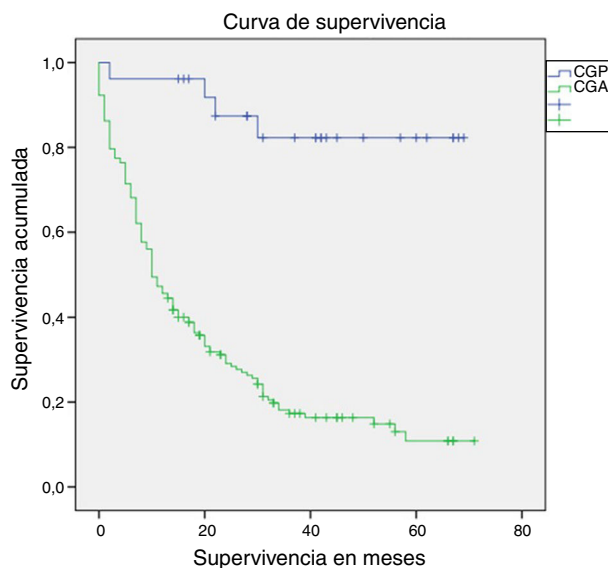
tras quimioterapia neoadyuvante y cirugía posterior con intención curativa fueron clasificados como CGP (tabla 2).

### Aspectos clínicos

Al comparar el CGP con el avanzado, no hubo diferencias significativas respecto a la edad media (69 años vs. 72 años,  $p=0,19$ ), al sexo (hombres 61% vs. 58%,  $p=0,72$ ), infección por HP (11% vs. 5%,  $p=0,21$ ), presencia de lesiones premalignas (85% vs. 62%,  $p=0,07$ ), ni tipo histológico intestinal (61% vs. 59%,  $p=0,38$ ). Al comparar el CGP con el avanzado, hubo diferencias significativas respecto a la localización (se localizó en el tercio distal en un 76% vs. 38%,  $p=0,01$ ), síntomas de alarma (69% vs. 90%,  $p<0,01$ ), tratamiento con intención curativa (100% vs. 30%,  $p<0,01$ ) y *performance status* (PS 0-1: 92% vs. 75%,  $p=0,03$ ). Además, todos los pacientes con CGP se clasificaron como estadios I y solo un 8% de los CGA entraron en esta categoría ( $p<0,01$ ) (tabla 1).

Al valorar los pacientes con CGP, identificamos que el 27% (7/26) de los pacientes podrían haber evitado el tratamiento quirúrgico si se hubiese realizado un tratamiento menos invasivo, como la disección endoscópica submucosa: 3 casos cumplían el criterio clásico de curación y 4 casos el criterio expandido de curación (un caso el criterio expandido «a» y 3 casos el criterio expandido «d») (tabla 2).

La mediana de seguimiento fue de 14 meses (rango intercuartílico: 0-71 meses). La supervivencia a un año fue estadísticamente superior en los pacientes con CGP en comparación con los pacientes con CGA (96,2% vs. 45,9%; long-rank  $p<0,01$ ) (fig. 2). La supervivencia de los pacientes que completaron 5 años de seguimiento (91 pacientes), también fue superior en los pacientes con CGP (72,7% vs. 11,3%, log-rank  $p<0,01$ ). La mortalidad en los pacientes con CGP fue del 15% (4 pacientes). Un paciente falleció en el primer año debido a una complicación relacionada con la cirugía (peritonitis secundaria a dehiscencia de la anastomosis duodenal), y los otros 3 fallecimientos ocurrieron después del primer año, secundarios a causas no relacionadas con el periodo perioperatorio (un paciente por recidiva del CG con metástasis hepáticas, un paciente por colangiocarcinoma del hepático común, y un paciente por neumonía bilateral).



**Figura 2** Supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico precoz (CGP) y avanzado (CGA).

### Discusión

La incidencia del CG está disminuyendo progresivamente en todo el mundo debido a medidas de prevención primaria como son la mejor conservación de alimentos y la erradicación del HP<sup>1,2</sup>. Además, en Japón se ha conseguido mejorar la proporción del CGP hasta en un 50% gracias a la implementación de un programa de cribado poblacional como medida de prevención secundaria<sup>13</sup>. En un país europeo, como Francia, la proporción de CGP se ha mantenido baja (6,7%) en las últimas décadas<sup>17</sup>. En nuestra serie fue de un 12% de todos los CG y se encuentra en el rango reportado previamente en diferentes series españolas<sup>19-24</sup>. Por otro lado, la proporción de CGP puede ser sobreestimada cuando se calcula sólo entre los pacientes operados<sup>17,27</sup>. En nuestro estudio la proporción de CGP entre los operados fue del 30,4%, observando una mejoría en la selección de los pacientes candidatos a cirugía cuando se compara con estudios publicados en los últimos años en España (tabla 3)<sup>23,24,28-30</sup>. Además, esta mejora se explica por el progreso de los tratamientos neoadyuvantes<sup>30</sup>. En nuestro estudio identificamos 10 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante, y en el estudio de la pieza quirúrgica fueron clasificados como CGP (tabla 2).

El CGP es más frecuente en hombres y en pacientes en torno a los 60 años<sup>27</sup>. En nuestra serie, tanto el CGP como el CGA fueron más frecuentes en hombres, sin diferencias en la distribución entre ambos grupos. Tampoco se observó diferencias en la edad media de los pacientes con CGP (69 años) y CGA (72 años). La edad de diagnóstico del CGP en nuestra serie fue mayor que en las series reportadas previamente en países europeos (59,9 años) y en pacientes japoneses (57,8 años)<sup>27</sup>.

El principal factor de riesgo del CG es la infección por el HP; sin embargo, en nuestra cohorte solo el 6% tenía infección por HP al momento del diagnóstico de CG, lo que hace suponer la erradicación previa en un porcentaje desconocido de pacientes. Se ha reportado que tras la erradicación

**Tabla 3** Frecuencia del CGP en series publicadas en España

Autor	Lugar	Periodo de estudio	CGP entre operados	CGP entre el total
Velloso et al. <sup>19</sup>	Andalucía	1971-76	ND	3,6%
Velloso y Pou <sup>20</sup>	Multicéntrico	< 1978	ND	2,8%
Oleagoitia et al. <sup>28</sup>	País Vasco	1975-85	14,6%	ND
Aguayo et al. <sup>21</sup>	Murcia	1982-85	ND	15,3%
Bordas et al. <sup>23</sup>	Cataluña	1987-88	17,8%	12%
Moreto et al. <sup>22</sup>	País Vasco	1989 <sup>a</sup>	ND	10%
Pérez López de Briñas <sup>24</sup>	Cataluña	1981-90	16,2%	7,2%
Bianchi et al. <sup>29</sup>	Cataluña	1980-96	21%	ND
Bianchi	Cataluña	1996-2000	29,5%	ND
y		2006-11	20,5%	ND
Delgado-Guillena et al.	Cataluña	2012-16	30,4%	12%

CGP: cáncer gástrico precoz; ND: no disponible.

<sup>a</sup> Fecha de publicación (periodo de estudio: 13 años).

del HP y haberse producido cambios como atrofia o metaplasia intestinal, el riesgo de CG no desaparece; debido a esto, se recomienda la vigilancia endoscópica<sup>14,31</sup>.

En España, el cribado poblacional de CG (en pacientes asintomáticos) no es costo-efectivo<sup>14</sup>, por lo que un método diagnóstico como una EGD se suele realizar en presencia de síntomas<sup>4</sup>. Los pacientes con CGP suelen presentar síntomas inespecíficos como dispepsia, en algunos casos asociado a síntomas de alarma como anemia, hemorragia digestiva (menos del 25%) o pérdida de peso (menos de un 40%), mientras que los CGA se asocian con mayor frecuencia a síntomas de alarma<sup>8,27</sup>. En nuestro estudio, los síntomas de alarma se presentaron en 18/26 (69%) de los pacientes con CGP, siendo los más frecuentes la anemia en 9/26 (35%) casos, la pérdida de peso en 4/26 (15%) casos y la hemorragia digestiva en 3/26 (12%) casos. La alta frecuencia de síntomas de alarma puede deberse a las características morfológicas de las lesiones; por ejemplo, en 12 casos, esta fue plana depredada (0-IIc) o excavada (0-III); o a la presencia de varios síntomas de alarma en 6 de los 10 pacientes clasificados como CGP posteriormente a la quimioterapia neoadyuvante (tabla 2).

El CG es un adenocarcinoma en más del 90% de los casos y suele ser predominantemente de tipo intestinal. Actualmente se acepta que el CG es el resultado final de una serie de cambios como son la gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y finalmente el adenocarcinoma. Este proceso es multifocal y suele empezar en la incisura y posteriormente extenderse hacia las paredes del estómago<sup>8</sup>. En nuestro estudio, el 69% de los pacientes tratados con intención curativa (mucosectomía o quirúrgico R0/R1) tenían lesiones premalignas sin observarse diferencias entre el CGP y el CGA. De todos los adenocarcinomas gástricos, el tipo intestinal fue el más frecuente en ambos grupos (61% en el CGP y 59% en el CGA).

La localización del CG fue similar a lo reportado por Miguélez-Ferreiro et al.<sup>32</sup>, un 43% de los casos en el tercio distal (antro e incisura) seguido de un 32% de casos en el tercio medio (cuerpo); sin embargo, la distribución del CGP en comparación con el CGA fue más frecuente en el tercio distal (76% vs. 38%) seguido del tercio medio (12% vs. 34%). Todos los casos de CGP y solo el 8% de los CGA se clasificaron en el estadio I; pese a ello, el total de pacientes en estadio

I fue menor del 20%, similar a lo reportado previamente en un hospital español<sup>32</sup>.

La resección endoscópica del CGP (mucosectomía o disección submucosa) sirve como método diagnóstico, y cuando la lesión reseca cumple los criterios de curación, se puede evitar el tratamiento quirúrgico en un alto porcentaje de pacientes<sup>33</sup>. Para considerar a un paciente curado, la resección de la lesión tiene que ser en bloque, no tener márgenes afectados ni invasión linfovascular. Se considera un paciente curado si cumple el criterio clásico de curación (un adenocarcinoma intramucoso bien diferenciado  $\leq 2$  cm) o alguno de los criterios expandidos<sup>11</sup>. Los criterios expandidos tienen un bajo riesgo de afectación ganglionar<sup>33,34</sup>, sin embargo, el riesgo no es nulo, por lo que deben ser evaluados en un comité multidisciplinar, especialmente el adenocarcinoma de histología indiferenciada que comporta una biología más agresiva (criterios expandido «C») o el adenocarcinoma que invade la submucosa (criterio expandido «d»). La incorporación de los criterios expandidos de curación ha demostrado mantener un bajo riesgo de diseminación linfática, un alto porcentaje de curación y resultados similares a la cirugía<sup>33,34</sup>. A pesar de estos adelantos en el tratamiento endoscópico del CGP, nosotros solamente detectamos 2 casos de mucosectomía y ningún caso de disección submucosa. Al valorar las piezas quirúrgicas de los pacientes con CGP identificamos que adicionalmente un 27% (7/26) de pacientes se hubiesen podido beneficiar de un tratamiento endoscópico curativo menos invasivo y con iguales resultados que la cirugía con linfadenectomía. Aunque los CGP distales son los más susceptibles de un abordaje endoscópico, en España, la implementación de la disección submucosa está limitada por la baja frecuencia con que se diagnostica un CGP y los costes asociados al procedimiento<sup>35</sup>.

Todos los casos de CGP recibieron un tratamiento con intención curativa (2 casos tratamiento endoscópico y 24 casos tratamiento quirúrgico). No identificamos ningún CGP en el que se haya decidido no realizar tratamiento. Desde la introducción del concepto de CGP en Japón (1962), se ha observado que estos pacientes tienen una supervivencia  $\geq 90\%$  a los 5 años tras una cirugía con linfadenectomía<sup>10</sup>; sin embargo, en países occidentales la supervivencia tiende a ser discretamente menor (entre 84-92%)<sup>27</sup>. Nosotros

también observamos una menor supervivencia a 5 años (72,7%). Se ha atribuido la diferencia a aspectos relacionados con la técnica quirúrgica<sup>27</sup>. En nuestro estudio, uno (3,8%) de los pacientes con CGP falleció debido a una complicación perioperatoria. Guadagni et al., estimaron la mortalidad operatoria en CGP en un 4,1% (incluyendo la dehiscencia anastomótica y otras complicaciones perioperatorias); y en el seguimiento a largo plazo (5 o 10 años), la neumonía fue una causa frecuente<sup>36</sup>. Dado el limitado número de pacientes con CGP, estos 4 casos pueden tener un impacto mayor en el análisis de supervivencia.

Nuestro estudio no tuvo como fin evaluar la técnica quirúrgica o el tipo de quimioterapia. Sin embargo, en nuestro trabajo definimos el CGP en base al estudio de la pieza quirúrgica independientemente de si recibieron o no quimioterapia neoadyuvante. La guía europea establece como tratamiento estándar la quimioterapia neoadyuvante en un grupo seleccionado de pacientes (CG clínicamente operable >T1N0), mientras que la guía japonesa no<sup>6,11</sup>. La estadificación en base a la anatomía patológica es el mejor factor pronóstico, y según esto es conocido que la estadificación clínica puede sobre- o infraestadificar el CG (hasta un 23%)<sup>37</sup> y, en consecuencia, en el grupo de pacientes con CGP que recibieron quimioterapia neoadyuvante podríamos estar introduciendo un sesgo al incluir pacientes sobreestadificados inicialmente (verdaderos CGP) o respondedores al tratamiento neoadyuvante (afectación inicial más profunda a la submucosa). No obstante, debido a la introducción de la neoadyuvancia en los últimos años, se están realizando estudios que intentan valorar el pronóstico de la estadificación ypTNM y pTNM<sup>38</sup>. Sobre la base de esto, es recomendable que en estudios futuros se tenga en cuenta este factor y se valore el pronóstico entre los pacientes ypT1 y pT1.

Nuestros datos no provienen de un registro poblacional, pero se trata de pacientes atendidos en un área sanitaria bien definida cuya atención se realizó en 3 hospitales comarcales con unidades de Endoscopia, y la atención quirúrgica del CG (CG no cardial) así como la unidad de Anatomía Patológica está centralizada en uno de ellos.

La principal debilidad de nuestro estudio es su diseño retrospectivo que dificultó la recolección de datos como el tratamiento del HP antes del diagnóstico de CG, y la toma de inhibidores de la bomba de protones que en algunos casos puede enmascarar o retrasar el diagnóstico de un CG. La ausencia de un registro informatizado en años previos nos ha imposibilitado comparar la frecuencia actual de CGP con datos anteriores de nuestra misma área sanitaria. Además, no hemos tenido acceso a los certificados de defunción, por lo que se ha considerado el estado vital al finalizar el estudio para el análisis de supervivencia.

La guía de práctica clínica española recomienda una EGD en los pacientes mayores de 55 años con dispepsia, o ante la recurrencia de síntomas o la presencia de cualquier síntoma de alarma<sup>4</sup>; sin embargo, el diagnóstico del CGP en pacientes con edad similar al avanzado y con una alta frecuencia de síntomas de alarma nos deben hacer sospechar una falta de adherencia a la misma. Así mismo, en España se ha reportado que el diagnóstico de CG puede pasar desapercibido, siendo en muchos casos por falta de reconocimiento de lesiones sutiles de la mucosa durante la EGD<sup>39,40</sup>. Para mejorar la detección del CGP es importante aprender a detectar el CGP y mejorar la calidad de la EGD. La guía de práctica clínica

Europea sobre calidad en la EGD<sup>16</sup> recomienda una inspección minuciosa de la mucosa gástrica (al menos 7 minutos), fotodocumentación adecuada (al menos 10 fotos en total, y al menos 5 fotos de cavidad gástrica) y la realización de biopsias según protocolos (2 biopsias de antro y 2 biopsias de cuerpo gástrico) en pacientes con alto riesgo de CG. La calidad de una EGD se puede mejorar a través de un programa de formación sencillo<sup>41</sup>. Por otro lado, la frecuencia del CGP es fácil de medir (pacientes T0-1 entre el total de CG en un periodo determinado) y su definición se ha mantenido invariable en el tiempo, por lo que podría servir como indicador en las unidades de Endoscopia para evaluar las estrategias en la prevención secundaria del CG.

## Conclusión

La frecuencia del CGP fue baja en nuestra área sanitaria (12% de los CG) y fue similar a lo reportado previamente en España. El CGP se presentó asociado a síntomas de alarma en un alto porcentaje, se localizó principalmente en el tercio distal del estómago (antro e incisura) y tuvo mejor pronóstico en relación con el CGA. Se deben implementar medidas para incrementar la proporción del CGP. Dado el mejor pronóstico del estadio precoz del CG y la posibilidad de tratamiento vía endoscópica, el endoscopista debe estar capacitado para reconocer estas lesiones y realizar una EGD con los criterios de calidad recomendados.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:799–825.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EURO-CARE-5—a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23–34.
4. Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M, et al. [Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia Update 2012]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35:725, e1–e38.
5. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG clinical guideline: management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:988–1013.
6. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D, et al. Gastric cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v38–49.
7. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma. 2nd English edition. *Gastric Cancer*. 1998;1:10–24.
8. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42:211–7.
9. Fernández-Esparrach G, Calderón Á, de la Peña J, Tasende JBD, Esteban JM, Gimeno-García AZ, et al. Disección submucosa



- endoscópica Guía de práctica clínica de la SEED. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:258–63.
10. Okamura T, Tsujitani S, Korenaga D, Haraguchi M, Baba H, Hiramoto Y, et al. Lymphadenectomy for cure in patients with early gastric cancer and lymph node metastasis. *Am J Surg.* 1988;155:476–80.
  11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). *Gastric Cancer.* 2017;20:1–19.
  12. Zhang X, Li M, Chen S, Hu J, Guo Q, Liu R, et al. Endoscopic screening in Asian countries is associated with reduced gastric cancer mortality: a meta-analysis and systematic review. *Gastroenterology.* 2018;155:347–54, e9.
  13. De Sol A, Trastulli S, Grassi V, Corsi A, Barillaro I, Boccolini A, et al. Requirement for a standardised definition of advanced gastric cancer. *Oncol Lett.* 2014;7:164–70.
  14. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG) European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51:365–88.
  15. Suvakovic Z, Bramble M, Jones R, Wilson C, Idle N, Ryott J. Improving the detection rate of early gastric cancer requires more than open access gastroscopy: a five year study. *Gut.* 1997;41:308–13.
  16. Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: A European Society of Gastrointestinal Endoscopy quality improvement initiative. *United Eur Gastroenterol J.* 2016;4:629–56.
  17. Chapelle N, Bouvier A-M, Manfredi S, Drouillard A, Lepage C, Faivre J, et al. Early gastric cancer: trends in incidence management, and survival in a well-defined French population. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3677–83.
  18. Dassen AE, Dikken JL, Bosscha K, Wouters MW, Cats A, van de Velde CJ, et al. Gastric cancer: decreasing incidence but stable survival in the Netherlands. *Acta Oncol.* 2014;53:138–42.
  19. Velloso Jiménez A, de la Santa Lopez J, Gavilan Carrasco F. [Early gastric cancer]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1978;52:27–50.
  20. Velloso Jiménez A, Pou Fernández JM. [Early gastric cancer in Spain. Analysis of 144 cases coming from 20 health centers]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1981;59:303–12.
  21. Aguayo JL, Pastor FA, Vidal JB, Hernández JE, Hernández J. [Early gastric carcinoma: presentation of a small series with a high frequency]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1988;73 5 Pt 1:482–4.
  22. Moreto M, Zaballa M, Rodríguez María R. [Analysis of early carcinoma of the stomach]. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1989;75:457–8.
  23. Bordas JM, Barragán V, Condom E, Fuster J, Hinojosa L, Bombí JA, et al. [Superficial gastric cancer in Barcelona Importance of the detection of severe epithelial dysplasia in biopsies obtained under endoscopic control in the diagnosis of early gastric cancer]. *Med Clin (Barc).* 1991;97:321–5.
  24. Pérez López de Briñas JM. [Early gastric cancer at a third-level hospital in Barcelona in 1981-1990. Clinical considerations]. *Rev Esp Enferm Dig.* 1993;84:90–4.
  25. Cady B, Rossi RL, Silverman ML, Piccione W, Heck TA. Gastric adenocarcinoma. A disease in transition. *Arch Surg.* 1989;124:303–8.
  26. Mariette C, Carneiro F, Grabsch HI, van der Post RS, Allum W, de Manzoni G, et al. Consensus on the pathological definition and classification of poorly cohesive gastric carcinoma. *Gastric Cancer.* 2019;22:1–9.
  27. Everett SM, Axon AT. Early gastric cancer in Europe. *Gut.* 1997;41:142–50.
  28. Oleagoitia JM, Echevarria A, Santidrian JI, Ulacia MA, Hernandez-Calvo J. Early gastric cancer. *Br J Surg.* 1986;73:804–6.
  29. Bianchi A, Suñol J, Diloy R, Castellvi JM, Fantova MJ, Badia A, et al. [Early gastric cancer. Changes in its incidence over a 16-year period]. *Cir Esp.* 1998;64:110–2.
  30. Bianchi A, Espin F. [Where are we in the treatment of gastric cancer? Experiences and evidences 30 years later]. *Med Clin (Barc).* 2012;140:307–9.
  31. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. *Helicobacter pylori* eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2016;19:166–75.
  32. Miguélez Ferreiro S, Cornide Santos M, Martínez Moreno E. [Gastric cancer in a Spanish hospital: Segovia General Hospital (2005-2008)]. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35:684–90.
  33. An L, Gaowa S, Cheng H, Hou M. Long-term outcomes comparison of endoscopic resection with gastrectomy for treatment of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2019;9:725.
  34. Abdelfatah MM, Barakat M, Lee H, Kim JJ, Uedo N, Grimm I, et al. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2018;87:338–47.
  35. Vila JJ, Kutz M, Fernández-Esparrach G, López-Rosés L, Rodríguez S, Sánchez-Yague A. Endoscopic submucosal dissection in Spain: outcomes and development possibilities. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105:544–52.
  36. Guadagni S, Catarci M, Kinoshitá T, Valenti M, De Bernardinis G, Carboni M. Causes of death and recurrence after surgery for early gastric cancer. *World J Surg.* 1997;21:434–9.
  37. Lee JH, Min YW, Lee JH, Kim ER, Lee H, Min BH, et al. Diagnostic group classifications of gastric neoplasms by endoscopic resection criteria before and after treatment: real-world experience. *Surg Endosc.* 2016;30:3987–93.
  38. Li Z, Wang Y, Ying X, Shan F, Wu Z, Zhang L, et al. Different prognostic implication of ypTNM stage and pTNM stage for gastric cancer: a propensity score-matched analysis. *BMC Cancer.* 2019;19:80.
  39. Delgado Guillena PG, Morales Alvarado VJ, Jimeno Ramiro M, Rigau Cañardo J, Ramirez Salazar C, García Rodríguez A, et al. Gastric cancer missed at esophagogastroduodenoscopy in a well-defined Spanish population. *Dig Liver Dis.* 2019;51:1123–9.
  40. Hernanz N, Rodríguez de Santiago E, Marcos Prieto HM, Jorge Turrión MÁ, Barreiro Alonso E, Rodríguez Escaja C, et al. Characteristics and consequences of missed gastric cancer: A multicentric cohort study. *Dig Liver Dis.* 2019;51:894–900.
  41. Córdova H, Sánchez-Montes C, Delgado-Guillena PG, Morales VJ, Sendino O, González-Suárez B, et al. Quality indicators for esophagogastroduodenoscopy: A comparative study of outcomes after an improvement programme in a tertiary hospital. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:587–94.