



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL
CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO**

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 24

2019

SEGURO SOCIAL DE SALUD ESSALUD

Fiorella Giannina Molinelli Aristondo

Presidenta Ejecutiva, EsSalud

Alfredo Roberto Barredo Moyano

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Patricia Rosario Pimentel Álvarez

Directora del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Víctor Suarez Moreno

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Héctor Miguel Garavito Farro

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Raúl Alonso Timaná Ruiz

Asesor del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Grupo elaborador

Participantes Expertos:

- García Delgado, Cesar Alberto. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud.
- Rivas Plata, Ana Lucía Mestanza. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Rojas Chihuan, Flor de María Zenobia. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Cerna León, Jorge. Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud.
- Velásquez Chamocho, Hermes. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
- Rivas Urquiza, Carlos Alberto. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
- Aliaga Macha, Carlos Hugo. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
- Cuevas Muñoz, Nelson. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
- Portanova Ramírez, Michael. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud.
- Núñez Paredes, Iveth Virginia. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud.
- Philco Salas, Manuel. Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud.
- Mendez Mejía, Karem Elizabeth. Hospital II Alberto Leonardo Barton Thompson, EsSalud
- Canelo Aybar, Carlos Gilberto. Consultor Independiente. Grupo de Evaluación de Tecnologías e Investigación en Servicios Sanitarios (ETISS)
- Balbin Ramón, Graciela Josefina. Consultor Independiente. Grupo de Evaluación de Tecnologías e Investigación en Servicios Sanitarios (ETISS)
- Posso Rivera, Margarita. Consultor Independiente. Grupo de Evaluación de Tecnologías e Investigación en Servicios Sanitarios (ETISS)
- Niño de Guzmán Quispe, Ena Pery. Consultor Independiente. Grupo de Evaluación de Tecnologías e Investigación en Servicios Sanitarios (ETISS)
- Timaná Ruiz, Raúl Alonso. Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación IETSI, EsSalud

Revisor Externo

- Javier Sastre Valera, Médico Adjunto coordinador de la sección de Tumores Digestivos y Neuroendocrinos, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Revisor Metodológico

- Jorge Huaranga Marcelo, Médico Internista y epidemiólogo. Equipo Técnico de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

Conflicto de Intereses

Los responsables de la elaboración del presente documento declaran NO TENER conflictos de interés financiero o no financiero en relación con los temas descritos en el presente documento.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, de Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: “Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación del Seguro social del Perú. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano. Guía en Versión Extensa. Lima: EsSalud; 2019”

Agradecimientos

Lic. Stefany Salvador Salvador

Datos de contacto

Raul Timaná Ruiz

Correo electrónico: raul.timana@essalud.gob.pe – rtimanan@gmail.com

Teléfono: +511-2656000, Anexo 2349

Tabla de contenido

I.	Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas.....	3
II.	Flujograma del manejo	5
III.	Generalidades.....	6
a.	Presentación del problema y fundamentos para la realización de la GPC.....	6
b.	Siglas y acrónimos.....	7
IV.	Métodos	7
a.	Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica	7
b.	Declaración de conflicto de intereses y derechos de autor	9
c.	Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO e identificación de desenlaces 9	
d.	Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta.11	
e.	Evaluación de riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia	14
f.	Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica.....	14
g.	Validación de la Guía de Práctica Clínica	15
h.	Revisión externa	16
V.	Desarrollo de preguntas y recomendaciones	17
a.	Prevención	17
	Pregunta PICO 1: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento para la erradicación de Helicobacter pylori en la prevención de aparición lesiones gástricas malignas y premalignas?.....	17
b.	Diagnóstico.....	24
	Pregunta PICO 2: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la cromoendoscopia virtual (imágenes con banda estrecha) comparada con la endoscopia luz blanca en el diagnóstico de cáncer gástrico temprano?.....	25
c.	Estadíaie locoregional	28
	Pregunta PICO 3: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de los métodos de la tomografía computarizada versus la resonancia magnética para estadíaie loco-regional de cáncer gástrico?.....	30
	Pregunta PICO 4: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la ultrasonografía endoscópica (USE) versus la tomografía axial computarizada (TAC) en el estadíaie locorregional del cáncer gástrico primario?.....	35
	Pregunta PICO 5: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la resonancia magnética versus la ultrasonografía endoscópica en el estadíaie locorregional del cáncer gástrico primario?	41
d.	Tratamiento endoscópico	44
	Pregunta PICO 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la resección mucosa endoscópica frente a la disección submucosa endoscópica en pacientes con cáncer gástrico temprano?	45
	Pregunta PICO 7: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento endoscópico frente al tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer gástrico temprano?	51
e.	Seguimiento endoscópico	58

Pregunta PICO 8 ¿Cuál es la eficacia y seguridad del seguimiento endoscópico en los pacientes adultos con lesiones gástricas premalignas? 59

Pregunta PICO 9: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del seguimiento endoscópico en los pacientes adultos post-resección endoscópica de cáncer? 63

VI. Referencias bibliográficas..... 66

VII. GLOSARIO 75

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO TEMPRANO

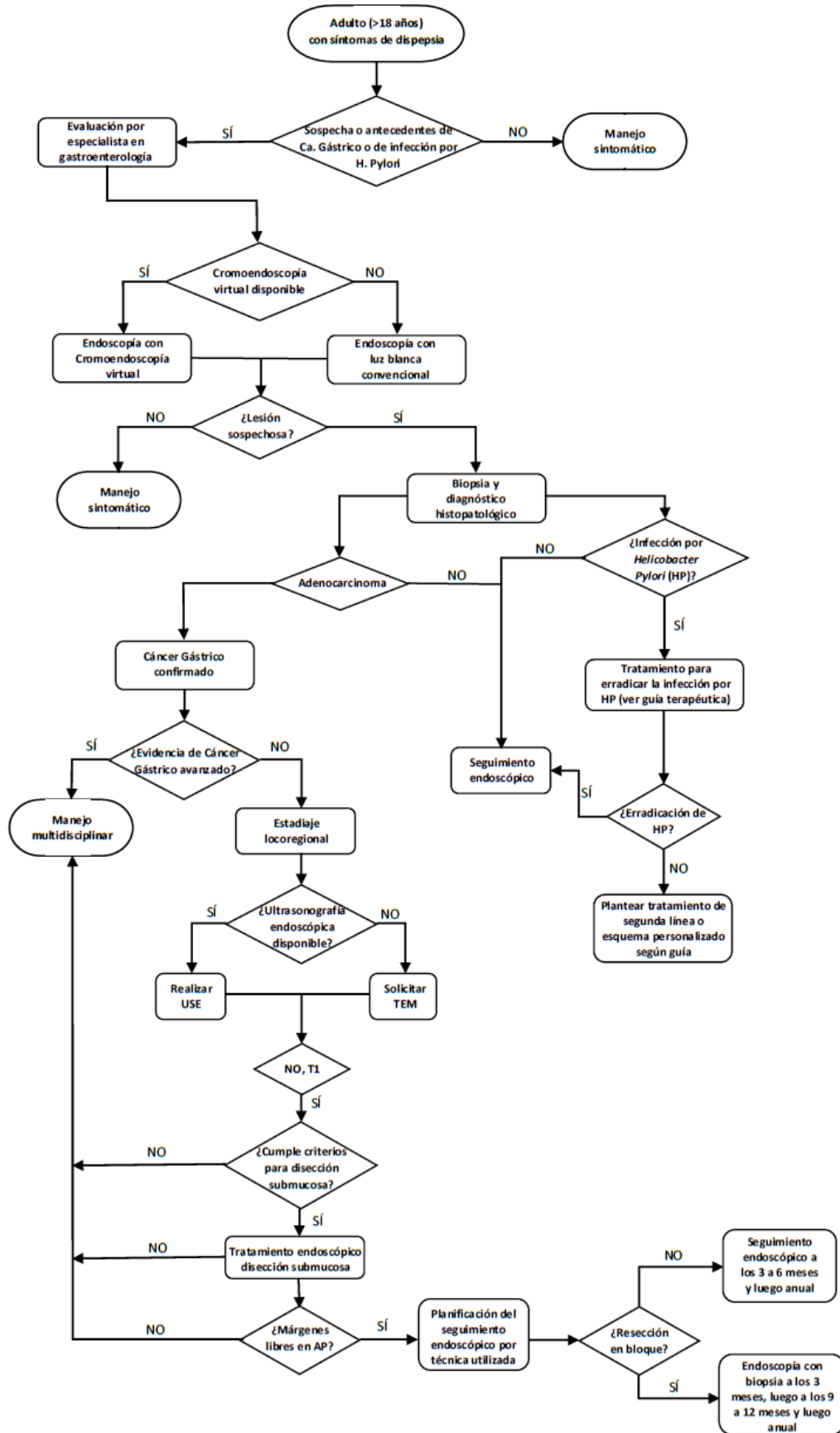
VERSIÓN EN EXTENSO

I. Lista de recomendaciones y puntos de buenas prácticas clínicas

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
Se recomienda el tratamiento de erradicación para Helicobacter Pylori para la prevención de lesiones gástricas malignas.	Recomendación fuerte a favor	Moderada
Se recomienda el uso de la cromoendoscopia virtual en comparación a la endoscopia de luz blanca para el diagnóstico de cáncer gástrico temprano.	Recomendación fuerte a favor	Moderada
Mientras se desarrolle la implementación de la cromoendoscopia virtual se recomienda continuar con las técnicas diagnósticas habituales incluyendo la endoscopia convencional con luz blanca, entre otras, al considerarse que cuentan con nivel de precisión diagnóstica aceptable.	BPC (Consideración de implementación)	
No se recomienda el uso de la resonancia magnética para el estadiaje loco-regional de los pacientes con cáncer gástrico temprano.	Recomendación fuerte en contra	Baja
Se sugiere el uso de la ultrasonografía endoscópica para el estadiaje loco-regional de los pacientes con cáncer gástrico temprano en los establecimientos en los que se encuentre disponibles.	Recomendación condicional a favor	Baja
En tanto se desarrolle la implementación de la ultrasonografía endoscópica se recomienda realizar la tomografía espiral multicorte, y en lo preferible incorporar el protocolo de hidrotem, para el estadiaje loco-regional de los pacientes con cáncer gástrico temprano.	BPC (Consideración de implementación)	
En base a las dos recomendaciones anteriores se decidió no discutir esta comparación dado que la ultrasonografía endoscópica es el método de elección frente a la resonancia magnética.	No emitió Recomendación	
Se recomienda la disección submucosa para el manejo endoscópico del cáncer gástrico temprano como parte del manejo multidisciplinario del cáncer gástrico temprano.	Recomendación condicional a favor	Baja
Se recomienda el tratamiento endoscópico frente al quirúrgico en pacientes con cáncer gástrico temprano siguiendo los estándares internacionales.	Recomendación condicional a favor	Baja
Use la resección endoscópica para el tratamiento de las lesiones neoplásicas gástricas superficiales que	BPC	

Enunciado	Tipo	Certeza de la evidencia
presentan un riesgo muy bajo de metástasis ganglionares.		
Use la resección endoscópica mucosa para lesiones menores de 10-15 mm con una probabilidad muy baja de histología avanzada (Paris 0-IIa). Mientras que la disección endoscópica submucosa sería el tratamiento de elección para la mayoría de las lesiones neoplásicas gástricas superficiales.	BPC	
La resección endoscópica debe realizarse cuando la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos es extremadamente baja y el tamaño y el sitio de la lesión son susceptibles de resección en bloque.	BPC	
Se recomienda un programa de seguimiento de lesiones premalignas gástricas a través de la endoscopia digestiva alta, el cual debe ser monitorizado permanentemente para sustentar su efectividad y seguridad.	Recomendación fuerte a favor	Baja
El tiempo de seguimiento de lesiones premalignas gástricas a través de la endoscopia digestiva alta debe de ser hasta los 10 años.	BPC	
Se recomienda un programa de seguimiento endoscópico posterior a la resección endoscópica en pacientes con Ca gástrico temprano.	Recomendación fuerte a favor	Baja

II. Flujograma del manejo



III. Generalidades

a. Presentación del problema y fundamentos para la realización de la GPC

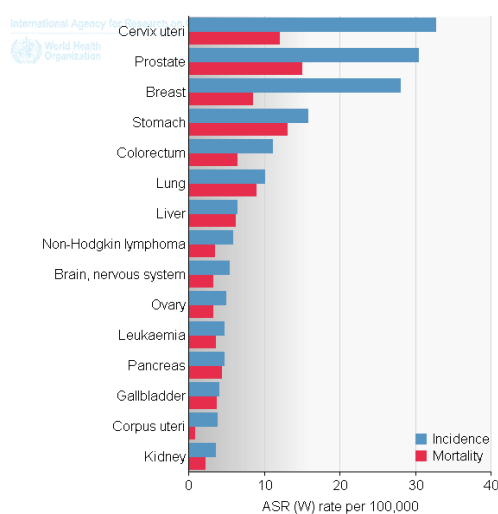
El cáncer gástrico temprano (CGT) se define como un adenocarcinoma invasivo que alcanza a la submucosa gástrica, con o sin metástasis linfática independientemente del tamaño del tumor (Carter 1984). La incidencia de esta entidad es variable dependiendo de la población, pero se ha observado un aumento en los últimos años a nivel mundial debido a los avances en las técnicas diagnósticas. Los dos factores asociados al pronóstico en el cáncer gástrico temprano son la metástasis linfática y la invasión tumoral, de los cuales la afectación linfática ha demostrado ser un factor pronóstico independiente (Roviello 2006).

Los avances en las técnicas de diagnóstico y tratamiento endoscópico han cambiado el paradigma del tratamiento de cáncer gástrico temprano. Sin embargo, a nivel mundial la gastrectomía se mantiene como el tratamiento locoregional definitivo (Montgomery 2013). Los datos globales para el cáncer gástrico lo posicionan en el quinto cáncer en incidencia (952.000 casos en 2012) y como la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos (GLOBOCAN 2012). Más del 75% de los casos (677.000) ocurre en países en vías de desarrollo (456.000 en hombres y 221.000 en mujeres). La tasa ajustada por edad es dos veces más alta en hombres que en mujeres (Figura 1).

A nivel nacional el cáncer gástrico representa la cuarta causa de cáncer en incidencia (15,8 por 100.000) y la segunda en mortalidad por cáncer (13,1 por 100.000) en ambos sexos. En hombres la incidencia ajustada es de 16,6 por 100.000 con una tasa de mortalidad de 13,9 por 100.000, y en mujeres la incidencia es de 15,0 por 100.000 con una tasa mortalidad de 12,4 por 100.000 (Perú - GLOBOCAN 2012).

Considerando la importante carga de enfermedad del cáncer gástrico en la población peruana, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud ha planteado la necesidad de la realización de una guía de práctica clínica (GPC) basada en la mejor evidencia disponible para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano.

Figura 1. Principales cánceres por localización anatómica, ambos sexos. Incidencia y mortalidad datos globales 2012



Fuente: Globocan 2012 <http://globocan.iarc.fr>

b. Siglas y acrónimos

AGREE	- Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
CMA	- Canadian Medical Association
ECA	- Ensayo controlado aleatorizado
GEG	- Grupo Elaborador de la GPC
GIN	- Guidelines International Network
GPC	- Guía de Práctica Clínica
GRADE	- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
MINSA	- Ministerio de Salud
NICE	- The National Institute for Health and Care Excellence
PICO	- Population, Intervention, Comparator, Outcome
PUBMED	- Public Library of Medicine PubMed
SIGN	- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network
BIREME	- Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, inicialmente denominado Biblioteca Regional de Medicina

c. Finalidad, objetivos y población de la GPC

- **Finalidad de la GPC:**
 - Mejorar la supervivencia y calidad de vida de las personas con cáncer gástrico.
 - Optimizar el manejo de las personas con cáncer gástrico mediante recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica actual, disponible y adecuada a nuestro contexto nacional.
- **Objetivos de la GPC:**
 - Establecer recomendaciones basadas en evidencia para el adecuado diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano en el paciente adulto.
- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
 - Pacientes adultos (≥ 18 años) con sospecha de cáncer gástrico y con cáncer gástrico limitado a intermucosa/submucosa.

d. Usuarios y ámbito de la GPC

- La guía está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del paciente adulto con cáncer gástrico temprano tanto en el ámbito hospitalario como el extrahospitalario. Dichas recomendaciones serán aplicadas (pero no limitadas) por médicos gastroenterólogos, internistas, cirujanos, radiólogos.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el GEG mediante invitaciones a expertos en la metodología de elaboración de GPC y expertos clínicos en Gastroenterología. El GEG se conformó con fecha 24 de agosto del 2018 mediante Resolución de IETSI N° 80-IETSI – ESSALUD – 2018. Dicha resolución se encuentra disponible en la siguiente dirección electrónica:

http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.html

La lista y el rol de los miembros del GEG se detalla en la **Tabla N° 1**.

Tabla N° 1. Roles de los miembros del Grupo Elaborador (GEG) de la GPC

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
César Alberto García Delgado	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Líder de la Guía – Gastroenterólogo	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Ana Lucía Mestanza Rivas Plata	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico – Gastroenteróloga	
Hermes Velásquez Chamocho	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Experto Clínico – Gastroenteróloga	
Flor de María Zenobia Rojas Chihuán	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico – Gastroenteróloga	
Karem Elizabeth Méndez Mejía	Hospital II Alberto Leopoldo Barton Thompson	Experto Clínico – Gastroenteróloga	
Jorge Cerna León	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Experto Clínico – Radiólogo	
Carlos Alberto Rivas Urquiza	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Experto Clínico – Radiólogo	
Iveth Virginia Núñez Paredes	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico – Radióloga	
Carlos Hugo Aliaga Macha	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Experto Clínico – Oncología	
Nelson Cuevas Muñoz	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Experto Clínico – Oncología	
Manuel Philco Salas	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	Experto Clínico – Oncología	
Michel Portanova Ramírez	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Experto Clínico – Especialista en Cirugía general	
Graciela Josefina Balbin Ramón	Consultores Independientes	Experto metodólogo	
Carlos Gilberto Canelo Aybar			
Margarita Posso Rivera			

Nombre	Institución	Rol o profesión	Funciones
Ena Niño de Guzmán Quispe			las potenciales recomendaciones, y redacción de la GPC.
Raúl Alonso Timaná Ruiz	IETSI, EsSalud	Coordinador del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC, evaluación de aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones.

b. Declaración de conflicto de intereses y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés:

Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC, y no tener ningún tipo de relación financiera y/o laboral con alguna institución/empresa o haber recibido financiación alguna por cualquier actividad en el ámbito profesional, académico o científico dentro del área de la GPC en los últimos 24 meses a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG formuló un listado de preguntas clínicas mediante discusiones periódicas, intentando que estas preguntas aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC. El listado de estas preguntas clínicas se muestra en la **Tabla N° 2**.

Tabla N°2: Preguntas clínicas para la GPC

TEMA	PREGUNTAS CLÍNICAS
Prevención	Pregunta 1: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento para la erradicación del HP en la prevención de lesiones gástricas malignas y premalignas?
Diagnóstico	Pregunta 2: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la cromo endoscopia virtual (banda estrecha) vs luz blanca en el diagnóstico de cáncer gástrico temprano?
Estadaje Locoregional	Pregunta 3: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de los métodos de la tomografía computarizada para estadaje loco-regional de cáncer gástrico?
	Pregunta 4: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de los métodos de la resonancia magnética para el estadaje loco-regional de cáncer gástrico?
	Pregunta 5: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la ultrasonografía endoscópica en el estadaje locoregional del cáncer gástrico primario?
Tratamiento endoscópico	Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la resección mucosa y de la disección submucosa en el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico temprano?
	Pregunta 7: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento endoscópico frente al tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer gástrico temprano?
Seguimiento endoscópico	Pregunta 8: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del seguimiento endoscópico en los pacientes adultos con lesiones gástricas premalignas?
	Pregunta 9: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del seguimiento endoscópico en los pacientes adultos post-resección endoscópica de cáncer?

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar a una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención/exposición definidas, aunque podía tener más de un desenlace u *outcome*.

Los desenlaces se establecieron de acuerdo con la revisión de la literatura considerando la valoración de los expertos clínicos, escogiendo aquellos que son clínicamente relevantes:

- Para las preguntas de diagnóstico: se utilizaron desenlaces estándar como sensibilidad y especificidad. Estos luego serán discutidos con el grupo de expertos clínicos.
- Para los tratamientos se utilizaron desenlaces clínicos específicos de cada intervención como morbilidad, mortalidad, efectos adversos.
- Para las preguntas de seguimiento se utilizaron desenlaces supervivencia global y tasa de detección.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda y selección de la evidencia para la toma de decisiones en cada pregunta

Para cada pregunta clínica (PICO), se elaboró previamente un protocolo de revisión sistemática el cual puede ser revisado en el **Anexo N° 5 (Desarrollo de las preguntas PICO: Tabla N° 1 de cada pregunta PICO)**. Se realizó una búsqueda de la literatura en MEDLINE (PubMed) y LILACS (BIREME) en diciembre de 2017. La estrategia incluyó términos en lenguaje libre y controlado. La búsqueda y selección de estudios se realizó en dos etapas, la primera limitada a revisiones sistemáticas, y la segunda limitada a estudios primarios. Además, esta búsqueda se complementó con una búsqueda manual a partir de las referencias de estudios clave.

Los criterios de selección de los estudios se explican con detalle en el protocolo de cada pregunta clínica. La gestión de las referencias se realizó en EndNote versión 6.

La calidad de las revisiones sistemáticas se evaluó con el instrumento AMSTAR-2 (Shea 2017). En el caso de identificar revisiones sistemáticas de calidad alta, se utilizó la revisión como fuente de estudios primarios y se amplió la búsqueda para identificar estudios publicados a partir de la fecha de búsqueda de la revisión sistemática.

Los resultados de la selección de estudios se presentan en un diagrama de flujo en el **Anexo N° 5 (Figura N° 1 de cada pregunta PICO)**

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo N°5: Tabla GRADE de cada pregunta PICO**). De este modo, se evaluaron cinco dominios, siendo el primero el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, seguido de la inconsistencia, dirección de la evidencia, imprecisión en los resultados y riesgo de sesgo de publicación.

Además de la evidencia de los efectos, para el desarrollo de las recomendaciones también se incorporó la información sobre los siguientes apartados que son relevantes para recomendar una intervención: los valores y preferencias de los pacientes, el uso de recursos y costos, el costo efectividad, la factibilidad de realizar la intervención, la aceptabilidad por parte de todos los implicados, así como el impacto sobre la equidad en la población. Para identificar información sobre estos apartados, no se realizó una revisión sistemática específica, sino que se extrajo la información a partir de los estudios identificados. Además, la opinión del panel de expertos fue fundamental para responder a todos estos aspectos relacionados con la formulación de la recomendación.

i. Búsqueda de Guías de Práctica Clínica

Se realizó una búsqueda sistemática con el objetivo de recolectar GPC publicadas durante los últimos 5 años (10 junio 2012 al 10 de abril 2019), que hayan realizado RS y respondan alguna de las preguntas planteadas para la GPC. Esta búsqueda se realizó en diversas bases de datos, durante marzo y abril del 2018.

En el **Anexo N° 5 (Tabla N° 2 de cada pregunta PICO)** se exponen las bases de datos y las estrategias de búsqueda utilizadas, así como el número de resultados obtenidos en cada base de datos y la lista de GPC recolectadas.

Se encontraron 5 GPC que abordaron el ámbito de la presente GPC, de las cuales se preseleccionaron las 4 GPC que cumplieron con realizar RS para responder al menos una de las preguntas establecidas para la GPC (ver Tabla N° 3). Esta RS debía cumplir con las siguientes características:

- Especificar en qué bases de datos se realizó la búsqueda
- Especificar los términos de búsqueda utilizados
- Especificar los criterios de inclusión de los estudios encontrados
- Fue posible identificar todos los estudios incluidos

Tabla N° 3: Listado de GPC encontradas

Institución o autor	Título	País o Región	Año	Realizaron revisiones sistemáticas para responder a sus preguntas
Guidelines International Network	Update of the National Guideline on Upper Gastrointestinal Cancer	Bélgica	2012	Sí
European Society for Medical Oncology	Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up	Europa	2016	Sí
Japanese Gastric Cancer Association	Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)	Japón	2014	Sí
Asociación Colombiana de Gastroenterología	Guía de Práctica Clínica para la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Gástrico temprano	Colombia	2015	Sí

Los consultores metodológicos procedieron a evaluar la GPC escogida en forma independiente utilizando el instrumento AGREE-II (<http://www.agreetrust.org/agree-ii/>). Posteriormente, ambos consultores discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos en cada GPC para llegar a un consenso.

Se consideró RECOMENDABLE la GPC pre-seleccionada solo si cumplía las siguientes tres condiciones:

- La puntuación de la calidad sea mayor del 60% en más de TRES dominios según el Instrumento AGREE II.
- La puntuación de la calidad sea mayor del 60% en el dominio 1 Alcance y objetivos según el Instrumento AGREE II.
- La puntuación de la calidad sea mayor del 60% en el dominio 3 Rigor en la elaboración según el Instrumento AGREE II.

Al finalizar la discusión entre los revisores, se calculó los promedios de los dominios según AGREE II de las cuatro GPC pre-seleccionadas, considerando lo establecido en la normativa del MINSA, encontrándose que dos GPC cumplen con las tres condiciones para ser denominadas RECOMENDABLES: "Update of the national guideline on upper gastrointestinal cancer" (Bélgica,

2012) y “Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano” (Colombia, 2015).

La Guía “Update of the national guideline on upper gastrointestinal cancer” (Bélgica 2012) obtuvo un puntaje por encima del 60% en los dominios 1, 3 y 4. La “Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano” (Colombia 2015) en los dominios 1, 2,3, 4 y 6. Por el contrario, la guías “Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up” (ESMO 2016) y “Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014- Updated” (Japón 2017) solo superaron el 60% en el dominio 4. Resulta necesario recalcar que ninguna de estas GPC presentó un valor adecuado en el dominio 5, lo que podría ser considerado como una limitación en la aplicabilidad de las recomendaciones.

Con estos resultados, el grupo metodológico acordó considerar solo las GPC colombiana y belga debido a que sus recomendaciones se siguen considerando vigente hasta la actualidad, era recomendable por el instrumento AGREE II y cumplía la mayoría de los puntos solicitados según el manual de elaboración del MINSa (**Anexo N° 3**). Debido al inconveniente de la antigüedad en la publicación (mayor de 5 años) se optó por actualizar la búsqueda realizada para cada pregunta y se realizó de novo el proceso de elaboración de las recomendaciones, a partir de lo realizado en la guía.

Cabe mencionar, que ambas guías seleccionadas tienen ciertas limitaciones. La guía colombiana carece de una versión extensa y la belga no precisa a detalle las características metodológicas de las recomendaciones.

ii. Evaluación de la estrategia de búsqueda por pregunta

En base a la evaluación de las guías de práctica clínica identificadas, se procedió a analizar la estrategia de búsqueda de cada una de estas en función a las preguntas clínicas priorizadas por el grupo de expertos clínicos. Así se encontró que:

- a) La Guía “Update of the national guideline on upper gastrointestinal cancer” (Bélgica 2012): contiene una estrategia de búsqueda suficiente en algunas preguntas clínicas (**Anexo N° 4**).
- b) La “Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano” (Colombia 2015): contiene una estrategia de búsqueda suficiente en algunas de las preguntas clínicas (**Anexo N° 4**).

Conclusión de la evaluación: Desarrollo de una guía de práctica clínica de <i>novo</i>	
Se concluyó en la necesidad de realizar una actualización de la evidencia (o proceso de desarrollo de <i>novo</i>) en vista que:	
i)	Una de las guías de práctica clínica fue desarrollada durante el periodo 2011-2012 por lo que la evidencia incorporada no es la suficientemente actual para su adaptación;
ii)	La segunda guía de práctica clínica, si bien era metodológicamente adecuada, no están disponible los resultados de las revisiones sistemáticas que realizaron , así como la evaluación de la calidad de la evidencia (se intentó contactar a los autores infructuosamente).

Por tanto, desde este punto en adelante se procederá a describir el proceso utilizado para la generación de la evidencia y desarrollo “de novo” de la guía de práctica clínica.

e. Evaluación de riesgo de sesgo y la calidad de la evidencia

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG evaluó la necesidad de realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 5 (Tabla de evaluación de riesgo de sesgo por pregunta PICO)**

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane.
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa).
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2).

ii. Evaluación de la calidad de la evidencia

Para evaluar la calidad de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La calidad de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la calidad para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja (**Tabla N° 4**).

Tabla N° 4: Significado de fuerza y dirección de las recomendaciones

Calidad de la evidencia	Significado
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Es muy probable que el verdadero efecto sea similar al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Es probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es posible que cambien el estimado.
Baja (⊕⊕○○)	Es muy probable que futuros estudios tengan un impacto importante en nuestra confianza en el estimado del efecto, y es probable que cambien el estimado.
Muy baja (⊕○○○)	El estimado del efecto no es certero

f. Formulación de las recomendaciones y puntos de buena práctica clínica

Para el desarrollo de preguntas y recomendaciones se tuvo en cuenta los siguientes criterios en base a la metodología GRADE (**Tabla N° 5**)

Tabla N° 5: formulación de recomendaciones

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Recomendación fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Recomendación condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE SUGIERE HACERLO
Recomendación fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO
Recomendación condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. SE SUGIERE NO HACERLO
Punto de buena práctica clínica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

g. Validación de la Guía de Práctica Clínica

Validación con expertos

En esta etapa se realizó una reunión con expertos temáticos donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. A continuación, se realizó una discusión entre el GEG y los expertos temáticos, enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se utilizó la técnica Delphi para establecer el consenso y recoger los aportes de los expertos temáticos con relación a las recomendaciones, los puntos de BPC y el flujograma.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen en la **Tabla N° 6**.

Tabla N° 6: Asistentes a la reunión de validación con expertos

Nombre y apellidos	Institución	Cargo
Luis Augusto Quispe Ojeda	Hospital II Lima Norte Callao "Luis Negreiros Vega"	Médico especialista en gastroenterología
Bertha Mercedes Rodríguez Dávila	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Médico especialista en radiología
Iván Pablo Márquez Fernández	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Médico especialista en radiología
Guillermo Otoya Moreno	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Médico especialista en gastroenterología

Validación con tomadores de decisiones

En esta etapa se realizó una reunión con tomadores de decisiones donde, en primer lugar, se expuso la introducción, la metodología, las preguntas clínicas, las recomendaciones, los puntos

de BPC y el flujograma de la GPC. Luego se realizó una discusión entre el GEG y los tomadores de decisiones enfocada en las recomendaciones los puntos de BPC y el flujograma de la GPC. Finalmente, se tomaron en cuenta las observaciones pertinentes para realizar cambios menores en la formulación o presentación de las recomendaciones.

Se solicitó que los participantes completaran una matriz de aceptabilidad/aplicabilidad.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen en la **Tabla N° 7**.

Tabla N° 7: Asistentes a la reunión con decisores

Nombre y apellidos	Gerencia
Ruben Darío Hermoza Ibañez	Gerencia de Auditoría de seguros y verificación
Carmen Rosa Meza Luis	Gerencia Central de Prestaciones de Salud

Validación con pacientes

En esta etapa se validó las recomendaciones con pacientes con sospecha o diagnóstico de cáncer gástrico temprano, para ello se expusieron los objetivos y alcances de la presente GPC, luego se procedió a exponer y explicar las preguntas clínicas y recomendaciones. Posteriormente, se realizó la discusión en base a las preguntas y observaciones de los pacientes cuando lo hubo. Todas las consultas fueron respondidas por el presentador de la GPC. Como último paso se procedió a sintetizar las observaciones que se tomaron en cuenta. Los asistentes a la validación de pacientes se presentan en la **Tabla N° 8**. Los asistentes a la reunión de validación con pacientes fue la siguiente:

Tabla N° 8: Asistentes a la reunión con de validación con pacientes

Nombre y apellidos	Hospital
Victor Araoz Quintana	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Clara Leonor Pacheco Crespo	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Rosa Nerfila Samana Terán de Tisnado	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Teobaldo Algemiرو Suárez Mucha	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

h. Revisión externa

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando al siguiente experto:

- Javier Sastre Valera, Médico Adjunto coordinador de la sección de Tumores Digestivos y Neuroendocrinos, Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos (Madrid). Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

V. Desarrollo de preguntas y recomendaciones

a. Prevención

Conceptos previos

La terapia para erradicar la infección por *Helicobacter pylori* (HP) consiste en la administración de antibióticos sea solos o en combinación con terapia supresora de ácido, bismuto o ambos.

La triple terapia en base a inhibidores de la bomba de protones sigue siendo el gold estándar para el tratamiento de infección de HP, con el desarrollo de métodos más precisos para el diagnóstico de HP, se ha vuelto relativamente más directa la confirmación de éxito del tratamiento o erradicación de la infección.

Existen mecanismos biológicamente plausibles que pueden explicar la asociación entre *H pylori* y cáncer gástrico. La infección lleva a un estado hiper-proliferativo, la concentración de ácido ascórbico intragástrica está reducida y los niveles de metabolitos oxidativos de la mucosa que son capaces de inducir daño a nivel del ADN están incrementados.

La erradicación de HP normaliza el recambio celular a nivel gástrico, los niveles de ácido ascórbico luminales y los niveles de agentes reactivos al oxígeno en la mucosa (Moayyedi 1997).

El propósito de esta revisión de la evidencia es evaluar si el tratamiento de erradicación de infección HP en población asintomática es eficaz y seguro en la prevención de lesiones gástricas malignas o pre-malignas.

Pregunta PICO 1: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori* en la prevención de aparición lesiones gástricas malignas y premalignas?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Se elaboró previamente un protocolo de revisión sistemática el cual puede ser revisado en extenso en el **Anexo P1** (Tabla N°1). Brevemente, se realizó una búsqueda de literatura desde el inicio de registro en cada base de datos hasta diciembre de 2017 en MEDLINE (PubMed) y LILACS (BIREME). La estrategia incluyó términos en lenguaje libre y controlado, con dos componentes: el primero relacionado con el agente *Helicobacter pylori* y el segundo con cáncer de estómago. La búsqueda y selección de estudios se realizó en dos etapas, la primera limitada a revisiones sistemáticas, y la segunda limitada a ensayos clínicos. Se complementó la búsqueda automatizada con una búsqueda manual con la estrategia “bola de nieve”, a partir de las referencias de estudios clave.

Para ser elegibles, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: a) ensayo clínico aleatorizado que evalúe la eficacia y/o seguridad del tratamiento erradicador de HP, b) tratamiento de erradicación de HP que presenta una eficacia demostrada en la literatura al menos del 50%, y duración mínima de una semana, c) desarrollado en pacientes adultos (≥ 18 años), d) publicados en inglés o español. Se excluyeron si presentaban algunos de los siguientes criterios: a) estudios preclínicos (animales de experimentación), b) población con lesiones gástricas pre-existentes, con indicación de tratamiento erradicador secundario a la detección de

cáncer gástrico incidente, o por recurrencia metacrónica tras resección endoscópica de cáncer gástrico, c) estudios que no reportaron resultados de casos de cáncer gástrico, d) estudios observacionales, e) resúmenes, actas de congreso, editoriales, cartas o reportes de casos. La gestión de las referencias se realizó en EndNote versión 6.

Búsqueda de la literatura

La estrategia de búsqueda limitada a revisiones sistemáticas (RS) en MEDLINE (**Anexo P1**: Tabla N°2) reportó 308 resultados, se seleccionaron 15 referencias a texto completo, de las cuales se seleccionaron 7 RS (Ford 2015, Fuccio 2007, Fuccio 2009, Ito 2009, Lee 2016, Seta 2017, Rokkas 2017). La calidad de las RS fue variable según AMSTAR-2, rango entre 12.5% (Ito 2009) y 87.5% (Ford 2015). En la matriz de las 7 RS se identificaron 15 referencias a estudios primarios (**Anexo P1**, TablasN°3-4). Se procedió a ampliar la búsqueda a ensayos clínicos en MEDLINE y LILACS a partir de la fecha de búsqueda de la RS más reciente, enero de 2013, en esta fase se seleccionaron dos referencias adicionales para su revisión a texto completo. En total de 17 publicaciones seleccionadas, se seleccionaron 13 que se corresponden con 8 estudios primarios (Correa 2000, Leung 2004, Miehlke 2001, Pan 2016, Saito 2005, Wong 2004, Wong 2012, You 2006). (**Anexo P1**, Figura N°1).

Características de los estudios incluidos

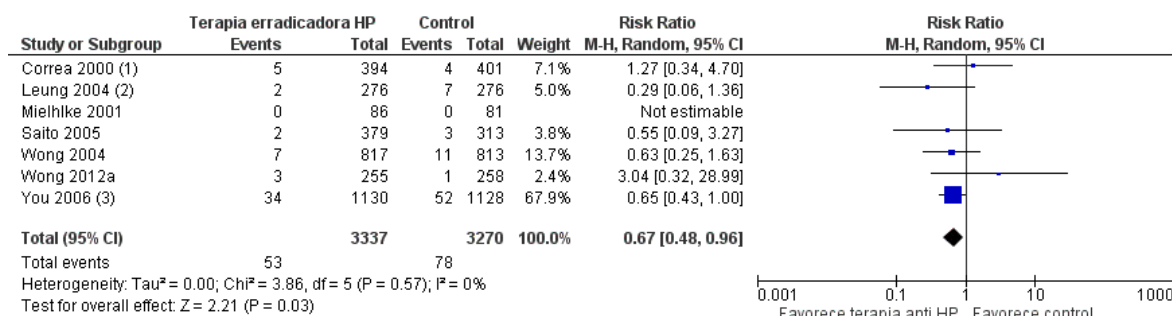
Los 8 estudios incluidos son ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) (**Anexo P1**, Tabla N°5), seis se realizaron en China (Leung 2004, Pan 2016, Wong 2004, Wong 2012, You 2006), uno en Japón (Saito 2005), uno en Colombia (Correa 2000) y un estudio multicéntrico en Europa (Miehlke 2001). El riesgo de sesgo de los estudios, según la herramienta desarrollada por la Colaboración Cochrane (**Anexo P1**, Tabla N°6) fue bajo para 6 de 8 estudios, e incierto en dos estudios (Saito 2005, Miehlke 2001).

Resultados

Incidencia de Cáncer gástrico

A partir de 7 estudios se identificaron 53 casos incidentes de Ca gástrico en 3.337 pacientes que recibieron tratamiento erradicador comparado con 78 casos en 3.270 controles, el recibir tratamiento supuso una reducción del riesgo de cáncer gástrico en 33%, en números absolutos corresponde a 787 casos menos de cáncer gástrico (IC 95% de 95 menos a 1.240 menos) por cada 100.000 pacientes que recibieron tratamiento para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Para el reporte de casos totales, se indicó el mayor tiempo de seguimiento reportado en los estudios, el más largo fue hasta 15 años (You 2006, publicado en Ma 2012).

Anexo P1 Figura N°2. Riesgo de cáncer gástrico de acuerdo con el antecedente de tratamiento para erradicar *Helicobacter pylori*.



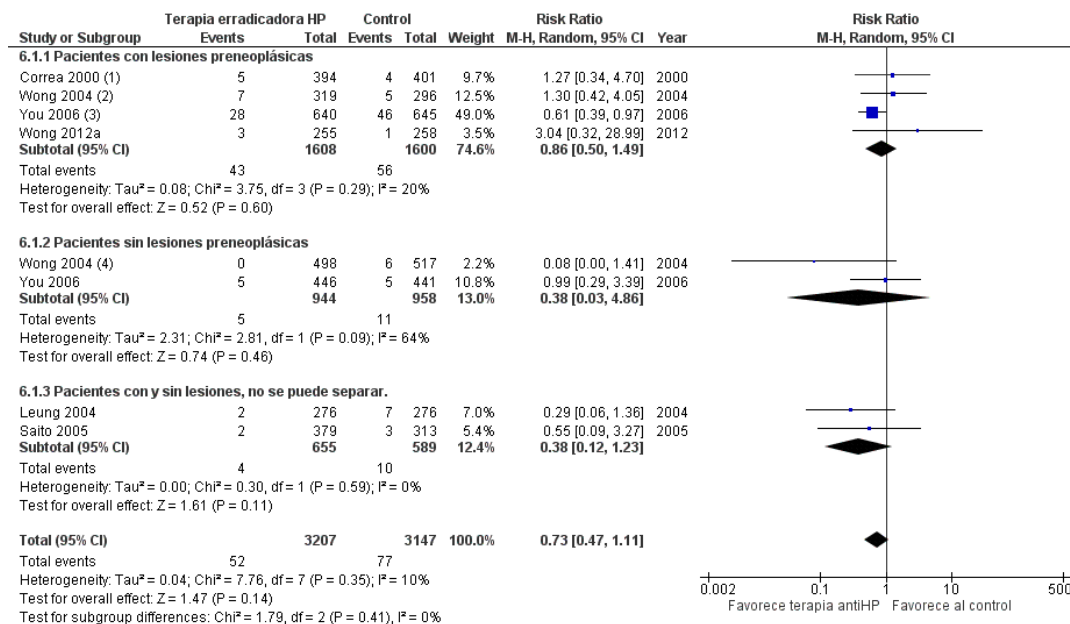
Footnotes

- (1) Datos de seguimiento a los 12 años (Mera 2005)
- (2) Datos de seguimiento a los 10 años (Zhou 2014)
- (3) Datos de seguimiento a los 15 años (Ma 2012).

Análisis de subgrupos

Por las características de la población incluida en los estudios se realizó el análisis según la presencia de lesiones pre-neoplásicas. En los estudios que incluyeron pacientes con lesiones preneoplásicas (4 estudios), se encontró que el riesgo de presentar cáncer gástrico es menor en los pacientes que habían recibido tratamiento para erradicar *H. pylori* respecto al grupo control, el riesgo agrupado supone una reducción en un 14% respecto al grupo control, pero sin llegar a la significación estadística. Mientras que en los que no tenían lesiones preneoplásicas (2 estudios) no se puede precisar el resultado de la intervención, probablemente por el escaso número de eventos en cada brazo (ver **Figura P1.2**).

Anexo P1 Figura N°3. Incidencia de cáncer gástrico de acuerdo con la presencia de lesiones preneoplásicas



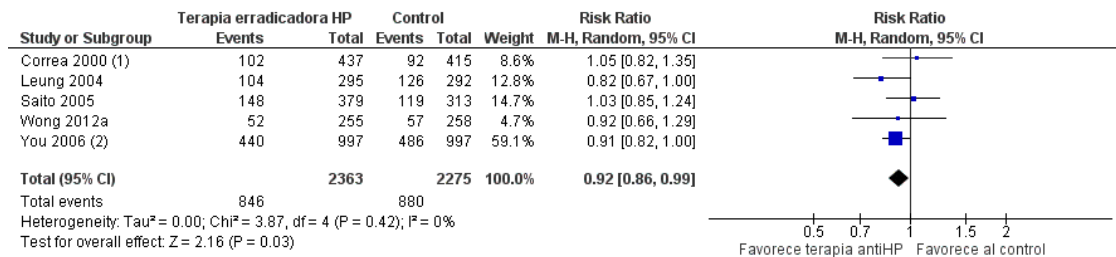
Footnotes

- (1) 100% pacientes con lesiones premalignas (datos de Mera 2005, 12 años de seguimiento)
- (2) Pacientes con atrofia intestinal, metaplasia o displasia.
- (3) Pacientes con displasia o metaplasia intestinal
- (4) Pacientes con gastritis crónica activa e indeterminado.

Progresión en la severidad de las lesiones iniciales

A partir de 5 estudios, se evalúa el riesgo de progresión de lesiones histopatológicas tras recibir el tratamiento erradicador de HP, en el análisis agrupado se encuentra una disminución del riesgo de progresión de hasta un 14% en los pacientes que recibieron tratamiento erradicador comparado con los pacientes que recibieron placebo, sin embargo, el intervalo superior es muy cercano a la unidad, con lo cual la certeza es moderada por la imprecisión.

Anexo P1 Figura N°4. Riesgo de progresión de las lesiones iniciales de acuerdo con el antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



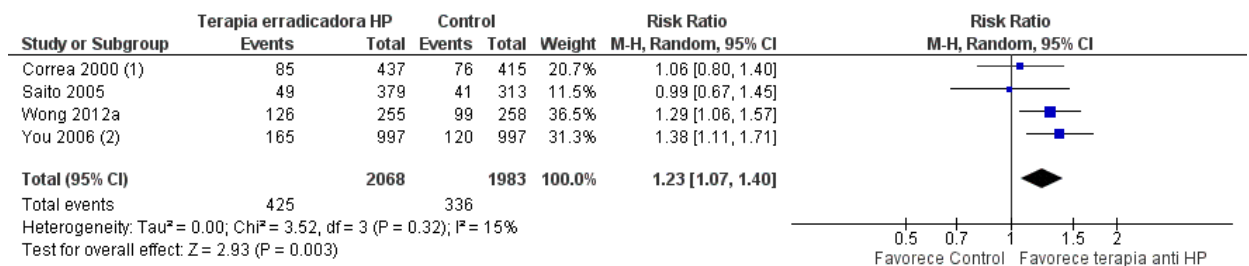
Footnotes

- (1) Datos evaluación 6 años (Correa 2000).
- (2) Progresión, resultados a los 7 años (You 2006).

Regresión en la severidad de las lesiones iniciales

A partir de 4 estudios, se identificaron pacientes en los que se midió la evolución de las lesiones, encontrándose en el valor agrupado, que la probabilidad de presentar regresión fue de un 23% en los pacientes que recibieron tratamiento erradicador respecto al control.

Anexo P1 Figura N°5. Regresión de la severidad de lesiones iniciales de acuerdo con el antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



Footnotes

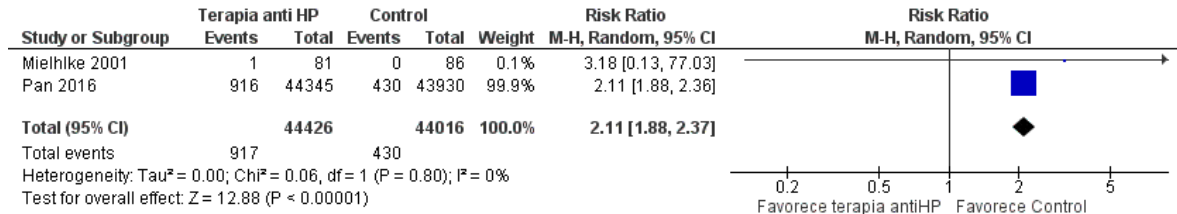
- (1) Datos evaluación 6 años (Correa 2000).
- (2) Progresión, resultados a los 7 años (You 2006).

Eventos adversos de cualquier tipo

En tres estudios se describe este resultado, la presencia de eventos adversos, en los pacientes que recibieron tratamiento erradicador. En general, se reporta mayor probabilidad de eventos adversos de cualquier tipo en los que recibieron la intervención. Un estudio (Correa 2000) reporta de forma narrativa que no se presentaron eventos adversos graves en el grupo que recibió el tratamiento. En el estudio de Miehle y col. (Miehle 2001), encontraron un caso de reacción anafiláctica en un paciente en el que se desconocía este antecedente, y en el de Pan y col (Pan 2016) se reporta mayor riesgo de presentar eventos adversos de cualquier tipo en el grupo con tratamiento erradicador, los eventos adversos más frecuentes fueron: rash

(intervención 0.43% vs control: 0.27%, $p < 0.0001$) y; náuseas y vómitos (intervención 1.28% vs control 0.49%, $p < 0.0001$). En este estudio no se presentó ningún evento adverso grave.

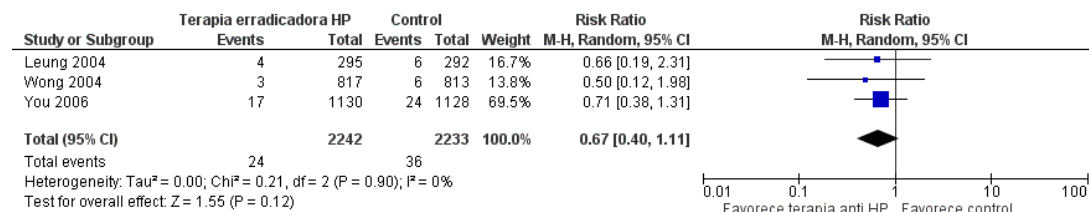
Anexo P1 Figura N°6. Eventos adversos de cualquier tipo al antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



Mortalidad por Cáncer gástrico

En tres estudios, reportan la mortalidad por cáncer gástrico, a partir de los datos reportados el valor agrupado de mortalidad resulta favorable al tratamiento erradicador con una reducción de riesgo del 33%, aunque no llega a ser estadísticamente significativo, con lo cual la certeza en esta medida es moderada.

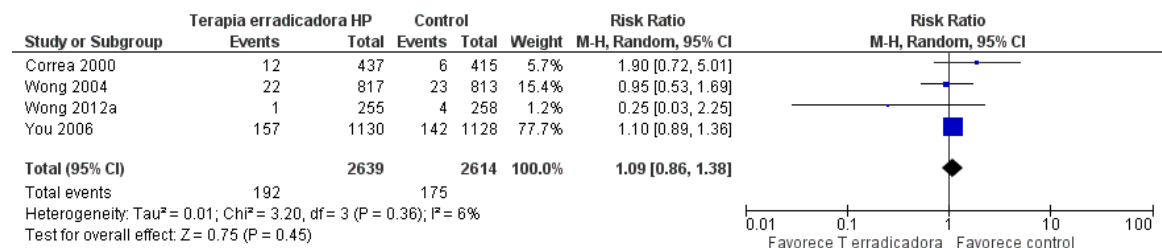
Anexo P1 Figura N°7. Mortalidad por cáncer gástrico de acuerdo con el antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



Mortalidad por todas las causas

A partir de cuatro estudios, se calcularon las diferencias en mortalidad entre los dos brazos, el resultado fue muy similar entre los dos grupos, el valor agrupado no muestra diferencias.

Anexo P1 Figura N°8. Mortalidad por todas las causas de acuerdo al antecedente de tratamiento para la erradicación de HP



Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P1, Tabla N°7**). El riesgo de sesgo es bajo para 6 de los 8 estudios, los dos restantes tienen riesgo poco claro (Saito 2005, y Miehkle 2001). Se tiene confianza moderada en los valores del desenlace de incidencia de cáncer gástrico global, por un problema serio de evidencia indirecta. Pues la mayoría se realizaron en países asiáticos y en pacientes con diferentes probabilidades pre-test. Un estudio que aporta el 67.9% de los casos (Yu 2006), indicó como tratamiento erradicador la doble terapia que podría no corresponderse a lo que se haría en un contexto actual en el que el tratamiento estándar es la triple terapia. La incidencia en el análisis de subgrupos, la progresión o regresión de las lesiones se tiene una confianza moderada, por presentar un serio problema de imprecisión, pues los intervalos de confianza atraviesan la unidad o uno de los extremos están muy cercanos a este valor. Para mortalidad por cáncer gástrico la certeza es moderada por la imprecisión y en la mortalidad por todas las causas la confianza es baja porque además de la imprecisión, se añade un problema serio de evidencia indirecta. Para la incidencia de eventos adversos, la confianza es moderada, por un serio problema de evidencia indirecta, pues el evento que afectaría la recomendación en realidad son los eventos adversos graves.

Valores y preferencias (Anexo P1, Tabla N°8)

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel de expertos acuerda que probablemente no exista importante incertidumbre en los valores y preferencias de los pacientes en el peso que otorguen a los desenlaces clínicos, el evitar tener cáncer en cualquiera de las etapas clínicas siempre será mejor tolerado que el presentar algún efecto adverso por el tratamiento erradicador, además que entre los efectos del tratamiento erradicador se encuentra la disminución de molestias gástricas de modo que es muy probable que tener tratamiento sea mejor aceptado que no tener tratamiento.

Uso de recursos (Anexo P1, Tabla N°8)

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel informó que el costo del tratamiento genérico triple es de 12 nuevos soles. El panel considera que el costo del tratamiento, de la evaluación endoscópica y el estudio histopatológico son baratos y asumibles. El impacto de estrategias de detección y tratamiento constituirán a largo plazo un factor de ahorro en relación al costo que significa el tratamiento de cáncer gástrico en fases avanzadas.

Costo- efectividad (Anexo P1, Tabla N°8)

Se reporta en un estudio de costo efectividad (Lansdorp-Vogelaar 2013) que la indicación de terapia erradicadora de HP en aquellos con resultados positivos, supone una estrategia costo efectiva en población general asintomática. En este estudio con limitada evidencia disponible, no encontraron que esta medida sea costo efectivo en caso de pacientes con pruebas de detección repetidas, retratamiento por falla terapéutica, solo a pacientes tipo CagA, o si se indicara el tratamiento de forma universal.

Recomendación Clínica

El panel de expertos **recomienda** indicar el tratamiento para erradicar la infección por *Helicobacter Pylori* a los pacientes que resulten positivos como tratamiento preventivo de lesiones gástricas malignas (***certeza moderada de la evidencia***). (Anexo P1, Tabla 8).

Observación: La evidencia reporta un mayor beneficio del tratamiento erradicador, supera los posibles eventos adversos por el tratamiento, con costos asumibles. Tradicionalmente se dice que existiría un punto de no retorno, según el cual en pacientes con metaplasia el tratamiento no aportaría mayor beneficio, sin embargo, existe evidencia controversial en este último aspecto (Lee 2016).

Consideraciones para la implementación

Las principales consideraciones para la implementación se refieren al tipo de tratamiento y el método de detección temprana (Anexo P1, Tabla 8). Se deberán seguir las recomendaciones de las guías terapéuticas vigente. La terapia cambiará de acuerdo a la presencia de alergia a alguno de sus componentes de acuerdo a guías, asimismo se considerarán terapias de segunda línea según cada caso particular. Adicionalmente, el panel de expertos sugiere la evaluación de la implementación del Test de Ureasa Rápida para diagnóstico precoz y el desarrollo de estudios en población peruana.

b. Diagnóstico

Conceptos previos

El cáncer gástrico es la tercera causa más común de muerte relacionada con el cáncer. Las etapas avanzadas de los cánceres gástricos generalmente tienen un pronóstico sombrío. Pero, el pronóstico puede mejorar si tales cánceres se detectan, diagnostican y resecan en etapas tempranas. Sin embargo, los cánceres gástricos precoces y sus precursores a menudo solo producen cambios sutiles en la mucosa y, por lo tanto, con bastante frecuencia siguen siendo elusivos en el examen convencional con endoscopia con luz blanca. La endoscopia con imágenes ampliadas hace que las lesiones de la mucosa sean más evidentes y, por lo tanto, se produzcan diagnósticos más precoces y precisos. Los últimos años han sido testigo de un creciente trabajo de investigación en apoyo de varios tipos de técnicas de endoscopia mejorada (IEE) (por ejemplo, cromoendoscopia con tintes, endoscopia de aumento, imagen de banda estrecha, mejora de color de imágenes espectrales flexibles e I-SCAN) para una variedad de patologías gástricas (Hussain 2016).

Las imágenes de banda estrecha (NBI por sus siglas en inglés) es una tecnología patentada de mejora de imagen óptica lanzada por Olympus Corporation (Tokio, Japón) en el año 2005. NBI es la técnica de IEE electrónica más ampliamente utilizada con suficiente evidencia científica de su eficacia en enfermedades gastrointestinales. Normalmente, las longitudes de onda de la luz blanca oscilan entre 400 y 700 nm. Durante la endoscopia con luz convencional (WLE por sus siglas en inglés), la luz blanca iluminadora viaja desde la lámpara de xenón a través de un filtro giratorio rojo-verde azul (RGB) giratorio.

En NBI, se coloca un filtro adicional entre la lámpara de xenón y el filtro RGB (Gono 2004). Todo este sistema NBI se activa simplemente presionando un botón en el mango de control del endoscopio sin interrumpir las vistas en el monitor. Por este filtro adicional en NBI: la luz se convierte de un amplio RGB en bandas estrechas de azul y verde a 415 (± 15) nm y 540 (± 15) nm de longitud de onda, respectivamente. Las estrechas longitudes de onda de la luz iluminadora aumentan la saturación. Además, los tejidos biológicos se comportan de forma diferente a diferentes longitudes de onda de luz debido a sus patrones característicos de absorción y dispersión de la luz. Como la molécula de hemoglobina tiene dos picos de absorción a 415 nm y 540 nm, los patrones microvasculares de la mucosa se destacan en gran detalle con NBI, por lo que se denomina también cromoendoscopia virtual (Gono 2015). NBI puede diagnosticar las lesiones sutiles y planas de la mucosa gastrointestinal que a menudo se pasan por alto o permanecen sin caracterizar en WLE. Dado que los capilares subepiteliales del estómago tienen un diámetro mínimo de 8 μm (Yao 2002), la combinación de endoscopia de magnificación (ME) con NBI se ha estudiado para un examen detallado de los patrones capilares en el estómago.

La mayoría de los estudios publicados han utilizado una combinación simultánea de ME y NBI. Debe reconocerse que hay dos sistemas NBI en uso, los sistemas EVIS EXERA y EVIS LUCERA. Para el sistema EXERA, la ampliación lograda es por magnificación digital y una técnica específica llamada "Dual Focus" que permite acercarse; por el contrario, el sistema LUCERA permite la ampliación óptica y este es el sistema principal utilizado en estudios previos de NBI con imágenes ampliadas.

El objetivo de esta revisión fue evaluar la precisión diagnóstica de la endoscopia de magnificación de imágenes de banda estrecha comparada con la luz blanca convencional en el diagnóstico de cáncer gástrico temprano.

Pregunta PICO 2: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la cromoendoscopia virtual (imágenes con banda estrecha) comparada con la endoscopia luz blanca en el diagnóstico de cáncer gástrico temprano?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Previamente, se elaboró un protocolo de revisión sistemática que puede ser revisado en extenso en el **Anexo P2** (Tabla N°1). Las búsquedas de literatura electrónica se realizaron con MEDLINE y LILACS (base de datos BIREME) del 1 de enero de 1990 al 1 de diciembre de 2017, según el algoritmo de búsqueda presentado en el **Anexo P2** (Tabla N°2). Entre los términos de búsqueda se consideraron: “narrow band”, “narrow band imaging”, “NBI”, “electronic chromoendoscopy”, “digital chromoendoscopy”, “optical chromoendoscopy” y “stomach cáncer”. En una primera etapa se realizó la búsqueda con límite a revisiones sistemáticas, y en una segunda dirigida a estudios primarios. Se revisaron las citas contenidas en la bibliografía de las revisiones sistemáticas y artículos relevantes a fin de identificar estudios adicionales que reunieran los criterios de inclusión.

Para ser elegible, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: a) una muestra mínima de 10 pacientes, b) confirmación histológica de la lesión, c) suficientes datos para construir una tabla de contingencia (2x2). d) técnica de comparación endoscopia con luz blanca convencional con la misma población. e) estudios publicados en revistas revisadas por pares en inglés. Los estudios fueron excluidos según los siguientes criterios: a) estudios sin confirmación patológica del tipo de lesión, b) técnica de intervención o comparación otras técnicas distintas a magnificación de banda estrecha y el de luz blanca convencional, por ejemplo, la tinción in vivo, u otras distintas a técnicas de magnificación con banda estrecha, c) resúmenes, actas de congresos, editoriales / cartas, y reportes del caso.

Búsqueda de la literatura

Inicialmente se realizó una búsqueda sistemática limitada a revisiones sistemáticas en MEDLINE y LILACS, resultando en total 10 referencias que se revisaron a texto completo, de las cuales se seleccionaron cuatro (Hu 2015, Kikuste 2013, Lv 2015, Zhang 2016) que cumplían con los criterios de inclusión del estudio y son la fuente de 6 estudios primarios (**Anexo P2**, Figura N°1). La evaluación de la calidad de las RS utilizando la herramienta AMSTAR-2 se encontró en un rango de 46% (Kikuste 2013) a 75% (Lv 2015) (**Anexo P2**, Tabla N°3)

Seguidamente se realizó, una búsqueda de estudios individuales, identificando en total 284 estudios sin duplicados en las dos bases de datos, se evaluaron 12 a texto completo, de estos finalmente se incluyó un estudio (Yu 2015) que se suma a los 6 estudios identificados a partir de las Revisiones Sistemáticas (Ezoe 2010, Ezoe 2011, Kato 2010, Maki 2013, Miwa 2012, Tao 2014) (**Anexo P2**, Figura N°1)

Características de los estudios incluidos

De los 7 estudios incluidos, cinco se realizaron en Japón (Ezoe 2010, Ezoe 2011, Kato 2010, Maki 2013, Miwa 2012) y dos en China (Tao 2014, Yu 2015). El número de pacientes en los estudios incluidos fue variable, con un rango comprendido entre 53 (Ezoe 2010) a 3 616 (Yu 2015). Asimismo, variaron en el momento en el que se hizo el diagnóstico; en tres estudios se hizo en

tiempo real (Ezoe 2010, Ezoe 2011, Kato 2010) y en el resto se hizo posterior al procedimiento (es decir revisando las imágenes a posteriori) (**Anexo P2**, Tabla N°5).

Resultados

Sensibilidad y especificidad

Se incluyeron los 7 estudios identificados para calcular, de manera agrupada, los valores de sensibilidad y especificidad de ambas pruebas respecto al gold estándar en cada estudio que fue el resultado de anatomía patológica. La sensibilidad y especificidad de la endoscopia con magnificación de banda estrecha fue de 86% (95% IC: 76%-92%) y 97% (95% IC: 93% a 99%) respectivamente, en comparación la sensibilidad y especificidad de la endoscopia convencional con luz blanca 56% (95% IC: 42% a 69%), y 84% (95% IC: 62% a 94%).

Figura P2.1. Endoscopia convencional luz blanca

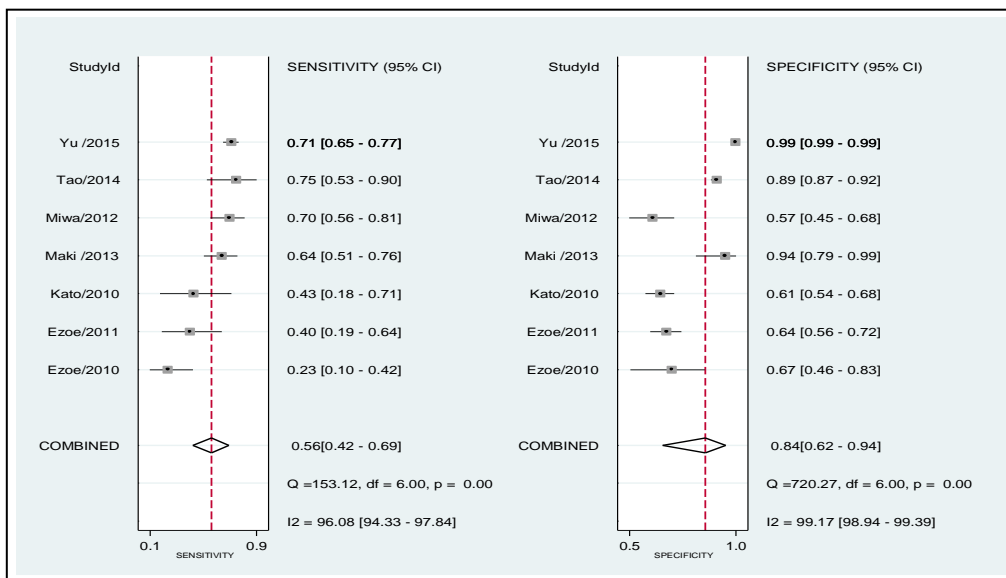
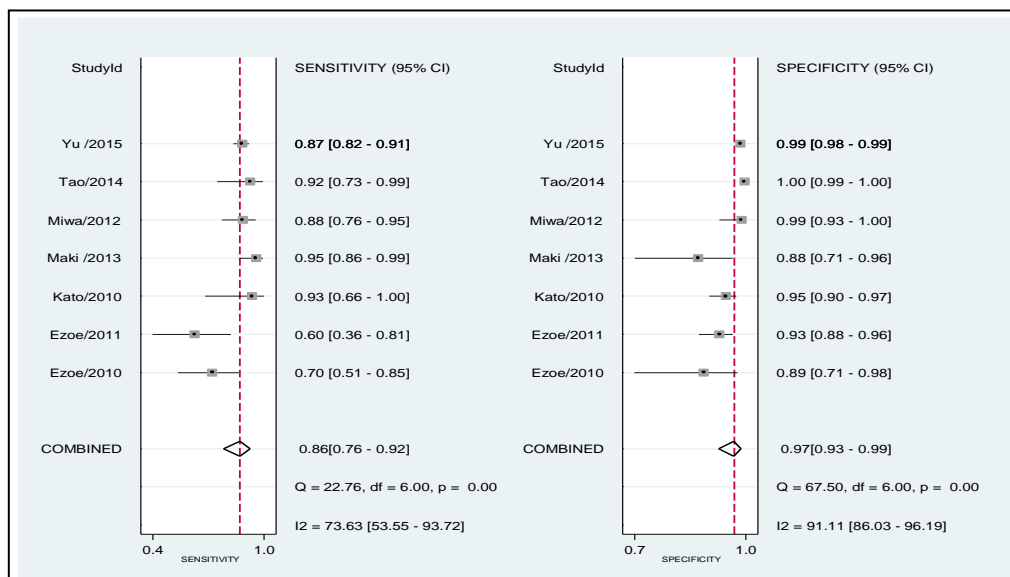


Figura P2.2. Endoscopia de magnificación con banda estrecha (magnification narrow banding)



Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P2, Tabla N°8**). Respecto al riesgo de sesgo en los siete estudios incluidos no se encontró alto riesgo de sesgo (6/7 estudios con riesgo de sesgo bajo según la escala QUADAS). Se encontró alta heterogeneidad en los resultados agrupados de sensibilidad y especificidad (73% y 91% respectivamente). La confianza en la certeza de los resultados reportados se considera moderada para ambos estimadores de precisión por un problema serio de evidencia indirecta, por la inclusión de pacientes con probabilidades pre-test muy heterogénea, la inclusión de pacientes con mayor riesgo de presentar lesiones gástricas.

Valores y preferencias

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones relevantes para la formulación de la recomendación (**Anexo P2, Tabla N°9**). El panel advirtió que la endoscopia de MBN podría requerir mayor tiempo de realización de la prueba, sin embargo, un menor número de resultados falsos positivos reduciría la carga que supone un resultado de este tipo en los pacientes. Y en el caso de presentar un resultado positivo el diagnóstico temprano facilitaría las opciones de tratamiento oportuno.

Uso de recursos

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel informó que el costo de la tecnología para realizar la endoscopia con magnificación en banda estrecha es alto (**Anexo P2, Tabla N°9**). Especialmente al inicio puede suponer un costo alto. Además, requiere de proceso de aprendizaje de la técnica, hasta obtener una curva de aprendizaje óptima los costos pueden ser elevados en la primera etapa post implantación.

Costo- efectividad

El panel de expertos consideró que el perfil de costo-efectividad probablemente favorece a la endoscopia de magnificación con banda estrecha en comparación a la endoscopia con luz convencional (**Anexo P2, Tabla N°9**). Se valoró que la intervención tiene un mejor perfil de efectividad y que podría representar un menor costo. Sin embargo, hacen falta estudios de costo efectividad en nuestro medio.

Recomendación Clínica

El panel de expertos **recomienda** el uso de la endoscopia de magnificación en banda estrecha frente a la endoscopia de luz convencional para el diagnóstico de cáncer gástrico en etapas tempranas en pacientes con riesgo de presentar lesiones gástricas (***certeza moderada de la evidencia***).

Observación: La sensibilidad y especificidad de la endoscopia con magnificación en banda estrecha son superiores a los valores de sensibilidad y especificidad de la endoscopia con luz blanca convencional. Esta técnica es especialmente útil en pacientes con lesiones elevadas, con sensibilidad superior a la endoscopia con LC tanto en lesiones deprimidas y elevadas, mientras la especificidad es similar (Anexo P2, Tabla 7). El panel de expertos recomienda que la Institución considere la implementación de equipos con magnificación en los hospitales nacionales. Mientras se desarrolle este proceso, recomienda continuar con las técnicas

diagnósticas habituales incluyendo la endoscopia convencional con luz blanca entre otras al considerarse que cuentan con nivel de precisión diagnóstica aceptable (Anexo P2, Tabla 9)

Consideraciones para la implementación

Las principales consideraciones para la implementación de esta tecnología comprenden el establecimiento de un programa de mantenimiento preventivo de los equipos, la evaluación de los resultados anualmente y su comparación con estándares internacionales.

Los expertos consideraron la posibilidad de implementar un programa de tamizaje de Cáncer Gástrico en la población asegurada por la alta prevalencia de cáncer gástrico en nuestro país. del mismo modo proponen realizar estudios comparativos entre luz blanca y MNB en nuestro medio, así como estudios de costo efectividad locales (Anexo P2, Tabla 9).

c. Estadíaje locoregional

Conceptos previos

En estadios tempranos, la supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico puede ser parecida a la población general, sin embargo, es pobre en etapas avanzadas, asimismo el 44% de los pacientes con estadio T2 y 64% de los pacientes con T3 muestra infiltración de ganglios linfáticos. La resección temprana es el único tratamiento curativo, pero pocos pacientes son resecables en el momento del diagnóstico, además, el tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico puede acarrear un incremento de la morbilidad, y por tanto la estadificación del tumor es importante para decidir el tratamiento resectivo adecuado.

La guía de práctica clínica para cáncer gástrico de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomienda que en pacientes con cáncer gástrico Tis o T1a es posible considerar la resección mucosa endoscópica (EMR) o la disección submucosa endoscópica (ESD) en lesiones menores de 2 cm sin úlcera asociada. Dos ensayos clínicos controlados encontraron que los pacientes con cáncer gástrico avanzado podrían beneficiarse de quimioterapia neoadyuvante; los pacientes a quienes se les diagnostica una enfermedad clínica T2 o más alta o con afectación positiva de ganglios linfáticos, la recomendación general es iniciar una quimioterapia perioperatoria.

La definición adecuada de la extensión de enfermedad es crucial en el planeamiento del tratamiento con consecuencias clínicas directas. Entre los exámenes de imágenes usualmente disponibles para realizar el estadíaje loco-regional durante la etapa preoperatoria de manejo del cáncer gástrico, se encuentran: la ultrasonografía endoscópica (USE), la tomografía computarizada (TC), y la resonancia magnética (RM). Actualmente, existe variabilidad sobre el juicio de valor que un tipo de prueba tiene sobre la otra, asimismo pocas revisiones sistemáticas han tenido como objetivo comparar directamente cada una de las pruebas a fin de poder formular recomendaciones clínicas en este contexto.

Por lo tanto, se comparará cada una de las modalidades existentes de la siguiente manera: 1) USE con CT, 2) RM con TC y 3) TC con USE para la estadificación preoperatoria de carcinoma gástrico. Se prioriza la evidencia directa disponible, la cual se definirá como aquellos estudios en los que la sensibilidad y especificidad de cada prueba de imágenes se ha comparado sobre el mismo grupo de pacientes. Inicialmente se describirá los hallazgos en la evidencia revisada y recomendaciones específicas para cada comparación entre tipo de imágenes, para finalmente

proceder a formular una recomendación general sobre cómo proceder con la determinación del estadiaje loco-regional inicial.

Se construyeron tres preguntas correspondientes a la identificación de dos desenlaces: a) tamaño tumoral: para los que se considerará las lesiones T1 como “negativo” y T2 a T4 como “positivo”; y b) compromiso linfático: para lo que se considerará las lesiones con ganglios positivos asociados como “positivos” y sin compromiso ganglionar como “negativo”.

Tumor (T): En el sistema TNM, se utiliza la “T” más una letra o número (de 0 a 4) para describir cuánto ha crecido el tumor en la pared estomacal.

TX: No se puede evaluar el tumor primario.

T0 (T más cero): No hay evidencia de tumor primario en el estómago.

Tis: El cáncer se encuentra solo en las células de la superficie del revestimiento interno del estómago, llamado epitelio, y no se ha diseminado a ninguna otra capa del estómago.

T1: El tumor ha crecido en la lámina propia, la lámina muscular de la mucosa o la submucosa, que son las capas internas de la pared del estómago.

T1a: El tumor ha crecido en la lámina propia o la lámina muscular de la mucosa.

T1b: El tumor ha crecido en la submucosa.

T2: El tumor ha crecido en la lámina muscular propia, es decir, la capa muscular del estómago.

T3: El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, pero no ha crecido en el revestimiento del abdomen, llamado membrana peritoneal, ni en la serosa, que es la capa externa del estómago.

T4: El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago y ha crecido en la membrana peritoneal o serosa, o los órganos que rodean al estómago.

T4a: El tumor ha crecido en la serosa.

T4b: El tumor ha crecido en los órganos que rodean al estómago.

Ganglio (N): La “N” en la abreviatura TNM corresponde a los ganglios linfáticos.

NX: No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.

N0 (N más cero): El cáncer no se diseminó a los ganglios linfáticos regionales.

N1: El cáncer se diseminó a 1 o 2 ganglios linfáticos regionales.

N2: El cáncer se diseminó a entre 3 y 6 ganglios linfáticos regionales.

N3: El cáncer se diseminó a 7 o más ganglios linfáticos regionales.

N3a: El cáncer se diseminó a entre 7 y 15 ganglios linfáticos regionales.

N3b: El cáncer se diseminó a 16 o más ganglios linfáticos regionales

Pregunta PICO 3: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de los métodos de la tomografía computarizada versus la resonancia magnética para estadiaje loco-regional de cáncer gástrico?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Se elaboró un protocolo de revisión sistemática el cual puede ser revisado en extenso en el (**Anexo P3**, Tabla N°1). Brevemente, se realizó una búsqueda de literatura biomédica en Medline, Cochrane Library y LILACS del 1 de enero de 1990 al 1 de diciembre, 2017, según un algoritmo de búsqueda preestablecido (**Anexo P3**, Tabla N°2). Entre los términos de búsqueda se incluyeron “cáncer gástrico”, “estadiaje”, “tomografía” y “resonancia magnética”. Para ser elegible, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: (1) haber reportado la sensibilidad y especificidad (o dato que permita completar una tabla 2x2) del estadiaje preoperatorio T o N de forma simultánea con CT y MRI, (2) pacientes con reciente diagnóstico de adenocarcinoma gástrico con confirmación histopatológica ; (3) los pacientes se sometieron a cirugía, y la estadificación preoperatoria se comparó con la estadificación patológica postoperatoria; (4) estudios con un mínimo de 30 pacientes; y (5) estudios publicados en revistas con revisión por pares; (6) idioma Inglés o Español.

Búsqueda de la literatura

Inicialmente se buscaron revisiones sistemáticas previas que evaluaran ambas pruebas de imágenes. Se identificaron cuatro revisiones sistemáticas (Huang 2015, Seevaratnam 2012, Kwee 2009, Kwee 2007), las cuales tuvieron una evaluación de calidad basado en la herramienta AMSTAR 2 de 41% (Kwee 2009) a 72% (Huang 2015) de los dominios evaluados (**Anexo P3**, Tabla 3). Ninguno de los estudios cumplió los criterios de inclusión debido a que no se basó en comparaciones directas entre la resonancia magnética y la tomografía computarizada, por lo que se revisaron los estudios incluidos en cada revisión sistemática a fin de identificar potenciales publicaciones a considerar en la presente revisión de la literatura.

Seguidamente se realizó una búsqueda sistemática de estudios individuales, se identificaron 257 estudios en las bases de datos de los cuales se evaluaron 8 a texto completo, de los cuales se excluyeron 2 estudios. Finalmente se incluyeron 6 estudios que presentaban información sobre estadiaje T o N en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer gástrico (**Anexo P3**, Figura N°1).

Características de los estudios incluidos

De los 6 estudios incluidos (Anzidei 2009, Arslan 2017, Giganti 2016, Joo 2014, Malaj 2017, Shon 2000), dos fueron realizados en Europa (Anzidei 2009, Giganti 2016), dos en Asia (Joo 2014, Shon 2000) y el resto en Turquía y Albania. El número de pacientes en los estudios incluidos en general fue pequeño entre 30 (Shon 2000) a 62 (Malaj 2017), asimismo variaron en el tipo de tomógrafo y/o resonador magnético utilizado (**Anexo P3**, Tabla N°5).

Resultados

Estadiaje de enfermedad en extensión (T)

Se incluyeron un total de 3 estudios de los que se pudo extraer información sobre la precisión diagnóstica de ambas pruebas para identificar lesiones con tamaño tumoral T2 en adelante

(Anzidei 2009, Malaj 2017, Shon 2000). La sensibilidad y especificidad de la tomografía computarizada multicorte fue de 98% (95% IC 91% a 100%) y de 88% (95% IC 57% a 100%) respectivamente, en comparación con la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética fue de 99% (95% IC 97% a 100%) y de 86% (95% IC 45% a 100%).

Se observó heterogeneidad relevante entre los resultados de especificidad para ambas pruebas. En particular llamo la atención que en un estudio (Malaj 2017) la TAC multicorte presentó una mejor especificidad (66% vs 33%) que la resonancia magnética, sin embargo, la importante imprecisión de los resultados debido al pequeño tamaño de muestra (n=40) no permite emitir una conclusión firme a partir de este estudio.

En general, se consideró que no se encontró evidencia para afirmar que una de las dos pruebas sea superior a la otra para el estadije del tamaño tumoral.

Figura P3.1. Sensibilidad de la detección de estadio T2+ por resonancia magnética versus tomografía computarizada multicorte

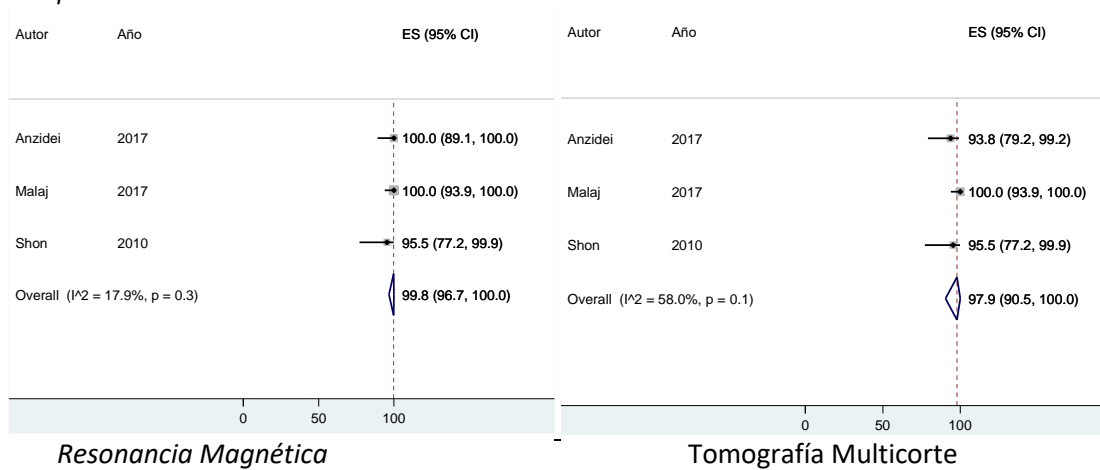
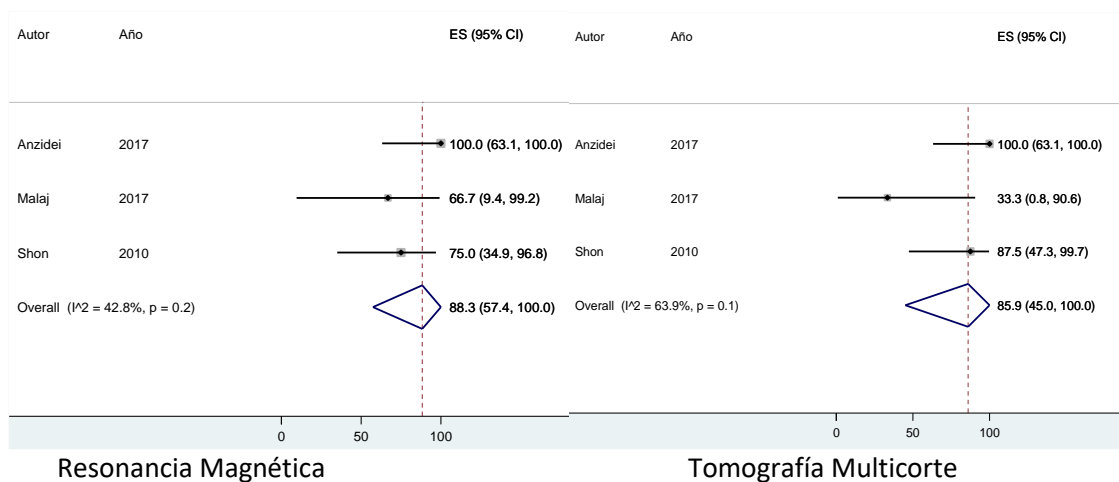


Figura P3.2. Especificidad de la detección de estadio T2+ por resonancia magnética versus tomografía computarizada multicorte



Estadía de compromiso linfático (N)

De forma similar a la evaluación del tamaño tumoral, se incluyó 3 estudios que reportaron la precisión diagnóstica de ambas pruebas para la identificación del compromiso linfático a partir del estadio N1 en adelante (N+) (Giganti 2016, Joo 2014, Malaj 2017). De estos, un estudio (Malaj 2017) evaluó la TAC comparada con resonancia magnética convencional (1.5 TM), observando una precisión diagnóstica equivalente entre ambas pruebas. Los otros dos estudios reportaron el empleo de la técnica de difusión para la evaluación de las imágenes por resonancia magnética (Giganti 2016, Joo 2014).

En base a los dos estudios que incluyeron la RM con difusión (Giganti 2016, Joo 2014), se observó que la sensibilidad y especificidad de la TAC multicorte fue de 58% (95% IC 45% a 71%) y de 91% (95% IC 80% a 99%) respectivamente, en comparación la sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética con difusión fue de 80% (95% IC 68% a 89%) y de 67% (95% IC 52% a 81%). Estos estudios, sin embargo, mostraron diferencias importantes en sus respectivas metodologías, así el estudio publicado por Giganti y col (Giganti 2016), utilizó un punto de corte menor (6 mm vs 8 mm) para definir la positividad a nivel ganglionar, así como la implementación de arbitraje para la lectura de los exámenes en caso de discrepancias entre evaluadores en comparación al estudio publicado por Joo y col (Joo 2014). Estas diferencias en sus métodos pueden haber influido en los resultados en tanto uno (Giganti 2016) no muestra diferencias relevantes entre ambas pruebas, mientras el otro (Joo 2014) muestra un contrapeso entre una mayor sensibilidad, pero con una especificidad inferior con la RM.

Figura P3.3. Sensibilidad de la detección de estadio N+ por resonancia magnética (con difusión) versus tomografía computarizada multicorte

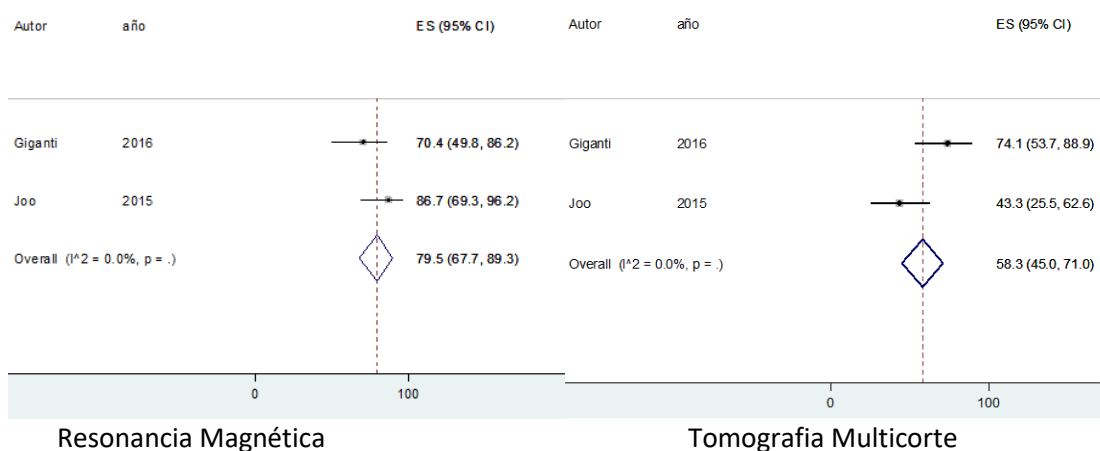
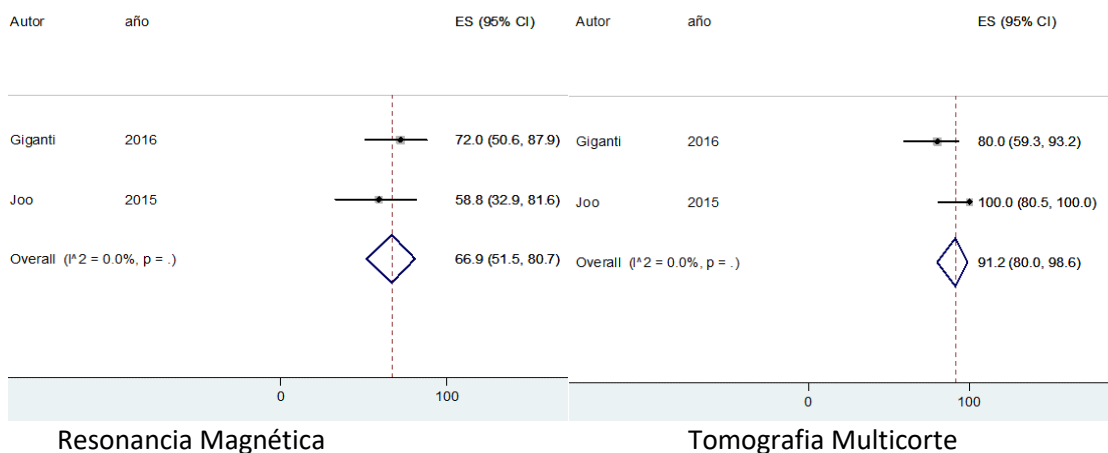


Figura P3.4. Especificidad de la detección de estadio N+ por resonancia magnética (con difusión) versus tomografía computarizada multicorte



Graduación GRADE de la certeza de la evidencia

La certeza global de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P3**, Tablas N°7). En general se consideró una baja certeza de la evidencia debido un riesgo de sesgo e imprecisión importante de los estimados de rendimiento diagnóstico para ambas pruebas.

Valores y preferencias

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico, sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones al respecto en las reuniones de formulación de recomendación (**Anexo P3**, Tabla N°8).

Uso de Recursos

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico, sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones al respecto en las reuniones de formulación de recomendación (**Anexo P3**, Tabla N°8). Asimismo, se consideró un costo superior por examen con la RM, asimismo su menor disponibilidad en los centros de atención implicaría un costo superior de implementación.

Recomendación Clínica

El panel de expertos **no recomienda** el uso de la resonancia magnética para el estadiaje loco-regional de los pacientes con cáncer gástrico temprano (Recomendación fuerte, **certeza baja de la evidencia**).

Observación: a pesar de la baja certeza de la evidencia (y el limitado número de estudios), no se identificó estudios que pudieran mostrar una tendencia a una mejor precisión diagnóstica de la resonancia magnética (con o sin difusión), esto aunado a un costo de uso (e implementación) mucho mayor llevo a una recomendación fuerte.

Consideraciones para la implementación

Tomando en cuenta que la evidencia no muestra superioridad de la resonancia magnética frente a la tomografía computarizada (teniendo esta última mayor especificidad en algunos estudios) y que la diferencia de costos es importante (siendo superior con la resonancia magnética), así como un menor número de centros hospitalarios cuentan con resonadores magnéticos disponibles se formula una recomendación fuerte en contra.

El panel de expertos recomienda que el estadiaje se realice con la tomografía espiral multicorte, y en lo preferible incorporar el protocolo de hidrotem. Actualmente, se cuenta en muchos hospitales de referencia con este servicio (tomografía), sin embargo, se considera debería implementarse en todos los hospitales de nivel III de las diferentes redes del país.

Se consideró como una prioridad de investigación realizar mayores estudios de comparación directa entre las pruebas diagnósticas disponibles para estadiaje locoregional de cáncer gástrico.

Pregunta PICO 4: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la ultrasonografía endoscópica (USE) versus la tomografía axial computarizada (TAC) en el estadiaje locoregional del cáncer gástrico primario?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Se elaboró un protocolo de revisión sistemática el cual puede ser revisado en extenso en el (**Anexo P4**, Tabla N°1). Se realizó una búsqueda de literatura biomédica en Medline, Cochrane Library y LILACS del 1 de enero de 1990 al 1 de diciembre, 2017, según el algoritmo de búsqueda preestablecido (**Anexo P4**, Tabla N°2). Entre los términos de buscar términos incluidos “cáncer gástrico”, “estadiaje”, “ultrasonografía” y “tomografía”. Para ser elegible, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: (1) haber reportado la sensibilidad y especificidad (o dato que permita completar una tabla 2x2) del estadiaje preoperatorio T o N de forma simultánea con CT y USE; (2) pacientes con reciente diagnóstico de adenocarcinoma gástrico con confirmación histopatológica ; (3) los pacientes se sometieron a cirugía, y la estadificación preoperatoria se comparó con la estadificación patológica postoperatoria; (4) estudios con un mínimo de 30 pacientes; y (5) estudios publicados en revistas con revisión por pares; (6) idioma Inglés o Español.

Búsqueda de la literatura

Inicialmente se buscaron revisiones sistemáticas previas que evaluaran ambas pruebas de imágenes. Se identificaron cinco revisiones sistemáticas (Nie 2017, Lou 2015, Seevaratnam 2012, Kwee 2007, Kwee 2009), que tuvieron una evaluación de calidad basado en la herramienta AMSTAR2 de 41% (Kwee 2009) a 72% (Nie 2017) de los dominios evaluados (**Anexo P4**, Tabla N°3). Solo uno de los estudios cumplió los criterios de inclusión (Nie 2017) las revisiones restantes fueron excluidas debido a que no se basaron en comparaciones directas entre la ultrasonografía endoscópica y la tomografía computarizada. Se procedió a actualizar la búsqueda sistemática de Nie y col. (Nie 2017), así como a revisar los estudios incluidos en cada revisión sistemática a fin de identificar potenciales publicaciones a considerar en la presente revisión de la literatura (**Anexo P4**, Tabla 4).

Seguidamente se realizó, una búsqueda de estudios individuales, se identificaron 535 estudios en las bases de datos, de los cuales se evaluaron 15 a texto completo, de los cuales se excluyeron 5 estudios. Finalmente se incluyó 10 estudios que presentaban información sobre estadiaje T o N en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer gástrico.

Características de los estudios incluidos

De los 10 estudios incluidos (Bhandari 2004, Cimavilla-Roman 2017, Giganti 2016, Feng 2013, Furukawa 2011, Habaermann 2004, Hwang 2010, Li 2017, Polkowski 2004, Ziegler 1993), cinco fueron realizados en Europa (Cimavilla-Roman 2017, Giganti 2016, Habaermann 2004, Polkowski 2004, Ziegler 1993), y los otros cinco en Asia (Bhandari 2004, Feng 2013, Furukawa 2011, Habaermann 2004, Hwang 2010, Li 2017); el número de pacientes en los estudios incluidos vario entre 48 (Bhandari 2004) a 610 (Feng 2013) (**Anexo P4**, Tabla N°5).

Resultados

Estadaje de enfermedad en extensión (T)

Se incluyeron un total de 5 estudios, de los que se pudo extraer información sobre la precisión diagnóstica de ambas pruebas para identificar lesiones con tamaño tumoral T2, en adelante (T2+) (Cimavilla-Roman 2017, Furukawa 2011, Feng 2013, Hwang 2010, Polkowski 2004). La sensibilidad y especificidad de la tomografía computarizada fue de 98% (95% IC 86% a 100%) y de 70% (95% IC 34% a 91%) respectivamente, en comparación de la sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía endoscópica que fue de 97% (95% IC 90% a 99%) y de 79% (95% IC 61% a 90%).

Se observó una heterogeneidad importante entre los resultados de especificidad en ambas pruebas. En particular en dos estudios la TAC tuvo muy baja especificidad (Polkowsky 2004, Feng 2013) que no pudo ser explicada por el diseño de ambos estudios, en particular los resultados de Feng y col., lo cual resultó llamativo por presentar una ventaja importante por la USE.

En general, no se identificó evidencia de una diferencia relevante en la sensibilidad entre ambas pruebas; por otro lado, en tres de los cinco estudios se observó una mayor especificidad de la USE lo cual se ve reflejado en los estimados puntuales del metaanálisis.

Figura P4.1. Sensibilidad de la detección de estadio T2+ por ultrasonografía endoscópica versus tomografía computarizada (helicoidal o multicorte).

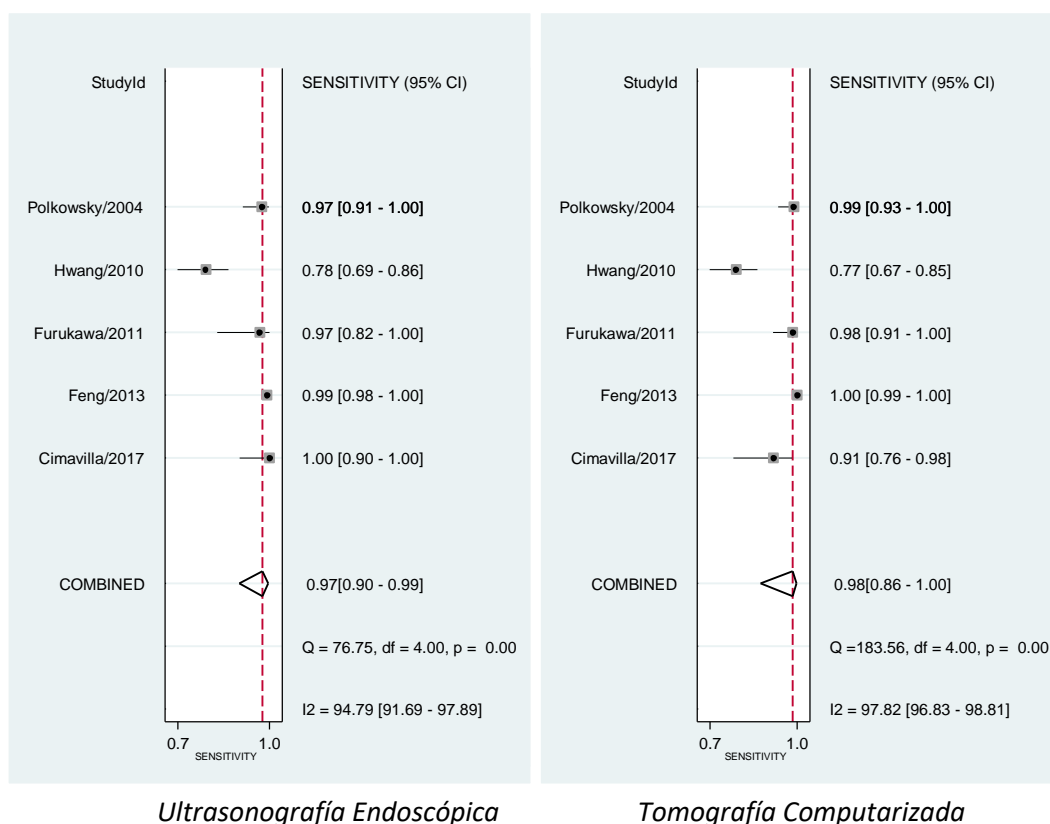
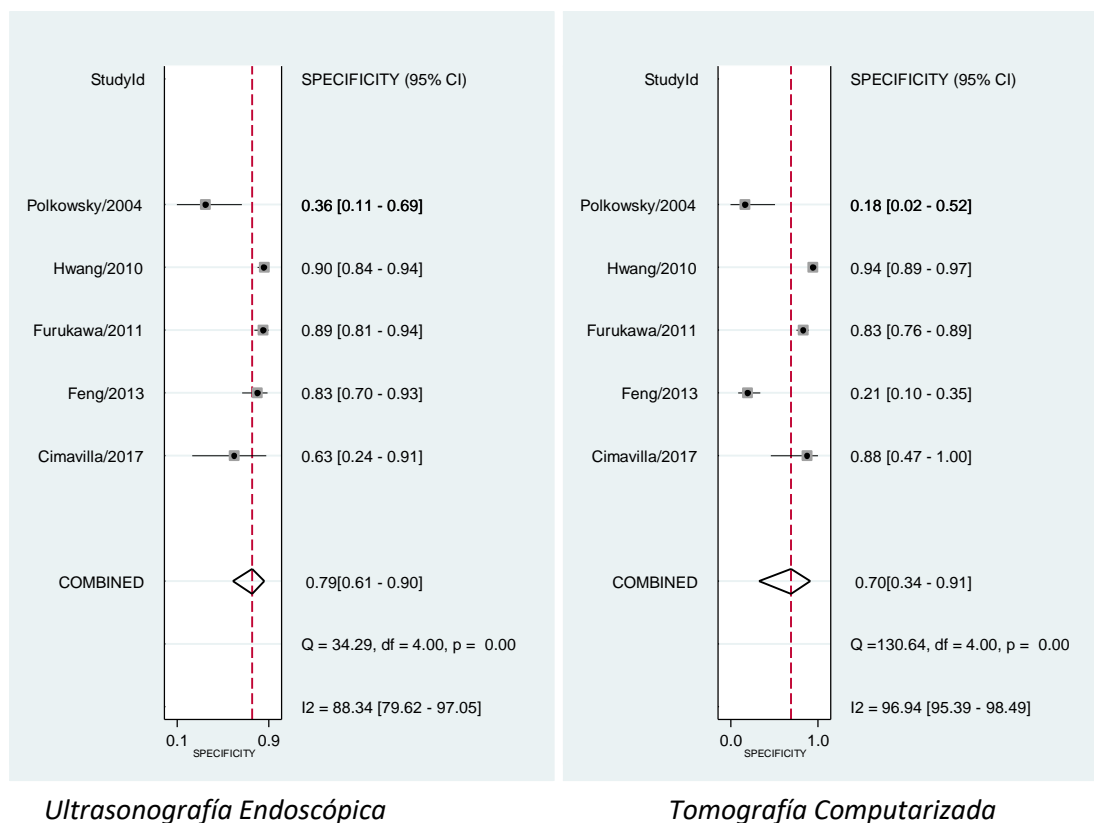


Figura P4.2. Especificidad de la detección de estadio T2+ por resonancia magnética versus tomografía computarizada multicorte.



Estadía de compromiso linfático (N)

Se incluyeron un total de 6 estudios en los que participaron 1,100 pacientes que reportaron la precisión diagnóstica de ambas pruebas para la identificación del compromiso linfático a partir del estadio N1 en adelante (N+) (Bhandari 2004, Cimavilla-Roman 2017, Giganti 2016, Li 2017, Feng 2013, Hwang 2010). La sensibilidad y especificidad de la tomografía computarizada fue de 73% (95% IC 58% a 84%) y de 77% (95% IC 67% a 84%) respectivamente, en comparación a la sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía endoscópica que fue de 68% (95% IC 37% a 89%) y de 86% (95% IC 72% a 93%).

Se observó una heterogeneidad importante en la sensibilidad entre ambas pruebas, en particular en algunos estudios se observó un menor rendimiento en ambas pruebas con un mejor rendimiento de la TAC (Cimavilla-Ramón 2017, Hwang 2010), en los estudios restantes se observó una distribución de mayor rendimiento entre ambas pruebas. En relación a la especificidad los resultados fueron menos variables con una tendencia en la mayoría de estos a un mejor rendimiento por parte la USE.

Figura P4.3. Sensibilidad de la detección de estadio N+ por ultrasonografía endoscópica versus tomografía computarizada (helicoidal o multicorte).

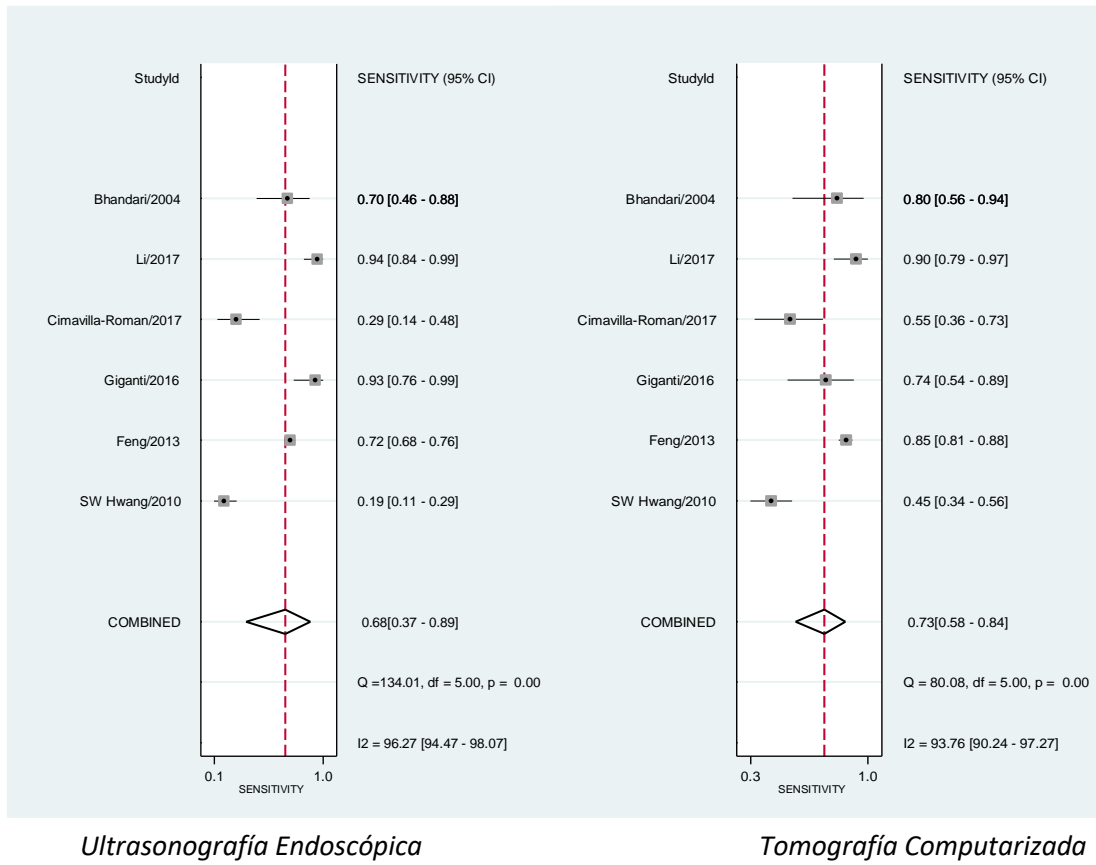
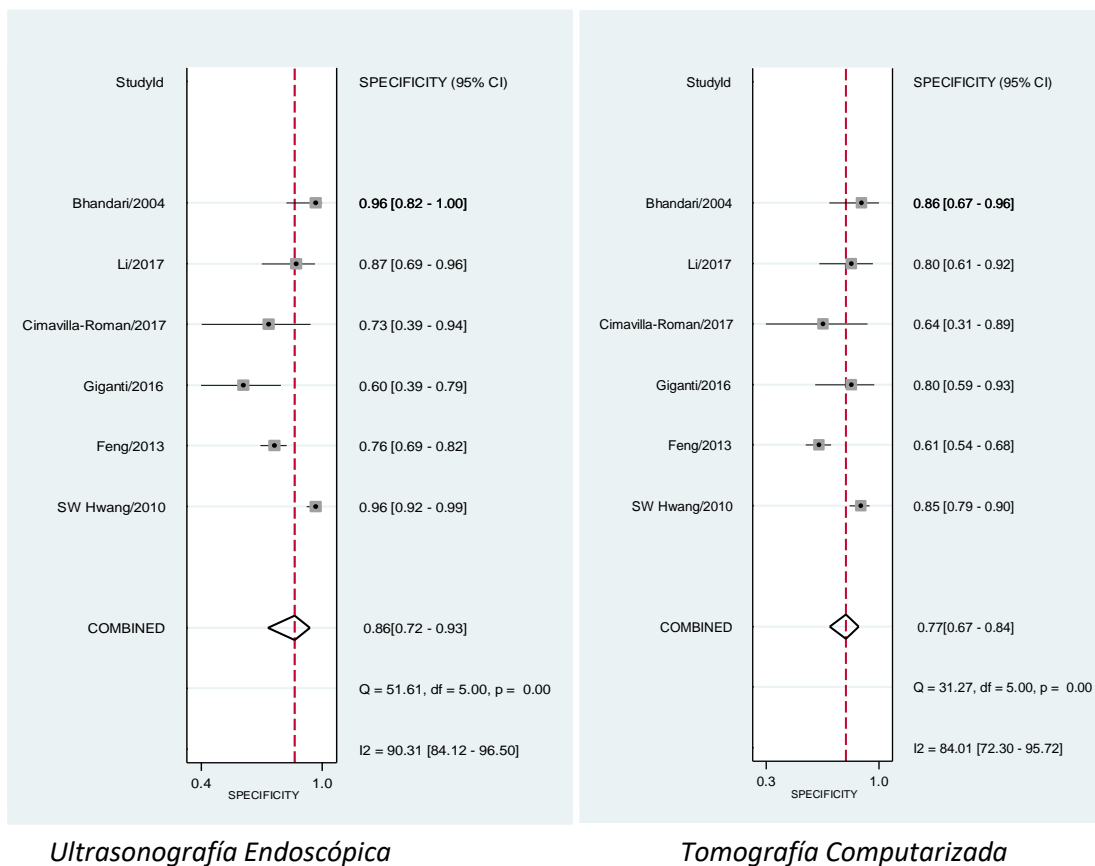


Figura P4.4. Especificidad de la detección de estadio T2+ por resonancia magnética versus tomografía computarizada multicorte.



Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La certeza global de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P4**, Tablas N°7 y N°8). En general se consideró una baja certeza de la evidencia debido un riesgo de sesgo e imprecisión importante de los estimados de rendimiento diagnóstico para ambas pruebas.

Valores y preferencias

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico, sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones al respecto en las reuniones de formulación de recomendación (**Anexo P4**, Tabla N°8).

Uso de Recursos

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico, sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones al respecto en las reuniones de formulación de recomendaciones (**Anexo P4**, Tabla N°8). Así, el panel de expertos consideró que dado que actualmente se cuenta con la tecnología (ultrasonografía endoscópica) en pocos Hospitales Nacionales, en un primer momento los costos serían mayores comparados con la TAC. Sin embargo, debido a que podría identificar a un grupo de pacientes que se beneficiarían de tratamientos menos invasivos, con menor morbilidad, a largo plazo podría equiparar los costos o invertirlos.

Recomendación Clínica

El panel de expertos **sugiere** el uso de la ultrasonografía endoscópica para el estadiaje loco-regional de los pacientes con cáncer gástrico temprano, en los establecimientos en los que se encuentre disponibles (Recomendación débil, **certeza baja de la evidencia**).

Observación: La evidencia, aunque de certeza baja sugiere una mejor especificidad lo que evitaría tratamientos más invasivos innecesarios, así como una mejor localización de la lesión para el tratamiento endoscópico. Sin embargo, esta tecnología se encuentra actualmente disponible en el seguro social en pocos centros hospitalarios, y por tanto el estadiaje puede realizarse con la TAC en tanto se realice un proceso adecuado de implementación de la USE.

Consideraciones para la implementación

La evidencia evaluada muestra que probablemente ambas pruebas sean equiparables en términos de sensibilidad, sin embargo, la ultrasonografía endoscópica podría identificar un mayor número de pacientes que no requieran tratamientos más agresivos. Esto conllevaría un beneficio al evitar la morbilidad vinculada a la cirugía.

Adicionalmente, el panel de expertos considera que esto estaría en línea con las preferencias de los pacientes, en relación a recibir un tratamiento menos invasivo en el futuro. En la mayoría de los hospitales aún no se cuenta con USE, sin embargo, el panel de expertos considera que debería implementarse USE progresivamente en los hospitales de nivel III de las diferentes redes del país; además de capacitar debidamente al personal para realizar este procedimiento.

Se consideró como una prioridad de investigación realizar mayores estudios de comparación directa entre las pruebas diagnósticas disponibles para estadiaje locoregional de cáncer gástrico.

Pregunta PICO 5: ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la resonancia magnética versus la ultrasonografía endoscópica en el estadiaje locorregional del cáncer gástrico primario?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Se elaboró un protocolo de revisión sistemática el cual puede ser revisado en extenso en el (**Anexo P5**, Tabla N°1). Brevemente se realizó una búsqueda de literatura biomédica en Medline, Cochrane Library y LILACS del 1 de enero de 1990 al 1 de diciembre, 2017, según el algoritmo de búsqueda preestablecido (**Anexo P5**, Tabla N°2). Entre los términos de buscar términos incluidos “cáncer gástrico”, “estadiaje”, “ultrasonografía” y “resonancia magnética”. Para ser elegible, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: (1) haber reportado la sensibilidad y especificidad (o dato que permita completar una tabla 2x2) del estadiaje preoperatorio T o N de forma simultánea con CT y USE, (2) pacientes con reciente diagnóstico de adenocarcinoma gástrico con confirmación histopatológica ; (3) los pacientes se sometieron a cirugía, y la estadificación preoperatoria se comparó con la estadificación patológica postoperatoria; (4) estudios con un mínimo de 30 pacientes; y (5) estudios publicados en revistas con revisión por pares; (6) idioma Inglés o Español.

Búsqueda de la literatura

Inicialmente se buscaron revisiones sistemáticas previas que evaluaran ambas pruebas de imágenes. Se identificaron cinco revisiones sistemáticas (Nie 2017, Mocellin 2015, Pie 2015, Kwee 2007, Kwee 2009), las cuales tuvieron una evaluación de calidad basado en la herramienta AMSTAR2 de 41% (Kwee 2009) a 72% (Nie 2017) de los dominios evaluados (**Anexo P5**, Tabla N°3). Ninguno de los estudios cumplió los criterios de inclusión para ser incluido debido a que no se basó en comparaciones directas entre la ultrasonografía endoscópica y la resonancia magnética.

Seguidamente se realizó, una búsqueda de estudios individuales, se identificaron 142 estudios en las bases de datos de los cuales se evaluaron 2 a texto completo de los cuales se incluyó los 2 estudios que presentaban información sobre estadiaje T o N en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer gástrico (**Anexo P5**, Figura N°1).

Características de los estudios incluidos

De los 2 estudios incluidos (Lei 2017, Giganti 2016), uno fue realizado en Italia (Giganti 2016), y el otro en China (Lei 2017). El número de pacientes en los estudios incluidos fue pequeño y varió entre 38 (Lei 2017) a 52 (Giganti 2016) (**Anexo P5**, Tabla N°5).

Resultados

Estadiaje de enfermedad en extensión (T)

Solo se identificó un estudio de los que se pudo extraer información directa para cada una de las pruebas de imágenes de interés (Lei 2017). La sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética fue de 90% (95% IC 68% a 99%) y de 84% (95% IC 60% a 97%) respectivamente, en comparación la sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía endoscópica fue de 90% (95% IC 68% a 99%) y de 90% (95% IC 67% a 99%).

Estadaje de compromiso linfático (N)

Se incluyeron un total de 2 estudios en el análisis que reportaron la precisión diagnóstica de ambas pruebas para la identificación del compromiso linfático a partir del estadio N1 en adelante (N+) (Lei 2017, Giganti 2016). La sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética fue de 77% (95% IC 64% a 88%) y de 78% (95% IC 63% a 90%) respectivamente, en comparación la sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía endoscópica fue de 84% (95% IC 72% a 93%) y de 80% (95% IC 66% a 92%).

Figura P5.1. Sensibilidad de la detección de estadio N+ por resonancia magnética (con difusión) versus ultrasonografía endoscópica.

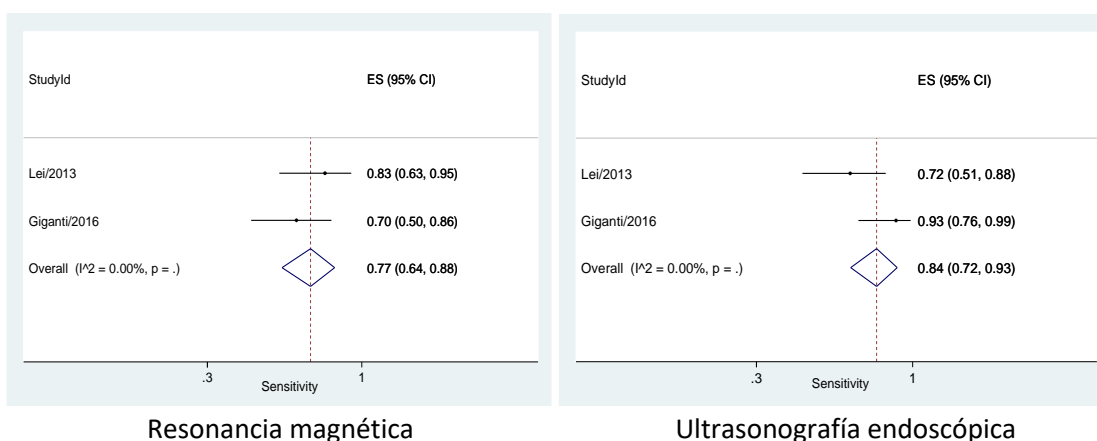
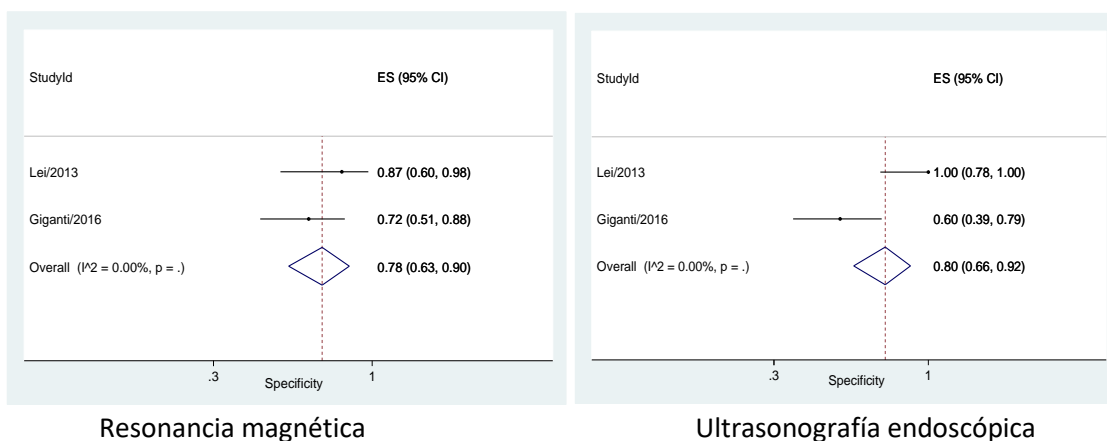


Figura P5.2. Especificidad de la detección de estadio N+ por resonancia magnética versus ultrasonografía endoscópica.



Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (Anexo P5, Tabla N°7 y N°8). En general se consideró una baja certeza de la evidencia debido un riesgo de sesgo e imprecisión importante de los estimados de rendimiento diagnóstico para ambas pruebas.

Valores y preferencias

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico, sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones al respecto en las reuniones de formulación de recomendación (**Anexo P5**, Tabla N°8).

Uso de Recursos

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico, sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones al respecto en las reuniones de formulación de recomendación (**Anexo P5**, Tabla N°8).

Recomendación Clínica

Observación: Esta PICO fue evaluada posterior a la PICO3 y PICO4 las cuales concluyeron con una recomendación fuerte a favor de la TAC frente a la RM y con una recomendación condicional a favor la USE frente a la TAC.

Por tanto, no se consideró necesario evaluar la USE frente a la RM, en vista a la limitada evidencia existente y a las dos recomendaciones previas, que hacen previsible la superioridad de la USE.

d. Tratamiento endoscópico

Conceptos Generales

El tratamiento del cáncer gástrico depende de su estadio en el momento del diagnóstico. Uno de los sistemas frecuentemente utilizados para definir el estadio del cáncer gástrico es el sistema propuesto por el Comité Estadounidense del Cáncer (American Joint Committee on Cancer, 7ma edición) [Edge2010]. Este sistema se basa en la invasión del tumor (T), afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis (M) (clasificación TNM). De acuerdo con este sistema, si el cáncer ha penetrado más allá de la submucosa, se le denomina avanzado. Por el contrario, el cáncer gástrico temprano es aquel que se limita a la submucosa (T1) con o sin compromiso ganglionar. Sin embargo, la afectación ganglionar puede ser un factor de mal pronóstico por lo que ha sido bastante cuestionada.

El tratamiento del cáncer gástrico depende del estadio. El tratamiento potencialmente curativo es posible para los estadios I a III (Japanese Gastric Cancer Association2011). Habitualmente en el estadio T1aN0M0 se puede realizar un tratamiento endoscópico y en el estadio IV se recomienda el tratamiento paliativo. El resto de estadios son tratados por medio de una gastrectomía. De hecho, el tratamiento estándar del cáncer gástrico temprano ha sido durante muchos años la gastrectomía.

En la gastrectomía abierta, el acceso quirúrgico a la cavidad abdominal es por incisión en la línea media superior, una incisión subcostal bilateral o una incisión abdominal transversal. En la gastrectomía asistida por laparoscopia, el acceso quirúrgico a la cavidad abdominal es mediante una pequeña incisión abdominal (5 cm) y cinco o seis orificios (orificios) adicionales de aproximadamente 0,5 cm a 1 cm cada uno a través de los cuales se puede introducir el material quirúrgico [Best2016].

Actualmente, nuevas técnicas endoscópicas van tomando validez debido a su impacto positivo sobre la calidad de vida. Recientemente la Sociedad Japonesa de Gastroenterología Endoscópica en colaboración con la Asociación Japonesa de Cáncer Gástrico han propuesto tanto la resección mucosa endoscópica (RME) como la disección submucosa endoscópica (DSE) para el tratamiento del cáncer gástrico temprano (Ono 2016). La RME es un método por el que la lesión se eleva, se coloca en una trampa de alambre de metal y se reseca con diatermia de alta frecuencia. Por medio de la DSE se extirpa la mucosa que rodea la lesión utilizando una cuchilla de diatermia de alta frecuencia, seguida de una disección de la submucosa debajo de la lesión (Ono2016). Debido a las características del procedimiento, la DSE suele presentar tasas de resección más altas, pero también una tasa relativamente más alta de complicaciones, como sangrado y perforación.

El propósito de esta revisión de la evidencia es comparar las intervenciones disponibles para el tratamiento del cáncer gástrico temprano de la siguiente manera: 1) comparación de la RME frente a la DME, y 2) comparación del tratamiento endoscópico frente al tratamiento quirúrgico.

Pregunta PICO 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la resección mucosa endoscópica frente a la disección submucosa endoscópica en pacientes con cáncer gástrico temprano?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Se elaboró previamente un protocolo de revisión sistemática el cual puede ser revisado en extenso en el (**Anexo P6**, Tabla N°1). Brevemente se realizó una búsqueda de literatura en las bases de datos Medline (PubMed) y Lilacs (BIREME). La búsqueda fue ejecutada en diciembre de 2017. La estrategia incluía, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y/o controlado: stomach cancer, endoscop*, mucossectom, submucosa (**Anexo P6**, Tabla N°2). Asimismo, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos seleccionados con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en la búsqueda automatizada.

Para ser elegible, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: Ensayos clínicos o estudios observacionales que evaluaron la eficacia y seguridad de la RME comparado con la DSE en el tratamiento endoscópico del cáncer gástrico temprano. Estudios que incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con cáncer gástrico temprano. Estudios publicados en idioma inglés o español.

Los estudios fueron excluidos mediante los siguientes criterios: Estudios realizados en animales. Estudios que incluyeron pacientes con cáncer gástrico avanzado. Estudios que no reportaron resultados relativos al cáncer gástrico temprano. Resúmenes, actas de congreso, editoriales, cartas o reportes de caso.

La gestión de los estudios obtenidos en la búsqueda se realizó con ayuda de EndNote versión 6, que fue utilizado para identificar los documentos duplicados en las diferentes bases de datos, los que no cumplían con los criterios de inclusión de tipo de publicación e idioma, y contabilizar los artículos.

Búsqueda de la literatura

A partir de la estrategia de búsqueda diseñada para identificar revisiones sistemáticas, se identificaron las revisiones de Cao 2009, Facciorusso 2014 y Park 2011 que en su conjunto incluyeron 16 estudios observacionales los cuales fueron revisados en texto completo. La calidad de las revisiones sistemáticas fue alta según AMSTAR 2 (**Anexo P6**, Tabla N°3). Por tanto, se decidió actualizar la búsqueda de la revisión de Facciorusso et al, cuya fecha de última búsqueda fue abril de 2014. A partir de la estrategia de búsqueda diseñada para identificar estudios primarios, se identificaron 277 estudios observacionales, de los cuales 4 fueron revisados en texto completo.

En total, 20 estudios se revisaron en texto completo (16 a partir de las revisiones sistemáticas y 4 a partir de la actualización de la búsqueda). De los 20 estudios revisados, 9 fueron incluidos en esta revisión (Catalano 2009, Hoteya 2009, Min 2009, Nakamoto 2009, Oda 2006, Oka 2006, Shimura2007, Tanabe 2017, Watanabe2006) y los 11 restantes fueron excluidos (Chaves 2010, Choi 2006, Gotoda 2014, Hirasaki2008, Hoteya 2010, Hoteya 2017, Ishihara 2008, Ono 2015, Tamegai 2007, Watanabe 2010, Yokoi 2006) (**Anexo P6**, Figura N°1).

Características de los estudios incluidos

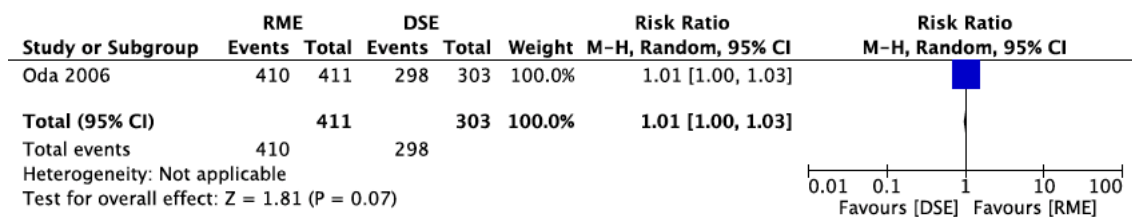
No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad del tratamiento con EMR frente a DSE. Los estudios incluidos fueron retrospectivos y realizados en base a la revisión de registros hospitalarios (**Anexo P6**, Tabla N°5). Siete estudios fueron realizados en Japón (Hoteya 2009, Nakamoto 2009, Oda 2006, Oka 2006, Shimura 2007, Tanabe 2017, Watanabe 2006), uno en Corea (Min2009) y uno en Italia (Catalano2009). El número de pacientes incluidos en los estudios fue en su mayoría grande, variando entre 48 (Catalano 2009) y 12.614 (Tanabe 2017). El riesgo de sesgo de los estudios incluidos, según la escala NEWCASTLE-OTTAWA, fue moderado a bajo. La valoración del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios se presenta en el **Anexo P6**, Tabla N°6.

Resultados

Mortalidad

Se incluyó un estudio que reportó la eficacia del tratamiento con RME frente a la DSE sobre la reducción de la mortalidad a los tres años (Oda 2006). Este estudio incluyó un total de 714 pacientes (RME = 411, DSE = 303). No se observaron diferencias significativas en el número de supervivientes a tres años entre ambos grupos con un riesgo relativo (RR) de 1,01 (IC = 1,00 a 1,03).

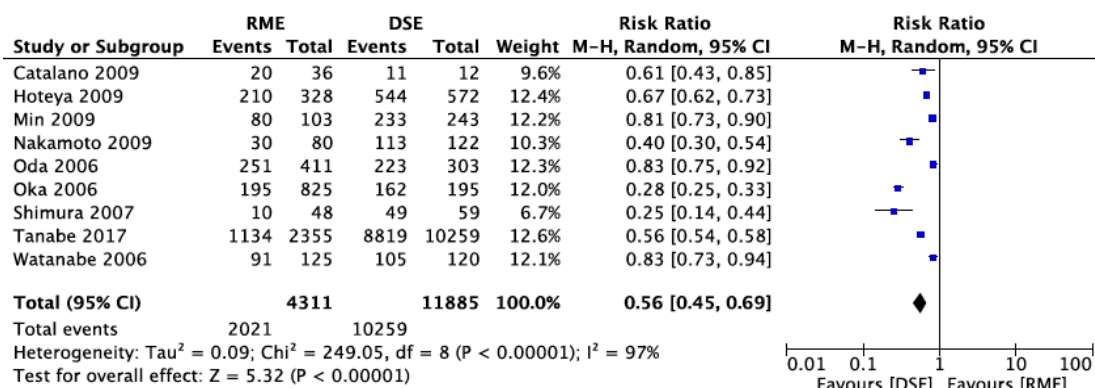
Figura P6.1. Tratamiento con resección mucosa endoscópica (RME) frente a disección submucosa endoscópica (DSE), Supervivientes a 3 años.



Resección histológica completa

La resección histológica completa fue definida en la mayoría de los estudios como aquella que no deja células neoplásicas en los bordes de la lesión. La resección histológica completa también fue reportada como resección completa o resección curativa. Se incluyeron nueve estudios (Catalano 2009, Hoteya 2009, Min 2009, Nakamoto 2009, Oda 2006, Oka 2006, Shimura 2007, Tanabe 2017, Watanabe 2006) que reportaron la eficacia del tratamiento con RME frente a la DSE sobre el incremento de la proporción de intervenciones con resección histológica completa. Los nueve estudios incluyeron un total de 16.196 pacientes (RME = 4.311, DSE = 11.885). El metaanálisis de los estudios mostró una menor probabilidad de resección histológica completa con la RME frente a la DSE con un RR de 0,56 (IC = 0,45 a 0,69). Por tanto, la DSE mostró un mejor perfil de eficacia para la resección histológica completa.

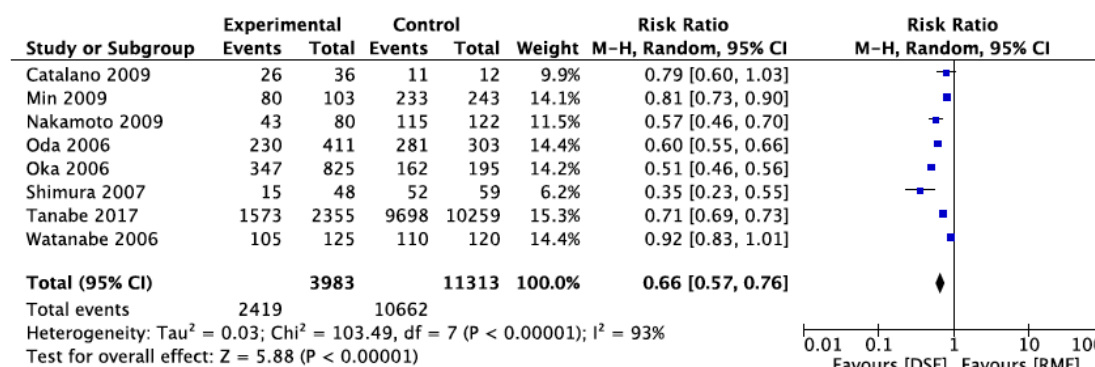
Figura P6.2. Tratamiento con resección mucosa endoscópica (RME) frente a disección submucosa endoscópica (DSE), Resección histológica completa.



Resección en bloque

La resección en bloque fue definida por la mayoría de los estudios como aquella resección que logró la extracción del tumor en una sola pieza sin fragmentación de esta. Se incluyeron ocho estudios (Catalano 2009, Min 2009, Nakamoto 2009, Oda 2006, Oka 2006, Shimura 2007, Tanabe 2017, Watanabe 2006) que reportaron la eficacia del tratamiento con RME frente a la DSE sobre el incremento de la proporción de intervenciones con resección en bloque. Los ocho estudios incluyeron un total de 15.296 pacientes (RME = 3.983, DSE = 11.313). El metaanálisis de los estudios mostró una menor probabilidad de resección en bloque con la RME frente a la DSE con un RR de 0,66 (IC = 0,57 a 0,76). Por tanto, la DSE mostró un mejor perfil de eficacia para la resección en bloque.

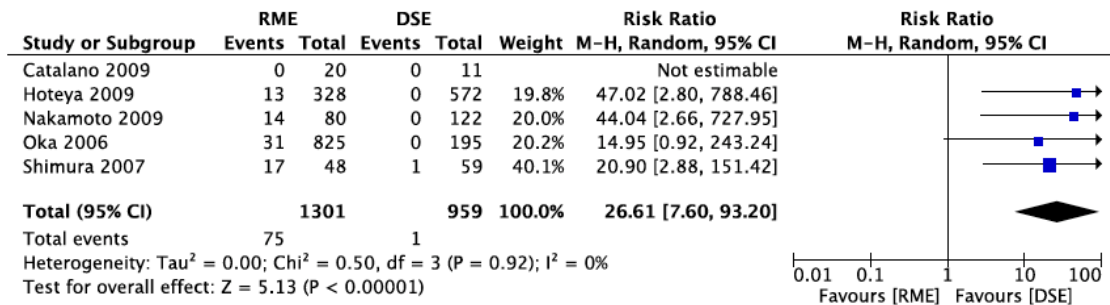
Figura P6.3. Tratamiento con resección mucosa endoscópica (RME) frente a disección submucosa endoscópica (DSE), Resección en bloque.



Recurrencia

Se incluyeron cinco estudios (Catalano 2009, Hoteya 2009, Nakamoto 2009, Oka 2006, Shimura 2007) que reportaron la recurrencia local en un periodo de cómo mínimo un año post intervención. Un estudio reportó la recurrencia hasta los 5 años (Nakamoto2009). Los cinco estudios incluyeron un total de 2.260 pacientes (RME = 1.301, DSE = 959). El metaanálisis de los estudios mostró una mayor probabilidad de recurrencia con la RME frente a la DSE con un RR de 26,61 (IC = 7,60 a 93,20). Por tanto, la DSE mostró un mejor perfil de eficacia para la reducción de recurrencias locales durante un periodo de 1-5 años.

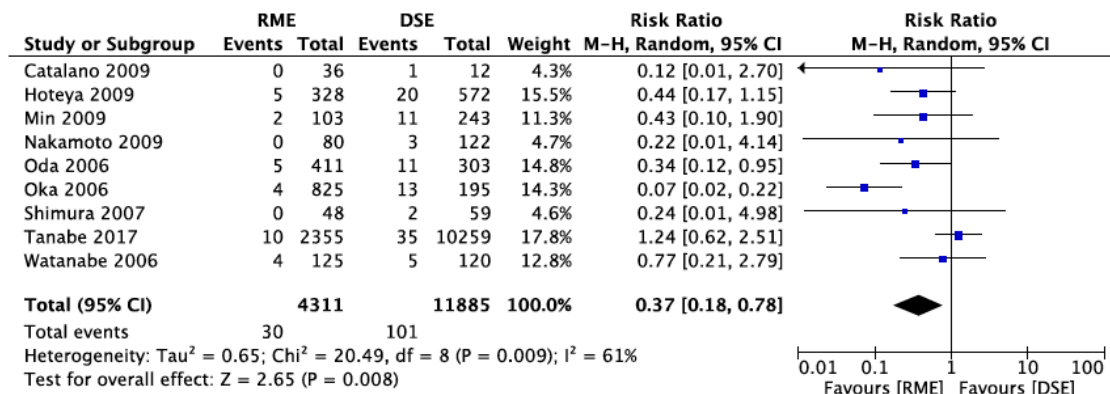
Figura P6.4. Tratamiento con resección mucosa endoscópica (RME) frente a disección submucosa endoscópica (DSE), Recurrencia local.



Eventos adversos

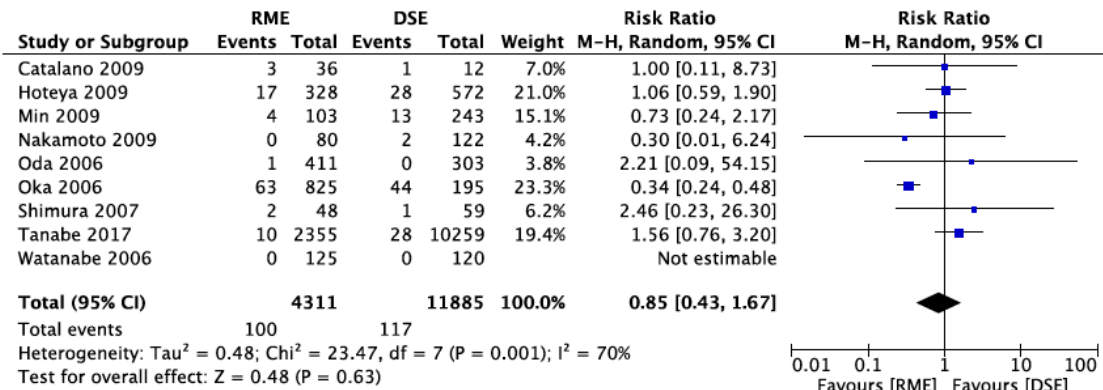
Se incluyeron nueve estudios (Catalano 2009, Hoteya 2009, Min 2009, Nakamoto 2009, Oda 2006, Oka 2006, Shimura 2007, Tanabe 2017, Watanabe 2006) que reportaron la seguridad del tratamiento con RME frente a la DSE sobre la probabilidad de perforación gástrica a las 24/48 horas post intervención. Los nueve estudios incluyeron un total de 16.196 pacientes (RME = 4.311, DSE = 11.885). El metaanálisis de los estudios mostró una menor probabilidad de perforación gástrica con la RME frente a la DSE con un RR de 0,37 (IC = 0,18 a 0,78). Por tanto, la RME mostró un mejor perfil de seguridad respecto a la probabilidad de perforación gástrica post intervención.

Figura P6.5. Tratamiento con resección mucosa endoscópica (RME) frente a disección submucosa endoscópica (DSE), Perforación.



Asimismo, los nueve estudios también reportaron la probabilidad de sangrado post intervención. La mayoría de los eventos de sangrado reportados fue de menor intensidad, aunque se reportaron algunos escasos eventos de sangrado mayor y necesidad de transfusión. Los nueve estudios incluyeron un total de 16.196 pacientes (RME = 4.311, DSE = 11.885). El metaanálisis de los estudios no mostró diferencias en la probabilidad de sangrado con la RME frente a la DSE con un RR de 0,85 (IC = 0,43 a 1,67).

Figura P6.6. Tratamiento con resección mucosa endoscópica (RME) frente a disección submucosa endoscópica (DSE), Sangrado.



Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P6**, Tabla N°7 y N°8). Respecto al riesgo de sesgo de los estudios incluidos no se valoró un riesgo importante. Respecto a la inconsistencia, se valoró un serio problema en los desenlaces de resección en bloque, resección histológica completa, perforación gástrica perioperatoria y sangrado debido a que se observó una gran heterogeneidad entre los estudios (Test I2 > 80%). Respecto a la dirección de la evidencia, se valoró un serio problema en el desenlace de recurrencia local debido a que en el estudio de Oka 2006 el seguimiento fue desigual, 84 meses en el grupo con RME y 19 meses en el grupo con DSE. Además, en el estudio de Shimura 2007 el seguimiento no fue reportado. Los seguimientos fueron desiguales entre los estudios respecto a la imprecisión, se valoró un problema en el desenlace de sangrado perioperatorio debido a que el intervalo de confianza fue muy amplio incluyendo a la unidad. Por tanto, de forma global la calidad de la evidencia, es decir la confianza en la certeza del resultado reportado, fue baja en los desenlaces de supervivencia a 3 años y muy baja en el resto de los desenlaces.

Valores y preferencias

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones relevantes para la formulación de la recomendación (**Anexo P6**, Tabla N°8). Así, el panel de expertos acordó que no existe incertidumbre o variabilidad importante en los valores y preferencias de los pacientes respecto a los beneficios observados con la disección submucosa. El panel también resaltó que todo paciente debe ser manejado en el contexto de la multidisciplinariedad.

Uso de recursos

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones relevantes para la formulación de la recomendación (**Anexo P6**, Tabla N°8). Se valoró que el tiempo medio de realización de una resección mucosa es inferior al de la disección submucosa. Así, el panel de expertos acordó que los recursos humanos y materiales necesarios para realizar la disección submucosa es superior a la resección mucosa.

Costo efectividad

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel de expertos valoró que la intervención tiene un mejor perfil de costo-efectividad debido a que presentó una mejor efectividad y que los costos son moderados (**Anexo P6**, Tabla N°8).

Recomendación Clínica

El panel de expertos **sugiere** la disección submucosa para el manejo endoscópico del cáncer gástrico temprano como parte del manejo multidisciplinario del cáncer gástrico temprano (**certeza baja de la evidencia**).

Observación: a pesar de la baja certeza de la evidencia, la recomendación a favor de la disección submucosa se basa en los grandes beneficios de esta técnica endoscópica como son la mayor probabilidad de resección en bloque y resección histológica completa, así como la menor probabilidad de recurrencias. Además, el panel de expertos resaltó que con una técnica endoscópica la calidad de vida y los eventos adversos presentan un mejor perfil en comparación con la cirugía abierta.

Consideraciones

Las principales consideraciones relacionadas con la implementación están relacionadas con la ampliación del número de equipos endoscópicos, la capacitación por parte de la institución del personal médico y la disponibilidad de los insumos necesarios en los centros potenciales de referencia. Así mismo, se recomienda conformar equipos multidisciplinarios. Además, los pacientes sometidos a terapia endoscópica deben tener un plan de vigilancia para evitar lesiones metacrónicas y evaluar recurrencias de enfermedad. Por último, se recomienda realizar estudios de costo efectividad en el tratamiento endoscópico de cáncer gástrico y continuar en el esfuerzo de realizar publicaciones permanentes sobre la efectividad y seguridad del procedimiento.

Pregunta PICO 7: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento endoscópico frente al tratamiento quirúrgico en pacientes con cáncer gástrico temprano?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Se elaboró previamente un protocolo de revisión sistemática el cual puede ser revisado en extenso (**Anexo P7**, Tabla N°1). Brevemente se realizó una búsqueda en las bases de datos generales: Medline (PubMed) y Lilacs (BIREME). La búsqueda fue ejecutada en noviembre de 2017. La estrategia incluía, entre otros, los siguientes términos en lenguaje libre y/o controlado: stomach cancer, gastrectomy, mucosectom, submucosa (**Anexo P7**, Tabla N°2). Asimismo, se procedió a la revisión manual de las referencias de los trabajos seleccionados con la finalidad de localizar aquellos estudios no recuperados en la búsqueda automatizada.

Inicialmente se buscaron revisiones sistemáticas que incluyeran ensayos clínicos o estudios observacionales. Al identificar revisiones sistemáticas se realizó una valoración de su calidad utilizando el instrumento AMSTAR-2 (Shea 2017). En caso de identificar revisiones sistemáticas con un bajo riesgo de sesgo, se decidió incluir los estudios identificados en la revisión y actualizar la búsqueda para incluir estudios publicados posteriores a la revisión.

Para ser elegible, los estudios debían cumplir los siguientes criterios: Ensayos clínicos o estudios observacionales que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento endoscópico frente al quirúrgico del cáncer gástrico temprano. Estudios que incluyeron pacientes adultos (≥ 18 años) con cáncer gástrico temprano. Estudios publicados en idioma inglés o español.

Los estudios fueron excluidos siguiendo los siguientes criterios: Estudios realizados en animales. Estudios que incluyeron pacientes con cáncer gástrico avanzado. Estudios que no reportaron resultados relativos al cáncer gástrico temprano. Resúmenes, actas de congreso, editoriales, cartas o reportes de caso.

La gestión de los estudios obtenidos en la búsqueda se realizó con ayuda de EndNote versión 6, que fue utilizado para identificar los documentos duplicados en las diferentes bases de datos, los que no cumplían con los criterios de inclusión de tipo de publicación e idioma, y contabilizar los artículos.

Búsqueda de la literatura

A partir de la estrategia de búsqueda diseñada para identificar revisiones sistemáticas, se identificaron 8 revisiones de Kondo 2015, Meng 2015, Ning 2017, Sun 2015, Sun 2016, Wang 2015 y Zhao 2016 que en su conjunto incluyeron 21 estudios observacionales los cuales fueron revisados en texto completo. La calidad de las revisiones sistemáticas fue alta según AMSTAR 2 (**Anexo P7**, Tabla 3). Por tanto, se decidió utilizar la información de las revisiones sistemáticas y no se actualizó la búsqueda. La fecha de última búsqueda de la revisión de Ning 2017 fue agosto de 2017.

De los 21 estudios revisados en texto completo, 15 fueron incluidos en esta revisión (Chang 2017, Chiu 2012, Cho2015, Choi 2011, Choi 2015, Etoh 2005, Hahn 2017, Jeon 2017, Kim 2000, Kim 2014, Kim 2015, Park 2014, Pyo 2016, Ryu 2016, Song 2015) y los 6 restantes fueron excluidos (Chung 2014, Park 2015, Wang 2013, Yamashina 2015, Zhang 2014, Zhou 2014) (**Anexo P7**, Figura N°1).

Características de los estudios incluidos

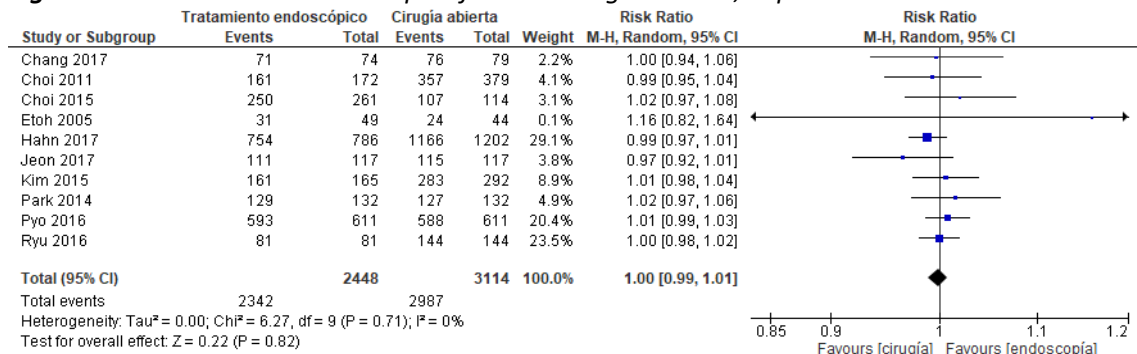
No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad del tratamiento endoscópico frente al quirúrgico. Los estudios incluidos fueron retrospectivos y realizados en base a la revisión de registros hospitalarios. Doce estudios fueron realizados en Corea, dos en China y uno en Japón (**Anexo P7**, Tabla N°5). El riesgo de sesgo de los estudios incluidos, según la escala Newcastle-Ottawa, fue moderado a bajo. La valoración del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios se presenta en el **Anexo P7**, Tabla N°6.

Resultados

Mortalidad

Se incluyeron diez estudios que reportaron la eficacia del tratamiento endoscópico frente al quirúrgico sobre la reducción de la mortalidad los 5 años. En total, se incluyeron 5.562 pacientes (endoscopia = 2.448, cirugía = 3.114). No se observaron diferencias significativas en el número de supervivientes a cinco años entre ambos grupos con un riesgo relativo (RR) de 1,00 (IC = 0,99 a 1,01; P = 0,71). Adicionalmente, dos estudios también reportaron la supervivencia a 10 años. El metaanálisis tampoco mostró diferencias significativas entre ambas técnicas (**Anexo P7**, Análisis de sensibilidad).

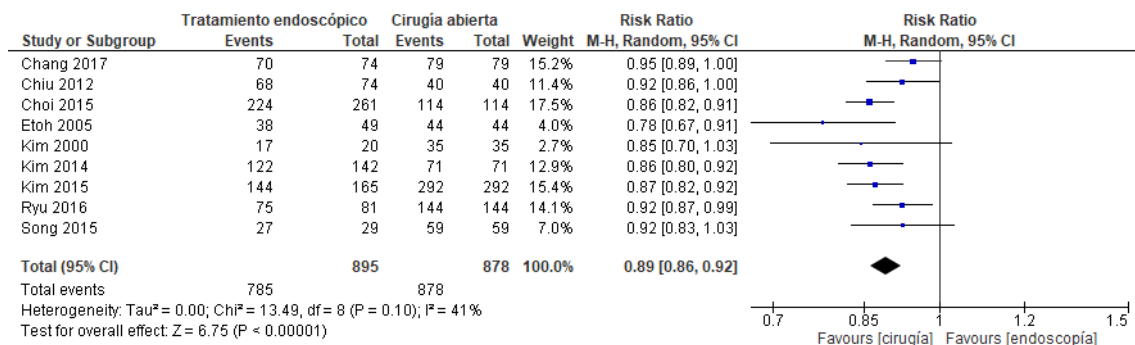
Figura P7.1 Tratamiento endoscópico frente a cirugía abierta, Supervivientes a 5 años.



Resección histológica completa

La resección histológica completa fue definida en la mayoría de los estudios como aquella que no deja células neoplásicas en los bordes de la lesión. La resección histológica completa también fue reportada en los estudios como resección completa o resección curativa. Se incluyeron nueve estudios que reportaron la eficacia del tratamiento endoscópico frente a la cirugía sobre el incremento de la proporción de intervenciones con resección histológica completa. Los nueve estudios incluyeron un total de 1.773 pacientes (endoscopia = 895, cirugía = 878). El metaanálisis de los estudios mostró una menor probabilidad de resección histológica completa con la endoscopia frente a la cirugía con un RR de 0,89 (IC = 0,86 a 0,92). Por tanto, la cirugía mostró un mejor perfil de eficacia para la resección histológica completa.

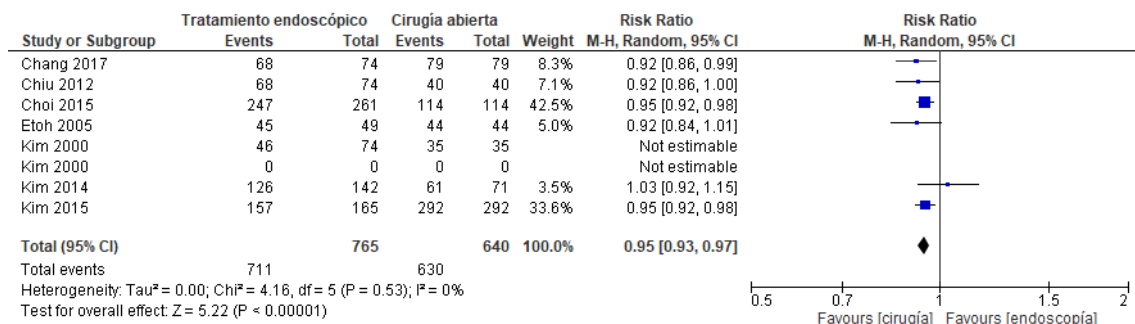
Figura P7.2. Tratamiento endoscópico frente a cirugía abierta. Resección histológica completa.



Resección en bloque

La resección en bloque fue definida por la mayoría de los estudios como aquella resección que logró la extracción del tumor en una sola pieza sin fragmentación de la misma. Se incluyeron ocho estudios que reportaron la eficacia del tratamiento endoscópico frente a la cirugía sobre el incremento de la proporción de intervenciones con resección en bloque. Los ocho estudios incluyeron un total de 1.405 pacientes (endoscopia = 765, cirugía = 640). El metaanálisis de los estudios mostró una menor probabilidad de resección en bloque con la endoscopia frente a la cirugía con un RR de 0,95 (IC = 0,93 a 0,97). Por tanto, la cirugía mostró un mejor perfil de eficacia para la resección en bloque.

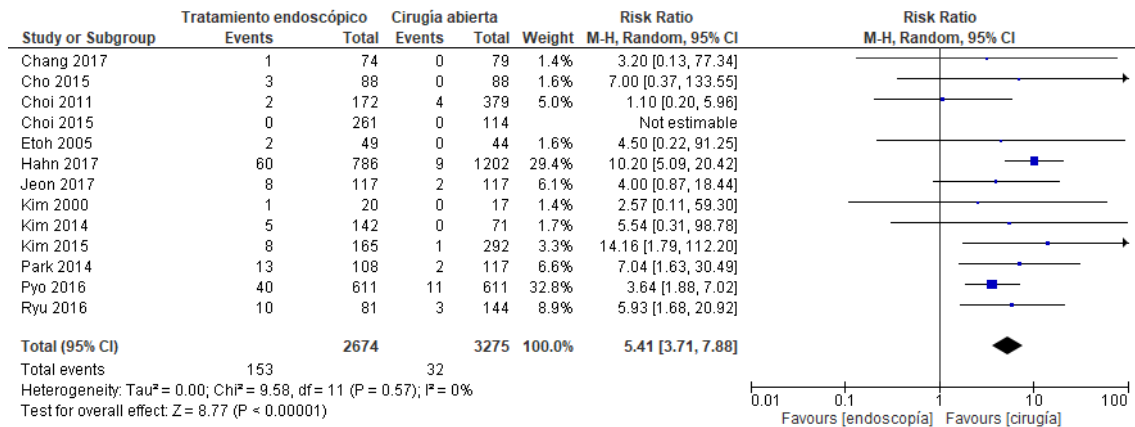
Figura P7.3. Tratamiento endoscópico frente a cirugía abierta. Resección en bloque.



Recurrencia

Se incluyeron trece estudios que reportaron la recurrencia local en un periodo de cómo mínimo un año hasta diez años post intervención. Los trece estudios incluyeron un total de 5.949 pacientes (endoscopia = 2.674, cirugía = 3.275). El metaanálisis de los estudios mostró una mayor probabilidad de recurrencia con la endoscopia frente a la cirugía con un RR de 5,41 (IC = 3,71 a 7,88). Por tanto, la cirugía mostró un mejor perfil de eficacia para la reducción de recurrencias durante un periodo de 1 a 10 años.

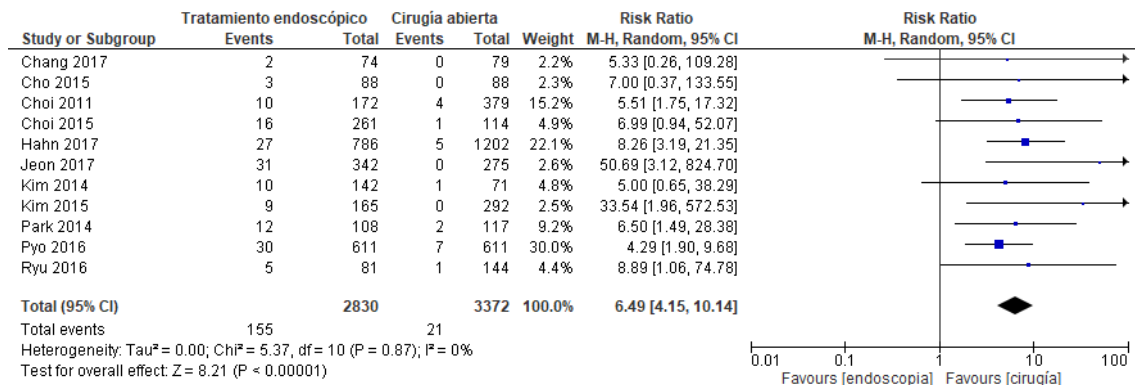
Figura P7.4. Tratamiento endoscópico frente a cirugía abierta, Tasa de recurrencia.



Incidencia de cáncer metacrónico

Se incluyeron once estudios que reportaron la incidencia de cáncer metacrónico en un periodo de cómo mínimo un año hasta diez años post intervención. Los once estudios incluyeron un total de 6.202 pacientes (endoscopia = 2.830, cirugía = 3.372). El metaanálisis de los estudios mostró una mayor probabilidad de detección de un cáncer metacrónico con la endoscopia frente a la cirugía con un RR de 6,49 (IC = 4,15 a 10,14). Por tanto, la cirugía mostró un mejor perfil de eficacia para la reducción de incidencia de cáncer metacrónico durante un periodo de 1 a 10 años.

Figura P7.5. Tratamiento endoscópico frente a cirugía abierta, Tasa de cáncer metacrónico.

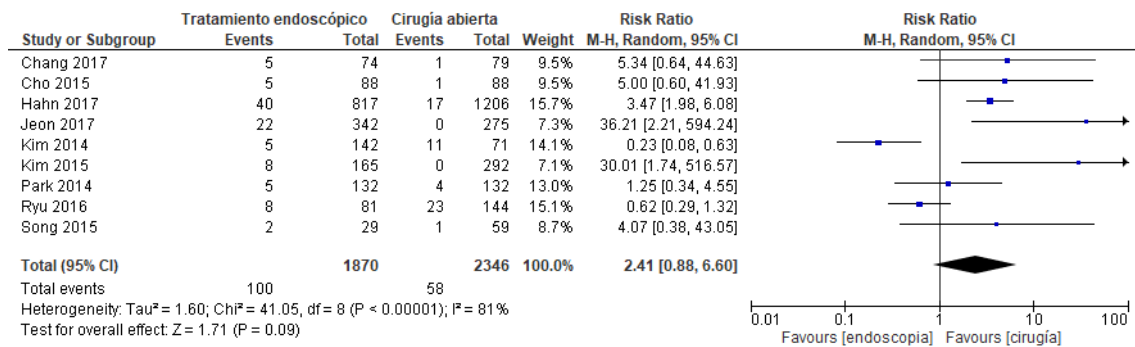


Eventos adversos

Los eventos adversos se clasificaron en tres tipos: sangrado post intervención, necesidad de transfusión y complicaciones de cualquier tipo (incluyendo aquellas que se presentan a corto y largo plazo).

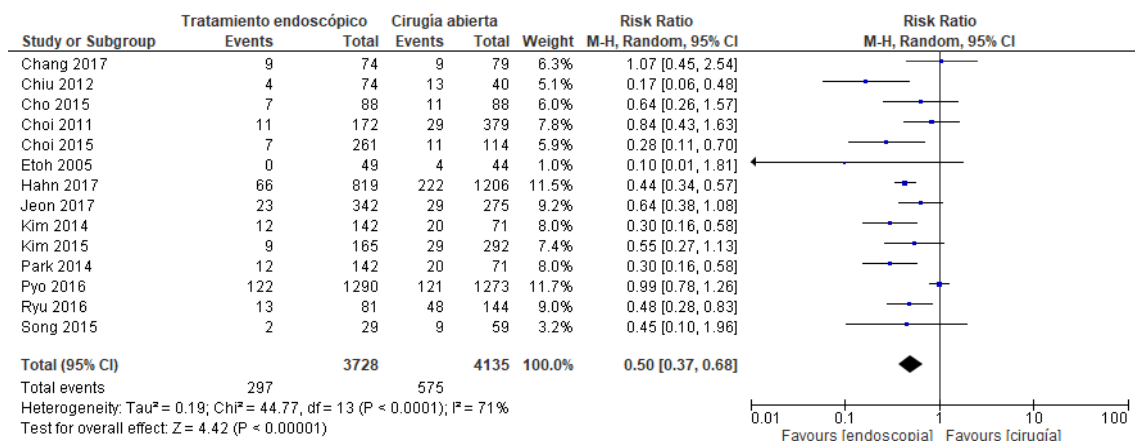
Se incluyeron nueve estudios que reportaron la seguridad del tratamiento endoscópico frente a la cirugía sobre la probabilidad de sangrado post intervención. Los nueve estudios incluyeron un total de 4.216 pacientes (endoscopia = 1.870, cirugía = 2.346). El metaanálisis de los estudios no mostró diferencias en la probabilidad de sangrado con la endoscopia frente a la cirugía con un RR de 2,41 (IC = 0,88 a 6,60). Un estudio reportó la necesidad de transfusión post intervención sin mostrar diferencias significativas entre ambas técnicas (**Anexo P7**).

Figura P7.6. Tratamiento endoscópico frente a cirugía abierta, Sangrado post-intervención.



Respecto a las complicaciones, catorce estudios reportaron cualquier tipo de complicación, incluidas aquellas observadas a corto y largo plazo. Los catorce estudios incluyeron un total de 7.863 pacientes (endoscopia = 3.728, cirugía = 4.135). El metaanálisis de los estudios mostró una menor probabilidad de complicaciones con la endoscopia frente a la cirugía con un RR de 0,50 (IC = 0,37 a 0,68).

Figura P7.7. Tratamiento endoscópico frente a cirugía abierta, Complicaciones.



Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P7**, Tabla N°7). Respecto al riesgo de sesgo de los estudios incluidos, no se valoró un riesgo importante. Respecto a la inconsistencia, se valoró un serio problema en los desenlaces de resección histológica completa y sangrado post intervención debido a que se observó una gran heterogeneidad entre los estudios (Test I² > 80%). Respecto a la dirección de la evidencia, no se valoró un serio problema. Respecto a la imprecisión, se valoró un problema en el desenlace mortalidad por cáncer gástrico, sangrado perioperatorio, necesidad de transfusión y calidad de vida debido a que el intervalo de confianza fue muy amplio incluyendo al 1. Por tanto, de forma global la calidad de la evidencia, es decir la confianza en la certeza del resultado reportado, fue baja en los desenlaces de supervivencia a 5 años, resección en bloque, recurrencia local, incidencia de cáncer metacrónico, complicaciones a corto y largo plazo, y muy baja en el resto de los desenlaces.

Valores y preferencias

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, el panel de expertos aportó consideraciones relevantes para la formulación de la recomendación (**Anexo P7**, Tabla N°8). Así, el panel de expertos acordó que no existe incertidumbre o variabilidad importante en los valores y preferencias de los pacientes relacionado con la importancia otorgada a una mayor calidad de vida con la intervención endoscópica respecto a la cirugía abierta. El panel también resaltó que todo paciente debe ser manejado en el contexto de la multidisciplinariedad.

Uso de recursos

No se realizó una revisión sistemática específica para este tópico. Sin embargo, se discutieron resultados disponibles sobre estancia hospitalaria, costo total de la hospitalización y duración del procedimiento (**Anexo P7**, Tabla N°8). El panel de expertos consideró que la intervención endoscópica es menos costosa que la cirugía abierta por lo que la intervención podría suponer un ahorro moderado para el sistema sanitario. Este ahorro se vería producido por un menor tiempo de procedimiento, una menor estancia hospitalaria y un menor costo de los tratamientos y cuidados durante la hospitalización. Además, se consideró que una mejora en la calidad de vida gracias al tratamiento endoscópico puede condicionar un ahorro para los pacientes.

Costo efectividad

El panel de expertos consideró que el perfil de costo-efectividad probablemente favorece la intervención endoscópica (**Anexo P7**, Tabla N°8). Se valoró que la intervención tiene un mejor perfil de efectividad y que podría representar un menor costo. Sin embargo, hacen falta estudios de costo efectividad que confirmen el beneficio de la intervención.

Recomendación Clínica

El panel de expertos **sugiere** el tratamiento endoscópico frente al quirúrgico en pacientes con cáncer gástrico temprano siguiendo los estándares internacionales (**certeza baja de la evidencia**).

Use la resección endoscópica para el tratamiento de las lesiones neoplásicas gástricas superficiales que presentan un riesgo muy bajo de metástasis ganglionares. (Punto de Buena práctica clínica)

La resección endoscópica mucosa es una opción aceptable para lesiones menores de 10-15 mm con una probabilidad muy baja de histología avanzada (Paris 0-IIa). Mientras que la disección endoscópica submucosa sería el tratamiento de elección para la mayoría de las lesiones neoplásicas gástricas superficiales. (Punto de Buena práctica clínica)

Observación: a pesar de la baja certeza de la evidencia, la recomendación a favor del tratamiento endoscópico se basa en que la calidad de vida es superior en el grupo de pacientes con tratamiento endoscópico frente al quirúrgico. La probabilidad de presentar efectos adversos y complicaciones serias es menor con la intervención endoscópica. Además, la intervención endoscópica supondría un ahorro debido a que los costos son menores por lo que su perfil de costo-efectividad sería superior al de la cirugía abierta.

Consideraciones

Globalmente se considera que todos los pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico temprano deben ser referidos a los centros donde se pueda realizar el manejo endoscópico y que cuenten con los recursos y equipamiento adecuado. Así también estos centros deben estar preparados para realizar una intervención quirúrgica, si fuese necesario. Existen casos en los cuales se debería usar el tratamiento quirúrgico como opción terapéutica debido a que determinados tipos de CA Gástrico temprano (según tamaño, tipos histológico y macroscópico) tienen alta posibilidad de metástasis en ganglios. En este sentido y de acuerdo con las guías europeas y japonesas, se podrían seguir los siguientes criterios de selección de los pacientes para realizar un tratamiento endoscópico:

- Las guías de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal recomiendan la resección endoscópica para el tratamiento de las lesiones neoplásicas gástricas superficiales que presentan un riesgo muy bajo de metástasis ganglionares. La resección endoscópica mucosa es una opción aceptable para lesiones menores de 10-15 mm con una probabilidad muy baja de histología avanzada (Paris 0-IIa). Mientras que la disección endoscópica submucosa sería el tratamiento de elección para la mayoría de las lesiones neoplásicas gástricas superficiales (Pimentel-Nunez P 2015)
- En general, la resección endoscópica debe realizarse cuando la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos es extremadamente baja y el tamaño y el sitio de la lesión son susceptibles de resección en bloque (Ono 2016).

e. Seguimiento endoscópico

Conceptos previos

Las lesiones gástricas premalignas son muy frecuentes en la práctica clínica. La evolución se inicia con una atrofia gástrica, seguida de una metaplasia intestinal para producir displasia y finalmente, cáncer gástrico. No obstante, la duración de esta progresión varía de acuerdo con la genética, dieta, factores ambientales, entre otros.

En nuestro país se estima que de aproximadamente 110 000 casos de cánceres notificados en el periodo 2006-2011, el 11% corresponde a cáncer gástrico. Se estima que más del 90% de cáncer gástrico es detectado en la etapa avanzada, por lo que se debe realizar un seguimiento preventivo a los pacientes que tengan lesiones premalignas. (Perú & Ministerio de Salud, 2013)

El seguimiento endoscópico de estas lesiones gástricas premalignas, como medida preventiva de cáncer gástrico, aún no ha sido sustentado científicamente y, por lo tanto, no se ha hallado un consenso sobre recomendaciones internacionales que guíen a los clínicos sobre la frecuencia y el tiempo de su realización en pacientes que experimenten las siguientes lesiones:

- Gastritis atrófica crónica. - Condición pre-cancerígena caracterizada por la presencia de células inflamatorias, incluyendo linfocitos y células plasmáticas que expanden la lámina propia. (14-16). Asimismo, el fundus gástrico presenta pérdida de células especializadas y por lo tanto, reducción de funciones secretoras. Según Sydney se clasifican como leve o severa.
- Metaplasia intestinal. - Consiste en pérdida epitelial (atrofia). Histológicamente se trata de un infiltrado difuso crónico con linfocitos y plasmocitos, que expande la lámina propia y el epitelio sin núcleo celular atípico. Se clasifica como completa (tipo I) e incompleta (tipo II y III)
- Displasia epitelial. - Estadio caracterizado por la presencia de una serie de alteraciones histológicas: atipias celulares con pleomorfismo celular, aumento de células indiferenciadas y disposición anómala de criptas y glándulas. Según Viena se clasifican en leve, moderado y severa.

En cuanto al seguimiento endoscópico luego de una resección endoscópica en pacientes con Cáncer gástrico temprano, tampoco hay estudios contundentes sobre la Vigilancia endoscópica. Para ello se están considerando 2 desenlaces principales que es la Tasa de Recurrencia Metacrónica y la Tasa de Supervivencia Global. El cáncer gástrico metacrónico es definido como un cáncer gástrico localizado distante del Cáncer gástrico temprano original y detectado un año después de la Resección gástrica endoscópica.(Abe et al., 2018)

La presente revisión tiene como objetivo evaluar la evidencia disponible con respecto al seguimiento endoscópico en condiciones premalignas gástricas (gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal y displasia) en la prevención de cáncer gástrico y en aquellos pacientes que han sido sometidos a una resección endoscópica con Cáncer gástrico temprano.

Pregunta PICO 8 ¿Cuál es la eficacia y seguridad del seguimiento endoscópico en los pacientes adultos con lesiones gástricas premalignas?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Inicialmente se elaboró el protocolo de la revisión sistemática (**Anexo P8**, Tabla N°1) y luego se procedió a realizar las búsquedas de la literatura en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed) y LILACS (a través de BIREME). La búsqueda se realizó en el mes de noviembre del año 2017 y no se limitó por la fecha de publicación. Se combinaron términos sobre lesiones gástricas premalignas, cáncer gástrico temprano, seguimiento, procedimiento endoscópico, seguridad y eficacia. Posteriormente, se revisó las referencias bibliográficas de los trabajos seleccionados para identificar otros estudios que no fueron captados en la búsqueda sistemática (**Anexo P8**, Tabla N°2).

Los criterios de elegibilidad fueron Ensayos clínicos o estudios observacionales que evaluaron la eficacia y seguridad del seguimiento endoscópico comparado a no recibir seguimiento endoscópico en la detección temprana de cáncer gástrico temprano. Los estudios incluyeron población adulta (≥ 18 años) con lesiones gástricas premalignas. Se consideraron estudios publicados en idioma inglés o español y se excluyeron los estudios que no ofrecieron información específica sobre los pacientes con lesiones gástricas premalignas.

Se utilizó EndNote versión 6.0 para la identificación de duplicidad de estudios seleccionados de las bases de datos, para el conteo de artículos y como gestor de referencias.

Búsqueda de la literatura

Con la estrategia de búsqueda diseñada se logró identificar 11 estudios para revisión a texto completo. Finalmente, solo quedó una revisión sistemática (RS) (O'Connor, McNamara, & O'Moráin, 2013) la que tuvo como objetivo evaluar si el seguimiento endoscópico en pacientes con lesión premaligna "metaplasia intestinal" podría incrementar la detección de displasia o cáncer gástrico o disminuir la mortalidad por cáncer gástrico, no obstante, dado que reportó no haber encontrado ningún estudio primario, no fue considerada para la presente revisión. No se encontraron ECAs, y solo se halló un estudio observacional (Whiting, Sigurdsson, Rowlands, Hallissey, & Fielding, 2002) el cual fue el único incluido en esta revisión.

Cabe mencionar que, al revisar algunas referencias bibliográficas de los estudios inicialmente seleccionados, se encontró evidencia indirecta a partir de tres (03) estudios primarios prospectivos que tuvieron por finalidad describir la incidencia de cáncer gástrico en lesiones premalignas (de Vries et al., 2008) (Dinis-Ribeiro, 2004) y se decidieron incluir en esta revisión.

Características de los estudios incluidos

No se hallaron ensayos clínicos aleatorizados que comparen el seguimiento endoscópico vs. no seguimiento endoscópico en pacientes con lesiones gástricas premalignas, probablemente debido a cuestiones éticas. El principal estudio incluido (Whiting et al., 2002) es uno prospectivo a partir de registros hospitalarios, realizado en el Reino Unido, que consideró realizar seguimiento endoscópico anual por 10 años en aproximadamente 200 pacientes con lesiones gástricas pre-cancerígenas. La valoración de la calidad de la evidencia se evaluó usando la escala

de Newcastle-Ottawa y se encontró riesgo de sesgo moderado a bajo, el detalle se aprecia en el **Anexo P8**, Tabla N°4.

La evidencia indirecta trata de tres estudios prospectivos sin grupo comparador sobre pacientes con lesiones gástricas premalignas que describen la incidencia de cáncer gástrico luego de seguimiento endoscópico. Estos estudios primarios fueron realizados en Dinamarca, Portugal y China durante el periodo 1999-2008.

Resultados

El único estudio incluido encontró que la supervivencia a cinco años para el grupo que se le realizó seguimiento anual endoscópico fue 50% vs 10% del grupo que no tuvo un seguimiento control (p=0,006). Asimismo, la tasa de detección de cáncer gástrico a los 10 años fue 8,4%, finalmente los autores encontraron que la incidencia a diez años de desarrollo de malignidad en el grupo de pacientes con metaplasia intestinal fue 11% y 18% para el grupo con gastritis atrófica. En conclusión, los autores del estudio sugieren que para los pacientes con gastritis atrófica o con metaplasia intestinal, el **seguimiento endoscópico anual** puede detectar a la mayoría de los tumores en un estadio temprano.

Evidencia indirecta: Incidencia de cáncer gástrico

El estudio de Vries et al. encontró que la progresión a cáncer gástrico fue más frecuente en pacientes con displasia severa en comparación con aquellos con gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia leve a moderada (p<0,001) al primer, quinto y décimo año de seguimiento.

Tabla P8.1 Incidencia de cáncer gástrico a partir de lesiones premalignas gastritis atrófica (GA), metaplasia intestinal (MI), displasia leve y moderada (DLM) y displasia severa (DS)

	% de progresión a displasia de bajo grado Meses (IC95%)	
	12	36
GAC	5,4 (2,4-8,5)	13,5 (7,4-19,7)
MI (I)	4,1 (1,2-7,0)	7,4 (3,1-11,7)
MI (II)	11,1 (6,4-15,9)	32,7 (24,0-41,3)
MI (III)	22,2 (8,3-36,0)	38,8 (20,8-56,8)

Debido a esta alta progresión en pacientes con **displasia severa**, los autores recomiendan hacer seguimiento durante el primer año de diagnóstico. Para el caso de atrofia gástrica, los intervalos de seguimiento deben ser más cortos y para gastritis atrófica y metaplasia intestinal, en intervalos más largos (el autor no señala una frecuencia ni periodo exacto)

El estudio de Cheng You concluye que el riesgo de tener cáncer gástrico fue 104 veces mayor entre sujetos que tuvieron displasia moderada/severa en relación con aquellos con gastritis atrófica, por lo que este tipo de pacientes merecen un seguimiento intensivo. Asimismo, los resultados sustentan una evolución continua desde la atrofia glandular a metaplasia, luego a displasia y finalmente, carcinoma (You et al., 1999).

Por su parte Denis-Ribeiro observó que el comportamiento más agresivo – del grupo de pacientes con gastritis atrófica crónica (GAC) y metaplasia intestinal (MI)- lo manifestaron aquellos pacientes con metaplasia intestinal tipo III (mayor incidencia de progresión a displasia

de bajo grado), por lo que concluye que este grupo de pacientes podrían verse beneficiados con evaluaciones endoscópicas cada 6 a 12 meses (cromoendoscopia, en especial)

Tabla P8.2 Incidencia de cáncer gástrico a partir de lesiones premalignas gastritis atrófica (GA), metaplasia intestinal (MI), displasia leve y moderada (DLM) y displasia severa (DS)

	% de Incidencia de cáncer gástrico (años)		
	1	5	10
GA	0,3	0,6	0,8
MI	0,7	1,2	1,8
DLM	2,1	3,1	3,9
DS	24,9	29,5	32,7

Eventos adversos

Ningún estudio incluido menciona los eventos adversos del seguimiento endoscópico. Se estima que son los propios de cualquier procedimiento endoscópico.

Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P8**, Tabla N°5), teniendo en consideración que se incluyeron estudios observacionales, es decir, partiendo de calidad alta. Para el caso del estudio de Whiting fue valorado como calidad baja y los dos estudios con evidencia indirecta, se calificaron como moderada.

En relación con el riesgo de sesgo y la inconsistencia del estudio considerado, no se consideró alguno serio. Con respecto a la dirección de la evidencia, se valoró un muy serio problema para los dos desenlaces (supervivencia global a cinco años y la tasa de detección) porque no estuvo clara la comparación que hace el autor entre el grupo de pacientes con lesiones gástricas pre-cancerígenas con el total de pacientes (quienes tienen las lesiones más aquellos sin lesiones). La imprecisión, se valoró un problema serio en el desenlace supervivencia global a cinco años debido que el intervalo de confianza fue amplio. En conclusión, la calidad global de la evidencia del estudio inicial considerado fue baja para todos los desenlaces.

Valores y preferencias

En este punto, no se realizó una revisión sistemática para valorar las preferencias de los pacientes, sin embargo, el panel de expertos consideró que posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importante sobre qué tanto valora la gente el uso de la endoscopia para detectar a tiempo la progresión de las lesiones premalignas. (**Anexo P8**, Tabla 6)

Uso de recursos

No se incluyó ninguna revisión sistemática en este acápite, no obstante, el panel de expertos considera que el costo de la intervención sería no significativo comparado con el ahorro que constituiría la detección precoz del Ca gástrico. (**Anexo P8**, Tabla 6)

Costo efectividad

El panel de expertos nuevamente considera que la estrategia de la endoscopia probablemente sea más costo efectivo, siempre que sea organizada y monitoreada adecuadamente. (Anexo P8, Tabla 6)

Recomendación Clínica

El panel de expertos **recomienda** un programa de seguimiento de lesiones premalignas gástricas a través de la endoscopia digestiva alta, el cual debe ser monitorizado permanentemente para sustentar su efectividad y seguridad (**certeza baja de la evidencia**). El tiempo de seguimiento de lesiones premalignas gástricas a través de la endoscopia digestiva alta debe de ser hasta los 10 años. (Punto de Buena práctica clínica).

Observación: aún haya baja certeza de la evidencia, la recomendación a favor de un programa de seguimiento con la endoscopia alta para lesiones premalignas ha sido validado por el panel de expertos debido a la incidencia moderada de cáncer gástrico en el Perú, aproximadamente 15.8 por 100 000 habitantes.

Consideraciones para la implementación

Para los casos de gastritis atrófica y metaplasia intestinal se recomienda realizar un seguimiento endoscópico cada 3 años. En caso de displasia leve se sugiere realizar un seguimiento endoscópico en menos de un año y para el caso de displasia severa se recomienda actuar inmediatamente y realizar un seguimiento intensivo a los 6 meses del diagnóstico. Se recomienda implementar el programa de seguimiento endoscópico de lesiones premalignas en los servicios de gastroenterología de EsSalud y un sistema de registro de pacientes con estas lesiones a fin de que se pueda hacer un monitoreo más adecuado y garantizar la adherencia. Para evaluar la efectividad de los programas de detección de Ca gástrico temprano se debería realizar monitoreo y supervisión periódica semestral de dicho programa. En cuanto a investigación, dada la alta tasa de Cáncer gástrico en el país, se deberían hacer estudios nacionales de seguimiento de lesiones premalignas para detección temprana de Ca gástrico.

Pregunta PICO 9: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del seguimiento endoscópico en los pacientes adultos post-resección endoscópica de cáncer?

Resumen de la evidencia

Métodos de revisión

Inicialmente se elaboró el protocolo de la revisión sistemática (**Anexo P9**, Tabla N°1) y luego se procedió a realizar la búsqueda de la literatura en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed) y LILACS (a través de BIREME). La búsqueda se realizó en el mes de noviembre del año 2017 y no se limitó por la fecha de publicación. Se combinaron términos sobre *cáncer gástrico temprano*, seguimiento, resección endoscópica, procedimiento endoscópico, *seguridad y eficacia*. Posteriormente, se revisó las referencias bibliográficas de los trabajos seleccionados para identificar otros estudios que no fueron captados en la búsqueda sistemática. (**Anexo P9**, Tabla N°2)

Los criterios de elegibilidad fueron Ensayos clínicos o estudios observacionales que evaluaron la eficacia y seguridad del seguimiento endoscópico post-resección endoscópica de cáncer comparado a no recibir seguimiento endoscópico en la detección temprana de cáncer gástrico. Los estudios incluyeron población adulta (≥ 18 años) con diagnóstico histológico de cáncer gástrico en los cuales se realizó resección endoscópica de la lesión. Se consideraron estudios publicados en idioma inglés o español y se excluyeron los estudios que no ofrecieran información específica sobre pacientes con cáncer gástrico en los cuales se había realizado resección endoscópica de la lesión.

Búsqueda de la literatura

Con la estrategia de búsqueda diseñada se logró identificar 12 estudios para revisión a texto completo. Luego de la revisión a texto completo de estos 12 estudios quedaron 5 estudios observacionales que fueron los siguientes: Abe 2015 (Abe et al., 2015) , Hahn 2016 (Hahn et al., 2016) , Kato 2013 (Kato et al., 2013^a), Min 2015 (Min et al., 2015) y finalmente Nakajima 2006 (Nakajima et al., 2006). Fueron excluidos 7, 5 porque no respondían a la pregunta y 2 porque no se encontraban los desenlaces requeridos. No se encontró ningún ensayo clínico que se adaptara a la pregunta PICO probablemente por cuestiones éticas. Sería poco ético que un paciente post resección endoscópica por Cáncer gástrico no reciba seguimiento (**Anexo P9**, Figura N°1).

Características de los estudios incluidos

Todos los estudios incluidos fueron observacionales retrospectivos, 3 de ellos de Japón (Abe et al., 2015; Kato et al., 2013b; Nakajima et al., 2006) y 2 de Corea (Hahn et al., 2016; Min et al., 2015). No hubo comparador, la evidencia fue indirecta a través de la Incidencia acumulativo de Cáncer metacrónico y Tasa de supervivencia (**Anexo P9**, Tabla N°3).

El número de pacientes incluidos en los estudios fue desde 633 (Nakajima et al., 2006) hasta 1526 (Abe et al., 2015) pacientes con Cáncer gástrico , quienes habían sido sometidos a una Resección Endoscópica y en estudios más recientes específicamente se refieren a la técnica de Disección Sub mucosa endoscópica. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos, según la escala Newcastle-Ottawa, fue moderado. La valoración del riesgo de sesgo se presenta en un cuadro en el **Anexo P9**, Tabla N°4.

Resultados

De los estudios incluidos básicamente se han considerado dos desenlaces: la tasa de incidencia acumulada de Cáncer metacrónico y la Tasa de Supervivencia.

Tasa de Incidencia Acumulada de Cáncer Metacrónico.

Esta tasa se ha reportado en algunos estudios desde el primer año hasta casi 10 años de seguimiento y va desde 3.5% hasta 22.7 % respectivamente. Considerando el rango de 3 a 4 años de seguimiento , se incluyeron 3 estudios (Hahn et al., 2016; Kato et al., 2013b; Nakajima et al., 2006) evidenciándose una tasa de recurrencia metacrónica en el rango de 5.9 a 15%.

Tabla P9.1. Tasa de recurrencia metacrónica acumulada desde 1 año hasta 10 años post resección endoscópica de Cáncer gástrico temprano.

	TASA DE RECURRENCIA METACRÓNICA acumulada						
	1año	2años	3 años	4 años	5 años	7 años	10 años
Nakajima 2006	NR	NR	5.90%	NR	NR	NR	NR
Kato 2013	3.50%	3.70%	6.90%	10%	16%	NR	NR
Abe 2015	NR	NR	NR	NR	9.50%	13.10%	22.70%
Min2015	NR	NR	NR	NR	3.60%	NR	NR
Hahn 2016	NR	10%	NR	15%	NR	NR	NR

Tasa de Supervivencia Global

La Tasa de Supervivencia Global solo se identificó en dos estudios (Kato et al., 2013b; Min et al., 2015), siendo ésta en el lapso de 3 a 5 años entre 96.8% y 96.85%.

Tabla P9.2. Sobrevida Global a los 3 y 5 años de pacientes post resección endoscópica de Cáncer gástrico temprano.

	Sobrevida Global	
	3 años	5 años
Nakajima 2006	NR	NR
Kato 2013	96.80%	NR
Abe 2015	NR	NR
Min2015	NR	96.85%
Hahn 2016	NR	NR

Graduación GRADE de la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia se evaluó siguiendo las recomendaciones del sistema GRADE (**Anexo P9**, Tabla N°5). En relación con el riesgo de sesgo, la inconsistencia, la imprecisión y el sesgo de publicación, no se consideró alguno serio. En cuanto a la evidencia indirecta si se consideró seria pues se está tratando con un desenlace sin un grupo comparador, por lo tanto, la calidad de la evidencia disminuyó. En conclusión, la calidad global de la evidencia de esta PICO fue muy baja para los dos desenlaces.

Valores y preferencias

No se incluyó una revisión sistemática sobre este punto, pero el panel de expertos manifestó que probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes en el hecho de que los pacientes valoren la utilidad de la endoscopia sobre los desenlaces principales (**Anexo P9**, Tabla N°6).

Uso de recursos

No se incluyó una revisión sistemática sobre este dominio, sin embargo, el panel de expertos manifestó que el costo de la intervención sería no significativo comparado con el ahorro que constituiría la detección precoz del cáncer gástrico en pacientes sometidos a una resección endoscópica (**Anexo P9**, Tabla N°6).

Costo efectividad

Existe información acerca de que la erradicación después de resección endoscópica es costo efectivo. El panel de expertos opina que faltan mayores estudios al respecto en nuestro medio, sin embargo, si se hace un buen seguimiento de aquellos pacientes, el diagnóstico temprano será costo-efectivo si el diagnóstico se hace tardíamente (**Anexo P9**, Tabla N°6).

Recomendación Clínica

El panel de expertos **recomienda** un programa de seguimiento endoscópico posterior a la resección endoscópica en pacientes con Ca gástrico temprano (**certeza baja de la evidencia**).

Observación: No obstante, la certeza baja de la evidencia, el panel de expertos considera una recomendación fuerte a favor de un programa de vigilancia endoscópica ya que disminuye la incidencia de recurrencia de Cáncer gástrico posterior a una resección endoscópica.

Consideraciones para la implementación

Se recomienda después de una resección endoscópica curativa un seguimiento entre los 3 a 6 meses y luego anualmente en forma indefinida. En el caso de que no haya sido una resección endoscópica en bloque, con margen lateral positivo, sin criterios de cirugía, se recomienda hacer una endoscopia con biopsia a los 3 meses, luego entre los 9 y 12 meses y posteriormente anualmente. Se recomienda así mismo implementar el programa de seguimiento de post resección endoscópica. Por otro lado los pacientes que tienen cáncer gástrico precoz y Helicobacter pylori (HP) tienen mayor riesgo de recidiva, por eso se debe considerar no solo tomar biopsia a la lesión sino también a la mucosa sana por posibilidad de HP.(Kwon, Jeon, Nam, & Shin, 2017) Para evaluar la efectividad de los programas de detección de cáncer precoz se debería realizar supervisión periódica de dicho programa y dada la alta tasa de cáncer gástrico se deberían hacer estudios nacionales de seguimiento post resección endoscópica en cáncer gástrico.

VI. Referencias bibliográficas

1. Abe S, Oda I, Minagawa T, Sekiguchi M, Nonaka S, Suzuki H, et al. Metachronous Gastric Cancer Following Curative Endoscopic Resection of Early Gastric Cancer. *Clin Endosc.* 2018;51(3):253-9.
2. Abe S, Oda I, Suzuki H, Nonaka S, Yoshinaga S, Nakajima T, et al. Long-term surveillance and treatment outcomes of metachronous gastric cancer occurring after curative endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2015;47(12):1113-8.
3. Ahn HS, Lee HJ, Yoo MW, Kim SG, Im JP, Kim SH, et al. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2009;99(1):20-7.
4. Ang TL, Pittayanon R, Lau JY, Rerknimitr R, Ho SH, Singh R, et al. A multicenter randomized comparison between high-definition white light endoscopy and narrow band imaging for detection of gastric lesions. *European journal of gastroenterology & hepatology.* 2015; 27(12):1473-8.
5. Ang TL, Ng TM, Fock KM, Teo EK. Accuracy of endoscopic ultrasound staging of gastric cancer in routine clinical practice in Singapore. *Chin J Dig Dis.* 2006;7(4):191-6
6. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Di Paolo P, Zini C, Cavallo Marincola B, et al. Diagnostic performance of 64-MDCT and 1.5-T MRI with high-resolution sequences in the T staging of gastric cancer: a comparative analysis with histopathology. *Radiol Med.* 2009;114(7):1065-79.
7. Arslan H, Fatih Ozbay M, Calli I, Dogan E, Celik S, Batur A, et al. Contribution of diffusion weighted MRI to diagnosis and staging in gastric tumors and comparison with multi-detector computed tomography. *Radiology and oncology.* 2017;51(1):23-9
8. Asada-Hirayama I, Kodashima S, Sakaguchi Y, Ono S, Niimi K, Mochizuki S, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is more accurate for determination of horizontal extent of early gastric cancers than chromoendoscopy. *Endoscopy international open.* 2016;4(6): E690-8.
9. Best L, Mughal M, Gurusamy K. Laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3: CD011389.
10. Bhandari S, Shim CS, Kim JH, Jung IS, Cho JY, Lee JS, et al. Usefulness of three-dimensional, multidetector row CT (virtual gastroscopy and multiplanar reconstruction) in the evaluation of gastric cancer: a comparison with conventional endoscopy, EUS, and histopathology. *Gastrointest Endosc.* 2004;59(6):619-26.
11. Botet, J. F., Lightdale, C. J., Zauber, A. G., Gerdes, H., Winawer, S. J., Urmacher, C., & Brennan, M. F. (1991). Preoperative staging of gastric cancer: comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology*, 181(2), 426-432. doi: 10.1148/radiology.181.2.1924784
12. Carter KJ, Schaffer HA, Ritchie WP. Early gastric cancer. *Ann Surg.* 1984;199:604–9.
13. Catalano F, Trecca A, Rodella L, Lombardo F, Tomezzoli A, Battista S, Silano M, Gaj F, de Manzoni G. The modern treatment of early gastric cancer: our experience in an Italian cohort. *Surg Endosc.* 2009; 23: 1581-1586.
14. Chang J, Shim K, Tae C, Lee K, Lee J, et al. Comparison of clinical outcomes after endoscopic submucosal dissection and surgery in the treatment of early gastric cancer: A single-institute study. *Medicine (Baltimore);* 2017; 96: e72.
15. Chaves DM, Maluf Filho F, de Moura EG, Santos ME, Arrais LR, Kawaguti F, Sakai P. Endoscopic submucosal dissection for the treatment of early esophageal and gastric cancer—initial experience of a western center. *Clinics (Sao Paulo).* 2010 Apr;65(4):377-82.
16. Chen XZ, Wen L, Rui YY, Liu CX, Zhao QC, Zhou ZG, Hu JK. Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94 (4): e454.

17. Chiu P, Teoh A, To K, Wong S, Liu S, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) compared with gastrectomy for treatment of early gastric neoplasia: a retrospective cohort study, *Surg. Endosc.* 2012; 26: 3584-3591.
18. Cho JH, Cha SW, Kim HG, Lee TH, Cho JY, Ko WJ, Jin SY, Park S. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a comparison study to surgery using propensity score-matched analysis. *Surg Endosc.* 2015.
19. Choi I, Lee J, Kim Y, Kim C, Cho S, et al. Long-term outcome comparison of endoscopic resection and surgery in early gastric cancer meeting the absolute indication for endoscopic resection, *Gastrointest. Endosc.* 2015; 81: 333-341.
20. Choi K, Jung H, Choi K, Lee G, Song H, et al. EMR versus gastrectomy for intramucosal gastric cancer: comparison of long-term outcomes. *Gastrointest. Endosc.* 2011; 73: 942-948.
21. Choi KS, Jung HY, Choi KD, Chung JW, Oh TH, Jo JY, Song HJ, Lee GH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Kim JH. Endoscopic submucosal dissection for gastric tumors: complete resection rate, resection time, and complications in comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential mucosal incision with a needle knife. *Korean J Gastrointest Endosc.* 2006; 32: 326–332.
22. Chung M, Jeong O, Park Y, Lee K, Lee J, et al. Comparison on the long term outcome between endoscopic submucosal dissection and surgical treatment for undifferentiated early gastric cancer, *Korean J. Gastroenterol.* 2014; 63: 90-98.
23. Cimavilla Roman, M., de la Serna Higuera, C., Loza Vargas, L. A., Benito Fernandez, C., Barrio Andres, J., Madrigal Rubiales, B., Perez-Miranda, M. (2017). Endoscopic ultrasound versus multidetector computed tomography in preoperative gastric cancer staging. *Rev Esp Enferm Dig*, 109(11), 761-767. doi: 10.17235/reed.2017.4638/2016
24. Curvers WL, van den Broek FJ, Reitsma JB, Dekker E, Bergman JJ. Systematic review of narrow-band imaging for the detection and differentiation of abnormalities in the esophagus and stomach (with video). *Gastrointestinal endoscopy.* 2009;69(2):307-17.
25. de Vries, A. C., van Grieken, N. C. T., Looman, C. W. N., Casparie, M. K., de Vries, E., Meijer, G. A., & Kuipers, E. J. (2008). Gastric Cancer Risk in Patients with Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands. *Gastroenterology*, 134(4), 945–952. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.071>
26. Deng Y, Zhang Y, Guo TK. Laparoscopy-assisted versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A meta-analysis based on seven randomized controlled trials. *Surg Oncol.* 2015; 24 (2): 71-7.
27. Dinis-Ribeiro, M. (2004). A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *Journal of Clinical Pathology*, 57(2), 177–182. <https://doi.org/10.1136/jcp.2003.11270>
28. Dohi O, Yagi N, Majima A, Horii Y, Kitaichi T, Onozawa Y, et al. Diagnostic ability of magnifying endoscopy with blue laser imaging for early gastric cancer: a prospective study. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2017;20(2):297-303.
29. Emura F, Mejía J, Mejía M, Osorio C, Hernández C, González I, et al. Utilidad de la cromoendoscopia sistemática en el diagnóstico del cáncer temprano y lesiones gástricas premalignas. Resultado de dos campañas masivas consecutivas de tamización en Colombia (2006-2007). *Rev colomb gastroenterol.* 2010;25(1):19-30.
30. Etoh T, Katai H, Fukagawa T, Sano T, Oda I, Gotoda T, Yoshimura K, Sasako M, Treatment of early gastric cancer in the elderly patient: results of EMR and gastrectomy at a national referral center in Japan. *Gastrointest. Endosc.* 2005; 62: 868-871.
31. Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, Minashi K, Yano T, Sano Y, et al. Magnifying narrow-band imaging versus magnifying white-light imaging for the differential diagnosis of gastric

- small depressive lesions: a prospective study. *Gastrointestinal endoscopy*. 2010;71(3):477-84.
32. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, et al. Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology*. 2011;141(6):2017-25 e3.
 33. Fairweather, M., Jajoo, K., Sainani, N., Bertagnolli, M. M., & Wang, J. (2015). Accuracy of EUS and CT imaging in preoperative gastric cancer staging. *J Surg Oncol*, 111(8), 1016-1020. doi: 10.1002/jso.23919
 34. Feng XY, Wang W, Luo GY, Wu J, Zhou ZW, Li W, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and multislice spiral computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer - results of a single institution study of 610 Chinese patients. *PLoS One*. 2013;8(11):e78846.
 35. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, et al..GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 24/09/2017
 36. Fock KM, Talley NJ, Fass R, Goh KL, Katelaris P, Hunt R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(1):8-22
 37. Furukawa, K., Miyahara, R., Itoh, A., Ohmiya, N., Hirooka, Y., Mori, K., & Goto, H. (2011). Diagnosis of the invasion depth of gastric cancer using MDCT with virtual gastroscopy: comparison with staging with endoscopic ultrasound. *AJR Am J Roentgenol*, 197(4), 867-875. doi: 10.2214/ajr.10.5872
 38. Giganti F, Orsenigo E, Arcidiacono PG, Nicoletti R, Albarello L, Ambrosi A, et al. Preoperative locoregional staging of gastric cancer: is there a place for magnetic resonance imaging? Prospective comparison with EUS and multidetector computed tomography. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):216-25.
 39. Gomez Zuleta, Martín Alonso et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano - 2015. *Rev Col Gastroenterol(online)*. 2015, vol.30, suppl.1, pp.34-42. ISSN 0120-9957.
 40. Gong S, Xue HB, Ge ZZ, Dai J, Li XB, Zhao YJ, et al. Value of Magnifying Endoscopy With Narrow-Band Imaging and Confocal Laser Endomicroscopy in Detecting Gastric Cancerous Lesions. *Medicine*. 2015;94(44): e1930.
 41. Gotoda T, Ho KY, Soetikno R, Kaltenbach T, Draganov P. Gastric ESD: current status and future directions of devices and training. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014; 24 (2): 213-33.
 42. Habermann CR, Weiss F, Riecken R, Honarpisheh H, Bohnacker S, Staedtler C, et al. Preoperative staging of gastric adenocarcinoma: comparison of helical CT and endoscopic US. *Radiology*. 2004;230(2):465-71.
 43. Hahn K, Park C, Lee Y, Chung H, Park J, et al., Comparative study between endoscopic submucosal dissection and surgery in patients with early gastric cancer, *Surg. Endosc.* (2017) Jun 21.
 44. Hahn, K. Y., Park, J. C., Kim, E. H., Shin, S., Park, C. H., Chung, H., Lee, Y. C. (2016). Incidence and impact of scheduled endoscopic surveillance on recurrence after curative endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, 84(4), 628-638.e1. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2016.03.1404>
 45. Hirasaki S, Kanzaki H, Matsubara M, Fujita K, Matsumura S, Suzuki S. Treatment of gastric remnant cancer postdistal gastrectomy by endoscopic submucosal dissection using an insulation-tipped diathermic knife. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 2550–2555.
 46. Hoteya S, Furuhashi T, Takahito T, Fukuma Y, Suzuki Y, Kikuchi D, Mitani T, Matsui A, Yamashita S, Nomura K, Kuribayashi Y, Iizuka T, Kaise M. Endoscopic Submucosal

- Dissection and Endoscopic Mucosal Resection for Non-Ampullary Superficial Duodenal Tumor. *Digestion*. 2017;95(1):36-42.
47. Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Benefits of endoscopic submucosal dissection according to size and location of gastric neoplasm, compared with conventional mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24: 1102–1106.
 48. Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Yahagi N. Clinical advantages of endoscopic submucosal dissection for gastric cancers in remnant stomach surpass conventional endoscopic mucosal resection. *Dig Endosc*. 2010; 22: 17-20.
 49. Hu YY, Lian QW, Lin ZH, Zhong J, Xue M, Wang LJ. Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(25):7884-94.
 50. Huang W, Wang L, Du J, Yang JM. (The value of narrow-band imaging with magnifying endoscopy in diagnosis of early gastric cancer: a meta-analysis). *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences*. 2015;44(4):435-42
 51. Hussain I, Ang TL. Evidence based review of the impact of image enhanced endoscopy in the diagnosis of gastric disorders. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2016;8(20):741-55.
 52. Hwang SW, Lee DH. Is endoscopic ultrasonography still the modality of choice in preoperative staging of gastric cancer? *World journal of gastroenterology*. 2014;20(38):13775-82.
 53. Hwang SW, Lee DH, Lee SH, Park YS, Hwang JH, Kim JW, et al. Preoperative staging of gastric cancer by endoscopic ultrasonography and multidetector-row computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(3):512-8.
 54. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. *Guía Clínica del Cáncer Gástrico (2011)*
 55. Ishihara R, Iishi H, Uedo N et al. Comparison of EMR and endoscopic submucosal dissection for en bloc resection of early esophageal cancers in Japan. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68: 1066–1072.
 56. Jeon H, Kim G, Lee B, Park D, Song G, et al. Long-term outcome of endoscopic submucosal dissection is comparable to that of surgery for early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastric Cancer*. 2017.
 57. Joo I, Lee JM, Kim JH, Shin CI, Han JK, Choi BI. Prospective comparison of 3T MRI with diffusion-weighted imaging and MDCT for the preoperative TNM staging of gastric cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2015;41(3):814-21.
 58. Kanesaka T, Uedo N, Yao K, Ezoe Y, Doyama H, Oda I, et al. A significant feature of microvessels in magnifying narrow-band imaging for diagnosis of early gastric cancer. *Endoscopy international open*. 2015; 3(6):E590-6.
 59. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging achieves superior accuracy in the differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:523–9.
 60. Kato, M., Nishida, T., Yamamoto, K., Hayashi, S., Kitamura, S., Yabuta, T., ... Takehara, T. (2013a). Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut*, 62(10), 1425–1432. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301647>
 61. Kato, M., Nishida, T., Yamamoto, K., Hayashi, S., Kitamura, S., Yabuta, T., ... Takehara, T. (2013b). Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut*, 62(10), 1425–1432. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301647>

62. Kawai T, Yanagizawa K, Naito S, Sugimoto H, Fukuzawa M, Gotoda T, et al. Evaluation of gastric cancer diagnosis using new ultrathin transnasal endoscopy with narrow-band imaging: preliminary study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014; 29 Suppl 4:33-6.
63. Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, Pimentel-Nunes P, Areia M, Leja M, et al. Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2013; 48(10):1108-17.
64. Kim D, Hong S, Cho G, Jeong G, Kim H, et al. Long-term efficacy of endoscopic submucosal dissection compared with surgery for early gastric cancer: a retrospective cohort study. *Gut Liver*. 2014; 8: 519-525.
65. Kim H, Lee D, Baik S, Kim J, Kwon S, Kim D, Cho M. Endoscopic mucosal resection with a ligation device for early gastric cancer and precancerous lesions: comparison of its therapeutic efficacy with surgical resection. *Yonsei. Med. J.* 2000; 41: 577-583.
66. Kim Y, Kim Y, Choi I, Kim C, Lee J, et al. Long-term survival after endoscopic resection versus surgery in early gastric cancers. *Endoscopy*. 2015; 47: 293-301.
67. Kostakis ID, Alexandrou A, Armeni E, Damaskos C, Kouraklis G, Diamantis T, Tsigris C. Comparison Between Minimally Invasive and Open Gastrectomy for Gastric Cancer in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *Scand J Surg*. 2017; 106 (1): 3-20.
68. Kwee RM, Kwee TC. Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2107-16.
69. Kwee, R. M., & Kwee, T. C. (2007). Imaging in local staging of gastric cancer: a systematic review. *J Clin Oncol*, 25(15), 2107-2116. doi: 10.1200/jco.2006.09.5224
70. Kwee, R. M., & Kwee, T. C. (2009). Imaging in assessing lymph node status in gastric cancer. *Gastric Cancer*, 12(1), 6-22. doi: 10.1007/s10120-008-0492-5
71. Kwon, Y., Jeon, S., Nam, S., & Shin, I. (2017). Helicobacter pylori infection and serum level of pepsinogen are associated with the risk of metachronous gastric neoplasm after endoscopic resection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 46(8), 758–767. <https://doi.org/10.1111/apt.14263>
72. Lage J, Pimentel-Nunes P, Figueiredo PC, Libanio D, Ribeiro I, Jacome M, et al. Light-NBI to identify high-risk phenotypes for gastric adenocarcinoma: do we still need biopsies? *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2016; 51(4):501-6.
73. Lee DH, Kim SH, Joo I, Hur BY, Han JK. Comparison between 18F-FDG PET/MRI and MDCT for the assessment of preoperative staging and resectability of gastric cancer. *European journal of radiology*. 2016;85(6):1085-91.
74. Lei, C., Huang, L., Wang, Y., Huang, Y., & Huang, Y. (2013). Comparison of MRI and endoscope ultrasound detection in preoperative T/N staging of gastric cancer. *Mol Clin Oncol*, 1(4), 699-702. doi: 10.3892/mco.2013.103
75. Lerut T, Stordeur S, Verleye L, Vlayen J, Boterberg T, et al. Update of the national guideline on upper gastrointestinal cancer. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). KCE Report 179B. 2012
76. Li HZ, Chen JX, Zheng Y, Zhu XN. Laparoscopic-assisted versus open radical gastrectomy for resectable gastric cancer: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *J Surg Oncol*. 2016; 113 (7): 756-67.
77. Li, J. H., Shen, W. Z., Gu, X. Q., Hong, W. K., & Wang, Z. Q. (2017). Prognostic value of EUS combined with MSCT in predicting the recurrence and metastasis of patients with gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 47(6), 487-493. doi: 10.1093/jjco/hyx024
78. Liu S, He J, Guan W, Li Q, Zhou Z, Yu H, et al. (Preoperative T staging of gastric cancer: comparison between MR including diffusion weighted imaging and contrast enhanced

- CT scan). *Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery*. 2014;17(3):245-9.
79. Lu W, Gao J, Yang J, Zhang Y, Lv W, Mu J, Dong P, Liu Y. Long-term clinical outcomes of laparoscopy-assisted distal gastrectomy versus open distal gastrectomy for early gastric cancer: A comprehensive systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (27): e3986.
 80. Luo, Y., Ou, M., Zhang, Y., Fu, Z., & Wang, C. (2017). Primary mesenteric adenocarcinoma covered by abscess of the mesocolon and intestinal obstruction: A case report. *Mol Clin Oncol*, 6(4), 593-596.
 81. Lv X, Wang C, Xie Y, Yan Z. Diagnostic efficacy of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for gastric neoplasms: a meta-analysis. *PloS one*. 2015;10(4):e0123832
 82. Maki S, Yao K, Nagahama T, Beppu T, Hisabe T, Takaki Y, et al. Magnifying endoscopy with narrow-band imaging is useful in the differential diagnosis between low-grade adenoma and early cancer of superficial elevated gastric lesions. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2013;16(2):140-6.
 83. Malaj A, Bilaj F, Shahini A, Miraka M. CT/MRI accuracy in detecting and determining preoperative stage of gastric adenocarcinoma in Albania. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2017;21(2):168-73.
 84. Mehmedovic, A., Mesihovic, R., Saray, A., & Vanis, N. (2014). Gastric cancer staging: EUS and CT. *Med Arch*, 68(1), 34-36.
 85. Min BH, Lee JH, Kim JJ, Shim SG, Chang DK, Kim YH, Rhee PL, Kim KM, Park CK, Rhee JC. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection (ESD) for treating early gastric cancer: comparison with endoscopic mucosal resection after circumferential precutting (EMR-P). *Dig Liver Dis*. 2009; 41: 201-209.
 86. Min, B.-H., Kim, E. R., Kim, K.-M., Park, C. K., Lee, J. H., Rhee, P.-L., & Kim, J. J. (2015). Surveillance strategy based on the incidence and patterns of recurrence after curative endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *Endoscopy*, 47(9), 784–793. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392249>
 87. MINSA. Documento Técnico: “Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica”. Dirección General de Salud de las Personas. Dirección de Calidad en Salud. (2015).
 88. Miwa K, Doyama H, Ito R, Nakanishi H, Hirano K, Inagaki S, et al. Can magnifying endoscopy with narrow band imaging be useful for low grade adenomas in preoperative biopsy specimens? *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2012; 15(2):170-8.
 89. Mocellin, S., & Pasquali, S. (2015). Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD009944. doi: 10.1002/14651858.CD009944.pub2
 90. Montgomery M, Fukuhara S, Karpeh M, Brower S. Evidence-based review of the management of early gastric cancer. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2013 Sep;1(2):105-12. doi: 10.1093/gastro/got016.
 91. Nakajima, T., Oda, I., Gotoda, T., Hamanaka, H., Eguchi, T., Yokoi, C., & Saito, D. (2006). Metachronous gastric cancers after endoscopic resection: how effective is annual endoscopic surveillance? *Gastric Cancer: Official Journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, 9(2), 93–98. <https://doi.org/10.1007/s10120-006-0372-9>
 92. Nakamoto S, Sakai Y, Kasanuki J, Kondo F, Ooka Y, Kato K, Arai M, Suzuki T, Matsumura T, Bekku D, Ito K, Tanaka T, Yokosuka O. Indications for the use of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer in Japan: a comparative study with endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2009; 41: 746-750

93. Nie RC, Yuan SQ, Chen XJ, Chen S, Xu LP, Chen YM, et al. Endoscopic ultrasonography compared with multidetector computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):113.
94. O'Connor A, McNamara D, O'Morain CA. Surveillance of gastric intestinal metaplasia for the prevention of gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(9):CD009322.
95. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, Doi T, Otani Y, Fujisaki J, Ajioka Y, Hamada T, Inoue H, Gotoda T, Yoshida S. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2006; 9: 262-270
96. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, Mouri R, Hirata M, Kawamura T, Yoshihara M, Chayama K. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2006; 64: 877-883
97. Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Nimura S, Yahagi N, Iishi H, Oka M, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *Dig Endosc*. 2016; 28 (1): 3-15.
98. Park C, Lee H, Kim D, Chung H, Park J, et al. Clinical safety of endoscopic submucosal dissection compared with surgery in elderly patients with early gastric cancer: a propensity-matched analysis. *Gastrointest. Endosc*. 2014; 80: 599-609.
99. Park SJ, Ahn JY, Jung HY, et al. Endoscopic resection for synchronous esophageal squamous cell carcinoma and gastric adenocarcinoma in early stage is a possible alternative to surgery. *Gut Liver*. 2015; 9: 59-65.
100. Pei, Q., Wang, L., Pan, J., Ling, T., Lv, Y., & Zou, X. (2015). Endoscopic ultrasonography for staging depth of invasion in early gastric cancer: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*, 30(11), 1566-1573. doi: 10.1111/jgh.13014
101. Perú, & Ministerio de Salud. (2013). Análisis de la situación del cáncer en el Perú, 2013. Lima: Ministerio de Salud.
102. Pimentel-Nunes P et al. Endoscopic submucosal dissection: ESGE Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 829-854.
103. Polkowski, M., Palucki, J., Wronska, E., Szawlowski, A., Nasierowska-Guttmejer, A., & Butruk, E. (2004). Endosonography versus helical computed tomography for locoregional staging of gastric cancer. *Endoscopy*, 36(7), 617-623. doi: 10.1055/s-2004-814522
104. Pyo J, Lee H, Min B, Lee J, Choi M, et al. Long-Term Outcome of Endoscopic Resection vs. Surgery for Early Gastric Cancer: A Non-inferiority-Matched Cohort Study, *Am. J. Gastroenterol*. 2016; 111: 240-249.
105. Roviello F, Rossi S, Marrelli D, et al. Number of lymph node metastases and its prognostic significance in early gastric cancer: a multicenter Italian study. *J Surg Oncol*. 2006;94:275-80
106. Ryu S, Kim B, Kim B, Kim J, Kim J, et al. Endoscopic submucosal dissection versus surgical resection for early gastric cancer: a retrospective multicenter study on immediate and long-term outcome over 5 years. *Surg. Endosc*. 2016; 30: 5283-5289.
107. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2012;15 Suppl 1:S3-18.
108. Seevaratnam R, Cardoso R, McGregor C, Lourenco L, Mahar A, Sutradhar R, et al. How useful is preoperative imaging for tumor, node, metastasis (TNM) staging of gastric cancer? A meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2012;15 Suppl 1:S3-18.
109. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358: j4008.

110. Shibagaki K, Amano Y, Ishimura N, Taniguchi H, Fujita H, Adachi S, et al. Diagnostic accuracy of magnification endoscopy with acetic acid enhancement and narrow-band imaging in gastric mucosal neoplasms. *Endoscopy*. 2016;48(1):16-25.
111. Shimura T, Sasaki M, Kataoka H, Tanida S, Oshima T, Ogasawara N, Wada T, Kubota E, Yamada T, Mori Y, Fujita F, Nakao H, Ohara H, Inukai M, Kasugai K, Joh T. Advantages of endoscopic submucosal dissection over conventional endoscopic mucosal resection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 821–826.
112. 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(suppl 5):v38-v49. Japanese Gastric Cancer Association Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4). 2017, Volume 20, Issue 1, pp 1–19
113. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR American journal of roentgenology*. 2000;174(6):1551-7.
114. Song J, Zhang J, Wang J, Guo X, Wang J, Liu Y, et al. Meta-analysis: narrow band imaging for diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *PloS one*. 2014; 9(4):e94869.
115. Song W, Qiao X, Gao X. A comparison of endoscopic submucosal dissection (ESD) and radical surgery for early gastric cancer: a retrospective study. *World J Surg Oncol*. 2015; 13: 309.
116. Tamegai Y, Saito Y, Masaki N et al. Endoscopic submucosal dissection: a safe technique for colorectal tumors. *Endoscopy*. 2007; 39: 418–422.
117. Tanabe S, Hirabayashi S, Oda I, Ono H, Nashimoto A, Isobe Y, Miyashiro I, Tsujitani S, Seto Y, Fukagawa T, Nunobe S, Furukawa H, Kodera Y, Kaminishi M, Katai H. Gastric cancer treated by endoscopic submucosal dissection or endoscopic mucosal resection in Japan from 2004 through 2006: JGCA nationwide registry conducted in 2013. *Gastric Cancer*. 2017 Feb 15. doi: 10.1007/s10120-017-0699-4.
118. Tao G, Xing-Hua L, Ai-Ming Y, Wei-Xun Z, Fang Y, Xi W, et al. Enhanced magnifying endoscopy for differential diagnosis of superficial gastric lesions identified with white-light endoscopy. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*. 2014; 17(1):122-9.
119. Uedo N, Fujishiro M, Goda K, Hirasawa D, Kawahara Y, Lee JH, et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. *Digestive endoscopy: official journal of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society*. 2011; 23 Suppl 1:58-71.
120. Wang H, Liu Y, Huang L, et al. The clinical study of endoscopic mucosal resection for early gastric cancer. *China Med Eng*. 2013; 21: 7–810.
121. Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, Koyama T, Kajiwara T, Shimoda Y, Takase Y, Irie K, Mizuguchi M, Tsunada S, Iwakiri R, Fujimoto K. Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63: 776–782
122. Watanabe T, Kume K, Taip M, Shibata M, Kubo H, Ejiri Y, Otsuki M. Gastric mucosal cancer smaller than 7mm can be treated with conventional endoscopic mucosal resection as effectively as with endoscopic submucosal dissection. *Hepatogastroenterology* 2010; 57: 668-673.
123. Whiting, J. L., Sigurdsson, A., Rowlands, D. C., Hallissey, M. T., & Fielding, J. W. L. (2002). The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut*, 50(3), 378–381.
124. Yamada S, Doyama H, Yao K, Uedo N, Ezoe Y, Oda I, et al. An efficient diagnostic strategy for small, depressed early gastric cancer with magnifying narrow-band imaging: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2014;79(1):55-63.

125. Yamashina T, Uedo N, Dainaka K, Aoi K, Matsuura N, et al., Long-term survival after endoscopic resection for early gastric cancer in the remnant stomach: comparison with radical surgery, *Ann. Gastroenterol.* 2015; 28: 66-71.
126. Yoshimizu S, Yamamoto Y, Horiuchi Y, Omae M, Yoshio T. Diagnostic performance of routine esophagogastroduodenoscopy using magnifying endoscope with narrow-band imaging for gastric cancer. 2017.
127. You, W.-C., Li, J.-Y., Blot, W. J., Chang, Y.-S., Jin, M.-L., Gail, M. H., Xu, and G.-W. (1999). Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer. *International Journal of Cancer*, 83(5), 615–619. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19991126\)83:5<615::AID-IJC8>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19991126)83:5<615::AID-IJC8>3.0.CO;2-L)
128. Yu H, Yang AM, Lu XH, Zhou WX, Yao F, Fei GJ, et al. Magnifying narrow-band imaging endoscopy is superior in diagnosis of early gastric cancer. *World journal of gastroenterology.* 2015;21(30):9156-62
129. Zhang HY, Liu HB. Clinical effects of endoscopic submucosal dissection vs surgical treatment for early gastric cancer. *World Chinese J Digestol.* 2014; 22: 5330–5333.
130. Zhang Q, Wang F, Chen ZY, Wang Z, Zhi FC, Liu SD, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association.* 2016; 19(2):543-52.
131. Zhou P, Peng G, Yang S, et al. Effectiveness of endoscopic submucosal dissection vs gastrectomy for early gastric cancer and precancerous lesions. *J Third Military Med Univ.* 2014; 36: 1507–1511.
132. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D, Stein H, et al. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut.* 1993;34(5):604-10.

VII. GLOSARIO

- *ADAPTE*: Es la metodología de desarrollo de guías de práctica clínica a través de un proceso de adaptación, desarrollada y difundida por la colaboración ADAPTE. Esta última, es una colaboración internacional de investigadores, desarrolladores e implementadores de GPC, a través del proceso de adaptación de GPC de calidad, ya existentes, en un contexto diferente al cual fueron desarrolladas (95).
- *AGREE*: Es el Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica desarrollado para examinar el tema de la variabilidad en la calidad de las guías. Evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía (96).
- *Cochrane Library*: Es una colección de bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otras áreas de la salud relacionadas, así como de revisiones sistemáticas, desarrolladas por la misma colaboración, entre otros productos.
- *Conflicto de interés*: Es un conjunto de condiciones en las que el juicio profesional, en relación con un interés primario (como la salud y el bienestar de un paciente o la validez de la investigación), se influencia indebidamente por un interés secundario. Es una importante fuente potencial de sesgo en el desarrollo de las GPC(97).
- *GRADE*: Iniciativa internacional con el propósito de optimizar la evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de la fuerza de las recomendaciones, superando las limitaciones de los sistemas de clasificación previos y proponiendo un sistema nuevo que mejora la trazabilidad y la transparencia del proceso (<http://www.gradeworkinggroup.org/>)(99).
- *Grupo elaborador de la guía de práctica clínica*: Grupo responsable de la planificación, elaboración, administración de recursos y otras tareas definidas y asignadas por el propio grupo.
- *MEDLINE*: base de datos predominantemente clínica producida por la National Library of Medicine de EEUU, disponible en CD-Rom e Internet (PubMed).
- *Meta-análisis*: técnica estadística que permite integrar los resultados de diferentes estudios homogéneos (estudios de test diagnósticos, ensayos clínicos, estudios de cohortes, etc.) en un único estimador, dando más peso a los resultados de los estudios con más efectivos.
- *Revisión Sistemática*: revisión sobre un tema claramente definido, para el cual se ha buscado de forma exhaustiva información que conteste a la pregunta de investigación. Por definición, es reproducible y exige identificar la información, valorarla de forma crítica y resumir de acuerdo a unos criterios predeterminados.