

¿Por qué no diagnosticamos el cáncer gástrico incipiente? ¿Cómo podemos mejorar?

Pablo Cortés G.

Unidad de
Gastroenterología,
Departamento de
Medicina Interna,
Clínica Alemana de
Santiago-Universidad
del Desarrollo
Santiago, Chile.

Recibido: 27 de abril
de 2017
Aceptado: 20 de
mayo de 2017

Correspondencia a:

Dr. Pablo Cortés
González
Avenida Manquehue
Norte 1410 Piso 3,
Vitacura, Santiago,
Chile.
Tel.: [+56 2]
25866032
pcortestg@alemana.cl

Why do we fail in the diagnosis of early gastric cancer? How can we improve?

Detection and treatment of gastric cancer (GC) in early stages is the most effective approach for improving prognosis. Patients with early gastric cancer (EGC), defined as a type of cancer affecting only mucosa and submucosa, has a good prognosis in the long-term, and if some criteria are met, endoscopic therapy is curative. Unfortunately EGC diagnosis is rare, except in case of some Asian countries, where more than 50% of tumors are diagnosed in this stage. In Japan, the main technique for early diagnosis is opportunistic screening, i.e. endoscopy performed for different reasons. Some of the factors that affect endoscopic diagnosis include: characteristics of the lesion (some cases slight changes in color or in the surface, a location that is difficult to detect, except in retro view); elements associated with the endoscopic technique (lesions hidden underneath gastric contents, non-systematic visualization, not enough time for exploration); and early access to the procedure (long waiting lists, lack of clinic or epidemiology screening criteria, lack of risk-stratification looking for pre-malignant lesions to establish endoscopic follow-up). Know and act upon the mentioned factors is a path that has proven to improve EGC diagnosis and therefore, improve prognosis.

Key words: Early gastric cancer; opportunistic screening; upper GI endoscopy.

Resumen

Detectar y tratar el cáncer gástrico (CG) en una etapa inicial constituye la estrategia más efectiva para mejorar el pronóstico de esta patología. Pacientes con CG incipiente (CGI), definido como el que compromete sólo la mucosa y la submucosa, tienen un muy buen pronóstico a largo plazo y si se cumplen algunos criterios, el tratamiento endoscópico es curativo. Desgraciadamente el diagnóstico de CGI es infrecuente en todo el mundo, a excepción de algunos países asiáticos donde más de la mitad de los tumores se diagnostican en esta etapa. En Japón la principal vía por la que se realiza este diagnóstico precoz es mediante el tamizaje oportunista, es decir, la endoscopia que se realiza de manera cotidiana por diferentes motivos. Dentro de los factores que afectan la capacidad diagnóstica de la endoscopia destacan: las características de la lesión (algunos casos con discretos cambios de color o superficie, ubicación habitualmente en áreas de mejor visualización en retrovisión); factores asociados a la técnica endoscópica (contenido gástrico que puede ocultar lesiones, visualización no sistemática, tiempo insuficiente de exploración); y el acceso oportuno a ella (largas listas de espera, falta de criterios de selección clínicos o epidemiológicos, falta de estratificación del riesgo mediante la búsqueda de lesiones premalignas para definir intervalos de seguimiento endoscópico). Conocer y actuar sobre los factores descritos es un camino que ha demostrado su utilidad en mejorar el diagnóstico del CGI y así mejorar su pronóstico.

Palabras clave: Cáncer gástrico incipiente; tamizaje oportunista; endoscopia digestiva alta.

Introducción

El adenocarcinoma gástrico (CG) es el cáncer más frecuente en Chile, constituyendo la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres con cifras absolutas de aproximadamente 3.000 muertes anuales¹. El 90% de los pacientes con CG se diagnostican en etapas avanzadas y mueren en los 5

años siguientes al diagnóstico². Un estudio nacional basado en el registro poblacional de cáncer, muestra una sobrevida de 12,3% a 5 años³.

El principal predictor de la sobrevida del paciente con esta patología es la precocidad con la que se realiza el diagnóstico. Detectar y tratar el CG en una etapa inicial constituye la estrategia más efectiva para mejorar el pronóstico.

Definición de cáncer gástrico incipiente (CGI)

El año 1962 la Sociedad Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica estableció el concepto de cáncer gástrico incipiente⁴, definiéndolo como el CG con profundidad limitada a la mucosa o submucosa, independiente del compromiso ganglionar. La Clasificación Japonesa de Cáncer Gástrico Incipiente⁵ define las características macroscópicas de estas lesiones precoces, clasificadas en protruidas (Tipo 0-I), superficiales (Tipo 0-II, las que además se subdividen en tres categorías), y ulceradas (Tipo 0-III).

Importancia del diagnóstico de CGI

En series quirúrgicas el CGI muestra un muy favorable pronóstico con más de 95% de supervivencia a 5 años, debido a la baja frecuencia de metástasis a distancia o compromiso linfonodal (10-20%)⁶. El compromiso nodal está estrechamente relacionado a la profundidad de la invasión del tumor primario. Cuando éste compromete sólo la mucosa gástrica, el compromiso nodal es muy infrecuente (3%) y ocurre principalmente en las lesiones de histología indiferenciada⁷. El CGI de histología diferenciada, sin ulceración o incluso lesiones ulceradas menores de 3 cm, tiene actualmente indicación de tratamiento endoscópico mediante disección submucosa endoscópica. Si el estudio histológico de estas piezas confirma la resección completa de la lesión y ausencia de compromiso submucoso, se considera un tratamiento curativo, con diversas series que muestran supervivencias a 5 años mayores a 90%⁸.

Diagnóstico de CGI en Chile y el mundo

Desgraciadamente, a nivel global, menos de 20% de todos los CG son diagnosticados en esta etapa de muy buen pronóstico, siendo la excepción algunos países asiáticos donde se reportan series en Taiwán y Japón con más de 60% de los CG detectados en esta etapa⁹. En Chile las estadísticas muestran que un bajo porcentaje de los pacientes son diagnosticados en etapa precoz (< 15%)^{2,3,10}, existiendo excepciones puntuales enmarcadas en programas de tamizaje endoscópico, destacando la serie reportada por Calvo y cols., que muestra un diagnóstico de CGI en 32% de los pacientes diagnosticados con CG al realizar endoscopias digestivas altas (EDAs) en pacientes sintomáticos mayores de 40 años¹¹.

¿Por qué no diagnosticamos el CGI?

Presentación clínica

El CGI es asintomático u oligosintomático en etapas iniciales. Estudios que han evaluado la velocidad

del crecimiento tumoral han estimado que el tiempo medio para que una lesión incipiente se transforme en avanzada es de 44 meses¹², y que el tiempo de duplicación tumoral en los incipientes va de 1,6 a 9,5 años¹³. En un estudio nacional de 523 pacientes con CGI¹⁴, la gran mayoría avanzados, aunque 93% de los pacientes presentaban molestias al momento del diagnóstico, el tiempo promedio de síntomas era de sólo 8 meses, con una mediana de 3 meses. De estos estudios se infiere que existe un largo período de tiempo en que el paciente puede estar asintomático portando un CGI.

Factores relacionados a las herramientas de diagnóstico

Los más importantes métodos para diagnosticar el CG son el estudio radiológico contrastado de estómago y la endoscopia digestiva alta (EDA). El estudio serológico mediante la detección de gastrina y pepsinógeno es útil para detectar pacientes con atrofia gástrica y metaplasia intestinal, lesiones premalignas que se relacionan a un mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico a futuro y, por lo tanto, constituyen herramientas útiles para seleccionar pacientes en riesgo de desarrollar CG; no obstante, no son un marcador tumoral directo^{15,16}. Se están evaluando otros marcadores, como el gen Reprimo, pero aún no existe evidencia que demuestre la utilidad clínica de algún marcador serológico de neoplasia gástrica.

La sensibilidad del estudio radiológico va de 60 a 80%, diagnosticando principalmente lesiones deprimidas o ulceradas, con una especificidad entre 80 y 90%¹⁷. Cuando se ha comparado con la EDA en estudios de tamizaje poblacional, la sensibilidad para detectar lesiones localizadas es cercana a 30% comparada con más de 60% para la EDA¹⁸. Por esta razón, la principal herramienta diagnóstica que se recomienda para detectar el CGI es la EDA.

Sólo 4 estudios, todos ellos asiáticos, han evaluado la sensibilidad de la EDA para el diagnóstico de CG y muestran un rango entre 77 y 88%¹⁹. La referencia para estos estudios es el diagnóstico de nuevos CG en un período de 3 o menos años (cáncer de intervalo) lo que hace suponer que estas lesiones ya estaban presentes en la endoscopia inicial en una etapa incipiente. Estas cifras debieran ser mayores en Occidente pero no existen trabajos similares que avalen esta afirmación.

Las principales razones por las que un CGI puede no ser visualizado en una EDA son las características macroscópicas de la lesión y su ubicación. Lesiones como el tipo 0-I y 0-III según la clasificación japonesa son en general de fácil visualización. Las lesiones tipo 0-II, ligeramente solevadas (0-IIa), planas (0-IIb) o deprimidas (0-IIc), son las lesiones que presentan las mayores dificultades para su identificación. Tenues cambios de coloración con márgenes definidos,

Artículo de Revisión

superficie irregular, sangrado al contacto o pliegues confluentes pueden ser claves para el diagnóstico de estas lesiones precoces. La ubicación más frecuente del CG es la cara posterior y curvatura menor del cuerpo gástrico junto con la región angular²⁰.

Una EDA con un estómago no preparado, con contenido gástrico que puede ocultar estas lesiones, las que por su ubicación son detectadas principalmente en retrovisión, unido a un tiempo muy limitado para realizar el procedimiento que atenta contra una revisión exhaustiva de la mucosa gástrica²¹, configuran un escenario poco favorable para lograr un diagnóstico a tiempo del CGI.

Acceso a la EDA

Es indudable que la latencia entre la solicitud de una endoscopia y la realización de ésta en un paciente sintomático, o la ausencia de un plan de tamizaje en población asintomática, influye negativamente en la posibilidad de un diagnóstico precoz de CG. La implementación de un plan poblacional de tamizaje endoscópico es de alto costo y probablemente sólo justificable en poblaciones definidas de muy alto riesgo de CG¹⁷.

Desde el año 2006 la EDA está incluida en el plan de Garantías Explícitas en Salud (GES) para pacientes mayores de 40 años sintomáticos²². A pesar de esto, en un operativo médico realizado recientemente por la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva para la resolución de la lista de espera para EDA en Nueva Imperial (IX Región, Chile), área con alta incidencia de CG, más de 2.000 pacientes no tenían realizado el procedimiento a pesar de haber sido solicitadas hasta 4 años antes²³, realidad habitual en múltiples unidades de endoscopia del país.

Un estudio que comparó el número y tipo de cirugías por CG en un hospital del Sistema Público de Salud antes y después de la implementación del plan de Acceso Universal de Garantías Explícitas (AUGE), no mostró ninguna variación que sugiriera un diagnóstico más precoz²⁴, lo que hace suponer que es necesario no sólo mejorar el acceso al procedimiento sino que también el tipo de EDA que se realiza.

Ausencia de un plan de seguimiento posterior a la EDA

En cada EDA realizada, el no evaluar el riesgo futuro de CG mediante la detección y cuantificación de lesiones premalignas gástricas atenta contra el diagnóstico precoz del CGI al desaprovechar la oportunidad de focalizar la realización de futuras EDAs en pacientes de mayor riesgo que el promedio de la población^{16,25,26}.

Diferencias en diagnóstico histológico

El diagnóstico histopatológico difiere entre los

patólogos japoneses y los occidentales, siendo la principal diferencia el que las lesiones clasificadas como displasia de alto grado, intramucosas, sin invasión de la lámina propia, son clasificadas por los patólogos japoneses como CGI²⁷. Aunque esto puede llevar a un menor diagnóstico de CGI como tal en Occidente, en la práctica ambas descripciones representan una misma lesión, con idéntico comportamiento biológico y deben ser resueltas mediante una disección endoscópica.

Otro punto importante es que el diagnóstico histológico es realizado mediante especímenes obtenidos con pinzas endoscópicas, lo que no siempre otorga una muestra representativa de la lesión. Un diagnóstico inicialmente negativo para neoplasia en una lesión endoscópicamente muy sugerente debiera obligar al seguimiento endoscópico para nuevas evaluaciones²⁸.

Cómo mejorar el diagnóstico de CGI

El alto porcentaje de detección de CGI en Japón y Corea es explicado entre otros aspectos por²⁰:

- Alta prevalencia de la enfermedad, lo que mantiene a los endoscopistas interesados y entrenados.
- Fácil acceso a la endoscopia, ya sea mediante tamizaje poblacional o tamizaje oportunista (la endoscopia del "día a día"), apoyado por el sistema de salud y con un gran número de endoscopistas.
- Endoscopia de muy buena calidad, destacando la utilización de preparación de limpieza antes del procedimiento y una evaluación detallada de la superficie gástrica con uso frecuente de tinciones.

En nuestra realidad epidemiológica, con una incidencia de CG que es la mitad a la de Japón y Corea, pero con una letalidad (mortalidad/incidencia) que duplica a la de ellos, explicable principalmente por el bajo número de pacientes detectados en etapas iniciales, las recomendaciones para mejorar la detección del CGI se pueden resumir en:

Mejorar acceso al diagnóstico

El tamizaje poblacional es una medida de altísimo costo justificable sólo en poblaciones de muy alto riesgo, con mayor evidencia para el estudio radiológico que para el endoscópico¹⁹.

En 2010 el tamizaje de CG en Japón detectó 5.041 pacientes con CG (0,085%) de un total aproximado de 6 millones de personas evaluadas. Un uso racional de los recursos obliga a seleccionar la población que debiera ser sometida a este tamizaje por edad y por sospecha de presencia de lesiones premalignas, mediante la evaluación serológica de gastrina, pepsinógeno y antígenos de *H. pylori*^{16,17}.

El tamizaje oportunista se refiere a la EDA que se realiza día a día, por diferentes indicaciones. Más allá de la indicación específica, descartar o detectar un CG debiera ser el objetivo principal para realizar una EDA a un paciente sintomático. Esta estrategia “oportunistas” es la responsable de la mayoría de los CGI detectados en Japón (7,6% tamizaje, 28% solicitud de paciente, 64% solicitud del médico)²⁹. Desde el punto de vista preventivo, en un país en que el cáncer gástrico es la neoplasia más frecuente, esta EDA debería ser aprovechada además para definir el riesgo futuro del paciente mediante la evaluación de lesiones premalignas (AG, MI o displasia). La Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva (ACHED) recomienda que en cada EDA realizada a personas mayores de 40 años, o a pacientes de cualquier edad con familiares directos con CG, se debe realizar *test* de ureasa y un mapeo biopsico protocolizado para evaluar estas lesiones y así estratificar el riesgo, definiendo intervalos de seguimiento endoscópico según los resultados²⁵ (Tabla 1).

El desarrollo y validación de encuestas clínico-epidemiológicas que permitan priorizar la indicación del procedimiento, es un aspecto crítico ya que permitiría definir los intervalos de seguimiento de pacientes en riesgo y retirar del círculo vicioso de re-solicitud de EDA, contribuyendo a la solución del gran problema de las listas de espera.

Revisar la técnica endoscópica

Independiente de la indicación de la EDA, para mejorar la detección de CGI es importante recalcar los siguientes puntos:

Preparación de paciente

La premedicación con anti-burbujas y/o mucolíticos por vía oral antes de la EDA disminuye la necesidad de lavado y acorta la duración del examen. En nuestro medio, es posible utilizar simeticona al 4% (40-120 mg) y N-Acetilcisteína (400 mg) en 80-100 ml de agua, 10-30 min antes de la EDA. Es importante una distensión gástrica completa para explorar toda la superficie gástrica. Algunos expertos recomiendan el uso rutinario de agentes anticolinérgicos (buscapina) antes de iniciar la EDA para inhibir la peristalsis^{20,25}.

Preparación del endoscopista

Para poder detectar el CGI es fundamental conocer las características de las lesiones a detectar y “entrenar el ojo” mediante la revisión de imágenes de estas lesiones. Se ha demostrado que un entrenamiento específico aumenta la tasa de detección de lesiones incipientes^{30,31}. Este entrenamiento también debe recalcar la importancia de lograr una buena visualización de toda la superficie gástrica mediante el lavado de los

restos de burbujas o contenido gástrico y el tener un método de revisión sistemática del estómago; lo que se ha sugerido aumenta visualización de la mucosa gástrica, disminuyendo los puntos ciegos³². En Japón el registro sistemático de imágenes es parte integral de toda EDA, desde 20 a 40 imágenes, lo que asegura al menos la evaluación protocolizada de la superficie gástrica^{20,25}.

Uso de tinciones y nuevas tecnologías

La utilización de índigo carmín permite una delimitación más precisa de las lesiones y mejora la detección de lesiones planas o levemente deprimidas³³. La magnificación óptica y el uso de *narrow band imaging* (NBI) y probablemente otros sistemas de cromoscopia electrónica (FICE, LCI o I-Scan) permiten caracterizar mejor las lesiones^{20,33}. Aún está en evaluación si estas técnicas aumentan la detección del CGI.

Revisar el sistema

Tiempo de EDA

Una adecuada técnica endoscópica, incluida una visualización completa de la mucosa, la realización eventual de tinciones, caracterización o descarte de lesiones con cromoscopia electrónica magnificada y el mapeo protocolizado más toma de *test* de ureasa consume tiempo endoscópico. Expertos recomiendan ocupar al menos 8 a 10 min en la EDA sin considerar la toma de biopsias³⁴. Al comparar endoscopistas rápidos con endoscopistas lentos (EDAs de duración menor o mayor de 7 min, respectivamente), Teh y cols. demostraron que los últimos diagnostican 3 veces más lesiones neoplásicas que los primeros²¹.

Tiempos menores a 30 min por EDA requieren una importante coordinación entre el equipo de trabajo para que otros necesarios procesos de la atención

Tabla 1. Protocolo ACHED: Programa de seguimiento endoscópico para pacientes de alto riesgo²⁵

Etapas OLGA	Riesgo Futuro CG	Intervalo EDA
Etapas 0, <i>H. pylori</i> (-)	Muy bajo	No justifica control (sale del programa)
Etapas 0, Ant. Fam. CG	Bajo	EDA cada 5 años
Etapas 0, <i>H. pylori</i> (+) ¹	Bajo	EDA cada 3 años
Etapas I - II	Bajo	EDA cada 3 años
Etapas III - IV (o DBG ²)	Alto	EDA anual
DAG (sin lesión focal) ³	Muy alto	EDA cada 6 meses

¹*H. pylori* refractario a erradicación + Pangastritis o actividad intensa (Sydney). Riesgo CG difuso. ²Displasia de bajo grado en biopsias sistemáticas, sin lesión focal detectable. ³Displasia de alto grado en biopsias sistemáticas, sin lesión focal detectable. EMR o ESD en caso de lesión focal.

Artículo de Revisión

Tabla 2. Requisitos para EDA en un programa de tamizaje de CGI (Modificado de 25)

EDA Programa tamizaje CGI	
Objetivo del procedimiento	Detectar CG incipiente Detectar displasia Definir riesgo futuro CG (lesiones preneoplásicas)
Preparación	Ayuno Mucolíticos pre EDA
Equipamiento necesario	Endoscopio alta resolución Disponibilidad tinciones Cromoscopia digital
Técnica	Exploración completa Búsqueda lesiones inaparentes Cromoscopia (tinción o digital) Biopsias múltiples (Sydney)
Tiempo requerido	Mínimo 30 min
Reporte	Registro estandarizado de imágenes (idealmente representar toda la superficie del estómago)
Control endoscópico	Programado según riesgo estimado de CG futuro (Tabla 2)
Endoscopista	Entrenamiento específico en detección de CG I Entrenamiento en tinciones y/o CE

de este paciente (como la entrevista previa, consentimiento, pausa de seguridad, controles de signos vitales, etc.), no acorten el tiempo disponible para un procedimiento de acceso limitado. El protocolo ACHED recomienda reservar tiempos aún mayores (30 a 45 min) si la EDA es de seguimiento en pacien-

tes con lesiones precursoras detectadas previamente²⁵ (Tabla 2).

Funcionamiento de la unidad de endoscopia y otros servicios: Como fue expuesto en el protocolo ACHED, se requiere un equipo de trabajo multidisciplinario, con personal capacitado en sus tareas específicas. El informe histológico está disponible semanas después de la EDA. Los Servicios de Endoscopia y Anatomía Patológica deben generar procesos administrativos que aseguren la notificación al paciente si se detectó un CGI y su eventual citación al control endoscópico si el mapeo confirma la presencia de lesiones preneoplásicas²⁵. Además, es muy recomendable la realización de reuniones anatómo-clínicas para revisar resultados y discutir casos en que existan diferencias importantes entre la impresión endoscópica y la histológica²⁸.

En el operativo endoscópico ACHED de 2016 se siguieron cada una de las recomendaciones antes expuestas a excepción del uso de tinciones vitales. Se evaluó endoscópicamente a 735 pacientes en lista de espera para EDA con el único filtro de tener más de 40 años, detectándose 5 CG confirmados histológicamente. El rendimiento diagnóstico de la EDA fue de 0,7% (10 veces mayor que tamizajes poblacionales), 80% de ellos incipientes. Además, 20% de los pacientes presentaron en la evaluación histológica protocolizada, atrofia extensa y/o intensa (OLGA III-IV) y se les realizará reevaluación endoscópica en junio de 2017²³. Si bien los números de pacientes evaluados y lesiones diagnosticadas aún son pequeños, sugieren que estos cambios introducidos a la evaluación endoscópica permiten mejorar la detección del CGI.

Referencias

- Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009; 125: 666-73.
- Cenitagoya GF, Bergh CK, Klinger-Roitman J. A prospective study of gastric cancer. "Real" 5-year survival rates and mortality rates in a country with high incidence. *Dig Surg* 1998; 15: 317-22.
- Heise K, Bertran E, Andia ME, Ferreccio C. Incidence and survival of stomach cancer in a high-risk population of Chile. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1854-62.
- Murakami T. Pathomorphological diagnosis. Definition and gross classification of early gastric cancer. *Gann Monogr Cancer Res* 1971; 11: 53-5.
- Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011; 14: 101-12.
- Yamazaki H, Oshima A, Murakami R, Endoh S, Ubukata T. A long-term follow-up study of patients with gastric cancer detected by mass screening. *Cancer* 1989; 63: 613-7.
- Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-25.
- Gotoda T, Iwasaki M, Kusano C, Seewald S, Oda I. Endoscopic resection of early gastric cancer treated by guideline and expanded National Cancer Centre criteria. *Br J Surg* 2010; 97: 868-71.
- Cancer statistics in Japan, 2014. Disponible en: http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2014/cancer_statistics_2014.pdf. [Consultado el 20 de abril de 2017].
- Llorens P. Gastric Cancer Mass Survey in Chile. *Semin Surg Oncol* 1991; 7: 339-43.
- Calvo A, Galleguillos B, Baez S, Díaz A, Pruyas M, Nilsen E, et al. Results of a population-based gastric cancer screening program conducted in Chile 1996-2008. *Digestive Disease Week 2011, Abstract Supp.* 1161.

- 12.- Tsukuma H, Oshima A, Narahara H, Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study. *Gut* 2000; 47: 618-21.
- 13.- Kholi Y, Kawai K, Fujita S. Analytical studies on growth of human gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 1981; 3: 129-33.
- 14.- Muller B, De La Fuente H, Barajas O, Cardemil B, Vila A, Mordojovich E, et al. Registro de evaluación de tratamiento de cáncer gástrico en Chile (REGATE): Características clínicas basales de 523 pacientes. *Rev Chi Cir* 2011; 63: 147-53.
- 15.- Mukoubayashi C, Yanaoka K, Ohata H, Arii K, Tamai H, Oka M et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med* 2007; 46: 261-6.
- 16.- Terasawa, T, Nishida H, Kato K, Miyashiro I, Yoshikawa T, Takaku R, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2014; 9: e109783.
- 17.- Hamashima C, Shibuya D, Yamazaki H, Inoue K, Fukao A, Saito H, et al. The Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 259-67.
- 18.- Choi KS, Jun JK, Park E-C, Park S, Jung KW, Han MA, et al. Performance of different gastric cancer screening methods in Korea: a population-based study. *GPLoS One* 2012; 7: e50041.
- 19.- Choi KS, Suh M. Screening for gastric cancer: the usefulness of endoscopy. *Clin Endosc* 2014; 47: 490-6.
- 20.- Uedo N, Yao K. Endoluminal diagnosis of early gastric cancer and its precursors: Bridging the gap between endoscopy and pathology. En M. Jansen, N.A. Wright (eds.), *Stem Cells, Pre-neoplasia, and Early Cancer of the Upper Gastrointestinal Tract*, Advances in Experimental Medicine and Biology. Springer International Publishing Switzerland 2016 pp. 293-316.
- 21.- The JL, Tan JR, Lau LJ, Saxena N, Salim A, Tay A, et al. Longer examination time improves detection of gastric cancer during diagnostic upper gastrointestinal endoscopy. *Clin. Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 480-7.
- 22.- Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ Cáncer Gástrico. Disponible en [http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20G%C3%A1strico%20\(PL\).pdf](http://web.minsal.cl/sites/default/files/files/GPC%20G%C3%A1strico%20(PL).pdf) [Consultado el 24 de abril de 2017].
- 23.- Cortés P, González R, Bufadel M, Araya R, Gobelet J, Heredia C, et al. Caracterización de lesiones pre malignas gástricas en una población de la Región de la Araucanía Sur. Operativo de la Asociación Chilena de Endoscopia Digestiva: resultados preliminares. *Gastroenterol latinoam* 2016; 27 (Supl N° 2): S117.
- 24.- Aguirre S, Alvo A, Angulo A. Incorporación del cáncer gástrico al GES: efecto sobre el acceso y oportunidad de tratamiento quirúrgico en un hospital del SSMS. *Rev Chil Salud Pública* 2007; 11: 127-35.
- 25.- Rollán A, Cortés P, Calvo A, Araya R, Bufadel ME, González R, et al. Diagnóstico precoz de cáncer gástrico: Propuesta de detección y seguimiento de lesiones premalignas gástricas: protocolo ACHED. *Rev Med Chile* 2014; 142: 1181-92.
- 26.- Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002; 50: 378-81.
- 27.- Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, Lewin KJ, Riddell RH, Shimoda T, et al. Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 1997; 349: 1725-9.
- 28.- Lim H, Jung HY, Park YS, Na HK, Ahn JY, Choi JY, et al. Discrepancy between endoscopic forceps biopsy and endoscopic resection in gastric epithelial neoplasia. *Surg Endosc* 2014; 28: 1256-62.
- 29.- Suzuki H, Gotoda T, Sasako M, Saito D. Detection of early gastric cancer: misunderstanding the role of mass screening. *Gastric Cancer* 2006; 9: 315-9.
- 30.- Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. *Gastric Cancer* 2017; 20 (Suppl 1): 28-38.
- 31.- Yamazato T, Oyama T, Yoshida T, Baba Y, Yamanouchi K, Ishii Y, et al. Two years' intensive training in endoscopic diagnosis facilitates detection of early gastric cancer. *Intern Med* 2012; 51: 1461-5.
- 32.- Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Ann Gastroenterol* 2013; 26: 11-22.
- 33.- Eleftheriadisa N, Inouea H, Ikedaa H, Onimarua M, Yoshidaa A, Masellia R, et al. Effective optical identification of type "0-IIb" early gastric cancer with narrow band imaging magnification endoscopy, successfully treated by endoscopic submucosal dissection. *Ann Gastroenterol* 2015; 28: 72-80.
- 34.- Veitch AM, Uedo N, Yao K, East JE. Optimizing early upper gastrointestinal cancer detection at endoscopy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12: 660-7.