

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)

Effectiveness of systematic chromoendoscopy for diagnosis of early cancer and gastric premalignant lesions. Results of two consecutive screening campaigns in Colombia (2006-2007).

Fabián Emura, MD, PhD,¹ Juan Mejía, MD,² Marcela Mejía, MD,² Camilo Osorio, MD,³ Carolina Hernández, MD,⁴ Iván González, MD,⁴ Omar Malaver, MD,² Constanza Rodríguez, MD,⁵ Ichiro Oda, MD,⁶ Pelayo Correa, MD.⁷

¹ Endoscopia Digestiva Avanzada, EmuraCenter LatinoAmerica; Emura Foundation for the Promotion of Cancer Research; Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá Colombia. E-mail: fabian@emuracenter.org

² Endoscopia Digestiva Avanzada, EmuraCenter LatinoAmerica; Emura Foundation for the Promotion of Cancer Research, Bogotá, Colombia.

³ Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia.

⁴ Endoscopia Digestiva Avanzada, EmuraCenter LatinoAmerica; Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia

⁵ Sección de Gastroenterología, SaludCoop, Bogotá, Colombia

⁶ División de Endoscopia, National Cancer Center, Tokyo, Japón

⁷ División de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición, Vanderbilt University, Nashville, TN, USA

Premio Nacional de Endoscopia MAX MEYER 2009.

Fecha recibido: 01-12-09
Fecha aceptado: 02-02-10

Resumen

Introducción: El cáncer gástrico es la malignidad más común en América del Sur y Asia oriental. En Colombia, aparte del grave problema de mortalidad, una limitante es la escasez de datos de prevalencia de lesiones tempranas y premalignas. **Objetivos y métodos:** Evaluar la utilidad de la cromoendoscopia sistemática en la prevalencia de de cáncer gástrico temprano y lesión gástrica pre-maligna. Un total de 950 sujetos fueron convocados. 800 sujetos cumplieron los criterios de inclusión y finalmente 650 fueron analizados. **Resultados:** Ninguno de los participantes presentó mucosa gástrica normal. Gastritis antral crónica leve se encontró en 21,8% (142/650) mientras que gastritis antral crónica moderada o severa se encontró en el 77,4% (508/650). Atrofia y metaplasia fue encontrada en 14,5% (94/650) y 15,5% (101/650) respectivamente. Infección por *H. Pylori* en 7,3%, 79,3% 75,5% 57,4% y 0% de los sujetos con gastritis antral leve, gastritis moderada o severa, atrofia, metaplasia y displasia respectivamente. Lesión gástrica premaligna en 30% (195/650). Dos participantes fueron diagnosticados con cáncer gástrico temprano y tratados curativamente con disección endoscópica de la submucosa. **Conclusión:** Utilizando cromoendoscopia sistemática esta serie ha demostrado que uno de 325 voluntarios sanos tiene cáncer gástrico temprano, y 1 de cada 33 tiene lesión gástrica premaligna explicando así la alta prevalencia de cáncer gástrico avanzado en la región. En voluntarios sanos de Colombia el cáncer gástrico temprano es diagnosticable y curable.

Palabras clave

Cromoendoscopia sistemática, cáncer gástrico temprano, tamización, lesión gástrica premaligna, H Pílori, IT-Knife2

Summary

Introduction: Gastric cancer is the most common malignancy in South America and East Asia. In addition to the high mortality, in Colombia a great disadvantage is the lack of data regarding premalignant lesions and early cancer. **Aim:** To evaluate the usefulness of systematic chromoendoscopy in the prevalence of early cancer and gastric premalignant lesions. A total of 950 were invited to participate, 800 fulfilled the inclusion criteria and finally 650 were analyzed. **Results:** None of participants had normal gastric mucosa. Mild antrum gastritis was found in 21.8% (142/650), meanwhile moderate or severe antrum gastritis in 77.4% (508/650). Atrophy and metaplasia was found in 14.5% (94/650) and 15.5% (101/650) respectively. *H. Pylori* infection was found in 7.3%, 79.3% 75.5% 57.4% y 0% of subjects with mild, moderate and severe, atrophy, metaplasia and dysplasia respectively. Gastric premalignant lesion was found in 30% (195/650). Two subjects were diagnosed as early gastric cancer and treated by endoscopic submucosal dissection (ESD) with curability as final result. **Conclusions:** By systematic chromoendoscopy this series has demonstrated that 1/325 healthy volunteers had early gastric cancer and that 1/33 had a premalignant lesion explaining in part the high prevalence of gastric cancer in the region. Bases on this series, gastric cancer is diagnosable and curable among healthy volunteers in Colombia.

Key words

Systematic chromoendoscopy, early gastric cancer, screening, premalignant gastric lesion, H Pílori, IT-Knife2

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el tumor maligno más común en América del Sur y Asia oriental (1). El diagnóstico en estados avanzados ha posicionado la enfermedad como la principal causa de muerte por cáncer en Colombia (2). En Japón, debido a la tamización sistemática y masiva, (1, 3) la frecuencia de cáncer gástrico en estado 0 (temprano o T1) es cercana al 60% con sobrevida del 94% con tratamiento endoscópico (4). En Colombia, y otros países latinoamericanos, no hay tamización sistemática masiva y como consecuencia, son muy escasos los reportes de lesiones tempranas diagnosticadas por endoscopia (5).

Los estudios de tamización con endoscopia en Japón han demostrado un aumento en la detección del cáncer gástrico temprano y una disminución considerable de la mortalidad. Estos estudios recomiendan la endoscopia digestiva sistemática y con tinción como el método de tamización en regiones donde la mortalidad por cáncer gástrico es alta (6, 7). Aunque este es un problema de salud pública antiguo y reconocido, Colombia carece de un programa de tamización masiva, confiable y efectivo contra el cáncer gástrico.

La inflamación crónica y la atrófica son los estados iniciales del múltiple proceso de carcinogénesis gástrica. En particular, la gastritis crónica atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia han sido postuladas como lesiones premalignas (LGP) y precursoras del cáncer gástrico tipo intestinal (8). Las LGP y el cáncer gástrico estado 0 son altamente prevalentes en países con alta incidencia de la enfermedad (9). Por otro lado, la infección por *H. Pylori* se ha considerado como uno de los principales factores que promueve la iniciación de la cascada y está implicado como disparador del proceso carcinogénico (10). En Colombia, aparte del grave problema de mortalidad, una limitante para mejorar la sobrevida es la ausencia de datos básicos de prevalencia de premalignidad y cáncer temprano, y su relación o no con el *H. Pylori*. Este estudio reporta el método y resultados de la campaña masiva de tamización más grande realizada hasta el momento con cromoendoscopia sistemática en voluntarios sanos en Bogotá, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio transversal fue realizado para determinar la prevalencia de gastritis crónica (leve, moderada o severa), de lesiones gástricas premalignas (atrofia, metaplasia intestinal, displasia de bajo grado), de cáncer gástrico (temprano, avanzado) y su relación con la infección por *H. Pylori* en participantes de dos campañas masivas de tamización en Bogotá.

Sujetos voluntarios

Voluntarios saludables residentes en Bogotá entre 40-70 años fueron invitados a participar por anuncio en medios de comunicación y sin costo en las campañas de educación, prevención y diagnóstico del cáncer gástrico organizadas por Emura Foundation en noviembre 2006 y noviembre 2007. Entrevista médica, examen físico general y cromoendoscopia sistemática fue realizada a todos los participantes. Se excluyeron sujetos con antecedente de enfermedad crónica y/o en tratamiento médico, endoscopia digestiva alta realizada en los últimos 2 años, antecedente de úlcera péptica o cirugía gástrica y biopsias reportadas con insuficiente material. Los sujetos sintomáticos gastrointestinales (Ej. dispepsia, dolor abdominal) fueron incluidos como participantes. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la institución y se obtuvo consentimiento informado del procedimiento y del estudio en todos los participantes.

Premedicación intraluminal

Una combinación de Pronasa (Pronase MS; Kaken Pharmaceutical Co., Ltd., Tokyo, Japan), bicarbonato de sodio y dimetilpolixilosano fue administrada a cada sujeto en 80 ml de agua 15 minutos antes del procedimiento (11). Metilbromuro de hioscina (2 mg) fue adicionado a la mezcla para disminuir los movimientos peristálticos del estómago. En todos los sujetos la preparación gástrica fue considerada adecuada.

Equipo de endoscopia

Las endoscopias de tamización se realizaron en el Emura Center LatinoAmerica, Bogotá, usando videogastroscopios GIF-H180 y GIF-160, con video procesador EVIS EXERA-II. Las imágenes fueron transferidas a computador con la tarjeta de memoria MAPC-10.

Cromoendoscopia sistemática (CES)

Los exámenes se completaron en un término de 2,5 meses en cada campaña anual y fueron realizados por un endoscopista entrenado formalmente en Japón (FE). Una vez dentro de la cámara gástrica, las áreas examinadas fueron identificadas de acuerdo al protocolo de endoscopia de EmuraCenter y a la clasificación japonesa del cáncer gástrico la cual divide el estómago en tres tercios (distal, medio y proximal) y cuatro caras (curva mayor, curva menor, cara anterior y cara posterior) (12). Cromoendoscopia sistemática (CES) definida como una modificación de la endos-

copia al estilo japonés caracterizada por una inspección rápida, minuciosa y sistemática de todas las áreas gástricas incluyendo revisión de la hipofaringe e incorporando tanto la tinción electrónica (narrow band image, NBI) como la convencional (índigo carmín 0,25%) en todos los casos. Brevemente, los senos piriformes y la hipofaringe son evaluados bajo luz de NBI (13, 14). Después de superar el esfínter esofágico superior con la técnica no deglutoria (permite observar el tercio superior del esófago en su totalidad), el endoscopio es avanzado en sentido distal bajo eje esofágico natural (cara anterior entre la 9 y 12 del reloj) hasta el hiato esofágico donde un leve giro a la izquierda permite la entrada suave al lumen gástrico. Con luz blanca y después de alcanzar el anillo pilórico, el endoscopio es suavemente traccionado en sentido proximal bajo insuflación óptima. La observación detallada de la mucosa gástrica es realizada rotando el endoscopio en el sentido de las manecillas del reloj examinando y registrando fotografías de toda la superficie gástrica. Al llegar a la unión del tercio medio con el tercio superior (nivel del hiato esofágico) el endoscopio es invertido y cuidadosamente reinsertado en sentido proximal para evaluar el fondo gástrico. El examen continúa en retroflexión observando el cardias, el hiato esofágico y la curva menor en toda su extensión. Después de la evaluación cuidadosa del ángulo gástrico, el endoscopio es avanzado a través del píloro para evaluación del bulbo y el duodeno hasta su segunda porción. Posteriormente, un volumen de 3-5 ml de índigo carmín 0,25% liofilizado y estéril (Cromoendoscopia Colombia) es vertido en el ángulo gástrico o en zonas sospechosas usando una jeringa desechable de 20 ml (15). En total, un registro de mínimo 35 imágenes por paciente es recomendado (figura 1). Se usó anestesia tópica con lidocaína en todos los casos. No se usó sedación endovenosa en ningún caso.

Toma de biopsias

Un mínimo de tres biopsias fueron obtenidas en todos los participantes así: antro curva menor a 3 cm del anillo pilórico, antro curva mayor a 5 cm del anillo pilórico y tercio medio curva mayor, línea media (16). Biopsias adicionales fueron tomadas en caso de observar cualquier lesión sospechosa de malignidad.

Histopatología y estadificación de lesiones gástricas

Los especímenes fueron inmediatamente fijados en formalina al 10% y embebidos en parafina. Posteriormente, los cortes seriados de 3 mm fueron teñidos con hematoxilina y eosina. Dos patólogos con extensa experiencia en patología gastrointestinal (JM y MM) revisaron conjuntamente los especímenes sin conocimiento de los hallazgos endoscópi-

cos. La gastritis crónica fue estadificada según la clasificación de Sidney (17); gastritis atrófica según la clasificación internacional del grupo de atrofia (18) y displasia y cáncer gástrico de acuerdo a la clasificación de Vienna (19).

Tratamiento endoscópico del cáncer gástrico en estado 0

Las cirugías fueron realizadas en EmuraCenter LatinoAmerica, Bogotá. Fue usada la técnica de disección endoscópica de la submucosa (DES) con bisturí tipo IT-Knife2 (KD-611L Olympus, Japón) (20, 21). Brevemente, se identificó el margen de la lesión con índigo carmín 0,25%, marcación perilesional con bisturí convencional, infiltración de la submucosa (Glicerol o SSN con adrenalina-índigo carmín) (22, 23), precorte, incisión circunferencial separando el tumor del tejido sano subyacente y disección submucosa con IT-Knife2 dejando expuesta la capa muscular propia; exéresis en bloque y hemostasia (figura 2). La unidad electroquirúrgica ERBE ICC-200 fue usada.

Consulta postendoscopia

A todos los participantes se les realizó consulta médica postendoscopia, entrega e interpretación de resultados y formulación en caso de necesidad. Tratamiento anti *H. Pylori* fue recomendado entre otros a todo sujeto infectado con lesión gástrica premaligna, úlcera péptica, gastritis erosiva o antecedente familiar de cáncer gástrico. Se recomendó endoscopia digestiva de control a los 12 meses, a los diagnosticados con LGP y a los postoperados de DES.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron tabulados usando software tipo Excel (Microsoft office). El X^2 test fue usado para comparar frecuencias. Un valor de $p < 0,01$ fue considerado como significativo.

RESULTADOS

Este estudio reporta solamente los datos de CES y la histopatología de biopsias gástricas.

Participantes

Un total de 950 voluntarios se contactaron telefónicamente, 150 fueron excluidos por protocolo y finalmente 800 se inscribieron en las campañas. El 19,7% de los inscritos (150/800) no asistió, así que a un total de 653 sujetos se les realizó entrevista, examen médico y cromosco-

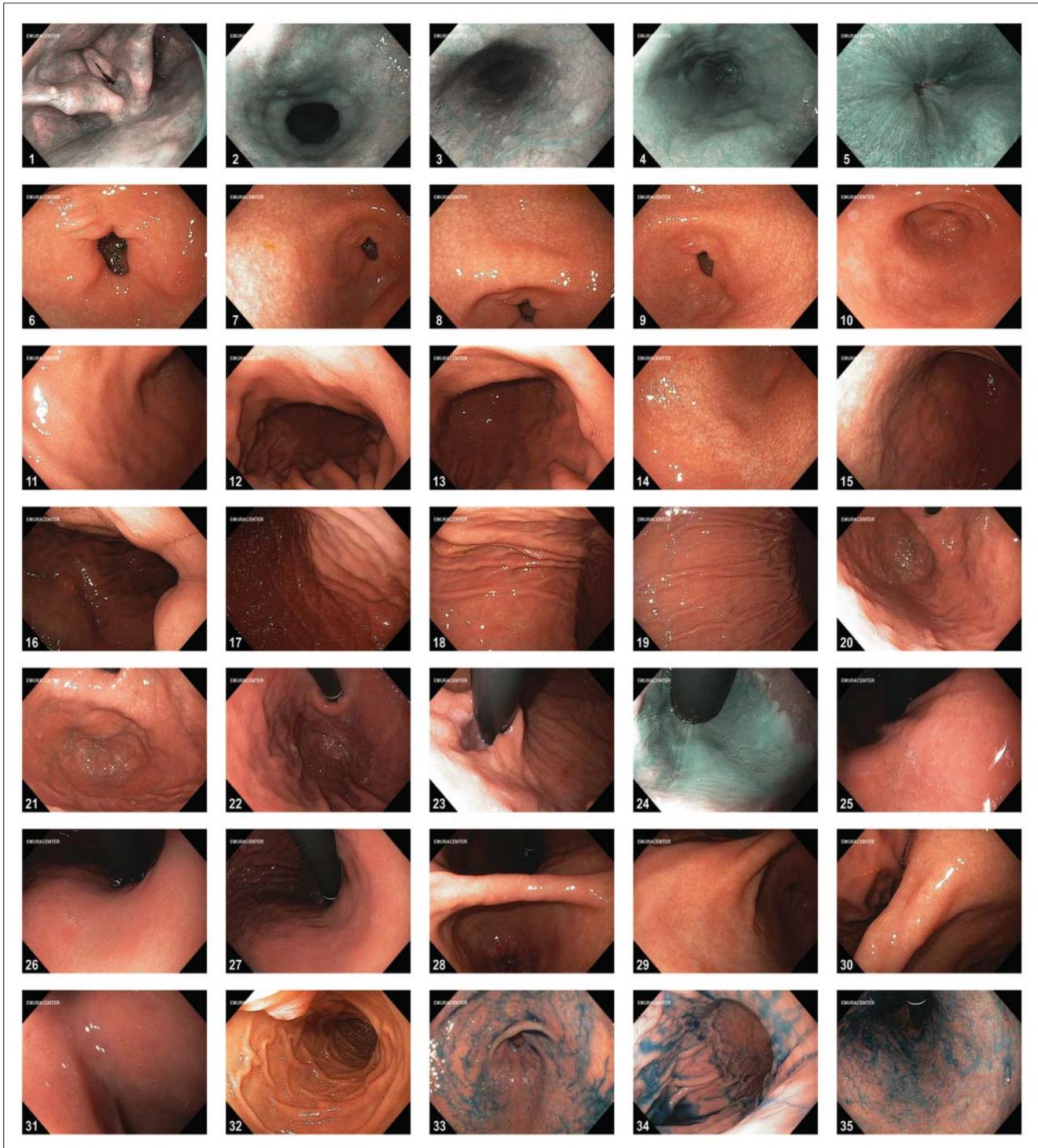


Figura 1. Cromoendoscopia sistemática (CES).

1- Hipofaringe NBI. 2- Esófago tercio superior NBI. 3- Esófago tercio medio NBI. 4- Esófago tercio inferior NBI. 5- Hiato esofágico visión directa. 6- Anillo pilórico. 7- Antro, cara anterior. 8- Antro, curva menor. 9- Antro, cara posterior. 10- Antro, curva mayor. 11- Unión antro-tercio medio, cara anterior. 12- Unión antro-tercio medio, curva menor. 13- Unión antro-tercio medio, cara posterior. 14- Unión antro-tercio medio, curva mayor. 15- Tercio medio cara anterior. 16- Tercio medio, curva menor. 17- Tercio medio, cara posterior. 18- Tercio medio, curva mayor. 19- Tercio superior, curva mayor. 20- Tercio superior, cara posterior. 21- Fórnix. 22- Tercio superior, cara anterior. 23- Cardias. 24- Hiato esofágico en retroflexión. 25- Curva menor, tercio superior. 26- Curva menor, tercio medio. 27- Curva menor, tercio inferior. 28- Angulo. 29- Ángulo, cara anterior. 30- Ángulo, cara posterior. 31- Bulbo duodenal. 32- Segunda porción duodenal. 33- Tercio inferior, índigo carmín. 34- Tercio medio, índigo carmín. 35- Tercio superior, índigo carmín.

pia digestiva. Tres casos fueron excluidos del análisis por biopsias con insuficiente material. Finalmente, 650 sujetos fueron objeto de análisis, 347 de la campaña 2006 y 303 de la campaña 2007 (figura 3). El promedio de edad fue de 51,7 años (rango 40-70). Participaron 390 mujeres y 260 hombres lo que demuestra una relación mujer/hombre de 1,5:1. Antecedente familiar de cáncer gástrico existía en el 13% (87/650) de los sujetos. Los participantes fueron en su mayoría (83%) residentes en estrato I, II y III.

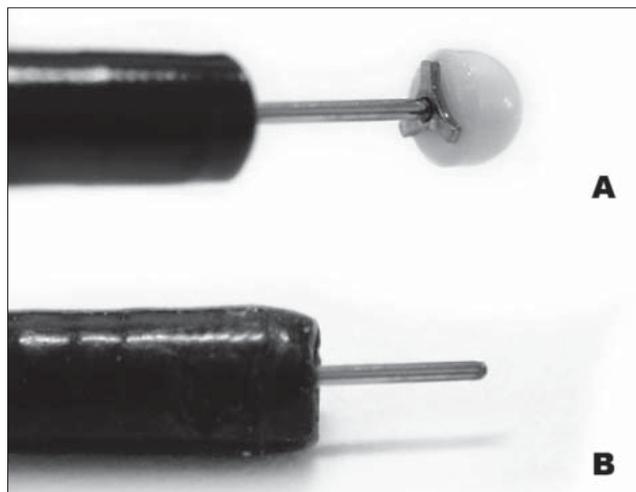


Figura 2. (A) El IT-Knife2 desarrollado por Ono consiste en una esfera de cerámica localizada en el extremo distal de un bisturí convencional con tres segmentos cortos en la cara posterior (signo de Mercedes Benz). (B) Bisturí de punta convencional.

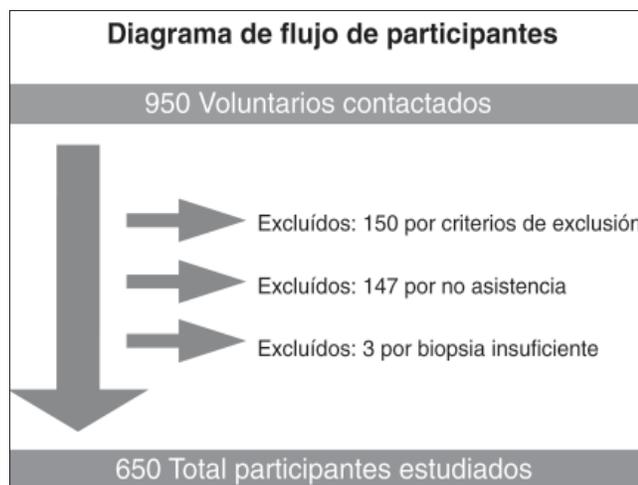


Figura 3. Diagrama de flujo de participantes.

Cromoendoscopia sistemática (CES)

Todos los exámenes fueron hechos según protocolo de EmuraCenter para CES. No hubo complicaciones durante

o después del procedimiento ni posterior a la toma de biopsias en ningún paciente.

Histopatología

Ninguno de los participantes presentó mucosa gástrica normal. Se encontró gastritis antral crónica leve en 21,8% (142/650) y gastritis antral crónica moderada o severa en el 77,4% (508/650). En relación a las LGP, se observó atrofia no metaplásica y metaplásica en 14,5% (94/650) y 15,5% (101/650) respectivamente. En el 99% (93/94) de los casos con atrofia sin metaplasia el grado de atrofia fue leve. En contraste, todos los casos con atrofia y metaplasia intestinal demostraron atrofia moderada o severa. La prevalencia de atrofia fue significativamente más alta en sujetos >50 años ($p=0,01$). Displasia de bajo grado se encontró en un caso. Las LGP fueron significativamente más frecuentes en sujetos >50 años ($p=0,01$). La frecuencia de LGP aumentó progresivamente con la edad, siendo 24,5% en <50 años, 33% en el grupo 50-60 años y 36% en >60 años ($p=0,02$) (figura 4). La prevalencia total de LGP fue de 30% (195/650) (figura 5).

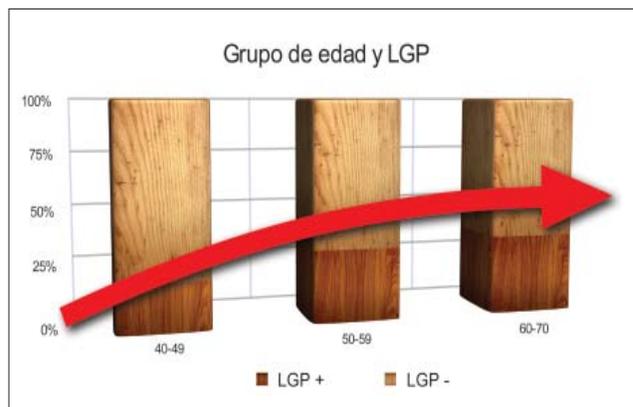


Figura 4. Grupo de edad y LGP.

Infección por *H. Pylori*

Se presentó en el 37,3% (53/507) de los sujetos con gastritis antral crónica leve, en 79,3% (402/507) de los sujetos con gastritis crónica moderada o severa, disminuyó progresivamente a 75,5% (71/94) en sujetos con atrofia sin metaplasia y a 57,4% (58/101) en sujetos con atrofia y metaplasia y, finalmente, no se encontró, en ninguno de los casos, displasia (figura 6). El número total de infectados fue de 70,1% (456/650). La infección fue significativamente más frecuente en sujetos ≤ 50 años ($p < 0,0001$). La frecuencia de la infección descendió progresivamente con la edad, siendo 79% en < 50 años, 64% en el grupo 50-60 años

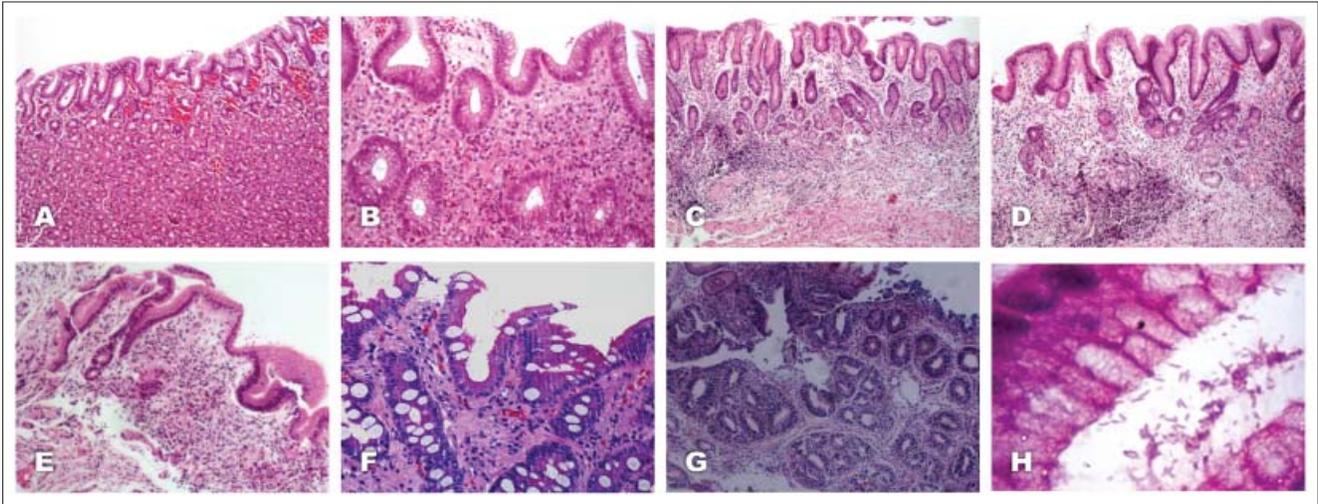


Figura 5. A. Gastritis crónica leve. Mucosa gástrica corporal con ligero incremento del infiltrado inflamatorio mononuclear de la porción superficial de la lámina propia. B. Gastritis crónica severa. A mediano aumento se reconoce un severo infiltrado inflamatorio mononuclear linfoplasmocitario de la lámina propia. C. Atrofia Leve. D. Atrofia moderada E. Atrofia severa F. Metaplasia intestinal. Extenso reemplazo del epitelio foveolar normal por metaplasia intestinal con celular caliciformes sin displasia. H. Abundantes organismos bacilares tipo *H Pylori*.

y 60% en > 60 años ($p=0,00003$) (figura 7). El diagnóstico de infección fue histológico en todos los casos.

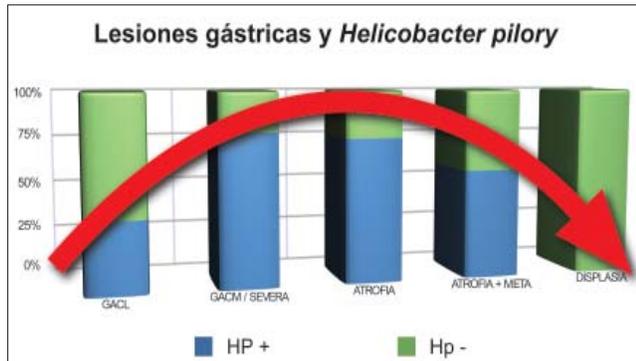


Figura 6. Lesión gástrica premaligna y *H. Pylori*.

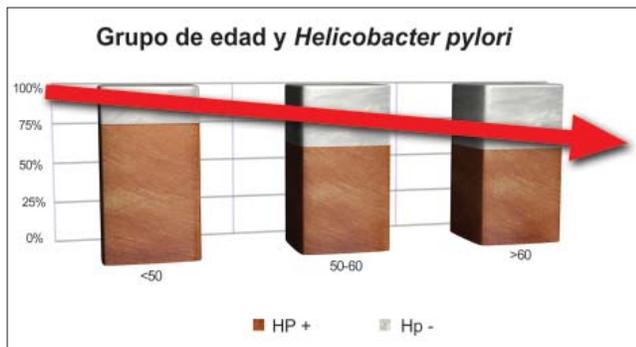


Figura 7. Grupo de edad y *H. Pylori*.

Tratamiento del cáncer gástrico estado 0

Un participante en cada campaña anual fue diagnosticado con cáncer gástrico estado 0 (displasia de alto grado) para un total de 2 casos en esta serie (0,3%, 2/650). Las lesiones fueron 0, IIa-IIc de 14 mm y 0, IIc de 12 mm de diámetro, y se localizaron en antro y ángulo gástrico respectivamente. Se realizó DES en bloque con el IT-Knife2 bajo sedación endovenosa y de forma ambulatoria. El tiempo promedio de cirugía fue de 40 minutos y el tamaño promedio del espécimen resecado fue de 20 mm. Se inició dieta líquida a las 24 horas en ambos casos y no hubo complicaciones perioperatorias. Histopatológicamente, invasión tumoral limitada a la capa intramucosa (displasia de alto grado), ausencia de invasión linfovascular y bordes de resección horizontales libres de invasión se reportaron en ambos casos (figura 8).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre género o historia familiar de cáncer gástrico con la presencia de LGP o infección por *H. Pylori*.

DISCUSIÓN

En nuestro conocimiento, este es el estudio de tamización más numeroso realizado en Colombia que reporta la prevalencia de lesiones gástricas premalignas y de cáncer temprano en voluntarios sanos. Los participantes respondieron masivamente a la convocatoria y con alta adherencia (80%) demostrando interés y concientización en la prevención de la enfermedad.



Figura 8. Técnica de disección endoscópica de la submucosa (DES). Lesión tipo 0-IIc de 12 mm de diámetro localizada en ángulo gástrico. (B) Cromoendoscopia con índigo carmín 0,25% evidencia claramente los bordes de la lesión y la depresión central. (C) Disección endoscópica de la submucosa bajo visión directa con el IT Knife2. (D) El tumor es resecado en su totalidad dejando expuesta la capa muscular propia. (E) Lesión resecada y extendida con alfileres. (F) Histopatología a mediano aumento demostrando preservación de la muscular de la mucosa y glándulas de formas irregulares, tapizadas por epitelio atípico.

Aunque algunos investigadores han sugerido que la detección de estados tempranos tiene poco efecto en la mortalidad debido a que el cáncer gástrico toma un largo período de tiempo en convertirse en enfermedad avanzada (24, 25), la endoscopia digestiva es actualmente el método de primera línea y ha tomado más fuerza recientemente para tamización masiva por varias razones. Primero, la foto-fluorografía tiene limitaciones en la práctica por la dificultad de entrenar a técnicos en rayos X y a la complejidad de la reconstrucción tridimensional de las imágenes (6, 26). Segundo, por los conclusivos reportes de aumento en el diagnóstico de carcinoma estado 0 con endoscopia. Por ejemplo, Hosokawa, en un estudio japonés con 11.763 participantes entre 40-75 años, reportó una disminución en la mortalidad por cáncer gástrico del 65% y una reducción del 80% en hombres (6). En occidente, Longo reportó que la

detección de cáncer en estado 0 ha incrementado significativamente con la adopción de endoscopia como primera línea de diagnóstico (27). Finalmente, por estudios de factibilidad costo/beneficio que favorecen la endoscopia como método de elección. Al respecto, un estudio colombiano demostró recientemente que la endoscopia digestiva es un buen método costo/efectivo para la detección del cáncer gástrico temprano (28). Según estos cálculos, si un programa masivo de screening con 478 participantes encuentra 1 caso (0,2%, 1/478) de adenocarcinoma gástrico difuso (requiere tratamiento quirúrgico) se estima un ahorro de 1,8 millones de pesos colombianos por año de vida salvado. Esto es debido a reducción de costos, entre otros, atribuibles a cirugía radical extensa, suturas mecánicas, horas de quirófano, días de hospitalización, consultas médicas, laboratorio clínico, terapias complementarias,

incapacidad laboral, medicamentos, quimioterapia adyuvante, exámenes diagnósticos de seguimiento, detrimento en la calidad de vida, efectos psicológicos, entre otros. Aunque no se realizó un análisis de costo/efectividad en nuestra serie, se estima una efectividad mucho mayor al estudio mencionado debido al hecho de diagnosticar dos lesiones en estado 0 en 650 voluntarios (0,3%, 2/650), realizar DES curativa sin costo adicional (incluida en el costo del programa) y obviamente, por evitar los gastos de la cirugía convencional.

Idealmente, un examen de tamización debe incluir premedicación intraluminal, equipos de alta definición, cromoendoscopia sistematizada y endoscopistas con experiencia visual en identificación de pequeñas lesiones (29). En esta serie se utilizó Pronasa y Dimetilpolixiloxano para remover el moco adherido al epitelio y disolver las burbujas de saliva (11) mejorando sustancialmente la visualización de la mucosa gástrica tanto con luz convencional como con NBI y cromoendoscopia convencional. Pronasa es una enzima proteolítica aislada del cultivo filtrado del *Streptomyces griseus* usada en principio como componente de enzimas digestivas y como premedicación en exámenes radiográficos de vías digestivas para remover el moco gástrico (30). Posteriormente, se inició su uso como premedicación en gastroscopia (31).

La CES incluye lavado, scan endoscópico, uso de índigo carmín, NBI y registro fotográfico computarizado. En este estudio, CES fue esencial para diagnosticar las lesiones tempranas. Similar a la tomografía axial computarizada para estudio de masas abdominales, la endoscopia sistemática realiza un scan intraluminal del estómago siendo altamente eficaz al disminuir el riesgo de pasar por alto lesiones pequeñas, facilitar la toma de biopsias, registrar un barrido entero del estómago y proveer un récord fotográfico invaluable. La duración del examen no fue evaluada en este estudio pero se estima que, en promedio, la CES es de 5 minutos incluyendo la toma de biopsia.

Este estudio utilizó de rutina la tinción con índigo carmín (0,25%) la cual no es tóxica ni se absorbe. Esta tinción ha demostrado su utilidad en endoscopia al aumentar la detección del cáncer en estado 0, en facilitar la estimación endoscópica de la profundidad de la lesión y en determinar con precisión los bordes de la lesión (15, 32, 33). Durante los casos de DES, índigo carmín se usó como componente de la solución inyectada para “levantar” la submucosa y permitir la diferenciación entre la submucosa y la capa muscular.

Observando los resultados, ninguno de los participantes presentó mucosa gástrica normal y la mayoría (77,4%) fueron diagnosticados con gastritis crónica moderada o severa. Esto puede ser explicado en parte por la alta frecuencia de infección por *H. Pylori* en esta serie (70%). Otros posibles

factores causales pueden ser atribuidos a hábitos dietéticos, hereditarios o estrés.

En cuanto a las LGP, llama la atención que el 99% (93/94) de los casos con atrofia sin metaplasia el grado de atrofia fue leve mientras que, todos los casos con atrofia y metaplasia intestinal demostraron atrofia moderada o severa. Lo anterior refuerza la hipótesis secuencial y progresiva de la carcinogénesis gástrica propuesta por Correa et al (8, 9).

En esta serie, la prevalencia de LGP (30%, 195/650) fue alta comparada con otra reciente publicada en Colombia (10%, 47/478) probablemente por las diferencias en edad de los convocados y en los protocolos de biopsia (28).

En cuanto a la infección por *H. Pylori*, su frecuencia fue más alta en sujetos con gastritis crónica moderada o severa y, fue muy baja o ausente en los dos extremos de la enfermedad: gastritis leve y displasia. En adición, fue más baja en sujetos con metaplasia que en sujetos con atrofia demostrando así una distribución similar a una curva de distribución normal o con forma de campana (figura 6). Dado que el cáncer en estado 0 se encuentra a los 60 años en promedio, lo distribución anterior refuerza la teoría del “daño y desaparición” en la que se ha implicado la bacteria (10, 34, 35), esto es, abundante dentro de un estómago con extensa inflamación crónica, con tendencia a desaparecer una vez el proceso premaligno se desencadena y ausente en la malignidad. En total, la frecuencia de la infección fue de 70,1% (456/650) comparable a reportes de similar diseño realizados en regiones con alta prevalencia de cáncer gástrico (6).

Al analizar los grupos de edad, la prevalencia de LGP fue significativamente más alta en sujetos >50 años ($p=0,01$) (probabilidad 6,4 veces mayor) lo que convierte a estos sujetos en un grupo con riesgo mayor de desarrollar la enfermedad. La tasa de infección por *H. Pylori* fue significativamente mayor ($p<0,0001$) en sujetos <50 años con una probabilidad 19 veces mayor. Lo anterior puede ser explicado por el proceso de envejecimiento normal de la mucosa gástrica, la cual, entre más premaligna convierte al epitelio en un “ambiente” menos óptimo para el hábitat de la bacteria (36).

El caso de displasia de bajo grado encontrado en la serie no fue considerado para tratamiento endoscópico pues la mayoría de las displasias de bajo grado “regresan” o no progresan y por lo tanto el criterio aceptado de manejo es seguimiento endoscópico anual con biopsia (37).

Dos participantes del estudio (un hombre y una mujer) con promedio de edad de 60 años fueron diagnosticados con cáncer gástrico estado 0 (DAG). En ambos casos, síntomas dispépticos motivaron sus participaciones en la campaña. A ninguno de los casos se le había practicado endoscopia previa. Después de 2 años de seguimiento endoscópico

post-DES no se ha presentado recurrencia local. No hubo casos de carcinoma gástrico avanzado en esta serie, probablemente porque estos pacientes ya presentan síntomas debido al estado avanzado de enfermedad y por lo tanto habrían quedado por fuera de los criterios de inclusión del presente estudio. El hecho de encontrar 2/650 sujetos con cáncer en estado 0 es muy relevante pues demuestra la efectividad de la CES y de todo el proceso de prevención y educación de las campañas. Sin embargo, esta cifra es inferior a los números japoneses (6) lo que hace pensar que en nuestro medio y a futuro, campañas dirigidas a sujetos con mayor riesgo (>50 años, LGP + presencia de adenomas) o con test serológicos positivos para atrofia podrían ofrecer mayor ventaja costo/beneficio.

La posibilidad de tratamiento endoscópico con intención curativa en pacientes con cáncer temprano se inició con un estudio japonés que analizó 5.265 pacientes con lesiones tempranas a quienes se les realizó gastrectomía y disección de ganglios linfáticos con el objeto de determinar las variables clínico patológicas asociadas a metástasis regional (38). Ninguno de los 1.230 cánceres tempranos diferenciados <30 mm con o sin úlcera fueron asociados a metástasis (95%, IC, 0-0,3%). Ninguno de las 929 lesiones tempranas sin úlcera fueron asociadas a compromiso nodal (95%, IC, 0-0,4%). En adición, ninguno de las 145 lesiones tempranas diferenciadas <30 mm sin compromiso linfático o venoso en los que la profundidad de la invasión era mucosa (m) o submucosa hasta 500 μ m (Sm1) fueron asociados con metástasis (95%, IC, 0-0,25%). Además, se demostró que en lesiones <30 mm, bien diferenciadas, sin invasión linfovascular y ocupando solamente la porción superficial de la submucosa (Sm1) el riesgo de irrupción a ganglios linfáticos regionales fue insignificante (95%, IC, 0-3,1%). Este estudio concluyó, entonces, que la linfadenectomía no es necesaria para lesiones tempranas que invadan la m o la Sm1 y cumplan los criterios anteriores (39).

La DES ha revolucionado el manejo mínimamente invasivo del cáncer gástrico aunque una de los limitantes de la técnica es que requiere experiencia y habilidad endoscópica. Recientemente, el desarrollo del IT-Knife2 el cual tiene 3 astas cortas en la cara posterior de la bola de cerámica ha facilitado la incisión circunferencial, la disección submucosa más rápida y ha sido recomendado para endoscopistas en entrenamiento (40, 41). Las complicaciones como hemorragia tardía y perforación se presentan en 5% y 6% de los casos respectivamente (42) aunque son manejadas casi en su totalidad con endoclips sin necesidad de cirugía (43, 44).

La frecuencia de cáncer gástrico ha sido reportada mayor en hombres que en mujeres (45). Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significantes, la prevalencia de LGP y la tasa de infección por *H. Pylori* fueron mayores en

hombres (31% vs. 29%) y (73% vs. 68%) respectivamente. No se encontró relación estadísticamente significativa entre género, historia familiar de cáncer gástrico y estrato socioeconómico con la presencia de LGP o infección por *H. Pylori*. Debido a la relación obtenida en algunos estudios de estas variables con LGP (45), es probable que un mayor número de casos sea requerido para confirmar o negar estas observaciones.

Una limitación del estudio fue la no obtención de información del hábito de fumar, ingesta de alcohol, raza, ocupación, y hábitos dietéticos. La relación de estas variables y LGP debe ser investigada en futuros estudios. Otra limitante es el hecho que el análisis de datos proviene de 2 eventos separados por un tiempo de 12 meses. No obstante este sesgo fue resuelto con la utilización del mismo método, el mismo examinador, y bajo condiciones exactamente iguales de realización.

Este estudio es de invaluable importancia por varios aspectos. Primero, reporta la alta prevalencia de gastritis crónica atrófica metaplásica y no metaplásica en voluntarios sanos (30%). Segundo, demuestra que en Colombia el cáncer gástrico temprano es diagnosticable en una frecuencia de 1/325 cromoendoscopias sistemáticas. En adición, esta investigación evidencia que la tasa de infección por *H. Pylori* es diferente en cada uno de los estados de la enfermedad y probablemente sea el gatillo que desencadena el largo proceso de carcinogénesis gástrica. Además, este estudio no solo demuestra la reproducibilidad y efectividad de la DES con el IT-Knife2, sino, de manera concluyente, que el cáncer gástrico es una enfermedad curable.

En las campañas de tamización se ha podido educar satisfactoriamente a todos los participantes, identificar a aquellos con alto riesgo, determinar la frecuencia de LGP en la población, estimar la prevalencia de la infección por *H. Pylori*, formular tratamientos indicados de erradicación, diagnosticar el estado 0 y, finalmente, tratar la enfermedad con intención curativa. Aunque el costo, la necesidad de entrenamiento en CES, la disponibilidad de equipos de alta definición y los requerimientos de personal puedan impedir su reproductibilidad en otras latitudes, los autores creemos que esta investigación puede servir de referencia para establecer y/o reforzar programas de prevención y detección del cáncer gástrico no solo en Colombia sino en otros países.

Teniendo en cuenta que la atrofia es un marcador medible, la realización de un pre-screening como el test pepsinógeno II/I para identificar sujetos con gastritis atrófica con o sin metaplasia podría potencializar el beneficio de próximas campañas de prevención (3, 46). No obstante, la determinación de los pepsinógenos en sangre podría incrementar costos de muestreo, procesamiento y análisis, por lo cual la relación costo/beneficio en campañas masivas

debe estudiarse a profundidad. De otra parte, dado que la metaplasia intestinal es un marcador de atrofia fácilmente reconocible, futuros estudios se realizarán evaluando los subtipos de metaplasia intestinal con el test High iron diamine (metaplasia tipo III) catalogada como un precursor inmediato del cáncer gástrico tipo intestinal (47-49).

A futuro, la identificación de pacientes de alto riesgo es crucial. Se ha demostrado que poblaciones con alta prevalencia de LGP tienen un riesgo 25 veces mayor de desarrollar adenocarcinoma (50). La tasa de avance y la proporción de la población con gastritis atrófica son críticas para determinar el riesgo de cáncer gástrico (51, 52) pero estudios de este tipo se han limitado ya que la velocidad de progresión desde gastritis a atrofia varía según la región geográfica, la dieta y otros factores como infecciones en la niñez (53, 54). Dado lo anterior, estudios para determinar la velocidad de desarrollo de atrofia y metaplasia en nuestra población serán probablemente objeto de siguientes investigaciones.

En conclusión, evaluados con cromoendoscopia sistemática, 1 de cada 325 personas sanas residentes en Bogotá tiene cáncer gástrico estado 0, y 1 de cada 33 padece una lesión gástrica premaligna explicando así la alta prevalencia de cáncer gástrico avanzado en la región. Las altas tasas de infección por *H. Pylori* en sujetos con gastritis crónica moderada o severa reforzarían la teoría que implica la bacteria como el gatillo desencadenante del proceso de carcinogénesis gástrica. A la luz de estos resultados, el cáncer gástrico en estado 0 en Colombia es diagnosticable, tratable y vencible.

Declaración de interés

Los autores no reportan conflicto alguno de interés relacionado con la investigación. Solo los autores son responsables del contenido y redacción del manuscrito.

Agradecimientos

Las campañas de educación, prevención y diagnóstico del cáncer gástrico en Bogotá (2006 y 2007) fueron posibles gracias al generoso aporte de AstraZeneca Colombia, Federación Nacional de Cafeteros de Colombia, Minerva Trading, Fundación para el Apoyo Tecnológico en Salud, Olympus LatinoAmerica, Johnson & Johnson, ICETEX, Novartis, ABBOTT y Chromoendoscopia Colombia. Las campañas recibieron la invaluable cooperación académica de la división de endoscopia del National Cancer Center de Tokyo, Japón y el respaldo gremial de la Asociación Colombiana de Endoscopia digestiva, ACED. El Dr. Fabián Emura diseñó el protocolo de investigación y el modelo masivo de campaña. Emura Foundation for the Promotion of Cancer Research organizó logísticamente los eventos.

REFERENCIAS

1. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(3): 354-362.
2. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia. Instituto Nacional de Cancerología, 2005.
3. Miki K, Fujishiro M, Kodashima S, Yahagi N. Long-term results of gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method among an asymptomatic middle-aged Japanese population. *Dig Endosc* 2009; 21(2): 78-81.
4. Oda I, Saito D, Tada M, Iishi H, Tanabe S, Oyama T, et al. A multicenter retrospective study of endoscopic resection for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2006; 4: 262-70.
5. Castaño R, Escobar J, Villamizar J, Oliveros R, Muñoz A, Valvueda JV, et al. Carcinoma gástrico temprano: evaluación de una serie de 109 pacientes. *Rev Col de Cir* 1998; 13: 229-235.
6. Hosokawa O, Miyanaga T, Kaizaki Y, Hattori M, Dohden K, Ohta K, et al. Decreased death from gastric cancer by endoscopic screening: association with a population-based cancer registry. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(9): 1112-5.
7. Watabe H, Mitsushima T, Derakhshan MH, Yamaji Y, Okamoto M, Kawabe T, et al. Study of association between atrophic gastritis and body mass index: across-sectional study in 10,197 Japanese subjects. *Dig Dis Sci* 2009; 54(5): 988-95.
8. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1988; 48: 3554-60.
9. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. *Cancer Res* 1990; 50(15): 4731-6.
10. Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut* 2004; 53(9): 1217-9.
11. Fujii T, Iishi H, Tatsuta M, Hirasawa R, Uedo N, Hifumi K, et al. Effectiveness of premedication with pronase for improving visibility during gastroendoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 1998; 47(5): 382-7.
12. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma, 2nd English ed. *Gastric Cancer* 1998; 1: 10-24
13. Nonaka S, Saito Y, Kozu T, Gotoda T, Oda I, Matsuda T, et al. Narrow Band Imaging (NBI) system is useful for detection of superficial pharyngeal cancer in a high-risk population. *Endoscopy* 2005; 37(Suppl I): A267.
14. Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004; 101(6): 1375-81.
15. Kida M, Kobayashi K, Saigenji K. Routine chromoendoscopy for gastrointestinal diseases: indications revised. *Endoscopy* 2003; 35(7): 590-6.
16. Saito D, Boku N, Fujioka T, Fukuda Y, Matsushima Y, Sakaki N, et al. Impact of *H. pylori* eradication on gastric atrophy: current status of the Japanese Intervention Trial (JITHP

- study). Proceedings of the 6th International Gastric Cancer Congress. Yokohama, Japan. May 4-7. 2005.
17. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20(10): 1161-81.
 18. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Fiocca R, Hattori T, Lechago J, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-59.
 19. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000; 47(2): 251-5.
 20. Emura F, Oda I, Ono H. Disección endoscópica de la submucosa (DES). Un procedimiento superior a la mucosectomía para el tratamiento del cáncer gástrico temprano. *Rev Col Gastroenterol* 2007; 22: 209-216.
 21. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001; 48: 225-9.
 22. Uraoka T, Fujii T, Saito Y, Sumiyoshi T, Emura F, Bhandari P, et al. Effectiveness of glycerol as a submucosal injection for EMR. *Gastrointestinal Endoscopy* 2005; 61: 736-40.
 23. Emura F, Ono H. Resección endoscópica en lesiones gástricas. En Roldan L, Hani A, Aponte D. Editores. Técnicas en endoscopia digestiva. Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva 2007. p. 251-8.
 24. Everett SM, Axon ATR. Early gastric cancer: disease or pseudo-disease? *Lancet* 1998; 351: 1350-1352.
 25. 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: 618-621.
 26. 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(4): 259-67.
 27. Longo WE, Zucker KA, Zdon MJ, Modlin IM. Detection of early gastric cancer in an aggressive endoscopic unit. *Am Surg* 1989; 55: 100-4.
 28. Gómez M, Ricaurte O, Gutiérrez O. Costo efectividad de la endoscopia alta como prueba diagnóstica en una campaña para detección del cáncer gástrico. *Rev Col Gastroenterol* 2009; 24: 3450.
 29. Emura F. Estrategias actuales de diagnóstico en cáncer gástrico estado 0. *Gastroenterología, hepatología y endoscopia basadas en la evidencia*. Capítulo 7. 2008. p. 81-4.
 30. Koga M, Arakawa K. On the application of enzymatic mucinolysis in x-ray diagnosis of the stomach. *Nippon Acta Radiol* 1964; 24: 1011-31.
 31. Ida K, Okuda J, Nakazawa S, Yoshino J, Itoh M, Yokoyama Y, et al. Clinical evaluation of premedication with KPD (Pronase) in gastroendoscopy-placebo-controlled double blind study in dye scattering endoscopy. *Clin Rep* 1991; 25: 1793-804.
 32. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A, et al. Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy*. 2001; 33(4): 306-10.
 33. Emura F, Saito Y, Taniguchi M, Fujii T, Tagawa K, Yamakado M. Further validation of magnifying chromocolonoscopy for differentiating colorectal neoplastic polyps in a health screening center. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 1722-27.
 34. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(23): 1881-1888.
 35. Ley C, Mohar A, Guarner J, Herrera-Goepfert R, Figueroa LS, Halperin D, et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 1: 4-10.
 36. Genta RM, Güreş IE, Graham DY, Krishnan B, Segura AM, Gutiérrez O, et al. Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology* 1996; 111(5): 1206-11.
 37. Emura F, Ono H. Comentarios al Editor. *Rev Col Gastroenterol* 2007; 22: 249-250.
 38. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000; 3: 219-225.
 39. Gotoda T, Sasako M, Ono H, Katai H, Sano T, Shimoda T. Evaluation of the necessity for gastrectomy with lymph node dissection for patients with submucosal invasive gastric cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 444-9.
 40. Ono H, Hasuike N, Inui T, Takizawa K, Ikehara H, Yamaguchi Y, et al. Usefulness of a novel electrosurgical knife, the insulation-tipped diathermic knife-2, for endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2008; 11(1): 47-52.
 41. Emura F, Ricaurte O, Mejía J, Osorio O, Sabbagh L, Oda I, et al. ESD for early gastric cancer in Colombia. A western validation of the Japanese experience. *Gastrointes Endosc* 2009; 69(5): AB178.
 42. Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, Eguchi T, Saito Y, Matsuda T, et al. Endoscopic submucosal resection for early gastric cancer: Technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Digest Endosc* 2005; 17: 54-57.
 43. Minami S, Gotoda T, Ono H, Oda I, Hamanaka H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery (with video). *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 596-601.
 44. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, Endo Y, Uragami N, Okawa N, et al. Hemo clipping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 37-41.
 45. Tsuji I, Fukao A, Sugawara N, Shoji T, Kuwajima I, Hisamichi S. Cost-Effectiveness Analysis of Screening for Gastric Cancer in Japan Tohoku J Exp Med 1991; 164: 279-284.

46. Rollan A, Ferreccio C, Gederlini A, Serrano C, Torres J, Harris P. Non-invasive diagnosis of gastric mucosal atrophy in an asymptomatic population with high prevalence of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12(44): 7172-8.
47. Silva S, Filipe MI, Pinho A. Variants of intestinal metaplasia in the evolution of chronic atrophic gastritis and gastric ulcer. A follow up study. *Gut* 1990; 31: 1097-1104.
48. El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001; 54: 679-683.
49. Rokkas T, Filipe MI, Sladen GE. Detection of an increased incidence of early gastric cancer in patients with intestinal metaplasia type III who are closely followed up. *Gut* 1991; 32: 1110-1113.
50. Yoshida S, Saito D. Gastric premalignancy and cancer screening in high-risk patients. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 839-43.
51. Graham DY. Helicobacter pylori infection in the pathogenesis of duodenal ulcer and gastric cancer: a model. *Gastroenterology* 1997; 113: 1983-1991.
52. Graham DY. Helicobacter pylori infection is the primary cause of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2000; 35 (Suppl 12): 90-97.
53. El-Zimaity HMT, Gutiérrez O, Kim JG, Akamatsu T, Gurer IE, Simjee AE, et al. Geographic differences in the distribution of intestinal metaplasia in duodenal ulcer patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 666-672.
54. Correa P, Cuello C, Fajardo LF, Haenszel W, Bolanos O, de Ramírez B. Diet and gastric cancer: nutrition survey in a high risk area. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 673-678.