



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Documento de posicionamiento de la AEG, la SEED y la SEAP sobre cribado de cáncer gástrico en poblaciones con baja incidencia



Joaquín Cubiella^{a,*}, Ángeles Pérez Aisa^b, Miriam Cuatrecasas^c, Pilar Díez Redondo^d, Gloria Fernández Esparrach^e, José Carlos Marín-Gabriel^f, Leticia Moreira^e, Henar Núñez^d, M. Luisa Pardo López^g, Enrique Rodríguez de Santiago^h, Pedro Rosónⁱ, José Miguel Sanz Anquela^j y Xavier Calvet^k, en representación de la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva y la Sociedad Española de Anatomía Patológica

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Ourense; Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Ourense, España

^b Unidad de Aparato Digestivo, Agencia Sanitaria Costa del Sol; Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC), Marbella, Málaga, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínic; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Universidad de Barcelona; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^d Servicio de Gastroenterología, Unidad de Endoscopias, Consulta de Alto Riesgo Neoplasias Digestivas, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^e Departamento de Gastroenterología, Hospital Clínic de Barcelona; Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); Universidad de Barcelona; Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

^f Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Consulta de Alto Riesgo de Neoplasias Gastrointestinales, Unidad de Endoscopias, Hospital Universitario 12 de Octubre; Instituto de Investigación «i+12», Madrid, España

^g Servicio de Patología, Complejo Hospitalario de Soria, Hospital Virgen del Mirón, Soria, España

^h Departamento de Gastroenterología y Hepatología, Hospital Universitario Ramon y Cajal, Universidad de Alcalá, IRYCIS, Madrid, España

ⁱ Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Quirón, Málaga, España

^j Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Departamento de Medicina y Especialidades Médicas, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid, España

^k Servei d'Aparell Digestiu, Hospital Universitari Parc Taulí; Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona; CIBEREHD, Instituto de Salud Carlos III, Sabadell, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico;

Resumen Este documento de posicionamiento, auspiciado por la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva y la Sociedad Española de Anatomía Patológica, tiene como objetivo establecer recomendaciones para el cribado

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joaquin.cubiella.fernandez@sergas.es (J. Cubiella).

Helicobacter pylori;
Cribado poblacional;
Gastritis crónica;
Metaplasia intestinal;
Displasia;
Cáncer gástrico
familiar

del cáncer gástrico (CG) en poblaciones con incidencia baja, como la española. Para establecer la calidad de la evidencia y los niveles de recomendación se ha utilizado la metodología basada en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Se obtuvo el consenso entre expertos mediante un método Delphi. El documento evalúa el cribado en población general, individuos con familiares con CG y lesiones precursoras de CG (LPCG). El objetivo de las intervenciones debe ser la reducción de la mortalidad por CG. Se recomienda el uso de la clasificación OLGIM y determinar el subtipo de metaplasia intestinal (MI) para evaluar las LPCG. No se recomienda establecer cribado poblacional endoscópico de CG ni de *Helicobacter pylori*. Sin embargo, el documento establece una recomendación fuerte para el tratamiento de *H. pylori* si se detecta la infección, y su investigación y tratamiento en individuos con antecedentes familiares de CG o con LPCG. En cambio, no se recomienda el uso de test serológicos para detectar LPCG. Se sugiere cribado endoscópico únicamente en los individuos con criterios de CG familiar. En cuanto a los individuos con LPCG, solo se sugiere vigilancia endoscópica ante MI extensa asociada a algún factor de riesgo adicional (MI incompleta y/o antecedentes familiares de CG) tras la resección de lesiones displásicas o en pacientes con displasia sin lesión visible tras una endoscopia digestiva alta de calidad con cromosondoscopia. © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Gastric cancer;
Helicobacter pylori;
Mass screening;
Chronic gastritis;
Intestinal metaplasia;
Dysplasia;
Familial gastric
cancer

Gastric cancer screening in low incidence populations: Position statement of AEG, SEED and SEAP

Abstract This positioning document, sponsored by the Asociación Española de Gastroenterología, the Sociedad Española de Endoscopia Digestiva and the Sociedad Española de Anatomía Patológica, aims to establish recommendations for the screening of gastric cancer (GC) in low incidence populations, such as the Spanish. To establish the quality of the evidence and the levels of recommendation, we used the methodology based on the GRADE system (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). We obtained a consensus among experts using a Delphi method. The document evaluates screening in the general population, individuals with relatives with GC and subjects with GC precursor lesions (GCPL). The goal of the interventions should be to reduce GC related mortality. We recommend the use of the OLGIM classification and determine the intestinal metaplasia (IM) subtype in the evaluation of GCPL. We do not recommend to establish endoscopic mass screening for GC or *Helicobacter pylori*. However, the document strongly recommends to treat *H. pylori* if the infection is detected, and the investigation and treatment in individuals with a family history of GC or with GCPL. Instead, we recommend against the use of serological tests to detect GCPL. Endoscopic screening is suggested only in individuals that meet familial GC criteria. As for individuals with GCPL, endoscopic surveillance is only suggested in extensive IM associated with additional risk factors (incomplete IM and/or a family history of GC), after resection of dysplastic lesions or in patients with dysplasia without visible lesion after a high quality gastroscopy with chromoendoscopy. © 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es la segunda neoplasia gastrointestinal más frecuente. En nuestro país, al igual que en el resto de Europa, la incidencia de CG se sitúa en niveles de incidencia aceptados como bajos. En el año 2018 se estimaron 7.765 nuevos casos de CG, con una tasa de incidencia ajustada a la población mundial de 9,2 casos/100.000 habitantes en hombres y de 4,3/100.000 habitantes en mujeres¹. Las tasas ajustadas de mortalidad fueron de 6,1/100.000 habitantes en hombres y 2,8/100.000 habitantes en mujeres en 2018¹. Su incidencia se ha reducido progresivamente en las últimas décadas.

El CG es una neoplasia con mal pronóstico y se sigue asociando a una elevada mortalidad². Así, la supervivencia ajustada por edad a los 5 años se sitúa entre el 21% en hombres y el 26% en mujeres³. Esta elevada mortalidad se debe a múltiples factores, entre ellos el hecho de que el diagnóstico se realiza en estadios avanzados y la limitada respuesta a la quimioterapia. Para reducir el impacto del CG se han propuesto estrategias de cribado y tratamiento de la causa principal de CG, la infección por *Helicobacter pylori*³⁻⁸. También se han implementado programas de detección precoz en poblaciones con alta prevalencia de CG y se han propuesto programas de vigilancia en pacientes con lesiones preneoplásicas o condiciones asociadas a un incremento del riesgo de desarrollo de CG⁹.

La carcinogénesis gástrica se asocia a la infección por *H. pylori* y se produce a través de lesiones histológicas precursoras de CG (LPCG): gastritis atrófica, metaplasia intestinal (MI) y displasia⁹. Los pacientes con estas lesiones podrían ser candidatos a medidas dirigidas a reducir el riesgo de CG. Entre ellas destaca la erradicación de *H. pylori*, la vigilancia mediante endoscopia digestiva alta (EDA) y la resección de las lesiones con alto riesgo de malignización¹⁰. El objetivo de cualquiera de estas medidas debería ser reducir la mortalidad por CG en este grupo de pacientes de alto riesgo a través de la detección precoz y/o la reducción de su incidencia.

Durante los últimos años se han publicado múltiples documentos de posicionamiento que sostienen posturas divergentes sobre aspectos importantes del cribado. El objetivo del presente documento de posicionamiento es proponer unas recomendaciones de práctica clínica consensuadas tras evaluar la evidencia y las distintas guías de práctica clínica publicadas. En particular el documento versará sobre dos aspectos diferentes:

Definir qué factores producen incremento de riesgo de CG, en particular la historia familiar de CG y las lesiones histológicas precursoras de CG. En este sentido, se evaluarán los criterios histológicos para su diagnóstico.

Evaluar la eficacia de las diferentes estrategias para reducir la incidencia y/o la mortalidad del CG en estas situaciones (respecto a no realizar): erradicación de *H. pylori*, vigilancia endoscópica y hacer recomendaciones sobre su pertinencia.

Estas recomendaciones van dirigidas a la prevención del CG en poblaciones con baja incidencia de CG, la situación epidemiológica en la que se encuentra nuestro país. Quedan fuera del ámbito de este documento la prevención del CG difuso, el CG cardial o los tumores neuroendocrinos gástricos, así como el diagnóstico del CG, el diagnóstico y la vigilancia en los síndromes hereditarios de predisposición al CG y el tratamiento de las lesiones precursoras. Este documento de posicionamiento surge como una colaboración de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva (SEED) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) con el fin de aunar criterios y recomendaciones tanto para gastroenterólogos clínicos como para endoscopistas y patólogos.

Métodos

Se constituyó un grupo de trabajo formado por expertos de estas sociedades y metodólogos para la búsqueda y la revisión de la evidencia. El grupo de trabajo propuso las preguntas relevantes desde el punto de vista clínico a las que responde el documento. Se han determinado como objetivos relevantes la incidencia y la mortalidad por CG.

Para establecer los niveles de evidencia y los grados de recomendación de las diferentes preguntas evaluadas en este documento se ha utilizado la metodología basada en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group*)¹¹. En este sentido, para establecer el nivel de las recomendaciones hemos considerado, además de la calidad de la evidencia, el balance entre beneficios y riesgos, los costes y los valores y preferencias de las personas. No se han formulado ni

graduado recomendaciones en los apartados donde no era necesario: definiciones o evaluación de las LPCG.

Una vez realizadas las recomendaciones, se ha evaluado el acuerdo entre los miembros del grupo de trabajo. El consenso se obtuvo utilizando el método Delphi. Las recomendaciones fueron evaluadas por los miembros del panel mediante una escala Likert: 1: completamente en desacuerdo; 2: en desacuerdo; 3: dudoso o con reparos; 4: de acuerdo, y 5: completamente de acuerdo. En caso de desacuerdo se reformularon y votaron nuevamente las recomendaciones. Se presentan y fundamentan las que han obtenido un acuerdo promedio final ≥ 4 (de acuerdo o completamente de acuerdo). La primera ronda del consenso Delphi se llevó a cabo en noviembre de 2019 utilizando las herramientas electrónicas de captura de datos REDCap alojadas en la AEG (www.aegastro.es)¹². Tras reformular las recomendaciones con acuerdo < 4 se realizó una segunda ronda en dos videoconferencias los días 22 de mayo y 1 de junio de 2020. Las recomendaciones finales, junto con la evaluación de la evidencia, la fuerza de la recomendación y el grado de acuerdo se muestran en la [tabla 1](#). Se incluye asimismo un algoritmo ([fig. 1](#)). El documento ha sido aprobado por las juntas directivas de las tres sociedades científicas implicadas en el documento de posicionamiento.

Definiciones

Población de riesgo para CG. Se considera población de riesgo de CG la portadora de LPCG que comporten un potencial aumento de riesgo de evolución a neoplasia.

Atrofia gástrica. Se define como la pérdida de «glándulas apropiadas» de la mucosa gástrica¹³. Incluye dos fenotipos: a) la atrofia no metaplásica, que cursa con la disminución del número de glándulas en la mucosa gástrica sin cambios en el tipo de epitelio glandular original, y b) la atrofia metaplásica, en la que se produce la sustitución de las glándulas habituales en cada región gástrica por otro tipo glandular no propio de esa región; incluye la metaplasia pseudopilórica sobre mucosa corporal o fúndica y la metaplasia intestinal (MI)¹³.

Metaplasia intestinal (MI). Se define como la sustitución del epitelio glandular y foveolar de la mucosa gástrica por epitelio de morfología intestinal¹⁴. La clasificación más difundida en la práctica diaria es la que diferencia dos tipos de MI: a) MI *completa*, en la que la mucosa gástrica adquiere el fenotipo propio de la mucosa del intestino delgado; y b) MI *incompleta*, en la que la mucosa gástrica tendría un aspecto parecido a la del colon.

Indefinido para Displasia/neoplasia / Displasia / Neoplasia intraepitelial / Neoplasia no invasiva. La displasia es una proliferación epitelial con atipia citológica y arquitectural inequívoca, sin evidencia de infiltración^{15–17}. En función del grado de alteración en la arquitectura y de la atipia citológica se clasifican en displasia de bajo y alto grado o carcinoma *in situ*. El diagnóstico de indefinido para displasia/neoplasia se utiliza cuando existe componente inflamatorio o artefactos que no permiten establecer un diagnóstico de displasia y no debe considerarse inocuo, dado que el 26,8% de lesiones resecaadas resultaron ser neoplásicas (5% adenomas y 21,8% carcinomas)¹⁸.

Tabla 1 Recomendaciones del documento de posicionamiento sobre cribado de cáncer gástrico en poblaciones con baja incidencia. Se incluyen el grado de evidencia, la fuerza de recomendación y el acuerdo final entre los expertos

Recomendación	Grado de evidencia	Fuerza de la recomendación	Acuerdo (1-5)
<i>Generalidades y diagnóstico histológico</i>			
1. El objetivo de las intervenciones en los pacientes con LPCG ha de ser la reducción de la mortalidad del CG			5
2.a. Se sugiere suspender o no iniciar los programas de cribado en pacientes mayores de 75 años	Muy baja	Débil a favor	4,75
2.b. Se sugiere suspender o no iniciar los programas de cribado en pacientes cuya comorbilidad comporte una esperanza de vida estimada inferior a 10 años	Muy baja	Débil a favor	5
3. Se recomienda utilizar la clasificación OLGIM y determinar el subtipo de MI en los informes anatomopatológicos de las LPCG			5
4. Se puede realizar una estadificación adecuada de las LPCG, independientemente del estado de erradicación de <i>H. pylori</i>			4,64
5. No es necesario suspender los IBP para una estadificación adecuada de las LPCG. Sin embargo, se recomienda suspenderlos para detectar adecuadamente la infección por <i>H. pylori</i>	Baja	Fuerte a favor	5
6. Se recomienda confirmar siempre la displasia por un segundo patólogo			5
<i>Prevención en población general</i>			
7. Se sugiere no implantar estrategias poblacionales para la detección y erradicación posterior de la infección por <i>H. pylori</i>	Baja	Débil en contra	5
8. En los pacientes con infección por <i>H. pylori</i> se recomienda el tratamiento de la infección, independientemente del motivo de diagnóstico	Alta	Fuerte a favor	4,64
9. Se sugiere investigar la infección por <i>H. pylori</i> en los pacientes que van a recibir IBP de manera prolongada con el objetivo de erradicarla antes de su inicio	Baja	Débil a favor	5
10. No se recomienda el uso de pruebas serológicas para la detección de LPCG en la población general	Baja	Fuerte en contra	5
11. Se sugiere no implantar el cribado endoscópico poblacional del CG en nuestro medio	Muy baja	Fuerte en contra	5
<i>Prevención en individuos con agregación de CG</i>			
12. Se recomienda la investigación y el tratamiento de la infección del <i>H. pylori</i> en los individuos con un FPG con CG	Alta	Fuerte a favor	5
13. No se recomienda cribado endoscópico rutinario en pacientes con antecedentes de CG sin criterios de CG familiar	Baja	Fuerte en contra	4,75
14. En los individuos con agregación familiar de CG se recomienda excluir los síndromes hereditarios asociados al CG	Muy baja	Fuerte a favor	5
15. En los individuos que cumplen criterios de CG familiar se sugiere el cribado endoscópico del CG	Muy baja	Débil a favor	4,25
<i>Prevención en pacientes con LPCG</i>			
16. Se recomienda la investigación y el tratamiento de la infección de <i>H. pylori</i> en pacientes con atrofia gástrica o MI	Moderada	Fuerte a favor	4,64
17. Se recomienda la investigación y el tratamiento de la infección de <i>H. pylori</i> tras la resección endoscópica de displasia o carcinoma in situ	Alta	Fuerte a favor	4,64
18. No se recomienda vigilancia endoscópica en los pacientes con atrofia gástrica sin MI, independientemente del grado de extensión	Muy baja	Fuerte en contra	4,8
19. Se recomienda realizar una EDA de alta calidad y estadificación mediante OLGIM en 6 a 12 meses cuando el diagnóstico de MI se realice en una EDA de baja calidad	Baja	Fuerte a favor	4,8
20.a. No se recomienda vigilancia endoscópica en los pacientes con OLGIM I-II (MI focal)	Baja	Fuerte en contra	4,75
20.b. Se sugiere no realizar vigilancia endoscópica en los pacientes con OLGIM III-IV (MI extensa) sin factores de riesgo adicionales	Muy baja	Débil en contra	4,08

EDA de calidad. Es la exploración endoscópica realizada con un endoscopio de alta definición siguiendo un protocolo sistemático con fotos representativas de todas las regiones y de las lesiones y con una duración mínima de 7 min²⁰⁻²².

Riesgo poblacional de CG. El riesgo se define en base a la tasa de incidencia ajustada por edad. Una región se define como de alto riesgo cuando la incidencia anual es mayor de 20/100.000 habitantes, de riesgo intermedio si se sitúa entre 10 y 20/100.000, y de riesgo bajo si es inferior a 10/100.000²³.

Resultados

El grupo de expertos seleccionó y dio respuesta a las siguientes preguntas:

General

1. ¿Cuál debería ser el objetivo de las intervenciones evaluadas en los pacientes con LPCG?

El objetivo de las intervenciones en los pacientes con LPCG ha de ser la reducción de la mortalidad del CG.

Acuerdo 5.

2. ¿Hasta qué edad se recomienda realizar cribado del cáncer gástrico?

Se sugiere suspender o no iniciar los programas de cribado en pacientes mayores de 75 años.

Calidad de la evidencia muy baja, grado de recomendación débil a favor.

Acuerdo 4,75.

Se sugiere suspender o no iniciar los programas de cribado en pacientes cuya comorbilidad comporte una esperanza de vida estimada inferior a 10 años.

Calidad de la evidencia muy baja, grado de recomendación débil a favor.

Acuerdo 5.

Evidencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cribado como la identificación de enfermedades o defectos no diagnosticados previamente mediante pruebas, exámenes u otros procedimientos que se pueden aplicar rápidamente y con facilidad en la población objeto de cribado. El cribado se emplea para detectar enfermedades crónicas graves como el cáncer, en el que la reducción de la mortalidad es el objetivo principal. Los requisitos para determinar la idoneidad de una estrategia de cribado fueron inicialmente definidos por la OMS en 1968 y han sido actualizados por el *UK National Screening Committee* en 2015^{24,25}. En el caso del cáncer los objetivos son reducir la incidencia y la mortalidad, primordialmente, específica del cáncer. El efecto sobre la mortalidad debe determinarse dentro de ensayos clínicos, registros poblacionales o específicos de la población sometida a cribado. Debido a que esto significa dar seguimiento a una población objetivo durante muchos años, estos resultados no serán observables a corto plazo, por lo que, una vez iniciado el programa de cribado, se recomienda monitorizar indicadores intermedios²⁶. En el caso concreto del cribado del CG, la detección precoz y el tratamiento de lesiones de alto grado y neoplasias in situ gástricas, así como las tasas de cáncer de intervalo, podrían ser un indicador intermedio de eficacia.

El beneficio de un cribado para los individuos de la población general puede estar limitado por la edad y la comorbilidad, que reducen la esperanza de vida del paciente y aumentan los riesgos y complicaciones de los procedimientos invasivos. Es improbable que el cribado modifique significativamente la esperanza de vida cuando esta es inferior a los 10 años debido a la patología de base del paciente. Como ejemplo, el riesgo de muerte en nuestro país a los 75 años es del 2,1% por 100 individuos y año y aumenta rápidamente, de modo que a los 80 años es ya del 3,7 por 100 individuos y año²⁷. Además, el riesgo de los procedimientos y de una potencial cirugía aumenta también con la presencia de comorbilidades y la edad. Por todo ello, se sugiere no iniciar —o finalizar— el cribado del CG a los 75 años o cuando la esperanza de vida asociada a las comorbilidades del paciente sea claramente inferior a los 10 años²⁸.

Diagnóstico histológico

3. ¿Cuál es la clasificación histológica recomendada para clasificar el riesgo?

Se recomienda utilizar la clasificación OLGIM y determinar el subtipo de MI en los informes anatómo-patológicos de las LPCG.

Acuerdo 5

Evidencia

La clasificación Sydney¹⁴ permite una valoración semicuantitativa de la gravedad de las lesiones precursoras. Sin embargo, no aporta información pronóstica que permita en la práctica clínica identificar los pacientes con mayor riesgo de progresión de las lesiones. Por ello se han propuesto dos sistemas de graduación y estadificación histológica de las gastritis crónicas: OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*)²⁹, basado en la extensión y la gravedad de la atrofia gástrica sin diferenciar la atrofia no metaplásica de la metaplásica, y OLGIM (*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia assessment*)³⁰, basado en la extensión y la gravedad exclusivamente de la MI (tabla 2). Los dos sistemas concuerdan en que el riesgo de neoplasia se concentra en estadios avanzados (OLGA III/IV u OLGIM III/IV). Dos estudios transversales^{31,32} y un estudio de cohortes³³ en el caso del sistema OLGA y un estudio de seguimiento³⁴ en el caso del sistema OLGIM han puesto de relevancia su fácil manejo y su utilidad en la identificación de pacientes en riesgo de progresión. En la actualidad se recomiendan los dos sistemas¹⁰. No obstante, el diagnóstico de atrofia presenta una gran variabilidad intra e interobservador^{35,36}. Por el contrario, el nivel de concordancia para la MI es casi perfecto, tres veces superior al de la atrofia³⁰, por lo que algunos autores consideran que el sistema OLGIM es más adecuado que el sistema OLGA para la identificación de los pacientes con LPCG con alto riesgo de progresión. Así, la extensión de la MI es el parámetro diagnóstico más fiable para predecir el riesgo de CG³⁰. Adicionalmente, la presencia de MI incompleta es un marcador significativo de progresión de las lesiones y de desarrollo de carcinoma gástrico³⁷⁻³⁹. Además, el seguimiento de pacientes con MI incompleta podría aumentar la probabilidad de diagnosticar un CGP^{40,41}. Tras la erradicación de *H. pylori* los pacientes con MI incompleta tienen más riesgo de desarrollo de CG que aquellos con

Tabla 2 Clasificación *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia assessment* (OLGIM)

		Cuerpo gástrico			
		No MI (score 0)	MI leve (score 1)	MI moderada (score 2)	MI grave (score 3)
Antro (incluyendo incisura angularis)	No MI (score 0)	Estadio 0	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	MI leve (score 1)	Estadio I	Estadio I	Estadio II	Estadio III
	MI moderada (score 2)	Estadio II	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
	MI grave (score 3)	Estadio III	Estadio III	Estadio IV	Estadio IV

MI: metaplasia intestinal.

Adaptado de Capelle et al.³⁰.

MI completa tras 12 años de seguimiento (OR: 11,3; IC 95%: 1,4-91,4)⁴². Por otra parte, la presencia de MI incompleta en una biopsia gástrica es un indicador de MI extensa^{38,43}. Por todo ello, sería recomendable incluir el tipo de MI en los informes de anatomía patológica de forma rutinaria.

Opinión de experto

El sistema OLGA y el sistema OLGIM permiten clasificar el riesgo entre los pacientes con LPCG en función de la gravedad y la extensión de la atrofia gástrica y de la MI, respectivamente. Ambos sistemas coinciden en que los pacientes en estadios III y IV tienen un alto riesgo de progresión a CG. La baja concordancia diagnóstica intra e interobservador en el caso de la atrofia comparada con la concordancia diagnóstica casi perfecta de la MI hacen que el sistema OLGIM sea el parámetro diagnóstico más fiable para predecir el riesgo de CG. La determinación de la presencia de MI incompleta podría añadir información adicional sobre el riesgo de CG.

4. ¿Es necesaria la erradicación previa de *H. pylori* para una estadificación adecuada de las LPCG?

Se puede realizar una estadificación adecuada de las LPCG, independientemente del estado de erradicación del *H. pylori*.

Acuerdo 4,64.

Una revisión sistemática y dos metaanálisis evidenciaron que la erradicación de *H. pylori* mejora la histología gástrica e incluso la normaliza en las primeras etapas de la enfermedad⁴⁴⁻⁴⁶. En estas etapas la gastritis crónica y la atrofia gástrica sin metaplasia regresarían uno a dos años después de la erradicación de *H. pylori*⁴⁵, aunque en el caso de la atrofia podría variar en función de la extensión y la localización⁴⁶. En cuanto a la MI, los dos metaanálisis concluyen que no hay una mejora significativa de la MI después de la erradicación de *H. pylori*^{44,46}. Sin embargo, un ensayo clínico aleatorizado (ECA) más reciente mostró que en pacientes con LPCG la erradicación de *H. pylori* conseguía la regresión tanto de la atrofia como de la MI tanto a los 6 como a los 12 años de seguimiento en un porcentaje significativo de pacientes^{47,48}. Asimismo, en este estudio también se evidenció regresión de algunos casos con displasia de bajo grado (DBG)^{47,48}. Por el contrario, la displasia de alto grado (DAG) es muy infrecuente que regrese⁴⁹. Teniendo en cuenta que los pacientes que podrían ser subsidiarios de seguimiento son aquellos con displasia epitelial, atrofia y/o MI extensas y estas lesiones no varían a corto plazo, a pesar del tratamiento erradicador de *H. pylori*, no sería necesario

erradicar previamente para realizar una estadificación adecuada de los pacientes.

5. ¿Es necesario suspender los inhibidores de la bomba de protones (IBP) para una estadificación adecuada de las LPCG?

No es necesario suspender los IBP para una estadificación adecuada de las LPCG. Sin embargo, se recomienda suspenderlos para detectar adecuadamente la infección por *H. pylori*.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

Acuerdo 5.

No hay estudios cuyo objetivo sea evaluar la necesidad de suspender los IBP para realizar una gastroscopia de calidad. Tampoco hay estudios que demuestren que los IBP interfieran en el diagnóstico histológico de atrofia y/o la MI⁵⁰. En estudios en roedores el uso de IBP incrementaba el riesgo de desarrollo de gastritis atrófica en cuerpo y cáncer⁵¹, probablemente en relación con un efecto inhibitorio de la acidez por los IBP⁵². No hay estudios dirigidos a valorar si el tratamiento con IBP influye en el correcto diagnóstico de las LPCG. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que el uso de IBP enmascara la presencia de *H. pylori*⁵³.

Opinión del experto

Los datos disponibles son de muy baja evidencia y no permiten hacer una recomendación respecto a la necesidad de suspender los IBP previamente a la realización de una gastroscopia de seguimiento de las LPCG. Sí es necesario suspender los IBP en el caso de la endoscopia inicial al menos dos semanas antes para evitar los diagnósticos falsamente negativos de *H. pylori* relacionados con estos fármacos⁵⁴.

6. ¿Cuándo se debe confirmar la displasia por un segundo patólogo?

Se recomienda confirmar siempre la displasia por un segundo patólogo.

Acuerdo 5.

La clasificación de Padova de la displasia gástrica presenta una buena reproducibilidad y una mínima variabilidad interobservador entre los patólogos con experiencia en enfermedades gastrointestinales¹⁷. Esta clasificación permitió unificar la nomenclatura entre patólogos occidentales y japoneses. La clasificación de Viena es la más utilizada actualmente¹⁶. En 2009, la Organización Mundial de la Salud¹⁵ modifica la nomenclatura de la displasia pasando a denominarla neoplasia intraepitelial, manteniendo las tres categorías diagnósticas propuestas en la clasificación de Padova por su fácil manejo: negativo para

neoplasia intraepitelial, indefinido para neoplasia intraepitelial y neoplasia intraepitelial de bajo y alto grado⁴⁹. Ante un diagnóstico de indefinido para displasia se recomienda la repetición de la biopsia. Aunque el pronóstico del diagnóstico «indefinido para displasia» es habitualmente benigno, se recomienda revisión histológica por un segundo patólogo con experiencia en patología gastrointestinal, puesto que hasta el 26,8% de las lesiones reseadas con diagnóstico indefinido para displasia/neoplasia eran neoplásicas^{18,55,56} y la revisión del diagnóstico de indefinido para displasia por patólogos expertos cambió el diagnóstico a displasia en 11/46 pacientes, sobre todo con factores de riesgo^{44,55,56}. Los criterios diagnósticos de la neoplasia intraepitelial gástrica son controvertidos en todo el mundo, con valores de kappa entre 0,74 y 1 según las instituciones, con un valor general de kappa de 0,83, lo que indica una excelente concordancia. Sin embargo, la concordancia para los distintos diagnósticos es del 91,5% para carcinoma, del 86,3% para displasia de bajo grado y del 50,8% para displasia de alto grado. Esto demuestra que los criterios de diagnóstico para el carcinoma son más reproducibles que los de la displasia, por lo que es recomendable confirmar siempre la displasia por un segundo patólogo⁵⁷.

Opinión de experto

La reproducibilidad de la clasificación de la displasia no está asegurada entre patólogos no expertos. Por ello se recomienda obtener una segunda opinión cuando los hallazgos histológicos indiquen la necesidad de tratamiento endoscópico y ante un diagnóstico de indefinido para displasia, de displasia de cualquier grado o de carcinoma en biopsias aleatorias no dirigidas^{18,57}.

Cribado del CG en población general

7. ¿Se recomienda cribado y tratamiento de *H. pylori* en la población general para reducir la mortalidad por cáncer gástrico?

*Se sugiere no implantar estrategias poblacionales para la detección y erradicación posterior de la infección por *H. pylori*.*

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil en contra.

Acuerdo 5.

8. ¿Se recomienda el tratamiento erradicador en el paciente con infección por *H. pylori*?

*En los pacientes con infección por *H. pylori* se recomienda el tratamiento de la infección, independientemente del motivo de diagnóstico.*

Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

Acuerdo 4.64.

Evidencia

La erradicación de *H. pylori* en la población general en áreas de alta prevalencia reduce significativamente la incidencia de CG y la mortalidad³⁻⁵. Los resultados provienen tanto de metaanálisis de ECA como de metaanálisis de estudios observacionales^{3,6,58}. La reducción en el riesgo de CG es muy similar en todos los estudios (OR: 0,46 para los estudios observacionales, 0,54 para los ECA) con un número necesario a tratar (NNT) de 72 para prevenir un CG y de 137 para prevenir una muerte por CG⁶. Los estudios de coste-efectividad

son altamente heterogéneos pero coinciden en considerar la erradicación como una intervención coste-efectiva⁵⁹. Por otra parte, no existe evidencia sobre el efecto de la implantación de estrategias poblacionales para la detección de infección por *H. pylori* y erradicación posterior, especialmente en áreas con incidencia baja de CG como la nuestra⁶⁰.

Opinión de experto

El nivel de evidencia sobre el efecto de la erradicación de *H. pylori* en la reducción de la incidencia del CG es fuerte con un NNT de aproximadamente 125 para prevenir un CG. Se dispone de test no invasivos con alta precisión para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* y tratamientos con altas tasas de erradicación. Además, la erradicación de *H. pylori* se recomienda en nuestro ámbito como estrategia de tratamiento de la dispepsia no investigada, de la úlcera péptica y del linfoma MALT gástrico. Por estos motivos, a nivel individual se justifica la recomendación de erradicar *H. pylori* en un paciente con infección conocida independientemente del motivo que haya conducido al diagnóstico⁵⁴.

Existen, sin embargo, factores en contra de recomendar la instauración de un programa de cribado poblacional: a) Se desconoce la aceptabilidad tanto de las pruebas diagnósticas como, sobre todo, del tratamiento de *H. pylori* en individuos asintomáticos. b) Se desconocen, por tanto, las potenciales tasas de participación de la población en un programa de cribado. c) Tampoco hay datos sobre el efecto en el uso de recursos, el impacto psicológico y la eficacia en una población con incidencia baja de CG⁶⁰ como la nuestra. Por todo ello, la recomendación respecto a la implantación de estrategias poblacionales es débil en contra, salvo dentro de estudios prospectivos, preferentemente ensayos clínicos. El panel considera que sería recomendable evaluar mediante modelos la viabilidad de las distintas opciones de tratamiento poblacional en nuestro medio. Para que este tipo de modelos sea fiable, es necesario establecer la prevalencia real de *H. pylori* en el momento actual, puesto que los datos disponibles no son recientes y la prevalencia de la infección se reduce en las cohortes más jóvenes⁶¹.

9. ¿Es necesario investigar la infección por *H. pylori* en pacientes que van a recibir IBP de manera prolongada?

*Se sugiere investigar la infección por *H. pylori* en los pacientes que van a recibir IBP de manera prolongada con el objetivo de erradicarla antes de su inicio.*

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación débil a favor.

Acuerdo 5.

Evidencia

El uso prolongado de IBP empeora la gastritis atrófica corporal en pacientes con infección por *H. pylori*, lo que podría aumentar el riesgo de CG según resultados de un estudio de casos y controles que incluyó pacientes con enfermedad por reflujo e infección por *H. pylori* tratados de forma crónica con IBP frente a funduplicatura (81% versus 59%, $p=0,007$)^{62,63}. Además, en estudios en roedores el uso de IBP incrementaba el riesgo de desarrollo de gastritis atrófica en cuerpo y cáncer⁵¹, probablemente en relación con un efecto inhibitorio de la acidez por los IBP⁵². Según una reciente revisión de 16 estudios (1.920 pacientes) donde se administraron IBP de forma prolongada, los pacientes con *H. pylori* presentan mayor riesgo de atrofia en cuerpo gástrico que los no infectados⁶⁴.

Opinión del experto

Aunque actualmente no hay evidencia clara de que el uso de IBP incremente el riesgo de CG, sí se ha observado que el uso prolongado de IBP en pacientes infectados por *H. pylori* aumenta el riesgo de progresión a LPCG. Dada la relación de estas últimas con el CG, como medida de precaución se recomienda que se investigue la presencia de *H. pylori* en los pacientes jóvenes que precisen tratamiento prolongado con IBP y tratarlo si está presente⁷. Por otro lado, el tratamiento de *H. pylori* tiene una morbilidad muy baja y los costes económicos asociados son bajos, mientras que el potencial beneficio a largo plazo es alto⁵⁴. No parece, en cambio, recomendable identificar la infección por *H. pylori* en población anciana que requiera tratamiento continuado con IBP, dada la falta de evidencia sobre el efecto preventivo en esta población.

Uso de tests serológicos para la detección de LPCG**10. ¿Se recomienda el uso de los test serológicos para la detección de LPCG?**

No se recomienda el uso de pruebas serológicas para la detección de LPCG en la población general.

Calidad de la evidencia baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

Acuerdo 5

Evidencia

Se ha propuesto que la determinación de pepsinógeno I/II circulante puede ser una prueba útil para detectar a los pacientes con lesiones preneoplásicas. Dos metaanálisis han revisado la utilidad de las pruebas serológicas, objetivando una sensibilidad del 60-69% y una especificidad del 88-89% para el diagnóstico de lesiones preneoplásicas^{65,66}. Se han propuesto otras combinaciones que incluyen datos clínicos junto a combinación de serología para *H. pylori*, pepsinógeno y gastrina. La sensibilidad y la especificidad de esta clasificación son similares a las del uso del pepsinógeno aislado⁶⁷. Estudios en nuestro medio utilizando una prueba diagnóstica que combina pepsinógeno, gastrina 17 y serología para *H. pylori* han mostrado una precisión diagnóstica incluso inferior, con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 80%⁶⁷. Por otro lado, la prevalencia de LPCG es fundamental para evaluar la eficacia de un potencial cribado. En este sentido, aunque la calidad de los datos es muy heterogénea, podemos estimar que la prevalencia en endoscopias de rutina de lesiones avanzadas con riesgo significativo de progresión a CG —incluyendo MI extensa y displasia— es del 7%⁶⁸. En nuestro medio, la prevalencia de lesiones avanzadas fue incluso inferior, del 4% en la serie de McNicholl et al.⁶⁹. La evaluación de las pruebas serológicas viene complicada por la metodología diversa de los estudios.

Opinión del experto

El uso poblacional de pruebas serológicas con una sensibilidad baja y una especificidad < 90% para la detección de LPCG en el contexto de una prevalencia baja —inferior al 10%— generaría, por un lado, un número muy alto de individuos con resultados falsamente positivos que requerirán endoscopia, y por otro lado detectaríamos solamente la mitad de las LPCG⁶⁹. A esto hemos de añadir que no existe evidencia de que el cribado de lesiones avanzadas prevenga el CG. Por tanto, si no se ha demostrado la

eficacia del cribado de las LPCG para prevenir el CG, se debe recomendar fuertemente en contra en el caso del cribado serológico de la población general para detectar LPCG.

Cribado endoscópico**11. ¿Se recomienda cribado con endoscopia en población general para la prevención del CG?**

Se sugiere no implantar el cribado endoscópico poblacional del CG en nuestro medio.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte en contra.

Acuerdo 5.

Evidencia

Tres cuartas partes de todos los nuevos casos y muertes por CG se producen en países asiáticos, incluidos China, Japón y Corea. En 1960 Japón inició un programa de cribado masivo anual para el CG mediante estudio radiológico. Posteriormente, en otros países se ha introducido el cribado mediante la realización de EDA periódica. La evidencia sobre la eficacia de dicho cribado es moderada y los resultados no son homogéneos. En Japón, varios estudios caso-control y de cohortes, en su mayoría realizados entre 1980 y 2000, mostraron una disminución del 40-60% en la mortalidad por CG con el cribado mediante estudio radiológico⁷⁰. Sin embargo, estudios posteriores no han confirmado que el estudio radiológico se asocie a una reducción de la mortalidad⁷⁰.

Estudios clínicos y epidemiológicos han mostrado que el rendimiento de la endoscopia alta es mejor que el de la radiología⁷⁰. Sin embargo, no existe una evidencia definitiva que demuestre que el cribado de CG mediante endoscopia reduzca la mortalidad. En China, un estudio prospectivo sobre vigilancia endoscópica en poblaciones de alto riesgo no mostró disminución de la mortalidad por CG (relación de mortalidad estándar 1,01; IC 95%: 0,77-1,57)⁷¹. Por el contrario, Hamashima et al.⁷² observaron en la población sometida a cribado endoscópico en Japón una reducción del 30% en la mortalidad por CG. Jun et al.⁷³ analizaron el efecto del programa nacional coreano de cribado en un estudio caso-control. La endoscopia bianual redujo significativamente la mortalidad por CG en aproximadamente un 50% (OR: 0,53; IC 95%: 0,51-0,56), mientras que el estudio baritado no tuvo ningún efecto (OR: 0,98; IC 95%: 0,95-1,01). Los datos de este estudio sugieren, por tanto, un efecto del cribado sobre la mortalidad en poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, este tipo de estudios está sujeto a un riesgo considerable de sesgo. En resumen, la evidencia a favor del cribado en poblaciones de alto riesgo es limitada. No hay datos sobre la eficacia del cribado poblacional en áreas de bajo riesgo.

Los estudios de coste-efectividad se han centrado en el del cribado endoscópico de la MI y el seguimiento de los pacientes de alto riesgo con metaplasia extensa. Estos estudios muestran que el coste-efectividad depende de la prevalencia de MI extensa y la tasa de progresión de metaplasia a cáncer, y sugieren que el cribado podría ser coste-efectivo en poblaciones de riesgo medio y alto. Se han evaluado mediante modelos de coste-efectividad distintas estrategias de detección de MI mediante endoscopia. La mayoría sugieren que no se trata de una estrategia

coste-efectiva en poblaciones de bajo riesgo. Dos estudios de coste-efectividad sugieren que el cribado de CG y MI mediante endoscopia alta en el momento de la colonoscopia de cribado de cáncer de colon, con seguimiento posterior de las LPCG, podría ser coste-efectivo en áreas de riesgo medio y alto^{10,74}. El estudio de Pimentel-Nunes sugiere que el cribado podría ser efectivo en grupos de riesgo con una incidencia anual de CG por encima de 10 casos por 100.000 individuos por año. De acuerdo con estos datos y a la prevalencia publicada en España, el cribado mediante endoscopia podría ser útil únicamente en poblaciones seleccionadas en algunas áreas de alto riesgo de Castilla y León o Galicia.^{75,76}

Opinión de experto

Existen factores en contra de recomendar la instauración de un programa de cribado poblacional con endoscopia. Se desconocen las potenciales tasas de participación de la población en un programa de cribado. Tampoco hay datos sobre el efecto en el uso de recursos, el impacto psicológico y la eficacia en una población con incidencia baja de CG como la nuestra. Los datos disponibles se basan en estudios indirectos de coste-efectividad, son heterogéneos y sugieren que el cribado endoscópico de CG y MI no es efectivo en poblaciones de bajo riesgo. No disponemos de datos clínicos que den soporte al cribado ni de datos sólidos en que basar las asunciones de los estudios de coste-efectividad.

Pacientes con antecedentes familiares de CG

12. ¿Se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori* en pacientes con un FPG con CG?

Se recomienda la investigación y el tratamiento de la infección del *H. pylori* en los individuos con un FPG con CG.

Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

Acuerdo 5.

13. ¿Se recomienda cribado endoscópico en pacientes con antecedentes familiares de CG sin criterios de CG familiar?

No se recomienda cribado endoscópico rutinario en pacientes con antecedentes de CG sin criterios de CG familiar.

Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte en contra.

Acuerdo 4.75.

14. ¿Es necesario el estudio familiar en pacientes con criterios de CG familiar?

En los individuos con agregación familiar de CG se recomienda excluir los síndromes hereditarios asociados al CG.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

Acuerdo 5.

15. ¿Se recomienda cribado endoscópico en el CG familiar sin causa genética conocida?

En los individuos que cumplen criterios de CG familiar se sugiere el cribado endoscópico del CG.

Calidad de la evidencia muy baja, nivel de recomendación débil a favor.

Acuerdo 4,25.

Evidencia

La etiología del CG es multifactorial, y entre los agentes ambientales principales se encuentran *H. pylori*, la dieta y el tabaco. Si bien la mayoría de los CG son esporádicos, se observa una agregación familiar en aproximadamente el 10% de los casos^{77,78}. El CG hereditario, es decir, en el contexto de una mutación germinal asociada, representa un 1-5% de todos los CG⁷⁹. Entre las características familiares que sugieren una predisposición hereditaria se incluyen el presentar varios familiares afectados, un patrón de herencia autosómico dominante, afectación a edades tempranas y la asociación a otras neoplasias extragástricas. En base a la historia familiar y personal, así como el tipo histológico del tumor (difuso o intestinal), se debe valorar si el paciente cumple criterios clínicos diagnósticos de alguna situación con base hereditaria asociada a un mayor riesgo de CG. En caso afirmativo, está indicado realizar el estudio genético germinal correspondiente y el cribado endoscópico se establece en base al síndrome hereditario asociado⁷⁹. En caso de descartar un síndrome hereditario, se establece el diagnóstico de CG familiar si cumple los criterios de agregación familiar. Si no cumple criterios, se orientará como CG esporádico.

Los familiares de primer grado (FPG) de un paciente afecto con CG tienen un riesgo incrementado de padecer este tumor. Sin embargo, la magnitud de dicho riesgo varía en base al grupo étnico, la región geográfica y el grado de agregación familiar. En diversos estudios de casos y controles el mayor riesgo en FPG oscila en general entre 1,5 y 3,5 veces⁸⁰, pero puede ser de hasta 10 veces mayor dependiendo del país, en relación con la población general⁸¹. Un metaanálisis reciente incluyó 32 estudios que evaluaban el riesgo de CG en FPG, revelando un aumento de riesgo de CG de alrededor de 2,5 en los familiares de FPG con respecto a la población general. Sin embargo, en la gran mayoría de los estudios no se realizó estudio genético para excluir un componente hereditario⁸². Específicamente en nuestra población, existe un estudio caso-control que incluyó individuos con 1 FPG o 2 FSG con CG reportando una OR de 3,4 (IC 95%: 1,9-6,0) con respecto al grupo control⁸³.

Dentro de las situaciones clínicas que comportan mayor riesgo se encuentra la entidad conocida como CGF, en la que se observa una agregación familiar de CG de histología intestinal sin una causa genética identificada. El riesgo de CG aumenta en base al número de familiares afectados. Así, un estudio en 2010 demostró que el riesgo de CG con un FPG era de 2,7 (OR: 2,7; IC 95%: 1,7-4,3), aumentando dicho riesgo hasta 9,6 (OR: 9,6; IC 95%: 1,2-73,4) en individuos con 2 o más FPG afectados⁸⁴. Otro estudio previo también demostró que el tener 2 o más FPG conlleva mayor riesgo de CG que si se tiene solo 1 FPG afecto (OR: 5,5; IC 95%: 3,0-10,2 vs. OR: 1,7; IC 95%: 1,3-2,1), siendo el riesgo mayor si el FPG afecto es un hermano en comparación de si se trata de un progenitor (hermanos: OR: 2,6; IC 95%: 1,8-3,7; padres: OR: 1,7; IC 95%: 1,3-2,2)⁸⁵.

Los miembros de una misma familia tienden a tener un ambiente similar en cuanto a factores como el estado socioeconómico, el hábito dietético, e incluso pueden compartir la misma cepa de *H. pylori*. Por lo tanto, los resultados de los estudios orientados a evaluar la historia familiar del CG como factor de riesgo independiente de dicha neoplasia deben interpretarse con cautela. Por ejemplo, un estudio de casos y controles identificó que la infección por *H. pylori*

y una historia familiar fueron factores de riesgo independientes para el CG, aunque ambos estaban positivamente relacionados entre sí. Así, los individuos con un FPG con CG e infección de *H. pylori* presentaban un riesgo de CG 8 veces mayor (OR: 8,2; IC 95%: 2,2-30,4) y un riesgo de CG no cardial 16 veces mayor (OR: 16,0; IC 95%: 3,9-66,4) que los individuos sin historia familiar ni infección por *H. pylori*), sin poder analizar el riesgo de CG en individuos con historia familiar pero sin infección por *H. pylori*, dado que el 82% de la cohorte con historia familiar era *H. pylori* positiva⁸⁶.

No existe evidencia científica ni consenso general en la conveniencia de gastroscopias periódicas y el intervalo entre ellas. La recomendación más ampliamente aceptada en la actualidad es la detección y erradicación de *H. pylori* en los FPG de pacientes con CG^{77,78,87}. En este sentido, un ECA publicado recientemente demuestra que, con un seguimiento de 9,2 años, la erradicación del *H. pylori* reduce el riesgo de CG tanto por intención de tratar (erradicación 1,2%, placebo 2,7%, HR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,94) como por erradicación efectiva (erradicación 0,8%, no erradicación 2,9%, HR: 0,2; IC 95%: 0,1-0,7)⁸⁸.

Respecto de la vigilancia endoscópica en el CG familiar, las recomendaciones están basadas en consensos de expertos. Dichas recomendaciones son muy heterogéneas, variando desde la recomendación de no hacer gastroscopias rutinarias (solo en el marco de investigación) a realizar gastroscopias anuales, cada 3 o cada 5 años. Como se mencionó previamente, el presentar historia familiar de CG conlleva un mayor riesgo de infección por *H. pylori*, gastritis atrófica y MI, y existe evidencia que sugiere que las lesiones preneoplásicas gástricas en individuos con FPG con CG tienen un mayor riesgo de progresión⁸⁹. En base a esto, algunos grupos de expertos sugieren realizar gastroscopias de vigilancia (con alta definición y/o cromoendoscopia y toma de biopsias dirigidas) cada 3 años en pacientes con gastritis atrófica o MI y antecedente de FPG con CG¹⁰.

En este mismo sentido, en individuos que cumplen criterios de CG familiar el consenso de expertos de la *European Society of Digestive Oncology* (ESDO) de 2018 recomienda cribado anual con EDA, similar al utilizado en el seguimiento de individuos que cumplen criterios de CG difuso hereditario sin mutación germinal identificada, a partir de los 40 años o 5 años antes del familiar afecto más joven⁹⁰. Dicha exploración ha de realizarse de acuerdo al protocolo de Cambridge⁹¹: a) uso de endoscopio de alta definición; b) inspección cuidadosa durante 30 min; c) maniobras de tensión/distensión gástrica; d) uso de mucolíticos; e) biopsia de todas las anomalías mucosas; f) biopsias seriadas: se recomiendan 30 biopsias aleatorias, 6 de cada región (antro, incisura, cuerpo, fundus y cardias); g) detección y erradicación de *H. pylori*.

Opinión de experto

En base que España es un país de riesgo bajo para CG, en espera de evidencia científica sólida se recomendará gastroscopias con biopsias siguiendo el protocolo Sidney y determinación de *H. pylori* en las biopsias cada 3 años¹⁰ a partir de los 40 años o 5 años antes del familiar afecto más joven, exclusivamente en individuos que pertenezcan a familias con criterios de CG familiar. En individuos con

antecedente familiar de CG sin cumplir criterios de CG familiar ni síndrome hereditario se recomendará la determinación y la erradicación de *H. pylori*. Finalmente, dada la falta de evidencia científica, y a que existe una gran heterogeneidad en el seguimiento de individuos con antecedentes familiares de CG, es fundamental realizar estudios prospectivos que permitan profundizar en el conocimiento del riesgo de CG en base a la agregación familiar y establecer las medidas de cribado y de vigilancia adecuadas.

Manejo de los pacientes con LPCG

Erradicación de *H. pylori* en pacientes con LPCG

16. ¿Se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori* en pacientes con atrofia o MI?

Se recomienda la investigación y el tratamiento de la infección del H. pylori en pacientes con atrofia gástrica o metaplasia intestinal.

Calidad de evidencia baja, nivel de recomendación fuerte a favor.

Acuerdo 4,64.

17. ¿Se recomienda investigar y tratar la infección por *H. pylori* en pacientes con displasia o carcinoma in situ?

Se recomienda la investigación y el tratamiento de la infección por H. pylori tras la resección endoscópica de displasia o carcinoma in situ.

Calidad de evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

Acuerdo 4,64.

Evidencia

- **Neoplasia avanzada.** En una búsqueda no sistemática no se han detectado datos que sugieran un efecto relevante de la erradicación de *H. pylori* en el tratamiento o la supervivencia de pacientes con CG avanzado.
- **Neoplasia in situ/DAG.** Se han publicado ECA de alta calidad^{92,93} y varios metaanálisis⁹⁴⁻⁹⁷ con resultados altamente concordantes. Dichos estudios muestran que la erradicación efectiva de *H. pylori* reduce la aparición de lesiones metacrónicas en aproximadamente el 50% de los pacientes que han requerido una resección mucosa endoscópica por CGP o neoplasia in situ.
- **MI/atrofia gástrica y DBG.** En la revisión técnica realizada por la *American Gastroenterological Association* (AGA) para la guía de práctica clínica sobre MI, la erradicación de *H. pylori* redujo el riesgo de mortalidad (RR: 0,67; IC 95%: 0,38-1,17) y la incidencia (RR: 0,68; IC 95%: 0,48-0,96) de CG tanto de forma global como específicamente en los pacientes con MI, aunque, en el caso de la MI, de forma no significativa (RR 0,76; IC 95%: 0,36-1,61)⁹⁸. Además, ECA recientes muestran que la erradicación de *H. pylori* se asociaba a la regresión de la MI a los 6 y 12 años de seguimiento en un porcentaje significativo de los pacientes^{47,48}. En este estudio también se evidenció regresión de algunos casos con DBG^{47,48}. Por el contrario, la DAG es muy infrecuente que regrese⁴⁹.

Opinión del experto

El tratamiento de la infección por *H. pylori* tiene un claro efecto protector de la aparición de lesiones metacrónicas en los pacientes sometidos a resección endoscópica de lesiones gástricas de alto grado. Aunque los datos sobre la eficacia del tratamiento de la infección por *H. pylori* en función de

la histología previa son limitados, tenemos datos que sugieren que podría ser eficaz reduciendo la incidencia de CG en pacientes con atrofia y, especialmente, MI. Así:

- a) Los metaanálisis publicados muestran una tendencia numérica no significativa favorable al tratamiento de *H. pylori*.
- b) Dicho tratamiento es efectivo para prevenir lesiones metacrónicas en pacientes que han recibido tratamiento endoscópico de lesiones neoplásicas y la mayoría de estos pacientes son portadores de atrofia y/o MI.
- c) Existe evidencia de que el tratamiento de *H. pylori* podría inducir la regresión de las lesiones avanzadas en un porcentaje no determinado de pacientes.

Por otro lado, el tratamiento de *H. pylori* tiene una morbilidad mortalidad muy baja y los costes económicos asociados son bajos. Todo ello permite etiquetar la evidencia como baja pero hacer una recomendación fuerte a favor.

Vigilancia y manejo endoscópico de las LPCG

Atrofia gástrica no metaplásica

18. ¿Se recomienda vigilancia endoscópica en pacientes con atrofia gástrica sin MI?

No se recomienda vigilancia endoscópica en los pacientes con atrofia gástrica sin MI, independientemente del grado de extensión.

Calidad de la evidencia muy baja, recomendación fuerte en contra.

Acuerdo 4,8.

Evidencia

La incidencia anual del CG se ha establecido en 0,1-0,25% en pacientes con gastritis crónica atrófica^{99,100}. Sin embargo, existe importante variabilidad en el cálculo de dicha incidencia. Por ejemplo, en un estudio sueco la incidencia acumulada a los 20 años fue de aproximadamente el 2% en los pacientes con gastritis crónica atrófica¹⁰¹; otro estudio japonés encuentra una mayor incidencia acumulada de CG a los 5 años, alcanzando el 1,9-10% en pacientes con gastritis crónica atrófica extensa¹⁰². Una revisión sistemática reciente incluyó 19.749 pacientes con gastritis atrófica, de los cuales 261 progresaron a CG de un total de seguimiento de 171.170 personas-año. El rango de incidencia de CG en esta cohorte era de 0,53 a 15,24 por 1.000 personas-año. La mayoría de los estudios reportaban una tasa de incidencia de 1,0 a 5,2 por 1.000 personas-año y tan solo dos estudios tenían resultados más extremos¹⁰³. Específicamente en España, González et al.¹⁰⁴ reportaron un CG en 156 individuos con gastritis crónica atrófica durante un periodo de seguimiento de 12 años.

El riesgo de CG se incrementa con la mayor extensión y grado de atrofia gástrica; por ejemplo, se ha descrito un aumento del riesgo relativo de CG de hasta 5,76 en pacientes con gastritis atrófica corporal grave en comparación con aquellos en los que esta es mínima o no presentan gastritis^{100,105}. Otro estudio japonés describió un riesgo relativo de CG de 1,7 en pacientes con gastritis atrófica moderada y de 4,9 en pacientes con gastritis atrófica grave, en comparación con individuos sin atrofia o atrofia leve¹⁰⁶. En otro estudio la extensión de la atrofia gástrica se

relacionó con el riesgo de detección de CG: 5,33% en pacientes con atrofia presente en todo el estómago vs 0% y 0,25% en pacientes con atrofia limitada a antro y atrofia en la incisura o cuerpo, respectivamente¹⁰⁷.

Finalmente, en cuanto al riesgo de displasia, en un estudio retrospectivo de pacientes con estadio indefinido para displasia en la endoscopia basal y con estadificación OLGA con una mediana de seguimiento de 31 meses no se detectó displasia en ningún paciente con OLGA 0/I/II y sin embargo se detectaron 6 casos de displasia en 25 pacientes con OLGA III/IV durante el mencionado seguimiento¹⁰⁸.

Opinión de experto

La incidencia de cáncer en pacientes con atrofia extensa es desconocida, pero puede oscilar alrededor de 1 caso por cada 1.000 pacientes y año. Una de las potenciales causas de la diferencia del riesgo reportado en los diferentes estudios es probablemente que la extensión y el grado de atrofia en algunos de ellos no se tomaron en consideración para calcular la incidencia de CG y/o displasia. Otra limitación importante es que la clasificación OLGA no discrimina entre la atrofia metaplásica y no metaplásica en la clasificación de gastritis atrófica, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Por otro lado, el diagnóstico de atrofia aislada sin tener en cuenta MI presenta una muy elevada variabilidad interobservador, por lo que sería un mal marcador de riesgo. Adicionalmente, no se recomienda cribado dado que no se cumplen varias de las condiciones clave establecidas por las agencias reguladoras para recomendar un cribado. En este sentido, no hay datos sobre la aceptabilidad de un programa de cribado y, sobre todo, no hay evidencia ni en estudios aleatorizados ni en estudios observacionales de que el cribado reduzca la mortalidad. Tampoco hay datos sobre el potencial impacto en el sistema sanitario y no existe ninguna provisión de recursos para el cribado. En este contexto no se recomienda cribado, a la espera de datos de futuros estudios prospectivos. Este razonamiento es aplicable a todas las LPCG, pero tiene un peso más importante en las más difíciles de caracterizar —como la atrofia gástrica— o en las situaciones de riesgo más bajo —como, por ejemplo, la MI completa y/o localizada.

Metaplasia intestinal

19. ¿Es necesario repetir la EDA en los pacientes tras el diagnóstico inicial de MI?

Se recomienda realizar una EDA de alta calidad y estadificación mediante OLGIM en 6 a 12 meses cuando el diagnóstico de MI se realice en una EDA de baja calidad

Calidad de la evidencia baja, grado de recomendación débil a favor.

Acuerdo 4,8.

20. ¿Se recomienda vigilancia endoscópica en pacientes con MI?

No se recomienda vigilancia endoscópica en los pacientes con OLGIM I-II (MI focal).

Calidad de la evidencia baja, recomendación fuerte en contra.

Acuerdo: 4,75.

Se sugiere no realizar vigilancia endoscópica en los pacientes con OLGIM III-IV (MI extensa) sin factores adicionales.

Calidad de la evidencia muy baja, grado de recomendación débil en contra.

Acuerdo: 4,08.

Se sugiere vigilancia endoscópica cada tres años en los pacientes con MI extensa (OLGIM III-IV) con MI incompleta o antecedentes familiares de CG.

Calidad de la evidencia muy baja, grado de recomendación débil a favor.

Acuerdo 4,64.

Evidencia

La MI debe ser considerada como un factor de riesgo de CG si afecta tanto a mucosa del cuerpo como del antro. Un total de 10 estudios de cohortes, incluyendo a 25.912 pacientes con MI y un seguimiento de 159.756 pacientes-año, han evaluado la progresión de la MI hacia CG. La densidad de incidencia de CG fue de 12,4 (IC 95%: 10,7-14,3) CG por 10.000 pacientes-año con una incidencia acumulada de CG a los 3, 5 y 10 años del 0,4, del 1,1 y del 1,6%, respectivamente^{98,109}.

Dentro de la revisión técnica de la AGA para informar la guía de práctica clínica sobre MI, se identificaron tres factores que incrementaban el riesgo de desarrollo de CG en pacientes con MI^{98,109}. La presencia de un FPG con CG incrementó el riesgo 4,5 veces (OR: 4,53; IC 95%: 1,33-15,46) en los cuatro estudios que evaluaron este factor en comparación con los que no tenían un FPG. Por otra parte, siete estudios evaluaron el riesgo de desarrollo de CG en función del tipo histológico de la MI. La MI incompleta se asoció con un incremento del riesgo de CG durante un seguimiento de 3-12,8 años (RR: 3,33; IC 95%: 1,96-5,64). En cuanto a la extensión de la MI, solo dos estudios aportaron información para evaluar el riesgo durante el seguimiento. En este sentido, la MI extensa se asoció a un incremento no significativo del riesgo de CG (RR: 2,07; IC 95%: 0,97-4,42). Estos datos concuerdan con los obtenidos con diversos estudios de casos-control en los que se observa una asociación entre la MI extensa (OLGIM III/IV) y la detección de CG¹¹⁰⁻¹¹³.

Otro factor de riesgo ampliamente asociado a un incremento de riesgo de CG —la anemia perniciosa— fue evaluado en esta revisión. Solo se identificó un estudio que evaluó la prevalencia de MI en esta condición. Aunque la incidencia de MI era alta: 88,9% (IC 95%: 70,8-96,6%), el estudio tenía múltiples limitaciones: tamaño muestral (27 pacientes), criterios diagnósticos y potenciales sesgos de selección. Por este motivo, en este documento no se realiza una recomendación separada para los pacientes con anemia perniciosa/gastritis autoinmune y se propone establecer la indicación de vigilancia en estos pacientes del mismo modo que en la población general, en función de la lesión histológica y los factores de riesgo adicionales^{98,109}.

En el ámbito europeo, un reciente estudio sueco que analiza más de 400.000 pacientes concluye que la MI (independientemente del grado de extensión) aumenta de forma significativa el riesgo de CG. Este estudio mostró que una segunda EDA con biopsias puede tener valor pronóstico significativo, ya que se puede producir una regresión de la LPCG, al no detectar MI, que se asocia a un menor riesgo de progresión a CG durante el seguimiento¹⁰¹.

Sin embargo, la prevalencia de MI focal en la población europea se encuentra entre el 16 y el 18% y parece poco razonable plantear el seguimiento de estos pacientes¹¹⁴. Además, aunque los mismos autores consideran que aunque

la MI podría aumentar el riesgo de CG comparado con la ausencia de MI o incluso solo con atrofia, el riesgo parece demasiado escaso para justificar el seguimiento⁴².

De nuevo y en la misma línea de lo comentado en la atrofia mucosa gástrica, no hay ECA sobre el beneficio o los riesgos de la vigilancia endoscópica en los pacientes con LPCG^{98,109}. La evidencia proviene de estudios no experimentales con sesgos de selección, diversos criterios diagnósticos y esquemas de vigilancia^{40,110,115}. Así, un estudio de cohortes comparó el riesgo de detección de CG y el estadio al diagnóstico entre un grupo de 166 individuos con vigilancia endoscópica durante 10 años con los diagnósticos de MI, displasia, úlceras o pólipos y un grupo de 1.753 pacientes sin vigilancia. Entre los pacientes sometidos a vigilancia hubo un mayor porcentaje de CG diagnosticados en estadios iniciales y un incremento en la supervivencia a los 5 años de los pacientes operados¹¹⁵. Sin embargo, la mayoría de los cánceres se detectaron durante el seguimiento de úlceras gástricas sospechosas y/o durante el primer año de seguimiento, lo que sugiere que muchas de las lesiones eran neoplasias incipientes no diagnosticadas en la EDA índice. En este sentido, los resultados no son aplicables al cribado. En el estudio más recientemente publicado, 279 pacientes con LPCG realizaron al menos una endoscopia de vigilancia durante un intervalo de seguimiento medio de 57 meses. Se detectaron 4 casos con DAG o CG, todos ellos en individuos con OLGIM III-IV¹¹⁰. Otro estudio retrospectivo publicado recientemente analizó los factores asociados a la aparición de CG en 332 pacientes con gastritis atrófica y un seguimiento medio de 9,2 años en población asiática. Durante el periodo de seguimiento se detectaron 16 CG con una incidencia de 0,53/1.000 pacientes-año. Este estudio corrobora que los factores asociados al riesgo de detección de CG son la extensión de las LPCG y la infección por *H. pylori*. De forma global la vigilancia endoscópica no redujo el riesgo de CG. Sin embargo, en los individuos con LPCG extensas un análisis multivariado sugirió que la vigilancia endoscópica en intervalos de 2-3 años redujo el riesgo de CG (HR: 0,01; IC 95%: 0,001-0,34). Las limitaciones de este estudio son la falta de definición de la extensión de las LPCG, el carácter retrospectivo del estudio y que incluyen diferentes periodos de vigilancia¹¹⁶.

Opinión de experto

El aumento de riesgo de CG asociado a la presencia de MI es limitado. En los pacientes con LPCG el riesgo de desarrollo de CG se circunscribe especialmente en los pacientes con displasia o MI extensa (OLGIM III-IV). En el caso de la MI extensa este riesgo se incrementa cuando se asocian otros factores de riesgo como la MI incompleta y los antecedentes familiares de CG. No hay evidencia, en cambio, que relacione la gastritis atrófica autoinmune con un mayor riesgo de detección de CG en la MI^{98,109,114}. Por otro lado, el riesgo de CG en pacientes con MI focal (OLGIM I-II) es muy bajo, no significativamente superior al de la población general. Tal como queda reflejado en la revisión técnica de la AGA^{98,109}, no existe evidencia de calidad que permita recomendar la vigilancia endoscópica en los pacientes con MI. Se requieren estudios prospectivos que evalúen el efecto de la vigilancia endoscópica sobre la incidencia de CG en estos pacientes.

Adicionalmente, no se cumplen las condiciones requeridas por las agencias reguladoras. No hay datos sobre la aceptabilidad de un programa de cribado, no hay datos sobre

el potencial impacto en el sistema sanitario y no existe ninguna provisión de recursos para el cribado. En este contexto no se recomienda cribado, a la espera de datos de futuros estudios prospectivos.

El panel está de acuerdo en que es necesaria la investigación en este campo. Por ello se recomienda discutir el riesgo-beneficio con los pacientes con MI extensa, dejando claras la no recomendación y la falta de evidencia de eficacia. Dada la baja calidad de la evidencia, sería razonable realizar cribado si el paciente muestra preferencias en este sentido. Se debe incluir tanto a los que acepten como a los que no en un registro que evalúe la eficacia del cribado a largo plazo. Fuera de la investigación clínica, no hay evidencia científica para recomendar cribado.

Sin embargo, en aquellos que acumulan varios factores de riesgo (MI extensa asociada a MI incompleta y/o antecedentes familiares de CG) se ha considerado razonable proponer la vigilancia endoscópica, siempre valorando con el paciente la reducción de riesgo de CG no probada versus los riesgos e incomodidades asociadas al cribado endoscópico. Con esto se pretende, en primer lugar, ofrecer el cribado a los pacientes con un potencial riesgo más elevado y, en segundo lugar, disponer de datos de la potencial utilidad del cribado en nuestro medio en estos pacientes de riesgo más elevado, que permitan evaluar su eficacia.

Por otra parte, no existe información sobre el efecto del riesgo del origen autoinmune en el riesgo de desarrollo de CG en la MI asociada a la anemia perniciosa. Por este motivo no recomendamos vigilancia específica en estos pacientes. En base a la opinión de expertos, algunos consensos sugieren que un intervalo de 2-3 años podría ser adecuado en los pacientes con MI extensa y que requieran vigilancia endoscópica. En nuestro caso, dada la ausencia de evidencia, se optó por recomendar el uso de los mismos criterios para el seguimiento propuestos para los pacientes con LPCG.

Displasia y carcinoma in situ

21. ¿Se recomienda la resección endoscópica en pacientes con lesiones con displasia?

Se recomienda la resección de las lesiones visibles con displasia para un correcto diagnóstico histológico.

Calidad de la evidencia alta, nivel de recomendación fuerte a favor.

Acuerdo 4,83.

22. ¿Se recomienda nueva endoscopia tras el diagnóstico de displasia sin lesión visible?

Se recomienda endoscopia de calidad para reevaluación antes de 6 meses tras el diagnóstico de displasia de cualquier grado.

Calidad de la evidencia muy baja, grado de recomendación fuerte a favor.

Acuerdo 4,66.

Evidencia

Tradicionalmente se ha descrito que la DBG tiene un riesgo significativo de progresión a CG, aunque no hay ningún estudio que haya evaluado este riesgo en un elevado número de pacientes y todos los estudios incluyen la DBG y la displasia moderada en el mismo grupo. Además, en estos estudios no existe información sobre si se trata de lesiones visibles o no visibles. Por ejemplo, un estudio reali-

zado en Estados Unidos que incluyó 141 individuos con DBG bajo seguimiento endoscópico describió una incidencia de CG de 7,7/1.000 personas-año, con un riesgo relativo de 25,6 (IC 95%: 9,4-55,7), con una mediana de tiempo de 2,6 años para la progresión a CG¹¹⁷. Así mismo, un estudio de cohortes realizado en los Países Bajos reportó un riesgo anual de progresión de la displasia leve/moderada a CG del 0,6%¹⁰⁰. Sin embargo, estos resultados no han sido confirmados en un estudio más reciente realizado también en los Países Bajos, en el que ningún caso con DBG seguido prospectivamente progresó a DAG/CG tras un periodo de seguimiento medio de 4,7 años¹¹⁰.

Por otro lado, no existen estudios que hayan evaluado si la resección endoscópica de las lesiones visibles con DBG reduce la incidencia/mortalidad de CG y/o DAG frente a no tratamiento¹⁰⁰. En todo caso, el hallazgo de displasia es un marcador riesgo de CG. En algunos estudios¹⁰⁰ se detectó un elevado número de pacientes con CG el primer año de seguimiento de pacientes con DAG, y por ello en estos se recomienda una reevaluación a corto plazo. En los que tienen displasia leve-moderada también debe revalorarse, pero el intervalo no está bien definido y podría ser de entre 6 meses y un año. Así, la presencia de DBG también resulta un dato potencial de malignidad, puesto que muchas biopsias de lesiones visibles pueden ser negativas para displasia y esconder una verdadera neoplasia debido a un error de muestreo¹¹⁸. En una serie occidental que estudió especímenes de disecciones endoscópicas submucosas se observó que se produce una estadificación histológica al alza después de la resección endoscópica (RE) del 33% de las lesiones¹¹⁹. De forma similar, en un estudio oriental que analizó 1.850 lesiones se detectó una discrepancia entre las biopsias endoscópicas y los especímenes de RE del 32%¹¹⁸. Un metaanálisis que específicamente investigó la posibilidad de reestadificación al alza de la DBG después de la RE demostró que esto sucede en el 25% de las lesiones, con un 7% que son definitivamente establecidas como CG¹²⁰.

Opinión de experto

El diagnóstico de DBG es problemático, ya que se ha descrito que las biopsias infraestadifican la displasia y, de hecho, muchas lesiones visibles con DBG en realidad ya son malignas¹²¹. En un metaanálisis que analizaba el cambio de estadificación de la DBG después de la resección endoscópica se describe una reclasificación a estadios más avanzados hasta en el 25% de las lesiones, siendo un 7% ya malignas¹²⁰. La exploración detallada de las lesiones con endoscopia de magnificación y cromoendoscopia virtual como el *Narrow Band Imaging* permite identificar algunas características sugestivas de una peor histología¹²², pero esta técnica no está ampliamente disponible en nuestro medio. Por ello la reciente guía «*Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach*» (MAPS II) recomienda que todas las lesiones visibles (incluyendo las que tienen DBG) deben ser resecadas¹⁰.

23. ¿Cuál debe ser el seguimiento endoscópico tras la resección de una lesión con displasia?

Se sugiere vigilancia endoscópica anual durante 2 años y posteriormente en función del riesgo basal tras la resección endoscópica de una DBG.

Calidad de la evidencia muy baja, grado de recomendación débil a favor.

Acuerdo 4,41.

Tras la resección de DAG o carcinoma in situ se sugiere vigilancia endoscópica semestral el primer año, anualmente durante tres años y posteriormente en función del riesgo basal.

Calidad de la evidencia muy baja, grado de recomendación débil a favor.

Acuerdo 4,42.

Evidencia

La prevalencia de displasia (en general) en las endoscopias de rutina oscila entre el 0,5 y el 3,75% en los países occidentales y entre el 9 y el 20% en las regiones con una alta incidencia de CG, como Colombia y China¹²³. Existe evidencia que sugiere que los pacientes con DAG tienen un alto riesgo de progresión a cáncer¹¹⁰ y de neoplasia sincrónica¹²⁴. Un estudio de cohortes reciente demostró que la DAG era un factor de riesgo independiente para CG (HR: 18,8; IC 95%: 9,0-39,5). Así, la incidencia estandarizada de CG en el subgrupo de individuos sin displasia fue de 2,0 (IC 95%: 1,5-2,6) y de 35,2 (IC 95%: 15,2-69,4) en el subgrupo de DAG¹²⁵. Sin embargo, el riesgo real de progresión de la secuencia displasia-cáncer no está bien definido debido a la dificultad de contar con estudios prospectivos, bien diseñados, con correcta toma de biopsias que evalúen la historia natural de la displasia. Así, la tasa de malignización de la DAG varía desde el 25 al 85% con un intervalo de tiempo entre 4 y 48 meses, dependiendo del estudio¹²⁶. Por ejemplo, un estudio holandés reportó que el 25% de los pacientes diagnosticados con DAG desarrollaron CG dentro del año siguiente¹⁰⁰. Un factor importante en la variabilidad de la incidencia de CG secundaria a DAG gástrica es la alta tasa de discrepancia en el diagnóstico de DAG. Si bien la biopsia es el método estándar para el diagnóstico de DAG, existe un infradiagnóstico de lesiones malignas del 40 al 66% de los casos en comparación con el análisis tras su resección¹²⁷⁻¹²⁹.

Por otro lado, tras la RE curativa de una neoplasia gástrica pueden aparecer otras lesiones en las gastroscopias realizadas durante el seguimiento. Estas lesiones pueden ser de nueva aparición, lesiones no detectadas en gastroscopias previas o consecuencia de la evolución de una lesión previa no visible que ya estaba presente en fase preclínica. Dado que esta distinción suele ser difícil de realizar, se definen por consenso las nuevas lesiones (metacrónicas) como aquellas que aparecen a distancia de la neoplasia original y al menos un año después de la RE¹³⁰. Las lesiones que aparecen durante el primer año se consideran, por tanto, neoplasias sincrónicas no detectadas durante la gastroscopia inicial. Los datos de incidencia global de CG metacrónico tras RE muestran una variabilidad amplia en la literatura, con cifras entre el 2,7 y el 15,6%¹³⁰.

En un estudio retrospectivo que incluyó 947 pacientes se evaluó la incidencia de neoplasias gástricas tras la RE de CGP con una mediana de seguimiento de 2,3 años¹³¹. La incidencia de CG fue de 14,4 casos por 1.000 personas-año tras la resección de DBG y de 18,4 casos por 1.000 personas-año tras la resección de DAG y/o CGP, sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco hubo diferencias en la incidencia acumulada de neoplasias gástricas y, únicamente, se identificó un incremento de riesgo en la detección de CG invasivo en el grupo de DBG. En otro estudio retrospectivo, publicado por Cho y cols.¹³² se incluyeron 2,779 pacientes con 2,981 lesiones (518 DAG y 2,463 CGP) con una mediana

de seguimiento de 42 meses. La incidencia acumulada de lesiones metacrónicas a 5 y 10 años fue de 4,6 y 10,5%, respectivamente y su incidencia anual del 0,9%, sin diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con DAG y con CGP. Así, la incidencia anual de lesiones metacrónicas fue del 1,02% en el grupo DAG y de 0,88% en el grupo CGP. De nuevo, una de las limitaciones más relevantes de este estudio fue el elevado porcentaje de abandonos en el seguimiento durante el primer año. Otro estudio unicéntrico, retrospectivo, de origen coreano¹³³ comunicó la incidencia de neoplasias metacrónicas en 641 pacientes sometidos a RE por lesiones gástricas displásicas (84% DBG y 16% DAG) tras una mediana de seguimiento de 29 meses. La incidencia anual de lesiones metacrónicas fue del 1,26% y la incidencia acumulada de neoplasias metacrónicas a los 5 años tras la RE de lesiones displásicas fue del 31%. En el análisis multivariante, el sexo masculino (OR 2,3, IC 95%: 1,3-4,2), la MI (OR 1,9, IC 95%: 1,2-3,0) y la DAG (OR 2,7, IC 95% 1,16-6,26) fueron factores de riesgo independientes para la aparición de lesiones metacrónicas. Finalmente, un estudio retrospectivo reciente, que incluyó 316 neoplasias gástricas resecadas endoscópicamente evaluó también el riesgo de aparición de lesiones metacrónicas en función de 3 grupos histológicos: DBG, DAG y CGP durante una mediana de seguimiento de 4,2 años.¹³⁴ La incidencia de CG tras la RE fue de 15,2 casos por 1.000 personas-año en el grupo DBG, 18,5 casos por 1.000 personas-año en el grupo DAG y 20,9 casos por 1.000 personas-año en el grupo CGP. La incidencia de las neoplasias metacrónicas fue de 28,6, 45,7 y 39,7 casos por 1.000 personas-año en los grupos DBG, DAG y CGP, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos. En el análisis multivariante el único factor de riesgo independiente para la aparición de neoplasias o CG metacrónico fue el sexo masculino.

Opinión de experto

Los estudios disponibles tienen múltiples limitaciones en el diseño y en el seguimiento. Además, los datos proceden en exclusiva de población asiática, por lo que su extrapolación a un entorno occidental implica cierta probabilidad de sesgo. Sin embargo, los resultados de incidencia de neoplasias metacrónicas resultan consistentes en los diferentes estudios analizados. Así, de forma global, la aparición de nuevas lesiones tras la RE de lesiones con DAG/neoplasia intraepitelial es muy alta, con entre 10 y 20 casos por 1.000 personas-año. Ello permite recomendar un seguimiento estrecho, especialmente tras la resección de DAG o carcinoma in situ.

24. ¿Cuál debe ser el seguimiento endoscópico en la displasia sin lesión visible?

Ante el diagnóstico de displasia sin lesión visible tras una EDA de calidad con cromoendoscopia se sugiere seguimiento endoscópico entre 6 (DAG) y 12 meses (DBG).

Calidad de la evidencia muy baja, grado de recomendación débil a favor.

Acuerdo 4,46.

Evidencia

En el año 2011, Simone et al.¹³⁵ llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que tres endoscopistas expertos reevaluaron a 20 pacientes con diagnóstico de displasia no visible. Las exploraciones se realizaron con endoscopios de alta definición, lavado con mucolítico y CE virtual o convencional. Se identificaron un total de 18 lesiones visibles: 13 displasias

de alto grado y 5 carcinomas. En el año 2016, Yep-Gamarra et al.¹³⁶ realizaron un estudio prospectivo en nuestro medio incluyendo a 50 pacientes con diagnóstico histológico de una lesión premaligna en los 6 meses previos. Los autores realizaron una gastroscopia protocolizada con cromoendoscopia con índigo carmín y ácido acético, lo que se tradujo en un mayor porcentaje de pacientes con diagnóstico de displasia y lesión visible.

Opinión de experto

La detección de displasia en biopsias aleatorias no es infrecuente. Como se detalla en este documento, existen numerosos factores que pueden contribuir a la no detección de una lesión en una gastroscopia convencional. Aunque la evidencia que sustenta esta recomendación procede de estudios observacionales, consideramos que una gastroscopia de calidad enfocada a la detección de lesiones displásicas es el paso fundamental ante una displasia no visible, ya que permite identificar lesiones resecables en un porcentaje significativo de pacientes.

No se han encontrado estudios que evalúen el intervalo óptimo de seguimiento en pacientes con displasia no visible tras una gastroscopia de calidad. Teniendo en cuenta que la presencia de displasia es un factor para el desarrollo de carcinoma gástrico¹³⁷ y la posibilidad de no haber detectado una lesión existente, consideramos conveniente una reevaluación endoscópica de alta calidad en un término máximo de 6 a 12 meses dependiendo de si se trata de una DAG o de una DBG¹⁰.

Financiación

Este documento de posicionamiento no ha contado con financiación externa. Joaquín Cubiella ha recibido una financiación del Instituto de Salud Carlos III a través del proyecto PI17/00837 (cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Una manera de hacer Europa» / «Invirtiendo en tu futuro»).

Conflicto de intereses

Xavier Calvet ha recibido becas para investigación de Abbott, MSD y Vifor; honorarios por reuniones de asesoramiento de Abbott, MSD, Takeda, Pfizer, Janssen y VIFOR, y ha dado conferencias para Abbott, MSD, Janssen, Pfizer, Takeda y Allergan.

El resto de autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

- World Health Organization. Cancer Today. International Agency for Research on Cancer. 2020 [consultado 23 May 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
- Jaume Galceran A, Galcerán J, Ameijide A, Carulla M, Bonet RP. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Redecan. 2014.
- Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, Tu Y-K, Liao W-C, Wu M-S, et al. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. Gastroenterology. 2016;150:1113–24, e5.
- Seta T, Takahashi Y, Noguchi Y, Shikata S, Sakai T, Sakai K, et al. Effectiveness of Helicobacter pylori eradication in the prevention of primary gastric cancer in healthy asymptomatic people: A systematic review and meta-analysis comparing risk ratio with risk difference. PLoS One. 2017;12, e0183321.
- Ford AC, Forman D, Hunt RH, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2014;348, g3174.
- Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. Cochrane database Syst Rev. 2020;7. CD005583.
- Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. [III Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection]. Gastroenterol Hepatol. 2013;36:340–74.
- Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. Gastroenterol Hepatol. 2016;39:697–721.
- Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. Cancer Res. 1988;48:3554–60.
- Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Port. Endoscopy. 2019;51: 365–88.
- Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. J Clin Epidemiol. 2011;64:380–2.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009;42:377–81.
- 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.
- 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;20:1161–81.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. WHO Classification of Tumours. 2010.
- Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut. 2000;47:251–5.
- Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. Am J Surg Pathol. 2000;24:167–76.
- Goo JJ, Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Cho M, et al. Risk factors associated with diagnostic discrepancy of gastric indefinite neoplasia: Who need en bloc resection? Surg Endosc. 2015;29:3761–7.
- Leoz ML, Sánchez A, Carballal S, Ruano L, Ocaña T, Pellisé M, et al. [Hereditary gastric and pancreatic cancer predisposition syndromes]. Gastroenterol Hepatol. s. f.;39:481–93.
- Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. Endoscopy. 2016;48:843–64.
- Beg S, Ragunath K, Wyman A, Banks M, Trudgill N, Pritchard DM, et al. Quality standards in upper gastrointestinal endoscopy: a position statement of the British Society of Gastroenterology (BSG) and Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland (AUGIS). Gut. 2017;66:1886–99.
- Teh JL, Tan JR, Lau LJF, 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, e2.
23. Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:479–86.
 24. Wilson J JG. Principles and practice of screening for disease. World Health Organization Public Health Paper 34. Geneva: 1968.
 25. UK National Screening Committee (UK NSC). Criteria for appraising the viability, effectiveness and appropriateness of a screening programme Updated 23 October 2015 2015.
 26. Alfons S, Márquez S, Meléndez I, Núñez D, González A, Cabañas C, et al. Documento marco sobre cribado poblacional. 2013.
 27. Instituto Nacional de Estadística [consultado 19 Dic 2017]. Disponible en: www.ine.es.
 28. Rodríguez-de-Santiago E, Frazzoni L, Fuccio L, van Hooft JE, Ponchon T, Hassan C, et al. Digestive findings that do not require endoscopic surveillance – Reducing the burden of care: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2020.
 29. Rugge M, Genta RM, OLGA Group. Staging gastritis: an international proposal. *Gastroenterology*. 2005;129:1807–8.
 30. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010;71:1150–8.
 31. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*. 2007;56:631–6.
 32. Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M, Nakano H, Hirasawa T, Kihira K, et al. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. *Helicobacter*. 2008;13:225–9.
 33. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1104–11.
 34. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, de Vries AC, den Hartog B, Ter Borg F, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy*. 2013;45:249–56.
 35. Offerhaus GJ, Price AB, Haot J, ten Kate FJ, Sipponen P, Fiocca R, et al. Observer agreement on the grading of gastric atrophy. *Histopathology*. 1999;34:320–5.
 36. Chen XY, van der Hulst RW, Bruno MJ, van der Ende A, Xiao SD, Tytgat GN, et al. Interobserver variation in the histopathological scoring of *Helicobacter pylori* related gastritis. *J Clin Pathol*. 1999;52:612–5.
 37. Vukobrat-Bijedić Z, Radović S, Husić-Selimović A, Gornjaković S. Incomplete intestinal metaplasia as an indicator for early detection of gastric carcinoma in the events of *Helicobacter pylori* positive chronic atrophic gastritis. *Bosn J basic Med Sci*. 2006;6:48–53.
 38. Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kirn V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J cancer*. 1994;57:324–9.
 39. Craanen ME, Blok P, Dekker W, Ferwerda J, Tytgat GN. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1529–36.
 40. 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;32:1110–3.
 41. González CA, Pardo ML, Liso JMR, Alonso P, Bonet C, Garcia RM, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *Int J cancer*. 2010;127:2654–60.
 42. Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, Romero-Gallo J, et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut*. 2018;67:1239–46.
 43. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:1431–8.
 44. Raftopoulos SC, Kumarasinghe P, de Boer B, Iacobelli J, Kontorinis N, Fermoye S, et al. Gastric intraepithelial neoplasia in a Western population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:48–54.
 45. De Vries AC, Kuipers EJ. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26 Suppl 2:25–35.
 46. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SWH, Huang Z, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: a meta-analysis. *Digestion*. 2011;83:253–60.
 47. Mera R, Fontham ETH, Bravo LE, Bravo JC, Piazzuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 2005;54:1536–40.
 48. 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;92:1881–8.
 49. Rugge M, Capelle LG, Cappellesso R, Nitti D, Kuipers EJ. Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:205–23.
 50. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;CD010623.
 51. Hagiwara T, Mukaisho K-I, Nakayama T, Sugihara H, Hattori T. Long-term proton pump inhibitor administration worsens atrophic corpus gastritis and promotes adenocarcinoma development in Mongolian gerbils infected with *Helicobacter pylori*. *Gut*. 2011;60:624–30.
 52. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12, 1756284819834511.
 53. Nasser SC, Slim M, Nassif JG, Nasser SM. Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes. *World J Gastroenterol*. 2015;21:4599–606.
 54. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61:646–64.
 55. Kwon MJ, Kang HS, Kim HT, Choo JW, Lee BH, Hong SE, et al. Treatment for gastric ‘indefinite for neoplasm/dysplasia’ lesions based on predictive factors. *World J Gastroenterol*. 2019;25:469–84.
 56. Nam HS, Choi CW, Kim SJ, Kang DH, Kim HW, Park SB, et al. Endoscopic submucosal dissection for gastric indefinite for neoplasia: which lesions should be resected? *Surg Endosc*. 2019;33:3976–83.
 57. Kim JM, Sohn JH, Cho M-Y, Kim WH, Chang HK, Jung ES, et al. Inter-observer Reproducibility in the Pathologic Diagnosis of Gastric Intraepithelial Neoplasia and Early Carcinoma in Endoscopic Submucosal Dissection Specimens: A Multi-center Study. *Cancer Res Treat*. 2019;51:1568–77.
 58. Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brusselsaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016:108.
 59. Areia M, Carvalho R, Cadime AT, Rocha Gonçalves F, Dinis-Ribeiro M. Screening for gastric cancer and surveillance of premalignant lesions: a systematic review of cost-effectiveness studies. *Helicobacter*. 2013;18:325–37.

60. Lee Y-C, Chiang T-H, Liou J-M, Chen H-H, Wu M-S, Graham DY. Mass Eradication of *Helicobacter pylori* to Prevent Gastric Cancer: Theoretical and Practical Considerations. *Gut Liver*. 2016;10:12–26.
61. Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the general adult population of the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006;98:241–8.
62. Geboes K, Dekker W, Mulder CJ, Nusteling K, Dutch Study Group. Long-term lansoprazole treatment for gastro-oesophageal reflux disease: clinical efficacy and influence on gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1819–26.
63. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*. 1996;334:1018–22.
64. Lundell L, Vieth M, Gibson F, Nagy P, Kahrilas PJ. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42:649–63.
65. Huang Y, Yu J, Kang W, Ma Z, Ye X, Tian S, et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0142080.
66. Bang CS, Lee JJ, Baik GH. Prediction of Chronic Atrophic Gastritis and Gastric Neoplasms by Serum Pepsinogen Assay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy. *J Clin Med*. 2019;8.
67. Cai Q, Zhu C, Yuan Y, Feng Q, Feng Y, Hao Y, et al. Development and validation of a prediction rule for estimating gastric cancer risk in the Chinese high-risk population: a nationwide multicentre study. *Gut*. 2019;68:1576–87.
68. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:378–87.
69. McNicholl AG, Forné M, Barrio J, De la Caba C, González B, Rivera R, et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:941–8.
70. 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.
71. Riecken B, Pfeiffer R, Ma JL, Jin ML, Li JY, Liu WD, et al. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk. *Prev Med (Baltim)*. 2002;34:22–8.
72. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A community-based, case-control study evaluating mortality reduction from gastric cancer by endoscopic screening in Japan. *PLoS One*. 2013;8:e79088.
73. Jun JK, Choi KS, Lee H-Y, Suh M, Park B, Song SH, et al. Effectiveness of the Korean National Cancer Screening Program in Reducing Gastric Cancer Mortality. *Gastroenterology*. 2017;152:1319–28, e7.
74. Saumoy M, Schneider Y, Shen N, Kahaleh M, Sharaiha RZ, Shah SC. Cost Effectiveness of Gastric Cancer Screening According to Race and Ethnicity. *Gastroenterology*. 2018;155:648–60.
75. Aragonés N, Izarzugaza MI, Ramos M, Chirlaque MD, Almar E, Martínez C, et al. Trends in oesophago-gastric cancer incidence in Spain: analysis by subsite and histology. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010; 21 Suppl 3:iii69–75.
76. Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Ramis R, Vidal E, Lope V, et al. The striking geographical pattern of gastric cancer mortality in Spain: environmental hypotheses revisited. *BMC Cancer*. 2009;9:316.
77. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. *Biomed Res Int*. 2013;2013:385132.
78. Kluijdt I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, Plukker JT, de Jong D, van Krieken JH, et al. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam Cancer*. 2012;11:363–9.
79. Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Pathologe*. 2012;33 Suppl 2:231–4.
80. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:1600–8.
81. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010;102:237–42.
82. Yaghoobi M, McNabb-Baltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2017;23:2435–42.
83. García-González MA, Lanás A, Quintero E, Nicolás D, Parra-Blanco A, Strunk M, et al. Gastric cancer susceptibility is not linked to pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a Nationwide Multicenter Study in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1878–92.
84. Shin CM, Kim N, Yang HJ, Cho S-I, Lee HS, Kim JS, et al. Stomach cancer risk in gastric cancer relatives: interaction between *Helicobacter pylori* infection and family history of gastric cancer for the risk of stomach cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:e34–9.
85. Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. s. f.;3:15–8.
86. Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;88:274–9.
87. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. *Korean J Intern Med*. 2016;31:1042–53.
88. Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim Y, Il, Kook MC, Park B, et al. Family history of gastric cancer and *Helicobacter pylori* treatment. *N Engl J Med*. 2020;382:427–36.
89. Reddy KM, Chang JI, Shi JM, Wu BU. Risk of Gastric Cancer Among Patients With Intestinal Metaplasia of the Stomach in a US Integrated Health Care System. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:1420–5.
90. Vangala DB, Cauchin E, Balmaña J, Wyrwicz L, van Cutsem E, Güller U, et al. Screening and surveillance in hereditary gastrointestinal cancers: Recommendations from the European Society of Digestive Oncology (ESDO) expert discussion at the 20th European Society for Medical Oncology (ESMO)/World Congress on Gastrointestinal Cancer. *Eur J Cancer*. 2018;104:91–103.
91. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet*. 2010;47:436–44.
92. Fukase K, Kato M, Kikuchi S, Inoue K, Uemura N, Okamoto S, et al. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2008;372:392–7.
93. Choi IJ, Kook M-C, Kim Y-I, Cho S-J, Lee JY, Kim CG, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1085–95.
94. Zhao B, Zhang J, Mei D, Luo R, Lu H, Xu H, et al. Does *Helicobacter pylori* Eradication Reduce the Incidence of Metachronous Gastric Cancer After Curative Endoscopic Resection

- of Early Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019.
95. Yoon SB, Park JM, Lim C-H, Cho YK, Choi M-G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on metachronous gastric cancer after endoscopic resection of gastric tumors: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2014;19:243–8.
 96. Jung DH, Kim J-H, Chung HS, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. *Helicobacter pylori* Eradication on the Prevention of Metachronous Lesions after Endoscopic Resection of Gastric Neoplasm: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0124725.
 97. Xiao S, Li S, Zhou L, Jiang W, Liu J. *Helicobacter pylori* status and risks of metachronous recurrence after endoscopic resection of early gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2019;54:226–37.
 98. Gawron AJ, Shah SC, Altayar O, Davitkov P, Morgan D, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia - Natural History and Clinical Outcomes. *Gastroenterology*. 2019.
 99. Lahner E, Esposito G, Piloizzi E, Purchiaroni F, Corleto VD, Di Giulio E, et al. Occurrence of gastric cancer and carcinoids in atrophic gastritis during prospective long-term follow up. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:856–65.
 100. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008;134:945–52.
 101. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric pre-cancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015;351:h3867.
 102. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after *Helicobacter pylori* eradication. *Gastrointest Endosc*. 2016;84:618–24.
 103. Spence AD, Cardwell CR, McMenamin ÚC, Hicks BM, Johnston BT, Murray LJ, et al. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:157.
 104. González CA, Sanz-Anquela JM, Companioni O, Bonet C, Berdasco M, López C, et al. Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:953–8.
 105. Tatsuta M, Iishi H, Nakaizumi A, Okuda S, Taniguchi H, Hiyama T, et al. Fundal atrophic gastritis as a risk factor for gastric cancer. *Int J cancer*. 1993;53:70–4.
 106. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345:784–9.
 107. Masuyama H, Yoshitake N, Sasai T, Nakamura T, Masuyama A, Zuiki T, et al. Relationship between the degree of endoscopic atrophy of the gastric mucosa and carcinogenic risk. *Digestion*. 2015;91:30–6.
 108. Fassan M, Pizzi M, Farinati F, Nitti D, Zagonel V, Genta RM, et al. Lesions indefinite for intraepithelial neoplasia and OLGA staging for gastric atrophy. *Am J Clin Pathol*. 2012;137:727–32.
 109. Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2019.
 110. den Hollander WJ, Holster IL, den Hoed CM, Capelle LG, Tang TJ, Anten M-P, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut*. 2019;68:585–93.
 111. Tsai Y-C, Hsiao W-H, Yang H-B, Cheng H-C, Chang W-L, Lu C-C, et al. The corpus-predominant gastritis index may serve as an early marker of *Helicobacter pylori*-infected patients at risk of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:969–78.
 112. Zhou Y, Li H-Y, Zhang J-J, Chen X-Y, Ge Z-Z, Li X-B. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22:3670–8.
 113. Cho S-J, Choi IJ, Kook M-C, Nam B-H, Kim CG, Lee JY, et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLIGM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:1292–302.
 114. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, Gawron AJ, Morgan D, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia - Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology*. 2019.
 115. Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JWL. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut*. 2002;50:378–81.
 116. Zhang L, Liu Y, You P, Feng G. Occurrence of gastric cancer in patients with atrophic gastritis during long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53:843–8.
 117. Li D, Bautista MC, Jiang S-F, Daryani P, Brackett M, Armstrong MA, et al. Risks and Predictors of Gastric Adenocarcinoma in Patients with Gastric Intestinal Metaplasia and Dysplasia: A Population-Based Study. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:1104–13.
 118. Lim H, Jung H-Y, 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.
 119. Pimentel-Nunes P, Mourão F, Veloso N, Afonso LP, Jácome M, Moreira-Dias L, et al. Long-term follow-up after endoscopic resection of gastric superficial neoplastic lesions in Portugal. *Endoscopy*. 2014;46:933–40.
 120. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How Commonly Is the Diagnosis of Gastric Low Grade Dysplasia Upgraded following Endoscopic Resection? A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0132699.
 121. Noh C-K, Jung MW, Shin SJ, Ahn JY, Cho HJ, Yang MJ, et al. Analysis of endoscopic features for histologic discrepancies between biopsy and endoscopic submucosal dissection in gastric neoplasms: 10-year results. *Dig Liver Dis*. 2019;51:79–85.
 122. Yang L, Jin P, Wang X, Zhang T, He YQ, Zhao XJ, et al. Risk factors associated with histological upgrade of gastric low-grade dysplasia on pretreatment biopsy. *J Dig Dis*. 2018;19:596–604.
 123. Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut*. 1999;45:784–90.
 124. Nam HS, Kim HW, Choi CW, Kang DH, Park SB, Kim SJ, et al. Characteristics of overlooked synchronous gastric epithelial neoplasia after endoscopic submucosal dissection. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e12536.
 125. Lee T-Y, Wang R-C, Lee Y-C, Lin J-T, Ho HJ, Hsieh M-C, et al. The Incidence of Gastric Adenocarcinoma Among Patients With Gastric Intestinal Metaplasia: A Long-term Cohort Study. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50:532–7.
 126. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy*. 2004;36:390–6.
 127. Kato M, Nishida T, Tsutsui S, Komori M, Michida T, Yamamoto K, et al. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric noninvasive neoplasia: a multicenter study by Osaka University ESD Study Group. *J Gastroenterol*. 2011;46:325–31.
 128. Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim S, Cho M. Endoscopic submucosal dissection as a treatment for gastric adenomatous polyps: predictive factors for early gastric cancer. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47:1218–25.
 129. Ryu DG, Choi CW, Kang DH, Kim HW, Park SB, Kim SJ, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosa dissection for high-grade dysplasia from endoscopic forceps biopsy. *Gastric Cancer*. 2017;20:671–8.
 130. 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;51:253–9.
131. Yoon SB, Park JM, Lim C-H, Kim JS, Cho YK, Lee B-I, et al. Incidence of gastric cancer after endoscopic resection of gastric adenoma. *Gastrointest Endosc.* 2016;83:1176–83.
132. Cho CJ, Ahn JY, Jung H-Y, Jung K, Oh HY, Na HK, et al. The incidence and locational predilection of metachronous tumors after endoscopic resection of high-grade dysplasia and early gastric cancer. *Surg Endosc.* 2017;31:389–97.
133. Moon HS, Yun GY, Kim JS, Eun HS, Kang SH, Sung JK, et al. Risk factors for metachronous gastric carcinoma development after endoscopic resection of gastric dysplasia: Retrospective, single-center study. *World J Gastroenterol.* 2017;23:4407–15.
134. Chung GE, Chung SJ, Yang JI, Jin EH, Park MJ, Kim SG, et al. Development of Metachronous Tumors after Endoscopic Resection for Gastric Neoplasm according to the Baseline Tumor Grade at a Health Checkup Center. *Korean J Gastroenterol.* 2017;70:223–31.
135. Simone A, Casadei A, De Vergori E, Morgagni P, Saragoni L, Ricci E. Rescue endoscopy to identify site of gastric dysplasia or carcinoma found at random biopsies. *Dig Liver Dis.* 2011;43:721–5.
136. Yep-Gamarra V, Díaz-Vélez C, Araujo I, Ginès À, Fernández-Esparrach G. [Usefulness of systematic chromoendoscopy with a double dye staining technique for the detection of dysplasia in patients with premalignant gastric lesions]. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39:49–54.
137. Kim J-W, Jang JY. Optimal management of biopsy-proven low-grade gastric dysplasia. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7:396–402.