



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

FACTOR PRONÓSTICO DE LA INVASIÓN LINFOVASCULAR EN EL CÁNCER GÁSTRICO

*PROGNOSTIC FACTOR OF LYMPHOVASCULAR
INVASION IN GASTRIC CANCER*

Trabajo de Fin de Grado - Departamento de Cirugía

Autora: Clara Arribas Calle

Tutor: Felipe Carlos Parreño Manchado

**Grado en Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Salamanca**

2024-2025

*A mis padres y hermana, por ser mi motor y apoyarme en cada paso.
A los abuelos que marcharon, pero que forman parte de mí.
A la medicina, que personas y experiencias entrañables me ha brindado.
A mi tutor, el Doctor Parreño, por compartir su saber y su tiempo.*

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	8
OBJETIVOS.....	9
MATERIAL Y MÉTODO.....	10
RESULTADOS.....	13
❖ Características generales de los estudios.	13
❖ Características clínicas de la población.	14
❖ Técnicas de detección de la invasión linfovascular y variables pronósticas.	15
❖ Conclusiones principales de los estudios.....	16
DISCUSIÓN.....	18
❖ Valor pronóstico de la invasión linfovascular en el cáncer gástrico.....	18
❖ Implicaciones clínicas en estadios precoces.	19
❖ Evaluación metodológica de los estudios: limitaciones.....	20
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA.....	22

RESUMEN

El cáncer gástrico (CG) representa una de las principales causas de mortalidad oncológica a nivel mundial. La invasión linfovascular (ILV), definida como la infiltración de células tumorales en vasos linfáticos o sanguíneos, ha sido identificada como un posible marcador de mal pronóstico en distintos tipos de cáncer, aunque su papel en el CG no está completamente consolidado. Esta revisión sistemática de la literatura tiene como objetivo evaluar la importancia de la ILV en el pronóstico de los pacientes con diagnóstico de CG. Para ello, la búsqueda se realizó en las bases de datos PubMed y Cochrane Library. Entre los criterios de inclusión destacan aquellos estudios que analizaron el valor pronóstico de la ILV en el CG —medido a través de variables como la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad o de recurrencia—, realizados en humanos, publicados en los últimos diez años, y que fueran ensayos clínicos, estudios observacionales o revisiones sistemáticas. Se excluyeron estudios en modelos animales o líneas celulares, estudios que no evaluaran la ILV como variable de interés, trabajos centrados en marcadores moleculares, estudios con menos de 100 pacientes, así como resúmenes, editoriales u opiniones de expertos, y estudios publicados en lengua diferente al inglés. Finalmente, se seleccionaron siete estudios, la mayoría de ellos de tipo observacional y desarrollados en Asia. Los resultados indican que puede establecerse una asociación significativa entre la ILV y un pronóstico desfavorable. Este trabajo evalúa la importancia de considerar la ILV como un criterio útil en la evaluación del riesgo y en la toma de decisiones terapéuticas.

Palabras clave: cáncer gástrico, invasión linfovascular, pronóstico, supervivencia, revisión sistemática.

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. Lymphovascular invasion (LVI), defined as the infiltration of tumor cells into lymphatic or blood vessels, has been identified as a potential marker of poor prognosis in various types of cancer, although its role in GC is not yet fully established. This systematic literature review aims to assess the prognostic relevance of LVI in patients diagnosed with GC. To this end, a search was conducted in the PubMed and Cochrane Library databases. Inclusion criteria focused on studies that analyzed LVI in gastric cancer, evaluated its impact on prognosis—measured through overall survival, disease-free survival, or recurrence-free survival—conducted in humans, published within the last ten years, and designed as clinical trials, observational studies, or systematic reviews. Exclusion criteria included studies in animal models or cell lines, studies that did not evaluate LVI as a variable of interest, research focused on molecular markers, studies with fewer than 100 patients, as well as abstracts, editorials, expert opinions, and publications in languages other than English. A total of seven studies were ultimately selected, most of them observational and conducted in Asia. The results indicate a significant association between the presence of LVI and poorer prognosis. This study highlights the importance of considering LVI as a useful criterion in risk assessment and therapeutic decision-making in gastric cancer.

Keywords: gastric cancer, lymphovascular invasion, prognosis, survival, systematic review.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico representa la quinta forma más frecuente de tumor maligno a nivel global y ocupa la cuarta posición entre las principales causas de muerte relacionadas con enfermedades oncológicas. En el año 2020, se estimaron más de un millón de nuevos casos de CG en todo el mundo (1.089.103), lo que resultó en aproximadamente 768.793 muertes. El CG presenta una importante variabilidad geográfica en cuanto a su incidencia. Las tasas más elevadas se registran en Asia Oriental, Europa Central y del Este, y América del Sur. En contraste, en regiones como Europa Occidental y América del Norte, se ha observado un descenso progresivo en la incidencia del CG en las últimas seis décadas. (1)

El adenocarcinoma gástrico (AG) es el subtipo histológico más frecuente. Procede de las glándulas presentes en la mucosa del estómago y representa aproximadamente el 95 % de las neoplasias malignas gástricas. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 68 años, siendo más habitual en varones que en mujeres, con una proporción de 2:1 (2). Según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en España se diagnosticaron cerca de 6.913 casos nuevos durante el año 2022: 4.262 en varones y 2.651 en mujeres (3).

Los factores etiológicos varían en función de la región anatómica afectada. El AG no cardial constituye aproximadamente el 80 % de los casos de CG a nivel global. Se ha asociado con la infección por *Helicobacter pylori*, el consumo de bebidas alcohólicas, el exceso de sal y una ingesta insuficiente de frutas y vegetales. Por otra parte, los AG localizados en la región cardial se relacionan con la obesidad y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). El subtipo de CG positivo para el virus de Epstein-Barr (VEB) muestra mayor prevalencia en el fundus y el cuerpo del estómago. En los últimos años, se ha observado un incremento del AG no cardial en adultos jóvenes (menores de 50 años), que se ha atribuido a posibles causas como alteraciones en la microbiota gástrica y procesos autoinmunes (1).

La detección temprana del CG continúa representando un importante desafío clínico, ya que los pacientes con enfermedad en estadios iniciales suelen ser asintomáticos. Como resultado, la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas, cuando las alternativas terapéuticas

son más limitadas y el pronóstico, menos favorable (4). En los últimos años, la incorporación de técnicas como la ecoendoscopia ha ayudado a detectar el CG en fase precoz o estadio I. Para entender mejor cómo se clasifica el cáncer gástrico según su grado de invasión y la afectación ganglionar, se incluye a continuación la Tabla 1. Está basada en la clasificación del TNM, correspondiente a la octava edición del manual del AJCC (American Joint Committee on Cancer) (14).

Clasificación	Descripción anatómica
T1a	Invasión de la lámina propia o muscularis mucosa
T1b	Invasión de la submucosa
T2	Invasión de la muscularis propia
T3	Invasión del tejido conectivo subseroso
T4a	Invasión de la serosa (peritoneo visceral)
T4b	Invasión de estructuras subyacentes
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1–2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3–6 ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en 7–15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

Tabla 1. Clasificación TNM del cáncer gástrico. Adaptado de: AJCC Cancer Staging Manual, 8.ª ed., Springer, 2017 (14).

El estadio I incluye tumores confinados a la mucosa o submucosa (T1), con ausencia de afectación ganglionar (N0) o con afectación de entre uno y dos ganglios linfáticos regionales (N1). Este estadio representa la forma más temprana de la enfermedad, y la supervivencia a cinco años tras una resección radical convencional puede superar el 90 %. (5)

Por otra parte, se considera enfermedad localmente avanzada a partir del estadio T2. Esta categoría incluye los tumores que invaden al menos la capa muscular propia del estómago (T2), así como aquellos que se extienden a la subserosa (T3) o atraviesan la serosa e incluso estructuras adyacentes (T4). Estos niveles de afectación implican un mayor riesgo de

diseminación linfática, por lo que la presencia de metástasis ganglionar se convierte en un criterio determinante para la indicación de quimioterapia adyuvante.

La metástasis ganglionar constituye un factor pronóstico relevante que condiciona de manera significativa la estrategia terapéutica. La detección del compromiso ganglionar puede estar influida por el número de ganglios linfáticos examinados y por su localización anatómica. Por este motivo, un diagnóstico de cáncer gástrico sin evidencia de metástasis ganglionar (N0) no garantiza la ausencia real de diseminación linfática. Esta limitación puede conllevar resultados falsamente negativos, lo que repercute negativamente en el pronóstico. (7)

La invasión linfovascular, caracterizada por la infiltración tumoral de las paredes vasculares y/o la presencia de émbolos tumorales en un área revestida por endotelio, es uno de los primeros indicadores de metástasis linfática o a distancia. La ILV puede considerarse como el primer hallazgo que sugiere la presencia de metástasis en ganglios linfáticos y otros órganos (6). Un metaanálisis reciente sobre la relación entre la ILV y el pronóstico en el CG en estadio I, elaborado por Li et al. (2022), afirma que “la invasión linfovascular [...] es una vía clave para la diseminación y metástasis tumoral”.

El valor pronóstico de la ILV varía en función del tipo de cáncer, habiéndose identificado como un factor relevante en múltiples neoplasias malignas, como el cáncer de esófago, el carcinoma urotelial, el cáncer colorrectal, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón. En particular, en el cáncer colorrectal, las guías de la ESMO recogen que la ILV es un criterio de alto riesgo de recurrencia (1). Sin embargo, el valor pronóstico de la ILV en el cáncer gástrico no está claramente establecido, lo que genera cierta controversia en la comunidad científica.

Esta revisión tiene como objetivo examinar los estudios más recientes sobre la ILV en el cáncer gástrico, con el fin de entender mejor su papel en el pronóstico. De esta manera, la ILV podría ayudar a predecir la presencia de metástasis linfática oculta y a estimar con mayor precisión la evolución de la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer gástrico continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer a nivel mundial. La estadificación mediante el sistema TNM es una herramienta útil para valorar el tratamiento y predecir el pronóstico. No obstante, en los últimos años se está trabajando en identificar factores que ayuden a predecir la evolución del tumor, desde marcadores clínicos hasta moleculares.

En este contexto, encontrar un marcador histopatológico que pueda detectar de forma precoz la diseminación tumoral es un reto clave para mejorar el pronóstico y guiar el tratamiento. Así, la invasión linfovascular podría ayudar a anticiparse al comportamiento del tumor y situarse un paso por delante de su progresión. Además, su detección podría tener implicaciones directas en la indicación de tratamiento adyuvante, especialmente en pacientes con estadios iniciales. Sin embargo, a pesar de su potencial valor clínico, la utilidad de la ILV en pacientes con cáncer gástrico aún no se ha integrado de manera uniforme en las guías clínicas internacionales.

Por todo esto, resulta necesario revisar de forma sistemática la literatura científica más reciente para evaluar la influencia de la ILV en el pronóstico del CG. Conocer mejor este factor podría ayudar a tomar decisiones terapéuticas más individualizadas, acorde a la tendencia actual hacia una medicina personalizada basada en el comportamiento específico del tumor.

OBJETIVOS

El objetivo general consiste en analizar la influencia de la invasión linfovascular como factor pronóstico en pacientes con cáncer gástrico mediante la revisión de la literatura científica publicada en los últimos diez años. A partir del mismo, pueden deducirse los siguientes objetivos específicos:

- Primero: Identificar la evidencia científica más reciente sobre la asociación entre la ILV y la evolución clínica del cáncer gástrico.
- Segundo: Evaluar el impacto de la ILV en variables pronósticas como la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia libre de recurrencia (SLR).
- Tercero: Describir los métodos de detección histopatológica de la ILV empleados en los estudios incluidos.
- Cuarto: Determinar el valor potencial de la ILV como un factor complementario en la toma de decisiones terapéuticas, especialmente en pacientes con cáncer gástrico en estadio precoz.

MATERIAL Y MÉTODO

Se llevó a cabo una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la invasión linfovascular como factor pronóstico en el cáncer gástrico. La primera búsqueda se realizó en la base de datos PubMed, utilizando términos MeSH (Medical Subject Headings), a través de la siguiente ecuación de búsqueda:

```
("gastric cancer"[TIAB] OR "stomach cancer"[TIAB]) AND ("lymphovascular invasion"[TIAB] OR "lymphovascular space invasion"[TIAB]) AND ("Prognosis"[MeSH]) AND "humans"[MeSH]
```

Seguidamente, se realizó una búsqueda en la biblioteca Cochrane, introduciendo la siguiente fórmula de palabras clave para la búsqueda de artículos:

```
("lymphovascular invasion" OR "lymphatic invasion" OR "vascular invasion") AND ("gastric cancer" OR "stomach cancer")
```

Para la organización de las referencias, se utilizó el software RefWorks y para optimizar la selección de estudios, se aplicaron los siguientes filtros:

- Rango temporal: Últimos 10 años.
- Tipo de estudio: Ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Los estudios seleccionados debían cumplir los siguientes criterios:

→ Criterios de Inclusión:

- Estudios que analizaran la invasión linfovascular en el cáncer gástrico.
- Estudios que evaluaran su impacto en el pronóstico, SG, SLE o SLR.
- Estudios en humanos, publicados en los últimos 10 años.
- Estudios con metodología basada en ensayos clínicos, estudios observacionales o revisiones sistemáticas.

→ Criterios de Exclusión:

- Estudios en modelos animales o líneas celulares.
- Estudios que no evaluaran la invasión linfovascular como variable de interés.
- Estudios centrados en marcadores moleculares.
- Estudios con menos de 100 pacientes.
- Resúmenes, editoriales u opiniones de expertos.
- Estudios publicados en lengua diferente a la inglesa.

En la fase de identificación, se recuperaron un total de 306 estudios mediante la búsqueda inicial realizada en la base de datos PubMed. Al aplicar el filtro de los últimos diez años, el número de estudios se redujo a 221. Posteriormente, tras considerar el filtro según el tipo de estudio, se obtuvieron 30 artículos.

Por parte de la búsqueda bibliográfica en “The Cochrane Library”, se obtuvieron 22 artículos. Sin embargo, esta búsqueda no aportó artículos nuevos y se trataban de estudios duplicados que ya habían sido recuperados en la búsqueda de PubMed.

Durante la etapa de cribado, se revisaron los títulos y resúmenes de los estudios seleccionados, excluyéndose 19 de ellos por no cumplir con los criterios previamente establecidos. Como resultado, se seleccionaron 11 estudios para su evaluación en texto completo. Además, se incorporaron 2 estudios adicionales identificados a través de búsqueda manual, lo que elevó el total a 13 estudios para su evaluación completa.

En la fase de elegibilidad, se analizaron en detalle los 13 estudios a texto completo, de los cuales se excluyeron 6 debido a la falta de datos relevantes para los objetivos de la revisión. Finalmente, se incluyeron 7 estudios que cumplieron con todos los criterios de inclusión y calidad metodológica requeridos.

A continuación, se extrajeron datos relacionados con el diseño de los estudios (tipo, tamaño muestral, procedencia geográfica), las características de la población (edad media, sexo, diagnóstico), la técnica de detección de la invasión linfovascular, así como los factores pronósticos evaluados (SG, SLE, SLR).

Dado que este estudio se basa en la recopilación y análisis de la literatura previamente publicados, no fue necesaria la aprobación por parte de un comité de ética, ni tampoco se reportan conflictos de intereses.

A continuación, se presenta el diagrama de flujo PRISMA que resume las fases de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de los estudios seleccionados.

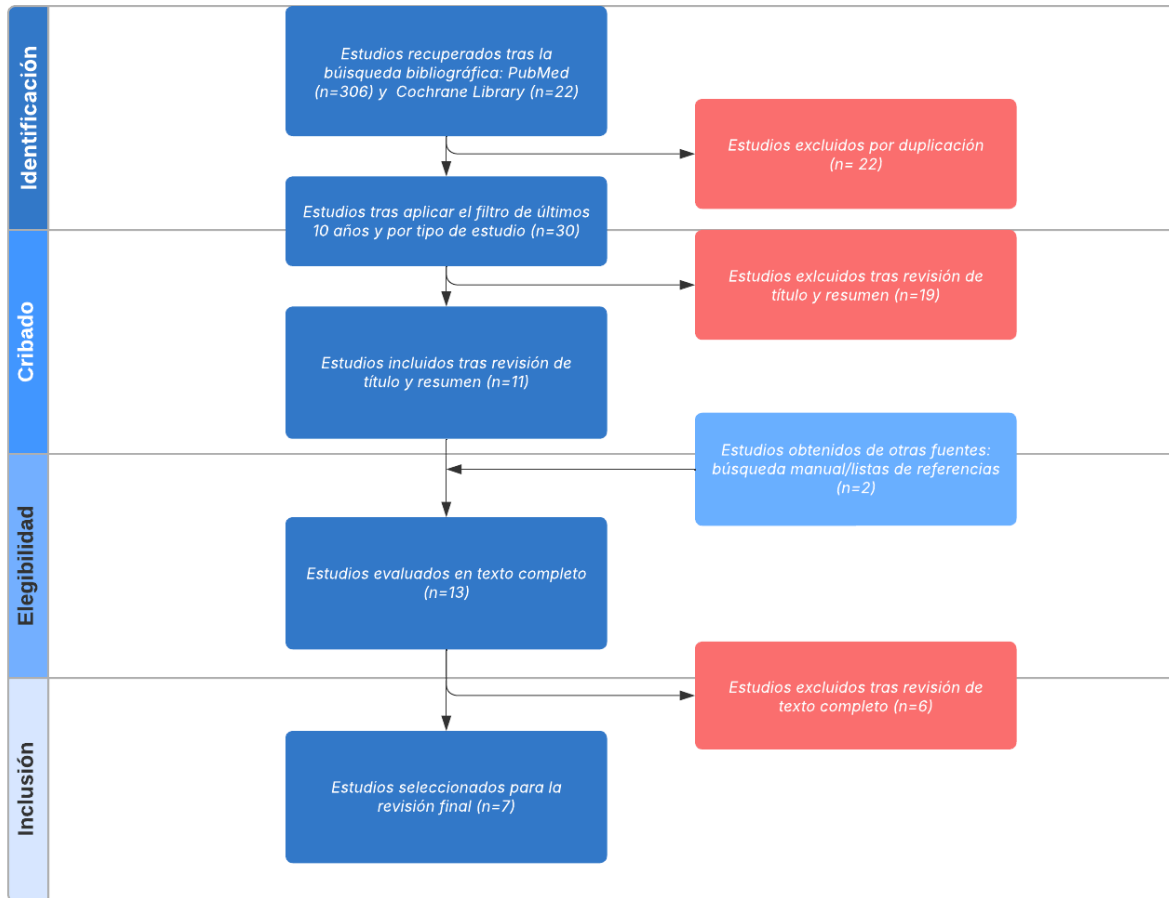


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

RESULTADOS

❖ CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS ESTUDIOS.

Para esta revisión se seleccionaron un total de siete estudios que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. Todos ellos abordan el papel de la invasión linfovascular como posible factor pronóstico en el carcinoma gástrico, desde distintos enfoques metodológicos y contextos geográficos.

En cuanto al diseño de los estudios, predominan aquellos de tipo observacional retrospectivo, presentes en cuatro de los trabajos. Además, se incluyeron dos metanálisis con revisión sistemática y un estudio basado en una cohorte retrospectiva.

Los estudios fueron publicados en un intervalo de diez años, entre 2015 y 2024. Desde el punto de vista geográfico, la mayoría de las investigaciones provienen de Asia, concretamente de países como Japón, China y Corea del Sur. También se identificó un estudio procedente de Estados Unidos y uno con un enfoque más global, incluyendo datos de Asia, Europa y América del Norte. Cabe mencionar que en el estudio de Li et al. (2017) no se especificó la procedencia geográfica (NR: No Reportado).

En lo que respecta al tamaño de las muestras, se observa una gran variabilidad: desde estudios con 281 pacientes, hasta un metanálisis que analizó datos de 12.504 casos. La media de participantes por estudio fue de aproximadamente 4.300 pacientes.

Autor (año)	País	Diseño del estudio	Tamaño muestral (n)
Zhou et al., 2015	Asia, Europa, Estados Unidos	Metanálisis + revisión sistemática	12.504
Blumenthaler et al., 2021	Estados Unidos	Observacional retrospectivo	281
Seo et al., 2024	Corea del Sur	Cohorte retrospectivo	5.699
Oshima et al., 2020	Japón	Observacional retrospectivo	2.090
Zhang et al., 2018	China	Observacional retrospectivo	596
Zhang et al., 2023	China	Observacional retrospectivo	1.488
Li et al., 2017	NR	Metanálisis + revisión sistemática	7.508

Tabla 2. Características generales de los estudios.

❖ CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.

En relación con las características clínicas de los pacientes incluidos en los estudios analizados (*Tabla 3*), se observó que predominaban pacientes de sexo masculino en la mayoría de ellos, con porcentajes que se sitúan entre el 62,6 % y el 74 %. El estudio de Li et al. (2017), no especificó el sexo de la población.

En cuanto a la edad media de los participantes, puede variar entre los 50 y 65 años, situándose mayoritariamente en torno a los 60 años. Sin embargo, cabe señalar que en tres de los estudios no se reportó de forma explícita.

Los estudios de Seo et al. (2024) y Oshima et al. (2020), detallaron el tipo histológico del cáncer gástrico, de forma que la totalidad de las muestras estaban formadas por pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico. De forma análoga, el estudio de Blumenthaler et al. (2021) analizó una cohorte histológicamente, en la que predominaron tumores poco diferenciados y el 44,8% presentaba células en anillo de sello. Además, Zhou et al. (2015) reportaron específicamente el número medio de ganglios linfáticos examinados, que osciló entre 10,3 y 39,3.

Según Seo et al. (2024), se analizó la invasión linfovascular en relación con variables clínicas, identificando una mayor proporción de ILV en pacientes de edad avanzada y en aquellos con tumores de mayor tamaño y estadio patológico más avanzado. Además, por parte de Oshima et al. (2020), se encontró mayor incidencia de ILV en tumores con mayor grado de invasión locorregional (T) y metástasis linfática (N). No obstante, parámetros como el sexo, la localización tumoral o el tipo histológico no mostraron diferencias significativas entre los grupos con y sin ILV según las conclusiones de este estudio.

Cabe mencionar que el estudio de Li et al. (2017) sólo se incluyeron pacientes con cáncer gástrico en estadio I. Por su parte, el estudio de Seo et al. (2024), dividió la población en cohortes según su estadio TNM, comparando pacientes con cáncer gástrico en estadio IB con aquellos en estadio IIA.

En relación con los tratamientos administrados, Blumenthaler et al. (2021) describieron que el 76,9 % de sus pacientes recibió quimiorradioterapia preoperatoria, mientras que un 23,1 % fue tratado únicamente con quimioterapia. Seo et al. (2024), por su parte, también reportaron la realización de gastrectomía radical curativa en el 100 % de sus pacientes tras el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico.

Autor (año)	Edad media (años)	Sexo	Características clínicas
Zhou et al., 2015	61	Ambos	Mayoría de pacientes hombres (68,6 %) y procedentes de países asiáticos (Japón, China, Corea) Número medio de ganglios linfáticos examinados entre 10,3 y 39,3
Blumenthaler et al., 2021	60,9	Ambos	Mayoría de pacientes hombres (62,6 %) y blancos (54,4 %) Con predominio de tumores poco diferenciados (67,6 %) 44,8 % con histología de células en anillo de sello 76,9 % recibió quimiorradioterapia preparatoria y el 23,1 % recibió quimioterapia sola
Seo et al., 2024	NR	Ambos	Diagnóstico de adenocarcinoma gástrico (100 %), tras gastrectomía radical curativa División en cohortes según el estadio TNM (estadio IB y IIA) Grupo ILV positivo: mayor edad, mayor tamaño tumoral, estadio patológico más avanzado
Oshima et al., 2020	65	Ambos	Diagnóstico de adenocarcinoma gástrico (100 %) Mayor proporción de ILV en mayores de 65 años Sin diferencias significativas en sexo, localización del tumor o tipo histológico Diferencias en diámetro máximo del tumor, grado de invasión tumoral (T) y metástasis en ganglios linfáticos (N)
Zhang et al., 2018	50	Ambos	Mayoría de pacientes hombres (72-74 %) Un 74,2 % de varones en el grupo sin ILV Un 71,4 % de varones en el grupo con ILV
Zhang et al., 2023	NR	Ambos	1488 pacientes con CG y 3327 pacientes con cáncer colorrectal
Li et al., 2017	NR	NR	Diagnóstico de CG estadio I (100 %)

Tabla 3. Características clínicas de la población.

❖ TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE LAS INVASIÓN LINFOVASCULAR Y VARIABLES PRONÓSTICAS.

A continuación se analizan las técnicas que han utilizado los estudios para detectar la presencia de ILV en las muestras histológicas. También se resumen las variables pronósticas que se han considerado en cada trabajo.

En relación con la detección de la ILV, en dos casos como en los trabajos de Zhou et al. (2015) y Blumenthaler et al. (2021), la técnica de identificación de ILV no fue reportada. Sin embargo, otros estudios, como los de Oshima et al. (2020) y Zhang et al. (2023), llevaron a cabo evaluaciones mediante hematoxilina-eosina (HE) combinadas con una revisión por dos patólogos experimentados. Además, investigaciones como las de Zhang et al. (2018) y Li et al. (2017) incorporaron técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) para aumentar la sensibilidad diagnóstica.

Desde el punto de vista de las variables pronósticas analizadas, la supervivencia global (SG) fue el parámetro más frecuentemente evaluado, apareciendo como variable principal en todos los estudios. Algunos trabajos, como los de Zhou et al. (2015), Blumenthaler et al. (2021) y Seo et al. (2024) , incluyeron también la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Este último consideró además la recurrencia a largo plazo. Por su parte, Li et al. (2017) valoraron la supervivencia libre de recurrencia (SLR).

Autor (año)	Técnica detección ILV	Variables pronósticas
Zhou et al., 2015	NR	SG SLE
Blumenthaler et al., 2021	NR	SG SLE
Seo et al., 2024	Recogida de informes patológicos	Recurrencia a largo plazo SG SLE
Oshima et al., 2020	HE Evaluación por dos patólogos experimentados	SG
Zhang et al., 2018	HE IHQ	SG
Zhang et al., 2023	HE Evaluación por dos patólogos experimentados	SG Metástasis
Li et al., 2017	HE IHQ	SG SLR

Tabla 4. Técnicas de detección de la invasión linfocascular y variables pronósticas.

❖ CONCLUSIONES PRINCIPALES DE LOS ESTUDIOS

Los estudios incluidos en esta revisión aportan conclusiones relevantes sobre la ILV en el CG. A continuación, se detallan los principales resultados obtenidos en cada uno de ellos.

En el trabajo de Zhou et al. (2015), se evidenció que la presencia de ILV se asocia significativamente con una peor SG.

Blumenthaler et al. (2021) describieron que la presencia concurrente de ILV e invasión perineural (IPN) actúa como factor pronóstico independiente, asociándose a una peor SG y a una menor SLE.

Entre las conclusiones de Seo et al. (2024), destaca que la presencia de ILV en tumores T2N0 se asocia con un peor pronóstico, mayor riesgo de recurrencia y una menor supervivencia global. La cohorte T2N0 con ILV positiva presentó resultados similares a la de pacientes en estadio T2N1. Así, el estudio identificó la ILV como un factor de riesgo independiente para la supervivencia global en este subgrupo.

Oshima et al. (2020) confirmaron que, junto al tamaño tumoral (pT) y la afectación ganglionar (pN), la ILV actúa como un factor pronóstico independiente en el CG. En este caso, se estudiaron pacientes con CG avanzado (T2-4), que además presentaban afectación linfática. El estudio identificó que la presencia de ILV se asocia a tasas de SG a 5 años peores en comparación con aquellos pacientes sin ILV. Concluyeron, por tanto, que la ILV empeora el pronóstico, específicamente en pacientes con cáncer avanzado metastásico linfático.

Zhang et al. (2018) demostraron que la ILV predice de manera independiente la metástasis en ganglios linfáticos y que constituye un factor pronóstico independiente de SG en CG resecao. Destacaron que la ILV debe considerarse como un factor pronóstico adyuvante importante, especialmente cuando la evaluación de los ganglios linfáticos ha sido limitada o insuficiente.

Zhang et al. (2023) indicaron que la ILV junto con la IPN se asocian con características de enfermedad avanzada (mayor profundidad de invasión, marcadores tumorales más altos y presencia de metástasis linfática). Acorde al estudio, se ha demostrado que la ILV asociada a la IPN constituye un factor de riesgo independiente para la metástasis linfática y se asocia a peor SG en pacientes con CG.

Por último, Li et al. (2017) identificaron que la ILV se asocia significativamente a una SG y SLR más cortas en pacientes con CG en estadio I. Establecieron que se trata de un factor de riesgo independiente que afecta el pronóstico y que debe considerarse su uso como índice de referencia para indicar terapia adyuvante postoperatoria en pacientes con CG en estadio I.

DISCUSIÓN

❖ VALOR PRONÓSTICO DE LA INVASIÓN LINFOVASCULAR EN EL CÁNCER GÁSTRICO.

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática apoyan la evidencia de que la ILV constituye una característica histopatológica que implica un peor pronóstico en el cáncer gástrico. Acorde a los siete estudios incluidos, se ha planteado que existe una asociación significativa entre la presencia de ILV y una evolución clínica desfavorable. Destaca que coinciden en señalar a la ILV como un marcador pronóstico negativo, encontrando valores de supervivencia global menores.

Es importante señalar que, desde el punto de vista epidemiológico, existe una mayor incidencia de CG en países asiáticos, como Japón, China o Corea del Sur. Este hecho queda reflejado en la revisión, ya que seis de los estudios incluidos fueron desarrollados en hospitales del mismo continente. Además, durante el proceso de búsqueda bibliográfica, se hizo evidente que gran parte de la literatura científica publicada procedía del mismo contexto geográfico. Este hecho plantea que el perfil demográfico pueda influir en los resultados, teniendo en cuenta que existen diferencias con respecto a la población occidental. De hecho, múltiples análisis publicados en bases como The Cancer Genome Atlas (15) han mostrado que el perfil molecular puede diferir entre ambas poblaciones. De este modo, el CG difuso es más prevalente en Asia, mientras que el asociado a virus de Epstein-Barr o con inestabilidad de microsatélites es más común en Occidente. Además, otros factores como la microbiota gástrica o los polimorfismos genéticos poblacionales también deben tenerse en cuenta al considerar la validez externa de los estudios.

Zhang et al. (2023) describen en su análisis que la ILV se encuentra vinculada de forma estadísticamente significativa a otros parámetros clínicos de agresividad tumoral, como la metástasis linfática, mayores cifras de marcadores tumorales o mayor profundidad de invasión tumoral. Esta relación sugiere que la ILV puede reflejar una mayor capacidad invasiva e identificarlo en la biopsia permite estratificar el riesgo del paciente.

❖ IMPLICACIONES CLÍNICAS EN ESTADIOS PRECOCES.

Más allá de su valor pronóstico, en el proceso de búsqueda bibliográfica se han encontrado diversos artículos que tratan de investigar la utilidad clínica de la ILV como factor predictor de mal pronóstico. En particular, cabe destacar el estudio de Sun et al. (15), que analiza la implicación pronóstica de la ILV en pacientes con cáncer gástrico temprano que cumplen criterios para disección endoscópica submucosa (ESD). Se trata de un estudio retrospectivo y multicéntrico que recogió información histológica de una cohorte de 1.369 pacientes con diagnóstico de CG en estadio precoz, candidatos para ESD. El estudio encontró una fuerte asociación entre la ILV y la metástasis de ganglios linfáticos ($p < 0,001$). Además, el análisis de supervivencia de Kaplan - Meier refuerza el valor pronóstico de la ILV en la SG y la SLR en CG temprano. En la figura siguiente, se muestra la representación gráfica extraída del estudio de Sun et al. (16).

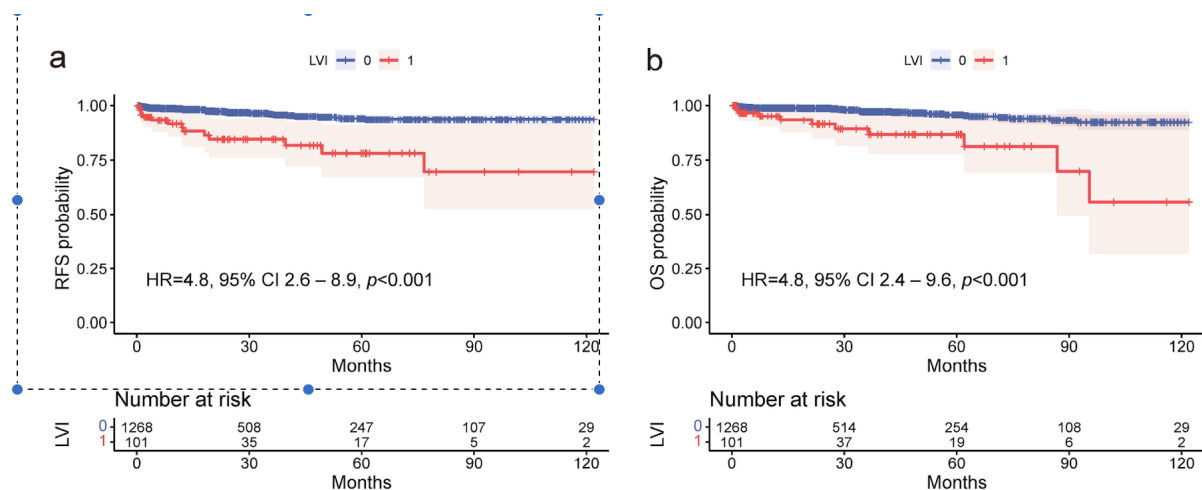


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico temprano según presencia o ausencia de invasión linfovascular. Extraído de: Sun B, Li H, Gu X, Cai H. Prognostic implication of lymphovascular invasion in early gastric cancer meeting endoscopic submucosal dissection criteria: insights from radical surgery outcomes. *Cancers (Basel)*. 2024;16(5):979. doi:10.3390/cancers16050979. Licencia CC BY 4.0.

Los hallazgos del estudio indican que los pacientes diagnosticados con ILV tras el tratamiento endoscópico pueden requerir una intervención quirúrgica para lograr una resección tumoral completa. Esta conclusión implica que la ILV puede ser un parámetro relevante en la toma de

decisiones terapéuticas, especialmente en el abordaje clínico del CG en estadio precoz. En este contexto, estudios recientes sugieren que es necesario revisar las guías clínicas actuales, al identificar el potencial de la ILV como criterio que podría justificar la indicación de tratamiento adyuvante.

❖ EVALUACIÓN METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS: LIMITACIONES

En el estudio de Zhou et al. (2015) se señalaron dos limitaciones principales: la incapacidad para analizar los factores pronósticos por estadio tumoral, y la posible subestimación de la invasión linfovascular (ILV) debido al uso de la tinción de HE en lugar de técnicas de IHQ, que resultan más sensibles en la mayoría de los estudios. Por su parte, Blumenthaler et al. (2021) reconocieron un sesgo de selección como limitación, ya que al ser un estudio retrospectivo, los pacientes analizados no fueron seleccionados al azar.

Seo et al. (2024) realizaron su investigación en un solo centro, lo que genera sesgo de selección. También se menciona la necesidad de futuros estudios que comparen pacientes T2N0 con ILV positiva frente a aquellos con estadio IIA después de recibir quimioterapia adyuvante (QMT) en T2N0. Oshima et al. (2020) indicaron como limitaciones que su estudio era retrospectivo y aplicado a un solo centro, por lo que recomendaron que los resultados deberían confirmarse mediante estudios prospectivos multicéntricos. Además, indicaron que la detección de ILV mediante la tinción de hematoxilina-eosina puede ser subjetiva, lo que aumenta el riesgo de subestimar su incidencia.

Zhang et al. (2018) reconocieron el posible sesgo de selección de edad, ya que en su población excluyeron pacientes mayores de 70 años. Por otro lado, Zhang et al. (2023) indicaron que su estudio tenía un diseño retrospectivo realizado en una sola institución. Señalaron que el riesgo de sesgo también radica en haber excluido pacientes por falta de información clínica y que escaseaba la información sobre los regímenes de quimioterapia.

Por último, Li et al. (2017) comentaron como limitaciones que el tamaño muestral era reducido, dado que solo se analizaron nueve estudios. Además, mencionaron que no fue posible el análisis por subgrupos (categoría T, categoría N y gravedad de la ILV) debido a inconsistencias o falta de datos.

CONCLUSIONES

1. La ILV se ha identificado como un factor pronóstico independiente en el cáncer gástrico, asociándose de forma estadísticamente significativa a una menor SG y SLE.
2. La presencia de ILV en pacientes con cáncer gástrico en estadio T2N0 se relaciona con un pronóstico similar al de pacientes con afectación ganglionar (T2N1), lo que sugiere que la presencia de ILV podría predecir el comportamiento invasivo del tumor.
3. La ILV podría ser un indicador relevante para apoyar tratamientos adyuvantes cuando no se detecta afectación ganglionar, especialmente en pacientes que inicialmente son candidatos a resección endoscópica.
4. La mayoría de los estudios revisados se llevaron a cabo en países asiáticos, y las diferencias en el perfil demográfico pueden limitar la validez externa, es decir, la posibilidad de extrapolar los resultados a otros contextos clínicos.
5. La mayoría de los estudios eran retrospectivos y presentaban limitaciones metodológicas, entre ellas el sesgo de selección, lo que refuerza la necesidad de realizar estudios prospectivos y multicéntricos que confirmen su valor pronóstico.
6. En conjunto, esta revisión señala que la ILV podría ser una herramienta útil para predecir la diseminación metastásica en el cáncer gástrico. Por ello, podría considerarse en futuras guías clínicas como un criterio complementario en la toma de decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2022 -07-29;33(10):1005.
2. López Sala P, Leturia Etxeberria M, Inchausti Iguñiz E, Astiazaran Rodríguez A, Aguirre Oteiza MI, Zubizarreta Etxaniz M. Adenocarcinoma gástrico: revisión del TNM y de las vías de diseminación. *Radiología* 2023;65(1):66–80.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Cáncer de estómago [Internet]. Madrid: SEOM; [fecha de publicación no disponible] [citado 2025 mar 23]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?showall=1&showall=1>
4. Ajani JA, In H. Early gastric cancer: Clinical features, diagnosis, and staging [Internet]. UpToDate. Waltham (MA): UpToDate, Inc.; [actualizado 2024 ago 15; citado 2025 mar 23]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/early-gastric-cancer-clinical-features-diagnosis-and-staging>
5. Li D, Li W, Pang Y, Liu S, Xu L, Xu X. Meta-analysis of the relationship between lymphovascular invasion and prognosis of patients with stage I gastric cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(26):e29798. doi:10.1097/MD.00000000000029798.
6. Zhang F, Chen H, Luo D, Xiong Z, Li X, Yin S, et al. Lymphovascular or perineural invasion is associated with lymph node metastasis and survival outcomes in patients with gastric cancer. *Cancer Medicine* 2023 -03-23;12(8):9401.
7. Alangari MM, Kim Y. Prognostic impact of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer: a retrospective cohort study.
8. Zhou Y, Yu F, Wu L, Ye E, Zhang L, Li Y, Yu F. Survival after gastrectomy in node-negative gastric cancer: a review and meta-analysis of prognostic factors. *Med Sci Monit*. 2015;21:3602-3610.

9. Blumenthaler AN, Newhook TE, Ikoma N, Estrella JS, Blum Murphy M, Das P, et al. Concurrent lymphovascular and perineural invasion after preoperative therapy for gastric adenocarcinoma is associated with decreased survival. *J Surg Oncol*. 2021;124(4):677-685.
10. Ge HT, Chen JW, Wang LL, Zou TX, Zheng B, Liu YF, et al. Preoperative prediction of lymphovascular and perineural invasion in gastric cancer using spectral computed tomography imaging and machine learning. *World J Gastroenterol*. 2024;30(9):1341-1355.
11. Seo H, Alangari AI, Kim S, Lee HH, Song KY. In node-negative gastric cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2024;22(1):58.
12. Oshima T, Fujikawa H, Koumori K, Watanabe H, Kano K, Shimoda Y, et al. The clinical significance of lymphovascular invasion in gastric cancer. *In Vivo*. 2020;34(5):2583-2589.
13. Zhang CD, Ning FL, Zeng XT, Dai DQ. Lymphovascular invasion as a predictor for lymph node metastasis and a prognostic factor in gastric cancer patients under 70 years of age: a retrospective analysis. *Int J Surg*. 2018;53:214-220.
14. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017. Chapter 16, Stomach [Gastric Cancer]; p. 203–220.
15. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Sep 11;513(7517):202–9. doi:10.1038/nature13480.
16. Sun B, Li H, Gu X, Cai H. Prognostic implication of lymphovascular invasion in early gastric cancer meeting endoscopic submucosal dissection criteria: insights from radical surgery outcomes. *Cancers (Basel)*. 2024;16(5):979. doi: 10.3390/cancers16050979.
17. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Tratamiento del cáncer de estómago (PDQ®)–Versión para profesionales de salud [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [actualizado 2024 may 1; citado 2025 may 16]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/estomago/pro/tratamiento-estomago-pdq>