



Seminario: Cribado del cáncer gástrico y pancreático en poblaciones de alto riesgo

Autor: Dr. Daniel Rodríguez. Hospital Universitario de Móstoles

Definición y pauta de actuación en cáncer gástrico (intestinal) familiar

El cáncer gástrico intestinal familiar (CGIF) se define como un síndrome con un riesgo aumentado de cáncer gástrico, pero realmente se desconoce la magnitud de éste. Aunque en general presenta un patrón de herencia autosómico dominante, esto no es así en todas las familias afectadas. De momento no se ha identificado ningún gen responsable, pero todo orienta a un origen probablemente poligénico. Histológicamente se trata de adenocarcinomas de tipo intestinal indistinguibles de los esporádicos.

Se ha comprobado que la inestabilidad de microsatélites es más frecuente en los tumores de estas familias, como también lo son variantes comunes en diversos genes, tanto en línea germinal como en células somáticas (por ejemplo, TP53, BRCA2 o ATM).

Los criterios de exclusión de este síndrome son cualquier poliposis gástrica, y la presencia de otros síndromes hereditarios que cursan sin pólipos gástricos. El *International Gastric Cancer Linkage Consortium* definió en 1999 los criterios del CGIF, que en países de baja incidencia como el nuestro son: a) cáncer gástrico intestinal en 2 o más familiares de primer o segundo grado, al menos 1 de ellos antes de los 50 años, o b) cáncer gástrico intestinal en 3 o más familiares de primer o segundo grado, independientemente de la edad. En 2021 Carvalho y colaboradores propusieron unos criterios menos exigentes, bastando 2 casos familiares de cáncer gástrico, 1 de ellos confirmado como intestinal, independientemente de la edad.

Con respecto al cribado en estas familias, la evidencia es escasa y por tanto las recomendaciones se basan en la opinión de expertos. La edad para comenzar con las gastroscopias suele establecerse a los 40 años, o 5 años antes del familiar afecto más joven. Sí que hay un consenso claro en relación con la necesidad de detectar y erradicar la infección por *H. pylori*, así como en la toma de biopsias, si bien



es cierto que el protocolo de toma varía según los autores (Sydney vs. Cambridge). Donde existe más discordancia es en la periodicidad de las gastroscopias, que oscila entre 1 y 3 años.

Lesiones precancerosas gástricas: definición y pauta de actuación

En 1992 el Dr. Pelayo Correa propuso una secuencia para la carcinogénesis gástrica que comenzaría con la infección por *H. pylori*, la cual produciría cambios inflamatorios gástricos que posteriormente se cronificarían, progresando a atrofia, metaplasia intestinal (MI) y finalmente displasia, que podría acabar en cáncer gástrico. Este proceso se conoce como “cascada de Correa”.

La primera lesión precancerosa es la gastritis atrófica, en la que se pierden las células especializadas de la mucosa y, por tanto, se reduce la función secretora. Hay 2 tipos, la autoinmune en la que la afectación es sobre todo del cuerpo, produciendo un déficit de vitamina B12 por descenso del factor intrínseco, con anemia secundaria, y la multifocal por infección por *H. pylori*.

El siguiente paso en la cascada es la sustitución del epitelio columnar gástrico por células de morfología intestinal: células caliciformes con mucina y células de Paneth. Básicamente hay 2 tipos de MI, la completa con fenotipo propio de la mucosa del intestino delgado y la incompleta, parecida a la del colon. El último paso antes del cáncer es la displasia, caracterizada por proliferación epitelial con atipia citológica, actividad mitótica aumentada y desorganización arquitectural, pero sin invasión submucosa.

Con el fin de evaluar con más precisión la afectación gástrica y predecir el riesgo de cáncer durante el seguimiento, se desarrolló un sistema de estadificación denominado “Operative Link on Gastric Assessment” (OLGA), en el cual se establecía un estadio en función de la intensidad y la localización de la atrofia gástrica, siendo máximo si la atrofia era grave y afectaba tanto a antro-incisura como a cuerpo. Luego se describió otro sistema, el “Operative Link on Gastric assessment based on Intestinal Metaplasia” (OLGIM), que evaluaba la MI siguiendo el mismo esquema.

Distintos trabajos han estudiado el riesgo de progresión a adenocarcinoma a partir de las lesiones precancerosas gástricas. Con respecto a la gastritis atrófica, la incidencia anual oscila entre el 0 y el



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

2%, con un HR comparado con la mucosa normal de 4,5 en un estudio con más de 400.000 pacientes seguidos durante una media de 10 años. También se ha observado tras erradicar la infección por *H. pylori* que, si la atrofia era grave, el HR era de 9,3 comparado con una atrofia leve o ausencia de ella.

Si hablamos de la MI, la incidencia anual de cáncer gástrico está entre el 0 y el 10%, con un HR de 1,74 si se compara con la gastritis atrófica y de 6,2 si se compara con la mucosa sana. Si la MI afecta al cuerpo gástrico (con o sin afectación antral), el riesgo se multiplica por 3,7 frente a los pacientes sin MI, e incluso por 9,4 si es extensa en vez de focal. También se ha observado en distintos trabajos que el riesgo que representa la MI incompleta es entre 2,6 y 11 veces superior al de la metaplasia completa.

Por último, una revisión de la literatura describió que la incidencia anual de adenocarcinoma en pacientes con displasia gástrica podía alcanzar hasta el 73%. Sin embargo, es muy probable el sesgo en estos trabajos revisados, ya que en estudios mejor diseñados la incidencia era del 0,6% si la displasia era de bajo grado y del 6% si era de alto grado. No obstante, comparado con la gastritis atrófica, el HR era de 4 y 40, respectivamente. Otro estudio, que comparaba la displasia frente a mucosa normal y que no diferenciaba entre bajo y alto grado, estableció este riesgo en 11.

Con respecto a los sistemas de estadificación OLGA y OLGIM, varias publicaciones han puesto de manifiesto que, comparados con los estadios de bajo riesgo (0, I y II), los estadios III y IV multiplican varias veces el riesgo de adenocarcinoma gástrico durante el seguimiento, oscilando entre 2 y 20 veces en el caso de OLGA, y llegando a alcanzar una OR de 38 en el caso de OLGIM. Además, el estadio en OLGIM se relaciona de forma directa con la presencia de metaplasia incompleta.

De manera relativamente reciente se ha desarrollado el “Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia” (EGGIM), para evaluar el riesgo de cáncer sin necesidad de tomar biopsias. Los resultados al comparar este sistema con OLGIM III/IV son muy buenos, con una sensibilidad de 0,92, una especificidad de 0,90 y un área bajo la curva de 0,97. Es más, ya se ha demostrado que los estadios avanzados de EGGIM (5-10 frente a 0-4) predicen un aumento del riesgo de cáncer gástrico precoz, con una OR de 7,46.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Otros factores de riesgo para el cáncer gástrico son la infección mantenida por *H. pylori*, con mayor progresión tanto de la gastritis atrófica como de la MI frente a pacientes erradicados, y con una HR de 8 para displasia o cáncer, así como los antecedentes familiares, especialmente los de primer grado, con un riesgo entre 2 y 10 veces mayor que la población general.

Mención aparte merece la gastritis atrófica autoinmune, ya que no sólo aumenta el riesgo de adenocarcinoma gástrico entre 2 y casi 7 veces, con una incidencia anual del 0,27%, sino que también lo hace el de tumores carcinoides de tipo I, con una incidencia anual del 0,68% y una OR de algo más de 11. Pese a ello, no hay unanimidad en la conveniencia de un seguimiento endoscópico específico, y las recomendaciones van desde realizar una gastroscopia únicamente al diagnóstico y/o si aparecen síntomas, hasta hacerla cada 3-5 años como proponen la sociedad europea (ESGE) y varias italianas conjuntamente. En el caso del documento de consenso de nuestro país, se considera que el seguimiento debe hacerse exactamente igual que en el resto de pacientes con lesiones precancerosas, es decir, en función de la extensión de la MI y la existencia de otros factores de riesgo.

Los puntos comunes en las distintas guías de práctica clínica son los siguientes: a) se debe erradicar la infección por *H. pylori* si hay familiares de primer grado con cáncer gástrico y/o en presencia de cualquier lesión precancerosa o maligna, si bien sólo se ha demostrado la reversión en el caso de la atrofia; b) si se detecta MI en una gastroscopia convencional debe realizarse otra con alta definición, cromoendoscopia y biopsias protocolizadas para determinar el OLGIM y el subtipo de la metaplasia; y c) si se detecta displasia debe repetirse una gastroscopia con alta definición y cromoendoscopia; si hay lesión visible se debe resear, y si no la hay y es de bajo grado habrá que repetir la gastroscopia a los 12 meses, y si es de alto grado a los 6 meses.

Sin embargo, entre la guía europea y la española hay notables diferencias en otros aspectos. Mientras que la europea recomienda el seguimiento si la atrofia es extensa (sola o combinada con metaplasia), si la metaplasia es focal pero asocia otros factores de riesgo, o si la metaplasia es extensa, la española sólo recomienda el seguimiento cada 3 años si es extensa y además asocia metaplasia incompleta o un familiar de primer grado con cáncer gástrico, dejando como “no recomendación” si sólo hay



metaplasia extensa. Una de las posibles razones de esta divergencia es que España es un área de baja incidencia, mientras que la guía europea también se aplica en países de riesgo intermedio-alto como Portugal.

Síndrome GAPPS (gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach): definición y pauta de actuación

El GAPPS es un síndrome caracterizado por múltiples pólipos en cuerpo y fundus gástricos y un alto riesgo de adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal a edad joven. Worthley y colaboradores describieron en 2012 los criterios diagnósticos: 1) pólipos gástricos limitados a cuerpo y fundus, sin poliposis duodenal ni colorrectal; 2) >100 pólipos tapizando el estómago proximal en el caso índice o >30 en familiares de primer grado de otro caso; 3) predominio histológico de los pólipos de glándulas fúndicas (PGF), algunos con displasia (o un familiar con ellos o adenocarcinoma gástrico); 4) patrón de herencia autosómica dominante; y 5) exclusión de otros síndromes de poliposis gástrica y de consumo de IBPs.

En 2016 se identificó que el origen del síndrome son mutaciones puntuales en el promotor 1B del gen *APC* (por lo que forma parte del conjunto de trastornos asociados a *APC*) que provocan una menor expresión de dicho promotor. Aunque el fenotipo polipósico tiene una penetrancia incompleta, es muy difícil de establecer en el caso del cáncer gástrico dado que es un síndrome raro y que la gastrectomía se realiza a edades muy tempranas.

Se ha observado que las criptas aberrantes hiperproliferativas son el cambio histológico inicial y que coexisten con los PGF, pudiendo asociar ambos displasia. Además de PGF, también aparecen algunos adenomas y pólipos hiperplásicos.

La presentación clínica del síndrome es variable, con síntomas inespecíficos o asintomática. La edad de aparición de los pólipos se ha descrito desde los 8 a los 58 años, siendo en general de pequeño tamaño. El riesgo descrito de cáncer oscila entre el 12 y el 25%, con casos publicados desde los 26 años. Sólo un estudio ha descrito mayor prevalencia de pólipos en colon, y se desconoce si hay riesgo de cáncer extra-gástrico.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO

GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

En esta entidad tampoco hay guías sobre cribado o tratamiento, pero los expertos recomiendan cribado con colonoscopia cada 3 años como máximo y gastroscopia anual. Dado que se han descrito varios casos con cáncer invasivo en la pieza quirúrgica pese a gastroscopias sin cambios macroscópicos, si la poliposis es masiva (aunque no haya displasia) o se objetiva displasia en las biopsias, se aconseja gastrectomía profiláctica inmediata. En caso de que no haya displasia en el seguimiento, se recomienda gastrectomía profiláctica como muy tarde a los 35 años o 5 años antes del caso más joven.