



Clase magistral: Cáncer gástrico hereditario

Autor: Dr. Alejandro Franco. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

1. Introducción

El cáncer gástrico (CG) es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo y una de las principales causas de muerte. Entre los agentes ambientales principales se encuentran el *Helicobacter pylori*, la dieta (como alimentos ahumados o exceso de sal) y el tabaco.

La mayoría de los casos de CG son esporádicos, pero se observa una **agregación familiar en aproximadamente el 10% de los casos**. El cáncer gástrico **hereditario representa solo un 1-3% de todos los CGs**. Las familias que sugieren una predisposición hereditaria al CG suelen presentar varios familiares afectados de una misma rama, un patrón de herencia autosómico dominante, afectación a edades tempranas, y asociación a otras neoplasias extragástricas.

2. Predisposición familiar en el cáncer gástrico:

Se pueden definir tres situaciones clínicas donde existe predisposición familiar al CG:

1. **Cáncer gástrico hereditario**: síndromes hereditarios con mayor riesgo fundamentalmente de CG, con dos entidades: el **cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH)** y el **adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal en estómago (AGPPE)**

2. **Síndromes hereditarios con mayor riesgo de CG y de otros tumores**. Incluyen el síndrome de Lynch y el síndrome hereditario de cáncer de mama-ovario (HBOC), la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el síndrome de Peutz-Jeghers, la poliposis juvenil, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Cowden

3. **Cáncer gástrico familiar (CGF)**, en el cual se observa una agregación familiar de CG (tanto de histología difusa como intestinal), sin una causa genética identificada.



3.1 Cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH)

Es un síndrome de riesgo oncológico que asocia **alta prevalencia de dos tipos de cáncer: el cáncer gástrico difuso (CGD) y el carcinoma de mama lobulillar (CML)**. Se asocia a mutaciones germinales inactivantes en proteínas de adhesión celular: fundamentalmente en el gen supresor tumoral **CDH1 (E-cadherina)** (16q22.1), que está presente en el 30-50% de los casos. Una pequeña minoría de casos presentan alteración del gen CTNNA1 (alfa-catenina). Es una enfermedad **de patrón autosómico dominante** y clásicamente se ha descrito como de alta penetrancia, aunque existe una incertidumbre actual sobre el riesgo de las nuevas variantes. **La incidencia es de 5-10/100.000 habitantes**. Descrito inicialmente en 1998 en una familia Maorí de Nueva Zelanda.

-Los criterios actuales de diagnóstico e indicación de test genético son los del IGCLC (International Gastric Cancer Linkage Consortium del **2020 (menos estrictos)** comparados con lo previos del 2015):

A. Criterios Familiares:

- **>= 2 casos de ca gástricos familiares 1-2 grado** (a cualquier edad), **al menos uno difuso (CGD)**
- **>= 1 caso de CGD y >= 1 caso de ca mama lobulillar (CML) < 70 años**
- **>= 2 casos de ca mama lobulillar < 50 años**

B. Criterios Individuales:

- **CGD < 50 años** o a cualquier edad en pacientes de etnia maorí
- **CGD a cualquier edad e historia personal o familiar de 1G de labio o paladar hendido**
- **CGD y CML < 70 años**
- **CML bilateral < 70 años**
- **Células gástricas en anillo de sello** in situ o de distribución pagetoide **< 50 años**

Respecto al riesgo de cáncer, con la mayor utilización actual de los paneles genéticos, se han identificado variantes patogénicas CDH1 en familias sin antecedentes de CGD, desconociéndose



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

los riesgos reales de CG en estos casos. La enfermedad presenta una **penetrancia variable**, dependiendo del tipo de variante patológica y de la historia personal y familiar. **En las primeras descripciones se definía un riesgo acumulado de CG a los 80 años de >80%, y de cáncer de mama lobular en mujeres de >60%**, con una edad media diagnóstica de 38-40 años. Ahora se cree que puede ser menor de forma global y dependiendo del tipo de mutación presente y de los antecedentes familiares y riesgos personales. **Con los criterios menos estrictos del 2015, el riesgo de CG era del 42 % en varones y del 33 % en mujeres.**

Recomendaciones clínicas

Para CGHD (portadores CDH1 patogénico en familias con CGHD confirmado): *considerar gastrectomía profiláctica total* en la adultez joven (entre 20-30 años), independientemente de los hallazgos endoscópicos. Como **alternativas** (si se pospone o rechaza gastrectomía): **gastroscopia anual alta calidad (cromoendoscopia) y erradicación de HP si +**. Por el riesgo CML: considerar **mastectomía bilateral profiláctica o vigilancia RNM anual** a partir de los 30 años. Respecto a la **mutación CTNNA1**: se desconoce la penetrancia: **se recomienda el mismo seguimiento** que portadores CHH1

Para familias con **ca mama lobulillar hereditario** (portadores CDHA1 patogénico **sin historia familiar de cáncer gástrico**); o en portadores de la mutación **sin historia familiar de cáncer**: es posible que la penetrancia de CGD sea menor: **menos énfasis en la gastrectomía profiláctica**, pero también a considerar con la incertidumbre del riesgo de CGD. Si realizar **gastroscopia anual**. **Gastrectomía** si biopsias positivas

Para pacientes "CGHD-like": familias con estudio genético CDH1 y CTNNA negativos, pero con **criterios 1 o 2 del IGCLC** (≥ 2 casos CG 1-2 grado, al menos uno difuso; o algún caso de CGD y de CML, este en < 70 años): **Gastroscopia anual a partir de los 40 años (o 10 años antes del familiar afecto más joven)**. Biopsias + más probables en la 1ª endoscopia, Si **biopsias negativas tras dos**



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

años, considerar **alargar el intervalo de seguimiento**. No se recomienda gastrectomía profiláctica si las biopsias son negativas

Para variantes CDH1 de significado incierto: considerar también **Gastroscoopia anual al menos durante dos años**

En cuanto a las características diferenciales de la gastroscopia de cribado: debe ser de **alta definición (cromoendoscopia)**, y con **30 minutos de exploración**. Un marcador precoz de afectación gástrica son las lesiones con células **en anillo de sello in situ (en ocasiones con distribución pagetoide)**: que aparecen en el **10-60 % portadores CDH1**, frecuentemente en la endoscopia basal; y en el **95 %** de las piezas de **gastrectomía profiláctica** de portadores **CDH1**. Se desconoce el riesgo temporal de progresión a cáncer si escasas lesiones superficiales T1a en las biopsias, que pudiera ser **indolente**.

El objetivo del cribado es detectar **lesiones más avanzadas** ya infiltrantes o **numerosas lesiones superficiales T1a** con células en anillo de sello, situaciones con mayor riesgo. Atención a la aparición de signos sugestivos de mayor invasividad: lesiones **erosionadas** o con **alteración del patrón** glandular o vascular. La vigilancia endoscópica tiene sin embargo **limitaciones**: el CGD puede ser *no visible* en la endoscopia y *no ser detectado en las biopsias*, lo que puede *retrasar el diagnóstico* y tratamiento del CG. Se desconoce también si el cribado mejora la *esperanza de vida*. Se debe biopsiar las lesiones **visibles y tomar biopsias aleatorias seriadas** (se recomiendan **30 biopsias aleatorias**, 5-6 de cada región [antro, incisura, cuerpo, fundus y cardias]), así como **detección y erradicación de Helicobacter Pylori**. La **periodicidad** recomendada es **cada 12 meses, iniciando a los 20 años o 5 años antes** de la edad del familiar con CG más joven en pacientes **con mutación** conocida y que rechazan la gastrectomía, y a **partir de los 40 años o 10 años antes** de la edad del familiar afecto más joven en los casos **sin mutación** patogénica identificada. Si escasas lesiones superficiales T1a en las biopsias, valoración en **comité multidisciplinar** valorando gastrectomía según las circunstancias del paciente. Si se decide seguimiento: **endoscopia c/ 6 meses**. El cribado endoscópico en general se mantiene **hasta los**



70 años (dependiendo de estado clínico/riesgo gastrectomía). En familias con mutación conocida y casos de cáncer colorrectal se aconseja la realización de **colonoscopia cada 3-5 años a partir de los 40 años** o 10 años antes del familiar afecto más joven

-El tratamiento de la enfermedad es la realización de una **gastrectomía total** con confirmación intraoperatoria de mucosa esofágica y duodenal en los extremos de la pieza. Si no existe diagnóstico previo de CGD, no se requiere linfadenectomía D2 extendida; se suele realizar una D1 de ganglios perigástricos. La decisión se debe valorar cuidadosamente, considerando los riesgos y secuelas de la intervención. No se recomienda de forma general si ya > 70 años.

3.2 Adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal en estómago (AGPPE)

Es un síndrome familiar de riesgo de cáncer gástrico poco frecuente (escasas familias diagnosticadas) descrito recientemente (2011). Presenta un patrón de herencia autosómico dominante, con penetrancia incompleta. Se ha asociado a mutaciones de la región B1 del promotor del gen APC, y a otros genes. Se manifiesta como una poliposis gástrica florida (> 100 pólipos) de pólipos de glándulas fúndicas en estómago proximal (fundus y cuerpo; menos en curvatura menor y raros en el antro), algunos con displasia o ya con adenocarcinoma gástrico tipo intestinal, sin evidencia de poliposis duodenal o colónica. Ocasionalmente pueden aparecer pólipos hiperplásicos y adenomatosos. El *Helicobacter pylori* no suele estar presente. El diagnóstico diferencial debe hacerse: con las siguientes entidades: pólipos de glándulas fúndicas esporádicos o asociados al uso de IBPs, PAF clásica o atenuada, poliposis asociada a MUYTH (PAM), poliposis hamartomatosas, etc.

-Los criterios clínicos del síndrome son:

1. **Poliposis gástrica de cuerpo y fundus** sin evidencia de poliposis colorrectal o duodenal,
2. **>100 pólipos** tapizando el estómago proximal en el caso índice, **o > 30 pólipos en un FPG** de un paciente con AGPPE,



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

3. Predominio **histológico de pólipos de glándulas fúndicas, algunos con áreas de displasia** (o un familiar con pólipos de glándulas fúndicas con displasia o CG),
4. Patrón de herencia **autosómico dominante**,
5. **Exclusión de otros síndromes** de poliposis gástrica o **uso crónico de inhibidores de la bomba de protones (IBPs)**

Respecto a las recomendaciones de manejo: no existen guías establecidas. El objetivo es prevenir el desarrollo de CG. Como vigilancia se recomienda:

- **Gastroscoopia a partir de los 15 años** (o antes si dispepsia). **Anual** hasta la cirugía si indicación de cirugía; **cada 3 años** si escasos pólipos sin displasia; o **c/5 años** si no se detectan pólipos
- **Colonoscopia a partir de los 18 años**

El tratamiento es realizar una **cirugía profiláctica: gastrectomía total**. Hay que individualizar el momento: probablemente **a partir de los 30-35 años** (o 5 años antes de la edad más joven de aparición de CG en un familiar). **De forma electiva si aparece displasia en alguna biopsia**