

Cáncer gástrico hereditario. Indicaciones de estudio genético ¿Cuándo y a quiénes?

Enrique Norero M.¹

¹Hospital Dr. Sótero del Río. Equipo de Cirugía Digestiva Esofagológica. Departamento de Cirugía Digestiva. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Recibido el 17 de abril de 2019 y aceptado para publicación el 30 de abril de 2019.

Correspondencia a:
Dr. Enrique Norero M.
enorero@uc.cl

Hereditary gastric cancer. Indications of genetic study. When and to whom?

The aim is to update the current knowledge in hereditary gastric cancer, especially the current indications for genetic testing and its clinical management. In 5-10% of gastric cancers there is a familiar pattern. Hereditary cancers, unlike sporadic cancers, are associated with germline mutations in a specific gene. In hereditary diffuse gastric cancer (HDGC), mutations have been identified in specific genes associated with the disease (*CDH1* y *CTNNA1*). The clinical syndrome of HDGC is associated with the appearance at an early age, typically around 40 years, of multiple foci of diffuse gastric cancer (GC), frequently with signet ring cells and the appearance of lobular type breast cancer. Twenty to fifty percent of patients who meet the clinical criteria for HDGC have a mutation in the *CDH1* gene. The presence of a mutation confers a risk of diffuse CG of 67-70% for men and 56-83% for women; and a 42% risk of breast cancer throughout the life of the patient. The main current indications for genetic counseling and study are the presence of 2 or more relatives with CG, one confirmed diffuse, regardless of age; and individuals with CG less than 40 years of age, without previous family history. A multidisciplinary team is key and the main management alternatives are endoscopic follow-up and prophylactic gastrectomy. Just as there has been progress in defining the best clinical management of these patients, this pathology also represents an area of important research interest.

Key words: gastric neoplasms; gastrectomy; hereditary gastric cancer; *CDH1*.

Resumen

El objetivo de esta revisión es realizar una actualización de los conocimientos actuales en cáncer gástrico hereditario, especialmente enfocado a que pacientes tienen indicación de estudio genético y su manejo clínico. En un 5-10% de los cánceres gástricos existe un patrón familiar. Los cánceres hereditarios, a diferencia de los esporádicos, se asocian a mutaciones germinales en un gen específico. En cáncer gástrico hereditario difuso (HDGC), se han identificado mutaciones en genes específicos asociados a la enfermedad (*CDH1* y *CTNNA1*). El síndrome clínico de HDGC se asocia a la aparición a temprana edad, típicamente alrededor de los 40 años de múltiples focos de cáncer gástrico (CG) de tipo difuso, frecuentemente con células en anillo de sello y la aparición de cáncer de mama de tipo lobulillar. De los pacientes que cumplen los criterios clínicos de HDGC, el 20-50% presenta una mutación del gen *CDH1*. La presencia de una mutación confiere un riesgo de aparición de CG difuso de 67-70% para hombres y de 56-83% para mujeres; y un riesgo de 42% de cáncer de mama a lo largo de la vida del paciente. Se consideran actualmente como indicaciones para asesoría y estudio genético; la presencia de 2 o más familiares con CG, uno confirmado difuso, independiente de la edad; y en segundo lugar individuos con CG menores de 40 años de edad, sin historia familiar previa. Dentro del manejo de estos pacientes es clave un equipo multidisciplinario y las principales alternativas de manejo son el seguimiento endoscópico y la gastrectomía profiláctica. Así como se ha avanzado en definir el mejor manejo clínico de estos pacientes, esta patología también representa una área de importante interés en investigación.

Palabras clave: cáncer gástrico; gastrectomía; cáncer gástrico hereditario; *CDH1*.

Prevalencia e incidencia

El cáncer gástrico (CG) es muy frecuente en Chile, con una estimación de incidencia de 23/100.000 para hombres y 10/100.000 para mujeres. Existe una importante variación geográfica con una mayor incidencia en la zona centro-sur del país; llegando a 30-40/100.000 entre las regiones del Maule y Aisén (MINSAL). En Chile y en Occidente, la mayoría de los CG se diagnostican en una etapa avanzada, con una supervivencia no mayor a 40% a 5 años^{1,2}. Esta situación, junto con su alta mortalidad nos obliga a buscar mejorar el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

En un 5-10% de los CG existe un patrón familiar³. Es decir, en una misma familia existen múltiples personas afectadas. Sabemos que los familiares de pacientes con CG tienen un mayor riesgo que la población general de desarrollar la enfermedad, esto puede ser explicado porque los miembros de una familia tienen una exposición común a factores ambientales, hábitos similares y factores genéticos. En algunos casos de CG, la agregación familiar se debe a la presencia de variaciones patogénicas (mutación) germinales en genes que participan en la expresión génica, la división celular, la adhesión celular o la reparación del ADN. Estas mutaciones son heredables de generación en generación, y confieren a los portadores un alto riesgo o mayor susceptibilidad para el desarrollo de cáncer⁴. Por otro lado existe un grupo de pacientes "jóvenes" con CG como caso aislado⁵. La definición de "joven" con CG varía en distintos estudios entre menores de 40 o 50 años. Los casos menores de 40 años corresponderían a menos del 4-5% del total de pacientes diagnosticados con CG⁶.

En Japón y Corea, países con altas tasas de incidencia de CG, incluso mayores que nuestro país, el CG hereditario y sus alteraciones genéticas presentan una baja frecuencia. La mayoría de las familias descritas provienen de países europeos, norteamérica y Nueva Zelanda⁷⁻¹⁰. No existen datos nacionales a gran escala sobre la frecuencia del CG hereditario.

Fisiopatología molecular en cáncer gástrico

Existen carcinógenos conocidos asociados a CG, como el *Helicobacter pylori* (Hp) y el virus Epstein-Barr (EBV), además del tabaco y alcohol entre otros. Por otro lado existen factores del huésped, tales como variaciones genéticas en genes de interleuquinas, que regulan la respuesta inflamatoria que provoca HP. Estos mecanismos llevan a daño del

ADN con la consecuente activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores de tumores (Por ejemplo *CDHI*). Estos daños en el ADN constantemente se están reparando por varios mecanismos moleculares; tal como los genes de *mismatch repair* (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) y el grupo de *recombination repair* (*BRCA*, *PALB2* y *RAD51*). La falla en estos mecanismos de reparación favorece la aparición de cáncer. El daño en oncogenes y genes supresores de tumores lleva a mayor mitosis y menor apoptosis, se estimula la proliferación celular, la angiogénesis y alteraciones en la adhesión celular y le da a estas células la capacidad de diseminarse. Otros mecanismos más recientemente descritos son la capacidad que adquieren las células tumorales de evadir el sistema inmune y la heterogeneidad tumoral que puede explicar la resistencia a los tratamientos utilizados¹¹.

La mayor parte de los CG son esporádicos y se producen debido a múltiples mutaciones somáticas y la acumulación de éstas. Para el CG se han descrito más de 50 genes que participan en su patogenia^{12,13}.

Los cánceres hereditarios, a diferencia de los esporádicos, se asocian a mutaciones germinales en un gen específico, que es traspasado de generación en generación y dan mayor riesgo de desarrollar cáncer a temprana edad en los portadores de la mutación⁹.

Si bien solo una minoría de los CG son explicados por la herencia, ante la sospecha de un síndrome de CG hereditario existe la posibilidad de realizar un examen genético al paciente índice y sus familiares. Y determinar si hay portadores sanos que presentan la mutación con alto riesgo de desarrollar CG. En estos pacientes existe la posibilidad de realizar estrategias de prevención y/o diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico^{9,14}.

Síndromes genéticos asociados a cáncer gástrico

Se han descrito algunos síndromes genéticos asociados a CG. Entre estos encontramos la poliposis adenomatosa familiar (APC), con una prevalencia de 1/8.000, en la cual el 1% desarrolla CG; el síndrome de Lynch, con una prevalencia 1/271, con un 5-10% de riesgo de desarrollar CG; la poliposis juvenil, con prevalencia de 1/100.000 y 21% de riesgo de desarrollar CG; el síndrome de Peutz-Jeghers, con prevalencia de 1/8.000, con un 29% de riesgo de desarrollar CG; el síndrome de Li-Fraumeni, que tiene una prevalencia extremadamente baja y se asocia a un 5% de desarrollo de CG; y el cáncer de mama y ovario hereditario. La mayoría de estos síndromes

ARTÍCULO DE REVISIÓN

se asocian a una baja prevalencia en la población general y a la aparición tumores en otros órganos y tienen un gen o un grupo de genes identificado^{15,17}.

En la literatura se ha separado el CG hereditario difuso (HDGC, de su sigla en inglés) y el CG hereditario o familiar intestinal. Para el primero, HDGC, se han identificado mutaciones en genes específicos asociados a la enfermedad (*CDH1* y *CTNNA1*) y para el segundo grupo no se ha identificado un gen específico^{17,19}.

Cáncer gástrico hereditario difuso

La primera descripción de una familia con HDGC fue hecha por Guilford el año 1998; asociándolo a la mutación del gen *CDH1* en 3 familias Maorís¹⁸, con una extremadamente alta prevalencia de CG, lo que hizo sospechar un síndrome hereditario.

El gen *CDH1* se ubica en el cromosoma 16, presenta 16 exones y codifica la proteína e-caderina (e de epitelio). Esta proteína tiene 700 aminoácidos y presenta una porción extracelular, una transmembrana y una intracelular (Figura 1). La función normal de E-caderina es participar en la adhesión celular a nivel de uniones adherentes (adherens junctions), desmosomas y hemidesmosomas. La mutación altera la funcionalidad de la proteína y la célula pierde su polaridad y le da un comportamiento invasor, finalmente llevando a la aparición de CG^{20,21} (Figura 2).

Se han descrito mas de 100 mutaciones germinales en el gen *CDH1* y se ubican a lo largo de todo el gen (Figura 1). El 80% de las mutaciones patogénicas son del tipo *truncating* o *non-sense*, es decir la proteína se codifica hasta un cierto punto y queda una proteína incompleta (trunca) no funcional²². En un 16% se produce una mutación *missense*, sintetiéndose la proteína completa pero con un cambio

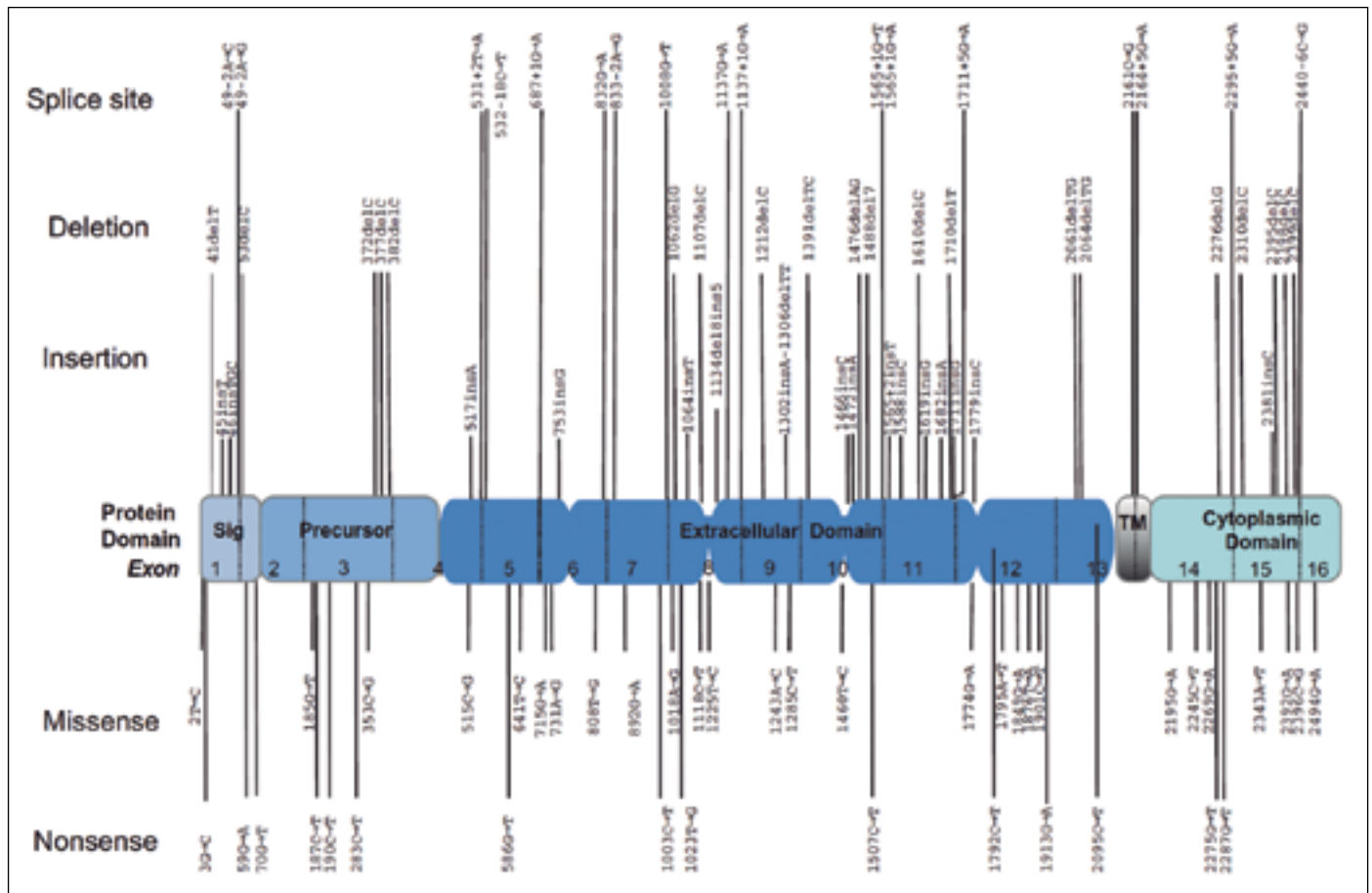


Figura 1. Localización de mutaciones en el gen *CDH1* en cáncer gástrico hereditario difuso. Reproducido con autorización. Referencia: 24. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of *CDH1* germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 2010;13:1-10.

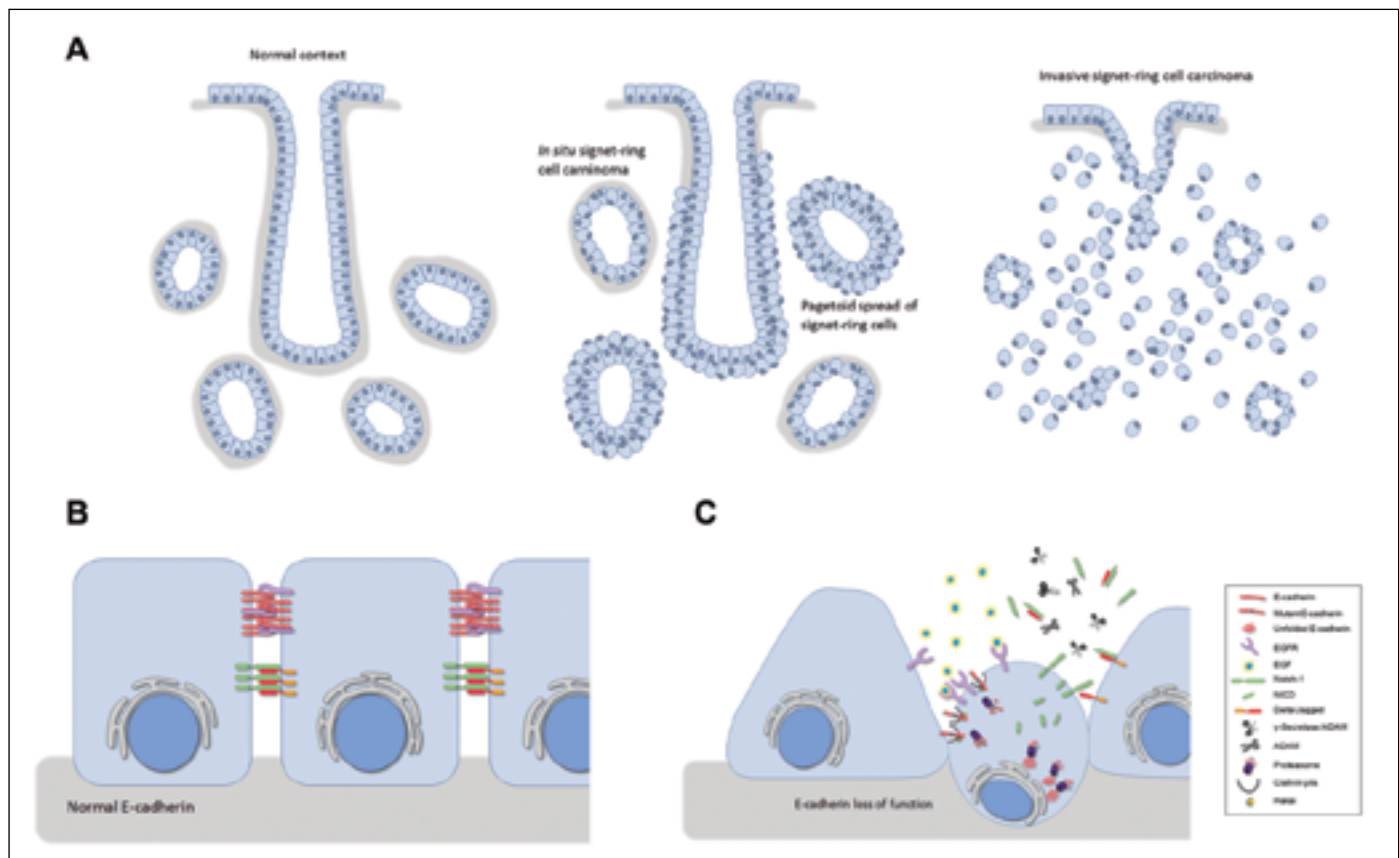


Figura 2. Desarrollo de cáncer gástrico difuso en portadores de mutación del gen CDH1, con alteraciones en la adhesión celular y capacidad de invasión. Reproducido con autorización. Referencia 21. Corso G, Figueiredo J, Biffi R, Trentin C, Bonanni B, Feroce I, et al. E-cadherin germline mutation carriers: clinical management and genetic implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33:1081-94.

en la secuencia de sus aminoácidos, lo cual puede influir en la funcionalidad o el tiempo de degradación de la proteína²³. Y por último, en un 4% de los casos hay deleciones completas de exones afectando la funcionalidad⁹. Esto tiene implicancias en la forma de realizar el estudio genético y determinar la patogenicidad de la variante.

El síndrome clínico de HDGC se asocia a la aparición a temprana edad, típicamente alrededor de los 40 años de múltiples focos de cáncer gástrico de tipo difuso, frecuentemente con células en anillo de sello y la aparición de cáncer de mama de tipo lobulillar²⁴. De los pacientes que cumplen los criterios clínicos de HDGC, el 20-50% presenta la mutación del gen *CDH1*^{9,25}. Esta cifra depende de varios factores tales como la etnia, la prevalencia de cáncer en la región, los criterios utilizados para indicar el estudio y la metodología de laboratorio empleada¹⁰.

La presencia de una mutación patogénica confiere un riesgo de aparición de cáncer gástrico difuso de

67-70% para hombres y de 56-83% para mujeres; y un riesgo de 42% de cáncer de mama lobulillar a lo largo de la vida del paciente⁹. Esta enfermedad presenta un patrón autosómico dominante lo que lleva a un riesgo de 50% de portar la misma mutación en familiares de primer grado.

Conceptos generales de asesoría genética

Es clave que el paciente y su familia sea evaluado por un grupo especializado, multidisciplinario y que este familiarizado con las complejidades de esta patología, este es el concepto de centro de excelencia, que debe contar con cirujanos, asesor genético, gastroenterólogo, nutricionista, patólogo y psicólogo²⁶.

La asesoría genética es un proceso que ayuda a individuos y familias a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas, familiares y sociales de las enfermedades genéticas. El

ARTÍCULO DE REVISIÓN

asesoramiento genético, es un componente crítico del cuidado clínico apropiado de las pacientes con CG hereditario y sus familias. Permite realizar una evaluación objetiva del alto riesgo, solicitar estudio genético adecuado y ofrecer un manejo clínico individualizado al paciente y su familia. Esta asesoría ha demostrado mejorar los resultados en estos pacientes y sus familias²⁶.

Indicación de exámenes genéticos en cáncer gástrico hereditario difuso (HDGC)

En 1998 se desarrolla el International *Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC), luego del descubrimiento de la asociación del gen *CDH1* con el síndrome clínico de HDGC^{18,27}. Según las últimas guías clínicas de este grupo, se considera una indicación para asesoría y estudio genético; la presencia de 2 o más familiares con CG, uno confirmado difuso, independiente de la edad; en segundo lugar individuos con CG menores de 40 años de edad, sin historia familiar previa (Figura 3). Otros criterios consideran la presencia de cáncer de mama lobu-

llar, historia familiar de labio leporino patologías con las cuales también existe asociación y hallazgos patológicos en biopsias endoscópicas o de piezas de gastrectomía (Tabla 1)²⁵.

De un punto de vista práctico, se toma una muestra de sangre al paciente que se desea estudiar. Lo que tiene mayor rendimiento es estudiar al paciente índice vivo con CG. Si no es posible realizar el examen a pacientes con CG (ej: fallecimiento o rechazo a realizar el examen), se puede estudiar a los familiares de 1er o 2do grado, pero el rendimiento es menor, y un estudio negativo no descarta la presencia de mutación en otros familiares.

Actualmente existe la posibilidad de estudiar no solo 1 gen (*CDH1*), sino realizar un panel, que incluye entre 10-30 genes asociados CG hereditario, en la medida que la tecnología a avanzado y los precios han bajado en forma notable. Sin embargo, el uso de paneles amplios puede constituir un problema, ya que se han reportado mutaciones en genes no relacionados a la patología en estudio, lo cual enfatiza la importancia de una adecuada asesoría genética pre y postest, que permita dar aplicabilidad a los resultados²².

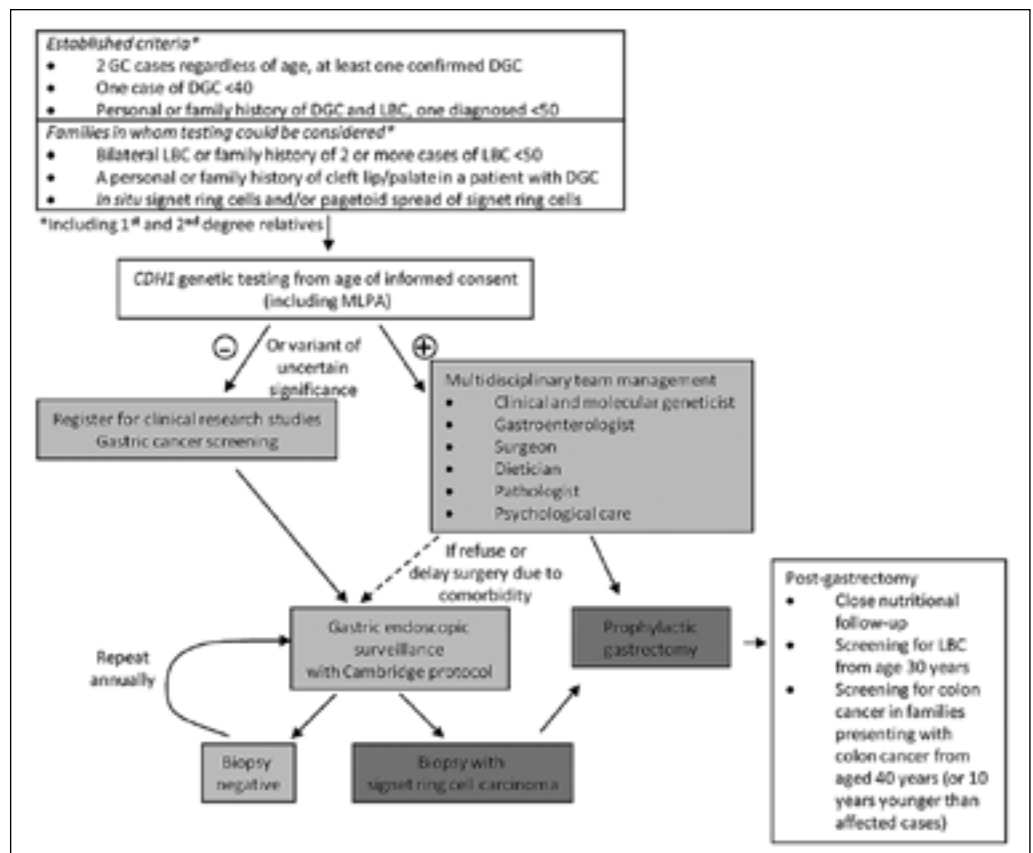


Figura 3. Algoritmo de manejo en pacientes con sospecha de cáncer gástrico hereditario difuso. Reproducido con autorización. Referencia: 25. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52:361-74.

Indicaciones de exámenes genéticos en cáncer gástrico hereditario o familiar intestinal

Esta entidad hasta ahora ha sido menos definida y a pesar de múltiples estudios existe conocimiento limitado. Se consideran como criterios diagnósticos tener 2 o más familiares con CG intestinal, uno de ellos diagnosticado bajo los 50 años; o tener 3 o más familiares con CG intestinal a cualquier edad (Tabla 2).

Si bien no hay un gen identificado en esta entidad. Se considera valioso recomendar un estudio de panel genético que incluya los síndromes asociados a CG; es decir APC (*APC*), Lynch-HNPCC (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2*, *EPCAM*), poliposis juvenil (*SMAD4* y *BMPRIA*), Peutz-Jeghers (*STK11*), Li-Fraumeni (*p53*) y cáncer de mama y ovario hereditario (*BRCA1-2*)^{15,17}.

Una entidad muy relacionada al CG hereditario o familiar intestinal es el adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago (GAPPS), que se identificó en el 2012 y se caracteriza por una herencia autosómica dominante de múltiples pólipos de glándulas fúndicas (incluyendo displasia y adenocarcinoma de tipo intestinal) en el estómago, sin pólipos en el intestino ni en el colon. Recientemente se ha asociado esta patología a una mutación en el promotor del gen *APC*²⁸.

Alternativas de manejo en cáncer gástrico hereditario o familiar

El manejo de estos pacientes se puede separar en 3 grupos; aquellos con criterios clínicos de HDGC y con mutación en *CDHI*, en segundo lugar aquellos con criterios clínicos de HDGC y sin mutación en *CDHI* y aquellos con CG hereditario o familiar intestinal²⁵ (Figura 3).

Grupo con criterios clínicos de HDGC y *CDHI* (+)

Luego de realizar una evaluación completa, la principal recomendación con una mutación en *CDHI* es la gastrectomía total (GT). Es de interés realizar una endoscopia digestiva alta para poder identificar casos de cáncer avanzado. La indicación de gastrectomía preventiva, o profiláctica o de reducción de riesgo como se le ha llamado en distintas publicaciones se sustenta en que este grupo de pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar CG difuso a lo largo de su vida⁹. En segundo lugar que el seguimiento endoscópico en estos pacientes en un alto porcentaje no detecta focos pequeños de CG difuso, debido a su pequeño tamaño y su disposición

Tabla 1. Criterios para realizar test genético en pacientes con sospecha de cáncer gástrico hereditario difuso

Criterios establecidos
<ul style="list-style-type: none"> • Dos casos de cáncer gástrico, independiente de la edad, al menos uno confirmado difuso, en la familia • Caso con cáncer gástrico difuso menor de 40 años • Historia familiar o personal de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar, uno de los casos menor de 50 años
Familias en que se puede considerar estudiar
<ul style="list-style-type: none"> • Cáncer lobulillar de mama bilateral o historia familiar de 2 o más casos de cáncer lobulillar de mama bajo los 50 años • Historia personal o familiar de labio leporino/paladar hendido en un paciente con cáncer gástrico difuso • Patólogo experto detecta células en anillo de sello in situ y/o diseminación pagetoide adyacente a un cáncer gástrico difuso

Referencia: 25. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52(6):361-74.

hacia la submucosa y se han reportado casos en seguimiento endoscópico que desarrollan CG avanzado entre 2 evaluaciones endoscópicas²⁹. Además en los estudios de las piezas de GT se encuentran en un 85-95% se encuentran múltiples focos de CG difuso y células en anillo de sello^{30,31}. Por supuesto se deben considerar atenuantes a esta conducta como edad sobre los 70-75 años, comorbilidades que impiden la GT, factores psicológicos, apoyo familia y variables de significado incierto (VUS). Se considera una VUS a una variación en una secuencia de ADN para la cual la asociación con el riesgo de enfermedad no está clara.

Gastrectomía total

La recomendación es realizar la GT en un centro con experiencia, entre los 20 y los 30 años de edad, ya que si bien se han reportado casos desde los 16 años con CG, la frecuencia bajo los 20 años es baja y se puede tomar en cuenta factores como la edad

Tabla 2. Criterios diagnósticos para cáncer gástrico hereditario intestinal

<ul style="list-style-type: none"> • Dos o más familiares con cáncer gástrico intestinal, uno de ellos diagnosticado bajo los 50 años • Tres o más familiares con cáncer gástrico intestinal a cualquier edad

Referencia: 17. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):e60-70.

del familiar mas joven con CG en la familia para tomar la decisión²⁵.

Se recomienda hacer una GT, realizando una biopsia rápida del esófago y del duodeno para confirmar la extracción completa de la mucosa gástrica y evaluar focos de metaplasia reportado en el esófago y duodeno. La recomendación actual es realizar una linfadenectomía D1 ya que la posibilidad de encontrar ganglios comprometidos en pacientes sin una lesión identificable en la endoscopia es menor al 1%²⁵. Esta recomendación es distinta en pacientes con una lesión identificable compatible con un CG en la endoscopia ya que estos pacientes requieren una linfadenectomía D2 que es el estándar de tratamiento²⁵. Sobre el abordaje, debe primar la experiencia del grupo quirúrgico; sin embargo la alternativa laparoscópica es atractiva debido a la menor morbilidad reportada y la creciente experiencia nacional y mundial^{31,36}. Pacientes que se someten a una GT, generalmente a temprana edad, requieren seguimiento de por vida, adecuada suplementación vitamínica, seguimiento por nutricionista y en caso de mujeres discutir la posibilidad de futuros embarazos y el seguimiento a realizar debido al riesgo de cáncer de mama lobulillar^{9,26}.

Evaluación de la pieza operatoria

Es clave un minucioso análisis de la pieza operatoria de estas GT. La recomendación es el mapeo completo de la mucosa gástrica. Esta tarea es consumidora de tiempo y el patólogo debe tener los recursos necesarios y la experiencia para realizarlo. Un estudio que compara el manejo estándar de análisis de piezas de GT vs un protocolo de evaluación completa de la mucosa describe un aumento en la identificación de focos de CG desde 60% a 95%³⁷. En casos en que no se encuentran focos de CG se puede considerar la posibilidad de realizar una consulta en un centro con mas experiencia en HDGC²⁵.

Seguimiento endoscópico

En pacientes que no se tratan con una GT por edad, comorbilidades, VUS, o que rechazan la GT se recomienda seguimiento endoscópico. Este seguimiento debe ser realizado por un endoscopista con experiencia en HDGC y guiado por el protocolo de Cambridge, que implica biopsias dirigidas y 30 muestras aleatorias de todo el estomago y analizarse por un patólogo experto^{25,28}.

Grupo criterios clínicos de HDGC y CDH1 (-)

Este grupo de pacientes representa entre un 50-80% de los pacientes con criterios clínicos para HDGC^{9,25}. Y las recomendaciones en estos casos

están basadas en menor nivel de evidencia. Sin embargo existen algunos puntos a rescatar. Si aun no se ha realizado, se puede recomendar hacer un panel con distintos genes además de *CDH1*, incluyendo la secuenciación del gen *CTNNA1*, que codifica para la proteína α -E-catenina, directamente relacionada con los mecanismos de adhesión celular al igual que *CDH1*¹⁹.

Por otro lado se puede recomendar seguimiento endoscópico a los familiares del paciente índice, según el protocolo de Cambridge como se describió anteriormente³⁸. Sin embargo la posibilidad de encontrar hallazgos con estos abordajes es baja y se debe considerar también invitar a familias con estos criterios a estudios de investigación (Figura 3).

Grupo de criterios clínicos de CG hereditario o familiar intestinal

Las recomendación en este grupo de pacientes también están basadas en menor nivel de evidencia. En pacientes en que se identifica un síndrome genético asociado a CG, cada uno de estos síndromes tiene guías clínicas específicas de manejo y en la mayoría recomiendan seguimiento endoscópico debido al mayor riesgo de CG^{15,16}. Si bien es una patología rara, en familias con GAPPs se pueden recomendar seguimiento endoscópico y en algunos casos GT^{17,28}. Y recomendar seguimiento endoscópico a los familiares del paciente índice, según el protocolo de Cambridge como se describió anteriormente.

Experiencia preliminar

Desde el 2014 nuestro grupo ha estudiado (datos no publicados) a 49 familias. En este grupo hemos identificado 2 familias con mutaciones en el gen *CDH1*; c.88C>A (p.Pro30Thr) y c.1531C>T (p.Gln511*). Una de las cuales es claramente patogénica. Y hemos realizado gastrectomías profilácticas en 4 familiares con la misma mutación patogénica (Figura 4). En una de las piezas de gastrectomía de estos pacientes, se identificaron 5 microfocos intramucosos de carcinoma de células en anillo de sello de tipo difuso; y las piezas de gastrectomía de los otros 3 casos están en evaluación en un centro de referencia internacional de anatomía patológica en HDGC. En ninguno de ellos se identificaron focos de CG en la endoscopia preoperatoria y la indicación de la GT se baso en el examen genético.

En segundo lugar hemos participado en colaboraciones con distintos laboratorios internacionales con el objetivo de conocer mejor la historia natural de la enfermedad y entender sus mecanismos moleculares³⁹.

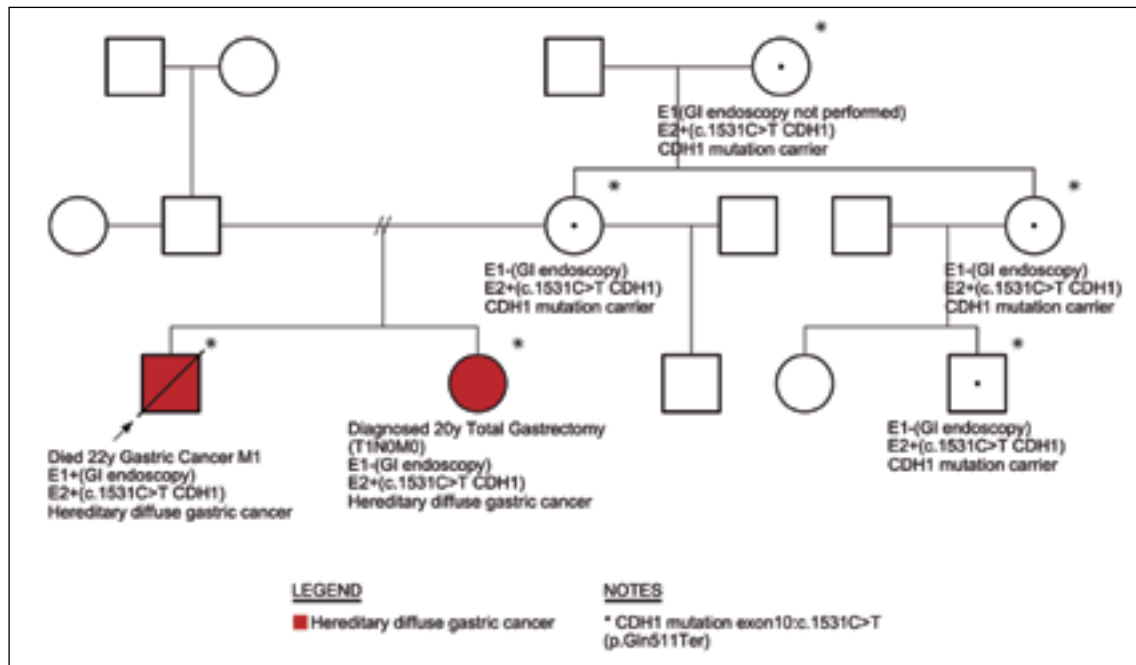


Figura 4. Pedigree de familia con mutación c.1531C > T (p.Gln511*) en el gen CDH1. E1: evaluación endoscópica. E2: evaluación molecular. En rojo los 2 casos de cáncer gástrico difuso confirmados.

Futuras perspectivas

Es mucho lo que se ha avanzado durante los últimos 20 años en CG hereditario. Sin embargo existen muchas dudas sobre que es lo que gatilla el paso desde tener un microfocos a tener un CG avanzado metastásico en pacientes con mutación de *CDH1*. Y por otro lado entender que factores genéticos o epigenéticos están asociados a pacientes con criterios clínicos HDGC y son *CDH1* (-). Y en forma muy relevante cual es el manejo ideal que se debería indicar en familias con CG intestinal familiar o hereditario.

Es mucho lo que sabemos, pero es mucho mas aun lo que no sabemos y lo que lo hace un tema tan interesante de seguir estudiando, idealmente a través de estudios multicéntricos nacionales e internacionales.

Agradecimientos

Agradezco la colaboración y la revisión crítica del manuscrito por la Dra. Militza Petric y el Dr. Alejandro Corvalán.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: no hay.

Bibliografía

- Sierra MS, Cueva P, Bravo LE, Forman D. Stomach cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* 2016;44 Suppl 1:S62-S73.
- Norero E, Bustos M, Herrera ME, Cerda J, González P, Ceroni M, et al. Postoperative adjuvant treatment for gastric cancer improves long-term survival after curative resection and D2 lymphadenectomy. Results from a Latin American Center. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:94-102.
- Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990;66:2047-51.
- Song M, Camargo MC, Weinstein SJ, Best AF, Männistö S, Albanes D, et al. Family history of cancer in first-degree relatives and risk of gastric cancer and its precursors in a Western population. *Gastric Cancer* 2018;21:729-37.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

5. Llanos O, Butte JM, Crovari F, Duarte I, Guzmán S. Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer. *World J Surg.* 2006;30:17-20.
6. Takatsu Y, Hiki N, Nunobe S, Ohashi M, Honda M, Yamaguchi T, et al. Clinicopathological features of gastric cancer in young patients. *Gastric Cancer* 2016;19:472-8.
7. van der Post RS, Vogelaar IP, Manders P, van der Kolk LE, Cats A, van Hest LP, et al. Accuracy of Hereditary Diffuse Gastric Cancer Testing Criteria and Outcomes in Patients With a Germline Mutation in CDH1. *Gastroenterology* 2015;149:897-906.e19.
8. Hakkaart C, Ellison-Loschmann L, Day R, Sporle A, Koea J, Harawira P, et al. Germline CDH1 mutations are a significant contributor to the high frequency of early-onset diffuse gastric cancer cases in New Zealand Māori Fam Cancer. 2018.
9. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 2015;1:23-32.
10. Corso G, Marrelli D, Pascale V, Vindigni C, Roviello F. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2012;12:8.
11. Riquelme I, Saavedra K, Espinoza JA, Weber H, García P, Nervi B, et al. Molecular classification of gastric cancer: Towards a pathway-driven targeted therapy. *Oncotarget* 2015;6:24750-79.
12. Li X, Wu WK, Xing R, Wong SH, Liu Y, Fang X, et al. Distinct Subtypes of Gastric Cancer Defined by Molecular Characterization Include Novel Mutational Signatures with Prognostic Capability. *Cancer Res.* 2016;76:1724-32.
13. Network CGAR. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* 2014;513(7517):202-9.
14. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-24.
15. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110:223-62; quiz 63.
16. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, Lauwers GY, Zheng H, Achatz MI, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med.* 2011;13:651-7.
17. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *Lancet Oncol.* 2015;16:e60-70.
18. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature.* 1998;392(6674):402-5.
19. Majewski IJ, Kluijft I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluin RJ, et al. An α -E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol.* 2013;229:621-9.
20. Humar B, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: a manifestation of lost cell polarity. *Cancer Sci.* 2009;100:1151-7.
21. Corso G, Figueiredo J, Biffi R, Trentin C, Bonanni B, Feroce I, et al. E-cadherin germline mutation carriers: clinical management and genetic implications. *Cancer Metastasis Rev.* 2014;33:1081-94.
22. Lee K, Krempely K, Roberts ME, Anderson MJ, Carneiro F, Chao E, et al. Specifications of the ACMG/AMP variant curation guidelines for the analysis of germline CDH1 sequence variants. *Hum Mutat.* 2018;39:1553-68.
23. Melo S, Figueiredo J, Fernandes MS, Gonçalves M, Morais-de-Sá E, Sanches JM, et al. Predicting the Functional Impact of CDH1 Missense Mutations in Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 12;18(12). pii: E2687. doi: 10.3390/ijms18122687..
24. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer.* 2010;13:1-10.
25. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet.* 2015;52:361-74.
26. Drake J, Schreiber KC, Lopez R, Fasaye GA, Connolly M, Quezado M, et al. Establishing a center of excellence for hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *J Surg Oncol.* 2019.
27. Park JG, Yang HK, Kim WH, Caldas C, Yokota J, Guilford PJ. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1781-2.
28. Worthley DL, Phillips KD, Wayne N, Schrader KA, Healey S, Kaurah P, et al. Gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach (GAPPS): a new autosomal dominant syndrome. *Gut* 2012;61:774-9.
29. Lim YC, di Pietro M, O'Donovan M, Richardson S, Debiram I, Dwerryhouse S, et al. Prospective cohort study assessing outcomes of patients from families fulfilling criteria for hereditary diffuse gastric cancer undergoing endoscopic surveillance. *Gastrointest Endosc.* 2014;80:78-87.
30. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M, Bocicariu A, Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012;15 Suppl 1:S153-63.
31. Strong VE, Gholami S, Shah MA, Tang LH, Janjigian YY, Schattner M, et al. Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer at a Single Center: Postsurgical Outcomes in 41 Patients. *Ann Surg.* 2017;266:1006-12.
32. Norero E, Muñoz R, Ceroni M, Manzor M, Crovari F, Gabrielli M. Two-Layer Hand-Sewn Esophagojejunostomy in Totally Laparoscopic Total Gastrectomy for Gastric Cancer. *J Gastric Cancer* 2017;17:267-76.
33. Norero E, Báez S, Briceño E, Martínez C, Ceroni M, Escalona A, et al. Totally laparoscopic gastrectomy for the treatment of gastric tumors. *Rev Med Chile* 2015;143:281-8.
34. Kim W, Kim HH, Han SU, Kim MC, Hyung WJ, Ryu SW, et al. Decreased Morbidity of Laparoscopic Distal Gastrectomy Compared With Open Distal Gastrectomy for Stage I Gastric Cancer: Short-term Outcomes From a

- Multicenter Randomized Controlled Trial (KLASS-01). *Ann Surg.* 2016;263:28-35.
35. Hyung WJ, Yang HK, Han SU, Lee YJ, Park JM, Kim JJ, et al. A feasibility study of laparoscopic total gastrectomy for clinical stage I gastric cancer: a prospective multi-center phase II clinical trial, KLASS 03. *Gastric Cancer* 2019;22:214-22.
36. Norero E, Funke R, Garcia C, Fernandez JI, Lanzarini E, Rodriguez J, et al. National Trend in Laparoscopic Gastrectomy for Gastric Cancer: Analysis of the National Register in Chile. *Dig Surg.* 2018;35:461-8.
37. Rocha JP, Gullo I, Wen X, Devezas V, Baptista M, Oliveira C, et al. Pathological features of total gastrectomy specimens from asymptomatic hereditary diffuse gastric cancer patients and implications for clinical management. *Histopathology.* 2018;73:878-86.
38. 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.
39. Sahasrabudhe R, Lott P, Bohorquez M, Toal T, Estrada AP, Suarez JJ, et al. Germline Mutations in PALB2, BRCA1, and RAD51C, Which Regulate DNA Recombination Repair, in Patients With Gastric Cancer. *Gastroenterology.* 2017;152:983-6.e6.