

## Cáncer gástrico hereditario. Genética y manejo clínico

Dr. Heriberto Medina-Franco\*

\* Dirección de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Correspondencia: Dr. Heriberto Medina Franco. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Departamento de Cirugía. Vasco de Quiroga 15, Tlalpan. México, DF, C.P. 14000. Tel: 5573-7377, Ext. 2140. Correo electrónico: herimd@hotmail.com

Recibido para publicación: 13 de septiembre de 2002.

Aceptado para publicación: 11 de diciembre de 2002.

**RESUMEN.** Recientemente se han identificado mutaciones somáticas en el gene de la E-caderina (CDH1) en familias con una predisposición hereditaria autosómica dominante al cáncer gástrico de tipo difuso. Se han propuesto criterios para definir los síndromes de cáncer gástrico familiar e incluyen revisión de la histopatología y un análisis del árbol genealógico de cualquier familia con agregación de casos. En aquellas familias con dos o más casos de cáncer gástrico difuso en menores de 50 años o tres o más casos de esta entidad a cualquier edad, más de la mitad puede ser atribuida a mutaciones somáticas en el gene CDH1. El riesgo de por vida de desarrollar cáncer gástrico en una persona con una mutación somática en dicho gene, es superior a 70%, y las mujeres de estas familias tienen riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama de la variedad lobulillar. Se ha reportado la realización de gastrectomía profiláctica en individuos portadores de la mutación en el gene CDH1, y en estos individuos, a pesar de exámenes endoscópicos y biopsias preoperatorias negativas, se han encontrado focos de cáncer gástrico temprano en los especímenes quirúrgicos. Basados en estos resultados, se han propuesto guías para la realización de pruebas genéticas, consejo genético y manejo de individuos con criterios clínicos para cáncer gástrico difuso hereditario. Un mayor conocimiento de este síndrome entre la comunidad médica, permitirá mejor detección de cánceres gástricos y mamarios en estos individuos de alto riesgo.

**Palabras clave:** cáncer gástrico, cáncer de mama, E-caderina, gene CDH1.

Las formas hereditarias de cáncer son poco frecuentes, y representan de 5 a 10% de todas las neoplasias malignas en adultos, aunque la agrupación familiar de cánceres constituye otro 20% o más de los casos. El riesgo de desarrollar cáncer en individuos de esas familias es sumamente elevado y frecuentemente se presenta a edades mucho

**SUMMARY.** Recently, germline mutations in the E-cadherin/CDH1 gene have been identified in families with an autosomal-dominant inherited predisposition to gastric cancer of the diffuse type. Criteria to define familial gastric cancer syndromes have been proposed and include review of the histopathology and pedigree analysis of any family with an aggregation of gastric cancer cases. Of families with two or more cases of diffuse gastric cancer in first- or second- degree relatives < 50 years of age or three or more cases at any age, up to half may be attributable to inherited germline mutations in the E-cadherin/CDH1 gene. Cumulative lifetime risk of developing gastric cancer in CDH1 mutation carriers is 70%, women from these families also have increased risk for developing lobular breast cancer. Prophylactic gastrectomies have been performed in several unaffected CDH1 mutation carriers; despite normal endoscopic examinations and negative gastric biopsy specimens, pathologic foci of early gastric cancer were found in all surgical specimens. Based on these results, guidelines for genetic testing, counseling and management of individuals with hereditary diffuse gastric cancer have been proposed. Raised awareness among the physician community regarding this syndrome may allow for increased detection and prevention of gastric and breast cancers in these high-risk individuals.

**Key words:** Gastric cancer, breast cancer, E-cadherin, CDH1 gene.

más tempranas que lo usual. Con el advenimiento de diversas pruebas genéticas, actualmente es posible determinar si un individuo presenta mutaciones germinales en alguno de estos genes que se transmiten generalmente en forma autosómica dominante. Por ejemplo, se han determinado las bases genéticas de la poliposis adeno-

matosa familiar (gene APC), cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP; genes de reparación) y del síndrome de cáncer hereditario de mama-ovario (genes BRCA1 y 2). La capacidad de definir individuos y familias con mutaciones en estos genes permite un abordaje multidisciplinario en su manejo, incluyendo la consideración de medidas profilácticas médicas y/o quirúrgicas.

Uno de los síndromes de cáncer hereditario más recientemente descritos es el de predisposición a cáncer gástrico, específicamente el de tipo histológico difuso.<sup>1</sup> La frecuencia de cáncer gástrico se encuentra incrementada en diversos síndromes de cáncer hereditario. Por ejemplo, hasta 10% de las familias con CCHPN incluyen cáncer gástrico, generalmente del tipo intestinal además de los más típicos cánceres de colon y endometrio.<sup>2,3</sup> Además, familias con el síndrome de Li-Fraumeni (mutación del gene p53), poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Peutz-Jeghers (gene STK11), tienen frecuencia elevada de cáncer gástrico comparados con la población general. Sin embargo, algunas familias han sido identificadas con riesgo elevado específico de cáncer gástrico difuso, junto con cáncer de mama lobulillar; estas familias comparten mutaciones germinales en el gene CDH1 que codifica para la proteína E-caderina. La incidencia de cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) es relativamente baja si se compara con otros síndromes de cánceres hereditarios. El CGDH es causa de 1 a 3% de los casos de adenocarcinoma gástrico, aunque existe una agrupación familiar del mismo hasta en 10% de los pacientes.

### EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico es la primera neoplasia maligna del tracto gastrointestinal en México.<sup>4</sup> El descenso importante en los últimos 70 años en la incidencia de cáncer gástrico en el mundo occidental es fundamentalmente dado por una reducción de la variedad intestinal, la cual está asociada con aclorhidria, metaplasia intestinal e infección por *Helicobacter pylori*.<sup>5</sup> Sin embargo, se ha presentado un incremento relativo en cánceres gástricos proximales y adenocarcinomas del tercio distal del esófago, asociados a epitelio de Barrett.<sup>6</sup> En general, la dieta e infección por *H. pylori* son los factores ambientales principales para el desarrollo de cáncer gástrico, pero la agrupación familiar en una significativa proporción de los casos sugiere la importancia de la predisposición genética. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición de la Ciudad de

México, la proporción de cáncer gástrico en pacientes jóvenes (menores de 40 años) de casi 17%, es la más elevada reportada en la literatura, y una proporción significativa de esta población presenta agregación familiar.<sup>7</sup>

El tratamiento curativo primario para cáncer gástrico es la resección quirúrgica, aunque el pronóstico de los pacientes sigue siendo pobre, excepto en estadios muy tempranos. En la mayor parte de los países occidentales, incluyendo México, casi todos los pacientes se presentan con involucro ganglionar al momento del diagnóstico y la supervivencia en este grupo de pacientes es menor de 30% a tres años. Recientemente, un estudio al azar ha demostrado la utilidad de la quimiorradioterapia adyuvante en pacientes con alto riesgo de recurrencia,<sup>8</sup> sin embargo, aun en el grupo tratado, el control a largo plazo de la enfermedad continúa siendo pobre. Claramente la identificación de pacientes con enfermedad confinada al estómago constituye la mejor estrategia para mejorar la supervivencia. Más aún, la capacidad para identificar individuos con riesgo elevado de desarrollar cáncer gástrico, puede permitir esfuerzos intensivos de escrutinio y aun profilaxis para diagnosticar y tratar cánceres gástricos en estadios tempranos y curables.

### PATOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

La mayoría de las neoplasias malignas del estómago son adenocarcinomas, mientras que el linfoma, el cáncer epidermoide, los tumores carcinoideos y los sarcomas son raros. La mayoría de las clasificaciones patológicas y biológicas, distinguen dos tipos principales de adenocarcinoma gástrico: el intestinal y el difuso, que muestran diferentes perfiles clinicopatológicos y tienen diferencias epidemiológicas significativas.<sup>9</sup> Por otra parte, se han demostrado cambios genéticos específicos para cada una de estas variantes histológicas, por ejemplo, las mutaciones de E-caderina son casi exclusivas del cáncer gástrico difuso.<sup>10</sup>

### PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER GÁSTRICO

Aproximadamente 10% de los casos de cáncer gástrico, tanto intestinal como difuso, muestran agrupación familiar.<sup>7,11,12</sup> La primera evidencia clara de una susceptibilidad genética para cáncer gástrico fue la identificación en 1998 de una mutación inactivadora en el gene que codifica para la E-caderina, llamado CDH1, en una familia Maorí de Nueva Zelanda, con gran predisposición al cáncer gástrico difuso.<sup>1</sup> Los casos se presentaban des-

de los 14 años de edad y la mayoría de los individuos era menor de 40 años. El patrón de herencia es autonómico dominante con una penetrancia incompleta. Esta mutación ha sido descrita previamente en cáncer gástrico esporádico.<sup>10</sup> Posteriormente se han identificado 26 familias con CGDH, de muy diversos grupos étnicos.<sup>12-14</sup>

Desde el punto de vista histopatológico, todos los casos asociados a la mutación en el gene CDH1 corresponden a cáncer gástrico invasor, tipo difuso, poco diferenciado con células en anillo de sello; en dos pacientes se ha presentado un tipo mixto difuso-intestinal, pero no existe una relación con el tipo intestinal puro. El riesgo estimado de cáncer gástrico hacia la edad de 80 años en miembros de familias con CGDH es de 67% para hombres y 83% para mujeres.<sup>15</sup> La edad de inicio muestra una marcada variación entre las familias descritas, con una mediana de 30 años para los miembros de la familia Maorí y 43 años para individuos de otras etnias. Además de cáncer gástrico, existe una incidencia elevada de otras neoplasias en familias con CGDH. En forma notable, el cáncer de mama de tipo lobulillar se observa en 20 a 40% de las mujeres de estas familias.<sup>15</sup> El riesgo acumulativo de cáncer gástrico y de mama se muestra en el *cuadro 1*. En forma interesante, mutaciones de la E-caderina se han encontrado hasta en 50% de los cánceres lobulillares de mama esporádicos.<sup>16</sup> Se han observado también carcinomas de próstata y colorrectales, aunque debido a lo frecuente de estas neoplasias en la población general, no se ha establecido si la frecuencia en estas familias se encuentra incrementada.

Los criterios clínicos sugeridos para definir familias con CGDH es dos o más casos documentados de cáncer gástrico difuso en familiares de primero o segundo grado, con al menos uno de ellos diagnosticado antes de los 50 años de edad, o tres o más casos independientemente de

la edad de presentación. Aproximadamente de 25 a 50% de las familias identificadas con estos criterios tienen mutaciones germinales en el gene CDH1. Actualmente, es prematuro ofrecer a los pacientes con cáncer gástrico difuso afectados a edad temprana pruebas genéticas para determinar la presencia de mutaciones de la E-caderina, dado que la prevalencia de nuevas mutaciones germinales en la población general es desconocida. Las familias con cáncer gástrico tipo intestinal, tampoco deben ser referidas para pruebas genéticas, porque no se ha encontrado relación de la E-caderina con el cáncer gástrico intestinal, sea del tipo familiar o esporádico.

La endoscopia es considerada el mejor método de escrutinio para cáncer gástrico, sin embargo, el diagnóstico de cáncer gástrico difuso es más difícil, dado que estas lesiones no tienden a formar masas exofíticas, sino que suelen presentarse con un patrón infiltrativo submucoso. El uso de colorantes o fluorescencia pueden ayudar en el diagnóstico endoscópico de lesiones tempranas. Actualmente, la vigilancia recomendada en individuos portadores de una mutación en el gene CDH1 y que no deseen gastrectomía profiláctica, es la realización de endoscopias frecuentes (cada seis a 12 meses) con examen detallado de la mucosa gástrica y biopsia de las lesiones más sutiles.

Dos publicaciones recientes han evaluado la eficacia de la gastrectomía total profiláctica.<sup>17,18</sup> Dos grupos reportan los resultados en un total de 10 portadores asintomáticos de la mutación CDH1 de tres familias con CGDH: el hallazgo más importante fue que en los 10 casos se encontraron focos de cáncer gástrico temprano a pesar de examen endoscópico y biopsias preoperatorios negativos. Debido al limitado número de pacientes y al corto seguimiento, la validez de este abordaje es aún experimental. Por otra parte, la decisión de llevar a cabo gastrectomía profiláctica debe considerar el riesgo de 2 a 4% de mortalidad quirúrgica, el casi 100% de morbilidad a largo plazo del procedimiento (diarrea crónica, síndrome de dumping y pérdida de peso), 10% de complicaciones postoperatorias inmediatas (infección, infarto del miocardio y fistula), la penetrancia incompleta de CGDH y el riesgo desconocido de desarrollar tumores extragástricos.<sup>19</sup>

## CONCLUSIONES

Los individuos de familias con CGDH con mutaciones germinales en el gene de la E-caderina enfrentan una probabilidad de 80% de desarrollar cáncer gástrico, y las mujeres tienen un riesgo adicional de 40% de desa-

**CUADRO 1**  
RIESGO ACUMULATIVO DE CÁNCER GÁSTRICO Y DE MAMA EN PORTADORES DE LA MUTACIÓN CDH1

| Edad (años) | CA gástrico en hombres (%) | CA gástrico en mujeres (%) | Cáncer de mama (%) |
|-------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|
| 30          | 4                          | 4                          | 0                  |
| 40          | 9                          | 21                         | 3                  |
| 50          | 21                         | 46                         | 10                 |
| 60          | 43                         | 64                         | 19                 |
| 70          | 52                         | 71                         | 29                 |
| 80          | 67                         | 83                         | 39                 |

Adaptada de la referencia 15.

rollar cáncer de mama lobulillar a lo largo de su vida; dicho riesgo se inicia a edades relativamente tempranas. Estos niveles de riesgo de cáncer son similares al riesgo de cáncer de mama en portadores de mutaciones de los genes BRCA1 y 2 o de cáncer colorrectal en el CCHPN. Por lo tanto, la vigilancia estrecha y la consideración de cirugía profiláctica debe tenerse presente en este grupo de sujetos. Debe realizarse endoscopia con biopsias al azar de la mucosa gástrica, probablemente iniciando 10 años antes que el miembro de la familia afectado más joven o a la edad de 25 años. Debido a que las alteraciones macroscópicas en la mucosa tienden a presentarse en forma tardía en el cáncer gástrico difuso, debe considerarse la gastrectomía total profiláctica, aunque es una medida claramente mórbida. Es aún menos claro el abordaje para prevenir el cáncer de mama lobulillar, si bien las pacientes deben adherirse a las recomendaciones de mastografía y considerar medidas preventivas como el tamoxifeno. En nuestro medio, la elevada proporción de pacientes jóvenes con cáncer gástrico hacen esperar un fuerte papel de la agregación familiar, si bien la prevalencia de dicha mutación en nuestro medio es desconocida. Los individuos de familias afectadas requieren un manejo multidisciplinario que incluye gastroenterólogos, cirujanos y genetistas, antes de tomar la decisión de medidas profilácticas radicales.

#### REFERENCIAS

1. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-5.
2. Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-7.
3. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, et al. Features of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997; 74: 551-5.
4. Villalobos JJ, Vargas F, Villarreal HA, et al. Estudio prolectivo de 10 años de cáncer del aparato digestivo. *Rev Gastroenterol Mex* 1990; 55: 17-24.
5. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1991; 325: 1127-31.
6. Devesa SS, Fraumeni JF Jr. The rising incidence of gastric cardia cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 747-9.
7. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortés-González R. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 515-9.
8. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Eng J Med* 2001; 345: 725-30.
9. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
10. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse gastric carcinoma. *Cancer Res* 1994; 54: 3845-52.
11. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, et al. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70: 50-5.
12. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999; 14: 249-55.
13. Shinmura K, Kohno T, Takahashi M, et al. Familial gastric cancer: clinicopathologic characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations. *Carcinogenesis* 1999; 20: 1127-31.
14. Yoon KA, Ku JL, Yang HK, et al. Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients. *J Hum Genet* 1999; 44: 177-80.
15. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology* 2001; 121: 1348-53.
16. Bex G, Becker KF, Hofler H, et al. Mutations in the human E-cadherin (CDH1) gene. *Hum Mutat* 1998; 12: 226-37.
17. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. *N Engl J Med* 2001; 344: 1904-9.
18. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated? *Cancer* 2001; 92: 181-7.
19. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: Overview and guidelines of management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.