

Epidemiología del cáncer gástrico. Cáncer gástrico familiar

P. JIMÉNEZ FONSECA, M. IZQUIERDO MANUEL, S. FERNÁNDEZ ARROJO, D. GÓMEZ, C. IGLESIAS, Ó. A. CASTILLO TRUJILLO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

RESUMEN

El cáncer gástrico es la novena neoplasia en frecuencia y la octava en mortalidad en España. La supervivencia a 5 años se sitúa en torno al 31 %, 69 % en cánceres localizados, 31 % en localmente avanzados y 5 % en metastásicos.

La mayoría de los pacientes tienen más de 65 años y son varones, especialmente en el subtipo más frecuente, el intestinal de Lauren. El 90-95 % son adenocarcinomas y son más frecuentes en el antro-píloro con incremento de los proximales en los últimos años.

Existen antecedentes familiares de cáncer gástrico hasta en el 8-19 % de los afectados y el síndrome familiar más frecuente es el cáncer gástrico difuso hereditario asociado a mutación en CDH1, con un riesgo de cáncer gástrico de hasta el 70 %. Otros síndromes asociados con cáncer gástrico son, de mayor a menor riesgo de desarrollar dicha neoplasia: Peutz-Jeghers, poliposis juvenil, Lynch, cáncer de mama y ovario familiar, Li-Fraumeni y poliposis colónica familiar.

PALABRAS CLAVE: Cáncer familiar. E-caderina. Epidemiología. Incidencia. Mortalidad.

INTRODUCCIÓN

A pesar de la disminución en su incidencia en países occidentales, el cáncer gástrico sigue constituyendo un reto en el momento actual por su mal pronóstico, el riesgo de recurrencia incluso en estadios localizados y su incremento en edades jóvenes.

La menor incidencia de esta neoplasia es a costa de los tumores distales, mientras que los más agresivos,

ABSTRACT

Gastric cancer is the ninth most common malignancy and the eighth most common in mortality in Spain. Survival at 5 years is around 31 %, 69 % in localized cancers; 31 % in locally advanced and 5 % in metastatic cancers.

Most patients are over 65 years old and are male, especially in the most common subtype, Lauren's intestinal. The 90-95 % are adenocarcinomas and are more frequent in the antro-pylorus with an increase of the proximal ones in the last years.

There is a family history of gastric cancer in up to 8-19 % of those affected, the most frequent family syndrome being hereditary diffuse gastric cancer associated with CDH1 mutation with a 70 % risk of gastric cancer. Other syndromes associated with gastric cancer are, from higher to lower risk of developing this neoplasm: Peutz-Jeghers, juvenile polyposis, Lynch, familial breast and ovarian cancer, Li-Fraumeni and familial colonic polyposis.

KEYWORDS: *Familial cancer. E-cadherin. Epidemiology. Incidence. Mortality.*

de peor pronóstico y tratamiento más complejo, los proximales, han aumentado en los últimos años.

Algo similar ocurre con el tumor de tipo difuso de Lauren puesto que, mientras que los intestinales están disminuyendo, los difusos tienden a incrementarse. Se trata de tumores más frecuentes en pacientes jóvenes, con mayor carga familiar, más refractarios a tratamientos sistémicos, con mayor riesgo de recurrencia especialmente peritoneal y, por tanto, de peor pronóstico.

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo, con diferencias geográficas, étnicas y socioeconómicas en su distribución.

En el siglo XVIII, era el cáncer más común y letal a escala global y esto se mantuvo hasta 1980, año en el que fue superado por el cáncer de pulmón (1).

Más del 70 % de los cánceres gástricos ocurren en países en desarrollo y es más común en hombres que en mujeres, tanto en países desarrollados como en desarrollo.

En la actualidad, el cáncer gástrico, con 1 033 701 casos/año (5,7 % de todos los cánceres), es el quinto más frecuente en el mundo tan solo precedido por los de pulmón (2 093 876 [11,6 %]), mama 2 088 849 [11,6 %]), colon y recto (1 849 518 [10,2 %]) y próstata (1 276 106 [7,1 %]).

En España, los cánceres más frecuentemente diagnosticados son los de colon y recto (44 231 nuevos casos/año), próstata (35 126), mama (32 953), pulmón (29 638) y vejiga urinaria (22 350), seguidos por otros mucho menos incidentes, los linfomas no hodgkinianos y los cánceres de cabeza y cuello, páncreas y estómago. De este modo, el cáncer gástrico es el noveno más frecuente en España (7577 nuevos casos/año), el octavo en varones (4703) y el décimo en mujeres (2874) (2).

La incidencia mundial ha disminuido rápidamente en las últimas décadas debido principalmente a la disponibilidad de frigoríficos para la conservación de los alimentos, asociado con una menor exposición al *Helicobacter pylori*, un menor consumo de alimentos en salazón y ahumados y mayor de frutas y verduras frescas (3,4). El descenso se produjo primero en países con baja incidencia como Estados Unidos (a partir de 1930) y países europeos (a partir de 1970), mientras que la disminución en países con alta incidencia como Japón ha ocurrido más despacio (4). En China, el descenso ha sido lento y, a pesar de una disminución en la incidencia global, se ha producido un aumento en el grupo de ancianos y jóvenes, y se ha observado una disminución menos notable en las mujeres que en los hombres (5). En Estados Unidos se ha incrementado la incidencia del cáncer gástrico entre jóvenes de 25 a 39 años, en probable relación con nuevos factores de riesgo ambientales, fundamentalmente la obesidad (6).

A pesar de la disminución en la incidencia, el número absoluto de nuevos casos por año está aumentando, debido principalmente al envejecimiento de la población mundial. Además, por razones no aclaradas, la tendencia a la disminución de la incidencia se ha interrumpido y ha sido sustituida por una tendencia al alza en los pacientes jóvenes en los últimos años (7).

MORTALIDAD

Desde 1980 se ha producido un descenso constante en la tasa de mortalidad por cáncer gástrico en Europa, Asia, Australia y Estados Unidos (entorno a un -4 a -3 %); la disminución es menos marcada pero constante (-1,6 a -2,6 %) en América Latina (8-10).

A escala mundial, las neoplasias responsables del mayor número de muertes son el cáncer de pulmón (con un aumento del 0,2 % respecto a 2017), el de colon (que causó un 1,2 % menos de fallecimientos), el de hígado y el de estómago (8,9).

En España, los cánceres que produjeron más defunciones en 2018 fueron los de pulmón, colorrectal, páncreas, mama, próstata, hígado y vías biliares y estómago (10).

En Europa, el cáncer gástrico muestra la evolución más favorable en la mortalidad, con una reducción del 17,1 % en varones y del 13,7 % en mujeres desde 2014 hasta la actualidad (8,9).

SUPERVIVENCIA

La supervivencia a 5 años determinada por SEER (*surveillance, epidemiology, and end results*) es, a nivel mundial, de un 31 %. Según la extensión tumoral, se establece en un 69 % para cánceres localizados; 31 % para tumores localmente avanzados y 5 % para neoplasias metastásicas (11). Estas cifras ponen de manifiesto el mal pronóstico del cáncer de estómago incluso en ausencia de metástasis al diagnóstico y en relación con el riesgo de recurrencia en estadios localizados y localmente avanzados.

La supervivencia neta estandarizada a 5 años en España es de un 26 % en varones y de un 30,3 % en mujeres (9). De este modo, es la segunda neoplasia digestiva con mejor supervivencia precedida por el cáncer colorrectal, siendo para el cáncer de colon del 63,1 % en hombres y 63,9 % en mujeres, y para el de recto de 60,4 % y 62,7 %, respectivamente. Le siguen el cáncer de vesícula y vía biliar (21,8 %/18,8 %), esófago (13,1 %/15,7 %) y páncreas (7,2 %/10 %) (10).

En estadios avanzados, la mediana de supervivencia sin tratamiento se establece en 3-4 meses, llega a 9-11 meses con tratamiento sistémico (Fig. 1) y alcanza los 14-16 meses en cánceres con sobreexpresión o amplificación del factor de crecimiento epidérmico de tipo 2 (HER2) tratados con trastuzumab (12).

El nomograma pronóstico AGAMENON, primer *score* de la era moderna, fue creado y validado en población española de práctica clínica real y está disponible en el enlace

<http://www.iricom.es/prognostictools/agamenon/inicio.aspx> (13). El modelo incluye siete factores pronóstico:

1. Tumores HER2-positivos tratados frente a no tratados con trastuzumab.

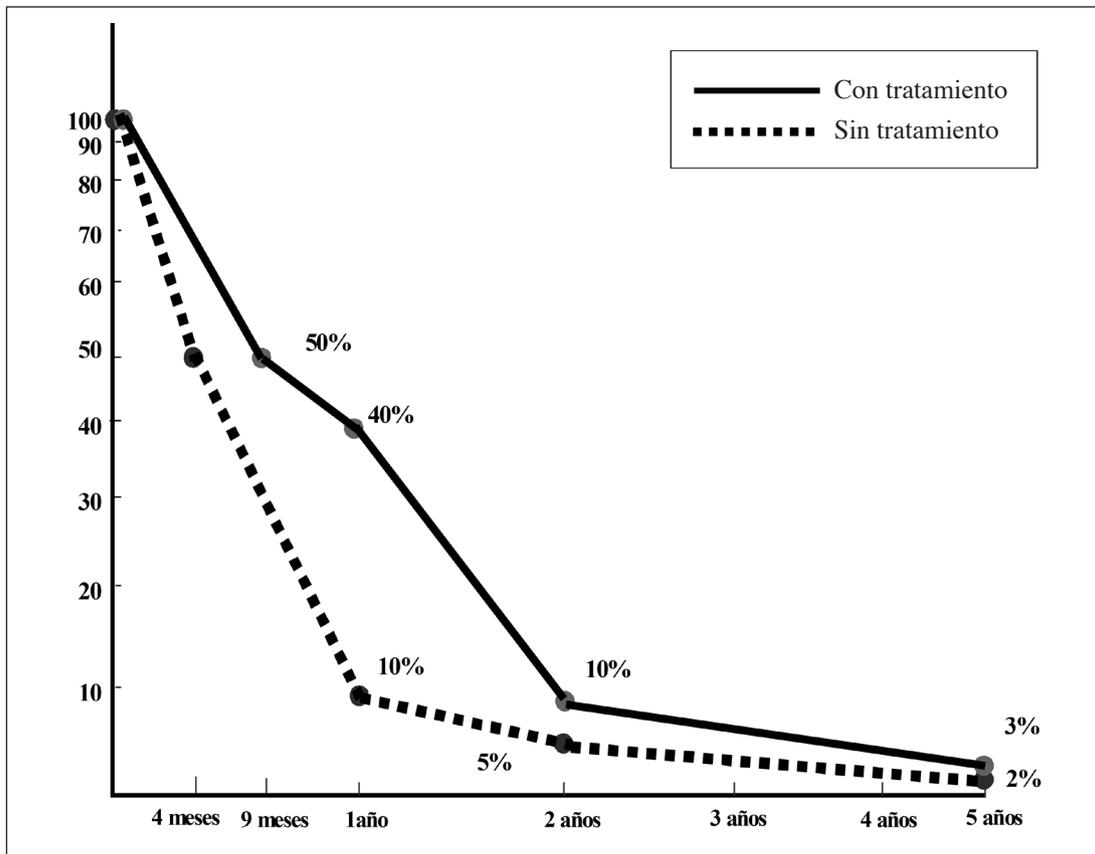


Fig. 1. Supervivencia de los pacientes con cáncer de estómago avanzado con y sin tratamiento sistémico, quimioterapia. Fuente: elaboración propia.

- Estado general ECOG 0-1 frente a 2.
- Número de localizaciones metastásicas < 3 vs. ≥ 3 .
- Ausencia de metástasis óseas frente a presencia.
- Ausencia de ascitis frente a presencia.
- Grado histológico 1 frente a 2-3.
- Ratio neutrófilos linfocitos (RNL) < 4 vs. ≥ 4 (13) (Fig. 2).

La mediana de supervivencia global fue 5,8, 9,4 y 14 meses para los grupos de alto, intermedio y bajo riesgo, respectivamente (13).

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

La incidencia del cáncer gástrico varía según las diferentes regiones geográficas (8,9). Las tasas de incidencia más altas se dan en Asia oriental, Europa oriental y América Latina, mientras que las tasas más bajas corresponden a América del Norte y África (5).

También hay diferencias en la incidencia entre los distintos grupos étnicos de una misma región o país y en la incidencia y mortalidad de norte a sur. Las zonas septentrionales o áreas del norte tienen un mayor riesgo de mortalidad que las meridionales o las del sur (14,15).

Así, la incidencia y mortalidad son mayores en latitudes geográficas más altas y según el país; por ejemplo, en Japón, es mayor en el noreste. En Inglaterra y Gales hay una doble diferencia en las tasas de mortalidad e incidencia en todo el país, con niveles más bajos en el sur y este y niveles más altos en el norte y oeste, particularmente notable en el noroeste de Gales; mientras que en China la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico varía de provincia a provincia y es en general mucho más alta en el norte que en el sur (15). En España la incidencia también es mayor en el noroeste (Galicia) y en el interior (Castilla y León), con un patrón costa-interior (16) que parece asociarse con el estilo de vida, fundamentalmente con el mayor consumo de productos cárnicos procesados o en salazón en dichas regiones. Se ha postulado también que la población rural podría tener una incidencia mayor de cáncer gástrico, lo cual podría influir en las diferencias geográficas (17).

En relación con la raza, la frecuencia más alta se encuentra en asiáticos, seguidos de negros e hispanos y la más baja en caucásicos. Sin embargo, es probable que el estilo de vida, sobre todo asociado con hábitos alimenticios y el nivel socioeconómico actúen como factores de confusión, sin tener la raza en sí un claro papel en la susceptibilidad para desarrollar esta neoplasia (18,19).

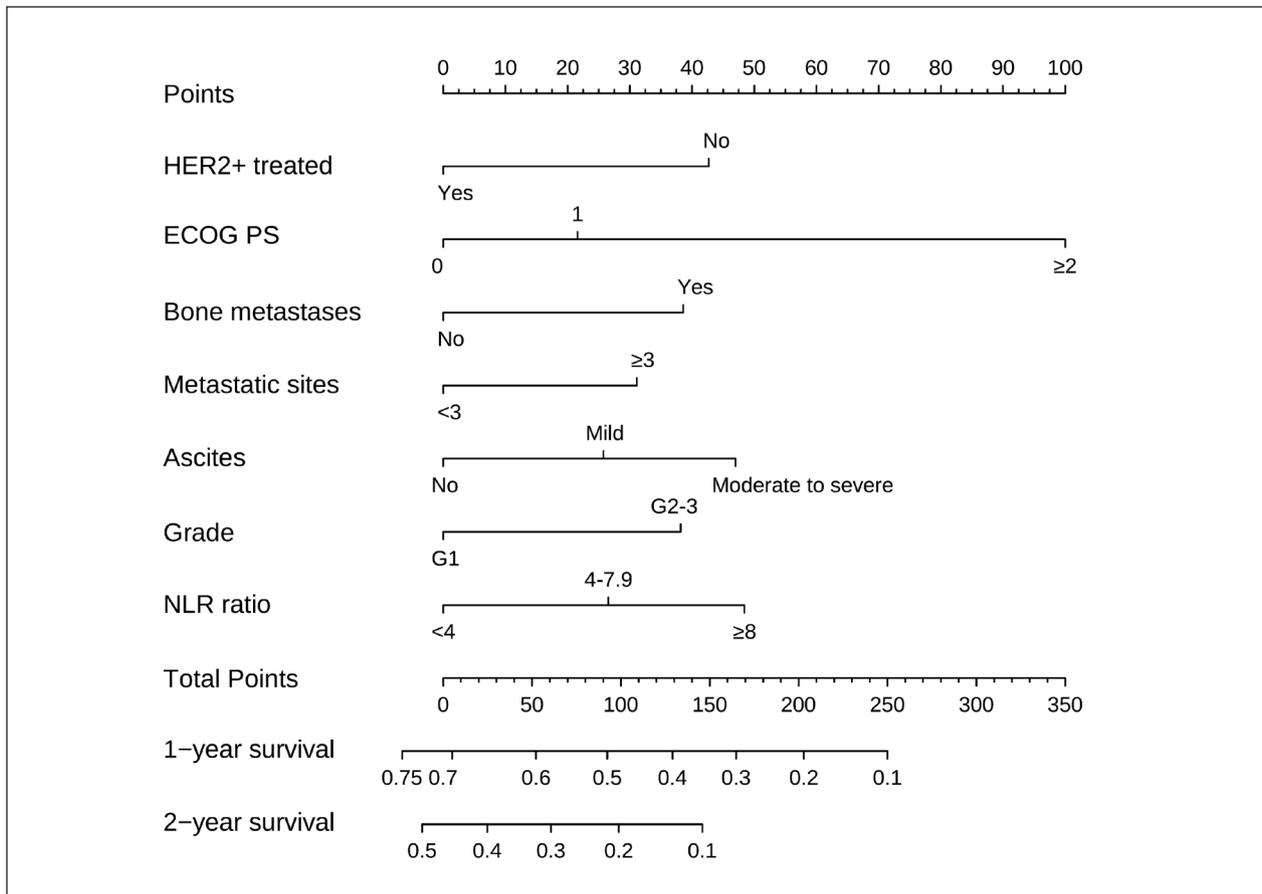


Fig. 2. Nomograma pronóstico AGAMENON en cáncer gástrico avanzado (predictor de supervivencia a 1 y 2 años). Fuente: elaboración propia.

La migración internacional puede dar lugar a un cambio en el riesgo, ya que los inmigrantes, especialmente las segundas y terceras generaciones, adoptan el estilo de vida local. Los estudios sobre los migrantes japoneses a Estados Unidos han confirmado que la exposición temprana a factores ambientales tiene una mayor influencia en las tasas de mortalidad e incidencia que los factores genéticos (20). En las generaciones posteriores nacidas en Estados Unidos, la tasa de mortalidad se aproxima a la de personas de raza blanca.

DISTRIBUCIÓN POR EDAD Y SEXO

El cáncer gástrico se asocia con la edad avanzada y el sexo masculino.

Su incidencia aumenta con la edad: es baja antes de los 40 años, aumenta a partir de los 50 años y la mayor proporción de afectados se concentra en mayores de 65 años, especialmente el subtipo más frecuente, el intestinal de Lauren.

La edad media al diagnóstico en la población china es más joven que la de Occidente.

En los últimos años, a pesar del descenso global y en personas de edad avanzada, la incidencia en jóvenes está aumentando.

El cáncer gástrico es más común en los hombres que en las mujeres, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo, con una relación 2/1 entre hombres y mujeres (8-10).

LOCALIZACIÓN Y SUBTIPO PATOLÓGICO

La gran mayoría (90-95 %) de las neoplasias gástricas son adenocarcinomas.

La localización más frecuente del adenocarcinoma de estómago es la región antro-pilórica, región distal. Los cánceres de cuerpo suelen crecer en la curvatura mayor y menor.

En los países occidentales como España, la incidencia del cáncer de estómago distal (cuerpo y antro-píloro) está disminuyendo desde 1930, pero está aumentando el cáncer de la unión gastroesofágica y de la región proximal (cardias). Estos cánceres proximales comparten características demográficas y patológicas con el adenocar-

cinoma de esófago distal asociado a displasia de Barrett y es más probable que ocurran en hombres, lo que va en paralelo con el predominio masculino en la creciente incidencia de adenocarcinoma de tercio inferior del esófago. Los tumores proximales también difieren de los tumores distales en que no están asociados con una forma severa de gastritis caracterizada por atrofia y/o metaplasia intestinal. Además, tienden a ser más agresivos que los que surgen en localizaciones más distales.

Los tipos difusos e intestinales de Lauren describen dos entidades biológicas que son diferentes en cuanto a su epidemiología, etiología, patogénesis y comportamiento. De este modo, el cáncer gástrico intestinal es más común en hombres, grupos de edad más avanzada, en áreas de alto riesgo y probablemente esté relacionado con factores ambientales. El tipo difuso o infiltrativo presenta la misma incidencia en ambos sexos, es más común en grupos de edad más jóvenes y tiene un peor pronóstico que el tipo intestinal.

Ha habido una disminución mundial en la incidencia del tipo intestinal en las últimas décadas, que es paralela a la disminución general en la incidencia de cáncer gástrico (21). Por el contrario, la disminución en el tipo difuso ha sido más gradual. Como resultado, el tipo difuso ahora representa aproximadamente el 30 por ciento del carcinoma gástrico en algunas series reportadas (21).

La tabla I recoge un resumen de la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en España y la tabla II un resumen de la epidemiología.

CÁNCER GÁSTRICO FAMILIAR

Existen antecedentes familiares de cáncer gástrico hasta en el 8-19 % de los afectados y su frecuencia es mayor en pacientes menores de 50 años.

TABLA I
INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA

Orden	Incidencia	Mortalidad
1.º	Colorrectal	Pulmón
2.º	Próstata	Colorrectal
3.º	Mama	Páncreas
4.º	Pulmón	Mama
5.º	Vejiga	Próstata
6.º	Linfoma de Hodgkin	Hígado
7.º	Cabeza y cuello	Vía biliar
8.º	Páncreas	Estómago
9.º	Estómago	--

Fuente: elaboración propia.

TABLA II
CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DEL CÁNCER GÁSTRICO

<i>Características epidemiológicas del cáncer gástrico</i>	
<i>Edad</i>	> 65 años, aumentando en jóvenes
<i>Sexo</i>	hombre/mujer = 2/1 (1/1 en tipo difuso)
<i>Raza</i>	Asiáticos
<i>Zona geográfica, mundial</i>	Asia oriental, Europa del este y central, Polinesia y América Latina
<i>Zona geográfica, España</i>	Norte e interior, Castilla y León y Galicia
<i>Histología</i>	Adenocarcinoma (90-95 %)
<i>Localización</i>	Disminuyen distales; aumentan proximales
<i>Intestinal de Lauren (70 %)</i>	Hombres, edad avanzada, zonas de alto riesgo
<i>Difuso de Lauren (30 %)</i>	Ambos sexos, jóvenes y familiar

Fuente: elaboración propia.

Los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico tienen un riesgo 2-3 veces superior al de la población general de desarrollar la neoplasia.

Podemos agrupar el cáncer gástrico familiar en tres bloques (Tabla III):

1. Cáncer gástrico intestinal familiar.
2. Cáncer gástrico difuso hereditario.
3. Síndromes hereditarios o familiares con mayor riesgo de cáncer gástrico.

CÁNCER GÁSTRICO INTESTINAL FAMILIAR

Se trata de una agregación familiar de cáncer gástrico intestinal de Lauren de la que se desconoce la mutación germinal causal (22).

Los *criterios que lo definen* son uno u otro de los siguientes (22):

- Dos o más familiares de primer o segundo grado diagnosticados de cáncer gástrico de tipo intestinal, con al menos un afecto antes de los 50 años.
- Tres o más familiares de primer o segundo grado diagnosticados de cáncer gástrico de tipo intestinal independientemente de la edad.

El cribado incluye la realización de gastroscopia en familiares sanos a partir de los 40 años o 5 años antes

TABLA III
SÍNDROMES ASOCIADOS CON CÁNCER GÁSTRICO FAMILIAR

Nombre del síndrome	Tipo de herencia	Gen mutado (cromosoma)	Riesgo de cáncer gástrico	Cánceres asociados	Fenotipo característico
Cáncer gástrico intestinal familiar		Desconocido			
Cáncer gástrico difuso hereditario	AD	<i>CDH1</i> (16q22.1)	70 % (hombres) y 56 % (mujeres)	Gástrico, mama, colorrectal y prostático	<i>International Gastric Cancer Linkage Consortium</i>
Poliposis colónica familiar	AD	<i>APC</i> (5q21-q22)	0,5-2 %	Colon, hepatoblastoma duodenal, pancreático, tiroideo, biliar y cerebral	Presencia de cientos de adenomas colorrectales
Síndrome de Peutz-Jeghers	AD	<i>STK11</i> (19p13.3)	29 %	Mama, colon, páncreas, estómago y ovario	Pigmentación mucocutánea, dos o más hamartomas gastrointestinales, historia familiar de síndrome de Peutz-Jeghers
Poliposis juvenil	AD	<i>SMAD4</i> , <i>BMPRIA</i> o <i>ENG</i>	21 %	Colon y estómago	Múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo
Síndrome de Lynch	AD	Genes del sistema de reparación del ADN (<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> y <i>EPCAM</i>)	6-13 %	Colorrectal, endometrio, ovario, estómago, vía biliar, intestino delgado, páncreas, uréter y pelvis renal y SNC	Criterios de Bethesda y Ámsterdam II
Síndrome de cáncer de mama y ovario familiar	AD	<i>BRCA 1</i> y <i>2</i> (17q21 y 13q13.1)	2,6-5,5 %	Mama y ovario, próstata, mama masculina, melanoma, páncreas y estómago	No fenotipo característico
Síndrome de Li-Fraumeni	AD	p53 (17p13)	2,8 %	Mama, cerebro, adrenocortical y sarcoma	Criterios de Chompret

AD: autosómico dominante; SNC: sistema nervioso central.
Fuente: elaboración propia.

de la edad del familiar afecto más joven, con detección y erradicación de *H. pylori* si se confirma la gastritis por dicha bacteria. No existe consenso en la conveniencia de gastroscopias periódicas ni en el intervalo entre ellas.

El tratamiento profiláctico, la gastrectomía, no se recomienda de forma generalizada.

CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITARIO

Esta entidad representa entre el 1-3 % de todos los cánceres gástricos, un 30 % de los casos familiares y hasta un 40 % de los cánceres gástricos difusos hereditarios (23).

El patrón de herencia es autosómico dominante y en el 30-40 % de los casos está asociado a mutaciones ger-

minales en el gen supresor de tumores que codifica la proteína e-cadherina (CDH1) localizado en el cromosoma 16q22.1 (23). Se han identificado más de 120 mutaciones germinales distintas de *CDH1* sin que ninguna prediga diferentes fenotipos clínicos (24). La mutación conduce a la pérdida de adhesión celular, lo que favorece la proliferación, invasión y metástasis.

En el otro 60-70 % de familias en las que no se identifica una mutación en el gen *CDH1*, los genes que se han identificado como implicados son *CTNNA1* (5q31.2) (25), que codifica la proteína alfa-E-catenina, *MAP3K6* (24), *DOTIL*, *FBXO24*, *PRSSI*, *MSR1* e *INSR*.

Los criterios que definen al cáncer gástrico difuso hereditario de acuerdo con el International Gastric Cancer Linkage Consortium, actualizados en 2015, son (26):

- Criterios establecidos:
 - Familias con dos o más individuos de primer o segundo grado con cáncer gástrico a cualquier edad, al menos uno de ellos de tipo difuso.
 - Pacientes con cáncer gástrico difuso diagnosticado antes de los 40 años.
 - Antecedentes personales o familiares de primer o segundo grado de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar, alguno de ellos diagnosticado antes de los 50 años.
- Criterios de sospecha:
 - Cáncer de mama lobular bilateral o dos casos de cáncer de mama lobular diagnosticados antes de los 50 años.
 - Antecedentes personales o familiares de labio leporino o paladar hendido y antecedentes familiares de cáncer gástrico difuso.
 - Células en anillo de sello *in situ* o propagación pagetoide de las células en anillo de sello.

En familias que cumplan alguno de los criterios establecidos está indicado estudiar las mutaciones germinales en el gen *CDH1* y en aquellos con algún criterio de sospecha se debe considerar. Para realizar una adecuada evaluación es esencial disponer del informe patológico de los casos confirmados de cáncer gástrico y conocer el tipo de Lauren.

Un 30 % de las familias que cumplen los criterios tienen mutaciones en la línea germinal en el gen *CDH1* y el valor predictivo positivo de dichos criterios clínicos es del 14 % y la sensibilidad del 89 % (27). Además, los pacientes que cumplen los criterios clínicos de cáncer gástrico difuso hereditario y son portadores de mutación en *CDH1* presentan peor supervivencia que aquellos en los que no se identifican mutaciones en *CDH1* (27). Por ello, la identificación de la mutación de *CDH1* en la línea germinal tiene implicaciones en el manejo de pacientes con cáncer y familiares en riesgo.

Un estudio analizó una serie larga de portadores de mutaciones en *CDH1* y objetivó un riesgo acumulado a los 80 años de cáncer gástrico del 70 % en hombres y del 56 % en mujeres, y de cáncer de mama en mujeres,

fundamentalmente lobulillar, del 42 % (28). También se ha establecido un potencial riesgo incrementado de cáncer colorrectal y prostático (28).

De este modo, aunque la mayoría de los pacientes asintomáticos portadores de una mutación germinal en *CDH1* no tienen lesiones macroscópicas en las exploraciones endoscópicas, en las piezas quirúrgicas se objetivan focos intramucosos de carcinoma gástrico difuso, habitualmente múltiples (29).

La gastrectomía total profiláctica está indicada en mayores de 20 años o 5 años antes de la edad al diagnóstico de cáncer gástrico en el familiar afecto más joven (29). Esta cirugía tiene un gran impacto clínico y psicológico y está asociada con morbilidad por lo que solo se debe realizar en centros con amplia experiencia (más de 25 gastrectomías/año y mortalidad inferior al 5 %).

El consejo genético en portadores de mutación germinal se debe iniciar a los 18-20 años de edad y se recomienda como *cribado* (29):

- Endoscopia digestiva alta en pacientes que no optan por la gastrectomía profiláctica, con variantes de significado incierto, y en los que no se ha podido identificar la mutación germinal. La prueba debe incluir biopsia de todas las anomalías mucosas, biopsias seriadas, unas 30 biopsias aleatorias, 6 de cada región (antro, incisura, cuerpo, *fundus* y cardias), así como la detección y erradicación de *H. pylori*.
 - Edad de inicio:
 - 20 años o 5 años antes de la edad de diagnóstico del familiar con cáncer gástrico más joven en pacientes con mutación conocida y que rechazan la gastrectomía.
 - A partir de los 40 años o 5 años antes de la edad del familiar afecto más joven en los casos con criterios clínicos sin mutación patogénica identificada.
 - Periodicidad: cada 6-12 meses.
- Exploración mamaria, resonancia mamaria y mamografía anual a partir de los 30 años en mujeres portadoras de mutación germinal en *CDH1*, de manera similar a las portadoras de mutación en *BRCA1-2*. No se sabe si estas pruebas son suficientes para prevenir las muertes por cáncer de mama o si la cirugía profiláctica es más segura en este sentido.
- Colonoscopia en familias con mutación conocida y antecedentes familiares de cáncer colorrectal:
 - Edad de inicio: a partir de los 40 años o 10 años antes del familiar afecto más joven.
 - Periodicidad: cada 3-5 años.

SÍNDROMES HEREDITARIOS O FAMILIARES CON MAYOR RIESGO DE CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico también está asociado con una amplia variedad de síndromes familiares y alteracio-

nes genéticas asociados con cáncer como la poliposis adenomatosa familiar y la poliposis juvenil (gen *APC*), Peutz-Jeghers (*LKB1/STK11*), el síndrome de Lynch (*MSH2*), el cáncer de mama y ovario familiar (*BRCA1*), el síndrome de Li-Fraumeni (p53, *ATM5*) (30).

En todos ellos el tipo de cáncer gástrico más frecuente es el intestinal.

Adenocarcinoma gástrico asociado con poliposis

Existe una variedad rara denominada *adenocarcinoma gástrico con poliposis proximal* en el estómago que se asocia con riesgo elevado de cáncer gástrico de tipo intestinal, poliposis de glándulas fúndicas con áreas de displasia o adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal restringido al estómago proximal y sin evidencia de poliposis duodenal ni colónica. La herencia es autosómica dominante, con penetrancia incompleta y podría tratarse de una variante fenotípica de poliposis adenomatosa familiar con mutaciones en el gen *APC* (31). Se han observado grandes deleciones de la región promotora 1B del gen *APC* en familias con fenotipos de poliposis adenomatosa familiar clásica que también desarrollaron pólipos en las glándulas fúndicas y cánceres gástricos, lo que demuestra que esta región del promotor de *APC* es de particular importancia en el desarrollo de neoplasias gástricas.

Este síndrome ocasiona una poliposis gástrica florida, habitualmente > 100 pólipos, < 10 mm en el cuerpo y *fundus* gástrico y respetando el antro, píloro y duodeno. La histología incluye áreas de displasia y ocasionalmente pólipos hiperplásicos y adenomatosos.

Los *criterios diagnósticos* son (32):

- Poliposis gástrica de cuerpo o *fundus* sin evidencia de poliposis colorrectal o duodenal y > 100 pólipos tapizando el estómago proximal en el caso índice o > 30 pólipos en un familiar de primer grado de un paciente y predominio de pólipos fúndicos, algunos con displasia y un familiar con pólipos fúndicos displásicos o cáncer gástrico, y
- Patrón de transmisión autosómico dominante.

El manejo no está bien establecido y el riesgo de cáncer gástrico durante la vida es desconocido. Se deben individualizar riesgos/beneficios de la gastrectomía profiláctica y cribado endoscópico, teniendo en cuenta el riesgo de cáncer gástrico de cada familia (32).

La *poliposis colónica familiar (PAF)* es un síndrome caracterizado por la presencia de cientos de adenomas colorrectales, con un riesgo casi del 100 % de presentar cáncer colorrectal a una edad temprana si no se realiza colectomía profiláctica.

Su patrón de herencia es autosómico dominante y está asociado con mutaciones germinales en el gen *APC* (cromosoma 5q21-q22) en más del 50 % de los casos.

El riesgo estimado de cáncer gástrico es de 0,5-2 % y se asocia a un amplio espectro de tumores extracoló-

nicos (hepatoblastoma, adenocarcinoma duodenal, pancreático, tiroideo, de vía biliar y cerebral).

La sospecha diagnóstica se basa en dos fenotipos, la forma clásica, caracterizada por más de 100 adenomas a lo largo de todo el colon y la forma atenuada, con entre 10 y 99 adenomas.

El cribado de cáncer gástrico en este síndrome está reservado para aquellos pacientes con historia familiar de dicho tumor mediante gastroscopia cada 3-5 años, sin que esté establecida la edad de inicio (33). Dada la baja prevalencia de cáncer gástrico, solo está indicada la toma de biopsias/polipectomía de aquellos pólipos gástricos que muestren cambios sugestivos de malignidad, especialmente los de antro (33).

El *síndrome de Peutz-Jeghers (LKB1/STK11)* se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos a lo largo del tracto digestivo e hiperpigmentación mucocutánea.

El patrón de herencia es autosómico dominante y en el 70 % se identifica una mutación germinal en el gen supresor de tumores *STK11* (también conocido como *LKB1*) localizado en el cromosoma 19p13.3.

El riesgo acumulado de desarrollar un cáncer a los 70 años es del 85-90 %. Las neoplasias más comunes son el cáncer de mama y de colon, seguidas del cáncer de páncreas, estómago y ovario. El riesgo estimado de cáncer gástrico es del 29 % (34).

Los *criterios que establecen el diagnóstico* son dos o más de los siguientes (34):

- Pigmentación mucocutánea.
- Dos o más hamartomas gastrointestinales de tipo Peutz-Jeghers.
- Historia familiar de síndrome de Peutz-Jeghers.

Para el cribado del cáncer gástrico se recomienda una exploración basal a los 8 años. Si hay pólipos, continuar cada 3 años y si no, reiniciar el cribado endoscópico a los 18 años con una periodicidad cada 3 años.

La *poliposis juvenil* es un síndrome caracterizado por múltiples pólipos hamartomatosos en el tracto digestivo (principalmente en el colon y el estómago) y un riesgo aumentado de cáncer gastrointestinal. Se trata del síndrome hamartomatoso más común, con una incidencia de 1/100 000 nacidos.

El patrón de herencia es autosómico dominante y en el 50 % de los casos se asocia a mutación germinal en los genes *SMAD4*, *BMPRIA* o *ENG* relacionados con la vía de señalización del factor de crecimiento transformador beta (TGF-beta).

El riesgo acumulado de cáncer gástrico es del 21 % (35) y la histología puede ser intestinal o difusa.

Los criterios que establecen el diagnóstico son al menos uno de los siguientes (35):

- Cinco o más pólipos juveniles en el colon.
- Múltiples pólipos juveniles a lo largo del tracto gastrointestinal.
- Cualquier número de pólipos juveniles en paciente con historia familiar de poliposis juvenil.

Para el cribado de cáncer gástrico se recomienda la realización de gastroscopia cada 1-3 años, comenzando a los 15 años.

Adenocarcinoma gástrico asociado a síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario sin poliposis se asocia a un incremento en el riesgo de cáncer colorrectal y con menos frecuencia, a otras neoplasias, principalmente de endometrio, y también de ovario, estómago, vía biliar, intestino delgado, páncreas, uréter y pelvis renal, así como a cáncer de piel (tumores sebáceos, en la variante síndrome de Muir-Torre) y de tumores del sistema nervioso central (glioblastomas y astrocitomas, en la variante síndrome de Turcot).

El patrón de herencia es autosómico dominante, causado por mutaciones a nivel germinal en alguno de los genes del sistema de reparación del ADN (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* y *EPCAM*) que ocasiona la presencia de inestabilidad de microsatélites y la pérdida de expresión de la proteína correspondiente al gen afecto.

El riesgo de cáncer gástrico se estima en un 6-13 %, con una edad media al diagnóstico de 56 años (36).

Los criterios de Ámsterdam I son muy estrictos (< 40 % de las familias los cumplen) e inicialmente no consideraban el cáncer gástrico. Actualmente se aplican más los criterios revisados de Bethesda para establecer en qué pacientes con cáncer colorrectal se debería realizar el estudio genético.

Criterios de Ámsterdam II:

1. Tres o más familiares con cánceres confirmados asociados con síndrome de Lynch (colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal), uno de los cuales debe ser familiar en primer grado de los otros dos; debe excluirse PAF.
2. Afectación por cáncer colorrectal de al menos dos generaciones.
3. Uno o más casos de cáncer diagnosticados antes de los 50 años.

Criterios de Bethesda:

1. Individuos con cáncer en familias que cumplen los criterios de Ámsterdam.
2. Individuos con dos cánceres relacionados con síndrome de Lynch, incluyendo cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico o cánceres extracolónicos asociados (endometrio, ovario, estómago, hepatobiliar, intestino delgado, carcinoma de células transicionales de pelvis renal o uréter).
3. Individuos con cáncer colorrectal y un familiar de primer grado con cáncer colorrectal y/o cáncer extracolónico relacionado con síndrome de Ly-

nch y/o adenoma colorrectal; uno de los cánceres diagnosticado antes de los 45 años*, y el adenoma diagnosticado antes de los 40 años.

4. Individuos con cáncer colorrectal o endometrial diagnosticado antes de los 45 años*.
5. Individuos con cáncer colorrectal derecho y patrón indiferenciado (sólido/cribiforme) diagnosticado antes de los 45 años.
6. Individuos con cáncer colorrectal de células en anillo de sello diagnosticado antes de los 45 años*.
7. Individuos con adenomas diagnosticados antes de los 40 años.

* Se conocen como *Criterios de Bethesda modificados* cuando la edad pasa de 45 a 50 años.

El cribado del cáncer gástrico no está bien establecido y el endoscópico se aconseja en países con alta prevalencia de esta neoplasia, así como en familias con al menos un familiar con cáncer gástrico. La edad de inicio son los 30-35 años y la periodicidad de 1 a 3 años (37).

Adenocarcinoma gástrico asociado a síndrome de cáncer de mama y ovario familiar

Se trata de un síndrome con un riesgo aumentado de cáncer de mama y ovario y de otras neoplasias, incluyendo en próstata, mama en varones, páncreas, estómago y melanoma. El riesgo de cáncer gástrico es de 2,6-5,5 % (38) y la histología del cáncer gástrico puede ser intestinal o difusa.

El patrón de herencia es autosómico dominante asociado con mutaciones en los genes *BRCA 1* y *2*.

No existe consenso en el cribado del cáncer gástrico. Algunos autores recomiendan la realización de gastroscopia cada 2-3 años en pacientes con historia familiar de cáncer gástrico.

Adenocarcinoma gástrico asociado a síndrome de Li-Fraumeni

Se trata de un síndrome raro asociado a un riesgo incrementado de múltiples tumores primarios a una edad temprana.

El patrón de herencia es autosómico dominante y el 50-70 % de los individuos son portadores de una mutación germinal en el gen supresor de tumores *TP53* localizado en el cromosoma 17p13.

Las cuatro neoplasias principales son el cáncer de mama, cerebro, glándula adrenocortical y sarcoma (representan el 80 % de los casos). Otras neoplasias menos frecuentes son la leucemia, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de páncreas y de estómago. La frecuencia de cáncer gástrico es de 2,8 % (39) y la histología intestinal (70 % de los casos) o difusa (30 %).

El diagnóstico se establece con alguno de los *criterios de Chompret* que incluyen (40):

- Individuo con:
 - Tumor del espectro del síndrome de Li-Fraumeni diagnosticado antes de los 46 años (sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, cáncer de mama en mujer premenopáusica, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical, leucemia o cáncer broncoalveolar), y
 - Al menos un familiar de primer o segundo grado con algún tumor del espectro del síndrome (excepto cáncer de mama si el probando ha tenido un cáncer de mama) antes de los 56 años o con múltiples tumores.
- Individuo con múltiples tumores (excepto tumores múltiples de mama), dos de los cuales sean del espectro del síndrome, alguno diagnosticado antes de los 46 años.
- Individuo con un carcinoma adrenocortical o tumor de plexos coroides, independientemente de la historia familiar.

El cribado de cáncer gástrico está indicado si hay casos en la familia, se comienza en función de la edad de presentación del cáncer gástrico en el familiar afecto y se realiza con una periodicidad de cada 2 a 3 años.

CORRESPONDENCIA:
 Paula Jiménez Fonseca
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Universitario Central de Asturias
 Av. Roma, s/n.
 33011 Oviedo
 e-mail: palucaji@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993;55(6):891-903.
2. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Chirlaque MD, Quirós JR, et al. Supervivencia de Cáncer en España, 2002-2013. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*; 2019. Disponible en: <http://redcan.es/redcan.org/es/page3f38.html?id=21&title=estadisticas>
3. Zhu AL, Sonnenberg A. Is gastric cancer again rising? *J Clin Gastroenterol* 2012;46(9):804-6.
4. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Franceschi S. Electric refrigerator use and gastric cancer risk. *Br J Cancer* 1990;62(1):136-1.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.
6. Anderson WF, Camargo MC, Fraumeni JF Jr, Correa P, Rosenberg, Rabkin CS. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA* 2010;303(17):1723-8.
7. Correa P. Gastric cancer: two epidemics? *Dig Dis Sci* 2011;56(5):1585-6.
8. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer Statistics 2020. *Ca Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
9. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941-53.
10. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer* 2009;125(3):666-73.
11. Gloeckler Ries LA, Reichman ME, Lewis DR, Hankey BF, Edwards BK. Cancer Survival and Incidence From the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *Oncologist* 2003;8(6):541-52.
12. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol* 2020 [Epub ahead of print].
13. Custodio A, Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez ML, Viudez A, Hernández R, et al. Nomogram-based prediction of survival in patients with advanced oesophago-gastric adenocarcinoma receiving first-line chemotherapy: a multi-center prospective study in the era of trastuzumab. *Br J Cancer* 2017;116(12):1526-35.
14. Correa P, Haenszel W, Tannenbaum S. Epidemiology of gastric carcinoma: review and future prospects. *Natl Cancer Inst Monogr* 1982;62:129-34.
15. Wong BC, Ching CK, Lam SK, Li ZL, Chen BW, Li YN, et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13(10):1050-7.
16. Aragonés N, Izarzugaza MI, Ramos M, Chirlaque MD, Almar E, Martínez C. Trends in oesophago-gastric cancer incidence in Spain: analysis by subsite and histology. *Ann Oncol* 2010;21(3):iii69-iii75.
17. Aguilar I, Compés L, Feja C, Rabanaque MJ, Martos C. Gastric cancer incidence and geographical variations: the influence of gender and rural and socioeconomic factors, Zaragoza (Spain). *Gastric Cancer* 2013;16(2):245-53.
18. Fock KM. Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40(3):250-60.
19. Correa P. The epidemiology of gastric cancer. *World J Surg* 1991;15:228-34.
20. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40(1):43-68.
21. Ikeda Y, Mori M, Kamakura T, Haraguchi Y, Saku M, Sugimachi K, et al. Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;72:424.
22. Setia N, Clark JW, Duda DG, Hong TS, Kwak EL, Mullen JT, et al. Familial Gastric Cancers. *Oncologist* 2015;20(12):1365-77.
23. 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.
24. Majewski IJ, Kluij I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluijn RJ, et al. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013;229:621-9.
25. Gaston D, Hansford S, Oliveira C, Nightingale M, Pinheiro H, Macgillivray C, et al. Germline mutations in MAP3K6 are associated with familial gastric cancer. *PLoS Genet* 2014;10(10):e1004669.
26. Moreira L, Castells A. Surveillance of patients with hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016;30:923-35.
27. 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(4):897-906.
28. 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.
29. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, et al. Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated. *Cancer* 2001;92:181-7.
30. Stoffel EM. Heritable Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45:509-27.
31. Li J, Woods SL, Healey S, Beesley J, Chen X, Lee JS, et al. Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and

- proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. *Am J Hum Genet* 2016;98(5):830-42.
32. Worthley DL, Phillips KD, Wayte 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.
 33. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-13.
 34. Van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, Looman CW, Wilson JH, de Rooij FW, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141-7.
 35. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, Ringold J, Larsen-Haidle J, Merg A, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet* 2004;41:484-91.
 36. Chen S, Wang W, Lee S, Nafa K, Lee J, Romans K, et al. Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479-87.
 37. Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K, Gopie JP, Alonso A, Aretz S, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013;62:812-23.
 38. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1365-72.
 39. Corso G, Pedrazzani C, Marrelli D, Pinto E, Roviello F. Familial gastric cancer and Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010;19:377-81.
 40. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, Vasseur S, Martin C, Bouvignies E, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol* 2009;27:e108-9.