

Cáncer gástrico difuso hereditario: reporte de caso

Hereditary diffuse gastric cancer: case report

Erick Daniel López-López ¹, Carlos Alberto López-Bernal ¹,
Itzel Pamela Soto-Santana ¹, Lucelva Villatoro-Ferrer ¹,
Aldo Santiago Ledesma-Luján ¹, Jesús Alejandro Cortés-Martínez ¹.

1. Servicio de Cirugía General, Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional "Lic. Manuel Ávila Camacho", Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla, México.



Recibido: 15 de marzo de 2023.

Aceptado: 25 de mayo de 2024.

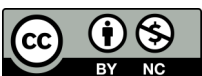
ART-RC-81-e080103

DOI: 10.5281/zenodo.15757591

Autor(a) responsable de la correspondencia

Erick Daniel López-López
daniel.unam95@gmail.com

Calle Benito Juárez, Colonia El Salado, C.P. 56300, Atenco.
Estado de México, México.



Este artículo se distribuye bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

© López-López ED, López-Bernal CA, Soto-Santana IP, Villatoro-Ferrer L, Ledesma-Luján AS, Cortés-Martínez JA. Cáncer gástrico difuso hereditario: reporte de caso. Rev Cadena Cereb. 2024; 8 (1): e080103. <https://www.cadenadecerebros.com/articulo/2024-e080103>

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) representa un pequeño porcentaje de los casos de adenocarcinoma gástrico con componente hereditario, a diferencia de los esporádicos, se asocian a mutaciones germinales en el gen CDH1 y presentan un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad a temprana edad.

Presentación de caso: Documentamos el caso de una paciente de la 3 década de la vida, con diagnóstico genético positivo para CDH1, por endoscopia con cáncer in situ e historial familiar de cáncer a edad temprana, describimos su manejo quirúrgico y seguimiento. El objetivo de este trabajo es presentar un caso poco frecuente de cáncer gástrico y proponer su manejo de acuerdo a lo documentado en la literatura.

Conclusión: De acuerdo con las actualizaciones de las guías, se recomienda a todo paciente con alteración genética realizar gastrectomía total profiláctica y ser manejado por un equipo multidisciplinario.

Palabras clave: Cáncer gástrico difuso hereditario; gastrectomía profiláctica; gen CDH1; cáncer gástrico; gastrectomía total.

ABSTRACT

Background: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) represents a small percentage of gastric adenocarcinoma cases with a hereditary component, unlike sporadic ones, they are associated with germline mutations in the CDH1 gene and present a higher risk of developing this disease at an early age.

Case presentation: We document the case of a patient in her 3rd decade of life, with a positive genetic diagnosis for CDH1, by endoscopy with cancer in situ and a family history of cancer at an early age, we describe her surgical management and follow-up. The objective of this work is to present a rare case of gastric cancer and propose its management according to what is documented in the literature.

Conclusion: According to the updated guidelines, it is recommended that all patients with genetic alterations undergo prophylactic total gastrectomy and be managed by a multidisciplinary team.

Keywords: Hereditary diffuse gastric cancer; prophylactic gastrectomy; CDH1 gene; gastric cancer; total gastrectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) es una enfermedad autosómica dominante la cual representa el 1-3% de los casos de adenocarcinoma gástrico. A diferencia de los esporádicos, se asocian a mutaciones germinales en el gen CDH1 y dan mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad a temprana edad. En familias con mutaciones en CDH1 el riesgo acumulado estimado de cáncer hacia la edad de 80 años es del 70% para hombres y 56% para mujeres, asociado con un alto riesgo de desarrollo de cáncer de mama. De acuerdo con la guía del International Gastric Cancer Linkage Consortium en su última actualización del 2020 se hacen varias recomendaciones con respecto al abordaje en este grupo de pacientes siendo la gastrectomía total profiláctica y linfadenectomía D1 el tratamiento.

CASO

Femenino de 29 años de edad con antecedente familiar de hermano finado a los 26 años por cáncer gástrico, tíos finados por cáncer de pulmón y esófago, primo finado por cáncer gástrico, como antecedentes personales alergia a amoxicilina, consumidora de Cannabis y LCD.

La paciente se presentó en nuestra institución por consulta externa de forma asintomática y con un estudio endoscópico realizado por antecedentes familiares donde se reportó esofagitis erosiva grado A de Los Ángeles, fondo con aspecto normal, cuerpo con erosiones, pliegues de grosor y distensibilidad normales, antro con eritema, erosiones y placas blanquecinas (**Figura 1**).

Clínicamente presentaba un ECOG 0 y Karnofsky del 100%, bioquímicamente y por estudio tomográfico sin alteraciones.

El reporte histopatológico prequirúrgico por endoscopia fue un carcinoma difuso con células en anillo de sello, inmunohistoquímica HER-2 negativo y el estudio molecular de genes encontró variantes de estado heterocigótico CDH1 exon 11 y DIS3L2 exon 10.

Se realizó gastrectomía total más linfadenectomía D2 y esofagoyeyuno anastomosis con reconstrucción en Y de Roux, como hallazgo la cavidad abdominal sin datos de actividad tumoral. (**Figura 2**).

La revisión histopatológica fue adenocarcinoma poco diferenciado de tipo difuso con células en anillo de sello intramucoso, zona indurada en píloro de 1.5 x 1 cm, permeación linfática no identificada, bordes quirúrgicos libres de lesión, 17 ganglios linfáticos con hiperplasia mixta. La etapificación final fue pT1a N0 M0 (Estadio IA), (**Figura 3**).

La paciente se recuperó de su postoperatorio con buena evolución sin complicaciones, se inició dieta al 3° día, retiro de drenajes al 4° día, dada de alta al 7° día. Valorada por oncología médica sin ameritar manejo sistémico, está actualmente en vigilancia llevando un control periódico cada 4 meses por consulta externa siendo hasta la fecha una evolución satisfactoria, hasta el momento de la redacción de este documento, la paciente continúa sin evidencia de actividad tumoral y vigilancia ginecológica.



Figura 1. Imagen endoscópica en zona de antro con erosiones, sin observarse lesiones sospechosas para adenocarcinoma.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es la quinta enfermedad maligna más diagnosticada y tercera causa de muerte a nivel global, con una tasa de supervivencia a 5 años inferior al 30%^{1,2}. El 80-85% de los cánceres gástricos son esporádicos, pero en un 3-10% presentan un patrón hereditario, con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general^{1,3}.

Los tumores malignos hereditarios del estómago se dividen en cáncer gástrico hereditario difuso y cáncer gástrico hereditario o familiar intestinal, esto debido a la identificación del gen específico en el CGHD³.

El CGHD es un síndrome caracterizado por una alta prevalencia de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar, descrito por primera vez en el año de 1998 en Nueva Zelanda, detectado en 3 familias Maoríes multigeneracionales, con diagnóstico temprano de cáncer difuso a los 14 años y múltiples individuos afectados^{4,5}. Se trata de una enfermedad autosómica dominante representando 1-3% de los adenocarcinomas con una presentación a temprana edad, alrededor del 30-40% de los casos presentan una alteración en el gen CDH1^{3,6,8}. Esta mutación del gen CDH1 ubicado el cromosoma 16, codifica la proteína e-cadherina encargada de la adhesión celular, al unirse a α 1-catenina inhibe la proliferación celular, su alteración confiere un comportamiento invasor en la célula. Una pequeña proporción de pacientes presentan una mutación del gen CTNNA1 el cual codifica a la α 1-catenina^{3,7}.



Figura 2. Producto de gastrectomía total con linfadenectomía D2.

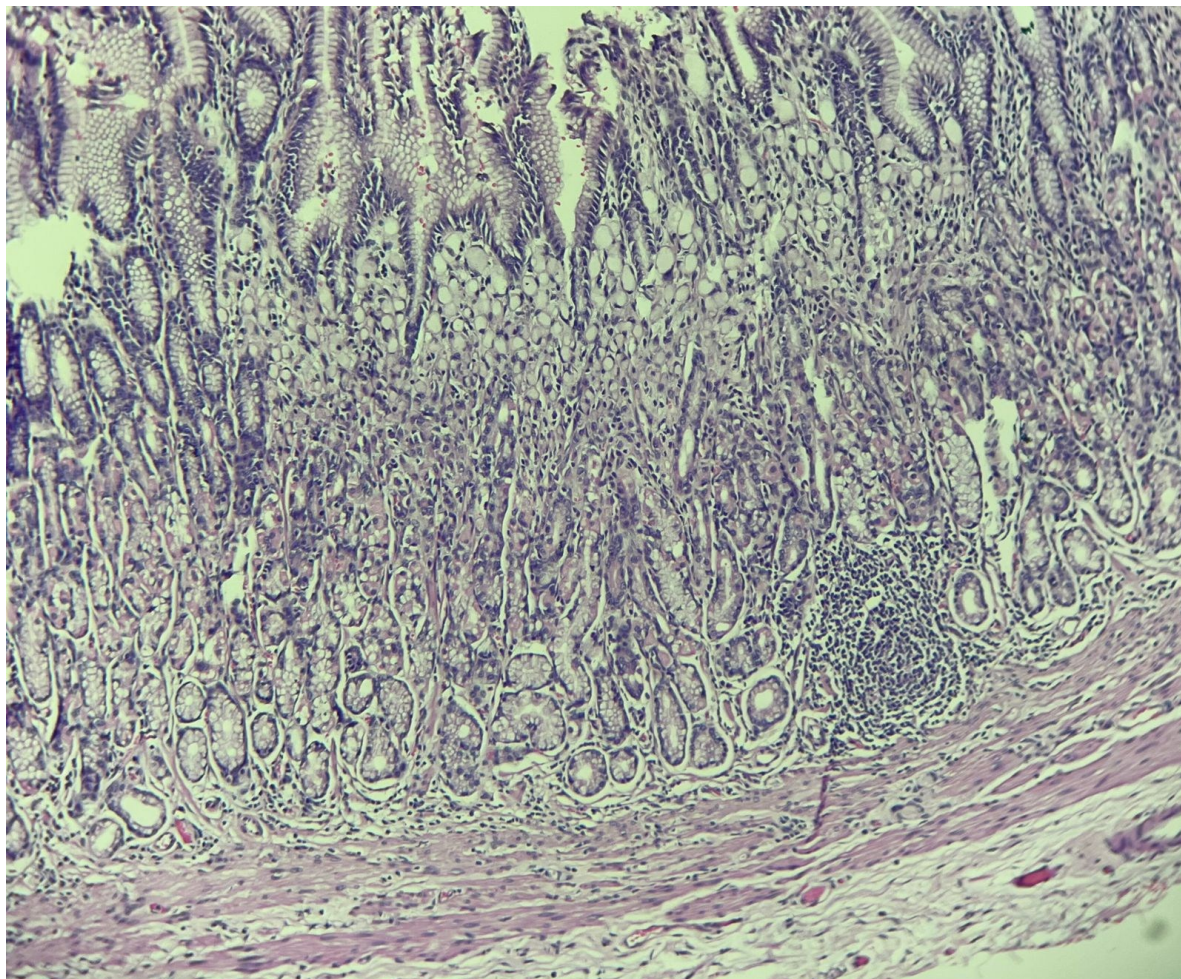


Figura 3. Corte histológico 40x con células en anillo de sello.

Epidemiología

El CGHD presenta una incidencia de 5-10/100 000 personas a nivel global, en la población de los Maoríes de Nueva Zelanda la incidencia es mayor, aunque se desconoce los datos^{4, 7, 9}.

Riesgo de cáncer

Los pacientes con alteraciones de estos genes presentan un riesgo acumulado para desarrollar cáncer gástrico a los 80 años del 67-70% en hombres y del 56-83% para mujeres y tienen una asociación con cáncer de mama tipo lobulillar con un riesgo del 39-55% de desarrollarlo^{3, 5, 6, 8-10, 12}. Las alteraciones genéticas antes de los 18 años de edad son casos aislados^{7, 9}.

Diagnóstico

Ante la sospecha de un síndrome de cáncer gástrico debería determinarse un examen genético al paciente índice y sus familiares^{2, 3, 5}. En el 2020 el International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) propuso los criterios para el cribado en pacientes mayores de 18 años ante sospecha de esta entidad^{5, 12}.

Sólo el 20-50% de los pacientes que cumplen con los criterios clínicos presentan la mutación del gen CDH1^{2, 3, 5}, en este caso

presentado no cumplió con los criterios descritos. La secuencia del gen CTNNA1 debe realizarse sólo en caso de que el análisis de CDH1 sea negativo⁷.

El estudio endoscópico como screening anual, tiene la intención de detectar focos de cáncer gástrico avanzado, ya que tiene una disposición de focos múltiples y de pequeño tamaño^{3, 7}. De acuerdo al IGCLC se deben tomar al menos cinco biopsias aleatorias de seis zonas del estómago cada una de acuerdo al protocolo de Cambridge, sin embargo, dada la naturaleza multifocal no todos los pacientes sometidos a endoscopia se logra detectar lesiones, del 0-64% son detectadas endoscópicamente durante su vigilancia, Vos en el 2020 reportó una sensibilidad y especificidad del 26% y 100% respectivamente para la endoscopia^{7, 9, 10}.

En piezas patológicas posterior a la gastrectomía se encuentra un 85-95% de focos múltiples de cáncer gástrico difuso y células en anillo de sello, después de un mapeo completo de la mucosa gástrica. El 45-60% de aquellos con evaluaciones endoscópicas negativas mostraron focos de cáncer en la pieza quirúrgica^{2-4, 10}. El examen histopatológico debe ser minucioso para descartar malignidad en toda la mucosa gástrica^{3, 6, 8}. El caso que se presenta tuvo un

estudio endoscópico sin lesiones de sospecha, pero el resultado histopatológico fue concluyente con adenocarcinoma.

Tratamiento

Para el manejo de estos pacientes, se puede optar clasificándolos en grupos. En pacientes que cumplen criterios para CGHD y con gen detectado, independientemente de los hallazgos endoscópicos el tratamiento ideal es realizar una gastrectomía profiláctica, basado en que tiene una presentación de focos múltiples microscópicos no visibles por endoscopia y por el alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico a lo largo de su vida^{3,4,6}.

En nuestro caso se optó por manejo quirúrgico tipo gastrectomía total más linfadenectomía D2 debido a que cumplía con los criterios descritos por el IGCLC además de contar con un reporte histopatológico de cáncer *in situ*.

Pacientes asintomáticos con mutación CDH1 y que no cumplan con criterios para CGHD se deberá recomendar la gastrectomía profiláctica^{2,9}.

La gastrectomía total con linfadenectomía D1 y márgenes libres de mucosa gástrica es lo recomendable entre los 20 y 30 años de edad en pacientes sin lesión visible por endoscopia, en caso contrario la linfadenectomía D2 es el estándar de tratamiento^{3,9,10}. La extensión de los ganglios linfáticos es controvertido, no se informan de metástasis a ganglios en pacientes con CDH1, asintomáticos y con biopsias de vigilancia negativas preoperatorias, en reportes de piezas patológicas los que clasifican como T1a llegan a presentar del 2-5% metástasis a ganglios y los T1b presentan un 17-28%⁹.

En portadores asintomáticos con variante CTNNA1 deben ser sometidos a manejo endoscópico anual considerando una gastrectomía total dependiendo los resultados de las biopsias⁵.

En pacientes que no opten por un plan quirúrgico, el seguimiento es por endoscopia con toma de biopsias de acuerdo con el protocolo de Cambridge de forma anual^{2,4}.

En pacientes que cumplen con criterios para CGHD, pero no se detecta ningún gen (CDH1 o CTNNA1) no se recomienda la gastrectomía total, en estos casos el seguimiento debe ser endoscópico anual durante dos años con extensión del intervalo de seguimiento aunado a atención ginecológica^{2,7}.

Pacientes que presentan alguna mutación genética no relacionada a CGHD deben ser tratados como carcinomas esporádicos de acuerdo a las guías internacionales⁷. El riesgo de cáncer de mama lobulillar debe controlarse con vigilancia anual o con mastectomía bilateral⁵.

En conclusión, el cáncer gástrico continúa siendo una causa de mortalidad elevada y en pacientes con componente genético se

puede disminuir el riesgo optando por cirugía profiláctica, de acuerdo con la literatura se recomienda realizar una gastrectomía profiláctica en los pacientes portadores del gen CDH1 a pesar de tener ausencia de lesiones en el screening endoscópico con mapeo gástrico, consideramos que la descripción de este caso y su manejo quirúrgico es esencial para la toma de decisiones, teniendo un manejo multidisciplinario por nutriólogos, oncólogos, cirujanos, ginecólogos, genetistas y apoyo psicosocial. Creemos que esta publicación será útil para una mejor comprensión y manejo de esta patología.

REFERENCIAS

1. Cerrato-Izaguirre D, Chirino YI, García-Cuellar CM, Santibáñez-Andrade M, Prada D, Hernández-Guerrero A, et al. Mutational landscape of Gastric Adenocarcinoma in Latin America: A genetic approach for precision medicine. *Genes Dis.* 2021; 9(4): 928-940. DOI: [10.1016/j.gendis.2021.04.002](https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.04.002)
2. Kumar S, Long JM, Ginsberg GG, Katona BW. Role of endoscopy in the management of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(23): 2878-86. DOI: [10.3748/wjg.v25.i23.2878](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i23.2878)
3. Norero EE. Hereditary gastric cancer. Indications of genetic study. When and to whom? *Rev Cir.* 2019; 71(5). DOI: [10.35687/s2452-45492019005535](https://doi.org/10.35687/s2452-45492019005535)
4. Jacobs MF, Dust H, Koeppe E, Wong S, Mulholland M, Choi EY, et al. Outcomes of Endoscopic Surveillance in Individuals With Genetic Predisposition to Hereditary Diffuse Gastric Cancer. *Gastroenterology.* 2019; 157(1): 87-96. DOI: [10.1053/j.gastro.2019.03.047](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.047)
5. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, Van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020; 21(8): e386-97. DOI: [10.1016/S1470-2045\(20\)30219-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30219-9)
6. Munitiz V, Jimeno P, Ruiz D, Ortiz Á, Martínez LF, Marín M, et al. Is prophylactic gastrectomy indicated for healthy carriers of CDH1 gene mutations associated with hereditary diffuse gastric cancer? *Rev Esp Enferm Dig.* 2018; 111(3): 189-192. DOI: [10.17235/reed.2018.5831/2018](https://doi.org/10.17235/reed.2018.5831/2018)
7. Treese C, Siegmund B, Daum S. Hereditary Diffuse Gastric Cancer—Update Based on the Current Consort Recommendations. *Curr Oncol.* 2022; 29(4): 2454-60. DOI: [10.3390/curroncol29040199](https://doi.org/10.3390/curroncol29040199)
8. Sánchez PA, Vidaña E, Velasco FJ. Cáncer gástrico difuso hereditario CDH1 positivo ¿gastrectomía profiláctica? *Med Clin.* 2021; 157(1): 46-8. DOI: [10.1016/j.medcli.2020.04.064](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.064)
9. Van Der Post RS, Vogelaaar 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. DOI: [10.1136/jmedgenet-2015-103094](https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094)
10. Vos EL, Salo-Mullen EE, Tang LH, Schattner M, Yoon SS, Gerdes H, et al. Indications for Total Gastrectomy in CDH1 Mutation Carriers and Outcomes of Risk-Reducing Minimally Invasive and Open Gastrectomies. *JAMA Surg.* 2020; 155(11): 1050-7. DOI: [10.1001/jamasurg.2020.3356](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.3356)
11. Gijshi O, Vashi P, Seewald L, Kohan M, Abboud E, Fowler E, et al. Therapeutic and prophylactic gastrectomy in a family with hereditary diffuse gastric cancer secondary to a CDH1 mutation: a case series. *World J Surg Oncol.* 2018; 16(1): 143. DOI: [10.1186/s12957-018-1415-5](https://doi.org/10.1186/s12957-018-1415-5)

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declararon que no tienen conflictos de intereses.

PRESENTACIONES PREVIAS

Ninguna.

FINANCIAMIENTO

Los autores declararon que no existieron fuentes de financiamiento provenientes de personas físicas o morales para la planeación, desarrollo, redacción y/o publicación del presente trabajo.