

Cáncer gástrico

F. Carneiro

Resumen

La inmensa mayoría de los casos de cáncer gástrico (CG) son adenocarcinomas, que se clasifican, a su vez, en función del estadio de la enfermedad, como estadio precoz o avanzado. El CG es el quinto cáncer más frecuente en el mundo, a pesar de que se ha observado un descenso paulatino de su incidencia en las últimas décadas. La mayoría de los carcinomas gástricos son esporádicos (90%) y el 10% restante presenta agregación familiar. El cáncer gástrico hereditario contribuye al 1-3% de la carga del cáncer de estómago. Se han identificado dos síndromes: el cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH), causado por mutaciones del gen de la E-cadherina (*CDH1*) en línea germinal, y el adenocarcinoma gástrico con poliposis proximal del estómago (AGPPE), cuya causa genética se desconoce. La bacteria *Helicobacter pylori* es el factor de riesgo ambiental más importante para el desarrollo del CG esporádico. El CG es una entidad muy heterogénea, como se puede comprobar por las diversas clasificaciones histológicas existentes. Las más utilizadas en los países occidentales son la de Lauren (cuyos tipos principales son el CG intestinal y difuso) y la de la OMS, que comprende cinco tipos mayores (tubular, papilar, mucinoso, poco cohesivo con o sin células en anillo de sello y mixto). En Japón, la clasificación de Nakamura en tumores diferenciados e indiferenciados es la más utilizada. La patogenia molecular del CG es compleja. Se han identificado alteraciones de varios genes aislados, variaciones en el número de copias y diversos perfiles de expresión génica, demostrándose la utilidad clínica definitiva de dos genes: mutaciones en línea germinal *CDH1* para identificar personas con un riesgo alto de desarrollar CGDH, que tienen que entrar en un programa de seguimiento adecuado, y amplificación/sobreexpresión *HER-2* como factor predictivo de la respuesta al trastuzumab.

Palabras clave: *CDH1*, clasificación, displasia, E-cadherina, epidemiología, etiología, AGPPE, cáncer gástrico, susceptibilidad genética, *Helicobacter pylori*, *HER-2*, cáncer hereditario, cáncer gástrico difuso hereditario, neoplasia intraepitelial, pronóstico, estadificación, estómago.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 95% de los casos de cáncer de estómago son adenocarcinomas (neoplasias epiteliales malignas). Los tumores no epiteliales consisten predominantemente en linfomas y tumores neuroendocrinos y mesenquimatosos. En este capítulo

nos centraremos en el (adeno)carcinoma gástrico (CG).

El CG representa un grupo de tumores biológica y genéticamente heterogéneo de etiología multifactorial, con factores tanto ambientales como genéticos. Estos tumores se caracterizan por una heterogeneidad morfológica amplia en lo que respecta a los patrones de arquitectura y crecimiento, diferenciación celular, histogénesis y patogenia molecular.

La mayoría de los casos de CG son esporádicos, presentando agregación familiar en aproximadamente el 10% de los casos. El CG hereditario es responsable de un porcentaje muy bajo de casos (1-3%). Se

han definido dos síndromes hereditarios: el cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) y el adenocarcinoma gástrico con poliposis proximal del estómago (AGPPE). Además, el CG puede desarrollarse en el marco de otros síndromes de cáncer hereditario.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de estómago es el quinto cáncer más frecuente en el mundo. En 2012 se calculó que representa el 7% de la incidencia total y el 9% de la mortalidad total del cáncer. La incidencia del cáncer de estómago presenta variaciones de hasta 10 veces en diversos países y las tasas en los hombres son aproximadamente dos veces mayores que en las mujeres. En general, la incidencia aumenta progresivamente con la edad en ambos sexos¹. La distribución es irregular, con áreas de incidencia alta (> 60 por 100.000 hombres) en el este de Asia, este de Europa y Latinoamérica, y otras de incidencia baja (< 15 por 100.000 habitantes), como Norteamérica, norte de Europa y la mayoría de los países de África y Sudeste asiático. Más del 70% de los casos se presentan en países en desarrollo y la mitad de los casos de todo el mundo suceden en Asia oriental.

Las tasas de incidencia y mortalidad del CG que no afecta al cardias han ido disminuyendo uniformemente en casi todos los países¹. No obstante, la tasa de incidencia absoluta continúa aumentando, cabe suponer que como consecuencia del envejecimiento de la población mundial.

ETIOPATOGENIA

La carcinogénesis gástrica es un proceso polietápico y multifactorial que, en muchos casos, implica la progresión desde la mucosa normal a gastritis crónica (inflamación crónica de la mucosa gástrica), gastritis atrófica (con pérdida de glándulas gástricas) y metaplasia intestinal (sustitución del epitelio gástrico por epitelio intestinal), hasta displasia (neoplasia intraepitelial) y carcinoma, una

secuencia de acontecimientos que puede durar varios años. Esta secuencia se ha denominado cascada de Correa de carcinogénesis gástrica polietápica². No obstante, el modelo de Correa no explica todos los pasos de la carcinogénesis del CG.

Infección por *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es la especie dominante en el microbioma gástrico humano, y esta colonización causa una respuesta inflamatoria persistente. Si bien la gastritis inducida por *H. pylori* es el factor de riesgo aislado más potente para el desarrollo del cáncer de estómago, solo una pequeña proporción de las personas infectadas desarrollará CG³.

Los factores asociados a la colonización y a la patogenia de *H. pylori* comprenden los factores de virulencia: *cagA* en la isla de patogenicidad *cag* (*cagPAI*), la citotoxina vacuolizante *vacA* y las proteínas exteriores de membrana bacteriana⁴. Las cepas que producen la proteína *cagA* se asocian a lesiones gástricas precancerosas y a un riesgo mayor de desarrollar cáncer en la zona distal del estómago⁵. Se han identificado varios genotipos *Vac A*. Las cepas más virulentas (*vacA* s1, i1 y m1) aumentan el riesgo de CG en comparación con las menos virulentas (*vacA* s2, i2 y m2)⁶. Aunque el riesgo de CG se ha relacionado con el genotipo *vacA* en algunos países de Europa y Norteamérica, esta relación no se ha observado en países de Asia oriental.

La inmensa mayoría (> 90%) de las personas no desarrolla un CG, lo que indica la participación de otros agentes causales y del trasfondo genético del huésped. La susceptibilidad genética individual al CG implica varios genes, como son, entre otros, el gen de la interleucina 1 β (*IL1B*) (que contribuye a iniciar y amplificar la respuesta inflamatoria) y el gen del antagonista del receptor de la interleucina 1 (*IL1RN*) (modulador de la respuesta inflamatoria). En las personas que tienen alelos proinflamatorios, la infección por *H. pylori* puede aumentar la

producción de interleucina 1 β , provocando una inflamación intensa y mantenida que incrementa el riesgo de desarrollar CG⁷.

Infección por el virus de Epstein Barr (VEB)

En torno al 10% de los CG se asocian a la infección por el virus de Epstein Barr (VEB)⁸. El CG asociado al VEB es el grupo de carcinomas más extenso entre los procesos malignos asociados al VEB.

Dieta

Algunos hábitos alimentarios se han asociado al aumento de riesgo de CG, como la ingesta elevada de salazones o ahumados, o la ingesta baja de frutas y verduras frescas⁹, así como de encurtidos¹⁰. El consumo de carne, especialmente de carnes rojas y de carnes procesadas, se ha asociado al aumento de riesgo de CG en la zona distal del estómago.

Tabaquismo

El tabaquismo también se ha asociado al aumento de riesgo de CG, dependiendo del número de cigarrillos y de la duración del tabaquismo; la asociación epidemiológica no puede explicarse por sesgos o factores de confusión¹¹.

Condiciones y lesiones precursoras del CG: gastritis crónica y metaplasia intestinal

Se ha demostrado la asociación entre la gastritis crónica (GC), en particular la forma atrófica con metaplasia intestinal (MI), y el CG en áreas de incidencia alta de CG.

Los esquemas de clasificación de la GC, como el sistema Sydney, intentan combinar la información topográfica, morfológica y etiológica en un sistema de notificación diseñado para incluir tanto el grado como el estadio de la gastritis¹². Para evaluar el riesgo de cáncer asociado a la gastritis atrófica se han propuesto tres índices histopatológicos: el índice de riesgo gástrico, el sistema OLGA (*Operative Link for Gastritis Assessment*,

relación operativa para valorar la gastritis) y el sistema Baylor¹³. Para estratificar a los pacientes según su riesgo de cáncer se ha propuesto aplicar la estadificación OLGA y el estado de *H. pylori*¹⁴.

La MI se puede clasificar en dos tipos principales: completa (también denominada tipo del intestino delgado o tipo I) e incompleta (tipos IIA/II y IIB/III)¹⁵. Asimismo, se ha propuesto una clasificación inmunohistoquímica de la MI: metaplasia de tipo completo con descenso de la expresión de mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC y MUC6) y de MUC2, y MI incompleta, en la que las mucinas gástricas se expresan junto a MUC2. Esta última muestra un fenotipo mixto gástrico e intestinal que refleja un programa de diferenciación aberrante. En algunos estudios (aunque no en todos) se indica una correlación positiva entre el grado de MI incompleta y la extensión de la MI y el riesgo de progresión a carcinoma. Se ha identificado otro patrón de metaplasia, denominada metaplasia que expresa un polipéptido espasmolítico (MEPE), en el que la expresión del polipéptido espasmolítico TFF2 se asocia a atrofia oxíntica. La MEPE se asocia con fuerza a la infección crónica por *H. pylori* y al adenocarcinoma gástrico, y puede representar otra vía hacia la neoplasia gástrica¹⁶.

Displasia gástrica

La displasia gástrica (o neoplasia intraepitelial, NIE) se considera la lesión precursora del denominado CG de tipo intestinal. La displasia gástrica se caracteriza por atipia celular y arquitectura glandular desorganizada. Es fundamental reconocer la displasia gástrica y determinar su grado, ya que predice tanto el riesgo de transformación maligna como el riesgo de CG metacrónico.

Se han propuesto varias clasificaciones de la displasia gástrica, como la de Padua y la de Viena^{17,18}. Según la clasificación de la OMS¹⁹, la displasia se clasifica como de grado alto o de grado bajo. La displasia/NIE de bajo grado muestra una desorganización mínima

de su arquitectura y una atipia citológica solo leve o moderada. Los núcleos están alargados y localizados en la zona basal, y la actividad mitótica es leve o moderada. La displasia/NIE de alto grado muestra desorganización importante de la arquitectura y atipia citológica importante con mitosis numerosas.

Se han identificado dos fenotipos principales en la displasia gástrica en función de la histología y la diferenciación celular: el fenotipo intestinal (adenomatoso; tipo I), que se parece a los adenomas de colon, y el fenotipo gástrico (fenotipo foveolar o pilórico; tipo II). Los dos tipos pueden distinguirse por la expresión de mucinas, CD10 y CDX2 (intestinal/adenomatoso: MUC2, CD10 y CDX2; gástrico/foveolar: MUC5AC, ausencia de CD10 y expresión baja de CDX2)¹⁹.

Las lesiones precursoras del carcinoma gástrico de tipo difuso no se han definido con detalle aún, salvo el carcinoma gástrico hereditario de tipo difuso (v. apartado «Cáncer gástrico hereditario»).

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA Y SÍNDROMES HEREDITARIOS

Los familiares de primer grado de pacientes con CG tienen casi tres veces más probabilidades que la población general de desarrollar CG. Este efecto puede deberse, en parte, a que la infección por *H. pylori* es frecuente en las familias y a la posible participación de los polimorfismos del gen *IL-1*. También puede ser importante la susceptibilidad a los carcinógenos; por ejemplo, los polimorfismos de genes que codifican las enzimas glutatión S-transferasas, que metabolizan carcinógenos relacionados con el tabaco, y la N-acetiltransferasa 1, que aumenta el riesgo de desarrollar CG²⁰. El gen del antígeno de células madre prostáticas (*PSCA*) y el gen de la mucina 1 (*MUC1*) se han identificado como factores de susceptibilidad del CG²¹. Como ya hemos mencionado, hay indicios de agrupación familiar del CG

en aproximadamente el 10% de los casos, y el 1-3% de los CG son hereditarios. Se han identificado dos tipos de CG hereditario: el cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH) y el adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago (AGPPE).

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL CARCINOMA GÁSTRICO

Macroscópica

El carcinoma gástrico puede presentarse en estadios iniciales o avanzados. El carcinoma gástrico inicial (CGI) es un carcinoma invasivo limitado a la mucosa o submucosa, con independencia del estado ganglionar. El CG que infiltra o sobrepasa la muscular propia se define como «avanzado»^{22,23}.

Los CGI se clasifican en tres tipos, dependiendo del aspecto endoscópico según la clasificación de París: tipo I (protrusión): crecimiento polipoide (que se clasifica a su vez como Ip, pedunculado, e Is, sesil); tipo II (superficial): crecimiento no polipoide (que se clasifica como tipo IIa, ligeramente elevado, tipo IIb, plano, y tipo IIc, ligeramente deprimido), y tipo III: crecimiento excavado²⁴.

Los carcinomas gástricos avanzados pueden presentar varios aspectos macroscópicos. La clasificación de Borrmann²⁵ sigue siendo la más utilizada y divide los carcinomas gástricos en cuatro tipos diferentes: tipo I, polipoide; tipo II, fungoso; tipo III, ulcerado, y tipo IV, infiltrante difuso (fig. 2-1).

Microscópica

Lauren ha descrito dos tipos principales de carcinoma gástrico, los tipos intestinal y difuso, que presentan perfiles clínico-patológicos y patogenias diferentes, y que, a menudo, se presentan en entornos epidemiológicos diferentes²⁶.

La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹⁹ propone cinco tipos principales de CG: tubular, papilar, mucinoso, poco

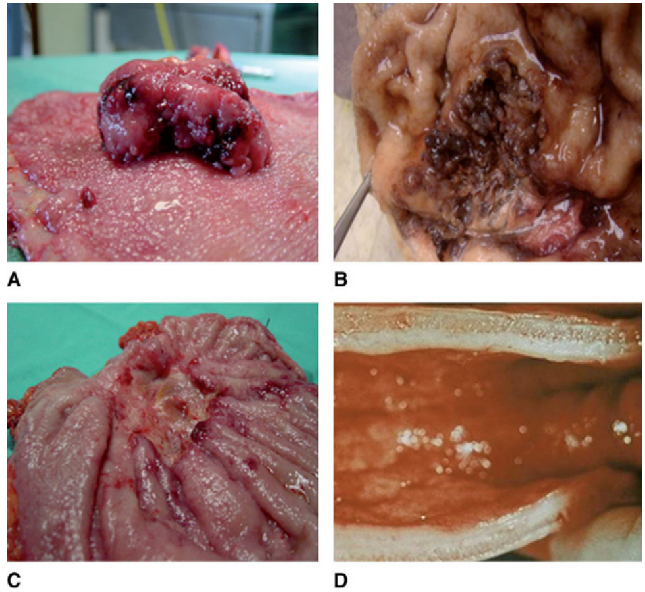


FIGURA 2-1. Patrones de crecimiento del cáncer gástrico avanzado según la clasificación de Borrmann. A. Tipo 1, polipoide. B. Tipo 2, fungoso. C. Tipo 3, ulcerado. D. Tipo 4, infiltrante.

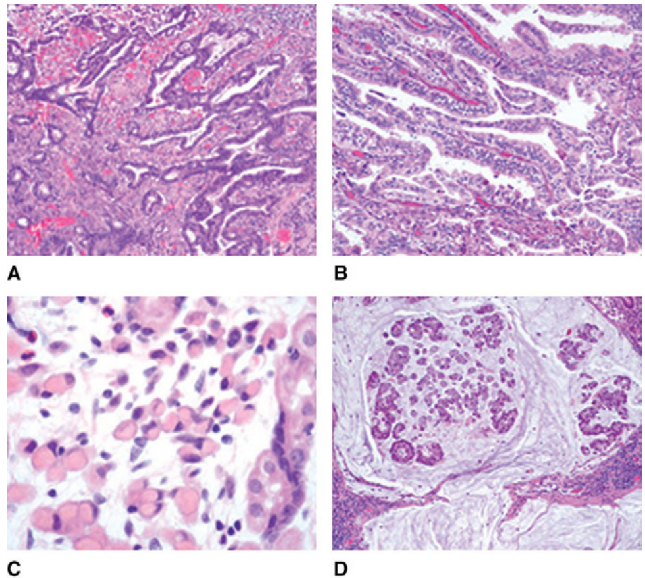


FIGURA 2-2. Tipos histológicos del carcinoma gástrico. A. Tubular. B. Papilar. C. Células poco cohesivas, tipo en anillo de sello. D. Mucinoso.

cohesivo (con o sin células en anillo de sello) y mixto (fig. 2-2). Los carcinomas tubular y papilar corresponden, en general, al tipo intestinal, y los carcinomas poco cohesivos (que incluyen casos constituidos, parcial o totalmente, por células en anillo de sello)

corresponden al tipo difuso de la clasificación de Lauren.

En Japón, la tipificación histológica recomendada es parecida a la de la clasificación de la OMS, aunque no idéntica al 100%²⁷. La clasificación de Nakamura en

subtipos diferenciado y no diferenciado se utiliza junto con el tamaño de la lesión y la presencia o ausencia de ulceración para decidir si una lesión puede tratarse por vía endoscópica^{28,29}.

Aparte de la clasificación basada en la morfología tumoral, el CG puede clasificarse en función de la mucina y la tinción de TFF1 en los tipos G (fenotipo gástrico, positivo para anticuerpos frente a MUC5AC, MUC6 y TFF1), I (fenotipo intestinal, positivo para MUC2, CDX2 y CD10), GI (perfil mixto) y N (tipo nulo)³⁰⁻³².

Todos esos fenotipos se han observado en los denominados carcinomas intestinales (clasificación de Lauren). Estos resultados ponen en duda la vía histogenética clásica propuesta para la gastritis atrófica desde la metaplasia intestinal al carcinoma de tipo intestinal, y demuestran que la denominación de carcinoma intestinal es un nombre inapropiado, porque una gran proporción de esos tumores presenta un fenotipo gástrico, como se demuestra por la expresión de mucinas y TFF1³³⁻³⁵.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO

Estadificación

La estadificación del carcinoma de estómago se modificó sustancialmente en 2009 (cuadro 2-1). Los problemas más importantes fueron la subdivisión de los cánceres T1 en T1a (mucosa) y T1b (submucosa), el cambio de denominación de T2a (muscular propia) como T2 y de T2b (subserosa) como T3, y la subdivisión de T4 (serosa) en T4a (penetra la serosa) y T4b (invade estructuras adyacentes). En consecuencia, la clasificación T (profundidad de la invasión) es ahora más uniforme en todo el tubo digestivo, mientras que siguen manteniéndose diferencias en la clasificación N (presencia o ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales). Las categorías N del CG son N0 (sin metástasis en ganglios linfáticos regionales),

CUADRO 2-1. Clasificación TNM del carcinoma gástrico

T: tumor primario

TX: el tumor primario no puede evaluarse

T0: no hay signos de tumor primario

Tis: carcinoma *in situ*: tumor intraepitelial sin invasión de la lámina propia, displasia de alto grado

T1: el tumor invade la lámina propia, la *muscularis mucosae* o la submucosa

- T1a: el tumor invade la lámina propia o la *muscularis mucosae*

- T1b: el tumor invade la submucosa

T2: el tumor invade la *muscularis* propia

T3: el tumor invade la subserosa

T4: el tumor perfora la serosa o invade estructuras adyacentes

- T4a: el tumor perfora la serosa (peritoneo visceral)

- T4b: el tumor invade estructuras adyacentes

N: ganglios linfáticos regionales

NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0: sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: metástasis en 1 o 2 ganglios linfáticos regionales

N2: metástasis en 3 a 6 ganglios linfáticos regionales

N3: metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

- N3a: metástasis en 7 a 15 ganglios linfáticos regionales

- N3b: metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales

M: metástasis a distancia

M0: sin metástasis a distancia

M1: metástasis a distancia

N1 (1 o 2 metástasis ganglionares), N2 (3 a 6 metástasis ganglionares), N3a (7 a 15 metástasis ganglionares) y N3b (16 o más metástasis en ganglios linfáticos regionales)^{22,23}.

Diseminación y pronóstico

Los carcinomas gástricos pueden dispersarse por extensión directa hacia órganos adyacentes, invasión linfática, invasión de vasos sanguíneos y/o diseminación peritoneal. El CG de tipo intestinal metastatiza

preferentemente por vía hematogena hacia el hígado, mientras que el de tipo difuso lo hace preferentemente hacia superficies peritoneales¹⁹. Los CG con fenotipo histológico mixto muestran patrones metastásicos de ambos tipos.

El CG inicial y el CG avanzado tienen un pronóstico diferente. Los pacientes japoneses con CGI tienen un pronóstico excelente, con una tasa de supervivencia a los 5 años mayor del 90% después del tratamiento quirúrgico. No obstante, aproximadamente el 2% de los CGI recurre tras la resección curativa, y las metástasis en ganglios linfáticos aparecen en el 2-3% de los carcinomas intramucosos y en el 20-30% de los carcinomas submucosos^{36,37}. El riesgo de metástasis en ganglios linfáticos en el CGI se correlaciona con la edad en el momento del diagnóstico (cuanto menor es la edad, más frecuente es la aparición de metástasis en ganglios linfáticos), con la invasión linfática y submucosa de más de 500 μm , un tamaño mayor de 20 mm, tipo microscópico deprimido, histología y presencia de úlcera o cicatriz³⁷.

La tasa de supervivencia a 5 años del CG avanzado es cercana al 23% cuando se trata con cirugía sola y al 36% cuando el tratamiento incluye quimioterapia en el perioperatorio³⁸. En cuanto al CG avanzado, la profundidad de la infiltración parietal (categoría T de la clasificación TNM), el número de metástasis en ganglios linfáticos (categoría N de clasificación TNM) y la presencia de metástasis a distancia (categoría M de la clasificación TNM) siguen siendo los indicadores pronósticos más potentes. La invasión linfática o venosa también es un factor predictivo de una mala supervivencia en el CG. La invasión perineural se correlaciona con el estadio T y con el tamaño tumoral, y puede actuar como marcador de la enfermedad avanzada.

Varios autores han investigado el significado pronóstico del inmunofenotipo mucinoso del CG³⁹, pero los resultados son controvertidos o contradictorios.

Para una revisión de otros biomarcadores pronósticos y predictivos en el CG véase el artículo de Durães et al.⁴⁰.

PATOLOGÍA MOLECULAR

El carcinoma gástrico es el resultado del daño acumulado en el genoma que afecta a funciones celulares esenciales para el desarrollo del cáncer. Se han identificado tres fenotipos de inestabilidad en el CG: inestabilidad de microsátelites (IMS), inestabilidad de cromosomas (CIN) y fenotipo metilador de la isla CpG (CIMP).

Inestabilidad de microsátelites (IMS)

La deficiencia o inactivación de una de las proteínas reparadoras del ADN MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2 conduce a la incapacidad de reparar los errores de replicación del ADN que se producen de forma natural y que provocan la aparición de alelos nuevos no presentes en el ADN normal, el denominado fenotipo IMS. El IMS puede causar cambios genéticos posteriores, normalmente mutaciones en el marco de lectura, en muchos genes que han demostrado su participación en el CG. Se ha descrito un IMS en el 15-38% de los CG, como consecuencia principalmente del silenciamiento epigenético (metilación del promotor) del gen *MLH1*^{41,42}. Las mutaciones somáticas de los genes MMR son muy poco frecuentes en el CG esporádico. Los carcinomas gástricos con un nivel alto de IMS (IMS alto) se caracterizan por localización antral, fenotipo intestinal, patrón de crecimiento expansivo y pronóstico favorable cuando se comparan con tumores con un sistema de reparación del ADN competente⁴¹.

Inestabilidad cromosómica (CIN)

En torno al 80% de los CG esporádicos presenta CIN, lo que da lugar a variaciones numéricas (ganancias, pérdidas y amplificaciones) o estructurales (p. ej., translocaciones) de

parte o todos los cromosomas, con aneuploidía⁴³.

Fenotipo metilador de las islas CpG (CIMP)

El CIMP se caracteriza por la hipermetilación del promotor de genes que conduce al silenciamiento génico. En el CG se ha observado una superposición importante entre el IMS y el CIMP. El fenotipo CIMP se asocia a una hipermetilación generalizada de genes supresores de tumores, edad joven del paciente y evolución adversa, de forma independiente del estadio del paciente⁴⁴.

Oncogenes

Algunos oncogenes se alteran preferentemente en el carcinoma difuso, como *BCL2* y *FGFR2* (antes conocido como *K-SAM*). Otros oncogenes se alteran tanto en los carcinomas intestinales como en los difusos, incluidos *CTNNB1* (que codifica la beta catenina), *MET* y *MYC*, y *HER-2* y *KRAS* se alteran preferentemente en el tipo intestinal⁴⁵.

Se ha descrito la amplificación o sobreexpresión de *HER-2* en el 7-34% de los tumores. El protocolo aceptado en estos momentos para detectar las aberraciones *HER-2* comprende el uso de inmunohistoquímica (IHQ) con anticuerpos específicos y técnicas de hibridación *in situ* (FISH, CISH y SISH). Los cánceres que obtienen una puntuación 3+ en la IHQ se consideran *HER-2* positivos, los que obtienen una puntuación 2+ se someten a otros estudios de confirmación mediante FISH, CISH o SISH, y los que se puntúan como < 2+ mediante IHQ se consideran casos *HER-2* negativos. Hay datos que indican que el CG *HER-2* positivo puede responder bien al tratamiento con el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab, como se demuestra en el estudio ToGA⁴⁶.

La expresión de los genes implicados en la regulación del ciclo celular también está

fuera de control en el CG, como en *CDKN1B* y la ciclina E.

Genes supresores tumorales

Se ha implicado a muchos genes supresores tumorales en el CG, como *APC* y *DCC* en los carcinomas de tipo intestinal, y *CDH1* y *RB1* en los carcinomas difusos. Otros genes supresores tumorales están alterados en ambos tipos de carcinoma gástrico, como *PTEN* y *TP53*, si bien este último es más frecuente en el de tipo intestinal⁴⁵.

Micro-ARN

Se ha demostrado la relación entre varios tipos de miARN y ciertos subtipos de CG, la progresión del CG y los posibles objetivos del tratamiento⁴⁷.

Estudios pangenómicos

Se están utilizando métodos modernos de alto rendimiento para intentar comprender mejor la biología del CG a nivel molecular⁴⁸.

En dos estudios recientes pangenómicos de análisis del perfil de número de copias se demostraron patrones sistemáticos de exclusividad molecular y que los genes relacionados con la señalización RTK/RAS (*FGFR2*, *KRAS*, *HER-2*, *EGFR* y *MET*) estaban amplificados con frecuencia en el CG de forma mutuamente excluyente^{49,50}. Estos resultados indican la existencia de cinco subgrupos distintos de pacientes con CG, definidos por las alteraciones distintivas del genoma en *FGFR2*, *KRAS*, *EGFR*, *HER-2* y *MET*. En conjunto, esos subgrupos indican que al menos el 37% de los pacientes con CG podrían recibir potencialmente tratamiento dirigido a RTK/RAS.

Mediante la secuenciación del exoma, Zang et al.⁵¹ encontraron una media de 50 mutaciones por cada caso de CG, que afectaban principalmente a los genes implicados en la adhesión celular y en el remodelado de la cromatina, e identificaron dos supuestos nuevos genes supresores tumorales, *FAT4* y *ARID1A*.

Tan et al.⁵² investigaron el perfil de expresión génica en un gran número de líneas celulares y muestras de tumores de CG, e identificaron dos subtipos genómicos mayores que coincidían con la clasificación de Lauren en el 64% de los CG.

Recientemente, la caracterización del perfil de expresión génica ha demostrado tres subtipos distintos de CG: mesenquimatoso, proliferativo y metabólico, con respuestas diferentes al tratamiento (los resultados de los estudios preclínicos indican que los CG del subtipo mesenquimatoso pueden ser más sensibles a los fármacos que se dirigen a la vía PIK3CA/mTOR/AKT en comparación con los CG de otros subtipos)⁵³.

CÁNCER GÁSTRICO HEREDITARIO

Cáncer gástrico difuso hereditario (CGDH)

El CGDH es un síndrome autosómico dominante de susceptibilidad al cáncer que se caracteriza por CG con células en anillo de sello (difuso) y cáncer de mama lobulillar. Guilford et al.⁵⁴ descubrieron la base genética de este síndrome en 1998, al estudiar tres familias maoríes en Nueva Zelanda con CG difuso multigeneracional en las que se identificaron mutaciones de línea germinal del gen de la E-cadherina (*CDH1*) (OMIM# 192090).

A partir de los criterios clínicos, el International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) definió a familias con síndrome CGDH como aquellas que cumplían uno de dos criterios: 1) dos o más casos documentados de CG difuso en familiares de primer o segundo grado, siendo diagnosticado al menos uno de ellos antes de los 50 años de edad, o 2) tres o más casos de CG difuso documentados en familiares de primer o segundo grado, con independencia de la edad en el momento del diagnóstico⁵⁵. Las mujeres de las familias con CGDH tienen un riesgo elevado de tener cáncer de

CUADRO 2-2. Criterios para analizar mutaciones en *CDH1*

Recomendaciones actualizadas del International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC):

- Dos o más casos documentados de cáncer gástrico en familiares de primer grado, con al menos un caso documentado de cáncer gástrico difuso diagnosticado antes de los 50 años de edad.
- Tres o más casos documentados de cáncer gástrico difuso en familiares de primer o segundo grado, con independencia de la edad de inicio.
- Cáncer gástrico difuso antes de los 40 años de edad, sin antecedentes familiares.
- Familias con diagnóstico de cáncer gástrico difuso y cáncer de mama lobulillar, con un caso antes de los 50 años de edad.

En aquellos casos en los que se identifique un carcinoma *in situ* adyacente al cáncer gástrico de tipo difuso, se valorará el estudio genético, dado que los casos esporádicos son muy poco frecuentes, si es que existen.

mama lobulillar. Los criterios del IGCLC para el estudio genético se actualizaron en 2010⁵⁶ (cuadro 2-2). En varias familias con CGDH se ha observado una incidencia más alta de hendiduras orofaciales^{57,58}.

En el CGDH definido clínicamente se detectan mutaciones del *CDH1* en el 30-40% de los casos⁵⁶. En la mayoría de casos (80%) existen mutaciones de truncamiento y en el resto se trata de mutaciones con cambio de sentido (*missense*). Además de las mutaciones puntuales, se han encontrado deleciones extensas en línea germinal en el 5% de las familias con CGDH en las que el estudio de mutaciones puntuales fue negativo⁵⁹. Se han detectado mutaciones de línea germinal de *TP53* en dos estudios de familias con CG y sin mutaciones *CDH1*. Recientemente se ha identificado una mutación de α -E-catenina (*CTNNA1*) en una familia con CGDH⁶⁰.

En el CGDH, el alelo *wild-type* de *CDH1* se inactiva con mayor frecuencia mediante

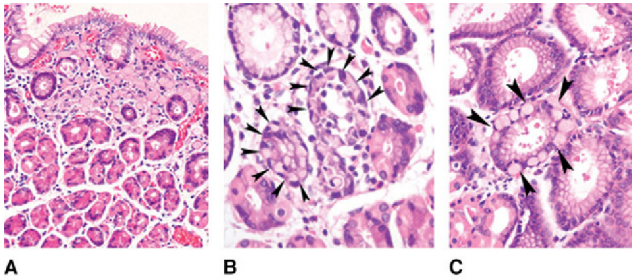


FIGURA 2-3. Carcinoma gástrico difuso hereditario (CGDH). A. Carcinoma intramucoso con células en anillo de sello. B. Carcinoma *in situ*. C. Disseminación pagetoide de células en anillo de sello.

hipermetilación del promotor (modificación epigenética) y con menor frecuencia por pérdida de heterocigosidad y por mutaciones en *CDH1*⁶¹. También se han descrito deleciones intragénicas del alelo *wild-type*. Oliveira et al.⁶² han revisado las guías de manejo clínico de las familias con CGDH.

Histopatología del CGDH

En sus etapas iniciales, el CGDH se caracteriza por *focos* múltiples de carcinoma (difuso) de células en anillo invasivo (T1a) en la mucosa gástrica superficial en portadores de la mutación *CDH1* (fig. 2-3A), con metástasis no ganglionares⁶³. En el CGDH se conocen dos precursores (Tis) del carcinoma T1a de células en anillo de sello⁶⁴: el carcinoma de células en anillo de sello *in situ*, que corresponde a la presencia de las células en anillo de sello dentro de la membrana basal, sustituyendo las células epiteliales normales, en general, con núcleos hiper cromáticos y despolarizados (fig. 2-3B), y la disseminación pagetoide de células en anillo de sello por debajo del epitelio conservado de glándulas y foveolas, pero dentro de la membrana basal (fig. 2-3C).

Adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago (AGPPE)

En 2011 se identificó un nuevo síndrome de CG hereditario: el adenocarcinoma gástrico y poliposis proximal del estómago

(AGPPE)⁶⁵. Se trata de un síndrome de poliposis particular que presenta un riesgo significativo de adenocarcinoma gástrico, caracterizado por la transmisión autosómica dominante de poliposis de glándulas fúndicas (PGF) y áreas de displasia o CG de tipo intestinal, cuya presencia se restringe a la zona proximal del estómago y que no muestra indicios de poliposis colorrectal o duodenal ni de otros síndromes de cáncer gastrointestinal hereditario. Más recientemente, se han descrito dos familias japonesas que presentan las mismas características clínico-patológicas⁶⁶.

La anatomía patológica del AGPPE se caracteriza por poliposis gástrica florida, con pólipos gástricos que miden predominantemente < 10 mm de diámetro. Los pólipos (> 100) tapizan el cuerpo y el fondo del estómago, con conservación relativa de la curvatura menor del estómago (fig. 2-4A). El esófago, el antro, el píloro y el duodeno suelen ser normales. El estudio histopatológico se caracteriza por poliposis de predominio de glándulas fúndicas que incluye áreas de displasia (fig. 2-4B).

El síndrome se caracteriza por tener una penetrancia incompleta, con pocos portadores obligados de edad avanzada que tienen un estudio endoscópico normal. En varias familias con AGPPE se excluyó la presencia de mutaciones en *APC*, *MUTYH*, *CDH1*, *SMAD4*, *BMPRIA*, *STK11* y *PTEN*. Aún no se ha identificado el defecto genético causal.

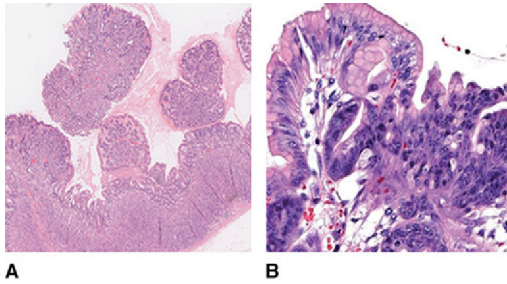


FIGURA 2-4. Adenocarcinoma gástrico con poliposis proximal del estómago (AGPPE). A. Poliposis de glándulas del fondo en el marco de un AGPPE. B. Displasia de alto grado en un pólipo de una glándula del fondo.

Cáncer gástrico en otros síndromes hereditarios

Varios síndromes de predisposición a cáncer hereditario se han asociado al aumento de riesgo del CG. Entre ellos, se incluyen la poliposis adenomatosa familiar (PAF), el síndrome de Lynch, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome de Peutz-Jeghers⁶⁷.

TRATAMIENTO

El tratamiento del CG esporádico depende del estadio tumoral. La resección mucosa endoscópica o mucosectomía y la disección submucosa endoscópica (DSE) son tratamientos ampliamente aceptados como primera línea del CG inicial (CGI) sin metástasis en ganglios linfáticos. La mucosectomía endoscópica se recomienda en tumores bien o moderadamente diferenciados que no presentan ulceraciones, miden < 30 mm de diámetro y en los que el estudio histológico posterior confirma que no hay invasión submucosa ni invasión linfovascular, y que la escisión local ha sido completa⁶⁸. La DSE permite una escisión más extensa de esta capa y se utiliza actualmente como abordaje terapéutico válido para los CG diferenciados (intestinales) si no presentan ulceraciones (con independencia del tamaño), si están ulcerados y miden ≤ 30 mm,

si son invasivos y miden ≤ 30 mm, y si la profundidad de la invasión de la submucosa es superficial (< 500 μm) y sin invasión linfovascular⁶⁹. No obstante, algunos datos recientes refutan la seguridad de esos criterios extendidos, describiendo un nivel de metástasis ganglionares relativamente alto^{70,71}.

Las estrategias terapéuticas del CG avanzado comprenden cirugía, quimioterapia, radioterapia y tratamiento dirigido, como se describe y comenta en un artículo reciente sobre necesidades no satisfechas y retos del cáncer gástrico⁷². Aunque en estos momentos solo hay un fármaco dirigido aprobado (trastuzumab, dirigido a HER-2) en el CG, los avances en biología molecular han identificado varios objetivos nuevos prometedores, como EGFR, HER-3, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), PI3K/mTOR, FGFR2 y MET^{40,72}.

En estos momentos, en el entorno del CGDH no hay otros tratamientos disponibles aparte de la gastrectomía total profiláctica. La gastrectomía profiláctica debe plantearse seriamente, dado que la penetrancia del CGDH es > 80% y el análisis de piezas de gastrectomía indica que los *focos* microscópicos de células en anillo de sello están presentes prácticamente en todos los portadores de la mutación *CDH1* de línea germinal, aunque el estudio endoscópico sea anodino⁵⁶.

CONCLUSIONES

Existen dos tipos principales de CG esporádico: intestinal y difuso, siguiendo vías de carcinogénesis distintas. El modelo de Correa es válido para una gran proporción de CG de tipo intestinal, sin embargo, se han ido acumulando datos que indican que el CG también puede surgir en la mucosa no intestinalizada y que conserva un fenotipo gástrico (y la diferenciación gástrica también se observa en la displasia gástrica, la lesión precursora última del adenocarcinoma

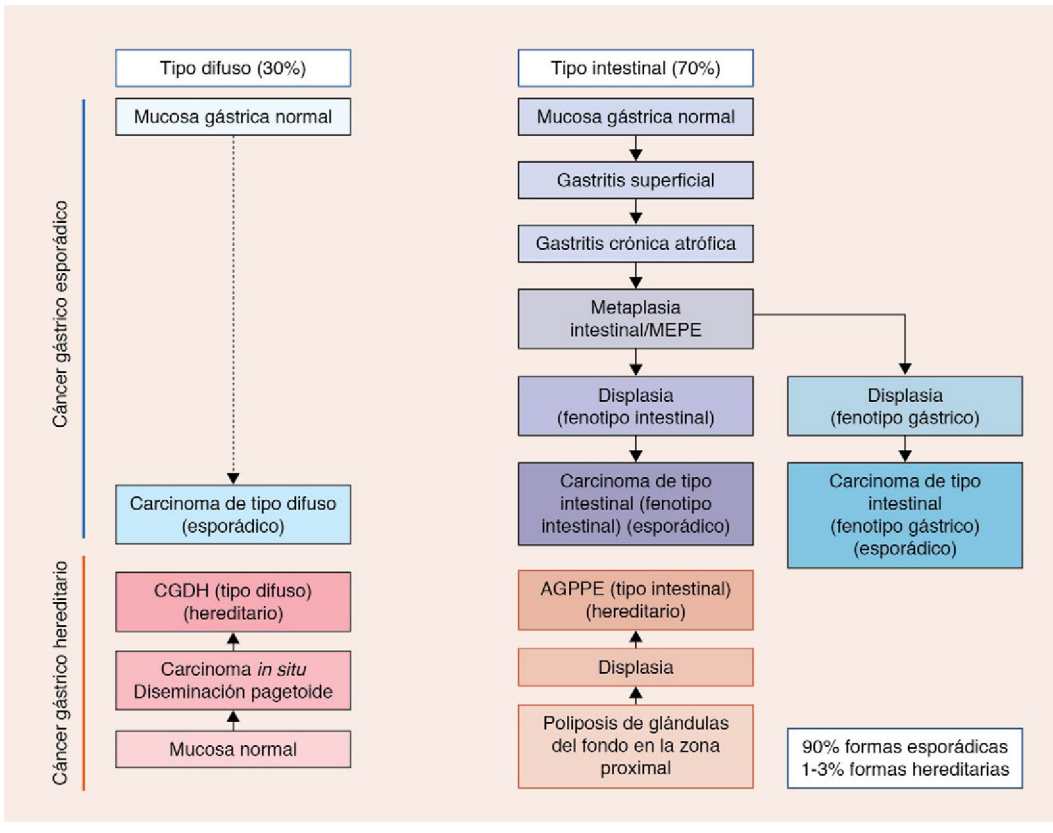


FIGURA 2-5. Vías de carcinogénesis gástrica (esporádica y hereditaria).

gástrico). El homólogo del CG esporádico es el CG hereditario, que comprende el CGDH y el AGPPE. Este último corresponde al CG intestinal hereditario (HIGC). En la figura 2-5 se muestra una imagen global del CG.

BIBLIOGRAFÍA

- Carneiro F, Bang Y-J, Hattori T, Montgomery EA. Stomach cancer. En: Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report 2014. Lyon: IARC Press; 2014. p. 545-57.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992;52(24):6735-40.
- Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. Nat Rev Cancer 2010;10:403-14.
- Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. Clin Microbiol Rev 2010;23:713-39.
- Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1680-7.
- Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, et al. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. Gastroenterology 2007;133:926-36.
- El-Omar EM, Carrington M, Chow W-H, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000;404:398-402.
- Fukayama M, Ushiku T. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma. Pathol Res Pract 2011;207:529-37.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer, Research. Food, Nutrition, Physical

- Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
10. Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled food and risk of gastric cancer – a systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:905-15.
 11. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2003;107:629-34.
 12. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
 13. Carneiro F, Lauwers G. Epithelial tumours of the stomach. En: Shepherd N, Warren B, Williams G, Greenson J, Lauwers G, Novelli M, editors. *Morson and Dawson's: Gastrointestinal Pathology*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013. p. 180-222.
 14. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, et al. Gastritis OLGAS-taging and gastric cancer risk: a twelve-year clinic-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1104-11.
 15. Jass JR, Filipe MI. The mucin profiles of normal gastric mucosa, intestinal metaplasia and its variants and gastric carcinoma. *Histochem J* 1981;13:931-9.
 16. Gutiérrez-González L, Wright NA. Biology of intestinal metaplasia in 2008 more than a simple phenotypic alteration. *Dig Liver Dis* 2008;40: 510-22.
 17. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-76.
 18. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, Dixon MF, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
 19. Lauwers GY, Carneiro F, Graham DY, Curado MP, Franceschi S, Montgomery E, et al. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of Tumours/Tumors of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. p. 48-58.
 20. Wideroff L, Vaughan TL, Farin FM, Gammon MD, Risch H, Stanford JL, et al. GST, NAT1 CYP1A1 polymorphisms and risk of esophageal and gastric adenocarcinomas. *Cancer Detect Prev* 2007;31:233-6.
 21. Saeki N, Ono H, Sakamoto H, Yoshida T. Genetic factors related to gastric cancer susceptibility identified using a genome-wide association study. *Cancer Sci* 2013;104:1-8.
 22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors*. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
 23. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC Cancer Staging Manual*. New York: Springer; 2009.
 24. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions. esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1 2002. *Gastrointest Endosc* 2003;58:S3-43.
 25. Borrmann R. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. En: von Henke F, Lubarch O, editors. IV/erster Teil. Berlin: Julius Springer Verlag; 1926. p. 864-71.
 26. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.
 27. JGCA. Japanese classification of gastric carcinoma 3rd English edition. *Gastric Cancer* 2011;14: 101-12.
 28. Nakamura K, Sugano H, Takagi K. Carcinoma of the stomach in incipient phase: its histogenesis and histological appearances. *Gann* 1968;59:251-8.
 29. Ono H. Early gastric cancer: diagnosis, pathology, treatment techniques and treatment outcomes. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:863-6.
 30. Machado JC, Carneiro F, Ribeiro P, Blin N, Sobrinho-Simoes M. pS2 protein expression in gastric carcinoma. An immunohistochemical and immunoradiometric study. *Eur J Cancer* 1996;32A:1585-6.
 31. Machado JC, Nogueira AM, Carneiro F, Reis CA, Sobrinho-Simoes M. Gastric carcinoma exhibits distinct types of cell differentiation: an immunohistochemical study of trefoil peptides (TFF1 and TFF2) and mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6). *J Pathol* 2000;190:437-43.
 32. Kushima R, Vieth M, Borchard F, Stolte M, Mukaisho K, Hattori T. Gastric-type well-differentiated adenocarcinoma and pyloric gland adenoma of the stomach. *Gastric Cancer* 2006;9:177-84.
 33. Kushima R, Hattori T. Histogenesis and characteristics of gastric-type adenocarcinomas in the stomach. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993;120:103-11.
 34. Tsukashita S, Kushima R, Bamba M, Sugihara H, Hattori T. MUC gene expression and histogenesis of adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 2001;94:166-70.
 35. Shiroshita H, Watanabe H, Ajioka Y, Watanabe G, Nishikura K, Kitano S. Re-evaluation of mucin phenotypes of gastric minute well-differentiated-type adenocarcinomas using a series of HGM, MUC5AC, MUC6, M-GGMC MUC2 and CD10 stains. *Pathol Int* 2004;54:311-21.

36. Hirasawa T, Gotoda T, Miyata S, Kato Y, Shimoda T, Taniguchi H, et al. Incidence of lymph node metastasis and the feasibility of endoscopic resection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12:148-52.
37. Tajima Y, Murakami M, Yamazaki K, Masuda Y, Aoki S, Kato M, et al. Risk factors for lymph node metastasis from gastric cancers with submucosal invasion. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1597-604.
38. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.
39. Kim DH, Shin N, Kim GH, Song GA, Jeon TY, Kim DH, et al. Mucin expression in gastric cancer: re-appraisal of its clinicopathologic and prognostic significance. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:1047-53.
40. Durães C, Almeida GM, Seruca R, Oliveira C, Carneiro F. Biomarkers for gastric cancer: prognostic, predictive or targets of therapy? *Virchows Arch* 2014;464:367-78.
41. Oliveira C, Seruca R, Seixas M, Sobrinho-Simoes M. The clinicopathological features of gastric carcinomas with microsatellite instability may be mediated by mutations of different «target genes»: a study of the TGFbeta RII, IGFII R, and BAX genes. *Am J Pathol* 1998;153:1211-9.
42. Pinto M, Oliveira C, Machado JC, Cirnes L, Tavares J, Carneiro F, et al. MSI-L gastric carcinomas share the hMLH1 methylation status of MSI-H carcinomas but not their clinicopathological profile. *Lab Invest* 2000;80:1915-23.
43. Aguilera A, Gomez-Gonzalez B. Genome instability: a mechanistic view of its causes and consequences. *Nat Rev Genet* 2008;9:204-17.
44. Zouridis H, Deng N, Ivanova T, Zhu Y, Wong B, Huang D, et al. Methylation subtypes and large-scale epigenetic alterations in gastric cancer. *Sci Transl Med* 2012;4(156). 156ra140.
45. Carneiro F, Oliveira C, Leite M, Seruca R. Molecular targets and biological modifiers in gastric cancer. *Semin Diagn Pathol* 2008;25:274-87.
46. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy *versus* chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.
47. Wang F, Sun GP, Zou YF, Hao JQ, Zhong F, Ren WJ. MicroRNAs as promising biomarkers for gastric cancer. *Cancer Biomark* 2012;11:259-67.
48. Grabsch HI, Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. *Dig Surg* 2013;30:150-8.
49. Deng N, Goh LK, Wang H, Das K, Tao J, Tan IB, et al. A comprehensive survey of genomic alterations in gastric cancer reveals systematic patterns of molecular exclusivity and co-occurrence among distinct therapeutic targets. *Gut* 2012;61:673-84.
50. Dulak AM, Schumacher S, van Lieshout J, Imamura Y, Fox C, Shim B, et al. Gastrointestinal adenocarcinomas of the esophagus, stomach and colon exhibit distinct patterns of genome instability and oncogenesis. *Cancer Res* 2012;72:4383-93.
51. Zang ZJ, Cutcutache I, Poon SL, Zhang SL, McPherson JR, Tao J, et al. Exome sequencing of gastric adenocarcinoma identifies recurrent somatic mutations in cell adhesion and chromatin remodeling genes. *Nat Genet* 2012;44:570-4.
52. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, Ong CW, Deng N, Lee J, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterol* 2011;141:476-85. 485.e1-11.
53. Lei Z, Tan IB, Das K, Deng N, Zouridis H, Pattison S, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 2013;145:554-65.
54. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-5.
55. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-80.
56. 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.
57. Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, Karam R, Manouvrier S, Graziadio C, et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet* 2006;43:138-42.
58. Kluijft I, Siemering EJ, Ausems MG, van Os TA, de Jong D, Simões-Correia J, et al. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer* 2012;131:367-76.
59. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet* 2009;18:1545-55.
60. 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.
61. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, Dunbier AK, Toro TT, Lynch H, et al. Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Nat Genet* 2000;26:16-7.

62. Oliveira C, Seruca R, Hoogerbrugge N, Ligtenberg M, Carneiro F. Clinical utility gene card for: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). *Eu J Hum Genet* 2013;21(8.). [Epub 2013 Feb 27].
63. Carneiro F, Charlton A, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. En: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2010. p. 59-63.
64. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, et al. Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening. *J Pathol* 2004;203:681-7.
65. 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.
66. Yanaru-Fujisawa R, Nakamura S, Moriyama T, Esaki M, Tsuchigame T, et al. Familial fundic gland polyposis with gastric cancer. *Gut* 2012;61:1103-4.
67. Sereno M, Aguayo C, Guillén Ponce C, Gómez-Raposo C, Zambrana F, Gómez-López M, et al. Gastric tumours in hereditary cancer syndromes: clinical features, molecular biology and strategies for prevention. *Clin Transl Oncol* 2011;13:599-610.
68. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, et al. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 2001;48:225-9.
69. Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, Ono H, Nakanishi Y, Shimoda T, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer* 2000;3:219-25.
70. Cho JY, Kim YS, Jung IS, Ryu CB, Lee MS, Shim CS, et al. Controversy concerning the cutoff value for depth of submucosal invasion after endoscopic mucosal resection of early gastric cancer. *Endoscopy* 2006;38:429-30.
71. Kang HJ, Kim DH, Jeon TY, Lee SH, Shin N, Chae SH, et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc* 2010;72:508-15.
72. Lordick F, Allum W, Carneiro F, Mitry E, Tabernero J, Tan P, et al. Unmet needs and challenges in gastric cancer: the way forward. *Cancer Treat Rev* 2014;40(6):692-700.