

EL PARADIGMA DE LA GASTRECTOMÍA TOTAL PROFILÁCTICA EN EL CÁNCER GÁSTRICO: ANTECEDENTES PARA EVALUAR SU ALCANCE TERAPÉUTICO.

THE PROPHYLACTIC TOTAL GASTRECTOMY PARADIGM IN GASTRIC CANCER: BACKGROUND TO EVALUATE ITS THERAPEUTIC SCOPE.

Pablo Celis Rubio¹, Alina Berenguela Mazo¹, Diego Berrezueta Ocaranza¹, Antonia González Sandoval¹.

(1) Estudiante de Medicina, U. de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia: Pablo Celis Rubio (pablocelis@ug.uchile.cl)

RESUMEN

El cáncer gástrico (CG) es el 5° cáncer más común a nivel mundial y 1° causa de mortalidad en Chile en hombres relacionada a cáncer. Su etiología es desconocida, de momento solo existen factores de riesgo, destacando la infección por *Helicobacter Pylori* (HP) y los antecedentes familiares de CG. Dentro del espectro de cáncer gástrico hereditario (CGH) resalta el Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (CGDH), donde la mutación de *CDH1* ha sido ampliamente estudiada. Se sabe que la gastrectomía total profiláctica (GTP) es la mejor alternativa preventiva y terapéutica para el CGDH causado por esta mutación, aunque, su recomendación ha sido limitada a pacientes con mutaciones *CDH1*. No obstante, recientemente se estableció la primera estimación de riesgo acumulado de desarrollar CGDH en pacientes portadores de mutaciones de *CTNNA1* y se ha planteado la posibilidad de realizar GTP. En paralelo, se han descrito múltiples variantes genéticas patogénicas y factores como la ascendencia amerindia que en relación con HP elevan considerablemente el riesgo de desarrollar CG. Los objetivos de esta revisión son describir las principales causas genéticas del CG y CGH, centrado en el CGDH y exponer evidencia que sustente el uso de la GTP en pacientes asintomáticos portadores de mutaciones distintas a *CDH1*, tal como *CTNNA1* o que presenten alto riesgo acumulado debido a la interacción *CTNNA1* u otras variantes genéticas patógenas con la infección por HP y/o el potencial riesgo de su ascendencia, incentivando el desarrollo de futuras investigaciones que promuevan esta indicación.

PALABRAS CLAVE: Cáncer gástrico; Cáncer gástrico hereditario; *Helicobacter Pylori*; Gastrectomía total profiláctica.

ABSTRACT

Gastric cancer (GC) is the fifth most common cancer worldwide and stands as the leading cause of cancer-related mortality in men in Chile. Its etiology remains unknown, with identified risk factors including *Helicobacter Pylori* (HP) infection and a family history of GC. Within the spectrum of hereditary gastric cancer (HGC), Hereditary Diffuse Gastric Cancer (HDGC) stands out, characterized by mutations in *CDH1* that have been extensively studied. Prophylactic total gastrectomy (PTG) is recognized as the optimal preventive and therapeutic approach for *CDH1*-related HDGC. However, the first estimate of the cumulative risk of developing CGDH in patients carrying *CTNNA1* mutations was recently established, and the possibility of performing PTG has also been raised. Concurrently, multiple other pathogenic genetic variants and factors, such as Amerindian ancestry and HP infection, have been described as significantly elevating the risk of GC development. This review aims to describe the leading genetic causes of GC and HGC, focusing on HDGC, and to present evidence supporting the use of PTG in asymptomatic patients carrying mutations other than *CDH1*, such as *CTNNA1* or presenting

a high cumulative risk due to the interaction of *CTNNA1* or other pathogenic genetic variants with *HP* infection and/or the potential risk of their ancestry, encouraging the development of future research to promote this indication.

KEY WORDS: Gastric cancer; Hereditary gastric cancer; *Helicobacter Pylori*; Prophylactic total gastrectomy.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es el quinto cáncer más común a nivel mundial y la cuarta causa de mortalidad relacionada al cáncer¹. El informe de vigilancia de cáncer de Chile 2023 del Departamento de Epidemiología de la Subsecretaría de Salud Pública, que analiza el período 2010-2019, muestra que las mayores tasas de mortalidad por cáncer se registran en primer lugar por el cáncer de próstata (21.5 muertes por 100.000 hombres), seguido del cáncer de estómago (16.4 muertes por 100.000 habitantes). Particularmente, la tasa de mortalidad de cancer gástrico en hombres es mayor que en mujeres (hombres: 24.9/100.000; mujeres: 9.8/100.000)², representando la primera causa de muerte por cáncer en el sexo masculino, revelando el impacto de esta enfermedad en nuestro país^{2,3}. El pronóstico depende del diagnóstico precoz; en estadios iniciales aumenta la tasa de curación con altas tasas de sobrevida. En etapas avanzadas la sobrevida tiene un promedio de 6 meses. En Chile, alrededor del 50% se presenta con metástasis ganglionares o de órganos vecinos al momento del diagnóstico⁴.

La etiología del CG todavía permanece desconocida⁵, de momento sólo se distinguen factores de riesgo, dentro de los cuales la infección por *Helicobacter Pylori* (*HP*) destaca como el factor más importante, así como también la historia familiar de CG⁶.

Los casos de CG se pueden dividir en etapas incipientes o avanzadas. Las etapas incipientes están limitadas a la muscular de la submucosa independientemente del tamaño de la lesión y propagación hacia nódulos linfáticos. Los CG que se extienden más allá de la muscular de la

mucosa para invadir la capa muscular gástrica son cánceres en etapas intermedias, mientras que si éste se infiltra desde la subserosa a órganos cercanos o hace metástasis, se considera como cáncer gástrico avanzado, el cual incluye tumores intermedios y avanzados^{4,5}.

También el CG se puede clasificar de acuerdo a su aparición histológica (difuso, intestinal, mixto o indeterminado), su ubicación anatómica (cardias, esofágico distal o subcárdico) y según características moleculares⁴.

Un tipo importante de CG es el cáncer gástrico hereditario (CGH), aunque su prevalencia es baja (corresponden del 1% a 3% del total de CG) poseen una alta morbimortalidad⁷. Los tres principales síndromes de CGH son: el Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (*CGDH*), el Adenocarcinoma Gástrico y Poliposis Proximal del Estómago (*AGPPE*), y el Cáncer Gástrico Intestinal Familiar (*CGIF*)⁸.

La gastrectomía total profiláctica (GTP) se considera el procedimiento de elección para el *CGDH*, sin embargo, el rol que podría desempeñar esta cirugía en otros contextos de alto riesgo para desarrollar CG como ascendencias de alto riesgo, la presencia de otras variantes genéticas patogénicas como *CTNNA1*; y su asociación a la virulencia de *HP*, aún requiere de mayor profundización. Es por esto que los objetivos de esta revisión son exponer en primer lugar las principales bases genéticas del CG y CGH, con especial énfasis en el *CGDH*, el cual ha sido ampliamente estudiado debido a las mutaciones que presenta en *CDH1* y en *CTNNA1*, y discutir sobre la evidencia que apoye la utilización de la GTP en pacientes asintomáticos portadores de mutaciones distintas a *CDH1*, tal como *CTNNA1* o que presenten un alto riesgo acumulado debido a la interacción *CTNNA1* u otras variantes

genéticas patógenas con la infección por *HP* y/o el potencial riesgo de su ascendencia, incentivando el desarrollo de futuras investigaciones que promuevan esta indicación.

BASES GENÉTICAS

FORMAS HEREDITARIAS

Aproximadamente entre el 5 y el 10% de los pacientes con CG son portadores de mutaciones en la línea germinal de forma hereditaria⁸. Un total de 30-40% de los casos con *CGDH* albergan mutaciones o cambios en el número de copias en el gen *CDH1*, que codifica para E-cadherina, de las cuales se han descrito más de 50 mutaciones que se encuentran en todo el gen⁹.

Estudios concluyen que la penetrancia *CGDH* en portadores de mutaciones alcanza una cifra del 80% indistintamente para cada sexo, a los 80 años de edad. Además, existe un riesgo combinado del 90% de presentar, agregado al CG, cáncer de mama en mujeres de 80 años⁸.

El gen *CTNNA1* que codifica para de la α -E-catenina en los últimos años también se ha relacionado con el *CGDH* a través de mutaciones de la línea germinal, incluyendo mutaciones sin sentido y de desplazamiento de marco¹⁰. Sin embargo, su presencia es menos frecuente en comparación a *CDH11*.

Por otro lado, respecto al AGPPE, un estudio que incluyó el análisis de una serie de casos en la genealogía de 3 familias que presentaban este síndrome, logró concluir la presencia de una transmisión autosómica dominante de pólipos en las glándulas fúndicas, que incluye áreas de displasia o adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal, situado en el estómago proximal y sin evidencia poliposis colorrectal, duodenal u otros síndromes de cáncer gastrointestinal hereditario. Este síndrome se caracteriza por una penetrancia incompleta y tampoco se ha logrado describir sus alteraciones moleculares, por lo que en AGPPE aún no se identifican las alteraciones genéticas en particular que serían capaz de desencadenar la enfermedad¹².

En el CGIF también ha sido observado un patrón de herencia autosómico dominante en numerosas familias que presentan cáncer gástrico intestinal¹³. Este síndrome debe considerarse un diagnóstico potencial cuando los resultados histopatológicos indican un adenocarcinoma de tipo intestinal, que no está incluido en los grupos familiares de poliposis gástrica. Actualmente las causas o alteraciones genéticas específicas no han sido identificadas, por lo que su patogenia sigue sin aclararse. Además, las recomendaciones y formas de abordar el manejo clínico de pacientes en riesgo de esta patología son acotadas¹⁴.

CDH1 Y EXPERIENCIA CON GASTRECTOMÍA PROFILÁCTICA

Las mutaciones de *CDH1* son las más frecuentes en *CGDH* por lo que han sido ampliamente estudiadas. Sobre esto, encontramos que el riesgo general de desarrollar cáncer gástrico en portadores de esta mutación es del 1% a los 20 años y aumenta al 4% a los 30 años. El riesgo acumulado estimado de desarrollar este cáncer a los 80 años es del 67% para los hombres y del 83% para las mujeres¹⁵.

Se han buscado estrategias diagnósticas efectivas para lograr detección temprana de focos cancerosos sin éxito, lo que ha llevado a la recomendación de GTP, siendo el procedimiento de elección como tratamiento definitivo¹⁶. En numerosos estudios y reportes de casos se consignan pacientes portadores de la mutación de *CDH1* con endoscopías normales, pero al efectuar la gastrectomía y posterior análisis del tejido gástrico se detectaron uno o más focos de células cancerosas^{16,17,18}.

La mayoría de los pacientes no sufre complicaciones después de la cirugía^{16,19,20,21} y la mortalidad perioperatoria reportada es baja, entre 0% y 2.5%^{19,22}. Por otra parte, el signo más reportado posterior a la GTP es la baja de peso^{16,20,21,22}, con diverso impacto nutricional, por lo que algunos pacientes consultan posteriormente para lidiar con este impacto²⁰.

Sobre las consecuencias en la vida de las personas de este procedimiento se reportan pocos

conflictos de decisión o arrepentimiento²³. Con respecto a la calidad de vida posterior a la gastrectomía la evidencia diverge, puesto que un estudio consigna buena calidad de vida general posterior al procedimiento²⁴, mientras que otro informa una baja en la calidad de vida²³.

CTNNA1 Y EXPERIENCIA CON GASTRECTOMÍA PROFILÁCTICA

El gen *CTNNA1* en los últimos años también ha sido relacionado con el cáncer gástrico hereditario¹⁰, sin embargo, su aparición ha sido catalogada como infrecuente en comparación a *CDH111* y aún se requieren más estudios para entender completamente el impacto de *CTNNA1*. A pesar de esto, nuevos estudios han profundizado la relación entre *CTNNA1* con el *CGDH*^{25,26,27}. A mediados del 2023, una investigación realizó la primera estimación de riesgo acumulado de desarrollo de *CGDH* en portadores de variantes patogénicas de *CTNNA1*. A partir de una cohorte 13 familias que incluía 46 portadores de variantes patogénicas se estimó un riesgo que varía entre el 49% y 57%²⁸.

En la actualidad no existe evidencia que sustente la realización de GTP en pacientes portadores asintomáticos de *CTNNA1*. Hace 4 años un estudio novedoso reportó los únicos dos casos disponibles en la literatura de GTP en pacientes asintomáticos portadores de *CTNNA1*²⁹. Uno de ellos presentaba una endoscopia y biopsia negativa para focos primarios de cáncer, sin embargo, se sugirió realizar la GTP donde se evidenciaron 3 focos de CG difuso. El segundo paciente presentó con anterioridad una endoscopia que evidenció focos de cáncer por lo que se sometió a GTP²⁹.

La evidencia expuesta permite situar y ampliar la discusión respecto a la indicación de la GTP más allá del gen *CDH1*, incluyendo a *CTNNA1*. Las futuras investigaciones y recomendaciones deberían apuntar a determinar con mayor exactitud los beneficios de la GTP en pacientes asintomáticos con antecedentes familiares que su determinación genética evidencie la presencia de mutaciones patogénicas en *CTNNA1*. En la actualidad la única recomendación establecida relacionada a la detección de *CTNNA1*, es

en pacientes con sospecha de *CGDH* que son negativos para *CDH1*. Sin embargo, los autores concluyen que también se debería realizar la GTP en pacientes portadores de variantes patogénicas de *CTNNA1*²⁹.

IMPORTANCIA DE LA SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA EN LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Aparte de los síndromes de CG hereditarios propiamente tal, también existen otras variantes genéticas que junto a la infección por *HP* tienen un alto riesgo de desarrollar CG.

PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

La *HP* es una bacteria carcinógena la cual es un gran factor de riesgo para el desarrollo de CG, siendo el único reservorio natural de *HP* el estómago humano³⁰. Los factores de virulencia más estudiados asociados a la patogenicidad del CG son citotoxina asociada al gen A (CagA) y citotoxina vacuolizante A (VacA), siendo CagA el factor más virulento³¹. CagA puede ser fosforilada y unirse a dominios Src Homology 2 (SH2) dentro de las proteínas tirosina fosfatasa, activando una vía de señalización que induce la mitosis y una proliferación celular anormal³². Por otro lado el CagA no fosforilado disocia el complejo E-cadherina y β -Catenina, disminuyendo la adhesión entre los tejidos³³. Además, CagA promueve la desdiferenciación de las células epiteliales, las cuales son más susceptibles de sufrir mutaciones³¹. Por otro lado, VacA puede separar las uniones estrechas entre células epiteliales de la mucosa gástrica, como resultado puede atravesarlas. También puede producir vacuolizaciones, alterar la membrana mitocondrial e inhibir la activación y proliferación de linfocitos T³⁴.

OTRAS VARIANTES GENÉTICAS Y SU INTERACCIÓN CON *HELICOBACTER PYLORI*

Actualmente existe evidencia de variantes patogénicas de la línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2* en genes de recombinación homóloga que aumentan sustancialmente el riesgo de cáncer gástrico³⁵. Junto a estas variantes se

han reportado otras 7 variantes patogénicas en genes de recombinación homóloga (*ATM* y *PALB2*), genes reparadores de desajustes (*MLH1*, *MSH6* y *MSH2*) y otros (*APC* y *CDH1*) que confieren una predisposición a CG, mostrando una asociación significativa. Estas variantes (incluyendo *BRCA1* y *BRCA2*) mostraron una prevalencia igual o mayor que la de *CDH1*³⁶.

El efecto combinado de las variantes de genes de recombinación homóloga (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* y *PALB2*) con la infección por *HP* es mucho mayor que con otras variables ambientales (fumar, consumo de alcohol, obesidad y consumo de sodio) para la carcinogénesis. Los pacientes portadores de estas variantes presentaron un Odds Ratio (*OR*) de 22.45 de desarrollar CG, comparado con los pacientes no portadores infectados, quienes tienen *OR* de 5.76 veces de desarrollar CG, obteniendo un riesgo relativo producto de la interacción entre estas 2 variables de 16.01³⁶.

Entre las personas infectadas por *HP*, el riesgo acumulado de los pacientes portadores de estas variantes patogénicas en genes homólogos recombinantes (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*) fue mayor que el riesgo acumulado de los no portadores (45.5% versus 14.4%) hasta los 85 años³⁶. Como posible mecanismo de acción que explique este aumento del riesgo, se plantea que las variantes patogénicas de estos genes homólogos recombinantes contribuyen a la inestabilidad del ADN, dado que presentan roturas en la doble cadena del ADN e incapacidad de reparar el ADN libre de errores, potenciando el daño al ADN generado por el *HP*, debido a que hay una menor capacidad de reparación del daño al material genético, contribuyendo a la carcinogénesis gástrica^{37,38,39,40}.

Junto a las variantes genéticas mencionadas anteriormente, existen polimorfismos específicos en genes codificantes de citoquinas inflamatorias que aumentan el riesgo de CG entre personas infectadas por *HP*. Incluso, se ha demostrado un riesgo de desarrollo de cáncer gástrico hasta 87 veces mayor en pacientes portadores de polimorfismo en *IL-1B* infectados por cepas *VacA s1* y 80 veces mayor para el mismo polimorfismo infectado por cepas *CagA*⁴¹. Por

lo que, la interacción de los factores genéticos del hospedero y el genotipo de la *HP* puede variar considerablemente el riesgo de la aparición y desarrollo de lesiones cancerosas.

RELACIÓN DE LA ASCENDENCIA GENÉTICA CON LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

La prevalencia de la infección por *HP* en África es extremadamente alta, pero la incidencia de cáncer gástrico es extremadamente baja. En términos cuantificables, personas con una ascendencia 95% africana infectadas con cepas africanas de *HP* (las cuales son de alta virulencia presentando *CagA*+ > 50%)⁴² se estima que sólo presentarían gastritis no atrófica, sin embargo, personas con una ascendencia 95% amerindia, infectados por la misma cepa africana, se estima que presentarían una severa y extensa metaplasia intestinal. Ahora bien, para estas mismas personas con 95% de ascendencia amerindia, infectados con cepas amerindias de *HP* (de menor virulencia), se estima que presentarían gastritis atrófica⁴³.

En lo que respecta a los ancestros del genoma chileno, se estima que a nivel global, Chile tiene un 44.74% de ascendencia amerindia, un 52.25% europea, y un 3.01% africana⁴⁴. Por lo que, desde el ámbito de la ascendencia, la población chilena presenta un mayor riesgo para el desarrollo y progresión de lesiones gástricas (gastritis atrófica o metaplasia), debido a que menos del 5% de nuestro genoma es africano, siendo esta ascendencia la que parece tener un rol protector para el desarrollo de CG en concomitancia con infección con *HP*. Por otro lado, casi la mitad de la ascendencia global de la población es amerindia, la cual ha mostrado mayor riesgo para el desarrollo de CG en el contexto de infección por *HP*⁴³.

Respecto a la virulencia de cepas en Chile, un estudio reciente aisló las cepas de los pacientes infectados para el estudio de estas y evidenció que el 45.33% de estas eran *CagA*+ y a su vez un 40% de las bacterias eran *VacA s1*, por lo que la virulencia de las cepas que afectaron a los pacientes de este estudio es alta, como también ocurre en cepas africanas⁴⁵.

Por lo que, recordando lo mencionado anteriormente, esta interacción entre factores genéticos de la persona y de la *HP*, puede variar el riesgo de la aparición y desarrollo de lesiones cancerosas. Existe en Chile un mayor riesgo producto de nuestra ascendencia, y aún más si la infección es por cepas de alta virulencia, las cuales, como revisamos anteriormente, tienen una alta prevalencia en nuestro país.

DISCUSIÓN

Debido a la alta tasa de incidencia y mortalidad de CG a nivel mundial, y particularmente en Chile, es necesario buscar nuevas alternativas diagnósticas y terapéuticas. Frente a esto, nuevas propuestas de diagnóstico han surgido en los últimos años, dentro de estas destacan herramientas de análisis genético. Las personas con dos o más casos familiares de CG a cualquier edad o con al menos un caso de CG de tipo difuso confirmado se les recomienda que realicen pruebas genéticas para detectar cambios anormales en el gen *CDH1*⁷. Los médicos pueden recomendar a quienes den positivo en estas pruebas realizar GTP⁴⁶.

Esta alternativa ha demostrado ser segura y eficaz en la prevención del *CGDH*. Sin embargo su indicación actual está centrada en la mutación en el gen *CDH1*. En esta revisión, mostramos una novedosa evidencia que propone que la GTP también ha sido efectiva para otra mutación como lo es la del gen *CTNNA1*²⁹.

Esto último abre la discusión para plantear la GTP como estrategia preventiva para otras condiciones en las cuales la genética del hospedero interactúa con otros factores elevando el riesgo acumulado de desarrollar CG. En pacientes portadores de variantes patogénicas en genes de recombinación homóloga como *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM* y *PALB2*, al estar infectados por *HP* tienen un riesgo relativo de 16 veces más de presentar CG que otros infectados no portadores, y también tendrían un riesgo acumulado hasta los 85 años de 45.5% de presentar CG³⁶.

Además, se mencionaron otros polimorfismos en genes codificantes de citoquinas inflamatorias, los cuales de por sí tienen mayor riesgo de desarrollar CG al momento de infectarse por *HP* en comparación a infectados no portadores, pero que, incluso uno de estos polimorfismos (*IL-1B*), en presencia de una cepa de alta virulencia, puede presentar un riesgo de hasta 87 veces más de desarrollar CG⁴¹.

Por lo que, si sumamos diversos factores tales como la ascendencia amerindia en Chile, variantes genéticas patogénicas e infección de *HP* por cepas altamente virulentas, tenemos como resultado un riesgo muy elevado de desarrollar CG^{44,45}. Esto abre un campo a investigar en nuestra realidad nacional, con el objetivo de detectar alteraciones genéticas, como las mencionadas en esta revisión, en las cuales una posible GTP podría plantearse como alternativa preventiva, segura y terapéutica en todos estos casos y no sólo en presencia de mutaciones *CDH1* como se recomienda actualmente.

REFERENCIAS

1. Thrift AP, Wenker TN, El-Serag HB. Global burden of gastric cancer: epidemiological trends, risk factors, screening and prevention. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 May;20(5):338-349. doi: 10.1038/s41571-023-00747-0. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36959359.
2. Departamento de Epidemiología - Subsecretaría de Salud. Informe de vigilancia de cáncer 2023. 2023, Marzo. Disponible en: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2023/04/Informe_Tendencia_Mortalidad_AVPP_Cancer_2000_2019_Marzo_2023.pdf
3. Parra-Soto Solange, Petermann-Rocha Fanny, Martínez-Sanguinetti María Adela, Leiva-Ordeñez Ana María, Troncoso-Pantoja Claudia, Ulloa Natalia et al. Cáncer en Chile y en el mundo: una mirada actual y su futuro escenario epidemiológico. *Rev. méd. Chile*. 2020 Oct; 148(10): 1489-1495. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001001489&lng=es <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872020001001489>
4. Musleh M, Lucchini V. Cáncer Gástrico. En: Rojas M, Marinkovic B, editores. *Cirugía en medicina general: Manual de enfermedades quirúrgicas*. Santiago, Chile: Centro de Enseñanza y Aprendizaje, Facultad de Medicina, U. de Chile; 2020. p. 199-207.
5. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer.

- Tumour Biol. 2017 Jul;39(7):1010428317714626. doi: 10.1177/1010428317714626. PMID: 28671042.
6. Choi YJ, Kim N. Gastric cancer and family history. Korean J Intern Med. 2016 Nov;31(6):1042-1053. doi: 10.3904/kjim.2016.147. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27809451; PMCID: PMC5094936.
 7. Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of *CDH1*: A Review. JAMA Surg. 2021 Apr 1;156(4):387-392. doi: 10.1001/jama-surg.2020.6155. PMID: 33404644.
 8. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. Lancet Oncol. 2015 Feb;16(2):e60-70. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71016-2. PMID: 25638682.
 9. Röcken C. Molecular classification of gastric cancer. Expert Rev Mol Diagn. 2017 Mar;17(3):293-301. doi: 10.1080/14737159.2017.1286985. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28118758.
 10. Majewski IJ, Kluijft I, Cats A, Scerri TS, de Jong D, Kluijn RJ, et al. An α -E-catenin (*CTNNA1*) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. J Pathol. 2013 Mar;229(4):621-9. doi: 10.1002/path.4152. PMID: 23208944.
 11. Guerra J, Pinto C, Pinto P, Pinheiro M, Santos C, Peixoto A, et al. Frequency of *CDH1*, *CTNNA1* and *CTNND1* Germline Variants in Families with Diffuse and Mixed Gastric Cancer. Cancers (Basel). 2023 Aug 29;15(17):4313. doi: 10.3390/cancers15174313. PMID: 37686589; PMCID: PMC10486404.
 12. 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 May;61(5):774-9. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300348. Epub 2011 Aug 3. Erratum in: Gut. 2012 Sep;61(9):1305. PMID: 21813476.
 13. 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 Dec;36(12):873-80. PMID: 10593993; PMCID: PMC1734270.
 14. Corso G, Roncalli F, Marrelli D, Carneiro F, Roviello F. History, pathogenesis, and management of familial gastric cancer: original study of John XXIII's family. Biomed Res Int. 2013;2013:385132. doi: 10.1155/2013/385132. Epub 2012 Dec 26. PMID: 23484115; PMCID: PMC3591243.
 15. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in *CDH1* (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. Gastroenterology. 2001 Dec;121(6):1348-53. doi: 10.1053/gast.2001.29611. PMID: 11729114.
 16. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline *CDH1* mutation. Surgery. 2011 Mar;149(3):347-55. doi: 10.1016/j.surg.2010.07.005. Epub 2010 Aug 17. PMID: 20719348.
 17. Molinaro V, Pensotti V, Marabelli M, Feroce I, Barile M, Pozzi S, et al. Complementary molecular approaches reveal heterogeneous *CDH1* germline defects in Italian patients with hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) syndrome. Genes Chromosomes Cancer. 2014 May;53(5):432-45. doi: 10.1002/gcc.22155. Epub 2014 Feb 3. PMID: 24493355.
 18. Gullo I, Devezas V, Baptista M, Garrido L, Castedo S, Morais R, et al. Phenotypic heterogeneity of hereditary diffuse gastric cancer: report of a family with early-onset disease. Gastrointest Endosc. 2018 Jun;87(6):1566-1575. doi: 10.1016/j.gie.2018.02.008. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29454568.
 19. Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, Kaurah P, Carneiro F, Wen X, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. Ann Surg Oncol. 2009 Jul;16(7):1890-5. doi: 10.1245/s10434-009-0471-z. Epub 2009 May 1. PMID: 19408054.
 20. Van der Kaaij RT, van Kessel JP, van Dieren JM, Snaebjornsson P, Balagué O, van Coevorden F, et al. Outcomes after prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. British Journal of Surgery, vol. 105, no. 2, January 2018, pp. e176-e182, <https://doi.org/10.1002/bjs.10754>
 21. DiBrito SR, Blair AB, Prasath V, Habibi M, Harmon JW, Duncan MD. Total Gastrectomy for CDH-1 Mutation Carriers: An Institutional Experience. J Surg Res. 2020 Mar;247:438-444. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.062. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31685251.
 22. Strong VE, Gholami S, Shah MA, Tang LH, Janjigian YY, Schattner M, et al. Total Gastrectomy for Hereditary Diffuse Gastric Cancer at a Single Center: Postsurgical Outcomes in 41 Patients. Ann Surg. 2017 Dec;266(6):1006-1012. doi: 10.1097/SLA.0000000000002030. PMID: 27759617.
 23. Muir J, Aronson M, Esplen MJ, Pollett A, Swallow CJ. Prophylactic Total Gastrectomy: a Prospective Cohort Study of Long-Term Impact on Quality of Life. J Gastrointest Surg. 2016 Dec;20(12):1950-1958. doi: 10.1007/s11605-016-3287-8. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27752808.
 24. Kaurah P, Talhouk A, MacMillan A, Lewis I, Chelcun-Schreiber K, Yoon SS, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: cancer risk and the personal cost of preventive surgery. Fam Cancer. 2019 Oct;18(4):429-438. doi: 10.1007/s10689-019-00133-9. PMID: 31273560; PMCID: PMC8164729.
 25. Marwitz T, Hüneburg R, Spier I, Lau JF, Kristiansen G, Lingohr P, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: A Comparative Cohort Study According to Pathogenic Variant Status. Cancers (Basel). 2020 Dec 11;12(12):3726. doi: 10.3390/cancers12123726. PMID: 33322525; PMCID: PMC7763201.
 26. Clark DF, Michalski ST, Tondon R, Nehoray B, Ebrahimzadeh J, Hughes SK, et al. Loss-of-function variants in *CTNNA1* detected on multigene panel testing in individuals with gastric or breast cancer. Genet Med. 2020 May;22(5):840-846. doi: 10.1038/s41436-020-0753-1. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32051609; PMCID: PMC7200596.
 27. Lobo S, Benusiglio PR, Coulet F, Boussemart L, Golmard L, Spier I, et al. Cancer predisposition and germline *CTNNA1* variants. Eur J Med Genet. 2021 Oct;64(10):104316. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104316. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34425242.
 28. Coudert M, Drouet Y, Delhomelle H, Svrcek M, Benusiglio PR, Coulet F, et al. First estimates of diffuse gastric cancer risks for carriers of *CTNNA1* germline pathogenic variants. J Med Genet. 2022 Dec;59(12):1189-1195. doi: 10.1136/jmg-2022-108740. Epub 2022 Aug 29. PMID: 36038258.

29. Benusiglio PR, Colas C, Guillerme E, Canard A, Delhomeille H, Warcoin M, et al. Clinical implications of *CTNNA1* germline mutations in asymptomatic carriers. *Gastric Cancer*. 2019 Jul;22(4):899-903. doi: 10.1007/s10120-018-00907-7. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515673.
30. Osman AGA. Molecular detection of *Helicobacter Pylori* GLmM gene among gastritis and duodenitis patients in Albogaa Specialized Hospital-Omdurman. *Sudan University Sci Technol*. 2019.
31. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter Pylori*-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Jan;150(1):64-78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.09.004. Epub 2015 Sep 16. PMID: 26385073; PMCID: PMC4691563.
32. Alipour M. Molecular Mechanism of *Helicobacter Pylori*-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer*. 2021 Mar;52(1):23-30. doi: 10.1007/s12029-020-00518-5. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32926335; PMCID: PMC7487264.
33. Olea-Flores M, et al. Extracellular-signal regulated kinase: a central molecule driving epithelial-mesenchymal transition in cancer. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2885.
34. Chauhan N, Tay ACY, Marshall BJ, Jain U. *Helicobacter Pylori* VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: an overview. *Helicobacter*. 2019;24(1):e12544.
35. Momozawa Y, Sasai R, Usui Y, et al. Expansion of cancer risk profile for *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants. *JAMA Oncol*. 2022;8:871-8.
36. Usui Y, Taniyama Y, Endo M, Koyanagi YN, Kasugai Y, Oze I, et al. *Helicobacter Pylori*, Homologous-Recombination Genes, and Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Mar 30;388(13):1181-1190. doi: 10.1056/NEJMoa2211807. PMID: 36988593.
37. Imai S, Ooki T, Murata-Kamiya N, et al. *Helicobacter Pylori* CagA elicits BRCAness to induce genome instability that may underlie bacterial gastric carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2021;29(6):941.e10- 958.e10.
38. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:14944-9.
39. Hanada K, Uchida T, Tsukamoto Y, et al. *Helicobacter Pylori* infection introduces DNA double-strand breaks in host cells. *Infect Immun*. 2014;82:4182-9.
40. Bauer M, Nascakova Z, Mihai AI, et al. The ALPK1/TIFA/NF-κB axis links a bacterial carcinogen to R-loop-induced replication stress. *Nat Commun*. 2020;11:5117.
41. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, 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. [PubMed: 12441323].
42. Palamides P, Jolaiya T, Idowu A, Loell E, Onyekwere C, Ugiagbe R, et al. *Helicobacter Pylori* patient isolates from South Africa and Nigeria differ in virulence factor pathogenicity profile and associated gastric disease outcome. *Sci Rep*. 2020 Jul 10;10(1):11409. doi: 10.1038/s41598-020-66128-0. PMID: 32651394; PMCID: PMC7351988.
43. Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, et al. Human and *Helicobacter Pylori* coevolution shapes the risk of gastric disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014; 111:1455-60. [PubMed: 24474772].
44. Eyheramendy S, Martinez FI, Manevy F, Vial C, Repetto GM. Genetic structure characterization of Chileans reflects historical immigration patterns. *Nat Commun*. 2015 Mar 17;6:6472. doi: 10.1038/ncomms7472. PMID: 25778948; PMCID: PMC4382693.
45. Troncoso C, Pavez M, Cerda Á, Manríquez V, Prado A, Hofmann E, et al. Association of Progranulin Gene Expression from Dyspeptic Patients with Virulent *Helicobacter Pylori* Strains; In Vivo Model. *Microorganisms*. 2022 May 10;10(5):998. doi: 10.3390/microorganisms10050998. PMID: 35630441; PMCID: PMC9145319.
46. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019 ;14(1):26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30944675; PMCID: PMC6444111.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIAMIENTO

Los(as) autores declaran no tener conflictos de interés ni haber recibido financiamiento en la realización de este trabajo.

CITAR COMO:

Celis Rubio P, Berenguela Mazo A, Berrezueta Ocaranza D, González Sandoval A. El paradigma de la gastrectomía total profiláctica en el cáncer gástrico: antecedentes para evaluar su alcance terapéutico. *Rev Chil Estud Med [Internet]*. 2024;14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.5354/0718-672X.2024.76937>

© 2024 Autores(s). Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución de Creative Commons (CC-BY-NC4.0), que permite al usuario copiar, distribuir y transmitir el trabajo siempre que se acrediten el autor o autores originales y la fuente.