



Uma publicação semanal do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários

Câncer gástrico difuso hereditário

Fábio de Oliveira Ferreira

Departamento de Cirurgia Pélvica, Hospital do Câncer A.C. Camargo

O câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é uma síndrome autossômica dominante, de transmissão vertical, não ligada ao sexo, relacionada a mutações no gene CDH1, com penetrância incompleta. O diagnóstico é clínico e obedece aos critérios estabelecidos pelo *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC):

✓ 2 ou mais casos de câncer gástrico difuso em parentes de 1º ou 2º grau, um deles diagnosticado antes dos 50 anos, ou

✓ 3 ou mais casos de câncer gástrico difuso em pacientes de 1º ou 2º grau, diagnosticados em qualquer idade.

Do ponto de vista anatomopatológico, o câncer gástrico difuso (DGC) caracteriza-se pela infiltração da parede gástrica, com subsequente espessamento e linite plástica. Os DGC são de pior prognóstico quando comparado aos tumores gástricos de padrão intestinal.

No HDGC, a idade mediana do diagnóstico de DGC é de 38 anos (14 a 69), com a maioria dos casos diagnosticados antes dos 40 anos. O risco cumulativo de câncer gástrico aos 80 anos é de 67% para os homens e 83% para as mulheres. As mulheres apresentam risco de 39% para o desenvolvimento de câncer lobular de mama e o IGCLC está avaliando sua inclusão dentre os critérios para o diagnóstico da síndrome. Além do câncer lobular de mama, é descrita a associação de câncer colorretal nas famílias com HDGC.

Até o momento, o único gene descrito em associação com a síndrome é o CDH1 (Caderina 1). O CDH1 foi clonado em 1995 e descrito em pacientes com HDGC pela primeira vez em 1998 por Guildford et al, em uma grande família Maori na Nova Zelândia. Em 1999 o mesmo autor descreveu mutações do CDH1 na linhagem germinativa das famílias de HDGC. O gene CDH1 está localizado no cromossomo 16 e consiste em 16 exons. Seu transcrito é traduzido em um precursor da E-caderina. A E-caderina faz parte da família das caderinas, glicoproteínas transmembranas que participam dos

Câncer
Gástrico
Difuso
Hereditário
pg 1-3

Artigo:
Gastrectomia
profilática em
indivíduos com
mutação no CHD1
pg 3

Programação das
Reuniões
pg 3



GBETH Newsletter

É uma publicação semanal distribuída aos sócios do Grupo Brasileiro de Estudos de Tumores Hereditários.

Sede

R José Getúlio, 579 cjs 42/43
Aclimação São Paulo - SP
CEP 01503-001

E-mail

gbeth2003@yahoo.com.br

Grupo de Discussão

<http://br.yahoo.groups>

Editor

Erika Maria M Santos

Diretoria Presidente

Benedito Mauro Rossi

Vice-Presidente

Gilles Landman

Diretor Científico

Jose Cláudio C da Rocha

Secretário Geral

Fábio de Oliveira Ferreira

Primeira Secretária

Erika Maria M Santos

Tesoureiro

Wilson T Nakagawa

Conselho Científico

Beatriz de Camargo

Maria Aparecida Nagai

Maria Isabel W Achatz

Paulo Eduardo Pizão

Samuel Aguiar Jr

Conselho Fiscal

Titulares

André Lopes Carvalho

Gustavo Cardoso Guimarães

Stênio de Cássio Zequi

Suplentes

Fábio José Hadad

Mariana Morais C Tiossi

Milena J S F L Santos

Câncer Gástrico Difuso Hereditário

mecanismos de adesão celular mediada por cálcio. Sua atividade é dependente da associação com o citoesqueleto através das cateninas. A E-caderina tem papel importante na transdução de sinais, diferenciação da expressão gênica, motilidade celular e na inflamação. O complexo E-caderina-catetina atua nos mecanismos de supressão da invasão e metástase e no controle da proliferação celular.

Muitos tumores (pele, cabeça e pescoço, pulmão, mama, tireóide, estômago, cólon e ovário) apresentam redução da expressão de E-caderina quando se compara com sua expressão nos respectivos tecidos normais.

A perda de expressão da E-caderina é observada na maioria dos tumores gástricos de padrão difuso e nos tumores lobulares de mama, entretanto, sua expressão é mantida nos tumores gástricos padrão intestinal e nos tumores ductais de mama.

Até 2002 foram identificadas 23 mutações germinativas em famílias com HDGC. Não foram observadas mutações *de novo*. A maioria das mutações observadas são *frameshift*, mutações nos locais de *splice* ou mutações pontuais, mas também foram identificadas mutações *missense*. Não foram identificados *hot spots*, e não há relatos, até o momento, da correlação genótipo-fenótipo. Não foram identificadas mutações germinativas no CDH1 em famílias com tumores gástricos padrão de intestinal.

A análise por sequenciamento do CDH1 está disponível apenas para pesquisa. Cerca de 30% das famílias com diagnóstico clínico de HDGC têm a mutação no CDH1 identificada.

Antes de indicar o teste de predisposição genética para o indivíduo afetado, duas observações são importantes:

- 1 - revisar todas as informações sobre os casos de câncer gástrico da família (somente os casos de DGC estão relacionados a síndrome)
- 2 - devem ser excluídas outras síndromes que incluem o câncer gástrico (HNPCC, FAP, Li-Fraumeni, Cowden, Peutz-Jegher).

Seguimento

As opções de seguimento devem ser discutidas com o indivíduo sob risco, no entanto, não há conduta estabelecidas. A endoscopia digestiva alta é o melhor método para diagnóstico do câncer gástrico, entretanto, nos tumores padrão difuso pode não haver lesão aparente na mucosa, uma vez que as lesões iniciais tendem a atingir a

submucosa. Nos pacientes com HCGC deve-se biopsiar qualquer área suspeita (pequenas alterações na mucosa, alteração do padrão vascular, irregularidade da superfície mucosa, lesões planas).

A gastrectomia profilática deve ser discutida individualmente com cada paciente, entretanto os mesmos devem ser esclarecidos quanto aos riscos e benefícios. Deve-se considerar particularmente o risco de câncer idade-específico, as taxas de morbi-mortalidade e a possibilidade de câncer extra-gástrico. Frente a indicação de gastrectomia profilática deve ser afastada a existência de câncer colorretal e câncer de mama. Para os pacientes de risco não submetidos à cirurgia profilática, recomenda-se

a realização de endoscopia a cada 6 a 12 meses.

Hundtsman et al (2001) avaliariam cinco pacientes de uma mesma família que eram portadores de mutação no CDH1 e que apresentavam exames endoscópicos normais com biópsias negativas. Os pacientes foram submetidos a gastrectomia total profilática e na análise da peça operatória foram identificados infiltrados superficiais de células malignas tipo anel de sinete em todos os pacientes, e em três o infiltrado era multifocal.

Faz-se necessária a maior divulgação da síndrome no meio médico, além da criação de registros para notificação adequada, afim de que possamos caracterizar melhor o HDGC.

Artigo: Gastrectomia profilática em portadores de mutações no CDH1

Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations.

Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, Maung R, Seruca R, Jackson CE, Caldas C.

N Engl J Med. 2001 Jun 21;344(25):1904-9.

BACKGROUND: Germ-line truncating mutations in the E-cadherin (CDH1) gene have been found in families with hereditary diffuse gastric cancer. These families are characterized by a highly penetrant susceptibility to diffuse gastric cancer with an autosomal dominant pattern of inheritance, predominantly in young persons. We describe genetic screening, surgical management, and pathological findings in young persons with truncating mutations in CDH1 from two unrelated families with hereditary diffuse gastric cancer. **METHODS:** Mutation-specific predictive genetic testing was performed by polymerase-chain-reaction amplification, followed by restriction-enzyme digestion and DNA sequencing in Family 1 and by heteroduplex analysis in Family 2. A total gastrectomy was performed prophylactically in five carriers of mutations who were between 22 and 40 years old. In each case, the entire mucosa of the stomach was extensively sampled for microscopical analysis. **RESULTS:** Superficial infiltrates of malignant signet-ring cells were identified in the surgical samples from all five persons who underwent gastrectomy. These early diffuse gastric cancers were multifocal in three of the five cases, and in one person infiltrates of malignant signet-ring cells were present in 65 of the 140 tissue blocks analyzed, representing in aggregate less than 2 percent of the gastric mucosa. **CONCLUSIONS:** We recommend genetic counseling and consideration of prophylactic gastrectomy in young, asymptomatic carriers of germ-line truncating CDH1 mutations who belong to families with highly penetrant hereditary diffuse gastric cancer.

Programação das Próximas Reuniões

Dia/Horário: Terças-feiras das 9 às 10 horas

Local: Sala de Reuniões da Pediatria

Data	Tema	Coordenador
07/10/2003	Síndrome mama-cólon	Benedito M Rossi