



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARIANA ALBUQUERQUE FERREIRA BAPTISTA**

***CARCINOMA GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DOUTOR FERNANDO JOSÉ OLIVEIRA.  
CO-ORIENTADOR: DR. ALEXANDRE DUARTE**

**MARÇO 2010**

## Sumário

Resumo.....	3
Palavras-chave.....	4
Abstract.....	5
Key-words.....	6
Nota justificativa.....	7
Introdução.....	9
Tipos Clínico-Patológicos do Carcinoma Gástrico.....	10
Carcinoma Gástrico e Agregação Familiar.....	11
Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário.....	15
Patologia Molecular do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário.....	16
<i>Caderina E</i> .....	16
<i>Mutações do Gene CDH1</i> .....	18
<i>Genes Alternativos no Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário</i> .....	20

Características Clínico-Patológicas do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário.....	21
História Natural do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário.....	24
Modelo de Desenvolvimento do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário.....	25
Aconselhamento e Testes Genéticos.....	26
Rastreio Endoscópico.....	28
Gastrectomia Total Profiláctica.....	30
Carcinoma Gástrico e outras Síndromes de Predisposição Genética.....	35
Outros Tipos de Cancros em Famílias com Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário...	37
Comentário Finais.....	38
Bibliografia.....	41

## Resumo

A grande maioria dos carcinomas gástricos são formas esporádicas, mas em 10% dos casos existe agregação familiar e destes, apenas, 1% a 3% são carcinomas hereditários.

O carcinoma gástrico hereditário foi descrito, pela primeira vez, em 1964 em três famílias Maori da Nova Zelândia. Em 1998 *Guilford* identificou em membros destas famílias a mutação do gene *CDHI* (caderina-E) tendo-se demonstrado, pela primeira vez, a existência de um padrão de hereditariedade autossômico dominante de penetrância incompleta nalgumas famílias com carcinoma gástrico difuso.

Um ano mais tarde, em 1999, o *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (I.G.C.L.C.) estabeleceu os critérios para definir o carcinoma gástrico difuso hereditário (C.G.D.H.). Em 30% das famílias que cumprem os critérios do I.G.C.L.C. para o C.G.D.H. encontra-se a mutação do gene *CDHI* (caderina-E).

O C.G.D.H. é, habitualmente, detectado antes dos 40 anos e é, frequentemente, multifocal, localizando-se os focos carcinomatosos em toda a mucosa gástrica, desde o cardia até à região pré-pilórica.

Foram estabelecidos critérios para a realização de testes genéticos para a mutação *CDHI* em membros de famílias C.G.D.H.. A maioria das publicações recomenda o aconselhamento e rastreio genético a partir dos 20 anos, todavia factores individuais poderão condicionar a idade para a realização dos testes.

O rastreio endoscópico convencional tem-se revelado ineficaz para o diagnóstico de lesões iniciais do C.G.D.H. em portadores assintomáticos da mutação, o que se justifica pelas características das lesões: inframilimétricas, localizadas sobre epitélio normal e multicêntricas.

Focos carcinomatosos de células em anel de sinete foram identificados em, praticamente, 100% das peças de gastrectomia praticadas em portadores assintomáticos.

Em contrapartida foram muito escassos os indivíduos em que as lesões foram diagnosticadas pré-operatóriamente.

A ineficácia dos métodos de rastreio, a elevada penetrância da mutação *CDH1* e a grande frequência de focos carcinomatosos nas peças em que a gastrectomia foi praticada, justifica a gastrectomia total profiláctica como opção terapêutica válida e esta intervenção deverá ser oferecida a todos os indivíduos portadores de mutações germinativas dos gene *CDH1* pertencentes a famílias que preenchem os critérios I.G.C.L.C. para o C.G.D.H..

O momento ideal para realizar a gastrectomia profiláctica não está, ainda, definido, mas para a maioria dos autores não deverá ser praticada antes dos 20 anos.

Nos doentes com mutações do gene *CDH1* que recusam a cirurgia profiláctica deverão ser vigiados por endoscopia e biopsia, se possível cromoendoscopia, bi-anual.

Os carcinomas gástricos hereditários difusos podem ser enquadrados noutras síndromes de predisposição genética (síndrome de Lynch, polipose adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden e síndrome de Li-Fraumeni), verificando-se, também, a existência de outros tipos de cancro com maior predominância em famílias com C.G.D.H., particularmente o carcinoma lobular da mama.

**Palavras-chave:** cancro gástrico; cancro gástrico difuso hereditário; caderina-E; *CDH1*; aconselhamento e testes genéticos; gastrectomia profiláctica

## **Abstract**

The vast majority of gastric cancers are sporadic, but in 10% of cases they appear in families and of these, only 1% to 3% are hereditary.

Hereditary gastric cancer was described for the first time in 1964 in three Maori families in New Zealand. In 1998 Guilford identifies, in members of these families, the mutation of E-cadherin (*CDH1*) gene, demonstrating for the first time the existence of an autosomal dominant pattern of inheritance with incomplete penetration in some families with diffuse gastric cancer.

A year later in 1999, the *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC) established the criteria for defining hereditary diffuse gastric cancer (H.D.G.C.). In 30% of the families which fulfill the I.G.C.L.C. criteria, the *CDH1* gene mutation can be found.

H.D.G.C. is usually detected before the age of 40 and is often multifocal, affecting the entire gastric mucosa, from the cardia to the pre-pyloric region.

Criteria for carrying out genetic tests for the *CDH1* mutation, in family members with H.D.G.C., have been established.

Most publications recommend genetic screening from the age of 20, although individual factors may affect the age at which testing is carried out.

Conventional endoscopic screening has proven to be ineffective in the diagnosis of early gastric cancer in asymptomatic carriers of the mutation because the lesions are microscopic, localized on the normal epithelium and multicentric.

Foci of signet-ring cells were identified in practically 100% of tissue from gastrectomies performed on asymptomatic carriers. In contrast, there were very few individuals in whom lesions were diagnosed pre-operatively.

The ineffectiveness of screening methods, the high rate of penetration of the *CDH1* mutation and the commonness of cancerous foci in tissue from gastrectomies, justifies a prophylactic total gastrectomy as a valid therapeutic option. This intervention should be offered to all carriers of the *CDH1* germinative mutation belonging to families which fulfill the I.G.C.L.C. for H.D.G.C..

The ideal time to carry out a prophylactic surgery should be examined with an endoscopy and biopsy (if possible, chromoendoscopy) twice a year.

Diffuse hereditary gastric cancer can be framed in other syndromes of genetic predisposition (Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden syndrome and Li-Fraumeni syndrome) and lobular breast cancer is particularly predominant in families with H.D.G.C..

**Key-words:** gastric cancer; hereditary diffuse gastric cancer; E-cadherin; CDH1; genetic counselling and testing; prophylactic gastrectomy

## **Nota Justificativa**

A escolha de um tema para uma Tese de Mestrado não é tarefa fácil, sobretudo para quem se encontra numa fase prematura da sua formação e com uma vivência clínica muito limitada.

Por sugestão do Senhor Professor Doutor Fernando José de Oliveira, que, amavelmente, aceitou ser nosso orientador foi-nos lançado o desafio de efectuar um trabalho de revisão sobre o Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário.

Trata-se de uma patologia muito rara, pois sendo o carcinoma gástrico esporádico, relativamente, frequente em Portugal, com cerca de 37 novos casos por 100.000 habitantes por ano, apenas estão referenciados no nosso país duas famílias que cumprem os critérios definidos pelo *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (I.G.C.L.C.) para a síndrome do carcinoma gástrico difuso hereditário e em todo mundo 273 famílias.

Além de rara é uma patologia de caracterização genética relativamente recente – a mutação genética da caderina-E foi descrita em 1998 e a definição da síndrome pelo I.G.C.L.C. em 1999 – embora a suspeita de predisposição hereditária para o carcinoma gástrico remonte ao séc. XIX quando oito membros da família de Napoleão Bonaparte, incluindo ele próprio – terão falecido de cancro do estômago.

No âmbito deste trabalho tivemos a oportunidade de analisar os processos clínicos de uma das duas famílias portuguesas que estão referenciadas, a qual tem sido orientada e tratada pelo Professor Doutor Fernando José Oliveira.



Esta família, com indivíduos de três gerações já estudados, integra um indivíduo da 1ª geração portador assintomático da mutação que recusou tratamento, 4 elementos da 2ª geração – dois já falecidos sendo um deles portador da mutação genética e outros dois, também, portadores da mutação, que foram submetidos a gastrectomia profilática – e um indivíduo da 3ª geração portador da mutação, na qual, também, se efectuou uma gastrectomia profilática.

A realização desta revisão fascinou-nos, não só pela oportunidade que tivemos de avaliar a importância da chamada investigação translacional mas, sobretudo, pela importância de que se reverte o facto de uma doença potencialmente letal, como é o cancro do estômago, pode ser detectada na fase infra-clínica e ser passível de uma terapêutica curativa.

Não podia deixar de expressar o meu profundo reconhecimento ao Senhor Professor Doutor Fernando José de Oliveira, pois sem a sua orientação, as suas críticas e a revisão que efectuou deste trabalho o nosso objectivo dificilmente teria sido alcançado dada a complexidade do tema abordado.

Coimbra, Março, 2010

Mariana Baptista

## **Introdução**

O cancro do estômago pela sua elevada incidência e morbilidade representa um grave problema de saúde pública.

É a quarta neoplasia maligna mais frequente, estimando-se em cerca de um milhão o número de novos casos por ano, constituindo a segunda causa de morte por patologia oncológica (*Kamangar, 2006*).

A sua distribuição geográfica é extremamente variável apresentando elevadas taxas de incidência, 69 por 100.000 habitantes, no extremo oriente (China, Japão, Coreia) em contraste com taxas de 4 a 10 casos por 100.000 habitantes no Canadá, E.U.A., Austrália, Nova Zelândia e África (*Yamaoka, 2008*).

Na Europa a incidência anual é de 12 a 15 novos casos por ano e por 100.000 habitantes (*Terry, 2002*). Portugal com 37 casos por 100.000 habitantes apresenta a mais elevada taxa da União Europeia (*Black, 1997*), contrariando a tendência decrescente destes índices a nível mundial (*Crew, 2006*).

Diversas hipóteses foram sugeridas para explicar esta variabilidade geográfica. Factores alimentares, como o elevado consumo de sal e de alimentos fumados e a reduzida ingestão de frutos e vegetais, são apontados como factores de risco (*Tsugane, 2007, Bee, 2007*). Na actualidade o *Helicobacter pylori* é, também, considerado um factor de risco major, todavia nem todas as populações com grande prevalência de *Helicobacter pylori*, como acontece em África ou no sul da Ásia, têm elevadas taxas de cancro do estômago o que pode ser explicado por diferenças nos genótipos *H. pylori* Cag A e Vac A (*Yamaoka, 2008*).

Os dados epidemiológicos suportam que a historia familiar constitui um importante factor de risco, com um risco acrescido de doença entre 1,5 e 3 vezes para os parentes em 1º grau de doentes com cancro do estômago (*Dicken, 2005*). Todavia, este risco

poderá estar mais associado ao estilo de vida, factores ambientais e a alterações genéticas de baixa susceptibilidade do que a factores genéticos hereditários com elevada penetrancia (*Oliveira, 2009*).

### **Tipos Clínico-Patológicos do Carcinoma Gástrico**

Do ponto de vista morfológico o carcinoma gástrico é muito heterogéneo (*Carneiro, 1997*). De acordo com a classificação de *Lauren (1965)* existem dois tipos principais de carcinoma gástrico, o intestinal e o difuso, correspondendo a perfis clínico-patológicos diferentes que, frequentemente, ocorrem em contextos epidemiológicos distintos (*Hotz, 1989*). As modificações introduzidas por *Carneiro (1995)* enfatizam a hereterogeneidade do carcinoma gástrico, tendo individualizado o carcinoma de células isoladas e o carcinoma glandular (correspondendo, respectivamente, ao tipo difuso e intestinal) e, também, os tipos misto e sólido.

No carcinoma do tipo intestinal a estrutura glandular neoplásica contem células que têm uma arquitectura semelhante às neoplasias do intestino, sendo coesas e formando estruturas tubulares similares a glândulas.

O tipo intestinal tem maior prevalência na população idosa, no sexo masculino, predomina em áreas de elevada incidência, é influenciado por factores ambientais e pela infecção pelo *Helicobacter pylori* e, de acordo com o modelo de carcinogénese proposto por *Pelayo Correa (1994)*, é precedido de um longo processo evolutivo pré-neoplásico: gastrite superficial → gastrite atrófica → metaplasia intestinal → displasia → carcinoma invasivo.

O carcinoma tipo difuso caracteriza-se pela ausência de coesão entre as células, resultando em infiltrados individuais que desencadeiam perda de distensibilidade

gástrica e aumento da espessura das paredes do estômago, podendo originar uma linite plástica.

O tipo difuso ocorre com maior frequência em doentes mais jovens, não privilegia nenhum dos sexos, não parece ser influenciado pelo *Helicobacter pylori* e o substrato genético é mais importante que no tipo intestinal. Recentemente o *Study Group of Millennium Genome Project for Câncer (2008)* identificou através do novo estudo GWA que as variações genéticas no gene PSCA estão associadas a um pequeno aumento ( $<2$ ) do risco relativo do carcinoma gástrico esporádico.

A diminuição da incidência do carcinoma gástrico, que se verificou em muitas regiões do globo nos últimos cinquenta anos, foi consequência de uma acentuada redução do tipo intestinal em contraste com o tipo difuso cuja incidência se tem mantido relativamente estável (*Wayman, 2001, Crew, 2006*).

### **Carcinoma Gástrico e Agregação Familiar**

A maioria dos carcinomas gástricos são formas esporádicas, mas em 10% dos casos existe agregação familiar (*Ekstrom, 2000*) e destes, apenas, 1% a 3% são carcinomas hereditários (*Palli, 1994*).

Impõe-se fazer a distinção entre carcinoma familiar e hereditário: na primeira entidade há uma agregação numa família, num número superior ao esperado de um determinado tipo de cancro o que poderá traduzir uma maior susceptibilidade dos elementos desta família a factores ambientais, enquanto que no cancro hereditário há um defeito genético responsável pelo aparecimento da doença que tem um padrão de transmissão de geração em geração. Nos casos de carcinoma gástrico com agregação familiar os parentes em primeiro grau de doentes com carcinoma gástrico apresentam um risco médio de desenvolverem a doença duas a três vezes superior ao da população em geral

(Bevan, 1999). Este risco é 1,4 vezes superior para o cancro gástrico do tipo intestinal e 7 vezes maior para o tipo difuso (Pali, 1994).

Quando se começou a estudar a agregação familiar do cancro gástrico identificaram-se dois padrões distintos: um que não obedecia às leis de Mendel e envolveria múltiplos genes e outro, monogénico, com um padrão de transmissão autossómico dominante (Oliveira, 2003).

Não é um achado infrequente a existência de dois ou mais casos de neoplasia gástrica na mesma família e, algumas vezes, pode observar-se a presença de múltiplos casos de neoplasias gástricas em gerações sucessivas da mesma família o que pressupõe um óbvio padrão hereditário mendeliano.

Um exemplo clássico em que se admite uma predisposição hereditária para o carcinoma gástrico é o da família de Napoleão Bonaparte (fig. 1), onde ele, o pai, o avô paterno, as quatro irmãs e um irmão terão falecido de cancro do estômago (Sokoloff, 1938).

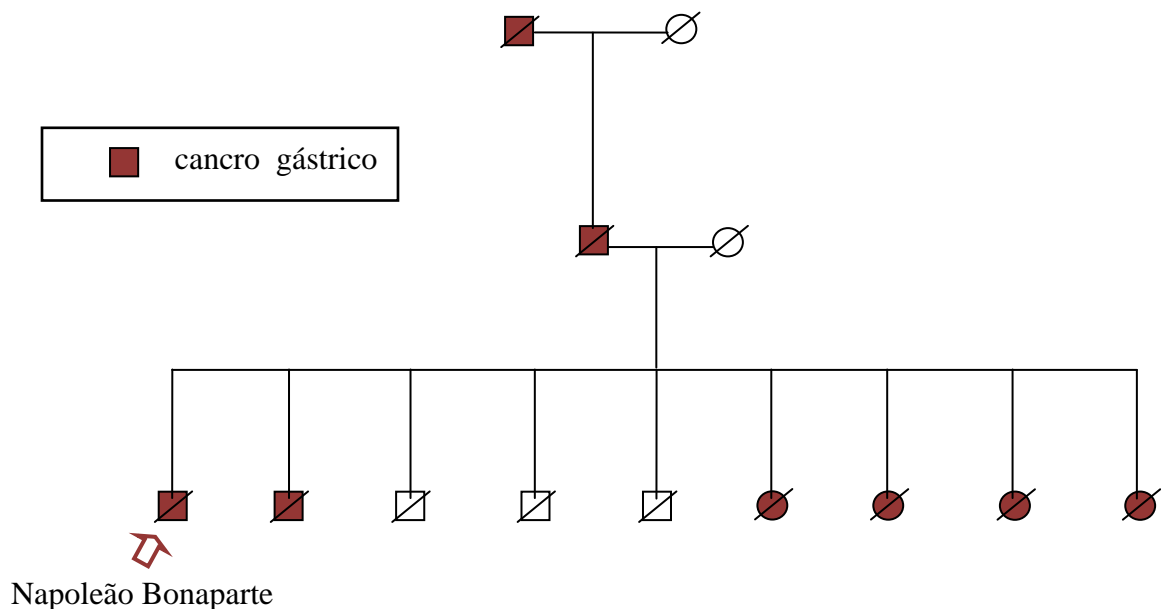


Fig. 1 – Genoma da família de Napoleão Bonaparte

A influência da hereditariedade no desenvolvimento do carcinoma gástrico era presumida, mas só recentemente foi demonstrada.

O carcinoma gástrico hereditário foi descrito, pela primeira vez, em 1964 por *E. G. Jones* em três famílias Maori da Nova Zelândia, nas quais se tinha diagnosticado em indivíduos jovens múltiplos casos de carcinoma do tipo difuso.

Em 1998 *Guilford* descreveu em membros destas famílias Maori mutações no gene da E-caderina (CDH1). Demonstrou-se, assim, pela primeira vez, a existência de mutações genéticas em parentes próximos com alto risco para carcinoma gástrico.

Entre 1965, data da primeira descrição e 1998, quando a mutação responsável foi identificada, 25 membros destas famílias, com uma idade média de 33 anos, morreram de carcinoma gástrico (*Blair, 2006*).

Em 1999 na reunião inaugural do *Internacional Gastric Cancer Linkage Consortium* (I.G.C.L.C.) estabeleceram-se critérios para definir as várias síndromes do cancro gástrico familiar e definiu-se o carcinoma gástrico difuso hereditário como uma entidade própria (*Caldas, 1999*).

A *Síndrome do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário* aplica-se a uma família que preencha, pelo menos, um dos seguintes critérios: (1) dois ou mais casos documentados de cancro gástrico difuso, em familiares do primeiro ou segundo grau, tendo sido, pelo menos um deles, diagnosticado antes dos 50 anos de idade; (2) três ou mais casos de cancro gástrico difuso em familiares do primeiro ou segundo grau, independentemente da idade.

O conceito de *cancro gástrico familiar (CGF)* aplica-se a famílias com agregação de carcinoma gástrico, mas em que a histologia dos tumores é desconhecida.

O conceito de *cancro gástrico difuso familiar (CGDF)*, aplica-se a famílias com agregação de carcinoma gástrico e pelo menos um caso de carcinoma difuso, mas que não cumpram os critérios do I.G.C.L.C. para a síndrome do carcinoma gástrico difuso

hereditário. Inicialmente não se encontrou nenhuma associação entre os casos de CGDF e alterações da caderina-E contudo, em estudos mais recentes, verificou-se que alterações neste gene acontecem em cerca de 12,5% das famílias com CGDF (Oliveira, 2009). Nas famílias com C.G.I.F. ou com C.G.F. não se encontraram mutações germinativas do CDH1 (Oliveira, 2009).

No que respeita ao *carcinoma gástrico intestinal familiar (C.G.I.F.)*, o IGCLC baseia os critérios para definir esta entidade na incidência do cancro gástrico na população: em países com alta incidência de cancro gástrico, tem de haver três ou mais familiares com cancro gástrico de tipo intestinal – um deles diagnosticado antes dos 50 anos – sendo afectadas pelo menos duas gerações consecutivas e sendo um deles familiar em primeiro grau dos outros dois; em países com baixa incidência deverão existir, pelo menos, dois familiares do primeiro ou segundo grau com cancro gástrico do tipo intestinal, um deles diagnosticado antes dos 50 anos ou, então, três familiares com cancro gástrico do tipo intestinal diagnosticado em qualquer idade.

Em alguns casos de agregação familiar de cancro gástrico a conjugação de uma susceptibilidade genética individual aumentada com uma exposição a factores ambientais, pode contribuir para um número aumentado de indivíduos afectados na mesma família. Exemplos de uma acrescida susceptibilidade individual para carcinoma gástrico são os genes de baixa penetrância, contudo, estes genes susceptíveis, raramente produzem grandes agregações familiares da doença (Beven, 1999). Um bom exemplo de susceptibilidade para o cancro gástrico é o “gene-cluster” da Interleucina-1, descrito, recentemente, numa série de cancros gástricos esporádicos (El-Ohmar, 2000, Machado, 2001).

Em relação à eventual influência de factores ambientais alguns estudos concluíram que a ocorrência de cancro de estômago nalgumas famílias poderia ser devida à agregação familiar da infecção por *Helicobacter pylori* (Ascano, 2001), tendo-se demonstrado que

o *Helicobacter pylori* poderá reduzir a expressão da E-Caderina através de mecanismos epigenéticos de metilação (*Chan, 2006*).

Os critérios do IGCLC são fundamentalmente epidemiológicos, o que implica algumas limitações. Por serem muito restritivos dificultam a inclusão de famílias pequenas e não contemplam a inclusão de portadores de novas mutações ou de famílias inadequadamente estudadas. A combinação destes critérios epidemiológicos com critérios genéticos poderá colmatar algumas destas limitações, porém, para que isto seja possível, ter-se-á de percorrer um longo caminho, que inclui a determinação de genes responsáveis por cada uma das síndromes e meios de rastreio simplificados das mutações genéticas, através do desenvolvimento de métodos laboratoriais que permitam a sua detecção.

No que se refere à definição de carcinoma gástrico difuso hereditário, que para o I.G.C.L.C. se baseia, exclusivamente, em critérios clínicos, o *New Zeland HDGC Group* restringe-os, apenas, aos casos em que foram identificadas mutações no gene CDH1 (*Blair, 2006*). Os casos em que não foram identificadas mutações germinativas do gene CDH1, apesar de cumprirem os critérios do IGCLC, são para este grupo, classificados como carcinoma gástrico difuso familiar (*Blair, 2006*).

### **Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário**

Conforme já foi referido a maioria dos carcinomas gástricos são esporádicos, mas cerca de 10% evidenciam agregação familiar e destes 1% a 3% são hereditários sendo que, apenas, uma única síndrome hereditária foi caracterizada: o carcinoma gástrico difuso hereditário.

O carcinoma gástrico difuso hereditário apresenta um padrão de hereditariedade autossómica dominante associando-se a mutações germinativas do gene da Caderina-E



*CDHI* em 30% a 50% das famílias que cumpram os critérios de inclusão nesta síndrome (Brooks-Wilson, 2003, Oliveira, 2003, Kaurah, 2007). As causas genéticas dos outros C.G.H.D. são, até agora, desconhecidas.

A avaliação da prevalência do carcinoma gástrico difuso hereditário foi efectuada em 2006 por C.Oliveira e colabs que reviram 439 famílias com agregação do carcinoma gástrico: 118 preenchem os critérios do I.G.C.L.C. para carcinoma gástrico difuso hereditário, 104 foram classificadas como carcinoma gástrico difuso familiar, 38 como carcinoma gástrico intestinal familiar e 179 como carcinoma gástrico familiar.

Dos resultados deste estudo, tendo em consideração que o carcinoma gástrico com agregação familiar representa cerca de 10% dos carcinomas gástricos, a frequência de famílias com carcinoma gástrico difuso hereditário em função dos critérios do I.G.C.L.C. foi de 2,7%. Todavia, de acordo com os critérios propostos pelo grupo da Nova Zelândia, que exigem a identificação da mutação no gene *CDHI*, a frequência desta síndrome foi de 1,3%

## **Patologia Molecular do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário**

### ***Caderina-E***

A caderina-E faz parte da família das glicoproteínas transmembranares expressas no tecido epitelial, responsáveis pela adesão celular dependentes de cálcio, estando identificadas mais de dez subclasses destacando-se, além da caderina E (epitelial), a caderina P (placentar) e a caderina N (neuronal).

Todas as células epiteliais normais expressam a caderina-E, nomeadamente na *zonula adherans*, sendo responsável por estabelecer e manter o epitélio polarizado através de complexos de adesão intracelular. Esta proteína tem três componentes major: “peptídeo de sinalização”, “peptídeo precursor” e “proteína madura”. O segmento da “proteína

madura” tem um domínio citoplasmático, um domínio transmembranar e um domínio extracelular. A sua parte extracelular (terminal N) apresenta 5 sequências *tandem* conservadas, conhecidas como *domínios da caderina*, contendo, cada um, cerca de 110 resíduos de aminoácidos e dois locais de ligação ao cálcio, altamente conservados e fulcrais na especificidade de adesão. Na presença de cálcio, estabelecem interações intracelulares hemofílicas, sendo a adesão promovida pela cis-dimerização entre moléculas de caderina-E vizinhas. A parte citoplasmática (terminal C) interage com o citoesqueleto de actina através de complexos que envolvem as cateninas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , na regulação das vias de sinalização intracelular.

A  $\beta$ -catenina, quando livre desempenha um papel proto-oncogénico na via sinalizadora do Wnt e pode induzir a expressão da ciclina-D1 e do c-myc. Para além disso, a fosforilação dos resíduos de tirosina da  $\beta$ -catenina pode inibir a formação do complexo caderina-E – cateninas – citoesqueleto e a adesão celular. Na ausência do factor de crescimento Wnt, a  $\beta$ -catenina é degradada por um complexo que envolve o gene APC.

A caderina-E humana tem um papel supressor da invasão tumoral, contribuindo para a adesão entre as células e um papel oncosupressor, uma vez que, ligando-se à  $\beta$ -catenina, impede os seus sinais pro-crescimento. A sua desregulação e a diminuição da expressão estão correlacionadas com a capacidade infiltrativa e metastática do tumor.

Em 1994 *Becker* identificou, pela primeira vez, mutações somáticas da E-caderina em carcinomas gástricos difusos.

Hoje, sabe-se que mutações no gene da Caderina-E ocorrem em 50% a 70% dos carcinomas esporádicos difusos e em 83% do componente difuso do tipo misto (*Huiping, 2000, Zhou, 2002, Wu, 2005*). No carcinoma do tipo difuso a perda ou a redução da expressão da caderina-E pode, também, estar associada a fenómenos epigenéticos, nomeadamente da hipermetilação do promotor do gene *CDH1*.

No carcinoma do tipo intestinal não foram detectadas mutações deste gene (*Caldas, 1999; Pakoff, 1996*), embora a expressão imunohistoquímica da caderina-E também esteja, frequentemente, alterada neste tipo de neoplasia (*Wijnhoven, 2000*).

As diferenças na expressão da caderina-E podem ser responsáveis, pelo menos parcialmente, pelas diferenças morfológicas e de comportamento entre os cânceros do tipo difuso e intestinal.

### ***Mutações do Gene CDH1***

O gene *CDH1* localiza-se no braço longo do cromossoma 16, compreende 16 exões transcritos para uma sequência 4,5 Kb de mRNA e codifica para a caderina-E (*Berx, 1998*).

Em 1998, *Guilford* descreveu mutações germinativas do gene *CDH1* em três famílias Maori com carcinoma gástrico difuso autossômico dominante.

Desde essa data foram identificadas mais de 50 mutações em famílias com carcinoma gástrico difuso hereditário (*Suriano, 2005, Kaurah, 2007*) oriundas de diferentes áreas geográficas e com distintas origens étnicas.

Estima-se que 30%-50% das famílias cumprem os critérios do I.G.C.L.C. para a síndrome de carcinoma gástrico hereditário difuso apresentam mutações germinativas do *CDH1* (*Brooks-Wilson, 2003, Oliveira, 2003, Kaurah, 2007*). No C.G.D.H. o *CDH1* actua como gene supressor originando a sua mutação e perda de adesividade celular e um acréscimo da capacidade celular proliferativa, invasiva e de metastização (*Beker, 1994, Carneiro, 1999*).

A inactivação do gene *CDH1* é obtida por dois “genetic hits”, que corresponde ao mecanismo clássico de inactivação de um gene supressor tumoral.

A inactivação do primeiro alelo do *CDH1* (“first hit”) é herdada, está presente nas células da germinativa e ocorre, geralmente, por mutação ou perda de heterozigotia. A

inactivação do segundo alelo (“wild type”) é adquirida podendo ser secundária a mutações somáticas, incluindo deleções intragénicas, eventos de desequilíbrio alélico com perda de heterozigotia ou hipermetilação do promotor (*Grady, 2000, Oliveira, 2004*). Esta última alteração está presente em cerca de 50% do C.G.D.H. e 83% dos carcinomas esporádicos.

Numa revisão da literatura efectuada por *F. Carneiro (2008)* foram identificadas mutações germinativas do gene *CDHI* em 52 famílias (33,1%) das 157 famílias referenciadas até esta data que preenchiam os critérios do I.G.C.L.C. para C.G.D.H.

Curiosamente, verificou-se nesta revisão que a frequência das mutações *CDHI* foi muito mais elevada em áreas de baixa incidência do cancro do estômago – América do Norte, Norte da Europa e Nova Zelândia (28,6%) – do que em países com elevada incidência, Japão, Coreia, Sul da Europa (13%).

Das 68 famílias (52 com C.G.D.H. e 16 com C.G.D.F.) com mutações germinativas do gene *CDHI* referidas na literatura em 53 (77,9%) as mutações eram truncantes (mutações “nonsense”, “splice-site” e “frameshift”) e em 15 (22,1%) missenses (*Carneiro, 2008*).

Em síntese, nos carcinomas gástricos hereditários as mutações germinativas do *CDHI* localizam-se ao longo de todo o gene, o seu estado é muito heterogéneo e inclui mutações pontuais, pequenas deleções e inserções, não se identificaram “hot spots” e em 80% são mutações truncantes (*Kaurah, 2007*).

As mutações missenses, que ocorrem em 20% dos casos, não tem, habitualmente, significado clínico (*Brooks-Wilson, 2004, Kaurah, 2007*), no entanto estudos experimentais de *F. Carneiro* evidenciaram que este tipo de mutações tem consequências funcionais “*in vitro*”, incluindo perda de adesão celular e promoção da invasão celular.

As mutações germinativas, que ocorrem nos casos esporádicos de cancro gástrico, localizam-se, preferencialmente, nos exões 7 e 9, “hot spots” (*Oliveira, 2003*).

### ***Genes Alternativos no Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário***

Em cerca de 70% das famílias com C.G.D.H. e 90% das famílias com C.G.D.F. as mutações germinativas não estão identificadas e permanecem, até agora, inexplicáveis sob o ponto de vista genético.

Tendo em conta a biologia da caderina-E os genes candidatos a mutação seriam, naturalmente, aqueles que codificam os parceiros da ligação da caderina-E no complexo de adesão, isto é as caderinas (*Carneiro, 2008*). Todavia, a avaliação do status mutacional destes genes nos casos de C.G.D.H. *CDH1*-negativos não mostrou mutações germinativas sugerindo que as cateninas não deverão ser os genes de maior susceptibilidade para o C.G.D.H. (*Lynch, 2005*).

Dois outros estudos pesquisaram mutações germinativas nos genes TP53, tendo sido identificadas, em ambos os estudos duas mutações (*Oliveira, 2005*).

Recentemente mutações germinativas BRCA2 foram identificadas em 21% das famílias com carcinoma gástrico e da mama (*Jakubowska, 2002*) e uma mutação numa família com agregação de carcinoma gástrico (*Jakubowska, 2003*).

Investigaram-se, também, como genes predisponentes para o Carcinoma Gástrico Familiar o RUNX3 (normalmente expresso nas células epiteliais do estômago), o gene supressor tumoral SMAD4, que é um activador que liga sequencias específicas de DNA e a caspase 10 que é uma protease cisteínica que medeia a apoptose (*Oliveira, 2004, Keller, 2004*).

Foi, também, proposto o rastreio de mutações da p53 em casos de cancro gástrico familiar em que não são detectadas mutações do *CDH1* (*Richards, 1999*). De igual modo a instabilidade de microsatélites, que pode observar-se em carcinomas gástricos

esporádicos (*Uppal, 2007*), foi, também, investigada em casos de carcinomas familiares (*Hyoma, 2002, Yamada, 2007*).

### **Características Clínico-Patológicas do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário**

Os C.G.D.H. apresentam características idênticas aos dos carcinomas esporádicos, sendo detectados, habitualmente, antes dos 40 anos, com uma variação registada na literatura que oscila entre os 14 e os 82 anos (*Kaurah, 2007*).

A penetrancia estima um risco nos doentes em que a mutação foi identificada de 40% a 67% para o sexo masculino e de 63% a 83% para o feminino (*Pharoah, 2001*).

Actualmente, encontra-se disponível informação relativa a 107 gastrectomias efectuadas em doentes com mutações germinativas da caderina-E/*CDHI* (quadro 1). Em 100 casos, 93,2% foram identificados um ou mais focos de carcinoma intramucoso difuso (células em anel de sinete). Em 81,8% das peças estudadas os carcinomas eram multifocais e o número de focos variou entre 1 e 318. As causas para a variabilidade do número de focos carcinomatosos são desconhecidas, mas admite-se o contributo do substrato genético e de factores ambientais.

Nas famílias europeias e norte-americanas estudadas os carcinomas iniciais invasivos não estavam confinados a uma única região do estômago, tendo sido identificados focos carcinomatosos desde o cardia até à região pré-pilórica sem evidência de agregação antral.

<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Nº Gastrectomias</b>	<b>Nº doentes com carcinoma com células em anel sinete</b>	<b>Multicentricidade</b>
Huntsman et al	2001	5	5/5	3/5
Chun et al	2001	5	5/5	5/5
Lewis et al	2001	6	6/6	5/6
Carneiro et al	2004	9	9/9	5/9
Charlton et al	2004	6	6/6	6/6
Newman et al	2006	2	0/2	0
Medina Franco et al	2007	4	4/4	4/4
Chung et al	2007	1	1/1	0/1
Francis et al	2007	1	1/1	1/1
Norton et al	2007	6	6/6	6/6
Lynch et al	2008	17	13/17	N.R
Rogers et al	2008	8	8/8	8/8
Caron et al	2008	6	6/6	4/6
Barber et al	2008	8	8/8	7/8
Hebbard et al	2009	23	22/23	N.R
<b>Total</b>		<b>107</b>	<b>100/107 (93,5%)</b>	<b>54/66 (81,8%)</b>

Quadro I – Gastrectomia total profiláctica em portadores de mutações da caderina-E

Na série canadiana do *Newfoundland Group*, compreendendo 22 peças de gastrectomia profiláctica, os focos carcinomatosos distribuíram-se ao longo de toda a mucosa gástrica (Hebbard, 2009).

Numa série americana (Rogers, 2008), compreendendo 8 gastrectomias profilácticas, 70% dos focos estavam localizados no  $\frac{1}{3}$  proximal do estômago e numa série inglesa (Barber, 2008) a maior percentagem de focos encontrava-se no fundo (44,7%) e no corpo (40,2%). Nas famílias Maori da Nova Zelândia os carcinomas iniciais invasivos predominaram no estômago distal e na zona de transição corpo-antro (Blair, 2006).

As razões para as diferentes localizações dos focos carcinomatosos nestes estudos não estão esclarecidas.

Nas peças de gastrectomia profiláctica estudadas encontram-se lesões de gastrite não atrófica moderada algumas vezes com aspectos de gastrite linfocítica. Nalguns casos observou-se uma reacção inflamatória granulomatosa na periferia de algumas glândulas colapsadas. A hiperplasia foveolar e o “acolchoamento” da superfície epitelial, focalmente com alterações globóides é, também, um achado frequente e, nalgumas áreas, a vacualização da superfície epitelial é muito intensa. É, também, frequente observarem-se erosões e quistos na mucosa não neoplásica (Carneiro, 2008).

Como percussores dos carcinomas invasivos identificaram-se nas peças de gastrectomia profiláctica dois tipos distintos de lesões (Carneiro, 2004): 1 – “*in situ*” carcinoma de células em anel de sinete traduzindo a presença destas dentro da membrana basal, geralmente com núcleos hipercromáticos e despolarizados; 2 – disseminação pagetóide de células em anel de sinete sob epitélio preservado.

Os carcinomas “*in situ*” foram identificados quer na proximidade quer à distância dos carcinomas invasivos. Discrepâncias entre o baixo número de carcinomas “*in situ*” comparativamente com o número de carcinomas invasivos sugere que a invasão da



lamina própria por células em anel de sinete possa ocorrer sem que morfologicamente se detectem carcinomas “*in situ*” (Carneiro, 2008).

### **História Natural do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário**

Numa revisão de duas séries em que existia o mapeamento patológico de toda a mucosa gástrica de 22 peças de gastrectomia total referentes a indivíduos com C.G.H.D. e mutações do *CDHI* com uma idade média de 32 anos (extremos 16 e 47), encontraram-se, em todas, focos carcinomatosos T1a o que contrasta com a penetrância estimada da doença avançada nos indivíduos com a mesma idade e mutação *CDHI* (Blair, 2006).

De acordo com Pharoah (2001) o risco cumulativo de carcinoma nos portadores de mutação *CDHI* é estimado, para os dois sexos, em 1% aos 20 anos, 4% aos 30, 21% para os homens e 40% para as mulheres aos 50 anos e 67% para o sexo masculino e 83% para o feminino aos 80 anos.

Estas observações sugerem que uma prolongada fase indolente pode ocorrer antes que um carcinoma T1a invada a submucosa (T1b), a muscularis própria (T2a) e a subserosa (T2b) (Blair, 2006).

A duração desta fase indolente permanece imprevisível: nas séries mencionadas o mais velho indivíduo assintomático portador de mutação *CDHI* tinha 82 anos e o mais novo caso de morte por carcinoma gástrico ocorreu aos 14 anos.

Suspeita-se que a história natural do carcinoma gástrico difuso hereditário envolva o desenvolvimento de múltiplos focos carcinomatosos em idades relativamente jovens em praticamente todos os indivíduos portadores de mutações germinativas. O desenvolvimento destes focos ocorrerá após sub-regulação ou perda do segundo alelo *CDHI*. Depois de uma fase prolongada indolente ocorrerá, nalguns focos, a invasão da

submucosa após aquisição de outras mutações genéticas ou epigenéticas ou após alterações do microambiente circundante às células carcinomatosas.

Em síntese, embora as mutações germinativas do gene *CDH1* possam originar focos de carcinoma gástrico difuso em idades relativamente jovens, nem todos os portadores manifestarão clinicamente a doença durante a sua vida o que sugere que uma percentagem de lesões “*in situ*” ou iniciais permanecerão indolentes e não progredirão para um carcinoma clinicamente evidente. (*Carneiro, 2008*)

### **Modelo de Desenvolvimento do Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário**

Com base nos resultados dos estudos das peças da gastrectomia profiláctica foi proposto por (*Carneiro, 2004*) um modelo de desenvolvimento do C.G.D.H. em portadores de mutações do *CDH1*: gastrite não atrófica moderada → carcinoma “*in situ*” de células em anel de sinete próxima do epitélio glandular preservado → disseminação pagetóide das células em anel de sinete → carcinoma invasivo.

Todavia, é escasso o número de carcinomas “*in situ*” diagnosticados nas peças de gastrectomia comparativamente aos carcinomas invasivos, pelo que a patogénese do carcinoma gástrico difuso hereditário poderá não obedecer sempre à sequência proposta. Sabe-se que a mucosa gástrica nos indivíduos com mutações germinativas do *CDH1* é normal até que o segundo alelo seja inactivo. Postula-se que esta “down-regulation” ocorra em múltiplas células da mucosa gástrica tendo em conta as lesões tumorais multifocais encontradas.

Continua por esclarecer o papel dos factores ambientais (dieta, carcinogénicos), úlceras, gastrite como impulsionadores do evento de “down-regulation”. De igual modo não estão esclarecidas as alterações genéticas que ocorrem depois da inactivação do *CDH1*.

## **Aconselhamento e Testes Genéticos**

A *Sociedade Americana de Oncologia Clínica* recomenda (1996) que um indivíduo só deverá ser submetido a testes para avaliação da predisposição genética para cancro desde que haja uma probabilidade razoável de se detectar a doença que causa a mutação e que o resultado possa influenciar a intervenção médica.

Actualmente, os testes genéticos para a mutação *CDHI* estão aconselhados nas seguintes situações (*Cisco, 2008*): 1 – famílias com pelo menos dois casos de carcinoma gástrico difuso (C.G.D.) tendo um deles sido diagnosticado antes dos 50 anos; 2 – famílias com três ou mais casos de C.G.D. diagnosticados em qualquer idade; 3 – casos isolados de C.G.D. diagnosticados antes dos 35 anos; 4 – casos de indivíduos com C.G.D. e carcinoma lobular da mama; 5 – famílias com um membro com C.G.D. e outro com carcinoma lobular da mama ou carcinoma do cólon com células em anel de sinete; 6 – famílias com múltiplos casos de carcinoma lobular da mama sem ou com casos de C.G.D. .

Tal como noutras síndromes familiares de predisposição neoplásica o aconselhamento genético deve preceder a execução dos testes. Uma equipa multidisciplinar (geneticista, gastroenterologista, cirurgião) deverá fazer um enquadramento clínico da síndrome e fornecer informações sobre os possíveis resultados do teste e respectivas opções terapêuticas.

No caso do C.G.D.H. o doente deve ser informado que a não identificação de mutações germinativas no gene *CDHI* não exclui a eventual presença de outros factores hereditários já que, apenas, em 40% das famílias que preenchem os critérios do I.G.C.L.C. foi identificada a mutação genética.

As questões médicas, éticas psicológicas e legais inerentes à realização dos testes genéticos e a dispersão na idade em que se manifesta o C.G.D.H. (variação entre 14 e 82 anos) têm implicações quanto à definição da idade mínima para proceder ao rastreio genético e, conseqüentemente, a outros procedimentos de diagnóstico e terapêutica.

Aceita-se que a definição da idade mínima deverá ser perspectivada tendo em consideração os seguintes aspectos (*Blair, 2006*):

- os testes só deverão ser efectuados em situações nas quais possa existir um claro benefício para as crianças ou adolescentes através de apertada vigilância ou intervenção médica;
- reconhecendo a autonomia individual aos membros de uma família compete ao médico determinar se o adolescente tem capacidade para participar no processo de aconselhamento genético e no consentimento informado;
- outros factores que deverão condicionar a decisão são o risco da doença relacionado com a idade, a morbidade e mortalidade das intervenções profiláticas.

A maioria das publicações recomenda o aconselhamento e rastreio genético para a mutação *CDHI* a partir dos 20 anos (*Norton, 2007, Kaurah, 2007*). Todavia, factores individuais, nomeadamente psicológicos e história e risco familiar, poderão condicionar a idade para a realização dos testes genéticos.

Por exemplo, *The New Zeland HDGC Group (Blair, 2006)* considera que antes dos 14 anos não devem ser realizados testes genéticos, entre os 14 e os 16 anos, os casos deverão ser analisados individualmente e a partir dos 16 anos todos os membros de uma família C.G.H.D. deverão ser submetidos a testes genéticos.

Devido à variabilidade das mutações *CDHI* os testes genéticos só são aconselhados em indivíduos que preencham os critérios I.G.C.L.C. para o C.G.D.H. Todavia, foram identificadas mutações do gene *CDHI de novo* nalguns indivíduos jovens portadores de

carcinoma gástrico difuso. Na sequência destes resultados foi proposto que se alargasse o rastreio das mutações *CDH1* a doentes com menos de 35 anos portadores de carcinoma gástrico difuso mesmo na ausência de história familiar (*Tamura, 2000*).

No contexto, previamente, equacionado depois de confirmada a história familiar e após o aconselhamento genético, o paciente pode ser submetido a testes genéticos. É analisada uma amostra de sangue periférico de um parente afectado ou, em estudos *post-mortem*, de mucosa gástrica não neoplásica incluída em bloco de parafina, para detectar uma mutação germinativa da caderina-E.

Uma primeira análise pode ser feita utilizando abordagens distintas: scanning da mutação por cromatografia líquida de alta resolução (CLAR) ou, então, por sequenciação directa. Visto que a CLAR apenas pode ser utilizada como método de pesquisa inicial, amostras que exibam cromatografias aberrantes têm, ainda, de ser sujeitas a sequenciação directa para identificar a mutação exacta. Quando identificada a mutação no caso índice, oferece-se um teste de detecção aos familiares em risco.

### **Rastreio Endoscópico**

O rastreio endoscópico tem-se revelado ineficaz para detectar lesões iniciais do carcinoma gástrico difuso hereditário em doentes assintomáticos portadores da mutação do gene *CDH1* (*Blair 2006, Cisco 2007, Lynch 2008, Rogers 2008*).

As características das lesões – inframilimétricas, localizadas sob epitélio normal e multifocais – dificultam a sua identificação nos exames endoscópicos convencionais e a obtenção por biópsia de material adequado por estudo histológico (*Carneiro, 2004*).

Focos carcinomatosos de células em anel de sinete foram detectados em 100% das peças de gastrectomia nas quais um detalhado protocolo de pesquisa foi aplicado em toda a mucosa gástrica (*Carneiro, 2008*).

Em contrapartida, foram muito escassos os indivíduos assintomáticos em que as lesões foram identificadas pré-operatoriamente, mesmo naqueles que foram submetidos a programas intensivos de rastreio pré-operatorio que incluíam a endoscopia clássica, TAC de alta resolução, PET-Scan, cromoendoscopia com biópsias guiadas e ecoendoscopia.

Na experiência do *Grupo Canadano de Newfoundland* (*Hebbard, 2009*), apenas em 2 doentes (90%), num total de 23, foram diagnosticados por endoscopia e múltiplas biópsias pré-operatorias focos carcinomatosos. Pelo contrário nas peças de gastrectomia profiláctica desses mesmos 23 doentes foram identificados em 22 (96%) focos de células em anel de sinete, tendo o número de focos por peça variado entre 1 e 52.

Na tentativa de melhorar a capacidade de diagnóstico da endoscopia um grupo da Nova Zelândia (*Shaw, 2005*), utilizou a cromoendoscopia com azul de metileno e vermelho do congo. Em 10, dos 33 portadores de mutações *CDHI*, foram identificados pré-operatoriamente focos carcinomatosos, todavia nenhum deles tinha menos de 4mm. No entanto, a relevância clínica deste estudo não é conhecida e não foi replicada noutros centros.

Um único estudo envolvendo um único doente refere o diagnóstico pré-operatorio de focos carcinomatosos usando o FDG-PET, (*van Kouren, 2004*) mas em outros estudos esta capacidade não foi demonstrada.

Apesar dos avanços dos métodos de rastreio do carcinoma gástrico inicial devem ser programados estudos alargados e multicentricos para confirmar a utilidade de alguns métodos cuja eficácia não foi reproduzida noutros centros ou de novas técnicas

endoscópicas como a espectroscopia, autofluorescência e tomografia de coerência óptica.

### **Gastrectomia Total Profilática**

Conforme se salientou a endoscopia com múltiplas biópsias, com recurso nalguns casos à cromoendoscopia, tem falhado na identificação de carcinomas intramucosos em portadores assintomáticos de mutações germinativas do gene *CDHI* que, posteriormente, foram submetidos a gastrectomia profilática (*Huntsmann, 2001, Chun, 2001*).

A falta de sensibilidade dos métodos de rastreio do C.G.D.H. torna, assim, problemático o seu diagnóstico precoce. Quando os doentes se tornam sintomáticos muitos apresentam envolvimento difuso do estômago e metástases glangionares, estágio a que corresponde reduzidas taxas de sobrevividas.

Nas peças de gastrectomia profilática efectuada em portadores assintomáticos de mutações *CDHI* a frequência de focos carcinomatosos é, praticamente, de 100% quando as peças foram submetidas a um rigoroso estudo patológico envolvendo toda a mucosa gástrica (*Carneiro, 2008*).

A penetrancia das mutações *CDHI* é elevada pois o risco cumulativo de cancro gástrico aos 20 anos é de 1%, aos 30 de 4%, aos 50 de 21% para o sexo masculino e 40% para o feminino e aos 80 anos de 67% para o sexo masculino e 83% para o feminino (*Pharoah, 2001*).

Por estas razões – ineficácia dos métodos de rastreio, elevada penetrancia da mutação *CDHI*, elevada frequência de focos carcinomatosos nas peças de gastrectomia – a gastrectomia profilática é uma opção válida que deve ser oferecida a todos os indivíduos

portadores de mutações germinativas do gene *CDHI* pertencendo a famílias que preenchem os critérios do IGCLC para o C.G.D.H (*Huntsmann, 2001, Lewis, 2001, Brooks-Wilson, 2004, Blair, 2006, Norton, 2007*).

Esta oferta parece ser legítima, mesmo, sabendo que nem todos os portadores da mutação manifestarão clinicamente a doença durante a sua vida, isto é mesmo sabendo que a generalização de uma política de gastrectomia total profiláctica originará um número significativo de operações desnecessárias. Os benefícios desta opção parecem ser claramente superiores aos riscos.

Esta atitude é semelhante à adoptada em indivíduos assintomáticos com mutação do gene *RET* pertencentes a famílias com carcinoma medular da tiróide familiar ou com neoplasias múltiplas endócrinas (MEN 2A e 2B) em que se praticam tiroidectomias totais (*Wells, 1998, Skinner, 2005*).

O momento ideal para realizar a gastrectomia profiláctica não está estabelecido (*Cisco, 2008*) Todavia, a maioria dos estudos considera que a gastrectomia deverá ser equacionada nos portadores masculinos a partir dos 20 anos (*Blair, 2006, Norton, 2007, Lynch, 2008, Hebbard, 2009*) já que o risco de carcinoma antes dessa idade é negligenciável (< 1%).

No sexo feminino alguns autores defendem que será desejável definir a intervenção tendo em atenção as possíveis consequências deletérias da gastrectomia total durante a gravidez (*Brooks-Wilson, 2004*), enquanto outros sustentam que esta intervenção não comprometerá a fertilidade da mulher (*Blair, 2006*).

Em alternativa foi, também, sugerido que a gastrectomia total deverá ser equacionada, em portadores da mutação *CDHI*, cinco anos mais cedo do que a idade em que foi diagnosticado o carcinoma gástrico ao mais jovem membro da família (*Cisco, 2008*).



Deve sublinhar-se que, tal como referimos para os testes genéticos, que há factores individuais (psicológicos, historia e risco familiar) que podem condicionar a idade mínima para a realização da gastrectomia.

A gastrectomia deverá ser total em virtude do carácter multifocal das lesões (cerca de 82% dos casos referidos na literatura) e da base genética da síndrome do CGHD que faz supor o aparecimento de novos focos carcinomatosos no epitélio gástrico residual. Na literatura encontra-se referido um caso de C.G.D.H. que se desenvolveu na mucosa residual após gastrectomia sub-total (*Huntsman, 2003*).

A questão da extensão da dissecação ganglionar é menos controversa que no carcinoma avançado.

Actualmente, a dissecação ganglionar D2 constituiu a linfadenectomia “standard” na estratégia cirúrgica do carcinoma gástrico avançado. A controvérsia em torno da morbimortalidade da linfadenectomia D2 em comparação com a D1, persiste embora nos centros de referência a dissecação D2, com conservação do baço e da cauda do pâncreas, não comporte um risco adicional.

Será todavia, judicioso admitir (*Norton, 2007*) que nas gastrectomias profilácticas por C.G.D.H. uma linfadenectomia D2 incompleta (nódulos perigástricos e ao longo das artérias gástrica esquerda e hepática comum) será suficiente, já que em nenhuma série, até agora publicada, foram identificadas metástases ganglionares no C.G.D.H..

*Lynch (2008)* sugere que o mapeamento intra-operatório do gânglio sentinela poderá ser uma alternativa a linfadenectomia D2 sistemática.

A grande maioria das síndromes pós-gastrectomia é atribuída à perda do reservatório gástrico e à supressão do circuito duodenal (*Hebbard, 2009*). Os resultados de um estudo recentemente publicado (*Fein, 2008*) sugerem que a confecção de um

reservatório tipo Hunt-Lawrence proporcionará melhor qualidade de vida, pelo menos, nos primeiros cinco anos após gastrectomia total.

Pelo contrário, outros estudos (*Bozzetti, 1996, Liedman, 1998*) em que se avaliou a ingestão calórica não encontraram vantagens entre a reconstituição da continuidade digestiva com confecção de reservatório e a ansa em Y de Roux.

Na quase totalidade dos casos publicados a reconstituição da continuidade digestiva após gastrectomia total profiláctica foi efectuada através de uma ansa em Y de Roux.

A sobrevida do carcinoma gástrico inicial (T1a) é superior a 95% na maioria das séries japonesas e ocidentais (*F. J. Oliveira, 1998*), por isso nos portadores de mutação *CDHI* pertencente a famílias C.G.D.H. a gastrectomia profiláctica é, aparentemente, uma intervenção curativa muito embora o recuo destes casos seja, ainda curto, para se poderem tirar conclusões definitivas.

Existem doentes com mutações germinativas do *CDHI* em famílias com C.G.D.H. que recusam a cirurgia. De acordo com as recomendações do *2º International Meeting do I.G.C.L.C. (2008)* estes indivíduos deverão efectuar uma endoscopia de 6 em 6 meses, realizada por um endoscopista experiente, com múltiplas biopsias do fundo, corpo, incisiva e antro gástrico (*Hebbard, 2009*).

O grupo da Nova Zelândia (*Blair, 2006*) propõe para estes indivíduos a realização de uma cromogastrosopia anual usando a técnica do vermelho do congo- azul de metileno com múltiplas biopsias dirigidas, atitude que adoptam, também, para os membros das famílias com C.G.H.D. portadores de mutação que tenham menos de 20 anos.

Na fig. 2 apresenta-se, de acordo com *Carneiro (2008)*, um modelo de actuação para os indivíduos em risco para C.G.D.H..

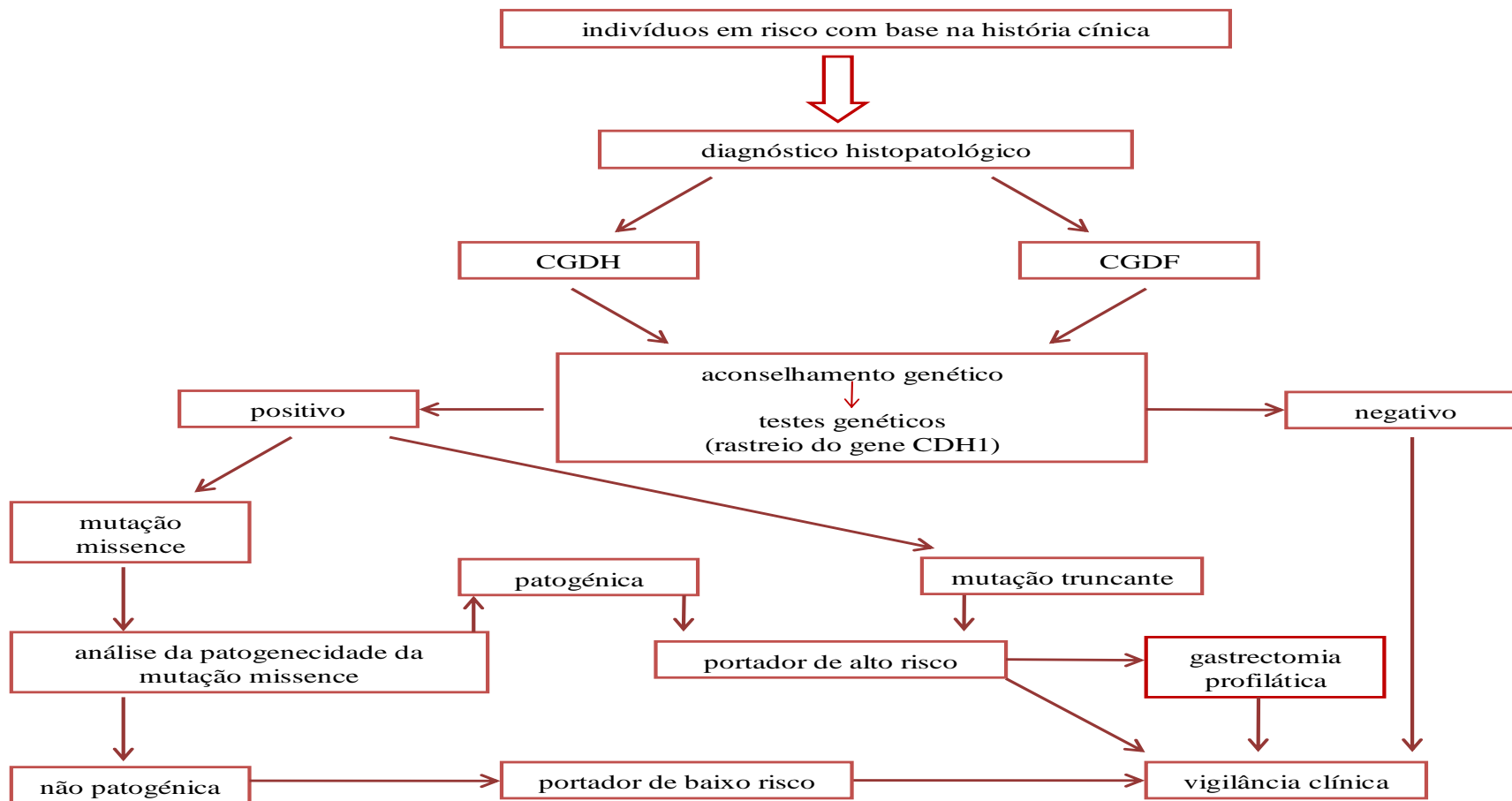


Fig.2 – Modelo de actuação para os indivíduos em risco para C.G.D.H. segundo F. Carneiro (2008)

## **Carcinoma Gástrico e outras Síndromes de Predisposição Genética**

Os carcinomas gástricos podem ser enquadrados noutros síndromes neoplásicas de predisposição genética tais como o síndrome de Lynch, polipose adenomatosa familiar, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Cowden e síndrome de Li- Fraumeni.

A *síndrome de Lynch* é uma doença hereditária autossómica dominante cujo diagnóstico definitivo se baseia na identificação de mutações germinativas em genes de reparação do ADN. Destes o MLH1 e o MSH2 são os mais frequentemente envolvidos, seguindo-se o MSH6, sendo muito raro o envolvimento de outros genes como o PMS1 e o PMS2 (Rosa, 2008).

As famílias a submeter a diagnóstico genético são seleccionadas com base em critérios clínicos, nomeadamente os critérios de Amesterdão descritos em 1991 e revistos em 1999 ou critérios menos restritos como os de Bethesda.

A síndrome de Lynch confere um risco elevado de carcinoma do cólon e do recto, mas, também, de outras neoplasias. Vários trabalhos demonstraram uma incidência acrescida de carcinoma gástrico em famílias com síndrome de Lynch (Watson 1993, 2005), o que conduziu, em 2004, à sua inclusão nos critérios de Bethesda revistos (Umar, 2004). O risco de carcinoma gástrico do tipo intestinal seria quatro vezes superior nas famílias com síndrome de Lynch do que na população em geral.

Relativamente à patogénese do carcinoma gástrico que se desenvolve em famílias com o fenótipo da síndrome de Lynch o problema reside em saber se os carcinomas gástricos são causados pelo mesmo defeito genético da síndrome de Lynch (mutação germinativa de um gene do sistema Mismatch Repair, MMR) ou correspondem à agregação em famílias com síndrome de Lynch do carcinoma gástrico esporádico (Carneiro, 2008).

Identificaram-se, recentemente (*Pinto, 2008*) mutações somáticas de genes do tipo MMR em carcinomas gástricos esporádicos com Instabilidade de Microsatélites (IMS). Anteriormente (*Keller, 1996*) tinham sido identificados casos de carcinoma gástrico familiar com IMS e mutações de genes do tipo MMR (hMLH1). Estas observações reforçam a complexidade da análise de famílias com cancro gastro-intestinal associado a alterações do sistema MMR e IMS (*Carneiro, 2009*).

A *polipose adenomatosa familiar (P.A.F.)* é uma síndrome autossómica dominante muito rara caracterizada pelo aparecimento de múltiplos adenomas na mucosa cólica com um risco de 100% de desenvolverem carcinomas em idades jovens, sendo causada por mutações truncantes do gene supressor tumoral da polipose adenomatosa cólica (*Oliveira, 2003*). Foi referida a associação a carcinomas gástricos em famílias japonesas com PAF, mas tal não parece acontecer em famílias ocidentais (*Rodrigues, 2009*).

A *síndrome de Peutz-Jeghers* caracteriza-se pela existência de pólipos hamartomatosos gastrointestinais associados à inativação do gene serina/treonina kinase, STK1/LKB1 (*Oliveira, 2003, Shinmura, 2005*). Esta síndrome associa-se a pólipos gástricos podendo estar aumentada a susceptibilidade para o desenvolvimento de neoplasias.

A *síndrome de Cowden* é uma doença autossómica dominante caracterizada pela existência de múltiplas lesões hamartomatosas, podendo ocorrer pólipos no cólon, intestino delgado e estômago (*Brownstein, 1977*). Identificaram-se mutações germinativas do gene supressor tumoral PTEN em famílias com a síndrome de Cowden, mas nem todos os hamartomas mostram LOH no *locus* PTEN (*Liew, 1997*).

A *síndrome de Li-Fraumeni* é uma doença rara autossómica dominante que se caracteriza por neoplasia mesenquimatosas e epiteliais em diversos locais. Mutações germinativas do TP53 foram encontradas em, aproximadamente, 70% das famílias com

a síndrome de Li-Fraumeni (*Varley, 1997*). Nalguns estudos refere-se uma associação com carcinomas gástricos do tipo intestinal e difuso.

### **Outros Tipos de Cancros em Famílias com Carcinoma Gástrico Difuso Hereditário**

Em famílias com mutações germinativas do gene *CDHI* foram diagnosticados, para lá do carcinoma gástrico, outros tipos de tumores (mama, ovários, próstata), sugerindo que neoplasias não gástricas podem estar associadas ao carcinoma gástrico difuso hereditário e a mutações germinativas do *CDHI* (*Caldas, 1999*).

Todavia, a única neoplasia em que se demonstrou que ocorre com uma frequência acrescida em famílias com C.G.H.D. foi o carcinoma da mama (*Oliveira, 2003, Brooks-Wilson, 2004, Henson, 2004, Suriano, 2005, Schrader, 2008*).

Estudos histológicos e moleculares efectuados no carcinoma esporádico da mama suportam a associação entre o tipo lobular e o G.G.D.H., que tinha sido descrita, pela primeira vez, por *Keller* em 1999.

Não é surpreendente este facto porque a perda de expressão do *CDHI* é um aspecto cardinal do carcinoma lobular da mama e do carcinoma gástrico difuso hereditário e mutações somáticas do *CDHI* e promotores da hipermetilação são encontrados, frequentemente, no carcinoma lobular da mama, mas muito raramente no carcinoma infiltrativo ductal (*Berx, 1996, Sorrio, 2003*).

Numa análise de 11 famílias com C.G.D.H. *Pharoah (2001)* estimou um risco de carcinoma lobular da mama de 39% aos 80 anos para os membros femininos portadores de mutações germinativas *CDHI*.

As mulheres com mutações germinativas *CDHI* devem ser seguidas em centros de rastreio de cancro da mama para serem submetidas anualmente, a partir dos 25 anos, a ressonância magnética da mama e mamografia (Kaurah, 2007).

O carcinoma colo-rectal, também, foi diagnosticado em famílias com mutações do gene *CDHI* mas com uma frequência que não é, significativamente, superior ao risco da população em geral (Pharoah, 2001). Todavia, um subtipo muito raro do carcinoma do cólon, carcinoma com células em anel de sinete, foi diagnosticado em duas famílias com mutações germinativas *CDHI* (Oliveira, 2002, Brooks-Wilson, 2004). O fenótipo células em anel de sinete e a raridade deste tipo de tumor no cólon sugere que o carcinoma do cólon com células em anel de sinete pode fazer, ocasionalmente, parte do espectro tumoral do G.G.D.H.

De igual modo carcinomas da próstata e dos ovários foram identificados em famílias com carcinoma gástrico difuso e mutações do *CDHI* (Caldas, 1999, Oliveira, 2003). Todavia, nenhuma mutação deletéria foi identificada em famílias com carcinoma gástrico e prostático (Ikonen, 2001, Jonsson, 2002) e nenhum estudo foi vocacionado para o papel de mutações germinativas nos carcinomas familiares do ovário.

### **Comentários finais**

A agregação familiar ocorre em 10% dos carcinomas gástricos e destes em 1% a 3% são hereditários.

O carcinoma gástrico difuso hereditário é uma síndrome autossómica dominante originada por uma mutação no gene *CDHI*.

A I.G.C.L.C. estabeleceu critérios para definir o carcinoma gástrico hereditário e nas famílias que preenchem estes critérios, apenas, em 40% se identificou uma mutação do gene *CDH1*.

Para explicar os 60% a 70% de casos de C.G.H.D. que não apresentam mutação *CDH1* admite-se que outros genes, ainda, não identificados possam ser responsáveis por este tipo de neoplasia.

As características das lesões – inframilimétricas, multicentricas e desenvolvendo-se sob epitélio preservado - tornam extremamente difícil o diagnóstico em portadores assintomáticos e a vigilância endoscópica destes indivíduos quer através da endoscopia clássica, quer através dos meios de diagnóstico actualmente disponíveis incluindo a cromoendoscopia.

A gastrectomia total profilática surge, assim, como a alternativa mais adequada para os portadores da mutação pertencentes a famílias com C.G.H.D. que preenchem os critérios do I.G.C.L.C., mesmo, sabendo que numa percentagem significativa de membros destas famílias a intervenção poderá ser desnecessária.

Em síntese, importa realçar que é possível suspeitar da existência de uma doença potencialmente letal numa fase infra-clínica e neste estadio propor uma terapêutica curativa.

No futuro deverão ser desenvolvidos esforços (*Cisco, 2008, Oliveira, 2009*) no sentido de melhorar a) - a capacidade de rastreio de lesões nos indivíduos portadores de mutações *CDH1*, b) - de identificar as alterações genéticas envolvidas num número significativo de casos de C.G.H.D. que não apresentam mutações diagnosticáveis, c) - de avaliar o significado das mutações missenses, d) - de melhor compreender os mecanismos subjacentes à inactivação do segundo “hit”, e) - de reconhecer eventuais



factores ambientais e outros mecanismos patogénicos que possam interferir nas mutações e f) - de compreender as relações entre carcinomas familiares e esporádicos.

## **Bibliografia**

Aarnio, M., Selovaara, R., Aaltonen, L.A., et al – Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int. J. Cancer*, 1997, 74; 5: 551-555

Ascaño, J.J., Frierson, H., Moskaluk, C.A., et al – Inactivation of the E-cadherin gene in sporadic diffuse-type gastric cancer. *Mod. Pathol.* 2001, 14;10: 942-949

Bae, J.M., Lee, E.J., Guyatt, G. – Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. *Gastric Cancer* 2007; 10: 75-83

Barber, M., Save, V., Carneiro, F. et al – Histopathological and molecular analysis of gastrectomy specimens from hereditary diffuse gastric cancer patients has implications for endoscopic surveillance of individuals at risk. *J. Pathol.* 2008; 216: 286-294

Becker, K.F., Atkinson, M.J., Reich, U. et al – E-cadherin genes provides clues to diffuse type gastric carcinomas. 1994; 54: 3845-3852

Berx, G., Cleton-Jansen, A.m., Nollet, F. et al – E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers. *EMBO J.* 1995; 14(24): 6107-6115

Berx, G., Cleton-Jansen, A.m., Strumane, K., et al – E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain. *Oncogene*, 1996, 13: 1919-1925

Bevan, S., Houston, R.S. – Genetic predisposition to gastric cancer. *Q. J. M.*, 1999, 92(1): 5-10

Black, R.J., Bray, F., Ferlay, J., et al – Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 1075-1107

Blair, V., Martin, I., Shaw, D. et al – Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2000; 4: 262-275.

Bozzetti, F., Bonfanti, G., Castellani, R., et al – Comparison reconstruction with Roux-en-Y to a pouch following total gastrectomy *J. Am. Coll. Surg.* 1996; 183: 243-248

Brooks-Wilson, A.R., Kamah, P., Suriano, G., et al – Germline E-cadherin mutations in the hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J. Med. Genet.* 2004; 41: 508-517

Brownstein, M.H., Mehregan, A.H., Bilowski, J.B. – Trichilemmomas in Cowden's disease. *JAMA*, 1977, 238(1):26

Caldas, C., Carneiro, F., Lynch, H.T., et al – Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J. Med. Genet.*, 1999; 36(12): 873-880

Carneiro, F., Seixas, M., Sobrinho-Simões, M., - New elements for an updated classification of carcinomas of the stomach. *Pathol. Res. Pract*, 1995; 191: 571-584

Carneiro, F. – Classification of gastric carcinomas. *Curr. Diagn. Pathol.* 1997; 4: 51-59

Carneiro, F., Machado, J.C., Seruca, R., et al – E-cadherin changes in gastric carcinoma. *Histopathology*, 1999; 35: 477-478

Carneiro, F., Huntsman, D.G., Smyrk, T.C. et al – Model of early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutations carriers and its implications for patient screening. *J. Pathol.*, 2004; 203:681-687

Carneiro, F., Oliveira, C., Suriano, G., e tal – Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer. *J. Clin. Pathol.*, 2008; 61: 25-30

Carneiro, F. – Editorial *J. Port. Gastroenterol.*, 2008, 15: 54-55

Caron, O. Schielke, A., Svrcek, M., et al – Usefulness of prophylactic gastrectomy in a novel large hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) family. *Amer. J. Gastroenterol.*, 2008; 17: 1425-1428

Chan, A.O.O. – E-cadherin in gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2006, 12;2: 199-203

Charlton, A., Blair, V., Shaw, D., et al – Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone. *Gut*, 2004; 53: 814-820

Chung, D.C., Yoon, S.S., Lauwers, G.Y., et al – A woman with a family history of gastric and breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007, 357: 283-291

Cisco, R.M., Ford, J.M., Norton, J.A. – Hereditary diffuse gastric cancer. Implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer, suppl.*, 2008, 113; 7: 1850-1856

Correa, P., Shiao, Y.H. – Phenotypic and genotypic events in gastric carcinoma. *Cancer Res.* 1994; 54, suppl. 7: 1941s-1943s

Crew, K.D., Neugut, A.I. – Epidemiology of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2006; 3: 354-362

Dicken, B.J., Bigam, B.I., Cass, C., et al – Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. *Ann. Surg.* 2005; 241: 27-39

Ekstrom, A.M., Serafini, M., Nyren, O., et al – Dietary antioxidant intake and the risk of cardia cancer and noncardia cancer of the intestinal and diffuse types: a population based case-control study in Sweden. *Int. J. Cancer*, 2000; 87: 133-140

Fein, M., Fuchs, K., Thalheimer, A. et al – Long-term benefits of Roux-en-Y pouch reconstruction after total gastrectomy. *Ann. Surg.* 2008; 247: 759-765

Francis, W.P., Rodrigues, D.M., Perez, N.E., et al – Prophylactic laparoscopic-assisted total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. *JSLs*, 2007; 11: 142-147

Gallagher, M.C., Phillips, R.K., Bulow, S. – Surveillance and management of upper gastrointestinal in Familial Adenomatous Polyposis. *Fam. Cancer*, 2006, 5; 3: 263-273

Gastric Cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut*, 2001, 49: 347-353

Grady, W.M., Willis, J., Guilford, P.J., et al – Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer. *Net. Genet.* 2000; 26:16-17

Guilford, P., Hopkins, J., Harraway, J., et al – E-cadherin germline mutation in familial gastric cancer. *Nature*, 1998; 392: 402-405

Gylling, A., Abdel-Rahman, W.M., Juhola, M., et al – Is gastric cancer part of the tumour spectrum of hereditary nonpolyposis colorectal cancer? A molecular genetic study. *Gut*, 2007, 56: 926-933

Hebbard, P.C., MacMillan, M.S., Huntsman, D., et al – Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Ann. Surg. Oncol.*, 2009; 16: 1890-1895

Henson, D.E., Dittus, C., Younes, M., et al – Differential trends in the intestinal and diffuse types of gastric carcinoma in the United States, 1973-2000: increased in the signet ring cell type. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2004, 128: 765-770

Hiyama, T., Tanaka, S., Kitadai, Y. e tal – p53 codon 72 polymorphism in gastric câncer susceptibility in patients with *Helicobacter- pylori* – associated chronic gastritis. *Int. J. Cancer* 2002, 100; 3: 304-308

Hotz, J., Goebell, H. – Epidemiology and pathogenesis of gastric carcinoma. In *Gastric Carcinoma*, 3-15, Springer Verlag, New York, Inc., 1989

Huiping, C., Kristjansdottir, S., Jonasson, J.G. – Alterations of E-cadherin and B-catenin in gastric cancer. *BMC Cancer*, 2001; 1-16

Huntsman, D.G., Carneiro, F., Lewis, F.R. et al – Early gastric cancer in young asymptomatic carriers of gene-line E-cadherin mutations. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 1904-1909

Ikonen, T., Matikainen, M., Mononen, M., et al – Association of E-cadherin germ-line alterations with prostate cancer. *Clin. Canc. Res*, 2001, 7: 3465-3471

Jakubowska, A., Nej, H., Huzarski, T. et al – BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. *Br. J. Cancer*, 2002, 87: 888-891

Jakubowska, A., Scott, R., Menkinzak, J. et al – A high frequency of BRCA2 gene mutations in polish families with ovarian and stomach cancer. *Eur. J. Hum. Genet.*, 2003, 11: 955-958

Jones, E. G. – Familial gastric cancer. *N.Z. Med. J.*, 1964; 63: 287-290

Jonsson, B.A., Bergh, A., Stattin, P., et al – Germline mutations in E-cadherin do not explain association of hereditary prostate cancer, gastric cancer and breast cancer. *Int. J. Cancer*, 2002, 98: 838-843

Kamangar, F., Dores, G.M., Anderson, W.F. – Patterns of cancer, incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer dispoitives in different geographic regions of the world. *J. Clin. Onc.* 2006; 24: 2137-2150

Kaurah, P., MacMillan, A., Boyd, N. et al – Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA*, 2007; 297:2360-2372

Keller, G., Grim, V., Vogelsang, H., et al – Analysis for microsatellite instability and mutations of the DNA mismatch repair gene hMLH1 in familial gastric cancer. *Int. J. Cancer* 1996; 68(5): 571-576



Keller, G., Vogelsang, H., Becker, I. et al – Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am. J. Pathol.*, 1999, 155: 337-342

Keller, G., Vogelsang, H., Becker, I. et al – Germline mutations of the E-cadherin (CDH1) and TP53 genes, rather than RUNX3 and HPP1, contribute to genetic predisposition in German gastric cancer patients. *J. Med. Genet.*, 2004, 41: e89

Lauren, P. – The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal – type carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.*, 1965; 64: 31-49

Lewis, I.R., Mellinger, J.D., Hayashi, A., et al – Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer. *Surgery*, 2001; 130: 612-619

Liaw, D., Marsh, D.J., Li, J., et al – Germine mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Net. Genet.*, 1997, 16(1): 64-67

Liedman, B., Bosoews, I, Hugosson, I. et al – Long-term beneficial effects of a gastric reservoir on weight control of total gastrectomy: a study of potential mechanisms. *Br. J. Surg.*, 1998; 85: 542-547

Lynch, H.T., Grady, W., Suriano, G. et al – Gastric Cancer: new genetic developments. *J. Surg. Oncol.*, 2005, 90: 114-133

Lynch, H.T., Kamah, P., Wirtzfeld, D. et al – Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counseling and prophylactic total gastrectomy. *Cancer*, 2008, 15; 112(12): 2655-2663

Lynch, H.T., Silva, E., Wirtzfeld, D., et al – Hereditary diffuse gastric cancer: prophylactic surgical oncology implications. *Surg. Clin. North Am.* 2008; 88(4): 758

Machado, J.C., Pharoah, P., Sousa, S., et al – Interleukin 1-b and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology*, 2001, 121(4): 823-829

Newman, E.A., Mulholland, M.W. – Prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *J. Am. Coll. Surg.* 2006; 202: 612-617

Norton, J., Ham, C., Van Dam, J. et al. – CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann. Surg.*, 2007, 245: 873-879

Oliveira, C., Bordin, M.C., Grehan, N., et al – Screening of E-Cadherin in gastric Cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum. Mutet*, 2002, 19: 510-517

Oliveira, C., Seruca, R., Caldas, C. – Genetic screening for hereditary diffuse gastric cancer. *Exp. Rev. Mol. Diagn.* 2003; 3: 201-215

Oliveira, C., de Bruin, J., Nabais, S. et al – Intragenic deletion of CDH1 as the inactivating mechanism of the wild-type allele in an HDGC tumour. *Oncogene*, 2004; 23: 2236-2240.

Oliveira, C., Ferreira, P., Nabais, S. e tal – E-cadherin (CDH1) and TP53 rather than SMAD4 and caspase 10 germline mutations contribute to genetic predisposition in portuguese gastric câncer patients. *Eur. J. Cancer*, 2004, 40: 1987-1903

Oliveira, C., Seruca, R., Carneiro, F. – Genetics, pathology and clinic of familial gastric câncer. *Int. Y. Surg. Path.*, 2006; 14: 21-33

Oliveira, C., Seruca, R., Carneiro, F. – Hereditary gastric cancer. *Best Prat. and Res. Cl. Gastroent.*, 2009; 23: 147-157

Oliveira, F.J., Ferrão, H., Furtado, E., et al – Early gastric câncer: reporto f 58 cases. *Gastric Cancer*, 1998 1(1): 51-56

Palli, D., Galli, M., Caporaso, N.E., et al. Family history and risk of stomach câncer in Italy. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 1994; 3(1): 15-18

Papkoff, J., Rubinfeld, B., Schryver, B., et al – Wnt-1 regulates free pools of catenins and stabilizes APC-catenin complexes. *Mol. Cell. Biol.* 1996, 16: 2128-2134

Parsonnet, J., Friedman, G. D., Vandersteen, D. P. et al – *Helicobacter Pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med*, 1991, 325: 1127-1131

Pharoah, P., Guilford, P., Caldas C., et al – Incidence of gastric cancer and the breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutations carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*, 2001; 121: 1348-1353

Pinto, M., Wu, Y., Mensink, R.G. et al – Somatic mutations in mismatch repair genes in sporadic gastric carcinomas are not a cause but a consequence of the mutation phenotype. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2008; 180: 110-114

Richards, F.M., Mckee, S.A., Rajpar, M.H., et al – Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum. Mol. Genet.*, 1999, 8(4): 607-610

Rodrigues, P., Calado, A., Oliveira, C., et al – Cancro gástrico familiar. *Ver. Port. Cirurg.*, 2009, 8: 11-24

Rogers, W.M., Dobo, E., Norton, J.E., et al – Risk-reducing total gastrectomy for germline mutations in E-cadherin: pathologic findings with clinical implications. *Amer. J. Surg. Pathol.*, 2008, 32; 6: 799-809

Rosa, I., Claro, I., Lage, P. et al – Importância e caracterização do carcinoma gástrico em família com o diagnóstico ou suspeita de síndrome de Lynch. *J. Port. Gastroenterol.*, 2008, 15: 56-62

Sarrió, D., Moreno-Bueno, G., Hardisson, D., et al – Epigenetic and genetic alterations of APC and CDH1 genes in lobular breast cancer: relationships with abnormal E-cadherin and catenin expression and microsatellite instability. *Int. J. Cancer*, 2003, 106: 208-215

Schrader, K.A., Masciari, S., Boyd, N., et al – Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam. Cancer*, 2008, 7: 73-82

Shaw, D., Blair, V., Framp, A., et al – Chromoendoscopic surveillance to hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy? *Gut*, 2005, 54: 461-468

Shihmura, K., Goto, M., Tao, H, et al – A novel Stk11 germline mutation in two siblings with Peutz-Jeghers syndrome complicated by primary gastric cancer. *ClinicalGenet*, 2005; 67: 81-86

Skinner, M.A., Moley, J.A., Dilley, W.G., et al – Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N. Eng. J. Med.*, 2005; 353: 1105-1113

Sokoloff, B. – Predisposition to Cancer in the Bonaparte family. *Amer. J. Surg.*, 1938, 40: 673-678

Statement of American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J. Clin. Onc.*, 1996, 14: 17-30

Study Group of Millennium Genome Project for Cancer, Sakamoto, H; Yoshimura, K., et al – Genetic Variations in PSCA is associated with susceptibility to diffuse – type gastric cancer. *Net. Genet*, 2008, 40: 730-740

Suriano, G., Yew, S., Ferreira, P., et al – Characterization of a recurrent gene line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 11: 5401-5409

Tamura, G., Yin, J., Wang, S., et al – E-cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92(7): 569-573

Terry, M.B., Gaudet, M.M., Gammon, M.D. – The epidemiology of gastric cancer. *Semin. Radiat. Oncol.* 2002; 12: 111-127

Tsugane, S., Sasazuki, S. – Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*, 2009; 10: 75-83

Umar, A., Boland, R., Terdiman, J.P., et al – Revised Bethesda Guidelines for Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J. Nat. Canc. Inst.*, 2004, 96(4): 261-268

Varley, J.M., McGown, G., Thorncroft, M. et al – Germ-line mutations of TP53 in Li-Fraumeni families: an extended studie of 39 families. *Cancer Res.* 1997, 57(15): 3245-3252

Van Kouwen, M.C., Drenth, J.P., Oyen, W, et al – Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in early stage in asymptomatic E-cadherin mutation carrier. *Clin. Cancer Res.* 2004, 10: 6456-6459

Watson, P., Lynch, H.T. – Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993, 71(3): 667-685

Watson, P., Riley, B. – The tumor spectrum in the Lynch syndrome. *Familial Cancer*, 2005, 4: 245-248

Wayman, J., Forman, D., Griffin, S.M. – Monitoring the changing pattern of esophago – gastric cancer: data from a U.K. regional center registry. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 943-949

Wells, S.A., Skinner, M.A. – Prophylactic thyroidectomy based on direct genetic testing in patients at risk for the multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 1998; 106: 29-34

Winjnhoven, B.P., Dinjens, W.N., Pignatelli, M. – E-cadherin – catenin cell-cell adhesion complex and human cancer. *Br. J. Surg.*, 2000, 87(8): 992-1005

Wu, Z.Y., Zhan, W.H., Li, J.H. et al – Expression of E-cadherin in gastric carcinoma and its correlation with lymph node metastasis. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 3139-3143

Yamada, H., Shinmura, K., Okudela, K., et al – Identification and a characterization of a novel germ-line p53 mutation in familial gastric cancer in the Japanese population. *Carcinogenesis*, 2007, 28; 9: 2013-2018

Yamaoka, Y., Kato. M., Asaka, M. – Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern. Med.* 2008; 47: 1077-1083

Zhou, Y.-M., Xu, C.P., Fang D.C. – Expression of E-cadherin and B-catenin in gastric carcinoma and its correlation with clinicopathological features and patient survival. *World J. Gastroenterol.* 2002; 8: 987-993