

CAPÍTULO 4

RISCO FAMILIAR PARA CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO A PARTIR DO GENE *CDH1* E ASPECTOS A SEREM ABORDADOS NO ACONSELHAMENTO GENÉTICO FAMILIAR

Data de aceite: 01/11/2023

Magno Eduardo Barbosa Ferreira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Nícolas Martins de Menezes

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Lívia Valle dos Santos Silveira

Nobi Sidje Simphorienne Agbo
Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Vinicius Eduardo Daleprane

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Íuri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O carcinoma gástrico hereditário ligado à mutação *CDH1* é um sério problema de saúde. **RELATO DE CASO:** M.T., 40 anos, diagnosticada com Câncer Lobular de Mama Invasivo aos 40 anos, passou por mastectomia bilateral devido à mutação *CDH1*. Seu marido, 45 anos, e filha, 10 anos, estão saudáveis. A mãe de M.T. faleceu aos 54 anos de câncer gástrico difuso aos 51 anos. **RESULTADOS:** Gráficos do site “ASK2ME” indicam alto risco de câncer geral, câncer de mama e câncer gástrico devido à mutação *CDH1*, com risco aumentado para a filha. **DISCUSSÃO:** Explora-se epidemiologia, fatores de risco, estágios, implicações psicossociais, mutações relacionadas e abordagens de tratamento. Também se discute estratégias de rastreamento, prevenção e critérios para testar familiares. **CONCLUSÃO:** A mutação *CDH1* está fortemente ligada a um maior risco de câncer de mama, câncer gástrico e câncer gástrico difuso hereditário, exigindo protocolos de manejo para reduzir riscos à

paciente e à família.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer de Mama 2. Câncer Gástrico Difuso Hereditário 3. *CDH1* 4. Mutação 5.

FAMILY RISK FOR HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER BASED ON *CDH1* GENE AND ASPECTS TO BE ADDRESSED IN FAMILY GENETIC COUNSELING

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary gastric carcinoma linked to the *CDH1* mutation is a serious health problem. **CASE REPORT:** M.T., 40 years old, diagnosed with Invasive Lobular Breast Cancer at the age of 40, underwent bilateral mastectomy due to the *CDH1* mutation. Her husband, 45, and daughter, 10, are healthy. M.T.'s mother died at age 54 of diffuse gastric cancer at age 51. **RESULTS:** Graphics from the "ASK2ME" website indicate a high risk of general cancer, breast cancer and gastric cancer due to the *CDH1* mutation, with an increased risk for the daughter. **DISCUSSION:** Epidemiology, risk factors, stages, psychosocial implications, related mutations and treatment approaches are explored. Tracking, prevention and criteria for testing family members are also discussed. **CONCLUSION:** The *CDH1* mutation is strongly linked to an increased risk of breast cancer, gastric cancer and hereditary diffuse gastric cancer, requiring management protocols to reduce risks to the patient and family.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Breast Cancer 2. Hereditary Diffuse Gastric Cancer 3. *CDH1* 4. Mutation 5

INTRODUÇÃO

Com 1,1 milhão de novos casos e 770.000 mortes por câncer gástrico em 2020 com uma previsão de aumento de 1,8 milhão de novos casos em 2040¹³, o câncer gástrico é atualmente considerado a quinta malignidade mais comum e é a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer.¹⁵ Principalmente causada pela infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), com principal alvo o estômago e o duodeno, ele apresenta ao mesmo tempo um aspecto hereditário não desprezível que em conjunto constitui um grande problema clínico não atendido no mundo inteiro.¹²

Recentemente, vários aspectos do câncer gástrico foram estudados na tentativa de entender melhor o aspecto hereditário dessa doença no intuito de controlar e minorar os seus efeitos entre os portadores, alvo do nosso trabalho. Um fator que deve ser ressaltado é a sua forte associação com o gene *CDH1*, o gene responsável pela codificação da glicoproteína E-caderina, responsável pela adesão célula-célula na membrana lateral de células epiteliais, cuja mutação germinativa está associada a maiores suscetibilidades no desenvolvimento de câncer gástrico difuso e câncer de mama, sendo o primeiro mais prevalente.¹⁷

Nesse estudo serão ressaltados em primeiro lugar os aspectos gerais, as relações da hereditariedade/aspectos genéticos do câncer gástrico, em segundo lugar falaremos

do teste genético e implicações psicossociais e em terceiro lugar abordaremos o rastreamento e a profilaxia, além de identificar as diferentes mutações que podem levar ao desenvolvimento da doença.

RELATO DE CASO

M.T., mulher, 40 anos, mede 1,62 metros de altura e pesa 65 kg. Sua menarca foi aos 12 anos e possui ciclo menstrual normal. Comparece ao consultório com o diagnóstico de Câncer Lobular de Mama Invasivo aos 40a, sendo feita a mastectomia bilateral total profilática. Menciona ter feito exames genéticos para constatar alguma mutação principalmente nos genes associados ao Câncer de Mama (como *BRCA1* e *BRCA2*), mas foi acusada mutação em *CDH1*. A família consiste apenas do marido de 45 anos e da filha de 10 anos, ambos hígidos. Sua mãe faleceu aos 54 anos, e foi diagnosticada com câncer gástrico difuso aos 51 anos.

RESULTADOS

Para obtenção dos resultados a seguir, foram usados a plataforma online Ask2Me - para cálculo dos riscos implicados à portadora da mutação em *CDH1* a partir das informações da paciente (idade e antecedentes clínicos) (Figuras 1,2,3,5,6 e 7 e Tabelas 1 e 2) - e o programa Family History Tool da empresa Invitae para a formulação do heredograma da história da paciente M.T (Figura 4).^{4,5}

O cálculo de probabilidade realizado pela plataforma foi responsável por plotar um gráfico, o qual demonstra com clareza que a mutação em *CDH1* (*carrier*) aumenta substancialmente o risco de desenvolvimento de câncer ao ser comparado com uma pessoa não portadora dessa variante. (*non-carrier*) (Figura 1). Ainda sobre esse aspecto, o gráfico em linha seguinte (Figura 2) indica um risco maior de modo proporcional à idade, com relativa estabilização em idades mais avançadas.⁴

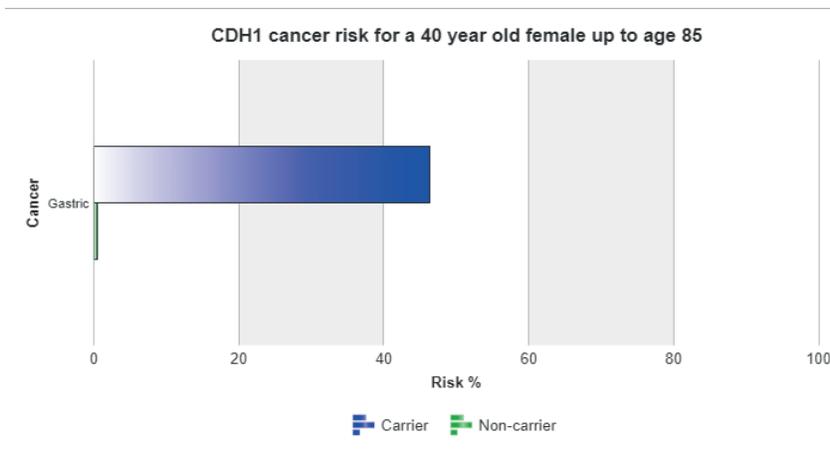


Figura 1: Gráfico de risco de desenvolvimento de câncer para mulheres de 40 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2Me⁴

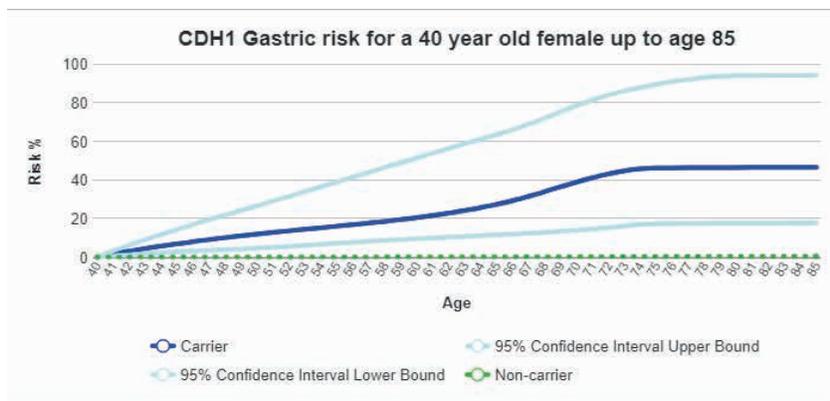


Figura 2: Gráfico comparativo do risco de desenvolvimento de câncer gástrico entre mulheres portadoras ou não da variante *CDH1*, na faixa etária de 40 a 85 anos.

Fonte: Ask2me⁴

Já para o risco de câncer de mama, o gráfico plotado a partir dos cálculos na mesma plataforma (Figura 3) indicou também risco maior em portadoras de mutação em *CDH1* (*carrier*) em relação às não-portadoras. Porém, ao ser comparado com a possibilidade de ocorrência de câncer gástrico, o risco de se ter câncer de mama é menor para o mesmo gene.⁴

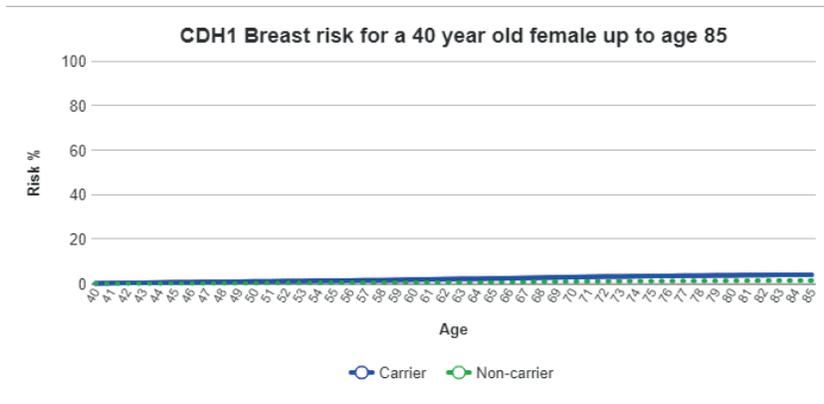


Figura 3: Gráfico de risco de desenvolver câncer de mama para mulheres de 40 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me⁴

Foram também projetadas tabelas para comparação de risco em idades iguais para portadores e não-portadores das mutações. Como se pode notar (Tabela 1), portadoras de mutação em *CDH1* (*carrier*) possuem, em média, 4 vezes mais riscos de desenvolver câncer de mama em comparação com não-portadoras (*non-carrier*). Já para o câncer gástrico (Tabela 2), também se nota uma propensão proporcionalmente maior de portadores (*carrier*) a desenvolver câncer gástrico em idades mais avançadas e em comparação com não-portadores (*non-carrier*), chegando a quase 50% de risco com 85 anos.⁴

Tabela 1: Tabela de risco de desenvolver câncer de mama para mulheres de 40 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me⁴

CDH1 Breast risk for a 40 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
45	0.49	0.07
50	0.84	0.18
55	1.22	0.31
60	1.68	0.46
65	2.25	0.63
70	2.83	0.84
75	3.31	1.03
80	3.67	1.2
85	3.93	1.32

associa-se também a mutação em *CDH1* ao risco de desenvolvimento de câncer de mama e de câncer gástrico (*carrier*) ao ser comparado com uma pessoa não portadora dessa variante e indica riscos semelhantes para as doenças. Além disso, revela um risco consideravelmente grande para câncer de mama mesmo em não portadoras.⁴

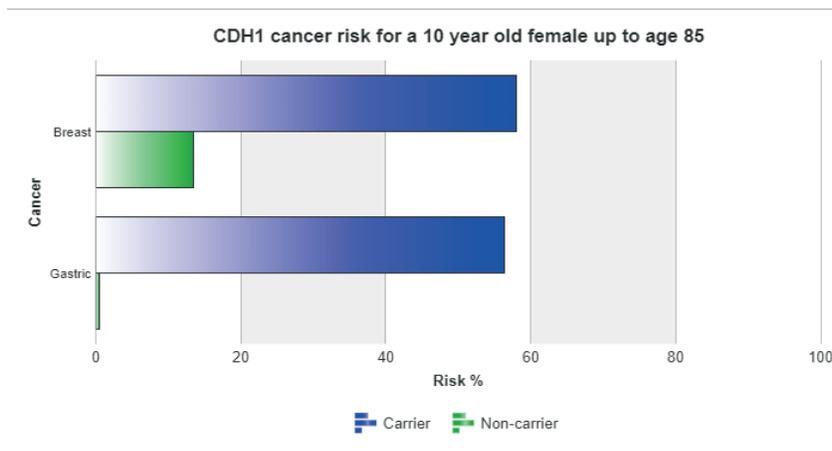


Figura 5: Gráfico de risco de desenvolver câncer para mulheres de 10 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me⁴

Foram plotados também gráficos em linha para câncer de mama (Figura 6) e câncer gástrico (Figura 7), evidenciando novamente o aumento da incidência das neoplasias em idades mais avançadas, ultrapassando os 50% de risco para ambas as doenças a partir dos 70 anos.⁴

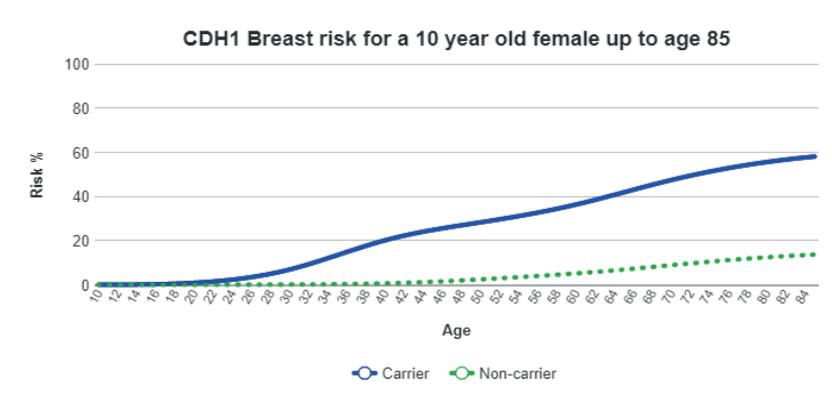


Figura 6: Gráfico de risco de desenvolver câncer de mama para mulheres de 10 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me⁴

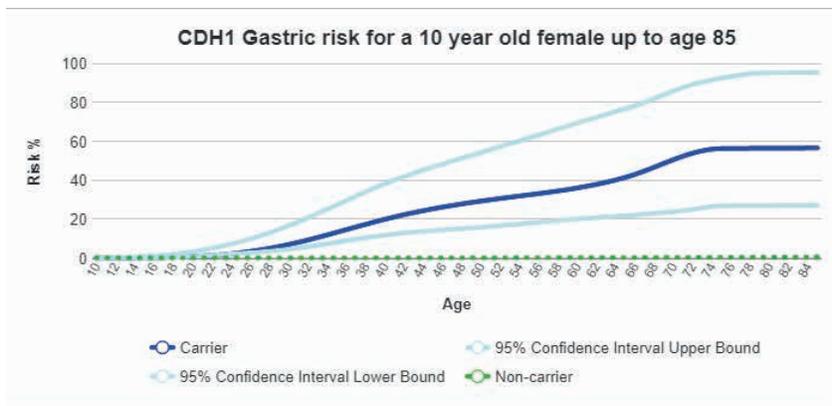


Figura 7: Gráfico de risco de desenvolver câncer gástrico para mulheres de 10 a 85 anos com mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2me⁴

DISCUSSÃO

1 | ASPECTOS DA DOENÇA

1.1 OCORRÊNCIA E DESENVOLVIMENTO

Como principal alvo o estômago, o câncer gástrico (CG) é um dos mais temidos no mundo com uma taxa de mortalidade muito alta (Figuras 8 e 9) que, de acordo com Eileen Morgan et al. em “A incidência e mortalidade atual e futura do câncer gástrico em 185 países, 2020-40: Um estudo de modelagem populacional” deveria alcançar os 1,3 milhão de mortes até 2040¹², veracidade muito difícil de fixar. Embora a infecção por *Helicobacter pylori* seja considerada a causa primária, a causa do câncer gástrico é multifatorial, podendo ser de origem patogênicas ou não ou até mesmo ambientais.¹⁵

A patogenia da doença tem a ver principalmente com bactérias da espécie *Helicobacter pylori*. De fato, há pouco tempo atrás, essa bactéria foi designada incontestavelmente como de CG classificado como carcinogênica classe I com riscos relativos de aproximadamente 6 para CG não cárdico, o *H. pylori* é responsável por 65% a 80% de todos os casos de CG, ou 660.000 novos casos anualmente.¹⁶

Através de ilhas de patogenicidade Cag (conhecidas como proteína CagA), a infecção por *H. pylori* pode induzir um efeito carcinogênico. Aliás, a infecção por *H. pylori* pode induzir o desenvolvimento de úlceras pépticas, fato que encontrado na expressam a proteína CagA em quase 100% dos pacientes asiáticos infectados e 70% dos pacientes dos Estados Unidos infectados por uma cepa de *H. pylori*. Dependendo de suas modificações pós-traducionais, ao adentrar na célula através do sistema de secreção do Tipo IV, o CagA se torna patogênico pela ativação de uma cascata de sinalização, seja SHP2, Abl ou Src

quinases, dentro da célula de câncer gástrico. A propósito, além do CagA, o *H. pylori* pode secretar peptidoglicano na célula alvo favorecendo a regulação positiva de várias citocinas pró-inflamatórias, como IL-8 e COX, gerando inflamação crônica e desenvolvimento de câncer. Contudo ele pode secretar a toxina VacA, um potente supressor das respostas das células T, permitindo que as lesões se formem com pouco retorno do sistema imunológico.¹²

O aspecto não patogênico pode estar relacionado a uma história familiar, podendo ser tanto um aspecto genético com uma transmissão de *H. pylori* por um determinado parente ou até mesmo exposições ambientais. De fato, ter um parente de primeiro grau com GC é um fator de risco para GC. A magnitude do risco (variando de 2 a 10) depende do país. Só 10% do total de casos assinalados é repleto de causas familiares onde apenas 3% dessa população apresenta uma mutação germinativa no gene E-caderina (*CDH1*) e referido como câncer gástrico difuso hereditário (HDGC). Ausência de *CDH1* funcional contribui para taxas de incidência de até 50%.¹⁶

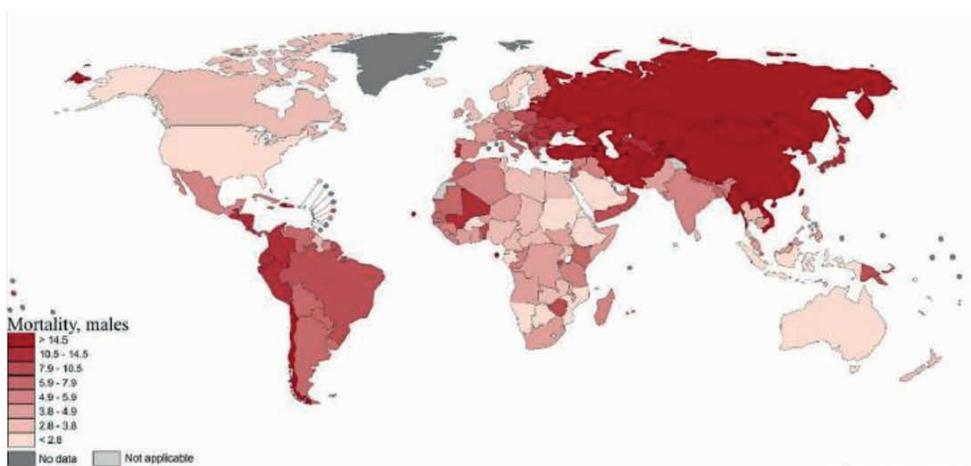


Figura 8: Taxas mundiais de mortalidade por câncer gástrico (ajustadas por idade de acordo com a população padrão mundial, por 100.000) em homens em 2020. A tonalidade mais forte de vermelho indica maiores taxas de mortalidade.

Fonte: modificado de MORGAN et al, 2022.¹²

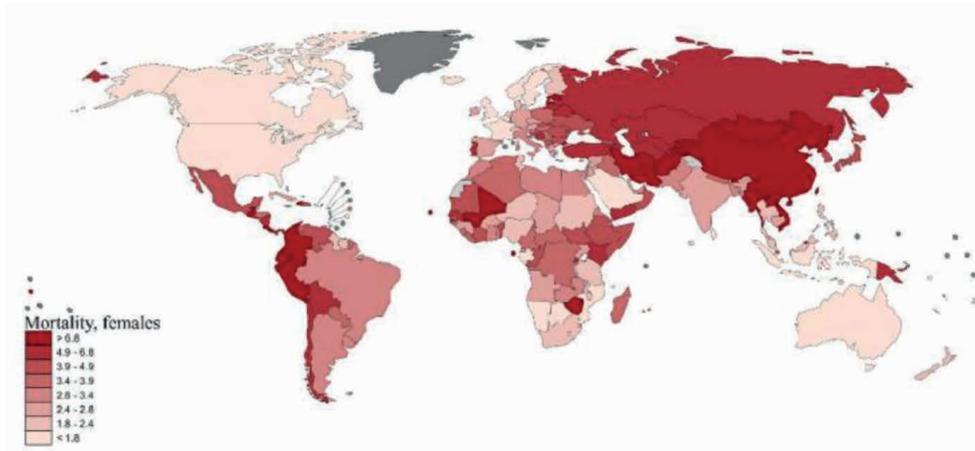


Figura 9: Taxas mundiais de mortalidade por câncer gástrico (ajustadas por idade de acordo com a população padrão mundial, por 100.000) em mulheres em 2020. A tonalidade mais forte de vermelho indica maiores taxas de mortalidade.

Fonte: modificado de MORGAN et al, 2022.¹²

1.2 ESTADIAMENTO E OPÇÕES DE TRATAMENTO

O estadiamento da doença é feito de acordo com o Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC) que descreve a invasão do tumor em função de T (Tumor) N (Linfonodos) M (Metástase Distante) para Carcinoma do Estômago (Figura 10).¹

A erradicação do *H. pylori* em pacientes com úlcera gástrica pode reduzir o risco de desenvolver câncer gástrico. As opções de tratamento são selecionadas principalmente com base no estágio da doença, na presença de biomarcadores e no regime de preferência do médico.⁹

Table 2. AJCC Prognostic Stage Groups
Clinical Staging (cTNM)

	cT	cN	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N1, N2, N3	M0
	T2	N1, N2, N3	M0
Stage IIB	T3	N0	M0
	T4a	N0	M0
Stage III	T3	N1, N2, N3	M0
	T4a	N1, N2, N3	M0
Stage IVA	T4b	Any N	M0
Stage IVB	Any T	Any N	M1

Pathological Staging (pTNM)

	pT	pN	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIA	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIB	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIIA	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1 or N2	M0
	T4b	N0	M0
Stage IIIB	T1	N3b	M0
	T2	N3b	M0
	T3	N3a	M0
	T4a	N3a	M0
	T4b	N1 or N2	M0
Stage IIIC	T3	N3b	M0
	T4a	N3b	M0
	T4b	N3a or N3b	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Post-Neoadjuvant Therapy (ypTNM)

	ypT	ypN	M
Stage I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage II	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage III	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
Stage IV	Any T	Any N	M1

Figura 10: Classificação de estadiamento para carcinoma do estômago. Nesta, é possível consultar os estágios (stage) de um tumor e seus respectivos códigos de estadiamento, em circunstâncias diferentes.

Fonte: NCCN¹

1.3 FATORES DE RISCO

Estudos mostraram que idade, sexo e raça são fatores importante no desenvolvimento de CG. Hábitos de vida como fumar, baixo consumo de frutas e vegetais, ingestão de alimentos salgados e defumados, baixo nível socioeconômico estão todos relacionados ao CG. Doenças como obesidade, refluxo gastroesofágico (DRGE), e radiações UV podem causar CG. A obesidade tem sido associada a uma série de doenças, incluindo o CG da cárdia. indivíduos com IMC de 30 a 35 têm um risco duas vezes maior e aqueles com IMC > 40 têm risco três vezes maior de câncer da junção esofagogastrica, incluindo o GC da cárdia. Em contraste, a obesidade não é um fator de risco para GC não cárdia.¹⁶

2 | RELAÇÕES DA HEREDITARIEDADE/ASPECTOS GENÉTICOS

2.1 MUTAÇÕES ASSOCIADAS:

A principal mutação associada ao câncer gástrico difuso hereditário é a mutação que ocorre no *CDH1*, todavia, ele pode estar ligado a aparição de outras síndromes cuja mutação no gene específico cursa com câncer gástrico difuso hereditário (Figura 11), como as síndromes ataxia-telangiectasia (*ATM*), blome syndrome (*BLM/RECQL3*); Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário (*BRCA1, BRCA2*); Síndrome de Li-Fraumeni (*TP53*);

Xeroderma pigmentoso (7 genes diferentes); Síndrome de Cowden (*PTEN*)¹.

PRINCIPLES OF GENETIC RISK ASSESSMENT FOR GASTRIC CANCER

Other hereditary cancer predisposition syndromes listed below may also be associated with an increased risk of developing gastric cancer. However, insufficient evidence exists for gastric cancer screening in these syndromes.

Syndrome	Gene(s)	Inheritance Pattern
Ataxia- telangiectasia	<i>ATM</i>	Autosomal recessive
Bloom syndrome	<i>BLM/RECQL3</i>	Autosomal recessive
Hereditary breast and ovarian cancer syndrome	<i>BRCA1, BRCA2</i>	Autosomal dominant
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>	Autosomal dominant
Xeroderma pigmentosum	7 different genes	Autosomal recessive
Cowden syndrome	<i>PTEN</i>	Autosomal dominant

Figura 11: Tabela mostrando outras síndromes de predisposição hereditária ao câncer que podem estar associadas a um risco aumentado de desenvolver câncer gástrico.

Fonte: NCCN¹

2.2 INDIVIDUALIDADE DO TRATAMENTO

Como já dito anteriormente, os meios de tratamentos são selecionados principalmente com base no estágio da doença, todavia, são destacados os tratamentos Primário/Pré-operatório, os tratamentos relacionados ao estado: irreversível, de metastática ou recorrente. A propósito, outras medidas são empregadas quando estamos diante de uma Doença irressecável, metastática ou recorrente, progressiva.¹¹

No tocante do Tratamento Primário/Pré-operatório, a cirurgia é o primeiro tratamento para todos os pacientes com GIST (2 cm ou maior) que são ressecáveis sem risco significativo de morbidade. É recomendada antes do início do pré-operatório imagem de linha de base, os exames de imagens como tomografia computadorizada abdominal/pélvica ou ressonância magnética são indicados a cada 8 a 12 semanas.¹¹

No que se refere à Doença irressecável, metastática ou recorrente, é recomendada antes do início do tratamento a imagem de linha de base Imatinibe (categoria 1). Falando do tipo progressiva, ela é definida como o aparecimento de uma nova lesão ou um aumento no tamanho do tumor e pode ser determinada por tomografia computadorizada (TC) abdomino/pélvica ou ressonância magnética (RM) com interpretação clínica, usando tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) conforme necessário para esclarecer dúvidas ambíguas de resultados. A adesão à medicação deve ser avaliada antes de determinar que a terapia é ineficaz.¹¹

É importante lembrar que Pacientes com ressecção completa, ressecção incompleta ou metastática, o GIST deve ter um H&P completo a cada 3 a 6 meses; para abdominal/pélvica, a tomografia computadorizada tem que ser realizada a cada 3 a 6 meses por 3 a 5 anos, depois anualmente. Vigilância menos frequente pode ser aceitável

para pacientes de baixo risco ou muito tumores pequenos (<2 cm). A progressão pode ser determinada por TC ou RM com interpretação clínica; PET/CT pode ser considerado para esclarecer CT resultados ambíguos.¹¹

2.3 PREDISPOSIÇÕES AUMENTADAS

De acordo com as diretrizes da NCCN, é notada uma predisposição muito elevada ao câncer gástrico em frente não só de mutações truncadas em *CDH1* mas também de vários outros fatores, como o tempo para diagnóstico, que pode aumentar essa chance. A propósito, foi comprovado que a presença de outras síndromes proporcionou a aparição e aumenta a chance de desenvolver o câncer gástrico. Só para ilustrar, pode-se apontar: a Síndrome de Lynch, que apresenta risco de 1% a 13%, cujo risco é maior na Ásia em comparação com países ocidentais; indivíduos com síndrome de polipose juvenil (JPS) têm um risco vitalício de 21%; indivíduos com síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) têm um risco de 29%, e indivíduos com polipose adenomatosa familiar (FAP), além de FAP atenuada (AFAP), têm um risco de 1% a 2% ao longo da vida de desenvolvimento gástrico.¹

3 | TESTE GENÉTICO E IMPLICAÇÕES PSICOSSOCIAIS

A realização de teste genético para mutações em *CDH1* é recomendado quando certos critérios são atendidos, como: dois casos de câncer gástrico na família, sendo um confirmado como câncer gástrico difuso; ou diagnóstico de câncer gástrico difuso antes dos 50 anos e sem história familiar; história pessoal ou histórico familiar de câncer gástrico difuso e de câncer lobular de mama diagnosticado antes dos 70 anos; ou dois casos de câncer lobular de mama em familiares antes dos 50 anos; ou câncer gástrico difuso em indivíduos da etnia Maori; ou câncer lobular bilateral de mama antes dos 70 anos¹. O teste genético de sangue ou de tecido deve ser realizado por um laboratório de diagnóstico molecular certificado, certificando que está abrangendo nas fases abertas de leitura a análise dos limites entre éxons e íntrons, além da análise individual para detecção de deleções e duplicações em éxons². Cerca de 155 variações de *CDH1* são descritas pela literatura, sendo que 126 são patogênicas e 29 variantes ainda não foram classificadas.³

O heredograma (Figura 4) demonstra que a paciente M.T. realizou o teste que detectou mutação no gene *CDH1* pois foi diagnosticada com câncer de mama aos 40 anos e sua mãe foi diagnosticada com câncer gástrico aos 51 anos. A mutação em *CDH1* está relacionada principalmente com o aumento do risco da portadora em desenvolver câncer gástrico (figuras 2 e 7), mas também causa certo risco de desenvolvimento de câncer de mama (figuras 3 e 6). Assim, após a confirmação da mutação em *CDH1*, a paciente deve consultar um clínico geneticista, para então ser aconselhada sobre as opções para o monitoramento das consequências causadas pela variante gênica, da prevenção, aconselhamento sobre a opção profilática de uma gastrectomia e o acompanhamento

realizado por uma equipe multiprofissional, envolvendo profissionais com experiência em cirurgia gástrica, gastroenterologia, oncologia da mama, patologia, nutrição e apoio psicossocial.²

Apesar dos indiscutíveis benefícios de realizar esse acompanhamento genético, é importante se atentar aos problemas psicossociais que podem ser desencadeados por ele. As questões que se destacam são dificuldades em saber lidar com o risco de desenvolver câncer; problemas em se manter empregado e adquirir seguros de vida por ser portador da mutação; dificuldade na comunicação com familiares; preocupações com as crianças de desenvolverem câncer ou de abandoná-la em uma idade nova; desenvolvimento de ansiedade, raiva, estresse. Todas essas são questões que devem ser abordadas para a manutenção não só do bem-estar físico do paciente, mas também da sua saúde emocional.²

4 | RASTREAMENTO E PROFILAXIA

Nesse âmbito, os achados na literatura apontam para a importância da realização de endoscopias, bem como exames de imagem que podem contribuir para a prevenção secundária da doença, a partir de critérios adaptados para cada paciente e de acordo com suas escolhas e do trabalho de conscientização sobre os riscos pelo profissional de saúde. Além disso, métodos de profilaxia como a gastrectomia devem ser considerados.⁸

4.1 EXAME ENDOSCÓPICO

O método endoscópico é considerado o padrão-ouro para a detecção precoce de cânceres gástricos, pois permite a identificação do tumor em seus estágios iniciais, isto é, antes de a doença apresentar sintomas que possivelmente indiquem estadiamentos mais tardios, sendo estes mais difíceis de tratar.⁹

Na República da Coreia, foi estudado o desempenho da endoscopia digestiva alta através do estudo denominado *National Cancer Screening Program* (NGSP), que englobou mais de 18.000 participantes, que realizaram endoscopia pelo programa entre 2001 e 2007. Neste estudo, foram encontrados 81 casos de câncer gástrico, dos quais 81% eram precoces. Houve ainda uma diminuição de 50% na incidência de câncer gástrico no grupo de triagem endoscópica repetida em 2 anos em comparação com o grupo que realizou triagem de forma infrequente, sendo que, nos primeiros, os tumores foram encontrados ainda em estágio inicial, podendo ser tratados por ressecção endoscópica.⁹

Além disso, um estudo de base comunitária realizado no Japão revelou uma diminuição de 30% na mortalidade por câncer gástrico em 36 meses antes do diagnóstico no grupo no qual foram realizadas triagens endoscópicas em comparação com o grupo no qual não houve o exame.⁸

Isso mostra a importância da realização da endoscopia como método secundário

de prevenção, apesar de haver a necessidade de mais estudos relacionados a pacientes com mutações previamente conhecidas que levem ao desenvolvimento do câncer gástrico, como as do gene *CDH1*, no que se refere à incidência da doença nestes grupos e seu desenvolvimento.^{8,9}

4.2 TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA

Esse exame, por ter alta disponibilidade e boa precisão, é a primeira modalidade de estadiamento que deve ser considerada, apesar do contraste pobre entre os tecidos, que exige materiais de contraste e exposição à radiação. Permite analisar o tumor seguindo o método TNM: tumor, nódulo e metástase, que avalia as características dos tumores em seu sítio primário, linfonodos e possível migração para outros sítios.⁸

Segundo alguns estudos realizados, a tomografia computadorizada para estadiamento T geral apresentou uma precisão entre 77% e 89%. Já para a o estadiamento N, em metástases linfonodais, a sensibilidade foi avaliada como estando entre 63-92% e especificidade entre 50-88%, de acordo com uma revisão sistemática que abrange 10 estudos. Já para o estadiamento M, são geralmente feitas Tomografias Computadorizadas de abdome e pelve, cujos resultados apontam para uma sensibilidade para a imagem da doença M1 de aproximadamente entre 14-59% e especificidade entre 93-100%.⁸

4.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A vantagem da ressonância magnética consiste em, além de identificar o tumor nos seus diferentes graus de estadiamento, apontar também as diferentes camadas da parede gástrica, bem como a diferenciação entre um tumor e tecido já fibrosado, contribuindo para precisão, sensibilidade e especificidades semelhantes a TC. A precisão para a avaliação adequada do estágio T foi avaliada entre 64-88%. Para o estadiamento N, a sensibilidade e especificidade variaram entre 72-100%, 20-100%, 69-100% e 40-100%. Já para o estadiamento M, a RM é mais aplicada em diagnósticos de metástases hepáticas e identificação de sementeira peritoneal (quando as células do tumor descamam para dentro da cavidade peritoneal).⁸

4.4 GASTRECTOMIA TOTAL PROFILÁTICA

Segundo a NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), em suas diretrizes para câncer gástrico, pacientes entre 18 e 40 anos que possuem mutação para *CDH1* confirmada devem ter a recomendação para a gastrectomia profilática. Nesses casos, antes da retirada do órgão, devem ser feita uma endoscopia de linha de base, na qual são realizadas seções congeladas intraoperatórias para verificação da natureza histológica do tecido, nas quais devem haver, na margem proximal, mucosa escamosa esofágica, e na distal, mucosa duodenal, a fim de garantir a remoção total do tecido gástrico. Não é necessária, nesses casos, a linfadenectomia D2. Para os pacientes que preenchem este

critério e que optem por não realizar a gastrectomia, devem ser oferecidas endoscopias altas com múltiplas biópsias a cada 6-12 meses.¹

4.4.1 Gastrectomia por laparoscopia vs. gastrectomia aberta

Nesse contexto, discute-se bastante sobre a eficácia de métodos cirúrgicos com invasibilidade reduzida na progressão do câncer gástrico e melhora de outros parâmetros relacionados à qualidade de vida do paciente, dentre esses métodos está a gastrectomia por laparoscopia. Um estudo publicado em 2021, no qual foram selecionados randomicamente pacientes com câncer gástrico, utilizando propensão de riscos numa proporção de 1:1 para realização de gastrectomia por laparoscopia (GL) e gastrectomia aberta (GA), mensurou vantagens e desvantagens entre os dois métodos, não sendo identificada inferioridade da abordagem laparoscópica em relação à cirurgia aberta na abordagem terapêutica do câncer gástrico.¹⁴ Neste, foram identificadas maiores taxas de sobrevida livre de doença em pacientes mais velhos submetidos à cirurgia, sendo de 58% e 40% respectivamente para GL e GA. Além disso, o grupo da GL também possuiu tempo menor de internação pós-cirurgia, taxas maiores de pacientes que receberam quimioterapia neoadjuvante após 6 semanas, maior tempo cirúrgico, menores perdas sanguíneas e maiores números de linfonodos dissecados.¹⁴

Apesar de possíveis desvantagens do método laparoscópico, como o possível aumento no risco de disseminação de células cancerígenas para órgãos próximos e linfonodos, não é possível negar um maior vislumbre para mais resultados positivos da integração entre medicina e tecnologia, visando sempre ao bem do paciente.¹⁴

5 | TESTES GENÉTICOS EM FAMILIARES PRÓXIMOS A FIM DE IDENTIFICAR MUTAÇÕES

Para que familiares possam ser testados a fim de se encontrar uma mutação genética herdada, são necessários, no geral, dados da biópsia do tumor pelo menos do probando da família⁶. Em casos de câncer gástrico hereditário, são testadas para *CDH1* apenas as famílias que preencherem os critérios para Câncer Gástrico Difuso Hereditário estabelecidos pela *International Gastric Cancer Linkage Consortium*⁷, segundo a qual deve haver, para os familiares:

- 2 casos de câncer gástrico na família independentemente da idade, com pelo menos um DGC
- ≥ 1 caso de DGC em qualquer idade e ≥ 1 caso de CLB <70 anos em diferentes membros da família
- ≥ 2 casos de LBC em membros da família <50 anos.
- No caso em questão, o teste genético deve ser recomendado para a filha, pois esta preenche o segundo critério. O mesmo critério se aplica para as diretrizes

da NCCN, segundo a qual deve haver história pessoal ou familiar de DGC e câncer de mama lobular, diagnosticado antes dos 70 anos.¹

CONCLUSÃO

Esse relatório demonstrou, por meio de testes realizados em plataformas digitais, a forte associação entre mutações no gene *CDH1* e a maior probabilidade de desenvolvimento de câncer gástrico, câncer de mama e câncer gástrico difuso hereditário. Tal descrição engloba, ainda, as formas de tratamento de acordo com a ressecabilidade e reincidência/metástase do tumor, fatores de risco desencadeantes destas doenças, abordagem familiar, testes e profilaxia da doença, de forma a provar a necessidade de uma abordagem multifatorial no caso de câncer gástrico por mutação em *CDH1* e sua determinação também como síndrome hereditária.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não houve conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. Nccn.org. 2020 [citado em 30 de maio de 2021]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
2. Post RS van der, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2015 Jun 1;52(6):361–74 [citado em 25 de agosto de 2021]. Available from: <https://jmg.bmj.com/content/52/6/361>
3. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: *CDH1* Mutations and Beyond. *JAMA Oncology* [Internet]. 2015 Apr 1;1(1):23–32. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2108851>
4. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. [citado em 25 de agosto de 2021]. Available from: <https://ask2me.org/show.php>
5. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>

6. Oliveira C, Pinheiro H, Figueiredo J, Seruca R, Carneiro F. Familial gastric cancer: genetic susceptibility, pathology, and implications for management. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Feb 1 [citado em 25 de agosto de 2021];16(2):e60-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25638682/>
7. Blair V, Mcleod M, Carneiro F, Coit D, L D'addario J, Van Dieren J, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Updated Clinical Practice Guidelines [Internet]. [cited 2022 Aug 1]. Available from: https://hereditarydiffusegastriccancer.org/wp-content/uploads/2020/08/HDGC-Guidelines-text_compilation_2020_06_23.pdf
8. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jun 4;21(11):4012.
9. 1. Park JY, von Karsa L, Herrero R. Prevention Strategies for Gastric Cancer: A Global Perspective. *Clinical Endoscopy* [Internet]. 2014 Nov 1 [citado em 30 de maio de 2021].;47(6):478–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4260094/>
10. Johnston FM, Beckman M. Updates on Management of Gastric Cancer. *Current Oncology Reports*. 2019 Jun 24;21(8).
11. Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, Azmi AS. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Dec;39(4):1179-1203. doi: 10.1007/s10555-020-09925-3. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894370; PMCID: PMC7680370.
12. Morgan E, Arnold M, Camargo MC, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study. *eClinicalMedicine*. 2022 May;47:101404.
13. Yamamoto M, Shimokawa M, Ohta M, Uehara H, Sugiyama M, Nakashima Y, et al. Comparison of laparoscopic surgery with open standard surgery for advanced gastric carcinoma in a single institute: a propensity score matching analysis. *Surgical Endoscopy*. 2021 Aug 23;36(5):3356–64.
14. Matsuzaki J, Tsugawa H, Suzuki H. Precision Medicine Approaches to Prevent Gastric Cancer. *Gut Liver*. 2021 Jan 15;15(1):3-12. doi: 10.5009/gnl19257. PMID: 31893631; PMCID: PMC7817924.
15. Cancer Staging Systems [Internet]. ACS. [citado em 14 de dezembro de 2019]. Available from: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/>
16. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2014 Mar 11;23(5):700–13.
17. Berx G, Becker KF, Höfler H, van Roy F. Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene. *Human mutation* [Internet]. 1998 [citado em 30 de maio de 2021];12(4):226–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9744472>