

PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER GÁSTRICO RELACIONADA À MUTAÇÃO DO GENE *CDH1*: ABORDAGEM DE UM CASO CLÍNICO

Data de aceite: 01/02/2024

Rafael Hortencio Zago Gomes

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

Giovanna Dal Secco Silveira Amorim

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

Matheus Rodrigues Viana

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

Marco Antônio Urbano Nogarol

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer gástrico difuso hereditário é causado por mutações no gene supressor de tumor *CDH1* e segue um padrão de herança autossômica dominante. **RELATO DE CASO:** Homem, 45 anos. Doença do refluxo gastroesofágico há 3 anos, dispepsia, disfagia, lesão infiltrativa

CDH1, perda ponderal, náuseas e histórico familiar de doenças crônicas. **RESULTADOS:** Pessoas com mutação em *CDH1* têm maior probabilidade de desenvolver câncer gástrico difuso. Esse risco aumenta com a idade, destacando a importância do teste genético e de medidas preventivas. **DISCUSSÃO:** Mutação em *CDH1* aumenta o risco de câncer gástrico difuso, de forma que são necessárias análises de estadiamento, acompanhamento com especialistas e tratamento. **CONCLUSÃO:** Detectar cedo a mutação do gene *CDH1* é crucial devido à sua alta penetrância. A gastrectomia profilática é aconselhada para prolongar a vida, enquanto uma equipe multidisciplinar garante cuidados completos.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer Gástrico Difuso Hereditário 2. *CDH1* 3. Subtipos moleculares 4. Tratamento 5.

HEREDITARY PREDISPOSITION TO GASTRIC CANCER RELATED TO CDH1 GENE MUTATION: APPROACH TO A CLINICAL CASE

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary diffuse gastric cancer is caused by mutations in the tumor suppressor gene *CDH1* and follows an autosomal dominant inheritance pattern.

CASE REPORT: A male, 45 years old,. Gastroesophageal reflux disease for 3 years, dyspepsia, dysphagia, *CDH1* infiltrative lesion, weight loss, nausea, family history of chronic diseases.

RESULTS: Individuals with a *CDH1* mutation are at a higher risk of developing diffuse gastric cancer. This risk increases with age, underscoring the importance of genetic testing and preventive measures.

DISCUSSION: Mutation in *CDH1* increases the risk of diffuse gastric cancer, necessitating staging analyses, specialized monitoring, and treatment.

CONCLUSION: Detecting the *CDH1* gene mutation early is crucial due to its high penetrance. Prophylactic gastrectomy is advised to prolong life, with a multidisciplinary team ensuring comprehensive care.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Hereditary Diffuse Gastric Cancer 2. *CDH1* 3. Molecular Subtypes 4. Treatment 5.

INTRODUÇÃO

Em todo o mundo, a cada ano se diagnosticam cerca de 1 milhão de novos casos de câncer gástrico, e mais de 700 mil pessoas morrem deste tipo de câncer. Globalmente, a taxa de sobrevivência é baixa, aproximadamente de apenas 30% nos Estados Unidos. Ele ocupa a quinta posição em termos de incidência de câncer no Brasil e é responsável pela quarta maior taxa de mortalidade por câncer no país.^{1,2}

Historicamente, a classificação histológica do câncer gástrico baseia-se na descrição de Laurén, a qual distingue os diferentes tipos da doença, desde 1965.³ Seguindo essa classificação, basicamente há dois tipos de câncer, o tipo intestinal e o difuso. No tipo intestinal, há a formação de uma massa na parte distal do estômago, relacionada com a infecção por *Helicobacter pylori* e atrofia gástrica. Esse tipo está associado a uma idade avançada e demonstra uma queda de incidência. Além disso, há o tipo difuso, o qual pode afetar todo o estômago e apresenta uma característica histológica marcante: as células em anel de sinete. O câncer gástrico difuso é frequentemente encontrado na porção proximal do estômago, ademais, acomete pacientes mais jovens e tem uma agressividade maior do que o do tipo intestinal, havendo um aumento da incidência.³

Atualmente, tem-se empregado a subdivisão molecular do câncer gástrico,

classificação desenvolvida pelo consórcio do TCGA (*The Cancer Genome Atlas*), em 2014. Nesse sentido, ela ilustra o perfil molecular destes tumores e revela 4 subtipos distintos de tumor: geneticamente estável (GS), instabilidade cromossômica (CIN), instabilidade de microssatélites (MSI) e induzido por *Epstein-Barr Virus* (EBV) (Figura 1).⁴

Enquanto o subtipo molecular mais comum é o de instabilidade cromossômica (50% dos casos), o tipo mais grave é o que apresenta estabilidade genômica. Esse tipo está presente em 20% dos casos, e relaciona-se frequentemente à interrupção nas vias de adesão das células, especificamente na que envolve o gene *CDH1* (~40% dos casos), que está atrelado à histologia do tipo de difuso.⁴

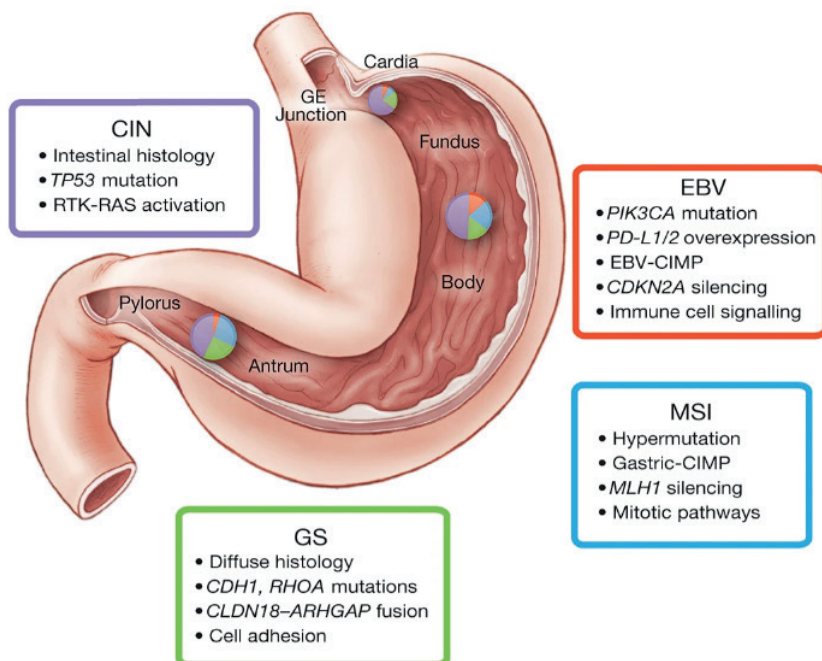


Figura 1. Esta representação esquemática lista algumas das características relevantes associadas a cada um dos quatro subtipos moleculares do câncer gástrico. A distribuição dos subtipos moleculares em tumores obtidos de regiões distintas do estômago é representada por gráficos inseridos. *Epstein-Barr virus* (EBV) (vermelho), instabilidade de microssatélites (MSI, azul), geneticamente estável (GS, verde) e instabilidade cromossômica (CIN, roxo claro).

Fonte: Nature, 2014⁴

O Câncer Gástrico Difuso Hereditário (CGDH) é uma síndrome que segue um padrão hereditário autossômico dominante, descrito pela primeira vez em 1998. Nos casos familiares, evidencia-se câncer difuso de instalação precoce, apresentando morfologia histológica de células em anel de sinete (Figura 2). Além disso, comumente há instalação prematura de câncer de mama lobular, e há uma clara associação com lábio leporino e fenda palatina.⁵

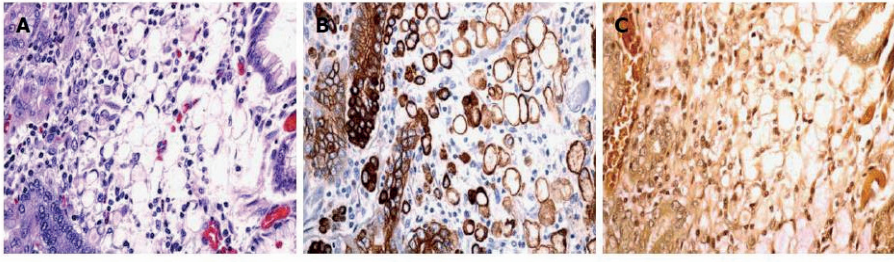


Figura 2. A histologia da lâmina própria gástrica mostra células em anel de sinete. A: Coloração HE ($\times 200$); B: Coloração com anticorpo de citoqueratina AE1.3 mostrando a presença de queratina ($\times 200$); C: Coloração de mucicarmina mostrando a presença de mucina ($\times 200$).

Fonte: Zylberberg et al, 2018.⁵

Nas famílias acometidas, com frequência evidenciam-se mutações de linhas germinativas inativas do gene supressor de tumores *CDH1*. Trata-se de mutações de perda de função. As taxas de mutação nesses indivíduos tendem a ser de 20-40% dos casos. Existem mais de 150 variantes de *CDH1* patogênicas reportadas até o momento. Outrossim, cânceres gástricos em estados avançados estão comumente associados à carcinomatose peritoneal nos pacientes.⁶

O gene *CDH1* é um clássico gene para a supressão de tumores. Codifica a proteína E-caderina, a qual se localiza nas uniões aderentes epiteliais, desempenhando um papel fundamental na adesão e na comunicação de célula com célula (Figura 3).⁷

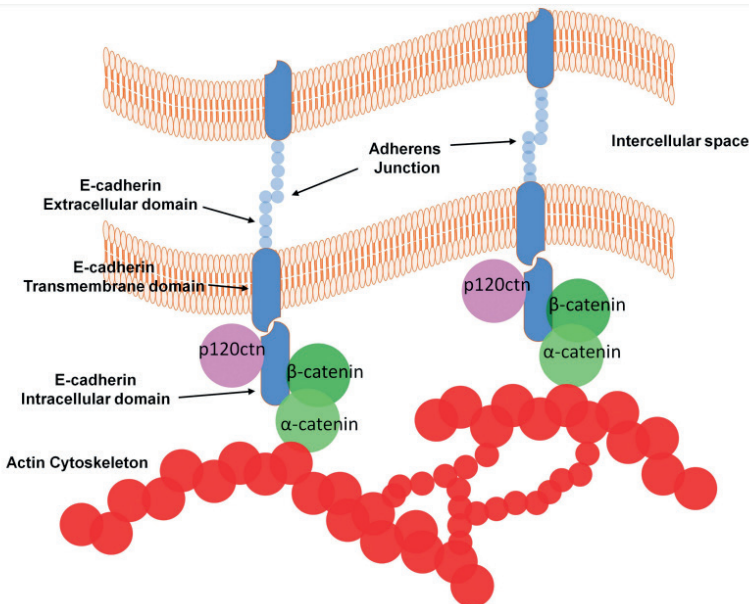


Figura 3. A interface da E-caderina que medeia a adesão celular. O domínio extracelular se liga ao domínio extracelular da E-caderina em células adjacentes por meio de dimerização ativada pelo cálcio. O domínio intracelular se liga ao *p120ctn* e à β -catenina. O complexo formado com a β -catenina permite que a α -catenina conecte esse complexo ao citoesqueleto de actina celular.

Fonte: Gall et al, 2013⁷

Assim, quando há a perda da função da E-caderina, ocorre uma interrupção importante na arquitetura epitelial, com perda da polaridade celular e adesão anormal entre as células. Dessa forma, disfunções desta proteína propiciam a ocorrência de tumores.⁷

RELATO DE CASO

F.C, homem, 45 anos, branco, medindo 1,74m e pesando 93 kg. Relata múltiplas internações prévias por anemia e plaquetose no último ano, com necessidade de hemotransfusão há 1 mês. Afirma que possui diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico há 3 anos, com dispepsia e disfagia, sem tratamento farmacológico. Nos últimos 2 meses, informa ter notado perda ponderal não intencional e náuseas, principalmente após as refeições. Em endoscopia recente, foi biopsiada lesão infiltrativa com imuno-histoquímica positiva para *CDH1*, com comprometimento de margem. Informa ser diabético e hipertenso, em uso irregular das medicações prescritas. Nega etilismo e tabagismo. Declara que seu pai apresentou sintomas semelhantes antes de falecer por câncer metastático de origem desconhecida aos 64 anos. Sua mãe, 68 anos, é diabética e hipertensa, assim como seu irmão, 42 anos. Reside com esposa, 46 anos, e filha, 20 anos, ambas hípidas.

RESULTADOS

Com base no relato de caso, a construção do heredograma (Figura 4) permite a representação gráfica das principais características da história familiar da doença CGDH. Isso inclui a identificação do componente genético (portadores de mutação no gene *CDH1*, como o probando) e dos parentes afetados pela diabetes (como o irmão do probando). Além disso, destaca-se a morte do pai sem causa conhecida. O heredograma auxilia na observação do grau de parentesco em relação aos afetados, sendo crucial para a identificação dos indivíduos que devem passar por testes genéticos.⁸

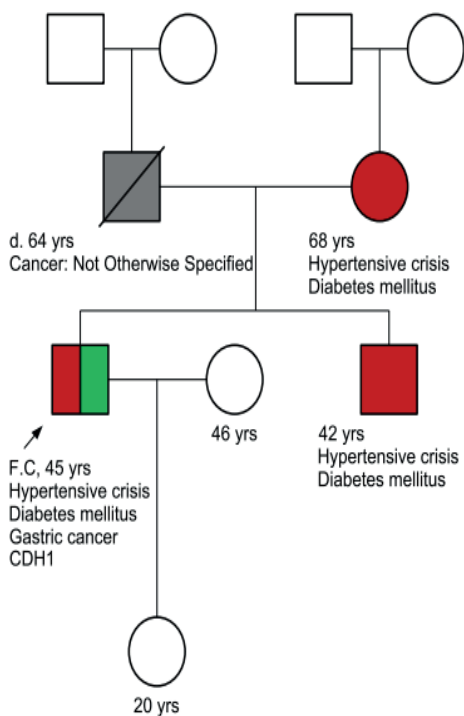


Figura 4. Heredograma do paciente, elaborado com base no relato de caso. A manifestação de câncer no pai do probando colabora com a hipótese de transmissão de uma variante patológica relacionada a uma síndrome genética. d., *deceased* (falecido); *gastric cancer* (câncer gástrico) (Verde); *Hypertensive crisis* e *Diabetes mellitus* (vermelho).

Fonte: *Invitae Family History Tool*.⁸

A partir dos dados do caso, em especial a idade, o peso, o histórico de anemia e os quadros de perda ponderal, dispepsia, disfagia, foi possível utilizar a *QCancer*, evidenciando-se que o paciente possui um risco de 49,68% de possuir um câncer não diagnosticado e uma chance de 50,32% de chance de não possuir câncer (Quadro 1).⁹

Cancer	Type	Risk
No cancer		50.32%
Any cancer		49.68%
	gastro-oesophageal	42.3%
	other	3.15%
	blood	2.1%
	pancreatic	1.03%
	colorectal	0.89%
	lung	0.15%
	prostate	0.03%
	renal tract	0.03%
	testicular	0.01%

Quadro 1. Quadro elaborado na ferramenta *QCancer*, aponta uma chance de 49,68% do paciente desenvolver algum tipo de câncer. Comparativamente a uma pessoa do mesmo sexo e idade, a qual possui um risco de 0,27%, a ferramenta aponta que o paciente tem um risco relativo de 184. (risco do paciente (49,68%) dividido pelo risco de uma pessoa com risco típico (0,27%).

Fonte: *QCancer*.⁹

Além disso, seguindo as diretrizes do *Risk Assessment Tools*, ferramenta projetada para populações sintomáticas que buscam a atenção primária, os sintomas apresentados pelo paciente, em especial o refluxo, a perda ponderal, a dispepsia, a disfagia, a náusea e os históricos de anemia e de plaquetose, classificam-no com uma porcentagem maior que 3% (Tabela 1). Nesse sentido, como ele apresenta um quadro clínico de importante risco para câncer gastroesofágico, o paciente deve ser encaminhado a um especialista.¹⁰

Low haemoglobin	Raised platelets	Constipation	Chest pain	Abdominal pain	Nausea or vomiting	Dyspepsia	Epigastric pain	Reflux	Loss of weight	Dysphagia	
0.2 (0.2-109)	0.5 (0.4-0.5)	0.2 (0.2-0.2)	0.2 (0.2-0.2)	0.3 (0.2-0.3)	0.6 (0.5-0.7)	0.7 (0.6-0.7)	0.9 (0.8-1.0)	0.6 (0.6-0.7)	0.9 (0.7-1.0)	4.8 (4.3-5.9)	PPV as a single symptom
	0.6 (0.6-0.7)	0.4 (0.4-0.5)	0.3 (0.3-0.4)	0.5 (0.4-0.6)	0.9 (0.7-1.1)	1.0 (0.8-1.3)	1.6 (1.1-2.2)	0.9 (0.7-1.2)	1.0 (0.8-1.3)	4.6 (3.4-6.6)	Low haemoglobin
		0.9 (0.6-1.4)	0.8 (0.6-1.2)	0.8 (0.6-1.1)	1.4 (1.0-2.1)	1.4 (0.9-2.2)	1.9 (1.0-3.8)	1.6 (0.9-2.9)	1.8 (1.1-3.0)	6.1 (3.2-13.2)	Raised platelets
			0.4 (0.3-0.5)	0.4 (0.3-0.5)	0.6 (0.4-0.7)	0.8 (0.6-1.1)	1.4 (0.8-2.3)	0.7 (0.5-1.1)	1.1 (0.8-1.7)	4.2 (2.7-7.2)	Constipation
				0.3 (0.3-0.4)	0.6 (0.4-0.8)	0.7 (0.5-0.9)	0.9 (0.6-1.4)	0.6 (0.5-0.9)	1.1 (0.7-1.8)	5.8 (3.5-10.8)	Chest pain
					0.7 (0.5-0.9)	1.0 (0.7-1.3)	0.9 (0.7-1.2)	0.6 (0.5-0.9)	1.4 (0.9-2.2)	6.5 (3.5-13.5)	Abdominal pain
					1.0 (0.8-1.2)	1.3 (0.9-1.8)	1.3 (0.9-2.0)	2.3 (1.5-3.5)	2.8 (1.7-4.8)	7.3 (4.4-13.9)	Nausea or vomiting
						1.2 (1.0-1.5)	1.4 (1.0-2.0)	0.9 (0.7-1.2)	2.1 (1.3-3.5)	9.8 (5.7-20.2)	Dyspepsia
								1.5 (1.0-2.4)	4.2 (1.8-11.0)	9.3 -	Epigastric pain
									3.1 (1.5-6.7)	5.0 (3.3-8.4)	Reflux
										9.2 (4.4-22.7)	Loss of weight
										5.5 (4.2-7.9)	Dysphagia

Tabela 1. Tabela associativa sobre os sintomas e a indicação de encaminhamento para câncer gastroesofágico. A tabela permite visualizar manifestações clínicas que representam o risco de um paciente apresentar um câncer não diagnosticado, mas outros métodos diagnósticos se fazem necessários para confirmar a suspeita. Os sintomas apresentados pelo paciente que permitem classificá-lo são os históricos de anemia e de plaquetose, a perda ponderal, a dispepsia, a disfagia, o refluxo e a náusea.

Fonte: *Risk Assessment Tools*.¹⁰

Usando as características do probando na ferramenta de cálculo de riscos *ASK2ME* (*All Syndromes Known to Man Evaluator*) e considerando que ele é portador de uma mutação em *CDH1*, as estimativas de risco são exibidas da idade atual do paciente (45 anos) até os 85 anos. Essas estimativas são apresentadas em um gráfico (Figura 5). O cálculo foi realizado considerando intervalos de confiança de 95% para as estimativas de risco do portador dentro de um subconjunto de artigos. É importante ressaltar que as estimativas fornecidas por essa ferramenta são baseadas em uma extensa revisão da literatura, que identifica estudos confiáveis sobre as implicações do risco de câncer para cada gene.¹¹

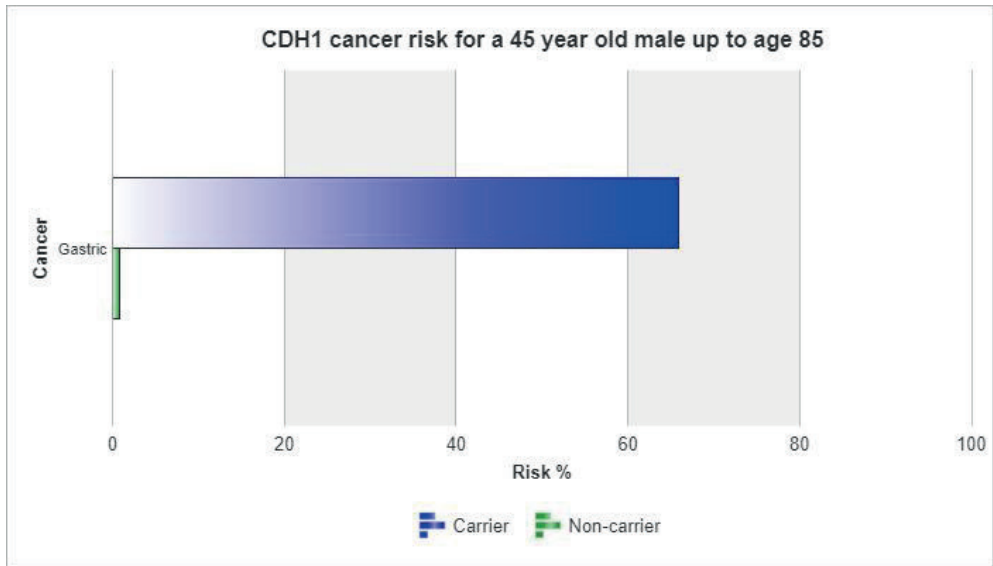


Figura 5. Risco de desenvolver câncer gástrico. Nota-se a influência do gene mutado na ocorrência do câncer em comparação com não-portadores da mutação. No entanto, a presença do gene mutado representa um risco aumentado, não uma certeza da ocorrência de uma neoplasia. *Cancer gastric*, câncer gástrico; *Carrier*, portador; *CDH1 cancer risk for a 45 year old male up to age 85* (Risco de câncer de *CDH1* para um homem de 45 anos até 85 anos); *non-carrier*, não portador; *risk*, risco.

Fonte: ASK2ME.¹¹

DISCUSSÃO

O câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é uma síndrome com herança autossômica dominante, caracterizada por tumores gástricos difusos, com predominância na faixa etária jovem, em que o diagnóstico é realizado aproximadamente aos 37 anos. Em cerca de 30% a 50% dos casos, essa doença apresenta mutações truncantes no gene *CDH1*, que codifica a proteína de adesão entre células, conhecida como E-caderina, como foi o caso do paciente citado no relato de caso.¹²

Alterações genéticas e epigenéticas podem ocasionar a produção de proteínas mais curtas no tipo de mutação truncada, em que ocorre um *stop códon* prematuro na sequência de aminoácidos, produzindo uma proteína defeituosa, que no caso em questão é a E-caderina.¹³

O gene *CDH1* está localizado no cromossomo 16q22.1 e é supressor de tumor. Já a E-caderina é uma glicoproteína transmembrana, da família das caderinas, que é dependente de cálcio para a adesão celular, de forma que possui a função de organização das estruturas das células. Ainda, é válido destacar que esse componente possui complexa relação com diversas vias de sinalização, que resulta na transdução de sinais ao núcleo e ao citoplasma. Assim, a mutação no gene *CDH1* e na E-caderina resultam no processo de transição epitelial-mesenquimal, de forma que haverá a perda de aderência célula-célula,

alteração da polaridade apical, modificações na migração e sinalização intracelular. Esses acontecimentos resultam no aumento da motilidade, crescimento incontrolável e aumento da metástase tumoral, confirmando a tumorigênese.¹³

Durante a carcinogênese, ocorre uma alta produção de fatores de crescimento, além de haver instabilidade genômica e alterações na resposta do DNA a danos.¹³

De acordo com os dados apresentados pelo *QCancer*, o paciente com o gene *CDH1* mutado tem um risco de 49,68% de possuir um câncer não diagnosticado e uma chance de 50,32% de chance de não possuir câncer. Além disso, a ferramenta de cálculo de riscos *ASK2ME* apresentou cerca de 66% de risco para o sujeito portador da mutação desse gene desenvolver o tumor até os 85 anos. Dessa forma, o indivíduo do presente relato apresenta probabilidade muito maior de desenvolver o câncer gástrico, quando comparado à população em geral.^{9,11}

Um dos principais genes associados ao câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é, como especificado anteriormente, o gene *CDH1*. Visando a identificação dessa mutação, importante para adoção de estratégias para prevenção e tratamento, são realizados testes genéticos em laboratórios certificados, utilizando técnicas como sequenciamento de Sanger e amplificação de sondas dependentes de ligação *multiplex* (MLPA). Ademais, alguns critérios foram padronizados em busca de uma breve abordagem ao paciente que pode possuir elevada suscetibilidade ao desenvolvimento tumoral. Esses critérios abordam um meio de referência a um profissional de genética do câncer, sendo recomendados quando um indivíduo apresenta um ou mais dos seguintes critérios:^{14,15}

- Câncer gástrico antes dos 40 anos;
- Câncer gástrico antes dos 50 anos com um parente de primeiro ou segundo grau afetado;
- Câncer gástrico em qualquer idade com 2 ou mais parentes de primeiro ou segundo grau afetados;
- Câncer gástrico e câncer de mama com um diagnóstico antes dos 50 anos;
- Câncer gástrico em qualquer idade e histórico familiar de câncer de mama em parente de primeiro ou segundo grau diagnosticado antes dos 50 anos;
- Câncer gástrico em qualquer idade e histórico familiar de pólipos juvenis ou polipose gastrointestinal;
- Câncer gástrico em qualquer idade e histórico familiar de cânceres associados à Síndrome de Lynch (câncer colorretal, endometrial, intestino delgado ou câncer do trato urinário). Ou histórico familiar de:
 - Mutação conhecida em gene de susceptibilidade ao câncer gástrico em um parente próximo;
 - Câncer gástrico em parente de primeiro ou segundo grau diagnosticado antes dos 40 anos;

- Câncer gástrico em 2 parentes de primeiro ou segundo grau com diagnóstico antes dos 50 anos;
- Câncer gástrico em 3 parentes de primeiro ou segundo grau independentemente da idade;
- Câncer gástrico e câncer de mama em um paciente com um diagnóstico antes dos 50 anos, pólipos juvenis ou polipose gastrointestinal em um parente próximo.

Além disso, existem critérios para uma avaliação adicional de risco de síndromes de alto risco relacionadas ao câncer gástrico, detalhados e abrangentes, guiando o encaminhamento para um especialista em genética do câncer. Esses critérios englobam diferentes situações que incluem:¹⁵

- Indivíduos afetados por câncer gástrico antes dos 40 anos;
- Pessoas com histórico familiar de câncer gástrico, incluindo parentes de primeiro ou segundo grau, especialmente quando o câncer foi diagnosticado antes dos 50 anos;
- Casos de câncer gástrico combinados com câncer de mama diagnosticado antes dos 50 anos ou histórico familiar de câncer de mama nessa faixa etária;
- Associação de câncer gástrico com condições como pólipos juvenis, polipose gastrointestinal ou cânceres relacionados à síndrome de Lynch, como colorretal, de endométrio, intestino delgado ou trato urinário;
- Histórico familiar de mutações conhecidas em genes de suscetibilidade ao câncer gástrico;
- Casos de câncer gástrico em múltiplos parentes de primeiro ou segundo grau, independentemente da idade de diagnóstico;
- Combinação de câncer gástrico com câncer de mama em paciente com diagnóstico antes dos 50 anos ou com pólipos juvenis ou polipose gastrointestinal em parentes próximos.

Estes critérios servem como guia crucial para a identificação de situações de alto risco que exigem uma avaliação mais aprofundada e encaminhamento para um especialista em genética do câncer, visando uma abordagem de cuidado mais específica e direcionada. O caso abordado neste capítulo evidencia o fato de que o seu pai faleceu por câncer metastático (Figura 4), o que induz a necessidade do aconselhamento genético, para posterior encaminhamento aos testes genéticos. Dentre os critérios abordados acima, baseados na *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), e conhecendo-se mais sobre os componentes familiares do paciente, torna-se proeminente o critério que aborda o câncer gástrico antes dos 50 anos e parente de primeiro ou segundo grau acometido afetado. A interpretação desses dados conflui para uma busca mais minuciosa acerca dos aspectos genéticos envolvidos na família do paciente.¹⁵

Por meio do histórico clínico do paciente, compreende-se que foi realizada uma técnica de imuno-histoquímica para identificação de mutação em *CDH1*, gene referido para câncer gástrico. Com base nessa informação, torna-se coerente entender também os critérios abordados pela NCCN para a realização de tais testes nos pacientes, respeitando critérios minuciosos para realização de medidas lesivas, como a biópsia infiltrativa feita no mesmo. Portanto, alguns critérios são seguidos para a realização de tais testes em *CDH1*, sendo eles:¹⁵

- Dois casos de câncer gástrico na família, um câncer gástrico difuso confirmado independentemente da idade ou;
- Câncer gástrico difuso antes dos 50 anos de idade, sem histórico familiar ou;
- Caso pessoal ou familiar de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, sendo um diagnosticado antes dos 70 anos ou;
- Dois casos de câncer de mama lobular em membros da família antes dos 50 anos ou;
- Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos da etnia Māori, ou com histórico pessoal ou familiar de fissura labial/fenda palatina ou;
- Câncer de mama lobular bilateral antes dos 70 anos.

Por meio desses critérios, concluíram que, ao serem respeitadas tais indicações, levou-se em consideração o critério de câncer gástrico difuso antes dos 50 anos de idade, sem histórico familiar, já que não há especificação do câncer referido ao pai. Encaixando, dessa forma, o paciente às medidas supracitadas (biópsia infiltrativa), para identificação de possível mutação em *CDH1*.¹⁵

Além disso, a identificação de mais genes associados à susceptibilidade ao câncer gástrico pode aprimorar os testes genéticos, bem como a prevenção e o manejo clínico de indivíduos com alto risco para essa doença. O desenvolvimento contínuo nessa área poderá melhorar significativamente as opções terapêuticas e estratégias preventivas, proporcionando um melhor prognóstico para aqueles predispostos a essa condição, como é o caso em estudo.¹⁵

Portanto, além das mutações no gene *CDH1*, existem outras síndromes genéticas, como a síndrome de Lynch em (mutação *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*), síndrome de polipose juvenil (*SMAD4*, *BMPR1A*), síndrome de Peutz-Jeghers (*STK11*) e a polipose adenomatosa familiar (*APC*), dentre outras, que aumentam o risco de câncer gástrico. Compreender a interconexão entre essas síndromes e a oncogênese do câncer gástrico é crucial para uma abordagem mais abrangente e eficaz no diagnóstico e tratamento dessa doença.¹⁵

Acerca de fatores diferenciais entre sexos, em mulheres com mutações no *CDH1*, há um risco aumentado de câncer de mama associado ao câncer gástrico difuso hereditário.

O aconselhamento genético torna-se importante nesse quesito por abranger questões como vigilância mamária e a possibilidade de mastectomia profilática como opções de gerenciamento de risco. Além disso, são discutidas opções reprodutivas, como diagnóstico pré-natal (DPP) e diagnóstico genético pré-implantação (DGPI) durante o aconselhamento.¹⁵

Torna-se evidente que, como dito anteriormente, tais testes necessitam do acompanhamento de um histórico familiar detalhado do paciente, além dos aspectos terapêuticos já vivenciados pelo mesmo. Ademais, há a validação de acompanhamento psicológico, suporte educacional sobre a doença e a informação de concessão do paciente. Todos esses fatores necessitam de simultaneidade durante o processo.¹⁵

Neste contexto, as diretrizes clínicas, como as da *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG) e *National Society of Genetic Counselors* (NSGC), são cruciais. Elas oferecem critérios detalhados para identificar pacientes em risco de síndromes de predisposição ao câncer hereditário, ressaltando a importância do aconselhamento genético e do encaminhamento para garantir um gerenciamento adequado do risco de câncer. Essas diretrizes não só destacam a relevância dos testes genéticos na identificação de mutações associadas a síndromes de predisposição ao câncer, mas também ressaltam a importância do acompanhamento médico especializado para um gerenciamento eficaz dessas condições.¹⁶

O aconselhamento genético, nesse momento, é importante para a determinação dos riscos familiares de desenvolvimento do câncer gástrico e para a compreensão do indivíduo sobre a sua possível mutação genética. Entretanto, é necessário considerar variáveis do paciente analisado, como aspectos de sua personalidade e do contexto socioeconômico, de forma que a consulta seja eficiente e que agregue à sua saúde. Caso não haja o zelo quanto à individualidade do sujeito, podem ocorrer sensações de culpa, depressão ou ansiedade, de acordo com o diagnóstico descoberto.¹⁷

Acerca do estadiamento, a oitava edição do manual de estadiamento do câncer da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), publicada em 2016, traz mudanças significativas, incluindo a inclusão de biomarcadores moleculares no estadiamento. Isso melhora a precisão do prognóstico e a seleção de tratamentos personalizados. Além disso, técnicas inovadoras, como biópsia líquida, permitem monitorar a progressão da doença, auxiliando pacientes com câncer gástrico avançado. Essas descobertas contribuem significativamente para estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer gástrico, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.¹⁸

Além disso, o AJCC utiliza um sistema para câncer baseado em tumor (T), nódulo (N) e metástase (M), influenciando o prognóstico e as decisões de tratamento. Dentre as recomendações, estão avaliações clínicas e diagnósticas, como ultrassom endoscópico, que é utilizado para avaliar a profundidade de invasão do tumor e envolvimento nodal. Porém, a análise dos linfonodos à distância por esse método apresenta limitações significativas devido à profundidade limitada e à visualização restrita do transdutor e, embora esse

instrumento seja útil para distinguir entre tumores T3, que estão comumente confinados a um órgão mas com uma extensão considerável, e tumores T4, que se estendem de maneira avançada, muitas vezes invadindo estruturas adjacentes, é aconselhável utilizá-lo em conjunto com outras técnicas de estadiamento.¹⁸

Em relação aos aspectos cirúrgicos, a busca por inovação no tratamento do câncer gástrico tem sido amplamente explorada em estudos recentes. Avanços importantes foram discutidos em uma pesquisa abrangente, onde foram explorados desde cirurgia laparoscópica até biomarcadores e algoritmos de aprendizado de máquina para prever metástases, contudo, metástases hepáticas e linfonodos perigástricos podem não ser detectados, sendo sugerido o teste citológico do líquido peritoneal para melhores resultados. Esses avanços têm o potencial de transformar o diagnóstico e o prognóstico do câncer gástrico avançado. No caso em questão, foi biopsiada lesão infiltrativa apenas pelo exame de endoscopia.¹⁹

Quanto ao manejo, primeiramente, o paciente deveria ser submetido ao exame endoscópico, como ocorreu com o indivíduo citado no relato. Para pacientes com mutação do gene *CDH1*, seria indicado como profilaxia a gastrectomia total profilática, entre os 18 e os 40 anos, ou a realização de endoscopias digestivas altas, a cada 6 a 12 meses, àqueles que optam por não realizarem o procedimento de retirada. Entretanto, como já citado, esse exame pode não detectar certas lesões gástricas difusas.¹⁵

Diante dos sintomas observados no relato de caso, como a disfagia, dispepsia, perda ponderal não intencional e náuseas, poderia ser considerada uma obstrução maligna gástrica do paciente. O manejo dessa malignidade deve ser individualizado e o tratamento utilizado deve ser escolhido por meio da observação do quadro do indivíduo. Dentre as opções possíveis, poderiam ser utilizadas para contornar tais problemas: gastrectomia ou gastrojejunostomia, quimioterapia, radioterapia ou colocação de stent enteral por meio de endoscopia para alívio da obstrução.²⁰

De acordo com as diretrizes do *Risk Assessment Tools*, devido ao fato de o paciente apresentar simultaneamente dispepsia e disfagia, ele deve se encaminhar com urgência a um especialista para a realização de teste genético. Isso se deve ao valor de 9,8%, o que excede os 3% que determinaria a não necessidade da testagem e caracteriza uma área vermelha, de grande risco, para o desenvolvimento do câncer gastroesofágico.¹⁰

É importante salientar que escolha, dosagem e administração de medicamentos anticancerígenos, bem como o gerenciamento das toxicidades, são processos complexos, que devem constantemente serem adaptados às diferenças individuais dos pacientes, incluindo histórico de tratamento, estado nutricional e condições de saúde subjacentes. Portanto, a administração eficaz desses medicamentos requer uma abordagem colaborativa de uma equipe de saúde especializada para o tratamento do indivíduo. Alguns medicamentos relacionados ao câncer gástrico estão relacionados à anemia e à plaquetopenia.¹⁵

Após medidas de tratamento, devem ser considerados alguns pontos de cuidado com o paciente. O indivíduo deve adotar a prática frequente de exercícios físicos, manter uma alimentação saudável e imunizações atualizadas, visando bem-estar e prevenção de doenças. Por fim, é recomendado limitar o consumo de álcool e tabaco ao longo da vida - substâncias que não são ingeridas pelo paciente do caso.¹⁵

Assim, percebe-se que os estudos aqui discutidos refletem a busca contínua por inovação no tratamento do câncer gástrico, abrangendo desde abordagens cirúrgicas a avanços moleculares, com o objetivo de oferecer tratamentos mais eficazes e personalizados aos pacientes.¹⁵⁻¹⁹

CONCLUSÃO

Em síntese, o câncer gástrico, em particular o tipo difuso associado ao gene *CDH1*, representa um desafio clínico significativo devido à sua predisposição genética e à agressividade tumoral. Avanços recentes na compreensão molecular desta doença permitiram a identificação de subtipos distintos e a associação direta com alterações genéticas específicas, como as mutações no gene *CDH1*. A implementação de testes genéticos e diretrizes clínicas atualizadas desempenha um papel crucial na identificação precoce, no manejo e na prevenção dessa condição. Através desses instrumentos de pesquisa, os pacientes podem ser diagnosticados precocemente, de forma que sejam possíveis abordagens terapêuticas mais efetivas no início do quadro clínico - evitando que o câncer gástrico permaneça tão mortal.

Por meio das ferramentas digitais e das diretrizes clínicas, foi possível identificar a probabilidade do paciente do caso desenvolver câncer gástrico, a qual apresenta-se alta, e apresentar a necessidade de realização de testes genéticos para a doença, visto que sua idade e seu histórico familiar são características que devem ser analisadas por um especialista em oncogenética. Dessa forma, torna-se essencial o aconselhamento genético, que o encaminhará para tais exames.

Além disso, foram apresentadas estratégias terapêuticas personalizadas e a utilização de biomarcadores moleculares no estadiamento, o que demonstra um progresso promissor no tratamento do câncer gástrico. No entanto, a complexidade dessa doença exige uma abordagem multidisciplinar e personalizada, que considere também os aspectos psicológicos do indivíduo em questão. Ainda, é importante avaliar a farmacogenética, de forma que os tratamentos utilizados sejam compatíveis com a individualidade do paciente.

Portanto, o tratamento multiprofissional e as diferentes abordagens terapêuticas apresentadas nas diretrizes clínicas apresentam-se essenciais para melhorar significativamente as opções de diagnóstico, estadiamento e tratamento de portadores de doenças genéticas. Assim, os acessos à informação e à saúde evidenciam-se como peças fundamentais para uma melhor qualidade de vida.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. Surveillance research program [Internet]. Cancer.gov. [cited 2023 Dec 13]. Disponível em: <https://surveillance.cancer.gov>.
2. Number of new cases 592 212 [Internet]. IARC.fr. [cited 2023 Dec 13]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>.
3. LAURÉN P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. *Acta Pathologica Microbiologica Scandinavica*. 1965 Sep;64(1):31–49.
4. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014 Jul 23;513(7517):202–9.
5. Zylberberg HM, Sultan K, Rubin S. Hereditary diffuse gastric cancer: One family's story. *World Journal of Clinical Cases*. 2018 Jan 16;6(1):1–5.
6. Bacani JT, Soares M, Zwingerman R, di Nicola N, Senz J, Riddell R, et al. CDH1/E-cadherin germline mutations in early-onset gastric cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2006 Nov 1;43(11):867–72.
7. Gall TMH, Frampton AE. Gene of the month: E-cadherin (CDH1). *Journal of Clinical Pathology*. 2013 Aug 12;66(11):928–32.
8. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2023 Dec 13]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com>
9. QCCancer(male) [Internet]. www.qccancer.org. Disponível em: <https://www.qccancer.org/male/>
10. Cancer decision support tools overview [Internet]. 10. Cancer Research UK. 2016. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/diagnosis/suspected-cancer-referral-best-practice/clinical-decision-support-tools-overview>
11. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>
12. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer research* [Internet]. 1998 Sep 15 [cited 2023 Dec 13];58(18):4086–9. Disponível em: <https://mayoclinic.elsevierpure.com/en/publications/identification-of-germ-line-e-cadherin-mutations-in-gastric-cance>
13. Shenoy S. CDH1 (E-Cadherin) Mutation and Gastric Cancer: Genetics, Molecular Mechanisms and Guidelines for Management. *Cancer Management and Research*. 2019 Dec;Volume 11:10477–86.

14. 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. Disponível em: <https://jmg.bmj.com/content/52/6/361>
15. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* [Internet]. 2022 Feb;20(2):167–92. Disponível em: <https://jncn.org/view/journals/jncn/20/2/article-p167.xml#d18220576e1310>
16. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genetics in Medicine*. 2014 Nov 13;17(1):70–87.
17. Costa Jr. AL. Atuação profissional do psicólogo em aconselhamento genético. *Psicologia: Ciência e Profissão*. 1996;16(3):19–26.
18. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017 Jan 17;67(2):93–9.
19. Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biology: The Journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* [Internet]. 2017 Jul 1;39(7):1010428317714626. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28671042/>
20. Jeurnink SM, Eijck van, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Siersema PD. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review. 2007 Jun 8;7(1).