



C A P Í T U L O 8

GENÉTICA E ONCOLOGIA: O IMPACTO DAS MUTAÇÕES NO GENE CDH1 NO CÂNCER GÁSTRICO

Débora dos Santos Alves

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

Aurea Maria de Jesus Neta

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

Luiz Carlos Ferrarini

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

Maria Eduarda de Paula Comper

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

Vinicius Eduardo Daleprane

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo. Departamento
de Ciências Biológicas. Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer gástrico difuso hereditário (CGDH) é uma neoplasia de alta prevalência, com casos hereditários ligados a mutações no *CDH1*. **RELATO DE CASO:** Paciente M.M., 42 anos, apresentou sintomas gastrointestinais e perda de peso. Histórico familiar de câncer de mama bilateral e mutação no *CDH1*, exames indicaram anemia ferropriva e lesão ulcerada sugestiva de malignidade. **RESULTADOS:** As Ferramentas de preditividade indicaram risco de câncer gástrico (44,95%) de câncer de mama (46,91%) devido à mutação do *CDH1*. **DISCUSSÃO:** O CGDH é uma síndrome hereditária de alto risco, exigindo rastreamento genético, endoscopia detalhada. As Diretrizes da National Comprehensive Cancer Network orientam manejo multidisciplinar e vigilância. **CONCLUSÃO:** O estudo destaca a importância do rastreamento genético e das tecnologias de previsão no diagnóstico e manejo personalizado do CGDH.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. *CDH1* 2. Neoplasia Gástrica 3. Úlcera Gástrica 4.

GENETICS AND ONCOLOGY: THE IMPACT OF *CDH1* GENE MUTATIONS ON GASTRIC CANCER

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is a highly prevalent neoplasm, with hereditary cases linked to mutations in *CDH1*. **CASE REPORT:** Patient M.M., 42 years old, presented with gastrointestinal symptoms and weight loss. Family history of bilateral breast cancer and *CDH1* mutation, tests indicated iron deficiency anemia and ulcerated lesion suggestive of malignancy. **RESULTS:** Predictive tools indicated a risk of gastric cancer (44.95%) and breast cancer (46.91%) due to the *CDH1* mutation. **DISCUSSION:** HDGC is a high-risk hereditary syndrome, requiring genetic screening and detailed endoscopy. The National Comprehensive Cancer Network Guidelines guide multidisciplinary management and surveillance. **CONCLUSION:** The study highlights the importance of genetic screening and predictive technologies in the diagnosis and personalized management of HDGC.

KEYWORDS: *Genetic Counseling* 1. *CDH1* 2. *Gastric Neoplasia* 3. *Gastric Ulcer* 4.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é o quinto tipo de câncer mais comum no mundo, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA). Além disso, é a quarta maior causa de mortalidade em comparação com outros tipos de cânceres. Em 2020, o total de casos novos estimados esteve em torno de 1 milhão, com mais de 770 mil mortes relatadas no mesmo período. Ademais, em relação à abrangência territorial, a doença detém um padrão variável de distribuição, apresentando maior ocorrência

na América Latina, Ásia Oriental e Europa Oriental, ao contrário de países que fazem parte da Europa Ocidental e América do Norte que indicam proporções reduzidas. No território brasileiro, a prevalência estimada é de 18,29 casos por 100.000 homens e 8,14 por 100.000 mulheres, sendo mais comum no sul do país, em decorrência dos hábitos de vida dessa população.^{1,2}

A etiologia do câncer gástrico envolve uma relação complexa entre aspectos genéticos e ambientais. Dessa forma, ao passo que a maior parte dos casos surge esporadicamente, em torno de 10% indicam agregação familiar, e aproximadamente 1 a 3% são causados por síndromes hereditárias. Com base nisso, o Câncer Gástrico Difuso Hereditário (CGDH) se caracteriza pela associação relacionada a mutações germinativas no gene *CDH1*, como visto no presente relato de caso a ser analisado, esse gene é responsável por codificar a E-caderina, proteína de extrema importância no que tange a adesão celular. Sendo assim, a disfunção dessa molécula culmina em falhas na coesão celular e permite um contexto favorável para a proliferação e desenvolvimento tumoral.³

O diagnóstico da neoplasia gástrica fundamenta-se em investigações de resultados clínicos, exames laboratoriais e métodos de imagem, ao passo que a endoscopia digestiva alta com biópsia, se caracteriza por ser essencial para a confirmação histopatológica. No que diz respeito à oncogenética, levando em conta o cenário analisado, sugestão de câncer gástrico ligado a uma determinada síndrome hereditária, esse ramo de estudo desempenha uma função extremamente importante na identificação de indivíduos com alto risco, permitindo a realização de condutas e estratégias de rastreamento precoce e medidas preventivas, como a gastrectomia profilática, indicada para portadores de mutações patogênicas em *CDH1*.^{1,6}

Diante do exposto, é evidente o impacto do câncer gástrico na saúde pública e a relevância do reconhecimento e rastreio das síndromes hereditárias associadas, este capítulo abordará informações a respeito da etiologia do câncer gástrico somado a recomendações baseadas em evidências para o diagnóstico, tratamento e manejo da neoplasia em questão, em consonância com o relato de caso apresentado.^{2,16}

RELATO DE CASO

M.M., mulher branca de 42 anos, medindo 1,68 m e pesando 60 kg. Refere desconforto abdominal persistente, náuseas e saciedade precoce nos últimos cinco meses. Relata perda de peso não intencional de 8 kg nesse período, além de fadiga constante. Nas últimas semanas, notou piora do desconforto abdominal e episódios de vômitos ocasionais, levando-a a buscar avaliação médica. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de mama bilateral invasivo em uma tia materna

aos 44 anos, com detecção de mutação germinativa no gene *CDH1*. Seu pai faleceu aos 63 anos por infarto agudo do miocárdio (IAM), e não há outros casos oncológicos conhecidos na família. A paciente não possui histórico de tabagismo ou etilismo, segue uma dieta balanceada e pratica caminhadas regulares. Ao exame físico, apresentava leve desconforto à palpação em epigástrico, sem sinais de adenomegalias ou massas. Exames laboratoriais demonstraram anemia ferropriva moderada, com hemoglobina de 9,8 g/dL, e elevação discreta de marcadores inflamatórios. A endoscopia digestiva alta revelou uma lesão ulcerada em pequena curvatura do estômago, altamente sugestiva de malignidade.

RESULTADOS

A partir das informações contidas no relato de caso da paciente, é possível incorporá-las a ferramentas e softwares que analisam e interpretam os dados, o que permite a identificação de predisposições genéticas a doenças, sobretudo as síndromes associadas a câncer. Os resultados podem ser integrados e interpretados de acordo com as diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN), que apresenta uma abordagem de equipe multidisciplinar com o desenvolvimento de diretrizes clínicas baseadas em evidências para tratar diferentes tipos de câncer, conhecidas como “NCCN Guidelines”.¹³

Para a construção do heredograma da M.M. foi empregado a *Family History Tool* (Ferramenta de História da Família) do site INVITAE, que cria e modifica o heredograma, baseado na história clínica e familiar da paciente, permitindo uma abordagem personalizada, integrada e segura pois as informações ficam armazenadas. Sendo assim, o quadro sintomático da paciente, e o histórico familiar da paciente foram de extrema relevância para elaboração do conteúdo (Figura 1).⁴

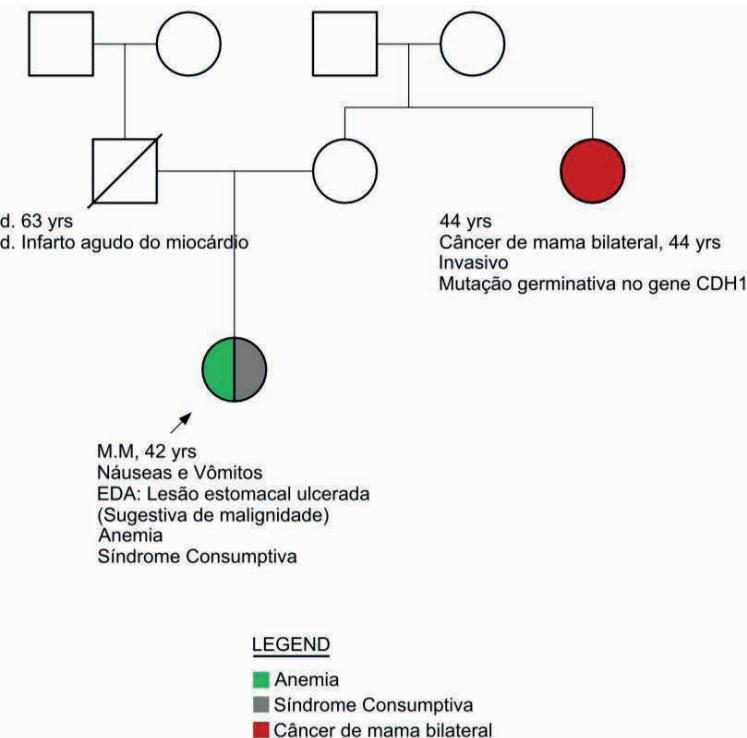


Figura 1: Heredograma da paciente M.M. tendo a presença de história familiar positiva para mutação no gene *CDH1*, destacada pela cor vermelha, que representa a tia materna com câncer de mama bilateral invasivo. Apesar da paciente não ter diagnóstico formado, é crucial a adição dos sintomas e resultados laboratoriais na construção do heredograma, para auxiliar na formação do diagnóstico; EDA (Endoscopia digestiva alta); *Legend* (legenda); *Breast cancer* (Câncer de mama); Fonte: Plataforma Invitae Family History Tool.⁴

A ferramenta “*ClinRisk*” (Risco clínico) da plataforma *QCancer* realiza a estimativa de um paciente possuir um câncer ainda não diagnosticado, considerando fatores como a idade, peso, altura, histórico familiar e sintomas atuais. Para estabelecer a probabilidade da M.M. ter um câncer não diagnosticado, além do destaque no histórico familiar, no qual a sua tia materna possui o diagnóstico de câncer de mama bilateral invasivo, o relato sintomático da paciente, que apresenta hiporexia, perda de peso de 8kg não intencional nos últimos 5 meses, dor abdominal, anemia ferropriva com hemoglobina de 9,8 g/dl e o histórico de não ser fumante nem etilista foram informações clínicas importantes para o cálculo do risco na plataforma.⁵

O resultado obtido, demonstra que a paciente tem 8,43% de risco de ter um câncer não diagnosticado e, à vista disso, 91,57% de chance de não ter câncer. Dessa forma, o maior risco da paciente é de ter “outro” tipo de câncer representando 2,97%, seguido por câncer de ovário com 2,28% e colorretal 1,75%, por outro lado, o câncer

uterino é que apresenta menor probabilidade com 0,01% (Figura 2). Posto isso, vale evidenciar que o Q Cancer não atribui um diagnóstico de câncer, mas sim, um risco.⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		91.57%
Any cancer		8.43%
	other	2.79%
	ovarian	2.28%
	colorectal	1.75%
	blood	0.53%
	pancreatic	0.45%
	gastro-oesophageal	0.24%
	breast	0.14%
	renal tract	0.12%
	cervical	0.08%
	lung	0.06%
	uterine	0.01%

Figura 2: Quadro que indica o risco da paciente M.M ter um câncer não diagnosticado, apresenta a distribuição na ordem de risco para alguns tipos de câncer, como de ovário, colorretal, sangue, pâncreas, gastroesofágico, mama, no trato renal, cervical, pulmão e uterino. *no cancer* (nenhum câncer); *any cancer* (qualquer câncer); *type* (tipo); *risk* (risco); *other* (outro); *ovarian* (ovário); *colorectal* (colorretal); *blood* (sangue); *pancreatic* (pancreático); *gastro-oesophageal* (gastroesofágico); *breast* (mama); *renal tract* (trato renal); *lung* (pulmão); *uterine* (uterino);.

Fonte: plataforma Q Cancer.⁵

Levando em consideração que há a detecção de mutação germinativa no gene *CDH1* (caderina 1) em sua tia materna diagnosticada com câncer de mama bilateral invasivo, os sintomas da paciente e a lesão ulcerada em seu estômago, descoberta por uma endoscopia digestiva alta, foi realizada uma estimativa de risco de câncer para a paciente por intermédio da ferramenta *ASK2ME* (All Syndromes Known to Man Evaluator - Todas as síndromes conhecidas pelo avaliador humano) que tem por objetivo verificar informações recentes para estimar uma aproximação do risco de câncer ao longo do tempo para genes de predisposição genética.⁶

Variantes patogênicas em *CDH1* causam a Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário, sendo caracterizado por sua alta penetrância, apresentando uma herança autossômica dominante. Além do mais, mutações em *CDH1* estão relacionadas à predisposição ao câncer de mama (feminino). Desse modo, os registros da M.M. foram incorporados no *ASK2ME*, sendo eles: o gene *CDH1*, idade da paciente e

o seu gênero, resultando nas estimativas de risco para câncer de mama e câncer gástrico, comparado entre a paciente portadora e mulheres de mesma idade não-portadoras das variantes patogênicas de *CDH1* (Figura 3). A partir das informações obtidas, a probabilidade da paciente desenvolver câncer de mama é de 46,91%, por ser portadora de uma variante patogênica de *CDH1* e ter 42 anos, comparada com mulheres não portadoras de mesma idade, que corresponde a 13,12%. De modo similar, a plataforma calcula os riscos para o desenvolvimento de câncer gástrico, indicando que o risco de câncer gástrico para a paciente é de 44,95% e o risco de câncer gástrico para não-portadoras é de 0,51% (Figura 3).⁶

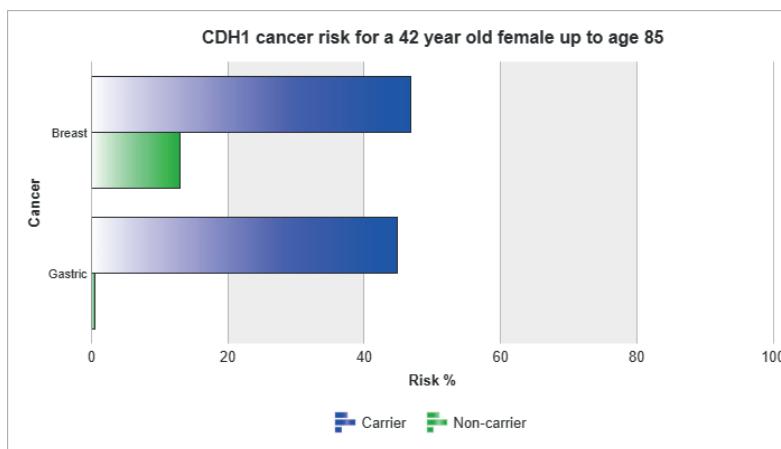


Figura 3: O gráfico apresenta as estimativas de riscos de câncer de mama e gástrico associados ao gene *CDH1* para uma mulher de 42 anos até os 85 anos de idade, comparando portadora e não portadora da mutação. De acordo com o gráfico, mulheres portadoras desta mutação possuem um risco significativamente maior de desenvolver esses tipos de câncer em relação às não portadoras. *CDH1 cancer risk for a 42 year old male to age 85* (risco de câncer *CDH1* para uma mulher de 42 anos até os 85 anos); *breast* (mama); *gastric* (gástrico); *risk* (risco); *carrier* (portadora); *non-carrier* (não portadora). Fonte: Plataforma Ask2Me.⁶

Ademais, a ferramenta *ASK2ME* expõe de maneira esclarecedora, a tendência do aumento do risco de desenvolver câncer de mama e câncer gástrico ao longo da idade em um conjunto de gráficos que permite a interação com os dados de muitas formas, retratando que a portadora da mutação apresenta um risco de câncer de mama crescente ao passar dos anos, atingindo a faixa de risco entre 40-50% aos 85 anos, ao passo de que mulheres não-portadoras apresentam um risco muito menor ao longo da vida, alcançando aproximadamente 13-15% de desenvolver câncer de mama (Figura 4). De maneira análoga, a plataforma expõe que a paciente tem um aumento significativo no risco de câncer gástrico com a idade, alcançando a faixa entre 40-50% aos 85 anos, e o risco para mulheres não-portadoras permanece próximo a zero ao passar dos anos (Figura 5).⁶

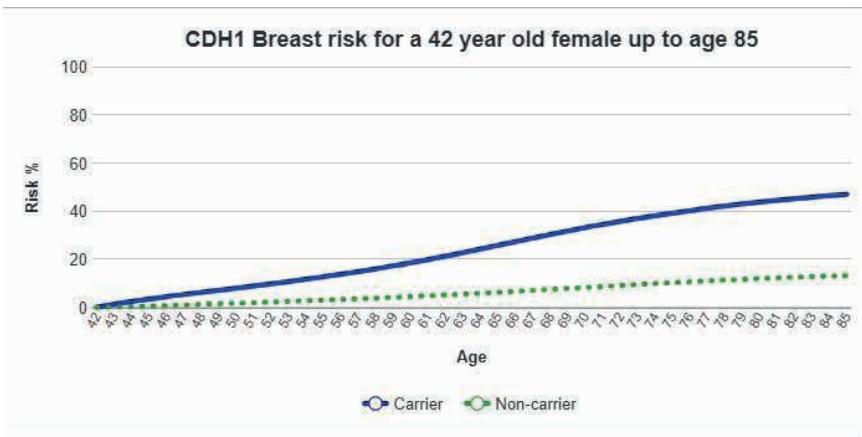


Figura 4: Gráfico que demonstra as estimativas de risco para a paciente de 42 anos portadora da mutação em *CDH1* (linha azul), seguindo a progressão do risco até os 85 anos. Evidencia-se que, com o avanço da idade, o risco aumenta progressivamente, tornando-se expressivamente maior em comparação com mulheres que não possuem a mutação (linha verde) que mantêm um risco notavelmente inferior de desenvolver câncer de mama durante a vida, demonstrando o grande impacto da idade em associação à presença da mutação e a probabilidade de desenvolver câncer de mama. *risk* (risco); *carrier* (portadora); *non-carrier* (não portadora); *age* (idade). Fonte: Plataforma Ask2Me.⁶

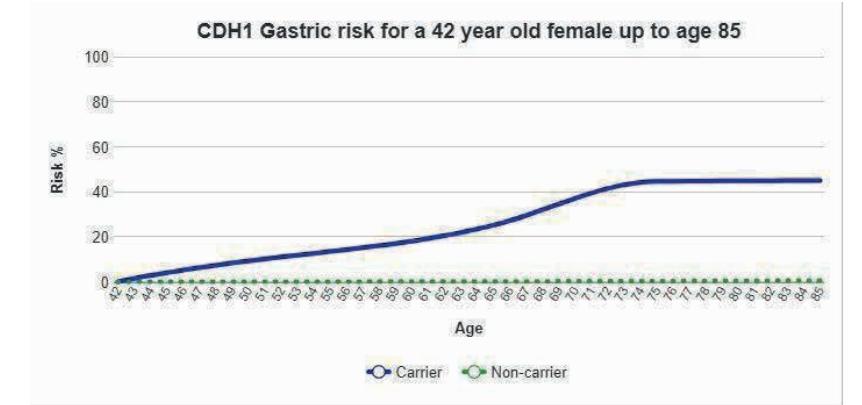


Figura 5: Gráfico que demonstra as estimativas de risco para a paciente portadora da mutação (Carrier) em *CDH1*, a qual apresenta um risco muito elevado de desenvolver câncer gástrico ao longo da vida, em comparação com mulheres não-portadoras (Non-carrier) que mantêm um risco extremamente baixo durante a vida. Fonte: Plataforma Ask2Me.⁶

DISCUSSÃO

O CGDH é uma síndrome de herança autossômica dominante, caracterizada por uma elevada incidência de câncer gástrico difuso (DGC) e câncer de mama lobular (LBC). Essa condição geralmente está associada a uma mutação truncada no gene *CDH1*, localizado no cromossomo 16q22.1, responsável por codificar a E-caderina, uma glicoproteína transmembrana essencial para a adesão celular, a transdução de sinais e a manutenção da arquitetura tecidual.⁸

A estrutura da E-caderina é composta por três domínios principais: um extracelular, um transmembrana; e uma cauda citoplasmática intracelular altamente conservada. O domínio intracelular interage com cateninas (α, β e p120), permitindo funções cruciais, como autofagia, endocitose, exocitose e reciclagem de receptores e canais transmembrana.⁸

Além disso, a E-caderina participa da diferenciação celular, da manutenção do epitélio e da regulação da expressão gênica no núcleo, por meio da transdução de sinais originados em seu domínio extracelular. A perda dessa proteína compromete a adesão celular, levando ao desprendimento das células e à desorganização do tecido.⁸

As estimativas de risco baseadas na análise das primeiras famílias de HDGC conhecidas foram tão altas quanto 67% e 83% para homens e mulheres, respectivamente. As estimativas de penetrância de câncer de mama lobular (LBC) em portadoras femininas da variante *CDH1* variam de 39% a 55%, e a idade média de início foi estimada em 48–53 anos. Nesse contexto, essa informação revela importância para o caso em questão, uma vez que o paciente possui histórico familiar de câncer de mama bilateral invasivo.¹¹

Em pacientes com histórico familiar de *CDH1* é importante a identificação precoce de variantes patogênicas ou com potencial patogênico para uma futura abordagem terapêutica que seja a mais adequada para a variante em questão, bem como as recomendações clínicas para tal, incluindo uma possível remoção profilática de órgão-alvo de portadores assintomáticos em risco. Logo, a detecção das variantes permite identificar ou estimar quais órgãos estão mais suscetíveis ao desenvolvimento de câncer em portadores do gene *CDH1*. Estudos revelam que, em geral, dentre as famílias que se adequam aos critérios de HDGC, as portadoras de P/LPs apresentaram uma frequência maior de câncer gástrico total ou não especificado em relação a portadores de variantes missenses de significância desconhecida, ou portadores LBV/BVs. Na literatura são descritas mais de 155 mutações *CDH1*, sendo as mais comuns os truncamentos que levam à disfunção da proteína E-caderina.^{8,10 - 11}

Tendo em vista o vasto número de variantes patogênicas de *CDH1*, o Consórcio Internacional de Ligação ao Câncer Gástrico (IGCLC) estabeleceu diretrizes específicas para a realização de testes genéticos da linha germinativa em indivíduos que atendem a determinados critérios. Esses critérios são divididos em categorias individuais e familiares.⁹

Entre os critérios individuais, incluem-se: diagnóstico de DGC antes dos 50 anos; ocorrência de DGC em qualquer idade em indivíduos com histórico pessoal ou familiar de lábio leporino/fenda palatina; presença de DGC e LBC em um mesmo indivíduo com menos de 70 anos; LBC bilateral ou carcinoma lobular in situ (LCIS) antes dos 70 anos; ou biópsia gástrica identificando SRCs in situ e/ou disseminação pagetoide de SRCs antes dos 50 anos.⁹

Já os critérios familiares englobam: pelo menos dois casos de câncer gástrico na família, independentemente da idade, desde que ao menos um deles seja DGC confirmado; dois ou mais familiares diagnosticados antes dos 50 anos; ou pelo menos um caso de DGC em qualquer idade associado a um caso de LBC em um familiar distinto com menos de 70 anos.⁹

Vale ressaltar que, para atender aos critérios, todos os diagnósticos de DGC e LBC devem ser confirmados histologicamente, e os membros da família devem ser parentes consanguíneos de primeiro ou segundo grau um do outro.⁹

Pacientes com confirmação da linhagem germinativa *CDH1*, no geral, devem ser encaminhados para o gastroenterologista para a realização de uma endoscopia alta diagnóstica. No protocolo de Cambridge é indicado no mínimo 30 biópsias para maximizar possíveis a detecção de possíveis focos cancerosos, sendo obtidas, no mínimo, cinco biópsias aleatórias da cárdia, do fundo, do corpo, da zona de transição, do antro e da área pré-pilórica. Esse extenso protocolo foi adotado devido à rara apresentação desses focos como lesões visíveis, mas, apesar disso, tais focos ainda podem não ser detectados por meio da endoscopia.⁹

Uma vez detectados os focos via endoscópica, os pacientes devem ser encaminhados para consulta na cirurgia, onde devem passar por uma avaliação oncológica antes da intervenção cirúrgica, sendo a gastrectomia total profilática recomendada para pacientes com mutação em *CDH1* na terceira década de vida, independentemente dos achados endoscópicos, segundo o IGCLC. Quando o CGD se torna sintomático, o prognóstico é ruim, visto que apenas 10% dos pacientes suportam passar por uma ressecção potencialmente curativa, sendo a maioria deles encaminhados para os cuidados paliativos.⁹

Por conseguinte, é importante destacar que o aconselhamento genético desempenha um papel fundamental na avaliação e no manejo do câncer gástrico difuso hereditário. Esse processo deve incluir uma avaliação genética formal realizada por um especialista em genética do câncer com experiência na área. Para indivíduos que possuem mutação no gene *CDH1*, o acompanhamento deve ser conduzido por uma equipe multidisciplinar composta por profissionais com experiência relevante em cirurgia gástrica, gastroenterologia, oncologia mamária, patologia, apoio psicossocial e nutrição. Além disso, é essencial que haja uma discussão detalhada sobre os riscos ao longo da vida de desenvolvimento de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, garantindo uma abordagem abrangente para o cuidado do paciente.¹⁰

Para determinar o diagnóstico e estadiamento do câncer gástrico, segundo as diretrizes do NCCN, são requeridos exames de imagem, como ultrassonografia endoscópica e tomografia computadorizada para avaliar a extensão tumoral, além de biópsia endoscópica para confirmação de diagnóstico histopatológico. Por meio desses métodos é possível avaliar critérios essenciais para a definição do tratamento mais adequado, tendo em vista a profundidade da invasão tumoral na parede gástrica, o nível de comprometimento dos linfonodos e a presença de metástases à distância.¹²

A princípio, em sua fase inicial, o câncer gástrico pode não apresentar sintomas, quando apresentados tendem a ser inespecíficos, ou seja, sintomas também atribuídos a outras doenças, como plenitude pós-prandial, perda de apetite, dispepsia e emagrecimento. Conforme sua progressão, sintomas mais precisos podem ser relatados, dentre eles náuseas, vômitos, dor epigástrica persistente, disfagia, melena e hematêmese. A inespecificidade ou ausência de sintomas iniciais contribuem para um diagnóstico tardio da doença, o que reduz as chances de sucesso dos tratamentos curativos.¹²

O desenvolvimento do câncer gástrico pode ser associado a alguns fatores de risco, dentre eles, os que estão associados a outros tipos de câncer, como tabagismo, consumo excessivo de ultraprocessados e etilismo. Outros fatores são característicos desse tipo de câncer, como histórico clínico de infecção crônica pela *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica, anemia perniciosa e metaplasia intestinal, além do histórico familiar positivo para esse câncer, com ênfase na predisposição genética, como visto na síndrome do câncer gástrico difuso hereditário relacionado a mutações no gene *CDH1*.¹²

O tratamento é definido segundo o estadiamento tumoral, sendo recomendada a gastrectomia total ou parcial e linfadenectomia para tumores localizados e ressecáveis. A fim de reduzir o tamanho tumoral antes da cirurgia ou minimizar o risco de recidiva após, é indicada a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, respectivamente. Em quadros metastáticos mais avançados pode ser considerada a quimioterapia sistêmica, a qual ocorre por meio da combinação de drogas como platinas e fluoropirimidinas. Além disso, terapias-alvo e imunoterapia também se enquadram entre as possibilidades de abordagem terapêutica. Cuidados paliativos são considerados quando o estadiamento tumoral é avançado a ponto de tornar-se irreversível e as demais condições clínicas do paciente o impossibilitam de suportar dignamente os tratamentos curativos, tendo em vista a sua baixa chance de sucesso em casos muito avançados.¹²

Além da predisposição ao câncer gástrico, mutações em *CDH1* podem estar relacionadas a câncer de mama, câncer de ovário e pancreático.^{10, 11} Para a detecção e diagnóstico do câncer de mama é realizado o rastreamento com mamografia

periódica, biópsias e exames de imagem, importantes para determinar as margens tumorais e a extensão, sendo esta considerada para o estadiamento da doença. O tratamento pode incluir mastectomia preventiva, em casos de pacientes assintomáticos com histórico familiar de mutações preditoras, mastectomia total, após confirmação do câncer, ou cirurgia conservadora a depender do estadiamento. Também podem ser indicados a radioterapia e a quimioterapia, bem como terapia hormonal e terapias-alvo. O acompanhamento regular é de extrema importância para detectar precocemente recidivas e aumentar a chance de sucesso dos métodos de tratamento.¹³

Em relação ao câncer de ovário recomenda-se, para fins de diagnóstico e tratamento, a avaliação completa para determinar a extensão do tumor, incluindo exames de imagem e laboratoriais. Quando confirmado, a cirurgia tende a ser o tratamento primário para a maioria dos casos, com dissecação completa do tumor e avaliação de sua disseminação. O tratamento quimioterápico também pode ser considerado sobretudo em casos avançados da doença, além de terapias alvo como medicamentos direcionados a mutações específicas. O acompanhamento regular faz-se necessário para o monitoramento de possíveis recidivas.¹⁴

O diagnóstico e estadiamento de câncer pancreático deve ser pautado em uma avaliação completa para determinar a extensão do tumor, por meio de exames laboratoriais e de imagem. O tratamento primário é a intervenção cirúrgica, a fim de remover completamente a massa tumoral e identificar possíveis disseminações. A quimioterapia também é uma possibilidade, especialmente para casos de doença avançada, bem como terapias alvo, com medicamentos destinados a mutações específicas e, por fim, mas não menos importante, é o acompanhamento regular para monitorar recidivas.¹⁵

CONCLUSÃO

O CGDH é uma síndrome de tendência ao câncer associada a mutações no gene *CDH1*, responsável por codificar a proteína E-caderina, molécula incumbida de realizar a adesão celular e garantir a coesão epitelial. O comprometimento dessa proteína promove um crescimento irregular das células, facilitando o sucesso do desenvolvimento tumoral e o possível surgimento de carcinoma gástrico difuso, bem como de outras neoplasias como câncer de mama lobular. Nesse sentido, nota-se o quanto importante é o aconselhamento genético e a identificação precoce do CGDH, em pacientes com mudanças em *CDH1*, devido à natureza silenciosa nas fases iniciais dessa neoplasia e por apresentar alta penetrância, seguindo um padrão de doença autossômica dominante.

A utilização de ferramentas como o *Family History Tool (Invitae)* permitiu a elaboração de um mapa detalhado da família, auxiliando na análise do histórico familiar da paciente e reconhecimento dos padrões de herança da doença. Somado a isso, plataformas como o *QCancer* possibilitam uma estimativa de risco individual, oferecendo uma visão da probabilidade de ter um câncer ainda não investigado. Por outro lado, o mecanismo *ASK2ME* forneceu estimativas que indicam que pacientes com mutação no gene *CDH1* têm um risco crescente de desenvolver câncer de mama ao longo da vida, particularmente à medida que envelhecem. Este risco é consideravelmente maior em relação ao de mulheres não portadoras e à média populacional, destacando a importância da mutação genética na classificação de risco e na tomada de decisões clínicas.

Diante dos resultados observados, enfatiza-se a importância da aplicação de tecnologias direcionadas à genética do câncer para um diagnóstico mais certeiro e individualizado. A utilização dessas ferramentas no ambiente clínico pode potencializar a identificação de indivíduos com alto risco, garantindo um acompanhamento com diversos especialistas e a adoção de medidas de prevenção mais eficazes. Além disso, o acompanhamento de orientações fornecidas por instituições como a NCCN auxilia na padronização dos procedimentos e na melhoria do tratamento de pacientes com tendência genética ao CGDH.

Portanto, este estudo demonstra que a integração entre genética, tecnologia e práticas médicas baseadas em dados reais e concretos é fundamental para a evolução no tratamento e prevenção de neoplasias hereditárias. O aprimoramento contínuo de novos procedimentos de previsão e rastreamento genético poderá aumentar as opções de tratamento, favorecendo diagnósticos mais ágeis e um impacto grandemente transformador e positivo na vida dos pacientes.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Essa pesquisa não possui vinculação a nenhum programa de pós-graduação.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado em 2025 Mar 12]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660 [cited 2025 Mar 12].

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 Oncol. 2015;1(1):23-32. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0518 [citedado em 2025 Mar 12].

4. Invitae. Family History Tool [Internet]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/> [citedado em 2025 Mar 17].

5. QCancer [Internet]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/> [citedado em 2025 Mar 17].

6. ASK2ME™ - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. Disponível em: <https://ask2me.org/> [citedado em 2025 Mar 17].

7. Muslim M, et al. Aconselhamento genético precoce e detecção de mutação CDH1 em portadores assintomáticos melhoram a sobrevivência no câncer gástrico difuso. Outubro, 2018 [Internet]. Disponível em: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(18\)30328-3/abstract](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(18)30328-3/abstract) [citedado em 2025 Mar 11].

8. Gregory SN, Davis JL. CDH1 and hereditary diffuse gastric cancer: a narrative review. Chin Clin Oncol. 2023 Jun;12(3):25. doi:10.21037/cco-23-36. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37303221 [citedado em 2025 Mar 15].

9. Kumar S, Long JM, Ginsberg GG, Katona BW. The role of endoscopy in the management of hereditary diffuse gastric cancer syndrome. World J Gastroenterol. 2019 Jun 21;25(23):2878-86. doi:10.3748/wjg.v25.i23.2878. PMID: 31249446; PMCID: PMC6589732 [citedado em 2025 Mar 15].

10. van der Post RS, 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. J Med Genet. 2015 Jun;52(6):361-74. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103094. Epub 2015 May 15. PMID: 25979631; PMCID: PMC4453626 [citedado em 2025 Mar 15].

11. Decourtey-Espiard L, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer. Gastroenterology. 2023 Apr;164(5):719-35. doi:10.1053/j.gastro.2023.01.038. Epub 2023 Feb 4. PMID: 36740198 [citedado em 2025 Mar 15].

12. National Comprehensive Cancer Network. Stomach Cancer [Internet]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=39> [citedado em 2025 Mar 11].

13. National Comprehensive Cancer Network. Cancer guidelines [Internet]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients> [citado em 2025 Mar 17].
14. National Comprehensive Cancer Network. Ovarian Cancer [Internet]. Disponível em: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=32> [citado em 2025 Mar 11].
15. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haider S, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet*. 2009;18(9):1545-55 [citado em 2025 Mar 11].
16. Marcos P, Pinto de Sousa J. Cancro gástrico difuso hereditário: bases racionais para a gastrectomia total profilática. *Acta Med Port* [Internet]. 2014;27(5):616-22. Disponível em: <https://scielo.pt/pdf/am/v27n5/v27n5a03.pdf> [citado em 2025 Mar 12].