

DIAGNÓSTICO E MANEJO DO CÂNCER GÁSTRICO FAMILIAR

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF FAMILIAL GASTRIC CANCER

Raul Cutait, TCBC-SP¹
Bernardo Garicochea²
Guilherme Cutait de Castro Cotti³

RESUMO: Embora a neoplasia gástrica maligna constitua-se numa das principais causas de mortalidade por câncer, as bases moleculares desta enfermidade permanecem ainda pouco compreendidas. Recentemente, a identificação de lesões gástricas difusas ocorrendo em famílias com padrão de transmissão tipicamente mendeliano, resultou no achado de um evento molecular único: mutações no gene da caderina-E. Esta entidade foi denominada câncer gástrico hereditário. Apesar de rara, a sua identificação deve ser suspeitada na prática clínica, já que é possível detectar-se casos precoces de câncer nestas famílias em alto risco. Como a análise mutacional do gene da caderina-E só é realizada em pouquíssimos centros no mundo, é importante tentar identificar estas famílias por meio de critérios de fácil acesso para qualquer profissional de saúde. Este trabalho comenta os critérios sugeridos pelo *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC), propostos em 1999, além de tentar estabelecer algumas diretrizes para o rastreamento das pessoas em risco.

Descritores: Câncer gástrico; Caderina-E; Hereditário; Familiar.

INTRODUÇÃO

Neoplasia gástrica maligna é a segunda causa de morte por lesões malignas no mundo¹. Contudo, sua distribuição geográfica é bastante variável. Assim, no Japão, sua prevalência é de 80 para 100.000 habitantes, enquanto em certas regiões da África não ultrapassa cinco em 100.000 habitantes². No Brasil, estima-se a ocorrência de 26 casos para 100.000 habitantes para o ano de 1999³.

O tratamento dos tumores malignos do estômago com intenção curativa é eminentemente cirúrgico, sendo que os melhores índices de sobrevida se associam aos estádios iniciais da doença⁴. Infelizmente, no momento do diagnóstico, a maioria dos casos já se encontra em fases mais avançadas, o que limita a eficácia desse método terapêutico.

O diagnóstico precoce das neoplasias malignas gástricas pode ser definido por meio de exames endoscópicos

periódicos, os quais são indicados preferencialmente em grupos populacionais de alto risco⁵. Dentre eles, destacam-se os japoneses, de um modo geral, e as famílias onde se reconhece o caráter de hereditariedade⁶.

Cabe ressaltar que os adenocarcinomas gástricos são, em sua maioria, esporádicos, isto é, ocorrem de forma isolada. Contudo, a presença de dois ou mais casos de neoplasias malignas do estômago numa mesma família não costuma ser um achado tão infreqüente. De fato, algumas vezes observa-se a presença de múltiplos casos de neoplasias malignas gástricas em gerações sucessivas, evidenciando um óbvio padrão de herança mendeliana⁷. Apesar de se reconhecer que a neoplasia gástrica ocorre repetidamente em membros de uma mesma linhagem, inclusive com a comprovação através de estudos epidemiológicos do tipo caso-controle e de coorte onde parentes de primeiro grau de portadores de neoplasias gástricas apresentaram risco duas a três vezes maior de desenvolverem a lesão do que o

-
1. Professor Associado do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da USP. Diretor Geral do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Diretor Executivo do Registro Brasileiro de Câncer Colorretal Hereditário.
 2. Diretor da Unidade de Prevenção e Aconselhamento Genético do Centro Oncologia do Hospital Sírio-Libanês. Professor Adjunto de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da PUC-RS. Secretário do Registro Brasileiro de Câncer Colorretal Hereditário.
 3. Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da USP.

Recebido em 9/10/2000

Aceito para publicação em 20/3/2001.

risco da população geral^{7,8}, a influência da hereditariedade no desenvolvimento desta doença era, até alguns anos atrás, muito pouco conhecida e estudada. Recentemente, mutações no gene da caderina-E, uma proteína cálcio-dependente envolvida na adesão celular, foram associadas com esta afecção de caráter familiar, trazendo novas perspectivas para a compreensão das bases genéticas do câncer gástrico.

O objetivo deste trabalho é revisar os aspectos mais recentes sobre hereditariedade e câncer de estômago, enfatizando as recomendações do *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC), uma força-tarefa composta por especialistas de sete países, que se reuniu em Cambridge, no Reino Unido, em junho de 1999, com o intuito de estabelecer critérios para o diagnóstico da síndrome do câncer hereditário⁹.

CARACTERÍSTICAS DO CÂNCER GÁSTRICO HEREDITÁRIO

Cerca de 90% a 95% das neoplasias gástricas malignas são adenocarcinomas. Estas podem ser divididas, segundo a classificação histomorfológica de Lauren, em dois tipos: a forma difusa e a forma intestinal¹⁰. Os tumores difusos não apresentam evidência de formações glandulares, constituem-se em lesões pobremente diferenciadas e infiltrativas, acompanhadas de uma hiperplasia foveolar da mucosa adjacente, sendo capazes de se disseminarem pela submucosa gástrica, provocando um espessamento da parede do estômago conhecido como linite plástica. Podem ainda apresentar células em anel de sinete ou secreção extracelular de mucina (Figura 1). Por sua vez, os tumores intestinais caracterizam-se pela ocorrência de células epiteliais em arranjos glandulares, mimetizando microscopicamente o adenocarcinoma colorretal (Figura 2). São usualmente exofíticos e ulcerativos, associam-se à metaplasia intestinal do estômago e, com frequência, identifica-se gastrite atrófica nas adjacências do tumor. Os tumores que apresentam a forma difusa acometem igualmente ambos os sexos, de preferência indivíduos mais jovens. Já a forma intestinal predomina no sexo masculino, e assestam-se mais comumente no fundo gástrico. Dentre as duas formas, é a primeira que mais se associa à hereditariedade¹¹. Um exemplo clássico é a família de Napoleão Bonaparte, onde ele, seu pai, seu avô paterno, suas quatro irmãs e um irmão faleceram da doença, muitos em idade jovem¹² (Figura 3).

Assim, observações epidemiológicas de um padrão autossômico dominante em certos grupos com câncer gástrico, juntamente com a recente descrição de mutações germinativas no gene da caderina-E em famílias com adenocarcinomas do estômago tipo difuso, permitiram a caracterização de uma nova síndrome familiar de predisposição às lesões malignas, denominada de câncer gástrico difuso hereditário (CGDH). De fato, a maioria das famílias envolvidas apresenta a forma difusa do tumor. No entanto, mais recentemente, portadores da variedade metaplásica intestinal também vêm sendo descritos, embora

ainda não tenham sido correlacionadas com mutações em genes específicos^{9,13}.

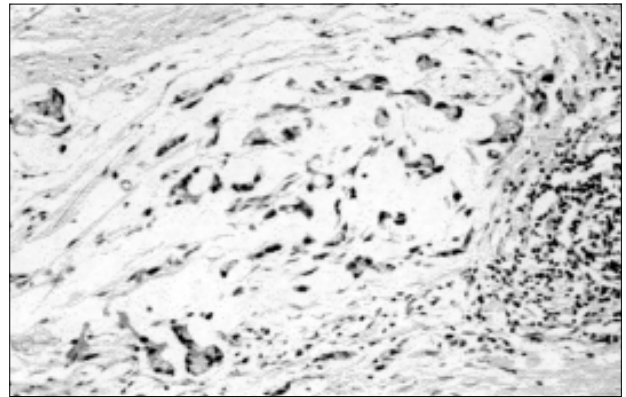


Figura 1 — Adenocarcinoma gástrico tipo difuso. Notar a ausência de arranjos glandulares e a presença de células em anel de sinete.

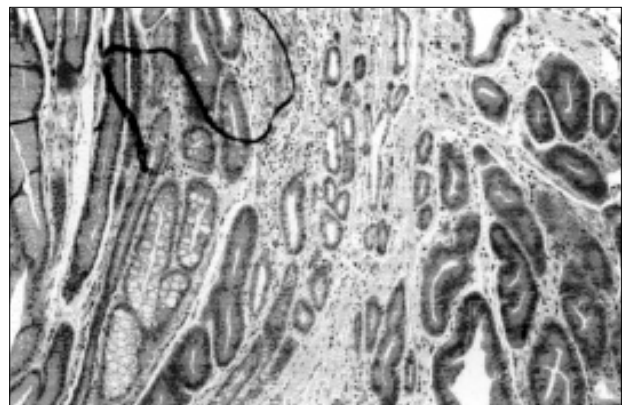


Figura 2 — Adenocarcinoma gástrico tipo intestinal. Observar a presença de glândulas tubulares, à semelhança do adenocarcinoma colorretal.

Câncer gástrico hereditário, forma difusa (CGDH)

A descrição de que alterações no gene da caderina-E estavam associadas a neoplasias malignas do estômago foi relatada pela primeira vez em três famílias Maori¹⁴, na Nova Zelândia, no ano de 1998, produzindo a primeira evidência concreta da identificação de defeitos genéticos associados a parentes próximos com alto risco para neoplasias gástricas malignas. No CGDH, como em outras síndromes autossômicas dominantes, o portador apresenta um alelo do gene da caderina-E mudado presente tanto em suas células somáticas quanto nas germinativas. Nos últimos anos, casos de famílias européias e afro-americanas com mutações no gene da caderina-E e câncer de estômago foram também descritos^{15,16}. Todas apresentaram lesões da linhagem difusa, sendo que nenhuma família com câncer do tipo intestinal apresentou, até o momento, mutações neste gene^{13,14,17}.

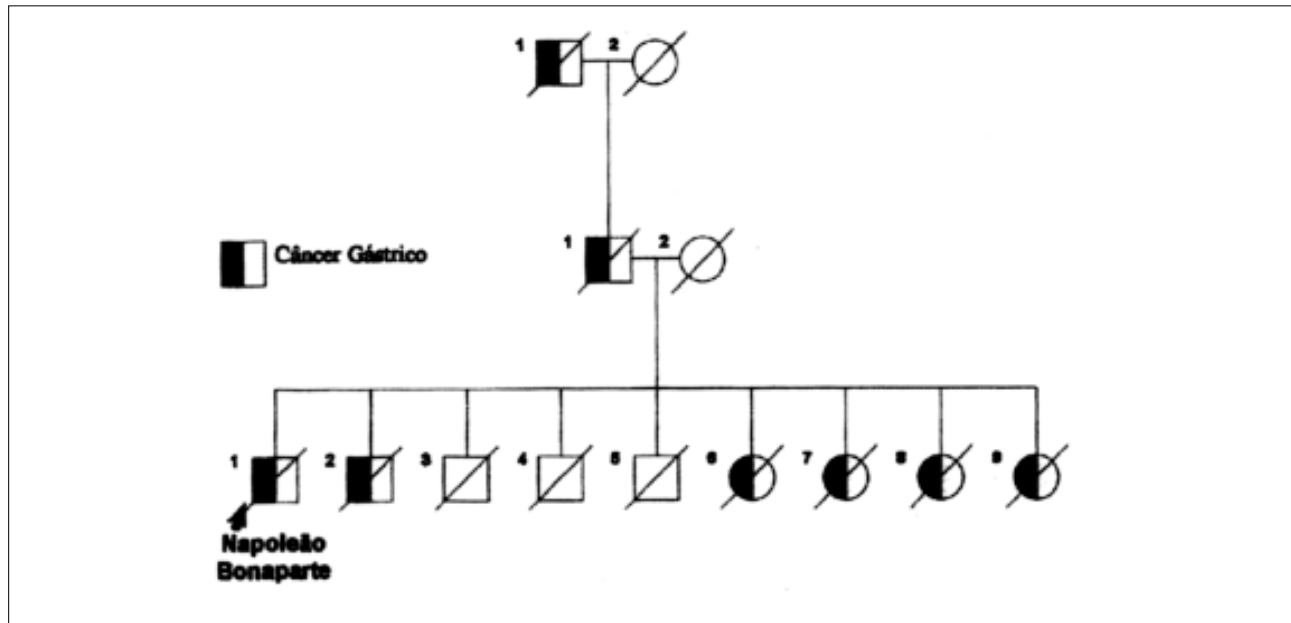


Figura 3 — Heredograma da família Bonaparte. Observar que Napoleão, seu pai, seu avô paterno, um irmão e quatro irmãs faleceram com câncer gástrico.

Câncer gástrico hereditário, forma intestinal

Famílias com câncer gástrico do tipo intestinal têm sido descritas fora do eixo América do Norte-Europa, mais especificamente no Japão e em Portugal. Estes casos nos interessam particularmente, visto a importância da imigração destes dois países para o Brasil. É importante frisar que esta síndrome foi relatada há muito pouco tempo, e ainda não foi associada com um genótipo específico. De fato, todos os casos da variedade intestinal estudados

até o momento não apresentam mutações no gene da cadherina-E, sugerindo fortemente que mutações neste gene definem um fenótipo histológico único, o câncer gástrico difuso hereditário.

Crítérios para definição de hereditariedade

Os critérios utilizados para se definir o caráter de hereditariedade em uma família com câncer dividem-se em epidemiológicos e genéticos, sendo que ambos devem ser adequadamente valorizados.

Tabela 1

Crítérios epidemiológicos para se efetuar o diagnóstico clínico de síndrome de câncer gástrico hereditário (difuso ou intestinal), segundo o IGCLC

<i>Síndrome de câncer gástrico difuso</i>	<i>Síndrome de câncer gástrico intestinal Países com alta incidência (Ex.: Japão, Portugal)</i>	<i>Síndrome de câncer gástrico intestinal Países com baixa incidência (Ex.: EUA, Inglaterra)</i>
Dois ou mais casos documentados de câncer difuso em familiares de 1 ^o ou 2 ^o grau; um deles diagnosticado abaixo dos 50 anos	Pelo menos três familiares com câncer intestinal; um deles sendo parente em 1 ^o grau dos outros dois	Pelo menos dois familiares de 1 ^o ou 2 ^o grau com câncer gástrico intestinal; um destes diagnosticado antes dos 50 anos
ou	e	ou
Três ou mais casos de câncer gástrico difuso documentados em familiares de 1 ^o ou 2 ^o grau independente da idade de diagnóstico.	Pelo menos duas gerações consecutivas afetadas, e um dos tumores diagnosticado em idade inferior a 50 anos.	Três casos ou mais de câncer gástrico intestinal diagnosticados em qualquer idade

Crítérios epidemiológicos — definem a síndrome a partir de informações sobre o número de pessoas da mesma família com a doença e em que idade foram diagnosticada. A Tabela 1 indica os critérios epidemiológicos para a síndrome de câncer gástrico hereditário, de acordo com o IGCLC. Cabe frisar que, no caso da síndrome de câncer gástrico hereditário intestinal, os critérios adotados variam de acordo com a incidência das lesões na região ou país em análise.

Estes critérios, embora úteis, apresentam consideráveis desvantagens: 1) são excessivamente restritivos, dificultando a inclusão de famílias pequenas; 2) não consideram alterações genéticas; 3) não permitem a inclusão de portadores de mutação nova, isto é, o primeiro indivíduo de uma família a apresentar o fenótipo, e que pode transmiti-lo para seus descendentes.

Crítérios genéticos — a solução para esse problema passa pela identificação dos genes responsáveis pela síndrome e pelo desenvolvimento de métodos laboratoriais que permitam a sua fácil detecção. Esta ainda é uma realidade distante e, no momento, só é possível identificar uma pequena parcela dos casos, onde existe a mutação no gene da caderina-E, com consideráveis dificuldades técnicas. No presente, estas alterações só são identificadas em laboratórios de investigação, não sendo sua avaliação possível através de métodos ou *kits* comercializáveis.

ORIENTAÇÕES PARA O MANEJO DE FAMÍLIAS COM POSSÍVEL COMPONENTE DE HEREDITARIEDADE PARA CÂNCER GÁSTRICO

Aspectos diagnósticos

Os principais objetivos para definir famílias de risco para câncer gástrico são a possibilidade de se efetuar sua prevenção ou, então, seu diagnóstico precoce. Para tanto, o ideal seria dispor de testes laboratoriais que permitissem identificar as mutações genéticas pertinentes, à semelhança dos tumores de mama, de ovário e colorretal. Contudo, o fato de que os conhecimentos atuais sobre as alterações genéticas relacionadas com essa síndrome restringem-se somente à caderina-E faz com que os critérios epidemiológicos sejam os mais importantes para se suspeitar da síndrome de câncer gástrico hereditário.

Utilizando os critérios do IGCLC, existem duas variáveis que devem ser observadas para se identificar o câncer gástrico hereditário: o número de familiares acometidos pela doença e suas idades quando do diagnóstico. Portanto, a primeira e mais importante recomendação para clínicos e cirurgiões é, frente a um caso de câncer gástrico, checar a idade de seu paciente e informar-se sobre sua história familiar. A média de idade de desenvolvimento do câncer de estômago de caráter hereditário é de 38 anos, tanto no sexo masculino, quanto no feminino⁹. Vários casos foram descritos na terceira década de vida e alguns pacientes chegaram a desenvolver a doença entre os 15 e 16 anos de idade⁹. Identificando-se os que preencham os critérios descritos para a síndrome, deve-se proceder a um

programa de detecção precoce da doença *screening* nos parentes de primeiro grau, através de gastroscopias periódicas. Aparentemente, este exame deve ser realizado em caráter anual, tendo em vista o relato de um caso de câncer num membro de família comprometida, que ocorreu 18 meses após uma endoscopia normal. Além disto, como a maioria dos casos de câncer gástrico difuso associados à mutação na caderina-E resultou em linite plástica, as anormalidades na mucosa tenderam a ocorrer mais tardiamente, retardando o diagnóstico da mesma através de endoscopias⁹. Quanto às mutações da caderina-E, estima-se uma penetração próxima a 70%^{9,14}, risco similar ao descrito para outras síndromes de câncer hereditário, como neoplasia endócrina múltipla e câncer de mama/ovário hereditário por mutação em BRCA1^{18,19}.

Até o momento, cinco casos de câncer gástrico em famílias portadoras da síndrome foram descritos em pacientes abaixo dos 18 anos. Segundo as recomendações do IGCLC, este tipo de afecção de caráter familiar poderia ser incluído nas raras síndromes de câncer hereditário em que a doença tem chances significativas de ocorrer em menores de idade. Em situações nas quais a doença tende a se manifestar na idade adulta, as decisões referentes à realização de testes de DNA, de participação de programas de rastreamento, de prevenção primária ou até de cirurgias profiláticas são tomadas em conjunto com a pessoa interessada, após sua maioridade.

Do ponto de vista prático, o clínico ou cirurgião que trata uma família na qual a mutação para a caderina-E foi encontrada e que apresenta crianças com risco de terem herdado a mutação, é recomendável o desenvolvimento de um trabalho de aconselhamento intenso para a família e a criança a ser testada. As investigações só deverão ser conduzidas a partir dos 13 ou 14 anos (nenhum dos casos descritos ocorreu abaixo dos 15 anos até o momento) e deve estar claro para todos os envolvidos que a criança de fato compreendeu as implicações de um resultado positivo para o teste.

Aspectos terapêuticos

A gastrectomia total profilática constitui atualmente o único método eficiente de se prevenir o câncer gástrico, já que permite a retirada de toda a mucosa gástrica. Contudo, este não é um procedimento simples, mesmo em centros especializados, que apresentam taxas de mortalidade entre 1,9% e 4,6%^{20,21,22} e morbidade ao redor de 10% a 20%^{22,23}. Assim, de acordo com o IGCLC, no momento somente os portadores de mutação em caderina-E são candidatos a este procedimento, devendo-se este ser efetuado em serviços experientes, a fim de se diminuir o risco de complicações.

A experiência com a gastrectomia profilática em indivíduos sadios que apresentam real possibilidade de desenvolver câncer gástrico ao longo de suas vidas devido a sua história familiar é ainda bastante limitada, uma vez que a experiência inicial tem se pautado pela recusa ao procedimento por parte da maioria dos possíveis beneficiários, tendo em vista o porte da cirurgia e suas eventu-

ais conseqüências tardias, tais como *dumping*, diarreia e perda de peso²⁴.

A síndrome do câncer gástrico familiar pode ser diagnosticada pelo cirurgião ou clínico, bastando para tanto o inquérito sobre dados de história familiar do paciente durante a anamnese, atentando para os critérios epidemiológicos já citados, uma vez que testes de DNA ainda não estão disponíveis rotineiramente para este diagnóstico.

Embora a grande maioria dos casos de câncer gástrico seja esporádica, provavelmente envolvendo alterações em genes ainda não conhecidos, o estudo de famílias com câncer gástrico hereditário não deve ser desestimulado ou pouco valorizado. O conhecimento das etapas envolvidas nesta síndrome certamente auxiliará na elucidação dos mecanismos genéticos envolvidos com a gênese dos cânceres gástricos esporádicos.

ABSTRACT

Despite being one of the leading causes of death by cancer, the molecular basis of gastric cancer remains poorly understood. Recently, the identification of families with autosomal dominant inherited predisposition to diffuse gastric cancer associated with mutation in the E-cadherin gene allowed the definition of a new familial cancer syndrome, the "Hereditary Gastric Cancer Syndrome" — HGCS. Although rare, one must suspect of HGCS in order to prevent or detect gastric cancer at an early stage. Since mutational analysis of the E-cadherin is not available to most centers, it is important to establish clinical parameters so that physicians can be able to easily recognize it. This study review the guidelines suggested by the International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC) in 1999 and proposes key points for screening high-risk individuals.

Key Words: Gastric cancer; E-cadherin; Familial; Hereditary.

REFERÊNCIAS

- Boyle P. Global cancer burden. *Lancet* 1997;349:23-26.
- Cancer incidence in 5 continents. IARC Press, 1996.
- INCA. www.inca.org.br/epidemiologia/estimativa99/incidencia.html.
- American Joint Committee on Cancer. Manual for staging of cancer, 4th ed. Lippincott, Philadelphia, 1993:81.
- Yoshida S, Saito D. Gastric premalignancy and cancer screening in high-risk patients. *Am J Gastroenterol* 1996;91:839-843.
- Hisamichi S. Screening for gastric cancer. *World J Surg* 1989;13:31-37.
- Woolf CM. Investigations on genetic aspects of carcinoma of the stomach and breast. *Univ Calif Publ Health* 1954;2:265-350.
- Bevan S, Houlston RS. Genetic predisposition to gastric cancer. *QJM* 1999;92:5-10.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-880.
- Correa P, Chen VW. Gastric cancer. *Cancer Surv* 1994;20: 55-76.
- Bonney GE, Elston RC, Correa P et al. Genetic etiology of gastric carcinoma. I. Chronic atrophic gastritis. *Genet Epidemiol* 1986;3:213-224.
- Sokoloff B. Predisposition to cancer in the Bonaparte family. *Am J Surg* 1938; 40:673-678.
- Shimura K, Kohno T, Takahashi M et al. Familial gastric cancer: clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline p53 and E-cadherin mutations. *Carcinogenesis* 1999;20:1127-1131.
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-405.
- Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat* 1999;14:249-255.
- Keller G, Vogelsang H, Becker I et al. Diffuse type gastric and lobular breast carcinoma in a familial gastric cancer patient with an E-cadherin germline mutation. *Am J Pathol* 1999;155:337-342.
- Becker KF, Atkinson MJ, Reich U et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res* 1994;54:3845-3852.
- Weber BL. Update on breast cancer susceptibility genes. *Recent Results Cancer Res* 1998;152:49-59.
- Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-689.
- Yan CJ, Brooks JR. Surgical management of gastric adenocarcinoma. *Am J Surg* 1985;149:771-774.
- Nakajima T, Nishi M, Kajitani T. Improvement in treatment results of gastric cancer with surgery and chemotherapy: experience of 9,700 cases in the Cancer Institute Hospital, Tokyo. *Semin Surg Oncol* 1991;7: 365-372.
- Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G et al. Total versus subtotal gastrectomy: surgical morbidity and mortality rates in a multicenter Italian randomized trial. The Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1997;226:613-620.
- Hamy A, Letessier E, Bizouarn P et al. Study of survival and prognostic factors in patients undergoing resection for gastric linitis plastica: a review of 86 cases. *Int Surg* 1999;84:337-343.
- Liedman B, Andersson H, Bosaeus I. Changes in body composition after gastrectomy: results of a controlled, prospective clinical trial. *World J Surg* 1997;21: 416-420.

Endereço para correspondência:

Dr Raul Cutait

Rua Dona Adma Jafet, 50 — 6º andar

01308-050 — São Paulo-SP

Tel.: (11) 214-4184 – Fax.: (11) 255-9397

E-mail: rcutait@hospitalsiriolibanes.com.br