



Revista Portuguesa  
de

# irurgia

II Série • N.º 8 • Março 2009

# Cancro gástrico familiar

## Familiar gastric cancer

*Patricia Fernandes Dias de Madureira Rodrigues<sup>1</sup>, António Herculano Moreira Calado<sup>2</sup>,  
Carla Oliveira<sup>3</sup>, João António Pinto de Sousa<sup>4</sup>, Amadeu Pinto de Araújo Pimenta<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Rodrigues P, estudante de Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>2</sup> Moreira H, Mestre em Medicina, Faculdade de Medicina do Porto;  
Assistente Hospitalar de Cirurgia Geral do Hospital de S. João

<sup>3</sup> Oliveira C, Doutoramento em Biologia Humana, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;  
Investigadora do IPATIMUP; Professora Afiliada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>4</sup> Pinto-de-Sousa J, Professor Auxiliar Convidado de Cirurgia com Agregação, Faculdade de Medicina do Porto;  
Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral do Hospital de S. João

<sup>5</sup> Pimenta, A., Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto;  
Director do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de S. João

Este artigo não teve quaisquer patrocínios ou fontes de financiamento e não se verificam conflitos de interesse.

**RESUMO:** O carcinoma gástrico apresenta uma agregação familiar em 10% dos casos. Nessas famílias, diversos autores relacionaram padrões de hereditariedade e apresentação histopatológica dos tumores com diferentes modelos de carcinogénese, tendo definido uma nova entidade, o Cancro Gástrico Difuso Hereditário. Esta síndrome apresenta um padrão de hereditariedade autossómica dominante e associa-se especificamente a mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1* em cerca de um terço das famílias com agregação do carcinoma gástrico de tipo difuso em idade jovem. Os indivíduos portadores destas mutações têm uma probabilidade de 70% de virem a apresentar cancro gástrico de tipo difuso, geralmente associado a elevada letalidade. As mulheres portadoras destas mutações apresentam ainda um risco de 40% de virem a desenvolver carcinoma lobular da mama. Neste artigo, são revistos os conceitos actuais e os progressos recentes na categorização, abordagem diagnóstica e intervenção terapêutica nos casos de Cancro Gástrico Difuso Hereditário, com destaque para os aspectos mais relevantes para a prática clínica. Para além disso, abordam-se os pontos mais controversos deste tema, nomeadamente no que respeita à etiopatogénese e à actuação nos restantes casos de agregação familiar.

**Palavras-chave:** *cancro gástrico; cancro gástrico familiar; caderina-E; CDH1; cancro gástrico difuso hereditário; carcinoma lobular da mama.*

**ABSTRACT:** Gastric carcinoma shows familial clustering in 10% of the cases. In those families, the association between patterns of inheritance, the histopathological presentation of the tumours and the different models of carcinogenesis was analyzed, which culminated in the definition of a new entity, the Hereditary Diffuse Gastric Cancer. This syndrome has an autosomal dominant pattern of inheritance and is specifically associated with E-cadherin/*CDH1* gene germline mutations in about one third of families displaying aggregation of diffuse gastric cancer. Mutation carriers have a 70% lifetime risk of developing diffuse gastric cancer, which is highly lethal, and female carriers have a 40% risk of developing lobular carcinoma of the breast. In this article, the current concepts and recent progress on the categorization, diagnostic approach and therapeutic intervention in Hereditary Diffuse Gastric Cancer are reviewed, highlighting the most relevant topics in clinical practice. Furthermore, the most controversial or challenging issues on this subject are discussed, namely the etiopathogenesis and the management of the other cases of familial aggregation.

**Key-words:** *gastric cancer; familial gastric cancer; E-cadherin; CDH1; hereditary diffuse gastric cancer; lobular carcinoma of the breast.*



## INTRODUÇÃO

As neoplasias gástricas são das mais frequentes à escala mundial. No entanto, a sua incidência apresenta grandes variações geográficas, sendo particularmente elevada nos países asiáticos, em algumas zonas da América Latina e da Europa. A nível internacional, o cancro gástrico é a segunda causa de morte mais comum atribuível a patologia oncológica [1]. Apesar da escassa documentação sobre a realidade portuguesa, não parecem restar dúvidas de que Portugal é um dos países da União Europeia com maior incidência de cancro gástrico (37/100000) e com a mais alta taxa de mortalidade por esta patologia [2], que não tem acompanhado a tendência decrescente destes índices a nível mundial [3].

Durante as últimas décadas, a atenção voltou-se essencialmente para o cancro gástrico esporádico, cuja associação com a bactéria *Helicobacter pylori* permitiu grandes avanços na compreensão da sua patogénese e prevenção. Mais recentemente, têm sido estudados com maior detalhe os casos de agregação familiar e os factores genéticos hereditários associados ao cancro do estômago.

A compreensão da agregação familiar destas neoplasias possibilitou um melhor entendimento sobre os vários tipos de cancro do estômago, o conhecimento de diferentes modelos de carcinogénese – nomeadamente no que concerne à síndrome do Cancro Gástrico Difuso Hereditário (CGDH) – e abriu caminho a novas perspectivas de intervenção terapêutica. Importa distinguir os factores ambientais e genéticos associados à agregação familiar do cancro gástrico e, em relação a estes últimos, há que caracterizar se são adquiridos ou hereditários e qual o seu padrão de hereditariedade. Nos últimos anos, foram realizados estudos importantes que permitiram a caracterização de uma nova entidade, o CGDH. Persistem, contudo, dúvidas sobre a etiologia dos demais casos de cancro gástrico familiar e sobre a eventual relação etiopatogénica entre as formas esporádicas de cancro gástrico e as associadas a fenómenos hereditários.

## TIPOS DE CANCRO GÁSTRICO

Cerca de 85-90% das neoplasias gástricas malignas são adenocarcinomas. De acordo com a classificação histopatológica dos tumores proposta por Laurén [4] e as modificações introduzidas por Carneiro [5], existem quatro tipos principais de carcinoma gástrico: glandular/intestinal, células isoladas/difuso, sólido e misto (com componentes dos dois primeiros tipos).

### Carcinoma gástrico de tipo intestinal/glandular (CGI)

É o tipo mais comum e é, com maior frequência, esporádico. Caracteriza-se pela presença de células coesas, formando estruturas tubulares semelhantes a glândulas. As lesões são frequentemente exofíticas ou ulcerativas, mais comuns no antro e pequena curvatura, e afectam predominantemente doentes idosos, sobretudo do género masculino (relação masculino/feminino de 2:1). A sua incidência oscila entre 80/100000 no Japão e 9/100000 nos EUA, o que explica a elevada variabilidade da incidência de cancro gástrico no seu todo. Segundo o modelo proposto por Correa *et al* [6], este tipo de carcinoma é precedido por um longo processo evolutivo pré-neoplásico de gastrite crónica, atrofia, metaplasia intestinal e displasia.

Os factores ambientais, como a dieta, tabaco e álcool, assumem um papel etiopatogénico importante neste tipo de carcinoma. O *Helicobacter pylori* associa-se a um risco aumentado de carcinoma gástrico de tipo intestinal, mas também de tipo difuso. No entanto, o *H. pylori* foi associado ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e a interações genético-ambientais que envolvem polimorfismos do hospedeiro apenas nos carcinomas gástricos de tipo intestinal.

### Carcinoma gástrico de tipo difuso/células isoladas (CGD)

A ausência de coesão celular é muito característica deste tipo de neoplasia, resultando num padrão infil-



trativo ou “*pagetóide*” [7], o que pode desencadear perda da distensibilidade gástrica e aumento da espessura das paredes do estômago, resultando em *linite plástica*. Frequentemente, este carcinoma apresenta células em anel de sinete e não tem localização preferencial. Ocorre mais frequentemente em doentes jovens e afecta ambos os géneros numa proporção idêntica. A sua incidência é relativamente homogênea nas várias regiões do globo. A sua etiopatogenia relaciona-se com mutações do gene da caderina-E/*CDH1*, o que não acontece no tipo glandular/intestinal.

## CANCRO GÁSTRICO E AGREGAÇÃO FAMILIAR

Os casos de agregação familiar correspondem a aproximadamente 10% dos adenocarcinomas gástricos. Nestes casos, os parentes de primeiro grau de doentes com carcinoma gástrico apresentam um risco médio duas a três vezes superior de desenvolverem esta neoplasia, comparativamente ao que sucede na população geral [8] (1,4 vezes superior se se tratar de cancro gástrico intestinal/glandular e 7 vezes superior se for de tipo difuso/células isoladas [9]).

Quando se começou a estudar a agregação familiar do cancro gástrico, constataram-se dois padrões distintos: um deles não obedecia às leis mendelianas e envolveria múltiplos genes; o outro seria monogénico e apresentava uma transmissão autossómica dominante, ilustrado pelo caso da família de Napoleão Bonaparte [10]. No contexto deste último padrão, identificou-se, em 1998, o primeiro mecanismo molecular associado ao cancro do estômago familiar, com a descoberta de mutações germinativas inactivantes do gene da caderina-E/*CDH1* em três famílias Maori [11]. Nestas famílias, constatou-se a existência de múltiplos casos de cancro gástrico, todos eles de tipo difuso/células isoladas em idade jovem. Assim se começou a compreender a importância do estudo, em separado, dos diferentes tipos de cancro gástrico.

Em 1999, o “*International Gastric Cancer Linkage Consortium*” (IGCLC) definiu o CGDH como uma entidade própria [12], ajudando a estabelecer critérios

para classificar casos de cancro gástrico como *familiares*, e alguns destes como *hereditários*, com critérios mais exigentes [Tabela I].

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

O cancro gástrico difuso hereditário (CGDH) é, sem dúvida, a síndrome que tem uma caracterização genética mais consolidada, com uma ligação estabelecida ao gene da caderina-E/*CDH1*, mas a multiplicidade de mutações e de alterações da expressão daquele gene dificultam a respectiva identificação [13, 14]. Actualmente, consideram-se “*famílias com CGDH*” aquelas que cumprem, na sua totalidade, os critérios definidos pelo IGCLC.

O cancro gástrico difuso familiar (CGDF) engloba os casos que não cumprem todos os critérios de CGDH [14], abrangendo casos potencialmente mais díspares. Inicialmente, não se encontrou nenhuma associação entre casos de CGDF e alterações da caderina-E [14], o que aliás explica os critérios estabelecidos para CGDH. Porém, em estudos recentes tem-se verificado que alterações germinativas da caderina-E acontecem em cerca de 10% das famílias com síndrome de CGDF [15, 16]. Foi também proposto que alguns polimorfismos do gene da caderina-E/*CDH1*, que reduzem significativamente a expressão ou funcionalidade da caderina-E, pudessem associar-se a casos familiares [17]. Em alguns estudos, verificou-se esta relação, mas o seu significado não é consensual [18].

A consagração do cancro gástrico intestinal familiar (CGIF) é mais recente e ainda não foi estabelecida nenhuma associação entre esta síndrome e um genótipo específico.

Os critérios considerados pelo IGCLC são fundamentalmente epidemiológicos, podendo implicar algumas limitações. Como são bastante restritivos, dificultam a inclusão de famílias pequenas e não consideram a inclusão de portadores de mutação *de novo* ou de famílias inadequadamente estudadas. A combinação desta classificação com critérios genéticos poderá colmatar algumas destas limitações. Porém,



SÍNDROMES DE CANCRO GÁSTRICO FAMILIAR	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
Cancro gástrico difuso hereditário (CGDH)	Dois ou mais casos de cancro gástrico de tipo difuso em familiares de 1º ou 2º grau, tendo sido pelo menos um deles diagnosticado antes dos 50 anos. <i>ou</i> Três ou mais casos de cancro gástrico de tipo difuso documentado em familiares de 1º ou 2º grau, independentemente da idade.
Cancro gástrico difuso  familiar (CGDF)	Famílias com um ou mais casos de cancro gástrico de tipo difuso, mas que não preencham os critérios de CGDH.
Cancro gástrico intestinal familiar (CGIF)	<i>Em países com alta incidência de cancro gástrico:</i> Três ou mais familiares com cancro gástrico de tipo intestinal, um deles diagnosticado antes dos 50 anos, sendo afectadas pelo menos duas gerações consecutivas e sendo um deles familiar em 1º grau dos outros dois. <i>Em países com baixa incidência de cancro gástrico:</i> Pelo menos dois familiares de 1º ou 2º grau com cancro gástrico de tipo intestinal, um deles diagnosticado antes dos 50 anos. <i>ou</i> Pelo menos três familiares com cancro gástrico de tipo intestinal diagnosticados em qualquer idade.

Tabela I – Critérios para definir as várias síndromes de cancro gástrico familiar, de acordo com o *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC).

ainda há um longo caminho a percorrer até que isso seja possível, o que passa pela determinação de genes responsáveis por cada uma das síndromes e por meios de rastreio fácil de mutações genéticas.

## CADERINA-E E CANCRO GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO

### Caderina-E

A proteína caderina-E pertence à família de moléculas de adesão celular dependentes do cálcio e é composta por três partes: extracelular, transmembranar e citoplasmática. A sua parte extracelular (terminal N) apresenta sequências *tandem* conservadas, conhecidas como *domínios de caderina*, cada um deles com dois locais de ligação ao cálcio, altamente conservados e fulcrais na especificidade de adesão. Na presença de cálcio, estabelecem-se interações intercelulares homofí-

licas, sendo a adesão promovida pela *cis*-dimerização entre moléculas de caderina-E vizinhas. A parte citoplasmática (terminal C) da caderina-E interage com o citosqueleto de actina através de complexos que envolvem as cateninas  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ .

A  $\beta$ -catenina, quando livre, desempenha um papel proto-oncogénico na via sinalizadora do Wnt e pode induzir a expressão da ciclina-D1 e do c-myc [19]. Para além disso, a fosforilação dos resíduos de tirosina da  $\beta$ -catenina (via EGFR ou c-erbB2) pode inibir a formação do complexo caderina-E – cateninas – citosqueleto e a adesão celular [20]. Na ausência do factor de crescimento Wnt, a  $\beta$ -catenina é degradada por um complexo que envolve o gene APC.

Todas as células epiteliais normais expressam a caderina-E, nomeadamente na *zonula adherens*. Assim, a caderina-E tem um papel supressor da invasão tumoral [21], contribuindo para a adesão entre as células; e um papel oncosupressor, uma vez que, ligando-se à  $\beta$ -catenina, impede os seus sinais pró-crescimento [22].



Alterações que levem a uma diminuição da expressão ou da função da caderina-E induzem a capacidade das células neoplásicas se destacarem do tumor primitivo e de invadirem os tecidos adjacentes. Postula-se, assim, uma associação com carcinomas mais indiferenciados e/ou invasivos, nomeadamente do estômago e lobular da mama [23].

Em relação ao cancro do estômago, as mutações no gene da caderina-E/*CDH1* ocorrem frequentemente nos cancros de tipo difuso e no componente difuso do tipo misto. Não foram relatadas mutações deste gene no carcinoma de tipo glandular [11, 24], apesar de a expressão imunohistoquímica da caderina-E também estar frequentemente alterada neste tipo de neoplasia [25]. No carcinoma gástrico de tipo difuso, a perda ou redução da expressão da caderina-E também pode advir de fenómenos epigenéticos, nomeadamente da hipermetilação do promotor do gene *CDH1*.

As diferenças morfológicas e de comportamento entre os cancros gástricos de tipo difuso e intestinal podem atribuir-se, pelo menos parcialmente, às diferenças na expressão da caderina-E.

São conhecidos fenómenos de *down-regulation* (não associados a mutações) do gene da caderina-E/*CDH1* noutros carcinomas epiteliais (tireóide, pele, pulmão, ovário e cólon), que acontecem tardiamente no processo neoplásico. Pelo contrário, no CGDH, pensa-se que as mutações do gene da caderina-E/*CDH1* sejam um evento precoce e até iniciador da carcinogénese.

### Cancro gástrico difuso hereditário (CGDH)

Esta síndrome explica a maioria dos casos de cancro gástrico com transmissão autossómica dominante, representando 1-3% das neoplasias do estômago.

Os casos de CGDH apresentam características idênticas aos casos esporádicos de CGD, sendo detectados, em média, aos 38 anos. Nas famílias em que ocorrem mutações do gene da caderina-E/*CDH1*, estas têm uma penetrância de 70% [26].

Quando se definiram os critérios de CGDH, previu-se que cerca de 25% das famílias que cumpriam

aqueles critérios apresentassem mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1*. Actualmente, pensa-se que essa percentagem rondará os 30-40% [14, 27]. Estas mutações germinativas inactivantes ocorrem apenas num dos alelos, já que tudo leva a crer que os indivíduos homocigóticos seriam inviáveis [28].

Sendo o gene da caderina-E/*CDH1* um oncossupressor, o desenvolvimento de CGDH obedece ao “*two-hit model*” de Knudson: a primeira alteração (“*first hit*”) é herdada e está presente nas células da linha germinativa (e em todas as células do corpo); a inactivação do alelo “*wild type*” é posteriormente adquirida, a nível somático, na mucosa gástrica.

No CGDH, as mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1* estão localizadas ao longo de todo o gene e diferem em praticamente todas as famílias. A maioria são de tipo truncante (cerca de 80%), embora algumas sejam de tipo missense [14]. Persistem algumas dúvidas sobre o papel patogénico destas mutações não-truncantes, embora se tenha demonstrado que algumas delas também têm consequências funcionais importantes [29]. Sendo a sua compreensão complexa, recomenda-se um estudo integrado de análise clínica, *in vitro* e *in silico* [30, 31].

No CGDH, tal como nos carcinomas difusos esporádicos, geralmente a inactivação do segundo alelo é por hipermetilação do promotor [32], embora também ocorram casos de mutações somáticas.

Foi proposto um modelo de progressão de CGDH, em que se sucederiam as seguintes lesões: carcinoma *in situ* de células em anel de sinete; distribuição pagetóide de células em anel de sinete sob o epitélio preservado e, por fim, carcinoma invasor [7]. Se o carcinoma *in situ* fosse um precursor neoplásico do CGDH, facilitaria uma detecção precoce. Contudo, têm sido encontrados poucos carcinomas *in situ* comparativamente aos carcinomas invasores, pelo que a patogénese do CGDH parece não obedecer sempre a esta sequência [16].

### *Actuação nas famílias com CGDH*

Nas famílias que se enquadram na síndrome de CGDH, o estudo começa na análise de uma amostra



de sangue periférico de um indivíduo afectado (ou, em estudos *post mortem*, de mucosa gástrica não neoplásica incluída em bloco de parafina), para detectar uma mutação germinativa da caderina-E. Seguidamente, se for identificada mutação no caso índice, oferece-se um teste de detecção dessa mutação aos familiares em risco.

Em famílias com CGDH portadoras de mutações associadas a alta penetrância, a gastrectomia total profilática é recomendada a portadores assintomáticos de mutações germinativas geradoras de proteínas truncadas. Esta medida é, actualmente, o único método disponível de prevenção eficaz e parece adequada, uma vez que, em praticamente todos os casos em que foi realizada, foram detectados focos neoplásicos [16, 33-35]. Para além disso, o diagnóstico de um estadió inicial de cancro gástrico de tipo difuso é extremamente difícil, podendo não ser detectado com recurso a endoscopia digestiva alta e biópsias múltiplas [7]. Acresce que este tipo de neoplasias comporta elevada agressividade e mortalidade superior a 80% aos 5 anos [36]. Assim, aconselha-se a realização de gastrectomia profilática no final da adolescência ou no início da 3ª década de vida. Alguns autores recomendam que a operação seja efectuada numa idade mais precoce em relação ao familiar mais jovem afectado. Em certas situações, pode considerar-se um adiamento da cirurgia, nomeadamente em mulheres jovens que pretendem engravidar. O diagnóstico genético pré-implantação poderá vir a ser uma opção enquadrada no planeamento familiar dos doentes com mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1*.

É importante que a gastrectomia seja total, com exérese de toda a mucosa gástrica, utilizando-se habitualmente a reconstrução intestinal do tipo *Roux-en-Y* (esofagojejunostomia) e, na maioria dos casos, não se justifica uma ressecção ganglionar. A morbilidade mais frequentemente associada a esta intervenção está relacionada com a alteração dos padrões alimentares e com o aparecimento de “*dumping syndrome*”, registando-se diarreia e perda ponderal graves em 10% a 20% dos casos. Estes casos devem ser operados por cirurgiões experientes, porque se pretende que a taxa de mortalidade seja inferior a 1%.

A idade em que se deve realizar o rastreio genético e a aplicabilidade deste rastreio a indivíduos com idade inferior a 18 anos levanta, obviamente, questões éticas. Estes casos devem ser seguidos por equipas multidisciplinares experientes, oferecendo-se aconselhamento genético pré e pós-teste. Em famílias que cumprem os critérios de CGDH, mas em que não se detectaram alterações do gene da caderina-E/*CDH1*, recomenda-se uma vigilância apertada.

Entretanto, verificou-se que alguns membros de famílias com critérios completos de CGDH também tinham carcinomas lobulares da mama, carcinomas colorrectais e da próstata, especialmente dos dois primeiros [12, 15, 26, 37]. A relação do CGDH com cancro da próstata, do ovário e tireóide [23] tem sido afastada e não existe nenhuma evidência de alterações da caderina-E nestas neoplasias. Em relação ao carcinoma lobular da mama, as evidências da sua associação ao CGDH têm sido mais fortes [38], até porque a perda da expressão da caderina-E era já uma característica conhecida daquele tipo de neoplasia, se bem que num contexto esporádico. Argumentos a favor são o facto de as mulheres com CGDH terem um risco de cerca de 40% de desenvolverem cancro da mama [26] e de ter sido recentemente encontrada uma mutação germinativa do gene da caderina-E/*CDH1* numa família com agregação de cancro lobular da mama sem ocorrência de CGD [39]. Consequentemente, recomenda-se também um seguimento mais apertado das mulheres pertencentes a famílias com mutações do gene da caderina-E/*CDH1* identificadas, para detecção de eventual carcinoma lobular da mama [40].

## CANCRO GÁSTRICO E OUTRAS SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO GENÉTICA

Os cancros gástricos hereditários (menos de 5% das neoplasias gástricas) podem também estar enquadrados noutras síndromes de predisposição neoplásica, para além do CGDH [*Tabela II*].

De todos estes genes, o p53 parece ser o melhor candidato para explicar casos de cancro gástrico familiar



Síndrome	Genes envolvidos (mutações germinativas)	Associação com neoplasia gástrica	Notas e recomendações
Síndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2	Risco até 4 vezes maior de carcinoma gástrico de tipo intestinal/glandular do que na população em geral (11% dos casos de HNPCC têm cancro gástrico, 85% dos quais são de tipo intestinal) [90, 91].	Quando há casos de cancro gástrico na família, recomendam-se endoscopias digestivas altas periódicas a partir dos 30 anos, ou dos 25 anos em países orientais com alta prevalência de cancro gástrico.
Síndrome de Li Fraumeni	TP53	Associação com carcinomas gástricos de tipo difuso e intestinal [41, 92].	
Polipose Adenomatosa Familiar	APC	Em alguns casos, verifica-se o desenvolvimento de pólipos adenomatosos gástricos. Associação a carcinomas gástricos em famílias japonesas com PAF [93], mas tal não parece acontecer em famílias ocidentais [94, 95] à esta associação permanece controversa.	Alguns autores recomendam gastroduodenoscopia de 2 em 2 anos, sobretudo para vigilância da polipose duodenal [8, 96].
Peutz-Jeghers	STK11/LKB1	Pólipos no estômago [97], podendo aumentar a susceptibilidade neoplásica.	Alguns autores recomendam gastroduodenoscopia de 2 em 2 anos, a partir dos 18 anos [8, 98].
Síndrome de Cowden	PTEN	Associação a polipose gástrica [99].	

Tabela II – Síndromes de predisposição genética em que se tem estudado a associação com carcinoma gástrico.

não esclarecidos (não enquadrados no síndrome de Li Fraumeni) [41, 42]. Para além disso, alguns polimorfismos do p53 podem aumentar susceptibilidade para cancro gástrico difuso em doentes com infecção por *H. pylori* [43].

Recentemente, tem sido identificada uma maior predisposição para cancro gástrico em algumas famílias com cancro da mama e/ou ovário, com alterações do gene BRCA2 [44, 45].

## RELAÇÕES ETIOPATOGÉNICAS ENTRE CASOS FAMILIARES E ESPORÁDICOS

No estudo da agregação familiar de cancro gástrico, tem-se procurado explorar um eventual paralelismo entre os casos familiares e os esporádicos, nomeadamente em termos etiopatogénicos.

No que respeita à caderina-E, esta proteína parece

desempenhar um papel patogénico importante no cancro gástrico de tipo difuso, em contexto familiar e esporádico. Assim, as mutações do gene da caderina-E/*CDH1* estão presentes em casos de CGDH e CGDE, mas também surgem em carcinomas gástricos esporádicos. Relativamente a estes últimos, estima-se que as alterações do gene da caderina-E/*CDH1* estejam presentes em cerca de 50%-70% dos carcinomas gástricos de tipo difuso e em 83% do tipo misto, embora estas percentagens sejam variáveis nos diversos estudos [26, 46, 47]. Para além disso, estas mutações também se associam a carcinomas lobulares da mama esporádicos e familiares [48, 49].

A inactivação do primeiro alelo do *CDH1* é geralmente por mutação ou perda de heterozigotia. Nos casos de carcinoma gástrico hereditário (e no carcinoma lobular da mama), as mutações germinativas podem localizar-se ao longo de todo o gene, enquanto que as mutações somáticas que surgem nos casos espo-





rádicos de cancro gástrico localizam-se preferencialmente nos exões 7 a 9 (“hotspots”) [14].

A inactivação do segundo alelo do gene da caderina-E/*CDH1* pode ocorrer através de mutações somáticas (incluindo deleções intragénicas [50]), eventos de desequilíbrio alélico com perda de heterozigotia, ou metilação do promotor. Esta última alteração está presente em cerca de 50% dos CGDH e 83% dos carcinomas esporádicos [32, 51, 52]. As mutações somáticas, embora pouco comuns, também podem explicar o “second-hit” de casos esporádicos e hereditários. A perda de heterozigotia como “second-hit” ocorre em casos de carcinoma lobular invasivo da mama, mas essa alteração não se tem verificado em cancros gástricos familiares [24, 53].

Estudaram-se também outros genes relacionados com a caderina-E e genes que se sabia estarem alterados no cancro do estômago, para tentar explicar os casos familiares de cancro gástrico em que não se detectaram mutações do gene da caderina-E/*CDH1*.

No caso do gene APC, as modificações deste gene podem inactivar indirectamente a caderina-E. Verificaram-se alterações do gene APC sobretudo em carcinomas gástricos esporádicos de tipo intestinal (a inactivação do gene APC ocorre em 20% destes casos) [54], mas não foi estabelecida uma associação com casos familiares.

O estudo da  $\beta$ -catenina parecia também promissor, em parte devido à sua interacção com a caderina-E. Observou-se um aumento da expressão do gene da  $\beta$ -catenina (CTNNB1) em cancros gástricos de tipo intestinal esporádicos [55], mas não se encontrou uma ligação entre este gene (nem das cateninas em geral) e cancro gástrico familiar [41].

Foram também estudados outros genes putativamente envolvidos em cancro gástrico (genes mutados em cancro gástrico esporádico e genes que quando mutados em ratinhos originavam cancro gástrico) – como o RUNX3, HPP1, caspase-10 e SMAD-4 –, enquanto candidatos a um papel na etiopatogenia de casos familiares. Porém, não foi possível estabelecer qualquer associação entre estes genes e cancro gástrico familiar [41, 56].

Por seu turno, a instabilidade de microssatélites, que se associa geralmente a HNPCC, pode observar-se também em casos de cancro gástrico esporádicos [57] e tem sido uma nova linha de investigação nos casos familiares [58, 59].

No estudo da agregação familiar neoplásica, importa também considerar que tal se possa dever à agregação familiar de factores ambientais. Concluiu-se, por exemplo, que a ocorrência de cancros do estômago em algumas famílias se deveria, em parte, à agregação familiar da infecção por *Helicobacter pylori* [60-62], o que levou a que fosse recomendada a erradicação da bactéria em parentes de 1º grau de doentes com cancro gástrico [63] e nos indivíduos portadores de mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1* sob vigilância endoscópica [30].

Alguns estudos recentes revelaram que o *H. pylori* pode mesmo reduzir a expressão da caderina-E, presumivelmente através de mecanismos epigenéticos de metilação (um mecanismo potencialmente reversível em fases precoces) [64].

Assim, o estudo genético e molecular do cancro gástrico esporádico pode ajudar-nos a compreender os casos de agregação familiar e vice-versa. De facto, não parece haver uma diferença significativa no comportamento biológico e prognóstico do cancro gástrico, consoante seja familiar ou esporádico.

## DISCUSSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS

Apesar dos critérios de CGDH do IGCLC se terem mostrado bastante adequados, alguns autores têm proposto o seu alargamento, não exigindo o cumprimento de todas as condições estipuladas [Tabela I] e incluindo casos de carcinoma lobular da mama [15, 16, 29, 65]. Deste modo, seriam propostos testes genéticos a um maior número de indivíduos, na tentativa de aumentar a sensibilidade dos critérios de CGDH.

Para explicar os 60-70% dos casos de CGDH em que não há mutações do gene da caderina-E/*CDH1*, pode supor-se que outros genes responsáveis por este tipo de neoplasias estejam por identificar. Pensa-se que



polimorfismos a nível do gene da caderina-E/*CDH1*, dos factores de transcrição que reprimem o seu promotor e de moléculas que interagem com este gene [14, 66] também possam estar envolvidos. Assim, aguardam-se modelos explicativos desta grande percentagem de CGDH e directivas para a actuação médica nestas famílias.

Por outro lado, o modelo de carcinogénese dos carcinomas gástricos difusos não está totalmente esclarecido. Verificou-se, com técnicas imunocitoquímicas, que uma grande percentagem de cancros gástricos apresentava uma expressão anormal da caderina-E, geralmente citoplasmática, embora com grande variabilidade de resultados [25]. Contudo, há carcinomas difusos em que a expressão da caderina-E é normal e outros carcinomas em que as células neoplásicas são coesas, apesar de terem uma expressão anormal da caderina-E [25].

Nas famílias que cumprem critérios de síndrome de cancro gástrico familiar, há ainda que considerar a sensibilidade insuficiente dos testes genéticos (nomeadamente para as mutações intragénicas [50]). Até ao momento, apenas a pesquisa de mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1* em casos de CGDH é consensual, mas o estudo deste gene pode tornar-se mais funcional, tentando abranger outras alterações da expressão génica. Recentemente, foi também proposto o rastreio de mutações da p53 em casos de cancro gástrico familiar em que não são detectadas mutações do gene da caderina-E/*CDH1* [41].

Devido à enorme variedade de mutações relacionadas com o gene da caderina-E/*CDH1* já identificadas (mutações pontuais, deleções, inserções...) [13] e de outras que muito provavelmente ainda o serão, o teste de detecção destas alterações genéticas e o aconselhamento genético só foram indicados em indivíduos cujas famílias preenchessem totalmente os critérios de CGDH. Nas restantes situações em que um novo caso de cancro gástrico difuso era detectado, seguindo as directivas do IGCLC, e as conclusões de alguns estudos em que não foram detectadas mutações em famílias que não preenchiam os requisitos de CGDH [67], encaravam-se esses casos como esporádicos. No

entanto, alguns autores propuseram o estudo genético de casos que não cumpriam todos os critérios de CGDH, introduzindo o conceito de cancro gástrico difuso precoce (*early-onset diffuse gastric cancer*) [68]. Assim, estudaram casos de CGD em idades jovens para tentar identificar mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1* *de novo*, que foram identificadas em alguns destes doentes. Na sequência desses resultados, foi recentemente proposto que se estendesse o rastreio destas mutações a doentes com CGD de aparecimento precoce (antes dos 35 anos), mesmo na ausência de história familiar [65].

Têm-se discutido também as indicações da gastrectomia profilática que, segundo as últimas indicações formais, se aplicaria apenas aos portadores de mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1* de tipo truncante. A actuação nos casos de mutações de tipo missense, com aparente significado patogénico verificado laboratorialmente, ainda não foi claramente definida. Entretanto, têm-se envidado esforços no sentido da identificação precoce de carcinoma gástrico em portadores de mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1*, com a utilização da tomografia de emissão de positrões e biópsias guiadas por cromosscopia. Apesar da cromosscopia ter sido apresentada como bastante promissora em alguns estudos [69], esta técnica tem revelado baixa sensibilidade na detecção precoce dos tumores gástricos [70-72]. Outros métodos ópticos de endoscopia, como espectroscopia, auto-fluorescência e tomografia de coerência óptica estão a ser também experimentados e avaliados [73]. Até ao momento, não existem indicações consensuais para a vigilância endoscópica em portadores de mutações do gene da caderina-E/*CDH1*, embora se recomendem endoscopias a cada 6 meses, por uma equipa experiente (IGCLC, 2003) [30]. Esta vigilância parece razoável em doentes muito jovens (idade inferior a 20 anos) e nos indivíduos que recusam gastrectomia profilática [74, 75].

Quanto às biópsias a realizar no estudo endoscópico, devem incluir amostras das diferentes zonas do estômago, uma vez que as lesões primitivas encontradas em peças de gastrectomia profilática não obede-



cem a nenhum padrão de localização topográfica preferencial [7, 33]. Não obstante, em famílias da Nova Zelândia com CGDH, observou-se uma localização predominantemente distal destas neoplasias [75, 76], cujo significado se desconhece [16].

Outro aspecto relevante é que, sendo a penetrância das mutações germinativas do gene da caderina-E/*CDH1* de 70%, cerca de 30% das pessoas com mutações germinativas daquele gene podem não beneficiar com a realização de gastrectomia profilática. Por sua vez, como se desconhece a história natural das lesões neoplásicas precoces encontradas em gastrectomias profiláticas, importa considerar que, eventualmente, nem todas evoluam para carcinomas letais. Assim, aguardam-se mais estudos e o aperfeiçoamento de técnicas que permitam detectar lesões antes que tenham potencial metastático, mais do que detectar lesões de significado patológico desconhecido.

Sendo a metilação do gene da caderina-E/*CDH1* o mecanismo mais frequente de inativação do segundo alelo em casos de CGDH, alguns investigadores sugeriram que essa metilação aberrante do ADN pudesse ter um efeito de campo no estômago e que pudesse servir de marcador de cancro gástrico oculto [77, 78]. Contudo, este não é o único mecanismo responsável pelo “*second-hit*” no contexto desta síndrome e as amostras de epitélio gástrico colhidas aleatoriamente podem não incluir as células que seguem este processo de transformação neoplásica.

No que respeita ao cancro lobular da mama em famílias com CGDH, tem sido sugerido um controlo imagiológico regular (por mamografia, ecografia e, particularmente, ressonância magnética), antes dos 40 anos, especialmente em famílias com ocorrência de ambas as neoplasias [79].

A investigação da aplicação de terapia génica nos casos em que a expressão da caderina-E está afectada é outro campo de investigação por explorar.

À semelhança do que se tem verificado noutros tipos de neoplasias, pensa-se que a metilação do promotor da caderina-E como “*second-hit*” de carcinomas gástricos possa ser revertida com recurso a agentes desmetilantes, como a 5-azacitidina [32, 78, 80, 81].

A diferente expressão da caderina-E pode também ser orientadora da terapêutica – por exemplo, a quimioterapia com taxol perde eficácia se houver disfunção da caderina-E, sugerindo um possível papel anti-apoptótico desta proteína [82].

Relativamente ao factor *idade* como diferenciador da abordagem do cancro gástrico, criou-se a concepção de que o cancro do estômago em jovens estaria associado a pior prognóstico, em parte devido ao facto do cancro gástrico de tipo difuso ocorrer em idades mais jovens e de alguns estudos demonstrarem que as neoplasias pouco diferenciadas são mais frequentes nos grupos etários mais baixos [83]. No entanto, outros trabalhos têm vindo a contrariar esta ideia, esclarecendo que o estadiamento e ressecabilidade são os melhores preditores de sobrevida, e não a idade [84-86]. Alguns

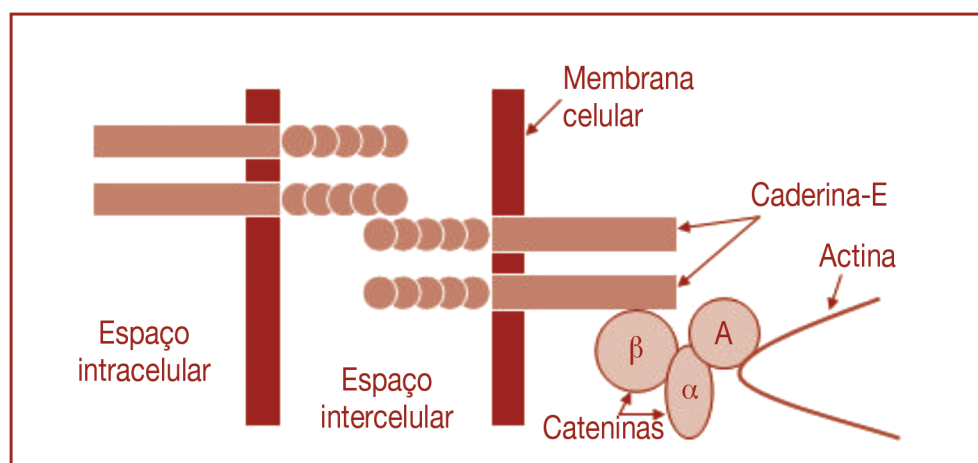


Figura 1 – Estrutura do complexo caderina-E-cateninas. As moléculas de caderina-E dimerizam na membrana basolateral das células epiteliais e estabelecem interações homofílicas com moléculas semelhantes de outras células. A caderina-E é composta por três partes: extracelular (com 5 domínios), intramembranar e citoplasmática. Esta última interage com a  $\beta$ -catenina ou  $\gamma$ -catenina. A  $\beta$ -catenina pode interagir com a  $\alpha$ -catenina, que por sua vez se pode ligar ao citosqueleto de actina directamente ou através de proteínas como a  $\alpha$ -actinina (A).



autores começaram a levantar hipóteses para a ocorrência proporcionalmente maior de câncros gástricos agressivos em jovens, sugerindo envolvimento do *H. pylori* e novos mecanismos patogênicos [87, 88]. A propósito do *H. pylori*, nos casos de cancro gástrico familiar deverão também ser consideradas influências ambientais concomitantes, que poderão inclusivamente ajudar a explicar a penetrância variável da doença.

Paralelamente, alguns estudos revelaram uma maior penetrância do CGDH em mulheres, ainda não esclarecida [26, 27].

A eventual associação entre uma tendência para pólipos hiperplásicos e cancro gástrico difuso também ainda não foi explicada [89].

Por outro lado, a etiopatogenia do cancro gástrico de tipo intestinal familiar é também uma incógnita e tem sido menos explorada, pelo que se esperam mais estudos também nesta matéria.

Em suma, o conhecimento sobre carcinoma gástrico familiar sofreu um enorme avanço nos últimos anos, mas aguardam-se novas peças que completem o *puzzle* da sua carcinogénese e que ajudem a aplicar essa informação para benefício dos indivíduos em risco.

## REFERÊNCIAS

1. Alberts SR, Cervantes A, van de Velde CJ. *Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment*. Ann Oncol 2003; 14 Suppl 2: ii31-ii36.
2. Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. *Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990*. Eur J Cancer 1997; 33: 1075-1107.
3. Crew KD, Neugut AI. *Epidemiology of gastric cancer*. World J Gastroenterol 2006; 3: 354-362.
4. Laurén P. *The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification*. Acta Pathol Microbiol Scand 1965; 64: 31-49.
5. Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simões M. *New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach*. Pathol Res Pract 1995; 191: 571-584.
6. Correa P, Shiao YH. *Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis*. Cancer Res 1994; 54 Suppl 7: 941s-1943s.
7. Carneiro F, Huntsman DG, Smyrk TC, Owen DA, Seruca R, Pharoah P, et al. *Model of the early development of diffuse gastric cancer in E-cadherin mutation carriers and its implications for patient screening*. J Pathol 2004; 203(2): 681-687.
8. Bevan S, Houlston RS. *Genetic predisposition to gastric cancer*. QJM 1999; 92: 5-10.
9. Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C, et al. *Family history and risk of stomach cancer in Italy*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994; 3(1): 15-18.
10. Sokoloff B. *Predisposition to cancer in the Bonaparte family*. Am J Surg 1938; 40: 673-678.
11. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, McLeod M, McLeod N, Harawira P, et al. *E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer*. Nature 1998; 392: 402-405.
12. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. *Familial gastric cancer: overview and guidelines for management*. J Med Genet 1999; 36(12): 873-880.
13. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, Senz J, de Luca A, Chun N, et al. *Founder and recurrent CDH1 mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer*. JAMA 2007; 297(21): 2360-2372.
14. Oliveira C, Seruca R, Caldas C. *Genetic screening for hereditary diffuse gastric cancer*. Expert Rev Mol Diagn 2003; 3(2): 89-103.
15. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, Leach S, Senz J, Grehan N, et al. *Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria*. J Med Genet 2004; 41(7): 508-517.
16. Carneiro F, Oliveira C, Suriano G, Seruca R. *Molecular pathology of familial gastric cancer, with an emphasis on hereditary diffuse gastric cancer*. J Clin Pathol 2008; 61(1): 25-30.
17. Shin Y, Kim IJ, Kang HC, Park JH, Park HR, Park HW, et al. *The E-cadherin -347G->GA promoter polymorphism and its effect on transcriptional regulation*. Carcinogenesis 2004; 24(6): 895-899.
18. Oliveira C, Suriano G, Ferreira P, Canedo P, Kaurah P, Mateus R, et al. *Genetic screening for familial gastric cancer*. Hereditary Cancer Clin Pract 2004; 2(2): 51-64.
19. Brenner H, Bode G, Boeing H. *Helicobacter pylori infection among offspring of patients with stomach cancer*. Gastroenterology 2000; 118(1): 31-35.
20. Brenner H, Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. *Individual and joint contribution of family history and Helicobacter pylori infection to the risk of gastric carcinoma*. Cancer 2000; 88(2): 274-279.
21. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wirz A, Gillen D, et al. *Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of Helicobacter pylori*. Gastroenterology 2000; 118(1): 22-30.
22. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht 2-2000 Consensus Report*. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16(2): 167-180.



23. Fitzgerald RC, Caldas C. *Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer*. Gut 2004; 53(4): 775-778.
24. Papkoff J, Rubinfeld B, Schryver B, Polakis P. *Wnt-1 regulates free pools of catenins and stabilizes APC-catenin complexes*. Mol Cell Biol 1996; 16: 2128-2134.
25. Wijnhoven BP, Dinjens WN, Pignatelli M. *E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex and human cancer*. Br J Surg 2000; 87(8): 992-1005.
26. Vlemingck K, Vakaet L Jr, Mareel M, Fiers W, van Roy F. *Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role*. Cell 1991; 66(1): 107-119.
27. Orsulic S, Huber O, Aberle H, Arnold S, Kemler R. *E-cadherin binding prevents beta-catenin nuclear localization and beta-catenin/LEF-1-mediated transactivation*. J Cell Sci 1999; 112: 1237-1245.
28. Birchmeier W, Behrens J. *Cadherin expression in carcinomas: role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness*. Biochim Biophys Acta 1994; 1198(1): 11-26.
29. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, Siewert JR, et al. *E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas*. Cancer Res 1994; 54(14): 3845-3852.
30. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. *Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families*. Gastroenterology 2001; 121(6): 1348-1353.
31. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. *Gastric cancer: new genetic developments*. J Surg Oncol 2005; 90(3): 114-133.
32. Larue L, Ohsugi M, Hirchenhain J, Kemler R. *E-cadherin null mutant embryos fail to form a trophectoderm epithelium*. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 8263-8267.
33. Suriano G, Oliveira C, Ferreira P, Machado JC, Bordin MC, De Wever O, et al. *Identification of CDH1 germline missense mutations associated with functional inactivation of the E-cadherin protein in young gastric cancer probands*. Hum Mol Genet 2003; 12(5): 575-582.
34. Suriano G, Seixas S, Rocha J, Seruca R. *A model to infer the pathogenic significance of CDH1 germline missense variants*. J Mol Med 2006; 84(12): 1023-1031.
35. Grady WM, Willis J, Guilford PJ, Dunbier AK, Toro TT, Lynch H, et al. *Methylation of the CDH1 promoter as the second genetic hit in hereditary diffuse gastric cancer*. Nat Genet 2000; 26(1): 16-17.
36. Oliveira C, de Bruin J, Nabais S, Ligtenberg M, Moutinho C, Nagengast FM, et al. *Intragenic deletion of CDH1 as the inactivating mechanism of the wild-type allele in a HDGC tumour*. Oncogene 2004; 23(12): 2236-2240.
37. Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, MacLeod PM, Hayashi A, Monaghan KG, et al. *Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations*. N Engl J Med 2001; 344(25): 1904-1909.
38. Chun YS, Lindor NM, Smyrk TC, Petersen BT, Burgart LJ, Guilford PJ, et al. *Germline E-cadherin gene mutations: is prophylactic total gastrectomy indicated?* Cancer 2001; 92(1): 181-187.
39. Lewis FR, Mellinger JD, Hayashi A, Lorelli D, Monaghan KG, Carneiro F, et al. *Prophylactic total gastrectomy for familial gastric cancer*. Surgery 2001; 130(4): 612-617.
40. Karpeh MS, Kelsen DP, Tepper JE. *Cancer of the stomach*. In: DeVita VT, Hellman S, and SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 1092-1126.
41. Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, Cole TR, Evans DG, Jankowski JA, et al. *Germline E-cadherin gene (CDH1) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer*. Hum Mol Genet 1999; 8(4): 607-610.
42. Keller G, Vogelsang H, Becker I, Hutter J, Ott K, Candidus S, 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(2): 337-342.
43. Masciari S, Larsson N, Senz J, Boyd N, Kaurah P, Kandel MJ, et al. *Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer*. J Med Genet 2007; 44(11): 726-731.
44. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, Wyrick S, Kaurah P, Senz J, et al. *Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer*. Fam Cancer 2008; 7(1): 73-82.
45. Jakubowska A, Nej K, Huzarski T, Scott RJ, Lubinski J. *BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers*. Br J Cancer 2002; 87(8): 888-891.
46. Jakubowska A, Scott R, Menkiszak J, Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. *A high frequency of BRCA2 gene mutations in Polish families with ovarian and stomach cancer*. Eur J Hum Genet 2003; 11(12): 955-958.
47. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JB, Järvinen HJ. *Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome*. Int J Cancer 1997; 74(5): 551-555.
48. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JE, Lynch PM, et al. *Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review*. Gastroenterology 1993; 104(5): 1535-1549.
49. Varley JM, McGown G, Thorncroft M, Tricker KJ, Teare MD, Santibanez-Koref MF, et al. *An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175 mutation in TP53*. J Med Genet 1995; 32(12): 942-945.
50. Oliveira C, Ferreira P, Nabais S, Campos L, Ferreira A, Cirnes L, et al. *E-Cadherin (CDH1) and p53 rather than SMAD4 and Caspase-10 germline mutations contribute to genetic predisposition in Portuguese gastric cancer patients*. Eur J Cancer 2004; 40(12): 1897-1903.
51. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. *The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment*. Ann Surg 1993; 217(2): 101-108.
52. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, Booker SV, Tersmette AC, Kelley NC, et al. *The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis*. Gastroenterology 1992; 102(6): 1980-1982.



53. Wallace MH, Phillips RK. *Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis*. Br J Surg 1998; 85(6): 742-750.
54. Gallagher MC, Phillips RK, Bulow S. *Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis*. Fam Cancer 2006; 5(3): 263-273.
55. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. *Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome*. Gastroenterology 2000; 119(6): 1447-1453.
56. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. *Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations*. Ann Surg Oncol 2001; 8(4): 319-327.
57. Uppal S, Mistry D, Coatesworth AP. *Cowden disease: a review*. Int J Clin Pract 2007; 61(4): 645-652.
58. Yamada H, Shinmura K, Okudela K, Goto M, Suzuki M, Kuriki K, et al. *Identification and characterization of a novel germ line p53 mutation in familial gastric cancer in the Japanese population*. Carcinogenesis 2007; 28(9): 2013-2018.
59. Hiyama T, Tanaka S, Kitadai Y, Ito M, Sumii M, Yoshihara M, et al. *p53 Codon 72 polymorphism in gastric cancer susceptibility in patients with Helicobacter pylori-associated chronic gastritis*. Int J Cancer 2002; 100(3): 304-308.
60. Ascaño JJ, Frierson H Jr, Moskaluk CA, Harper JC, Roviello F, Jackson CE, et al. *Inactivation of the E-cadherin gene in sporadic diffuse-type gastric cancer*. Mod Pathol 2001; 14(10): 942-949.
61. Bex G, Becker KE, Höfler H, van Roy F. *Mutations of the human E-cadherin (CDH1) gene*. Hum Mutat 1998; 12(4): 226-237.
62. Bex G, Cleton-Jansen AM, Nollet F, de Leeuw WJ, van de Vijver M, Cornelisse C, et al. *E-cadherin is a tumour/invasion suppressor gene mutated in human lobular breast cancers*. EMBO J 1995; 14(24): 6107-6115.
63. Bex G, Cleton-Jansen AM, Strumane K, de Leeuw WJ, Nollet F, van Roy F, et al. *E-cadherin is inactivated in a majority of invasive human lobular breast cancers by truncation mutations throughout its extracellular domain*. Oncogene 1996; 13(9): 1919-1925.
64. Chan AOO. *E-cadherin in gastric cancer*. World J Gastroenterol 2006; 12(2): 199-203.
65. Tamura G, Yin J, Wang S, Fleisher AS, Zou T, Abraham JM, et al. *E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas*. J Natl Cancer Inst 2000; 92(7): 569-573.
66. Machado J, Oliveira C, Carvalho R, Soares P, Bex G, Caldas C, et al. *E-cadherin gene (CDH1) promoter methylation as the second hit in sporadic diffuse gastric carcinoma*. Oncogene 2001; 20(12): 1525-1528.
67. Machado JC, Soares P, Carneiro F, Rocha A, Beck S, Blin N, et al. *E-cadherin gene mutations provide a genetic basis for the phenotypic divergence of mixed gastric carcinomas*. Lab Invest 1999; 79(4): 459-465.
68. McKie AB, Filipe MI, Lemoine NR. *Abnormalities affecting the APC and MCC tumour suppressor gene loci on chromosome 5q occur frequently in gastric cancer but not in pancreatic cancer*. Int J Cancer 1993; 55(4): 598-603.
69. Suriano G, Vrcelj N, Senz J, Ferreira P, Masoudi H, Cox K, et al. *Beta-catenin (CTNNB1) gene amplification: a new mechanism of protein overexpression in cancer*. Genes Chromosomes Cancer 2005; 42(3): 238-246.
70. Keller G, Vogelsang H, Becker I, Plaschke S, Ott K, Suriano G, et al. *Germline mutations of the E-cadherin (CDH1) and TP53 genes rather than of RUNX3 and HPP1 contribute to genetic predisposition in german gastric cancer patients*. J Med Genet 2004; 41(6): e89.
71. Ebert M, Malfertheiner P. *Review article: pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer – implications for clinical management and cancer prevention*. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1059-1066.
72. Shinmura K, Tani M, Isogaki J, Wang Y, Sugimura H, Yokota J. *RER phenotype and its associated mutations in familial gastric cancer*. Carcinogenesis 1998; 19(2): 247-251.
73. Kanemitsu K, Kawasaki K, Nakamura M, Li D, Yasuda T, Kuroda D, et al. *MSI is frequently recognized among gastric cancer patients with a family history of cancer*. Hepatogastroenterology 2007; 54(80): 2410-2414.
74. Suriano G, Yew S, Ferreira P, Senz J, Kaurah P, Ford JM, et al. *Characterization of a recurrent germ line mutation of the E-cadherin gene: implications for genetic testing and clinical management*. Clin Cancer Res 2005; 11(15): 5401-5409.
75. Barber M, Fitzgerald RC, Caldas C. *Familial gastric cancer – aetiology and pathogenesis*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20(4): 721-734.
76. Machado J, Carneiro F, Beck S, Rossi S, Lopes J, Taveira-Gomes A, et al. *E-cadherin expression is correlated with the isolated cell/diffuse histotype and with features of biological aggressiveness of gastric carcinoma*. Int J Surg Pathol 1998; 6: 135-144.
77. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, Huntsman D, Suriano G, Machado JC, et al. *Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germ-line mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred*. Hum Mutat 2002; 19(5): 510-517.
78. Milne AN, Sitarz R, Carvalho R, Carneiro F, Offerhaus GJ. *Early onset gastric cancer: on the road to unraveling gastric carcinogenesis*. Curr Mol Med 2007; 7(1): 15-28.
79. Shaw D, Blair V, Framp A, Harawira P, McLeod M, Guilford P, et al. *Chromoendoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer: an alternative to prophylactic gastrectomy?* Gut 2005; 54(4): 461-468.
80. Norton JA, Ham CM, Van Dam J, Jeffrey RB, Longacre TA, Huntsman DG, et al. *CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer*. Ann Surg 2007; 245(6): 873-879.
81. van Kouwen MC, Drenth JB, Oyen WJ, de Bruin JH, Ligtenberg MJ, Bonenkamp JJ, et al. *[18F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography detects gastric carcinoma in an early stage in an asymptomatic E-cadherin mutation carrier*. Clin Cancer Res 2004; 10(19): 6456-6459.
82. Mayinger B, Jordan M, Horbach T, Horner P, Gerlach C, Mueller S, et al. *Evaluation of in vivo endoscopic autofluorescence spectroscopy in gastric cancer*. Gastrointest Endosc 2004; 59(2): 191-198.



83. Rembacken B, Fujii T, Kondo H. *The recognition and endoscopic treatment of early gastric and colonic cancer*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2001; 15: 317-336.
84. Fitzgerald RC, Caldas C. *Familial gastric cancer – clinical management*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2006; 20(4): 735-743.
85. Blair V, Martin I, Shaw D, Winship I, Kerr D, Arnold J, et al. *Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis and management*. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(3): 262-275.
86. Charlton A, Blair V, Shaw D, Parry S, Guilford P, Martin IG. *Hereditary diffuse gastric cancer: predominance of multiple foci of signet ring cell carcinoma in distal stomach and transitional zone*. Gut 2004; 53(6): 814-820.
87. Muretto P, Ruzzo A, Pizzagalli F, Graziano F, Maltese P, Zingaretti C, et al. *Endogastric capsule for E-cadherin gene (CDH1) promoter hypermethylation assessment in DNA from gastric juice of diffuse gastric cancer patients*. Ann Oncol 2008; 19(3): 516-519.
88. Graziano F, Arduini F, Ruzzo A, Mandolesi A, Bearzi I, Silva R, et al. *Combined analysis of E-cadherin gene (CDH1) promoter hypermethylation and E-cadherin protein expression in patients with gastric cancer: implications for treatment with demethylating drugs*. Ann Oncol 2004; 15(3): 489-492.
89. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, et al. *Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition*. N Engl J Med 2004; 351: 427-437.
90. Fang J, Xiao S. *Alteration of DNA methylation in gastrointestinal carcinogenesis*. J Gastroenterol Hepatol 2001; 16(9): 960-968.
91. Graziano F, Humar B, Guilford P. *The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice*. Ann Oncol 2003; 14(12): 1705-1713.
92. Ferreira P, Oliveira MJ, Beraldi E, Mateus AR, Nakajima T, Gleave M, et al. *Loss of functional E-cadherin renders cells more resistant to the apoptotic agent taxol in vitro*. Exp Cell Res 2005; 310(1): 99-104.
93. Nakamura T, Yao T, Niho Y, Tsuneyoshi M. *A clinicopathological study in young patients with gastric carcinoma*. J Surg Oncol 1999; 71(4): 214-219.
94. Katai H, Sasako M, Sano T, Maruyama K. *Gastric carcinoma in young adults*. Jpn J Clin Oncol 1996; 26(3): 139-143.
95. Medina-Franco H, Heslin MJ, Cortes-Gonzalez R. *Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young and elderly patients: a comparative study*. Ann Surg Oncol 2000; 7(7): 515-519.
96. Koea JB, Karpeh MS, Brennan F. *Gastric cancer in young patients: demographic, clinicopathological, and prognostic factors in 92 patients*. Ann Surg Oncol 2000; 7(5): 346-351.
97. Hirahashi M, Yao T, Matsumoto T, Nishiyama K, Oya M, Iida M, et al. *Intramucosal gastric adenocarcinoma of poorly differentiated type in the young is characterized by Helicobacter pylori infection and antral lymphoid hyperplasia*. Mod Pathol 2007; 20(1): 29-34.
98. Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, et al. *Serum anti-Helicobacter pylori antibody and gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults*. Cancer 1995; 75(12): 2789-2793.
99. Carneiro F, David L, Seruca R, Castedo S, Nesland JM, Sobrinho-Simões M. *Hyperplastic polyposis and diffuse carcinoma of the stomach. A study of a family*. Cancer 1993; 72(2): 323-329.

#### Correspondência:

PATRICIA RODRIGUES  
 Avenida da Boavista, 1203 – 7º Dto  
 4100-130 Porto.  
 Tel.: 916309981  
 pfdrodrigues@gmail.com

