

# CANCRO GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO: BASES RACIONAIS PARA A GASTRECTOMIA TOTAL PROFILÁTICA

Pedro Marcos<sup>1</sup>, J. Pinto de Sousa<sup>2</sup>

## RESUMO

A maioria dos casos de carcinoma gástrico são esporádicos e a agregação familiar é observada em apenas 10% dos doentes. Destes casos com agregação familiar, 1-3% constituem o Cancro Gástrico Difuso Hereditário, que é um síndrome com um padrão de hereditariedade autossómica dominante, atribuível às mutações germinativas no gene CDH1/caderina-E. A taxa de deteção desta mutação, em famílias que cumprem os critérios clínicos para este cancro, é de apenas 25-50%, sendo que nos restantes casos a causa genética permanece por identificar. Os indivíduos portadores da mutação CDH1 têm um risco de desenvolver cancro gástrico difuso ao longo da vida superior a 80%; as mulheres também têm um risco acrescido para desenvolver carcinoma lobular da mama e alguns dados apontam mesmo para um aumento do risco de cancro do cólon em famílias com este síndrome. O rastreio genético é essencial para a identificação de famílias e doentes de alto-risco. Perante a ausência de um método de vigilância adequado, o tratamento recomendado para os doentes portadores assintomáticos da mutação germinativa CDH1 parece ser a gastrectomia total profilática/terapêutica. O presente trabalho tem como objetivos dar a conhecer os critérios de diagnóstico e as bases genética e biológica do Cancro Gástrico Difuso Hereditário, bem como rever e divulgar os aspetos mais importantes a ter em conta na sua abordagem clínica e terapêutica, com especial ênfase na atuação em doentes portadores da mutação CDH1.

**PALAVRAS-CHAVE:** CARCINOMA GÁSTRICO, CANCRO GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO, CADERINA-E, CDH1, CARCINOMA LOBULAR DA MAMA, GASTRECTOMIA TOTAL

## HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER: RATIONAL BASIS FOR PROPHYLACTIC TOTAL GASTRECTOMY

### ABSTRACT

Most cases of gastric carcinoma are sporadic and familial aggregation is observed in only 10% of patients. Of those with familial aggregation 1%-3% are diagnosed with Hereditary Diffuse Gastric Cancer, which is a syndrome with an autosomal dominant pattern of inheritance, attributable to germline mutations in the CDH1/E-cadherin gene. The rate of detection of this mutation in families who meet the clinical criteria for this cancer is only 25-50%, while in other cases the genetic cause remains unknown. CDH1 mutation carriers have a risk of developing diffuse gastric cancer throughout life greater than 80%; the women are also at increased risk for lobular breast cancer and some data suggest an increased risk of colon cancer in families with this syndrome. The genetic screening is essential for identifying high-risk families and patients. In the absence of a suitable method for surveillance, the recommended treatment for asymptomatic carriers of CDH1 germline mutation seems to be the prophylactic/therapeutic total gastrectomy. This work aims to make known diagnostic criteria and the genetic and biological bases of Hereditary Diffuse Gastric Cancer, as well as to review and to disclose the most important aspects to take into account in clinical and therapeutic approach of this disease, with special emphasis on performance in patients CDH1 mutation carriers.

**KEY-WORDS:** GASTRIC CARCINOMA, HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER, E-CADHERIN; CDH1, LOBULAR BREAST CANCER, TOTAL GASTRECTOMY

## INTRODUCTION

O cancro gástrico é a segunda principal causa de morte por cancro em todo o mundo (700.000 mortes anualmente).<sup>1</sup> Em 2002, era a décima quinta principal causa de morte a nível mundial e prevê-se que em 2030 venha a ocupar a décima posição.<sup>2</sup> Dois terços dos casos de cancro gástrico surgem em países em desenvolvimento e deste total 42% ocorrem na China. A distribuição mundial do carcinoma gástrico apresenta grandes variações geográficas, salientando-se, como áreas de alto-risco (mais de 10 casos por cada 100.000 habitantes), o Este Asiático (China, Japão e Coreia), a Europa Oriental e partes da América Latina.<sup>3</sup> Portugal, com uma incidência, em 2008, de 41.100 casos, representa uma das áreas de alto-risco na Europa.<sup>4</sup>

A taxa de sobrevida global do cancro gástrico é de 20% aos 5 anos e, apesar de ocorrer raramente antes dos 40 anos de idade (2% dos casos), a sua incidência aumenta com a idade e atinge o pico na sétima década de vida.<sup>5,6</sup> Em fases iniciais do seu desenvolvimento, o cancro gástrico não costuma gerar sinais nem sintomas específicos sugestivos da sua presença. Estes tendem a surgir apenas

quando o cancro já se encontra em estadios avançados e é nesta fase que a doença frequentemente é diagnosticada.<sup>7,8</sup> Segundo a classificação histopatológica proposta por Lauren, os carcinomas gástricos podem ser divididos em três tipos: difuso, intestinal ou misto (inclassificável).<sup>9</sup> O tipo intestinal, o mais comum,<sup>10</sup> está associado a fatores ambientais (infecção por *Helicobacter pylori*, dieta e tabaco<sup>5</sup>) e surge em idades avançadas. Ao invés, o tipo difuso ocorre preferencialmente em doentes mais jovens e está frequentemente relacionado com infiltrados multifocais de células emanel de sinete.<sup>8</sup> Neste último, a influência genética parece ter um papel mais relevante do que os fatores ambientais.<sup>10</sup> Dada a grande heterogeneidade morfológica dos carcinomas gástricos, existem inúmeras classificações. Uma das mais aceites internacionalmente é a classificação histológica proposta por Carneiro e colaboradores<sup>9</sup> que divide os carcinomas gástricos em quatro tipos principais: glandular, células-isoladas, sólido e misto. Nesta, o tipo difuso da classificação de Lauren é designado por carcinoma de células-isoladas, que engloba os carcinomas compostos por células emanel de sinete com ou sem desmoplasia.

1. FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

2. DEPARTAMENTO DE CIRURGIA,  
FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

A maioria dos casos de carcinoma gástrico são esporádicos e a agregação familiar é observada em apenas 10% dos doentes.<sup>6</sup> Entre os casos de agregação familiar podem ser identificados dois grandes grupos: o dos casos em que a histopatologia dos tumores é desconhecida, designado por Cancro Gástrico Familiar, e o dos casos com informação disponível sobre o tipo histopatológico de um ou mais cancros gástricos. Neste último grupo podem-se distinguir três síndromes/doenças: o Cancro Gástrico Difuso Hereditário (CGDH), o Cancro Gástrico Difuso Familiar e o Cancro Gástrico Intestinal Familiar.<sup>11</sup>

O CGDH é um síndrome com um padrão de hereditariedade autossômica dominante, amplamente atribuível às mutações germinativas no gene CDH1.<sup>8</sup> Histologicamente, como o próprio nome indica, o carcinoma é do tipo difuso<sup>12</sup> e representa 1% a 3% dos cancros gástricos com agregação familiar.<sup>13</sup> Foi inicialmente descrito em 1964 em três famílias Maori da Nova Zelândia,<sup>14,15</sup> país localizado numa área de baixo-risco para carcinoma gástrico,<sup>4</sup> e seria no seguimento destas famílias que mais tarde, em 1998, viriam a ser identificadas, pela primeira vez, as mutações germinativas no gene CDH1.<sup>16,17</sup> A idade média de diagnóstico deste subtipo de cancro gástrico é de cerca de 38 anos<sup>18</sup> e os doentes portadores da mutação têm um risco cumulativo, ao longo da vida, superior a 80% de desenvolver um cancro gástrico difuso. Adicionalmente, as mulheres têm, ainda, um risco acrescido para desenvolver carcinoma lobular da mama.<sup>12</sup> Apesar de ser uma neoplasia rara, o rastreio genético é essencial para a identificação de famílias e doentes de alto-risco para CGDH, pois trata-se de uma doença hereditária letal, que surge em idades muito jovens, para a qual não existem meios de deteção eficazes e cuja única terapêutica curativa disponível é a gastrectomia total.

O presente trabalho tem como objetivos dar a conhecer os critérios de diagnóstico e as bases genéticas e biológica do CGDH, assim como rever os aspetos mais importantes a ter em conta na sua abordagem clínica e terapêutica, com especial ênfase na atuação em doentes portadores da mutação CDH1.

### CRITÉRIOS CLÍNICOS DE CGDH

O diagnóstico de CGDH impõe que sejam cumpridos os seguintes critérios, definidos em 1999 pelo “*International Gastric Cancer Linkage Consortium*” (IGCLC)<sup>19,20</sup>:

1. Dois ou mais casos documentados de cancro

gástrico de tipo difuso em familiares de 1º ou 2º grau, tendo, pelo menos, um deles sido diagnosticado antes dos 50 anos, ou

2. Três ou mais casos documentados de cancro gástrico de tipo difuso em familiares de 1º ou 2º grau, independentemente da idade no momento do diagnóstico.

Quando se estabeleceram estes critérios, estimava-se que aproximadamente 25% das famílias que os cumprissem seriam portadoras da mutação germinativa da caderina-E.<sup>19</sup> Atualmente pensa-se que essa percentagem será superior e poderá chegar aos 50%. No entanto, a causa genética nos restantes casos de CGDH permanece por identificar.<sup>12</sup>

### GENÉTICA MOLECULAR DO CGDH

#### CADERINA-E

O gene CDH1, localizado no cromossoma 16q22.1, codifica uma glicoproteína transmembranar, uma molécula de adesão celular dependente do cálcio, chamada caderina-E,<sup>3</sup> predominantemente expressa nos tecidos epiteliais. Localizada na membrana basolateral das células, nas regiões de contacto célula-a-célula conhecidas como junções aderentes, a caderina-E é essencial para a manutenção da polarização celular, diferenciação epitelial e normal arquitetura dos tecidos.<sup>21,22</sup> A perda da sua função, ao comprometer a adesão entre as células e vias de sinalização de proliferação celular,<sup>23</sup> associa-se a tumores biologicamente mais agressivos, isto é, com maior capacidade infiltrativa e metastática e, consequentemente, com pior prognóstico.<sup>24,25</sup> A caderina-E é considerada um supressor da invasão<sup>25</sup> e a sua diminuição ou ausência nas células epiteliais do estômago conduz ao fenótipo típico do cancro gástrico difuso.<sup>26,27</sup> As alterações da caderina-E são as únicas causas genéticas reconhecidas de CGDH,<sup>28-30</sup> no entanto, os mecanismos pelos quais estas mutações do gene CDH1 conduzem ao cancro são complexos e ainda pouco compreendidos.<sup>8</sup>

#### FREQUÊNCIA DAS MUTAÇÕES CDH1

Por todo o mundo, a mutação do gene CDH1 está documentada em aproximadamente 100 famílias,<sup>31</sup> com um total de 122 mutações germinativas do gene CDH1 já identificadas.<sup>3</sup> A frequência da deteção destas mutações é muito menor em áreas de alto-risco para cancro gástrico, como Portugal, do que em áreas de baixo-risco, ou seja, a frequência de deteção de mutações varia inversamente com a incidência do cancro gástrico na população em estudo.<sup>3,11,30,31</sup>

## TIPOS DE MUTAÇÕES CDH1

A grande maioria das mutações germinativas CDH1 (78%) são inactivantes (*nonsense*, *splice-site* e *frameshift*), originando a produção de codões stop prematuros e transcritos de caderina-E truncados.<sup>11</sup> Estas mutações são habitualmente deletérias, sendo os seus portadores considerados de alto-risco.<sup>16</sup> Os restantes 22% são mutações do tipo *missense*, nas quais ocorre a substituição de uma base nucleotídica por outra, dando origem à alteração de um único aminoácido.<sup>11</sup> A patogenicidade das mutações *missense* não é bem compreendida, não existindo critérios rigorosos para avaliar o seu impacto, representando aquilo a que os autores chamam um “fardo” clínico.<sup>32</sup> Segundo alguns autores, a penetrância das mutações *missense* poderá ser inferior à das mutações do tipo truncante.<sup>33</sup> Recentemente tem sido sugerido que a destabilização gerada na caderina-E poderá explicar a patogenicidade das mutações *missense* do gene CDH1 no CGDH e que os doentes portadores desta mutação são mais jovens na altura do diagnóstico e morrem mais precocemente, sugerindo, assim, que a perda de estabilidade da caderina-E poderá tornar estas mutações mais agressivas.<sup>32</sup>

## MECANISMO DE INATIVAÇÃO DA CADERINA-E

O gene CDH1 é considerado um oncosupressor clássico sendo, por isso, necessária a inativação de ambos os alelos para ser suprimido. A imunorreactividade da caderina-E, diminuída ou ausente nas células de cancro gástrico difusos (hereditários ou esporádicos) portadoras da mutação CDH1, é consistente com o modelo de inativação bialélica dos genes supressores tumorais proposto por Knudson.<sup>34</sup> Os doentes com CGDH apresentam uma primeira alteração que é a mutação germinativa de um dos alelos (*first-hit*); o outro alelo (*wild-type*) é inativado mais tarde apenas no epitélio gástrico (*second-hit*). A alteração do alelo *wild-type* é adquirida a nível somático através de um dos seguintes mecanismos: mutação somática, perda alélica (alteração genética) ou hipermetilação do promotor (alteração epigenética).<sup>29,33,35</sup> Nos carcinomas gástricos difusos esporádicos portadores de mutações CDH1 somáticas, a metilação do promotor é o “*second inactivating hit*” mais frequente.<sup>36</sup> Nos CGDH o *second-hit* mais frequente difere consoante se esteja a tratar do tumor gástrico primário ou de uma lesão metastática: ao passo que os tumores primários exibem preferencialmente, como mecanismo de *second-hit*, as alterações epigenéticas (50%) como eventos individuais, as metástases apresentam preferencialmente alterações genéticas (perda alélica), concomitante-

mente ou não com epigenéticas (58,3%). Adicionalmente, como se trata de um carcinoma multifocal, diferentes lesões neoplásicas no mesmo doente frequentemente têm mecanismos de *second-hit* distintos. O inverso também se verifica, isto é, diferentes mecanismos de *second-hit* podem existir na mesma amostra neoplásica. Devido à concomitância e à heterogeneidade destas alterações nas lesões, e também à plasticidade dos promotores hipermetilados durante a iniciação tumoral e progressão, os fármacos dirigidos apenas às alterações epigenéticas poderão não ser eficazes, principalmente em CGDH avançados e com metástases.<sup>29</sup>

## PENETRÂNCIA DAS MUTAÇÕES GERMINATIVAS CDH1

Alguns estudos demonstraram que o risco cumulativo ao longo da vida para o desenvolvimento de cancro gástrico em doentes com mutações germinativas CDH1 seria de 67% para os homens e 83% para as mulheres aos 80 anos de idade,<sup>37</sup> ou seja, existiria uma taxa de penetrância maior nas mulheres do que nos homens.<sup>38,39</sup> Porém, a última atualização destes dados refere que esse risco será superior a 80% tanto em homens como em mulheres por volta dos 80 anos de idade.<sup>12</sup> Deste modo, esta penetrância elevada poderá ser semelhante à do cancro medular da tireoide em síndromes MEN2 e à do cancro da mama em portadores do gene BRCA1.<sup>16</sup>

## MODELO DE DESENVOLVIMENTO DO CGDH

No estudo da maioria das peças de gastrectomia profilática de portadores assintomáticos da mutação CDH1 foram encontrados múltiplos focos de carcinoma de células em anel de sinete.<sup>40-42</sup> Com base nestas observações foi proposto um modelo de progressão neoplásica para o CGDH, o qual engloba de forma sequencial, as seguintes lesões: gastrite não-atrótica moderada, carcinoma de células em anel de sinete *in situ*, distribuição pagetóide das células em anel de sinete sob o epitélio preservado e, por fim, carcinoma invasor.<sup>11,27</sup> O carcinoma de células em anel de sinete *in situ* tem sido considerado a lesão precursora do CGDH<sup>26,27</sup> e, deste modo, a sua identificação permitiria um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, melhorar o prognóstico.<sup>5</sup> Porém, o baixo número de carcinomas *in situ* encontrados comparativamente aos cancros invasores sugere que a invasão da lâmina própria pelas células em anel de sinete poderá ocorrer sem a presença de um carcinoma *in situ* morfológicamente detetável, pelo que a patogénese do CGDH parece nem sempre obedecer à seqüência deste modelo.<sup>11,27</sup>

## OUTROS CANCROS ASSOCIADOS AO CGDH

Teoricamente, todas as células epiteliais de portadores duma mutação germinativa CDH1 apresentam risco de transformação maligna. No entanto, o local que mais vezes apresenta a neoplasia maligna em primeiro lugar é o estômago.<sup>21</sup> Algumas neoplasias noutras localizações estão ocasionalmente associadas ao CGDH, o que condiciona o tipo de vigilância necessário nestes indivíduos.<sup>25</sup> O carcinoma lobular da mama e o carcinoma do cólon têm sido, desde há alguns anos, associados à mutação germinativa CDH1.<sup>13,19,43-45</sup> Aliás, o risco de uma mulher portadora da mutação vir a desenvolver carcinoma lobular da mama está estimado e é de 60% aos 80 anos.<sup>12</sup>

## CGDH E MALFORMAÇÕES DA LINHA MÉDIA

A associação de mutações CDH1 com fenda labial, com ou sem fenda palatina, em duas famílias com CGDH, já foi descrita.<sup>46</sup> Apesar do reduzido número de casos descritos na literatura, é sabido que várias moléculas de adesão, entre as quais a caderina-E, são fundamentais para a morfogénese craniofacial,<sup>47</sup> daí que esta associação possa sugerir que as alterações na caderina-E possam contribuir, de facto, para o aparecimento de malformações na linha média.<sup>46</sup> Até à data não parece haver razões para informar os futuros pais sobre o risco de fenda labial e/ou palatina na descendência, como parte integral da consulta de genética em todas as famílias com CGDH. Porém, deve ser sempre investigada a sua presença na história familiar, uma vez que se tem observado uma crescente incidência desta anomalia.<sup>48</sup>

## CRITÉRIOS PARA RASTREIO GENÉTICO: IDENTIFICAÇÃO DE FAMÍLIAS E INDIVÍDUOS DE ALTO-RISCO

Em 1999, o IGCLC determinou que apenas as famílias que cumprissem os critérios clínicos para CGDH tinham indicação para realizar testes genéticos, a fim de pesquisar a presença da mutação germinativa CDH1.<sup>13,49</sup> Recentemente, em 2010, o IGCLC publicou recomendações atualizadas, tendo ampliado as indicações para rastreio da mutação CDH1 que passaram a incluir:<sup>12</sup>

- Dois casos de cancro gástrico na família, um confirmado como cancro gástrico de tipo difuso antes dos 50 anos;
- Três casos confirmados de cancro gástrico difuso em familiares de 1º e 2º graus, independentemente da idade;

- Cancro gástrico difuso num indivíduo com menos de 40 anos;

- História familiar ou pessoal de cancro gástrico difuso ou cancro lobular da mama, um deles diagnosticado antes dos 50 anos;

- Casos onde os anatomopatologistas detetem células em anel de sinete in situ e/ou células em anel de sinete com disseminação “pagetóide” adjacentes ao cancro gástrico difuso, visto que se trata de um achado raro em casos esporádicos, sendo, assim, bastante sugestivo da presença da mutação germinativa CDH1.<sup>12,50</sup>

## ACONSELHAMENTO E TESTE GENÉTICO

Em virtude do elevado grau de penetrância da mutação germinativa CDH1, os portadores assintomáticos pertencentes a famílias com CGDH têm um risco de cancro gástrico tão elevado que justifica o aconselhamento genético para teste de deteção da mutação e a consideração da eventual realização de gastrectomia total profilática.<sup>40,42,51</sup>

O aconselhamento, pré- e pós-teste genético, deverá incluir, para além da própria avaliação genética, a intervenção de uma equipa multidisciplinar constituída por várias especialidades englobando cirurgia, gastroenterologia, anatomopatologia, nutrição e psiquiatria.<sup>12,52</sup> Durante este processo, o doente deverá ser informado sobre a história natural do CGDH, o significado de ser ou não portador da mutação CDH1, o risco de vir a ter cancro gástrico e/ou carcinoma lobular da mama, a falta de meios de vigilância suficientemente sensíveis e os potenciais benefícios da gastrectomia total em portadores da mutação, bem como as inevitáveis sequelas desta cirurgia.<sup>12,15</sup>

O teste genético é realizado numa amostra de sangue de um membro da família afetado.<sup>52</sup> Nos casos com identificação de uma mutação germinativa da caderina-E, o teste deve ser proposto aos familiares em risco.<sup>12</sup> O impacto, ao longo da vida, do “status” de portador da mutação CDH1 poderá ser, para alguns futuros pais, razão para considerar a possibilidade de diagnóstico genético pré-implantação.<sup>48</sup>

O momento ideal para iniciar o rastreio genético em jovens de risco pertencentes a famílias com CGDH ainda não está claramente definido. No entanto, parece mais consensual que o teste genético deva ser oferecido a partir da idade de consentimento. O rastreio em idades inferiores deve apenas ser considerado se nas famílias em questão tiverem sido identificados casos de CGDH diagnosticados antes dos 16/18 anos de idade.<sup>12</sup> Não está recomendada a realização dos testes antes dos 14 anos de idade.<sup>53</sup>



## A ENDOSCOPIA, A CROMOENDOSCOPIA E A FDG-PET SCAN NO CGDH

A endoscopia digestiva alta parece ter um valor muito limitado na detecção precoce do CGDH (5, 8). O cancro gástrico difuso não se reveste de formas exofíticas e geralmente não apresenta alterações na mucosa gástrica visíveis endoscopicamente. A distribuição dispersa por todo o estômago e as diminutas dimensões dos focos de carcinoma tornam a detecção do cancro gástrico difuso, através de biópsias aleatórias, extremamente difícil.<sup>27</sup> Além disso, focos microscópicos com células em anel de sinete têm sido quase universalmente identificados na análise de peças de gastrectomias totais de portadores da mutação CDH1, previamente submetidos a endoscopias pré-operatórias que foram consideradas normais.<sup>18,19,41,42,54</sup> Por exemplo, num estudo levado a cabo por Hebbard e colaboradores 22 de 23 doentes (96%) portadores da mutação germinativa CDH1 submetidos a gastrectomia profilática, apresentavam múltiplos focos microscópicos de células em anel de sinete no exame anátomo-patológico (54). Porém, a endoscopia pré-operatória e as biópsias da mucosa apenas tinham revelado doença em 2 dos 23 doentes (9%).<sup>54</sup>

A cromoendoscopia, com recurso ao vermelho de congo e ao azul-de-metileno, foi, segundo alguns estudos, apontada como uma técnica mais sensível do que a endoscopia com luz branca na vigilância de portadores da mutação CDH1 pertencentes a famílias com CGDH.<sup>55</sup> Os resultados pareciam prometedores, porém o facto de não detetar focos de carcinoma com menos de 4 mm<sup>55</sup> e as preocupações relativas à toxicidade do vermelho de congo acabaram por diminuir o interesse prático do método.<sup>12</sup> A cromoendoscopia com recurso a outras colorações tem sido experimentada, no entanto a sua capacidade de detecção de adenocarcinomas gástricos indiferenciados tem-se demonstrado reduzida.<sup>56</sup>

A tomografia por emissão de positrões [<sup>18</sup>F]Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET scan) é uma técnica de imagem não invasiva que tem por base a visualização do metabolismo da glicose no corpo humano. Tendo em conta que o metabolismo da glicose, nomeadamente a captação de glicose, está aumentado nas células do cancro gástrico difuso, alguns autores sugeriram que esta técnica talvez pudesse facilitar o diagnóstico precoce destes tumores.<sup>57</sup> Até há data, existe apenas o relato detalhado de um único caso em que a FDG-PET scan parece ter sido aplicada com sucesso no rastreio do CGDH.<sup>57</sup> Na ausência de mais estudos que avaliem a sua utilidade na detecção precoce deste cancro, em portadores

da mutação germinativa CDH1, não há evidência suficiente para considerar segura a utilização deste método na vigilância de portadores de alto-risco.

Apesar da evolução tecnológica, permanece por descobrir um método de rastreio adequado para o CGDH.<sup>5,12,54,58</sup>

## ATITUDE CLÍNICA NOS PORTADORES DA MUTAÇÃO GERMINATIVA CDH1

De acordo com vários estudos, a opção terapêutica recomendada para os portadores assintomáticos da mutação germinativa CDH1 é a gastrectomia total profilática.<sup>12,40,51,59</sup> No entanto, há doentes que, devido à sua idade jovem, ou com receio da cirurgia e das complicações, com preocupações sobre a fertilidade ou simplesmente acreditando que, por se tratar de uma patologia com penetrância incompleta, poderão não vir a contrair o cancro gástrico, preferem adiar ou mesmo recusar a gastrectomia total.<sup>12,52</sup> A estes indivíduos, assim como aos portadores de mutações com significado indeterminado (exemplo: *missense*), ou nas situações em que nenhuma mutação foi detetada no caso índice, deve ser oferecida, como alternativa, uma vigilância endoscópica intensiva, semestral ou anual, em centros com endoscopistas e patologistas experientes.<sup>8,12,15</sup> Idealmente, a endoscopia deveria ser realizada com endoscópio com luz branca, de alta definição, e cada sessão deveria demorar pelo menos 30 minutos, de modo a permitir uma minuciosa inspeção da mucosa, com insuflação e deflação do estômago, e contemplar a realização de múltiplas biópsias. De acordo com as recomendações atuais, qualquer lesão suspeita deverá ser biopsiada e adicionalmente deverão ser realizadas pelo menos 30 biópsias aleatórias (6 de cada região: antro, zona de transição, corpo, fundo e cárdia). A detecção de qualquer lesão maligna deve levar ao encaminhamento imediato para a realização de gastrectomia total.<sup>12</sup> Apesar de não parecer existir qualquer associação entre o *Helicobacter pylori* e o CGDH, alguns autores recomendam a sua pesquisa sistemática e a erradicação nos casos positivos.<sup>5,12</sup>

## RASTREIO DO CANCRO DA MAMA

As mulheres portadoras da mutação CDH1, além do risco de cancro gástrico difuso, apresentam também um risco aumentado para carcinoma lobular da mama, pelo que devem iniciar o rastreio de cancro da mama a partir dos 35 anos de idade. Este rastreio, além do autoexame mensal, deverá incluir a realização de uma mamografia e uma res-

sonância magnética mamária anual.<sup>12</sup> A mastectomia bilateral profilática ainda não é uniformemente recomendada nestas mulheres,<sup>12,53</sup> porém, tendo em conta o valor limitado dos meios de vigilância na detecção precoce do carcinoma lobular da mama, alguns autores começam já a defender a justificação racional da sua realização.<sup>48</sup>

#### RASTREIO DO CANCRO DO CÓLON

Em famílias com CGDH, com mutação CDH1 identificada e que apresentem antecedentes de carcinoma do cólon, o rastreio com colonoscopia, a intervalos de 3 a 5 anos, deverá ser iniciado a partir dos 40 anos de idade. Nalguns casos, o rastreio deverá iniciar-se mais cedo, isto é, 10 anos antes da idade do doente mais jovem na altura do diagnóstico do cancro do cólon na família.<sup>12</sup>

#### GASTRECTOMIA TOTAL

Na ausência de um método de vigilância adequado e eficaz, a gastrectomia total constitui uma opção muito pertinente em doentes com história familiar de CGDH e portadores da mutação germinativa CDH1.<sup>5,12,15,19,40,51,60</sup> A cirurgia é considerada profilática nos casos em que a análise da peça da gastrectomia não revela focos de carcinoma invasor compostos por células em anel de sinete. Contudo, na grande maioria dos portadores da mutação, mais de 90%, esses focos ocultos de cancro já estão presentes na altura da cirurgia,<sup>41,51,52,54</sup> considerando-se nesses casos que a gastrectomia foi terapêutica.<sup>21,61</sup> Este dado é consistente com a taxa de penetrância superior a 80% que o CGDH apresenta.<sup>12</sup>

Idealmente, a gastrectomia total deve ser realizada quando o doente se encontra assintomático. Segundo alguns estudos, na presença de sintomas, a probabilidade de já existirem metástases em gânglios linfáticos regionais ou mesmo em órgãos à distância, é elevada, pelo que o prognóstico nestas circunstâncias é significativamente mais desfavorável.<sup>51</sup>

Apesar da idade média de diagnóstico do CGDH rondar os 38 anos, a frequência com que estes carcinomas ocorrem em idades mais jovens origina um debate aceso sobre a idade ideal para a realização da gastrectomia total profilática. Para a seleção do momento ideal da gastrectomia contribuem fatores como a idade, a cultura, a profissão, a família, e o estado físico e mental de cada indivíduo.<sup>12,15</sup> O risco de um portador da mutação germinativa CDH1 desenvolver cancro gástrico antes dos 20 anos é inferior a 1%. Depois dos 20 anos, quanto mais protelada for a decisão pela gastrectomia total, maior é o risco de desenvolver cancro gástrico difuso invasor, pelo que a maior parte dos autores aconselha a

operação geralmente depois dos 20 anos e indiscutivelmente sempre antes dos 40 anos.<sup>12,53</sup> Alternativamente, segundo alguns autores, deve ser considerada a possibilidade da gastrectomia ser realizada, tendo como referência a idade em que o membro mais novo da família desenvolveu o cancro gástrico. Segundo estes, a gastrectomia deveria ser proposta 5 anos mais cedo relativamente a essa idade.<sup>62</sup>

A abordagem clínica das doentes jovens com CGDH que pretendam engravidar também não é consensual. Até há uns anos considerava-se que a gastrectomia devia ser adiada devido às consequências dietéticas e potenciais deficiências nutricionais maternas.<sup>6</sup> Porém, um estudo recente demonstrou que é possível ter gravidezes de termo com sucesso após a realização de uma gastrectomia profilática.<sup>63</sup> Apesar desta constatação, segundo alguns autores, continua a ser sensato manter uma atitude crítica em relação à sequência gravidez e cirurgia profilática.<sup>48</sup>

O procedimento cirúrgico consiste numa gastrectomia total com reconstrução intestinal do tipo Roux-en-Y (esofagojejunoestomia).<sup>5,12</sup> Uma linfadenectomia extensiva justifica-se nos casos em que existe um diagnóstico pré-operatório de carcinoma gástrico invasor. Quando a gastrectomia total é profilática, a linfadenectomia alargada, pelo seu superior risco de complicações, parece ser desnecessária, pois o risco de metastização ganglionar é muito baixo.<sup>5,64,65</sup>

A morbidade, imediata e a longo prazo, associada à gastrectomia não é comparável com a de outras cirurgias profiláticas dirigidas a outras neoplasias geneticamente determinadas como a tireoidectomia, mastectomia, ooforectomia e colectomia.<sup>59,66</sup> A alteração dos hábitos alimentares, a perda de peso, a diarreia, o síndrome de *dumping* e a malabsorção de vários nutrientes são as principais morbidades associadas à gastrectomia total. De modo a atenuar estas consequências pós-operatórias, os doentes devem ser posteriormente apoiados por nutricionistas com experiência nestas situações e monitorizados regularmente, de modo a detetar potenciais deficiências nutricionais. A gastrectomia total pode também associar-se a complicações importantes e graves, que por ordem decrescente de frequência podem variar entre estenoses esofágicas, deiscências das anastomoses (nomeadamente a da esófago-jejunal), infeções da ferida cirúrgica e/ou intra-abdominais e sépsis.<sup>12,18,19,60</sup> De salientar que, pelo facto de os riscos da gastrectomia total profilática não serem negligenciáveis,<sup>67</sup> estas intervenções cirúrgicas devem ser realizadas por cirurgiões experientes, em centros com experiência, uma vez que

se pretende, neste contexto, taxas de mortalidade muito baixas, preferencialmente inferiores a 1%. Muito embora cada doente seja único e reaja de forma diferente ao resultado e consequências da gastrectomia total,<sup>12</sup> para a grande maioria dos doentes gastrectomizados, o período de tempo necessário para uma boa adaptação à vida sem estômago varia entre 6 e 12 meses.<sup>68</sup>

## PERSPETIVAS FUTURAS E CONCLUSÃO

A identificação de famílias com CGDH é um passo fundamental, pois só assim poderão ser iniciadas medidas preventivas em indivíduos de alto-risco.<sup>5</sup> A abordagem clínica do CDGH está limitada a duas opções: vigilância endoscópica intensiva ou gastrectomia total profilática. Quer uma, quer outra, apesar de terem permitido reduzir drasticamente o número de mortes devido ao cancro gástrico estão longe de ser perfeitas e ambas apresentam vantagens e inconvenientes, embora em proporções variáveis.<sup>69</sup> A vigilância endoscópica tem uma sensibilidade muito limitada na deteção do cancro gástrico difuso. A gastrectomia profilática, apesar de ser a única opção curativa, acarreta riscos perioperatórios e complicações a longo prazo que não podem ser menosprezados.

Na ausência de métodos fiáveis de deteção de lesões precursoras ou estadios precoces do cancro gástrico difuso, é expectável que durante os próximos anos, a gastrectomia total permaneça como a intervenção preventiva de eleição.<sup>61</sup> No entanto, a idade a partir da qual este procedimento está recomendado continua a ser uma das questões mais polémicas em torno desta patologia. A gastrectomia total profilática laparoscópica começou a ser recentemente aplicada em casos de CGDH. A via laparoscópica, quando consubstanciada numa curva de aprendizagem eficaz, porque se associa a vantagens importantes, tais como tempos de recuperação mais curtos e menor morbidade a curto prazo com significativas melhorias na qualidade de vida

dos doentes, quando comparada com a abordagem clássica, pode constituir um trunfo importante para ajudar a convencer muitos portadores da mutação CDH1 a realizar a cirurgia profilática. Porém, como ainda não existem conclusões definitivas sobre qual a melhor técnica, mais estudos serão necessários para a clarificação da melhor opção terapêutica.<sup>8,70</sup>

No campo da genética, o desenvolvimento de esforços no sentido de identificar a base genética dos casos de CGDH, até agora ainda não associados a qualquer mutação CDH1, poderá ajudar a definir a verdadeira utilidade da gastrectomia total profilática nestes doentes.<sup>6</sup> Entre os portadores da mutação germinativa CDH1, no contexto de uma doença hereditária com penetrância incompleta, torna-se necessário desenvolver modelos preditivos que permitam identificar os cerca de 20% de portadores da mutação CDH1 que não irão desenvolver cancro gástrico difuso ao longo da sua vida e, conseqüentemente, separá-los dos 80% que, mais cedo ou mais tarde, irão apresentar um cancro gástrico difuso invasivo. Esta distinção entre portadores de baixo-risco e de alto-risco trará implicações clínicas naturalmente muito importantes.<sup>61</sup> São também necessários mais estudos para estratificar o risco específico de cada mutação,<sup>68</sup> nomeadamente o significado biológico das mutações germinativas CDH1 *missense*, relativamente à sua patogenicidade, penetrância e impacto na progressão da doença.<sup>6</sup> Novas terapêuticas alternativas, tais como as dirigidas a alterações epigenéticas, devem continuar a ser investigadas, uma vez que a sua aplicação poderá ser benéfica, se não em todos, pelo menos em alguns doentes com CGDH.<sup>29</sup>

Em suma, o CGDH apesar de ser uma doença rara constitui um importante problema de saúde nas famílias afetadas. A sua abordagem é complexa e muitas questões relativas à sua carcinogénese permanecem sem resposta. Até que melhores “ferramentas” de diagnóstico e tratamento sejam descobertas, a gastrectomia total profilática poderá ser mesmo o único meio adequado para prolongar a sobrevivência de doentes portadores da mutação CDH1.

## REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
3. Corso G, Marrelli D, Pascale V, Vindigni C, Roviello F. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC cancer.* 2012;12:8.
4. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 2010;46(4):765-81.
5. Kluijft I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, Plukker JT, de Jong D, van Krieken JH, et al. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam Cancer.* 2012.
6. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Hereditary gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(2):147-57.
7. Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G, Jr., Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg.* 1993;218(5):583-92.
8. Mastoraki A, Danias N, Arkadopoulou N, Sakorafas G, Vasiliou P, Smyrniotis V. Prophylactic total gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer. Review of the literature. *Surg Oncol.* 2011;20(4):e223-6.

9. Carneiro F, Seixas M, Sobrinho-Simoes M. New elements for an updated classification of the carcinomas of the stomach. *Pathol Res Pract.* 1995;191(6):571-84.
10. Correa P, Shiao YH. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1994;54(7 Suppl):1941s-3s.
11. 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.
12. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, Carneiro F, Guilford P, Blair V, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010;47(7):436-44.
13. Seevaratnam R, Coburn N, Cardoso R, Dixon M, Bociariu A, Helyer L. A systematic review of the indications for genetic testing and prophylactic gastrectomy among patients with hereditary diffuse gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2011.
14. Jones EG. Familial Gastric Cancer. *N Z Med J.* 1964;63:287-96.
15. Lynch HT, Aldoss I, Lynch JF. The identification and management of hereditary diffuse gastric cancer in a large Jordanian family. *Fam Cancer.* 2011;10(4):667-72. E
16. Fitzgerald RC, Caldas C. Clinical implications of E-cadherin associated hereditary diffuse gastric cancer. *Gut.* 2004;53(6):775-8.
17. 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(6674):402-5.
18. 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):612-7; discussion 7-9.
19. 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):873-80.
20. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, Huntsman D, Suriano G, Machado JC, et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat.* 2002;19(5):510-7.
21. Sharma RR, London MJ, Magenta LL, Posner MC, Roggin KK. Preemptive surgery for premalignant foregut lesions. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(10):1874-87.
22. Oliveira C, Seruca R, Carneiro F. Genetics, pathology, and clinics of familial gastric cancer. *Int J Surg Pathol.* 2006;14(1):21-33.
23. 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):1705-13.
24. Suriano G, Oliveira MJ, Huntsman D, Mateus AR, Ferreira P, Casares F, et al. E-cadherin germline missense mutations and cell phenotype: evidence for the independence of cell invasion on the motile capabilities of the cells. *Hum Mol Genet.* 2003;12(22):3007-16.
25. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, et al. E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat.* 1999;14(3):249-55.
26. Humar B, Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: a manifestation of lost cell polarity. *Cancer Sci.* 2009;100(7):1151-7.
27. 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):681-7.
28. Pinheiro H, Bordeira-Carrico R, Seixas S, Carvalho J, Senz J, Oliveira P, et al. Allele-specific CDH1 downregulation and hereditary diffuse gastric cancer. *Hum Mol Genet.* 2010;19(5):943-52.
29. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, Karam R, Bordeira-Carrico R, Senz J, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in CDH1 during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2137-48.
30. Oliveira C, Senz J, Kaurah P, Pinheiro H, Sanges R, Haegert A, et al. Germline CDH1 deletions in hereditary diffuse gastric cancer families. *Hum Mol Genet.* 2009;18(9):1545-55.
31. Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer.* 2010;13(1):1-10.
32. Simoes-Correia J, Figueiredo J, Lopes R, Stricher F, Oliveira C, Serrano L, et al. E-cadherin destabilization accounts for the pathogenicity of missense mutations in hereditary diffuse gastric cancer. *PLoS One.* 2012;7(3):e33783.
33. Pedrazzani C, Corso G, Marrelli D, Roviello F. E-cadherin and hereditary diffuse gastric cancer. *Surgery.* 2007;142(5):645-57.
34. Knudson AG, Jr. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):820-3.
35. Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, Yamamoto H, Toyota M, Shinomura Y. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion.* 2011;83(4):241-9.
36. Machado JC, 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):1525-8.
37. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1348-53.
38. 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):2360-72.
39. Yu J, Li Z. The sex ratio and age of onset features of gastric cancer patients in hereditary diffuse gastric cancer families. *Fam Cancer.* 2011;10(3):573-9.
40. 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):873-9.
41. 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):1904-9.
42. 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):181-7.
43. 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):607-10.
44. Gayther SA, Goringe KL, Ramus SJ, Huntsman D, Roviello F, Grehan N, et al. Identification of germ-line E-cadherin mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res.* 1998;58(18):4086-9.
45. 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):337-42.
46. Frebourg T, Oliveira C, Hochain P, Karam R, Manouvrier S, Graziadio C, et al. Cleft lip/palate and CDH1/E-cadherin mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *J Med Genet.* 2006;43(2):138-42.
47. Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet.* 2004;13 Spec No 1:R73-81.
48. Kluijt I, Siemerink EJ, Ausems MG, van Os TA, de Jong D, Simoes-Correia J, et al. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: Clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer.* 2012;131(2):367-76.
49. Park JG, Yang HK, Kim WH, Caldas C, Yokota J, Guilford PJ. Report on the first meeting of the International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(21):1781-2.
50. Oliveira C, Moreira H, Seruca R, de Oliveira MC, Carneiro F. Role of pathology in the identification of hereditary diffuse gastric cancer: report of a Portuguese family. *Virchows Arch.* 2005;446(2):181-4.
51. Chen Y, Kingham K, Ford JM, Rosing J, Van Dam J, Jeffrey RB, et al. A prospective study of total gastrectomy for CDH1-positive hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(9):2594-8.
52. Lynch HT, Kaurah P, Wirtzfeld D, Rubinstein WS, Weissman S, Lynch JF, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: diagnosis, genetic counseling, and prophylactic total gastrectomy. *Cancer.* 2008;112(12):2655-63.
53. 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):262-75.
54. Hebbard PC, Macmillan A, Huntsman D, Kaurah P, Carneiro F, Wen X, et al. Prophylactic total gastrectomy (PTG) for hereditary diffuse gastric cancer (HDGC): the Newfoundland experience with 23 patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(7):1890-5.
55. 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):461-8.
56. Lee BE, Kim GH, Park do Y, Kim DH, Jeon TY, Park SB, et al. Acetic acid-indigo carmine chromoendoscopy for delineating early gastric cancers: its usefulness according to histological type. *BMC Gastroenterol.* 2010;10:97.
57. van Kouwen MC, Drenth JP, 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):6456-9.
58. Onitilo AA, Aryal G, Engel JM. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: A Family Diagnosis and Treatment. *Clin Med Res.* 2012.
59. Schwarz A. Preventive gastrectomy in patients with gastric cancer risk due to genetic alterations of the E-cadherin gene defect. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;388(1):27-32.
60. Wilcox R, Perpich M, Noffsinger A, Posner MC, Cooper K. Hereditary diffuse gastric cancer: multidisciplinary case report with review of the literature. *Pathol Res Int.* 2011;2011:845821.
61. Ziogas D, Roukos DH. CDH1 testing: can it predict the prophylactic or therapeutic nature of total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer? *Ann Surg Oncol.* 2009;16(10):2678-81.
62. Cisco RM, Ford JM, Norton JA. Hereditary diffuse gastric cancer: implications of genetic testing for screening and prophylactic surgery. *Cancer.* 2008;113(7 Suppl):1850-6.
63. Kaurah P, Fitzgerald R, Dwerryhouse S, Huntsman DG. Pregnancy after prophylactic total gastrectomy. *Fam Cancer.* 2010;9(3):331-4.
64. Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2069-77.



65. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, et al. Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med.* 1999;340(12):908-14.
  66. Lynch HT, Grady W, Suriano G, Huntsman D. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol.* 2005;90(3):114-33; discussion 33.
  67. Newman EA, Mulholland MW. Prophylactic gastrectomy for hereditary diffuse gastric cancer syndrome. *J Am Coll Surg.* 2006;202(4):612-7.
  68. Pandalai PK, Lauwers GY, Chung DC, Patel D, Yoon SS. Prophylactic total gastrectomy for individuals with germline CDH1 mutation. *Surgery.* 2011;149(3):347-55.
  69. Guilford P, Blair V, More H, Humar B. A short guide to hereditary diffuse gastric cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2007;5(4):183-94.
  70. Usui S, Yoshida T, Ito K, Hiranuma S, Kudo SE, Iwai T. Laparoscopy-assisted total gastrectomy for early gastric cancer: comparison with conventional open total gastrectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2005;15(6):309-14.
- 

**CORRESPONDENCE:**

J. PINTO DE SOUSA  
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA - FACULDADE DE MEDICINA DO PORTO  
ALAMEDA PROF. HERNANI MONTEIRO  
4200-319 PORTO

**EMAIL:**

J.PINTO.DE.SOUSA@GMAIL.COM