

CANCRO GÁSTRICO FAMILIAR

PROFESSORA DRA. FÁTIMA CARNEIRO

26/03/07

CANCRO FAMILIAR VS. CANCRO HEREDITÁRIO¹

Familiar – há uma agregação numa família de um número superior ao esperado de um determinado tipo de cancro; pode traduzir por um lado uma susceptibilidade dos elementos desta família associada a factores ambientais.

Hereditário – há um defeito genético responsável pelo aparecimento da doença e que tem padrão de transmissão de geração em geração.

CANCRO ESTÔMAGO

- 90% esporádico
- 10% familiar
- 1%, no máximo 3% -agregação devida a um defeito genético que pode ou não ser conhecido.

REVISÃO DE CONCEITOS

Principais tipos de carcinoma gástrico:

ADENOCARCINOMAS (maioria)

1. Carcinoma intestinal ou glandular

Tem uma estrutura que deixa subentender uma estrutura glandular neoplásica constituída por glândulas que têm uma arquitectura semelhante às neoplasias do intestino.

Há uma cascata de acontecimentos que ocorrem na mucosa gástrica e que precedem o desenvolvimento do carcinoma propriamente dito.

- a) Infecção por *H. pylori* (adquirida na infância);
- b) Alojamento da bactéria sob a mucosa gástrica normal → gastrite sem atrofia;

¹ “ ‘tá ligado? ‘tá pronto? Só funciona naquele momento X?”

- c) Em seguida, dependendo das características particulares da bactéria (virulência da estirpe) e da susceptibilidade do indivíduo (condicionada por genes que codificam mecanismos mediadores da resposta inflamatória e/ou por genes que codificam as mucinas) há ou não progressão para o estado neoplásico.

Havendo factores quer do hospedeiro quer da bactéria que condicionem uma resposta inflamatória mais intensa ocorrerá atrofia das glândulas gástricas que pode evoluir para estado displásicos, como metaplasia intestinal que, por sua vez, pode evoluir para carcinoma gástrico de tipo intestinal.

“Portanto, conhece-se muito bem a patogénese e a histopatogénese que conduz ao carcinoma tipo intestinal. Não conhecemos tão bem o que se passa relativamente ao carcinoma difuso no contexto esporádico mas, como adiante veremos, é muito bem conhecido o que se passa com o carcinoma difuso no contexto hereditário”

2. Carcinoma difuso ou de células isoladas

Não é constituído por glândulas mas sim por células isoladas que por vezes têm um fenótipo particular: núcleo localizado excêntricamente na célula – célula com aspecto de anel de sinete.

VERTENTE MOLECULAR DAS NEOPLASIAS GÁSTRICAS

No carcinoma tipo intestinal estão detalhadas mais alterações do que no carcinoma tipo difuso.

1. Carcinoma tipo intestinal

- Dois tipos de instabilidade genética:

- instabilidade cromossómica (mais frequente) que se acompanha de aneuploidia e que se caracteriza por alterações em muitos cromossomas e em genes de diversos tipos, nomeadamente oncogenes como RAS e CD2 e genes oncosuppressores como P53, APC, DCC, P16, etc;
- instabilidade de microssatélites cujo outro modelo referido era o cólon.

2. Carcinoma de tipo difuso

A maior parte das alterações são diploides embora também possa haver alterações de genes oncosuppressores e oncogenes (mas em menor quantidade).

Em termos moleculares interessa referir o gene da caderina-E ou CDH1 cuja mutação ou expressão diminuída condicionam o desenvolvimento deste tipo de carcinoma.

3. Carcinomas Mistos

Há no estômago, como em muitos outros órgãos, carcinomas que têm um fenótipo misto, ou seja, na mesma neoplasia coexistem estruturas glandulares e a seu lado áreas de neoplasia com células isoladas. São carcinomas mistos: há coexistência de 2 padrões morfológicos distintos.

Como é que uma neoplasia de tipo glandular aparece com uma coexistência de tipo difuso? Através da Caderina-E. Numa neoplasia de tipo glandular, a mutação do gene da caderina-E levaria ao aparecimento de um clone com um fenótipo distinto.

Como foi testado este modelo? Procurou-se a expressão de caderina E no tumor verificando-se que a sua expressão no componente glandular era normal (localização membranar; função de unir umas células às outras) enquanto que, no componente difuso as células não possuíam expressão de caderina-E.

E uma demonstração mais “cabal” de que aquele clone resulta de uma alteração genética? Microdissecção e obter separadamente uma amostra do componente glandular e uma amostra do componente difuso. Extrai-se o DNA das duas amostras e pesquisam-se mutações da caderina E.

Num estudo de revisão realizado pelo nosso queridíssimo serviço de Anatomia Patológica, foi concluído que:

Um carcinoma de tipo glandular pré-existente em que haja emergência de uma mutação na caderina E levará à alteração do carcinoma para um fenótipo misto, ou seja, a mutação do gene da caderina E constitui a base para a convergência fenotípica dos carcinomas de tipo misto.

E qual é a importância em conhecer os carcinomas de tipo misto?

Determinar a sobrevida dos doentes que no carcinoma de tipo misto é muito pior que em qualquer dos dois tipos quando ocorrem isoladamente pois parece que se

verifica uma convergência dos factores de agressividade de ambos os componentes (glandular e difuso).

Ora bem, os carcinomas gástricos podem metastizar de várias formas:

Carcinoma tipo glandular

- Linfática para gânglios;
- Sanguínea para fígado.

Carcinoma difuso

- Linfática para gânglios;
- Grande capacidade para invasão local com disseminação peritoneal.

Logo no carcinoma de fenótipo misto vão convergir todas estas vias de metastização o que o torna muito mais agressivo.

Os parâmetros mais importantes para determinar a sobrevida de um doente com carcinoma de tipo difuso são: o estadió da neoplasia e a invasão da mucosa.

Nota: Nem todos os carcinomas gástricos são adenocarcinomas! Existem carcinomas gástricos com características completamente distintas mas (felizmente) são raros.

CARCINOMA GÁSTRICO DIFUSO DE TIPO HEREDITÁRIO²

A incidência deste tipo de carcinoma é de 1-3%, a sua transmissão é autossómica dominante e resulta de uma mutação germinativa do gene da caderina E.

Segundo revisão do serviço, 36% das famílias com este tipo de carcinoma apresentavam mutação do gene da caderina-E o que ainda exclui cerca de 64% de carcinomas cuja alteração molecular ainda não foi identificada!

² O que é que vocês sabem? Não sabem nada? Ao menos o que está ali escrito não? Estão numa fase de vida indiferente ou...simplesmente desconhecadora? Não sabem nada???? Não????
Eis que alguém responde: "são os menos frequentes..."
"De onde vem este som? Ponha a mãozinha no ar!"

PRÁTICA CLÍNICA:

Critérios clínicos para definição de carcinoma gástrico hereditário de tipo difuso:

- Pelo menos dois indivíduos afectados e pelo menos um deles com menos de 50 anos (ou outros critérios são semelhantes aos do carcinoma do cólon).

Através da história clínica³, é necessário definir o tipo de carcinoma subjacente e se é ou não hereditário. Se preencher os “requisitos”, a família passa a ser objecto de um estudo particular, no sentido de encontrar a mutação subjacente.

Obviamente, nem todos os indivíduos de uma família afectada por esta patologia exprimem a doença clinicamente. Assim sendo, o tratamento dos indivíduos de uma família afectada tem dois componentes:

- Tratamento casos de cancro que se exprimem clinicamente;
- Acompanhamento dos indivíduos que possam ser portadores da mutação mas sem expressão clínica que assenta em:
 - *Screening* intensivo por endoscopia;
 - Possibilidade de realizarem gastrectomia total profilática.

As peças de gastrectomia analisadas mostraram que TODOS os indivíduos apresentavam focos microscópicos de carcinoma difuso embora não existisse penetração clínica. Infelizmente, ainda não é possível determinar o período que decorre entre o aparecimento destes focos e as manifestações clínicas.

Assim sendo, reconheceu-se uma penetrância microscopia de 100% enquanto que a penetrância clínica fica nos 70%. Estes 30% que nunca vem a exprimir a doença poder-se-ão dever aos factores ambientais que, de alguma maneira, se mostraram menos relevantes.⁴

Devido às gastrectomias prófiláticas, foi possível o estudo de vários casos e verificou-se um número variável de focos de neoplasia do tipo difuso.⁵

Por vezes, aparecem outras patologias/deformações em pacientes com carcinoma difuso hereditário. Existem pelo menos duas famílias descritas em todo mundo em que coexistem malformações, especificamente lábio leporino, fenda palatina, ou seja, defeitos de fusão da linha media. A caderina-E é uma molécula fundamental para a

³ “A história clínica é de importância capital!” – *Acho que já ouvi isto noutro lado qualquer...*

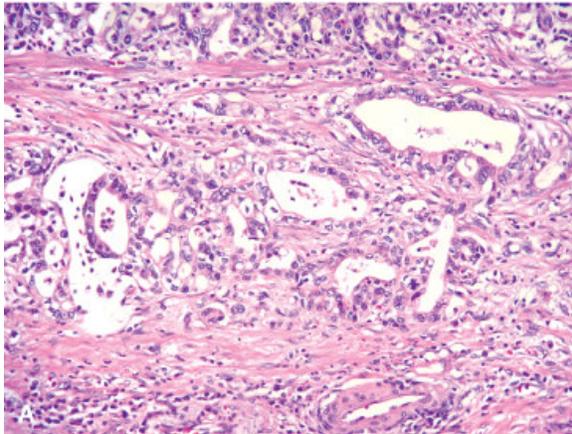
⁴ “Tamos com uma agitação... Mas não há nenhum problema, pois não?” – *Excluindo o facto de estarmos aqui?!*

⁵ **Nota histórica:** “Consta-se que Napoleão Bonaparte e a sua família são o primeiro exemplo documentado deste tipo de carcinoma!” – *E mesmo assim tentou ficar com a Europa só para ele... Há gente com sorte!!*

adesão do epitélio, tendo um papel importantíssimo na organogénese. Também existe um risco aumentado de desenvolver cancro da mama, constituído por células isoladas e progressão pagetóide – carcinoma lobular.

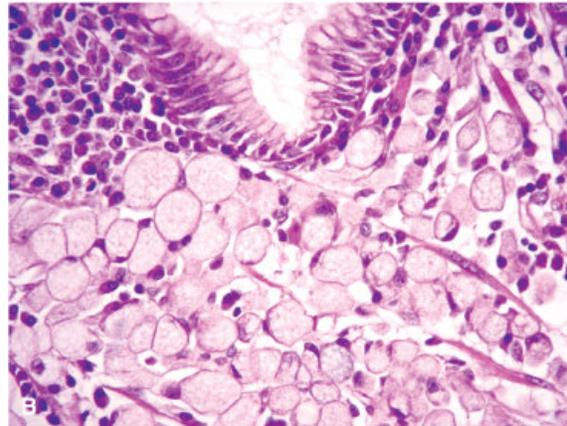
CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA:

- Presença de células em anel de sinete;
- Presença de células em anel de sinete por baixo das glândulas normais, dentro da membrana basal e sem invasão – *carcinoma in situ*;
- Presença de células em anel de sinete por baixo das glândulas normais, a invadir a mucosa – disseminação pagetóide.



© Elsevier 2005

Fig. 1 Carcinoma Gástrico Intestinal



© Elsevier 2005

Fig. 2 Carcinoma Gástrico Difuso

CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR:

- 1º Hit – Mutação germinativa do gene da caderina-E herdado. Normalmente, estas mutações são do tipo *nonsense* ou *frameshift* (mutações truncantes – >80%), o que leva à produção de moléculas funcionalmente inactivas, sendo, por isso, sempre patogénicas, perturbando a função, adesão e invasão.

Distribuem-se ao longo de todo o gene, o que, na prática, obriga ao estudo de todos os exões⁶ (*vejam que este é importante...mesmo!*),

- 2º Hit – Mutação somática no alelo normal da caderina-E. O processo mais relevante é a metilação do gene, embora raramente se encontrem mutações ou deleções. O gene é, portanto, silenciado e a síntese de caderina-E desaparece. O 2º hit só se encontra nas células neoplásicas.

A caderina-E é um gene supressor tumoral e a evidência que temos hoje neste modelo e a seguinte: temos aqui uma peça de estômago, o que está pintado de castanho é a expressão imunocitoquímica da caderina-E (membranas laterais do epitélio normal, quer de superfície, quer glandular) enquanto que na neoplasia de células isoladas com fenótipo em anel de sinete, não há expressão de caderina-E. Isto significa que, para além da mutação germinativa com que o indivíduo nasceu, nas células neoplásicas propriamente ditas, teve que haver inativação somática do alelo normal.

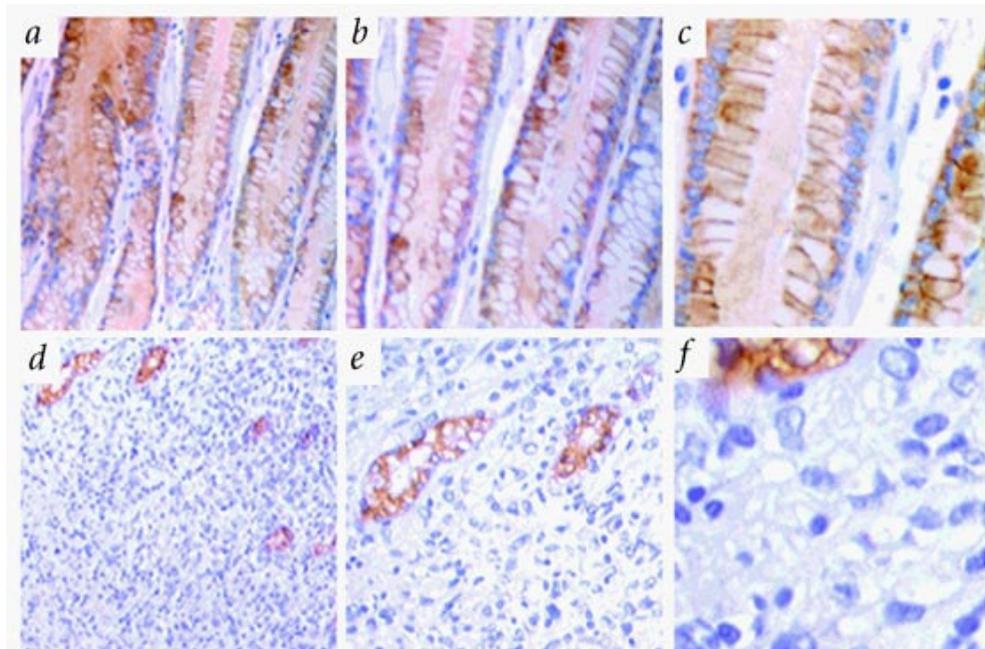


Fig. 3 Imunocitoquímica para a caderina-E.
a, b, c – estômago normal; *d, e, f* – carcinoma gástrico difuso.

⁶ No carcinoma gástrico esporádico, existem mutações somáticas de dois tipos – truncante (*nonsense* e *frameshift*) e *missense* (alteração nucleotídica que leva à substituição de aminoácidos, mas a proteína é completa) – e concentram-se no *hotspot* que abranje os exões 8 e 9. Em relação às mutações *missense*, fica a dúvida de qual é o efeito esperado destas mutações, porque a substituição de aminoácido pode não ser suficiente para alterar a função da proteína, ao contrário das mutações truncantes. A prova que se faz é um estudo funcional *in vitro*, em que se transferem os alelos mutados para linhas celulares que não exprimem caderina e vê-se o que acontece a essas linhas celulares relativamente a adesão e invasão numa matriz de colagénio. Permitem distinguir os mutantes em que as células não aderem e cujas alterações são relevantes do ponto de vista funcional.

Marta(*sua porca*): Existem também formas hereditárias de carcinoma intestinal?

Professora: Existem, mas a mutação subjacente é que ainda não esta identificada.

Prof. Sobrinho Simões: “Srs. Doutores, esta é a última aula antes as férias. Eu só queria agradecer à Dra. Fátima. Ela provavelmente não disse isso mas este trabalho dela e da Professora Raquel Seruca ganhou o prémio de **Melhor Artigo sobre Patologia Humana** escrito língua inglesa em 2002 (*e publicado na NEJM – haja luxo!*). Ficamos de tal maneira orgulhosos que foi uma comissão aqui do IPATIMUP a Chicago assistir à entrega do prémio (*pois, pois... só por causa do orgulho! Viajar é muito chato e tudo...*). Não sei se tem consciência disso, mas eles andam a receber casos de todo o mundo e já diagnosticaram a segunda família chinesa com cancro gástrico hereditário e também a primeira brasileira (*e tb de espanhóis que nasceram na Gronelândia mas que vivem desde 2000 na Nigéria, com primos na Somália e que partiram o braço direito na infância. Esses, sim, tem uma elevada incidência de cancro gástrico familiar!*).”

Após este belo discurso dos louvores da equipa de Anatomia Patológica, o Ex. Sr. Professor continuou a falar sobre a “desagregação total” do nosso ano afirmando que só trabalhamos para Farmacologia e Epidemiologia e que para o ano vai haver também trabalho a BioPat e que cada turma vai apresentar um seminário (*medo... muito medo...*). Disse também que não estudamos nada no 2º semestre e que vamos todos descer nas notas e que “assim não vamos lá, assim ‘tamos lixados!”, blá blá blá, Srs. Doutores!

THE END

AULA DESGRAVADA POR:

FILIPE MARTINS

NÁDIA TENREIRO

P.S.: Nunca desgravei tantos PORTANTOS na minha vida!!! Alguém arranje uma palavra nova à Fatinha.... Foram pelo menos 20min de PORTANTOS!!! Porque é que acham que a aula demorou 60min mas so há 8 páginas? Porque nós trabalhamos mal, não? TUDO por causa dos PORTANTOS, dos PORTANTOS, dos PORTANTOS, dos PORTANTOS, dos PORTANTOS, dos PORTANTOS...