

RELATO DE CASO DE PACIENTE COM SUSPEITA DE SÍNDROME DE CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO

Data de aceite: 01/11/2023

Alice Moreira de Paula

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

Dante Sala Carpes

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

Mayana Sandre Pellegrino

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

Yasmin Alves Jabour

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de estômago é um dos mais comuns no mundo, sendo pouco associado a alguma alteração genética cotidianamente. Seu diagnóstico é de extrema dificuldade já que é confundido com diversas alterações, como úlceras e gastrite. **RELATO DE CASO:** Paciente, homem, 41 anos, tabagista de longa data, com queixa de dor abdominal, perda de peso e refluxo. Histórico familiar de câncer gástrico presente na família. **RESULTADOS:** Portadores da mutação no gene CDH1 possuem, em geral, 67,73% de chance de desenvolver câncer gástrico na idade de 85 anos. **DISCUSSÃO:** Ante a alta chance do paciente desenvolver câncer gástrico, é recomendada a realização de gastrectomia profilática entre os 18 e 45 anos de idade. **CONCLUSÃO:** Com toda análise feita com base nos resultados obtidos, é possível concluir que o paciente apresenta importante risco de desenvolver câncer de estômago e terá de realizar gastrectomia total profilática.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de Estômago 1. CDH1 2. E-caderina 3. Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário 4.

CASE REPORT OF A PATIENT SUSPECTED OF DIFFUSE GASTRIC CANCER SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Stomach cancer is one of the most common in the world, and is rarely associated with any genetic alteration on a daily basis. Its diagnosis is extremely difficult as it is confused with various changes, such as ulcers and gastritis. **CASE REPORT:** 41 years old male, long-time smoker, complaining of abdominal pain, weight loss and reflux. Family history of gastric cancer present in the family. **RESULTS:** Carriers of the mutation in the CDH1 gene have, in general, a 67.73% chance of developing gastric cancer at the age of 85 years. **DISCUSSION:** Given the high chance of the patient developing gastric cancer, prophylactic gastrectomy is recommended between 18 and 45 years of age. **CONCLUSION:** With all the analysis carried out based on the results obtained, it is possible to conclude that the patient has a significant risk of developing stomach cancer and will have to undergo prophylactic total gastrectomy.

KEYWORDS: Stomach Cancer 1. CDH1 2. E-cadherin 3. Hereditary diffuse gastric cancer syndrome 4.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico ocupa a 5ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes e representa a 4ª causa de morte por câncer no mundo, com mais de 1 milhão de casos e mais de 760 mil mortes em 2020, possui uma média de 11 novos casos/100 mil habitantes.¹ Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), o número estimado de casos novos de câncer de estômago para o Brasil, para cada ano do triênio de 2023 a 2025, é de 21.480 casos.²

Devido à baixa especificidade dos sintomas, este tipo de câncer é muitas vezes confundido com doença ulcerosa péptica ou com gastrite. Sintomas obstrutivos altos, melena, empachamento pós-prandial e perda ponderal são comuns ao diagnóstico, uma vez que 70% dos casos são diagnosticados com doença avançada. Alguns pacientes podem apresentar sintomas como ascite, obstrução intestinal pela carcinomatose ou icterícia obstrutiva devido à disseminação linfonodal junto ao hilo hepático.³

Mesmo que a grande maioria dos casos sejam esporádicos, aproximadamente 30% deles estão associados a síndromes hereditárias, como câncer gástrico difuso hereditário, polipose proximal do estômago e adenocarcinoma gástrico e câncer gástrico intestinal familiar.³

A endoscopia digestiva alta é o exame de eleição para o diagnóstico, pois permite sua visualização direta e coleta de material para biópsia. O estadiamento é realizado com tomografia computadorizada e laparoscopia em casos selecionados.³

A tumorigênese gástrica, assim como de outros órgãos, é processo de múltiplas

etapas que, clinicamente, pode manifestar-se como gastrite, atrofia gástrica, úlceras, metaplasia intestinal, displasia e, finalmente, como neoplasia maligna. Essas condições costumam ser sequenciais e ocorrem num período de

muitos anos, como resultado da exposição a uma variedade de fatores endógenos e exógenos. As principais consequências da ação de tais fatores são as mutações somáticas, como em oncogenes e genes supressores de tumores, que conferem às células vantagens seletivas de proliferação.

Os mecanismos moleculares associados à etiologia do tumor gástrico incluem alterações em vários genes. Por exemplo, no tipo intestinal, ocorrem principalmente amplificações em *c-ERBB2*, *c-MET* e ciclina E, mutações no *K-RAS*, inativação do *APC*, *TP53*, *p16*, *MGMT* e *MLH1*, perda de heterozigidade (LOH) do *TP73* e redução na expressão das proteínas *p27* e *nm23*, enquanto no tipo difuso, são citadas redução ou perda de função das caderinas, inativação do *TP53*, LOH da região *17q21*, amplificação dos genes *K-SAM*, *c-MET* e ciclina E e redução na expressão das proteínas *p27* e *nm23*.⁴ Porém, é preciso analisar o histórico familiar do paciente em questão para avaliar os riscos de alguma alteração genética ou predisposição ao câncer gástrico.

RELATO DE CASO

B.A., homem, 41 anos, medindo 1,77 metros e pesando 75 kg. Relata dor abdominal de início há 2 meses, perda de peso não intencional e refluxo. Relata tabagismo com início aos 17 anos, cerca de 1 maço por dia. Relata que seu pai faleceu aos 47 anos devido à metástase de tumor gástrico, descoberto poucos meses antes. Tia paterna diagnosticada aos 51 anos com câncer de mama. Irmão, 39 anos, diagnosticado aos 35 com câncer gástrico difuso. Irmã sanguínea, falecida aos 34 anos, diagnosticada com câncer de estômago aos 32 anos.

RESULTADOS

A fim de avaliar o risco de apresentação da mutação de *CDH1*, relacionada ao Câncer Gástrico Difuso Hereditário, foram utilizadas duas plataformas especializadas, juntamente com a análise do heredograma do paciente e seu histórico familiar. Essas ferramentas foram empregadas para proporcionar uma avaliação abrangente do risco genético associado à mutação de *CDH1* e sua possível manifestação no indivíduo em questão.

Com base no heredograma (Figura 1) é possível visualizar uma incidência significativa de câncer de estômago no histórico familiar de B.A, já que o pai e dois irmãos possuem essa condição. Por se tratar de um câncer relativamente comum, suspeita-se de alteração do gene *CDH1*, que levou a essa condição hereditária na família do paciente.⁵

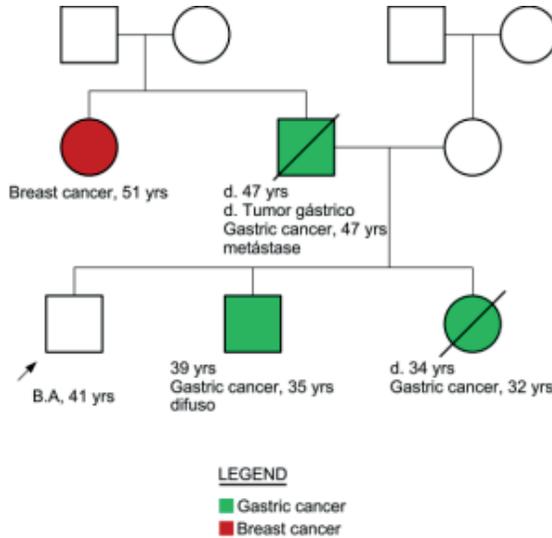


Figura 1: Heredograma do Paciente B.A, indicado pela seta branca. Seu pai, falecido, foi diagnosticado com câncer gástrico, tal qual sua irmã e seu irmão.

Fonte: *Invitae Family History Tool*⁶

Com essa suspeita, obteve-se a probabilidade (Figura 2) do paciente ser portador de alguma alteração no gene. Porém, nessa ferramenta, não foi utilizado o histórico familiar, sendo a probabilidade menor que 8%.⁶ É importante citar que mutações truncantes no gene *CDH1*, que codifica a molécula de adesão celular E-caderina, são encontradas em 30% a 50% dos casos. O risco ao longo da vida de desenvolver câncer gástrico até os 80 anos é estimado em 67% para homens e 83% para mulheres. Dessa forma, a probabilidade do paciente carregar essa alteração aumenta à medida em que se envelhece (Figura 3). A idade média para o diagnóstico de câncer de estômago é de 37 anos.⁹

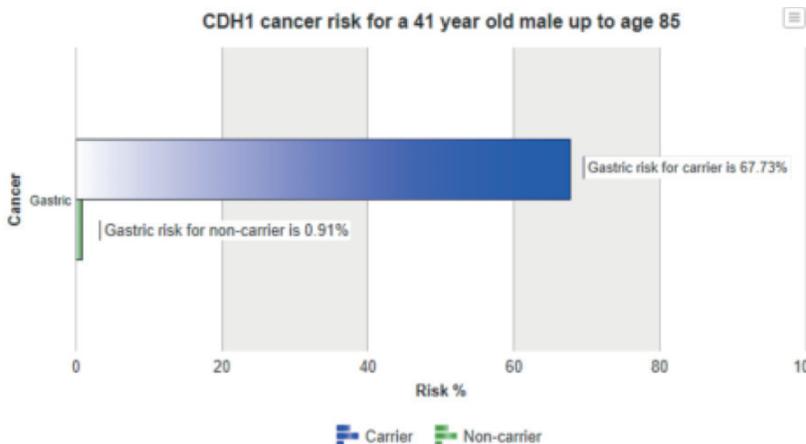


Figura 2: Estimativas de risco de desenvolver câncer gástrico em forma de gráfico de resumo.

Fonte: *ASK2ME*⁶



Figura 3: Risco Estimado de desenvolver câncer gástrico apresentado em um Gráfico.

Fonte: ASK2ME⁶

A partir dos sintomas de B.A, sendo eles dor abdominal e perda de peso, acompanhados de etilismo, obtemos resultados baixos para a probabilidade da existência de um câncer não diagnosticado (Figura 5)⁷, entretanto nota-se uma alta probabilidade de B.A. ser portador de mutação do gene *CDH1*, que cresce ao envelhecer (Figura 4).⁶

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	8.48	0.02
51	15.97	0.05
56	22.01	0.11
61	30.8	0.18
66	46.43	0.29
71	61.81	0.44
76	67.27	0.61
81	67.58	0.79
85	67.73	0.91

Figura 4: Risco Estimado do Paciente ser Portador de Mutação no gene CDH1.

Fonte: ASK2ME⁶

Cancer	Type	Risk
No cancer		97.5%
Any cancer		2.5%
	other	0.7%
	pancreatic	0.5%
	gastro-oesophageal	0.47%
	colorectal	0.32%
	blood	0.24%
	lung	0.13%
	renal tract	0.09%
	prostate	0.02%
	testicular	0.02%

Figura 5: Tabela de Risco de Possuir Diferentes Tipos de Cânceres Ainda não diagnosticados.

Fonte: QCancer⁷

Com base nos achados anteriores e associando-se a história familiar e clínica da paciente, é possível obter dados que indicam que a paciente possui 2,5% de chance de portar um tumor maligno, sendo seu risco relativo de 15,6 se comparado a uma pessoa comum (Figura 6).⁷

Your score	
Your QCancer [®] score	2.5%
The score of a typical person with the same age and sex [*]	0.16%
Relative risk ^{**}	15.6

^{*} This is derived from all people of your age and sex without any symptoms, prior illness or family history.
^{**} Your relative risk is your risk divided by the typical person's risk.

Figura 6: Tabela de Risco Relativo do Paciente de Possuir Diferentes Tipos de Cânceres Ainda não diagnosticado, indicando que o paciente possui um risco maior que a média de possuir tumores malignos.

Fonte: QCancer⁷

DISCUSSÃO

A síndrome do câncer gástrico difuso é uma condição autossômica dominante. Nos dias atuais as variantes germinativas do gene *CDH1* possuem uma frequência populacional média de 5-10/100.000 nascimentos, sendo as mutações desse gene em questão os responsáveis pela deficiência da produção da proteína E-caderina, que realiza a adesão entre as células epiteliais.⁸

As variantes do gene *CDH1* estão associadas a um risco significativo ao longo da vida de câncer gástrico difuso, câncer de mama lobular⁹ e fenda palatina.⁸ Estima-se que as variantes de perda de função do *CDH1* aumentem o risco vitalício de câncer de estômago em até 70% em homens e 56% em mulheres, além de um risco vitalício de 42% de desenvolvimento de carcinoma lobular.⁹ Como mostrado (Figura 1) a tia possui câncer de mama, uma das alterações comuns geradas pela mutação de *CDH1*.

Dessa forma, associando os sintomas da paciente ao entendimento de que a síndrome do câncer gástrico hereditário difuso ocorre em pacientes jovens, com idade média de diagnóstico por volta dos 30 anos, essa enfermidade se estabelece como a principal suspeita para diagnóstico devido ao histórico familiar e idade do paciente. Sendo assim, a detecção precoce de mutações no gene *CDH1* em pacientes com câncer de estômago é crucial para o aconselhamento e gerenciamento genético, já que mais se encaixa no perfil do paciente.⁹

No entanto, a síndrome de câncer gástrico familiar pode apresentar um comportamento clínico peculiar, com lesões microscópicas de carcinoma de células em anel sinete, muitas vezes presente em indivíduos assintomáticos antes do diagnóstico clínico de câncer avançado, o que corrobora na suspeita pela síndrome em questão, ainda se for considerado o risco relativo de B.A (Figura 6). Pacientes sintomáticos geralmente são diagnosticados em estágios avançados da doença, nos quais a sobrevida em 5 anos é baixa. Devido à sobrevida limitada associada ao câncer de estômago avançado, diretrizes internacionais recomendam triagem precoce e cirurgia profilática como medidas preventivas.⁸

Se o B.A é diagnosticado como portador da alteração de *CDH1*, a gastrectomia total profilática é recomendada, já que está com idade entre os 18 e 40 anos. Se o paciente não optar pela cirurgia profilática é recomendado endoscopia e outros exames de imagem a cada 6-12 meses. No caso de B.A., uma investigação mais aprofundada do seu caso seria indispensável para averiguar qualquer tipo de alteração do trato gastrointestinal.⁸

Mesmo que o paciente não realize qualquer tipo de teste genético, a adoção de um estilo de vida saudável, caracterizado por uma alimentação equilibrada, a abstenção do consumo excessivo de álcool e a não prática do tabagismo, está fortemente correlacionada com uma redução significativa do risco de câncer gástrico.¹⁰ Portanto, é importante orientar o paciente para esse estilo de vida, já que possui um histórico forte para o câncer gástrico.

Apesar da baixa probabilidade apresentada pelas plataformas é importante salientar que mais de 40% dos pacientes com câncer gástrico difuso hereditário não possuem mutações no gene *CDH1*, indicando a existência de outros genes de susceptibilidade. O gene *PALB2*, relacionado ao câncer de mama, também foi identificado como um possível gene responsável pelo câncer gástrico familiar. Estudos genômicos revelaram mutações de perda de função em *PALB2* em pacientes com adenocarcinoma gástrico, e essas mutações foram mais comuns em famílias com a síndrome do que na população em geral. No entanto, são necessárias mais evidências para estabelecer o *PALB2* como um alvo de testes genéticos de rotina em famílias com a síndrome do câncer de estômago que não possuem mutações em *CDH1*.¹¹

Considerando as diversas possibilidades apresentadas, é importante que o paciente realize o teste genético para um manejo mais eficiente de sua condição. No entanto, apenas uma pequena parcela dos pacientes é testados, logo, é essencial uma análise dos fatores que levam a esse afastamento¹².

Nesse sentido, percebe-se que fatores como custo, privacidade, logística, tempo necessário para realização e utilidade clínica têm importância para os pacientes no momento da realização dos testes genéticos¹¹ mesmo quando a intenção é preditiva¹³.

Tendo isso em vista, vale ressaltar como o destino das informações obtidas por exames genéticos é de grande relevância para os pacientes, que relatam o receio da discriminação em caso de exposição, tanto na inserção e permanência no mercado de trabalho quanto no próprio sistema de saúde, como por exemplo, na adesão à planos de saúde¹³.

Outro fator de grande relevância, principalmente em um país de dimensões continentais como o Brasil, é a disponibilidade de locais que realizam esses exames, já que, mesmo com a presença do SUS em cidades interioranas, para a realização de exames menos comuns, como o teste genético, é necessário que o paciente se desloque para grandes centros.¹³

Há de se considerar ainda, a interferência do estado emocional do indivíduo, uma vez que pacientes com sintomas depressivos tendem a não realizar o exame quando solicitado ou, por vezes, a realizar, mas não retornar para acompanhamento após os resultados¹²

Algo interessante, é o fato de que pacientes que passaram recentemente ou estão no tratamento para câncer, em sua maioria, têm menos receios ligados à realização de testes genéticos.¹²

Uma vez que o paciente se dispõe à realização do teste genético, em caso da necessidade de utilização do exame pelo Sistema Único de Saúde (SUS), é preciso se atentar à possibilidade da judicialização do acesso. No que diz respeito aos exames genéticos essenciais para a saúde de pacientes que não têm condições financeiras para arcar com os custos quando não são fornecidos pelo Estado, é possível recorrer ao poder judiciário para pleitear a realização desses serviços. Esses pedidos fundamentam-se no

direito fundamental à saúde, garantido pela Constituição Federal (artigo 196: “A saúde é direito de todos e dever do Estado”), e podem ser respaldados por Leis Estaduais pertinentes.

Assim como ocorre nos casos de judicialização de tratamentos de saúde, os pacientes baseiam seus argumentos na necessidade de acesso aos exames genéticos, essenciais para seu diagnóstico e tratamento adequados. Eles destacam a urgência e importância desses exames para a preservação da sua saúde e qualidade de vida.

Como exemplo notável no Distrito Federal, menciona-se o processo 0723888-05.2021.8.07.0016, que tramitou na 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do Tribunal de Justiça do Distrito Federal (TJDF). Nesse caso, um paciente com atraso global no desenvolvimento pediu que o Estado custeasse um exame de exoma completo com análise mitocondrial e descrição das VUS. O juiz, ao avaliar o relatório médico especializado (que caracterizou a urgência como relativa) e considerar a falta de recursos financeiros do requerente, adotou uma abordagem análoga àquela utilizada em casos de custeamento de tratamentos e medicamentos. Ressaltou-se que, embora o Estado não disponha de recursos ilimitados, a jurisprudência dos Tribunais Superiores prevalece no entendimento de que o direito à saúde deve prevalecer sobre interesses de ordem patrimonial.¹⁴

A abordagem para a realização dos exames, genéticos ou não, vai depender das apresentações clínicas e histórico familiar do paciente (Figura 1). No caso de B.A., para melhor direcionamento da conduta médica, utilizou-se a plataforma QCancer a fim de identificar o risco de desenvolvimento de cânceres em diferentes órgãos ou sistemas considerando os fatores acima citados. De acordo com o resultado (Figura 5), o paciente tem 2,5% de risco de ter qualquer câncer, o que configura um risco relativo de 15.6 (Figura 6), ou seja, B.A. tem 15,6 vezes mais chances de ter a doença se comparada a uma pessoa sem sintomas e histórico familiar.⁹

De forma mais específica, devido à apresentação de maiores riscos para o desenvolvimento câncer pancreático (0,5%), gastroesofágico (0,47%) e colorretal (0,32%) e, de acordo com seu heredograma, da alta ocorrência de tumor gástrico na família acompanhada da manifestação de câncer de mama em uma tia paterna direciona-se a hipótese diagnóstica para o Câncer Gástrico Difuso Hereditário.⁹

Assim, para confirmação da hipótese o profissional deve solicitar o sequenciamento do gene *CDH1* e a realização de endoscopias regulares (a cada 6 meses) para detecção precoce de alterações epiteliais, como ulcerações.⁹

Caso confirmada a hipótese de mutação no gene *CDH1*, recomenda-se a gastrectomia total profilática (sem dissecação de gânglios linfáticos D2) entre os 18 e os 40 anos de idade, pois essa permite a retirada de toda a mucosa gástrica. No entanto não se trata de um procedimento simples, mesmo em centros especializados, que apresentam taxas de mortalidade entre 1,9% e 4,6% e morbidade ao redor de 10% a 20%.¹⁵ A gastrectomia profilática antes dos 18 anos de idade não é recomendada, porém pode ser considerada

para determinados casos, especialmente os que têm familiares com diagnóstico de câncer gástrico antes dos 25 anos de idade, não sendo o caso do paciente relatado. É indicada uma endoscopia de base antes da gastrectomia total profilática.⁹

Caso o paciente opte por não se submeter a gastrectomia total profilática deve lhe ser recomendado o rastreamento por endoscopia digestiva alta com múltiplas biópsias aleatórias a cada 6 a 12 meses. Quando oferecido o rastreamento por endoscopia, deve-se discutir as limitações de tal. Dados disponíveis sugerem que a endoscopia pode não detectar adequadamente as lesões precursoras do câncer gástrico difuso e não se sabe, até então, se a vigilância neste contexto afeta positivamente a esperança de vida.¹⁶

Além disso, as mulheres com mutações *CDH1* correm um risco maior de desenvolver câncer da mama, mais especificamente o carcinoma lobular da mama. Estas pacientes devem ser encaminhadas para um centro com uma equipe multidisciplinar dedicada a esta doença.¹⁶

O aconselhamento genético para pacientes portadores de câncer gástrico difuso hereditário deve incluir a avaliação de um pedigree familiar de três gerações, deve prestar especial atenção às necessidades psicossociais do indivíduo. Os conselheiros devem ajudar os doentes a compreenderem a importância de revelar o seu diagnóstico aos membros da família em risco e oferecer assistência na implementação de um plano de comunicação, para que esses possam também investigar, por meio de testes genéticos, se são portadores da variante genética encontrada no paciente em questão, no caso a variante mutagênica do gene *CDH1*. Pode ser útil reunir-se com a família em geral para discutir diferentes perspectivas e garantir que é recebida informação consistente.¹⁶

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos, pode-se concluir que o paciente B.A. apresenta um histórico familiar propício para o desenvolvimento de câncer gástrico. Embora as plataformas de pesquisa utilizadas tenham indicado uma baixa probabilidade de mutação no gene *CDH1* para o paciente, é importante destacar que mais de 40% dos casos de câncer gástrico difuso hereditário não estão associados a mutações nesse gene específico, sugerindo a existência de outros genes de susceptibilidade.

O diagnóstico precoce de mutação no gene *CDH1* é essencial para fornecer aconselhamento genético adequado e promover um manejo adequado para essa condição. A realização de testes genéticos juntamente com exames endoscópicos regulares, pode auxiliar na detecção precoce de alterações nas células epiteliais. Se confirmada a presença de mutação no gene *CDH1*, a gastrectomia total profilática é recomendada, especialmente entre os 18 e 40 anos de idade.

No entanto, é importante considerar os desafios e fatores que podem influenciar na realização dos testes genéticos, como os custos envolvidos, a privacidade dos dados,

a disponibilidade dos centros de testagem e o impacto emocional nos pacientes. Os profissionais de saúde devem instruir os pacientes sobre a mudança no hábito de vida, adotando um estilo de vida mais saudável, além de realizar os exames adequados para o manejo correto dessa condição.

Além disso, o aconselhamento genético desempenha um papel crucial no fornecimento de suporte psicossocial aos pacientes e suas famílias, facilitando a comunicação entre os membros da família, ajudando-os a compreender os riscos envolvidos, e auxiliando na implementação de um plano de acompanhamento adequado.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer TODAY. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [Internet] [citado em 11 de julho de 2023] Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today>.
2. Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023 [citado em 11 de julho de 2023]
3. Barroso-Sousa R, Fernandes G. Oncologia: Princípios e Prática Clínica. 1st ed. Santana de Parnaíba [SP]: [Internet] Manole; 2023 [citado em 11 de julho de 2023]
4. César ACG, Silva AE, Tajara EH. Fatores genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese gástrica. Arquivos de Gastroenterologia. [Internet] 2002 [citado em 11 de julho de 2023] Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/27390>.
5. Pedigree List - Invitae Family History Tool [Internet]. [citado em 11 de julho de 2023] Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>.
6. Risk calculator - ASK2ME [Internet]. [citado em 11 de julho de 2023] Disponível em: <https://ask2me.org/calculator.php>.
7. Qcancer [Internet]. [cited 2023 Jul 11]; Disponível em: <https://www.qcancer.org/>.
8. Gregory SN, Davis JL. CDH1 and Hereditary Diffuse Gastric Cancer: A Narrative Review. Chin Clin Oncol. 2023;12(3):25 [Internet]. doi:10.21037/cco-23-36. [citado em 11 de julho de 2023]. Disponível em: <https://cco.amegroups.com/article/view/114397/html>.

9. Guidelines Detail. NCCN. [Internet] Disponível em: www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1434. [citado em 11 de julho de 2023]
10. Massari G, et al. Frequency of CDH1 Germline Mutations in Non-Gastric Cancers. *Cancers*. 2021. doi:10.3390/cancers13102321.
11. Santa R, et al. Frequency of CDH1 Germline Variants and Contribution of Dietary Habits in Early Age Onset Gastric Cancer Patients in Brazil. *World J Surg*. 2019 . doi:10.1007/s10120-019-00945-9.
12. Hanson EN, et al. Psychosocial factors impacting barriers and motivators to cancer genetic testing. *Cancer Med*. 2023 doi:10.1002/cam4.1.
13. Alvord TW, et al. Public perception of predictive cancer genetic testing and research in Oregon. *J Genet Couns*. 2020. doi:10.1002/jgc4.1231.
14. DF deverá custear exame genético para tratamento neurológico em criança [Internet]. Tribunal de Justiça do Distrito Federal e dos Territórios. [Internet] [citado em 15 de julho de 2023] Disponível em: <https://www.tjdft.jus.br/institucional/imprensa/noticias/2021/novembro/df-devera-custear-exame-genetico-para-crianca-de-dois-anos>
15. Cutait Raul, Garicochea Bernardo, Cotti GCC. Diagnóstico e manejo do câncer gástrico familiar. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias* [Internet]. 2008 Nov 24 [citado em 12 de julho de 2023] DOI <https://doi.org/10.1590/S0100-69912001000400010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/yDD8NcZRFsMyBbx67ymgKmc/#>
16. Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020. doi:10.1016/S1470-2045(20)30219-9

ALICE MOREIRA DE PAULA: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/4760333272415511>

ANA CAROLINA AVANCINI GUIMARÃES: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3106980866262566>

ANA CAROLINA COVRE COAN: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/7735544204407718>

ANA CAROLINA RODRIGUES REISEN: Universidade Federal do Espírito Santo
- UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/2308554287526935>

ANA CATARINA AMARAL LEAL: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/6725022232799082>

ANA CLARA GUSMÃO TRINDADE FONSECA: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/3483828242850586>

BABY JOHN LOUIS: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória-
Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/5738298313001291>

BÁRBARA ELISIÁRIO OLIVEIRA: Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/8027628134083039>

BRUNO BOSSENELE SIMÕES: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.

<https://lattes.cnpq.br/5884807228160955>

CAIO BACKER BONADIMAN MARINATO: Universidade Federal do Espírito
Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.

<http://lattes.cnpq.br/0008568099844193>

DANTE SALA CARPES: Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória-
Espírito Santo.

<https://lattes.cnpq.br/6861900540617995>

- DÉBORA DUMMER MEIRA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/7199119599752978>
- ESTER DOS SANTOS GARCINDO:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/4127643425357874>
- GUILHERME AGRIZZI ALTOÉ:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/9980385191409215>
- GUILHERME VALIATE PICOLI:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3602322279048181>
- ISA DE OLIVEIRA ROCHA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/7608599368430604>
- IÚRI DRUMOND LOURO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/Vitória
– Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3817361438227180>
- JOÃO VICTOR DE AZEVEDO DUTRA:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/2586665854253683>
- LETÍCIA CARVALHO CORRÊA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/2374088275085041>
- LETÍCIA LEONCIO ARAÚJO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/3935205965617432>
- LORRANE SANTOS CRULHE:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo
<http://lattes.cnpq.br/8452987201468844>
- MARIA LUÍSA RODRIGUES OLIVEIRA ROQUE:** Universidade Federal do
Espírito Santo - UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3880120405078691>

- MATHEUS CORREIA CASOTTI:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória – Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6184046265391814>
- MATHEUS LEITE HUBNER:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/3800497238942197>
- MAYANA SANDRE PELLEGRINO:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória - Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/7572862017518548>
- MURILLO SANT'ANNA DE MOURA:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/9830215901687533>
- SÁVIO CESAR RODRIGUES PESTANA:** Universidade Federal do Espírito Santo
- UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/6633288923576305>
- SOPHIA BRIDI ZAMPROGNO:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/2576434383158850>
- SUMAYA SCHERRER SENNA CAETANO:** Universidade Federal do Espírito
Santo-UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5620457010107510>
- TAISSA DOS SANTOS UCHIYA:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória - Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/5459231030828624>
- VINICIUS EDUARDO DALEPRANE:** Universidade Federal do Espírito Santo -
UFES/Vitória-Espírito Santo.
<http://lattes.cnpq.br/8834898245298093>
- YASMIN ALVES JABOUR:** Universidade Federal do Espírito Santo - UFES/
Vitória-Espírito Santo.
<https://lattes.cnpq.br/1137770653477114>