

CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO: ABORDANDO O ACONSELHAMENTO GENÉTICO A PARTIR DE UM RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

Franthesco Wietchesky Oliveira da Silva

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Gabriel Elias de Gois Santos Silva

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Livia Valle dos Santos Silveira

Talita Lopes Nunes

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Sumaya Scherrer Senna Caetano

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

Íuri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
(UFES)
Vitória, Espírito Santo, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: Câncer Gástrico Difuso Hereditário (HDGC) é uma síndrome caracterizada pelo aumento de risco de cânceres gástrico difuso e de mama lobular, associada a mutações nos genes *CDH1* e *CTNNA1*. **RELATO DE CASO:** Detalhe-se o caso de um homem com histórico familiar sugestivo de HDGC, que atende aos critérios para prescrição de teste genético para mutações no gene *CDH1*. **RESULTADOS:** As estimativas indicam que o probando está sob risco de desenvolvimento de câncer gástrico, que atinge mais de 70% dos homens portadores de *CDH1* a partir dos 75 anos. **DISCUSSÃO:** Confirmado o diagnóstico do câncer gástrico relacionado a *CDH1*, recomenda-se ao paciente realizar aconselhamento genético e prevenção com gastrectomia e esofagogastroduodenoscopia periódica. **CONCLUSÃO:** A análise familiar mostra-se importante em situações de múltiplos casos de câncer para investigar causas genéticas relacionadas e orientar o probando e seus

familiares sobre prevenção e diagnóstico precoce.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer Difuso 1. *CDH1* 2. Esofagogastroduodenoscopia 3. Gastrectomia 4.

HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER: APPROACHING GENETIC COUNSELING FROM A CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary Diffuse Gastric Cancer (GCDH) is a syndrome characterized by an increased risk of diffuse gastric and lobular breast cancer, associated with mutations in the *CDH1* and *CTNNA1* genes. **CASE REPORT:** Here it is reported the case of a man with a suggestive family history of HDGC, who meets the criteria for prescribing genetic testing for mutations in the *CDH1* gene. **RESULTS:** Estimates indicate that the proband is at a risk of developing gastric cancer that reaches more than 70% of *CDH1* carrier men from the age of 75 years. **DISCUSSION:** Once the diagnosis of *CDH1*-related gastric cancer is confirmed, genetic counseling and prevention with gastrectomy and periodical esophagogastroduodenoscopy are recommended to the patient. **CONCLUSION:** Family analysis is important in situations of multiple cancer cases to investigate related genetic causes and guide the proband and his family members on prevention and early diagnosis. **KEYWORDS:** Cancer Diffuse 1. *CDH1* 2. Esofagogastroduodenoscopia 3. Gastrectomy 4.

INTRODUÇÃO

O Câncer Gástrico Difuso Hereditário (HDGC, do inglês *Hereditary Diffuse Gastric Cancer*) é uma síndrome de caráter autossômico dominante caracterizada pelo aumento de risco de câncer gástrico difuso (apresentação em células em anel de sinete) e câncer de mama lobular.¹ Geneticamente está associada a mutações nos genes *CDH1* (que codifica a proteína de adesão E-caderina) e *CTNNA1* (que codifica a α -catenina, uma proteína que conecta as caderinas da membrana plasmática aos filamentos de actina do citoplasma). Variantes patogênicas no gene supressor de tumor *CDH1* são encontradas em 30 a 50% das famílias com a síndrome.^{2,3}

Estima-se que até 10% dos carcinomas gástricos apresentam agregação familiar. Em contraste, cerca de 1-3% (aproximadamente 33.000 por ano) são genuinamente hereditários.⁴ Entretanto, os indivíduos da etnia Maori presente na Nova Zelândia são mais afetados por esse tipo de câncer; aproximadamente 13% dos casos avançados de câncer gástrico difuso nessa população são hereditários e aqueles indivíduos que carregam a variante patogênica enfrentam um risco de até 70% de desenvolver câncer gástrico.⁵

Na HDGC, a penetrância em portadores de mutação comprovada é incompleta e variável entre as famílias; o risco de desenvolver câncer gástrico é de 42% para homens e 33% para mulheres, enquanto o risco de câncer de mama lobular ao longo da vida varia de 42 a 55%.¹

Os critérios para análise genética de mutações nos genes *CDH1* e *CTNNA1* em casos de suspeita de HDGC são divididos em duas categorias: familiares e individuais.²

Critérios familiares:

- Pelo menos dois casos de câncer gástrico em familiares (primeiro e segundo grau), com pelo menos um câncer gástrico difuso;
- Pelo menos um caso de câncer gástrico difuso em qualquer idade e um ou mais casos de câncer de mama lobular em diferentes membros da família com menos de 70 anos;
- Pelo menos dois casos de câncer de mama lobular em familiares com menos de 50 anos.

Critérios individuais:

- Câncer gástrico difuso antes dos 50 anos;
- Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos da etnia Maori;
- Câncer gástrico difuso em qualquer idade em indivíduos com história pessoal ou familiar (1º grau) de lábio leporino/fenda palatina;
- História de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, ambos diagnosticados antes dos 70 anos;
- Câncer de mama lobular bilateral, diagnosticado antes dos 70 anos;
- Células em anel de sinete *in situ* gástricas e/ou disseminação pagetóide de células em anel de sinete em indivíduos antes dos 50 anos.

RELATO DE CASO

E.M., homem, 20 anos, mede 1,82 metros de altura e pesa 80 kg; comparece ao consultório para aconselhamento genético e não apresenta quaisquer exames genéticos familiares consigo. Entretanto, a família possui histórico de neoplasias: a mãe morreu aos 42 anos, sendo diagnosticada com câncer lobular de mama aos 39 anos, e câncer gástrico difuso aos 40; sua avó materna morreu aos 52 anos, sendo diagnosticada com câncer gástrico difuso aos 50 anos; já o seu tio materno morreu aos 36 anos, diagnosticado com câncer gástrico difuso nesta mesma idade. Possui uma filha de 1 ano de idade com uma mulher sem histórico de câncer gástrico na família, um irmão de 18 e uma irmã de 15 anos de idade. O paciente é tabagista (entre 2 e 5 cigarros ao dia) e não é etilista. Não revelou qualquer condição na família em comorbidade com o câncer. Apresentou boa resposta ao exame físico geral e não se queixa de nenhum sintoma.

RESULTADOS

Na realização do aconselhamento genético, a confecção de um heredograma é indicada para a melhor visualização do contexto no qual um paciente se insere. O heredograma do paciente abordado no relato de caso (Figura 1) é apresentado a seguir.⁶

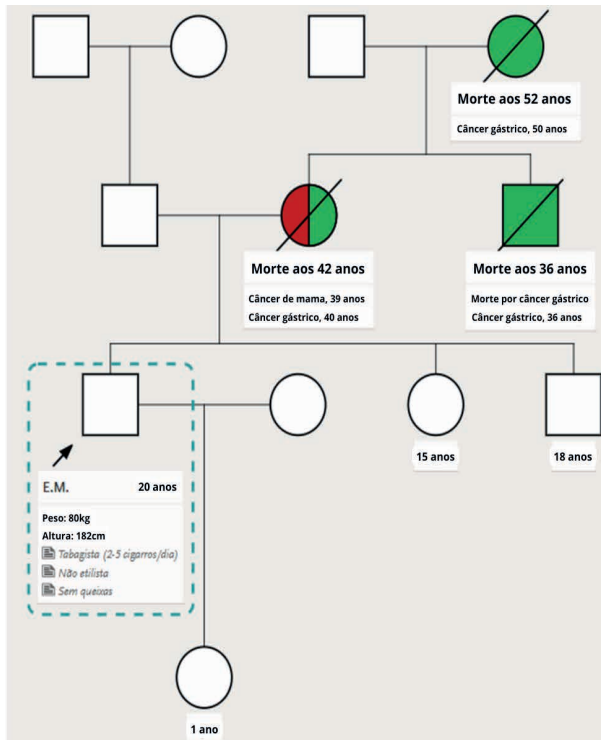


Figura 1. Heredograma do Paciente em Estudo. Quadrado – indivíduo do sexo masculino. Círculo – indivíduo do sexo feminino. Vermelho – paciente acometido por câncer de mama. Verde – paciente acometido por câncer gástrico.

Fonte: Invitae⁶ – adaptada

O gene *CDH1* (caderina 1) está localizado no cromossomo 16 (16q22.1). Variantes patogênicas em *CDH1* são responsáveis pela Síndrome do Câncer Gástrico Difuso Hereditário (HDGC), que apresenta herança autossômica dominante. Variantes patogênicas em *CDH1* estão significativamente associadas com os seguintes cânceres: gástrico.⁷ (Figura 2)

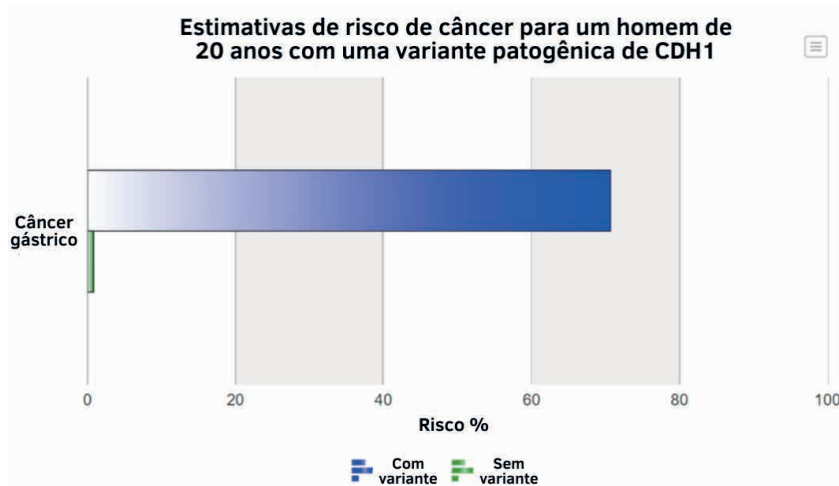


Figura 2. Estimativas de risco de câncer para um homem de 20 anos com uma variante patogênica de *CDH1*.

O gráfico demonstra com clareza que a mutação em *CDH1* aumenta substancialmente o risco de desenvolvimento de câncer ao ser comparado com uma pessoa não portadora dessa variante. Fonte: Ask2Me⁷ – adaptada.

Há evidências preliminares associando *CDH1* com os seguintes cânceres: colorretal. Variantes patogênicas em *CDH1* também estão associadas às seguintes doenças benignas: fissura orofacial. *CDH1* codifica uma proteína caderina epitelial transmembranar que desempenha um papel na adesão celular. A perda de função pode levar ao câncer através do aumento da proliferação e mobilidade celular. Outros genes com os quais o *CDH1* interage incluem: *AJAP1*, *CAV1*, *CTNNB1*, *CTNND1*, *DDR1*, *DLGAP5*, *KLRG1*, *LIMA1*, *PIP5K1C*, *PSEN1*, *RAB8B*, *RAPGEF2*, *TBC1D2*, *TRPV4*.⁷

Nota

As estimativas de risco são mostradas da idade atual do paciente até os 85 anos como um conjunto de gráficos (Figura 2 e Figura 3) e um quadro (Quadro 2) para permitir que o usuário interaja com os mesmos dados de várias maneiras, como nos Registros SEER 18 (Programa de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais), que fornece a probabilidade específica de idade de desenvolver cada câncer por sexo por meio de seu *software* DevCan.⁷

Estimativas de risco como gráficos

As estimativas de risco são aproximações razoáveis com base nas referências citadas. Use seu julgamento clínico para confirmar a melhor estimativa para seu paciente. As estimativas de risco podem ser encontradas em formato de tabela no final deste relatório.⁷

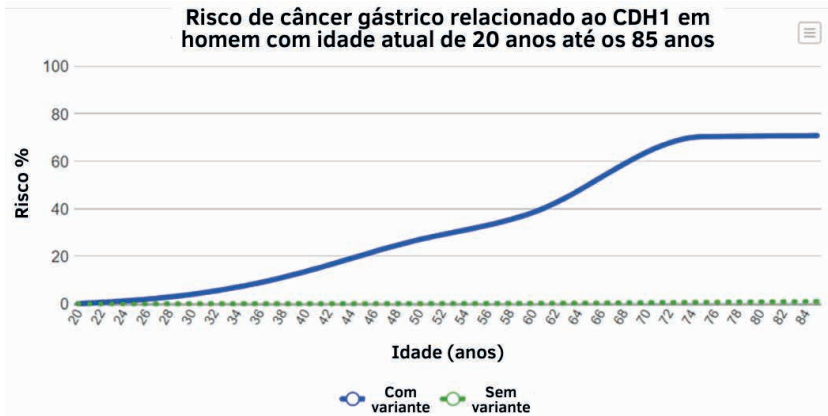


Figura 3. Risco de câncer gástrico relacionado ao *CDH1* em homem com idade atual de 20 anos até os 85 anos. Fica evidente o elevado risco de desenvolvimento de câncer gástrico para portador da mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2Me⁷

Gestão

As opções e diretrizes de manejo (Quadro 1) foram publicadas por 4 grupos. Esta tabela mostra as sugestões de gerenciamento desses grupos. Apenas reproduzimos aqui as diretrizes publicadas. Não estamos fazendo recomendações de gestão. Sugere-se a utilização de julgamento clínico e conhecimento do paciente para determinar a melhor estratégia de tratamento.⁷

Quadro 1. Opções e Diretrizes de Manejo para câncer gástrico.

Fonte: Ask2Me⁷.

Intervenção	NCCN	Esmo	Tung	Graffeo
Estômago				
Esofagogastroduodenoscopia	Endoscopia digestiva alta q 6-12 meses com múltiplas biópsias aleatórias naqueles que optam por não se submeter à gastrectomia profilática	NA	NA	Endoscopia digestiva alta q 6-12 meses com múltiplas biópsias aleatórias naqueles que optam por não se submeter à gastrectomia profilática
Gastrectomia	Entre 18 e 40. Mais jovem pode ser considerado naqueles com familiares diagnosticados com câncer gástrico antes dos 25 anos	NA	NA	Entre 18 e 40 anos para portadores que pertencem a famílias com histórico de Câncer Gástrico Difuso (DGC)

Estimativas de risco

As estimativas de risco (Quadro 2) têm as mesmas fontes que os gráficos de detalhes anteriores neste documento. As estimativas de risco são aproximações razoáveis com base nas referências citadas. Utiliza-se julgamento clínico para confirmar a melhor estimativa para o paciente.⁷

Quadro 2. CDH1- Risco gástrico para um homem de 20 anos até 85 anos. Fica evidente o elevado risco de desenvolvimento de câncer gástrico para portador da mutação em *CDH1*.

Fonte: Ask2Me⁷.

Idade	% da transportadora	% de não portadora
25	1,52	0
30	3,95	0
35	7,9	0,01
40	13,51	0,02
45	20,43	0,03
50	26,93	0,06
55	31,93	0,11
60	38,36	0,18
65	50,29	0,28
70	63,69	0,42
75	70,24	0,58
80	70,53	0,76
85	70,69	0,91

DISCUSSÃO

A perda da função do gene E-caderina (*CDH1*) tem sido associada à suscetibilidade difusa ao câncer gástrico e mutações de inativação da linha germinativa em *CDH1* caracterizam a síndrome do câncer gástrico difuso hereditário (HDGC). A hipermetilação na região promotora de *CDH1* é um fenômeno frequente em carcinomas gástricos difusos e pouco diferenciados e foi identificada como o principal mecanismo de inativação dos remanescentes do tipo selvagem alelo em casos de HDGC. Além disso, sabe-se que a linhagem germinativa de mutações de *CDH1* também podem predispor a carcinoma lobular de mama e câncer de próstata.^{2,8} Esta informação torna-se evidenciada no caso apresentado, na medida em que a mãe do paciente também possuiu câncer de mama, além do HDGC (Figura 1).⁶

A idade média de início do câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) é de 38 anos (variação: 14-69 anos). A maioria dos cânceres gástricos ocorre antes dos 40 anos⁸ - tal qual no paciente em análise. A idade de início é variável entre e dentro das famílias.⁸

Os sintomas são inespecíficos nos estágios iniciais da doença e, conseqüentemente, tendem a ser descartados tanto pelos acometidos quanto pelos médicos. Quando os sintomas específicos aparecem, os indivíduos afetados estão em um estágio avançado da doença. Os sintomas na fase tardia podem incluir dor abdominal, náuseas, vômitos, disfagia, plenitude pós-prandial, perda de apetite e perda de peso. No final do curso do câncer de estômago, uma massa palpável pode estar presente. Ainda, a disseminação do tumor ou metástase pode levar a aumento do fígado, icterícia, ascite, nódulos cutâneos e fraturas.⁸

Fatores ambientais e de estilo de vida - como infecção por *Helicobacter pylori*, obesidade, tabaco, alcoolismo bebidas e alimentos conservados com salga e carne processada - são os principais contribuintes para a etiologia desta doença, enquanto a agregação familiar é observada em aproximadamente 10% dos casos de câncer que são considerados hereditários. No geral, apenas 1-3% surgem como resultado de síndromes hereditárias de predisposição ao câncer. Entre as formas hereditárias, o mais importante mecanismo genético está associado à linhagem germinativa de mutações no gene *CDH1*, como já discutido anteriormente.⁹

No HDGC, a perda da proteína E-caderina faz com que as células tumorais individuais cresçam e invadam estruturas vizinhas. As células malignas individuais se infiltram e se espalham sob a mucosa de aparência histologicamente normal, causando espessamento e rigidez generalizada da parede gástrica, um fenômeno conhecido como linite plástica. Nenhuma massa tumoral é formada, ao contrário do tipo intestinal. As células malignas têm uma aparência distinta de anel de sinete, que é causada por um acúmulo de mucina intracelular que empurra o núcleo para um lado. Uma lesão pré-neoplásica claramente definida não é vista no HDGC.⁸

De acordo com as últimas diretrizes de consenso do *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC), deve-se suspeitar de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC) em um probando com qualquer dos seguintes critérios: um diagnóstico de câncer gástrico e uma história familiar de um ou mais indivíduos com câncer gástrico, em que um indivíduo afetado confirmou câncer gástrico difuso (CGD); um diagnóstico de CGD ocorrendo antes dos 40 anos, independentemente da história familiar; uma história pessoal e/ou familiar de CGD e câncer de mama lobular (CML), com pelo menos um indivíduo diagnosticado com um desses cânceres antes dos 50 anos.⁸

Além disso, o teste genético molecular deve ser considerado em um probando com qualquer um dos seguintes: um diagnóstico de CGD e células em anel de sinete *in situ* confirmadas patologicamente e/ou disseminação pagetóide de células em anel de sinete adjacentes à CGD; um diagnóstico de CGD e uma história familiar de dois parentes de primeiro ou segundo grau com CGD ou CML; um diagnóstico de CGD e uma história pessoal ou familiar de fissura labiopalatina.⁸

Se as características clínicas e a história familiar forem inconclusivas, a identificação de uma variante patogênica heterozigótica em *CDH1* por teste genético molecular confirma o diagnóstico e permite estudos familiares.⁸ Portanto, o teste molecular é recomendado em todos os indivíduos com um dos achados sugestivos (isso vale tanto para os pais, avós, tios, irmãos e primos do probando como para com os seus filhos e descendências) e em indivíduos com diagnóstico clínico de HDGC.⁸

Em relação às opções de tratamento, recomenda-se o atendimento por uma equipe multidisciplinar composta por especialistas em genética clínica, cirurgia gástrica - a gastrectomia total é recomendada¹⁰ -, gastroenterologia, patologia e nutrição. Estudos têm demonstrado que a cirurgia sozinha é menos do que satisfatória, com taxas de cura se aproximando de apenas 40%. Três grandes ensaios clínicos randomizados mostraram o benefício de sobrevivência da terapia adjuvante sobre a cirurgia sozinha. Numerosos ensaios clínicos randomizados falharam em mostrar benefícios consistentes de sobrevivência da radioterapia adjuvante ou quimioterapia isolada no tratamento do câncer gástrico.⁸ Vale ressaltar, também, que o tratamento do câncer de mama em indivíduos com câncer de mama relacionado a *CDH1* é semelhante ao das formas esporádicas de câncer de mama lobular.²

As abordagens de testes genéticos moleculares podem incluir testes de um único gene e uso de um painel multigênico. No teste de gene único, a análise da sequência de *CDH1* é realizada primeiro e seguida pela análise de deleção/duplicação direcionada ao gene se nenhuma variante patogênica for encontrada. No painel multigênico, por sua vez, a inclusão do gene *CDH1* e outros genes de interesse também pode ser considerado.⁸

A aplicação desses testes para pacientes de risco traz notórias vantagens na estruturação do plano terapêutico, mas pode implicar em reações negativas por parte do paciente e sua família, o que abre a possibilidade da criação de novas problemáticas, além da redução e/ou exacerbação das dificuldades intrínsecas ao cenário pós-diagnóstico, sendo de suma importância para o caso apresentado.¹¹

A conduta profissional relacionada a doenças genéticas deve, portanto, levar em conta a multiplicidade de fatores que atravessam um diagnóstico, com zelo pela dimensão emocional e realidade socioambiental do probando e seus familiares; destaca-se a importância de se abordar o manejo de expectativas quanto ao desenvolvimento de câncer, próprio e/ou por parentes, problemas práticos relacionados à seguridade social e acesso aos recursos tecnológicos necessários para o acompanhamento adequado do quadro clínico e subjetividade daqueles afetados pelo novo contexto.^{10,11} Diante disso, faz-se necessária a realização do aconselhamento genético em uma abordagem multidisciplinar, a partir de uma integração profissional entre as áreas de genética médica, psicologia e assistência social para melhor aplicação de conduta terapêutica.^{11,12}

O paciente cumpre, ainda, critérios para a identificação de HDGC, uma vez que possui três casos patologicamente documentados da doença em parentes de primeiro ou

segundo grau (mãe, tio materno e avó materna) de qualquer idade, sendo dois destes casos diagnosticados antes dos 50 anos de idade, o que cumpre mais um critério e fortalece a indicação de teste genético, uma vez que a manifestação precoce é um indicativo de aumento de susceptibilidade ao desenvolvimento do câncer.^{8,1}

A definição de quadro é extremamente importante para o aconselhamento genético, auxiliada por ferramentas para a construção de heredograma (Figura 1) e quadros de susceptibilidade (Figura 5), de forma a estabelecer uma visão global para análise de pertinência para testes genéticos e proposição de hipóteses diagnósticas, bem como manejar condutas que excedam o tratamento do probando, como aconselhamento familiar e testagem em parentes. Mesmo que mutações no gene *CDH1* tenham estabelecem forte relação com quadros de HDGC, mais de 40% dos pacientes que compartilham do diagnóstico não apresentam o mesmo padrão de alteração genética.^{2,13}

Sabe-se que o gene *PALB2* está relacionado com a predisposição ao câncer de mama, uma vez que atua na modulação do *BRCA2*, e possui relação com a susceptibilidade ao câncer gástrico; famílias com HDGC sem mutação em *CDH1* demonstram forte influência de *PALB2*.² Mesmo que mais evidências sejam necessárias para a realização de um teste genético protocolar, não se descarta, em contexto futuro, a possibilidade de realização de sequenciamento não só de *PALB2*, mas de outros genes possivelmente relacionados à susceptibilidade em famílias afetadas sem mutação de *CDH1*.^{2,13} Confirmado o diagnóstico do câncer gástrico relacionado a *CDH1*, a medida mais eficaz de prevenção é a gastrectomia profilática, em geral realizada entre os 18 e 40 anos; tal medida nem sempre é aceita por muitos pacientes, dado o seu perfil radical.²

Nesse contexto, é indicada uma estratégia de vigilância para os indivíduos saudáveis da família – assim como o paciente em questão – caracterizada pela realização de endoscopias digestivas altas periódicas (a cada 6 meses a 1 ano), a partir do teste positivo. Lesões iniciais podem ser difíceis de serem identificadas, dado o pequeno tamanho e a tendência de se apresentarem na forma exofítica; preza-se, portanto, a realização de múltiplas e constantes biópsias, além de um aumento de eficácia do exame quando auxiliado por colorações (azul de metileno, índigo carmim e vermelho congo).^{2,13} Essas medidas são essenciais para um diagnóstico precoce do câncer e, por conseguinte, uma intervenção terapêutica geralmente mais bem-sucedida, de modo a garantir uma melhor qualidade de vida ao paciente e sua família.¹³

A conduta profissional relacionada ao câncer gástrico difuso hereditário, desse modo, segue um protocolo (Figura 6), contemplando diagnóstico e terapêutica e/ou vigilância.¹³

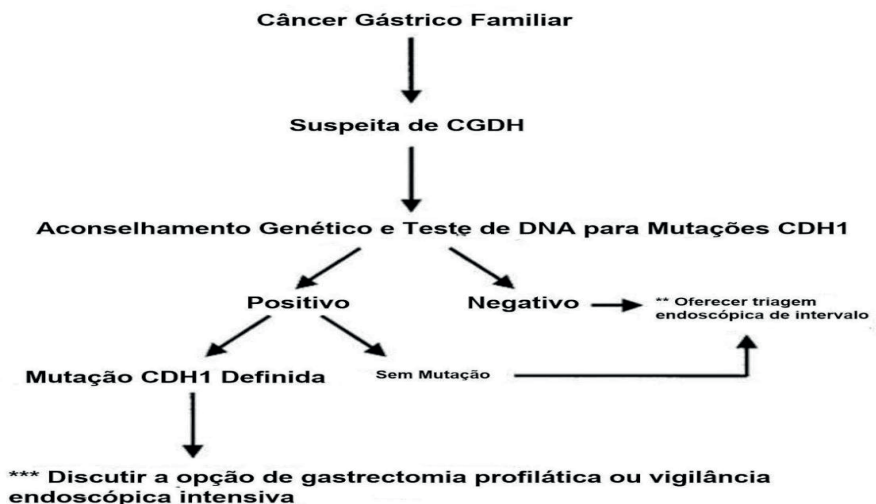


Figura 6. Protocolo a ser seguido no caso de suspeita de HDGC.

Fonte: Graziano et al., 2003¹³ – adaptado

CONCLUSÃO

Observou-se que o probando atende aos critérios de teste genético para mutações no gene *CDH1*. Se confirmada a presença de variantes patogênicas, o paciente está sob um risco de 1,52% de desenvolver câncer gástrico aos 20 anos; esse risco se agrava ao decorrer da vida do paciente, podendo alcançar valores acima de 70% a partir dos 75 anos de idade. A conduta médica protocolada para este paciente é a gastrectomia de prevenção e a esofagogastroduodenoscopia em intervalos de 6-12 meses. Relatos como este evidenciam a importância da investigação familiar de casos de câncer no processo de prevenção e diagnóstico precoce.

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. Gullo I. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica*. 2020 Oct;112(3):166–85.
2. Nccn.org. 2020. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
3. CTNNA1 Gene - GeneCards | CTNA1 Protein | CTNA1 Antibody [Internet]. www.genecards.org. [cited 2022 Jul 31]. Disponível em: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=CTNNA1#:~:text=CTNNA1%20Gene%20%2D%20Catenin%20Alpha%201&text=This%20gene%20encodes%20a%20member>
4. Taja-Chayeb L, Vidal-Millán S, Trejo-Becerril C, Pérez-Cárdenas E, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, et al. Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC). An overview. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2022 Apr;46(4):101820.
5. Hereditary diffuse gastric cancer: an overview for primary care [Internet]. 2018. Disponível em: <https://bpac.org.nz/2018/docs/gastric-cancer.pdf>
6. Invitae.com.2022. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>
7. Ask2me.org.2016-2017. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>
8. Kaurah P, Huntsman DG. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2002 Nov 4 [Updated 2018 Mar 22]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1139/>
9. Guindalini RSC, Cormedi MCV, Maistro S, Pasini FS, Branas PCAA, Dos Santos L, de Lima Pereira GF, de Bock GH, Saccaro DM, Katayama MLH, Faraj SF, Safatle-Ribeiro A, Ribeiro Junior U, Diz MDPE, de Gouvêa ACRC, Chammas R, Folgueira MAAK. Frequency of CDH1 germline variants and contribution of dietary habits in early age onset gastric cancer patients in Brazil. *Gastric Cancer*. 2019 Sep;22(5):920-931. doi: 10.1007/s10120-019-00945-9. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30895400; PMCID: PMC6694034.
10. van der Post, R. S., Vogelaar, I. P., Carneiro, F., Guilford, P., Huntsman, D., Hoogerbrugge, N., ... & Fitzgerald, R. C. (2015). Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of medical genetics*, 52(6), 361-374.
11. Hannum, J. S. S., Miranda, F. J., Brito, L. N. D. O., Costa Neto, S. B. D., & Cruz, A. D. D. (2015). Aconselhamento genético: análise e contribuições a partir do modelo de aconselhamento psicológico. *Psicologia: Ciência e Profissão*, 35, 797-808.
12. Zagalo-Cardoso, J. A., & Rolim, L. (2005). Aspectos psicossociais da medicina preditiva: revisão da literatura sobre testes de riscos genéticos. *Psicologia, Saúde e Doenças*, 1(1), 3-34.
13. Graziano, F., Humar, B., & Guilford, P. (2003). The role of the E-cadherin gene (CDH1) in diffuse gastric cancer susceptibility: from the laboratory to clinical practice. *Annals of oncology*, 14(12), 1705-1713.