

CÂNCER GÁSTRICO DIFUSO HEREDITÁRIO: UM RELATO DE CASO SOB PERSPECTIVA GENÉTICA DO *CDH1*

Data de aceite: 01/11/2023

Rebeca Pessanha Paes Rangel

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

Yasmin Cardoso Nóbrega

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

Lívia Valle dos Santos Silveira

Ludmila Coelho Mendonça

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: Câncer gástrico difuso hereditário é uma síndrome de câncer autossômica dominante associada a mutações no gene supressor de tumor *CDH1*. **RELATO DE CASO:** Homem de 61 anos. História familiar revelou que seu pai teve um câncer gástrico metastático aos 52 anos e seu filho é portador de uma mutação em *CDH1*. **RESULTADOS:** Portadores de mutação em *CDH1* têm maior risco de desenvolver câncer gástrico difuso do que não-portadores. Esse risco também aumenta com a idade, o que enfatiza a importância do teste genético e de estratégias profiláticas. **DISCUSSÃO:** Como mutações em *CDH1* aumentam o risco de câncer gástrico difuso e câncer de mama lobular, condutas para testes genéticos, cirurgias (gastrectomia total) e estratégias de vigilância (endoscopia com biópsia), são abordadas. **CONCLUSÃO:** A alta penetrância de *CDH1* evidencia o papel crucial da avaliação de risco, do diagnóstico precoce e de procedimentos profiláticos,

dadas as limitações das modalidades de vigilância.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer de mama lobular 2. Câncer gástrico difuso hereditário 3. *CDH1* 4. Gastrectomia 5. Medidas profiláticas 6.

HEREDITARY DIFFUSE GASTRIC CANCER: A CASE REPORT UNDER GENETIC PERSPECTIVE OF *CDH1*

ABSTRACT: INTRODUCTION: Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is an autosomal-dominantly inherited cancer syndrome associated with mutations in the tumor suppressor gene *CDH1*. **CASE REPORT:** 61-year-old male. Family history revealed that his father had metastatic gastric cancer at age 52 and his son is a carrier of a *CDH1* mutation. **RESULTS:** Carriers of *CDH1* mutation have a higher risk of developing diffuse gastric cancer than non-carriers. The cancer risk also increases with age, which emphasizes the importance of genetic testing and prophylactic strategies. **DISCUSSION:** As *CDH1* mutations increase the risk of diffuse gastric cancer and lobular breast cancer, guidelines for genetic testing, surgery (total gastrectomy) and surveillance strategies (endoscopy with biopsy) are approached. **CONCLUSION:** The high penetrance of *CDH1* shows the crucial role of genetic risk assessment, early diagnosis and prophylactic procedures, given the limitations of surveillance modalities.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Lobular breast cancer 2. Hereditary diffuse gastric cancer 3. *CDH1* 4. Gastrectomy 5. Prophylactic measures 6.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico apresenta a quinta maior incidência e a quarta maior mortalidade no mundo. Comparando com os dados do Brasil, ele é o quinto tipo de câncer com maior incidência e apresenta a quarta maior mortalidade por câncer no país.^{1,2} A maioria dos cânceres gástricos ocorre de forma esporádica, sendo que apenas 1-3% dos casos são hereditários.³

O câncer gástrico difuso hereditário (CGDH), é caracterizado pela presença de células em anel de sinete na submucosa gástrica, e está relacionado, principalmente, com mutações autossômicas dominantes no gene *CDH1*.⁴ Entretanto, também foram relatadas mutações nos genes *CTNNA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MAP3K6*.³ A mutação de *CDH1* além de predispor ao câncer gástrico também está relacionado, em pacientes do sexo feminino, ao aparecimento de câncer de mama lobular. Alguns estudos acrescentam correlação com câncer de cólon, mas ainda não há um consenso no meio científico.^{3 4 5}

Os testes genéticos para diagnóstico são recomendados com base em guidelines, levando em consideração a história familiar do paciente, além da análise histopatológica de espécimes de ressecção endoscópica da mucosa gástrica, que confirmam o diagnóstico. Quando não detectado precocemente, o câncer gástrico possui um prognóstico ruim, associado à uma baixa expectativa de vida e elevada mortalidade.³

RELATO DE CASO

O.C., homem, 61 anos, mede 1,68 metros de altura e pesa 80 kg, relata que seu pai faleceu, aos 52 anos, meses após a descoberta de um tumor gástrico que, posteriormente, descobriram ser metastático. Ademais, menciona que seu filho realizou um teste genético que detectou uma variante no gene *CDH1*. O paciente possui 2 irmãs, uma de 54 e outra de 58 anos de idade, e 2 filhos (um homem de 33 anos e uma mulher de 37 anos de idade). Sua esposa (e mãe de ambos os filhos) tem 55 anos e não possui histórico ou suspeita de câncer gástrico familiar. É ex-fumante e não é etilista.

RESULTADOS

Com base no relato de caso, pode-se construir um heredograma (Figura 1), a fim de representar de forma gráfica as principais características da história familiar da doença, no caso o CGDH, na família do probando. Destaca-se, por exemplo, o componente genético (portadores de mutação no gene *CDH1*, no caso em questão, o filho do probando) e os parentes afetados (neste caso, o pai do probando). O heredograma facilita a observação do grau de parentesco em relação aos afetados, o que é de suma importância para a identificação dos indivíduos que devem ser testados geneticamente. As indicações para o teste genético podem ser vistas abaixo (Figura 2), bem como os procedimentos indicados de acordo com o resultado do teste.^{3 8}

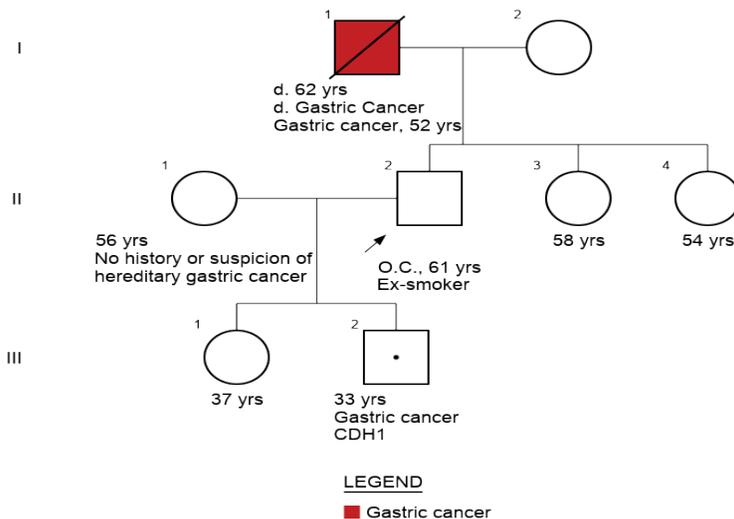


Figura 1: Heredograma do paciente, elaborado com base no relato de caso. d., deceased (falecido); ex-smoker (ex-fumante); gastric cancer (câncer gástrico); legend (legenda); No history or suspicion of hereditary gastric cancer (Sem história ou suspeita de câncer gástrico hereditário); yrs, years (anos). Em vermelho, indica-se indivíduo com câncer gástrico; indivíduo marcado com um ponto representa teste positivo para mutação em *CDH1*.

Fonte: Invitae Family History Tool⁹

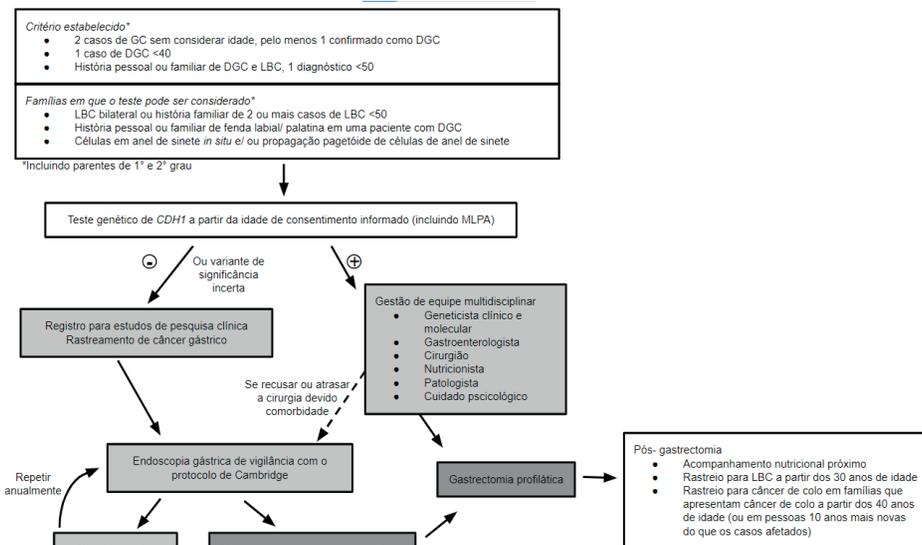


Figura 2: Algoritmo para manejo a partir de critérios clínicos de teste de câncer gástrico difuso hereditário (HDGC), testes genéticos, papel da endoscopia e gastrectomia. GC, câncer gástrico; DGC, câncer gástrico difuso; LBC, câncer de mama lobular; MLPA, amplificação de sonda de ligação multiplex.

Fonte: Traduzido com base em - van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline *CDH1* mutation carriers. *Journal of Medical Genetics*.³

Aplicando as características do probando na ferramenta de cálculo de riscos ASK2ME (All Syndromes Known to Man Evaluator - Todas as Síndromes Conhecidas pelo Homem Avaliador) e considerando que, assim como seu filho, ele também seja portador de uma mutação em *CDH1*, estimativas de risco são mostradas da idade atual do paciente até os 85 anos como um conjunto de gráficos (Figura 4) e um conjunto de tabelas (Figura 3). Os dados que suportam o risco para não portadores em tabelas e gráficos são dos Registros SEER 18 (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program - 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 (programa) DevCan. O cálculo foi feito considerando intervalos de confiança de 95% para estimativas de risco do portador dentro de um subconjunto de artigos. Vale destacar que, as estimativas dessa ferramenta são baseadas em extensa revisão da literatura identificando estudos confiáveis sobre as implicações do risco de câncer para cada gene.⁷

Age	Carrier %	Non-carrier %
66	25.7	0.12
71	51.01	0.29
76	59.99	0.48
81	60.5	0.68
85	60.74	0.82

Figura 3: Risco do paciente desenvolver câncer gástrico com gene *CDH1* de 61 anos até 85 anos. Age, idade; Carrier, portador; non-carrier, não portador.

Fonte: ASK2ME ⁷

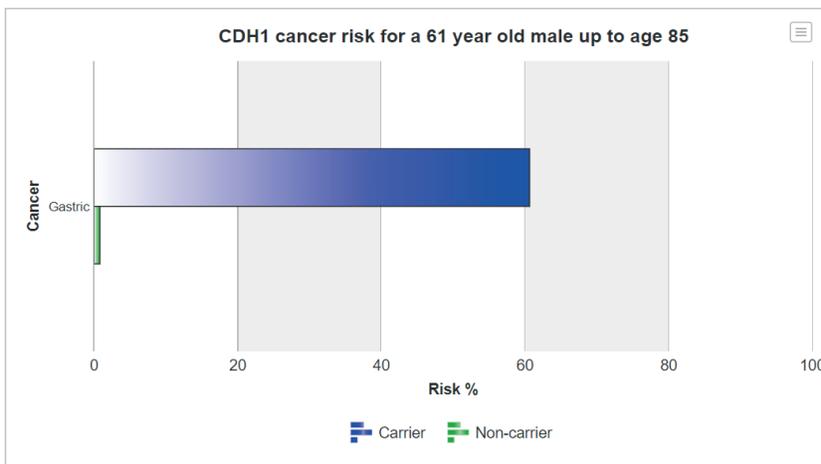


Figura 4: Risco de desenvolver câncer gástrico. Cancer gastric, câncer gástrico; Carrier, portador; *CDH1* cancer risk for a 61 year old male up to age 85 (Risco de câncer de *CDH1* para um homem de 61 anos até 85 anos); non-carrier, não portador; risk, risco.

Fonte: ASK2ME ⁷

DISCUSSÃO

Devido ao histórico familiar, o paciente deste caso provavelmente apresenta uma mutação no gene *CDH1* (gene que no filho apresenta variação). Esse gene está localizado no cromossomo 16q22.1 e codifica a E-caderina, proteína de adesão celular dependente de cálcio que é fundamental na manutenção da integridade estrutural da célula epitelial. Nos casos de mutação desse gene, há a expressão diminuída da E-caderina, o que promove irregularidades na arquitetura celular e no crescimento celular, levando ao desenvolvimento do câncer. A mutação no gene *CDH1* pode ocorrer esporadicamente ou ser herdada por um padrão de herança autossômica dominante, como aparenta ser neste caso.^{4 11}

Até o momento, mais de 155 mutações germinativas diferentes de *CDH1* foram descritas. A maioria das mutações patogênicas são truncadas e, portanto, não levam a uma proteína. Grandes deleções exônicas são relativamente raras, com uma frequência

de cerca de 5%.³ Como o *CDH1* é um gene supressor de tumor, um segundo hit somático é necessário para o início da formação de tumores. O gatilho e mecanismo molecular pelo qual o segundo alelo de *CDH1* é inativado parece ser diverso e inclui metilação - principalmente através da hipermetilação do promotor *CDH1* - mutação somática e, em menos casos, pela perda de heterozigiosidade.^{3 4 10}

Histopatologicamente, o CGDH se origina como focos discretos na submucosa gástrica, não produzindo mudanças arquitetônicas em seu estágio inicial. Entretanto, o patologista pode reconhecer o fenótipo da síndrome em lesões gástricas precoces através da identificação *in situ* ou em disseminação pagetóide das células em anel de sinete na submucosa. Devido a esses fatores, o rastreamento do CGDH pela aparência endoscópica da mucosa gástrica do estômago e por biópsias endoscópicas randomizadas é, na maioria dos casos, limitada e ineficiente, sendo recomendado, portanto, a gastrectomia total profilática a partir dos 18 anos de idade.^{3 4 8}

Esses cuidados são importantes, pois os pacientes sintomáticos, que desenvolvem o câncer gástrico difuso amplamente invasivo, têm um prognóstico ruim, apresentando menos de 10% de chance de cura. E, mesmo quando o câncer é curável, a taxa de sobrevivência em 5 anos ainda não excede 30%, demonstrando a gravidade e a letalidade da doença.³

Vale ressaltar que, para portadores de mutações no gene *CDH1*, o risco de câncer gástrico ao longo da vida aos 80 anos é estimado em 67% para homens e 83% para mulheres.⁸ Além disso, o risco cumulativo de câncer de mama lobular para mulheres com mutação em *CDH1* é estimado em 42% aos 80 anos.^{3 11}

Alguns estudos realizaram a correlação de mutação *CDH1* com câncer de cólon, mas ainda não há um consenso no meio científico. Entretanto, a triagem de câncer de cólon pode ser recomendada em pacientes com CGDH que têm um pedigree mostrando carcinoma de cólon presente antes dos 40 anos.^{3 4 5 11}

Outros genes com os quais o *CDH1* interage incluem: *AJAP1*, *CAV1*, *CTNNB1*, *CTNND1*, *DDR1*, *DLGAP5*, *KLRG1*, *LIMA1*, *PIP5K1C*, *PSEN1*, *RAB8B*, *RAPGEF2*, *TBC1D2*, *TRPV4*.⁷

De acordo com as diretrizes do National Comprehensive Cancer Network (Rede Nacional Abrangente do Câncer - NCCN), o teste genético para mutações de *CDH1* deve ser considerado quando qualquer um dos seguintes critérios for atendido⁸ (Figura 2):

- Dois casos de câncer gástrico em uma família, um confirmado de câncer gástrico difuso (DGC) independentemente da idade
- DGC diagnosticado antes dos 50 anos sem histórico familiar
- História pessoal ou familiar de DGC e câncer de mama lobular, diagnosticado antes dos 70 anos
- Dois casos de câncer de mama lobular em familiares antes dos 50 anos de idade

- DGC em qualquer idade em indivíduos de etnia maori, ou com história pessoal ou familiar de lábio leporino/fenda palatina
- Câncer de mama lobular bilateral antes dos 70 anos

Ao avaliar o caso do probando e o seu histórico familiar atesta-se que tanto ele, quanto seus familiares não se enquadram em nenhum dos critérios acima. Contudo, vale salientar que o pai do probando foi diagnosticado com câncer gástrico aos 52 anos e veio a falecer por conta da doença; além do filho do paciente ter testado positivo para a mutação do gene *CDH1*. Ademais, a mãe do seu filho não apresenta nenhum caso de câncer gástrico ou câncer de mama lobular na família. Sendo assim, sabendo que a herança relacionada ao *CDH1* é autossômica dominante e possui baixa frequência de mutação de novo, é possível inferir que muito provavelmente o probando apresenta a mutação do *CDH1* que foi herdada pela prole.^{3 4}

Com isso, também pode-se inferir que existe 50% de chance da filha do probando ter herdado essa mutação. Ademais, devido à característica da herança mencionada e ao diagnóstico de câncer gástrico do pai do probando, também é possível inferir que provavelmente o pai do probando era portador da mutação. Nesse contexto, as irmãs do probando teriam 50% de chance de serem portadoras da mutação em *CDH1*.^{3 4}

De acordo com a Figura 3 e a Figura 4, caso o indivíduo for portador da variante *CDH1*, há um aumento gradativo do risco de desenvolver câncer gástrico difuso hereditário, de modo que aos 85 anos de idade o risco máximo é de 60,8%, ao passo que em caso de não portador tal valor reduz drasticamente para 0,82%.⁷

Pacientes portadores de mutações patogênicas no gene *CDH1* (e.g., o filho do probando) devem ser informados sobre a possibilidade de intervenção cirúrgica e acompanhamento por exames. Aos pacientes com idade entre 18 e 40 anos, é recomendada a gastrectomia total⁹, devido ao alto risco desses pacientes desenvolverem câncer gástrico durante a vida e à limitação das modalidades de vigilância. O momento de realização desse procedimento é bastante individualizado, considerando as preferências, aspectos físicos e aspectos psíquicos do paciente. O exame de endoscopia digestiva alta é indicado precedendo a gastrectomia profilática, a fim de identificar tumores macroscópicos, uma vez que tal achado pode afetar a abordagem desse paciente.^{3 4}

Indivíduos portadores da mutação em *CDH1* que optarem por não se submeterem à gastrectomia total, assim como aqueles que têm um risco de 50% de serem portadores e que não foram testados para a mutação em *CDH1*¹³ (e.g., as irmãs e a filha do probando), devem ser acompanhados com endoscopias digestivas altas e múltiplas biopsias randomizadas a cada 6 a 12 meses⁸, preferencialmente em centros especializados. Considerando que células emaneladas na submucosa gástrica não são detectadas por meio de endoscopias mas podem ser identificadas em análises histológicas, a estratégia é a realização de no mínimo 30 biópsias das 5 áreas do estômago.^{3 8 11} No entanto, devido a

alta taxa de falsos negativos, pacientes devem ser informados que é possível que lesões sugestivas de malignidade não sejam detectadas nesses exames. (Figura 2)¹²

Ademais, dado o risco de câncer de mama lobular em pacientes portadores de uma variante *CDH1* P/LP, a mastectomia redutora de risco pode ser discutida com portadoras. Caso a paciente escolha não realizar o procedimento, é recomendado o rastreamento com mamografia anual e ressonância magnética da mama, a partir dos 30 anos de idade⁸. Em pacientes com 50% de chance de portar mutação em *CDH1* (e.g., irmãs e filha do probando), a mamografia anual e ressonância magnética da mama são indicadas a partir dos 35 anos de idade.^{13 14}

Apesar da realização do teste genético ser uma etapa essencial no diagnóstico e tratamento, é de suma importância atentar-se aos impactos que tal resultado causará na vida desse indivíduo e de sua família. Sendo assim, vale destacar os fatores psicossociais que permeiam esse processo, uma vez que em uma revisão sobre indivíduos que solicitam aconselhamento genético e testes para doenças hereditárias síndromes de câncer, seis áreas problemáticas dominantes foram identificadas:³

(1) lidar com o risco de câncer;

(2) problemas práticos: como obtenção de seguro de vida/empréstimos e emprego quando se é portador de mutação. Assim, haverá consequências de âmbito financeiro ao paciente, o que poderá reverberar até mesmo no seu tratamento, haja vista que em algumas situações os recursos terapêuticos não são ofertados gratuitamente; Além disso, nos casos em que o indivíduo afetado é o provedor financeiro da família haverá um grande impacto econômico;

(3) problemas relacionados à família: por exemplo, problemas de comunicação com os membros da família, já que o câncer em si foi e ainda é um tópico sensível a se discutir, sendo por muitas vezes considerado um tabu. Com isso, se não há diálogo por parte do indivíduo, a família não consegue compreender de fato como o paciente está lidando com a sua condição, seus medos e expectativas; mas também, se o diálogo não parte da família, haverá o sentimento de solidão por parte do paciente. Além disso, o portador da mutação ou gene de característica patogênica pode sentir-se responsável por passá-lo à sua prole, levando ao sentimento de culpa;

(4) problemas relacionados com crianças: como preocupações para crianças com risco aumentado ou o medo de diversos pais em falecer e deixar crianças pequenas;

(5) viver com câncer: por exemplo, medo de desenvolver câncer e a dor da perda de familiares. Vale destacar que, em alguns casos, os indivíduos portadores puderam acompanhar previamente a evolução de algum familiar com o câncer/síndrome em questão, o que pode acarretar uma maior angústia e medo de apresentar o mesmo quadro;

(6) emoções: tais como raiva, negação, sentimento de perda, ansiedade, depressão e dentre tantos outros. Todavia, pode-se apresentar também alívio, segurança, esperança e resignação dependendo do resultado dos testes e de como tal paciente está lidando com o diagnóstico.

Tendo em vista os tópicos supracitados, é imprescindível que durante a sessão de aconselhamento genético, o profissional não se atenha apenas nos fatores fisiológicos, mas também às questões psíquicas que o paciente possa apresentar. Com isso, cabe salientar a relevância de uma equipe multidisciplinar no acompanhamento do paciente e seus familiares, uma vez que os aspectos emocionais são frequentemente preponderantes na adesão do paciente ao tratamento, mudanças de hábitos de vida e medidas profiláticas.

Por fim, no que tange às medidas profiláticas, estudos recentes indicaram que quando alguma doença é vinculada às causas genéticas, os indivíduos tendem erroneamente a considerá-la não evitável e não tratável. Com isso, é de suma importância desconstruir tal estigma determinista que permeia o termo “genético”, posto que impacta diretamente no entendimento do probando e de seus familiares acerca da importância das medidas profiláticas, de redução de risco e dos tratamentos.⁶

CONCLUSÃO

Devido à alta penetrância da mutação do gene *CDH1* e do mal prognóstico do CGDH, nota-se a importância de que o diagnóstico seja feito de maneira precoce. Sendo de suma importância, dessa forma, que os médicos se mantenham atualizados com as diretrizes relacionadas à realização de testes genéticos para que o diagnóstico seja realizado nas populações de risco.

Além disso, devido à baixa acurácia de testes como a endoscopia para o diagnóstico precoce, mesmo quando realizada com biopsias randomizadas, é importante o aconselhamento para a realização da gastrectomia total profilática até que sejam desenvolvidos melhores testes de triagem. Mas, até o momento, o procedimento da gastrectomia pode ser considerado como o meio mais adequado de prolongar a sobrevida em portadores da mutação em *CDH1*.

Vale ressaltar que, considerando a complexidade desses casos, a abordagem para esses pacientes requer um acompanhamento com uma equipe multidisciplinar contando com geneticistas, patologistas, cirurgiões do aparelho digestivo, oncologistas, nutricionistas e psicólogos. Isso para garantir o cuidado tanto dos componentes físicos quanto dos emocionais e, assim, assegurar uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

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. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado em 30 de julho de 2022]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
2. Global Cancer Observatory [Internet]. [citado em 30 de julho de 2022]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>
3. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, Guilford P, Huntsman D, Hoogerbrugge N et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 15 maio 2015 [citado em 30 de julho de 2022].; 52(6):361-74. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103094>
4. Zylberberg HM, Sultan K, Rubin S. Hereditary diffuse gastric cancer: One family's story. *World Journal of Clinical Cases* [Internet]. 16 jan 2018 [citado em 31 de julho de 2022].; 6(1):1-5. Disponível em: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i1.1>
5. Martínez Valenzuela C, Castelán-Maldonado EE, Carvajal-Zarrabal O, Calderón-Garcidueñas AL. First report of a Mexican family with mutation in the CDH1 gene. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* [Internet]. 4 set 2020 [citado em 31 de julho de 2022].; 8(11). Disponível em: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1208>
6. Marteau TM, Croyle RT. Psychological responses to genetic testing. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 1998 Feb 28;316(7132):693-6 [citado em 31 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1112686/>
7. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Disponível em: <https://ask2me.org/show.php>
8. Nccn.org. 2020. [citado em 3 de agosto de 2022] Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
9. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/>
10. Silva M, Azenha D, Pereira C, Almeida A, Balseiro S, Sampaio AM, Santos P, Carvalho L. CARCINOMA GÁSTRICO E GASTRITE CRÔNICA Regulação Epigenética por Metilação dos genes CDH1 (Caderina-E), CDKN2A (p16INK4A), PTGS2 (COX2) e EGFR. *Acta Medica Portuguesa*. 2010;(1):5-14.
11. Wilcox R, Perpich M, Noffsinger A, Posner MC, Cooper K. Hereditary Diffuse Gastric Cancer: Multidisciplinary Case Report with Review of the Literature. *Pathology Research International* [Internet]. 6 fev 2011 [citado em 3 de agosto de 2022];2011:1-5. Disponível em: <https://doi.org/10.4061/2011/845821>

12. Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of CDH1. *JAMA Surgery* [Internet]. 1 abr 2021 [citado em 3 de agosto de 2022];156(4):387. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2020.6155>
13. Kluij I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, Plukker JT, de Jong D, van Krieken JH, van Hillegersberg R, Ligtenberg M, Bleiker E, Cats A. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Familial Cancer* [Internet]. 3 mar 2012 [citado em 3 de agosto de 2022];11(3):363-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10689-012-9521-y>
14. GOV.BR — Português (Brasil) [Internet]. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2021 ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (RN 465/2021); [citado em 3 de agosto de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/arquivos/assuntos/consumidor/o-que-seu-plano-deve-cobrir/Anexo_II_DUT_2021_RN_465.2021_TEA.AL.pdf