

ANÁLISE DO RISCO DE CÂNCER COLORRETAL A PARTIR DA SUSPEITA DE SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Data de aceite: 01/11/2023

Bruno Bossenele Simões

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Letícia Leoncio Araújo

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Ana Clara Gusmão Trindade Fonseca

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Lorrane Santos Crulhe

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Sumaya Scherrer Senna Caetano

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

Lúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer colorretal é o quarto mais comum mundialmente. A síndrome de Peutz-Jeghers é uma das causas conhecidas desta e de outras neoplasias. **RELATO DE CASO:** Mulher, 25 anos, relatou dor abdominal, constipação e hematoquezia. Câncer de mama aos 24. Relatou manchas escuras na adolescência. Pai, diagnosticado com câncer colorretal, é portador de *STK11* mutante. História familiar de câncer de cólon e pulmão. **RESULTADOS:** Por meio de ferramentas digitais, construiu-se o heredograma e calculou-se o risco da paciente de possuir câncer colorretal não diagnosticado (0,07%), além do risco de desenvolvimento dessa neoplasia se portadora (14,27%). O risco de neoplasias gástricas é o mais acentuado. **DISCUSSÃO:** O *STK11* codifica *LBK1*, proteína supressora de tumor. Diagnosticase SPJ pela presença de pólipos hamartomatosos via endoscopia/patologia. O aconselhamento genético medeia testagem e conduta, incluindo remoção dos pólipos como profilaxia. **CONCLUSÃO:** Melhores medidas profiláticas e terapêuticas são necessárias, assegurando qualidade de vida à paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento Genético 1. Neoplasias Colorretais 2. Neoplasias Gástricas 3. Neoplasias de Mama 4. Síndrome de Peutz-Jeghers 5.

ANALYSIS OF THE RISK OF COLORECTAL CANCER FROM SUSPECTED PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Colorectal cancer is the fourth most common cancer worldwide. Peutz-Jeghers syndrome is one of the known causes of this one and other neoplasms. **CASE REPORT:** Woman, 25 years old, reported abdominal pain, constipation and hematochezia. Breast cancer at 24. Reported dark spots during adolescence. Father, diagnosed with colorectal cancer, is a carrier of mutant *STK11*. Family history of colon and lung cancer. **RESULTS:** Using digital tools, the pedigree was constructed and the patient's risk of having undiagnosed colorectal cancer (0.07%) was calculated, in addition to the risk of developing this neoplasm if carrier (14.27%). The risk of gastric neoplasms is the most pronounced. **DISCUSSION:** *STK11* encodes *LBK1*, a tumor suppressor protein. *PJS* is diagnosed by the presence of hamartomatous polyps via endoscopy/pathology. Genetic counseling mediates testing and management, including removal of polyps as prophylaxis. **CONCLUSION:** Better prophylactic and therapeutic measures are needed to ensure the patient's quality of life.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Colorectal Neoplasms 2. Stomach Neoplasms 3. Breast Neoplasms 4. Peutz-Jeghers Syndrome 5.

INTRODUÇÃO

O câncer colorretal caracteriza-se como uma neoplasia maligna que se desenvolve no intestino grosso, localizando-se no cólon ou em sua porção final, reto¹. Variando de acordo com a região do Brasil e o sexo, esse tipo de câncer transita entre o segundo e terceiro mais comum na população² e o terceiro tipo de câncer mais comum do mundo, com cerca de 1,8 milhão de casos e mais 800.000 mortes por ano³. Grande parte desses tumores se iniciam com pólipos, que são lesões benignas que se dão na parede do intestino grosso, e apresentam como sintomas mais comuns: mudanças de hábitos intestinais injustificadas, presença de sangue vivo nas fezes, dor abdominal ou ao evacuar e afinamento das fezes. Ademais, são fatores de risco para essa condição a má alimentação, a constipação intestinal - devido ao contato prolongado das fezes com as paredes do intestino - e a presença de pólipos, além de fatores genéticos⁴, sendo que o diagnóstico é feito através de uma biópsia colonoscópica, na qual as lesões são biopsiadas para análise histopatológica⁵.

O gene *STK11* é responsável por codificar uma proteína pertencente à família das quinases responsável por um papel de supressão tumoral, facilitando a apoptose, portanto, quando não está funcionando corretamente, há um quadro de proliferação de neoplasias no indivíduo afetado. Pessoas que herdaram a mutação de *STK11* tendem a desenvolver câncer colorretal devido a associação deste gene a polipose hamartomatosa do gastrointestinal, que é a presença de pólipos no trato gastrointestinal, geralmente assintomáticos, mas que podem malignizar com o tempo. Para essa síndrome, dá-se o nome de Peutz-Jeghers, nomeada em homenagem ao primeiro pesquisador a publicar sobre a síndrome⁶. Essa condição é autossômica dominante, com prevalência variando de 1:50.000 a 1:200.000

e o diagnóstico sintrômico é feito por meio de sequenciamento de DNA, solicitado pelo profissional de acordo com o histórico familiar⁷.

Nesse sentido, o uso de ferramentas de bioinformática como ASK2ME, o software Qcancer e a plataforma Invitae permitem a estimativa do risco de uma paciente suspeita de portar a mutação no gene *STK11* a desenvolver câncer colorretal e outras neoplasias, de extrema importância para a escolha de condutas profiláticas e terapêuticas, além de auxiliarem tanto o geneticista quanto o paciente a lidarem psicossocialmente com a situação.^{9,10}

RELATO DE CASO

R.J., mulher, 25 anos, negra, medindo 1,52 metros e pesando 61 kg. Relata dor abdominal em cólicas, constipação intestinal e hematoquezia. Nega tabagismo. Etilista, ingerindo cerca de 4 latas de cerveja nos finais de semana. Procura consulta de aconselhamento genético para investigar possíveis mutações genéticas devido ao histórico de neoplasias na família. Relata diagnóstico de carcinoma lobular in situ de mama aos 24 anos. Relata que durante a adolescência, apresentou pequenas manchas escuras nos lábios, narinas e dedos, reduzindo à medida que envelheceu. Avô paterno, falecido aos 77 anos, diagnosticado com tumor de cólon. Pai, 55 anos, diagnosticado aos 43 anos com câncer colorretal, apresentou teste genético positivo para mutação de *STK11*. Tia paterna, 61 anos, diagnosticada com câncer de pulmão aos 58 anos.

RESULTADOS

Com o auxílio da plataforma digital *Invitae Family History Tool*, foi construído o heredograma da paciente (Figura 1). A partir de sua análise, é possível identificar a sua história familiar de neoplasias, que inclui câncer colorretal de seu pai, câncer de pulmão de sua tia paterna e câncer de cólon de seu avô paterno, além de uma história patológica pregressa de câncer de mama.⁸

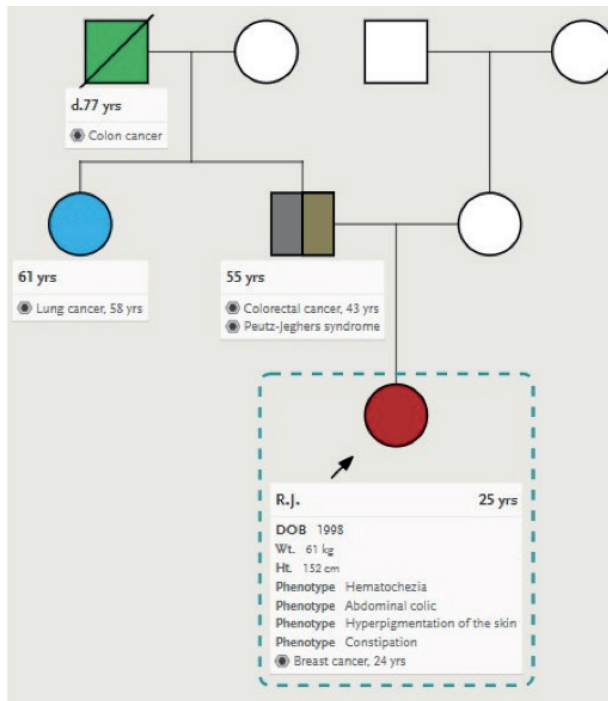


Figura 1. Heredograma de R.J., na qual observa-se uma história familiar de câncer no pai, tia paterna e avô paterno da paciente.

Fonte: Invitae Family History Tool[®].

Utilizando-se da ferramenta QCancer, obteve-se o risco da paciente de possuir um câncer não diagnosticado, estimado a partir de fatores de risco e sintomas relatados. Utilizou-se do sexo, idade, consumo diário de álcool, histórico familiar de câncer gastrointestinal, dor abdominal, sangramento retal, cisto na mama, constipação, peso e altura da paciente para a estimativa. Vale ressaltar que o cálculo não considerou síndromes genéticas diagnosticadas na família, podendo gerar resultados subestimados.⁹

Observa-se um risco de 0,68% da paciente possuir um câncer não diagnosticado (Quadro 1), sendo o risco para o câncer colorretal, em específico, de 0,07%. Em contraposição, um indivíduo típico de mesma idade e sexo apresentaria um risco basal de 0,06%, explicitando um risco 11,3 vezes maior à R.J. (Quadro 2).⁹

Quadro 1. Risco de R.J. de possuir um câncer não diagnosticado, separado por tipos. Risco de não ter câncer: 99,32%; Risco de ter qualquer forma de câncer: 0,68%.

Fonte: QCancer⁹.

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.32%
Any cancer		0.68%
	other	0.31%
	breast	0.24%
	colorectal	0.07%
	cervical	0.03%
	blood	0.02%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	ovarian	0%
	pancreatic	0%
	renal tract	0%
	uterine	0%

Quadro 2. Comparação de riscos de possuir um câncer não diagnosticado. Na imagem, nota-se que tal risco corresponde a 0,68% com um risco relativo de 11,3 vezes maior ao paciente.

Fonte: QCancer⁹.

Your score	
Your QCancer [®] score	0.68%
The score of a typical person with the same age and sex [*]	0.06%
Relative risk ^{**}	11.3

^{*} 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.

Por meio do software digital ASK2ME¹⁰, foram calculados os riscos específicos para desenvolvimento de diferentes neoplasias associadas à mutação do gene *STK11*. Após o fornecimento de dados como idade, gene mutado e história pregressa de câncer e cirurgias profiláticas, a ferramenta utiliza como base dados de literatura consagrada e compara graficamente os valores calculados com os encontrados na população de modo geral.¹⁰

Foram calculados riscos estimados para a paciente de 14,27% para desenvolvimento de câncer colorretal e 21,99% para desenvolvimento de câncer gástrico, em comparação aos riscos de 3,60% e 0,53%, respectivamente, encontrados na população de não portadores de mutação em gene *STK11* (Figura 3).¹⁰

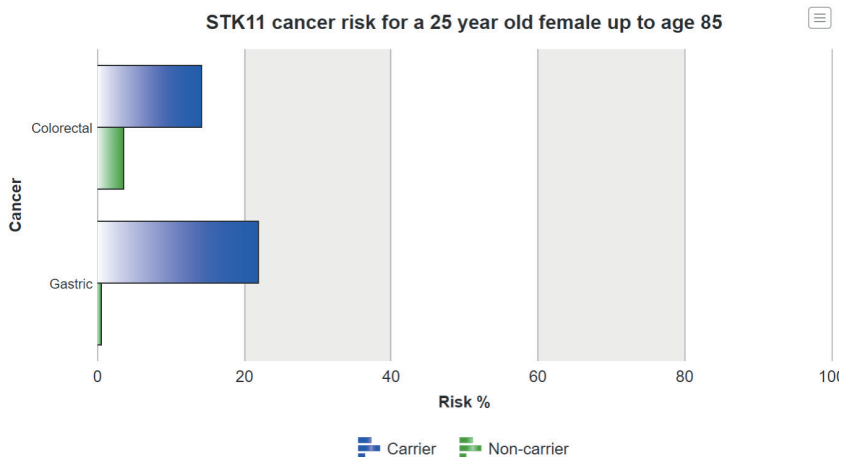


Figura 3. Gráfico-resumo do risco estimado da paciente de desenvolvimento de neoplasias colorretais e gástricas. O gráfico evidencia como a mutação em *STK11* aumenta o risco de desenvolvimento dos cânceres colorretal e gástrico(*carrier*)

Fonte: ASK2ME¹⁰.

A imagem abaixo (Figura 4) traz uma comparação entre o risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias de mama ao longo do tempo em relação ao risco basal. É observado um risco de 4,58% aos 35 anos, 25,76% aos 55 e 35,51% aos 75 anos de idade de desenvolver câncer de mama para portadores de *STK11* mutado (Quadro 3).

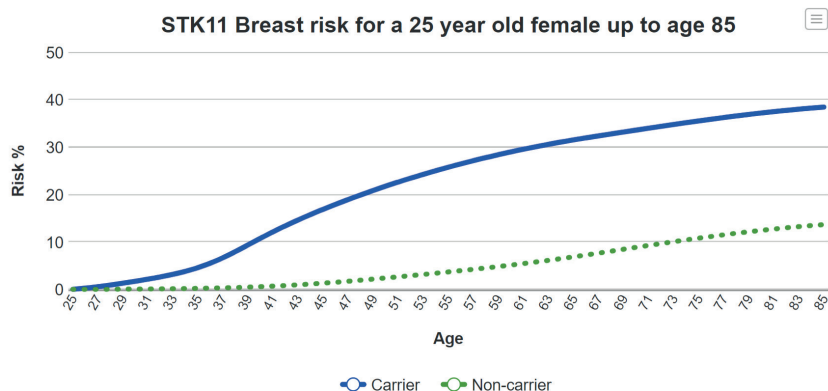


Figura 4. Gráfico comparativo do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias de mama ao longo do tempo em relação ao risco basal. Nota-se um aumento do risco ao longo dos anos.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Quadro 3. Comparação numérica do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias de mama ao longo do tempo em relação ao risco basal.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

STK11 Breast risk for a 25 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	1.71	0.05
35	4.58	0.21
40	10.76	0.57
45	16.87	1.31
50	21.75	2.4
55	25.76	3.67
60	28.98	5.11
65	31.51	6.85
70	33.57	8.85
75	35.51	10.78
80	37.18	12.44
85	38.42	13.66

Portadores da mutação apresentam um risco estimado maior ao desenvolvimento de neoplasias colorretais ao longo do tempo em relação ao risco basal (Figura 5). Tal risco corresponde a 0,98% aos 35 anos, 8,91% aos 55 e 12,92% aos 75 anos de idade para portadores de *STK11* mutado (Quadro 4).¹⁰

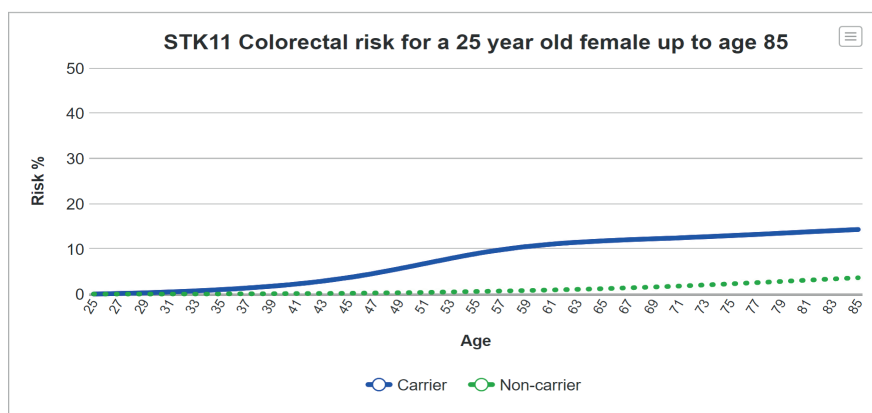


Figura 5. Gráfico comparativo do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias colorretais ao longo do tempo em relação ao risco basal.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Quadro 4. Comparação numérica do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias colorretais ao longo do tempo em relação ao risco basal. Risco de 14,27% aos 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

STK11 Colorectal risk for a 25 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	0.36	0.01
35	0.98	0.04
40	1.97	0.09
45	3.64	0.17
50	6.17	0.32
55	8.91	0.56
60	10.78	0.84
65	11.76	1.19
70	12.32	1.66
75	12.92	2.26
80	13.6	2.93
85	14.27	3.6

Portadores da mutação apresentam um risco estimado maior ao desenvolvimento de neoplasias gástricas ao longo do tempo em relação ao risco basal (Figura 6). Tal risco corresponde a 1,25% aos 35 anos, 10,5% aos 55 e 21,79% aos 75 anos de idade para portadores de *STK11* mutado (Quadro 5).¹⁰

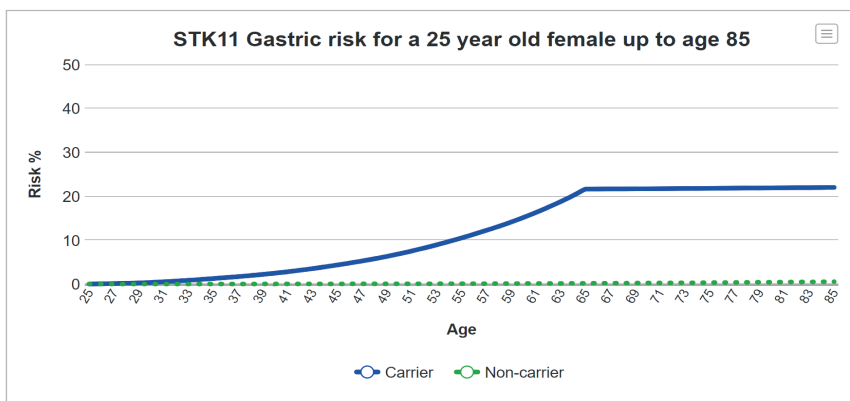


Figura 6. Gráfico comparativo do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias gástricas ao longo do tempo em relação ao risco basal. Nota-se que o risco ao desenvolvimento de neoplasias gástricas aumenta progressivamente até os 65 anos de idade quando tal risco torna-se linear.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Quadro 5. Comparação numérica do risco estimado de portadores da mutação ao desenvolvimento de neoplasias gástricas ao longo do tempo em relação ao risco basal.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

STK11 Gastric risk for a 25 year old female up to age 85

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	0.37	0
35	1.25	0.01
40	2.49	0.02
45	4.34	0.03
50	6.89	0.05
55	10.5	0.08
60	15.18	0.12
65	21.63	0.16
70	21.69	0.23
75	21.79	0.32
80	21.89	0.43
85	21.99	0.53

A ferramenta ASK2ME, conjuntamente aos cálculos de risco, traz também recomendações de intervenção segundo diferentes fontes a fim de reduzir os riscos do desenvolvimento de determinadas neoplasias malignas associadas à Síndrome de Peutz-Jeghers.¹⁰

Os procedimentos em geral incluem uma variedade de métodos de monitoramento. Para neoplasias mamárias, há a utilização de mamografia, ressonância nuclear magnética, exame físico e mastectomia redutora de risco. No caso das neoplasias cervicais, é feito o exame preventivo de colo de útero, exame pélvico e ultrassonografia transvaginal. Já para neoplasias colorretais, é indicada a colonoscopia, enquanto para neoplasias gerais são realizados exames sorológicos. As neoplasias pulmonares são abordadas por meio de mudanças nos hábitos de vida. Para neoplasias ovarianas, são feitos exame pélvico e ultrassonografia transvaginal, enquanto para neoplasias pancreáticas, utiliza-se a ultrassonografia endoscópica. As neoplasias de intestino delgado são examinadas por meio de endoscopia por cápsula de vídeo e enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética. Neoplasias gástricas são investigadas com esofagogastroduodenoscopia, e para neoplasias uterinas, é recomendado o exame preventivo de colo de útero, exame pélvico e ultrassonografia transvaginal (Quadros 6, 7, 8, 9 e 10).¹⁰

Quadro 6. Intervenções para redução do risco de câncer de mama em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Intervention	NCCN	Esmo	Tung	Grafteo
Breast				
Mammogram	Start at 25, annually	Start at 30. Repeat annually	NA	Start at 50. Repeat annually alternating with mammogram q6 months
MRI	Start at 25. Repeat annually	Start at 20. Repeat annually	NA	Start at 25, annually
Physical Exam	Start at 25. Repeat q 6 months	Start at 20- 25. Repeat q 6- 12 months	NA	Start at 18. Repeat monthly
Risk-Reducing Mastectomy	NA	Consider	NA	NA

Quadro 7. Intervenções para redução do risco de câncer de cérvix uterino em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Cervix				
Pap Smear	Start at 18-20, annually	NA	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Pelvic Exam	Start at 18- 25. Repeat annually	Repeat annually	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Transvaginal ultrasound (TVUS)	Consider	NA	NA	Consider

Quadro 8. Intervenções para redução do risco de câncer colorretal, geral e pulmonar em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Colorectal				
Colonoscopy	Start at late teens. Repeat q 2-3y	Start at late teens. Repeat q 2-3y	NA	Start at 8. If Polyps are detected, continue q 3y until 50; if not, repeat at 18 then q 3y until 50 and q 1-2y thereafter
General				
Laboratory	NA	NA	NA	Complete blood count and liver function starting at age 10
Lung				
Lifestyle Changes	Provide education about symptoms and smoking cessation	Counseling to reduce lung cancer risk	NA	NA

Quadro 9. Intervenções para redução do risco de câncer de ovário, pâncreas e intestino delgado em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Ovary				
Pelvic Exam	Start at 18-20, annually	Repeat annually	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Transvaginal ultrasound (TVUS)	Consider at 18-20	NA	NA	Consider
Pancreas				
EUS or MR-MRCP (Endoscopic ultrasound versus magnetic resonance cholangiopancreatography)	Start at 30-35. Repeat q 1-2y	Start at 30. Repeat q1- 2y	NA	Start at 18- 20, repeat q 1- 2y
Small Intestine				
Video Capsule Endoscopy	NA	NA	NA	Start at 8. If Polyps are detected, continue q 3y; if not, repeat at 18
CT or MRI Enterography	Start at 8- 10. Follow up based on findings	NA	NA	Consider as an option

Quadro 10. Intervenções para redução do risco de câncer de estômago e útero em pacientes com diagnóstico de mutação em gene *STK11*.

Fonte: ASK2ME¹⁰.

Stomach				
Esophagogastroduodenoscopy	Start at late teens. Repeat q 2-3y	Start at late teens. Repeat q 2-3y	NA	Start at 8 . If Polyps are detected, continue q 3y until 50; if not, repeat at 18 then q 3y until 50
Uterus				
Pap Smear	Start at 18- 25. Repeat annually	NA	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Pelvic Exam	Start at 18- 25. Repeat annually	Repeat annually	NA	Start at 18- 20, repeat q 2- 3y
Transvaginal ultrasound (TVUS)	Consider at 18-20	NA	NA	Consider

DISCUSSÃO

A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma condição clínica rara, que surge de mutações do gene *STK11*, a qual predispõe o paciente ao desenvolvimento de neoplasias malignas em diferentes órgãos¹¹. O gene *STK11* é responsável por codificar uma proteína hepática, a proteína quinase B1 (serina-treonina quinase do fígado, LKB1), a qual atua como uma supressora de tumor, estando envolvida na resposta ao dano do DNA¹². A LKB1 participa da via de sinalização P13K/AKT/mTOR, com o papel de ativação da AMPK, a qual inibe o complexo mTORC1^{13;14}. O complexo mTORC1 regula os eventos que estão relacionados com o desenvolvimento das células cancerosas, estimulando o crescimento e a proliferação celular. Sabe-se que alterações nesta via podem favorecer o desenvolvimento de neoplasias pelo descontrole da multiplicação celular e mecanismo de evasão da apoptose¹⁵. Nesse caso, a mutação no gene *STK11* culmina no defeito da produção da LKB1, a qual não consegue ativar a MPKA, que, por sua vez, não inibe o complexo mTORC1, criando um ambiente que favorece a oncogênese. Nesse sentido, o histórico familiar de neoplasias descrito, bem como o diagnóstico de câncer de mama na paciente, são fatores que levam a uma suspeita do defeito hereditário no gene em questão, uma vez que indivíduos que sejam portadores do gene *STK11* mutado possuem predisposição aumentada ao desenvolvimento de diferentes tumores¹¹.

A SPJ afeta igualmente homens e mulheres e possui uma alta penetrância em indivíduos acima de 30 anos de idade. Cerca de 80 a 90% dos pacientes com a síndrome possuem histórico familiar de SJP, enquanto os outros casos são associados a mutações *de novo*¹⁶. No caso da paciente, o histórico familiar positivo de SJP aumenta a probabilidade de que a mesma seja afetada.

O diagnóstico da SPJ baseia-se na investigação da presença de dois ou mais pólipos hamartomatosos e/ou pigmentação perioral ou bucal ou histórico familiar de SPJ¹¹.

A paciente em questão apresentou pequenas manchas escuras nas narinas, dedos e lábios na adolescência, além de possuir como fator de risco um familiar com resultado positivo para mutação de *STK11*. Uma vez definida uma alta suspeição, deve-se confirmar a presença dos pólipos hamartomatosos por meio de endoscopia e colonoscopia com biópsia excisional para definição do padrão histológico característico, podendo-se considerar o uso de enterografia por tomografia computadorizada/ressonância magnética (entero-TC/RM). Deve-se associar também, quando disponível, a testagem de mutação do gene *STK11*. Já a conduta se faz por meio dos exames de esofagogastroduodenoscopia e colonoscopia para a remoção dos pólipos, em geral com tamanho acima de 0,5 ou 1 cm de diâmetro. Em situações em que há o agravamento do caso, como alterações neoplásicas nos pólipos, pode ser necessário a realização de colectomia. A endoscopia intraoperatória é o procedimento recomendado para a remoção de pólipos quando ocorre a intussuscepção do intestino delgado - entrada de um segmento do intestino dentro de outro segmento adjacente - pois permite a remoção precisa dos pólipos¹⁷.

O rastreio de neoplasias mais comumente associadas, ainda apresentando divergências na literatura, é dado pela realização de endoscopia e colonoscopia (ou endoscopia por cápsula endoscópica/enterografia) iniciando aos 8 anos, mantendo rastreio a cada 1-3 anos; rastreio de câncer de mama, colo de útero, ovário e endométrio a partir dos 18 anos; rastreio de câncer de testículo com palpação ao exame físico do nascimento até os 12 anos, acrescido à ultrassonografia caso ocorram alterações; rastreio de câncer de pâncreas com RM de abdome com colangiografia por ressonância magnética ou ultrassonografia endoscópica a partir de 30-35 anos de idade a cada 1-2 anos¹⁷.

O aconselhamento genético é uma ferramenta essencial no direcionamento de casos em que há suspeita ou confirmação de síndromes hereditárias, pois fornece uma gama de procedimentos, desde o esclarecimento sobre a síndrome até a necessidade ou não da realização de testes genéticos para o diagnóstico. A avaliação genética, apesar de não compor critério obrigatório para o diagnóstico, tem importante participação no manejo da SPJ, principalmente visando o aconselhamento genético e rastreio de outros familiares com risco de desenvolverem a condição. Para a paciente do caso, é indicada a testagem para mutação de *STK11* devido a presença de máculas hiperpigmentadas, características associadas à história familiar positiva¹⁸. Nesse sentido, é importante acolher a paciente durante o aconselhamento genético, tendo em consideração que a mesma pode apresentar alterações psicológicas, por não ter condições financeiras para realizar o teste genético, ou apresentar ansiedade ou um quadro de depressão, por temer o resultado do teste. Nesse caso, cabe ao médico conduzir a situação visando o bem-estar da paciente.¹⁸

Desse modo, o aconselhamento genético torna-se uma ferramenta de esclarecimento sobre os aspectos da síndrome para pacientes com suspeita de SJP, como o caso em questão, em que devem ser abordados todos os pontos mencionados na discussão, com o intuito de esclarecer o paciente a adotar a melhor conduta terapêutica caso confirmado o

diagnóstico da Síndrome de Peutz-Jeghers. ¹⁷

CONCLUSÃO

Em resumo, observou-se um risco da paciente R.J. possuir um câncer colorretal não diagnosticado de 0,07% e, caso a suspeita de mutação do gene *STK11* se confirme, há um risco de 14,27% para o desenvolvimento dessa neoplasia. Entretanto, o risco mais conspícuo para essa paciente é de desenvolvimento de neoplasias gástricas, apresentando um risco relativo de 41,5, ou seja, 41,5 vezes mais chances de se desenvolver esse tipo neoplásico que um indivíduo típico. Nesse sentido, o aconselhamento genético possui papel essencial na identificação e manejo da Síndrome de Peutz-Jeghers ao solicitar o teste genético de *STK11* e definir a conduta adequada, baseada na realização de esofagogastroduodenoscopia e colonoscopia para a remoção dos pólipos ou, em casos mais desenvolvidos, na realização de colectomia. Desse modo, deve-se aprofundar as pesquisas em torno da síndrome a fim de aprimorar as medidas profiláticas e terapêuticas, assegurando uma melhor qualidade de vida a todos os indivíduos.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não houve 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. Câncer de intestino [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. [acessado 2023 Ago 6]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/assuntos/cancer-de-intestino>
2. Câncer de cólon e reto — Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. www.gov.br. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios/cancer-de-colon-e-reto>
3. Câncer - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. www.paho.org. 2020. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/cancer>
4. Câncer de colon e reto | Pfizer Brasil [Internet]. www.pfizer.com.br. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.pfizer.com.br/sua-saude/oncologia/cancer-de-colon-e-reto>

5. Nguyen M. Câncer colorretal [Internet]. Manuais MSD edição para profissionais. Manuais MSD; 2021. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastringestinal/c%C3%A2ncer-colorretal>
6. Genomika - Catálogo online de exames genéticos | Genomika Diagnósticos [Internet]. loja-genomika.einstein.br. [acessado 2023 Jul 16]. Disponível em: <https://loja-genomika.einstein.br/exames/707878/>
7. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. American Journal of Gastroenterology. 2015 Feb;110(2):223–62.
8. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
9. Qcancer(female) [Internet]. qcancer.org. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://qcancer.org/female/index.php>
10. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. [acessado 2023 Jul 5]. Disponível em: <https://ask2me.org/calculator.php>
11. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HFA, Moslein G, Alonso A, Aretz S, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. Gut. 2010 Jun 25;59(7):975–86.
12. Zyla RE, Hahn E, Hodgson A. Gene of the month: *STK11*. Journal of Clinical Pathology. 2021 Sep 3;74(11):681–5
13. Thomson DM, Porter BB, Tall JH, Kim H-J, Barrow JR, Winder WW. Skeletal muscle and heart LKB1 deficiency causes decreased voluntary running and reduced muscle mitochondrial marker enzyme expression in mice. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2007 Jan;292(1):E196–202.
14. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, DeBerardinis RJ, Zhao F, et al. Systemic Treatment with the Antidiabetic Drug Metformin Selectively Impairs p53-Deficient Tumor Cell Growth. Cancer Research. 2007 Jul 15;67(14):6745–52.
15. Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2005 May 31;102(23):8204–9.
16. Hernan I, Roig I, Martin B, Gamundi MJ, Martinez-Gimeno M, Carballo M. De novo germline mutation in the serine-threonine kinase *STK11/LKB1* gene associated with Peutz-Jeghers syndrome. Clinical Genetics. 2004 Jun 16;66(1):58–62.
17. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. American Journal of Gastroenterology. 2015 Feb;110(2):223–62.
18. C. Richard Boland, Idos G, Durno C, Giardiello FM, Anderson JC, Burke CA, et al. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. 2022 Apr 26;117(6):846–64.