

ACONSELHAMENTO GENÉTICO DE JOVEM COM MUTAÇÃO *STK11* E LESÃO POLIPÓIDE COMPLEXA

Data de aceite: 01/02/2024

Tamires Pianca Loss

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

Crislayne Santos Vieira

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Sumaya Scherrer Senna Caetano

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Gabriel Mendonça Santana

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

Luana Santos Louro

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

Thomas Erik Santos Louro

Escola Superior de Ciências da
Santa Casa de Misericórdia de Vitória
(EMESCAM), Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

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

Elizeu Fagundes de Carvalho

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Síndrome de Peutz-Jeghers é uma síndrome autossômica dominante de predisposição hereditária ao câncer, causada por uma mutação no gene *STK11*. **RELATO DE CASO:** Homem, 25 anos, tabagista e pré-diabético, apresenta refluxo, dispepsia e mutação de *STK11*. Histórico familiar de câncer de ovário e de próstata. **RESULTADOS:** Aos 55 anos de idade, o paciente terá 14,62% de risco de desenvolver câncer gástrico, enquanto um homem da mesma idade, não portador, 0,11%. **DISCUSSÃO:** Os portadores frequentemente apresentam melanose

mucocutânea, pólipos gastrointestinais e predisposição a cânceres de trato digestivo, mama, pulmão, útero, ovário e testículos. A conduta consiste em remover as lesões e acompanhar o paciente via exames de imagem a cada dois a três anos. **CONCLUSÃO:** O uso das plataformas digitais é de extrema relevância para o aconselhamento genético, uma vez que permitem a formulação de prognósticos mais precisos.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer gástrico 2. Dispepsia 3. Refluxo Gastroesofágico 4. Síndrome de Peutz-Jeghers 5.

GENETIC COUNSELING FOR A YOUNG MAN WITH *STK11* MUTATION AND COMPLEX POLYPOID LESION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) is an autosomal dominant syndrome with hereditary predisposition to cancer, caused by a mutation in the *STK11* gene.

CASE REPORT: Man, 25-year-old, smoker and pre-diabetic, presents with reflux, dyspepsia and *STK11* mutation. Familiar history of ovarian and prostate cancer. **RESULTS:** At 55 years of age, the patient will have a 14.62% risk of developing gastric cancer, while a man non-carrier of the same age will have a 0.11% risk. **DISCUSSION:** The carriers often present mucocutaneous melanosis, gastrointestinal polyps and a predisposition to cancers of the digestive tract, breast, lung, uterus, ovary and testicles. Management consists of removing the lesions and monitoring the patient via imaging exams every two to three years. **CONCLUSION:** The use of digital platforms is extremely important for genetic counseling, as they allow the formulation of more accurate prognosis.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. Gastric Cancer 2. Dyspepsia 3. Gastroesophageal Reflux 4. Peutz-Jeghers Syndrome 5.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma condição rara, hereditária e autossômica dominante, causada por uma mutação no gene *STK11*. Caracteriza-se clinicamente pela presença de pólipos gastrointestinais hamartomatosos, máculas hipercrômicas mucocutâneas e predisposição a algumas neoplasias em diversos órgãos, como intestino grosso (cólon e reto), pâncreas, mama, ovário, útero, testículo, estômago e intestino delgado. A doença impacta igualmente homens e mulheres, não apresentando prevalência significativa em grupos raciais ou étnicos específicos. É considerada uma condição rara, com estimativas de ocorrência variando entre 1 em 50.000 e 1 em 200.000 pessoas.¹

O diagnóstico da SPJ é estabelecido pela identificação de um ou mais pólipos hamartomatosos, juntamente com dois ou mais de achados como máculas hipercrômicas labiais, histórico familiar da SPJ ou presença de pólipos no intestino delgado. Em média, a idade de diagnóstico da síndrome é de 23 anos para homens e 26 anos para mulheres.²

RELATO DE CASO

T.C., homem, 25 anos, negro, brasileiro, medindo 1,60m e pesando 64kg. Informa o início de episódios de refluxo e dispepsia durante e após refeições há 4 meses, de caráter progressivo, com tosse associada. Relata que, durante endoscopia digestiva alta para confirmação de doença do refluxo gastroesofágico, foi encontrada lesão polipoide complexa com imunohistoquímica positiva para *STK11* em antro pilórico. Refere que sua irmã, de 41 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 38 anos e realizou salpingo-ooforectomia aos 40 anos. Sua mãe faleceu devido a complicações no parto, aos 36 anos, e seu pai, 63 anos, está realizando tratamento quimioterápico para o câncer de próstata, descoberto no ano anterior. Desconhece histórico de doenças dos outros dois irmãos, um homem de 30 anos e outro homem de 25 anos, gêmeo bivitelino do paciente. Afirma ser pré-diabético e tabagista, com carga 2 maços-ano, desde os 16 anos.

RESULTADOS

Primeiramente, é possível iniciar a análise do caso do paciente T.C. a partir da construção de seu heredograma (Figura 1), com o objetivo de esquematizar os principais pontos da sua história pessoal e familiar e de facilitar o seu aconselhamento genético.³ Apesar de se desconhecer a história clínica de alguns familiares e as mutações presentes naqueles acometidos por câncer, as informações coletadas permitem a formulação da hipótese de que a variante patogênica de *STK11* presente em T.C. não seja uma mutação *De Novo*, e sim que possa ter sido herdada, visto que ele é irmão e filho de pessoas com câncer e que somente 25% dos pacientes recém diagnosticados com a SPJ, aproximadamente, representam mutações *De Novo*.¹

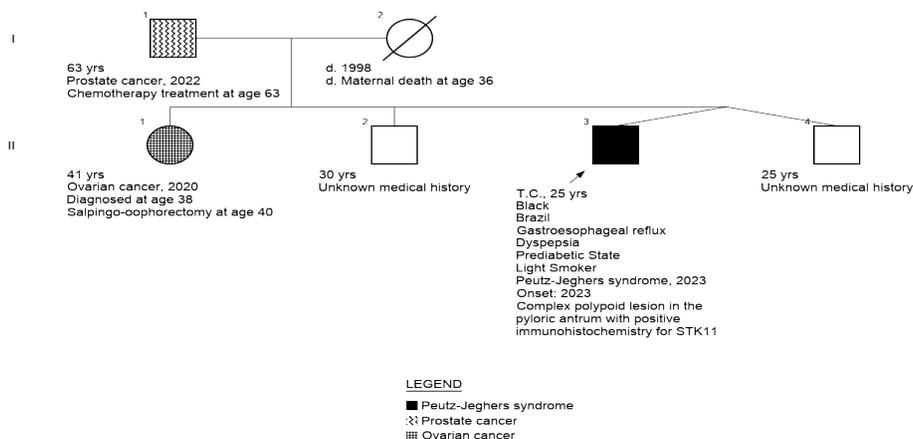


Figura 1. Heredograma do paciente T.C. (indicado com a seta) elaborado pelos autores a partir da ferramenta *Family History Tool* utilizando todas as informações coletadas no presente relato de caso. É importante ressaltar a presença de familiares de 1º grau com diagnóstico para câncer: mesmo que eles não tenham sido testados geneticamente, é possível pensar na possibilidade de que a variante patogênica em *STK11* do probando possa ter sido herdada, e não ser uma mutação *De Novo*.

Fonte: Plataforma *Invitae*.³

Para auxiliar o aconselhamento genético, podem ser utilizadas algumas ferramentas digitais para estimar o risco do paciente desenvolver uma neoplasia maligna. Dentre elas, existe as *Risk Assessment Tools (RATs)*, cujo algoritmo é baseado em estudos de caso-controle e estudos coorte confiáveis, com o objetivo de auxiliar médicos, principalmente da atenção primária, a identificar possíveis casos de câncer não diagnosticado.⁴ Uma vez que T.C. apresenta refluxo e dispepsia como sintomas e lesão polipoide complexa com imunohistoquímica positiva para *STK11* em antro pilórico, torna-se necessário avaliar o seu risco para câncer gastroesofágico. A RAT para esse tipo de neoplasia se encontra na figura abaixo (Figura 2): ao analisar a combinação dos dois sintomas relatados pelo paciente, pode-se observar que o Valor Preditivo Positivo, em inglês Positive Predictive Value (PPV), é de 0,9%, com Intervalo de Confiança (IC) de 95%, o que representa um baixo risco para câncer gastroesofágico.^{4,5} Entretanto, a RAT para esse tipo de neoplasia é fundamentada em dados de um estudo com base em homens e mulheres com mais de 55 anos de idade em geral, não necessariamente portadores da mutação *STK11*. Portanto, para esse paciente, o risco pode ser maior do que a população geral com mais de 55 anos quando ele apresentar essa idade, uma vez que ele é portador da Síndrome de Peutz-Jeghers.^{4,5}

Low haemoglobin	Raised platelets	Constipation	Chest pain	Abdominal pain	Nausea or vomiting	Dyspepsia	Epigastric pain	Reflux	Loss of weight	Dysphagia	
0.2 (0.2–109)	0.5 (0.4–0.5)	0.2 (0.2–0.2)	0.2 (0.2–0.2)	0.3 (0.2–0.3)	0.6 (0.5–0.7)	0.7 (0.6–0.7)	0.9 (0.8–1.0)	0.6 (0.6–0.7)	0.9 (0.7–1.0)	4.8 (4.3–5.9)	PPV as a single symptom
	0.6 (0.6–0.7)	0.4 (0.4–0.5)	0.3 (0.3–0.4)	0.5 (0.4–0.6)	0.9 (0.7–1.1)	1.0 (0.8–1.3)	1.6 (1.1–2.2)	0.9 (0.7–1.2)	1.0 (0.8–1.3)	4.6 (3.4–6.6)	Low haemoglobin
		0.9 (0.6–1.4)	0.8 (0.6–1.2)	0.8 (0.6–1.1)	1.4 (1.0–2.1)	1.4 (0.9–2.2)	1.9 (1.0–3.8)	1.6 (0.9–2.9)	1.8 (1.1–3.0)	6.1 (3.2–13.2)	Raised platelets
			0.4 (0.3–0.5)	0.4 (0.3–0.5)	0.6 (0.4–0.7)	0.8 (0.6–1.1)	1.4 (0.8–2.3)	0.7 (0.5–1.1)	1.1 (0.8–1.7)	4.2 (2.7–7.2)	Constipation
				0.3 (0.3–0.4)	0.6 (0.4–0.8)	0.7 (0.5–0.9)	0.9 (0.6–1.4)	0.6 (0.5–0.9)	1.1 (0.7–1.8)	5.8 (3.5–10.8)	Chest pain
					0.7 (0.5–0.9)	1.0 (0.7–1.3)	0.9 (0.7–1.2)	0.6 (0.5–0.9)	1.4 (0.9–2.2)	6.5 (3.5–13.5)	Abdominal pain
					1.0 (0.8–1.2)	1.3 (0.9–1.8)	1.3 (0.9–2.0)	2.3 (1.5–3.5)	2.8 (1.7–4.8)	7.3 (4.4–13.9)	Nausea or vomiting
						1.2 (1.0–1.5)	1.4 (1.0–2.0)	0.9 (0.7–1.2)	2.1 (1.3–3.5)	9.8 (5.7–20.2)	Dyspepsia
							1.5 (1.0–2.4)	4.2 (1.8–11.0)	9.3 –	–	Epigastric pain
								3.1 (1.5–6.7)	5.0 (3.3–8.4)	–	Reflux
									9.2 (4.4–22.7)	–	Loss of weight
									5.5 (4.2–7.9)	–	Dysphagia

Figura 2. PPVs ou Valores Preditivos Positivos (Intervalo de Confiança de 95%) para câncer gastroesofágico em homens e mulheres com mais de 55 anos de idade em geral, não necessariamente portadores da mutação *STK11*. O valor superior em cada célula é o PPV (IC de 95%) quando ambos os recursos estão presentes. O sombreamento amarelo é para recursos com PPV > 1,0%; o laranja para PPV > 2,0% e o vermelho para PPV > 5,0%. As células ao longo da diagonal referem-se ao PPV quando o mesmo sintoma foi relatado duas vezes. Se o paciente deste relato de caso tivesse mais de 55 anos de idade ainda relatando episódios de refluxo e dispepsia, destacados em roxo, ele possuiria 0,9% de risco de desenvolver câncer gastroesofágico.

Fonte: Modificado da Plataforma *Risk Assessment Tools* e Stapley et al, 2012.^{4,5}

Outra ferramenta digital que pode ser aplicada é a *ClinRisk Qcancer*, capaz de estimar o risco do paciente desenvolver diversos tipos de câncer nos 10 anos subsequentes à idade da análise. Para T.C, o risco estimado foi de 0,05% para qualquer tipo de câncer, 0,02% para testicular e 0% para gastroesofágico, até os 35 anos de idade (Quadro 1).⁶

Entretanto, assim como as RATs, o algoritmo da *ClinRisk Qcancer*[®] é baseado em dados da população geral, tanto portadores quanto não-portadores de mutações genéticas.⁴ Além disso, percebe-se que existem limitações no algoritmo quanto ao detalhamento da história da doença atual, da história patológica progressiva e da história familiar; por exemplo, não ser possível assinalar indigestão e refluxo ao mesmo tempo. Outra desvantagem é o fato de não ser possível calcular o risco desse paciente para quando ele apresentar uma idade mais avançada e, devido a esses fatos, se torna importante consultar diversas ferramentas e traçar uma conclusão com base nelas.⁶

Cancer	Type	Risk
No cancer		99.95%
Any cancer		0.05%
	other	0.02%
	testicular	0.02%
	blood	0.01%
	colorectal	0%
	gastro-oesophageal	0%
	lung	0%
	pancreatic	0%
	prostate	0%
	renal tract	0%

Quadro 1. Risco do paciente T.C. desenvolver diversos tipos de câncer nos 10 anos subsequentes, elaborado a partir da ferramenta *ClinRisk*. Cabe salientar que o algoritmo dessa plataforma não leva em consideração a mutação em *STK11* do probando, ou seja, caso ele não possuísse essa variante, ele teria 0,05% de risco para desenvolver qualquer tipo de câncer e 0% para câncer gastroesofágico na próxima década.

Fonte: Plataforma *Qcancer*.⁶

Visto a limitação das duas ferramentas anteriores, para calcular o risco de desenvolvimento de câncer específico para pacientes portadores de mutações existe a plataforma *ASK2ME*[™] (*All Syndromes Known to Man Evaluator*[™]).⁷ Para um paciente masculino de 25 anos de idade portador de mutação em *STK11*, sem cirurgias ou neoplasias malignas prévias, os resultados da *ASK2ME*[™] apontam principalmente a preocupação com dois tipos de câncer: gástrico e colorretal (Gráficos 1 e 2). Observa-se que o risco para ambos é muito maior para um portador em relação a um não-portador, principalmente com o avançar da idade. Alguns pontos chamam a atenção: o risco de T.C. para ambos os tipos é praticamente zero até os 33 anos de idade (Gráficos 1 e 2), entretanto, a partir dessa idade já passa a crescer consideravelmente; e aos 55 anos de idade, T.C. já teria 14,62% de risco de desenvolver câncer gástrico, enquanto que um homem não portador da mesma

idade, 0,11% (Tabela 1).⁷ A necessidade de consultar diversas ferramentas digitais durante o aconselhamento genético é corroborada ao se comparar os dados obtidos por meio da *ASK2ME™* com a *Risk Assessment Tool (RAT)*, esta última que apresentava risco de 0,9% para câncer gastroesofágico para a população geral com mais de 55 anos (Figura 2).^{4,5}

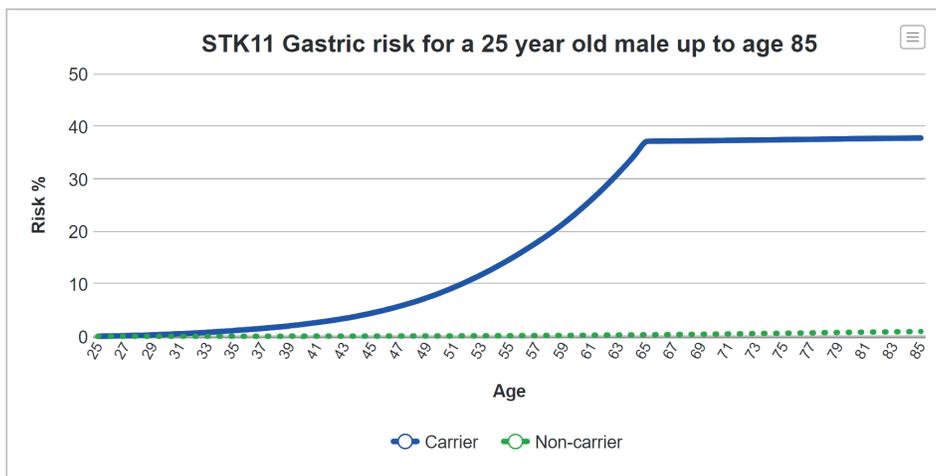


Gráfico 1. Risco de desenvolver câncer gástrico ao longo dos anos para indivíduos do sexo masculino de 25 anos de idade portadores e não-portadores da mutação em *STK11*. Observa-se que essa variante aumenta significativamente o risco de surgimento de neoplasias malignas em estômago, principalmente com o avançar da idade.

Fonte: Plataforma *ASK2ME™*.⁷

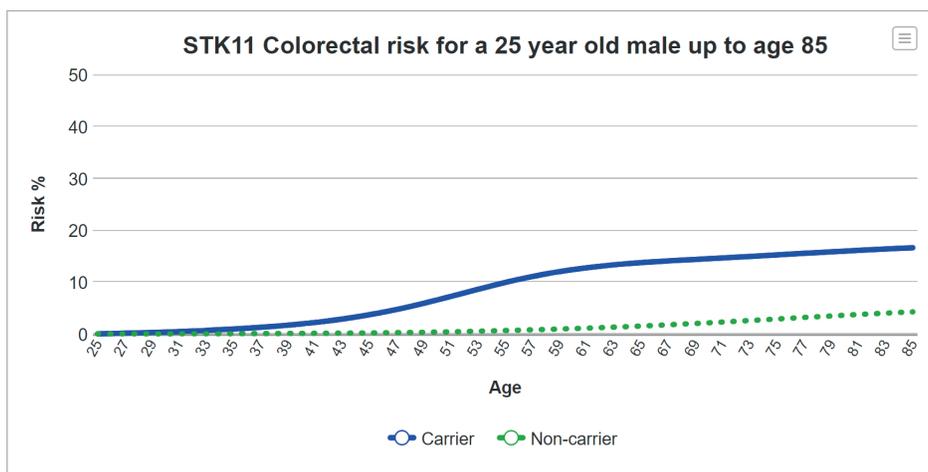


Gráfico 2. Risco de desenvolver câncer colorretal ao longo dos anos para indivíduos do sexo masculino de 25 anos de idade portadores e não-portadores da mutação em *STK11*. Observa-se que essa variante aumenta significativamente o risco de surgimento de neoplasias malignas em cólon e reto, principalmente com o avançar da idade.

Fonte: Plataforma *ASK2ME™*.⁷

Age	Carrier %	Non-carrier %
30	0.37	0
35	1.1	0.01
40	2.3	0.02
45	4.44	0.03
50	8.31	0.06
55	14.62	0.11
60	23.73	0.18
65	37.13	0.28
70	37.27	0.42
75	37.43	0.58
80	37.61	0.76
85	37.76	0.91

Tabela 1. Risco de câncer gástrico para um homem de 25 anos até 85 anos portador ou não de *STK11*. Observa-se que, em comparação aos não portadores, os pacientes afetados pela SPJ têm uma predisposição importante para o surgimento de neoplasias malignas em estômago, principalmente com o avançar da idade.

Fonte: Plataforma ASK2ME™.⁷

DISCUSSÃO

A síndrome de Peutz-Jeghers na maioria dos casos (entre 66 a 94%) está associada à mutação do gene *STK11/LKB1*, o qual tem função de supressão tumoral.⁸ O diagnóstico pode ser feito clinicamente e confirmado por testagem genética para o gene supracitado. Os pacientes acometidos por essa síndrome frequentemente apresentam melanose mucocutânea, ou seja, pequenas manchas pigmentadas de coloração marrom e proeminentes na camada dérmica dos lábios, mucosa oral e área perioral (Figura 3).^{9, 10}

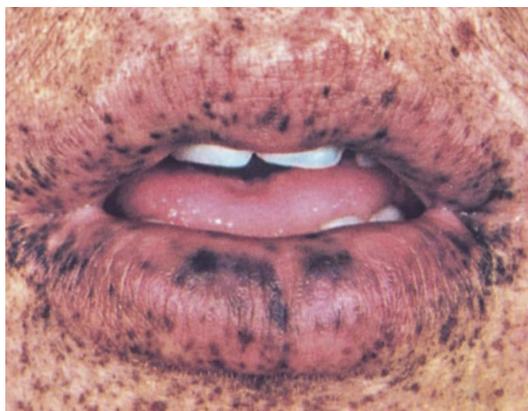


Figura 3. Melanose mucocutânea, sinal frequente, mas não patognomônico da SPJ.

Fonte: Bickley et al, 2022.⁹

Além da apresentação cutânea, essa síndrome também possui como característica os numerosos pólipos intestinais.^{9,10} Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS), os critérios de diagnóstico para a SPJ são: 1. detecção de 3 ou mais pólipos do tipo Peutz-Jeghers (PJP) ou presença de qualquer quantidade de PJP em paciente com história familiar da síndrome ou 2. pigmentação mucocutânea em paciente com história familiar da síndrome ou 3. qualquer quantidade de PJP em paciente com pigmentação mucocutânea.¹¹ No caso, o paciente não apresentou as manifestações cutâneas da doença, tendo procurado atendimento por conta das alterações sentidas referente a sua digestão. Contudo, os sintomas relatados associados ao histórico familiar de câncer de ovário sustentam a hipótese de diagnóstico da SPJ, uma vez que a síndrome é um fator predisponente a tumores.¹²

Ademais, cabe salientar que a síndrome possui caráter autossômico dominante e, quando se refere ao câncer, o risco oferecido envolve geralmente tecidos epiteliais, podendo apresentar neoplasias malignas de trato digestivo ou em outros sítios, como mama, pulmão, útero, ovário e testículos. A maioria dos indivíduos diagnosticados com SPJ tem um progenitor afetado, sendo a proporção de casos resultantes de uma nova variante patogênica desconhecida. Se um dos pais do indivíduo diagnosticado for afetado ou possuir a variante patogênica *STK11* identificada no indivíduo, o risco para os irmãos herdarem a variante patogênica é de 50%.¹² O caso de câncer de ovário informado em sua irmã é outro forte indicativo da síndrome, já que, conforme citado anteriormente, os irmãos podem herdar a variante patogênica caso seja o pai o transmissor da mutação. Além disso, o câncer de ovário é um sítio provável de manifestação. A conduta ideal nesse caso, é que a irmã tivesse sido testada na época para determinar se o câncer poderia ser hereditário ou *De Novo*, e assim a equipe médica responsável pelo caso poderia realizar o aconselhamento genético devido para a paciente e para os seus irmãos.¹²

O tratamento desse paciente provavelmente se daria de formas simples, pois o caráter da lesão encontrada ainda aparenta estar em estágio inicial, sendo a remoção da lesão a conduta ideal. Feita a remoção, é necessário o acompanhamento do paciente para monitorar outros possíveis acometimentos locais. A conduta geral em adultos que possuam um membro familiar portador do gene é baseada em realizar colonoscopia, endoscopia digestiva alta, exame do intestino delgado por enterografia por ressonância magnética ou endoscopia com vídeo cápsula a cada dois a três anos a partir dos 18 anos.^{10,12} Portanto, os seus irmãos devem ser testados para busca do gene afetado, e aconselhados sobre os procedimentos necessários a depender do resultado do teste para a presença do gene.

A irmã do paciente também deve ser alvo do aconselhamento; dado o seu histórico de câncer de ovário, é provável que ela seja portadora da mutação. Entre os exames realizados por ela na época do tratamento, deveriam incluir a pesquisa por oncogenes mais frequentes. Caso os exames não apresentem essa informação, é ideal que ela realize um teste genético de busca do *STK11* e outras possíveis mutações que possam estar

associadas, pois existe a possibilidade de surgimento de cânceres em outras regiões. No geral, as mulheres que possuem risco de serem portadoras da mutação devem passar por exame clínico das mamas a cada seis meses, bem como por mamografia e ressonância magnética das mamas anualmente, após os 30 anos de idade. O exame da pele e citologia oncológica em mulheres são indicados anualmente a partir dos 18 anos. Ademais, a imagem pancreática com ultrassonografia ou ressonância magnética é recomendada anualmente também a partir da terceira década de vida.¹² As ferramentas utilizadas para cálculo do risco também podem e devem ser utilizadas no acompanhamento da irmã do paciente.¹¹

Outrossim, é de boa conduta médica testar outros descendentes diretos da família, por exemplo, filhos entre os irmãos do paciente, ou caso o paciente decida ter filhos futuramente, visto que esse gene possui caráter dominante. Para crianças e adolescentes, o que se recomenda é realizar colonoscopia e endoscopia digestiva alta aos oito anos de idade; em caso de resultado negativo, é indicado acompanhamento aos 18 anos. Se pólipos forem identificados, a repetição deve ocorrer a cada um a três anos, considerando tamanho, número e histopatologia. A vigilância do intestino delgado por enterografia por ressonância magnética ou endoscopia com vídeo cápsula é aconselhada a cada um a três anos a partir dos oito anos de idade. Exames para detectar puberdade precoce em mulheres são recomendados anualmente a partir dos oito anos, enquanto exame testicular e avaliação de alterações feminizantes em homens são indicados anualmente a partir dos dez anos de idade.¹² A idade tão precoce para o rastreamento se justifica pelo fato de que nesta síndrome as neoplasias malignas, especialmente no trato gastrointestinal, manifestam-se em faixas etárias mais jovens, e assim é possível aprimorar os desfechos clínicos quando o diagnóstico é feito antecipadamente.¹³

CONCLUSÃO

Em suma, cabe salientar a importância do uso das ferramentas digitais durante o aconselhamento genético de pacientes com síndromes de predisposição hereditária ao câncer, uma vez que elas permitem a formulação de prognósticos mais precisos e, conseqüentemente, de melhores estratégias profiláticas, tanto individuais, quanto familiares. O principal resultado obtido a partir dessas ferramentas ao analisar o caso de T.C. - masculino, 25 anos, portador da Síndrome de Peutz-Jeghers - foi de que, aos 55 anos de idade, ele terá 14,62% de risco de desenvolver câncer gástrico, enquanto um homem não portador da mesma idade, 0,11% (Tabela 1). Esse prognóstico reforça a necessidade de T.C. ser acompanhado periodicamente, com objetivo profilático, como sugerem os *guidelines*: a cada dois a três anos, devem ser realizados exames de imagem do trato gastrointestinal - colonoscopia, endoscopia digestiva alta e exame do intestino delgado, por enterografia por ressonância magnética ou endoscopia com vídeo cápsula.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. 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 [Internet]. 2015 Feb 3 [cited 2023 Dec 13];110(2):223–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25645574/>
2. Tomas C, Soyer P, Dohan A, Dray X, Boudiaf M, Hoeffel C. Update on imaging of Peutz-Jeghers syndrome. World Journal of Gastroenterology [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2023 Dec 13];20(31):10864. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4138465/>
3. Invitae. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>
4. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [Internet]. www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>
5. Stapley S, Peters TJ, Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton W. The risk of oesophago-gastric cancer in symptomatic patients in primary care: a large case-control study using electronic records. British Journal of Cancer [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2023 Dec 13];108(1):25–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23257895/>
6. Qcancer(male) [Internet]. www.qcancer.org. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.qcancer.org/male/>
7. ASK2ME™ - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://ask2me.org/calculator.php>
8. Nguyen M. Síndrome de Peutz-Jeghers [Internet]. Manual MSD Versão para Profissionais de Saúde. MSD; 2021 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/tumores-do-trato-gastrintestinal/s%C3%ADndrome-de-peutz-jeghers>
9. Bickley LS, Szilagy PG, Hoffman RM. Bates - Propedêutica Médica. (13th edição). Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2022.
10. National Comprehensive Cancer Network. Gastric Cancer [Internet]. nccn.org. 2023 Aug 29 [cited 2023 Dec 13]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
11. BIASOLI MIYAHARA BERNABÉ FURUSE TJIOE [Internet]. Available from: <https://www.foa.unesp.br/Home/ensino/departamentos/diagnosticoecirurgia/roteiro-de-aula-estomato.pdf>

12. McGarrity TJ, Amos CI, Baker MJ. Peutz-Jeghers Syndrome [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editors. Seattle (WA); 2001 [cited 2023 Dec 13]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>

13. van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High Cancer Risk in Peutz–Jeghers Syndrome: A Systematic Review and Surveillance Recommendations. *American Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2023 Dec 13];105(6):1258–64. Available from: https://journals.lww.com/ajg/abstract/2010/06000/high_cancer_risk_in_peutz_jeghers_syndrome__a.10.aspx