

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER GÁSTRICO: UM ESTUDO DE CASO NA SÍNDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Data de aceite: 01/10/2024

Maria Maia Mendonça Cordeiro

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

Gabriella França da Silva

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

Lays da Silva Vieira

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

Nicole Alberto Pereira

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: A Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) é uma condição rara com pólipos hamartomatosos e alto risco de câncer. Diagnóstico envolve exames físicos, endoscopia e teste genético. **RELATO DE CASO:** J.K., homem negro de 56 anos, com perda de peso, fadiga, disfagia e refluxo. Endoscopia: pólipos hamartomatosos; tem histórico familiar de câncer e filho apresenta manchas hipercrômicas e *STK11* positivo. **RESULTADOS:** O heredograma do paciente revela a presença da mutação no gene *STK11*. A análise da ferramenta Qcancer indica um risco inferior a 10%, de desenvolvimento de câncer colorretal, levando em consideração o histórico oncológico do irmão. **DISCUSSÃO:** O tratamento da PJS envolve polipectomia profilática de pólipos sintomáticos maiores que 1 cm para reduzir complicações como sangramento, anemia, obstrução, intussuscepção e risco de câncer devido à transformação maligna. **CONCLUSÃO:** A avaliação genética precoce é crucial para identificar indivíduos em risco de câncer

gástrico hereditário, permitindo vigilância e manejo multidisciplinar adequados.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Câncer colorretal 2. Câncer gástrico 3. Síndrome de Peutz-Jeghers 4. *STK11* 5.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF GASTRIC CANCER: A CASE STUDY IN PEUTZ-JEGHERS SYNDROME

ABSTRACT: INTRODUCTION: Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) is a rare condition with hamartomatous polyps and high cancer risk. Diagnosis involves physical exams, endoscopy, and genetic testing. **CASE REPORT:** J.K., a 56-year-old Black man, presents with weight loss, fatigue, dysphagia, and reflux. Endoscopy revealed hamartomatous polyps. He has a family history of cancer, and his son has hyperpigmented spots and is *STK11* positive. **RESULTS:** The patient's pedigree reveals the presence of a mutation in the *STK11* gene. The analysis using the Qcancer tool indicates a risk of less than 10% for the development of colorectal cancer, taking into account the brother's oncological history. **DISCUSSION:** Treatment of PJS involves prophylactic polypectomy for symptomatic polyps larger than 1 cm to reduce complications such as bleeding, anemia, obstruction, intussusception, and cancer risk from malignant transformation. **CONCLUSION:** Early genetic assessment is crucial for identifying individuals at risk of hereditary gastric cancer, allowing for appropriate surveillance and multidisciplinary management.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Colorectal cancer 2. Gastric Cancer 3. Peutz-Jeghers Syndrome 4. *STK11* 5.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) é uma doença autossômica dominante, caracterizada pela presença de pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal e risco elevado de desenvolvimento de câncer tanto intestinal quanto extraintestinal.¹ Essa é uma condição rara, com prevalência estimada entre 1 em 8.000 a 1 em 200.000 nascimentos, afetando igualmente homens e mulheres. A síndrome apresenta alta penetrância, com mais de 90% dos casos diagnosticados até os 30 anos de idade; curiosamente, 10 a 20% dos indivíduos afetados não possuem histórico familiar, sugerindo mutações *de novo*. Por fim, mutações no gene *STK11* são identificadas em apenas 50 a 80% das famílias com PJS, indicando a possível existência de um outro locus genético associado à síndrome.²

Nesse contexto, o carcinoma gástrico (CG) é o quinto tipo de câncer mais comum e o quarto mais mortal no mundo. A maioria dos casos é esporádica, mas cerca de 10% ocorrem em um contexto de agregação familiar ou síndromes hereditárias, como a PJS.^{3,4} O carcinoma gástrico pode ser classificado em diferentes subtipos, sendo as classificações de Lauren e da Organização Mundial da Saúde (OMS) as mais usadas.⁵

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência de câncer gástrico é de 18,29 casos por 100.000 habitantes entre os homens e 8,14 casos por 100.000 habitantes entre as mulheres. Antigamente, o câncer de estômago era o mais comum no

mundo, mas, com o tempo, os tumores de pulmão passaram a ser mais frequentes. Apesar da redução nas taxas de mortalidade por câncer gástrico, a doença ainda conta com cerca de 10.765 óbitos anuais, ficando apenas atrás do câncer de pulmão.⁶

A detecção precoce e a monitoração regular dos pólipos são fundamentais para reduzir o risco de complicações da doença, como obstrução intestinal e intussuscepção. O aconselhamento genético é recomendado para os indivíduos afetados e suas famílias, a fim de avaliar o risco de transmissão da condição e explorar opções reprodutivas. Além disso, a vigilância constante é crucial para o manejo eficaz da síndrome e para diminuir o risco de desenvolvimento de câncer.⁷

RELATO DE CASO

J.K., homem negro de 56 anos, medindo 1,95 m e pesando 80 kg, queixa-se de perda ponderal de 6 kg no último semestre, associada a fadiga, disfagia e refluxo nas refeições. Realizou endoscopia digestiva alta há 1 mês, que evidenciou três pólipos hamartomatosos no fundo gástrico e dois no segmento proximal do duodeno, estando no aguardo do resultado da biópsia. No exame físico, apresenta-se hipocorado e com hiperpigmentação mucocutânea nos lábios. Relata ter realizado tratamento empírico para *H. pylori*, sem melhora. É hipertenso desde os 25 anos. Na família, a mãe falecida fez tratamento quimioterápico para câncer de mama aos 60 anos, enquanto o pai faleceu por acidente automobilístico aos 65 anos. Sua irmã de 39 anos trata endometriose e seu irmão de 54 anos teve câncer colorretal aos 49 anos. Seu filho de 26 anos não apresenta comorbidades, mas tem as mesmas manchas hipercrômicas nos lábios e testagem genética positiva para *STK11* desde os 3 anos. O paciente pratica atividade física três vezes por semana e não consome álcool ou outras drogas.

RESULTADOS

A partir das informações apresentadas no relato do caso, foi possível construir um heredograma (Figura 1) para representar graficamente as principais características da família e as doenças que acometem alguns dos indivíduos. Observa-se nesse caso que há histórico familiar positivo para *STK11* no filho (na cor verde oliva) do paciente J.K., que ainda apresenta as mesmas manchas hipercrômicas que o pai (azul claro).¹⁶

A figura 1 permite a análise da ocorrência de doenças entre um grupo geneticamente semelhante e a identificação dos indivíduos que se enquadram nos requisitos para a testagem genética. Um critério importante para avaliar a influência genética de um caso é o histórico familiar de câncer e a idade de aparecimento. Certas síndromes, como a PJS, estão profundamente associadas ao câncer gástrico e podem ser transmitidas de maneira hereditária.^{9, 11}

Ao examinar o heredograma, é possível analisar o histórico familiar do probando e investigar a herança genética entre as gerações. Na terceira geração, foi identificada

uma testagem positiva para a mutação no gene *STK11*, o que indica uma probabilidade de J.K. possuir a variante genética mutada e, conseqüentemente, tê-la transmitido ao seu filho. Com base nessas informações, é possível realizar uma investigação mais precisa do diagnóstico e do tratamento, aprimorando a abordagem terapêutica e preventiva.^{9, 11}

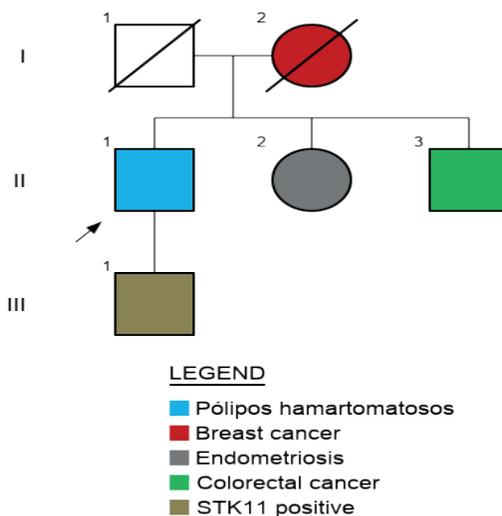


Figura 1: Heredograma do paciente, elaborado de acordo com o relato do caso. Em azul claro, paciente J.K. apresenta três pólipos hamartomatosos no fundo gástrico e dois no segmento proximal do duodeno. Em vermelho, a mãe, já falecida, fez tratamento quimioterápico para câncer de mama. O irmão, representado pela cor verde, foi diagnosticado com câncer colorretal aos 49 anos. Com base no heredograma, é viável ilustrar a transmissão de características genéticas ao longo das gerações familiares e avaliar o risco de manifestação de condições diagnósticas nos indivíduos. Fonte: Invitae.¹⁶

Utilizando a ferramenta *Qcancer*, foi possível calcular o risco do paciente de apresentar determinados tipos de câncer com base nas informações do relato. O caso de câncer colorretal do irmão, a disfagia e a perda de peso não intencional foram características importantes para determinar o risco, assim como peso atual, idade e altura. Na imagem abaixo (Figura 2) são apresentados os tipos de câncer e o risco potencial do probando para desenvolver um câncer ainda não diagnosticado. O paciente em questão possui um risco significativamente elevado, em comparação com indivíduos sem sintomas e sem histórico familiar, de apresentar um câncer não diagnosticado. Especificamente, enquanto uma pessoa típica da mesma idade e sexo tem um risco de 0,85%, conforme demonstrado nas Figuras 2 e 3, o risco para J.K. é mais de 10 vezes superior, atingindo 14,74%.¹⁸

Cancer	Type	Risk
No cancer		85.26%
Any cancer		14.74%
	gastro-oesophageal	10.41%
	other	1.66%
	lung	0.77%
	blood	0.57%
	pancreatic	0.46%
	colorectal	0.43%
	prostate	0.35%
	renal tract	0.08%
	testicular	0.01%

Figura 2: Tabela do risco para diferentes tipos de cânceres. Na tabela de risco para diferentes tipos de câncer, as porcentagens indicam a probabilidade do probando desenvolver um tipo específico de câncer dentro do risco global de 14,74% de câncer não diagnosticado, em comparação com uma pessoa típica da mesma idade e sexo. Dentre as possibilidades de cânceres não diagnosticados, o câncer gastroesofágico é o mais provável (10,41%), enquanto que o câncer testicular apresenta o menor risco, com apenas 0,01%. A probabilidade de J.K. não apresentar um câncer não diagnosticado é de 85,26%. Fonte: Qcancer¹⁸

No quadro abaixo (Figura 3) é apresentada a comparação entre a pontuação do paciente e a de indivíduos típicos da mesma idade e sexo. A pontuação de J.K. é superior à do grupo de referência, indicando uma maior propensão ao desenvolvimento de algum dos tipos de câncer listados na tabela. A pontuação de uma pessoa típica reflete a influência de fatores como sintomas, doenças pré-existentes e histórico familiar, sendo que a ausência desses fatores está associada a uma menor probabilidade de câncer não diagnosticado.¹⁸

Your score	
Your Qcancer [®] score	14.74%
The score of a typical person with the same age and sex [*]	0.85%
Relative risk ^{**}	17.3

^{*} 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.

Figura 3: Comparação entre a pontuação para câncer não diagnosticado em homens típicos e o probando. As informações da imagem revelam elevado risco do probando ter um câncer não diagnosticado em relação às demais pessoas do mesmo grupo saudáveis. As porcentagens são usadas para calcular o risco relativo do probando em relação ao de uma pessoa típica da mesma idade e sexo, que é de 17,3 (risco com significância estatística). Fonte: Qcancer¹⁸

Observa-se no heredograma acima que o filho (parentesco de primeiro grau) possui mutação no gene *STK11* positiva. Mutações nesse gene estão associadas aos tipos de cânceres colorretal e gástrico, sendo associados à Síndrome de Peutz-Jeghers.^{9, 11}

Considerando o probando positivo para o mesmo gene e usando a ferramenta *ASK2ME (All Syndromes Known to Man Evaluator)*, é possível estimar o risco para câncer

colorretal e gástrico para homens de 56 anos até 85 anos, representado graficamente a comparação entre portadores e não portadores da mutação em *STK11*. No gráfico (Figura 4) são comparadas duas variáveis para indivíduos na mesma faixa etária: o tipo de câncer e a presença da mutação no gene *STK11*. Com base nessa comparação, é possível avaliar a probabilidade de desenvolvimento de câncer colorretal e gástrico entre os portadores da mutação (representados pela cor azul) e os indivíduos sem a mutação (representados pela cor verde). Observa-se que, para o grupo com a mutação *STK11*, o risco de desenvolvimento de ambos os tipos de câncer é significativamente maior em comparação ao grupo sem a mutação.¹⁷

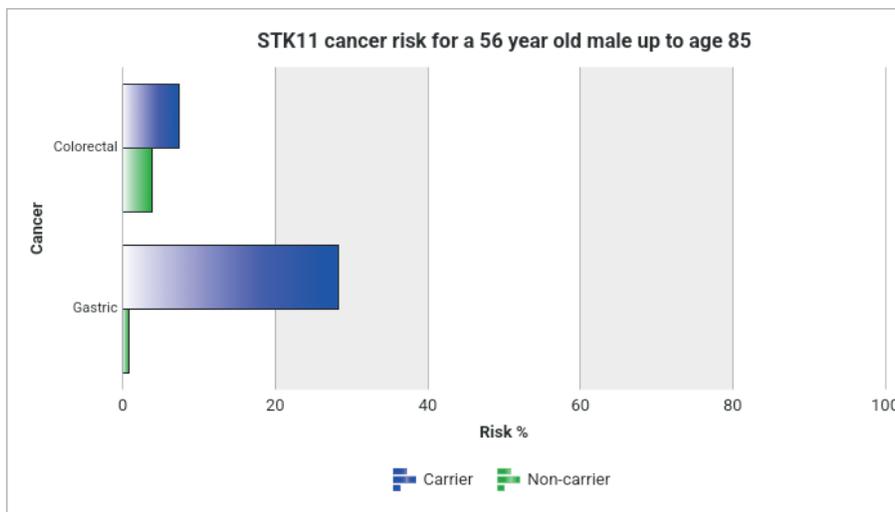


Figura 4: Estimativa para câncer colorretal e câncer gástrico associados ao gene *STK11* para homens de 56 anos até 85 anos. O risco do paciente J.K é representado pela coluna azul, que mostra uma maior propensão a desenvolver câncer colorretal e câncer gástrico quando comparado às pessoas sem o gene *STK11* mutado. A cor azul representa o risco para portadores do gene *STK11* mutado e verde simboliza o risco para não portadores dessa mutação. Fonte: ASK2ME¹⁷

No gráfico abaixo (Figura 5) é mostrado o risco apenas para o câncer colorretal em homens de 56 anos até os 85 anos. Em portadores ou não portadores da mutação no gene *STK11*, em ambos os casos, o risco de desenvolver câncer colorretal nesse cenário é menor que 10%, como mostrado na figura. Indivíduos que testam positivo para a mutação no gene *STK11* apresentam uma probabilidade significativamente aumentada de desenvolver câncer colorretal. No caso do paciente, assumindo a presença da mutação, o risco de câncer colorretal é substancialmente superior (indicado pela linha azul) em comparação com o grupo de indivíduos não portadores da mutação. Dado que a mutação no gene *STK11* pode ser transmitida de forma hereditária e o filho de J.K apresenta esse gene mutado, é necessário conduzir uma investigação detalhada para determinar a presença da mutação no probando.^{9, 11}

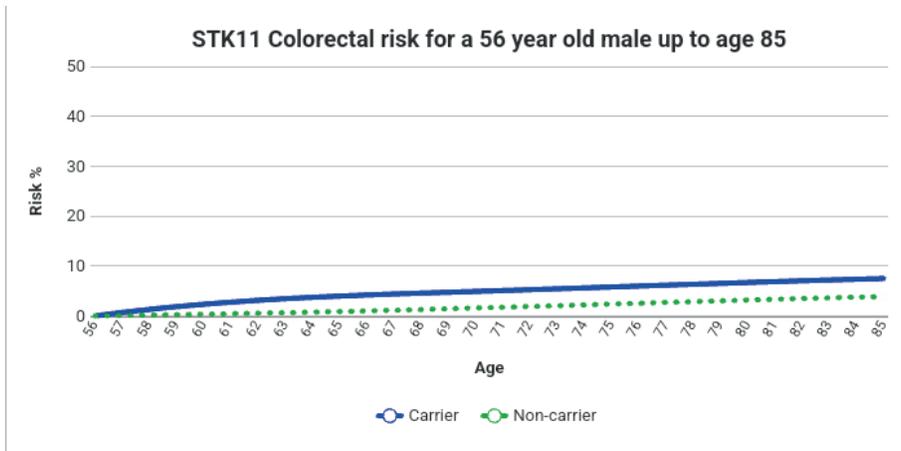


Figura 5: Risco de câncer colorretal associado ao *STK11* em dois grupos dentro da mesma faixa etária. A cor azul representa o risco para portadores do gene *STK11* mutado e verde simboliza o risco para não portadores dessa mutação. Ao analisar o gráfico é possível estimar o risco que o indivíduo tem de desenvolver câncer colorretal. Dessa forma, é possível inferir que o probando possui risco elevado para o desenvolvimento de câncer colorretal quando comparado ao grupo sem o gene *STK11* mutado, pois ele está representado no grupo da cor azul positivo para a mutação. Fonte: ASK2ME¹⁷

No gráfico seguinte (Figura 6) é mostrado o risco apenas para o câncer gástrico em homens de 56 anos até os 85 anos. Em portadores ou não portadores da mutação no gene *STK11*, o risco de desenvolver câncer gástrico se diferencia nas porcentagens. Em portadores da mutação, a probabilidade de desenvolver esse tipo de câncer aumenta até os 65 anos, atingindo quase 30%, sem aumento significativo após essa idade. Em contraste, indivíduos sem a mutação no gene *STK11* apresentam risco próximo de zero de desenvolver câncer gástrico associado a essa mutação. Considerando o paciente pertencente ao primeiro grupo e, de acordo com a sua idade, ele está na parte do gráfico (linha azul) cujo risco ainda está aumentando rapidamente. Em comparação com o gráfico anterior (Figura 5), o risco para o câncer gástrico é maior que o de câncer colorretal.¹⁷

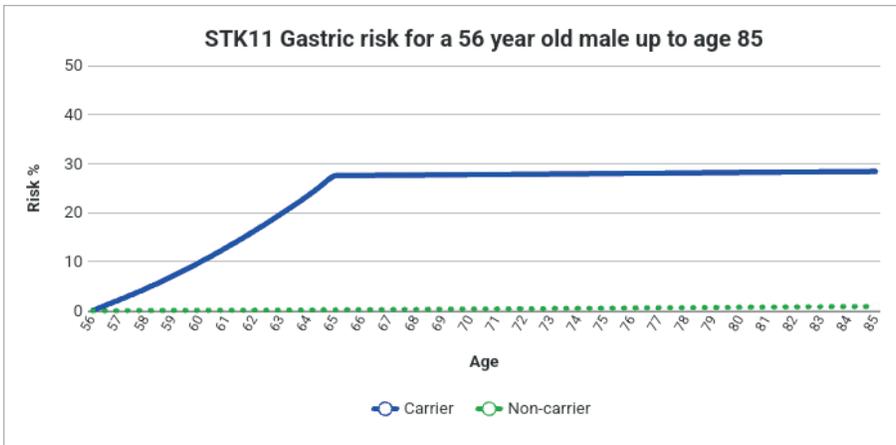


Figura 6: Risco de câncer gástrico associado ao *STK11*. A cor azul representa o risco para portadores do gene *STK11* mutado e verde simboliza o risco para não portadores dessa mutação. O risco para esse tipo de câncer é maior para aqueles com o *STK11* mutado. A análise do gráfico permite inferir que o probando possui risco elevado para o desenvolvimento de câncer gástrico quando comparado ao grupo sem o gene *STK11* mutado, pois ele está representado no grupo da cor azul positivo para a mutação, cujo risco se aproxima de 30% até 60 anos. Fonte: ASK2ME¹⁷

Considerando os gráficos e as tabelas apresentados, nota-se a importância de investigar nesse caso a possibilidade de mutações genéticas associadas ao câncer gástrico e ao câncer colorretal no probando, com ênfase no gene *STK11*.

DISCUSSÃO

O câncer gástrico (CG) é uma neoplasia maligna de alta agressividade e possui causas multifatoriais, que incluem genética, estilo de vida, ambiental e fatores intrapsíquicos. O carcinoma gástrico pode ser dividido nos seguintes subtipos: câncer gástrico convencional, que afeta indivíduos mais velhos, com diagnóstico sendo feito normalmente entre 60 e 80 anos; câncer gástrico de início precoce, que ocorre aos 45 anos ou menos, tendo uma associação com a infecção por *H. pylori*; câncer de coto gástrico, que possui relação com a doença ulcerosa péptica e com a infecção por *H. pylori*; e o câncer gástrico difuso hereditário (HDGC).⁵

Diante do exposto, cabe pontuar que a maioria dos casos é sintomática. Nesse sentido, os principais sinais e sintomas associados são: disfagia, anorexia e náuseas, associadas à perda de peso por menor ingestão calórica, dor abdominal (normalmente epigástrica) e sangramento gastrointestinal oculto.⁸ Dessa forma, além da anamnese e do exame físico do paciente, algumas outras análises são importantes para o diagnóstico. Nesse contexto, a endoscopia digestiva alta com biópsia e investigação para *H. pylori* é recomendada, sendo também relevantes a tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, bem como a avaliação por tomografia por emissão de pósitrons (PET). Ainda, outros

exames incluem hemograma completo e ultrassonografia endoscópica, especialmente se houver suspeita de doença em estágio inicial. Por fim, vale investigar mutações em *HER2* e *PD-L1*, assim como considerar o histórico familiar na investigação de CG.⁹

A maioria dos cânceres gástricos começa nas células que revestem o interior do estômago e produzem muco, sendo chamados adenocarcinomas por tal característica secretora. Nesse contexto, existem vários sistemas de classificação dos carcinomas gástricos, que têm como objetivo categorizar os tumores com base em características morfológicas e moleculares, de forma a orientar o tratamento. Um dos mais importantes é a classificação de Lauren, criada em 1965 pelo patologista finlandes Pekka Laurén, que estabelece dois subtipos histológicos principais: intestinal e difuso. Assim, o tipo intestinal é caracterizado por células que se unem e formam estruturas em forma de tubo e de glândula, sendo o tipo mais propenso a ter mutações conhecidas, podendo ser tratado com terapia alvo. Por outro lado, o tipo difuso é composto por células que não se unem e aparecem dispersas por uma ampla área, dificilmente vistas na superfície, sendo um tipo menos comum.^{5, 9, 10}

No seguimento da investigação, o estadiamento do câncer gástrico descreve a extensão da doença no organismo, guiando as decisões de tratamento. Nessa conjuntura, ele é realizado duas vezes: antes da cirurgia (estágio clínico) e após a cirurgia (estágio patológico). Se por um lado o estágio clínico é baseado em ultrassonografia endoscópica (EUS) e em exames de imagem não invasivos, o estágio patológico é determinado pela biópsia do tecido removido na cirurgia.⁹ A luz dessa avaliação, a pontuação TNM é uma ferramenta essencial para estadiar o câncer de estômago, considerando três aspectos principais: tumor (T), linfonodos (N) e metástases (M).⁹ Enquanto o estágio do tumor (T) avalia desde a ausência de tumor (T0) até a invasão extensa através da parede estomacal e para órgãos vizinhos (T4b), a avaliação dos linfonodos (N) indica a extensão do câncer nos linfonodos regionais importantes, como perigástricos, pilóricos e próximos a órgãos como pâncreas e baço. Por fim, a presença de metástases (M) indica se há disseminação do câncer para órgãos distantes, como fígado e revestimento abdominal, sendo que o grau de normalidade descreve o quão atípicas as células tumorais aparecem ao microscópio. Desse modo, esses fatores combinados ajudam a classificar o câncer de estômago em estágios de 0 a IV, proporcionando uma visão clara da progressão da doença e orientando as opções de tratamento.⁹

Na epidemiologia da doença, os principais fatores de risco para CG incluem obesidade, tabagismo, idade avançada, alta ingestão de sal, infecção pelo vírus Epstein-Barr e histórico familiar. Entretanto, o fator de risco mais proeminente, segundo a Organização Mundial da Saúde, é a infecção pelo *Helicobacter pylori*, classificada como um carcinógeno definitivo. Acredita-se que a infecção por *H. pylori* desencadeie inflamação na mucosa gástrica, resultando em atrofia e metaplasia intestinal - modificações que aumentam os riscos de transformação cancerígena.³

No caso estudado, o paciente J.K. apresenta sinais e sintomas sugestivos de um possível câncer gástrico, incluindo perda ponderal não intencional de 6 kg, disfagia e refluxo, que são comumente observados em casos de carcinoma gástrico. A fadiga e a palidez sugerem uma possível anemia, possivelmente decorrente de sangramento gastrointestinal oculto, presente em aproximadamente 20% dos casos de câncer gástrico. Adicionalmente, a infecção por *H. pylori*, relatada pelo paciente, reforça o risco aumentado para o desenvolvimento desse tipo de câncer, dado seu papel como um carcinógeno definitivo na inflamação e na progressão de lesões gástricas malignas.^{3,8}

Quanto ao tratamento do câncer gástrico, ele é determinado pelo tipo de adenocarcinoma e pela localização do tumor. Nesse sentido, a cirurgia é indicada quando o tumor é sensível à quimioterapia, com tratamentos padrão como ressecção endoscópica da mucosa e dissecação endoscópica da submucosa. Assim, as principais abordagens cirúrgicas incluem a cirurgia aberta e a minimamente invasiva, ambas com o objetivo de remover o tumor e a margem cirúrgica para evitar a proliferação de células cancerosas. Diante do exposto, a ressecção endoscópica é indicada para estágios iniciais, quando o câncer ainda não ultrapassou a mucosa. Já para tumores mais extensos, a gastrectomia é uma opção, podendo ser total, com remoção completa do estômago e linfonodos, ou parcial, com retirada da parte distal ou proximal do estômago.^{5,9}

Outra opção de tratamento inclui as terapias sistêmicas, como a quimioterapia, a terapia alvo e a imunoterapia. Em primeiro lugar, a quimioterapia utiliza medicamentos para destruir células cancerosas de crescimento rápido, podendo ser administrada como monoterapia ou em combinação de vários fármacos. Em seguida, a terapia alvo foca em características específicas das células cancerosas, interrompendo processos que ajudam as células a crescer e se dividir.⁹ Por fim, a imunoterapia visa potencializar a resposta imunológica contra células tumorais, ao interferir nos mecanismos de controle que reprimem a ativação imune.^{5,9}

Quando esses tratamentos ocorrem antes da cirurgia, eles são chamados de terapias neoadjuvantes e têm como objetivo reduzir o tamanho do tumor, facilitar sua remoção e tratar micrometástases que ainda não são detectáveis. Essa abordagem pode tornar a cirurgia viável e melhorar a resposta ao tratamento, além de permitir ajustes na terapia com base na resposta do tumor. Já quando as terapias sistêmicas são administradas após a cirurgia, são chamadas de adjuvância e visam eliminar células cancerosas remanescentes, reduzir o risco de recidiva e tratar possíveis micrometástases. Dessa forma, a terapia adjuvante pode melhorar a sobrevida ao prevenir a recorrência do câncer e aumentar as chances de cura a longo prazo.^{5,9}

Segundo o critério de avaliação de risco divulgado pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), o paciente J.K. deve ser encaminhado para avaliação genética, visto que ele atende ao seguinte critério “Mutações conhecidas em um gene de suscetibilidade ao câncer gástrico em um parente próximo”, pois o filho possui testagem genética positiva

para *STK11*.¹⁵ Além disso, levando em consideração o risco de 14,74% do probando de ter um câncer ainda não diagnosticado calculado no *QCancer*, caso ele seja diagnosticado posteriormente com o câncer gástrico, ele atenderia a mais um critério “Indivíduo com câncer gástrico diagnosticado em qualquer idade e história familiar de cânceres associados à síndrome de Lynch (câncer colorretal, endometrial, do intestino delgado ou do trato urinário)”, uma vez que o histórico familiar revelou que a irmã trata endometriose e o irmão teve câncer colorretal.^{13,18}

As principais síndromes genéticas relacionadas ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer gástrico são o câncer gástrico difuso hereditário, a Síndrome de Lynch, a Síndrome de polipose juvenil, a Polipose adenomatosa familiar e a Síndrome de Peutz-Jeghers.¹³

O câncer gástrico difuso hereditário é uma condição genética dominante ligada a mutações no gene *CDH1*, que codifica a E-caderina, uma proteína crucial para a adesão celular.^{11,12} Esta síndrome está associada a um tipo agressivo de câncer gástrico, frequentemente diagnosticado tardiamente e com prognóstico desfavorável. Além do câncer gástrico difuso, a síndrome também pode incluir câncer de mama lobular e fenda labial/palatina não sindrômica. O diagnóstico é baseado na presença de dois ou mais casos de câncer gástrico difuso em parentes de primeiro ou segundo grau, diagnosticados antes dos 50 anos, ou três ou mais casos na família, independentemente da idade. Os sintomas, como náuseas, vômitos, disfagia, anorexia e perda de peso, surgem tardiamente. O diagnóstico precoce é crucial para melhorar as taxas de sobrevivência.^{12,13}

Em contrapartida, a síndrome de Lynch é causada por mutações nos genes de reparo do DNA como *MSH2*, *MSH6*, *MLH1* e *PMS1*, aumentando o risco de vários cânceres, incluindo o colorretal e o gástrico. Critérios diagnósticos incluem casos familiares de câncer colorretal ou outros tipos de tumor, especialmente se diagnosticados antes dos 50 anos. O diagnóstico precoce é crucial para iniciar intervenções preventivas, como colonoscopias regulares a partir dos 25 anos e, em alguns casos, a remoção profilática do cólon.¹³

Já a síndrome de Polipose Juvenil é uma condição autossômica dominante caracterizada pela presença de 10 ou mais pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal, com maior concentração no cólon, manifestando-se entre os 4 e 14 anos de idade. É associada às mutações nos genes *SMAD4* e *DPC4*, que codificam um sinalizador intermediário do TGF- β . Os pólipos juvenis, geralmente com 1 a 3 cm de diâmetro, são lesões hamartomatosas no epitélio mucoso e lâmina própria. Portadores desta síndrome têm um risco ao longo da vida de 21% para desenvolver câncer gástrico, especialmente quando o trato gastrointestinal superior está envolvido, predominantemente em casos com mutação no gene *SMAD4*. O diagnóstico é feito por colonoscopia, com exame anatomopatológico dos pólipos e avaliação do intestino grosso. O tratamento envolve polipectomias sequenciais e, em casos graves, colectomia total ou proctocolectomia total restaurativa com bolsa ileal.^{12,13}

Em seguida, é válido comentar que a Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) é uma doença autossômica dominante causada por mutações no gene *APC*, caracterizada pela formação de pólipos no intestino, com risco quase total de desenvolver câncer. Os locais mais comuns afetados incluem o intestino grosso - cólon e reto, intestino delgado e estômago. Pacientes com FAP ou sua forma atenuada têm um risco ao longo da vida de 1% a 2% para câncer gástrico. O diagnóstico envolve sequenciamento genético do *APC* e colonoscopias anuais para remoção de pólipos. A remoção do cólon e reto é uma medida recomendada para reduzir o risco de câncer, além de endoscopias gástricas periódicas para detecção precoce de câncer gástrico.^{12,13}

Por fim, a síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) é uma condição de herança autossômica dominante, com alta penetrância, afetando mais de 90% dos indivíduos até os 30 anos. Ela é caracterizada pela presença de múltiplos pólipos hamartomatosos gastrointestinais, pigmentações mucocutâneas e predisposição aumentada ao câncer. A causa principal da PJS é uma mutação germinativa no gene *STK11*, localizado no cromossomo 19p13.3. Esse gene, que codifica uma serina treonina quinase, atua como um supressor de tumor, regulando a atividade das proteínas quinases ativadas por AMP (AMPK), controlando assim processos celulares como polaridade celular, metabolismo e apoptose.²

Nesse sentido, os pólipos hamartomatosos típicos da PJS são identificados histologicamente por feixes de músculo liso interdigitantes, que apresentam uma característica aparência de arborização ao longo da lâmina própria. Esses pólipos são mais comuns no intestino delgado, mas também podem ocorrer no estômago, intestino grosso e em outros locais extraintestinais, como pelve renal, brônquios, vesícula biliar, passagens nasais, bexiga urinária e ureteres.¹⁴

Diante desse contexto, pacientes com PJS têm risco aumentado de desenvolver anemia por deficiência de ferro, obstrução intestinal ou intussuscepção devido aos pólipos, sangramento gastrointestinal e vários tipos de câncer. O risco total de desenvolver câncer gástrico é de 29%, enquanto o risco de câncer de mama primário varia entre 32% e 54%. Além disso, esses pacientes têm um maior risco para cânceres gastrointestinais, pancreático, pulmonar, uterino, ovariano, testicular e de mama.¹¹

À luz desse entendimento, para que o diagnóstico clínico da Síndrome de Peutz-Jeghers seja estabelecido precocemente, é necessário que o paciente satisfaça dois ou mais dos critérios estabelecidos para encaminhamento à testagem do gene *STK11*, conforme diretrizes da NCCN: a presença de dois ou mais pólipos hamartomatosos do tipo Peutz-Jeghers no trato gastrointestinal, hiperpigmentação mucocutânea na boca, lábios, nariz, olhos, genitais ou dedos, e um histórico familiar documentado de PJS. No caso específico do paciente J.K., a observação de hiperpigmentação mucocutânea nos lábios, além da identificação de três pólipos hamartomatosos no fundo gástrico e dois no segmento proximal do duodeno, já atende aos critérios mínimos para a realização da testagem genética. Embora o relato de caso não tenha explicitado um histórico familiar de

PJS, o diagnóstico de câncer de mama da mãe do paciente, juntamente com a presença das manchas hipercrômicas nos lábios e o resultado positivo para a mutação no gene *STK11* do filho, sugere claramente a ocorrência da síndrome na família.¹¹⁻¹³

O rastreamento da síndrome de Peutz-Jeghers em adultos, conforme estabelecido pelo NCCN, envolve uma série de exames destinados a detectar os principais tipos de câncer associados à condição. Para indivíduos com histórico familiar de câncer ou que testaram positivo para a mutação no gene *STK11*, é recomendado um programa de rastreamento abrangente e rigoroso.^{11,15}

Esse programa inclui a realização de uma colonoscopia de alta qualidade a cada 2 a 3 anos, com o objetivo de detectar precocemente anomalias no cólon. A visualização do intestino delgado é igualmente importante e pode ser realizada através de cápsula endoscópica em vídeo (VCE) ou por enterografia por tomografia computadorizada ou ressonância magnética (RM), também a cada 2 a 3 anos. Além disso, recomenda-se um exame pélvico anual para monitorar possíveis alterações na região. Para mulheres acima de 30 anos, o programa de rastreamento se expande, incluindo mamografia e RM das mamas anualmente, visando a detecção precoce de câncer de mama. Adicionalmente, para ambos os sexos, é recomendada a realização de exames anuais do pâncreas, utilizando ressonância magnética e ultrassonografia endoscópica, com o objetivo de identificar precocemente quaisquer anomalias pancreáticas.^{11,15}

Adicionalmente, a prevenção de manifestações primárias da PJS em mulheres pode envolver a mastectomia profilática para o manejo do risco elevado de câncer de mama, considerando o histórico familiar e fatores clínicos, além da histerectomia profilática e salpingo-ooforectomia bilateral para prevenção de malignidades ginecológicas. Dessa forma, embora os benefícios dessas estratégias ainda não sejam totalmente comprovados, recomenda-se que todas as mulheres com PJS sejam acompanhadas em centros especializados, preferencialmente dentro de estudos ou registros clínicos.¹⁴

Nos demais casos, o tratamento das manifestações da PJS é feito com a polipectomia profilática para todos os pólipos sintomáticos com mais de 1 cm de tamanho, visando diminuir as sequelas de pólipos grandes já citados, como sangramentos, anemia, obstrução, intussuscepção e o risco de câncer pela transformação maligna de pólipos do tipo PJS.^{11,14}

O aconselhamento genético consiste em oferecer a indivíduos e famílias informações sobre a natureza, os modos de herança e as implicações das doenças genéticas, auxiliando-os a tomar decisões médicas e pessoais de forma informada. Nesse contexto, acompanhamento psicológico e de suporte são essenciais, visto que as informações sobre condições genéticas podem ter um impacto emocional significativo nas pessoas, principalmente no caso de síndromes com predisposição ao câncer, visto que tanto a evolução da doença quanto o tratamento envolve muitos riscos.¹⁴

Em conclusão, o paciente J.K. preenche os critérios diagnósticos clínicos para a PJS, justificando a realização de teste genético para detecção de mutação germinativa no

gene *STK11*. A confirmação de uma mutação nesse gene consolidaria o diagnóstico de PJS e indicaria a necessidade de orientação aos familiares em risco. No entanto, como nem todas as mutações associadas à PJS são conhecidas, um teste genético negativo não exclui o diagnóstico clínico. Esses pacientes e seus familiares em risco ainda requerem vigilância endoscópica regular para a remoção de pólipos ao longo do trato gastrointestinal, além de rastreamento para neoplasias extraintestinais.²

Assim, no caso do paciente J.K., o aconselhamento é necessário para rastrear a presença de outros tipos de câncer associados à síndrome de PJS, seguindo o protocolo estabelecido pelo NCCN. Além disso, ele é recomendado para guiar também o filho e os irmãos do paciente, que devem investigar a partir de testagem genética uma possível relação entre a endometriose, o câncer colorretal e a PJS, uma vez que essa síndrome pode causar predisposição para câncer de útero e de cólon. Por fim, vale lembrar que como o filho possui testagem positiva para *STK11*, ele deve seguir o protocolo completo de rastreamento estabelecido para seu sexo e idade.^{11,15}

A realização desses testes deve ser orientada por uma decisão conjunta entre equipe de saúde, pacientes e suas famílias, visto que os resultados do aconselhamento genético podem impactar significativamente o planejamento familiar e as escolhas de vida. Diante do histórico familiar de câncer e da presença de uma mutação positiva para o gene *STK11* em seu filho, o aconselhamento genético deve incluir uma avaliação minuciosa dos riscos hereditários. Adicionalmente, é essencial fornecer educação sobre a síndrome de Peutz-Jeghers e as implicações associadas à mutação do gene *STK11*, informações que se mostram relevantes tanto para J.K. quanto para seus familiares. Logo, o acompanhamento contínuo e o suporte emocional são fundamentais, auxiliando J.K. e sua família a enfrentar as incertezas e a tomar decisões informadas sobre sua saúde e bem-estar.¹¹

CONCLUSÃO

A Síndrome de Peutz-Jeghers e o câncer gástrico são condições que trazem desafios clínicos consideráveis, especialmente devido à sua forte ligação com mutações genéticas específicas, como as encontradas no gene *STK11*. Nesse sentido, a avaliação genética e o aconselhamento tornam-se fundamentais nesses casos, pois permitem identificar indivíduos com maior risco e orientar a implementação de estratégias de vigilância e manejo adequadas, alinhadas com as recomendações do NCCN.

Considerando a relevância assistencial, os resultados obtidos por meio de ferramentas analíticas, como o *QCancer* e o *ASK2ME*, mostraram-se altamente valiosos na avaliação do risco do paciente J.K. Esses recursos permitiram uma análise minuciosa, comparando o risco de câncer do probando com o de indivíduos da mesma faixa etária e sexo, apontando um risco de 14,74% para neoplasias não diagnosticadas. Ademais, a análise do heredograma e a detecção de mutações no gene *STK11* foram fundamentais para

a compreensão do histórico familiar e da predisposição do paciente ao desenvolvimento de cânceres relacionados.

Diante desse risco potencial, é crucial destacar que o paciente J.K. atende aos critérios para a testagem genética associada à Síndrome de Peutz-Jeghers. Isso implica a necessidade de realizar exames de rastreamento específicos, como endoscopia digestiva alta, colonoscopia e acompanhamento genético regular. A adoção de estratégias de vigilância personalizada, o aconselhamento genético e o suporte psicológico são elementos essenciais para assegurar a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares diante dessas condições clínicas complexas.

Portanto, a integração das recomendações do NCCN com a interpretação dos resultados genéticos, em consonância com os pontos essenciais discutidos, enfatiza a importância de uma abordagem individualizada. Além disso, destaca-se a necessidade de vigilância ativa e suporte contínuo no manejo do câncer gástrico e da Síndrome de Peutz-Jeghers. Dessa forma, esses cuidados são fundamentais para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento personalizado dessas condições clínicas.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Vinculado a Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil

REFERÊNCIAS

1. Maia A de S, Medeiros GR de, Santos GM, Ataides AI da S, Figueiredo LG, Carvalho VF, et al. Síndrome de Peutz-Jeghers: implicações clínicas, bioquímicas e epidemiologia. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences* [Internet]. 2024 Jan 19 [cited 2024 Apr 30];6(1):1469–78. Available from: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1284/1467>
2. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/peutz-jeghers-syndrome-clinical-manifestations-diagnosis-and-management>
3. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2024 Jul 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-gastric-cancer?search=gastric%20cancer%20genetics&source=search_result&selectedTitle=2%7E150&usage_type=default&display_rank=2#H22
4. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2024 Jul 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-gastric-cancer?search=gastric%20cancer%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
5. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jun 4;21(11):4012.

6. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Estatísticas de câncer [Internet]. Ministério da Saúde (BR); 2023 Jul 18. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros>
7. Amru RL, Amru RL. Peutz-Jeghers Syndrome: A Comprehensive Review of Genetics, Clinical Features, and Management Approaches. Curēus. 2024 Apr 24.
8. UpToDate [Internet]. www.uptodate.com. [cited 2024 Jul 6]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?search=gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1
9. Stomach Cancer [Internet]. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/stomach-patient.pdf>
10. Costache S, Sajin M, Wedden S, D'Arrigo C. A consolidated working classification of gastric cancer for histopathologists (Review). Biomed Rep. 2023 Jul 19;19(3):58. doi: 10.3892/br.2023.1640.
11. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
12. Nussbaum RL, Mcinnes RR, Williard HF, Thompson JS, Thompson MW. Thompson & Thompson genética en medicina. Barcelona: Elsevier; 2016.
13. Torres Neto J da R, Santiago RR, Prudente ACL, Mariano DR, Brito HL de F, Torres FA do P, et al. Polipose juvenil: relato de 2 casos. Revista Brasileira de Coloproctologia. 2010 Jun;30(2):221–7.
14. 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. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20301443/>
15. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf
16. Medical genetic testing experts trust | Invitae [Internet]. www.invitae.com. Available from: <https://www.invitae.com/>
17. ASK2METM - All Syndromes Known to Man Evaluator™ [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
18. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>