

## **Associação da mutação no gene STK11, associado a Síndrome de Peutz-Jeghers como fator de risco elevado para o câncer de mama**

### **Association of STK11 gene mutation, associated with Peutz-Jeghers Syndrome as a high risk factor for breast cancer**

DOI:10.34119/bjhrv5n2-279

Recebimento dos originais: 15/02/2022

Aceitação para publicação: 02/03/2022

#### **Mariane Albuquerque Reis**

Ginecologista e Obstetra

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Endereço: Av Nilo Peçanha 259, Natal/RN

E-mail: marimedreis@gmail.com

#### **Gabriel Penha Revoredo de Macedo**

Ginecologista e Obstetra

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Endereço: Av Nilo Peçanha 259, Natal/RN

E-mail: gabrielperema@gmail.com

#### **Renata Bezerra Menezes Amorim**

Ginecologista e Obstetra

Instituição: Hospital Geral Dr Cesar Cals

Endereço: Rua Osvaldo Cruz, 1892 - Fortaleza CE

E-mail: renataamenezess@gmail.com

#### **Deise Azevedo Pereira**

Ginecologista e Obstetra

Instituição: Hospital das Clínicas / ICESP USP

Endereço: Rua Teodoro Sampaio, 498, apartamento 96, Pinheiros, São Paulo, SP

E-mail: deiseazevedopereira@gmail.com

#### **Ingrid Iana Fernandes Medeiros**

Médica

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Endereço: Av Nilo Peçanha 259, Petrópolis, Natal RN

E-mail: ingridianamedeiros@gmail.com

#### **Kyvia Ramos Torres**

Médica

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Endereço: Av Nilo Peçanha 259, Petrópolis, Natal RN

E-mail: kyviaramostorres@gmail.com

**Leonardo José Vieira de Figueiredo**

Acadêmico de medicina

Endereço: Rua Gilberto Marcelino Sobrinho, 285 - Nova Betânia, Mossoró - RN

E-mail: Leonardovfigueiredo@gmail.com

**Isabelle Albuquerque Reis**

Acadêmica de medicina

Instituição: Universidade Federal da Paraíba

Endereço: Cidade Universitária, s/n - Castelo Branco III, João Pessoa - PB, CEP: 58051-085

E-mail: isabelleareis25@gmail.com

**João Victor de Carvalho Reis**

Acadêmico de medicina

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Rua Paraiba, 607, apto 904, Savassi, Belo Horizonte, MG

E-mail: joavictorcreis22@gmail.com

**Geovanna Miranda Tavares**

Acadêmica de medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Goianésia, Goiás

Endereço: Rua 10, setor sul, 289 - Goianésia, Goiás

E-mail: Geovanna.mirandaa@hotmail.com

**Diego Amorim Serafim Menezes**

Médico

Instituição: Hospital Geral de Fortaleza

Endereço: R. Ávila Goularte, 900 - Papicu, Fortaleza - CE

E-mail: diegoamserafim@gmail.com

**RESUMO**

Introdução: A Síndrome de Peutz-Jeghers é uma doença hereditária associada a pólipos hamartomatosos intestinais múltiplos e pigmentação mucocutânea. Os pacientes apresentam risco significativo de dois tipos principais de neoplasias: trato gastrointestinal e mama. Mais de 70% dos pacientes com a síndrome são portadores de uma mutação patogênica no gene STK11, responsável por regular o metabolismo e proliferação celular. Por isso, é necessário estudar sobre o risco elevado de pacientes com mutação no gene STK11 e sua associação com o câncer de mama a fim de medidas de rastreamento precoce nesses pacientes. O objetivo do estudo é avaliar a associação da mutação do gene STK11 associado à síndrome de Peutz-Jeghers como fator de risco elevado para o câncer de mama. Metodologia: Revisão bibliográfica referente à associação da mutação do gene STK11 associado a síndrome de Peutz-Jeghers como fator de risco elevado para o câncer de mama realizada na base PUBMED com a combinação de palavras chaves pelo MESH terms Peutz-Jeghers Syndrome AND STK11 protein AND Breast Neoplasms, obtendo-se 42 artigos e selecionando-se cinco para revisão. Foram incluídas publicações dos últimos 5 anos. Após essa etapa, foi realizada a revisão dos cinco artigos. Resultados e discussão: Estudos inicialmente mostram que a Síndrome de Peutz-Jeghers tem fenótipo variável entre seus portadores e mostram associação de mutação do gene STK11 e risco elevado para desenvolvimento de neoplasia maligna de mama. Em um estudo avaliou quatro casos de câncer de mama em famílias com a variante patogênica STK11 e todos eram positivos para receptor de estrogênio e negativos para HER-2. Percebe-se, portanto, que os

pacientes com Síndrome de Peutz-Jeghers que possuem mutações detectáveis no gene STK11 têm risco muito alto de desenvolver neoplasia. Conclusão: Estudos maiores são necessários para estabelecer o papel da quimioprevenção ou ooforectomia e mastectomia profilática em mulheres portadoras de variantes patogênicas do STK11, visto que há incertezas dessas mutações menos comumente identificadas e o fato de que há evidências limitadas para orientar quanto ao risco de câncer esperado e nas estratégias de redução de risco apropriadas.

**Palavras-chave:** Peutz-Jeghers syndrome, STK11 protein, breast neoplasms.

## ABSTRACT

**Introduction:** Peutz-Jeghers Syndrome is an inherited disease associated with multiple intestinal hamartomatous polyps and mucocutaneous pigmentation. Patients are at significant risk for two main types of neoplasms: gastrointestinal tract and breast. More than 70% of patients with the syndrome carry a pathogenic mutation in the STK11 gene, which is responsible for regulating cell metabolism and proliferation. Therefore, it is necessary to study about the elevated risk of patients with mutation in the STK11 gene and its association with breast cancer in order to early screening measures in these patients. The aim of the study is to evaluate the association of STK11 gene mutation associated with Peutz-Jeghers syndrome as an increased risk factor for breast cancer. **Methodology:** Literature review on the association of mutation of the STK11 gene associated with Peutz-Jeghers syndrome as an increased risk factor for breast cancer, conducted in the PUBMED database with the combination of key words by the MESH terms Peutz-Jeghers Syndrome AND STK11 protein AND Breast Neoplasms, obtaining 42 articles and selecting five for review. Publications from the last 5 years were included. After this step, a review of the five articles was performed. **Results and discussion:** Studies initially show that Peutz-Jeghers Syndrome has a variable phenotype among its carriers and show an association of STK11 gene mutation and increased risk for developing malignant breast neoplasms. In one study four cases of breast cancer were evaluated in families with the STK11 pathogenic variant and all were estrogen receptor positive and HER-2 negative. It can be seen, therefore, that patients with Peutz-Jeghers Syndrome who have detectable mutations in the STK11 gene have a very high risk of developing neoplasia. **Conclusion:** Further studies are needed to establish the role of chemoprevention or prophylactic oophorectomy and mastectomy in women carrying pathogenic STK11 variants, since there are uncertainties of these less commonly identified mutations and the fact that there is limited evidence to guide on expected cancer risk and on appropriate risk reduction strategies.

**Keywords:** Peutz-Jeghers syndrome, STK11 protein, Breast Neoplasms.

## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ) é uma doença hereditária autossômica dominante, rara, com prevalência estimada de 1/50.000 a 1/200.000. Há características fenotípicas de pigmentação mucocutânea, principalmente sobre lábios e mucosa bucal, podendo ser vista também em mãos, pés e genitália, além de presença de intussuscepção por pólipos gastrointestinais durante primeira década de vida e múltiplos pólipos hamartomatosos no trato gastrointestinal. (1-3)

É causada por variantes germinativas no gene supressor de tumor, STK11, um serina/treonina quinase localizada no cromossomo 19p13.3. É vista associação desta síndrome com câncer colorretal, mama e intestino delgado, principalmente na idade de 60 a 70 anos. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo avaliar a associação da mutação do gene STK11 associado à SPJ como fator de risco elevado para o câncer de mama. (4,5)

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa, realizada através de um estudo descritivo feito a partir de uma revisão integrativa da literatura científica, referente à avaliação da relação da mutação do gene STK11 associada à SPJ como fator de risco elevado para o câncer de mama. Foi realizado um levantamento de dados científicos entre os anos de 2018 a 2022 por meio de consulta ao banco de dados da PUBMED, plataforma que serve como importante ferramenta de pesquisa de artigos científicos da área da saúde.

Para realizar essa pesquisa, foram utilizadas as palavras-chave escolhidas após análise no MESH terms, acrescidas do boleano AND, resultando na estratégia de busca Peutz-Jeghers Syndrome AND STK11 protein AND Breast Neoplasms. A pesquisa no PUBMED encontrou 42 artigos.

Foram incluídos cinco artigos, que se adequaram aos seguintes critérios de inclusão: foram publicados nos últimos cinco anos. Foram excluídos os artigos que não preencherem os critérios de inclusão. Após a leitura dos cinco artigos selecionados, estes foram analisados na íntegra, a fim de revisar o tema.

Por ser uma revisão integrativa da literatura, o presente trabalho não necessitou ser submetido ao Comitê de Ética em Saúde, assegurado por meio da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Desde a descoberta dos genes BRCA1 e BRCA2 durante a década de 1990, outros genes de suscetibilidade para o câncer de mama e ovário foram identificados, dentre eles mutações raras no gene STK11, associado à SPJ. Com isso, percebemos os avanços na área tecnológica de sequenciamento com introdução de painel de testes genéticos relacionados ao câncer de mama e ovário hereditários. (6)

Uma revisão sistemática avaliou 1644 pacientes com diagnóstico de SPJ, dos quais 349 deles tiveram diagnóstico de 384 neoplasias com uma idade média de 42 anos. A neoplasia mais comum foi o câncer colorretal, seguido pelos cânceres de mama, intestino delgado, gástrico e

pancreático. O risco ao longo da vida relatado para qualquer câncer variou entre 37% e 93%. (7)

No entanto, apesar do câncer de mama, como já relatado, ser o segundo mais comum na SPJ, dois estudos realizados no sul da Ásia com 10 pacientes confirmados e 2 obrigatórios do STK11 (variantes patogênicas de 7 famílias indianas) evidenciou que o estado do receptor de estrogênio (RE), receptor de progesterona (PR) e HER2 - apesar de fatores importantes de prognóstico com relação ao subtipo molecular subjacente - não foi descrito para portadores de variantes de linhagem germinativa do STK11. Logo, variantes patogênicas de linhagem germinativa em genes específicos produzem fenótipo distinto de câncer de mama. Relação importante para a discussão sobre o rastreamento da patologia em questão. (7)

Enquanto variantes patogênicas de BRCA1 germinativas estão associadas com câncer de mama triplo negativo (RE/RP/HER2), os cânceres de mama associados a BRCA2 são frequentemente RE positivos e HER2 negativo. Em uma grande coorte de mais de 10.000 mulheres com mama triplo negativo câncer avaliado para variantes patogênicas da linhagem germinativa com painéis NGS multigênicos que incluído STK11, variantes patogênicas foram identificadas em 22 genes - incluindo BRCA1, BRCA2, TP53 e vários outros genes, mas não no gene STK11. (7)

Um estudo de coorte realizado na Índia estudou a associação entre a variante SKT11 e presença de receptores de estrógeno e HER2 na mama. Foram avaliadas 19 famílias, das quais, em 7 delas foram encontradas 4 variantes patogênicas de STK11 (em 10 casos de SPJ). A variante patogênica STK11 identificada era nova em 3 dessas 7 famílias. Os quatros casos de câncer de mama em famílias com variante patogênica STK11 foram positivos para o receptor de estrogênio (RE) e negativos para HER2. Isso mostra a necessidade de novos conhecimentos, com estudos em diversas populações mundiais, para que diretrizes de estratificação de risco sejam abordadas em pacientes com presença mutação STK11. (8)

Estudos evidenciam que mulheres com mutações BRCA2 tendem a apresentar câncer de ovário e mama cerca de uma década depois em comparação com as portadoras da mutação BRCA1. Essa relação é verificada em mutações de BRCA1 e BRCA2, que constituem 75% de todos os cânceres ovarianos hereditários e são herdadas de forma autossômica dominante, além de um risco aumentado para outros cânceres. As mulheres que possuem uma mutação BRCA1 apresentam risco de desenvolver câncer de ovário de 39-46%, enquanto as que carregam uma mutação BRCA2 têm menor risco ao longo da vida de 11-27% (9).

Além disso, uma série de casos mostrou associação de 22 casos de tumor anexial, geralmente paratubal, associado a SPJ, com 50% dos casos com alterações no STK11. Logo,

percebe-se a importância do aconselhamento genético, visto haver um valor significativo de neoplasias em associação com a SPJ. (10)

Desse modo, a ocorrência de padrões variados de câncer indicam que pacientes com SPJ têm risco elevado com uma ampla gama de cânceres, além de ser dependente da idade. O que faz necessário a inclusão de exames regulares de TGI, mama, colo do útero e testículos. (11)

#### **4 CONCLUSÃO**

Conclui-se que uma recomendação de vigilância deve ser desenvolvida para detectar neoplasias em fase inicial e remover pólipos que podem ser pré-malignos e causar complicações, de modo a melhorar a sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

Estudos maiores são necessários para estabelecer o papel da quimioprevenção ou ooforectomia e mastectomia profilática em mulheres portadoras de variantes patogênicas do STK11, visto que há incertezas dessas mutações menos comumente identificadas e o fato de que há evidências limitadas para orientar quanto ao risco de câncer esperado e nas estratégias de redução de risco apropriadas.

## REFERÊNCIAS

1. Peutz,J.L. (1921) Very remarkable case of familial polyposis of mucous membrane of intestinal tract and nasopharynx accompanied by peculiar pigmentations of skin and mucous membrane. *Nederl. Maandschr. Geneesk.*, 10, 134-146.
2. Jeghers,H., Mckusick,V.A., Katz,K.H. (1949) Generalized intestinal polyposis and melanin spots of the oral mucosa, lips and digits. *N. Engl. J. Med.*, 241, 993-1005.
3. Giardiello,F.M., Trimbath,J.D. (2006) Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 4, 408-415
4. Amos, C.I., Bali,D., Thiel,T.J., Anderson,J.P., Gourley,I., Frazier,M.L., Lynch,P.M., Luchtefeld,M.A., Young,A., McGarrity,T.J. et al. (1997) Fine mapping of a genetic locus for Peutz-Jeghers syndrome on chromosome 19p. *Cancer Res.*, 57, 3653-3656.
5. Hemminki,A., Tomlinson,I., Markie,D., Järvinen,H., Sistonen,P., Björkqvist,A.M., Knuutila,S., Salovaara,R., Bodmer,W., Shibata,D. et al. (1997) Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat. Genet.*, 15, 87-90.
6. Prapa M, Solomons J, Tischkowitz M. The use of panel testing in familial breast and ovarian cancer. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(6):568-572. doi:10.7861/clinmedicine.17-6-568
7. van Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EM, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1258-1265. doi:10.1038/ajg.2009.725
8. Lipsa A, Kowtal P, Sarin R. Novel germline STK11 variants and breast cancer phenotype identified in an Indian cohort of Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mol Genet*. 2019;28(11):1885-1893. doi:10.1093/hmg/ddz027
9. Ring, K. L., Garcia, C., Thomas, M. H., & Modesitt, S. C. (2017). Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 217(5), 512–521. doi:10.1016/j.ajog.2017.04.011
10. Bennett JA, Young RH, Howitt BE, et al. A Distinctive Adnexal (Usually Paratubal) Neoplasm Often Associated With Peutz-Jeghers Syndrome and Characterized by STK11 Alterations (STK11 Adnexal Tumor): A Report of 22 Cases. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(8):1061-1074. doi:10.1097/PAS.0000000000001677
11. Chiang JM, Chen TC. Clinical manifestations and STK11 germline mutations in Taiwanese patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Asian J Surg*. 2018;41(5):480-485. doi:10.1016/j.asjsur.2017.08.002