

CÂNCER DE OVÁRIO: A IMPORTÂNCIA DO TESTE GENÉTICO E DO DIAGNÓSTICO PRECOCE

Data de aceite: 01/11/2023

Caio Backer Bonadiman Marinato

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Guilherme Valiate Picoli

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Matheus Leite Hubner

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Murillo Sant'Anna De Moura

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo.
Núcleo de Genética Humana e Molecular.
Vitória, ES, Brasil

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário é uma das neoplasias mais preocupantes na população feminina. Sua ocorrência implica impactos psicológicos, funcionais e sociais. **RELATO DE CASO:** M.T., mulher, 54 anos, tabagista, refere hiporexia, dor em hipogástrio, sudorese noturna e sangramento vaginal após relação sexual, com história familiar de câncer importante. **RESULTADOS:** A paciente, comparada à população geral, apresentou maiores chances de desenvolver câncer de ovário (11,7% em 10 anos e 19,9% até o fim da vida), além de outros cânceres, como o de mama e o pancreático. **DISCUSSÃO:** Relação próxima entre mutações em BRCA1 e/ou 2 e o câncer de ovário. Importância do histórico familiar para o diagnóstico precoce. Atualmente, a salpingooforectomia é o modo de prevenção mais eficiente. **CONCLUSÃO:** Mutações em BRCA1 são determinantes para o surgimento de câncer de ovário, bem como hábitos de vida,

histórico familiar e interação de outros genes com a doença.

PALAVRAS-CHAVE: BRCA1 1. Câncer 2. Ovário 3. Oncogenética 4. Predisposição 5.

OVARIAN CANCER: THE IMPORTANCE OF GENETIC TESTING AND EARLY DIAGNOSIS

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer is one of the most worrying neoplasms in the female population. Its occurrence implies psychological, functional and social impacts.

CASE REPORT: M.T., female, 54 years old, smoker, refers to loss of appetite, pain in the hypogastrium, night sweats and vaginal bleeding after sexual intercourse, and important family history of cancer. **RESULTS:** The patient, compared to the general population, had a higher chance of developing ovarian cancer (11.7% in 10 years and 19.9% until the end of life), in addition to other cancers, such as breast and pancreatic. **DISCUSSION:** Close relationship between mutations in BRCA1 and/or 2 and ovarian cancer. Importance of family history for early diagnosis. Currently, salpingo-oophorectomy is the most efficient way of prevention.

CONCLUSION: Mutations in BRCA1 are determinant for the onset of ovarian cancer as well as lifestyle habits, family history and the interaction of other genes with the disease.

KEYWORDS: BRCA 1 1. Cancer 2. Ovary 3. Oncogenetics 4. Predisposition 5

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é a neoplasia mais preocupante na população feminina. A ocorrência causa impacto psicológico, funcional e social, e atua de forma negativa nas questões relacionadas à autoimagem e à percepção da sexualidade. A predisposição genética a tumores é mediada pela herança da inativação de genes supressores de tumores, particularmente em famílias de alto risco. Os mais importantes genes supressores de tumor associados com o câncer de mama são os genes *BRCA1* e *BRCA2*. Mulheres portadoras de mutações no *BRCA1* possuem até 80% de chance de desenvolver câncer de mama, e até 60% de desenvolver câncer de ovário em sua vida. Em indivíduos portadores de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, 90% dos casos são caracterizados como “triplo-negativo”, ou seja, existe uma deficiência nos três receptores celulares, como: receptor de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2), receptor de progesterona (PR), e receptor de estrógeno (ER).¹

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* codificam proteínas nucleares expressas que são conservadas com integridade genômica por regular o reparo de DNA. A função desses genes é impedir a formação de tumores por meio do reparo de DNA que está alterado. Assim, as proteínas que são codificadas pelos genes interagem com outras proteínas para reparar as quebras de DNA, mas, se não há a interação, induzem a apoptose celular. Outra função é a diferenciação em processos celulares. As proteínas *BRCA1* e *BRCA2* são responsáveis também pela regularização da atividade de outros genes e exercem um papel importante para o desenvolvimento embrionário. Quando os genes *BRCAs* apresentam

polimorfismo, estes perdem sua capacidade de impedir o aparecimento de neoplasias de ovário e mama, e possivelmente a perda da função de *BRCA1* e *BRCA2* permite que outras mutações responsáveis pela neoplasia se desenvolvam. Essa suposição é compatível com carcinomas de mama e ovário de pacientes com mutações desses genes e que têm instabilidade cromossômica e frequentes mutações em outros genes supressores tumorais.¹

RELATO DE CASO

M.T., mulher, 54 anos, parda, medindo 1,79 metros e pesando 92 kg. Relatou menarca aos 15 anos, primeira paridade aos 17 anos por parto normal e menopausa aos 46 anos, em amenorreia desde então. Relatou que quando mais nova, apresentava fluxo irregular e em quantidade aumentada, referindo cólicas constantes. Uso de terapia hormonal combinada durante 7 anos, mas parou há 1 ano. Nega etilismo. Relatou tabagismo desde os 29 anos, com carga tabágica de 25 maços-ano. Relatou diagnóstico de síndrome do ovário policístico aos 28 anos. Relatou perda de apetite, dor em hipogástrico, sudorese noturna e sangramento vaginal após relação sexual. Relatou que sua mãe, 85 anos, foi diagnosticada com câncer de ovário aos 70 anos. Tia materna, já falecida, diagnosticada com carcinoma ductal in situ aos 49 anos. Irmã, 63 anos, diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos devido a mutação em *BRCA1*. Irmã, 42 anos, apresenta nódulos nas mamas, classificados como BI RADS III.

RESULTADOS

O heredograma (Figura 1) da paciente M.T. foi gerado pela ferramenta *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*. É notório que a paciente apresenta irmã com câncer de ovário e mutação confirmada em *BRCA1* e mãe com diagnóstico de câncer de ovário. Vale ressaltar que, na história familiar, a irmã de 42 anos apresenta nódulos de mama (BI RADS III), ou seja, achados mamográficos provavelmente benignos, e uma tia, já falecida, com *carcinoma ductal in situ* aos 49 anos.¹²

Além disso, o programa *IBIS* calcula o risco de desenvolvimento de câncer de ovário considerando que a paciente é uma mulher de 54 anos, que passou pela menarca aos 15 anos, encontra-se em pós-menopausa, com diagnóstico de síndrome do ovário policístico desde os 28 anos, sua mãe e sua irmã possuem câncer de ovário, sendo que sua irmã possui mutação confirmada em *BRCA1*. Diante disso, pode-se gerar uma tabela (Tabela 1) contendo os dados gerais da paciente, em que se observou um risco de desenvolver câncer de ovário em 10 anos de 11.7% e de 19,9% durante toda a vida, enquanto para a população geral essa porcentagem em 10 anos cai para 3% e para 10,5% durante toda a vida, sendo que esses dados podem ser melhor visualizados no gráfico que expõe a situação (Gráfico 1). Adiciona-se ainda que a probabilidade de mutação em *BRCA1* na paciente é de 37.7% e 0,05% em *BRCA2*.¹²

O gráfico de barras proveniente da ferramenta *ASK2ME* (Gráfico 2) compara o risco da paciente de 54 anos, portadora de *BRCA1*, desenvolver câncer de mama, de ovário e pancreático até os 85 anos (51,20%; 64,80%; 4,72% respectivamente) em relação a uma mulher de mesma idade não portadora (11,07%; 0,93%; 1,14% respectivamente), mostrando um risco muito maior para a paciente portadora.¹³

A associação entre os sintomas e o grau de risco para o câncer de ovário demonstram que as dores abdominais em hipogástrio e a perda de apetite são fatores que aumentam o risco da paciente ser portadora de câncer de ovário (Figura 2).¹⁴

Por fim, as diretrizes "*Familial Risk Assessment - Breast and Ovarian Cancer*" que seriam indicadas para avaliar e gerenciar o risco familiar aumentado desses tipos de câncer incluem:¹²

- Avaliação de risco familiar: Dada a história de câncer de mama e ovário na família, é importante realizar uma avaliação detalhada do histórico pessoal e familiar do paciente, levando em consideração a idade de diagnóstico, o número de parentes afetados e a presença de mutações genéticas conhecidas (como *BRCA1* ou *BRCA2*).
- Encaminhamento para aconselhamento genético: Considerando a mutação em *BRCA1* identificada em uma das irmãs e a história familiar de câncer de ovário, é recomendado encaminhar a paciente para aconselhamento genético especializado. Isso permitirá uma avaliação mais aprofundada do risco genético e a discussão sobre opções de testes genéticos.
- Avaliação de risco de câncer de mama: Devido à história familiar de câncer de mama e à presença de nódulos nas mamas na irmã mais nova, a paciente deve ser submetida a uma avaliação adequada do risco de câncer de mama. Isso pode incluir exame clínico das mamas, mamografia e possivelmente outros exames complementares, conforme recomendado.
- Rastreamento e vigilância: Com base no risco estimado de câncer de mama e ovário, é importante discutir opções de rastreamento e vigilância adequadas com a paciente. Isso pode envolver a realização de exames regulares (como mamografia e ultrassom transvaginal) e o acompanhamento clínico frequente para monitorar quaisquer alterações ou sintomas

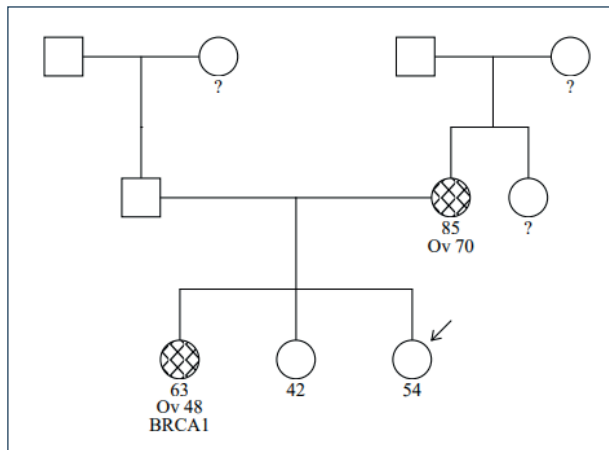


Figura 1. Heredograma da paciente M.T. A paciente apresenta uma irmã com câncer de ovário e mutação confirmada em *BRCA1* e mãe com diagnóstico de câncer de ovário. Vale ressaltar, que na história familiar, a irmã de 42 anos apresenta nódulos de mama (BI RADS III), ou seja, achados mamográficos provavelmente benignos, e uma tia, já falecida, com carcinoma ductal in situ aos 49 anos.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*¹²

Tabela 1. Dados gerais da paciente baseadas no histórico familiar e clínico. A coluna da esquerda traz dados demográficos e antropométricos de M.T., como idade de vida, da menarca, do primeiro filho e de sua menopausa, além de altura e peso. Na coluna da direita, destacam-se percentis importantes do caso, comparando os riscos individuais de desenvolver câncer de ovário com os riscos na população geral, incluindo as probabilidades de mutação em *BRCA1* e *BRCA2*. A partir da análise da tabela, portanto, é notório que a paciente, comparada à população geral, possui maiores chances de desenvolver câncer de ovário, além de uma probabilidade de quase 40% de ter uma mutação em *BRCA1*.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool*¹²

IBIS Risk Evaluation, v8	July 05, 2023
ID: M.T	-
Age is 54-yrs.	Risk after 10 years is 11.7%.
Age at menarche 15-yrs.	10 year population risk is 3%.
Age at first birth 17-yrs.	Lifetime risk is 19.9%.
Age at menopause 46 years.	Lifetime population risk is 10.5%.
Height is 179 m.	Probability of a <i>BRCA1</i> gene is 37.7%.
Weighs 92 kg.	Probability of a <i>BRCA2</i> gene is 0.05%.
On HRT last 0 years.	-

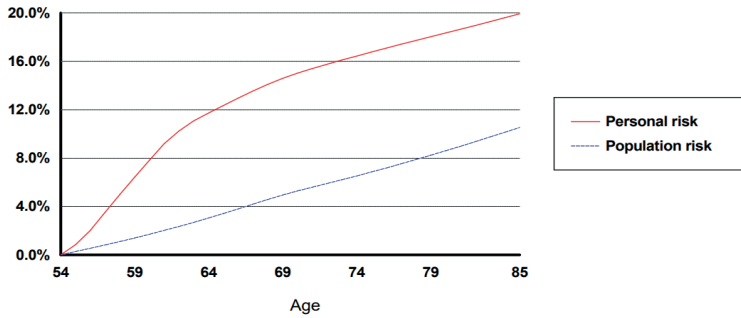


Gráfico 1. Curvas comparativas entre o risco pessoal da paciente ter câncer e a população geral em diversas idades. Nota-se que a paciente possui um risco de aproximadamente 20% de ter câncer de ovário até os 85 anos, enquanto, na população geral, essa porcentagem cai para cerca de 12%.

Fonte: *IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool* ¹²

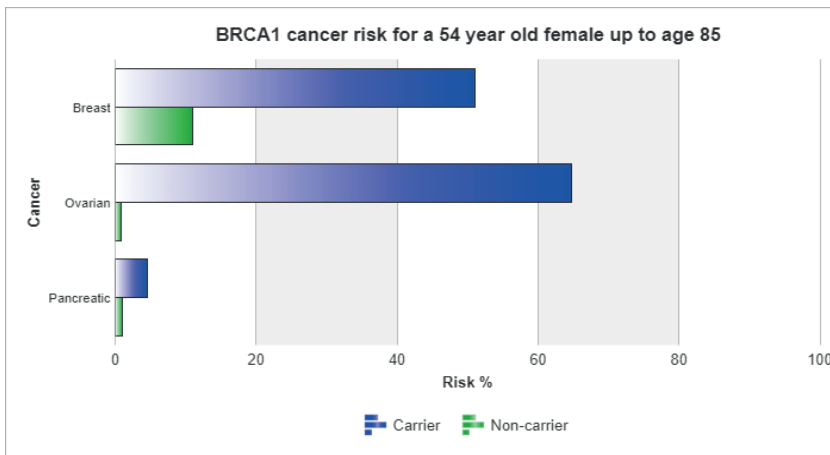


Gráfico 2. Comparação entre o risco de uma mulher de 54 anos, portadora de *BRCA1*, desenvolver câncer de mama, ovário e pancreático até os 85 anos (51,20%; 64,80%; 4,72% respectivamente) em relação a uma mulher de mesma idade não portadora (11,07%; 0,93%; 1,14% respectivamente).

Fonte: *ASK2ME*¹³

	Abdominal bloating	Abdominal pain	Urinary frequency	Loss of appetite	Abdominal distension
Positive predictive value as single symptom	0.3 (0.2 to 0.6)	0.3 (0.2 to 0.3)	0.2 (0.1 to 0.3)	0.6 (0.3 to 1.0)	2.5 (1.2 to 5.9)
Abdominal bloating	2.0	0.8 (0.4 to 2.2)	1.2	3.3	3.0
Abdominal pain	–	0.7 (0.4 to 1.1)	0.4 (0.2 to 0.8)	1.0 (0.4 to 2.3)	3.1
Urinary frequency	–	–	0.2 (0.1 to 0.8)	NC	2.2
Loss of appetite	–	–	–	0.5 (0.2 to 1.4)	>5
Abdominal distension	–	–	–	–	4.3

■ Positive predictive value >1%
■ Positive predictive value >2%
■ Positive predictive value >5%

Figura 2. Tabela associativa entre sintomas da paciente e o grau de risco para o câncer de ovário. A paciente M. T. relatou dor abdominal em hipogástrico e perda de apetite, sintomas que aumentam o risco da paciente ser portadora de câncer de ovário. Fonte: *QCancer risk calculator*.¹⁴

Tabela 2. Testes genéticos para sequenciamento de genes relacionados a câncer de ovário hereditário segundo estudos de rastreamento. Nesse caso específico, há uma forte história familiar de câncer de mama e ovário. Fonte: PUC Goiás.¹⁸

REFERÊNCIA	MÉTODO DE ANÁLISE	GENES
Cipriano et al., 2019	Amostras de sangue coletadas e DNA extraído usando o QIA-amp DNA Mini Kit (QIAGEN, Germany).	<i>BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53.</i>
Felicio et al., 2018	O DNA genômico foi isolado de leucócitos periféricos usando o Qiagen Kit DNeasy ou kit Qiagen Flexigene seguindo as instruções do fabricante. <i>BRCA2</i> c. 156_157insAlu genotipagem foi realizada usando duas reações de PCR distintas.	<i>BRCA2.</i>
Alemar et al., 2017	Sequenciamento de terminador de corante Sanger ou NGS na plataforma Ion Torrent Personal Genome Machine (PGM).	<i>BRCA1 e BRCA2.</i>
Palmero et al., 2016	Sequenciados por Sanger ou por sequenciamento de próxima geração (NGS).	<i>BRCA1, BRCA2, CHEK2 e TP53.</i>

DISCUSSÃO

Aspectos gerais:

O câncer de ovário é uma neoplasia maligna que afeta o tecido ovariano e representa a segunda neoplasia ginecológica mais comum, sendo a principal causa de morte por câncer do trato genital feminino. Este tipo de câncer é geralmente diagnosticado em estágios avançados devido à ausência de sintomas específicos e a falta de exames de triagem eficazes.²

A etiologia do câncer de ovário é multifatorial, envolvendo uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e ambientais. Alguns fatores de risco têm sido associados a um aumento na incidência desse tipo de câncer, tais como história familiar de câncer de ovário ou mama, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, idade avançada, nuliparidade, obesidade e uso de terapia hormonal após a menopausa.²

A patogênese do câncer de ovário está associada à origem epitelial, sendo a maioria dos casos classificada como carcinoma de ovário epitelial. No entanto, existem também tumores de origem germinal e estromal. O câncer de ovário pode se desenvolver a partir de células epiteliais do ovário, tubas uterinas ou peritônio. Acredita-se que a inflamação crônica, a ovulação repetida e a exposição a hormônios sexuais estejam envolvidas na carcinogênese ovariana.²

O desenvolvimento do câncer de ovário ocorre de forma progressiva, passando por estágios pré-malignos (lesões precursoras) até a malignidade. Essas lesões precursoras incluem a hiperplasia de células epiteliais, os cistos serosos e mucinosos e as lesões endometrióides. O avanço para o estágio maligno envolve a acumulação de mutações genéticas, levando à transformação celular e à formação de tumores invasivos.²

O estadiamento do câncer de ovário é baseado no sistema TNM (tamanho do tumor, comprometimento dos linfonodos regionais e presença de metástases). A classificação FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia) é amplamente utilizada para o estadiamento do câncer de ovário. Ela divide a doença em quatro estágios principais: estágio I (confinado aos ovários), estágio II (espalhado para órgãos pélvicos adjacentes), estágio III (espalhado para o abdômen ou linfonodos retroperitoneais) e estágio IV (metástases distantes).²

As opções de tratamento para o câncer de ovário incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A cirurgia é realizada para remover o tumor primário, bem como qualquer tecido afetado adjacente, incluindo os ovários, tubas uterinas, útero e tecido peritoneal. A quimioterapia é administrada antes ou após a cirurgia para destruir as células cancerígenas remanescentes ou para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia. A radioterapia é menos comumente utilizada no tratamento do câncer de ovário, sendo reservada para casos específicos.²

Além do tratamento convencional, a adoção de hábitos de vida saudáveis pode

desempenhar um papel importante na prevenção e no manejo do câncer de ovário. Manter uma dieta equilibrada, rica em frutas, vegetais e grãos integrais, praticar atividade física regularmente, evitar o tabagismo e moderar o consumo de álcool são recomendações importantes.²

Rastreamento e prevenção:

Em função da ausência de sintomas específicos nas fases iniciais, o rastreamento eficaz e estratégias de prevenção para o câncer de ovário são essenciais para melhorar os resultados dos pacientes.⁴

Muitos estudos sugerem que o rastreamento de rotina não é o recomendado para a população geral dada a falta de evidências concretas sobre a eficácia na redução da mortalidade. Por outro lado, diversas diretrizes, inclusive da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), apoiam que o rastreamento do câncer de ovário deve ser considerado em mulheres de alto risco, como aquelas com história familiar de câncer de ovário ou mama hereditário, mutações genéticas (por exemplo, *BRCA1*, *BRCA2*), ou síndrome de Lynch. O rastreamento é geralmente realizado por meio da dosagem do marcador tumoral *CA-125* em conjunto com exames de ultrassonografia transvaginal (*USTV*). No entanto, é importante ressaltar que o rastreamento populacional não é atualmente recomendado devido à falta de evidências conclusivas sobre a eficácia na redução da mortalidade.⁴

Com relação à prevenção, as principais estratégias atuais visam a reduzir os fatores de risco e a identificar indivíduos de alto risco para intervenções adequadas. Desse modo, mulheres com mutações genéticas conhecidas associadas ao câncer de ovário (*BRCA1* e *2*) podem optar por medidas preventivas, como a profilaxia cirúrgica, que envolve a remoção das tubas uterinas (salpingectomia), a remoção dos ovários (ooforectomia) ou a remoção de ambos (salpingooforectomia). Nesses casos, o aconselhamento genético e o acompanhamento com o médico geneticista e psicólogo é fundamental, visto que essa profilaxia impacta diretamente a vida da mulher (produção de hormônios) e também na estrutura familiar (possibilidade de gravidez).⁴

Além disso, vale destacar que o uso de terapia de reposição hormonal (*TRH*) tem sido associado a um aumento do risco de câncer de ovário. Portanto, mulheres em menopausa que consideram a *TRH* devem ser informadas sobre os riscos e os benefícios potenciais, e outras opções para o alívio dos sintomas da menopausa devem ser discutidas.⁴

Mutações associadas, individualidade do tratamento e predisposições aumentadas:

Estudos recentes têm evidenciado a importância de algumas mutações genéticas no câncer de ovário. Dessa forma, mulheres portadoras de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* apresentam um risco estimado de 40% a 60% de desenvolver câncer de ovário

ao longo da vida. Além disso, essas mutações estão associadas a uma predisposição para desenvolver a doença em uma idade mais jovem. Desse modo, assim como no caso apresentado, é fundamental identificar mulheres com histórico familiar de câncer de ovário ou de mama e realizar testes genéticos para identificar aquelas com maior risco de desenvolver a doença.^{2,3}

Dentre as mutações mais relevantes no câncer de ovário, destacam-se aquelas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*². Tais genes são responsáveis pela reparação do DNA e pela supressão tumoral, e as mutações neles comprometem essas funções, aumentando o risco de câncer de ovário, bem como de câncer de mama e outros tipos de câncer.² Além dos genes *BRCA*, existem outros genes relacionados ao câncer de mama e ovário como o *PTEN*, o *STK11*, *CDH1*, o *ATM*, o *MUTYH*, o *CHEK2* e o *TP53*, este último possui uma relação com a Síndrome de Li Fraumeni.³ Além de mama e ovário, as mutações nos genes *BRCA* também estão envolvidas no surgimento de cânceres de próstata, pâncreas, estômago, intestino e das vias biliares, em ambos os sexos.³

A individualidade do tratamento no câncer de ovário está diretamente relacionada aos aspectos genéticos.⁴ Mulheres com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* podem se beneficiar de estratégias preventivas, como a remoção profilática dos ovários e trompas de falópio, reduzindo significativamente o risco de desenvolvimento de câncer de ovário.² Inclusive, a identificação dessas mutações influencia a escolha terapêutica, uma vez que mulheres com câncer de ovário associado às mutações *BRCA1* e *BRCA2* podem apresentar maior sensibilidade a medicamentos específicos, como inibidores de PARP (iPARP).^{4,5} Os iPARP foram os primeiros fármacos, clinicamente aprovados, a explorar o mecanismo de letalidade sintética. Esse conceito se baseia na morte celular devido à perda funcional de dois genes, enquanto a perda funcional de apenas um deles, isoladamente, é compatível com a viabilidade celular.⁵ Com isso, esses inibidores têm se mostrado eficazes no tratamento de cânceres de ovário associados a mutações *BRCA*, resultando em melhores taxas de resposta e sobrevida.⁵

A identificação precoce de mutações genéticas no câncer de ovário por meio de testes genéticos é fundamental para identificar mulheres em risco³. Além disso, a avaliação do histórico familiar e o aconselhamento genético são essenciais para fornecer informações precisas e suporte adequado às mulheres com risco genético de câncer de ovário.²

Em síntese, o câncer de ovário possui uma relação significativa com aspectos hereditários e genéticos, especialmente as mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*². O conhecimento dessas mutações é fundamental para a individualização do tratamento, adoção de medidas preventivas e melhor manejo da doença⁴. A identificação precoce de mutações genéticas por meio de testes e o aconselhamento genético são estratégias importantes para o diagnóstico e acompanhamento adequado das mulheres com risco genético de câncer de ovário.³

Fatores psicossociais relacionados à realização de testes genéticos:

Cerca de 5% a 10% dos cânceres possuem uma causa hereditária, entretanto, muitos pacientes não são submetidos a testes genéticos de suscetibilidade ao câncer. A adesão dos pacientes aos testes genéticos pode ser influenciada por fatores relacionados com o próprio paciente e com a sua perspectiva individual sobre a sua condição em vigor. Alguns desses fatores configuram-se como barreiras para a realização dos testes e, por isso, podem ser associados à baixa adesão dos pacientes. Outros, os fatores motivadores, podem ser responsáveis pelo aumento da adesão aos testes genéticos. Ambos os domínios de fatores são importantes e, por isso, serão analisados separadamente e com mais cautela adiante.¹⁵

Dentre o grupo dos fatores impeditivos, existem subgrupos derivados empiricamente, a saber, as preocupações emocionais, as preocupações com seguro, preocupações sociais e interpessoais, preocupações familiares, emoções de motivação interna, emoções interpessoais e benefícios de saúde. O aumento específico desses dificultadores está relacionado com diversos atributos psicossociais, como sexo, idade, planejamento familiar e o diagnóstico de um tipo de câncer associado a síndromes de câncer hereditário, ou seja, susceptível de perpetuar tais genes mutados à prole.¹⁵

Em relação ao sexo designado ao nascimento, mulheres obtiveram pontuações significativamente mais altas do que homens em três das quatro escalas de barreiras: preocupações emocionais, preocupações com seguro e preocupações familiares. Mulheres também tiveram pontuações mais altas na escala motivadora de benefícios de saúde e na escala de perspectiva positiva do domínio *FACToR (Feelings About genomic Testing Results)* em comparação com homens. Esses resultados apoiam a hipótese de preocupações familiares, mas não confirmam o aumento esperado em preocupações sociais e interpessoais.¹⁵ Também é válido destacar o papel dos fatores psicossociais na autoeficácia de mulheres negras em relação ao aconselhamento e testes genéticos. Isso porque, nos primórdios da colonização brasileira e dentro do contexto da escravidão, uma das funções mais conhecidas de algumas escravas era a de ser a “ama de leite” dos filhos dos colonizadores, ou seja, a responsável por amamentar os bebês caso a mãe não estivesse em condições de fazê-lo. Esse triste fato contribuiu para criar uma ideia de objetificação e indiferença em torno da mulher negra que, ainda hoje, não possui pleno acesso seja ao sistema de saúde, assim como aos avanços tecnológicos, tal qual os alcançados pela genética do câncer. Além disso, vários fatores, como experiências passadas, percepções sobre a saúde, apoio social e preocupações emocionais, influenciam a autoeficácia das mulheres negras na busca e participação em serviços de aconselhamento e testes genéticos. Desse modo, é importante a abordagem dessas questões para melhorar o envolvimento das mulheres negras nesses serviços e, assim, promover a equidade.¹⁶

Quanto à idade, os participantes mais jovens tiveram pontuações significativamente

mais altas em três das quatro escalas de barreiras: preocupações emocionais, preocupações sociais e interpessoais, e preocupações familiares. Não houve associação da idade com nenhuma das escalas de motivadores ou do domínio *FACToR*.¹⁵

No que concerne à maternidade/paternidade, ter filhos foi relacionado a pontuações significativamente mais altas em uma escala de barreiras, especificamente nas preocupações familiares, mas não apresentou associação com as demais escalas.¹⁵

A acometimento por um tipo de câncer relacionado ao gene *BRCA* foi significativamente associada apenas a pontuações mais altas na escala de preocupações sociais e interpessoais, em comparação com tipos de câncer não relacionados ao *BRCA*. Por outro lado, ter um câncer associado à síndrome de Lynch - doença autossômica dominante associada à predisposição hereditária para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, especialmente o colorretal - não apresentou associação com nenhuma das escalas.¹⁵

Além disso, pacientes que apresentaram um escore de depressão leve a moderada no PHQ-4 (4-item Patient Health Questionnaire) - escala para triagem e acompanhamento de pacientes com depressão - obtiveram pontuações significativamente mais altas em três das quatro escalas de barreiras (preocupações emocionais, preocupações sociais e interpessoais, e preocupações familiares) e na escala de negatividade/incerteza do domínio *FACToR*, quando comparados com aqueles sem depressão. A ansiedade não foi associada com nenhuma das escalas.¹⁵

A influência das crenças e da falta de conhecimento nas decisões de realização de testes genéticos também deve ser destacada. Indivíduos com crenças supersticiosas tendem a optar menos por fazer os testes genéticos, enquanto aqueles com intuições de risco mais elevadas possuem maior propensão a fazê-los. Portanto, torna-se importante a abordagem adequada dessas questões, para a superação desses obstáculos e, conseqüentemente, o aumento da adesão desses indivíduos aos testes genéticos.¹⁷

Exames, prevenção e uso de fármacos:

De acordo com as diretrizes da NCCN, o rastreamento genético deve ser considerado para mulheres com história pessoal ou familiar de câncer de mama ou ovário antes dos 50 anos ou com múltiplos casos nessas famílias.⁹ O teste genético para mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* é realizado por meio de técnicas como a análise de sequenciamento do DNA.⁷

Após a identificação da mutação no gene *BRCA1*, são recomendados exames de rastreamento adicionais para detectar a presença de câncer de mama e ovário. A mamografia digital anual é recomendada para mulheres a partir dos 40 anos, e a ressonância magnética mamária pode ser considerada em casos de maior risco.⁹ Além disso, exames ginecológicos regulares, como ultrassonografia transvaginal e dosagem do marcador CA-

125, são recomendados para a detecção precoce do câncer de ovário.⁷

A terapia farmacológica pode desempenhar um papel importante na prevenção do câncer em mulheres com mutação no gene *BRCA1*. As terapias mais estudadas para esse fim são inibidores de poli (ADP-ribose) polimerase (PARP) - utilizados em tratamento de tumores com defeitos específicos nas vias de reparação do DNA, uma vez que suprime a manutenção da viabilidade do material genético. Esses fármacos foram demonstrados em estudos clínicos sendo eficazes na redução do risco de desenvolvimento de câncer de mama em pacientes com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.⁴

A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de inibidores de PARP, como o olaparibe, para o tratamento de câncer de mama metastático em pacientes com mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Esses medicamentos mostraram-se eficazes, aumentando a sobrevida livre de progressão em comparação com outras terapias.^{8,4}

Análise familiar:

Também se faz importante a avaliação dos familiares quanto à presença de genes que podem ter relação com a existência dos cânceres relatados no caso. Dentre as características avaliadas, destacam-se: existência de pelo menos dois parentes de primeiro grau com diagnóstico ou histórico de câncer de mama; duas gerações sucessivas de parentes afetados; surgimento cada vez mais precoce ao longo das gerações; casos de câncer de mama bilateral; câncer de mama em homens.^{10,9}

Além disso, a presença das mutações em *BRCA1* e *2* ou histórico familiar de síndrome de Lynch (câncer colorretal hereditário sem polipose - HCPCC) estão associadas ao risco aumentado de câncer de ovário, particularmente a doença de início precoce.⁴

Portanto, de acordo com o caso, a paciente levanta suspeitas de apresentar Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Familiar, uma vez que sua mãe foi diagnosticada aos 70 anos com câncer de ovário, tia materna, diagnosticada com carcinoma ductal in situ aos 49 anos, irmã diagnosticada com câncer de ovário aos 48 anos devido a mutação em *BRCA1* e Irmã, 42 anos, apresenta nódulos nas mamas.

CONCLUSÃO

O câncer de ovário é uma neoplasia maligna que afeta o tecido ovariano, além de ser a segunda neoplasia ginecológica mais comum é a principal causa de morte por câncer do trato genital feminino. Seu diagnóstico geralmente é feito em estágios avançados devido à falta de sintomas específicos e de exames de triagem eficazes.

Além disso, a etiologia do câncer de ovário envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, hormonais e ambientais. Alguns fatores de risco incluem história familiar de câncer de ovário ou mama, mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, idade avançada, nuliparidade, obesidade e uso de terapia hormonal após a menopausa.

É importante destacar que a patogênese desse tipo de câncer está associada à origem epitelial e é classificado principalmente como carcinoma de ovário epitelial. No entanto, também pode ter origem em células germinativas e estromais. Acredita-se que a inflamação crônica, a ovulação repetida e a exposição a hormônios sexuais estejam envolvidas na formação dos tumores.

Outro aspecto a ser ressaltado é que o câncer de ovário se desenvolve de forma progressiva, passando por estágios pré-malignos até a malignidade. O estadiamento da doença é baseado no sistema TNM e na classificação FIGO, que divide o câncer de ovário em quatro estágios principais. Sabendo disso, as opções de tratamento incluem cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Nesse sentido, a cirurgia é realizada para remover o tumor primário e tecidos afetados adjacentes. A quimioterapia é administrada antes ou após a cirurgia para destruir as células cancerígenas remanescentes.

Mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2* estão associadas a um maior risco de desenvolvimento do câncer de ovário. Mulheres com essas mutações têm maior probabilidade de desenvolver a doença em uma idade mais jovem. Assim, a identificação precoce dessas mutações por meio de testes genéticos é importante para identificar mulheres com maior risco e influenciar as opções de tratamento.

Fatores psicossociais podem afetar a realização de testes genéticos para câncer de ovário. Preocupações com seguros, aflitos emocionais, familiares, sociais e interpessoais podem funcionar como barreiras para a realização dos testes. Fatores como sexo, idade, maternidade/paternidade e histórico de câncer associado a síndromes hereditárias podem influenciar a adesão aos testes genéticos.

Portanto, uma abordagem adequada dessas questões, juntamente com o aconselhamento genético, pode ajudar a superar essas barreiras e aumentar a adesão aos testes genéticos. A identificação precoce de mutações genéticas é fundamental para fornecer informações precisas, apoio adequado e tratamento individualizado para mulheres com risco genético de câncer de ovário.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta produção está vinculada à disciplina de Genética Médica do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal do Espírito Santo, assim como ao Núcleo de Genética Humana e Molecular (NGHM) da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES).

REFERÊNCIAS

1. COELHO, Aline Silva et al. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. *Rbac*, v. 50, n. 1, p. 17-21, 2018.
2. Câncer de ovário [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario>
3. Estanislau GG, Agostinho L de A. Investigação do perfil clínico de pacientes com câncer de mama e/ou ovário candidatos à mutação nos genes BRCA1 e BRCA2: uma revisão de literatura. *REVISTA CIENTÍFICA DA FAMINAS* [Internet]. 2019 Oct 28 [cited 2023 Jul 14];14(1). Available from: https://periodicos.faminas.edu.br/index.php/RCFaminas/article/view/421/PDF_81-96
4. Guidelines Detail [Internet]. NCCN. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
5. COORDENAÇÃO DE ENSINO Cancerologia Clínica RENATA NATÁRIO TOSTES ALVIM [Internet]. [cited 2023 Sep 2]. Available from: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/11371/1/renata%20tcc%20final%20pdf.pdf>
6. Branco C, Paredes J. PARP Inhibitors: From the Mechanism of Action to Clinical Practice. *Acta Médica Portuguesa* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Mar 20];35(2):135–43. Available from: <https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/view/13870>
7. Eisten. Testes BRCA1 e BRCA2 [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://www.einstein.br/especialidades/oncologia/exames-tratamentos/testes-brca1-brca2>
8. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2018 [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf
9. National Comprehensive Cancer Network. Breast Risk [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_risk.pdf
10. Associação Médica Brasileira. BRCA1 e BRCA2 em câncer de mama [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/08/BRCA1-E-BRCA-2-FINAL-2016.pdf>
11. Cancer Research UK. Cancer Risk Assessment Tools [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
12. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
13. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™ [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://ask2me.org/>
14. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer © risk calculator [acesso em 11 julho 2023]. Disponível em: <https://www.qcancer.org/>

15. Hanson EN, Delacroix E, Austin S, Carr G, Kidwell KM, Bacon E, Gerido LH, Griggs JJ, Stoffel EM, Resnicow K. Psychosocial factors impacting barriers and motivators to cancer genetic testing. *Cancer Med.* 2023 Apr;12(8):9945-9955. doi: 10.1002/cam4.5709. Epub 2023 Feb 19. PMID: 36808717; PMCID: PMC10166953.
16. Ding H, Sutton AL, Hurtado-de-Mendoza A, Sheppard VB. The role of psychosocial factors in Black women's self-efficacy in receiving genetic counseling and testing. *J Genet Couns.* 2021 Dec;30(6):1719-1726. doi: 10.1002/jgc4.1439. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34085362.
17. Riley KE, Sussman AL, Schofield E, Guest DD, Dailey YT, Schwartz MR, Buller DB, Hunley K, Kaphingst KA, Berwick M, Hay JL. Effect of Superstitious Beliefs and Risk Intuitions on Genetic Test Decisions. *Med Decis Making.* 2022 Apr;42(3):398-403. doi: 10.1177/0272989X211029272. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34455851; PMCID: PMC8882703.
18. Castro, Mariana. Variantes genéticas associadas ao câncer de ovário hereditário na população brasileira. PUC Goiás, p. 10. Available from: <https://sistemas.pucgoias.edu.br/sigep/relatorioPublico/imprimir?ic=20426>