

CÂNCER DE OVÁRIO, *BRCA1* E ACONSELHAMENTO GENÉTICO: CONDUTAS EM UM CASO CLÍNICO

Data de aceite: 01/11/2023

Igor de Paula Costa

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

João Zanon Gomes

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

Lívia Valle dos Santos Silveira

Rafael Torres Teixeira

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Matheus Correia Casotti

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

Débora Dummer Meira

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

Iúri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário configura-se como o oitavo câncer mais comum e como a sexta maior causa de morte por neoplasias dentre a população feminina global. **RELATO DE CASO:** Mulher, 41 anos, com histórico familiar e mutação em *BRCA1* associada a sintomas sugestivos de câncer de ovário. **RESULTADOS:** Sintomatologia e mutações indicativas de câncer ovariano. Probabilidade de 67,4% para desenvolver câncer ovariano até os 85 anos. **DISCUSSÃO:** Condutas a serem tomadas pela paciente (incluindo realização de salpingooforectomia bilateral, histerectomia, quimioterapia, seguidas de monitoramento) e por seus familiares (testagem). **CONCLUSÃO:** A oncogenética, aliada às diretrizes mais atualizadas para o manejo de cânceres ovarianos, é capaz de relacionar as condutas e tratamento à realidade da paciente, de modo a permitir intervenções que minorem complicações aos pacientes e aumentar a possibilidade de sucesso no tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. *BRCA1* 2. Câncer de ovário 3. Hereditário 4. Oncogenética 5.

OVARIAN CANCER, *BRCA1* AND GENETIC COUNSELING: MANAGEMENT OF A CLINICAL CASE

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer is the eighth most common cancer amongst women in the world and it also ranks sixth worldwide in terms of mortality caused by neoplasms amid that group. **CASE REPORT:** Woman, 41 years old, with family history and *BRCA1* mutation associated with suggestive ovarian cancer clinical symptoms. **RESULTS:** Symptomatology and gene mutation indicating ovarian cancer. There is a 67.4% probability of developing ovarian cancer until the patient is 85. **DISCUSSION:** Measures to be taken by the patient (including bilateral salpingo-oophorectomy, hysterectomy, chemotherapy, followed up by monitoring) and by relatives (gene testing). **CONCLUSION:** Oncogenetics, allied with the most recent ovarian cancer guidelines, is capable of relating treatment and management to the patient's reality, promoting interventions that leads to smaller complications aswell to a better chance of a successful treatment.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. *BRCA1* 2. Ovarian cancer 3. Hereditary 4. Oncogenetic 5

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é o oitavo mais incidente em mulheres no mundo e a sexta principal causa de morte por neoplasias dentre esse grupo. Por ano no Brasil, estima-se que sejam descobertos 5,1 novos casos a cada 100.000 mulheres, com letalidade de 3,3 óbitos a cada 100.000 mulheres. Dentre os mais comuns, o subtipo histológico epitelial tem liderado como a principal causa de morte por câncer ginecológico.¹⁻³

Devido à característica silenciosa do subtipo histológico epitelial e a própria localização dos ovários, o diagnóstico tardio é comum, visto que a paciente começa a apresentar sintomas somente em estágios avançados de crescimento do tumor ou de metástase. O quadro clínico de mulheres com câncer de ovário geralmente é constituído por: inchaço pélvico, dor pélvica ou abdominal, dificuldade em se alimentar ou sensação de saciedade rápida e necessidade de urinar constantemente. A desconfiança deve ser reforçada caso esses sintomas sejam recentes e frequentes (12 dias a 1 mês).^{2,3}

Com vistas a concluir o diagnóstico, são necessários exames de imagem complementares, além de testes laboratoriais com biomarcadores. A princípio, a ultrassonografia (US) é utilizada para avaliação inicial, haja vista que possui boa especificidade para identificar a malignidade ou benignidade de tumores ao redor do útero. Caso não seja possível realizar essa classificação com a US, utiliza-se a tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM). Dentre os exames laboratoriais, os solicitados inicialmente incluem o hemograma completo e o perfil bioquímico, visando o funcionamento do fígado. Além disso, o biomarcador utilizado é o CA-125, o qual mede

a quantidade de proteína CA-125, que é utilizada como parâmetro para o estágio do câncer, visto que os níveis desse marcador tendem a estar correlacionados com o curso da doença.^{2,3}

Ao se considerar o câncer de ovário, é numerosa a quantidade de condutas possíveis, tendo em vista as especificidades de cada cenário, tornando-se primordial a consideração do estágio do câncer e a presença ou não de variante patogênica para certos genes. Cada estágio é definido por uma combinação de 3 informações relevantes, sendo elas: características do tumor primário, características do estado dos linfonodos regionais e das metástases distantes. Ao todo, existem 14 estágios possíveis para o câncer de ovário. A instituição também estabelece diferentes condutas tanto para a presença de mutação em genes de alta penetrância, como *BRCA1* e *BRCA2*, quanto para genes de baixa penetrância, como *ATM*, *BRIP1*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11*.^{2,3}

Portanto, observando toda a conjuntura complexa que permeia o câncer de ovário, percebe-se o quão essencial é a oncogenética, uma vez que possibilita resolutividade específica para cada caso, garantindo o maior conforto possível à paciente.¹⁻³

RELATO DE CASO

R.C., mulher, 41 anos, branca, medindo 1,63 metros de altura e pesando 67 kg. Relata menarca aos 14 anos, primeira paridade aos 21 anos e ciclo menstrual irregular. Relata hábitos etilistas aos fins de semana, sem especificar quantidade. Nega tabagismo. Relata já ter tido pólipos endometriais. US realizada em 2018 evidencia ovários dilatados, possível síndrome do ovário policístico. Paciente relata perda de apetite, dores e distensão abdominal, sangramento vaginal após o sexo e sudorese noturna. Relata ciclo irregular mesmo com o uso de anticoncepcional oral por 2 anos, variando entre fluxo aumentado e ausência de fluxo. Quando aumentado, torna-se quase hemorrágico e sente dores intensas e cólicas. Relata que sua avó materna foi diagnosticada com câncer de endométrio. Irmã, de 43 anos, possui diagnóstico de câncer de ovário. Irmã de 45 anos possui diagnóstico de câncer de mama bilateral invasivo devido a mutação em *BRCA1*. Foi testada positiva para mutação em *BRCA1*.

RESULTADOS

Para tornar mais ilustrativo o histórico de câncer presente na família da paciente R.C., foi confeccionado o heredograma de tais indivíduos (Figura 1). A ferramenta utilizada foi a *Family History Tool* da empresa de biotecnologia *Invitae*.⁴

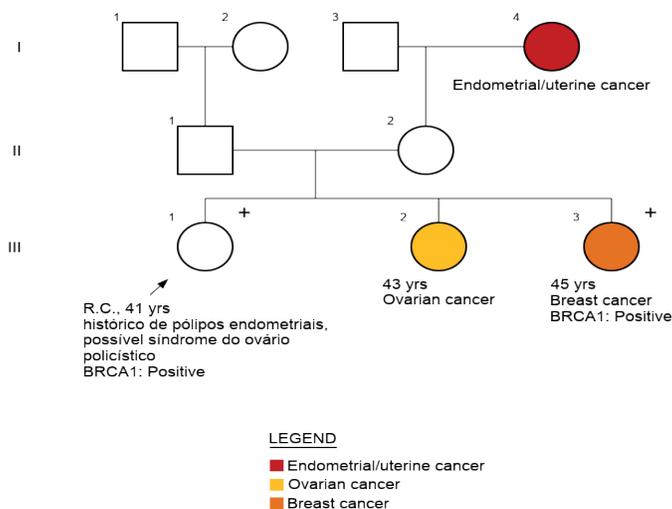


Figura 1. Heredograma da paciente R.C. Observa-se histórico familiar positivo para diversos cânceres: ovariano e de mama, nas irmãs da paciente, além de câncer endometrial pela avó materna.

Fonte: *Family History Tool (Invitae)*.⁴

Por meio de *Câncer 2018 risk calculator for women*, foi possível calcular o risco da paciente R.C. portar diferentes tipos de câncer, ainda que não diagnosticados (Figura 2). Para o cálculo, foram consideradas: as histórias familiares de câncer de mama e ovário; o histórico de pólipos endometriais; a apresentação clínica de perda de apetite, dor abdominal, ciclo menstrual irregular, sangramento vaginal após o sexo e sudorese noturna; idade e a antropometria da paciente.⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		92.47%
Any cancer		7.53%
	cervical	4%
	ovarian	2.55%
	other	0.33%
	blood	0.16%
	colorectal	0.16%
	breast	0.14%
	uterine	0.1%
	pancreatic	0.06%
	gastro-oesophageal	0.01%
	lung	0.01%
	renal tract	0.01%

Figura 2. Risco da paciente R.C. apresentar um câncer ainda não diagnosticado, segundo a ferramenta *QCancer®-2018 risk calculator for women*, com discriminação de probabilidade de ocorrência de cada tipo.

Fonte: *QCancer*⁵

Com base na sintomatologia apresentada pela paciente, estipulou-se o valor preditivo positivo para câncer de ovário a partir do *Risk Assessment Tools* (Figura 3). Nessa ferramenta, a análise de cada marcador de risco pode ser feita individualmente ou de forma combinada. Como resultado para a paciente R.C., foi obtido um valor preditivo positivo para câncer de ovário maior que 5% em razão da combinação das referidas distensão abdominal e perda de apetite.⁶

	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 3: Valores preditivos positivos (intervalos de confiança de 95%) para o câncer de ovário para marcadores de risco individuais e para pares de marcadores de risco combinados (contra um risco de fundo de 0,04%). Intervalos de confiança não calculados quando qualquer valor era <5 (invariavelmente, isto se deveu ao fato de que muito poucos controles tinham ambas as características). NC=não calculado, pois menos de cinco mulheres tinham a combinação.

Fonte: Hamilton et al.⁶

Por meio da ferramenta ASK2ME, calculou-se os riscos de desenvolvimento dos cânceres de mama, ovário e pâncreas para a paciente R.C. de sua idade atual (41 anos) até os seus 85 anos (Figura 4). Nesta imagem, é feita a comparação dos riscos entre portadores e não-portadores da mutação. Além disso, também foi estimada a evolução probabilística temporal da doença a cada 5 anos completos pela paciente para cada um dos 3 tipos de câncer (Tabelas 1, 2 e 3). Nota-se que as chances mais destoantes entre portadores e não-portadores de *BRCA1* mutado ocorrem no câncer de ovário.⁷

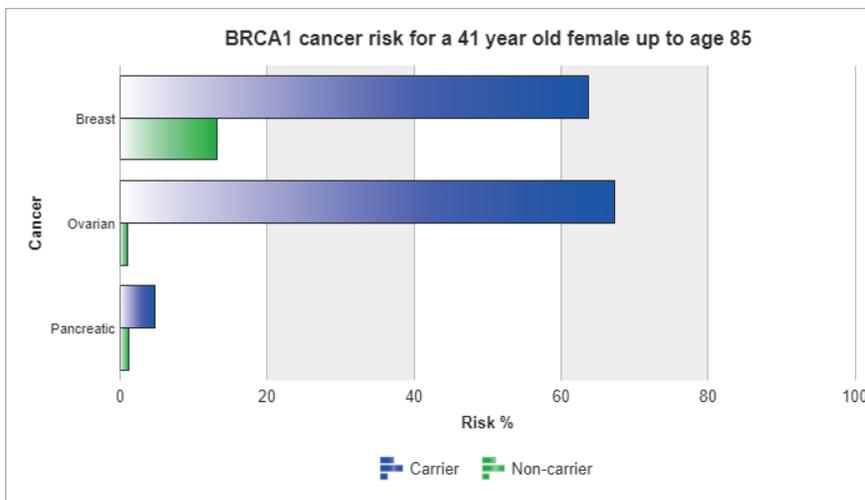


Figura 4. Risco estimado de câncer de mama, ovário e pâncreas para uma mulher de 41 anos portadora da variante patogênica de *BRCA1* até os 85 anos de idade.

Fonte: ASK2ME.⁷

Tabela 1. Risco de câncer de mama para uma mulher de 41 até 85 anos de idade com *BRCA1* patogênico.

Fonte: ASK2ME.⁷

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	11.36	0.83
51	22.61	1.99
56	32.06	3.32
61	40.03	4.84
66	46.57	6.67
71	51.64	8.73
76	56.3	10.65
81	60.74	12.26
85	63.9	13.22

Tabela 2. Risco de câncer de ovário para uma mulher de 41 até 85 anos de idade com *BRCA1* patogênico.

Fonte: ASK2ME.⁷

Age	Carrier %	Non-carrier %
46	3.29	0.05
51	8.57	0.13
56	15.58	0.23
61	23.95	0.35
66	33.43	0.49
71	43.07	0.65
76	52.48	0.82
81	61.21	0.98
85	67.4	1.09

Tabela 3. Risco de câncer de pâncreas para uma mulher de 41 até 85 anos de idade com *BRCA1* patogênico.

Fonte: ASK2ME.⁷

Age	Carrier %	95% Confidence Interval Lower Bound	95% Confidence Interval Upper Bound	Non-carrier %
46	0.06	0.04	0.08	0.01
51	0.17	0.12	0.24	0.04
56	0.37	0.27	0.52	0.09
61	0.71	0.51	1	0.17
66	1.24	0.89	1.74	0.3
71	1.98	1.42	2.78	0.48
76	2.92	2.09	4.1	0.71
81	3.99	2.86	5.6	0.97
85	4.84	1.18		

DISCUSSÃO

O processo da carcinogênese é complexo, mas, de maneira assertiva, pode ser dividido em três fases: iniciação, promoção e progressão. Nesse sentido, é fulcral o entendimento de que todos os cânceres, em iniciação, desenvolvem-se como resultado de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas (P/LP) em certos genes, como, por exemplo, os envolvidos no reparo do DNA e na regulação de células em crescimento. Entretanto, nem todas as variantes de P/LP são herdadas de um dos pais, visto que, em cânceres esporádicos, as variantes P/LP podem ocorrer apenas nas células tumorais, bem como em variantes P/LP que podem ocorrer, primordialmente, ou em uma célula

germinativa, ou no próprio óvulo fertilizado durante embriogênese precoce, chamadas de variantes “de novo”.^{7,8,9}

No presente relato de caso, a paciente certamente possui variantes P/LP herdadas, uma vez que é positiva para *BRCA1* associado a histórico familiar. Para fins epidemiológicos, é plausível pontuar que pacientes com mutações em *BRCA1/2* representam apenas aproximadamente 15% (variação, 7%–21%) de todas as mulheres que têm câncer de ovário.^{7,8,9}

É importante trazer à luz, também, fatores de risco associados ao câncer de ovário, sendo os mais relevantes: riscos reprodutivos, estilo de vida e fatores ambientais, além de histórico familiar e risco genético. Nesse sentido, uma ou mais paridades, a amamentação e o uso de anticoncepcionais orais demonstraram uma redução de 30% a 60% no risco de desenvolver câncer de ovário. Já em relação à estilo de vida, existem inconsistências na associação da obesidade como fator de risco para câncer de ovário, devido a associações a outros fatores de risco, como, por exemplo, uso de contraceptivos orais e o estado da menopausa.^{10,11} Já o tabagismo está associado a um risco aumentado do raro carcinoma mucinoso, mas risco diminuído para carcinomas de células claras, outro subtipo raro. Por fim, fatores ambientais, a exemplo do talco, não foram conclusivamente associados ao desenvolvimento dessa neoplasia.¹²

A história familiar, principalmente em pacientes com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de ovário, incluindo ligação com os genótipos *BRCA1* e *BRCA2* ou famílias afetadas pela síndrome de Lynch, está associada ao aumento do risco de câncer de ovário, particularmente com a manifestação precoce da doença.¹³ Além disso, como foi abordado anteriormente neste texto, mutações da linhagem germinativa em uma variedade de outros genes também foram associadas ao aumento do risco de câncer de ovário (por exemplo, *ATM*, *BRIP1*, *NBN*, *PALB2*, *STK11*, *RAD51C*, *RAD51D*), apesar da baixa penetrância.^{14,15}

É importante destacar, igualmente, que a realização de testes genéticos pode estar relacionada a transtornos psicológicos como a ansiedade e a depressão.^{14,15} Em um cenário ideal e objetivo, é evidente que a ciência da sua real condição de saúde oferece aos pacientes motivos concretos para colaborar com o tratamento, assumir medidas preventivas, cuidados com o estilo de vida, planejamento de gestações, entre outros, de forma que tais decisões tonifiquem seu bem-estar atual e ofereçam a perspectiva de um futuro mais saudável.¹⁴

Na realidade, entretanto, o resultado do teste genético pode ser uma notícia muito desanimadora. Os pacientes que recebem a recomendação do teste são, em geral, pessoas com um extenso histórico familiar (e/ou pessoal) de câncer, que possivelmente perderam pessoas amadas ou experienciaram momentos muito difíceis. Por esse motivo, a informação de que existe a alta probabilidade de vivenciar outra vez a doença é, em muitos casos, negativa. Assim, os profissionais de saúde devem saber que os pacientes com risco

para doenças de caráter hereditário podem ter sofrimento psicológico associado.¹⁴

Conforme a revisão bibliográfica de Lombardi et al., normalmente os níveis de ansiedade, angústia e depressão são mais expressivos nos portadores da mutação de *BRCA1*, quando é feita a comparação com os não portadores, essencialmente pela preocupação com a chance aumentada de desenvolvimento de doenças no futuro e a possível repercussão do quadro em seu ambiente familiar.¹⁵ Também foi demonstrado que os níveis de impacto psicológico reduzem com o aconselhamento genético, pois os protocolos de acompanhamento e tratamento dos portadores são bem definidos, tranquilizantes e tornam os pacientes de fato conscientes da sua situação de saúde. Tal processo educacional pode melhorar a capacidade de lidar com o resultado do teste, com as implicações para outros membros da família, e com as diferentes escolhas a serem consideradas. Alguns desses *guidelines* serão mencionados no presente capítulo.¹⁵

Ademais, a testagem genética para a determinação do risco de desenvolvimento de doenças pode trazer dificuldades socioeconômicas, relacionadas ao acesso a esses serviços e à forma que a sociedade enxerga o eventual resultado positivo. Além das características pessoais, valores e princípios associados, a condição socioeconômica-cultural do paciente influencia de modo determinante na forma como ele enfrenta a doença e enxerga o risco genético, as propostas dos protocolos e as implicações da testagem. A condição financeira pode-se apresentar como limitante para o adequado acompanhamento do quadro de saúde e, se for o caso, para o tratamento dos tumores.¹⁴

Por outro lado, sabe-se que o Câncer de Mama e Ovário Hereditário pode evoluir para uma condição incapacitante ou mesmo fatal, que exija exames de rastreamento visando diagnóstico precoce, procedimentos invasivos e tratamentos longos e caros no caso de desenvolvimento da neoplasia. Tal situação pode levar a atitudes discriminatórias por parte de empregadores e seguradoras de vida e saúde, traduzidas pela dificuldade de inserção no mercado de trabalho e aumento no preço dos planos de saúde e dos planos de seguridade.

Sobre os testes genéticos associados à doença, conforme o Hereditary Cancer Testing Criteria (NCCN Guidelines, 2022), recomenda-se sua realização para os indivíduos com qualquer parente de sangue com uma variante patogênica conhecida/provável em um gene de suscetibilidade ao câncer.² A paciente R.C. seria, portanto, fortemente aconselhada a realizar o teste para as variantes genéticas cujas mutações estariam associadas ao maior risco de desenvolvimento de câncer de mama e ovário, uma vez que uma de suas irmãs, de 43 anos, possui diagnóstico de câncer de ovário e a outra, de 45 anos, tem diagnóstico de câncer de mama bilateral invasivo com mutação de *BRCA1* (Imagem 1). Alguns outros genes associados a tais doenças são *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* e *TP53*.¹⁴

Verificou-se posteriormente que a mutação presente na família ocorre no gene *BRCA1*, um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 17, que (assim como o *BRCA2*) é responsável por codificar proteínas nucleares que garantem a integridade

genômica por meio da regulação do reparo do DNA, da transativação transcricional e do ciclo celular. A perda de função, conseqüentemente, permite o acúmulo de outras mutações que são diretamente responsáveis pela neoplasia.¹⁶ As variantes patogênicas em *BRCA1* são responsáveis pela Síndrome do Câncer de Mama e de Ovário Hereditários, de caráter autossômico dominante.

A mutação no *BRCA1* está significativamente associada ao risco aumentado de desenvolvimento do câncer de mama, de ovário e de pâncreas (figura 4). Assumindo o exemplo do caso em questão, as chances da paciente R.C. desenvolver câncer de mama, ovário e pâncreas aos 85 anos seriam de 63,9%, 67,4% e 4,84%, respectivamente, enquanto as chances para uma pessoa que não carrega a variante patogênica são de 13,22%, 1,09% e 1,18%.⁷

A paciente R.C., diagnosticada com mutação de *BRCA1*, além de possuir uma grande predisposição genética a desenvolver de câncer de ovário, apresenta um quadro clínico sugestivo, exibindo uma série de sinais e sintomas característicos (e.g., dores e distensão abdominal, perda de apetite).³

Em virtude disso, para que se possa confirmar ou refutar a suspeita clínica, é fundamental a realização de uma série de exames, dentre os quais: exames por imagem, estudos laboratoriais, avaliação do estado nutricional da paciente, avaliação gastrointestinal (se indicado) e histórico familiar.

Os exames de imagem primários para analisar suspeitas de câncer de ovário são ultrassonografias (US) abdominais/pélvicas e/ou tomografia computadorizada/ressonância magnética dessas mesmas regiões. O uso de US, em geral, é capaz de identificar e diferenciar massas tumorais entre malignas e benignas. Porém, em alguns casos, o resultado fornecido pelo US pode ser indeterminado, o que emana a necessidade de uso de técnicas alternativas, como a RM ou a TC. Além disso, tais técnicas podem fornecer resultados mais valiosos para avaliação de metástases, estadiamento e para o planejamento cirúrgico. Em casos de suspeita de metástase, o uso de TC de tórax é uma alternativa preferível às demais.³

Ademais, no que tange os estudos laboratoriais, as diretrizes do NCCN (2022) recomendam as realizações de hemograma e hepatograma para análise dos níveis de biomarcadores, como CA-125, HE4, transtirretina, apolipoproteína A1, transferrina e β -2 microglobulina.³

Entretanto, é válido ressaltar que existem controvérsias que permeiam o uso de vários biomarcadores, inclusive, do mais consagrado de todos, o CA-125. Apesar de manifestar-se em quantidades elevadas em 83% dos pacientes com câncer de ovário, apenas 50–60% destes encontram-se em estágio I, mostrando-se não tão confiável para diagnósticos em estágios iniciais. Além disso, níveis elevados dessa mucina também estão presentes em outros tipos de tumores, doenças benignas ovarianas, menstruação, gravidez e linfomas (de Hodgkin ou não Hodgkin).^{3,17}

Sobre as avaliações dos estados nutricional e gastrointestinal da paciente, também devem ser destacados. No caso em questão, como há relato de anorexia e dores abdominais, é plausível supor que a paciente esteja em um quadro de déficit nutricional. Estados de má nutrição têm sido associados com maiores propensões a complicações cirúrgicas, resultados inferiores aos previstos e menores taxas de sobrevivência. Em decorrência disso, a avaliação nutricional tem sido utilizada para eleger pacientes aptos a serem submetidos a procedimentos cirúrgicos. Como exceção à regra, pacientes com tumorações no sistema gastrointestinal, mesmo com problemas nutricionais, podem receber recomendação para remoção do tumor. Para aqueles em que a cirurgia não é indicada, o uso de quimioterapia neoadjuvante deve ser avaliado.³

Apesar das mutações em *BRCA1* estarem significativamente associadas ao aumento do risco de desenvolvimento do câncer de mama e de pâncreas (como já supracitado), as condutas a seguir são voltadas ao câncer de ovário.

O passo seguinte do aconselhamento exige o estadiamento do câncer na paciente. Com base no estágio em que o tumor se encontra, variam-se às orientações e condutas a serem tomadas no tratamento do caso apresentado. As diretrizes propostas pelo NCCN para o câncer de ovário são direcionadas aos estágios da classificação proposta pela FIGO (Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia), segundo a qual o câncer ovariano é classificado primariamente em 4 diferentes estágios (I a IV), onde I é o mais precoce e IV o mais avançado. Conforme já fora explicado no presente texto, os 4 subtipos primários subdividem-se em 14 estágios ao considerar-se a tríade TNM. Com exceção à maioria dos casos de câncer em estadiamento I, praticamente todos os outros pacientes demandam tratamentos adicionais (quimioterapia sistêmica) após a remoção cirúrgica tumoral. Adicionalmente, alguns subtipos de câncer podem ser tratados com agentes hormonais e terapia adjuvante, enquanto pacientes fragilizados podem ser aconselhados a adotar o uso de quimioterapia neoadjuvante em conjunto com cirurgia de citorredução de intervalo. Importante ainda ressaltar a crescente importância do uso de inibidores da PARP para pacientes que não reagem bem aos quimioterápicos de primeira linha.³

No presente caso, a manifestação dos sinais clínicos da paciente R.C. aponta para uma grande probabilidade de que já tenha ocorrido evolução tumoral para estadiamentos superiores ao estágio I. Em virtude disso, a recomendação proposta pelo NCCN (2022) para pacientes candidatas à cirurgia é de realização de salpingooforectomia bilateral em conjunto com histerectomia e do máximo de citorredução possível. Além disso, deve-se palpar e inspecionar toda superfície intraperitoneal, hemidiafragmáticas e vísceras abdominopélvicas. Em caso de presença de qualquer suspeita de metástase, deve-se realizar ressecção ou excisão para biópsia. Ademais, a realização de omentectomia também é indicada, bem como ressecção dos linfonodos pélvicos e para-aórticos e retirada de múltiplas biópsias peritoneais das paredes central e lateral do abdome e pelve.³

Após a cirurgia, uma série de fatores irá ditar qual a conduta deverá ser adotada para

o tratamento primário ao qual a paciente deverá ser submetida, dentre os quais, cita-se o tipo de câncer em questão, bem como seu estadiamento e, também, sua extensão residual. Para pacientes com câncer epitelial em que não há evidência de resquícios tumorais, basta a adoção de quimioterapia adjuvante. Em caso de evidências de resquícios tumorais, cirurgias de citorredução são recomendadas nas situações de aparente possibilidade de ressecção completa, seguida por tratamentos adjuvantes. Por sua vez, quando a massa tumoral não aparentar ser ressecável, a melhor opção é a realização de quimioterapia neoadjuvante conjuntamente com cirurgia de citorredução de intervalo, avaliando-se ainda, posteriormente, a utilização de quimioterapia adjuvante pós-cirúrgica.³

Após os tratamentos primários propostos, se a paciente apresentar completa recuperação, é de suma importância a realização de monitoramento para possíveis recidivas da doença. Inicialmente, durante um período de 2 anos, deve-se realizar visitas a cada 2-4 meses. Em seguida, nos anos seguintes, a orientação é que sejam realizadas consultas a cada 3-6 meses. A partir disso, sugere-se visitas anuais ao médico responsável. Nestas consultas, deverão ser realizados exames físicos, incluindo de pelve. Em casos de suspeita, cabe ao médico solicitar um exame de imagem complementar. Cabe ao médico, ainda, educar o paciente a reconhecer sinais e sintomas sugestivos de recidiva (e.g., dor pélvica, inchaço pélvico, saciedade acelerada, obstrução, perda de peso, fadiga). Hemogramas e hepatogramas são recomendados para monitoramento de biomarcadores. Por ser um tema controverso, o médico deverá propor à paciente o monitoramento dos níveis de CA-125, discutindo os prós e contras de tal ação.³

Neste relato de caso, como é conhecida a presença de variante patogênica em *BRCA1* na família da paciente R.C. (ela mesma e sua irmã de 45 anos), deve ser recomendada a testagem de parentes de sangue de ambas as portadoras da mutação, conforme indicam as diretrizes tanto do NCCN (2022) quanto do European Journal of Cancer (2021).^{2,3,18} A identificação da presença do alelo mutante é imperativa, por se tratar, conforme já discutido, de uma mutação em um gene de alta penetrância e de um fator de alto risco para o desenvolvimento de cânceres de mama, ovário, próstata e adenocarcinomas pancreáticos.^{3,18,19}

Nas últimas décadas, com a validação de técnicas de rastreio e prevenção, bem como de seus decorrentes benefícios trazidos aos pacientes, observou-se um aumento na recomendação, por parte dos aconselhadore genéticos, da realização de painéis genéticos para a detecção de possíveis mutações em *BRCA1*. Devido a isso, indicações preventivas e terapêuticas têm sido adotadas de forma apropriada e no momento correto por profissionais da saúde envolvidos em questões de câncer e/ou genéticas, promovendo redução dos possíveis danos que poderiam ser causados por tais neoplasias. Portanto, reforça-se a imperatividade de realização integrativa da testagem genética nas situações estabelecidas pelos *guidelines* mais atuais.¹⁸

Além disso, deve-se destacar que, para fins preventivos, o aconselhamento genético aos familiares da paciente R.C. deve ocorrer tanto anteriormente quanto posteriormente à realização de testes genéticos e deverá ser feito por um geneticista, por se tratar de um profissional que possui capacidade para interpretar o resultado de testes genéticos e, a partir disso, ser apto a fornecer informações adequadas sobre estratégias a serem adotadas visando à redução de risco. O profissional deve ser apto a informar sobre as implicações causadas pelo resultado (seja ele positivo, negativo ou inconclusivo), bem como sobre os riscos e benefícios envolvidos pela adoção de estratégias de redução de risco. O aconselhador deve, ainda, ser capaz de orientar o paciente a entender sobre os riscos de transmissão da variante patogênica a seus descendentes, bem como precisa estar preparado para auxiliar o paciente a lidar com as possíveis implicações psicossociais causadas pela descoberta de uma grande predisposição genética ao desenvolvimento de cânceres.¹⁸

CONCLUSÃO

O câncer de ovário é uma neoplasia de difícil diagnóstico precoce, o que resulta em elevada complexidade de tratamento e, conseqüentemente, em elevadas taxas de mortalidade. Nesse contexto, a oncogenética, aliada às práticas tradicionais, traz resolutividade e direcionamento ao possibilitar condutas assertivas à realidade de cada paciente, uma vez que considera a influência de questões genéticas no processo de carcinogênese e como o tratamento pode ser modulado conforme tal informação. No presente caso, observou-se que há indicação de realização de histerectomia e salpingooforectomia bilateral seguidas de, possivelmente, terapia neoadjuvante. Ademais, também é de suma importância a testagem de parentes de R.C. para a variante patogênica, de modo a permitir a adoção de práticas profiláticas adequadas e permitindo o diagnóstico precoce de tumores. Dessa forma, torna-se evidente a relevância do aconselhamento genético para um melhor manejo de pacientes portadores de genes supressores de tumor ou proto-oncogenes.

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. Global Cancer Observatory. Global Cancer Observatory [Internet]. larc.fr. 2018 [citado em 3 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>.
2. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 6 de janeiro de 2021;19(1):77–102.
3. Bakkum-Gamez JN, et al. Ovarian Cancer Continue Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, Version 3.2022 [citado em 3 de agosto de 2022], NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
4. Pedigree List - Invitae Family History Tool [Internet]. Disponível em: <https://familyhistory.invitae.com/pedigrees/pedigree/>.
5. Qcancer(female) [Internet]. [citado em 1 de agosto de 2022]. Disponível em: <https://qcancer.org/female/>.
6. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009. 2009;339:b2998.
7. Kurian AW, Hughes E, Handorf EA, Gutin A, Allen B, Hartman A-R, et al. Breast and Ovarian Cancer Penetrance Estimates Derived From Germline Multiple-Gene Sequencing Results in Women. *JCO Precision Oncology*. 2017 Nov;(1):1–12.
8. Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, et al. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecologic Oncology*. 2017 Nov;147(2):375–80.
9. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, Walsh T, Lee MK, Gulsuner S, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncology*. 2016 Apr 1;2(4):482.
10. Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reproductive Health* [Internet]. 2017 Dec 1 [citado em 30 de julho de 2022];23(4):183–98. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28720017>.
11. Huang T, Tworoger SS, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner BA. Associations of early life and adulthood adiposity with risk of epithelial ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2019 Feb;30(2):303–9.
12. Kadry Taher M, Farhat N, Karyakina NA, Shilnikova N, Ramoju S, Gravel CA, et al. Critical review of the association between perineal use of talc powder and risk of ovarian cancer. *Reproductive Toxicology*. 2019 Dec;90:88–101.
13. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *Journal of Medical Genetics*. 2013 Nov 25;51(2):108–13.
14. Romeira RCPM. Algumas implicações psicológicas da testagem genética para câncer de mama/ovário. *Psicologia para América Latina*. abril de 2007;(9):0–0.

15. Lombardi L, Bramanti SM, Babore A, Stuppia L, Trumello C, Antonucci I, et al. Psychological aspects, risk and protective factors related to BRCA genetic testing: a review of the literature. *Support Care Cancer*. outubro de 2019;27(10):3647–56.
16. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson *Genética Médica*. Tradução da 8ª edição. Rio de Janeiro : Elsevier, 2016.
17. Serpa J, organizador. *Tumor Microenvironment: The Main Driver of Metabolic Adaptation* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado em 2 de agosto de 2022]. (*Advances in Experimental Medicine and Biology*; vol. 1219). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-34025-4>.
18. Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats JM, Capoluongo ED, et al. Clinical practice guidelines for *BRCA1* and *BRCA2* genetic testing. *European Journal of Cancer* [Internet]. março de 2021 [citado em 3 de agosto de 2022];146:30–47. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804920314489>.
19. Pilarski R. The role of brca testing in hereditary pancreatic and prostate cancer families. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. janeiro de 2019 [citado em 3 de agosto de 2022];39:79–86. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099688/>.