

CÂNCER DE OVÁRIO ASSOCIADO À MUTAÇÃO DO GENE *BRCA1*: RELATO DE CASO

Data de aceite: 01/11/2023

José Henrique Borges Bourguignon

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

Ana Luiza Rocha Faria

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

Lívia Valle dos Santos Silveira

Evelin Soeiro Santana

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

Gustavo Conde Moura Pereira

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

Taissa dos Santos Uchiya

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 apresenta grande mortalidade e pode ser esporádico ou hereditário. Mutações no gene *BRCA1* se associam e acometem famílias, sendo o aconselhamento genético importante para o manejo da doença. **RELATO DE CASO:** Mulher, 62 anos. História patológica pregressa de pólipos endometriais. Histórico familiar de câncer de ovário e mutação no gene *BRCA1*. **RESULTADOS:** Histórico familiar e fatores de risco presentes levam a 85% de chance de desenvolvimento de câncer não-esporádico. Neoplasia de ovário tem chance de 55% de ocorrer caso a paciente tenha mutação em *BRCA1*. **DISCUSSÃO:** *BRCA1* e sua relação com o câncer de ovário. Impactos dos mecanismos de testagem para o paciente e sua família. Considerar

realização de procedimento cirúrgico profilático e acompanhamento especializado, a depender do resultado do teste e da conduta médica. **CONCLUSÃO:** A associação de exames clínicos, laboratoriais e genéticos é essencial para diagnóstico e tratamento do câncer de ovário.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA1* 1. Câncer de ovário 2. Fatores de risco 3. Genética 4. Testagem 5.

OVARIAN CANCER ASSOCIATED WITH *BRCA1* GENE MUTATION: CASE REPORT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer has a high mortality and can be sporadic or hereditary. Mutations in the *BRCA1* gene are associated and affect families that need genetic counseling for better management of the disease. **CASE REPORT:** Woman, 62 years old. Past pathological history of endometrial polyps. Family history of ovarian cancer and *BRCA1* gene mutation. **RESULTS:** Family history associated with risk factors leads to a 85% chance of developing non-sporadic cancer. Ovarian neoplasia has a 55% chance of occurring in case of the presence of *BRCA1* mutation. **DISCUSSION:** *BRCA1* and its relationship to ovarian cancer. Testing mechanisms and impact on the patient and their family. Consider prophylactic surgery and specialized follow-up, depending on the genetic tests results and on medical conduct. **CONCLUSION:** A combination of clinical, laboratory and genetic tests is essential for the diagnosis and treatment of this disease.

KEYWORDS: *BRCA1* 1. Ovarian cancer 2. Risk factors 3. Genetics 4. Testing 5.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é considerado a maior causa de mortes por cânceres ginecológicos no mundo e representa 30% desse grupo de neoplasias malignas.¹ No Brasil, são esperados cerca de 7.310 novos casos, para cada ano do triênio de 2023 a 2025². Além disso, é o oitavo câncer mais incidente na população feminina. Apresenta uma elevada taxa de mortalidade, uma vez que muitas vezes o seu diagnóstico é tardio, devido à sua baixa apresentação sintomática. Dessa forma, é importante conhecer os fatores de risco relacionados à doença e, dentre eles, as síndromes hereditárias associadas têm papel relevante, sendo abordada com mais profundidade neste capítulo a síndrome do câncer de mama e ovário, causadas por mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, que são observadas em até 15% das pacientes com câncer de ovário.² Nesse aspecto, é necessária investigação genética com exames específicos, ressaltando os seus impactos psicossociais associados e o bem estar da paciente. A conduta final da equipe responsável pelo cuidado da mulher deve levar em conta os resultados dessas investigações e a investigação familiar associada, visto o risco de acometimento de outros familiares, caso a síndrome genética seja detectada.³

RELATO DE CASO

R.L.M, mulher, 62 anos, branca, medindo 1,80 metros de altura e pesando 112 kg. Relata menarca aos 18 anos, primeira paridade aos 19 anos e menopausa aos 47 anos, em amenorreia desde então. Relata hábito etilista consumindo 1 a 2 doses por dia e tabagista, consumindo mais de 10 cigarros por dia. Relata já ter tido pólipos endometriais. Relata perda de apetite, indigestão, dores e distensão abdominal, sangramento vaginal após o sexo, sudorese noturna e mudança no hábito intestinal. Relata que sua tia materna e sua avó paterna foram diagnosticadas com câncer de ovário. Tio materno diagnosticado com câncer gastrointestinal. Irmã diagnosticada com câncer de mama devido a mutação em *BRCA1*.

RESULTADOS

A partir dos dados contidos no relato de caso, foram desenvolvidos dois heredogramas (Figuras 1 e 2), com o intuito de visualizar melhor o histórico familiar da paciente.^{4,5}

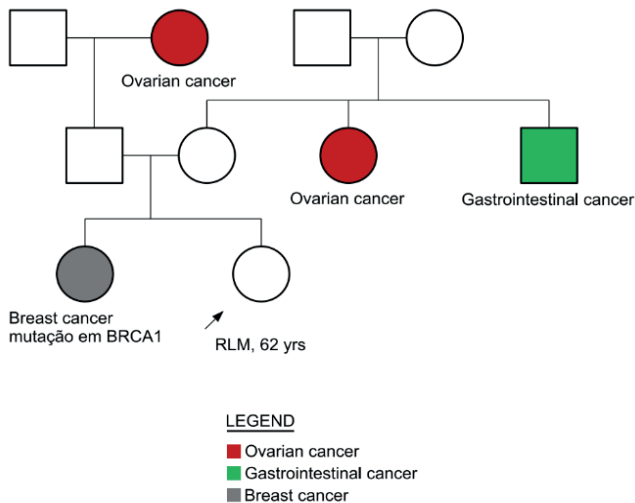


Figura 1: Heredograma com todos os membros da família. Presença de história familiar positiva para outros tipos de cânceres, sendo o de ovário o mais predominante.

Fonte: *Family History Tool do INVITAE*.⁴

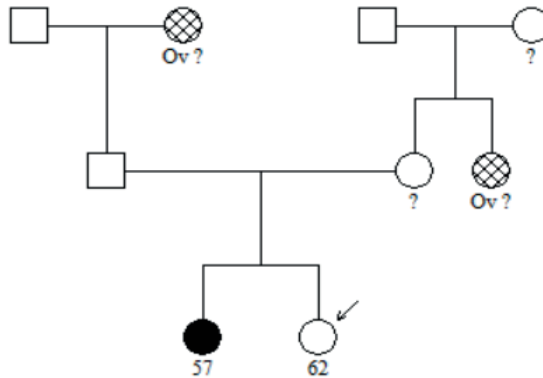


Figura 2: Heredograma evidenciando presença de diversos casos de câncer de ovário na família, tanto na parte materna (tia) quanto paterna (avó) da probanda.

Fonte: *IBIS BreastCancerRiskEvaluation*.⁵

Ainda foram calculados os riscos de desenvolvimento de neoplasias em ovário com aspecto familiar, não-esporádico (Figuras 3, 4, 5 e 6).^{6,7,8,9}

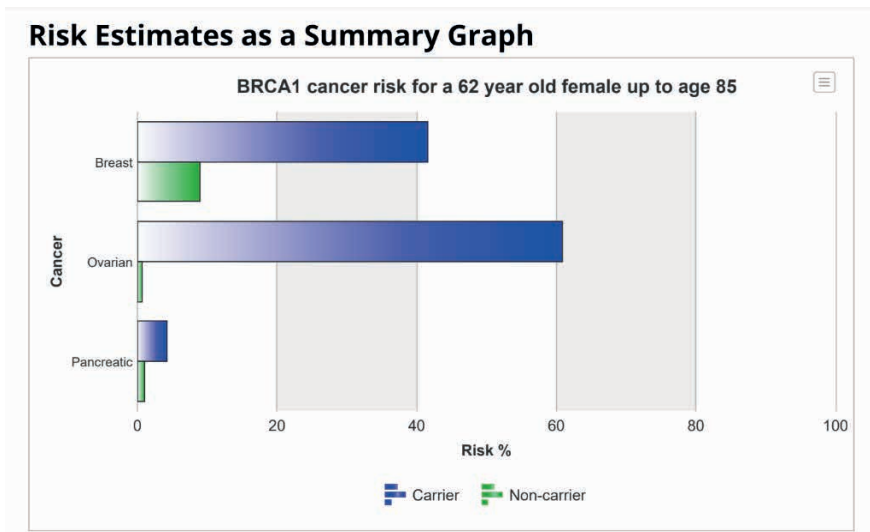


Figura 3: Gráfico com a comparação entre a chance de desenvolvimento de câncer de mama, pâncreas e ovário por portadores e não portadores da mutação no gene *BRCA1*. Devido a mutação no gene *BRCA1*, o risco para desenvolvimento de câncer de mama na paciente é de 33%, o risco para câncer de ovário é de 55,4% e o risco para câncer de pâncreas é de 3,72%. Indivíduos não portadores da mutação apresentam riscos de 6,63%, 0,58% e 0,89% para câncer de mama, de ovário e de pâncreas respectivamente.

Fonte: *Ask2Me*.⁶

Cancer	Type	Risk
No cancer		14.15%
Any cancer		85.85%
	ovarian	80.98%
	pancreatic	1.83%
	colorectal	0.97%
	other	0.92%
	cervical	0.28%
	blood	0.24%
	gastro-oesophageal	0.23%
	lung	0.18%
	breast	0.1%
	renal tract	0.06%
	uterine	0.05%

Your score	
Your QCancer [®] score	85.85%
The score of a typical person with the same age and sex*	1.15%
Relative risk**	74.7

* 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 4: Tabela e resultados da probabilidade de desenvolvimento de diferentes tipos de câncer com base em informações colhidas do histórico familiar. Cálculo teve como base dados do relato de caso, como peso, altura, hábito etilista e tabagista, sinais e sintomas, como perda de apetite, indigestão, dores, distensão abdominal, sangramento vaginal após o sexo, sudorese noturna e mudança no hábito intestinal, além de histórico familiar de câncer de ovário, câncer gastrointestinal e câncer de mama. Paciente apresentou risco de cerca de 81% de evoluir com neoplasia de ovário, sendo recomendada a adoção de medidas profiláticas.

Fonte: QCancer.⁷

	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 5: Ferramenta de avaliação de risco de desenvolvimento de câncer de ovário com base nos sinais e sintomas apresentados pela paciente. A paciente do caso em questão apresenta risco >5% pois relata perda de apetite e distensão abdominal.

Fonte: *Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study.*⁸

Back pain	New onset diabetes	Diarrhoea	Constipation	Malaise	Nausea or vomiting	Abdominal pain	Loss of weight	Jaundice	
0.1 (0.1, 0.1)	0.2 (0.2, 0.2)	0.2 (0.2, 0.2)	0.2 (0.2, 0.2)	0.2 (0.2, 0.3)	0.3 (0.3, 0.4)	0.3 (0.3, 0.4)	0.8 (0.7, 1.0)	21.6 (14.52)	PPV as a single symptom
0.2 (0.1, 0.2)	0.3 (0.2, 0.4)	0.2 (0.1, 0.3)	0.3 (0.2, 0.4)	0.3 (0.2, 0.6)	0.3 (0.2, 0.5)	0.4 (0.3, 0.5)	2.0 (1.0, 4.3)	8.9 –	Back pain
		0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.6)	0.5 (0.3, 0.9)	0.7 (0.5, 1.0)	0.9 (0.7, 1.1)	1.6 (1.0, 2.9)	22.3 –	New onset diabetes
			0.2 (0.1, 0.3)	0.3 (0.1, 0.5)	0.2 (0.2, 0.3)	0.4 (0.3, 0.5)	2.7 –	>10 –	Diarrhoea
				0.3 (0.2, 0.5)	0.6 (0.4, 0.8)	0.5 (0.4, 0.7)	1.5 (0.8, 3.0)	>10 –	Constipation
					0.5 (0.3, 0.8)	0.6 (0.4, 0.8)	0.9 (0.4, 2.1)	>10 –	Malaise
						0.9 (0.7, 1.2)	2.2 (1.1, 4.6)	14.6 –	Nausea or vomiting
						1.0 (0.8, 1.2)	2.5 (1.5, 4.4)	15.0 –	Abdominal pain
								>10 –	Loss of weight
								31.6 –	Jaundice

Figura 6: Ferramenta de avaliação de risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas com base nos sinais e sintomas apresentados pelo paciente. A paciente do caso em questão apresenta risco igual a 0.3% pois relata apenas dor abdominal.

Fonte: *British Journal of Cancer British Journal of Cancer. 2012.*⁹

DISCUSSÃO

O câncer de ovário é o tipo mais fatal de neoplasias reprodutivas femininas e, na classificação geral, somente dos cânceres de pulmão, mama, colorretal e pancreático, apresentam maior mortalidade.¹⁰ Entretanto, é subnotificado por ser considerado “silencioso”, visto que apresenta sintomas inespecíficos como distensão abdominal, dor nas costas, constipação, diarreia, fadiga, náusea e dor pélvica. A maioria dos casos ocorrem em mulheres com mais de 50 anos e o prognóstico depende do estágio em que a doença foi detectada, chegando a uma taxa de sobrevivência de 90% nos 5 primeiros anos após diagnóstico nos casos de estágio I. Assim, a realização de testes genéticos e estimativas da probabilidade de desenvolvimento de câncer emergem como uma potente forma de prevenir o desenvolvimento de neoplasias.¹¹

Os testes utilizam alguns critérios para sua realização, como: indivíduos com história familiar positiva para uma variante ou patogênica ou possivelmente patogênica de um gene suscetível; pessoas com uma variante patogênica ou possivelmente patogênica identificada no teste genômico do tumor com implicações clínicas caso tenha sido identificada a linhagem germinativa; ajudar no tratamento; história pessoal de neoplasia epitelial de ovário, ou então de câncer de tuba uterina ou câncer peritoneal, em qualquer idade; história familiar com parente de primeiro ou segundo grau com câncer de ovário de origem epitelial; ou então, sem critério, mas que atinge > 5% de chance de ter variante genética em *BRCA1* / *BRCA2* baseado em ferramentas de probabilidade.³

No relato de caso apresentado, a paciente apresenta história familiar positiva e risco de cerca de 81% segundo a plataforma *Qcancer* de desenvolver uma neoplasia de ovário. Além disso, é importante ressaltar a presença de alguns fatores de risco para a doença como a obesidade, e ainda ser tabagista e etilista.^{13,14} No caso em questão, a conduta esperada seria a realização de uma salpingo-ooforectomia profilática caso seja encontrada uma mutação de genes, e ainda, realizar acompanhamento especializado, com conversa sobre desejos reprodutivos, risco do câncer, cuidados no tratamento dos sintomas da menopausa, terapia de reposição hormonal e outras comorbidade associadas.³

Vale ressaltar que, dentre os casos, tem-se os de caráter esporádico e os de determinação genética, sendo que dentro deste último, destaca-se a variante patogênica do gene *BRCA1*, que está associada à síndrome do câncer de mama e ovários hereditários. O gene *BRCA1* está no loci 17q21.31 e é associado à manutenção da estabilidade genômica e à supressão tumoral. As suas mutações (constituindo mais de 34000 variantes) são responsáveis por aproximadamente 40% dos cânceres de mama hereditários e 80% dos cânceres de mama e ovário hereditários.^{15,16} Além disso, associa-se ao desenvolvimento de câncer de próstata, câncer pancreático e melanomas malignos. É importante salientar que mutações no gene *BRCA2* também estão presentes na síndrome do câncer de mama e ovários hereditários, contudo não serão o foco deste capítulo.¹⁶

Assim, fica claro que um dos fatores de risco para neoplasias malignas de câncer de ovário é a história associada à síndromes genéticas (variantes patogênicas de *BRCA1/2*, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Lynch e etc). Contudo, é

relevante ainda ressaltar o aumento do risco da doença relacionado com gravidezes tardias, menarca precoce, endometriose, terapia de reposição de estrogênio por mais de 5 anos, dietas ricas em gorduras, menopausa tardia e baixa paridade (poucos filhos). Algumas populações étnicas também demonstraram maior risco para o desenvolvimento de câncer de ovário, como judeus Ashkenazi, franco-canadenses, holandeses e descendentes islandeses.¹¹

Após o diagnóstico, tenta-se definir o grau de avanço do tumor, processo chamado de estadiamento, o qual serve para padronizar terminologias e permitir intercâmbio compreensível de informações e pacientes entre centros médicos, além de categorizar pacientes para grupos específicos de tratamento e prognóstico. Atualmente, o principal sistema de estadiamento é o sistema da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (Figura 7):¹⁷

Estadio I: Tumor confinado ao ovário ou à tuba uterina (s)	
T1-N0-M0	
IA: Tumor limitado a 1 ovário (cápsula intacta) ou a tuba uterina; sem tumor na superfície ovariana ou tubária; sem células malignas no líquido ascítico ou no lavado peritoneal.	T1a-N0-M0
IB: Tumor limitado a ambos os ovários; cápsula intacta ou tuba uterina; ausência de tumor na superfície ovariana ou na superfície da tuba. Ausência de células malignas em ascite ou lavado peritoneal	T1b-N0-M0
IC: Tumor limitado a 1 ou ambos os ovários ou tubas uterinas, com as seguintes situações:	
IC1: Dispersão cirúrgica	T1c1-N0-M0
IC2: Cápsula rota antes da cirurgia ou tumor na superfície ovariana ou na superfície tubária	T1c2-N0-M0
IC3: Células malignas na ascite ou no lavado peritoneal	T1c3-N0-M0
Estadio II: Tumor envolve 1 ou ambos os ovários ou as tubas uterinas com extensão pélvica (abaixo da cintura pélvica) ou câncer peritoneal	
T2-N0-M0	
IIA: Extensão e/ou implantes no útero e/ou tubas uterinas e/ou ovários	T2a-N0-M0
IIIB: Extensão para outros tecidos intraperitoneais pélvicos	T2b-N0-M0
Estadio III: Tumor envolve 1 ou ambos ovários ou tubas uterinas, ou câncer peritoneal, com disseminação confirmada histologicamente ou citologicamente para além do peritônio pélvico e/ou metástases para os linfonodos retroperitoneais	
T1/T2-N1-M0	
IIIA1: Apenas linfonodos retroperitoneais positivos (confirmado histologicamente ou citologicamente):	
IIIA1(i) Metástases até 10 mm de dimensão máxima	
IIIA1(ii) Metástases com mais do que 10 mm de dimensão máxima	
IIIA2: Envolvimento peritoneal extrapélvico microscópico (acima da cintura pélvica) com ou sem linfonodo retroperitoneal positivo	T3a2-N0/N1-M0
IIIB: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve até 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais	T3b-N0/N1-M0
IIIC: Metástases peritoneais macroscópicas além da pelve com mais de 2 cm de dimensão máxima, com ou sem metástases para linfonodos retroperitoneais (inclui extensão do tumor para cápsula do fígado e baço, sem envolvimento do parênquima de outros órgãos).	T3c-N0/N1-M0
Estadio IV: Metástases à distância excluindo metástases peritoneais	
Estadio IVA: Líquido pleural com citologia positiva	
Estadio IVB: Metástases parenquimais (incluindo fígado e baço) e metástases para órgãos extra-abdominais (incluindo linfonodos inguinais e linfonodos fora da cavidade abdominal)	
Qualquer T, qualquer N, M1	

Figura 7: estadiamento dos cânceres de ovário, tubário e peritoneal primário, segundo classificação da FIGO.

Fonte: Sociedade Brasileira de Patologia.¹⁷

É importante salientar que mutações no gene *BRCA2* também estão presentes na síndrome do câncer de mama e ovários hereditários, contudo não serão o foco deste capítulo.³

Em relação aos tratamentos, caso a cirurgia profilática não seja uma opção e a mulher já apresentar diagnóstico de câncer de ovário, existem múltiplas opções de tratamento, tradicionalmente:^{10,17,18}

- Cirurgia de *debulking*, que consiste na retirada do máximo de tumor possível. É considerada eficiente se os nódulos residuais apresentarem menos de 1 cm de diâmetro máximo.¹⁰

- Terapias neoadjuvantes, as quais são realizadas antes de procedimentos cirúrgicos de remoção do tumor e visam reduzir o tamanho desse. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* recomenda taxano intravenoso/ carboplatina + doxorrubicina lipossomal/regimes de carboplatina como tratamentos neoadjuvantes.¹⁷

- Agentes quimioterápicos: a combinação de carboplatina e paclitaxel é a primeira linha de tratamento quimioterápico para câncer de ovário. Algumas pacientes com grau elevado de avanço do tumor, são submetidas à quimioterapias intraperitoneal.¹⁷

Vale ressaltar que existem novas terapias disponíveis para tratamento de câncer de ovário, como o uso dos inibidores de PARP (Poli(ADP-Ribose) Polimerase-1).¹⁸ As PARPs são enzimas de reparo de DNA e quando são inibidas param de reparar os danos causados pela quimioterapia nas células tumorais, o que impede que a célula continue se regenerando, devido ao acúmulo de danos em seu DNA. São exemplos de fármacos dessa classe o Olaparibe e Rucaparibe. Entretanto, são modelos de terapia com custo elevado que ainda não são fortemente difundidas como opções de tratamento.¹⁹

Exames e testes

Conforme já comentado, um dos principais genes relacionados ao câncer de ovário não esporádico é o *BRCA1*, cuja interação é alvo principal do caso abordado neste capítulo, como observado nas figuras 1, 2 e 3. Antes de discutir a testagem desse gene, é válido apresentar suas funções dentro do organismo no intuito de corroborar sua importância dentro do ciclo celular, e ao mesmo tempo, o impacto da falha de sua ação.¹⁸ Assim, o *BRCA1* apresenta funções primordiais como reparo de DNA, visto que está envolvido no restauração de quebras da fita dupla do DNA durante o processo de recombinação homóloga. Sendo assim, apresenta função fundamental para os *checkpoints* do ciclo celular, que são mecanismos de controle que resultam na parada do ciclo celular na intérfase G1/S ou G2/M e durante a fase S. Um dos exemplos é o complexo BRCA1–RAP80 que ativa a sinalização do ponto de verificação G2/M. Esses *checkpoints* têm um papel essencial na sobrevivência celular, prevenindo a propagação de DNA danificado no ciclo celular antes de ocorrer o reparo.²⁰ Uma outra função observada é a modulação da expressão gênica

ao nível de transcrição de RNA em casos de dano celular, além de apresentar funções citoplasmáticas, como a regulação do centríolo, uma vez que durante a fase S inicial, *BRCA1* inibe a função do processo de nucleação.^{20,21} Assim, um *BRCA1* mutado leva a um risco de 24-40% de desenvolvimento de caso de ovário.¹⁸

A partir dessas informações, nota-se a importância da identificação da mutação do gene com o intuito de definir a melhor ação terapêutica para o paciente. Para tanto, deve-se realizar o sequenciamento genômico utilizando o Sequenciamento de Nova Geração, usando amostras originadas da coleta de sangue por exemplo, seguida de uma amplificação multiplex de sondas dependente de ligação (MLPA), técnica que, por meio da utilização de ciclos repetidos de reação em cadeia da polimerase (PCR), viabiliza a medição simultânea do número de cópias de vários segmentos de um gene. A partir disso realiza-se a análise do funcionamento do gene *BRCA1*.^{18,22}

A influência hereditária para o desenvolvimento de doenças pode ser analisada na parte de resultados, na qual heredograma e tabela de susceptibilidade podem ser observados. Nesse caso em particular, eles indicam a necessidade de se realizar investigação e acompanhamento dessa paciente, uma vez que como mostrado na Figura 4, as chances de desenvolver neoplasias estão acima do esperado para a população geral.^{7,18}

Métodos de triagem para diagnóstico precoce de neoplasias, entre elas as de ovário, são peça chave no combate a essas doenças, sendo de suma importância tendo em vista seus riscos: altas taxas de mortalidade e grande chance de recidiva em estágios mais avançados. Nesse sentido, o rastreio é importante na tentativa de reduzir o número de mortes causadas por essa doença e aumentar a expectativa de vida dos pacientes, dado que o diagnóstico precoce viabiliza o tratamento em estágios iniciais do tumor.²³ Grandes aliados dessa investigação são os exames complementares, que incluem ultrassonografia transvaginal (USTV), a tomografia computadorizada e exames laboratoriais, como de marcadores tumorais, a exemplo do CA-125.²⁴

A ultrassonografia transvaginal é destaque nos estudos de investigação de câncer de ovário, uma vez que distingue massas anexiais benignas de malignas com base em características morfológicas, que possibilitam a classificação dessas massas em massas císticas simples, anexiais sólidas ou anexiais complexas. Ademais, é possível utilizar recursos de achados ecográficos que indiquem a probabilidade da massa anexial ser maligna, como o Índice de Risco de Malignidade, que combina os resultados da ultrassonografia com os níveis séricos de CA-125, para complementar a investigação precoce.²⁵ Vale ressaltar também a recomendação de ultrassonografia de abdome para investigar outros sinais como ascite, evidência de metástase e nódulos peritoneais. Contudo, o uso de USTV ainda possui alguns problemas, como a dificuldade de identificação do ovário em idades pós-menopausa, devido a sua diminuição de volume e localização ao fundo no útero. Além disso, essa ferramenta é considerada de baixa precisão na detecção do câncer, por isso não é recomendada para teste na população no geral. Por fim, somado a isso pode-se ter cistos benignos que impeçam a identificação de tumores malignos.²³

Na fase inicial, também são necessários exames laboratoriais, como marcador tumoral CA-125, que é uma molécula com alto peso molecular produzida pelas células mesoteliais do pericárdio, peritônio e da pleura. Além disso, também é um antígeno da família das glicoproteínas que está presente na superfície de carcinoma ovariano, sendo seu componente extracelular clivado e eliminado pelas células cancerígenas do ovário, sendo possível detectá-la em fluidos corporais. Apesar disso, sua especificidade é limitada, já que seu índice também está aumentado em outras condições como endometriose, cirrose e outros cânceres, o que acarreta grandes índices de falsos positivos. Em pacientes com CO epitelial, o valor de CA-125 é utilizado para acompanhar a resposta ao tratamento e a recorrência do tumor.^{23,25}

Utilizada para analisar o sucesso da cirurgia de retirada dos focos tumorais, a tomografia computadorizada abdominal auxilia na identificação de implantes peritoneais.²⁵ Outro recurso é o Doppler, tipo de ultrassom com alto valor preditivo para diagnóstico de doenças malignas. Ele é capaz de identificar componentes dentro de um tumor ovariano. Com isso, essa ferramenta é caracterizada com uma especificidade razoável, mas não é capaz de identificar pequenas lesões no ovário, sendo seu uso combinado com outros testes e exames que indiquem as características morfológicas da lesão, como a USTV.²³

Após os exames e frente ao diagnóstico de câncer de ovário (CO) é preciso fazer o teste genético de câncer hereditário, que em sua maior parte indicam mutações nos genes *BRCA 1* e *2*, caracterizando a Síndrome de Câncer de Mama e de Ovário Hereditário. Em seguida, inicia-se a investigação de outras neoplasias e é recomendado a testagem dos familiares, visto que, nesse caso, possui um componente hereditário que traz riscos para os portadores da mutação, principalmente para as mulheres. Atualmente, a salpingooforectomia é recomendada em mulheres com mutação nos genes BRCA após alcançarem idade de prole constituída, entre 35 e 40 anos.²⁵

Impactos causados pela realização de testes genéticos

Do ponto de vista clínico, o rastreamento se apresenta como uma ferramenta extremamente importante, posto que medidas profiláticas podem ser adotadas a partir dos resultados obtidos nos testes, entretanto, existem impactos psicossociais associados à testagem genética que devem ser levados em consideração.²⁶

Como exposto anteriormente, a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário está associada à ocorrência de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Para as mulheres que convivem com essa síndrome na família, é relevante a realização de testes genéticos para que, caso a condição tenha sido herdada, sejam iniciadas condutas de prevenção. No entanto, todo esse processo de realização de exames e testes pode se mostrar muito angustiante para a paciente, que revive histórias já vivenciadas com familiares doentes. Estudos indicam que pacientes que realizam testagens e se descobrem portadores da síndrome apresentam aumento dos níveis de ansiedade e depressão a curto prazo. Além

disso, outro estudo que avaliou o sofrimento psicológico da testagem com resultado positivo evidenciou redução dos níveis de ansiedade e depressão após 6 meses e 1 ano do resultado, mas, aumento significativo em 1 a 5 anos de acompanhamento.²⁶ Esse sofrimento psicológico está associado à influência que uma doença agressiva como o câncer pode ter nos mais diversos campos da vida, afetando desde relacionamentos familiares até a vida profissional da paciente.²⁷

Ademais, o medo e a intensa insegurança com o que está por vir podem se tornar empecilhos para as pessoas com histórico familiar de câncer de mama e ovário buscarem aconselhamento genético. A incerteza pode se apresentar como uma melhor opção quando comparada à certeza da mutação, que aumenta suas chances de desenvolver a doença e passar por todas as dificuldades que foram vivenciadas pela mãe ou avó, por exemplo. O resultado positivo não é uma certeza de que a paciente manifestará a mutação, assim como um resultado negativo não anula as chances da paciente vir a desenvolver o câncer por outros mecanismos, mas a mulher que está vivendo a situação recebe o resultado positivo com muita ansiedade, visto que, possivelmente, já esteve em contato com este quadro, observando externamente algum familiar passar por cirurgias, tratamentos, medicações, além de se tornar dependente de terceiros.²⁸

Outro fator que interfere em toda essa situação é a disponibilidade de testes para a população. No ano de 2014, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) afirmou que, no Brasil, existem poucos centros assistenciais, públicos ou privados, capazes de assistir e fornecer diagnóstico aos pacientes com suspeita de predisposição ao desenvolvimento de cânceres hereditários.²⁹ Portanto, as questões psicossociais influenciam diretamente na investigação e tratamento profilático nessa síndrome, na qual o risco cumulativo de câncer de ovário até a idade de 80 anos é de 44% (IC 95%, 36%-53%) para *BRCA1*, gene relacionado ao caso, e 17% (IC 95%, 11%-25%) para portadores de mutações em *BRCA2*.³⁰

CONCLUSÃO

O câncer de ovário é marcado por sua grande fatalidade e ainda possui muitos obstáculos para o seu diagnóstico precoce e para o seu tratamento. Os sintomas inespecíficos e a incerteza de alguns exames, como o teste de marcador tumoral CA-125, são alguns desses entraves. Associado a isso, os impactos psicológicos e sociais são marcantes no decorrer dessa doença, desde do diagnóstico até seu tratamento, como o medo e a expectativa dos riscos de ter mutação no gene *BRCA1*, devido indícios do histórico familiar ou os desgastes emocionais de um tratamento medicamentoso e cirúrgico, que geram apreensão. Por conseguinte, compreende-se a necessidade e a importância da investigação precoce, partindo de uma boa anamnese e exame físico, seguido de exames complementares e testes genéticos, identificando a mutação, nesse caso no gene *BRCA1*, para traçar a melhor ação terapêutica e buscar os melhores resultados para o paciente.

Com isso, compreende-se como esse processo de diagnóstico e tratamento de câncer de ovário ainda está evoluindo e avançando para reduzir os índices de mortalidade e de sequelas dessa doença.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há nenhum 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. Correia Machado C, Brandão C, Murieli Da Rosa K, Lemieszek M, Fernando. Câncer de Ovário Ovarian Cancer [Internet]. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf
2. Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Ministério da Saúde Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>
3. .Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf
4. Login - Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
5. Risk Evaluator Software [Internet]. ems-trials.org. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
7. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>
8. 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 Aug 25;339(aug25 2):b2998–8.
9. Stapley S, Peters TJ, Neal RD, Rose PW, Walter FM, Hamilton W. The risk of pancreatic cancer in symptomatic patients in primary care: a large case–control study using electronic records. *British Journal of Cancer*. 2012 May 22;106(12):1940–4.
10. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019 Apr;35(2):151–6.

11. Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*. 2009 Sep 15;80(6):609-16. PMID: 19817326.
12. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL et al. *Medicina interna de Harrison - 2 volumes*. (20th edição). [Porto Alegre]: Grupo A; 2019.
13. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health* [Internet]. 2019 Apr; Volume 11:287–99. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500433/>
14. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2020 Aug 29;
15. BRCA1 BRCA1 DNA repair associated [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. 2022 [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=672>
16. Ovário – Neoplasias – (5a edição – 2019) | Sociedade Brasileira de Patologia [Internet]. Sociedade Brasileira de Patologia | Institucional. 2018 [cited 2022 Jul 28]. Available from: <https://www.sbp.org.br/manual-de-laudos-histopatologicos/ovario-neoplasias>
17. Nccn.org. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
18. Nussbaum RL, Mcinnes RR, Willard HF, Hamosh A, Thompson JS, Thompson MW. *Thompson & Thompson genetics in medicine*. 8th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier/Saunders; 2016.
19. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Annals of Oncology* [Internet]. 2020 Sep 1;31(9):1148–59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420398914?via%3Dihub#bib23>
20. Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and deficiency. *International journal of clinical oncology* [Internet]. 2018;23(1):36–44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28884397>
21. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*. 2004 Nov;95(11):866–71.
22. De Procedimentos R, Eventos E, Saúde E. ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (Alterado pela RN 453/2020) ANEXO II DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE SUPLEMENTAR (RN 465/2021) [Internet]. Available from: https://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/2021/anexo_ii_dut_2021_rn_4652021.pdf
23. Rodrigues GJR, Lasmar ALT, Rezende BES, Martins BCS, Mussi HG, Rabello LN, et al. A relevância da implementação de um programa de rastreamento de câncer de ovário: uma revisão narrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2021 Sep 13;13(9):e8390.
24. Appel M, Monego, Heleusa Ione, Lopes G, Poli ME, Stein AT, Silva JM, et al. Rastreamento e diagnóstico do câncer de ovário. *Handlenet* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 29]; Available from: <http://hdl.handle.net/10183/229648>

25. Machado CC, Brandão CA, Rosa KM da, Lemieszek MB, Anschau F. Câncer de ovário. *Acta méd (Porto Alegre)* [Internet]. 2017 [cited 2021 Sep 13];[7][7]. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-883250>
26. Meiser, Bettina. "Psychological Impact of Genetic Testing for Cancer Susceptibility: An Update of the Literature." *Psycho-Oncology*, vol. 14, no. 12, 2005, pp. 1060–1074, 10.1002/pon.933.
27. Nayak M, George A, Vidyasagar M, Mathew S, Nayak S, Nayak B, et al. Quality of life among cancer patients. *Indian Journal of Palliative Care*. 2017;23(4):445.
28. Romeira, Regina Célia Pawlovski Mena. "Algumas Implicações Psicológicas Da Testagem Genética Para Câncer de Mama/Ovário." *Psicologia Para América Latina*, no. 9, 1 Apr. 2007, pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-350X2007000100012. Accessed 28 July 2022.
29. Sales, Lucas Amadeus Porpino, and Tirzah Braz Petta Lajus. *Aconselhamento Genético Em Oncologia No Brasil: Realidade E Perspectivas*. 2018, www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/146568/150738. Accessed Aug. 1AD.
30. Kuchenbaecker, Karoline B., et al. "Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers." *JAMA*, vol. 317, no. 23, 20 June 2017, p. 2402, 10.1001/jama.2017.7112.