

CÂNCER DE OVÁRIO: ESTUDO DA SÍNDROME, SUA PREVENÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO APLICADOS A UM CASO CLÍNICO

Data de aceite: 01/11/2023

Helena Napoli da Cunha

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

Emanuelly Victória Andrade Fonseca

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

Lívia Valle dos Santos Silveira

Gabryella Haddad Torres

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 é o segundo câncer mais prevalente no Brasil, uma doença que começa silenciosamente e demora a ser detectada.

RELATO DE CASO: Mulher, 38 anos, etilista, refere dor abdominal, mudança no hábito intestinal, e alteração do sono. História familiar de câncer de mama e câncer de ovário. Mutação em *BRCA1*.

RESULTADOS: Paciente apresenta chance de 38.5% de apresentar câncer de ovário (QCancer).

DISCUSSÃO: Portadores de mutações em *BRCA 1* ou *2* possuem maior incidência de câncer de mama-ovário comparados à população. Esse fator somado aos sintomas e história familiar da paciente sugerem um câncer de ovário não diagnosticado. A prevenção mais comum é a salpingooforectomia. **CONCLUSÃO:** A mutação em *BRCA1* é determinante no desenvolvimento da doença, mas também são determinantes na evolução do caso os aspectos sociais e familiares.

PALAVRAS-CHAVE: *BRCA1* 1. Câncer de Ovário 2. Neoplasias Ovarianas 3. Síndrome de Câncer de Mama e Ovários Hereditários 4.

OVARIAN CANCER: STUDY OF THE SYNDROME, ITS PREVENTION, DIAGNOSIS AND TREATMENT APPLIED TO A CLINICAL CASE

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian Cancer is the second most prevalent cancer in Brazil, a disease that begins silently and is late diagnosed. **CASE REPORT:** Female, 38 years old, alcoholic, complains of abdominal pain, change in bowel habits, and sleep disturbance. Family history of breast and ovarian cancer. *BRCA1* mutation. **RESULTS:** The patient has a 38.5% chance of having ovarian cancer (QCancer). **DISCUSSION:** Carriers of mutations in *BRCA* 1 or 2 have a higher incidence of breast-ovarian cancer compared to the general population. This factor, added to the patient's symptoms and family history, suggests non-acquired breast cancer. The most common prevention is salpingo-oophorectomy. **CONCLUSION:** The *BRCA1* mutation is determinant in the development of the disease, but social and family aspects are also determinant in the evolution of the case.

KEYWORDS: *BRCA1* 1. Ovarian Cancer 2. Ovarian Neoplasms 3. Hereditary Breast and Ovary Cancer Syndrome 4.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é a segunda neoplasia ginecológica mais comum. O número estimado de novos casos de câncer de ovário no Brasil no ano de 2023 é de 7.310 casos, correspondendo a um risco estimado de 6,62 casos novos a cada 100 mil mulheres. Em termos de mortalidade no Brasil, ocorreram, em 2020, 3.920 óbitos por câncer de ovário, equivalente a 3,62 mortes para cada 100 mil mulheres. A quase totalidade das neoplasias ovarianas (95%) é derivada das células epiteliais, o restante provém de células germinativas e células estromais.¹ Os sinais iniciais são inespecíficos e muitas vezes passam despercebidos, por isso a doença avança sem causar alarme à mulher, sendo detectada na maioria das vezes tardiamente. Sinais e sintomas ligados a estágios mais avançados da doença são ascite, massa abdominal ou pélvica, distensão abdominal persistente, perda de apetite e peso, dor pélvica ou abdominal, mudança de hábitos intestinais e/ou urinários. O câncer de ovário detectado tardiamente apresenta pior prognóstico e por isso os profissionais de saúde devem estar atentos aos sinais e sintomas, além dos fatores de risco como idade, histórico familiar, fatores genéticos, sobrepeso e fatores reprodutivos e hormonais. Nesse cenário, o Aconselhamento Genético (AG) é um recurso valioso para o diagnóstico precoce de mulheres que possuam diversos casos de câncer na família ou apresentem fatores de risco.² Neste trabalho, expõe-se um caso clínico em que a predisposição genética para o Câncer de Ovário pode ser explorada, observando-se a aplicabilidade do AG para casos semelhantes.

RELATO DE CASO

M.V., mulher, 38 anos, branca, medindo 1,66 metros e pesando 72 kg. Relata menarca aos 16 anos, primeira paridade aos 24 anos, parto cesárea, e ciclo menstrual irregular. Relata etilismo, ingerindo cerca de 2 doses de cachaça por dia há 5 anos. Nega tabagismo. Relata já ter tido pólipos endometriais, identificados em ultrassonografia (US) e retirada de nódulo na mama direita aos 35 anos. Relata perda de apetite, dor abdominal em região hipogástrica, mudança no hábito intestinal, fadiga e alteração do ciclo sono-vigília. Em uso de anticoncepcional oral desde os 34 anos, sem regularização do fluxo menstrual. Relata que sua avó paterna, já falecida, foi diagnosticada com câncer de mama unilateral invasivo aos 56 anos. Mãe, 63 anos, foi diagnosticada com câncer gástrico aos 44 anos. Irmã de 35 anos com diagnóstico de câncer de ovário aos 33 anos. Paciente relata consulta de AG, com teste positivo para mutação em *BRCA1*.

RESULTADOS

No intuito de investigar o caso clínico em questão, utilizamos ferramentas digitais para calcular parâmetros como o risco do desenvolvimento de câncer de ovário

1 | FERRAMENTA QCANCER DA EMPRESA CLINRISK

O *QCancer* calcula o risco de um paciente ter um câncer atualmente, mas ainda não diagnosticado, levando em consideração seus fatores de risco e sintomas atuais. Os dados do paciente considerados pela ferramenta foram: etilismo; história familiar de câncer gastrointestinal, de câncer de ovário e de câncer de mama; pólipo endometrial; perda de apetite; dor e distensão abdominal; ciclo menstrual irregular; nódulo na mama; mudança do hábito intestinal. A partir disso, o risco calculado para a paciente ter qualquer câncer não especificado é de 43.55%. Os riscos para a paciente ter câncer de ovário e câncer de mama foram, respectivamente, 38.5% e 3.25%. Foram calculados os riscos para outros tipos de neoplasias malignas, especificadas na (Figura 1).³

Cancer	Type	Risk
No cancer		56.45%
Any cancer		43.55%
	ovarian	38.5%
	breast	3.25%
	other	1.19%
	colorectal	0.36%
	cervical	0.1%
	pancreatic	0.05%
	blood	0.04%
	uterine	0.04%
	gastro-oesophageal	0.01%
	renal tract	0.01%
	lung	0%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 43.55% de ter qualquer tipo de câncer sendo: 38.5% para câncer de ovário, 3.25% para câncer de mama, e outras chances consideravelmente menores para câncer colorretal, câncer cervical, câncer pancreático, leucemia, câncer uterino, câncer gastro-esofágico, câncer de trato renal e câncer de pulmão. Há uma chance de 56.45% de não haver câncer.

Fonte: *QCancer*.³

2 | FERRAMENTA “RISK ASSESSMENT TOOLS”

A *Risk Assessment Tools* é baseada no uso de algoritmos que estimam o risco de um paciente ter um câncer não diagnosticado, expresso como um valor preditivo positivo (PPV) dos seus atuais sintomas. Na (Figura 2) estão demonstrados os PPV de Câncer de Ovário para marcadores de risco individuais ou para pares de marcadores de risco combinados, sendo eles: inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal. O maior valor preditivo positivo (PPV>5%) é a combinação dos marcadores de risco de distensão abdominal e de perda de apetite combinados, ambos apresentados pela paciente em questão no relato de caso.⁴

	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. Demonstra-se na tabela os PPV para cada marcador de risco (inchaço abdominal, dor abdominal, frequência urinária, perda de apetite e distensão abdominal) e para marcadores de risco combinados em pares.

Fonte: *Cancer Risk Assessment Tools*.⁴

O Câncer de Mama é o segundo tipo de câncer mais provável da paciente possuir de acordo com o *QCancer*, mas não será analisado utilizando a *Risk Assessment Tools*, uma vez que a análise da ferramenta não inclui a faixa etária da paciente em questão.⁴

3 | FERRAMENTA “ASK2ME”

A ferramenta *ASK2ME* calcula o risco de desenvolvimento de câncer do indivíduo a partir da idade atual, considerando suas mutações genéticas. A seguir, analisa-se os riscos de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e pancreático da paciente considerando sua mutação em *BRCA1*. Para a paciente, o cálculo de risco demonstrado na (Figura 3) mostra uma chance de 65.67% de desenvolvimento de câncer de mama até os 85 anos, uma chance de 67.56% de desenvolvimento de câncer de ovário até os 85 anos e uma chance de 4.84% de desenvolvimento de câncer pancreático até os 85 anos. Verifica-se ainda que o risco de desenvolvimento do Câncer de Ovário para portadoras de mutação em *BRCA1* cresce largamente à medida que a mulher envelhece, enquanto que para não portadoras da mutação, o risco é quase zero durante todo o período considerado (dos 38 aos 85 anos) (Figura 4).⁵

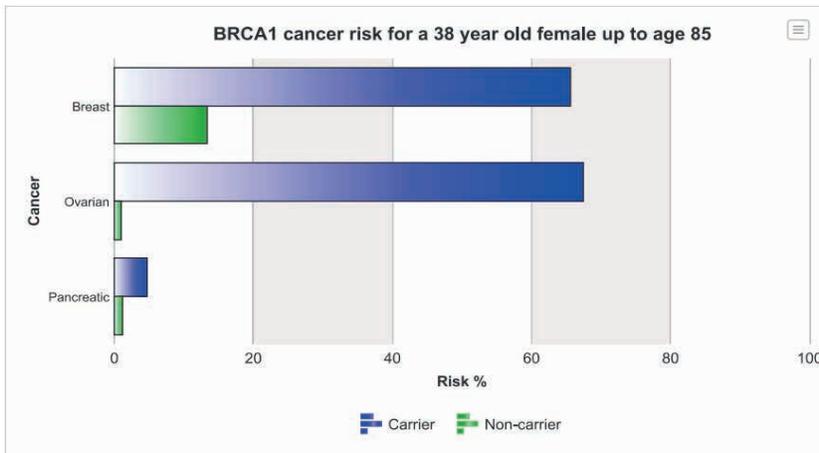


Figura 3. O gráfico mostra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, de ovário e de pâncreas ao longo da vida da mulher, comparando os riscos entre uma portadora de mutação de *BRCA1* e outra não portadora.

Fonte:ASK2ME.⁵

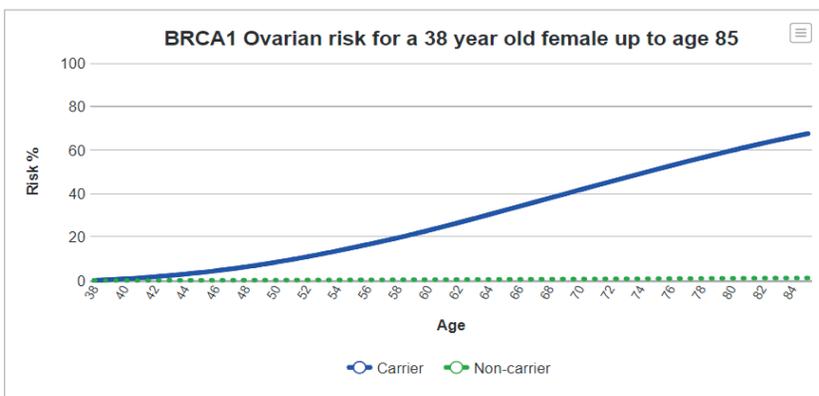


Figura 4. O risco de desenvolvimento de câncer de ovário aumenta com a idade em portadoras de mutação em *BRCA1*.

Fonte: ASK2ME.⁵

4 | FERRAMENTA “IBIS”

O programa *IBIS* calcula o risco de desenvolvimento de câncer de ovário considerando que a paciente é uma mulher de 38 anos, que passou pela menarca aos 16 anos, em perimenopausa, com mutação em *BRCA 1* e com o histórico familiar de câncer de ovário, de mama e de estômago (Figura 5). Os riscos obtidos foram de 12.6% em 10 anos e de 45.7% durante toda a vida, enquanto que para a população geral o risco em 10 anos é de 1.4% e de 13% durante toda a vida (Figura 6).⁶

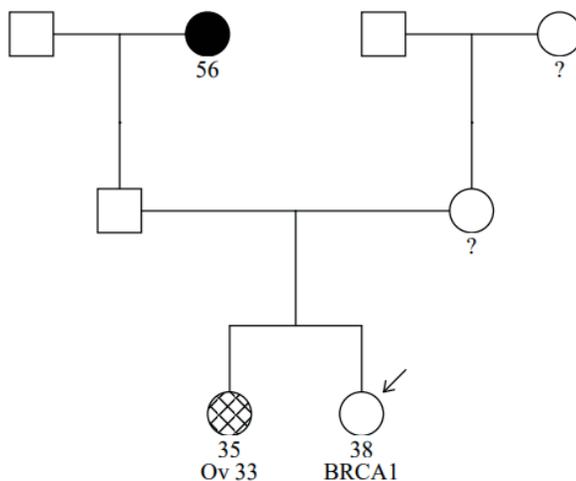


Figura 5: Heredograma da paciente. Avó paterna, falecida, com diagnóstico de câncer de mama unilateral invasivo aos 56 anos (símbolo preto). Mãe, 63 anos, diagnosticada com câncer gástrico aos 44 anos. Irmã de 35 anos com diagnóstico de câncer de ovário aos 33 anos (símbolo quadriculado).

Fonte: IBIS.⁶

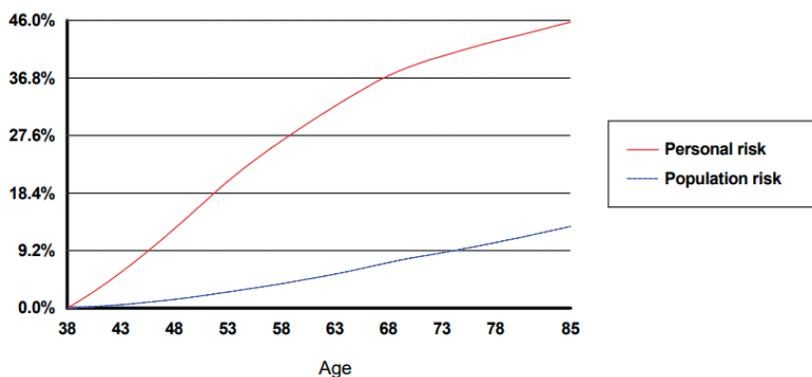


Figura 6. Risco de desenvolvimento de câncer de ovário durante a vida da paciente (45.7%) comparado com o risco da população geral (13%).

Fonte: IBIS.⁶

DISCUSSÃO

Aspectos Gerais

A Síndrome de Câncer de Mama e Ovários Hereditário (SCMOH) consiste em uma síndrome que engloba duas neoplasias malignas que são o câncer de mama e o câncer de ovário, podendo ser unilaterais ou bilaterais. Essa síndrome afeta homens e mulheres de maneira desigual, sendo as mulheres as mais afetadas. Estimativas mostram que 5% dos cânceres de mama e 10% dos cânceres de ovário possuem mutações germinativas em

genes de alta penetrância com fenótipo associado à SCMOH. A herança apresenta padrão autossômico dominante e a penetrância chega a 85% para o desenvolvimento de câncer de mama e 40% para o de câncer de ovário. Portanto, comumente as famílias afetadas apresentam múltiplos casos de câncer, com expressões variadas no que tange à idade de desenvolvimento e aos tipos de tumores. O AG torna-se uma ferramenta fundamental para avaliação do risco de câncer, riscos de transmissão dos genes envolvidos para descendentes e para orientação de medidas preventivas e terapêuticas. Isso se faz especialmente importante considerando as manifestações diversas da mesma síndrome hereditária dentro da família, pois o oncogeneticista é capaz de abranger as individualidades de cada paciente.⁸

Ao realizar a análise do relato de caso, tem-se que a paciente apresenta sintomas abdominais, relata ter tido pólipos endometriais e nódulos na mama direita, além de um histórico com rica informação de cânceres na família. E, em decorrência desses fatores, levanta-se suspeita de que ela possua maior probabilidade de ter ou de desenvolver câncer de mama ou de ovário.

Câncer de Mama

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidente na população feminina mundial, tendo em 2020 surgido 2.3 milhões de novos casos confirmados e 627 mil mortes no mundo. No Brasil, estima-se que 66 mil casos de câncer de mama foram diagnosticados em 2021. Essa doença raramente acomete homens, representando somente 1% dos casos relatados. A causa dessa doença é multifatorial. Desse modo, diversos fatores estão relacionados ao aumento do risco de desenvolver o câncer de mama, como a idade, os fatores endócrinos, a história reprodutiva, o comportamento do indivíduo, o ambiente em que está inserido e os fatores genéticos.⁸ Embora a grande maioria dos casos ocorra de forma esporádica, 5 a 10% dos cânceres de mama têm como causa um fator hereditário, em sua maioria ligados a mutações nos genes *BRCA 1 e 2*.⁷

A paciente do caso abordado apresentou nódulos na mama direita que foram retirados aos 35 anos e possui familiares, como sua avó paterna (parente de 2° grau) que foi diagnosticada com câncer de mama unilateral aos 56 anos. Diante disso, suspeita-se de que a paciente pode ter maior risco de desenvolver câncer de mama em relação à população em geral.

Câncer de Ovário

O câncer de ovário é o nono mais incidente entre as mulheres no mundo, correspondendo a 3,60% de todos os cânceres femininos em 2020.¹ Nesse contexto, a doença se caracteriza por ser silenciosa e ter uma alta taxa de mortalidade, uma vez que é responsável por 4,2% da mortalidade por câncer entre as mulheres.⁹ Sabe-se que o risco de desenvolvimento do câncer de ovário é maior para um paciente que tenha histórico

familiar de câncer de mama ou ovário. Entretanto, apenas 10% dos cânceres de ovário são de causa genética.⁸

Alguns fatores que podem desencadear essa doença são a susceptibilidade genética, a infertilidade, as doenças infecciosas genitourinárias, presença de histórico prévio ou familiar de neoplasias relacionadas ao câncer de ovário, de mama ou câncer colorretal, e hábitos de vida, como a obesidade, menopausa, etilismo e tabagismo.¹⁰

Na fase inicial, os sintomas costumam ser inespecíficos, tais como: náuseas, distensão abdominal, dor pélvica ou abdominal, dificuldade para comer ou sensação rápida de plenitude e alterações na frequência ou urgência miccional.²

A paciente em questão apresenta quadro de dores abdominais em região hipogástrica, perda de apetite, ciclo menstrual irregular, mudanças no hábito intestinal, fadiga e alterações no sono. Em adição aos sintomas, o histórico familiar de câncer de mama, câncer de ovário e câncer gástrico levanta suspeitas para um câncer de ovário não-diagnosticado. De acordo com a Figura 1, obtida com ferramenta “*QCancer*”, existe um risco de 38.5% para câncer de ovário. E, a partir da Figura 3, feita através da ferramenta “*ASK2ME*”, há um risco de 65.67% da paciente desenvolver câncer de mama até os 85 anos e 67.56% de desenvolver câncer de ovário até os 85 anos.^{3,5}

Rastreamento de Família de Alto Risco

É de suma importância a avaliação do contexto familiar em busca da existência de outros casos da doença ou de outros cânceres que podem estar relacionados, uma vez que o câncer de mama hereditário tende a constar com outros casos da doença na história familiar, sendo eles:⁷

1. Ter pelo menos dois parentes de primeiro grau com diagnóstico atual ou prévio de câncer de mama;
2. Ter parentes afetados em duas gerações sucessivas;
3. Fenômeno da antecipação, ou seja, o aparecimento mais precoce a cada geração;
4. Parente de primeiro grau com diagnóstico na pré-menopausa (< 50 anos);
5. Caso de câncer de mama bilateral;
6. Casos de câncer de mama em homem;
7. História familiar de câncer de ovário;
8. Um ou mais parentes com diagnóstico de mutação no *BRCA1* ou *BRCA2*;
9. Descendência de judeus Ashkenazi com história de câncer de mama/ovário.

A prevalência da presença de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* gira em torno de 0,11 a 0,12% na população em geral. Em contrapartida, essa taxa aumenta para 12,8 a 16% em famílias de alto risco. Nesses casos, é fortemente recomendado fazer o AG familiar.

Primeiramente, o teste será feito no paciente afetado pelo câncer de mama ou ovário (probando). Caso haja indicação de mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* é importante que os demais parentes façam o teste genético. No entanto, somente o geneticista pode solicitar tais exames, a fim de que sejam garantidas as coberturas pelos planos de saúde regulamentados pela Agência Nacional de Saúde (ANS).⁷

Com base nesses aspectos, no caso em tela, a paciente possui indicativos de que possa ter a Síndrome de Câncer de Mama e Ovários hereditário, uma vez que sua avó paterna teve diagnóstico de câncer de mama unilateral invasivo aos 56 anos, além da Irmã ter sido diagnosticada com câncer de ovário aos 33 anos. Além de ter testado positivo para mutação no *BRCA1*.

Assim, o processo de AG deve cursar com a entrevista do probando, de forma a esclarecer todas as dúvidas e medos da paciente, firmando o compromisso de sigilo médico-paciente e dando ênfase à necessidade do acompanhamento familiar. É preciso realizar os testes genéticos não só do paciente afetado, mas de toda a rede familiar direta, com vistas a rastrear possíveis portadores de mutações genéticas para os cânceres de mama, de ovários, de estômago, de pâncreas, entre outros. Pode ser válido o AG para avaliação das chances de ter filhos portadores dos mesmos genes mutados e as possíveis consequências dessa escolha, sempre respeitando a autonomia e a vontade do sujeito.⁷

Genética da Síndrome de Câncer de Mama e de Ovários Hereditário

Existem dois tipos de genes responsáveis por controlar a apoptose: proto-oncogenes, que estimulam o crescimento celular, e genes supressores tumorais, que são capazes de interromper a multiplicação das células. Os oncogenes, genes criados a partir de mutações nos proto-oncogenes ou supressores tumorais, permitem que as células cancerosas realizem um crescimento celular autônomo, logo não há necessidade de sinais que induzem seu crescimento.¹¹

Existem vários genes correlacionados com a SCMOH, sendo os principais o *BRCA1* (Breast Cancer 1, o qual favorece o aparecimento do câncer de mama e de ovário) e o *BRCA2* (Breast Cancer 2, relacionado ao câncer de mama, tanto na mulher quanto no homem) responsáveis por cerca de 90% dos casos diagnosticados. Os genes *BRCA 1* e *2* são genes supressores tumorais que codificam proteínas que executam reparos no DNA e manutenção da integridade do genoma humano.⁷

O gene *BRCA1* está localizado no braço longo do cromossomo 17 e sua ação supressora consiste na codificação de uma fosfoproteína nuclear, a qual desempenha um papel na manutenção da estabilidade genômica. Esse gene é expresso quando há uma instabilidade genômica mediada por estrogênio, a fim de regular o ciclo celular e reparar o DNA por recombinação homóloga, por excisão de nucleotídeos.¹²

O *BRCA2* se encontra no braço curto do cromossomo 13 e é um supressor tumoral

que age na manutenção da estabilidade do genoma, atuando especificamente na via de recombinação homóloga para reparo do DNA de fita dupla. O *BRCA2* desempenha seu papel através da interação com a proteína RAD51 para reparar as quebras na dupla fita de DNA.¹²

Estudos demonstram que portadores de mutações do tipo deleção em regiões dos genes *BRCA1* ou *BRCA2* possuem maior incidência de câncer de mama-ovário em relação à população. O risco cumulativo de mulheres com até 70 anos para desenvolver câncer de mama está estimado entre 50% a 75% para as portadoras de *BRCA1* e da ordem de 33-54% nas portadoras de *BRCA2*. Por outro lado, para o câncer de ovário, estima-se, respectivamente, 22 a 51% e 4 a 21% de risco.⁷

Alguns outros genes que podem estar relacionados ao desenvolvimento do câncer mama-ovário mas que possuem frequência menor que 1% na população são: *PTEN*, *STK11*, *TP53*, *CHEK2*, *ATM*, *NBS1*, *RAD51*, *BRIP1* e *PALB2*.¹³

Diagnóstico Molecular

O diagnóstico do câncer de ovário ocorre principalmente por meio de exames como ultrassonografia transvaginal e dosagem sérica de CA-125. Também pode-se utilizar a ressonância magnética e a tomografia computadorizada de abdome e pelve para a detecção inicial, confirmando a doença, local do tumor, tamanho e metástase. Haja vista a incerteza sobre quais são os métodos mais precisos para a detecção do câncer de mama ou de ovários, é comum referenciar vários tipos de exames, que variam na melhor capacidade de sensibilidade ou de especificidade.¹⁷

Um dos testes genéticos consiste em avaliar a presença de mutações nos receptores de estrogênio, nos receptores de progesterona e no gene que codifica a proteína HER2. Nesse sentido, os 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 estrógeno (ER), de progesterona (PR) e de fatores de crescimento epidermal (HER2/Erb2).¹²

Entre os testes validados pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) – órgão institucional norte-americano responsável pela liberação e fiscalização, equivalente à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no Brasil – somente o *Oncotype DX*® e o *MammaPrint* estão liberados para a rotina clínica. Os demais são complementares e realizados por um consenso entre paciente e médico.¹⁶

O aspecto comum a todos esses testes moleculares é que são painéis genéticos de pesquisa por possíveis mutações, no genoma do paciente, nos principais oncogenes da SCMOH, como o *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53*, *STK11*, *HER2*, entre outros. Vale destacar que tais mutações têm característica acumulativa de risco em desenvolver o câncer de mama-ovário.¹⁶

Critérios gerais para realização dos testes genéticos compreendem cenários como

o probando ter um parente que possui uma variante patogênica/provavelmente patogênica em um gene de suscetibilidade ao câncer. Outro critério consiste em histórico pessoal de câncer epitelial de ovário (incluindo câncer das tubas de falópio ou câncer peritoneal) em qualquer idade. Além disso, o probando pode não ser afetado, mas pode possuir história familiar de câncer, com uma parente de primeiro ou segundo grau que tenha câncer epitelial de ovário (incluindo câncer das tubas de falópio ou câncer peritoneal). Ou ainda, o probando pode não preencher os critérios anteriores, mas ter probabilidade maior que 5% de possuir uma variante patogênica de *BRCA1/2*, de acordo com modelos probabilísticos.¹⁴

No caso da paciente, foi feito o teste genético para mutação no gene *BRCA1*, que acusou positivo para mutações. Os gráficos 1 e 2 da ferramenta “ASK2ME” apontam que mulheres portadoras de mutação no gene *BRCA1* têm chances muito elevadas de desenvolvimento do câncer de ovário (65%) em comparação com não-portadoras da mutação (5% de chances) até os 85 anos de idade.⁵

Tratamento e Prevenção

A prevenção mais comum para pacientes que tenham teste positivo para mutação nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* é a realização da salpingooforectomia redutora de risco e a mastectomia bilateral. A efetividade da salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) em portadores de variantes patogênicas de *BRCA1/2* já foi explorada em uma série de estudos, chegando a demonstrar aproximadamente 80% de redução de risco para câncer de ovário e de tubas uterinas após a realização da cirurgia. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam a SORR para pacientes de 35 a 40 anos portadoras de variante patogênica do *BRCA1*. Uma vez que o câncer de ovário tende a surgir mais tarde em portadores de variantes patogênicas de *BRCA2*, a SORR é em geral indicada na faixa dos 40 a 45 anos. Estudos mostram que a mastectomia bilateral profilática reduz o risco de câncer de mama, entretanto as diretrizes do NCCN indicam que a realização da cirurgia deve ser avaliada caso-a-caso. Isso porque o AG deve discutir o risco associado à cirurgia, opções de reconstrução de mama, manejo da menopausa, histórico familiar, qualidade de vida e aspectos psicossociais envolvidos.¹⁴

A recomendação atual do NCCN para mulheres com mutação deletéria e que não se submeteram à cirurgia é que realizem ecografia transvaginal e a dosagem do Ca 125 a cada 6 a 12 meses a partir dos 35 anos, ou que iniciem o rastreamento 10 anos antes da idade do parente mais jovem afetado.¹⁴

O estadiamento do Câncer de Ovário é graduado de acordo com a gravidade e é fundamental para orientar a conduta cirúrgica e quimioterápica: Estágio I: o câncer está limitado ao ovário ou ovários; Estágio IA: o câncer está em um ovário; Estágio IB: o câncer está nos dois ovários; Estágio IC: o câncer está em um ou ambos os ovários, mas também na superfície do ovário, ou no fluido abdominal ou uma cápsula com fluido se rompeu; Estágio II: o câncer está em um ou ambos os ovários e se espalhou para outras partes

da pelve; Estágio IIA: o câncer atingiu o útero, as trompas de falópio ou ambos; Estágio IIB: o câncer atingiu a bexiga, o reto ou o cólon; Estágio III: o câncer está em um ou ambos os ovários, se disseminou pelos gânglios linfáticos próximos ou para outros órgãos abdominais, exceto para o fígado; Estágio IIIA: o câncer se espalhou pelo revestimento do abdome, não pode ser visto ou atingiu os gânglios linfáticos; Estágio IIIB: o câncer se espalhou pelo abdome e é visível (mas tem menos de 2 cm); Estágio IIIC: o câncer se espalhou pelo abdome e é visível (tem mais de 2 cm); Estágio IV: o câncer atingiu o pulmão, fígado ou outros órgãos distantes. ²

O tratamento primário para pacientes que desejam ser mães e possuem câncer de ovário em Estágio IA é a salpingo-ooforectomia unilateral e para aquelas em Estágio IB é a salpingo-ooforectomia bilateral. Para pacientes que não desejam ser mães, têm câncer ovariano de estágios IA-IV e são candidatas à cirurgia com boa probabilidade de citorredução ótima, o tratamento indicado é histerectomia, salpingo-ooforectomia bilateral e citorredução tumoral. Para as mulheres que não são candidatas à cirurgia ou têm baixa probabilidade de ter citorredução ótima, o tratamento indicado consiste em terapia neoadjuvante. A depender da resposta dessas pacientes, com melhora ou estabilização da doença, o tratamento cirúrgico pode se tornar viável. Entretanto, para aquelas em que o câncer progredir a despeito da terapia, o NCCN encoraja, além de terapias para recorrência e cuidados paliativos, a participação em ensaios clínicos.²

Quimioterapia é recomendada após a cirurgia para todos os cânceres de ovário de estágios II a IV recém-diagnosticados e para a maioria dos cânceres de ovário de estágio I recém-diagnosticados. Substâncias baseadas em platina como Cisplatina, Oxaliplatina e mais comumente Carboplatina são recomendadas para quimioterapia do câncer de ovário. Os fármacos de platina são frequentemente associados com Taxano, como Paclitaxel e Docetaxel, para o tratamento quimioterápico, sendo a combinação de Paclitaxel com Carboplatina a opção preferida para qualquer estadiamento. Há ainda a possibilidade de adicionar Bevacizumab (Avastin) a alguns esquemas terapêuticos, especialmente para cânceres ovarianos de estágios II, III e IV. ¹⁵

Aspectos Psicossociais

O indivíduo, uma vez que inicia o processo do AG para investigação do risco de desenvolvimento do câncer nele e em sua família, está submetido a um intenso estresse emocional causado pelos seus medos e seu sofrimento.¹⁸ Estudos mostram que os pacientes envolvidos com o AG apresentam níveis elevados de ansiedade e de sintomas depressivos e, ainda, que seus parentes, passando pela avaliação do risco familiar, também manifestam quadros ansiosos ligados ao medo dos procedimentos oncológicos de prevenção e de tratamento. ¹⁹

Dessa forma, tem-se que o AG do paciente e do seu núcleo familiar causa um

impacto psicológico que pode modificar bruscamente o funcionamento social do grupo e sua percepção sobre a vida. À luz dessa conjuntura, deve-se analisar as possibilidades de melhora do acolhimento aos pacientes no contexto do AG, considerando um atendimento integral com suporte psicológico que os auxilie nas tomadas de decisões, promova a comunicação entre os familiares e o manejo da saúde mental.¹⁹

Portanto, é fundamental que o profissional que atue no AG compreenda a percepção dos pacientes em relação ao risco de desenvolvimento de câncer, suas preocupações, sintomas de ansiedade e depressão, bem como busque entender as dinâmicas familiares e as crenças envolvidas no contexto de saúde e doença (particularmente na avaliação do risco de câncer). Garantir que as necessidades individuais sejam abordadas com humanidade assegura a orientação adequada da família e a auxilia a enfrentar as tomadas de decisões. Essa conduta desempenha um papel essencial na eficácia do AG, uma vez que gera adesão da família ao planejamento recomendado.¹⁸

CONCLUSÃO

Diante da complexidade e da importância da SCMOH, torna-se evidente a necessidade de uma abordagem integrativa e atenta a diversos aspectos médicos e emocionais. A análise detalhada das características clínicas da paciente, seu histórico familiar e os fatores genéticos envolvidos podem revelar quadros suspeitos de câncer e ser determinante no diagnóstico precoce e prognóstico.

A detecção precoce e a estratificação de risco por meio de testes genéticos, como o realizado para a mutação nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, são ferramentas fundamentais para a identificação de indivíduos com alta probabilidade de desenvolver esses tipos de câncer. Essas informações não apenas guiam ações preventivas e de tratamento, mas também proporcionam uma visão mais clara dos riscos envolvidos.

O acompanhamento médico, incluindo exames de rastreamento e AG, é crucial para ajudar a paciente e a sua família a tomar decisões informadas sobre o tratamento e as medidas preventivas mais adequadas. Além disso, é essencial reconhecer o impacto psicossocial significativo que o diagnóstico e a avaliação de risco têm sobre os pacientes e seus entes queridos. Portanto, a oferta de suporte psicológico, informações precisas e um ambiente compreensivo os auxilia a lidar com as preocupações e as decisões difíceis. O entendimento e a colaboração entre profissionais de saúde, oncogeneticistas e especialistas em saúde mental, bem como a participação ativa da paciente e de sua família, são determinantes no enfrentamento do 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. Instituto Nacional de Câncer (INCA)/ Ministério da Saúde. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2022. Cited 2023 Ago 19. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer (Version 3.2023 - February 13, 2023). Cited 2023 Ago 19. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
3. Qcancer [Internet]. ClinRisk: Qcancer® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
4. Cancer Research UK [Internet]. Cancer Risk Assessment Tools. United Kingdom (2016 Aug). Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/rats.pdf>.
5. ASK2ME [Internet]. ASK2ME™: All Syndromes Known to Man Evaluator™. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ask2me.org/>
6. IBIS. [Internet]. IBIS Breast Cancer Risk Evaluation Tool. Cited 2023 Feb 11. Available from: <https://ems-trials.org/riskevaluator/>
7. Silva LN. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. Rev. Med. Res., Curitiba. 2013 Jul/Sep; v.15, n.3, p. 193-197. Cited 2023 Ago 19. Available from: <http://crrmpr.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/415/405>
8. Silva AV, Rocha JCC. Síndromes de câncer de mama e ovário hereditárias: O que fazer em 2015?. 2014. Revista Brasileira de Mastologia. 2014. 24(3), 82-87. Cited 2023 Ago 19. doi:10.5327/Z201400030005RBM.
9. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. Int J Cancer. 2021 Apr 5. Cited 2023 Ago 19. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
10. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2020. Atlanta. American Cancer Society; 2020. Cited 2023 Ago 19. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2020.html>
11. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins & Cotran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. Cited 2023 Ago 19.

12. Coelho AS, Santos MADS, Caetano, RI, Piovesan CF, Fiuza LA, Machado RLD, Furini AADC. Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura. 2018 Jun. *Rbac*, 50(1), 17-21. Cited 2023 Ago 27. doi:10.21877/2448-3877.201800615
13. Balmaña J, Díez O, Rubio IT, Cardoso F. ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22 Suppl 6:vi31-4. Cited 2019 Feb 13. doi: 10.1093/annonc/mdr373. PMID: 21908500.
14. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic (Version 3.2023 — February 13, 2023). Cited 2023 Ago 19. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/nccn-guidelines/guidelines-detail?category=2&id=1503>
15. National Comprehensive Cancer Network [internet]. NCCN Guidelines for Patients: Ovarian Cancer (Version 5.2022 - September 16, 2022). Cited 2023 Ago 19. Available from: <http://www.nccn.org/patients>
16. Godone RLN. Identificação de Marcadores Moleculares Para Diagnóstico, Predição E Prognóstico de Câncer de Mama. July 9, 2018. Teses de Doutorado - Biologia Aplicada à Saúde. Cited 2023 Ago 19. Available from: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/32876>
17. Konzen D. Caracterização Clínica e Molecular de Pacientes Diagnosticadas com Câncer de Ovário Epitelial, Peritoneal Primário e de trompas de Falópio no Rio Grande do Sul/Daniele Konzen. 2018. 60 f. Dissertação (Mestrado) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2018. Cited 2023 Ago 19. Available from: <http://hdl.handle.net/10183/188983>
18. Campacci N, Galvão HCR, Garcia LF, Ribeiro PC, Grasel RS, Goldim JR, Ashton-Prolla P, Palmero EI. Genetic cancer risk assessment: A screenshot of the psychosocial profile of women at risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Psychooncology*. 2020 Apr;29(4):681-687. Cited 2023 Ago 27 doi: 10.1002/pon.5305. Epub 2020 Feb 6. PMID: 31984583.
19. Cicero G, De Luca R, Dorangricchia P, Lo Coco G, Guarnaccia C, Fanale D, Calò V, Russo A. Risk Perception and Psychological Distress in Genetic Counselling for Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer. *J Genet Couns*. 2017 Oct;26(5):999-1007. Cited 2023 Ago 27. doi: 10.1007/s10897-017-0072-0. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28283917.