

# CÂNCER DE PÂNCREAS ASSOCIADO À MUTAÇÃO NO *BRCA2*: IMPLICAÇÕES GENÉTICAS E MANEJO CLÍNICO

*Data de aceite: 01/10/2024*

### Alice Viçosi Silva

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Beatriz Gomes Furtado

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Esther Vescovi Martins

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Letícia Gomes Ferreira

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Ludmilla Coelho Mendonça

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

### Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo.  
Departamento de Ciências Biológicas.  
Vitória, ES, Brasil.

**RESUMO: INTRODUÇÃO:** O câncer de pâncreas, pelo fato de ser de difícil detecção e ter comportamento agressivo, apresenta alta taxa de mortalidade. **RELATO DE CASO:** Homem, 53 anos. Tumor pancreático com histórico familiar de câncer de próstata e ovário com variante patogênica no gene *BRCA2*. **RESULTADOS:** Caso o teste genético confirme a mutação em *BRCA2*, o paciente terá o risco aumentado de desenvolvimento de câncer pancreático em cerca de 6 vezes quando comparado a um não portador da mutação. **DISCUSSÃO:** Apresentação dos multifatores relacionados ao câncer de pâncreas, principais mutações associadas, sintomatologia, diagnóstico, condutas clínicas, tipos de tratamento e abordagem psicossocial da doença.

**CONCLUSÃO:** O câncer pancreático resulta em impactos físicos e emocionais substanciais. A combinação de exames clínicos e laboratoriais com testes e aconselhamento genético desempenha um papel crucial no rastreamento precoce e no tratamento adequado para os pacientes e seus familiares.

**PALAVRAS-CHAVE:** *BRCA2* 1. Câncer pancreático 2. Fatores de risco 3. Genética 4. Mutação 5.

## PANCREATIC CANCER ASSOCIATED WITH *BRCA2* MUTATION: GENETIC IMPLICATIONS AND CLINICAL MANAGEMENT

**ABSTRACT: INTRODUCTION:** Pancreatic cancer, due to its difficult detection and aggressive behavior, exhibits a high mortality rate. **CASE REPORT:** Male, 53 years old. Pancreatic tumor with a family history of prostate and ovarian cancer with a pathogenic variant in the *BRCA2* gene. **RESULTS:** If genetic testing confirms the *BRCA2* mutation, the patient will have a six-fold increased risk of developing pancreatic cancer compared to a non-carrier. **DISCUSSION:** Presentation of multifactorial aspects related to pancreatic cancer, main associated mutations, symptoms, diagnosis, clinical management, types of treatment, and psychosocial approach to the disease. **CONCLUSION:** Pancreatic cancer results in substantial physical and emotional impacts. The combination of clinical and laboratory examinations with genetic testing and counseling plays a crucial role in early screening and appropriate treatment for the patient and their family members.

**KEYWORDS:** *BRCA2* 1. Pancreatic cancer 2. Risk factors 3. Genetics 4. Mutation 5.

## INTRODUÇÃO

O câncer de pâncreas é uma neoplasia maligna marcada pela ausência de sinais e sintomas específicos nas fases iniciais, o que frequentemente resulta em um diagnóstico tardio e em uma elevada taxa de mortalidade. No Brasil, esse tipo de câncer representa aproximadamente 1% de todos os casos diagnosticados, mas é responsável por cerca de 5% das mortes relacionadas à doença. Nesse sentido, a incidência de neoplasias pancreáticas aumenta consideravelmente com o avanço da idade, sendo mais frequentemente diagnosticada em indivíduos a partir dos 60 anos - contribuindo para prognósticos mais reservados. Por fim, a forma mais comum é o adenocarcinoma, que corresponde a 90% dos casos e apresenta manifestações clínicas vagas, dificultando o diagnóstico e atrasando o início do tratamento.<sup>1</sup>

Fatores comportamentais, como tabagismo e abuso de álcool, aliados a predisposições genéticas, elevam significativamente o risco de desenvolvimento do câncer de pâncreas. Entre os genes envolvidos, destacam-se mutações em *BRCA2*, *BRCA1*, *PALB2*, *CDKN2A* e *STK11*, que configuram exemplos notáveis de susceptibilidade hereditária. Nesse contexto, a promoção de hábitos de vida saudáveis, juntamente com a vigilância clínica de indivíduos com predisposição genética, despontam como estratégias promissoras para melhorar o prognóstico e possibilitar intervenções mais eficazes. Dessa

forma, essas estratégias preventivas apresentam potencial significativo para reduzir a mortalidade associada à doença, apesar dos desafios persistentes impostos por sua natureza assintomática nas fases iniciais e pela carência de biomarcadores precisos e eficazes.<sup>2</sup>

Diante do exposto, a compreensão dos aspectos genéticos do câncer pancreático não apenas permite a identificação de indivíduos em risco elevado, mas também direciona estratégias de prevenção e manejo clínico personalizado. Assim, desempenha um papel crucial na orientação de decisões terapêuticas, como o uso de terapias-alvo específicas para mutações genéticas identificadas, melhorando potencialmente os resultados clínicos e a sobrevivência dos pacientes.<sup>2</sup>

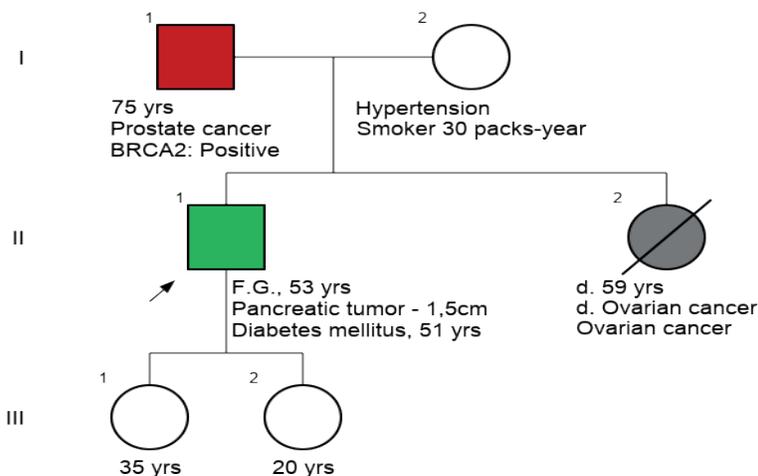
## RELATO DE CASO

F.G., homem pardo de 53 anos, medindo 1,82 m e pesando 65 kg, relata perda ponderal não intencional de 10 kg nos últimos 6 meses, acompanhada de esteatorreia e náuseas diárias após as refeições. Queixa-se de desconforto abdominal e icterícia há 2 meses, com acometimento palmar e ocular, além de fadiga. Um ultrassom endoscópico realizado revelou uma massa irregular no pâncreas, de aproximadamente 1,5 cm em seu maior diâmetro. O paciente foi diagnosticado com diabetes aos 51 anos, apesar de manter uma alimentação balanceada e praticar atividade física regular. Na família, o pai está fazendo quimioterapia para câncer de próstata aos 75 anos, com testagem positiva para BRCA2. A mãe tem hipertensão arterial sistêmica (HAS) e é tabagista com carga de 30 maços-ano. O paciente tem duas filhas, de 20 e 35 anos, ambas híginas. Tinha uma irmã que faleceu aos 59 anos em decorrência de câncer de ovário.

## RESULTADOS

Com base nas informações contidas no relato de caso, foi possível construir o heredograma familiar do paciente F.G. (Figura 1), a fim de representar graficamente a história familiar associada à mutação no gene *BRCA2*. Além disso, foram realizados cálculos dos potenciais riscos associados ao perfil genético, hábitos de vida e sintomas apresentados pelo probando, os quais foram analisados por meio de diferentes plataformas, como QCancer (Quadro 1) e Ask2Me (Figura 2).<sup>3-5</sup>

Adicionalmente, foi conduzida uma avaliação do risco do paciente desenvolver câncer nos próximos 10 anos, cujos resultados estão apresentados abaixo, no Quadro 1. Tal análise se faz necessária para compreensão dos riscos imediatos e a necessidade de implementação de medidas preventivas. Por fim, é importante ressaltar que a plataforma utilizada não contempla completamente a história familiar e a sintomatologia do paciente, podendo ocasionar redução do risco real do desenvolvimento de câncer.<sup>4</sup>



**LEGEND**

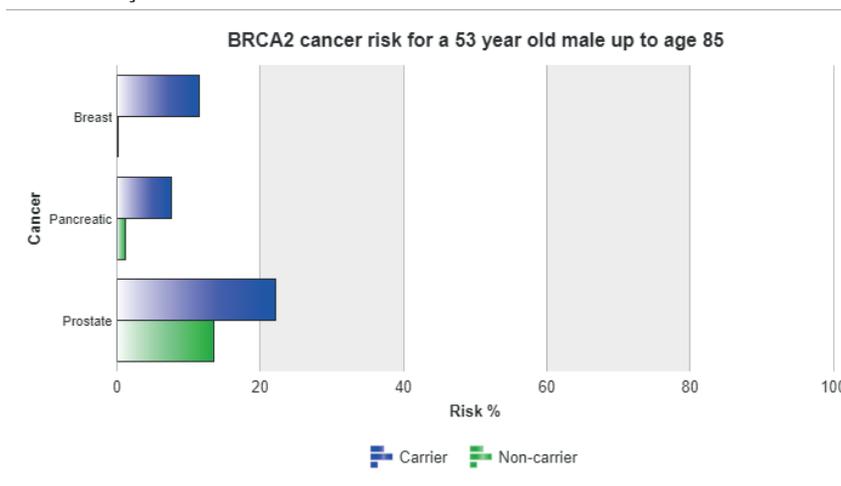
- Diabetes mellitus
- Prostate cancer
- Ovarian cancer

**Figura 1.** Heredograma do paciente F.G. Heredograma com os membros da família, com presença de história familiar positiva para câncer de próstata com mutação do gene *BRCA2*, destacado em vermelho. Indivíduos 1 e 2 da geração II apresentaram tumor pancreático e ovariano, respectivamente. *BRCA2*: Positive (*BRCA2*: Positivo); d., deceased (falecido); Diabetes mellitus (Diabetes mellitus); Hypertension (Hipertensão); Legend (Legenda); Ovarian cancer (Câncer de ovário); Pancreatic tumor (Tumor pancreático); Prostate cancer (Câncer de próstata); Smoker 30 packs-year (Tabagista 30 maços-ano); yrs (anos). Fonte: Plataforma Family History Tool - INVITAE.<sup>3</sup>

Cancer	Type	Risk
No cancer		92%
Any cancer		8%
	pancreatic	2,77%
	other	1,51%
	prostate	1,19%
	colorectal	1,03%
	blood	0,56%
	gastro-oesophageal	0,51%
	lung	0,29%
	renal tract	0,12%
	testicular	0,01%

**Quadro 1.** Risco de desenvolvimento de câncer nos próximos 10 anos para o paciente F.G. nas primeiras duas linhas do quadro. Além disso, o quadro correlaciona o risco do paciente F.G. desenvolver diferentes tipos de câncer nos próximos 10 anos. Com base na apresentação clínica e nos sintomas reportados pela paciente, caso haja a presença de uma neoplasia ainda não diagnosticada (estimada em 8%), o câncer pancreático surge como a hipótese mais provável (2,77%). Any cancer (Desenvolver qualquer câncer); blood (sangue, leucemia); Cancer (Câncer); colorectal (colorretal); gastro-oesophageal (gastroesofágico); lung (pulmonar); No cancer ( Não desenvolver câncer); other (outro); pancreatic (pancreático); prostate (prostático); renal tract (do trato renal); Risk (Risco); testicular (testicular); Type (Tipo). Fonte: Plataforma Qcancer.<sup>4</sup>

Ademais, a plataforma *ASK2ME - All Syndromes Known to Man Evaluator* (Avaliador de Todas as Síndromes Conhecidas pelo Homem) busca estimar o risco de desenvolvimento de câncer de forma coerente ao longo dos anos a partir de uma vasta literatura científica. Considerando o paciente como portador da mutação em *BRCA2* herdada de seu pai, é possível visualizar estimativas de risco da idade atual do paciente até os 85 anos de idade em formato de gráfico, como indicado na Figura 2, e no quadro comparativo abaixo (Quadro 2) ao aplicar as características do probando na plataforma. Os resultados obtidos demonstram que o paciente em questão possui um risco cerca de 6 vezes maior de desenvolvimento de câncer de pâncreas quando comparado a um não portador da mutação.<sup>5</sup>



**Figura 2.** Risco de câncer *BRCA2* para um homem de 53 anos até 85 anos. O gráfico ilustra o risco de desenvolvimento de câncer de mama, pâncreas e próstata, respectivamente, até os 85 anos de idade, em indivíduo de 53 anos portador da variante patogênica em *BRCA2* caracterizado pela cor azul, e em indivíduo não portador caracterizado pela cor verde. Os resultados mostram que os portadores apresentam risco significativamente maior de desenvolverem tais neoplasias ao longo da vida, quando comparados a não portadores. Breast (mama); Cancer (câncer); Carrier (portador); Non-carrier (não-portador); Pancreatic (pâncreas); Prostate (próstata); Risk (risco). Fonte: Plataforma Ask2Me.<sup>5</sup>

Age	Carrier %	Non-carrier %
58	0.54	0.09
63	1.39	0.24
68	2.57	0.44
73	4.02	0.69
78	5.61	0.96
83	7.14	1.23
85	7.67	1.32

**Quadro 2.** Quadro comparativo do risco de um indivíduo do sexo masculino de 53 anos desenvolver câncer pancreático com gene *BRCA2* mutado ou não mutado ao longo dos anos. Os resultados mostram que o paciente tem um risco cerca de 6 vezes maior de desenvolver câncer de pâncreas em comparação a quem não possui a mutação. Age (idade); Carrier (portador); Non-carrier (não-portador). Fonte: Plataforma Ask2Me.<sup>5</sup>

## DISCUSSÃO

O pâncreas é um órgão retroperitoneal, localizado posteriormente ao estômago e adjacente ao duodeno. Sua posição estratégica em relação a estruturas vitais como vesícula biliar, fígado e baço influencia a complexidade no diagnóstico e tratamento de neoplasias pancreáticas, pois as manifestações clínicas costumam ser pouco específicas. Nesse sentido, Há duas formas principais de câncer pancreático: o adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), afetando as células epiteliais exócrinas do pâncreas responsáveis pela produção de enzimas digestivas, e os tumores neuroendócrinos, menos comuns, originados das células endócrinas pancreáticas que sintetizam hormônios, como insulina e glucagon.<sup>6</sup>

Os sintomas mais comumente apresentados pelos pacientes incluem dor abdominal persistente e progressiva - frequentemente descrita como localizada no quadrante superior direito ou epigástrico, podendo irradiar para as costas, icterícia, colúria, prurido, perda de peso não intencional, anorexia e sintomas relacionados à compressão de estruturas adjacentes, como obstrução intestinal ou complicações biliares. Para mais, alguns pacientes podem desenvolver *diabetes mellitus* de início recente ou pancreatite recorrente. Desse modo, a manifestação clínica inicial do adenocarcinoma ductal pancreático é vaga e inespecífica, o que pode atrasar o diagnóstico e o início do tratamento.<sup>6</sup>

Fatores de risco associados a esse tipo de câncer incluem hábitos de vida como tabagismo, consumo excessivo de álcool, exposição a substâncias carcinogênicas, dietas deficientes em fibras e ricas em ultraprocessados, diabetes tipo II e pancreatite crônica. Além disso, a predisposição genética constitui um importante fator: 1 em cada 10 diagnósticos de câncer pancreático é hereditário, relacionados principalmente aos genes *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *CDKN2A* e *TP53* (Quadro 3).<sup>6,7</sup>

Mutações genéticas herdadas que aumentam o risco de câncer de pâncreas		
Genes afetados	Funções	Outros cânceres relacionados com a mutação desses genes
<i>ATM</i>	Ajuda na reparação de DNA danificado e a destruir células danificadas	Câncer de mama e bexiga e melanoma
<i>BRCA1 e BRCA2</i>	Ajuda na reparação de DNA danificado	Câncer de mama, ovário, próstata, ducto biliar e cólon
<i>CDKN2A</i>	Ajuda no controle da quantidade da produção de novas células	Câncer de mama, bexiga, cabeça e pescoço e pulmão e melanoma
<i>MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2</i>	Ajuda na reparação de DNA danificado	Câncer de cérebro, cólon, ducto da vesícula biliar, ovário, reto, estômago, intestino delgado, trato urinário superior e útero
<i>STK11</i>	Ajuda no controle da quantidade de produção de novas células	Câncer de mama, cólon, pulmão, ovário e reto
<i>TP53</i>	Ajuda a interromper o crescimento celular para reparo do DNA e ajuda a matar células danificadas	Câncer de mama, bexiga, ducto biliar, cabeça e pescoço, rim, pulmão e ovário e melanoma

**Quadro 3.** Mutações genéticas herdadas que aumentam o risco de câncer de pâncreas, os genes afetados, sua função normal e os cânceres associados.

Fonte: adaptada de NCCN Guidelines for Patients: Pancreatic Cancer.<sup>6</sup>

Um estudo prospectivo baseado no registro de 5179 indivíduos de 838 famílias concluiu que o número de familiares afetados e o grau de parentesco interferem na evolução para esse quadro clínico. Os resultados demonstram que ter apenas um parente de primeiro grau com câncer de pâncreas aumenta o risco em 4,6 vezes, enquanto ter dois parentes de primeiro grau afetados aumenta o risco em cerca de 6,4 vezes. Isso indica um risco ainda maior dentro de casamentos consanguíneos com histórico dessa neoplasia.<sup>8</sup> No entanto, mesmo sendo possível encontrar tantos padrões genéticos para o surgimento da doença, a base genética dessa predisposição herdada não é conhecida em 80% dos pacientes com histórico familiar dessa neoplasia.<sup>9</sup>

Os genes *BRCA1* e *BRCA2*, conhecidos pela sua relação com a síndrome do câncer de mama e ovários hereditários, também estão associados a um padrão de suscetibilidade ao câncer pancreático. Esses genes desempenham um papel crucial na resposta ao dano do DNA, facilitando a reparação de quebras de dupla fita por meio do mecanismo de recombinação homóloga. Assim, células que apresentam deficiência em *BRCA1/2* tendem a manifestar instabilidade genômica, aumentando a tendência à transformação maligna. Indivíduos portadores dessa mutação possuem um risco de desenvolver neoplasia pancreática 2 a 6 vezes maior do que aqueles sem essas mutações, frequentemente apresentando-se de forma mais precoce.<sup>2</sup> Em mulheres portadoras de mutações *BRCA*, o risco de câncer de pâncreas é duplicado. Da mesma forma, pacientes com câncer de

pâncreas de ascendência judaica asquenazita - população de risco para desenvolvimento de diversas neoplasias, apresentam uma prevalência significativamente elevada de mutações *BRCA1/2*.<sup>10</sup>

Assim, detectar mutações nos genes *BRCA1/2* oferece inúmeras vantagens, especialmente em relação ao câncer de pâncreas familiar (FPC), permitindo que os membros da família recebam testes genéticos e aconselhamento. A diretriz da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomenda testes de linha germinativa usando painéis multigênicos abrangentes para síndromes de câncer hereditário que estão associadas a um risco aumentado de PDAC independentemente do histórico familiar.<sup>2</sup> Além disso, o conhecimento da presença dessa mutação é crucial para a personalização do tratamento. Para os familiares de primeiro grau, que têm um risco significativamente aumentado de serem afetados (de 2,26 a 10 vezes mais), a testagem genética é fortemente recomendada. Pacientes com essa mutação geralmente apresentam um prognóstico mais favorável em comparação com aqueles sem a mutação, devido à disponibilidade de terapias direcionadas ao *BRCA1/2*. Em particular, os inibidores de poli-ADP ribose polimerase (PARP) têm mostrado resultados promissores no tratamento de cânceres associados a essas mutações.<sup>10</sup>

Outras alterações genéticas também estão ligadas ao adenocarcinoma ductal pancreático. Mutações hereditárias nos genes de reparo de pareamento de DNA (MMR), como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*, associadas à síndrome de Lynch, aumentam o risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas em até 11 vezes. Em contrapartida, mutações no gene *CDKN2A*, relacionadas à síndrome do melanoma maligno familiar (também conhecida como síndrome melanoma-pancreático), estão associadas a um risco aumentado de 20 a 47 vezes de desenvolver a doença precocemente. Já mutações hereditárias no gene *STK11*, relacionadas a síndrome de Peutz-Jeghers, caracterizada por pólipos gastrointestinais e um risco significativamente maior de câncer colorretal, pode apresentar um risco elevado em até 132 vezes para o desenvolvimento do câncer pancreático. Por fim, da mesma forma que ocorre na pancreatite não hereditária, a pancreatite familiar está relacionada a um aumento significativo de 26 a 87 vezes o risco de neoplasias, estando associada a diversos genes, como *PRSS1*, *SPINK1* e *CFTR*.<sup>2</sup>

Dessa forma, deve-se considerar o aconselhamento genético aos pacientes com câncer de pâncreas para os quais se suspeita de alguma síndrome de câncer hereditário. Em especial, é importante avaliar o histórico familiar de melanoma, pancreatite, câncer pancreático, câncer colorretal, câncer de mama e ovário, bem como a idade de desenvolvimento da doença e a presença de descendência asquenazita. Nesse contexto, o painel da NCCN indica testes germinativos em qualquer paciente com câncer pancreático confirmado ou naqueles em que há suspeita clínica de susceptibilidade hereditária. Caso a síndrome seja identificada, deve-se encaminhar os parentes em risco ao aconselhamento genético. Já para pacientes com doença avançada e candidatos à terapia anticâncer, o

painel indica testagem para mutações somáticas acionáveis, como: *BRAF*, *BRCA1*, *BRCA2*, *HER2*, *KRAS*, *PALB2* e deficiência de MMR.<sup>11</sup>

À luz do exposto, o rastreamento é indicado para indivíduos com a variante germinativa patogênica ou provavelmente patogênica (P/LP) em *STK11*, a partir dos 30-35 anos, e em *CDKN2A*, a partir dos 40 anos, ou 10 anos antes do diagnóstico mais precoce de câncer de pâncreas exócrino na família nos dois casos. Já para indivíduos com variantes germinativas P/LP em um dos outros genes de suscetibilidade ao câncer de pâncreas (*ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *PALB2*, *TP53*), considera-se rastreamento a partir dos 50 anos ou 10 anos mais jovem do diagnóstico mais precoce de câncer pancreático exócrino para indivíduos com histórico familiar, sendo necessário  $\geq 1$  parente de primeiro grau ou segundo grau do mesmo lado da família em que há variante germinativa identificada com câncer pancreático exócrino. Assim, é essencial que pessoas com histórico familiar procurem um geneticista para realização de testes e aconselhamento genético.<sup>11</sup>

No caso clínico, o paciente estudado tem um forte histórico familiar indicativo para síndrome de câncer familiar hereditário. Além de ser possível perceber um parente de primeiro grau, seu pai, com câncer de próstata e mutação em *BRCA2* positiva, ele possui uma irmã falecida por câncer de ovário aos 59 anos, é diabético e desenvolveu um tumor de pâncreas com menos de 53 anos. Como já mencionado, a mutação em *BRCA2* está relacionada principalmente com a síndrome do câncer de mama e ovários hereditários, mas também é atrelada aos cânceres prostático e pancreático. Dessa forma, o F.G. é um paciente de alta suspeita clínica para a NCCN e deve realizar a testagem genética para mutação em *BRCA2*. Caso o resultado seja positivo, o paciente deve realizar rastreamento anual de câncer de próstata (indicado a partir dos 50 anos ou 10 anos antes do diagnóstico mais precoce na família), de próstata ( a partir dos 40 anos) e mama (mamografia anual a partir dos 50 anos).<sup>11</sup>

Além disso, ele deve seguir no aconselhamento genético onde suas duas filhas também receberão indicação para o teste genético pelo histórico familiar. Se testarem positivo, de acordo com o guideline da NCCN, é necessário realizar rastreamento anual de câncer de mama com ressonância magnética e mamografia dos 25 aos 75 anos, após isso o manejo é individual. Ademais, é aconselhado a mastectomia redutora de risco (RRM) e salpingo-ooforectomia.<sup>11</sup>

Portanto, considerando o que foi apresentado, é importante ressaltar a intrincada relação entre o câncer pancreático e o diabetes mellitus tipo 2, conforme evidenciado no caso analisado. Pesquisas indicam que cerca de 1% dos pacientes com diabetes, com 50 anos ou mais, serão diagnosticados com câncer de pâncreas nos três anos seguintes. Além disso, uma revisão sistemática e meta-análise de dose-resposta, que incluiu 9 estudos prospectivos com um total de 2.408 participantes, mostrou que cada aumento de 0,56 mmol/L nos níveis de glicose em jejum está relacionado a um aumento de 14% na incidência

de câncer pancreático. Logo, entende-se a importância da investigação e rastreio diante de uma pré-disposição ao diagnóstico de PDAC pela presença do diabetes mellitus tipo 2, como visto, também, no relato de caso abordado anteriormente.<sup>2</sup>

Para o diagnóstico e estadiamento é necessária uma gama de exames que se acrescem a fim de decidir a melhor tomada de decisão a partir dos resultados encontrados. A tomografia computadorizada (TC) permite uma avaliação detalhada da localização do tumor, tamanho e envolvimento de estruturas adjacentes, enquanto a ressonância magnética (RM) oferece informações complementares sobre a extensão tumoral, permitindo a avaliação de pequenos tumores e de possível achados metastáticos. Além desses métodos, a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) é frequentemente recomendada para avaliar o comprometimento das vias biliares, assim como do canal pancreático principal, utilizando a bile como próprio contraste. Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito em estágios mais avançados da doença, desse modo, para o carcinoma ductal pancreático metastático, protocolos incluem também tomografias de tórax e pelve, ressonância magnética para fígado, e PET/CT (tomografia computadorizada por emissão de prótons), o qual combina informações metabólicas com detalhes anatômicos, permitindo uma avaliação abrangente da disseminação do câncer, marcando as células cancerígenas, normalmente mais excitadas pelo marcador. Dado o contexto, pode-se fazer uso de ultrassons endoscópicos e realização de laparoscopia, a fim de detectar áreas de crescimento do tumor, caso as áreas de metástase não tenham sido detectadas pelos exames de imagem, coletando amostras do tecido para avaliação.<sup>2,6</sup>

Para confirmar o diagnóstico, é essencial realizar uma biópsia, que será submetida à análise anatomohistopatológica. Geralmente, a coleta é feita por punção guiada por ultrassom, mas caso não sejam identificadas metástases nas imagens, pode-se optar por realizar uma biópsia líquida. A biópsia líquida é o exame que detecta material genético ou células tumorais presentes em fluidos corporais, como sangue ou urina, e pode ajudar a identificar alterações genéticas associadas ao câncer e monitorar a resposta ao tratamento. Além disso, testes sanguíneos podem detectar marcadores como o CA 19-9, uma proteína produzida por células cancerígenas pancreáticas. Níveis elevados desse marcador podem indicar a presença da doença, porém esse exame é considerado complementar ao diagnóstico definitivo.<sup>12</sup>

Dado o diagnóstico, o estadiamento desempenha um papel crucial na determinação da conduta clínica adequada para o tratamento, definindo a extensão da doença e ajudando na escolha das opções terapêuticas mais eficazes. No estágio 0, o câncer está limitado à camada interna do ducto pancreático, sem invadir estruturas adjacentes. No estágio 1, há a presença de tumoração de até 4 cm de tamanho, sem evidência de metástase para outros órgãos ou linfonodos. No estágio 2, o tumor é maior que 4 cm e/ou se espalhou para 1 a 3 linfonodos regionais. No estágio 3, o carcinoma pancreático se estendeu para estruturas adjacentes significativas, como grandes artérias ou para mais de 4 linfonodos. E, por fim,

no estágio 4, o câncer pancreático alcançou estruturas como o fígado, pulmões e peritônio, indicando uma disseminação metastática avançada da doença, estando associado a um prognóstico desfavorável e a limitações significativas nas opções de tratamento.<sup>6</sup>

No relato de caso clínico citado, um ultrassom endoscópico revelou uma massa irregular no pâncreas, com aproximadamente 1,5 cm de diâmetro. Para confirmar o diagnóstico desse achado suspeito, é necessário realizar uma biópsia, além de exames complementares para determinar o estadiamento da doença. Com base nessas informações, será possível definir o tratamento e a conduta apropriada para o paciente. Dessa forma, não há uma avaliação única. O protocolo para câncer pancreático inclui uma abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas, cirurgiões, radiologistas e patologistas, para determinar a melhor combinação de tratamentos, que pode incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia ou uma combinação dessas modalidades, dependendo do estágio e da condição geral do paciente.<sup>2,6</sup>

A cirurgia tem como objetivo remover completamente áreas afetadas pela doença a fim de prolongar e melhorar a qualidade de vida do paciente. No entanto, a tomada de decisão depende da extensão tumoral em relação aos vasos sanguíneos próximos, classificando os cânceres pancreáticos em ressecáveis, limites ressecáveis e localmente avançados. Terapias neoadjuvantes são frequentemente utilizadas para reduzir o tamanho do tumor antes da cirurgia, melhorando as chances de remoção completa.<sup>2</sup>

Com o objetivo de eliminar células de crescimento rápido, a quimioterapia desempenha um papel crucial no tratamento do câncer pancreático. A FOLFIRINOX, uma opção intensa para pacientes com pontuação de desempenho 0 ou 1, demonstrou eficácia na redução de tumores pancreáticos, especialmente em casos com mutações *BRCA1* e *BRCA2*. O status de desempenho é uma escala que avalia a capacidade funcional de pacientes com câncer, variando de 0 a 5. Um paciente com pontuação 0 é totalmente ativo e sem restrições, enquanto uma pontuação 1 indica algumas limitações, mas ainda capaz de realizar atividades leves. Pontuações mais altas refletem maior incapacidade: 2 indica limitações significativas, 3 significa que o paciente passa a maior parte do tempo na cama ou sofá, 4 é confinado ao leito e 5 significa falecimento. Essa escala ajuda a orientar decisões sobre o tratamento e a monitorar o progresso do paciente. Alternativamente, a combinação de gencitabina, com ou sem quimiorradiação, é uma segunda opção viável. Para pacientes com mutações *BRCA1/2*, a combinação de gencitabina com cisplatina é recomendada para maximizar os resultados. A quimiorradiação, que combina quimioterapia (preferencialmente capecitabina, fluorouracil (5-FU) ou gencitabina) com radioterapia, é frequentemente empregada para um tratamento mais eficaz, embora possa causar efeitos colaterais cumulativos, como fadiga e alterações na pele.<sup>2,6</sup>

Após terapia neoadjuvante bem-sucedida, a cirurgia pode ser realizada para remover completamente o câncer pancreático, desde que não haja crescimento tumoral significativo ou sinais de metástase distante, visando alcançar uma margem cirúrgica livre

para assegurar a cura. Os procedimentos variam de acordo com a localização do tumor no pâncreas: tumores na cabeça são tratados com pancreaticoduodenectomia (Cirurgia de Whipple), enquanto tumores no corpo ou cauda podem requerer pancreatectomia distal e esplenectomia. Após a cirurgia, podem ser consideradas terapias adjuvantes para eliminar quaisquer células cancerígenas remanescentes não detectadas durante o procedimento, juntamente com um acompanhamento regular para monitorar a recorrência do câncer pancreático. Isso envolve testes de vigilância a cada 3 a 6 meses nos primeiros 2 anos, seguidos de exames a cada 6 a 12 meses conforme necessário, incluindo histórico médico detalhado, exame físico completo, TC de tórax e RM de abdômen e pelve, além do teste de CA 19-9.<sup>6</sup>

Para cânceres pancreáticos em estágio avançado, em que há invasão significativa de vasos sanguíneos e disseminação metastática, a cirurgia não é uma opção viável. Nestes casos, a terapia sistêmica é recomendada para combater as células cancerígenas em todo o corpo, visando prolongar a expectativa de vida. Essa abordagem envolve o uso de medicamentos como quimioterapia, administrados em doses específicas ao longo de um período determinado, levando em consideração o status de desempenho do paciente e sua capacidade funcional diária. Além da quimioterapia, terapias direcionadas, imunoterapia, radioterapia e quimiorradiação são opções adicionais, adaptadas conforme a resposta do paciente e as características do câncer. A escolha do tratamento de segunda linha depende da progressão da doença, podendo incluir terapias mais direcionadas como Adagrasib e Sotorasib para interromper sinais de crescimento específicos, ou imunoterapias como Nivolumabe em combinação com Ipilimumabe.<sup>2,6</sup>

Durante o tratamento do câncer pancreático, é essencial fornecer suporte para aliviar os sintomas causados pela doença e pelos tratamentos. A dor, comum em casos avançados, é gerenciada com opióides e bloqueio nervoso. A obstrução do ducto biliar é tratada por meio de stent, drenagem ou cirurgia, enquanto obstruções gástricas podem exigir gastrojejunostomia, stent ou tubo G. Problemas pancreáticos, como dificuldades na digestão e desregulação da insulina, são abordados com reposição enzimática e cuidados específicos para diabetes. Além disso, coágulos são tratados com anticoagulantes, e sangramentos gastrointestinais são controlados por endoscopia. Por isso, o planejamento antecipado dos cuidados devem garantir que os desejos do paciente sejam respeitados, proporcionando conforto e qualidade de vida durante o curso da doença.<sup>2</sup>

Diante do caso apresentado, é importante destacar que realizar um teste genético representa um passo fundamental no diagnóstico e tratamento de condições hereditárias, entretanto não está dissociado de desafios e implicações psicossociais. A obtenção de informações sobre predisposições genéticas pode desencadear uma gama de respostas emocionais complexas. A ansiedade e o estresse emocional durante a espera pelos resultados são comuns, refletindo o medo do desconhecido e a incerteza sobre o futuro. Além disso, questões práticas como acesso a seguros de vida e emprego podem ser

afetadas pela revelação de mutações genéticas, impactando diretamente a estabilidade financeira e o acesso a tratamentos específicos.<sup>13</sup>

No contexto familiar, surgem desafios adicionais, incluindo dificuldades de comunicação e sentimento de culpa associados à transmissão genética de condições potencialmente graves para a prole. O estigma social em torno de certas condições genéticas também pode complicar as interações sociais e a aceitação pessoal. Por outro lado, o teste genético oferece benefícios claros, como o planejamento familiar informado e a oportunidade de adotar medidas preventivas que podem melhorar significativamente a qualidade de vida.<sup>13</sup>

A abordagem multidisciplinar é essencial para oferecer suporte adequado, desde aconselhamento genético até acompanhamento psicológico e social contínuo. Educar pacientes e familiares sobre as implicações dos resultados genéticos e promover um ambiente de apoio são passos cruciais para mitigar os impactos negativos e promover uma adaptação saudável às novas informações. Em última análise, o teste genético não apenas fornece *insights* médicos cruciais, mas também desempenha um papel fundamental na promoção de uma abordagem holística e humanizada ao cuidado de saúde genética.<sup>13</sup>

## CONCLUSÃO

A compreensão das implicações genéticas no adenocarcinoma ductal pancreático, especialmente em contextos de histórico familiar de câncer de próstata e câncer de ovário positivo para mutação em *BRCA2*, destaca a importância crucial do aconselhamento genético. A identificação precoce de mutações genéticas, como as relacionadas ao gene *BRCA2*, não apenas informa sobre o risco aumentado para múltiplos tipos de câncer, mas também orienta estratégias de manejo e tratamento personalizado.

As ferramentas de estimativa de risco de desenvolvimento de câncer foram de grande valia para análise genética do caso clínico estudado e podem ser um meio para essa identificação precoce das implicações das síndromes genéticas. Por meio de questionários baseados em artigos científicos, elas são um mecanismo acessível e confiável para comparar populações em risco genético com a população geral. Desse modo, é possível calcular se há um risco aumentado de desenvolvimento de câncer, o avanço do risco de acordo com a idade e estudar estratégias para a situação.

A integração de uma abordagem multidisciplinar, envolvendo geneticistas, oncologistas, e especialistas em aconselhamento, é essencial para oferecer suporte abrangente aos pacientes e suas famílias. Além disso, a testagem genética para possíveis mutações e/ou monitoramento específico para adenocarcinoma ductal pancreático pode ser recomendado, visando a detecção precoce e a implementação de medidas preventivas adequadas. Esses avanços destacam não apenas a complexidade da hereditariedade no contexto do câncer pancreático, mas também a importância contínua da pesquisa

e educação para melhorar os resultados de saúde e qualidade de vida dos indivíduos afetados.

## POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

## VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa não possui vinculação a nenhum programa de pós-graduação.

## REFERÊNCIAS

1. Câncer de pâncreas [Internet]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/pancreas>
2. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2024 Pancreatic Adenocarcinoma.
3. Invitae Family History Tool [Internet]. familyhistory.invitae.com. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/login/?next=/>
4. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org/>
5. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>
6. NATIONAL Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for Patients: Pancreatic Cancer. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/pancreatic-patient.pdf>
7. Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. 2009 Oct 6;6(12):699–708. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrgastro.2009.177>
8. Klein AP, Brune KA, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJA, et al. Prospective Risk of Pancreatic Cancer in Familial Pancreatic Cancer Kindreds. *Cancer Research*. 2004 Apr 1;64(7):2634–8.
9. Hruban RH, Canto MI, Goggins M, Schulick R, Klein AP. Update on Familial Pancreatic Cancer. *Advances in Surgery*. 2010 Sep;44(1):293–311.
10. Limijadi EKS, Muniroh M, Prajoko YW, Tjandra KC, Respati DRP. The role of germline BRCA1 & BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *PloS One* [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 6];19(5):e0299276. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38809921/>
11. NATIONAL comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2024 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf)

12. ZAMORA-OBANDO, H. R. et al.. BIOMARCADORES MOLECULARES DE DOENÇAS HUMANAS: CONCEITOS FUNDAMENTAIS, MODELOS DE ESTUDO E APLICAÇÕES CLÍNICAS. *Química Nova*, v. 45, n. 9, p. 1098–1113, set. 2022.

13. SALLES, A. A. Aspectos éticos dos testes preditivos em doenças de manifestação tardia. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, v. 10, n. suppl 2, p. s271–s277, 2010.