



C A P Í T U L O 5

DIAGNÓSTICO E INVESTIGAÇÃO GENÉTICA NO CÂNCER DE OVÁRIO: DA HISTÓRIA FAMILIAR À CONDUTA

Danielly Valin Souza

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

Alexandra Margotto Barroca

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

Caique Petri Padovani

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

Christian Rodrigo Nass

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Matheus Correia Casotti

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Iúri Drumond Louro

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

Débora Dummer Meira

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer de ovário foi o nono mais incidente em 2020, representando 3,6% dos casos em mulheres. Sua predisposição está associada ao histórico familiar e a mutações no gene *BRCA*. **RELATO DE CASO:** Mulher, 54 anos, com aumento abdominal progressivo, desconforto pélvico e perda de peso há 6 meses. Irmã com mutação em *BARD1* e mãe falecida por câncer de mama. Possui massa pélvica de 8 cm e CA-125 positivo. **RESULTADOS:** O heredograma e a análise familiar, realizadas com ferramentas digitais, tais como o Qcancer e Ask2me sugerem alta possibilidade de câncer de ovário, podendo ou não ter relação com *BARD1*. **DISCUSSÃO:** A suspeita de câncer ovariano e mutação em *BARD1* exigem investigação aprofundada de outras mutações e síndromes hereditárias na família. **CONCLUSÃO:** Os testes genéticos e a abordagem multiprofissional são essenciais para o manejo adequado do caso.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. *BARD1* 2. *BRCA1* 3. Câncer de ovário 4.

DIAGNOSIS AND GENETIC INVESTIGATION IN OVARIAN CANCER: FROM FAMILY HISTORY TO MANAGEMENT

ABSTRACT: INTRODUCTION: Ovarian cancer was the ninth most common malignancy in 2020, accounting for 3.6% of cases in women. Its predisposition is linked to family history and *BRCA* mutations. **CASE REPORT:** A 54-year-old woman presented with progressive abdominal enlargement, pelvic discomfort, and weight loss for six months. She has a sister with a *BARD1* mutation and a mother who died of breast cancer. An 8 cm pelvic mass and positive CA-125 were detected. **RESULTS:** Pedigree and family history analysis using QCancer and ASK2me suggest a high likelihood of ovarian cancer, which may or may not be related to *BARD1*. **DISCUSSION:** The suspected ovarian cancer and *BARD1* mutation require further investigation of other genetic mutations and hereditary syndromes. **CONCLUSION:** Genetic testing and a multidisciplinary approach are crucial for proper case management.

KEYWORDS: Genetic Counseling 1. *BARD1* 2. *BRCA1* 3. ovarian cancer 4.

INTRODUÇÃO

Entre as neoplasias malignas que afetam mulheres mundialmente, o câncer de ovário ocupa a nona posição de maior incidência, tendo representado 3,60% de todos os cânceres nesse grupo no ano de 2020. Para cada 100 mil indivíduos do sexo feminino, ocorrem em média 6,60 novos casos, com maior prevalência entre os 40 e 63 anos de idade. Das neoplasias ginecológicas mais comuns, o câncer ovariano possui a maior taxa de mortalidade, sendo a oitava causa de morte por câncer em mulheres globalmente. Mais de 85% dos cânceres de ovário são esporádicos, enquanto o restante é de origem hereditária.¹⁻⁶

As mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* estão mais comumente relacionadas ao câncer de mama e de ovário, no entanto, 20% dos casos hereditários não apresentam variantes patogênicas nos genes mencionados. Nesse sentido, mutações em outros genes foram relacionadas com a suscetibilidade ao desenvolvimento desses tipos de neoplasias, como o gene *BARD1*. O domínio RING associado ao *BRCA1* (*BARD1*), expresso em tecidos de mama e ovário, interage com o *BRCA1* e é essencial para a sua estabilidade. Esses genes codificam proteínas que, em conjunto, formam um heterodímero responsável por regular a transcrição, o reparo de quebras de DNA de fita dupla por recombinação homóloga e o ciclo celular.⁷⁻¹⁰

Além da detecção de mutações em genes associados ao câncer de ovário, outros fatores de risco podem auxiliar no diagnóstico: idade avançada, distúrbios menstruais, status socioeconômico, entre outros. Em contrapartida, multiparidade, uso prolongado de contraceptivo oral, histerectomia, ooforectomia e salpingectomia estão associados à redução do risco para neoplasia ovariana.^{5, 6, 11, 12} Os sinais e sintomas mais comuns são ascite, massa abdominal ou pélvica, distensão abdominal persistente, perda de apetite e de peso, dor pélvica ou abdominal e mudanças nos hábitos intestinais e/ou urinários, os quais ocorrem, na maior parte das vezes, em uma fase mais tardia da doença.¹³

Ademais, não há um programa de rastreio capaz de detectar o câncer em estágios iniciais, sendo a retirada do órgão a melhor medida profilática para pacientes com mutações em genes relacionados. Sob essa perspectiva, métodos como a análise do biomarcador CA-125 (Antígeno Carboidrato 125), ultrassom transvaginal e outros biomarcadores não foram efetivos como forma de detecção precoce, sendo, portanto, utilizados em diagnósticos mais tardios.^{12, 14} O tratamento do câncer de ovário depende das condições do tumor, como o tamanho e o tipo histológico, e pode envolver cirurgia, caso ele seja ressecável, ou quimioterapia, para diminuição da massa tumoral.³

Diante dessas informações, vale ressaltar a importância do aconselhamento genético na Oncologia, que tem como papel conscientizar a paciente a respeito do câncer de ovário e de como isso afeta tanto a sua saúde como a dos familiares. Nesse sentido, um profissional qualificado deve analisar o histórico familiar da paciente e avaliar os exames físicos, laboratoriais e complementares para diagnosticar corretamente e oferecer o melhor plano terapêutico, além de orientá-la na tomada de decisões e de oferecer suporte durante o processo.¹⁵

RELATO DE CASO

R. S., mulher branca de 54 anos, medindo 1,60 m e pesando 62 kg. Refere aumento progressivo do volume abdominal e desconforto pélvico há cerca de seis meses, acompanhado de sensação de plenitude, fadiga e episódios ocasionais de dor abdominal difusa. Relata perda de peso involuntária de 4 kg no período. Não há histórico pessoal de cirurgias ou condições ginecológicas significativas. Na história familiar, destaca-se a irmã diagnosticada com câncer de ovário aos 49 anos, com confirmação de mutação germinativa no gene *BARD1*. A mãe faleceu aos 68 anos devido a câncer de mama, e o pai, aos 70 anos, por complicações de diabetes *mellitus* tipo 2. A paciente não possui histórico de tabagismo ou etilismo, mantém uma dieta moderada e pratica caminhadas regularmente. Ao exame físico, observou-se abdome distendido com presença de uma massa pélvica de aproximadamente 8 cm, de consistência endurecida e móvel, sem linfonodos palpáveis, em fossa ilíaca direita. Não foram identificados sinais clínicos de metástases à distância. Realizou-se ultrassonografia transvaginal, evidenciando massa anexial complexa unilateral direita com septações espessas e vascularização aumentada ao Doppler. Marcadores séricos CA-125 estavam significativamente elevados, sugerindo alta suspeita de malignidade.

RESULTADOS

Ferramenta *Invitae Family History*

Para iniciar a análise do caso, torna-se imprescindível compreender a história familiar com a finalidade de buscar possíveis enfermidades que possam estar relacionadas ao paciente por meio de herança familiar. Nesse sentido, é válido esboçar um heredograma familiar apresentando o maior número possível de relações familiares, bem como as síndromes ou anormalidades apresentadas por cada indivíduo, sexo e idade. Com base no caso de R. S e nas informações disponíveis, tem-se: (Figura 1):¹⁶

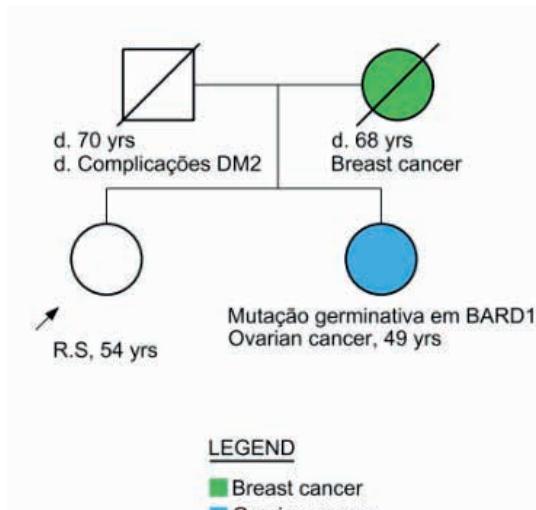


Figura 1- Heredograma familiar de R. S. Nota-se a presença de câncer de mama (*Breast cancer*) e de ovário (*Ovarian cancer*), em casos familiares, respectivamente, na mãe e na irmã da paciente R. S. As possíveis correlações podem ser melhor percebidas quando expressas por instrumentos gráficos como este heredograma. Fonte: Invitae Family History Tool¹⁶

Ferramenta QCancer®

Em seguida, foi utilizada a plataforma QCancer® para averiguar o risco de a paciente apresentar um câncer atual, mas ainda não diagnosticado, levando em consideração seus fatores de risco e sintomas atuais. Com base nos dados da história da doença atual, clínicos e familiares da própria paciente (Quadro 1):¹⁷

Quadro 1 - Resultados da análise realizada pelo algoritmo da plataforma QCancer. Os dados da paciente bem como seu histórico familiar foram inseridos no sistema. A porcentagem “No Cancer” (“sem câncer”) representa a probabilidade de o paciente não apresentar câncer não diagnosticado nas condições atuais, diante dos dados fornecidos. “Any Cancer” (“algum câncer”), por sua vez, é a probabilidade de, nas condições citadas, a paciente apresentar uma neoplasia ainda não diagnosticada, e o valor encontrado foi de 69,06%. Neste caso, se sobressai a possibilidade de Câncer de Ovário sobre os demais (64,57%), diante das suas queixas. Fonte: QCancer.¹⁷

Cancer	Type	Risk
No cancer		30.94%
Any cancer		69.06%
	ovarian	64.57%
	pancreatic	1.55%
	colorectal	1.21%
	other	1.09%
	gastro-oesophageal	0.27%
	blood	0.15%
	breast	0.11%
	lung	0.05%
	renal tract	0.04%
	cervical	0.01%
	uterine	0.01%

Diante dessa análise, observa-se um risco de 69,06% de que a paciente apresente um câncer não diagnosticado de qualquer tipo. Nota-se, ainda, o vultoso score de 64,57% de chance de que a neoplasia em questão seja ovariana.¹⁷

Além disso, a plataforma calcula a probabilidade de que uma pessoa típica com a mesma idade e sexo apresente a condição, e o valor encontrado foi de 0,74%. A partir da divisão realizada entre o score atribuído ao paciente e aquele devido à pessoa típica, é possível chegar à medida de risco relativo, e o valor encontrado foi de 93,3 (Quadro 2).¹⁷

Quadro 2 - Score do paciente com risco relativo em relação a população considerada típica para mesma idade e sexo. Esse Score representa o risco de a paciente apresentar algum tipo de câncer diante da probabilidade de outros indivíduos de mesmo sexo e idade em condições típicas também apresentarem alguma neoplasia. O índice de 93,3 induz à conclusão de que a paciente teria um risco 93,3 vezes maior de apresentar uma neoplasia em relação aos demais indivíduos citados, com base em sua história clínica. Fonte: QCancer.¹⁷

Your score	
Your QCancer® score	69.06%
The score of a typical person with the same age and sex*	0.74%
Relative risk**	93.3

* 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.

Embora essa análise tenha sua importância como instrumento preditivo, ela ainda é incompleta na medida em que deixa de fora dados imprescindíveis a uma correta avaliação de risco, qual seja, a observância de genes mutados aliada a um aconselhamento genético corretamente conduzido.¹⁷

Ferramenta ASK2ME

A plataforma ASK2ME estima o risco de desenvolvimento de câncer da idade atual do paciente até os 85 anos de acordo com a mutação genética que ele possui. Nesse caso, considerou-se que a paciente R.S apresenta a mutação do Gene *BARD1* e extrapolou-se o resultado para o caso dela ainda não ter recebido o diagnóstico referente à massa circunscrita de 8 cm, rígida e móvel na pelve, a fim de apreciar a importância dessa ferramenta no aconselhamento genético.¹⁸

Vale lembrar que *BARD1* é um gene situado no cromossomo 2 (2q34-q35). Alterações patogênicas neste gene apresentam correlação com determinados tipos de câncer, incluindo o de mama em mulheres e o de ovário. Ao incluir idade, sexo e *BARD1* como gene mutado obteve-se os dados presentes nos quadros 3 e 4 seguintes.¹⁸

Quadro 3 - apresentação do risco associado a indivíduo do sexo feminino, até os 85 anos, desenvolver câncer de mama associada a mutação do gene *BARD1* (*Carrier*) em relação à pessoa em mesmas condições sem a mutação (*non-Carrier*). Observa-se que a proporção de indivíduos com a mutação se mantém em aproximadamente 2:1 e que, em ambos os casos, a porcentagem aumenta com a idade. Esses dados são um indício de que a idade é um fator de risco para o aumento da probabilidade de desenvolvimento de neoplasias, independente de mutação. Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸

Age	Carrier %	Non-carrier %
59	2.98	1.51
64	6.56	3.31
69	10.78	5.44
74	14.96	7.56
79	18.66	9.43
84	21.48	10.85
85	21.92	11.07

Quadro 4 - Apresentação do risco associado a indivíduo do sexo feminino, até os 85 anos, de apresentar câncer de ovário associada a mutação do gene *BARD1* (*Carrier*) em relação à pessoa em mesmas condições sem a mutação (*non-Carrier*). Observa-se que, embora a porcentagem de atribuição da mutação de *BARD1* com o desenvolvimento de câncer de ovário seja menor do que a possibilidade de desenvolvimento de câncer de mama na mesma idade, a relação entre o câncer de ovário se eleva em maior grau nos pacientes mutados (0.48-3.94) do que naqueles pacientes sem mutação (0.11-0.93). Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸

Age	Carrier %	Non-carrier %
59	0.48	0.11
64	1.06	0.25
69	1.74	0.41
74	2.47	0.58
79	3.2	0.76
84	3.83	0.9
85	3.94	0.93

De acordo com os dados apresentados nos quadros 3 e 4, pode-se visualizar que a mutação de *BARD1* apresenta maior penetrância para a incidência de câncer de mama do que para a incidência de câncer de ovário em pacientes mutados, sendo que ambas as projeções aumentam com a idade. Além disso, a discrepância entre a incidência de câncer em pacientes mutados em relação aos não mutados é elevada — isto fica claro ao se calcular a razão entre o risco associado à indivíduos com mutação e pacientes sem mutação (ou seja, *carrier* : *non carrier*) diante da

qual se obtém uma razão de aproximadamente 2:1 e 3:1 (pacientes com mutação : pacientes sem mutação) para o risco de neoplasia maligna de ovário e de mama, respectivamente. Isso pode ser observado nas figuras 2, 3 e 4.¹⁸

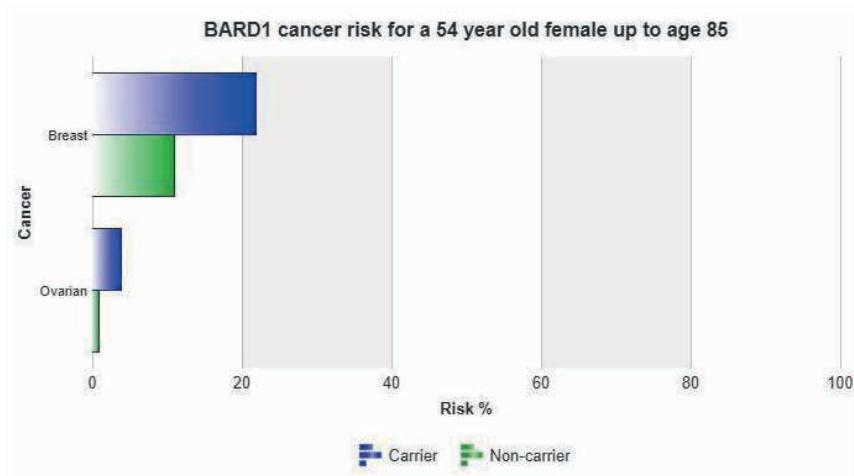


Figura 2- Estimativas de risco de câncer *BARD1* como um gráfico resumido para mulheres de 54 a 85 anos. Observe a variação aproximadamente 1:2 no gráfico superior e da relação de 1:3 inferiormente, além da diferença de ambos os gráficos. Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸



Figura 3- Gráfico de avaliação de risco para câncer de mama em mulheres dos 54 aos 85 anos com *BARD1* mutado ou não. A manutenção do crescimento de ambas as curvas ao longo do tempo e da continuidade da prevalência do portador diante do não portador torna-se clara. Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸



Figura 4- Gráfico de avaliação de risco para câncer de ovário em mulheres dos 54 aos 85 anos com *BARD1* mutado ou não. Observa-se a manutenção do crescimento de ambas as curvas ao longo do tempo. Além disso, percebe-se a inclinação maior da curva do portador diante da incremento apenas sutil de crescimento de risco do não portador com a idade. Fonte: Plataforma ASK2ME.¹⁸

DISCUSSÃO

Uma consulta de aconselhamento genético bem conduzida por um profissional qualificado é de extrema importância para mulheres com suspeita de câncer de ovário. Isso porque o diagnóstico de uma doença genética pode afetar não só a paciente, mas também os seus familiares. Sob esse viés, é fundamental acolher os sentimentos e as ideias que ela possui sobre a sua condição, além de compreender os impactos disso em sua vida e de oferecer todo o suporte necessário.¹⁹

Vale ressaltar a importância de esclarecer, em uma linguagem de fácil entendimento, os aspectos gerais do câncer de ovário – como sinais, sintomas e prognóstico –, o significado de possuir uma mutação genética e a necessidade ou não da realização de testes, bem como de optar pela conduta que traga o maior benefício possível. A comunicação profissional-paciente deve estar sempre pautada no respeito e na empatia, a fim de facilitar o processo de enfrentamento da doença.¹⁹

Diante desse cenário, é fundamental explicar os aspectos gerais da doença e tirar todas as dúvidas da paciente. O câncer ovariano é um câncer frequentemente agressivo e que, geralmente, por conta da dificuldade em ser rastreado de maneira precoce, é identificado já no estágio avançado. Dependendo da origem histológica, a neoplasia se difere em sua patogênese, perfil molecular, fatores de risco para seu desenvolvimento e o prognóstico clínico, sendo imprescindível considerar esses aspectos para traçar um plano terapêutico individualizado.⁴

Sob essa perspectiva, convém mencionar que 90% dos cânceres de ovário se desenvolvem, principalmente, nas células epiteliais que o revestem (carcinoma ovariano), enquanto os outros 10% estão relacionados a alterações nas células germinativas ou hormonais. Considerando os cânceres de ovário de origem epitelial, há cinco subtipos principais: seroso de alto grau (60%), endometrioide (10%), células claras (10%), mucinoso (3%) e seroso de baixo grau (<5%) (Quadro 5).^{3,11}

Quadro 5 - Características de subtipos de carcinoma ovariano. Fonte: Adaptado de World cancer report: cancer research for cancer prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020.¹¹

Característica	Seroso de alto grau	Endometrioide	Células claras	Mucinoso	Seroso de baixo grau
Possíveis locais de origem	Fímbrias da tuba uterina; cistos de inclusão de cortical do ovário	Endometriose; adenofibroma endometrioide		Endometriose ou junção tuboperitoneal	Endossalpingiose; hiperplasia papilar tubária
Possíveis células de origem	Células secretoras ou epiteliais da tuba uterina, ou célula progenitora	Epitélio endometrial		Desconhecido	Células secretoras ou epiteliais da tuba uterina, ou célula progenitora
Lesão precursora	Carcinoma seroso tubário intraepitelial	Tumor borderline endometrioide		Tumor borderline mucinoso; cistoadenoma; tumor de Brenner	Tumor borderline seroso/tumor proliferativo atípico seroso
Proliferação	Alta	Baixa	Baixa	Intermediária	Baixa
Prognóstico	Ruim	Favorável	Intermediário	Favorável	Favorável

Ademais, é importante esclarecer que o estadiamento do câncer de ovário, ou seja, a sua extensão no corpo da paciente, pode ser determinado por meio da classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) de 2014, sendo classificado em quatro estágios. O estágio I refere-se ao tumor restrito aos ovários; o estágio II diz respeito à disseminação do tumor para a pelve, podendo envolver, por exemplo, o útero ou outros tecidos pélvicos; no estágio III, há disseminação para o peritônio fora da pelve e/ou linfonodos retroperitoneais; e o estágio IV relaciona-se com a presença de metástases à distância, com exceção das metástases peritoneais.²⁰

Além dos aspectos histológicos e de estadiamento, há fatores de risco, de proteção e controversos relacionados ao aumento ou diminuição da probabilidade de desenvolver neoplasia ovariana. Entre os fatores de risco, tem-se: idade avançada, anovulações causadas por distúrbios menstruais, endometriose, histórico familiar de câncer de ovário, mutações em *BRCA*, síndrome de Lynch e menor status socioeconômico.⁵

Já em relação aos fatores de proteção, há paridade, idade mais avançada no primeiro parto, uso de métodos contraceptivos e lactação. Por fim, os fatores controversos, os quais não possuem um consenso em relação ao seus efeitos, são: idade de menarca e menopausa, características da gravidez, doença pélvica inflamatória, terapia de reposição hormonal, tratamentos para infertilidade, dieta e nutrição, obesidade e atividade física e álcool, cafeína e cigarro.⁵

Após explicação detalhada a respeito do câncer de ovário para a paciente, torna-se relevante dialogar sobre como é feito o seu diagnóstico, que pode ser obtido a partir de achados em exames físicos, laboratoriais e complementares, e que a determinação do estadiamento é feita somente a partir da biópsia.²¹

Vale ressaltar que a avaliação dos sinais e sintomas relatados pela paciente é de extrema importância, visto que seu aparecimento ocorre, majoritariamente, em estados mais avançados da doença. No câncer de ovário, pode-se observar ascite, massa e/ou dor abdominal ou pélvica, distensão abdominal persistente, perda de apetite e de peso e mudanças nos hábitos intestinais e/ou urinários.¹³

Sob esse viés, o exame físico deve dar ênfase ao exame de abdome, sobretudo para a verificação de ascite e de massas abdominais ou pélvicas palpáveis. A anamnese, por sua vez, deve ser bem conduzida e com perguntas direcionadas à suspeita de câncer de ovário, como a busca por histórico familiar positivo para câncer, história ginecológica pregressa e se houve mudança nos hábitos gastrointestinais e urinários da paciente.²¹

Outrossim, os exames laboratoriais também possuem importância para o diagnóstico, a exemplo da avaliação dos níveis de CA-125, um biomarcador tumoral ovariano que, apesar de não confirmar a suspeita, pode indicar presença de malignidade quando em níveis elevados. Há, ainda, a necessidade de complementação com a ultrassonografia transvaginal (USTV), que diferencia massas anexiais malignas de benignas, associada ao estudo dopplerfluxométrico (US Doppler).²¹

Ao exame físico da paciente R.S, observou-se abdome distendido com presença de uma massa pélvica de 8 centímetros, de consistência endurecida e móvel, em fossa ilíaca direita — achado semiológico relevante. Além disso, ela apresenta aumento progressivo do volume abdominal e perda de peso há cerca de 6 meses,

acompanhado de sensação de plenitude, fadiga e episódios ocasionais de dor difusa.²¹ Na anamnese, destaca-se a irmã diagnosticada com câncer de ovário aos 49 anos, com confirmação de mutação germinativa em *BARD1*, e a mãe que faleceu devido a câncer de mama (figura 1) — critério de histórico familiar positivo.²¹

Com base nos sintomas e fatores de risco associados, foi encontrado um risco elevado — de 64,57% — de a paciente apresentar, de fato, um câncer de ovário atual, conforme demonstrado no Quadro 1. Outrossim, a análise dos dados fornecidos nas plataformas digitais revelou que há 93,3% de chances de um paciente com a mesma história clínica apresentar um câncer atual, comparado com indivíduos do mesmo sexo e idade e que não possuem o histórico equivalente (Quadro 2).¹⁷

Na análise dos exames laboratoriais e complementares, os marcadores séricos CA-125 estavam elevados e a ultrassonografia transvaginal evidenciou massa anexial complexa unilateral direita com septações espessas e vascularização aumentada ao Doppler, o que corrobora para a hipótese diagnóstica. Para avaliar a extensão da doença, outros exames de imagem também podem ser solicitados, como a tomografia abdominal computadorizada (TC) e, em especial, a ressonância magnética nuclear (RNM).²¹

A confirmação da suspeita e o estadiamento do câncer de ovário é feito somente cirurgicamente, com o envio do material para estudo cito- ou histopatológico. Em caso de diagnóstico confirmado com história familiar relevante, deve-se discutir a necessidade da realização de testes genéticos para a detecção de possíveis mutações que podem estar relacionadas ao câncer de ovário, pois essa informação é útil para avaliar a hereditariedade, a predisposição a outros tipos de tumor e a conduta que deve ser tomada pelo médico.²¹

Os testes genéticos para rastreamento do câncer são ofertados conforme o perfil clínico de cada paciente, definindo aqueles que possuem maior prioridade para sua realização e aqueles para os quais não há recomendação formal. Assim, as diretrizes para rastreamento genético seguem a estratificação de risco do paciente: indivíduos com risco baixo ou moderado não apresentam indicação direta para o sequenciamento genético, enquanto aqueles classificados como de alto risco são aconselhados a realizá-lo. A definição do grau de risco baseia-se em critérios relevantes para o desenvolvimento direto ou indireto do câncer.²²

A avaliação do histórico familiar e a construção do pedigree constituem o principal critério na indicação do teste genético. Nessa etapa, são analisados o histórico médico do paciente e de seus familiares, abrangendo informações de, no mínimo, três gerações, com o objetivo de identificar a presença de síndromes genéticas na família, bem como a gravidade das manifestações. A ocorrência de câncer em familiares de primeiro grau é um importante indicativo para a realização do sequenciamento genético.²²

No caso em questão, a mãe da paciente possui diagnóstico de câncer de mama e irmã acometida por câncer de ovário. Essas informações configuram fortes critérios para a indicação do sequenciamento genético, uma vez que a adequada investigação do histórico familiar pode revelar a presença de síndromes, como a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditários, causada principalmente por mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, e a Síndrome de Lynch.²²

Segundo estudos de coorte prospectivos, a incidência cumulativa de câncer de mama até os 80 anos atinge 77% em portadoras de mutações no *BRCA1* e 69% no *BRCA2*. Além disso, tais genes também estão implicados no desenvolvimento de câncer de ovário, com risco acumulado de 44% para *BRCA1* e 17% para *BRCA2*, até os 80 anos de idade.²³

Já a síndrome de Lynch é decorrente de mutações nos genes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2*, estando associada ao aumento do risco para diversos tipos de câncer, incluindo câncer colorretal, endometrial, ovariano, urotelial, além de outros cânceres gastrointestinais primários. Dentre esses, o câncer de endométrio é o segundo mais prevalente, com significativo potencial de malignidade nos casos relacionados à síndrome.²⁴

Adicionalmente, destaca-se que a irmã da paciente possui confirmação de mutação no gene *BARD1*. Embora o *BARD1* tenha relação menos expressiva dentro dos casos de câncer de mama e existam poucos relatos consistentes na literatura correlacionando-o ao câncer de ovário, sua identificação justifica o acompanhamento clínico. As recomendações de rastreamento associadas a esse gene incluem a realização de mamografias anuais a partir dos 40 anos, com foco principal no rastreamento do câncer de mama.¹¹

Descoberto em 1996, o domínio RING associado ao *BRCA1* (*BARD1*) é um gene que codifica uma proteína que interage *in vivo* com a proteína codificada pelo gene *BRCA1*, contribuindo para a sua estabilidade e a regulação de suas funções. Nesse sentido, variantes de *BARD1* podem afetar vários processos, como o reparo de DNA, a transcrição e a regulação do ciclo celular, aumentando a suscetibilidade de desenvolvimento de cânceres, como o de mama e o de ovário. Apesar do conhecimento de sua interação com *BRCA1*, somente em 2016 foram obtidos resultados estatísticos que associavam mutações de *BARD1* ao câncer de ovário, sendo de risco baixo a moderado.^{7,8,10}

Conforme demonstrado no Quadro 3, a probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama associado à mutação no gene *BARD1* aumenta progressivamente após a sexta década de vida, mantendo uma relação de 2:1 em comparação com indivíduos sem a mutação. No que se refere ao câncer de ovário (Quadro 4), observa-se um aumento na incidência com o avanço da idade; entretanto, as taxas são

significativamente inferiores às do câncer de mama, sugerindo uma baixa associação entre a mutação no gene *BARD1* e o desenvolvimento de neoplasias ovarianas. Isso também pode ser observado na forma de gráfico a partir das figuras 2, 3 e 4.¹⁸

Estudos sobre mutações em *BARD1* ainda não possuem dados suficientes para o estabelecimento de uma conduta específica para o câncer de ovário em diretrizes como o NCCN (National Comprehensive Cancer Network), mas variantes patogênicas em *BRCA1* e em *BRCA2* possuem um padrão já estabelecido de conduta pela alta penetrância e associação com o desenvolvimento desse tipo de câncer. Caso a paciente R.S possua o diagnóstico de câncer de ovário confirmado após realização de biópsia, exames complementares, como tomografia computadorizada (TC) do abdome e pelve ou ressonância magnética (RM), são essenciais para reavaliar com segurança a extensão da doença e possíveis metástases.²²

Sob esse aspecto, o tratamento padrão envolve cirurgia exploratória e citorredutora, incluindo salpingo-ooforectomia, seguida, se necessário, de quimioterapia adjuvante. A quimioterapia adjuvante padrão geralmente combina carboplatina e paclitaxel, mas, em pacientes com mutações em *BRCA* — que comprometem o reparo de DNA por recombinação homóloga —, a terapia-alvo com inibidores de PARP (enzimas essenciais para o reparo de quebras de fita simples) torna-se uma opção estratégica, como olaparib, é uma opção importante, especialmente em casos avançados.²²

Considera-se ainda, para mulheres com alto risco, especialmente aquelas com mutações genéticas como *BRCA1/2* e possivelmente *BARD1*, a remoção profilática do ovário contralateral e das tubas uterinas. Após o tratamento, cabe o monitoramento dos níveis de CA-125 e consultas regulares com oncologia ginecológica para avaliar a resposta e detectar possíveis recidivas.²²

Além disso, sendo confirmada a mutação genética em *BARD1*, é indicado encaminhamento para aconselhamento genético para discutir suas opções – incluindo a vigilância intensificada e as implicações do diagnóstico para seus familiares – e triagem, uma vez há evidências de associação da mutação deste gene com o desenvolvimento de câncer de mama, configurando risco absoluto de 17% a 30%.²²

Em relação ao risco de desenvolvimento de câncer de mama, considera-se que o manejo adequado seria a abordagem com mamografia anual e consideração de ressonância magnética da mama com e sem contraste a partir dos 40 anos de idade — fato que condiz com a idade da paciente (54 anos). Essa forma de acompanhamento se justifica, ainda, com o histórico familiar de câncer de mama apresentado no caso.²²

CONCLUSÃO

No contexto da abordagem multidisciplinar e individualizada no manejo de mulheres com suspeita ou diagnóstico de câncer de ovário, especialmente aquelas com histórico familiar relevante e possíveis mutações genéticas, o aconselhamento genético desempenha um papel importante não apenas para a paciente, mas também para seus familiares, ao identificar riscos hereditários e orientar estratégias de prevenção e tratamento. A comunicação clara e empática, aliada ao esclarecimento sobre a doença, seus subtipos, estadiamento e opções terapêuticas, é essencial para o enfrentamento da condição.

No caso da paciente R.S., a presença de histórico familiar de câncer de ovário e mama, aliada aos achados clínicos e exames complementares, reforça a necessidade de investigação genética, incluindo mutações em genes como *BARD1*. A confirmação de mutações pode direcionar condutas terapêuticas personalizadas, como cirurgias profiláticas ou terapias-alvo, além de orientar o rastreamento precoce de outros cânceres associados.

Nesse cenário, o uso de ferramentas digitais durante o aconselhamento genético surge como um recurso valioso para aprimorar a avaliação e o acompanhamento de pacientes com síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Plataformas digitais podem facilitar a coleta e análise de dados familiares, a construção de pedigrees detalhados e a identificação de padrões hereditários, agilizando a tomada de decisões clínicas. Além disso, elas permitem o acesso a bancos de dados genéticos atualizados, auxiliando na interpretação de variantes genéticas e na personalização do manejo.

Portanto, o manejo adequado do câncer de ovário requer não apenas o tratamento da doença em si, mas também a consideração de aspectos genéticos, emocionais e familiares, garantindo uma abordagem completa que promova o melhor desfecho possível para a paciente e para seus familiares. A integração entre oncologia, genética, apoio psicológico e o uso estratégico de ferramentas digitais é fundamental para enfrentar essa condição complexa e multifatorial.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa possui vinculação à Universidade Federal do Espírito Santo - UFES.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer [Internet]*. 2013 Apr [cited 2025 Mar 3];49(6):1374–403. Available from: https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/Ferlay-J_EJC_2013-1.pdf.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians [Internet]*. 2021 Feb 4;71(3):209–49. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>.
3. Perfil epidemiológico do câncer de ovário no Brasil: mini-revisão da literatura [Internet]. Unievangelica.edu.br. 2025 [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://revistas.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsauda/article/view/4979/3424>.
4. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chinese Clinical Oncology [Internet]*. 2020 Aug [cited 2025 Mar 3];9(4):47–7. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/17c5/6233f2de1692f4b542db46bfec48e8090084.pdf>.
5. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehinya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*. 2019 Apr; Volume 11(11):287–99.
6. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: Epidemiology, biology, and prognostic factors. *Seminars in Surgical Oncology*. 2000;19(1):3–10.
7. Alenezi WM, Fierheller CT, Recio N, Tonin PN. Literature Review of BARD1 as a Cancer Predisposing Gene with a Focus on Breast and Ovarian Cancers. *Genes [Internet]*. 2020 Jul 27;11(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464855/>.
8. Ramus SJ, Song H, Dicks E, Tyrer JP, Rosenthal AN, Intermaggio MP, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]*. 2015 Nov 1 [cited 2025 Mar 3];107(11). Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article/107/11/djv214/2457668>
9. Witus SR, Zhao W, Brzovic PS, Klevit RE. BRCA1/BARD1 is a nucleosome reader and writer. *Trends in Biochemical Sciences [Internet]*. 2022 Jul [cited 2025 Mar 3];47(7):582–95. Available from: <https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/fulltext/S0968-0004%2822%2900060-3>

10. Ratajska M, Antoszewska E, Piskorz A, Brozek I, Borg Å, Kusmierek H, et al. Cancer predisposing BARD1 mutations in breast–ovarian cancer families. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011 Feb 23;131(1):89–97.
11. International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Lyon: IARC; 2020. Available from: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>.
12. Sideris M, Menon U, Manchanda R. Screening and prevention of ovarian cancer. *The Medical Journal of Australia* [Internet]. 2024 Mar 18 [cited 2025 Mar 3];220(5):264–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38353066/>.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Suspected cancer: recognition and referral*. London: NICE; 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/resources/suspected-cancer-recognition-and-referral-pdf-1837268071621>.
14. Patni R. Screening for ovarian cancer: An update. *Journal of Mid-life Health*. 2019;10(1):3.
15. Aconselhamento genético em oncologia no Brasil [Internet]. Revistas.usp.br. 2025 [cited 2025 Mar 3]. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/146568/150738>.
16. Invitae Family History Tool [Internet]. Available from: <https://familyhistory.invitae.com/>.
17. QCancer [Internet]. ClinRisk: QCancer® risk calculator. United Kingdom (2013 Jan). [cited 2025 Mar 9]. Available from: <https://www.qcancer.org/>.
18. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM [Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org/>.
19. Eny M, Bertollo, Castro R, Torreglosa M, Cintra R, Érika, et al. O processo de Aconselhamento Genético Genetic counseling process [Internet]. 2013 [cited 2025 Mar 11]. Available from: [https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_\(Volume_20\(1\)_2013_jan-mar.pdf](https://repositorio-racs.famerp.br/racs_ol/vol-20-1/ID_535_(Volume_20(1)_2013_jan-mar.pdf).
20. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Ovarian cancer staging*. 2014. Available from: https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2012/09/FIGO-Ovarian-Cancer-Staging_1.10.14.pdf.

21. Machado CC, Brandão CA, Da Rosa KM, Lemieszek MB, Anschau F. Câncer de ovário: diagnóstico e tratamento. Available from: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/05/883250/ca-de-ovario-finalb_rev.pdf.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, Pancreatic, and Prostate. Version 2.2025. 7 nov. 2024. Available from: <https://www.nccn.org>.
23. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA* [Internet]. 2017;317(23):2402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28632866/>.
24. Rubin SC, Blackwood MAnne, Bandera C, Behbakht K, Benjamin I, Rebbeck TR, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: Relationship to family history and implications for genetic testing. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 1998 Apr [cited 2025 Mar 11];178(4):670–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937898704764>.