



CAPÍTULO 6

AVALIAÇÃO DO RISCO DE CÂNCER DE PÂNCREAS EM PACIENTE COM HISTÓRICO FAMILIAR DE MUTAÇÃO NO *BRCA1*

Clara Contente Padilha

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

Rhaissa dos Reis Vieira

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

Jackeline Corsino Gonçalves

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

Antonio Victor Rodrigues da Silva

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

Vinicius Eduardo Daleprane

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

Taissa dos Santos Uchiya

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

Íluri Drumond Louro

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

RESUMO: INTRODUÇÃO: O câncer pancreático tem alta mortalidade devido ao diagnóstico tardio. Fatores de risco incluem tabagismo, diabetes e mutações como *BRCA1*. O rastreamento genético permite diagnóstico precoce e terapias personalizadas, como inibidores de *PARP*, melhorando o prognóstico. **RELATO DE CASO:** R.L., 56 anos, apresentou dor epigástrica, náuseas, fadiga e perda de peso. Desenvolveu icterícia e prurido, com histórico familiar de *BRCA1*. Exames indicaram icterícia, CA 19-9 elevado e alterações hepáticas. **RESULTADOS:** Ferramentas digitais apontaram risco aumentado: QCaner 5%, ASK2ME 5,35%, e Invitae destacou o histórico familiar, reforçando a importância do rastreamento genético. **DISCUSSÃO:** O adenocarcinoma ductal pancreático é agressivo e letal. O diagnóstico envolve exames de imagem e biópsia, e o tratamento inclui cirurgia, quimioterapia e terapias-alvo. **CONCLUSÃO:** O caso de R.L. destaca a relevância do rastreamento genético, permitindo diagnóstico precoce, terapias direcionadas e estratégias preventivas para melhor prognóstico.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1.; *BRCA1* 2.; Mutação Genética 3.; Neoplasias Pancreáticas 4.

ASSESSMENT OF PANCREATIC CANCER RISK IN PATIENTS WITH A FAMILY HISTORY OF *BRCA1* MUTATION

ABSTRACT: INTRODUCTION: Pancreatic cancer has a high mortality rate due to late diagnosis. Risk factors include smoking, diabetes, and mutations such as *BRCA1*. Genetic screening allows early diagnosis and personalized therapies, such as *PARP* inhibitors, improving prognosis. **CASE REPORT:** R.L., 56 years old, presented with epigastric pain, nausea, fatigue, and weight loss. He developed jaundice and pruritus, with a family history of *BRCA1*. Tests indicated jaundice, elevated CA 19-9, and liver alterations. **RESULTS:** Digital tools indicated an increased risk: QCaner 5%, ASK2ME 5.35%, and Invitae highlighted family history, reinforcing the importance of genetic screening. **DISCUSSION:** Pancreatic ductal adenocarcinoma is aggressive and lethal. Diagnosis involves imaging tests and biopsy, and treatment includes surgery, chemotherapy, and targeted therapies. **CONCLUSION:** The case of R.L. highlights the relevance of genetic screening, allowing early diagnosis, targeted therapies and preventive strategies for better prognosis.

Keywords: Genetic counseling 1.; *BRCA1* 2.; Genetic mutation 3.; Pancreatic neoplasms 4.

INTRODUÇÃO

A incidência do câncer pancreático tem aumentado nas últimas décadas, tornando-se a 12ª neoplasia mais comum e a 7ª principal causa de morte por câncer no mundo. Sua elevada taxa de mortalidade deve-se ao seu diagnóstico tardio, com cerca de 90% dos casos identificados em estágios avançados, quando já ocorreram metástases. Além disso, o câncer pancreático apresenta elevada resistência à quimioterapia, dificultando o tratamento e contribuindo para o aumento da sua ocorrência. Diante desse cenário, torna-se essencial compreender quais elementos corroboram para o desenvolvimento deste carcinoma.^{1,2}

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer pancreático, o tabagismo é amplamente reconhecido pelos seus efeitos negativos, aumentando em 74% o risco para os indivíduos fumantes em relação aos não fumantes. Outros elementos que podem contribuir no aumento do risco desse câncer incluem diabetes mellitus, obesidade, etilismo, e, naturalmente, fatores genéticos hereditários. Das alterações genéticas passíveis de resultar na manifestação dessa neoplasia, tem-se as mutações no gene *BRCA1*, com indivíduos afetados apresentando um risco de até quatro vezes maior de desenvolverem tumores pancreáticos em relação a indivíduos não mutados. Sob tal perspectiva, a prevenção baseia-se na adoção de hábitos saudáveis e pelo rastreio daqueles com predisposição genética, permitindo um diagnóstico precoce e, conseqüentemente, reduzindo a mortalidade.³

O gene *BRCA1* desempenha funções essenciais, como controle do ciclo celular, ubiquitinação, regulação da expressão gênica e remodelação da cromatina. Quando mutado, resulta em múltiplos defeitos celulares, impactando diretamente na progressão tumoral. Devido ao seu impacto significativo, mutações no gene *BRCA1* estão associadas à predisposição ao desenvolvimento de diversas síndromes neoplásicas hereditárias, sendo a principal delas a síndrome hereditária do câncer de mama e ovário (HBOC). Indivíduos portadores de mutações nesse gene apresentam um risco estimado entre 57% e 87% para câncer de mama até os 70 anos de idade, e entre 40% e 63% para câncer de ovário na mesma faixa etária¹. Além da HBOC, mutações em *BRCA1* também têm sido associadas, embora em menor grau, ao aumento do risco para o desenvolvimento de câncer de próstata, melanoma, e câncer de pâncreas.²

Pacientes com esta particularidade genética apresentam maior sensibilidade à quimioterapia de platina e a inibidores de PARP, um importante aliado no tratamento desses indivíduos. No caso de adenocarcinoma pancreático metastático, o uso de Olaparib é indicado, contudo, mesmo sob tratamentos, a taxa de sobrevida global em cinco anos permanece baixa, em torno de 10,8%. Assim, a personalização do tratamento, com base nas alterações genéticas, é fundamental para melhorar o prognóstico.⁴

Portanto, a investigação de alterações no gene *BRCA1* possuem função indispensável para a distinção de indivíduos com maior risco de desenvolverem câncer pancreático, contribuindo na prevenção e diagnóstico. Além disso, compreender melhor as alterações biológicas causadas por essa mutação podem levar a abordagens terapêuticas cada vez mais eficazes, aumentando as chances de sobrevivência dos pacientes.⁴

RELATO DE CASO

R.L., homem branco de 56 anos, medindo 1,80 m e pesando 82 kg. Relata dor abdominal persistente no epigástrio há cerca de três meses, associada a náuseas intermitentes, perda de peso não intencional de 7 kg no período e sensação de fadiga constante. Nas últimas duas semanas, notou coloração amarelada da pele e dos olhos, além de prurido generalizado, sintomas que o motivaram a buscar atendimento médico. Na história familiar, destaca-se o diagnóstico de câncer de ovário em sua filha aos 38 anos, com detecção de mutação germinativa no gene *BRCA1* durante a investigação genética. Seu pai, atualmente com 79 anos, possui histórico de hipertireoidismo e dislipidemia. Sua mãe, atualmente com 81 anos, não apresenta comorbidades conhecidas. O paciente nega tabagismo e etilismo, adota uma dieta equilibrada e pratica atividades físicas leves regularmente. O exame físico evidenciou icterícia, discreto aumento da sensibilidade ao palpar o epigástrio e sinal de Courvoisier positivo (vesícula palpável e indolor). Não foram detectadas adenomegalias palpáveis ou sinais clínicos de metástases à distância. Exames laboratoriais revelaram elevação significativa da bilirrubina total (predominantemente direta), níveis elevados de CA 19-9 e enzimas hepáticas alteradas.

RESULTADOS

Para ampliar a análise do caso clínico em estudo, foram empregadas ferramentas digitais, mencionadas a seguir, para calcular os parâmetros de risco associados ao desenvolvimento de câncer de pâncreas em decorrência do histórico de *BRCA-1* positivo.

1. Ferramenta QCancer (ClinRisk)

O *QCancer* avalia a probabilidade de um paciente já apresentar um câncer ainda não diagnosticado, considerando múltiplos fatores, como seus riscos específicos e sintomas atuais. No caso analisado, a ferramenta levou em conta os seguintes dados do paciente: idade, hábitos de vida (ausência de tabagismo e consumo de álcool), dor abdominal e perda de peso involuntária.⁵

Com base nesses dados, a ferramenta *QCancer* foi utilizada para estimar o risco de desenvolvimento de câncer, identificando os tipos de neoplasias malignas associadas (Figura 1). O cálculo indicou que a probabilidade da paciente desenvolver qualquer tipo de câncer não especificado é de 14,43%. Isso significa que, em um grupo de 100 pessoas com os mesmos fatores de risco, aproximadamente 14 podem ter câncer, enquanto 86 provavelmente não. Para comparação, a pontuação estimada para uma pessoa da mesma idade e sexo, sem sintomas ou histórico familiar, é de 0,85%. O risco relativo calculado foi de 17. Além disso, os riscos específicos para câncer pancreático e gastroesofágico foram estimados em 5% e 4,09%, respectivamente (Figura 1). Foram também realizados cálculos para avaliar a probabilidade de outros tipos de neoplasias malignas, conforme detalhado a seguir.⁵

Cancer	Type	Risk
No cancer		85.57%
Any cancer		14.43%
	pancreatic	5%
	gastro-oesophageal	4.09%
	other	1.7%
	colorectal	1.34%
	blood	1.1%
	prostate	0.58%
	lung	0.44%
	renal tract	0.16%
	testicular	0.01%

Figura 1. Riscos de desenvolvimento de câncer para a paciente em questão. Há uma chance de 14,43% de ter qualquer tipo de câncer, sendo 5% para câncer pancreático, 4,09% gastroesofágico 1,7% para outros e 1,34 % para câncer colorretal. Fonte: *QCancer*⁵

2. Ferramenta “ASK2ME”

A ferramenta *ASK2ME* calcula o risco de ocorrência de câncer em um indivíduo com base em sua idade atual e nas mutações genéticas identificadas. Em seguida, analisa os riscos potenciais de desenvolvimento de câncer de pâncreas no paciente, considerando especificamente a mutação no gene *BRCA1* detectada em sua filha.⁶

No caso analisado, o paciente tem 56 anos e sua filha possui uma mutação no *BRCA1*. O cálculo de risco apresentado abaixo (Figura 2) indica uma probabilidade de 5,35% para o desenvolvimento de câncer de pâncreas até os 85 anos. Observa-se uma diferença no risco de câncer pancreático em indivíduos com mutação no *BRCA1*, porém, essa variação não é altamente significativa (Figura 3).⁶

Risk Estimates as a Summary Graph

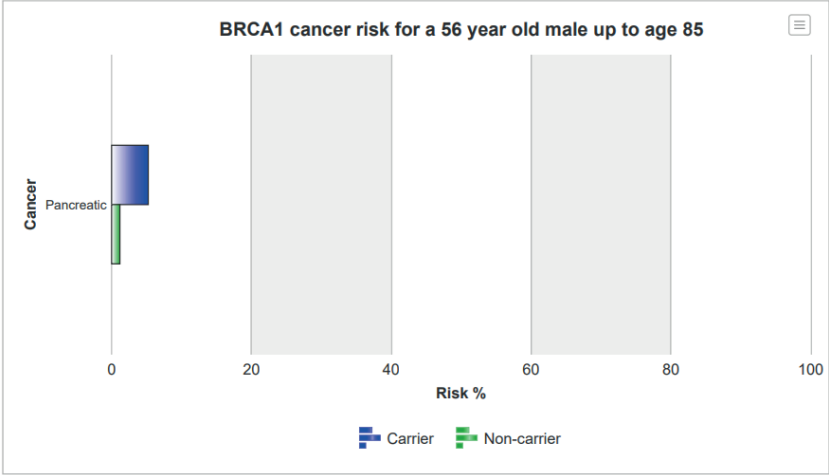


Figura 2. O gráfico em barra ilustra o maior risco de desenvolvimento de câncer de pâncreas até os 85 anos entre mulheres de homens portadores de mutação no gene *BRCA1*, representadas pelas barras em azul, quando comparadas com homens de 56 anos que não apresentam a mutação, representadas pelas barras em verde. Fonte: ASK2ME.⁶

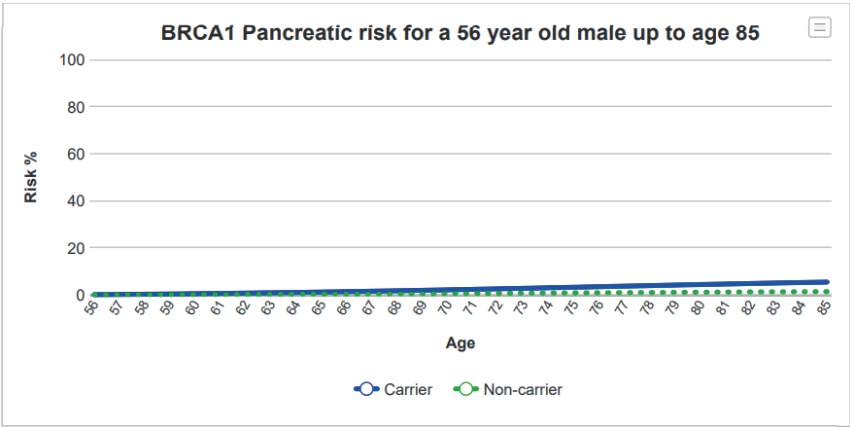
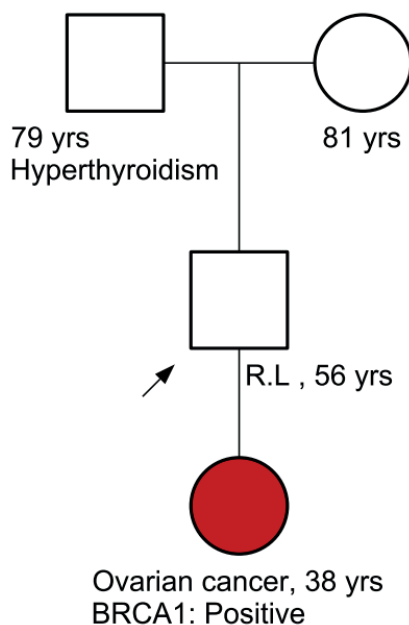


Figura 3. O gráfico destaca um risco elevado de desenvolvimento de câncer de pâncreas de homens de 25 até 85 anos entre portadores de mutação no gene *BRCA1*, representadas pela linha azul contínua, e como esse risco aumenta com a idade, quando comparadas com homens que não apresentam mutação no gene *BRCA1*. Fonte: ASK2ME.⁶

3. Ferramenta “INVITAE”

A ferramenta *Invitae Family History* permite criar, modificar, compartilhar e registrar heredogramas de pacientes. Com uma interface intuitiva e personalizável (Figura 4), é possível construir heredogramas familiares complexos, proporcionando uma visualização clara das relações familiares e do histórico de saúde. Isso facilita a identificação de padrões genéticos e fatores de risco hereditários, auxiliando os profissionais de saúde na tomada de decisões e no aconselhamento genético personalizado.⁷

Neste caso clínico, foram inseridas as informações do paciente, seus pais e sua filha (Figura 4). O paciente (R.L.), de 56 anos, apresentava suspeita de câncer de pâncreas. Seu pai tem diagnóstico de dislipidemia e hipertireoidismo, enquanto sua mãe não possui comorbidades conhecidas. Já sua filha foi diagnosticada com câncer de ovário aos 38 anos, com detecção germinativa da mutação *BRCA1*.⁷



LEGEND

■ Ovarian cancer

Figura 4. Heredograma de RL. Nota-se pai com hipertireoidismo e dislipidemia, mãe sem comorbidades e filha com câncer de ovário aos 38 anos, testada com *BRCA-1* positivo. Fonte: INVITAE⁷

DISCUSSÃO

O câncer de pâncreas é uma neoplasia maligna agressiva, sendo o adenocarcinoma ductal pancreático o subtipo mais frequente, responsável por aproximadamente 90% dos casos. Trata-se de uma doença associada à alta mortalidade, em grande parte devido ao diagnóstico frequentemente tardio e ao desafio de implementação das terapias disponíveis para tratamento. Sua origem está relacionada a alterações genéticas e moleculares em células epiteliais ductais do pâncreas, que resultam em proliferação celular descontrolada, invasão local e metástase precoce.^{8,9}

Os quadros dessa doença costumam se desenvolver de forma silenciosa, com sintomas iniciais inespecíficos que dificultam sua detecção precoce. Com o desenvolvimento do tumor, é comum a invasão de estruturas próximas, como ductos biliares, duodeno e estômago, além da disseminação para fígado e outras regiões do corpo, o que leva aos principais sinais e sintomas, associados a essa manifestação, como podem ser vistos no paciente do caso em questão: icterícia, decorrente da obstrução do ducto colédoco por tumores na cabeça do pâncreas; perda de peso não intencional, relacionada a uma má absorção decorrente de disfunção exócrina do órgão e a uma obstrução do duodeno nos casos em que há compressão dessa estrutura; dor abdominal em epigástrio, podendo haver irradiação para o dorso; náuseas e vômitos; fadiga, como também desnutrição e sarcopenia, nos casos mais avançados, ambos associados à deterioração do estado geral. Além disso, manifestações psicossociais, como depressão e ansiedade, também podem estar presentes ao longo do desenvolvimento da doença.^{8,9}

É importante destacar também que o desenvolvimento dessa doença está associado a uma série de fatores de riscos comportamentais e genéticos. Entre eles, o tabagismo é o mais fortemente associado ao aumento da incidência da doença, havendo diminuição do risco com a interrupção do hábito. O excesso de peso corporal, o sedentarismo e a obesidade, especialmente associados à presença de gordura abdominal central, também são considerados fatores de risco relevantes, uma vez que estão relacionados a um estado inflamatório crônico e a alterações metabólicas que favorecem o surgimento dos tumores de pâncreas. A alimentação também é outro fator importante que exerce influência sobre o risco da doença. Dietas ricas em gorduras de origem animal e pobres em fibras, frutas e vegetais podem favorecer o desenvolvimento dessa condição. A ingestão excessiva de álcool, embora não diretamente relacionado ao câncer pancreático, é um fator considerável, uma vez que está associado ao desenvolvimento de pancreatite crônica, que aumenta o risco do surgimento da doença. Há também uma associação entre diabetes mellitus de início recente e câncer de pâncreas, já que em alguns pacientes, a manifestação de diabetes sem causa aparente pode ser um indicador de neoplasia pancreática, especialmente em indivíduos com outros fatores de risco.^{8,9}

Existem também fatores de risco relacionados ao histórico familiar de câncer de pâncreas, especialmente quando há muitos casos em parentes de primeiro grau, o que pode indicar uma predisposição hereditária.^{8,9}

Nesse contexto de relações de hereditariedade, os aspectos genéticos se destacam e devem ser analisados. Sob esse ponto de vista, entre as mutações germinativas associadas encontram-se os genes *BRCA1* e *BRCA2*, sendo que homens portadores de mutação patogênica no gene *BRCA1* apresentam um risco significativamente maior de desenvolver câncer de pâncreas ao longo da vida, o que se assemelha ao caso do paciente. Além dos genes *BRCA*, outras mutações estão associadas a um risco elevado para o desenvolvimento do adenocarcinoma pancreático, dentre as quais os principais genes relacionados são: *PALB2*, *ATM*, *CDKN2A*, *MLH1*, *MLH2*, *MSH6*, *PMS2*, *STK11*, *KRAS*, *TP53* e *SMAD4*. Além dessas mutações conhecidas, a interação do gene *BRCA1* com outras proteínas envolvidas no reparo do DNA, como *BARD1*, *CHEK2* e *RAD50*, pode desempenhar um papel adicional na predisposição ao câncer pancreático.^{8,10}

No caso em questão, a filha do paciente teve diagnóstico de câncer de ovário aos 38 anos, com detecção de mutação germinativa no gene *BRCA1* durante a investigação genética. Assim, é essencial que seja feita a realização de aconselhamento genético, na tentativa de se encontrar uma relação do caso de R.L. com uma possível mutação genética de determinada síndrome familiar, como a Síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários, sendo feita uma avaliação de risco adequada para neoplasias associadas e adoção de estratégias de rastreamento apropriadas para o paciente e seus familiares.⁸

Tal investigação genética tem se consolidado como um componente essencial na abordagem diagnóstica, terapêutica e preventiva do câncer de pâncreas, especialmente em pacientes com histórico familiar. Segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), recomenda-se que todos os pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de pâncreas sejam submetidos a testes genéticos para identificação de mutações germinativas, independentemente da idade ou da história familiar, o que seria uma via de avaliação a ser considerada para R.L.. Pacientes portadores de mutações germinativas específicas, como em *BRCA1/BRCA2* ou *PALB2*, além de apresentarem risco elevado para câncer de pâncreas, também possuem risco aumentado para outros tumores, como de mama, ovário, próstata, colorretal, pulmão, gastroesofágico, entre outros, como seria o caso do paciente analisado, considerando também que ele possua alguma síndrome familiar, de acordo com dados da ferramenta ASK2ME, compondo um quadro de susceptibilidade multitumoral.^{8, 11, 12}

Desse modo, a testagem deve ser realizada por meio de painéis multigênicos abrangentes, incluindo genes clássicos associados a síndromes de predisposição hereditária ao câncer, como os citados anteriormente. Além do teste, essa sobreposição de riscos reforça ainda a necessidade de elaboração de um heredograma, para mapear a ocorrência de neoplasias em parentes de primeiro e segundo grau, identificando padrões de herança compatíveis com síndromes hereditárias.^{8, 11, 12}

Seguindo esse panorama, os familiares de R.L. (pai, mãe e filha) devem ser considerados para o aconselhamento e a testagem genética, especialmente por existir histórico familiar de outros tumores associados. Parentes de primeiro grau de pacientes com mutações hereditárias podem ter risco aumentado de desenvolver câncer de pâncreas e outras neoplasias, justificando a recomendação de estratégias de rastreamento personalizado, como rastreamento endoscópico com ecoendoscopia (EUS) e colangiopancreatografia por ressonância magnética (MRCP).^{8, 11, 12}

Ainda nesse contexto, é necessário considerar que a adesão a esses testes é influenciada por múltiplos fatores que vão além do contexto clínico, que devem ser levados em consideração perante a avaliação de risco do paciente deste caso e de seus familiares, já que podem vir a impactar diretamente no acesso e na aceitabilidade desses exames. Dessa maneira, os pontos de vista psicológico e socioeconômico merecem atenção, uma vez que podem deflagrar barreiras que impeçam a realização de uma abordagem médica consistente, levando a um afastamento e a uma subnotificação de casos importantes no rastreamento familiar de síndromes e no manejo do câncer de pâncreas, que possui uma propedêutica mais delicada.⁸

Em complemento aos testes genéticos que devem ser feitos na tentativa de rastreamento e prevenção do câncer de pâncreas e a sua associação com determinada síndrome, exames laboratoriais, como a dosagem do marcador sérico CA 19-9, e de imagem, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) com contraste são os principais métodos para avaliação da doença (o PET-CT pode ser considerado para detectar metástases extrapancreáticas em pacientes de alto risco, mas não substitui a TC de alta qualidade), podendo ser utilizados como complemento no seguimento de alto risco. Para lesões detectadas durante o rastreamento ou em pacientes sintomáticos, a biópsia é o método essencial para confirmação do diagnóstico e definição da conduta terapêutica mais adequada, sendo essa, portanto, mais uma importante decisão a ser tomada referente ao caso presente nessa análise. A punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia endoscópica é o método preferencial, permitindo uma amostra precisa, com baixo risco de disseminação do tumor.^{8, 13}

Diante disso, o estadiamento do adenocarcinoma de pâncreas é baseado no sistema da *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*, que considera o tamanho do tumor, o acometimento de linfonodos regionais e a presença de metástases à distância, sendo classificado em:^{8, 13}

- Tumor Ressecável: Tumor localizado, sem invasão vascular significativa, passível de ressecção cirúrgica com intenção curativa.
- Tumor Borderline Ressecável: Envolve estruturas vasculares importantes (como veia mesentérica superior ou tronco celíaco), sendo passível de ressecção após resposta favorável à terapia neoadjuvante.
- Tumor Localmente Avançada: Tumor com invasão irreversível de estruturas vasculares essenciais, inviabilizando a ressecção curativa.
- Tumor Metastática: Presença de metástases em órgãos à distância, principalmente fígado, pulmões e peritônio, configurando doença incurável.

Dessa forma, o tratamento do câncer de pâncreas é multidisciplinar e depende diretamente do estágio da doença no momento do diagnóstico.^{8,13}

Para o tumor ressecável, a cirurgia é a única modalidade com potencial curativo, com a pancreatoduodenectomia sendo a técnica mais frequentemente empregada em tumores de cabeça de pâncreas. Em tumores de corpo e cauda, é indicada a pancreatectomia distal. A ressecção deve ser seguida de quimioterapia adjuvante, preferencialmente à base de Fluoropirimidinas ou Gemcitabina.^{8,13}

Nos casos de Tumor Borderline Ressecável, a ressecção cirúrgica imediata geralmente não é indicada. O tratamento inicial envolve quimioterapia neoadjuvante, frequentemente associada à radioterapia. A resposta ao tratamento é avaliada com exames de imagem e, nos casos de boa resposta, a cirurgia pode ser indicada para a abordagem direta do tumor.^{8,13}

Já para o Tumor Localmente Avançado, quando a ressecção cirúrgica não é possível devido à extensão do tumor, o tratamento é predominantemente sistêmico, baseado em medicamentos como Folfirinox ou Gemcitabina associado a Nab-paclitaxel. Em determinados casos, a radioterapia pode ser utilizada para controle local da doença.^{8,13}

Por fim, nos casos de Tumor metastático, a terapia sistêmica é a principal abordagem, com quimioterapia baseada em Folfirinox para pacientes com bom status funcional e Gemcitabina com Nab-paclitaxel para pacientes com status funcional intermediário, além de que pacientes com mutações germinativas em *BRCA* ou *PALB2* podem vir a fazer uso de terapia com inibidores de Poli ADP-ribose polimerase (PARP). A imunoterapia com inibidores de checkpoint imunológico, como o Pembrolizumabe, também demonstra-se como uma opção terapêutica eficaz, em casos de pacientes com instabilidade de microssatélites ou deficiência do reparo de DNA. Sabe-se, portanto, que, seja qual for a evolução do quadro de R.L., diferentes medidas podem ser tomadas em busca de um tratamento mais adequado e melhor qualidade de vida.^{8,13}

CONCLUSÃO

Em conclusão, o câncer pancreático representa um desafio multifacetado na prática clínica e na pesquisa em genética, especialmente devido à sua alta incidência, elevada mortalidade e resistência terapêutica. O cenário atual evidencia que a detecção tardia, aliada a fatores comportamentais (como tabagismo, obesidade e etilismo) e predisposições genéticas – com destaque para as mutações em genes como *BRCA1* – potencializa a agressividade dessa neoplasia.

No caso clínico de R.L., um homem de 56 anos com sintomas sugestivos (dor epigástrica, perda de peso, icterícia e sinal de Courvoisier) e um relevante histórico familiar – evidenciado pelo diagnóstico de câncer de ovário em sua filha com mutação germinativa em *BRCA1* – reforça a importância do rastreamento genético na prática clínica. O uso de ferramentas digitais, como Qcancer, ASK2ME e Invitae, permitiu uma análise detalhada do risco individual e familiar, indicando um risco elevado em comparação à média populacional, como 14% para câncer geral, contra 0,85% na população de mesma idade e sexo. Assim, ficou evidente a necessidade de uma abordagem personalizada e multidisciplinar.

A análise do caso de R.L. ilustra a complexidade da interação entre fatores ambientais e genéticos no desenvolvimento do câncer pancreático. Embora o paciente não tenha um diagnóstico confirmado de mutação germinativa em *BRCA1*, sua relação de primeiro grau com uma portadora e sua apresentação clínica reforçam a necessidade de testagem genética e seguimento oncológico rigoroso. A identificação precoce de mutações pode não apenas orientar sua conduta terapêutica, mas também permitir um aconselhamento genético mais abrangente para outros membros da família, possibilitando estratégias preventivas e de monitoramento contínuo.

A integração dos avanços em genética com o manejo clínico não apenas possibilita a identificação precoce de indivíduos com maior susceptibilidade, mas também abre caminho para terapias direcionadas, como o uso de inibidores de PARP, que demonstram eficácia em pacientes portadores de mutações em *BRCA1/BRCA2* ou *PALB2*. Dessa forma, o acompanhamento rigoroso, a construção de heredogramas e o aconselhamento genético se mostram essenciais para orientar estratégias preventivas e terapêuticas que possam, futuramente, melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes.

Assim, a compreensão das bases genéticas e moleculares do câncer pancreático, aliada à implementação de estratégias de rastreamento e terapias personalizadas, configura uma perspectiva promissora para a redução da mortalidade e a otimização do manejo desta doença devastadora.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflito de interesses envolvido na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa tem vinculação com a Universidade Federal do Espírito Santo.

REFERÊNCIAS

1. HUANG, J. et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology*, v. 160, n. 3, p. 744–754, 1 fev. 2021.
2. REVIEWS IN BASIC AND CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY. Disponível em: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(10\)01320-X/pdf](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(10)01320-X/pdf)>.
3. KLEIN, A. P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 18, n. 7, p. 493–502, 1 jul. 2021.
4. N MARCIANÒ et al. BRCA-Mutated Pancreatic Cancer: From Discovery to Novel Treatment Paradigms. *BRCA-Mutated Pancreatic Cancer: From Discovery to Novel Treatment Paradigms*, v. 14, n. 10, p. 2453–2453, 16 maio 2022.
5. Qcancer. Disponível em: <<https://www.qcancer.org/>>.
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM. Disponível em: <<https://ask2me.org/>>.
7. Login - Invitae Family History Tool. Disponível em: <<https://familyhistory.invitae.com/>>.
8. NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN - evidence-based cancer guidelines, oncology drug compendium, oncology continuing medical education. Disponível em: <<https://www.nccn.org/>>.
9. HU, J.-X. et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World Journal of Gastroenterology*, v. 27, n. 27, p. 4298–4321, 21 jul. 2021.
10. CICHNAS, J. et al. KRAS, TP53, CDKN2A, SMAD4, BRCA1, and BRCA2 Mutations in Pancreatic Cancer. *Cancers*, v. 9, n. 12, p. 42, 28 abr. 2017.
11. PILARSKI, R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, v. 39, n. 39, p. 79–86, maio 2019.

12. SUSAN. Who Should Be Screened For Pancreatic Cancer. Disponível em: <<https://letswinpc.org/treatments/early-detection-treatments/screening-pancreatic-cancer/>>. Acesso em: 15 mar. 2025.

13. WONG, W. et al. BRCA Mutations in Pancreas Cancer: Spectrum, Current Management, Challenges and Future Prospects. Cancer Management and Research, v. Volume 12, p. 2731–2742, abr. 2020.