

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER**

CAMILA MARTINS DE CARVALHO

**PERFIL DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM PACIENTES SUBMETIDAS
A ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA CÂNCER HEREDITÁRIO DE
MAMA, OVÁRIO E ENDOMÉTRIO, EM MINAS GERAIS, BRASIL**

BELO HORIZONTE

2020

CAMILA MARTINS DE CARVALHO

**PERFIL DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM PACIENTES SUBMETIDAS
A ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA CÂNCER HEREDITÁRIO DE
MAMA, OVÁRIO E ENDOMÉTRIO, EM MINAS GERAIS, BRASIL**

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Saúde da Mulher.

Área de concentração: Reprodução Humana e Patologia Ginecológica

Orientador: Prof. Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho

Coorientadora: Profa. Dra. Letícia da Conceição Braga

Universidade Federal de Minas Gerais

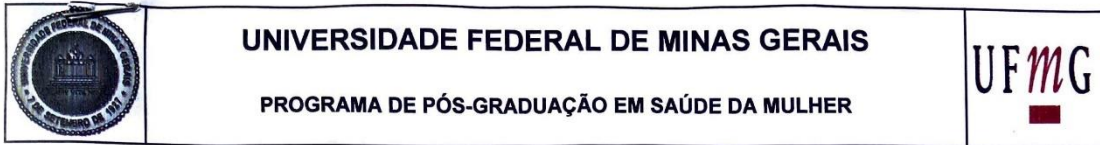
Belo Horizonte – MG

2020

C331p Carvalho, Camila Martins de.
Perfil de mutações germinativas em pacientes submetidas a aconselhamento genético para câncer hereditário de mama, ovário e endométrio em Minas Gerais, Brasil [manuscrito]. / Camila Martins de Carvalho. - - Belo Horizonte: 2020.
82 f.: il.
Orientador (a): Agnaldo Lopes da Silva Filho.
Coorientador (a): Letícia da Conceição Braga.
Área de concentração: Reprodução Humana e Patologia Ginecológica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Mutação em Linhagem Germinativa. 2. Aconselhamento Genético. 3. Síndromes Neoplásicas Hereditárias. 4. Neoplasias Ovarianas. 5. Neoplasias da Mama. 6. Neoplasias do Endométrio. 7. Estudos Retrospectivos. 8. Dissertação Acadêmica. I. Silva Filho, Agnaldo Lopes da. II. Braga, Letícia da Conceição. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QZ 210



FOLHA DE APROVAÇÃO


PERFIL DE MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM PACIENTES SUBMETIDAS AO ACONSELHAMENTO GENÉTICO PARA CÂNCER HEREDITÁRIO DE MAMA, OVÁRIO E ENDOMÉTRIO, EM MINAS GERAIS, BRASIL

CAMILA MARTINS DE CARVALHO

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA MULHER, como requisito para obtenção do grau de Mestre em SAÚDE DA MULHER, área de concentração PATOLOGIA GINECOLÓGICA E REPRODUÇÃO.

Aprovada em 27 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Agnaldo Lopes da Silva Filho - Orientador
UFMG


Prof(a). Leticia da Conceição Braga
Fundação Ezequiel Dias


Prof(a). Angélica Nogueira Rodrigues
UFMG


Prof(a). Maria Raquel Santos Carvalho
UFMG

Belo Horizonte, 27 de fevereiro de 2020.

*Dedico este trabalho a todos os pacientes e
familiares submetidos ao aconselhamento e/ou
testes genéticos*

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu filho Gabriel, pela paciência e compreensão nos meus momentos de cansaço e dificuldade, por fornecer seu quarto para eu estudar e escrever (minha *lan-house*) e por ser o estímulo para eu ser uma pessoa melhor.

Ao meu marido Daniel, obrigada pela paciência, amizade e estímulo. Quando eu pensava em desistir, você me incentivava. Obrigada por ter me dado uma nova família, pelo café e pelo aconchego.

Ao meu pai, agradeço o incentivo à leitura e ao estudo. À minha mãe, agradeço o amor e o apoio. Agradeço minhas irmãs, que são a extensão do meu ser e, de longe, torcem por mim.

Ao João e à Regina, agradeço a doçura e o apoio em todos os momentos.

Agradeço ao meu orientador Professor Agnaldo, pela oportunidade, por acreditar em mim quando eu me questionava, pela amizade e pelo apoio desde os tempos de graduação. Não há palavras para descrever toda minha admiração e gratidão.

À minha coorientadora Professora Letícia, minha eterna gratidão. Você é um exemplo de pesquisadora e professora. Suas orientações foram fundamentais.

À minha colega Anisse, muito obrigada pela orientação em genética, pelo suporte na coleta dos dados e pela disposição em ajudar.

Agradeço ao Instituto Hermes Pardini, por permitir nossa pesquisa e às funcionárias do BIOCOD pela disposição em ajudar e simpatia sempre presente.

Aos membros da Banca Examinadora, obrigada por aceitarem meu convite.

“Não é o crítico que importa; nem aquele que aponta como o homem forte fraqueja, ou onde o realizador de proezas poderia ter feito melhor. O crédito pertence ao homem que encontra-se na arena da vida, cuja face está manchada de poeira, suor e sangue; que luta bravamente; que erra e tenta de novo e de novo, porque não há esforço sem erros e falhas; mas que realmente se empenha em seus feitos; que conhece o grande entusiasmo, as grandes devoções; que se entrega a uma causa digna; que, na melhor das hipóteses, conhece no final o triunfo da grande conquista e que, na pior, se falhar, ao menos falha ousando grandemente, para que seu lugar jamais seja com aquelas almas frias e tímidas que não conhecem vitória ou fracasso.”

Theodore Roosevelt

RESUMO

A maioria dos cânceres ginecológicos são esporádicos, mas cerca de 5 a 10% dos casos tem um padrão hereditário. Destes, grande parte apresentam uma mutação deletéria em um dos genes *BRCA*. Com menor frequência, o risco para neoplasias ginecológicas pode estar associado a outras síndromes de predisposição ao câncer hereditário, como Síndrome de Li-Fraumeni, Síndrome de Lynch e Síndrome de Cowden. O entendimento da predisposição genética ao câncer leva a uma melhor identificação dos pacientes em risco e, assim, ginecologistas, mastologistas, oncologistas e geneticistas podem coordenar em conjunto estratégias para detecção, manejo e medidas preventivas contra a doença. Foi realizado um estudo retrospectivo que avaliou o perfil das mutações germinativas em pacientes que realizaram o aconselhamento genético, para avaliação de risco para o câncer de mama (CM), câncer de ovário (CO) e câncer de endométrio (CE), com possível padrão hereditário, em Minas Gerais, Brasil. Foram analisados os prontuários de 382 pacientes, provenientes de diferentes regiões do estado, com análise das seguintes variáveis: idade, sexo, naturalidade, história pessoal ou familiar de CM, CO e CE e outros tipos de câncer associado a síndromes hereditárias. Os dados epidemiológicos foram analisados por meio de ferramentas estatísticas apropriadas. As variantes identificadas foram anotadas no *Human Genome Variation Society* (HGVS) e os bancos de dados ClinVar e BRCA Exchange foram utilizados para determinar o significado biológico de todas as variantes relatadas. Foram identificadas 53 mutações distintas sendo: 29 eram variantes patogênicas, 13 de significado indeterminado (VUS) e 11 benignas. As mutações mais frequentes encontradas foram *BRCA1* c.470_471delCT, *BRCA1* c.4675+1G>T e *BRCA2* c.2T>G. 25 variantes parecem ter sido descritas pela primeira vez no Brasil, das quais 3 não foram descritas no Clinvar. Além das mutações em *BRCA1/2*, foram encontradas variantes em outros genes relacionados às síndromes hereditárias que predispõe aos cânceres ginecológicos. Estes resultados foram descritos na forma de um artigo científico para publicação na *Scientific Reports*, um vez que o estudo permitiu um aprofundamento sobre a compreensão das principais mutações identificadas nas famílias no Estado de Minas Gerais e demonstra a necessidade da avaliação da história familiar de câncer não-ginecológico para avaliação do risco de CM, CO e CE. Além disso, constitui um esforço para estudos populacionais a fim de avaliar o perfil de mutações na população brasileira.

Palavras-chave: neoplasia ovariana, neoplasia de mama, neoplasia de endométrio, síndromes neoplásicas hereditárias

ABSTRACT

Most gynecological cancers are sporadic, but about 5 to 10% of cases have a hereditary pattern. Most cases of hereditary breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) are attributable to mutations in one of the *BRCA* genes. The risk of gynecological malignancies may be associated, less frequently, with other hereditary cancer predisposing syndromes, such as Li-Fraumeni Syndrome, Lynch Syndrome, and Cowden Syndrome. Understanding the genetic predisposition to cancer leads to better identification of patients at risk thus gynecologists, mastologists, oncologists and geneticists will be able to coordinate strategies for detection, management, and preventive measures against the disease. This was a retrospective study that evaluated the profile of germline mutations present in patients who underwent genetic counseling for risk assessment for BC, OC, and endometrial cancer (EC) with a possible hereditary pattern, in Minas Gerais, Brazil. Medical records of 382 patients from different regions of the state were analyzed for the following variables: age, sex, place of birth, personal or family history of BC, OC, EC, and other types of cancer associated with hereditary syndromes. Epidemiological data were analyzed using appropriate statistical tools. The Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature guidelines were used to name the identified variants and ClinVar and BRCA Exchange databases were used to determine the biological significance of all related variants. We identified 53 distinct mutations: 29 were pathogenic variants, 13 variants of undetermined significance (VUS) and 11 benign. The most frequent mutations were *BRCA1* c.470_471delCT, *BRCA1* c.4675+1G>T and *BRCA2* c.2T>G. 25 variants appear to have been described for the first time in Brazil, of which 3 were never described in ClinVar. In addition to *BRCA1/2* mutations, variants in other genes related to hereditary syndromes that predispose to gynecological cancers were found. These results were described as a scientific article for publication in Scientific Reports, since this study allowed a deeper understanding of the main mutations identified in families in the state of Minas Gerais and demonstrates the need to assess family history of non-gynecological cancer for risk assessment of BC, OC and EC. Moreover, it is an effort for population studies to evaluate the mutation profile in the Brazilian population.

Key Words: ovarian neoplasm, breast neoplasm, endometrial neoplasm, hereditary neoplastic syndromes

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

- AKT- *AKT serine/threonine kinase 1*
- ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AMPK- Proteína quinase ativada por AMP
- APC- *APC regulator of WNT signaling pathway*
- ATM- *ATM serine/threonine kinase*
- ATR- *ATR serine/threonine kinase*
- BARD1- *BRCA1 associated RING domain 1*
- BRCA1- *Breast cancer 1*
- BRCA2- *Breast cancer 2*
- CE- Câncer de endométrio
- CHEK2- *Checkpoint kinase 2*
- CM- Câncer de mama
- CO- Câncer de ovário
- CP- Câncer de próstata
- CCR- Câncer colorretal
- CDK12- *Cyclin dependent kinase 12*
- CK1- *Caseína quinase-1*
- DVL- *Dishevelled Protein*
- FDA- *US Food and Drug Administration*
- Fz- Frizzled receptor
- GSK3- *Glicogênio sintase quinase 3*
- HER2- *Human Epidermal growth factor Receptor-type 2*
- HGVS- *Human Genome Variation Society*
- HR- Recombinação homóloga
- IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
- INCA- Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
- LFL- Síndrome Li-Fraumeni-like
- LRP5- *LDL Receptor Related Protein 5*
- MLH1- *MutL homolog 1*
- MLPA- Amplificação Multiplex de Sonda Dependente de Ligação
- MSH2- *MutS homolog 2*
- mTOR- *Mammalian target of rapamycin*

MUTYH- MutY DNA glycosylase
MRN- Complexo Mre1-Rad50-Nbs1
NCCN- National Comprehensive Cancer Network
 NHEJ- Reparo por união de extremidades não-homólogas
PALB2- Partner and localizer of BRCA2
 PARP- Poli-ADP ribose polimerase
 PARPi- Inibidores da poli-ADP ribose polimerase
PDGFRA- Platelet derived growth factor receptor alpha
 PDK1- Cinase-1 dependente de fosfoinosítídeo
PMS2- PMS1 homolog 2, mismatch repair system component
 Pol-β- DNA polimerase β
 PtdIns(3,4,5)P3- fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato
 PtdIns(4,5)P2- fosfatidilinositol-(4,5)-bifosfato
PTEN- Phosphatase and tensin homolog
RAD51- RAD51 recombinase
RAD51B- RAD51 paralog B
RAD51C- RAD51 paralog C
RAD51D- RAD51 paralog D
 REB- reparo por excisão de bases
 SC- Síndrome de Cowden
 SLF- Síndrome Li-Fraumeni
 SL- Síndrome de Lynch
 SPJ- Síndrome Peutz-Jeghers
STK11- Serine/threonine kinase 11
 SUS- Sistema Único de Saúde
TP53- Tumor protein p53
TSC1- TSC complex subunit 1
TCF/LEF- T-cell factor/lymphoid enhancer factor
TSG- Tumor supressor gene
 UFMG- Universidade Federal de Minas Gerais
 VUS- Variante de significado indeterminado
 WHO- *World Health Organization*
XRCC2- X-ray repair cross complementing 2
XRCC3- X-ray repair cross complementing 3

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	6
RESUMO	9
ABSTRACT	10
SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	11
SUMÁRIO.....	13
INTRODUÇÃO	15
2.1 Estatística do câncer	16
2.2 Síndromes de câncer hereditário na ginecologia	17
2.3 Importância do estudo genético na ginecologia	25
3. OBJETIVOS	26
3.1. Objetivo geral	26
3.2. Objetivos específicos.....	26
4. METODOLOGIA	27
4.1. Análise de prontuários	27
4.2. Análise dos dados	28
4.3. Aconselhamento genético	29
5. RESULTADOS	30
RESEARCH ARTICLE	30
ABSTRACT	31
INTRODUCTION	32
MATERIAL AND METHODS	34

RESULTS.....	35
DISCUSSION	41
CONCLUSION	45
ACKNOWLEDGEMENT	45
REFERENCES.....	46
6. DISCUSSÃO	56
7. CONCLUSÕES	59
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	60
ANEXO A- PARECER DO COEP	73
ANEXO B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	77
ANEXO C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA	81

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das maiores causas de morte do mundo e sua causa básica é o dano a genes dos sistemas regulatórios da célula chamados oncogenes e genes supressores de tumor (TSG, do inglês *tumor suppressor genes*) (VOGELSTEIN; KINZLER, 2004). A doença se caracteriza por proliferação anormal das células e pode começar em qualquer órgão ou tecido, com invasão de tecidos adjacentes ou à distância (WORLD HEALTH ORGANIZATION, [s.d.]).

Os oncogenes são versões mutadas dos proto-oncogenes, responsáveis pelo controle do crescimento e diferenciação celular (Figura 1). Eles codificam fatores de crescimento, receptores de tirosina quinase da superfície celular, fatores de transdução de sinal e fatores de transcrição nuclear (DIXON; KOPRAS, 2004). Apenas uma mutação em um alelo pode ser suficiente para a sua ativação (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016).

Os TSG bloqueiam a proliferação celular descontrolada que pode levar ao câncer. A perda destes genes através de deleções, inativações ou silenciamento epigenético faz com que o produto gênico reduza sua atividade e, assim, predisponha à tumorigênese. A perda da função do TSG requer, normalmente, mutações em ambos os alelos para a oncogênese ocorrer (Figura 1)(NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016). Instabilidade genômica pode ocorrer em razão de defeitos nas proteínas necessárias para a divisão celular precisa ou em proteínas responsáveis pelo reparo do ácido desoxirribonucleico (DNA) (VOGELSTEIN; KINZLER, 2004).

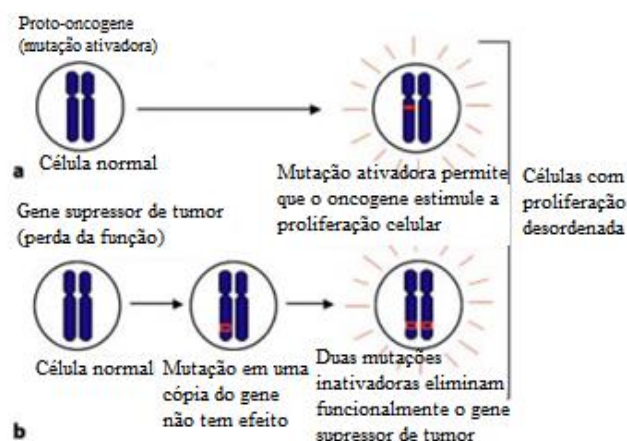


Figura 1- Proliferação anormal de células devido a mutações em proto-oncogenes e/ou TSG. a) Mutação ativadora em um alelo do proto-oncogene estimula a proliferação celular desordenada; b) Mutações em ambos os alelos de um gene supressor de tumor causam proliferação celular desordenada. Fonte: (WIJNHOVEN; VRIES, 2006)

Hanahan e Weinberg (2000) propuseram um modelo conceitual acerca das capacidades distintas e complementares que possibilitam a sobrevivência, proliferação e disseminação de células cancerígenas, denominado as seis habilidades características do câncer. Essas habilidades incluem: sinalização mitogênica sustentada, evasão dos supressores de proliferação, resistência a morte celular, imortalidade replicativa celular, indução da angiogênese, capacidade ativa de invasão e metástase. Em 2011, esses mesmos autores adicionaram outras duas habilidades emergentes: a reprogramação do metabolismo energético celular e a evasão do sistema imune (Figura 2)(HANAHAN; WEINBERG, 2000, 2011).

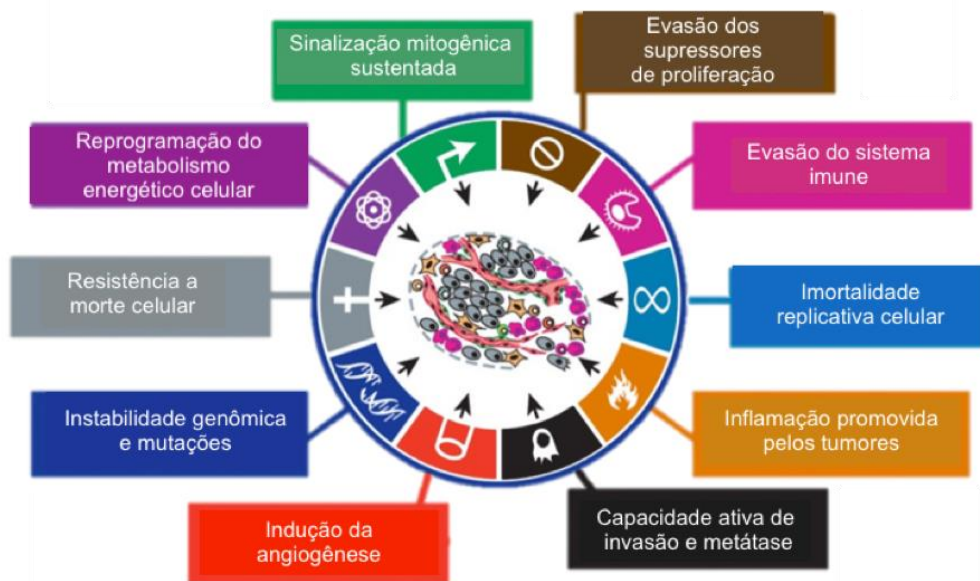


Figura 2- Habilidades celulares que caracterizam e sustentam a carcinogênese. Fonte: (HANAHAN; WEINBERG, 2011)

A ação conjunta das habilidades do tipo sinalização mitogênica sustentada, evasão dos supressores de proliferação, resistência a morte celular, imortalidade replicativa celular, indução da angiogênese, capacidade ativa de invasão e metástase, reprogramação do metabolismo energético celular e a evasão do sistema imune colaboram com o desenvolvimento dos tumores. A aquisição dessas características é possibilitada pela manutenção de um ambiente inflamatório e pela instabilidade genômica das células cancerígenas (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

2.1 Estatística do câncer

A *World Health Organization* (WHO) estimou que, em 2018, o câncer foi responsável por 9,6 milhões de mortes no mundo, com 70% das mortes nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Os cânceres de pulmão, próstata (CP), colorretal

(CCR), estômago e fígado são os tipos mais comuns em homens, enquanto mama (CM), CCR, pulmão, cervical e tireoide são os mais comuns entre as mulheres (WHO).

Entre os cânceres ginecológicos, o CM é a neoplasia com maior incidência, excluindo-se os casos de pele não melanoma, e é principal causa de morte por câncer em mulheres. Em 2018, foram estimados 2,1 milhões de novos casos no mundo, o que representava 25% de todos os casos de câncer diagnosticados em mulheres (Bray et al., 2018).

O câncer de ovário (CO), apesar de pouco prevalente, é a neoplasia maligna ginecológica mais difícil de ser diagnosticada e com menor chance de cura. A detecção em fase tardia, falta de técnicas de rastreio eficaz e resistência à quimioterapia contribuem para as altas taxas de mortalidade por CO (OHMAN; HASAN; DINULESCU, 2014). Em 2018, foram estimados 295 mil casos e 185 mil mortes, sendo o sétimo tipo de câncer mais comum e oitava causa de morte por câncer em mulheres (Bray et al., 2018).

O câncer de endométrio (CE) é o sexto câncer mais comum em mulheres, com uma estimativa mundial de 382 mil novos casos e 90 mil óbitos, em 2018 (Bray et al., 2018). O CE é a malignidade dos órgãos reprodutores mais comum nos Estados Unidos e o seu pico de incidência ocorre na sexta década de vida (Cancer Facts and Statistics | American Cancer Society, 2019). A maioria das pacientes são diagnosticadas com a doença confinada ao útero e possuem mais de 90% de sobrevida em 5 anos (KIMURA et al., 2004).

A estimativa de novos casos das neoplasias estudadas, no Brasil, para o biênio 2020-2021 é: 6.650 mulheres com CO, por ano; 66.280 novos casos de CM, por ano; 6.640 mulheres com CE, por ano, segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2020). Em Minas Gerais, são estimados 8.250 casos de CM, 630 de CO e 670 de CE, em 2020, segundo este mesmo Instituto (Tabela 1).

Tabela 1- Estimativa de novos casos das neoplasias estudadas para o biênio 2020-2021 e mortalidade Brasil em 2017.

Localização primária da neoplasia maligna	Estimativa de novos casos para 2020/2022, no Brasil	Estimativa de novos casos para 2020, em Minas Gerais	Mortalidade Brasil 2017
Mama	66.280/ano	8.250/ano	16.724
Ovário	6.650/ano	630/ano	3.879
Endométrio	6.540/ano	670/ano	1.827

Fonte: INCA, 2020

2.2 Síndromes de câncer hereditário na ginecologia

A maioria dos cânceres ginecológicos são esporádicos, mas cerca de 5% dos casos de CE e 10% dos casos de CO e CM tem um padrão hereditário (GRAFFEO et al., 2016;

HOLMAN; LU, 2012). Destes, grande parte apresentam uma mutação deletéria em um dos genes *BRCA* (FORD et al., 1998). Mutações em *BRCA1* conferem um risco de 39 a 46% de CO e 65 a 85% de CM; em *BRCA2*, o risco é de 11 a 27% para CO e 45 a 85% para CM (RING et al., 2017). Além do risco de CM e CO, mutações em *BRCA1/2* aumentam risco de câncer de CP, pâncreas e via biliar (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016) e mutações em *BRCA2* aumentam risco de melanoma, além das neoplasias citadas (RING; MODESITT, 2018). A perda da função do *BRCA1* está associada ao CM e CO em idade precoce e, em geral, apresenta tumores de alto grau histológico com padrão imunohistoquímico triplo negativo (receptores hormonais negativos e HER2 negativo). Os tumores associados à *BRCA2* usualmente são de alto grau, receptor de estrogênio positivo e HER2 negativo (MAVADDAT et al., 2012). Carreadores de mutação *BRCA* apresentam sobrevida maior nos primeiros anos após o diagnóstico de CM e CO, o que pode refletir a maior sensibilidade à quimioterapia, principalmente, às platinas (COPSON et al., 2018). Em 2014, a Sociedade Americana de Ginecologia Oncológica divulgou uma recomendação que orientava oferecer teste genético para mutações germinativas em *BRCA1/2* para todas pacientes diagnosticadas com CO, câncer de tuba uterina e peritoneal (“Genetic Testing for Ovarian Cancer | SGO”). Essa recomendação foi endossada pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

BRCA1/2 são TSG que codificam proteínas envolvidas no reparo da fita dupla do DNA, através da recombinação homóloga (RH). Assim, tumores *BRCA* mutados realizam RH de forma deficiente e sua sobrevivência depende de outras vias de reparo, que possuem menor fidelidade, como o reparo por união de extremidades não-homólogas (NHEJ, do inglês *non-homologous end joining*)(FREY; POTHURI, 2017). As poli-ADP ribose polimerase (PARP) são enzimas envolvidas neste tipo de reparo e sua inibição em pacientes *BRCA*-mutadas causa uma letalidade sintética (Figura 3) (ASHWORTH; LORD, 2018). Recentemente, os inibidores da poli-ADP ribose polimerase (PARPi) foram aprovados pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes com CO *BRCA*-mutadas e pacientes com CM metastático HER negativo *BRCA*-mutadas, que já foram tratadas com quimioterapia (FDA, 2019). Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou o PARPi olaparibe para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com CO seroso de alto grau, incluindo carcinoma da trompa de Falópio e carcinoma do peritônio, ou CO endometriode de alto grau, recidivado, sensível à platina e que respondem à quimioterapia baseada em platina (ANVISA, 2019). O medicamento também é indicado como monoterapia para tratar pacientes com CM metastático HER2 negativo, com mutação germinativa no gene *BRCA* (patogênica ou suspeitamente patogênica), previamente tratados com quimioterapia (ANVISA, 2019). PARPi

também podem causar letalidade sintética em tumores BRCAness (ASHWORTH; LORD, 2018). BRCAness é um termo utilizado para tumores que não possuem mutação germinativa em *BRCA*, mas possuem mutação em outros genes envolvidos na RH e/ou vias de reparo de DNA associadas (*ATM*, *ATR*, *BARD1*, *PALB2*, *CDK12*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* e os genes *MMR*) e, assim, também apresentam RH deficiente (Ashworth & Lord, 2018; Easton, 2004; Frey & Pothuri, 2017; Silva et al., 2014).

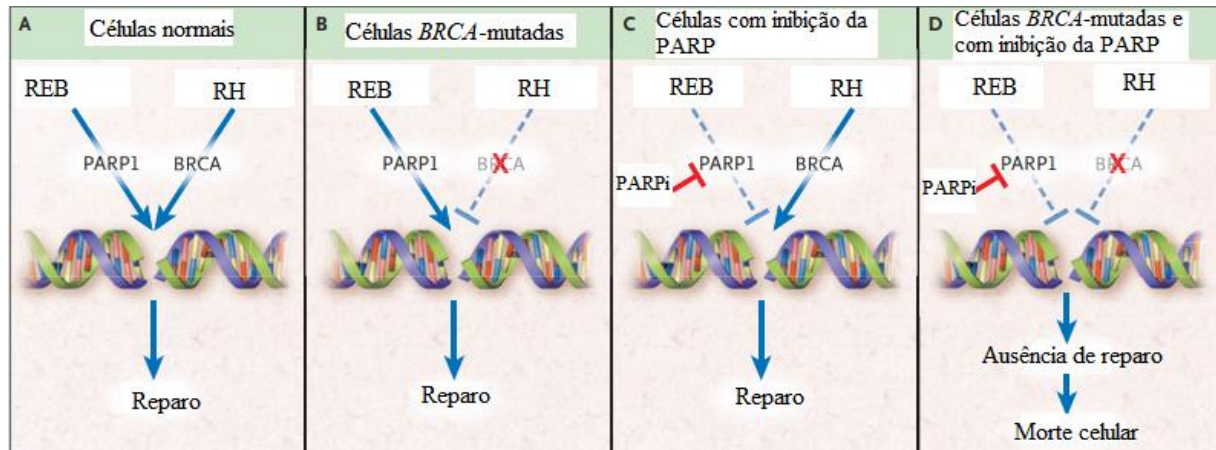


Figura 3- Mecanismo de letalidade sintética dos PARPi. A) Em células normais, o reparo por excisão de bases (REB) e a RH estão disponíveis; B) Em células *BRCA*-mutadas, a RH é deficiente e o reparo é realizado por REB ou outras vias de reparo; C) Com a inibição da PARP, o REB não pode ser realizado e a célula utiliza a RH para o reparo do dano; D) Em células *BRCA*-mutadas e com inibição da PARP, o reparo não pode ser realizado por REB ou RH, assim, ocorre a morte celular. Figura adaptada: (IGLEHART; SILVER, 2009)

Além de *BRCA1/2* e outros genes estão relacionados à síndrome do CM (*CDH1*, *PTEN*, *TP53*), outras variantes genéticas predisõem ao risco desta neoplasia, tais como: *PALB2*, associada a alto risco de desenvolver CM e *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *RAD51D* a risco moderado (COUCH et al., 2017). Mutações em *RAD51C*, *RAD51D* e *BRIPI* também foram relacionadas a um aumento no risco de CO (COUCH et al., 2017; PELTTARI et al., 2011, 2012; RAFNAR et al., 2011). Síndromes associadas a tumores hereditários, como a síndrome de Lynch (SL), síndrome Li-Fraumeni e Li-Fraumeni-like (SLF/LFL), síndrome de Cowden (SC) e síndrome Peutz-Jeghers (SPJ) também representam uma característica importante na carcinogênese dos tumores ginecológicos.

A SL é herdada de forma autossômica dominante e está associada a mutações em 1 dos 4 genes *MMR* (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6* e *PMS2*) ou no gene *EPCAM*, que é o regulador do *MSH2*. Os genes mais afetados são o *MLH1*, *MSH2*, seguido pelo *MSH6* e o *PMS2* (PELTOMÄKI; VASEN, 2004). Esses genes codificam proteínas envolvidas no sistema de reparo de mal pareamento do DNA ou MMR, que mantêm a fidelidade genômica ao corrigir incompatibilidades nucleotídicas ocorridas durante a replicação do DNA. Assim, o *MMR* desempenha um papel importante na via de resposta a danos no DNA, que elimina células

severamente danificadas e impede a mutagênese a curto prazo e a tumorigênese a longo prazo (LI, 2008). Inativação do *MMR* está associado a cânceres hereditários e esporádicos, sendo CCR, CE, CO e câncer de estômago as principais neoplasias relacionados à SL. Cerca de 15% dos CO hereditários e 2 a 6% dos CE são causados pela SL (LEENEN et al., 2012; RING et al., 2017). O risco ao longo da vida para CE na SL pode chegar a 60% (SUN et al., 2019). Alguns estudos sugerem risco aumentado de CM nos portadores da síndrome (BUERKI et al., 2012; WALSH et al., 2010).

A SLF/LFL ocorre devido a mutações germinativas no gene supressor de tumor *TP53*, cuja proteína codificada responde a diversos estresses celulares para regular a expressão de múltiplos genes envolvidos em processos cruciais na célula para a supressão do tumor (KRATZ et al., 2017). A síndrome está associada a alto risco de desenvolver múltiplos cânceres primários, como mama, ovário, sarcomas, cérebro, adrenocortical e leucemias. O risco de CM em pacientes mutadas é de 50% aos 60 anos (MASCIARI et al., 2012). Mutações em *TP53* são as mais frequentes em cânceres no mundo e mais de 45.000 mutações somáticas e germinativas já foram descritas (LEROY; ANDERSON; SOUSSI, 2014). No Brasil, a variante mais frequente é a *TP53* c.1010G>A (p.R337H), identificada em 0,3% da população da região Sul e Sudeste do país (HAHN et al., 2018; PALMERO et al., 2008), o que corresponde a uma frequência 300 vezes maior do que qualquer mutação associada a SLF (GARRITANO et al., 2010).

CHEK2 (ou *CHK2*) codifica CHEK2, uma quinase que desempenha papel crítico no reparo do DNA. Após fosforilação mediada por ATM, CHEK2 ativada fosforila proteínas críticas do reparo celular, como TP53, CDC25C e BRCA1, e, assim, promove interrupção do ciclo celular e ativação do reparo do DNA (EASTON, 2004). A fosforilação de CDC25C e CD25A interrompe o ciclo celular, enquanto fosforilação de BRCA1 medeia a via de reparo RH e reprime a NHEJ. Quando o dano celular não pode ser reparado, CHEK2 regula a apoptose por fosforilação de P53, E2F1 e PML (Figura 4) (STOLZ; ERTYCH; BASTIANS, 2011). Alguns estudos têm demonstrado que mutações em *CHEK2* aumenta o risco de outros tipos de câncer, como CP, CCR e câncer renal (CYBULSKI et al., 2004). A variante mais estudada é a 1100delC presente em 0.2%-1.4% da população europeia e que confere alto risco de CM (CYBULSKI et al., 2004; EASTON, 2004).

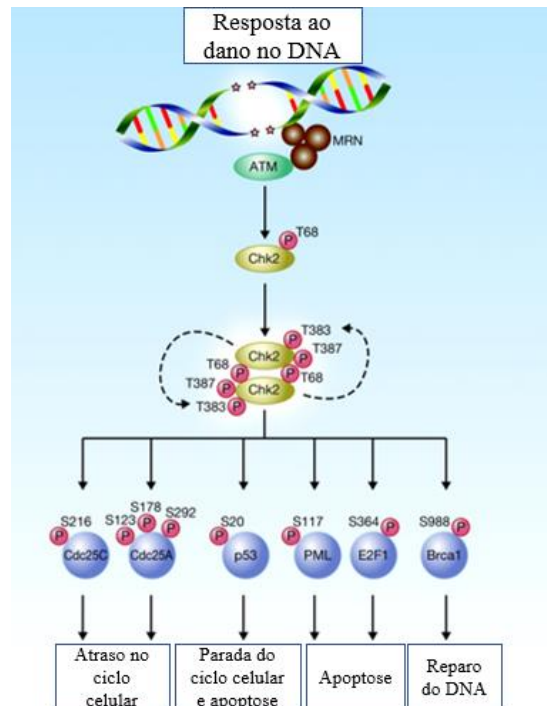


Figura 4- Papel do CHK2 em resposta ao dano ao DNA e regulação da mitose. Após a quebra da fita dupla do DNA, o complexo de sensores de danos Mre1-Rad50-Nbs1 (MRN) recruta ATM, que fosforila e ativa CHK2. CHK2 ativada fosforila proteínas críticas do reparo celular, como TP53, CDC25C e BRCA1, e, assim, promove interrupção do ciclo celular e ativação do reparo do DNA. Quando o dano não pode ser reparado, CHK2 regula a apoptose por fosforilação de P53, E2F1 e PML. Figura adaptada de: (STOLZ; ERTYCH; BASTIANS, 2011)

RAD51 é um gene que codifica uma recombinase de DNA que interage com BRCA2 e catalisa a invasão e troca de cadeias entre as sequências homólogas durante o reparo de fitas duplas na RH. Esse processo é facilitado pelo recrutamento dos parálogos de *RAD51* (*RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *XRCC2* e *XRCC3*) que formam complexos distintos, para catalisar o pareamento homólogo entre o DNA de fita simples e dupla, via RH. (*RAD51D* *RAD51* PARALOG D [HOMO SAPIENS (HUMAN)] - GENE - NCBI, [s.d.]). Estudos têm demonstrado que *RAD51C* e *RAD51D* são genes de susceptibilidade ao risco moderado a alto para CO, com risco relativo de 6.3 (LOVEDAY et al., 2011; PELTTARI et al., 2011). Os resultados a respeito de risco aumentado para CM em ambos os genes são conflitantes (LU et al., 2019; MEINDL et al., 2010). Estudo realizado por Loveday *et al* evidenciou que pacientes com câncer com mutações em *RAD51D* podem se beneficiar de terapias com PARPi.

A SC é o tipo mais comum da Síndrome dos Hamartomas Múltiplos e ocorre devido à mutação no gene *PTEN*. Esse gene codifica uma fosfatase de dupla especificidade que desempenha supressão de tumor por regular negativamente a via de sinalização PI3K/Akt/mTOR de sobrevivência de células (BUBIEN et al., 2013; SALMENA; CARRACEDO; PANDOLFI, 2008; SONG; SALMENA; PANDOLFI, 2012) (Figura 5). A SC

papel importante na polaridade celular e regula a via de sinalização Wnt, por inibição da glicogênio sintase quinase 3 (GSK3) responsável pela fosforilação da β -catenina (Figura 6A)(LIN-MARQ; BOREL; ANTONARAKIS, 2005). *STK11 (LKB1)* também está envolvido na regulação negativa da via mTOR, por ativar proteína quinase ativada por AMP (AMPK) e, assim, regular a via TSC (Figura 5)(BEGGS et al., 2010). Mais de 90% dos portadores da SPJ desenvolverão malignidade, sendo metade, aproximadamente, no sistema gastrointestinal (LIN-MARQ; BOREL; ANTONARAKIS, 2005). O risco ao longo da vida de CM é de, aproximadamente, 55%, com diagnóstico em idade média aos 37 anos, e CO 21%, com idade média de 28 anos (BEGGS et al., 2010; GIARDIELLO et al., 2000).

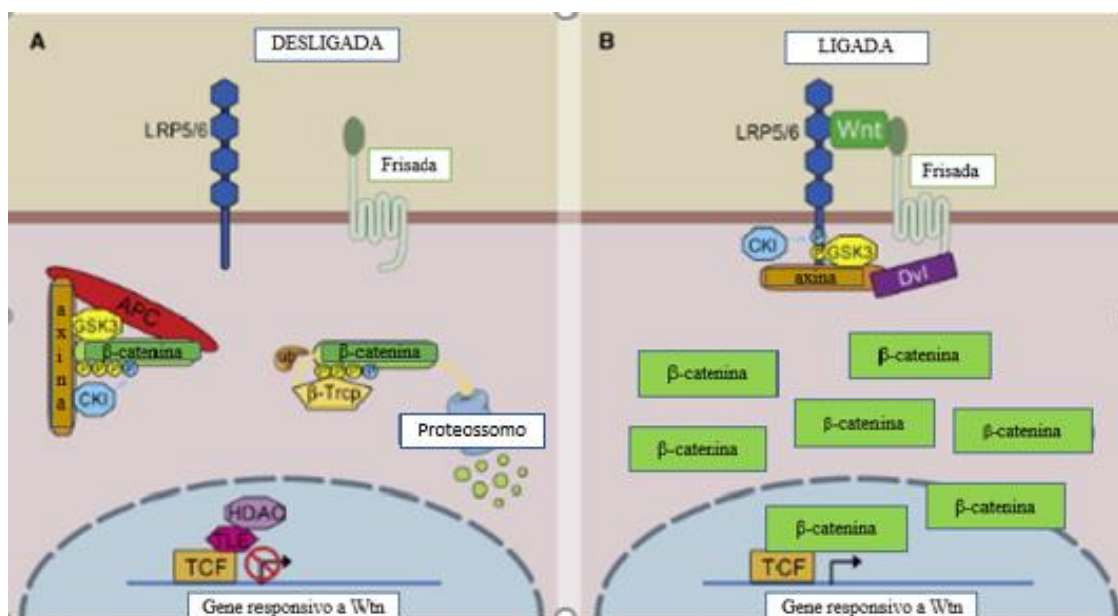


Figura 6- Controle do ciclo celular por inibição da GSK3 na ausência da sinalização via Wnt. (A) Na ausência de Wnt, a β -catenina citoplasmática forma um complexo com as proteínas supressora de tumor axina, APC, GSK3 e caseína quinase-1 (CK1), e é fosforilada por CK1 (azul) e GSK3 (amarelo). A β -catenina fosforilada é reconhecida pela ubiquitina ligase β -Trcp E3, que tem como alvo a β -catenina para degradação proteossômica. Os genes alvo Wnt são reprimidos por TCF-TLE/Groucho e histona desacetilases (HDAC); (B) Na presença do ligante Wnt, forma-se um complexo receptor entre *frizzled receptor* (Fz) e *LDL Receptor Related Protein 5* (LRP5). O recrutamento de *Dishevelled Protein* (Dvl) por Fz leva à fosforilação de LRP5/6 e ao recrutamento da axina, o que interrompe a fosforilação/degradação da β -catenina, mediada por axina. A β -catenina se acumula no núcleo, onde serve como um coativador do *T-cell factor* (TCF) para ativar os genes responsivos a Wnt, os quais conduzem a um aumento da proliferação e invasão celular. Figura adaptada de: (MACDONALD; TAMAI; HE, 2009)

O gene *APC* desempenha importante função supressora de tumor em muitos processos celulares, como migração, proliferação, diferenciação, adesão, estabilidade cromossômica, transporte mitocondrial e apoptose (NARAYAN et al., 2016). Na via Wnt, o gene tem função na degradação da β -catenina, portanto, sua mutação acarreta aumento da β -catenina no núcleo e consequente ativação dos genes responsivos a Wnt, os quais conduzem a um aumento da proliferação e invasão celular (MACDONALD; TAMAI; HE, 2009;

NARAYAN et al., 2016). Além disso, *APC* está envolvido na via de REB, assim, a ineficiência do reparo, pela mutação neste gene, pode acumular dano ao DNA e predispor ao câncer, inclusive ao CM (NARAYAN et al., 2016). Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, presentes na fumaça do cigarro, dieta e poluição do ar, são importantes carcinógenos para CM (BOSTRÖM et al., 2002) e a maior parte do reparo do DNA lesado é realizada pela via REB, cujo gene *APC* está envolvido. O *MUTYH* também é responsável pelo REB, pois codifica uma DNA-glicosilase responsável por danos oxidativos ao DNA. Mutações neste gene são associadas ao CCR, além de CE e CM (CONDE et al., 2009; RENNERT et al., 2012; WIN et al., 2011). Alguns estudos mostraram risco aumentado de CM associado a algumas variantes de *MUTYH* (RENNERT et al., 2012; WASIELEWSKI et al., 2010).

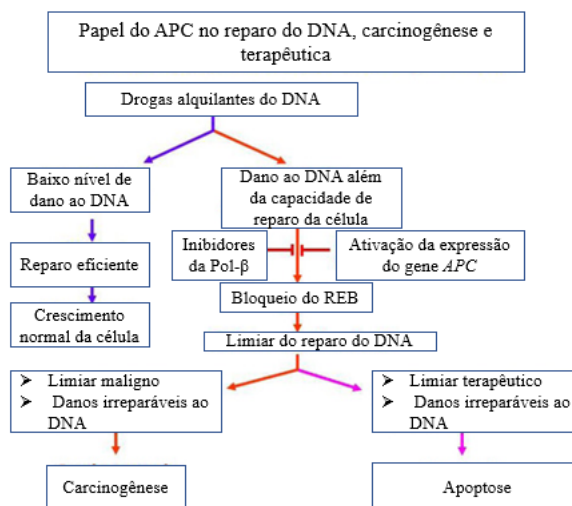


Figura 7- Papel do APC na via de reparo por excisão de bases, carcinogênese e terapêutica. APC bloqueia a DNA polimerase β (Pol- β) e impede o REB. Dependendo da severidade do dano ao DNA, ocorre apoptose ou carcinogênese. Figura adaptada de: (NARAYAN; SHARMA, 2015)

A síndrome do tumor estromal gastrointestinal familiar é uma doença rara e está relacionada a mutação no gene *PDGFRA* ou *KIT*. A superexpressão *PDGFRA* está associado a tumorigênese e proliferação celular, particularmente em CMs (CABRAL et al., 2017; SPANHEIMER et al., 2015; XU et al., 2017). *PDGFRA* codifica glicoproteínas transmembranas altamente homólogas que pertencem à família do receptor tipo III tirosina-quinase e sua superexpressão está associada à ativação de vias de transdução de sinal a jusante que promovem a sobrevivência celular, a proliferação e a tumorigênese celular, inclusive em CM (CABRAL et al., 2017; LASOTA; MIETTINEN, 2008; SPANHEIMER et al., 2015; XU et al., 2017). Inibidores dos receptores de tirosina-quinases tem sido estudados como potenciais

alvos terapêuticos do CM nas pacientes com mutação neste gene (HOJJAT-FARSANGI, 2014; SPANHEIMER et al., 2015).

2.3 Importância do estudo genético na ginecologia

O câncer é uma doença fundamentalmente genética, que pode ocorrer como resultado de mutações somáticas e/ou germinativas (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016). O conhecimento acerca da genética da doença está em crescimento, uma vez que as informações sobre novos genes e os já conhecidos são associadas à cânceres hereditários. Há um aumento nos achados de variantes genéticas de significado indeterminado (VUS) com os testes de painéis multigenes (YURGELUN; HILLER; GARBER, 2015), assim a realização de pesquisas de registro deve ser encorajada, para tentar entender o significado dessas variantes e correlacioná-las ao câncer. As predisposições herdadas são significativamente determinantes do risco de um indivíduo desenvolver câncer e, assim, a pesquisa de mutações genéticas permite identificar pacientes e familiares nos quais o risco é elevado. A identificação da predisposição de um câncer hereditário, associado a mutação genética, é de suma importância na saúde pública, pois muda o manejo da doença e permite que os pacientes e seus familiares em risco se beneficiem de medidas voltadas para o diagnóstico precoce e intervenção, condutas profiláticas voltadas para redução do risco para o câncer e o prognóstico seja melhor para esses indivíduos, com diminuição da morbidade e mortalidade. Além disso, em alguns casos, pode possibilitar tratamentos oncológicos específicos (GARNIS; BUYS; LAM, 2004).

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Avaliar o perfil de mutações germinativas em pacientes oriundos de diferentes regiões do Estado de Minas Gerais, que foram submetidas a aconselhamento genético para avaliação de risco para o CM, CO e CE com possível padrão hereditário.

3.2. Objetivos específicos

1. Avaliar a presença de mutações germinativas nos genes associados à síndrome de CM, CO e CE, em pacientes com história pessoal ou familiar de CM, CO e CE com possível padrão hereditário.

2. Avaliar a presença de mutações germinativas em outros genes não associados a síndrome de CM e CO, em pacientes com história pessoal ou familiar de CM, CO e CE com possível padrão hereditário.

3. Associar a presença de mutações nos genes com as características clínicas das pacientes e o tipo de tumor.

4. Caracterizar as variantes genéticas detectadas através do banco de dados Clinvar e BRCA Exchange.

5. Comparar os dados obtidos com dados já reportados na literatura da população brasileira e “*The Cancer Genome Atlas*”.

4. METODOLOGIA

4.1. Análise de prontuários

Entre abril de 2017 e outubro de 2018, foram analisados os prontuários de 382 pacientes que realizaram o aconselhamento genético, devido à suspeita de câncer com padrão hereditário. Para a composição da amostra deste estudo foram selecionados os pacientes que apresentaram história pessoal ou familiar de CM, CO e/ou CE.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (CAEE: 01758418.0.0000.5149, Parecer # 3.134.990).

Foram considerados os seguintes critérios para participação neste estudo:

Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de CM, CO, CE, acima de 18 anos, que realizaram aconselhamento genético e que podem ter realizado teste para pesquisa de mutação genética associada à predisposição ao câncer hereditário
- Pacientes assintomáticos com história familiar de CM, CO e/ou CE ou outros tipos de câncer hereditário, acima de 18 anos, que realizaram aconselhamento genético e que podem ter realizado teste para pesquisa de mutação genética associada à predisposição ao câncer hereditário
- Termo de consentimento livre e esclarecido assinado

Critérios de exclusão:

- Pacientes cujos prontuários apresentam dados incompletos.

4.2. Análise dos dados

Para a composição da amostra foram analisadas as variáveis: idade, sexo, naturalidade, história pessoal ou familiar de CM, CO e CE e outros tipos de câncer associado a síndromes hereditárias, solicitação e resultado de teste genético. A idade considerada foi a do diagnóstico para pacientes com história pessoal de câncer e a idade da consulta para os pacientes assintomáticos. Para os pacientes com CM, também foram analisados os resultados de histologia e imunohistoquímica. A naturalidade foi definida de acordo com as mesorregiões de Minas Gerais, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (Figura 8) (IBGE). A história familiar associada às síndromes hereditárias foi definida de acordo com os critérios do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para as síndromes hereditárias relacionadas ao risco de câncer. Muitos outros tipos de câncer fazem parte do fenótipo da história familiar de CM, CO e CE: câncer de pâncreas, câncer de próstata (CP), melanoma, sarcoma, carcinoma adrenocortical, câncer cerebral, câncer difuso, câncer de cólon, câncer de tireoide e câncer de rim. Outras manifestações clínicas foram consideradas como manifestações dermatológicas e/ou macrocefalia e pólipos hamartomatosos do trato gastrointestinal (Pilarski et al., 2019).

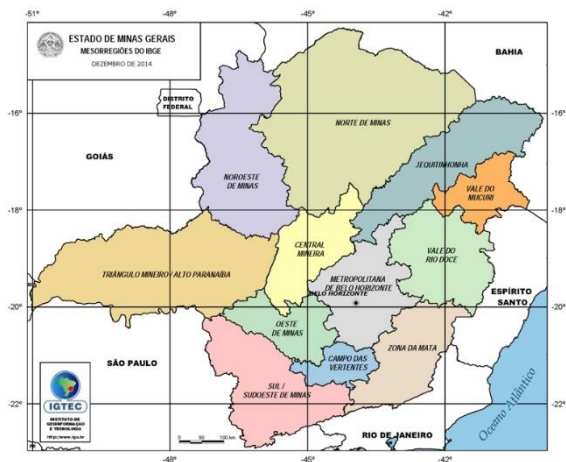


Figura 8- Mesorregiões do Estado de Minas Gerais, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)

O teste genético foi realizado usando metodologias distintas, incluindo análise genética completa por Sanger ou sequenciamento de próxima geração, análise de mutação pontual por Sanger e Amplificação de Sonda Dependente de Ligação Multiplex (MLPA) para análise de grandes rearranjos genômicos, de acordo com a história dos pacientes.

Os dados foram armazenados no programa Excel do Microsoft Office. As variantes identificadas foram nomeadas segundo as diretrizes da nomenclatura da *Human Genome Variation Society* (HGVS) (<http://varnomen.hgvs.org/>) e o seu significado biológico foi determinado pela análise do banco de dados do ClinVar (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/) e do

BRCA Exchange (<https://brcaexchange.org/>). Os dados obtidos foram comparados com os dados da população em geral e a literatura internacional.

4.3. Aconselhamento genético

O estudo de mutações germinativas foi precedido de aconselhamento genético pré e pós teste com intuito de orientar as pacientes sobre a repercussão e influência dos resultados no manejo preventivo da própria paciente e de seus familiares. Assim a decisão do teste foi realizada de forma consciente e informada conforme TCLE assinado pelos pacientes (ANEXO 1).

5. RESULTADOS

RESEARCH ARTICLE

GERMINATIVE MUTATIONS LANDSCAPE IN MINAS GERAIS, BRAZIL PATIENTS UNDERGONE TO GENETIC COUNSELING FOR GYNECOLOGICAL AND BREAST CANCER

Camila Martins de Carvalho¹, Letícia da Conceição Braga², Luciana Maria Silva⁴,
Anisse Marques Chami Ferraz³, Agnaldo Lopes da Silva Filho¹

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

²OncoTag Desenvolvimento de Produtos e Serviços para Saúde Humana, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

³Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade Medicina, Campus Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

⁴Serviço de Biologia Celular, Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento, Fundação Ezequiel Dias, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil.

*Corresponding author: Agnaldo Lopes da Silva Filho

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 190, Santa Efigênia, Belo Horizonte/MG, Brazil, CEP 30130-100

E-mail address: agnaldo.ufmg@gmail.com

ABSTRACT

Most gynecological cancers are sporadic, but about 5 to 10% of cases have a hereditary pattern. Most cases of hereditary breast cancer (BC) and ovarian cancer (OC) are attributable to mutations in one of the *BRCA* genes. The risk of gynecological malignancies may be associated, less frequently, with other hereditary cancer predisposing syndromes, such as Li-Fraumeni Syndrome, Lynch Syndrome, and Cowden Syndrome. Understanding the genetic predisposition to cancer leads to better identification of patients at risk, thus the health care professionals will be able to coordinate strategies for early detection and risk reductions cancer management for patients with pathogenic/likely pathogenic mutations. The present study evaluated the profile of germline mutations present in patients who underwent genetic counseling for risk assessment for BC, OC and endometrial cancer (EC) with a possible hereditary pattern. Medical records of 382 patients who underwent genetic counseling after informed consent were analyzed. For the composition of the sample, the following variables were analyzed: age, sex, place of birth, personal or family history of BC, OC, EC, and other types of cancer associated with hereditary syndromes. Epidemiological data were analyzed using appropriate statistical tools. The Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature guidelines were used to name the identified variants and ClinVar and BRCA Exchange databases were used to determine the biological significance of all related variants. We identified 53 distinct mutations: 29 pathogenic variants, 13 variants of undetermined significance (VUS) and 11 benign. The most frequent mutations were *BRCA1* c.470_471delCT, *BRCA1* c.4675+1G>T and *BRCA2* c.2T>G. 25 variants appear to have been described for the first time in Brazil, of which 3 were never described in ClinVar. In addition to *BRCA1/2* mutations, variants in other genes related to hereditary syndromes that predispose to gynecological cancers were found. This study allowed a deeper understanding of the main mutations identified in families in the state of Minas Gerais and demonstrates the need to assess family history of non-gynecological cancer for risk assessment of BC, OC, and EC. Moreover, it is an effort that contributes to population studies to evaluate Brazilian's risk cancer mutation profile.

Key Words: ovarian neoplasm, breast neoplasm, endometrial neoplasm, hereditary neoplastic syndromes

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common cancer, excluding non-melanoma skin cancer, and is the leading cause of cancer death in women. In 2018, there were almost 2.1 million new cases of BC worldwide, which represents 25% of all cancer cases diagnosed in women (Bray et al., 2018; “Global Cancer Observatory,” 2019). On the other hand, ovarian cancer (OC) is difficult to be diagnosed and the most lethal gynecological malignancy. Late detection, lack of effective screening techniques, and resistance to chemotherapy contribute to high OC mortality rates (OHMAN; HASAN; DINULESCU, 2014). In 2018, there were 295,414 cases of OC and 184,799 deaths from it. OC is the seventh most common cancer and eighth cause of cancer death in women (Bray et al., 2018; “Global Cancer Observatory,” 2019). Endometrial cancer (EC) is the sixth most common cancer in women, with a worldwide incidence in 2018 of 382,069 and 89,929 deaths (Bray et al., 2018; “Global Cancer Observatory,” 2019). EC is the most common gynecological malignancy in the United States and its peak incidence occurs in the sixth decade of life (“Cancer Facts and Statistics | American Cancer Society,” 2019). Most patients are often diagnosed with disease confined to the uterus and have a 5-year survival of 90% (MORICE et al., 2016). In Brazil, for the 2020-2022 biennium, 6,650 cases of OC were estimated, per year, 66,280 new cases of BC per year, 6,540 new cases of EC, per year, according to the National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA, 2020). In Minas Gerais, 8,250 cases of BC, 630 of OC and 670 of EC were estimated in 2020, according to this same Institute.

Most gynecological cancers are sporadic, but approximately 5 % of EC, 25% of OC and 10-30% of BC have hereditary pattern (APOSTOLOU et al., 2013; GRAFFEO et al., 2016; HOLMAN; LU, 2012; KONSTANTINOPOULOS et al., 2020). Most cases of hereditary BC and OC are attributable to mutations in one of the *BRCA* genes (FORD et al., 1998; GRAFFEO et al., 2016). *BRCA1* mutations confer a lifetime risk for developing OC of 39-46 % and 65-85 % for BC. *BRCA2* mutations are associated with a lifetime risk of 11-27% for OC and 45-85% for BC (RING et al., 2017). *BRCA1/2* mutations also increase the risk of prostate cancer (PC), pancreas cancer and bile duct cancer (Nussbaum et al., 2016), and mutations in *BRCA2* increase the risk of melanoma, besides these neoplasms (RING; MODESITT, 2018). These two genes are tumor suppressor genes that encode proteins involved in the double-stranded DNA repair pathway, via homologous recombination (HR). Thus, *BRCA*-mutated tumors have deficient HR and their survival depends on other repair pathways like non-homologous end-joining (NHEJ)(FREY; POTHURI, 2017).

Hereditary tumor-associated syndromes such as Lynch syndrome (LS), Li-Fraumeni syndrome (LFS), Peutz-Jeghers syndrome (PJS), and Cowden syndrome (CS) also represent an important feature in the carcinogenesis of gynecological and breast tumors. LS is an autosomal dominant inherited syndrome associated with mutation in 1 of the 4 mismatch repair (*MMR*) genes (*MSH2*, *MLH1*, *MSH6* and *PMS2*) or in the *EPCAM* gene, which is *MSH2*'s regulator. About 15% of OC's cases and 2-6% of EC's cases are caused by LS (LEENEN et al., 2012; RING et al., 2017). Some studies suggest an increased risk of BC in patients with LS (BUERKI et al., 2012; ROBERTS et al., 2018; WALSH et al., 2010). In 2017, US Food and Drug Administration (FDA) approved the use of pembrolizumab as a possibility of immunotherapy in patients with EC, who have microsatellite instability (MSI) or *MMR*-deficient (LEE et al., 2018). LFS is associated with germline mutations in the *TP53* tumor suppressor gene and its carriers are at high risk of developing primary cancers such as breast, ovarian, sarcoma, brain, adrenocortical and leukemia. The lifetime risk of BC in mutated patients is 50% by the age of 60 (MASCIARI et al., 2012). PJS is a rare disorder associated with pathogenic mutations in *STK11*. This syndrome confers an elevated lifetime risk of several cancers as gastrointestinal, BC and OC (APOSTOLOU; FOSTIRA; BAUDI, 2013). CS is a rare but clinically diagnosable Multiple Hamartoma Syndrome and is associated with germline mutations in the *PTEN* tumor suppressor gene. CS confers up to 85% lifetime risk of BC and up 30% of EC (NGEOW; SESOCK; ENG, 2017; TAN et al., 2012).

Besides *BRCA1/2* and other BC syndrome-related genes (*CDH1*, *PTEN*, *TP53*), other genetic variants predispose to the risk of this neoplasm such as: *PALB2* is associated with high risk (COUCH et al., 2017), and *CHEK2*, *ATM*, *BARD1*, *RAD51D* associated with moderate risk (COUCH et al., 2017). Mutations in *RAD51C*, *RAD51D* and *BRIPI* were also related to increased risk of OC (COUCH et al., 2017; PELTTARI et al., 2011; RAFNAR et al., 2011).

The understanding of genetic predisposition to cancer leads to better identification of patients at risk thus gynecologists, mastologists, oncologists, and geneticists will be able to coordinate strategies for detection, management, and preventive measures against the disease. Furthermore, integrate genetic testing with clinical practice is essential for patients diagnosed with cancer, as genetic knowledge can impact treatment (RANDALL et al., 2017). The aim of this study was to evaluate the profile of germline mutations in patients from different regions of Minas Gerais State, who were submitted to genetic counseling for risk assessment for BC, OC, and EC with possible hereditary pattern.

MATERIAL AND METHODS

Between April 2017 and October 2018, it was analyzed a cohort of 382 of patients undergoing genetic counseling due to suspected hereditary cancer at a genetic referral center in Belo Horizonte. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Minas Gerais (CAEE: 01758418.0.0000.5149, Parecer No. 3,134,990) and prior written consent was accepted from all participants. The following variables were analyzed for the composition of this study: age, gender, naturality, personal or family history of BC, OC, EC, and other cancers associated with hereditary syndromes, genetics tests and its outcome. The age was defined by the one at the diagnosis of patients with personal history of cancer and the age of the medical exam for asymptomatic patients. For patients with BC, we also analyzed the results of histology and immunohistochemistry. Naturality was defined according to the mesoregions of Minas Gerais, according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) (Figure 1). Family history associated with hereditary syndromes was defined according to the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for the hereditary syndromes related to cancer risk. Many other cancers were part of family history phenotype besides BC, OC and EC: pancreatic cancer, prostate cancer (PC), melanoma, sarcoma, adrenocortical carcinoma, brain cancer, diffuse cancer, colonic cancer, thyroid cancer, kidney cancer. Other clinical manifestation were considered like dermatologic manifestations and/or macrocephaly, and hamartomatous polyps of the gastrointestinal tract (PILARSKI et al., 2019).

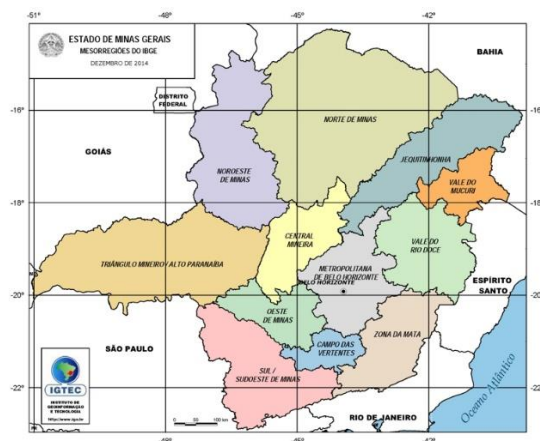


Figure 1- Minas Gerais State mesoregions, according to Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE)

Genetic testing was performed using distinct methodologies including complete Sanger Sequencing or Next Generation Sequencing, Sanger point mutation analysis and Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MLPA) for analysis of large genomic rearrangements according to patients' history.

Data were stored in the Microsoft Office Excel program and were analyzed using appropriate statistical tools SPSS Statistics 19 for Windows (IBM, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) to identify the types of mutations present in the studied population, determine their prevalence and assess the outcomes.

The Human Genome Variation Society (HGVS) nomenclature guidelines (<http://varnomen.hgvs.org/>) were used to name the identified variants and the ClinVar (www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/) and BRCA Exchange (<https://brcaexchange.org/>) database were used to determine the biological significance of all reported variants.

Germline mutations tests and its study were preceded by genetic counseling in order to guide the patients on the repercussion and influence of the results on the cancer reducing risk management for the patients and their family.

RESULTS

A total of 382 patients with personal and /or family history of BC, OC, EC, and other cancers associated with hereditary syndromes were selected at a referral center in Belo Horizonte, Minas Gerais. 55.76% patients (213/382) were symptomatic (personal history of cancer) and 44.24% (169/382) were asymptomatic (absence of the disease). Of the symptomatic patients, 159 had personal history of BC, 10 of OC, 4 of EC, 32 were diagnosed with non-gynecological cancers associated with hereditary syndromes, and 8 patients had more than one type of cancer: 1 had BC and OC associated, 1 BC and EC, 1 BC, OC and melanoma, and 5 had BC and non-gynecological cancers. Of the asymptomatic patients, 54 sought genetic counseling due to previous identified family mutation and 115 due to family history of cancer without previously identified mutation (Figure 2). 354 patients were females (354/382, 92.7%) and 28 males (28/382, 7.3%). There were no patients younger than 18 years (0/382), according to exclusion criteria, 1 between 18-20 years (1/382, 0.26%), 45 between 21-30 years (45/382, 11.78%), 113 between 31-40 years (113/382, 29.58%), 101 between 41-50 years (101/382, 26.44%), 64 between 51-60 years (64/382, 16.75%), 43 aged 61-70 years (43/382, 11.26%), 8

aged over 70 years (8/382, 2.10%), and there was no data on the age of 7 patients (7/382, 1.83%).

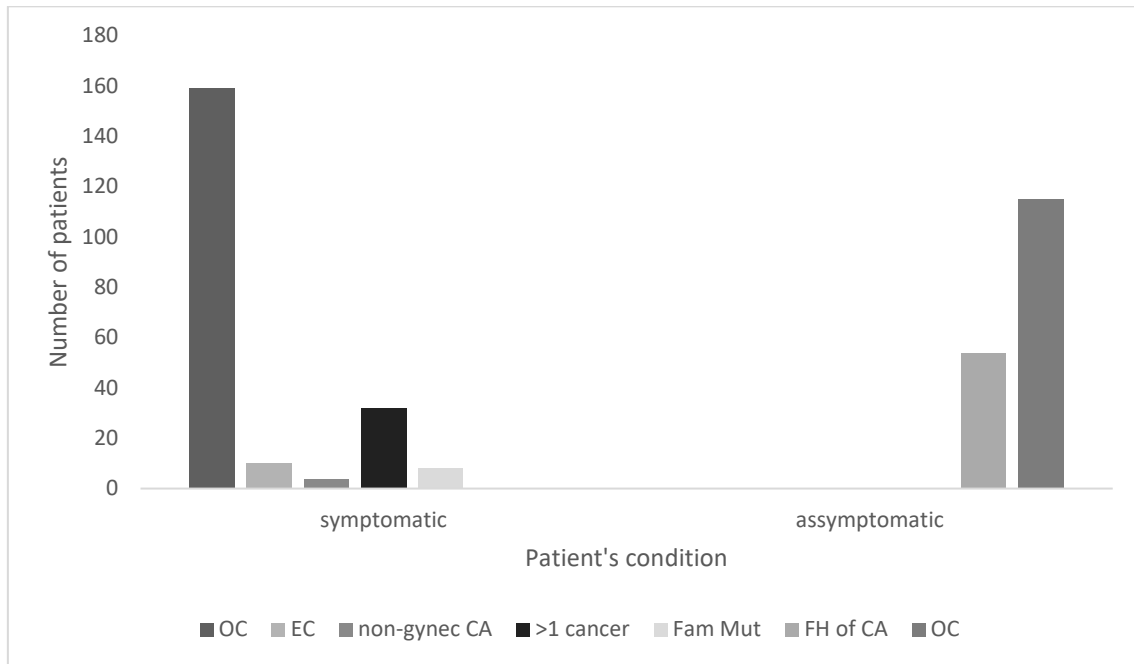


Figure 2- Personal and genetic family history of the patients recruited for the study. BC, personal history of breast cancer; OC, personal history of ovarian cancer; EC, personal history of endometrial cancer; non-gyn CA, personal history of non-gynecological cancer associated with hereditary syndromes; >1CA, personal history of more than one type of cancer; FamMut, identified family mutation; FH CA, family history of cancer without previously identified mutation.

Most patients are from the Belo Horizonte Metropolitan Region (277/382), followed by West of Minas Gerais with 21 patients, 18 from the Rio Doce Valley, 10 from Campo das Vertentes, 9 from the North of Minas Gerais, 8 from the Central Region and 8 from Zona da Mata, 4 from South/Southwest of Minas Gerais, 3 from Mucuri Valley, 2 from Triângulo Mineiro/Alto do Parnaíba and 2 from Jequitinhonha. There were no cases from the Northwest of Minas Gerais. Three cases have Ashkenazi ancestry, all from the Belo Horizonte Metropolitan Region, but 1 with family from Poland, 1 from Turkey and 1 from Romania. Four cases were from other countries: 3 from Lebanon and 1 from Italy. There was no data in the medical records about place of birth of 5 patients.

Genetic testing was requested for 175 patients, in some cases for more than one gene. 163 tests were performed for *BRCA1* gene, 162 for *BRCA2*, 7 for *APC*, 3 for *MUTYH*, 3 for *RET*, 2 for *MMR*, 1 for *TP53* and 1 for *PTEN*. Tests for specific mutations were requested for 75 patients: 43 for *BRCA1*, 19 for *BRCA2*, 11 for *TP53*, 2 for *MMR*; MLPA was requested for 60 patients, in some cases for more than one gene: 54 for *BRCA1*, 53 for *BRCA2*, 4 for *APC*, 2 for *MUTYH*, 1 for *TP53* and 1 for *MMR*. Multigene panels were requested for 30 patients.

Ninety-one patients did not return to medical consultation until the date of the survey completion.

A total of 85 variants were identified in 72 patients. Of these, there were 53 distinct mutations, 20 in *BRCA2*, 18 in *BRCA1*, 2 in *APC*, 2 in *MUTYH*, 2 in *TSC1*, 2 in *MSH2*, 1 in *MLH1*, 1 in *RAD51D*, 1 in *CHEK2*, 1 in *PDGFRA*, 1 in *PTEN* and 1 in *STK11* (Figure 3). Among these 53 distinct mutations, 29 pathogenic variants were found, 13 VUS, and 11 benign variants, of which 10 were previously classified as VUS (Table 1). The most frequent mutation was *BRCA1* c.470_471delCT, which appeared in 7 cases (7/53) in 5 distinct families, followed by *BRCA1* c.4675 + 1G> T, 6 cases (6/53), 5 of which were in the same family, and *BRCA2* c.2T> G with 5 cases (5/53) identified in 4 distinct families.

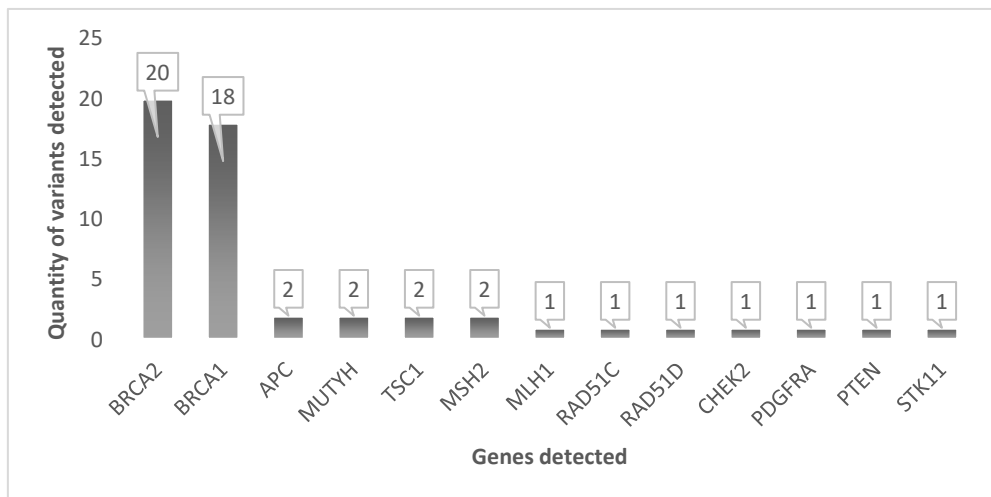


Figure 3- Number of distinct variants detected in each gene evaluated.

The following variants appear to have been described for the first time in Brazil: *APC* c.5465T>A, *BRCA1* c.1713A>G, c.220C>A, c.4113G>A, c.5467 + 3A>C, c.-19- 115T>C and c.1486C>T; *BRCA2*: c.5985delC, c.7819_7819delA, c.6591_6592delTG, c.7397C>T, c.1146A>T, c.2978G>A, c.3196A>C, c.6275_6276del, c.640G>A, c.8305G>C, c.8755-66T>C, *CHEK2* c.319+3966G>A, *MSH2* c.1894_1898del, *PDGFRA* c.718A>C, *PTEN* c.246T>G, *RAD51C* c. 428A>G, *TSC1* c.3301G>A and *TSC1* c.625A>G. Of these, *BRCA2* c.5985delC, *BRCA2* c.7819_7819delA and *MSH2* c.1894_1898del were not find in any world database.

Table 1- Different Variants identified in cohort study. (#) number of probands; P/LP, pathogenic/ likely pathogenic; VUS, variant of uncertain significance; B/LB, benign/ likely benign; * This variant has 4 classifications VUS and 4 Benign. Variants in bold were identified in more than one patient. ClinVar, 2019

P/LP	VUS	B/LB
<i>APC</i> del éxons 17-18 (1)	<i>BRCA1</i> c.1713A>G (1)	<i>APC</i> c.5465T>A (1)
<i>BRCA1</i> c.2037delinsCC (1)	<i>BRCA1</i> c.220C>A (1)	<i>BRCA1</i> c.804G>A (1)
<i>BRCA1</i> c.211A>G (1)	<i>BRCA2</i> c.1146A>T (1)	<i>BRCA1</i> c.-19-115 T>C (2)
<i>BRCA1</i> c.3331_3334delCAAG (2)	<i>BRCA2</i> c.3196A>C (1)	<i>BRCA1</i> c.2612C>T (1)
<i>BRCA1</i> c.4675+1G>A (1)	<i>BRCA2</i> c.5096A>G (1)	<i>BRCA1</i> c.1486C>T (1)
<i>BRCA1</i> c.4675+1G>T (6)	<i>BRCA2</i> c.6988A>G (1)	<i>BRCA2</i> c.7397 C>T (2)
<i>BRCA1</i> c.470_471delCT (7)	<i>BRCA2</i> c.8305G>C (1)	<i>BRCA2</i> c.7806-14 T>C (2)
<i>BRCA1</i> c.4964_4982del (1)	<i>BRCA2</i> c.640G>A (1)	<i>BRCA2</i> c.8755-66 T>C (2)
<i>BRCA1</i> c.5266dupC (3)	<i>CHEK2</i> c.319+3966G>A (1)	<i>MUTYH</i> c.1014G>C (1)
<i>BRCA1</i> c.5467+3A>C (2)	<i>PDGFRA</i> c.718A>C (1)	<i>STK11</i> c.1038C>T * (1)
<i>BRCA1</i> c.798_799delTT (3)	<i>RAD51C</i> c.428A>G (1)	<i>TSC1</i> c.625A>G (1)
<i>BRCA1</i> del éxons 18-19 (1)	<i>RAD51D</i> c.26G>C (1)	
<i>BRCA1</i> c.4964C>T (1)	<i>TSC1</i> c.3301G>A (1)	
<i>BRCA2</i> c.6591_6592del (4)		
<i>BRCA2</i> c.156_157insAlu (1)		
<i>BRCA2</i> c.1796_1800delCTTAT (2)		
<i>BRCA2</i> c.2978G>A (1)		
<i>BRCA2</i> c.2T>G (5)		
<i>BRCA2</i> c.4829_4830delTG (1)		
<i>BRCA2</i> c.5985delC (1)		
<i>BRCA2</i> c.6275_6276del (1)		
<i>BRCA2</i> c.6405_6409delCTTAA (2)		
<i>BRCA2</i> c.7819_7819delA (1)		
<i>BRCA2</i> c.9154C>T (3)		
<i>MLH1</i> del éxons 17, 18 e 19 (1)		
<i>MSH2</i> c.1894_1898del (1)		
<i>MSH2</i> c.2152C>T (1)		
<i>MUTYH</i> c.536A>G (1)		
<i>PTEN</i> c.264T>G (1)		

Of the 72 patients who tested positive for some mutation, 50% had personal history of BC (36/72), 1 of which was associated with EC, and 1 associated with a non-gynecological cancer, 29 were asymptomatic (29/72), 5 had previous history of non-gynecological cancers (5/72) and 2 had personal history of OC (2/72). Of the 29 asymptomatic patients, 23 were patients with family history of previously identified mutation and 6 had family history of cancer, with no previously identified mutation. Of the 15/72 patients with variants in other genes, excluding *BRCA1/2*, 5 were diagnosed with BC, 1 with BC and EC, 10 were asymptomatic or diagnosed with non-gynecological cancer, but all had family history of BC, and 1 asymptomatic had family history of OC. The age at diagnosis of BC in these patients ranges from 33 to 64 years.

Most patients who had mutations identified were from Belo Horizonte Metropolitan Region (38/72), followed by West Minas Gerais (11/72), Rio Doce Valley (6/72), Zona da Mata (4/72), Central Region (3/72), North of Minas Gerais (2/72), other country- Italy and Lebanon (2/72), Campo das Vertentes (1/72), South/Southwest of Minas Gerais (1/72), Jequitinhonha (1/72), Mucuri Valley (1/72) and another State (1/72). There was no information about the

naturalness of 1 patient (1/72). None of these patients came from the Northwest of Minas, from the Triângulo de Minas or declared Ashkenazi ancestry.

Among the 36 patients diagnosed with BC and positive for mutation, 15 presented variants in *BRCA1*, 12 in *BRCA2*, 1 in *RAD51C*, 1 in *CHEK2*, 1 in *MLH1*, 1 in *STK11* and 5 patients had more than one mutation identified: 2 with 1 benign (previously described as VUS) mutation in *BRCA1*, 1 pathogenic and 3 benign (previously described as VUS) mutations in *BRCA2*, 1 with 1 pathogenic in *BRCA1* and 1 VUS in *RAD51D*, 1 with 2 VUS in *BRCA1*, and 1 with 1 VUS and 1 pathogenic in *BRCA2*. Regarding the histology of the BC cases, 27 were ductal carcinomas (27/36), 1 micropapillary (1/36) and 8 had no histological information (8/36). Estrogen receptors (ER) were positive in 15 cases (15/36) and negative in 13 (13/36); progesterone receptors (PR) were positive in 16 (16/36) and negative in 12 (12/36); HER2 was positive in 7 (7/36), negative in 20 (20/36) and undetermined in 1 case (1/36). There was no information on ER, PR and HER2 in 8 cases (8/36). There were 9 cases of triple negative BC (ER, PR and HER2 negative), of which 7 had mutations in *BRCA1*, 1 in *MLH1* and 1 in *CHEK2* (Table 2).

Table 2- Mutation classification and clinical data of BC patients: P/LP, pathogenic/likely pathogenic; V, variant of uncertain significance; B/LB, benign/likely benign; NI, no information; Histology: DC, ductal carcinoma; DPC, ductal and papillary carcinoma; MPC, micropapillary carcinoma.; (NI) none information; ER, estrogen receptor, PR, progesterin receptor, Her2, Her2 receptor; (+) positive. (-) negative, (I) indeterminate

Patient	Age	Mutation	Histology	ER	PR	Her2
9	42	<i>BRCA1</i> c.211A>G (P)	NI	NI	NI	NI
17	44	<i>BRCA2</i> c.6405_6409delCTTAA (P)	DC	NI	NI	NI
19	43	<i>BRCA1</i> c.798_799delTT (P)	DC	-	-	+
24	54	<i>BRCA1</i> c.470_471delCT (P)	DC	-	-	-
40	53	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (P)	NI	NI	NI	NI
48	41	<i>BRCA2</i> c.7819_7819delA (LP)	DC	+	+	-
50	31	<i>BRCA1</i> c.804G>A (LB)	DC	NI	NI	NI
54	76	<i>BRCA2</i> c.1146A>T (V)	DC	+	+	-
72	63	<i>BRCA2</i> c.1796_1800delCTTAT (P)	NI	NI	NI	NI
83	38	<i>BRCA1</i> c.798_799delTT (P)	DC	-	-	-
95	32	<i>BRCA1</i> c.470_471delCT (P)	DC	-	-	-
103	25	<i>BRCA1</i> c.3331_3334delCAAG (P)	DC	-	-	-
106	50	<i>RAD51C</i> c.428A>G (V)	DC	NI	NI	NI
127	35	<i>BRCA2</i> c.2978G>A (P)	DC	+	+	+
163	39	<i>BRCA2</i> c.8305G>C (V)	DC	+	+	-
171	46	<i>BRCA2</i> c.640G>A (V)	DC	-	-	+
177	45	<i>BRCA1</i> c.470_471delCT (P)	DC	-	-	+
178	30	<i>BRCA1</i> c.470_471delCT (P)	DC	NI	NI	NI
186	31	<i>BRCA2</i> c.2T>G (P)	DC	+	+	-
192	53	<i>BRCA2</i> c.6591_9592del (P) <i>BRCA1</i> c.-19-115 T>C (B) <i>BRCA2</i> c.7397 C>T (B) <i>BRCA2</i> c.7806-14 T>C (B) <i>BRCA2</i> c.8755-66 T>C (B)	NI	+	+	+
196	34	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (P)	DC	-	-	-
202	63	<i>BRCA1</i> del exons 18 e 19 (P)	DC	+	+	+
218	54	<i>BRCA2</i> c.6988A>G (V)	DC	+	+	-
	61		DC	+	+	-
222	65	<i>BRCA2</i> c.6591_9592del (P) <i>BRCA1</i> c.-19-115 T>C (B) <i>BRCA2</i> c.7397 C>T (B) <i>BRCA2</i> c.7806-14 T>C (B) <i>BRCA2</i> c.8755-66 T>C (B)	NI	+	+	-
233	33	<i>BRCA2</i> c.2T>G (P) <i>BRCA2</i> c.3196A>C (V)	DC	+	+	-
252	69	<i>BRCA1</i> c.1713A>G (V)	DPC	+	+	I
	70	<i>BRCA1</i> c.220C>A (V)	DC	+	+	I
255	51	<i>BRCA1</i> c.4675+1G>A (P)	NI	NI	NI	NI
262	56	<i>BRCA2</i> c.2T>G (P)	NI	+	+	-
309	40	<i>BRCA2</i> c.4829_4830delTG (P)	DC	+	+	+
310	37	<i>BRCA1</i> c.5467+3A>C (LP)	MPC	-	+	-
351	64	<i>STK11</i> c.1038C>T (V)/(LB)	DC	+	+	-
360	39	<i>CHEK2</i> c.319+3966G>A	DC	-	-	-
376	55	<i>MLH1</i> del exons 17,18 e 19 (P)	DC	-	-	-
378	46	<i>BRCA2</i> c.156_157insAlu (P)	DC	+	+	-
379	33	<i>BRCA1</i> c.5266dupC (P) <i>RAD51D</i> c.26G>C (V)	NI	-	-	-
382	26	<i>BRCA1</i> c.470_471delCT (P)	DC	-	-	-

DISCUSSION

The identification of patients at high risk for gynecological cancer through genetic testing enables preventive strategies such as salpingo-oophorectomy and mastectomy (CARNEVALI et al., 2019), as well as specific therapeutics, such as the use of PARP inhibitors in *BRCA*-mutated patients (GORI et al., 2019). The poly-ADP ribose polymerase (PARP) are enzymes involved in this type of repair and their inhibition in patients *BRCA*-mutated cause synthetic lethality (ASHWORTH; LORD, 2018). Recently, the US Food and Drug Administration (FDA) approved the use of poly-ADP ribose polymerase inhibitors (PARPi) for the treatment of patients with deleterious or suspected deleterious germline *BRCA*-mutated, HER2-negative metastatic BC who have been treated with chemotherapy and for patients with deleterious or suspected deleterious germline or somatic *BRCA*-mutated advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer who have been treated with chemotherapy (FDA, 2019). In 2017, the National Health Surveillance Agency (ANVISA) approved the PARPi Lynparza™ (olaparib) for the maintenance treatment of patients with high-grade serous OC, including fallopian tube and peritoneum carcinoma, or relapsed platinum-sensitive high-grade endometrioid OC (ANVISA, 2019). The drug is also indicated as monotherapy treatment for patients with germline *BRCA* mutation (pathogenic or suspected pathogenic) and metastatic HER2-negative BC previously treated with chemotherapy (ANVISA, 2019). PARPi may also cause synthetic lethality in BRCAness tumors (ASHWORTH; LORD, 2018). BRCAness is a term used for tumors with mutations in other genes involved in HR, excluding *BRCA*, and/or mutation in genes associated with other DNA repair pathways (*ATM*, *ATR*, *BARD1*, *PALB2*, *CDK12*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D* and the *MMR* genes) and thus also have defective HR (ASHWORTH; LORD, 2018; EASTON, 2004; FREY; POTHURI, 2017; SILVA et al., 2014). Among US patients, where testing for *BRCA* mutation has become universal in clinical practice for patients with OC, it is estimated that strategic measures to reduce the risk of the disease in healthy family members with positive mutation should reduce in 40% the incidence of OC and 37-64% of BC, in 10 years (BAYRAKTAR; ARUN, 2017).

It is necessary to identify the most common mutations in each population to develop a specific panel, thus make the process more efficient and less costly. So, studies of mutation's frequencies in the desired population should be conducted (Rebbeck et al., 2018). The Hispanic Mutation Panel (HISPANEL), for example, includes 115 recurrent mutations in the Mexican or Hispanic population (VILLARREAL-GARZA et al., 2015) and it was created based on a study that evaluated 746 US Hispanic patients with personal or family history of BC and/or OC

(WEITZEL et al., 2013). For the self-declared Ashkenazi patients, research has been offered on the 3 founder mutations in *BRCA* (*BRCA1* c.5266dupC, *BRCA1* c.68_69del and *BRCA2* c.5946del) which are present in approximately 2-2.5% of this population and correspond to 98-99% of mutations identified in Ashkenazi (JANAVIČIUS, 2010; REBBECK et al., 2018; ROSENTHAL et al., 2015; RUBINSTEIN, 2004).

The Brazilian population is one of the most heterogeneous in the world. Portuguese, Africans and Native Americans are the main people who contributed to the genetic diversity in the country, as well as Spanish, German and Italian (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE, 2007). Studies on genetic mutations performed in Brazil show this diversity, since different variants are found in different parts of the country (Felix et al., 2014; Fitarelli-Kiehl et al., 2015; Gomes et al., 2007; Palmero et al., 2018). The migration pattern was different in Brazil, which confirms this finding. This was the first study to evaluate the population profile of germline mutations in Minas Gerais State.

In this study the most frequent mutation was *BRCA1* c.470_471delCT, which differs from those already performed in Brazil, where the most common variant was *BRCA1* c.5266dupC (ESTEVEZ et al., 2009; FERNANDES et al., 2016; LEGAL et al., 2015; PALMERO et al., 2018). The c.470_471delCT mutation has been reported in 49 studies in the BRCA Exchange database and it is the most prevalent mutation in Hong Kong (Rebbeck et al., 2018), Malaysia, Southeast China (KWONG et al., 2012), Japan (ARAI et al., 2018) and Spain (JANAVIČIUS, 2010). In our study, of the 5 different families in which c.470_471delCT variant was identified, 2 are native from Vale do Aço. One possible explanation for the presence of c.470_471delCT in Vale do Aço is the beginning of commercial exploratory activities between Japan and Brazil, in the 1950, in this region (EMPRESA | CENIBRA, [s.d.]; USIMINAS CELEBRA 60 ANOS DE PARCERIA COM O JAPÃO, 2017). Another possibility is that *BRCA1* c.470_471delCT is a founder mutation there. Of the 7 cases identified with *BRCA1* c.470_471delCT mutation, 5 had personal history of BC, 3 of them were diagnosed under 40 years of age and 1 had OC at 36 years. Identifying the mutation in these patients and their families is extremely important because of the high risk of developing OC, which doesn't have an effective screening and can be reduced with prophylactic salpingo-oophorectomy.

The most prevalent mutation in *BRCA2* was c.2T>G, with 5 positive patients from 4 different families. Despite being described by Palmero (2018) and Fernandes (2016), this variant wasn't the most prevalent found in these studies. Among the 5 *BRCA2* c.2T>G carriers, 3 were diagnosed with BC, 2 of them before 40 years old (31 and 33 years). The patient diagnosed at 33 years had recurrence of the disease at 41 and 51 years. In all cases family history

is significant for BC and PC, which demonstrates the importance of diagnosing this variant for predictive medicine in gynecological oncology.

BRCA1 c.5266dupC is a founder mutation in Ashkenazi Jews and it is one of the most frequent mutations worldwide, including Brazil (Ferla et al., 2007; Fernandes et al., 2016; Janavičius, 2010; Palmero et al., 2018; Rebbeck et al., 2018). However, in this study 3 cases were identified, none of them reported as knowingly Ashkenazi Jewish ancestry.

The Portuguese founder mutation *BRCA2* c.156_157insAlu corresponds to more than a quarter of the *BRCA1/2* mutations found in Portugal (JANAVIČIUS, 2010; MACHADO et al., 2007) and in Brazil it was frequent in Palmero's study (PALMERO et al., 2018). Although Brazil received more than 2 million Portuguese between 1500 and 1991 (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE, 2007), this variant had low prevalence in other studies conducted in the country, including one that investigated the presence of *BRCA2* c.156_157insAlu in 1,380 patients with criteria for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in the South and Southeast of the country, where the prevalence found was 0.65% (FELICIO et al., 2018). In our study, the mutation was found in only 1 patient from the state of Rio de Janeiro and living in Belo Horizonte. This mutation may not have been identified in the tests performed, such as Sanger and MLPA sequencing, because it is a large insertion and requires a specific PCR-based test and, therefore, had a low prevalence.

Mutations prevalent in other studies in Brazil, such as *BRCA1* c.3331_3334delCAAG (FERNANDES et al., 2016; PALMERO et al., 2018) and *BRCA1* c.211A>G (FELIX et al., 2014; PALMERO et al., 2018) were found in this study in 2 and 1 patients, respectively. In *BRCA2*, the frequent variants c.2808_2811delACAA and c.5946delT (FERNANDES et al., 2016; PALMERO et al., 2018) weren't identified.

In this study, *BRCA1/2* and other genes involved in the predisposition to gynecological cancers were evaluated. Among them, germline mutations in *TP53* that causes LFS or Li-Fraumeni-like (LFL) and are related to various types of cancer, such as early-onset BC, sarcomas, brain tumors, colorectal cancer (CRC) and adrenocortical carcinoma in children. In southern and southeastern Brazil, the founder mutation *TP53* c.1010G>A (p.R337H) was identified in 0.3% of the population (HAHN et al., 2018; PALMERO et al., 2008), which corresponds to 300 times higher than any LFS-associated mutation (GARRITANO et al., 2010). Andrade et al evaluated the AC Camargo Cancer Center database in the State of São Paulo and found 42 families carrying the *TP53* c.1010G>A (p.R337H) mutation in 348 tested. In this study, we didn't identify any case with this variant although a search for the specific mutation *TP53* c.1010G>A (p.R337H) was requested for 11 patients with suspected LFS or LFL. There

are no studies about this mutation research in the State of Minas Gerais, but one study in Belo Horizonte evaluated the presence of *BRCA1/2* and *TP53* c.1010G>A (p.R337H) mutations in OC patients and the *TP53* variant wasn't identified in any participant (SCHAYEK et al., 2016). These data suggest that, despite being frequent in the Southeast, *TP53* c.1010G>A (p.R337H) may not be prevalent in the population of Minas Gerais.

The patient diagnosed with a pathogenic mutation in *APC* had no personal history of cancer but has family history of BC and CRC. Three patients were diagnosed with LS: one had EC at 54 years and BC at 55 years, besides family history of BC, CRC, pancreas cancer and melanoma; one was asymptomatic with family history of OC, PC, CRC and leukemia, and the other one had CRC at 51 years and has family history of CRC and pancreas cancer. The diagnosis of LS in patients and their families is extremely important, due to the high risk of developing EC and OC and the evaluation of possible preventive measures. The three mutations identified in this study are pathogenic, two in *MSH2* and one in *MLH1*. The patient who was diagnosed with a pathogenic mutation in *MUTYH* had no personal history of cancer, but has family history of BC, CRC, PC and sarcoma. *MUTYH* mutations are associated with elevated risk of CRC, EC and BC (CONDE et al., 2009; RENNERT et al., 2012; WIN et al., 2011).

One patient was diagnosed with CS and had the pathogenic mutation *PTEN* c.264T>G, which seems to have never been described in Brazil. Although she was diagnosed with thyroid cancer at 24 years and has no family history of gynecological cancers, it is particularly important to identify this mutation, since the patient and the affected family members are at high risk of developing BC and EC.

In this study, 13 VUS were found: 2 in *BRCA1*, 6 in *BRCA2* and 1 in *CHEK2*, *PDGFRA*, *RAD51C*, *RAD51D* and *TSC1*, each. VUS is an alteration in the gene sequence with unknown consequence on the function of the gene (ECCLES et al., 2015). Counseling patients with VUS results is challenging because it does not estimate the cancer risk and therefore, doesn't allow guidance on preventive measures. Initially, VUS must be treated as negative and the risk assessment should be based on family history (CHERN et al., 2019).

LIMITATIONS

In this study the patients were selected from a private genetic center, which limits our study since most of Brazilian population depends on the public health system (SAÚDE, [s.d.]

Most patients had only access to *BRCA1* and *BRCA2* genes study, since the largest number of cases were related to breast cancer. Even in the era of multigene panels, the coverage of the tests by the health insurance was limited to the *BRCA*'s genes at that time. Moreover, MLPA was not performed in all patient submitted to genetic tests, so some structural variants couldn't be identified. The large number of patients that did not finish the cancer risk assessment process through genetic counseling also limited our study, since we couldn't evaluate the final test's results.

CONCLUSION

This is the first study to evaluate the profile of gynecological cancer-related genetic mutations in Minas Gerais. The most frequent mutations found *BRCA1* c.470_471delCT and *BRCA2* c.2T>G were also described in other studies in Brazil, but with lower prevalence. The *BRCA1* c.5266dupC variant, prevalent in other studies, was identified in this study. There were no cases of *TP53* p.R337H, previously described as prevalent in the Southeast. In addition to mutations in *BRCA1/2*, variants in other genes related to hereditary syndromes that predispose to gynecological cancers have been found. Thus, it is essential for gynecologists to evaluate family history of non-gynecological cancer in their patients.

Three variantes were not cited in the world databases: *BRCA2* c.5985delC, *BRCA2* c.7819_7819delA and *MSH2* c.1894_1898del.

These findings suggest that the profile of genetic mutations in Minas Gerais differs from the findings published to date in the literature and it's necessary a larger study to confirm our findings and to guide the possibility of a cost-effective germline mutation test accessible to the population. Considering the impact a pathogenic/likely pathogenic mutation have to the patient and their family members, it is important to understand these population genetic profile to elucidate more and more the genotype-phenotype correlation to guide clinical decisions and effective management to reduce the cancer risk in a more democratic way and adaptable to health care (public and private) in countries with an extensive territory and a heterogeneous population like Brazil.

ACKNOWLEDGEMENT

We thank all the patients and families that contributed to this study and Hermes Pardini Institute and Rede Mater Dei de Saúde for their support.

REFERENCES

ANVISA. **Aprovado registro de Lynparza™ Comprimidos**. 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovado-registro-de-lynparza-comprimidos/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR. Acesso em: 2 nov. 2019.

ARAI, Masami et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. **Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 447–457, 2018. DOI: 10.1038/s10038-017-0355-1. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s10038-017-0355-1>. Acesso em: 22 set. 2019.

ASHWORTH, Alan; LORD, Christopher J. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? **Nature Reviews Clinical Oncology**, [S. l.], v. 15, n. 9, p. 564–576, 2018. DOI: 10.1038/s41571-018-0055-6. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41571-018-0055-6>. Acesso em: 18 jul. 2019.

BAYRAKTAR, Soley; ARUN, Banu. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, [S. l.], v. 31, p. 224–232, 2017. DOI: 10.1016/j.breast.2016.11.021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27931006>. Acesso em: 8 set. 2019.

BEGGS, A. D. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. **Gut**, [S. l.], v. 59, n. 7, p. 975–86, 2010. DOI: 10.1136/gut.2009.198499. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581245>. Acesso em: 1 abr. 2018.

BOSTRÖM, Carl Elis et al. **Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air** *Environmental Health Perspectives*, 2002. DOI: 10.1289/ehp.110-1241197.

BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; SIEGEL, Rebecca L.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 20 maio. 2019.

BUBIEN, Virginie et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. **Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 255–263, 2013. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101339.

BUERKI, Nicole; GAUTIER, Lucienne; KOVAC, Michal; MARRA, Giancarlo; BUSER, Mauro; MUELLER, Hansjakob; HEINIMANN, Karl. Evidence for breast cancer as an integral part of lynch syndrome. **Genes, Chromosomes and Cancer**, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 83–91, 2012. DOI: 10.1002/gcc.20935. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/gcc.20935>. Acesso em: 6 ago. 2018.

CABRAL, Bruna Lannuce Silva et al. A novel chalcone derivative, LQFM064, induces breast cancer cells death via p53, p21, KIT and PDGFRA. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 107, p. 1–15, 2017. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.06.018.

Cancer Facts and Statistics | American Cancer Society. [s.d.]. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>. Acesso em: 2 nov. 2019.

CARNEVALI, I. et al. Inherited cancer syndromes in 220 Italian ovarian cancer patients. **Cancer Genetics**, [S. l.], v. 237, p. 55–62, 2019. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.06.005. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210776219301243>. Acesso em: 2 set. 2019.

CHERN, Jing Yi; LEE, Sarah S.; FREY, Melissa K.; LEE, Jessica; BLANK, Stephanie V. The influence of BRCA variants of unknown significance on cancer risk management decision-making. **Journal of Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 30, n. 4, 2019. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e60.

ClinVar. [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Acesso em: 16 out. 2019.

CONDE, João; SILVA, Susana N.; AZEVEDO, Ana P.; TEIXEIRA, Valdemar; PINA, Julieta E.; RUEFF, José; GASPAR, Jorge F. Association of common variants in mismatch repair genes and breast cancer susceptibility: A multigene study. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 9, p. 344, 2009. DOI: 10.1186/1471-2407-9-344.

COPSON, Ellen R. et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. **The Lancet. Oncology**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 169–180, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337092>. Acesso em: 6 ago. 2018.

COUCH, Fergus J. et al. Associations Between Cancer PredAssociations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancerisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. **JAMA Oncology**, [S. l.], v. 3, n. 9, p. 1190, 2017. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0424. Disponível em: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.0424>. Acesso em: 1 abr. 2018.

CYBULSKI, C. et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 75, n. 6, p. 1131–1135, 2004. DOI: 10.1086/426403.

DECKER, Brennan et al. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. **Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 54, n. 11, p. 732–741, 2017. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104588.

DIXON, Kathleen; KOPRAS, Elizabeth. Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. **Seminars in Cancer Biology**, [S. l.], v. 14, n. 6, p. 441–448, 2004. DOI: 10.1016/j.semcan.2004.06.007.

EASTON, Douglas. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: A collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 74, n. 6, p. 1175–1182, 2004. DOI: 10.1086/421251.

ECCLES, B. K.; COPSON, E.; MAISHMAN, T.; ABRAHAM, J. E.; ECCLES, D. M. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. **BMC Cancer**,

[S. l.], v. 15, n. 1, p. 936, 2015. DOI: 10.1186/s12885-015-1934-1. Disponível em: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1934-1>. Acesso em: 30 jan. 2020.

Empresa | **CENIBRA.** [s.d.]. Disponível em: <https://www.cenibra.com.br/empresa/>. Acesso em: 24 dez. 2019.

ESTEVES, V. F.; THULER, L. C. S.; AMÊNDOLA, L. C.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S.; FRANKEL, P. P.; VIEIRA, R. J. S. **Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. [s.l.: s.n.]. Disponível em: www.bjournal.com.br. Acesso em: 11 set. 2019.

FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer | FDA. [s.d.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-germline-brca-mutated-metastatic-breast-cancer>. Acesso em: 1 set. 2019.

FELICIO, Paula Silva et al. Screening and characterization of BRCA2 c.156_157insAlu in Brazil: Results from 1380 individuals from the South and Southeast. *Cancer Genetics*, [S. l.], v. 228–229, p. 93–97, 2018. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.09.001.

FELIX, Gabriela Es et al. Germline mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in patients at high-risk for HBOC: characterizing a Northeast Brazilian Population. *Human genome variation*, [S. l.], v. 1, p. 14012, 2014. DOI: 10.1038/hgv.2014.12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27081505>. Acesso em: 8 set. 2019.

FERLA, R. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *In: ANNALS OF ONCOLOGY 2007, Anais [...]*. [s.l.: s.n.] DOI: 10.1093/annonc/mdm234.

FERNANDES, Gabriela C. et al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry. *Oncotarget*, [S. l.], v. 7, n. 49, p. 80465–80481, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.12610. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741520>. Acesso em: 14 set. 2019.

FITARELLI-KIEHL, Mariana et al. The breast cancer immunophenotype of TP53-p.R337H carriers is different from that observed among other pathogenic TP53 mutation carriers. *Familial Cancer*, [S. l.], v. 14, n. 2, 2015. DOI: 10.1007/s10689-015-9779-y.

FORD, D. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*, [S. l.], v. 62, n. 3, p. 676–89, 1998. DOI: 10.1086/301749. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497246>. Acesso em: 28 jun. 2019.

FREY, Melissa K.; POTHURI, Bhavana. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 4, 2017. DOI: 10.1186/s40661-017-0039-8. Disponível em: <http://gynoncrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40661-017-0039-8>. Acesso em: 18 jul. 2019.

GARNIS, Cathie; BUYS, Timon PH; LAM, Wan L. Genetic alteration and gene expression modulation during cancer progression. *Molecular Cancer*, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 9, 2004. DOI: 10.1186/1476-4598-3-9. Disponível em: <http://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-3-9>. Acesso em: 22 abr. 2018.

GARRITANO, Sonia et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: Evidence for a founder effect. **Human Mutation**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 143–150, 2010. DOI: 10.1002/humu.21151.

Genetic Testing for Ovarian Cancer | SGO. [s.d.]. Disponível em: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>. Acesso em: 13 nov. 2019.

GIARDIELLO, Francis M.; BRENSINGER, Jill D.; TERSMETTE, Anne C.; GOODMAN, Steven N.; PETERSEN, Gloria M.; BOOKER, Susan V.; CRUZ–CORREA, Marcia; OFFERHAUS, Johan A. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 119, n. 6, p. 1447–1453, 2000. DOI: 10.1053/gast.2000.20228. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850078005X>. Acesso em: 6 ago. 2018.

Global Cancer Observatory. [s.d.]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 24 dez. 2019.

GOMES, Magda C. B. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 103, n. 3, p. 349–353, 2007. DOI: 10.1007/s10549-006-9378-6. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-006-9378-6>. Acesso em: 9 set. 2019.

GORI, Stefania et al. Recommendations for the implementation of BRCA testing in ovarian cancer patients and their relatives. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [S. l.], v. 140, p. 67–72, 2019. DOI: 10.1016/J.CRITREVONC.2019.05.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842819301040?via%3Dihub>. Acesso em: 8 set. 2019.

GRAFFEO, Rossella; LIVRAGHI, Luca; PAGANI, Olivia; GOLDBIRSCHE, Aron; PARTRIDGE, Ann H.; GARBER, Judy E. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 160, n. 3, p. 393–410, 2016. DOI: 10.1007/s10549-016-4003-9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-016-4003-9>. Acesso em: 1 jul. 2019.

HAHN, Eriza Cristina et al. TP53 p.Arg337His germline mutation prevalence in Southern Brazil: Further evidence for mutation testing in young breast cancer patients. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 12, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0209934.

HANAHAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. **The hallmarks of cancer**Cell, 2000. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.

HANAHAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. **Hallmarks of cancer: The next generation**Cell, 2011. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

HOJJAT-FARSANGI, Mohammad. Small-Molecule Inhibitors of the Receptor Tyrosine Kinases: Promising Tools for Targeted Cancer Therapies. **OPEN ACCESS Int. J. Mol. Sci**, [S. l.], v. 15, p. 15, 2014. DOI: 10.3390/ijms150813768. Disponível em: www.mdpi.com/journal/ijms. Acesso em: 28 out. 2019.

HOLMAN, Laura L.; LU, Karen H. Genetic risk and gynecologic cancers. **Hematology/oncology clinics of North America**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 13–29, 2012. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.11.003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244659>. Acesso em: 1 jul. 2019.

IGLEHART, J. Dirk; SILVER, Daniel P. **Synthetic lethality - A new direction in cancer-drug development** *New England Journal of Medicine* Massachusetts Medical Society, , 2009. DOI: 10.1056/NEJMe0903044.

INCA. **Estimativa 2020- Incidência de câncer no Brasil.** [s.l: s.n.].

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE. **Brasil: 500 anos de povoamento.** Rio de Janeiro, RJ. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv6687.pdf>. Acesso em: 8 set. 2019.

JANAŲIČIUS, Ramūnas. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. **The EPMA journal**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 397–412, 2010. DOI: 10.1007/s13167-010-0037-y. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199084>. Acesso em: 22 set. 2019.

JIANG, Wen G.; SAMPSON, Julian; MARTIN, Tracey A.; LEE-JONES, Lisa; WATKINS, Gareth; DOUGLAS-JONES, Anthony; MOKBEL, Kefah; MANSEL, Robert E. Tuberin and hamartin are aberrantly expressed and linked to clinical outcome in human breast cancer: The role of promoter methylation of TSC genes. **European Journal of Cancer**, [S. l.], v. 41, n. 11, p. 1628–1636, 2005. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.03.023.

KIMURA, T.; KAMIURA, S.; YAMAMOTO, T.; SEINO-NODA, H.; OHIRA, H.; SAJI, F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [S. l.], v. 85, n. 2, p. 145–150, 2004. DOI: 10.1016/j.ijgo.2003.12.001. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2003.12.001>. Acesso em: 28 maio. 2018.

KRATZ, Christian P. et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. **Clinical Cancer Research**, [S. l.], v. 23, n. 11, p. e38–e45, 2017. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0408. Disponível em: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-17-0408>. Acesso em: 13 jan. 2020.

KWONG, Ava et al. Identification of BRCA1/2 founder mutations in Southern Chinese breast cancer patients using gene sequencing and high resolution DNA melting analysis. **PLoS one**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. e43994, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0043994. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970155>. Acesso em: 22 set. 2019.

LASOTA, J.; MIETTINEN, M. Clinical significance of oncogenic *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumours. **Histopathology**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 245–266, 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.02977.x. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2008.02977.x>. Acesso em: 30 dez. 2019.

LEE, Jessica et al. Missed opportunities: Genetic counseling and testing among an ethnically diverse cohort of women with endometrial cancer. **Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 151, n. 1, p. 153–158, 2018. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.07.023. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825818310874>. Acesso em: 18 jul. 2019.

LEENEN, Celine H. M. et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer ≤ 70 years. **Gynecologic oncology**, [S. l.], v. 125, n. 2, p. 414–20, 2012. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.049. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306203>. Acesso em: 15 abr. 2018.

LEGAL, Edith Falcon De et al. Prevalence of an inherited cancer predisposition syndrome associated with the germ line TP53 R337H mutation in Paraguay. **Cancer**

Epidemiology, [S. l.], v. 39, n. 2, 2015. DOI: 10.1016/j.canep.2015.01.005.

LEROY, Bernard; ANDERSON, Martha; SOUSSI, Thierry. TP53 Mutations in Human Cancer: Database Reassessment and Prospects for the Next Decade. **Human Mutation**, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 672–688, 2014. DOI: 10.1002/humu.22552. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22552>. Acesso em: 30 jan. 2020.

LI, Guo Min. **Mechanisms and functions of DNA mismatch repair** **Cell Research**, 2008. DOI: 10.1038/cr.2007.115.

LIN-MARQ, Nathalie; BOREL, Christelle; ANTONARAKIS, Stylianos E. Peutz-Jeghers LKB1 mutants fail to activate GSK-3 β , preventing it from inhibiting Wnt signaling. **Molecular Genetics and Genomics**, [S. l.], v. 273, n. 2, p. 184–196, 2005. DOI: 10.1007/s00438-005-1124-y.

LOVEDAY, Chey et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 43, n. 9, p. 879–882, 2011. DOI: 10.1038/ng.893.

LU, Hsiao Mei et al. Association of Breast and Ovarian Cancers with Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. **JAMA Oncology**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 51–57, 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.

MACDONALD, Bryan T.; TAMAI, Keiko; HE, Xi. **Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases** **Developmental Cell**, 2009. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016.

MACHADO, Patrícia M.; BRANDÃO, Rita D.; CAVACO, Branca M.; EUGÊNIO, Joana; BENTO, Sandra; NAVE, Mónica; RODRIGUES, Paula; FERNANDES, Aires; VAZ, Fátima. Screening for a BRCA2 rearrangement in high-risk breast/ovarian cancer families: Evidence for a founder effect and analysis of the associated phenotypes. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 25, n. 15, p. 2027–2034, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9443.

MAK, Baldwin C.; YEUNG, Raymond S. The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. **Cancer Investigation**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 588–603, 2004. DOI: 10.1081/CNV-200027144.

MASCIARI, Serena et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 133, n. 3, p. 1125–1130, 2012. DOI: 10.1007/s10549-012-1993-9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-012-1993-9>. Acesso em: 1 abr. 2018.

MAVADDAT, Nasim et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 134–147, 2012. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.

MEINDL, Alfons et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 42, n. 5, p. 410–414, 2010. DOI: 10.1038/ng.569.

MORICE, Philippe; LEARY, Alexandra; CREUTZBERG, Carien; ABURUSTUM, Nadeem; DARAI, Emile. Endometrial cancer. **The Lancet**, [S. l.], v. 387, n. 10023, p. 1094–1108, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615001300>. Acesso em: 11 ago. 2019.

NARAYAN, Satya; JAISWAL, Aruna S.; LAW, Brian K.; KAMAL, Mohammad

A.; SHARMA, Arun K.; HROMAS, Robert A. **Interaction between APC and Fen1 during breast carcinogenesis** *DNA Repair* Elsevier B.V., , 2016. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.04.003.

NARAYAN, Satya; SHARMA, Ritika. **Molecular mechanism of adenomatous polyposis coli-induced blockade of base excision repair pathway in colorectal carcinogenesis** *Life Sciences* Elsevier Inc., , 2015. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.08.019.

NGEOW, Joanne; SESOCK, Kaitlin; ENG, Charis. **Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers** *Breast Cancer Research and Treatment* Springer New York LLC, , 2017. DOI: 10.1007/s10549-015-3665-z.

NUÑEZ, Olivier et al. Study of breast cancer incidence in patients of lymphangioliomyomatosis. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 156, n. 1, p. 195–201, 2016. DOI: 10.1007/s10549-016-3737-8.

NUSSBAUM, Robert; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8ª ed. São Paulo, SP: Elsevier Editora Ltda, 2016.

OHMAN, Anders W.; HASAN, Noor; DINULESCU, Daniela M. Advances in tumor screening, imaging, and avatar technologies for high-grade serous ovarian cancer. **Frontiers in oncology**, [S. l.], v. 4, p. 322, 2014. DOI: 10.3389/fonc.2014.00322. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25478323>. Acesso em: 6 ago. 2018.

PALMERO, Edenir Inêz et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. **Cancer Letters**, [S. l.], v. 261, n. 1, p. 21–25, 2008. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.10.044.

PALMERO, Edenir Inêz et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 9188, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-27315-2. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-27315-2>. Acesso em: 27 abr. 2019.

PELTOMÄKI, Päivi; VASEN, Hans. **Mutations associated with HNPCC predisposition-Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database** *Disease Markers*. [s.l.] : IOS Press, 2004. Disponível em: <http://www.nfdht.nl>. Acesso em: 13 jan. 2020.

PELTTARI, Liisa M. et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 20, n. 16, p. 3278–3288, 2011. DOI: 10.1093/hmg/ddr229.

PELTTARI, Liisa M. et al. A finnish founder mutation in RAD51D: Analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. **Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 49, n. 7, p. 429–432, 2012. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100852.

PILARSKI, Robert et al. **FORCE: Facing Our Risk of Cancer Empowered NCCN Guidelines Version 3.2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian**. [s.l.: s.n.].

RAD51D RAD51 paralog D [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. [s.d.]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=5892. Acesso em: 20 jan. 2020.

RAFNAR, Thorunn et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 43, n. 11, p. 1104–1107, 2011. DOI: 10.1038/ng.955.

RANDALL, Leslie M. et al. Multi-disciplinary summit on genetics services for women with gynecologic cancers: A Society of Gynecologic Oncology White Paper. **Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 146, n. 2, p. 217–224, 2017. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.06.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.002>.

REBBECK, Timothy R. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. **Human Mutation**, [S. l.], v. 39, n. 5, p. 593–620, 2018. DOI: 10.1002/humu.23406. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.23406>. Acesso em: 14 ago. 2019.

RENNERT, Gad; LEJBKOWICZ, Flavio; COHEN, Ilana; PINCHEV, Mila; RENNERT, Hedy S.; BARNETT-GRINNESS, Ofra. **MutYH mutation carriers have increased breast cancer risk** **Cancer**, 2012. DOI: 10.1002/cncr.26506.

RING, Kari L.; GARCIA, Christine; THOMAS, Martha H.; MODESITT, Susan C. Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies. **American journal of obstetrics and gynecology**, [S. l.], v. 217, n. 5, p. 512–521, 2017. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.04.011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411145>. Acesso em: 1 abr. 2018.

RING, Kari L.; MODESITT, Susan C. Hereditary Cancers in Gynecology: What Physicians Should Know About Genetic Testing, Screening, and Risk Reduction. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, [S. l.], v. 45, n. 1, p. 155–173, 2018. DOI: 10.1016/J.OGC.2017.10.011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854517301596?via%3Dihub>. Acesso em: 1 abr. 2018.

ROBERTS, Maegan E. et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. **Genetics in Medicine**, [S. l.], v. 20, n. 10, p. 1167–1174, 2018. DOI: 10.1038/gim.2017.254.

ROSENTHAL, Eric; MOYES, Kelsey; ARNELL, Christopher; EVANS, Brent; WENSTRUP, Richard J. Incidence of BRCA1 and BRCA2 non-founder mutations in patients of Ashkenazi Jewish ancestry. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 149, n. 1, p. 223–227, 2015. DOI: 10.1007/s10549-014-3218-x.

RUBINSTEIN, Wendy. Hereditary breast cancer in Jews. **Familial Cancer**, [S. l.], v. 3, n. 3–4, p. 249–257, 2004. DOI: 10.1007/s10689-004-9550-2.

SALMENA, Leonardo; CARRACEDO, Arkaitz; PANDOLFI, Pier Paolo. **Tenets of PTEN Tumor Suppression** **Cell**, 2008. DOI: 10.1016/j.cell.2008.04.013.

SAÚDE, Ministério Da. **Mais Saúde- Direito de Todos**. [s.d.]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/pacsauade/diretrizes.php>. Acesso em: 1 nov. 2019.

SCHAYEK, Hagit; DE MARCO, Luiz; STARINSKY-ELBAZ, Sigal; ROSSETTE, Mariana; LAITMAN, Yael; BASTOS-RODRIGUES, Luciana; DA SILVA FILHO, Agnaldo Lopes; FRIEDMAN, Eitan. The rate of recurrent BRCA1, BRCA2, and TP53 mutations in the general population, and unselected ovarian cancer cases, in Belo Horizonte, Brazil. **Cancer Genetics**, [S. l.], v. 209, n. 1–2, p. 50–52, 2016. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.11.003.

SILVA, Felipe C.; LISBOA, Bianca C. G.; FIGUEIREDO, Marcia C. P.; TORREZAN, Giovana T.; SANTOS, Érika M. M.; KREPISCHI, Ana C.; ROSSI, Benedito M.; ACHATZ, Maria I.; CARRARO, Dirce M. Hereditary breast and ovarian cancer: Assessment

of point mutations and copy number variations in Brazilian patients. **BMC Medical Genetics**, [S. l.], v. 15, n. 1, 2014. DOI: 10.1186/1471-2350-15-55.

SONG, Min Sup; SALMENA, Leonardo; PANDOLFI, Pier Paolo. **The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor** *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012. DOI: 10.1038/nrm3330.

SPANHEIMER, Philip M.; LORENZEN, Allison W.; DE ANDRADE, James P.; KULAK, Mikhail V.; CARR, Jennifer C.; WOODFIELD, George W.; SUGG, Sonia L.; WEIGEL, Ronald J. Receptor Tyrosine Kinase Expression Predicts Response to Sunitinib in Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, [S. l.], v. 22, n. 13, p. 4287–4294, 2015. DOI: 10.1245/s10434-015-4597-x.

STOLZ, Ailine; ERTYCH, Norman; BASTIANS, Holger. Tumor suppressor CHK2: Regulator of DNA damage response and mediator of chromosomal stability. **Clinical Cancer Research**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 401–405, 2011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1215.

SUN, Charlotte C.; MEYER, Larissa A.; DANIELS, Molly S.; BODURKA, Diane C.; NEBGEN, Denise R.; BURTON-CHASE, Allison M.; LU, Karen H.; PETERSON, Susan K. Women's preferences for cancer risk management strategies in Lynch syndrome. **Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 152, n. 3, p. 514–521, 2019. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.11.027.

TAN, Min-Han; MESTER, Jessica L.; NGEOW, Joanne; RYBICKI, Lisa A.; ORLOFF, Mohammed S.; ENG, Charis. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 400–7, 2012. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252256>. Acesso em: 6 ago. 2018.

Usiminas celebra 60 anos de parceria com o Japão. 2017. Disponível em: <https://www.usiminas.com/mecanica/2017/06/02/usiminas-celebra-60-anos-de-parceria-com-o-japao/>. Acesso em: 22 set. 2019.

VILLARREAL-GARZA, Cynthia et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. **Cancer**, [S. l.], v. 121, n. 3, p. 372–378, 2015. DOI: 10.1002/cncr.29058.

VOGELSTEIN, Bert; KINZLER, Kenneth W. Cancer genes and the pathways they control. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 8, p. 789–799, 2004. DOI: 10.1038/nm1087. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nm1087>. Acesso em: 3 jun. 2018.

WALSH, Michael D. et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 2214–24, 2010. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3058. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215533>. Acesso em: 6 ago. 2018.

WASIELEWSKI, Marijke et al. Increased MUTYH mutation frequency among Dutch families with breast cancer and colorectal cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 124, n. 3, p. 635–641, 2010. DOI: 10.1007/s10549-010-0801-7.

WEITZEL, Jeffrey N. et al. Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: A report from the

clinical cancer genetics community research network. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 210–216, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0027.

WIJNHOVEN, Susan; VRIES, Annemieke De. Tumor Suppressor Genes. *In*: DETLEV GANTEN, KLAUS RUCKPAUL, WALTER BIRCHMEIER, JÖRG T. EPPLER, KLAUS GENSER, MANFRED GOSSEN, BIRGIT KERSTEN, HANS LEHRACH, HARTMUT OSCHKINAT, PATRIZIA RUIZ, PETER SCHMIEDER, ERICH WANKER, Christiane Nolte (org.). **Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine**. 2006. ed. [s.l.] : Springer Berlin Heidelberg, 2006. p. 1931–1935. DOI: 10.1007/3-540-29623-9_4390. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/3-540-29623-9_4390. Acesso em: 19 jan. 2020.

WIN, Aung Ko et al. Cancer risks for monoallelic MUTYH mutation carriers with a family history of colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 129, n. 9, p. 2256–2262, 2011. DOI: 10.1002/ijc.25870.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. [s.d.]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Acesso em: 30 jan. 2020.

XU, Huiyu; HAN, Yong; LOU, Jiaying; ZHANG, Hongxian; ZHAO, Yue; GYORFFY, Balázs; LI, Rong. PDGFRA, HSD17B4 and HMGB2 are potential therapeutic targets in polycystic ovarian syndrome and breast cancer. **Oncotarget**, [S. l.], v. 8, n. 41, p. 69520–69526, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.17846.

YURGELUN, Matthew B.; HILLER, Elaine; GARBER, Judy E. Population-Wide Screening for Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations: Too Much of a Good Thing? **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 33, n. 28, p. 3092–5, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8596. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.60.8596>. Acesso em: 6 ago. 2018.

6. DISCUSSÃO

A identificação de pacientes com alto risco para desenvolver câncer ginecológico, através de testes genéticos, possibilita a realização de medidas preventivas, como salpingooforectomia e mastectomia (CARNEVALI et al., 2019), além de medidas terapêuticas específicas, como uso de PARPi em pacientes *BRCA* mutadas (GORI et al., 2019). Entre os pacientes americanos, onde o teste para pesquisa de mutação em *BRCA* se tornou universal em pacientes com CO, estima-se que medidas estratégicas para redução do risco da doença em familiares saudáveis com mutação positiva deve reduzir em 40% a incidência de CO, em 10 anos (BAYRAKTAR; ARUN, 2017).

A população brasileira é uma das mais heterogêneas do mundo. Portugueses, africanos e ameríndios são os principais povos que contribuíram para a diversidade genética no país, além de espanhóis, alemães e italianos (IBGE, 2007). Estudos sobre mutações genéticas realizados no Brasil mostram essa diversidade, uma vez que diferentes variantes são encontradas em diferentes partes do país (Felix et al., 2014; Fitarelli-Kiehl et al., 2015; Gomes et al., 2007; Palmero et al., 2018). O padrão de imigração foi diferente nas diversas partes do Brasil o que corrobora esse achado. Este foi o primeiro estudo a avaliar o perfil de mutações genéticas na população do Estado de Minas Gerais.

Em nosso estudo, além das mutações identificadas em *BRCA1/2*, foram encontradas mutações em outros genes envolvidos na predisposição aos cânceres ginecológicos: *APC*, *CHEK2*, *MUTYH*, *MSH2*, *MLH1*, *PDGFRA*, *PTEN*, *RAD51C*, *RAD51D*, *STK11* e *TSC1*.

Foram identificadas 13 VUS: 2 em *BRCA1*, 6 em *BRCA2* e 1 em *CHEK2*, *PDGFRA*, *RAD51C*, *RAD51D* e *TSC1*, cada. A VUS é uma alteração na sequência gênica com consequências desconhecidas na função do produto gênico ou no risco de causar doença (ECCLES et al., 2015). O aconselhamento das pacientes com resultado de VUS é desafiador, porque o teste não quantifica o risco e, assim, não permite a orientação sobre o manejo. Inicialmente, a VUS deve ser tratada como negativa e avaliação do risco deve ser baseada na história familiar (CHERN et al., 2019). Os pacientes com resultados de VUS podem sofrer intervenções irreversíveis com riscos associados e benefícios pouco claros, assim, a comunicação periódica com o prestador de serviço genético pode ajudar a garantir que o paciente compreenda esse tipo de resultado e seu risco de doença associado (Eccles, Copson, Maishman, Abraham, & Eccles, 2015).

Mutações em *CHEK2* estão associadas com maior frequência a CM com receptores positivos (DECKER et al., 2017; LU et al., 2019) e a variante mais reportada neste gene é a

c.1100delC, que confere alto risco de BC (EASTON, 2004), porém em nosso estudo a paciente apresentou a VUS *CHEK2* c.319+3966G>A, sem descrição prévia no Brasil, e foi diagnosticada com CM triplo negativo aos 39 anos, além de história familiar de CCR e CP.

O paciente que apresentou mutação VUS em *PDGFRA* foi diagnosticado com câncer de apêndice aos 26 anos e tem história familiar significativa de CM e CP. É importante a identificação de uma mutação patogênica neste gene, uma vez que inibidores dos receptores de tirosina-quinases tem sido estudados como potenciais alvos terapêuticos do CM nas pacientes com mutação neste gene (HOJJAT-FARSANGI, 2014; SPANHEIMER et al., 2015).

O risco de CM em pacientes com mutação em *RAD51C* e *RAD51D* são conflitantes (LU et al., 2019; MEINDL et al., 2010). Neste estudo, a paciente diagnosticada com VUS em *RAD51C* apresentou CM aos 50 anos e tem história familiar de CM, CP e câncer cerebral. A que apresentou VUS em *RAD51D* teve CM aos 33 anos, além de história familiar de CM, CP, CO e câncer cerebral, porém ela também foi diagnosticada com a mutação patogênica *BRCA1* c.5266dupC. É importante a detecção de mutações nestes genes, uma vez que as pacientes têm risco aumentado de CO, além do possível benefício do uso de PARPi (LOVEDAY et al., 2011; PELTTARI et al., 2011).

A mutação VUS *STK11* c.1038C>T nunca foi descrita no Brasil e a paciente portadora da variante foi diagnosticada com CM aos 64 anos e possui diversos familiares com CM, CCR, câncer de fígado, útero, entre outros. Esta mutação teve 8 submissões no Clinvar e possui interpretação de patogenicidade conflituosa, com 4 interpretações benignas e 4 VUS (ClinVar, 2019).

As duas mutações VUS encontradas em *TSC1* nunca foram descritas no Brasil e têm uma submissão no ClinVar, cada. Uma das pacientes teve CCR aos 49 anos e a outra era assintomática, porém ambas tinham história familiar de CM.

As seguintes variantes parecem ter sido descritas pela primeira vez no Brasil: *APC* c.5465T>A, *BRCA1* c.1713A>G, c.220C>A, c.4113G>A, c.5467+3A>C, c.-19-115T>C e c.1486C>T; *BRCA2* c.5985delC, c.6591_6592delTG, c.7397C>T, c.7819_7819delA, c.1146A>T, c.2978G>A, c.3196A>C, c.6275_6276del, c.640G>A, c.8305G>C, c.7806-14T>C, c.8755-66T>C, *CHEK2* c.319+3966G>A, *MSH2* c.1894_1898del, *MUTYH* c.536A>G, *PDGFRA* c.718A>C, *PTEN* c.246T>G, *RAD51C* c.428A>G, *STK11* c.1038C>T, *TSC1* c.3301G>A e *TSC1* c.625A>G. Destas, *BRCA2* c.5985delC, c.7819_7819delA e *MSH2* c.1894_1898del não estão descritas no ClinVar.

O atual governador do estado de Minas Gerais sancionou, recentemente, uma lei (Lei 23.449/2019) que garante a mulheres com alto risco de desenvolver CM e CO a realização

gratuita de exame genético, através do Sistema Único de Saúde (SUS). Os critérios para realização dos exames serão estabelecidos em um regulamento e as pacientes portadoras das mutações terão direito a ressonância magnética das mamas para rastreamento, mastectomia profilática e reconstrução mamária. Em um país onde 70-80% da população depende do SUS (Ministério da Saúde, 2019), a realização da pesquisa e detecção de mutações genéticas que predispõe ao câncer trarão novas informações acerca do perfil genético da população, além de possibilitar estratégias para manejo e medidas preventivas contra a doença.

7. CONCLUSÕES

Em conclusão, este é o primeiro estudo a avaliar o perfil de mutações genéticas relacionadas à cânceres ginecológicos em Minas Gerais. As mutações mais frequentes encontradas *BRCA1* c.470_471delCT e *BRCA2* c.2T>G foram descritas em outros estudos no Brasil, porém com menor prevalência. A variante *BRCA1* c.5266dupC, predominante em outros estudos, foi identificada em nosso trabalho e não houve casos de *TP53* p.R337H, previamente descrita como prevalente no Sudeste. Além das mutações em *BRCA1/2*, foram encontradas variantes em outros genes relacionados às síndromes hereditárias que predispõe aos cânceres ginecológicos, dessa forma, é imprescindível que ginecologistas avaliem também a história familiar de câncer não-ginecológico em suas pacientes. Os nossos achados sugerem que o perfil de mutações genéticas em Minas Gerais difere do restante do Brasil e que para a definição de um painel de mutações germinativas próprio para essa região é necessário um estudo com maior número de participantes, para confirmar nossos achados. Os pacientes avaliados recorreram a um centro particular de referência em genética, o que limita o número de casos, uma vez que a maior parte da população depende do Sistema Único de Saúde (SUS). A aprovação da Lei 23.449/2019, em Minas Gerais, que permitirá a realização de exames e identificação de mutações germinativas para pacientes do SUS com alto risco de desenvolver CM e CO contribuirá para a análise da frequência das mutações identificadas em nosso estudo. Além disso, estudos regionais com um maior número de pacientes podem permitir a criação de um painel de genes e a busca de variantes específicas, abrindo perspectivas de um custo mais reduzido dos exames para atingir uma população maior.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA. **Aprovado registro de Lynparza™ Comprimidos**. 2018. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovado-registro-de-lynparza-comprimidos/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR. Acesso em: 2 nov. 2019.

ARAI, Masami et al. Genetic and clinical characteristics in Japanese hereditary breast and ovarian cancer: first report after establishment of HBOC registration system in Japan. **Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 447–457, 2018. DOI: 10.1038/s10038-017-0355-1. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s10038-017-0355-1>. Acesso em: 22 set. 2019.

ASHWORTH, Alan; LORD, Christopher J. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? **Nature Reviews Clinical Oncology**, [S. l.], v. 15, n. 9, p. 564–576, 2018. DOI: 10.1038/s41571-018-0055-6. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41571-018-0055-6>. Acesso em: 18 jul. 2019.

BAYRAKTAR, Soley; ARUN, Banu. BRCA mutation genetic testing implications in the United States. **Breast (Edinburgh, Scotland)**, [S. l.], v. 31, p. 224–232, 2017. DOI: 10.1016/j.breast.2016.11.021. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27931006>. Acesso em: 8 set. 2019.

BEGGS, A. D. et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. **Gut**, [S. l.], v. 59, n. 7, p. 975–86, 2010. DOI: 10.1136/gut.2009.198499. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581245>. Acesso em: 1 abr. 2018.

BOSTRÖM, Carl Elis et al. Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. **Environmental Health Perspectives**, 2002. DOI: 10.1289/ehp.110-1241197.

BRAY, Freddie; FERLAY, Jacques; SOERJOMATARAM, Isabelle; SIEGEL, Rebecca L.; TORRE, Lindsey A.; JEMAL, Ahmedin. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [S. l.], v. 68, n. 6, p. 394–424, 2018. DOI: 10.3322/caac.21492. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>. Acesso em: 20 maio. 2019.

BUBIEN, Virginie et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN

hamartoma tumour syndrome. **Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 50, n. 4, p. 255–263, 2013. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101339.

BUERKI, Nicole; GAUTIER, Lucienne; KOVAC, Michal; MARRA, Giancarlo; BUSER, Mauro; MUELLER, Hansjakob; HEINIMANN, Karl. Evidence for breast cancer as an integral part of lynch syndrome. **Genes, Chromosomes and Cancer**, [S. l.], v. 51, n. 1, p. 83–91, 2012. DOI: 10.1002/gcc.20935. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/gcc.20935>. Acesso em: 6 ago. 2018.

CABRAL, Bruna Lannuce Silva et al. A novel chalcone derivative, LQFM064, induces breast cancer cells death via p53, p21, KIT and PDGFRA. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 107, p. 1–15, 2017. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.06.018.

Cancer Facts and Statistics | American Cancer Society. [s.d.]. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>. Acesso em: 2 nov. 2019.

CARNEVALI, I. et al. Inherited cancer syndromes in 220 Italian ovarian cancer patients. **Cancer Genetics**, [S. l.], v. 237, p. 55–62, 2019. DOI: 10.1016/j.cancergen.2019.06.005. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2210776219301243>. Acesso em: 2 set. 2019.

CHERN, Jing Yi; LEE, Sarah S.; FREY, Melissa K.; LEE, Jessica; BLANK, Stephanie V. The influence of BRCA variants of unknown significance on cancer risk management decision-making. **Journal of Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 30, n. 4, 2019. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e60.

ClinVar. [s.d.]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>. Acesso em: 16 out. 2019.

CONDE, João; SILVA, Susana N.; AZEVEDO, Ana P.; TEIXEIRA, Valdemar; PINA, Julieta E.; RUEFF, José; GASPAR, Jorge F. Association of common variants in mismatch repair genes and breast cancer susceptibility: A multigene study. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 9, p. 344, 2009. DOI: 10.1186/1471-2407-9-344.

COPSON, Ellen R. et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. **The Lancet. Oncology**, [S. l.], v. 19, n. 2, p. 169–180, 2018. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29337092>. Acesso em: 6 ago. 2018.

COUCH, Fergus J. et al. Associations Between Cancer PredAssociations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancerisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. **JAMA Oncology**, [S. l.], v. 3, n. 9, p. 1190, 2017. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0424. Disponível em:

<http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2017.0424>. Acesso em: 1 abr. 2018.

CYBULSKI, C. et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 75, n. 6, p. 1131–1135, 2004. DOI: 10.1086/426403.

DECKER, Brennan et al. Rare, protein-truncating variants in ATM, CHEK2 and PALB2, but not XRCC2, are associated with increased breast cancer risks. **Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 54, n. 11, p. 732–741, 2017. DOI: 10.1136/jmedgenet-2017-104588.

DIXON, Kathleen; KOPRAS, Elizabeth. Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis. **Seminars in Cancer Biology**, [S. l.], v. 14, n. 6, p. 441–448, 2004. DOI: 10.1016/j.semcancer.2004.06.007.

EASTON, Douglas. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: A collaborative analysis involving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controls from 10 studies. **American Journal of Human Genetics**, [S. l.], v. 74, n. 6, p. 1175–1182, 2004. DOI: 10.1086/421251.

ECCLES, B. K.; COPSON, E.; MAISHMAN, T.; ABRAHAM, J. E.; ECCLES, D. M. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. **BMC Cancer**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 936, 2015. DOI: 10.1186/s12885-015-1934-1. Disponível em: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1934-1>. Acesso em: 30 jan. 2020.

Empresa | **CENIBRA**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.cenibra.com.br/empresa/>. Acesso em: 24 dez. 2019.

ESTEVES, V. F.; THULER, L. C. S.; AMÊNDOLA, L. C.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S.; FRANKEL, P. P.; VIEIRA, R. J. S. **Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in families with medium and high risk of breast and ovarian cancer in Brazil** **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: www.bjournal.com.br. Acesso em: 11 set. 2019.

FDA approves olaparib for germline BRCA-mutated metastatic breast cancer | **FDA**. [s.d.]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-olaparib-germline-brca-mutated-metastatic-breast-cancer>. Acesso em: 1 set. 2019.

FELICIO, Paula Silva et al. Screening and characterization of BRCA2 c.156_157insAlu in Brazil: Results from 1380 individuals from the South and Southeast. **Cancer Genetics**, [S. l.], v. 228–229, p. 93–97, 2018. DOI: 10.1016/j.cancergen.2018.09.001.

FELIX, Gabriela Es et al. Germline mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and

TP53 in patients at high-risk for HBOC: characterizing a Northeast Brazilian Population. **Human genome variation**, [S. l.], v. 1, p. 14012, 2014. DOI: 10.1038/hgv.2014.12. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27081505>. Acesso em: 8 set. 2019.

FERLA, R. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *In*: ANNALS OF ONCOLOGY 2007, **Anais [...]**. [s.l: s.n.] DOI: 10.1093/annonc/mdm234.

FERNANDES, Gabriela C. et al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry. **Oncotarget**, [S. l.], v. 7, n. 49, p. 80465–80481, 2016. DOI: 10.18632/oncotarget.12610. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27741520>. Acesso em: 14 set. 2019.

FITARELLI-KIEHL, Mariana et al. The breast cancer immunophenotype of TP53-p.R337H carriers is different from that observed among other pathogenic TP53 mutation carriers. **Familial Cancer**, [S. l.], v. 14, n. 2, 2015. DOI: 10.1007/s10689-015-9779-y.

FORD, D. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. **American journal of human genetics**, [S. l.], v. 62, n. 3, p. 676–89, 1998. DOI: 10.1086/301749. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497246>. Acesso em: 28 jun. 2019.

FREY, Melissa K.; POTHURI, Bhavana. Homologous recombination deficiency (HRD) testing in ovarian cancer clinical practice: a review of the literature. **Gynecologic Oncology Research and Practice**, [S. l.], v. 4, n. 1, p. 4, 2017. DOI: 10.1186/s40661-017-0039-8. Disponível em: <http://gynoncrp.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40661-017-0039-8>. Acesso em: 18 jul. 2019.

GARNIS, Cathie; BUYS, Timon PH; LAM, Wan L. Genetic alteration and gene expression modulation during cancer progression. **Molecular Cancer**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 9, 2004. DOI: 10.1186/1476-4598-3-9. Disponível em: <http://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-4598-3-9>. Acesso em: 22 abr. 2018.

GARRITANO, Sonia et al. Detailed haplotype analysis at the TP53 locus in p.R337H mutation carriers in the population of Southern Brazil: Evidence for a founder effect. **Human Mutation**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 143–150, 2010. DOI: 10.1002/humu.21151.

Genetic Testing for Ovarian Cancer | SGO. [s.d.]. Disponível em: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/genetic-testing-for-ovarian-cancer/>. Acesso em: 13 nov. 2019.

GIARDIELLO, Francis M.; BRENSINGER, Jill D.; TERSMETTE, Anne C.; GOODMAN, Steven N.; PETERSEN, Gloria M.; BOOKER, Susan V.; CRUZ-CORREA,

Marcia; OFFERHAUS, Johan A. Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 119, n. 6, p. 1447–1453, 2000. DOI: 10.1053/gast.2000.20228. Disponível em: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650850078005X>. Acesso em: 6 ago. 2018.

Global Cancer Observatory. [s.d.]. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>. Acesso em: 24 dez. 2019.

GOMES, Magda C. B. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 103, n. 3, p. 349–353, 2007. DOI: 10.1007/s10549-006-9378-6. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-006-9378-6>. Acesso em: 9 set. 2019.

GORI, Stefania et al. Recommendations for the implementation of BRCA testing in ovarian cancer patients and their relatives. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, [S. l.], v. 140, p. 67–72, 2019. DOI: 10.1016/J.CRITREVONC.2019.05.012. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842819301040?via%3Dihub>. Acesso em: 8 set. 2019.

GRAFFEO, Rossella; LIVRAGHI, Luca; PAGANI, Olivia; GOLDBIRSCHE, Aron; PARTRIDGE, Ann H.; GARBER, Judy E. Time to incorporate germline multigene panel testing into breast and ovarian cancer patient care. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 160, n. 3, p. 393–410, 2016. DOI: 10.1007/s10549-016-4003-9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-016-4003-9>. Acesso em: 1 jul. 2019.

HAHN, Eriza Cristina et al. TP53 p.Arg337His germline mutation prevalence in Southern Brazil: Further evidence for mutation testing in young breast cancer patients. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 12, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0209934.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. **The hallmarks of cancer**Cell, 2000. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81683-9.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. **Hallmarks of cancer: The next generation**Cell, 2011. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

HOJJAT-FARSANGI, Mohammad. Small-Molecule Inhibitors of the Receptor Tyrosine Kinases: Promising Tools for Targeted Cancer Therapies. **OPEN ACCESS Int. J. Mol. Sci**, [S. l.], v. 15, p. 15, 2014. DOI: 10.3390/ijms150813768. Disponível em: www.mdpi.com/journal/ijms. Acesso em: 28 out. 2019.

HOLMAN, Laura L.; LU, Karen H. Genetic risk and gynecologic cancers. **Hematology/oncology clinics of North America**, [S. l.], v. 26, n. 1, p. 13–29, 2012. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.11.003. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244659>.

Acesso em: 1 jul. 2019.

IGLEHART, J. Dirk; SILVER, Daniel P. Synthetic lethality - A new direction in cancer-drug development. **New England Journal of Medicine**, Massachusetts Medical Society, , 2009. DOI: 10.1056/NEJMe0903044.

INCA. **Estimativa 2020- Incidência de câncer no Brasil**. [s.l: s.n.].

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE. **Brasil: 500 anos de povoamento**. Rio de Janeiro, RJ. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv6687.pdf>. Acesso em: 8 set. 2019.

JANAVIČIUS, Ramūnas. Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. **The EPMA journal**, [S. l.], v. 1, n. 3, p. 397–412, 2010. DOI: 10.1007/s13167-010-0037-y. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23199084>. Acesso em: 22 set. 2019.

JIANG, Wen G.; SAMPSON, Julian; MARTIN, Tracey A.; LEE-JONES, Lisa; WATKINS, Gareth; DOUGLAS-JONES, Anthony; MOKBEL, Kefah; MANSEL, Robert E. Tuberin and hamartin are aberrantly expressed and linked to clinical outcome in human breast cancer: The role of promoter methylation of TSC genes. **European Journal of Cancer**, [S. l.], v. 41, n. 11, p. 1628–1636, 2005. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.03.023.

KIMURA, T.; KAMIURA, S.; YAMAMOTO, T.; SEINO-NODA, H.; OHIRA, H.; SAJI, F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, [S. l.], v. 85, n. 2, p. 145–150, 2004. DOI: 10.1016/j.ijgo.2003.12.001. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2003.12.001>. Acesso em: 28 maio. 2018.

KRATZ, Christian P. et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. **Clinical Cancer Research**, [S. l.], v. 23, n. 11, p. e38–e45, 2017. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0408. Disponível em: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-17-0408>. Acesso em: 13 jan. 2020.

KWONG, Ava et al. Identification of BRCA1/2 founder mutations in Southern Chinese breast cancer patients using gene sequencing and high resolution DNA melting analysis. **PloS one**, [S. l.], v. 7, n. 9, p. e43994, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0043994. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22970155>. Acesso em: 22 set. 2019.

LASOTA, J.; MIETTINEN, M. Clinical significance of oncogenic *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumours. **Histopathology**, [S. l.], v. 53, n. 3, p. 245–266, 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2008.02977.x. Disponível em:

<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2008.02977.x>. Acesso em: 30 dez. 2019.

LEE, Jessica et al. Missed opportunities: Genetic counseling and testing among an ethnically diverse cohort of women with endometrial cancer. **Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 151, n. 1, p. 153–158, 2018. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.07.023. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825818310874>. Acesso em: 18 jul. 2019.

LEENEN, Celine H. M. et al. Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer ≤ 70 years. **Gynecologic oncology**, [S. l.], v. 125, n. 2, p. 414–20, 2012. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.049. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22306203>. Acesso em: 15 abr. 2018.

LEGAL, Edith Falcon De et al. Prevalence of an inherited cancer predisposition syndrome associated with the germ line TP53 R337H mutation in Paraguay. **Cancer Epidemiology**, [S. l.], v. 39, n. 2, 2015. DOI: 10.1016/j.canep.2015.01.005.

LEROY, Bernard; ANDERSON, Martha; SOUSSI, Thierry. TP53 Mutations in Human Cancer: Database Reassessment and Prospects for the Next Decade. **Human Mutation**, [S. l.], v. 35, n. 6, p. 672–688, 2014. DOI: 10.1002/humu.22552. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22552>. Acesso em: 30 jan. 2020.

LI, Guo Min. **Mechanisms and functions of DNA mismatch repair** *Cell Research*, 2008. DOI: 10.1038/cr.2007.115.

LIN-MARQ, Nathalie; BOREL, Christelle; ANTONARAKIS, Stylianos E. Peutz-Jeghers LKB1 mutants fail to activate GSK-3 β , preventing it from inhibiting Wnt signaling. **Molecular Genetics and Genomics**, [S. l.], v. 273, n. 2, p. 184–196, 2005. DOI: 10.1007/s00438-005-1124-y.

LOVEDAY, Chey et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 43, n. 9, p. 879–882, 2011. DOI: 10.1038/ng.893.

LU, Hsiao Mei et al. Association of Breast and Ovarian Cancers with Predisposition Genes Identified by Large-Scale Sequencing. **JAMA Oncology**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 51–57, 2019. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2956.

MACDONALD, Bryan T.; TAMAI, Keiko; HE, Xi. **Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases** *Developmental Cell*, 2009. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.06.016.

MACHADO, Patrícia M.; BRANDÃO, Rita D.; CAVACO, Branca M.; EUGÊNIO, Joana; BENTO, Sandra; NAVE, Mónica; RODRIGUES, Paula; FERNANDES, Aires; VAZ, Fátima. Screening for a BRCA2 rearrangement in high-risk breast/ovarian cancer families: Evidence for a founder effect and analysis of the associated phenotypes. **Journal of**

Clinical Oncology, [S. l.], v. 25, n. 15, p. 2027–2034, 2007. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9443.

MAK, Baldwin C.; YEUNG, Raymond S. The tuberous sclerosis complex genes in tumor development. **Cancer Investigation**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 588–603, 2004. DOI: 10.1081/CNV-200027144.

MASCIARI, Serena et al. Breast cancer phenotype in women with TP53 germline mutations: a Li-Fraumeni syndrome consortium effort. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 133, n. 3, p. 1125–1130, 2012. DOI: 10.1007/s10549-012-1993-9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-012-1993-9>. Acesso em: 1 abr. 2018.

MAVADDAT, Nasim et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the consortium of investigators of modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 134–147, 2012. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0775.

MEINDL, Alfons et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 42, n. 5, p. 410–414, 2010. DOI: 10.1038/ng.569.

MORICE, Philippe; LEARY, Alexandra; CREUTZBERG, Carien; ABURUSTUM, Nadeem; DARAI, Emile. Endometrial cancer. **The Lancet**, [S. l.], v. 387, n. 10023, p. 1094–1108, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673615001300>. Acesso em: 11 ago. 2019.

NARAYAN, Satya; JAISWAL, Aruna S.; LAW, Brian K.; KAMAL, Mohammad A.; SHARMA, Arun K.; HROMAS, Robert A. **Interaction between APC and Fen1 during breast carcinogenesisDNA Repair**Elsevier B.V., , 2016. DOI: 10.1016/j.dnarep.2016.04.003.

NARAYAN, Satya; SHARMA, Ritika. **Molecular mechanism of adenomatous polyposis coli-induced blockade of base excision repair pathway in colorectal carcinogenesisLife Sciences**Elsevier Inc., , 2015. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.08.019.

NGEOW, Joanne; SESOCK, Kaitlin; ENG, Charis. **Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriersBreast Cancer Research and Treatment**Springer New York LLC, , 2017. DOI: 10.1007/s10549-015-3665-z.

NUÑEZ, Olivier et al. Study of breast cancer incidence in patients of lymphangioliomyomatosis. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 156, n. 1, p. 195–201, 2016. DOI: 10.1007/s10549-016-3737-8.

NUSSBAUM, Robert; MCINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F. **Thompson & Thompson Genética Médica**. 8ª ed. São Paulo, SP: Elsevier Editora Ltda, 2016.

OHMAN, Anders W.; HASAN, Noor; DINULESCU, Daniela M. Advances in

tumor screening, imaging, and avatar technologies for high-grade serous ovarian cancer. **Frontiers in oncology**, [S. l.], v. 4, p. 322, 2014. DOI: 10.3389/fonc.2014.00322. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25478323>. Acesso em: 6 ago. 2018.

PALMERO, Edenir Inêz et al. Detection of R337H, a germline TP53 mutation predisposing to multiple cancers, in asymptomatic women participating in a breast cancer screening program in Southern Brazil. **Cancer Letters**, [S. l.], v. 261, n. 1, p. 21–25, 2008. DOI: 10.1016/j.canlet.2007.10.044.

PALMERO, Edenir Inêz et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 9188, 2018. DOI: 10.1038/s41598-018-27315-2. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-018-27315-2>. Acesso em: 27 abr. 2019.

PELTOMÄKI, Päivi; VASEN, Hans. **Mutations associated with HNPCC predisposition-Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation databaseDisease Markers**. [s.l.] : IOS Press, 2004. Disponível em: <http://www.nfdht.nl>. Acesso em: 13 jan. 2020.

PELTTARI, Liisa M. et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. **Human Molecular Genetics**, [S. l.], v. 20, n. 16, p. 3278–3288, 2011. DOI: 10.1093/hmg/ddr229.

PELTTARI, Liisa M. et al. A finnish founder mutation in RAD51D: Analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. **Journal of Medical Genetics**, [S. l.], v. 49, n. 7, p. 429–432, 2012. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-100852.

PILARSKI, Robert et al. **FORCE: Facing Our Risk of Cancer Empowered NCCN Guidelines Version 3.2019 Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian**. [s.l.: s.n.].

RAD51D RAD51 paralog D [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. [s.d.]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?cmd=Retrieve&dopt=full_report&list_uids=5892. Acesso em: 20 jan. 2020.

RAFNAR, Thorunn et al. Mutations in BRIP1 confer high risk of ovarian cancer. **Nature Genetics**, [S. l.], v. 43, n. 11, p. 1104–1107, 2011. DOI: 10.1038/ng.955.

RANDALL, Leslie M. et al. Multi-disciplinary summit on genetics services for women with gynecologic cancers: A Society of Gynecologic Oncology White Paper. **Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 146, n. 2, p. 217–224, 2017. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.06.002. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.002>.

REBBECK, Timothy R. et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700

families with *BRCA1* or *BRCA2* mutations. **Human Mutation**, [S. l.], v. 39, n. 5, p. 593–620, 2018. DOI: 10.1002/humu.23406. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.23406>. Acesso em: 14 ago. 2019.

RENNERT, Gad; LEJBKOWICZ, Flavio; COHEN, Ilana; PINCHEV, Mila; RENNERT, Hedy S.; BARNETT-GRINESS, Ofra. **MutYH mutation carriers have increased breast cancer risk** **Cancer**, 2012. DOI: 10.1002/cncr.26506.

RING, Kari L.; GARCIA, Christine; THOMAS, Martha H.; MODESITT, Susan C. Current and future role of genetic screening in gynecologic malignancies. **American journal of obstetrics and gynecology**, [S. l.], v. 217, n. 5, p. 512–521, 2017. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.04.011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28411145>. Acesso em: 1 abr. 2018.

RING, Kari L.; MODESITT, Susan C. Hereditary Cancers in Gynecology: What Physicians Should Know About Genetic Testing, Screening, and Risk Reduction. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, [S. l.], v. 45, n. 1, p. 155–173, 2018. DOI: 10.1016/J.OGC.2017.10.011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889854517301596?via%3Dihub>. Acesso em: 1 abr. 2018.

ROBERTS, Maegan E. et al. MSH6 and PMS2 germ-line pathogenic variants implicated in Lynch syndrome are associated with breast cancer. **Genetics in Medicine**, [S. l.], v. 20, n. 10, p. 1167–1174, 2018. DOI: 10.1038/gim.2017.254.

ROSENTHAL, Eric; MOYES, Kelsey; ARNELL, Christopher; EVANS, Brent; WENSTRUP, Richard J. Incidence of *BRCA1* and *BRCA2* non-founder mutations in patients of Ashkenazi Jewish ancestry. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 149, n. 1, p. 223–227, 2015. DOI: 10.1007/s10549-014-3218-x.

RUBINSTEIN, Wendy. Hereditary breast cancer in Jews. **Familial Cancer**, [S. l.], v. 3, n. 3–4, p. 249–257, 2004. DOI: 10.1007/s10689-004-9550-2.

SALMENA, Leonardo; CARRACEDO, Arkaitz; PANDOLFI, Pier Paolo. **Tenets of PTEN Tumor Suppression** **Cell**, 2008. DOI: 10.1016/j.cell.2008.04.013.

SAÚDE, Ministério Da. **Mais Saúde- Direito de Todos**. [s.d.]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/pacsauade/diretrizes.php>. Acesso em: 1 nov. 2019.

SCHAYEK, Hagit; DE MARCO, Luiz; STARINSKY-ELBAZ, Sigal; ROSSETTE, Mariana; LAITMAN, Yael; BASTOS-RODRIGUES, Luciana; DA SILVA FILHO, Agnaldo Lopes; FRIEDMAN, Eitan. The rate of recurrent *BRCA1*, *BRCA2*, and *TP53* mutations in the general population, and unselected ovarian cancer cases, in Belo Horizonte,

Brazil. **Cancer Genetics**, [S. l.], v. 209, n. 1–2, p. 50–52, 2016. DOI: 10.1016/j.cancergen.2015.11.003.

SILVA, Felipe C.; LISBOA, Bianca C. G.; FIGUEIREDO, Marcia C. P.; TORREZAN, Giovana T.; SANTOS, Érika M. M.; KREPISCHI, Ana C.; ROSSI, Benedito M.; ACHATZ, Maria I.; CARRARO, Dirce M. Hereditary breast and ovarian cancer: Assessment of point mutations and copy number variations in Brazilian patients. **BMC Medical Genetics**, [S. l.], v. 15, n. 1, 2014. DOI: 10.1186/1471-2350-15-55.

SONG, Min Sup; SALMENA, Leonardo; PANDOLFI, Pier Paolo. **The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor** *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2012. DOI: 10.1038/nrm3330.

SPANHEIMER, Philip M.; LORENZEN, Allison W.; DE ANDRADE, James P.; KULAK, Mikhail V.; CARR, Jennifer C.; WOODFIELD, George W.; SUGG, Sonia L.; WEIGEL, Ronald J. Receptor Tyrosine Kinase Expression Predicts Response to Sunitinib in Breast Cancer. **Annals of Surgical Oncology**, [S. l.], v. 22, n. 13, p. 4287–4294, 2015. DOI: 10.1245/s10434-015-4597-x.

STOLZ, Ailine; ERTYCH, Norman; BASTIANS, Holger. Tumor suppressor CHK2: Regulator of DNA damage response and mediator of chromosomal stability. **Clinical Cancer Research**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 401–405, 2011. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1215.

SUN, Charlotte C.; MEYER, Larissa A.; DANIELS, Molly S.; BODURKA, Diane C.; NEBGEN, Denise R.; BURTON-CHASE, Allison M.; LU, Karen H.; PETERSON, Susan K. Women's preferences for cancer risk management strategies in Lynch syndrome. **Gynecologic Oncology**, [S. l.], v. 152, n. 3, p. 514–521, 2019. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.11.027.

TAN, Min-Han; MESTER, Jessica L.; NGEOW, Joanne; RYBICKI, Lisa A.; ORLOFF, Mohammed S.; ENG, Charis. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, [S. l.], v. 18, n. 2, p. 400–7, 2012. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22252256>. Acesso em: 6 ago. 2018.

Usiminas celebra 60 anos de parceria com o Japão. 2017. Disponível em: <https://www.usiminas.com/mecanica/2017/06/02/usiminas-celebra-60-anos-de-parceria-com-o-japao/>. Acesso em: 22 set. 2019.

VILLARREAL-GARZA, Cynthia et al. Significant clinical impact of recurrent

BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. **Cancer**, [S. l.], v. 121, n. 3, p. 372–378, 2015. DOI: 10.1002/cncr.29058.

VOGELSTEIN, Bert; KINZLER, Kenneth W. Cancer genes and the pathways they control. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 10, n. 8, p. 789–799, 2004. DOI: 10.1038/nm1087. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/nm1087>. Acesso em: 3 jun. 2018.

WALSH, Michael D. et al. Lynch syndrome-associated breast cancers: clinicopathologic characteristics of a case series from the colon cancer family registry. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. 2214–24, 2010. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-3058. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215533>. Acesso em: 6 ago. 2018.

WASIELEWSKI, Marijke et al. Increased MUTYH mutation frequency among Dutch families with breast cancer and colorectal cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, [S. l.], v. 124, n. 3, p. 635–641, 2010. DOI: 10.1007/s10549-010-0801-7.

WEITZEL, Jeffrey N. et al. Prevalence and type of BRCA mutations in Hispanics undergoing genetic cancer risk assessment in the southwestern United States: A report from the clinical cancer genetics community research network. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 31, n. 2, p. 210–216, 2013. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0027.

WIJNHOFEN, Susan; VRIES, Annemieke De. Tumor Suppressor Genes. In: DETLEV GANTEN, KLAUS RUCKPAUL, WALTER BIRCHMEIER, JÖRG T. EPPLER, KLAUS GENSER, MANFRED GOSSSEN, BIRGIT KERSTEN, HANS LEHRACH, HARTMUT OSCHKINAT, PATRIZIA RUIZ, PETER SCHMIEDER, ERICH WANKER, Christiane Nolte (org.). **Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine**. 2006. ed. [s.l.] : Springer Berlin Heidelberg, 2006. p. 1931–1935. DOI: 10.1007/3-540-29623-9_4390. Disponível em: http://link.springer.com/10.1007/3-540-29623-9_4390. Acesso em: 19 jan. 2020.

WIN, Aung Ko et al. Cancer risks for monoallelic MUTYH mutation carriers with a family history of colorectal cancer. **International Journal of Cancer**, [S. l.], v. 129, n. 9, p. 2256–2262, 2011. DOI: 10.1002/ijc.25870.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. [s.d.]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1. Acesso em: 30 jan. 2020.

XU, Huiyu; HAN, Yong; LOU, Jiaying; ZHANG, Hongxian; ZHAO, Yue; GYORFFY, Balázs; LI, Rong. PDGFRA, HSD17B4 and HMGB2 are potential therapeutic targets in polycystic ovarian syndrome and breast cancer. **Oncotarget**, [S. l.], v. 8, n. 41, p. 69520–69526, 2017. DOI: 10.18632/oncotarget.17846.

YURGELUN, Matthew B.; HILLER, Elaine; GARBER, Judy E. Population-Wide Screening for Germline BRCA1 and BRCA2 Mutations: Too Much of a Good Thing? **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 33, n. 28, p. 3092–5, 2015. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8596. Disponível em: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.60.8596>. Acesso em: 6 ago. 2018.

ANEXO A- PARECER DO COEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Perfil de mutações germinativas em pacientes submetidas ao aconselhamento genético para câncer hereditário de mama, ovário e endométrio, em Minas Gerais, Brasil

Pesquisador: Agnaldo Lopes da Silva Filho

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 01758418.0.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.134.990

Apresentação do Projeto:

Trata-se de versão do projeto de pesquisa que responde diligências elencadas no parecer de número 3.078.927, emitido por este CEP.

Desenho inalterado em relação àquele parecer:

Conforme informado no formulário de informações básicas:

"Avaliar o perfil de mutações germinativas em pacientes com câncer de mama, ovário e endométrio submetidas a aconselhamento genético para câncer hereditário, bem como associar a presença dessas mutações com as características clínicas das pacientes e o tipo de tumor, caracterizar as variantes genéticas detectadas nos genes entre as pacientes com câncer ginecológico hereditário e comparar os dados obtidos com dados já

reportados na literatura da população brasileira e 'The Cancer Genome Atlas'.

[...]

Metodologia Proposta:

Serão analisados os prontuários de todos pacientes que realizaram o aconselhamento genético, devido à suspeita de câncer hereditário. Para a composição da amostra deste estudo serão selecionados 300 pacientes que apresentaram história pessoal ou familiar de câncer de mama, ovário, endométrio e outros tipos de câncer associado a síndromes hereditárias".

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad S/J 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.134.990

Objetivo da Pesquisa:

Conforme formulário de informações básicas atual:

Objetivo Primário:

Avaliar o perfil de mutações germinativas em pacientes com câncer de mama, ovário e endométrio submetidas a aconselhamento genético para câncer hereditário.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme formulário de informações básicas atual, descrito pelos pesquisadores:

"Riscos:

Os riscos decorrentes da participação nesta pesquisa são mínimos, pois podem decorrer de possível constrangimento dos participantes com a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade e segurança dos prontuários. Para mimizar estes riscos, o pesquisador irá tratar a identidade dos participantes com padrões profissionais de sigilo, divulgação do nome ou qualquer material que indique o participante sem sua permissão.

Benefícios:

Não haverá benefício direto para as pacientes, exceto nos casos em que forem identificadas mutações genéticas que já estão associadas, na literatura, a síndromes neoplásicas, pois muda o manejo do risco da doença e permite que os pacientes e seus familiares em risco se beneficiem de medidas voltadas para o diagnóstico precoce e intervenção, condutas profiláticas voltadas para redução considerável do risco para o câncer e o prognóstico seja melhor para esses indivíduos, com diminuição da morbidade e mortalidade".

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pendências emitidas no parecer de número 3.078.927 foram atendidas, a saber:

- 1) inclusão do Hermes Pardini como centro coparticipante;
- 2) inclusão de novo TCLE exclusivo para a pesquisa (independente do documento de TCLE de aconselhamento genético). Este novo TCLE esclarece que serão utilizados dados de prontuários e que tais dados serão tratados sob sigilo, com uso exclusivo para pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados.

Recomendações:

Afirmar, no TCLE, que os dados serão utilizados de maneira agregada, sem possibilitar identificação do participante.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 3.134.990

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Tendo sido atendidas as diligências do parecer de número 3.078.927, aprova-se o projeto de pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o CEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1190397.pdf	06/01/2019 19:40:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado.docx	06/01/2019 19:40:18	CAMILA MARTINS DE CARVALHO	Aceito
Outros	Carta_resposta_ao_parecer.docx	05/01/2019 21:04:23	CAMILA MARTINS DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_para_pesquisa.doc	05/01/2019 21:03:11	CAMILA MARTINS DE CARVALHO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	15/10/2018 15:12:47	CAMILA MARTINS DE CARVALHO	Aceito
Outros	parecer_departamento.pdf	13/10/2018 17:38:22	CAMILA MARTINS DE CARVALHO	Aceito
Outros	carta_anuencia_hermes_pardini.pdf	13/10/2018 17:37:15	CAMILA MARTINS DE CARVALHO	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	13/10/2018 17:35:09	CAMILA MARTINS DE CARVALHO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 3.134.990

Não

BELO HORIZONTE, 06 de Fevereiro de 2019

Assinado por:
Eliane Cristina de Freitas Rocha
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCLARECIMENTO PARA REALIZAÇÃO DE TESTES GENÉTICOS

Este informe foi preparado para auxiliá-lo a esclarecer questões sobre os testes genéticos. Nosso objetivo é lhe fornecer informações importantes sobre os testes antes de realizar uma coleta do material a ser testado.

O teste genético é voluntário. Somente você pode decidir se quer ou não realizá-lo. O médico responsável pela solicitação do exame e pelo aconselhamento genético deve ajudá-lo a compreender a proposta do teste e como o resultado pode interferir nas condutas médicas, mudanças de estilo de vida e implicação para os familiares.

Nascemos com um conjunto único de genes, localizados no DNA de nossas células. Alterações nos genes, conhecidas como mutações, podem determinar o aparecimento de doenças em diferentes etapas da vida ou o aumento de chances para desenvolvimento de algumas dessas doenças. Existem muitos tipos de testes que podem avaliar a estrutura genética do indivíduo e permitir uma abordagem específica para cada paciente em situações que envolvam uma doença ou uma chance para desenvolvê-la. Normalmente, os testes são realizados em amostra de sangue, mas podem ser realizadas em outros materiais como saliva, vilosidade coriônica, líquido amniótico, pele e outros. As propostas dos testes genéticos são variáveis e podem ser indicados para finalidades diagnósticas, rastreamentos de doenças, avaliação de predisposição para doenças. Não existe um teste que seja indicado para determinar todas as doenças genéticas. A maioria dos testes é específica para uma ou algumas condições e devem ser indicados por um especialista capaz de interpretá-lo diante da situação para o qual foi solicitado. Os testes, se devidamente indicados, geralmente têm uma alta acurácia ou uma alta chance de determinar a mutação, apesar de existirem limitações. Por isso, é muito importante ter uma história clínica, inclusive familiar, detalhada e o laboratório deve ser informado exatamente sobre qual é o teste desejado para a investigação. Existem inúmeros tipos de testes genéticos com diferentes técnicas laboratoriais e, com a evolução da informática e biotecnologia, novos testes chegam aos laboratórios no decorrer do tempo. Em alguns casos, problemas podem acontecer em relação à amostra do material a ser testado e isso compromete a interpretação dos achados laboratoriais. Contaminação da amostra e quantidade insuficiente de material genético são exemplos de problemas que podem gerar necessidade de uma nova coleta de material para que o laboratório finalize o teste.

Às vezes, os resultados desses testes não determinam respostas diretas como “sim” ou “não” ou “positivo” ou “negativo”. Os testes revelam alterações que podem ter significado clínico ou não. O resultado pode ainda ter um significado indeterminado, para o qual não é possível determinar uma situação causal para a doença, mesmo baseando-se em conhecimentos mais atualizados possíveis. Mesmo um resultado negativo nem sempre exclui a chance para determinada doença ou um diagnóstico. Entretanto, os testes podem trazer muitas vantagens. Determinar um diagnóstico genético, além de esclarecer a causa da doença, pode direcionar o manejo clínico dos pacientes para a equipe médica que o acompanha; pode ajudar a definir o aconselhamento genético e as chances de recorrência da doença em futuras gerações de uma família; pode permitir prever para uma pessoa que foi diagnosticada como portadora da mutação, que há uma chance consideravelmente aumentada de uma doença. Isso possibilita à equipe médica estabelecer uma estratégia individualizada para diagnóstico precoce de doenças graves, a fim de evitar complicações, podendo em determinadas situações possibilitar estabelecer medidas profiláticas (tratamento e cura) e de prevenção (modificar estilo de vida, evitar agentes ou substâncias causadoras ou usar substâncias protetoras para a doença, realizar exames mais específicos e visitar médicos especializados).

Os riscos relacionados à realização dos exames geralmente são mínimos, mais ainda quando se trata de coleta de amostra de sangue periférico, ou swab bucal. Se o teste envolve coleta de material através de um procedimento que envolva situações cirúrgicas ou que necessitem de estrutura específica para coleta como punção de material fetal ou de medula de óssea, a equipe médica responsável deve esclarecer bem sobre os respectivos riscos envolvidos. Neste serviço, os exames se restringem a procedimentos que não envolvem complexidade na coleta. Eventualmente, o material poderá ser coletado pela equipe do hospital quando o paciente se encontrar internado.

A decisão de realizar o teste genético pode ser difícil, pois envolve questões ou reações comportamentais relacionadas à própria decisão de fazer ou não fazer o teste. Para essas questões, solicitar um acompanhamento psicológico pode ser indicado. O resultado do teste pode influenciar as próprias relações familiares. Uma pessoa que realizará o exame poderá, muitas vezes, preocupar-se com o quê e como informará outros membros da família quando se trata de um teste de alguma doença genética que pode ter um padrão hereditário.

Após o recebimento do resultado do teste genético o paciente deverá ser orientado pelo geneticista sobre a necessidade de acompanhamento médico seja por ele ou por outros especialistas.

O teste genético faz parte do seu arquivo médico confidencial e o resultado poderá ser revelado para outros apenas com seu consentimento ou repassado para alguém que você designou no termo de consentimento que segue abaixo.

A equipe de Genética Médica coloca-se à disposição para maiores esclarecimentos.

Segue o termo de consentimento o qual deverá ser assinado antes da realização do teste genético.

NOME COMPLETO:	
Data de Nascimento	RG:
TESTE GENÉTICO SOLICITADO PARA (nome da doença em questão)	
Material Solicitado: (assinale com X) <input type="checkbox"/> sangue periférico <input type="checkbox"/> líquido amniótico <input type="checkbox"/> Amostra de vilosidade coriônica <input type="checkbox"/> Pele <input type="checkbox"/> "swab" de mucosa oral <input type="checkbox"/> tecido contido em bloco de parafina <input type="checkbox"/> medula óssea Outros _____	Intenção da pesquisa de alteração genética para <input type="checkbox"/> diagnóstico <input type="checkbox"/> identificação de portador <input type="checkbox"/> avaliação de predisposição <input type="checkbox"/> avaliação pré-natal <input type="checkbox"/> pré-sintomático <input type="checkbox"/> rastreamento Outros _____
1- Fui informado sobre a proposta do teste genético. 2- Recebi explicações sobre as limitações do teste genético. 3- Recebi orientações e esclarecimentos sobre as vantagens e desvantagens do teste genético proposto e entendi que o resultado do exame pode promover propostas médicas, envolver questões psicológicas, de planejamento de vida, tanto meu quanto dos meus familiares. 4- Entendi sobre as possibilidades dos resultados do teste e como irei recebê-lo. 5- Fui informado que é de responsabilidade do laboratório questões sobre o armazenamento do material utilizado para o teste 6- Recebi uma cópia do termo de consentimento e as questões propostas foram esclarecidas	
Concordo com as informações acima citadas: _____ (assinatura do paciente ou responsável designado)	
Em caso de impossibilidade de receber o resultado do teste genético, autorizo a seguinte pessoa a recebê-lo por mim: Nome: _____ RG: _____ Endereço _____ Telefone: _____ Nome completo do médico responsável: _____	
Assinatura:	Local e data:

ANEXO C- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO EM PESQUISA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

A Sr (a). está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “Perfil de mutações germinativas em pacientes submetidas ao aconselhamento genético para câncer hereditário de mama, ovário e endométrio, em Minas Gerais, Brasil”. Pedimos a sua autorização para consulta ao prontuário e coleta dos dados referentes à história pessoal e familiar de câncer, além dos exames solicitados e seus resultados. Este estudo permitirá um aprofundamento sobre a compreensão das principais mutações identificadas nas famílias no Estado de Minas Gerais e contribuirá com os esforços dos estudos populacionais para avaliar o perfil de mutações na população brasileira. A consulta ao seu prontuário está vinculada somente a este projeto de pesquisa. Para esta pesquisa serão analisados os prontuários de todos pacientes que realizaram o aconselhamento genético, devido à suspeita de câncer hereditário. Os riscos decorrentes de sua participação nesta pesquisa são mínimos, podendo decorrer de um possível constrangimento com a divulgação de dados confidenciais, invasão de privacidade e segurança dos prontuários. Para assegurar-lhe, o pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado em nenhuma hipótese sem sua permissão e o (a) Sr (a). não será identificado (a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Como é um projeto de pesquisa básica, o (a) Sr (a). não terá benefícios diretos, pois estas pesquisas não geram um resultado de exame. Os benefícios de sua participação se restringem a contribuir positivamente para a melhor compreensão do perfil de mutações presentes em Minas Gerais e, conseqüentemente, no Brasil.

Para participar deste estudo o (a) Sr (a). não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sra. tem assegurado o direito à indenização. A Sra. terá o esclarecimento sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar, basta contactar os pesquisadores, e estará livre para participar ou recusar-se a participar e a qualquer tempo e sem quaisquer prejuízos, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A sua participação é voluntária, e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que a o (a) Sr (a). é atendida pelo seu médico e/ou médico pesquisador.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma será arquivada pelo pesquisador responsável, no Hospital das Clínicas da UFMG, e a outra será fornecida ao (a) Sr (a). Os dados utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 10 (dez) anos no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade Medicina da UFMG e após esse tempo serão destruídos. Os pesquisadores tratarão a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resoluções N° 466/12; 441/11 e a Portaria 2.201 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares), utilizando as informações somente para fins acadêmicos e científicos.

Eu, _____, portador (a) do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos, métodos, riscos e benefícios da pesquisa “Perfil de mutações germinativas em pacientes submetidas ao aconselhamento genético para câncer hereditário de mama, ovário e endométrio, em Minas Gerais, Brasil” de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

() Concordo que os meus dados sejam utilizados somente para esta pesquisa.

() Concordo que os meus dados possam ser utilizados em outras pesquisas, mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que serão utilizadas as informações.

Declaro que concordo em participar desta pesquisa. Recebi uma via original deste termo de consentimento livre e esclarecido assinado por mim e pelo pesquisador, que me deu a oportunidade de ler e esclarecer todas as minhas dúvidas.

Data: ____/____/____

Assinatura do participante

Nome completo do Pesquisador Responsável: Agnaldo Lopes da Silva Filho

Endereço: Avenida Professor Alfredo Balena 110/4^o andar, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais. CEP: 30.130-100. Tel: (31) 3409-9764/99225-0909

CEP: 30.130-100 / Belo Horizonte – MG

Telefones: (31) 3409-9764/99225-0909

E-mail: agnaldo.ufmg@gmail.com

Data: ____/____/____

Dr. Agnaldo Lopes da Silva Filho

Nome do(s) Pesquisadores assistentes/alunos:

Letícia da Conceição Braga (Tel: (31) 99113-8818), Camila Martins de Carvalho (Tel: (31) 99119-3201), Anisse Marques Chami (Tel: (31)99587-8345)

Médico Pesquisador responsável no Hospital das Clínicas: Agnaldo Lopes da Silva Filho (Tel: (31) 99225-0909)

Data: ____/____/____

Assinatura do pesquisador (mestrando ou doutorando)

Em caso de dúvidas, com respeito aos aspectos éticos desta pesquisa, você poderá consultar:

COEP-UFMG - Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG

Av. Antônio Carlos, 6627. Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005.

Campus Pampulha. Belo Horizonte, MG – Brasil. CEP: 31270-901.

E-mail: coep@prpq.ufmg.br. Tel: 34094592.