

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE
PACIENTES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE
OVÁRIO EPITELIAL, PERITONEAL PRIMÁRIO E DE
TROMPAS DE FALÓPIO NO RIO GRANDE DO SUL**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL

DANIELE KONZEN

Porto Alegre, Brasil
2018

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO
ADOLESCENTE
MESTRADO PROFISSIONAL EM GENÉTICA APLICADA À MEDICINA

**CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE
PACIENTES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE
OVÁRIO EPITELIAL, PERITONEAL PRIMÁRIO E DE
TROMPAS DE FALÓPIO NO RIO GRANDE DO SUL**

Orientador: Prof^a. Dr^a. Patrícia Ashton-Prolla

DANIELE KONZEN

A apresentação deste trabalho de conclusão é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil
2018

CIP - Catalogação na Publicação

Konzen, Daniele

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE PACIENTES
DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE OVÁRIO EPITELIAL,
PERITONEAL PRIMÁRIO E DE TROMPAS DE FALÓPIO NO RIO
GRANDE DO SUL / Daniele Konzen. -- 2018.

60 f.

Orientadora: Patrícia Prolla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Câncer de ovário. 2. BRCA1/BRCA2. 3. Síndrome
Hereditária de Predisposição ao Câncer de Mama e
Ovário. 4. HBOC. 5. Oncogenética. I. Prolla,
Patrícia, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO

ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

28/03/2018

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Jaqueline Neves Lubianca

(Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Lavínia Schuler Faccini

(Universidade Federal do Rio Grande do Sul)

Maria Del Pilar Estevez Diz

(Instituto do Câncer do Estado de São Paulo)

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a. Dr^a Patrícia Ashton Prolla, por oportunizar esse projeto, pelos ensinamentos e inspiração ao longo de minha formação como geneticista.

Aos membros da banca avaliadora Profas. Jaqueline Neves Lubianca, Lavínia Schuler Faccini e Maria Del Pilar Esteve Diz pela revisão e contribuições na dissertação.

Aos médicos contratados e professores do Serviço de Genética Médica do HCPA pelo ensino constante, em especial à Dra. Cristina Brinckmann de Oliveira Netto pelas contribuições nesse projeto, por todo apoio e convívio na rotina diária do SGM.

À bolsista de iniciação científica Mariana Lemieszek, pelo excelente auxílio em todas as fases deste projeto. Ao Dr. Gabriel Macedo, responsável pela análise molecular realizadas para pacientes participantes do estudo.

Aos médicos oncologistas Fernanda Damian, Juliana Oliveira, Vinícius Gonçalves, Vinicius Lorandi, Andressa Cardoso de Azeredo e ao Prof. Sérgio Azevedo por referenciar suas pacientes e oportunizar a participação neste projeto.

Agradeço às colegas e amigas Camila Bittar e Alessandra Borba pelo convívio e contribuições no projeto. Aos amigos e antigos colegas de Residência em Genética Médica pela parceria e convívio: Kalina Lopes Carneiro, Cláudia Fernandes Lorea, Fabiano de Oliveira Poswar, André dos Anjos, Karina Carvalho Donis e Manuela Schubert Baldo.

Agradeço à minha família e amigos por todo incentivo recebido. À Gabriela Menoncin Medeiros pelo amor, compreensão e ajuda durante todo este período.

Agradeço, por fim, às pacientes e suas famílias, principal motivo do estudo.

RESUMO

Introdução: O câncer de ovário epitelial, apresenta a mais alta taxa de mortalidade entre as neoplasias ginecológicas no mundo. O mais importante fator de risco associado ao desenvolvimento de CO, e também ao seu surgimento em idade precoce é a história familiar positiva. Para as mulheres portadoras de mutações germinativas *BRCA1* e *BRCA2* o risco cumulativo vital de desenvolvimento de CO é de 40-60% e de 11-27%, respectivamente. A identificação destas mulheres representa uma oportunidade para redução da ocorrência do CO em até 80%. **Objetivo:** Caracterizar, do ponto vista clínico e molecular, pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, câncer primário de peritônio e câncer de trompas de falópio atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e outros centros de atendimento assistencial públicos e privados do Rio Grande do Sul. **Métodos:** Mulheres diagnosticadas com CO, independentemente da idade ao diagnóstico ou da história familiar foram convidadas a participar neste estudo. Os dados demográficos, clínicos, cirúrgicos e a história familiar foram obtidos através de questionários desenvolvido par ao estudo. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* foram analisados por NGS e MLPA. **Resultados:** Das 60 mulheres incluídas no estudo 17 (28.3%) tiveram resultados positivos com achados de variantes patogênicas, 8 mutações em *BRCA1* e 9 em *BRCA2*. Das 17 variantes patogênicas, 13 eram mutações diferentes entre si; 1 delas foi encontrada 3 vezes, e 2 delas foram encontradas 2 vezes neste grupo de mulheres. Dezesesseis (94.1%) mulheres com mutação patogênica tinham história familiar positiva de tumores pertencentes ao espectro HBOC versus 58.1% das não portadoras. Em relação ao tipo histológico, 6 das 17 mulheres com mutação patogênica tinham sido diagnosticadas com CO do tipo não-seroso. **Conclusões:** No presente estudo foram identificadas variantes germinativas patogênicas nos genes *BRCA* em aproximadamente um terço das pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial,

câncer primário de peritônio e câncer de trompas de falópio. A prevalência das mutações, aumentada quando em comparação com publicações prévias, deve-se provavelmente a alta frequência de história familiar positiva observada nessa coorte. A ocorrência de mutações patogênicas não se limitou às pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma do tipo seroso. A oportunidade de identificação de pacientes e famílias em risco para desenvolvimento de CO é de grande importância para oportunizar o oferecimento de aconselhamento e testagem genética, permitindo a adoção de medidas eficazes redutoras de risco.

Palavras-chave: Câncer de ovário, *BRCA1/BRCA2*, Síndrome Hereditária de Predisposição ao Câncer de Mama e Ovário, HBOC

ABSTRACT

Introduction: Epithelial ovarian cancer, primary peritoneal and fallopian tube cancer (OC) is associated with the most elevated mortality rates of gynecological cancers worldwide. A positive family history is the major risk factor for developing ovarian cancer. Women that are diagnosed with a germline pathogenic variant in *BRCA1* and *BRCA2* have a lifetime risk of developing OC of about 40-60% and 11-27%, respectively. The identification of these women presents an opportunity to reduce the occurrence of OC in about 80%. **Aims:** To clinically characterize and to evaluate the prevalence of germline *BRCA1* and *BRCA2* pathogenic variants in Brazilian women diagnosed with OC. **Material and Methods:** Women diagnosed with OC, unselected for age or family history were invited to participate in the study. Clinical, surgical and family history data were obtained using a questionnaire. *BRCA1* and *BRCA2* genes were analyzed by NGS and MLPA. **Results:** Sixty women were included and 17 (28.3%) were found to carry a germline pathogenic variant, 8 in *BRCA1* and 9 in *BRCA2*. Of these 17 pathogenic variants there were 13 different mutations; one of these was found three times, and the other two were observed two times each in this group of women. Sixteen (94.1%) women carrying a pathogenic variant had a positive family history of tumors of the HBOC spectrum *versus* 58.1% of the non-carriers. Of the 17 mutation carriers, 6 (35.3%) had non-serous OC. **Conclusion:** In this series we identified a germline BRCA mutation in about one-third of unselected patients diagnosed with ovarian, peritoneal or fallopian tube cancers. This prevalence, increased in comparison to what has been reported previously is likely due to the high frequency of a positive family history of cancer observed in the cohort. Occurrence of germline mutations was not restricted to patients diagnosed with serous adenocarcinoma OC. It is of great importance to be able to identify woman and families at risk of developing OC, to offer genetic counselling and testing.

Keywords: Ovarian cancer, *BRCA1/BRCA2*, HBOC, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndromes.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e moleculares dos CO mais comuns.....	16
Tabela 2 - Risco empírico para desenvolvimento de CO ao longo da vida conforme número e idade de familiares afetados.	17
Tabela 3 - Genes associados ao desenvolvimento de CO hereditário, riscos cumulativos vitais e tumores associados.	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACMG - *American College of Medical Genetics and Genomics*

CO – Câncer de ovário

EC – Estadiamento Clínico

HBOC – *Hereditary breast and ovary cancer* (síndrome de câncer de mama e ovário hereditários)

HCPA – Hospital de Clínicas de Porto Alegre

IHQ – Imunohistoquímica

INCA – Instituto Nacional de Câncer

MLPA – *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NGS – *Next Generation Sequencing*

PARP – *Poly ADP-ribose Polymerase*

SL – Síndrome de Lynch

SORR – Salpingooforectomia Redutora de Risco

VUS – Variantes de Significado Incerto

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 PATOLOGIA DO CÂNCER DE OVÁRIO	13
2.1.1 Tumores Epiteliais de Ovário, Trompas de Falópio e Peritônio Primário	13
2.1.2 Tumores Germinativos e de Cordão Sexual	16
2.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE OVÁRIO	17
2.3 PRINCIPAIS SÍNDROMES HEREDITÁRIAS COM RISCO AUMENTADO PARA O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE OVÁRIO	18
2.3.1 Síndrome de Predisposição ao Câncer de Mama e Ovário Hereditário.....	18
2.3.2 Síndrome de Lynch.....	23
2.3.3 Outras Síndromes com Predisposição ao Câncer de Ovário.....	24
2.3.4 Diagnóstico de mutações relacionadas a CO hereditário: Uso de Painéis Multigênicos	25
3 JUSTIFICATIVA	27
4 OBJETIVOS	28
4.1 OBJETIVO GERAL.....	28
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
5 METODOLOGIA.....	29
5.1 DELINEAMENTO E RECRUTAMENTO DE PACIENTES	29
5.2 COLETA DE DADOS	29
5.3 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS, EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DNA.....	30
5.4 ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO DAS VARIANTES E ANÁLISES ESTATÍSTICAS	30
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO APRESENTADOS SOB FORMA DE ARTIGO CIENTÍFICO	31
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
REFERÊNCIAS	45
APÊNDICE A	51
APÊNDICE B.....	55

1 INTRODUÇÃO

O câncer de ovário compreende diversas classificações histopatológicas sendo o subtipo epitelial o responsável por aproximadamente 90% das neoplasias malignas de ovário (PRAT, 2012). O câncer de ovário epitelial, trompas de falópio e peritoneal primário, referidos aqui em conjunto como câncer de ovário (CO), apresentam a mais alta taxa de mortalidade entre as neoplasias ginecológicas em todo o mundo e são a sétima neoplasia mais diagnosticada entre as mulheres (ATASEVEN *et al.*, 2016). Em 2012 aproximadamente 240 mil casos novos foram documentados no mundo sendo o CO responsável por 152 mil mortes notificadas (WHO, 2014). No Brasil, estima-se que no ano de 2018, 6.150 novos casos de CO serão diagnosticados com uma incidência estimada de 5,95 casos a cada 100 mil mulheres, sendo que na região Sul este risco é de 6,76 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2015). Em 2013, o câncer de ovário foi responsável por 3,283 mortes no país (INCA, 2014).

Na população geral, a incidência do câncer de ovário tende a um aumento com a idade, sendo mais prevalente na sexta e sétima década de vida com uma idade média ao diagnóstico de 63 anos (SIEGEL *et al.*, 2017). Por não existir rastreamento efetivo para o CO e pela ausência de sintomas mais específicos, em 70% dos casos a neoplasia já se apresenta em estágio avançado ao diagnóstico e a média de sobrevida para paciente em estágio IV varia de 15 a 29 meses, com uma sobrevida em 5 anos de 20%. Atualmente, estima-se que menos de 40% das mulheres diagnosticadas e tratadas serão curadas (ATASEVEN *et al.*, 2016; RANDALL; ARMSTRONG, 2016).

Entre os fatores de risco para desenvolvimento de CO na população geral então a nuliparidade, idade avançada na primeira gestação (idade maior que 35 anos), nunca ter feito uso de métodos contraceptivos orais, nunca ter amamentado, menarca precoce e menopausa tardia (PURDIE *et al.*, 2003; WENTZENSEN *et al.*, 2016). A terapia hormonal oral em

mulheres em pós menopausa também foi identificada como um fator associado ao aumento de risco para desenvolvimento de CO de histologia serosa e endometrióide (MORCH et al., 2012).

Os mais importantes fatores de risco associados ao desenvolvimento de CO, e também ao seu surgimento em idade precoce, são a história familiar positiva e a presença de mutações patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (PAL et al., 2005). Está bem estabelecido, por estudos observacionais em famílias com um ou mais casos de CO, que o diagnóstico desse tumor em familiares, especialmente quando em idade jovem, aumenta significativamente o seu risco de ocorrência. (FIRTH; HURST, 2017). Estima-se que de 13% a 18% dos casos de CO são devidos a presença de mutações germinativas patogênicas nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2* (NORQUIST et al., 2016).

Para as pacientes portadoras de mutações patogênicas germinativas em *BRCA1* e/ou *BRCA2* existem medidas eficazes para redução do risco de ocorrência de CO, linhas de tratamento diferenciadas, assim como a possibilidade de identificar familiares em risco muito aumentado para câncer (VAN DRIEL et al., 2015).

No Brasil existem ainda poucos estudos a respeito da prevalência e do tipo de mutações encontradas nos genes *BRCA* em mulheres com CO. Este estudo se propõe a realizar análise molecular completa dos genes *BRCA1* e *BRCA2* em uma série de pacientes com CO e descrever achados demográficos, clínicos e cirúrgicos correlacionando-os com status mutacional.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PATOLOGIA DO CÂNCER DE OVÁRIO

Os tumores ovarianos originam-se basicamente de três diferentes estruturas anatômicas: epitélio da superfície ovariana (estão incluídos aqui epitélio das trompas de falópio e tecido peritoneal), estroma do cordão sexual e das células germinativas (HOFFMAN *et al.*, 2014). Até 95% dos cânceres malignos de ovário são originários do tecido epitelial. Os carcinomas epiteliais por sua vez podem ser divididos em categorias distintas a partir de alterações histológicas e moleculares, comportando-se como doenças essencialmente diferentes. O grau histológico tumoral também pode ser um fator importante para determinação prognóstica da doença, comumente o CO é classificado em alto ou baixo grau (MORGAN, 2016).

2.1.1 Tumores Epiteliais de Ovário, Trompas de Falópio e Peritônio Primário

Os tumores epiteliais malignos (carcinomas) são os tumores ovarianos mais comuns e também os mais letais. De forma majoritária, os tumores associados a mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são de origem epitelial (LONG; KAUFF, 2011). A partir de classificações histopatológicas, de imunohistoquímica e análise genética tumoral ao menos cinco tipos de carcinomas ovarianos podem ser identificados: carcinoma seroso de alto grau, carcinoma endometrióide, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso e carcinoma seroso de baixo grau. A cada um desses tipos de câncer estão associadas características clínicas, genéticas e prognósticas distintas (**Tabela 1**) (PRAT, 2012).

a) Carcinoma Seroso de Alto Grau: compreende aproximadamente 70% dos CO do tipo epiteliais. Evidências histológicas, moleculares e clínicas mostram que 40%–60% dos tumores previamente classificados como carcinomas serosos de alto grau do ovário ou peritônio têm na verdade origem nas fímbrias e nas tubas uterinas. A recomendação é que tumores de ovários, tubas e peritônio primário sejam abordados coletivamente com termos amplos como “carcinoma seroso” (BEREK *et al.*, 2015). O carcinoma intraepitelial tubário é considerado lesão precursora dos carcinomas serosos de ovário sendo detectado em 5 a 10% das pacientes portadoras de mutações germinativas em *BRCA1/BRCA2* que foram submetidas a salpingooforectomia redutora de risco (SORR) (MEDEIROS *et al.*, 2006). Ao diagnóstico, até 80% das pacientes já se encontram em estágio avançado da doença e raramente a neoplasia ainda está restrita aos ovários. A maioria das análises imunohistoquímicas (IHQ) dos carcinomas serosos apresentam positividade para p53, BRCA1, WT1 e p16 (PRAT, 2012).

O CO seroso é o tipo histológico que apresenta maior associação com a presença de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* as quais são encontradas em 16 a 21% das mulheres diagnosticadas com esse subtipo (LONG; KAUFF 2011).

b) Carcinoma Seroso de Baixo Grau: poucos frequente, contabiliza menos de 5% dos casos de CO. Tem curso indolente e melhor prognóstico em relação aos tumores serosos de alto grau, e pode advir da progressão de tumor ovariano *borderline*. Alterações em *BRAF* ou *KRAS* são frequentes nesse tipo de tumor. Ao contrário dos tumores serosos de alto grau, a associação de carcinomas serosos de baixo grau com mutações germinativas em *BRCA1/BRCA2* é menos relatada (PRAT *et al.*, 2012).

c) **Carcinoma Mucinoso:** constitui 10-15% dos CO e em torno de 80% destes tumores são considerados benignos ou *borderline*. O perfil genético deste tipo de tumor inclui a presença de mutações em *KRAS*. Seu prognóstico clínico é bom e não há descrição de mutação germinativa associada (PRAT *et al.*, 2012).

d) **Carcinoma Endometrióide:** é um tumor histologicamente semelhante ao tumor de endométrio e até 20% dos casos podem ser diagnosticados simultaneamente com um carcinoma de endométrio ou associado com endometriose. Compreendem 10% dos CO, são geralmente de baixo grau e a maioria é diagnosticada em estágio inicial, (IRVING *et al.*, 2005). O carcinoma endometrióide é o tipo de CO observado nas pacientes portadoras de Síndrome de Lynch (SL). Em concordância com essa associação, a frequência de instabilidade de microssatélites observada no CO endometrióide é mais elevada, variando de 12.4% a 19% (MORENO-BUENO *et al.*, 2001)

e) **Carcinoma de Células Claras:** tipicamente diagnosticados em estágios clínicos (EC) I ou II, pode estar associando a endometriose, assim como o carcinoma endometrióide de ovário (PRAT *et al.*, 2012). Metade dos CO de células claras apresentam mutações em *ARID1A* (WIEGAND *et al.*, 2010).

Tabela 1 - Características clínicas e moleculares dos CO mais comuns

	CSAG	CSBG	CM	CE	CCC
Fatores de Risco	<i>BRCA1/2</i>	?	?	Genes MMR	?
Lesões Precursoras	Carcinoma tubário intraepitelial	Tumor seroso borderline	Cistadenomas	Endometriose Atípica	Endometriose Atípica
Alterações Moleculares Tumorais	<i>BRCA</i> , <i>TP53</i>	<i>BRAF</i> , <i>KRAS</i>	<i>KRAS</i> , <i>HER2</i>	<i>PTEN</i> , <i>ARID1A</i>	<i>HNFI</i> , <i>ARID1A</i>
Prognóstico	Ruim	Intermediário	Bom	Bom	Intermediário

CSAG, carcinoma seroso de alto grau; CSBG, carcinoma seroso de baixo grau; CM, carcinoma mucinoso; CE, carcinoma endometriode; CCC, carcinoma de células claras

Fonte: Adaptada de Prat *et al.* (2012)

2.1.2 Tumores Germinativos e de Cordão Sexual

Os tumores germinativos e de cordão sexual representam até 10% dos tumores ovarianos, e apresentam características epidemiológicas, clínicas e moleculares que os diferenciam grandemente dos tumores epiteliais (HOFFMAN *et al.*, 2014).

a) Tumores Germinativos: O teratoma cístico maduro é o representante mais comum deste grupo, correspondendo a 95% dos tumores germinativos, e é clinicamente benigno. Os tumores germinativos malignos geralmente são distintos dos tumores epiteliais malignos por desenvolverem-se em idade mais jovem (adolescência até segunda década), se apresentar como doença em estágio I ao diagnóstico e ter prognóstico muito favorável (HOFFMAN *et al.*, 2014).

b) Tumores de Cordão Sexual: Representam aproximadamente 8% dos tumores malignos de ovário sendo o subtipo mais comum o tumor de células da granulosa (90%). A sua ocorrência associada a síndromes de predisposição hereditária já é bem documentada e pode ocorrer em pacientes portadoras de mutações germinativas em *STK11*, *DICER1* e *IDH*,

respectivamente relacionadas à Síndrome de Peutz-Jeghers, Síndrome *DICER1* e Síndromes de Ollier e Maffucci. Estudos genômicos tumorais, especialmente em tumores de células da granulosa, identificaram alterações cromossômicas recorrentes como monossomias e trissomias nestes tumores (FULLER *et al.*, 2017).

2.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE OVÁRIO

Um dos mais importantes fatores de risco associados ao desenvolvimento de CO, e também ao seu surgimento em idade precoce, é a história familiar positiva. Já está bem estabelecido através de estudos observacionais em famílias com um ou mais casos de CO que o diagnóstico desse tumor em familiares, especialmente quando em idade jovem, aumenta significativamente a chance de ocorrência desta neoplasia em mulheres da família (**Tabela 2**). Além da história familiar de câncer, são considerados fatores de risco estabelecidos para câncer de ovário: nuliparidade, idade maior que 35 anos na primeira gestação, menarca precoce e menopausa tardia, nunca ter feito uso de ACO, nunca ter amamentado, idade avançada e terapia hormonal oral pós menopausa (PURDIE *et al.*, 2003; WENTZENSEN *et al.*, 2016; MORCH *et al.*, 2012).

Tabela 2 - Risco empírico para desenvolvimento de CO ao longo da vida conforme número e idade de familiares afetados.

Idade média ao diagnóstico de CO	Risco estimado
Um familiar de 1º grau	
<50 anos	1 em 15
50-60 anos	1 em 20 a 1 em 25
>60 anos	1 em 35
Dois familiares de 1º grau	
<60 anos	1 em 5
>60 anos	1 em 10

Fonte: Adaptada de Oxford Desk Reference: Clinical Genetics and Genomics (2017).

2.3 PRINCIPAIS SÍNDROMES HEREDITÁRIAS COM RISCO AUMENTADO PARA O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER DE OVÁRIO

Os maiores riscos cumulativos vitais para o desenvolvimento de CO são encontrados em mulheres com mutações germinativas de alta penetrância em genes de predisposição ao câncer. As pacientes com CO hereditário representam conjuntamente em torno de 18% das mulheres diagnosticadas com esta neoplasia. A grande maioria dessas mulheres, em torno de 80-85%, apresenta variantes patogênicas germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (NORQUIST *et al.* 2016).

O risco para desenvolvimento de CO está mais comumente associado à Síndrome de Predisposição Hereditária ao Câncer de Mama e Ovário (mutações germinativas em *BRCA1/BRCA2*), à Síndrome de Lynch (mutações germinativas em *PMS2*, *MSH6*, *MLH1* e *MSH2*) (RILEY *et al.*, 2012) e a outras síndromes genéticas menos frequentes como Peutz-Jeghers, *DICER1* e Maffucci (mutações germinativas em *STK11*, *DICER1* e *IDH*). Outros genes também foram associados ao desenvolvimento de CO hereditário como *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2* e *BARD1* (NORQUIST *et al.* 2016) (Tabela 3).

2.3.1 Síndrome de Predisposição ao Câncer de Mama e Ovário Hereditário

A síndrome de predisposição ao câncer de mama e ovário (HBOC) é causada por variantes germinativas patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* e é herdada de forma autossômica dominante. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* (*breast cancer 1/ breast cancer 2 early-onset*) codificam proteínas envolvidas na supressão tumoral. *BRCA1* está envolvido em processos de reparo de DNA e na preservação da estabilidade genômica, enquanto *BRCA2* está mais diretamente envolvido no mecanismo de reparo de quebras de fita dupla de DNA. Os produtos de ambos genes são essenciais na integridade da via de reparo do DNA por recombinação homóloga (NCCN, 2017; YUN; HIOM, 2009; CIPAK *et al.*, 2006).

A prevalência de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* na população geral é estimada em 1 em 300 e 1 em 800, respectivamente. Um número grande de mutações únicas já foi observado em diferentes populações, no entanto existem mutações fundadoras muito bem documentadas como é o caso das mutações 187delAG e 5385insC em *BRCA1* e 617delT em *BRCA2* que na população de origem judia Ashkenazi alcança uma prevalência de até 1 em 40 (NCCN, 2017).

Mutações germinativas em *BRCA1/2* são altamente penetrantes e cursam com grande variabilidade clínica entre diferentes famílias e também dentro de uma mesma família. Se caracterizam por um risco elevado em relação à população geral para desenvolvimento de diversos tumores, incluindo câncer de mama, segundo tumor primário de mama, câncer de ovário, próstata, melanoma e pâncreas. Os riscos cumulativos vitais reportados variam entre 41% a 90% para câncer de mama e de 8% a 62% para desenvolvimento de CO, comparados com riscos ao longo da vida de aproximadamente 13% e 1.5%, respectivamente na população geral. (NCCN, 2017; ANTONIOU *et al.*, 2003; VAN DEN BROEK *et al.*, 2016). Ainda não está claro se os riscos apresentados por portadores de mutações em *BRCA1/2* são devidos apenas a mutação específica identificada ou se fatores genéticos adicionais e ambientais afetam a expressão da doença nos portadores (NCCN, 2017).

De acordo com os *guidelines* do NCCN, além do diagnóstico de câncer de ovário epitelial, peritônio e trompas de falópio, as indicações para a realização de análise molecular de *BRCA1* e *BRCA2* incluem: câncer de mama diagnosticado até 45 anos de idade; câncer de mama diagnosticado até os 50 anos de idade desde que acompanhado por história familiar do espectro HBO ou um câncer de mama primário adicional; câncer de mama triplo negativo diagnosticado até os 60 anos. Câncer de mama masculino e câncer de próstata metastático também são indicações para teste. Indivíduos com descendência judia Ashkenazi com CO, câncer de mama ou pâncreas em qualquer idade devem ser testados. Existem também critérios para a indicação de testes para pacientes com câncer de mama mais tardio, câncer de próstata

com *score* de Gleason ≥ 7 e câncer de pâncreas desde que associados à história familiar positiva.

O estudo de Norquist et. al, publicado em 2016, realizou análise molecular de 1915 pacientes americanas diagnosticadas com CO e encontrou 9.5% de mutações em *BRCA1* e 5.1% em *BRCA2*. A frequência de mutações em *BRCA* reportada em mulheres australianas com CO por Aslop et al. Foi de 14.%. Em um estudo colombiano (RODRÍGUEZ *et al.*, 2012) a frequência encontrada foi de 15,6%.

São poucos os estudos de caracterização molecular germinativa de mulheres brasileiras com CO. Um estudo publicado recentemente por Maistro *et al.* (2016) realizou análise molecular de *BRCA1* e *BRCA2* em 100 pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, encontrando uma prevalência de 19% de variantes patogênicas, sendo 17% em *BRCA1* e 2% em *BRCA2*. Aproximadamente $\frac{3}{4}$ das mutações encontradas neste estudo foram observadas apenas uma vez. O estudo enfatiza a importância de realizar análise molecular completa dos genes *BRCA1* e *BRCA2* através da técnica de sequenciamento e de *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) e não somente pesquisa de mutações relacionadas como mais frequentes na população brasileira. Além deste não existem outros estudos brasileiros analisando mutações em *BRCA1* e *BRCA2* exclusivamente em pacientes com CO.

Diversos estudos internacionais observaram maior sobrevida e uma melhor responsividade ao tratamento quimioterápico baseado em platina nas mulheres portadoras de mutações germinativas em *BRCA1/2* diagnosticadas com CO quando comparadas a mulheres não portadoras de mutações (ALSOP *et al.*, 2012; DONG *et al.*, 2016).

As drogas conhecidas por inibidores da PARP (Poly ADP-ribose polimerase) atuam na inibição das proteínas (PARP) envolvidas em processos de replicação e reparo de DNA através do reparo de rupturas de fita simples do DNA. Com a PARP inibida, as quebras de

fitas simples convertem-se em quebras de fitas duplas durante a replicação de DNA. O mecanismo de reparo de quebras de fitas duplas se dá pelo processo chamado de recombinação homóloga o qual é controlado em parte pelos genes BRCA. Em mulheres portadoras de mutação, este mecanismo de reparo está deficiente no tumor, levando à morte celular tumoral e conseqüentemente a uma resposta quimioterápica efetiva porque a célula tumoral não consegue reparar quebras bifilamentares (STAPLES e GOODMAN, 2013). Esse mecanismo de indução de morte tumoral tem sido chamado “letalidade sintética”. Há, portanto, atualmente indicação de análise do *status* BRCA para pacientes com CO tendo como um dos importantes objetivos o planejamento de opções terapêuticas. A indicação de teste deve ser baseada no subtipo histológico e independente da presença ou não de história familiar de CO ou outro tumor (GEORGE *et al.*, 2017).

É consenso que as portadoras de mutações germinativas em genes BRCA apresentam riscos elevados para desenvolvimento de câncer e requerem um protocolo de seguimento e estratégias de prevenção diferentes das preconizadas para população geral. Não existe, no entanto, protocolo de rastreio preconizado para diagnóstico precoce de CO nessas mulheres. Estudos sugerem que um *screening* composto por ecografia transvaginal anual e medidas de CA – 125 seriadas poderiam detectar CO em um estadiamento clínico mais precoce, mas estes mesmos estudos, porém não identificaram impacto do rastreamento na sobrevida nas pacientes (JACOBS *et al.*, 2016; SKATES *et al.*, 2017).

Finch *et al.* (2014) observou 5.783 mulheres com mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* e concluiu que a salpingooforectomia redutora de risco (SORR) foi associada com redução do risco de desenvolvimento de CO de 80% e uma redução de 77% na mortalidade por todas as causas. A recomendação atual é que, com consideração aos planos reprodutivos, as mulheres portadoras de mutações sejam submetidas a SORR em idade apropriada. Rebbeck *et al.* (2002) analisou um total de 551 mulheres com mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* e encontrou

uma idade média ao diagnóstico de CO de 50.8 anos. A maior incidência de CO para mulheres com mutação em *BRCA1* foi observada entre a idade de 50 e 59 anos, enquanto que a maior incidência observada nas mulheres com mutação em *BRCA2* foi entre 60 e 69 anos, fornecendo evidências para a indicação da SORR em idades diferentes para portadoras de variantes patogênicas em *BRCA1* (entre 35 e 40 anos) e *BRCA2* (entre 40 e 45 anos) (NCCN, 2017; FINCH et al., 2014). Uma análise de 966 procedimentos de SORR em pacientes mutadas assintomáticas identificou 4.6% de CO em portadoras de mutação *BRCA1* e 3.5% de CO em portadoras de mutação *BRCA2* (SHERMAN et al., 2014).

Alguns estudos sugeriram que a realização de SORR pode também reduzir a incidência de câncer de mama nas mulheres mutadas, especialmente se a SORR for realizada aos 40 anos ou menos (EISEN et al., 2005). Estes resultados são, no entanto, controversos sendo que estudo recente não observou nenhuma evidência significativa de efeito protetivo da SORR para incidência de câncer de mama em mulheres com mutação em *BRCA1* ou *BRCA2* (HEEMSKERK-GERRITSEN et al., 2015).

Recentemente Rebbeck et al. (2015) publicou estudo concluindo que o risco para uma paciente com mutação desenvolver câncer de mama ou CO pode variar conforme tipo e localização de mutação em *BRCA1/2*. O estudo localizou, por exemplo, regiões de *cluster* de mutações de alto risco para desenvolvimento de CO no éxon 11 do gene *BRCA1*. Da mesma forma, identificou associação de mutações do tipo *nonsense*, tanto em *BRCA1* como em *BRCA2*, com maior risco de desenvolvimento de câncer de mama e CO em idade ainda mais jovem que em portadoras de mutações de outros tipos. O estudo conclui que, com a validação apropriada, as condutas de prevenção e medidas profiláticas poderiam se basear futuramente no tipo e na localização da mutação específica apresentada por cada paciente.

Para mulheres que optaram por não realizar a SORR, o rastreamento com CA – 125 e ecografia transvaginal pode ser oferecido à critério clínico, embora sua eficácia seja questionável (NCCN, 2017).

A todos os familiares de pacientes diagnosticadas com variantes germinativas patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2*, que possuem risco de terem herdado a mesma variante, deve ser oferecido aconselhamento genético e pesquisa da mutação familiar (RILEY *et al.*, 2012). Estudos de custo-efetividade realizados no Reino Unido e Austrália reportam que a implementação de análise de BRCA em todas as pacientes com CO e especialmente em seus familiares em risco, seria custo efetivo e a consequente redução de casos de CO nas familiares portadoras de mutação reduziria os altos custos de tratamento e diminuiria a taxa de mortalidade (ECCLESTON *et al.*, 2017; TUFFAHA *et al.*, 2018)

2.3.2 Síndrome de Lynch

A síndrome de Lynch (SL) é uma síndrome de predisposição ao desenvolvimento de câncer colorretal, gástrico, de endométrio, de ovário, de vias urinárias entre outros. É responsável por até 4% de todos os casos de câncer colorretal (LYNCH ; DE LA CHAPELLE, 2003) e é causada por mutações germinativas nos genes de reparo de malpareamento do DNA, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* (BOLAND e GOEL, 2010). Estima-se que 70 a 90% dos pacientes apresentam mutações patogênicas em *MLH1* e *MSH2*, os outros 10-30% dos pacientes apresentariam mutações em *MSH6* e *PMS2* (COHEN; LEININGER, 2014). Cerca de 90% dos indivíduos com SL, quando realizada análise imunohistoquímica do tecido tumoral, apresentam perda de expressão das uma ou mais proteínas de reparo do DNA (DE LA CHAPELLE, 2005).

O risco para o desenvolvimento de câncer de ovário em pacientes com diagnóstico de SL é de 4 a 20% variando conforme o gene afetado, sendo a maior frequência reportada para portadoras de mutações no gene *MSH2* com média de idade ao diagnóstico entre 43 e 45 anos (WATSON *et al.*; BARROW *et al.*, 2009). O carcinoma endometrióide de ovário é o tipo histológico mais comumente observado nas pacientes portadoras de SL (MORENO-BUENO *et al.*, 2001). A SORR deve ser considerada para mulheres com SL e a decisão quanto ao melhor momento para a realização do procedimento deve ser baseada em diversos fatores como idade e paridade, planos reprodutivos, status menopáusicos, história familiar e magnitude de risco estimado de desenvolver câncer de ovário associado ao gene mutado (ACOG, 2014; STOFFEL *et al.*, 2015).

2.3.3 Outras Síndromes com Predisposição ao Câncer de Ovário

Outras síndromes genéticas de predisposição ao câncer são bem reconhecidas como causadoras de risco aumentado para câncer de ovário do tipo não epitelial. A síndrome de Peutz-Jeghers, causada por mutações patogênicas no gene *STK11*, predispõe a polipose gastrointestinal, risco aumentado para câncer gastrointestinal, câncer de mama e câncer de ovário originário de cordão sexual e de células de Sertoli-Leydig (AYADI-KADDOUR *et al.*, 2004; CLEMENTS *et al.*, 2009).

Mutações patogênicas no gene *DICER1* causam síndrome que predispõe blastoma pleuropulmonar, pineoblastoma, tumor de Wilms entre outros, incluindo câncer de células de Sertoli-Leydig e de cordão sexual ovariano mesmo durante a infância (SCHULTZ *et al.*, 2018).

2.3.4 Diagnóstico de mutações relacionadas a CO hereditário: Uso de Painéis

Multigênicos

Embora os genes BRCA sejam os mais frequentemente mutados no CO hereditário, há outros genes envolvidos e por este motivo tem se tornado cada vez mais frequente a análise diagnóstica utilizando painel de genes relacionados ao CO. Um estudo alemão encontrou uma prevalência de mutações germinativas em genes de predisposição de 41.9% em famílias que apresentavam no mínimo dois casos de CO. Este resultado destaca o fato de que aproximadamente metade das famílias com múltiplos casos de CO não apresentaram mutações em *BRCA1* ou *BRCA2* levando a alta probabilidade de que essas famílias portassem variantes patogênicas em outros genes de predisposição ao CO (KAST *et al.*, 2016).

Atualmente, a disponibilidade de testes genéticos na forma de painéis contendo diversos genes de risco alto e intermediário para o desenvolvimento de CO tem revelado novos dados sobre possíveis causas de CO hereditário e com isso mudando a nossa abordagem clínica. (Tabela 3). Para pacientes cujo fenótipo pode ser explicado por mais de uma síndrome de predisposição hereditária a abordagem de teste através de painel é recomendada e sempre que não forem encontradas mutações nos genes BRCA havendo forte suspeita clínica (NCCN, 2017). Há autores que sugerem que a abordagem diagnóstica inicial do CO, independente da história familiar, já deveria incluir análise com painel de genes. Variantes patogênicas germinativas nos genes *BRIP1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *PALB2* e *BARD1* também tem sido descritas como causadoras de predisposição aumentada ao CO (NORQUIST *et al.*, 2016).

Apesar do claro benefício de uma análise molecular mais abrangente, em consequência direta do aumento na utilização dos painéis genéticos há um aumento do achado das chamadas variantes de significado incerto (VUS). Esses resultados inconclusivos requerem interpretação da história pessoal e familiar da paciente, assim como conhecimento do processo de classificação das variantes, bem como ampla discussão com a paciente,

reforçando a importância de um aconselhamento genético pré- e pós-teste. Um estudo recente realizou nova testagem, através de painel de genes amplo, de 48 mulheres com CO previamente testadas somente para os genes *BRCA1* e *BRCA2* e com resultados negativos, encontrando 10% de variantes patogênicas em outros genes, mas com achados de VUS em 37% da amostra (STAFFORD *et al.*, 2017)

Tabela 3 - Genes associados ao desenvolvimento de CO hereditário, riscos cumulativos vitais e tumores associados.

Gene	Localização Cromossômica	Risco Cumulativo Vital Estimado de CO	Outros Tumores Associados (mulheres)
<i>BRCA1</i>	17q21	50%	Mama
<i>BRCA2</i>	13q12.3	20%	Mama, Melanoma, Pâncreas
<i>BRIP1</i>	17q22.2	8%	Mama
<i>EPCAM</i>			
<i>MLH1</i>	3p21.3	12%	Colorretal, Gástrico, Endométrio
<i>MSH2</i>	2p21	12%	Colorretal, Gástrico, Endométrio
<i>MSH6</i>	2p16	12%	Colorretal, Gástrico, Endométrio
<i>PMS2</i>	7p22.2	12%	Colorretal, Endométrio,
<i>RAD51C</i>	17q22	10%	-
<i>RAD51D</i>	17q11	10%	-
<i>STK11</i>	19p13.3	21% (para CO originado de cordão sexual)	Colorretal, Gástrico, Mama, Cérvix, Pâncreas
<i>DICER1</i>	14q32.13	?	Blastoma, Pleuropulmonar

3 JUSTIFICATIVA

A alta taxa de mortalidade e a inexistência de um rastreamento eficaz para o CO reforçam a necessidade da identificação precoce das pacientes com alto risco para desenvolvimento desta neoplasia, sendo as pacientes portadoras de variantes germinativas patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* as pacientes que apresentam o maior risco cumulativo vital de desenvolvimento de CO ao longo da vida.

A possibilidade de rastreamento precoce e intensivo, diferenciado da população geral, e possibilidade de realização do procedimento de salpingooforctomia redutora de risco para pacientes e familiares com mutações patogênicas, pode propiciar alternativas quanto a decisões que levam à modificação da história natural da doença, impactando na prevenção de outras neoplasias e influenciando em suas escolhas reprodutivas. Por fim, o desenvolvimento recente de um conjunto de drogas de alvo molecular para o tratamento do câncer de ovário metastático em mulheres com mutações nos genes *BRCA* torna ainda mais importante a precisa identificação e caracterização deste grupo específico de pacientes.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo se propôs a estimar a prevalência de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, e caracterizar, do ponto de vista clínico e molecular, uma série de pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, câncer primário de peritônio e câncer de trompas de falópio atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e outros centros de atendimento assistencial no Rio Grande do Sul.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever os fatores de risco, características demográficas e clínicas e a história familiar das pacientes recrutadas com diagnóstico de CO na série;
- b) Determinar a prevalência de mutações patogênicas germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* encontradas;
- c) Correlacionar as características clínicas com as características genotípicas das pacientes com respeito aos genes *BRCA1* e *BRCA2*;
- d) Identificar, especificamente em pacientes com ausência de mutações patogênicas em *BRCA1* ou *BRCA2*, pelo perfil de história pessoal e familiar de câncer, as pacientes candidatas a análise genética com painel de genes.

5 METODOLOGIA

5.1 DELINEAMENTO E RECRUTAMENTO DE PACIENTES

Trata-se de estudo transversal descritivo de pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, câncer de peritônio ou câncer de trompas de falópio atendidas em ambulatórios e internação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre bem como em outras instituições de saúde da cidade de Porto Alegre. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional. O período de recrutamento foi de 01 de novembro de 2016 a 31 de outubro de 2017, tendo sido feita divulgação da pesquisa a oncologistas e cirurgiões pélvicos/oncológicos e busca ativa nos ambulatórios da instituição coordenadora. As pacientes convidadas a participar do estudo e recrutadas mediante assinatura do consentimento informado (TCLE). Foram considerados critérios de exclusão: não assinatura do TCLE; incapacidade para responder questionário; idade inferior a 18 anos e não voluntariedade para o estudo. Não foram incluídas no estudo pacientes com câncer de ovário do tipo não epitelial. Não foi realizada cálculo do tamanho amostral por tratar-se de uma amostra de conveniência. A todas as pacientes foi oferecido aconselhamento genético.

5.2 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada através de questionário desenvolvido especificamente para este estudo e incluía dados sobre características demográficas, clínicas, cirúrgicas e histológicas das pacientes recrutadas. Em todos casos foi colhida a história familiar e realizado registro em heredograma, constando no mínimo três gerações das famílias materna e paterna (BENNETT *et al.*, 2008).

5.3 COLETA DE AMOSTRAS BIOLÓGICAS, EXTRAÇÃO E ANÁLISE DE DNA

DNA genômico foi obtido a partir de sangue periférico utilizando o kit Flexigene (QIAGEN). O sequenciamento dos genes *BRCA1* e *BRCA2* foi realizado na plataforma Ion Torrent – PGM (Thermo Fischer Scientific, servidor versão 4.0) utilizando o kit Ion Ampliseq *BRCA1* and *BRCA2* (Community Panel), com interpretação pelo software Ion Reporter versão 5.0 e cobertura mínima de 150x em todas as bases. Regiões que não atingiram esta cobertura mínima foram sequenciadas pelo método Sanger. Cada variante patogênica foi validada por Sanger. A análise de rearranjos em ambos genes foi realizada por MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) utilizando os kits SALSA MLPA P002-D1 e SALSA MLPA P045-B3 (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands) e o analisador genético Applied Biosystem 3500 Genetic Analyser (Life Technologies).

5.4 ANÁLISE DE CLASSIFICAÇÃO DAS VARIANTES E ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Todas as variantes identificadas por NGS foram pesquisadas nas seguintes bases de dados: HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) e BRCA Share (<http://www.umd.be/BRCA1/>). Mutações do tipo *splice site* foram analisadas usando o *software* BDGP (Berkeley Drosophila Genome Project) (<http://www.fruitfly.org/>). Classificação e interpretação das variantes foi baseada nos *guidelines* da ACMG (*American College of Medical Genetics*). (RICHARDS *et al.*, 2015). Análise estatística descritiva foi utilizada para descrição dos resultados.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO APRESENTADOS SOB FORMA DE ARTIGO CIENTÍFICO

Submetido ao periódico *Familial Cancer*, suprimido nesta versão parcial .

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE PACIENTES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE OVÁRIO EPITELIAL, PERITONEAL PRIMÁRIO E DE TROMPAS DE FALÓPIO NO RIO GRANDE DO SUL

Daniele Konzen^{1,2}; Marina Bianchi Lemieszek³; Cristina Brinckmann de Oliveira Netto²; Gabriel de Souza Macedo²; Patrícia Ashton Prolla^{1,2,4}

- 1) Programa de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brasil.
- 2) Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brasil.
- 3) Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.
- 4) Departamento de Genética, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

RESUMO

Introdução: O câncer de ovário epitelial, apresenta a mais alta taxa de mortalidade entre as neoplasias ginecológicas no mundo. O mais importante fator de risco para o desenvolvimento de CO é a história familiar positiva. Para as mulheres portadoras de mutações germinativas *BRCA1* e *BRCA2* o risco cumulativo vital de desenvolvimento de CO é de 40-60% e de 11-27%, respectivamente. A identificação destas mulheres representa uma oportunidade para redução da ocorrência do CO em até 80%.

Objetivo: Estimar a prevalência de mutações em *BRCA1* e *BRCA2*, caracterizar, do ponto de vista clínico e molecular, pacientes diagnosticadas com CO atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e outras instituições de saúde da cidade de Porto Alegre.

Métodos: Mulheres diagnosticadas com CO, independentemente da idade ou história familiar foram convidadas a participar. Os dados demográficos, clínicos, cirúrgicos e a história familiar foram obtidos através de questionários desenvolvido para o estudo. Os genes *BRCA1* e *BRCA2* foram analisados por NGS e MLPA.

Resultados: Das 60 pacientes, 17 (28.3%) tiveram achados de variantes patogênicas, 8 em *BRCA1* e 9 em *BRCA2*. Dezesesseis (94.1%) mulheres com mutação patogênica tinham história familiar positiva de tumores do espectro HBOC versus 58.1% das não portadoras.

Conclusões: Foram identificadas mutações em aproximadamente um terço das pacientes. A ocorrência de mutações patogênicas não se limitou às pacientes com adenocarcinoma seroso. A oportunidade de identificação de pacientes e famílias em risco para desenvolvimento de CO é oportuna o oferecimento de aconselhamento e testagem genética, permitindo a adoção de medidas redutoras de risco.

INTRODUÇÃO

O câncer de ovário epitelial, trompas de falópio e peritoneal primário, referidos aqui em conjunto como CO, apresentam a mais alta taxa de mortalidade entre as neoplasias ginecológicas em todo o mundo e são a sétima neoplasia mais diagnosticada entre as mulheres¹. Os mais importantes fatores de risco associados ao desenvolvimento de CO, e também ao seu surgimento em idade precoce, são a história familiar positiva e a presença de mutações patogênicas nos genes *BRCA1* e *BRCA2*², estima-se que aproximadamente 15% dos casos de CO são devidos a presença de mutações patogênicas nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*³. Mutações germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* são altamente penetrantes e cursam com grande variabilidade clínica entre diferentes famílias assim como dentro de uma mesma família portadora da mesma mutação. Estas variantes patogênicas se caracterizam por um risco elevado em relação à população geral para desenvolvimento de câncer de mama, segundo tumor primário de mama, ovário, próstata, melanoma e pâncreas⁴. O tipo histológico de câncer de ovário descrito com maior frequência em associação com achados de mutações germinativas nos genes *BRCA* é o do tipo epitelial seroso, sendo outros subtipos histológicos associados com mutações tanto germinativas como somáticas em genes diversos⁵ descritos com mais detalhes na **Tabela 1**.

Os riscos cumulativos vitais reportados variam entre 41% a 90% para câncer de mama e de 8% a 62% para desenvolvimento de CO, comparados com riscos ao longo da vida de aproximadamente 13% e 1.5%, respectivamente na população geral⁶⁻⁸. Para as pacientes portadoras de mutações patogênicas germinativas em *BRCA1* e/ou *BRCA2* existem medidas eficazes para redução de risco de ocorrência do CO, linhas de tratamento diferenciadas, assim como a possibilidade de identificar seus familiares em risco elevado de desenvolvimento de CO, câncer de mama entre outros⁹.

Este estudo se propôs estimar a prevalência de mutações em *BRCA1* e *BRCA2* e a caracterizar, do ponto de vista clínico e molecular, pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, câncer primário de peritônio e câncer de trompas de falópio atendidas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre e outros centros de atendimento assistencial públicos e privados do Rio Grande do Sul.

METODOLOGIA

Delineamento e Recrutamento de Pacientes

Trata-se de estudo transversal descritivo de pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, câncer de peritônio ou câncer de trompas de falópio atendidas em ambulatórios e internação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre bem como em outras instituições de saúde da cidade de Porto Alegre. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética institucional. O período de recrutamento foi de 01 de novembro de 2016 a 31 de outubro de 2017, tendo sido feita divulgação da pesquisa a oncologistas e cirurgiões pélvicos/oncológicos e busca ativa nos ambulatórios da instituição coordenadora. As pacientes convidadas a participar do estudo e recrutadas mediante assinatura do consentimento informado (TCLE). Foram considerados critérios de exclusão: não assinatura do TCLE; incapacidade para responder questionário; idade inferior a 18 anos e não voluntariedade para o estudo. Não foram incluídas no estudo pacientes com câncer de ovário do tipo não epitelial. Não foi realizado cálculo do tamanho amostral por tratar-se de uma amostra de conveniência. A todas as pacientes foi oferecido aconselhamento genético.

Coleta de Dados

A coleta de dados foi realizada através de questionário desenvolvido especificamente para este estudo e incluía dados sobre características demográficas, clínicas, cirúrgicas e histológicas das pacientes recrutadas. Em todos os casos foi colhida a história familiar e realizado registro em heredograma, constando no mínimo três gerações das famílias materna e paterna, conforme descrito previamente¹⁰.

Coleta de amostras biológicas, extração e análise de DNA

DNA genômico foi obtido a partir de sangue periférico utilizando o kit Flexigene (QIAGEN). O sequenciamento dos genes *BRCA1* e *BRCA2* foi realizado na plataforma Ion Torrent – PGM (Thermo Fischer Scientific, servidor versão 4.0) utilizando o kit Ion Ampliseq *BRCA1* and *BRCA2* (Community Panel), com interpretação pelo software Ion Reporter versão 5.0 e cobertura mínima de 150x em todas as bases. Regiões que não atingiram esta cobertura mínima foram sequenciadas pelo método Sanger. Cada variante patogênica foi validada por Sanger. A análise de rearranjos em ambos genes foi realizada por MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) utilizando os kits SALSA MLPA P002-D1 e SALSA MLPA

P045-B3 (MRC-Holland, Amsterdam, The Netherlands) e o analisador genético Applied Biosystem 3500 Genetic Analyser (Life Technologies).

Análise de classificação das variantes e análises estatísticas

Todas as variantes identificadas por NGS foram pesquisadas nas seguintes bases de dados: HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>), ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) e BRCA Share (<http://www.umd.be/BRCA1/>). Mutações do tipo *splice site* foram analisadas usando o *software* BDGP (Berkeley Drosophila Genome Project) (<http://www.fruitfly.org/>). Classificação e interpretação das variantes foi baseada nos *guidelines* da *American College of Medical Genetics*¹¹. Análise estatística descritiva foi utilizada para descrição dos resultados.

RESULTADOS

Foram incluídas no estudo 60 mulheres diagnosticadas com CO, independentemente da idade ao diagnóstico ou história familiar. Em 17 (28.3%) destas foram encontradas variantes germinativas patogênicas nos genes *BRCA1* ou *BRCA2*. Dentre as 43 mulheres sem mutações patogênicas, não se observou nenhuma variante de significado incerto (VUS).

A média de idade ao diagnóstico do CO na totalidade da amostra foi de 55.9 anos (22-78 anos) sendo a média de idade ao diagnóstico em mulheres portadoras e não portadoras de mutação 56.4 (43-64) e 55.6 anos (22-78), respectivamente (diferença entre grupos não significativa). Analisando somente as mulheres com variantes patogênicas em *BRCA1* e em *BRCA2*, as idades médias ao diagnóstico de CO foram 54,1 anos (43-63) e de 58,5 anos (52-64), respectivamente.

Setenta por cento das mulheres apresentavam diagnóstico de CO com histologia epitelial serosa. O grau histológico foi classificado como alto em 39 (65%) mulheres, no entanto, um total de 9 (15%) pacientes diagnosticadas em diferentes instituições não possuíam descrição de grau histológico nos seus laudos anatomopatológicos; 13 (76.5%) das portadoras e 26 (60.4%) das não portadoras apresentavam CO de alto grau.

Aproximadamente metade das mulheres incluídas no estudo (45%), apresentaram estadiamento clínico III (ECIII). Entre as portadoras de mutações germinativas o número de pacientes com ECIII foi de 11(64.7%) e entre as não portadoras 16 (37.2%) tinham ECIII ao

diagnóstico. Somente 1 (5.9%) das mulheres com variantes patogênicas apresentava ECI ao diagnóstico.

Foi relatada a ocorrência de outras neoplasias metacrônicas ou sincrônicas em 12 (20%) mulheres participantes do estudo, sendo 9 dessas neoplasias dentro do espectro HBOC. Entre as mulheres portadoras de mutações, 4 (23.5%) apresentaram outras neoplasias, sendo 2 correspondentes ao espectro HBOC. Já entre as mulheres não portadoras de mutações, 8 (18.6%) relataram a ocorrência de outras neoplasias, sendo 7 (16.2%) dentro do espectro HBOC.

História familiar positiva para neoplasias do espectro HBOC foi relatada pela grande maioria das portadoras de mutação, sendo que 16/17 (94.1%) relatavam familiares de primeiro, segundo ou terceiro grau com neoplasias do espectro HBOC. Entre as não-portadoras, 25/43 (58.1%) tinham história familiar de tumores do espectro HBOC.

As características demográficas, clínicas, cirúrgicas e de história familiar estão resumidas na **Tabela 1**.

Em relação às variantes patogênicas encontradas, 9 ocorreram em *BRCA2* e 8 em *BRCA1*. Três variantes patogênicas foram recorrentes, sendo identificadas em mais de um probando. A variante c.5266dupC (5382insC) no gene *BRCA1* foi encontrada em 3 pacientes (17,6 % da amostra de pacientes com mutação), a variante c.1138delA em *BRCA2* foi encontrada em 2 probandas e a variante c.8488-1G>A em *BRCA2* foi identificada em 2 pacientes. É importante salientar que 6 pacientes com mutações patogênicas haviam sido diagnosticadas com CO epitelial não seroso, incluindo duas pacientes com histologia endometrióide e quatro com adenocarcinoma sem diferenciação específica. A maioria das mutações patogênicas identificadas foi do tipo *frameshift*. (**Tabela 2**).

DISCUSSÃO

O Brasil é um país de dimensões continentais, no qual são estimados cerca de 6000 novos casos de câncer de ovário, peritônio e trompa de Falópio por ano. São ainda poucos os estudos que descrevem a prevalência e tipo de mutações germinativas nos genes BRCA em indivíduos com tumores da síndrome HBOC e é menor ainda o nosso conhecimento acerca da epidemiologia molecular do câncer de ovário hereditário. Em nosso estudo, que avaliou uma série de 60 mulheres com câncer de ovário epitelial, a prevalência de mutações patogênicas nos genes BRCA foi próxima de 30%, maior do que a média descrita na literatura internacional que relata uma frequência em torno de 15%^{3;13-14} e também maior do que a

encontrada em outro estudo muito semelhante realizado com mulheres brasileiras em 2016¹⁵. Embora não houvesse uma seleção específica em favor de mulheres com história familiar de câncer sugestiva da síndrome HBOC, esta estava presente em 68% da amostra e em 94% das mulheres portadoras de mutação, o que provavelmente afetou a penetrância encontrada. Esta observação também indica uma situação que precisa ser mais bem trabalhada entre profissionais de saúde e as próprias pacientes que é o diagnóstico molecular tardio, apesar de história pessoal e familiar de câncer prévias. Não há dados acerca do percentual de mulheres diagnosticadas com tumores epiteliais de ovário que recebem a indicação de teste genético e daquelas que efetivamente realizam o teste. NO entanto, nos Estados Unidos da América mais de 80% das pacientes diagnosticadas com CO nunca discutiram a indicação de análise molecular com seus médicos assistentes e apenas 10.5% das mulheres com CO realizaram análise molecular¹⁶.

A variante c.5266dupC (5382insC) no gene *BRCA1* presente em alta frequência na população judaica Ashkenazi¹⁷ foi encontrada em 3 pacientes das quais somente uma reportou ancestralidade judaica Ashkenazi. Esta mesma variante também tem sido reportada como achado comum em estudos brasileiros^{15:18-19}. Outra mutação encontrada duas vezes foi a variante c.8488-1G>A no gene *BRCA2*, ambas as pacientes apresentavam história de câncer renal na família (irmão e tio materno), a paciente com o irmão diagnosticado com câncer renal foi a única paciente da amostra das portadoras de mutação sem história familiar compatível com o espectro HBOC.

Entre as 43 pacientes sem mutações patogênicas não houve nenhum achado de VUS. A frequência média reportada internacionalmente para o achado de VUS nas análises de BRCA tem sido reportada entre 10% e 20%²⁰. O número de pacientes não tão expressivo incluídas neste estudo pode justificar a não ocorrência de VUS.

Um ponto importante a ser enfatizado é que não apenas mulheres com tumores de ovário serosos de alto grau devem ser testadas. Em nosso estudo, 35% das portadoras de mutação haviam sido diagnosticadas com tumores não serosos, uma proporção similar à de outros estudos¹².

Estudos de custo-efetividade realizados no Reino Unido e Austrália reportam que a implementação de análise de BRCA em todas as pacientes com CO e especialmente em suas familiares em risco, seria custo efetivo e a consequente redução de casos de CO nas familiares portadoras de mutação reduziria os altos custos de tratamento e diminuiria a taxa de mortalidade²¹⁻²².

CONCLUSÃO

No presente estudo foram identificadas variantes germinativas patogênicas nos genes BRCA em aproximadamente um terço das pacientes diagnosticadas com câncer de ovário epitelial, câncer primário de peritônio e câncer de trompas de falópio. A prevalência das mutações, aumentada quando em comparação com publicações prévias, deve-se provavelmente a alta frequência de história familiar positiva observada nessa coorte. As mutações patogênicas identificadas, em sua maioria estavam presentes em apenas um probando e se distribuíram em diferentes regiões do gene, reforçando a importância da análise completa e não apenas de regiões específicas. A ocorrência de mutações patogênicas não se limitou às pacientes com diagnóstico de adenocarcinoma do tipo seroso, sendo também observadas em pacientes com câncer epitelial do tipo endometriode e não diferenciado. A oportunidade de identificação de pacientes e famílias em risco para desenvolvimento de CO é de grande importância para oportunizar o aconselhamento e testagem genética, permitindo a adoção de medidas eficazes redutoras de risco para a paciente e seus familiares.

Tabela 1 – Características Clínicas e Resultados da Análise Germinativa de *BRCA1/BRCA2*

		Presença de Variante Patogênica em <i>BRCA1/BRCA2</i>	Ausência de Variante Patogênica em <i>BRCA1/BRCA2</i>
Total, n (%)	60	17 (28.3%)	43 (71.7%)
Idade ao diagnóstico em anos, média ^a (variação)	55.9 (22-78)	56.4 (43-64)	55.6 (22-78)
Histologia, n (%)			
Seroso	42 (70.0%)	11 (64.7%)	31 (72.1%)
Outros	18 (30.0%)	6 (35.3%)	12 (27.9%)
Grau, n (%)			
Alto	39 (65.0%)	13 (76.5%)	26 (60.4%)
Baixo	12 (20.0%)	1 (5.9%)	11 (25.6%)
Sem informação	9 (15%)	3 (17.6%)	6 (14.0%)
Estadiamento, n (%)			
I	14 (23.3%)	1 (5.9%)	13 (30.2%)
II	8 (13.3%)	2 (11.7%)	6 (14.0%)
III	27 (45.0%)	11 (64.7%)	16 (37.2%)
IV	9 (15.0%)	1 (5.9%)	8 (18.6%)
Sem informação	2 (3.3%)	2 (11.7%)	zero
Outras Neoplasias n (%)	12 (20.0%)	4 (23.5%)	8 (18.6%)
Outras Neoplasias do espectro HBOC ^b n (%)	9 (15.0%)	2 (11.7%)	7 (16.2%)
História Familiar Positiva Espectro HBOC (NCCN), n (%)	41 (68.3%)	16 (94.1%)	25 (58.1%)

^a diferença entre grupos não significativa

^b 7 pacientes com neoplasia metacrônica de mama, 1 com neoplasia sincrônica de mama e 1 com melanoma cutâneo.

Tabela 2 – Variantes Germinativas Patogênicas e Descrição

Gene	cDNA	Proteína	Tipo de mutação	Probandos
<i>BRCA1</i>	c.2477_2478delCA	p.(Thr826Argfs*4)	FS	1
<i>BRCA1</i>	c.4065_4068del	p.(Asn1355Lysfs*10)	FS	1
<i>BRCA1</i>	c.5062_5064delGTT	p.Val1688del	D	1
<i>BRCA1</i>	c.5251C>T	p.(Arg1751Ter)	N	1
<i>BRCA1</i>	c.5266dupC	p.(Gln1756Profs*74)	FS	3
<i>BRCA1</i>	c.5463_5464insT	p.(His1822Serfs*8)	FS	1
<i>BRCA2</i>	c.658_659delGT	p.(Val220Ilefs*4)	FS	1
<i>BRCA2</i>	c.1138delA	p.(Ser380Valfs*19)	FS	2
<i>BRCA2</i>	c.2808_2811delACAA	p.(Ala938Profs*21)	FS	1
<i>BRCA2</i>	c.5864C>G	p.Ser1955Ter	N	1
<i>BRCA2</i>	c.7806-2 >G	-	SS	1
<i>BRCA2</i>	c.8488-1G>A	-	SS	2
<i>BRCA2</i>	c.8488-2A>G	-	SS	1

SS splice site, FS frame shift, N nonsense, D deletion

REFERÊNCIAS

1. ATASEVEN, B. et al. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. **Gynecologic Oncology**, v. 142, n. 3, p.597-607, set. 2016.
2. PAL, T. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. **Cancer**, [s.l.], v. 104, n. 12, p.2807-2816, 14 nov. 2005.
3. ZHANG, S. et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. **Gynecologic Oncology**, [s.l.], v. 121, n. 2, p.353-357, 2011.
4. LONG, K. C.; KAUFF, N. D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. **Current Opinion in Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 526–530, 2011.
5. PRAT, J. New insights into ovarian cancer pathology. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, [s. l.], v. 23 Suppl 10, p. x111-117, 2012.
6. NCCN. Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 1.2018. Disponível na URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf
7. ANTONIOU, A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. **American Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 1117–1130, 2003.
8. VAN DEN BROEK, A. J. et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 409–418, 2016.
9. VAN DRIEL, C. M. G. et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. **Maturitas**, [s. l.], v. 80, n. 3, p. 318–322, 2015.
10. BENNETT, R. L. et al. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of Genetic Counseling**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 424–433, 2008.
11. RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 405–424, 2015.

12. NORQUIST, B. M. et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. **JAMA oncology**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 482–490, 2016.
13. ALSOP, K. et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation–Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 30, n. 21, p. 2654–2663, 2012.
14. RODRÍGUEZ, A. O. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 124, n. 2, p. 236–243, 2012.
15. MAISTRO, S. et al. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in epithelial ovarian cancer patients in Brazil. **BMC cancer**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 934, 2016.
16. CHILDERS, C. P. et al. National Estimates of Genetic Testing in Women With a History of Breast or Ovarian Cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 35, n. 34, p. 3800–3806, 2017
17. ABELIOVICH, D. et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. **American Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 60, n. 3, p. 505–514, 1997.
18. ALEMAR, B. et al. Prevalence of Hispanic BRCA1 and BRCA2 mutations among hereditary breast and ovarian cancer patients from Brazil reveals differences among Latin American populations. **Cancer Genetics**, [s. l.], v. 209, n. 9, p. 417–422, 2016.
19. EWALD, I. P. et al. Prevalence of the BRCA1 founder mutation c.5266dupin Brazilian individuals at-risk for the hereditary breast and ovarian cancer syndrome. **Hereditary Cancer in Clinical Practice**, [s. l.], v. 9, p. 12, 2011.
20. ECCLES, B. K. et al. Understanding of BRCA VUS genetic results by breast cancer specialists. **BMC cancer**, [s. l.], v. 15, p. 936, 2015.
21. ECCLESTON, Anthony et al. A Cost-Effectiveness Evaluation of Germline BRCA1 and BRCA2 Testing in UK Women with Ovarian Cancer. **Value in Health**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 567–576, 2017.
22. TUFFAHA, H. W. et al. Cost-effectiveness analysis of germ-line BRCA testing in women with breast cancer and cascade testing in family members of mutation carriers. **Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics**, [s. l.], 2018.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número inicial total de pacientes selecionadas com critérios de inclusão para o estudo (câncer de ovário epitelial) foi de 104. Houve, no entanto, aproximadamente na metade no período de andamento do projeto, mudança quando aos critérios de testagem por meio do financiador do estudo, com exigência que somente mulheres com câncer de ovário do tipo epitelial seroso grau III fossem encaminhadas para análise molecular; após esta mudança 17 pacientes foram excluídas do grupo. Entre as restantes, 7 não tiveram interesse em participar da pesquisa, 5 não compareceram após duas tentativas de agendamento, não conseguimos contato com 16 pacientes e 8 tiveram óbito confirmado. O número total de perdas foi de 56 pacientes, um total de 53.8% da amostra inicial.

Estima-se que nos Estados Unidos mais de 80% das pacientes diagnosticadas com CO nunca discutiram a indicação de análise molecular com seus médicos assistentes e apenas 10.5% das mulheres com CO realizaram análise molecular. Conjuntamente como casos de câncer de mama com indicação de análise molecular um número estimado de 1.3 milhões de mulheres deixou de receber a indicação de teste genético. (CHILDERS *et al.*, 2017). Não há dados concretos no Brasil para estimar a porcentagem de mulheres que com indicação que deixam de receber indicação do teste, pelas dificuldades de acesso ao exame molecular no sistema público de saúde podemos estimar que a porcentagem supere a descrita no estudo americano.

Esforços são requeridos para otimizar o encaminhamento dessas pacientes para aconselhamento genético e para facilitar o acesso à análise molecular indicada.

REFERÊNCIAS

ALSOP, K. et al. BRCA Mutation Frequency and Patterns of Treatment Response in BRCA Mutation–Positive Women With Ovarian Cancer: A Report From the Australian Ovarian Cancer Study Group. **Journal of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 30, n. 21, p. 2654–2663, 2012.

ANTONIOU, A. et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. **American Journal of Human Genetics**, [s. l.], v. 72, n. 5, p. 1117–1130, 2003.

ATASEVEN, B. et al. FIGO stage IV epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer revisited. **Gynecologic Oncology**, v. 142, n. 3, p.597-607, set. 2016.

AYADI-KADDOUR, A. et al. Colonic adenocarcinoma and bilateral malignant ovarian sex cord tumor with annular tubules in Peutz-Jeghers syndrome. **Pathologica**, [s. l.], v. 96, n. 3, p. 117–120, 2004.

BARROW, E. et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 75, n. 2, p. 141–149, 2009.

BENNETT, R. L. et al. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of Genetic Counseling**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 424–433, 2008.

BEREK, J. S.; CRUM, C.; FRIEDLANDER, M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [s.l.], v. 131, p.111-122, 30 set. 2015.

BOLAND, C. R.; GOEL, A. Microsatellite instability in colorectal cancer. **Gastroenterology**, [s. l.], v. 138, n. 6, p. 2073–2087.e3, 2010.

CHILDERS, C. P. et al. National Estimates of Genetic Testing in Women With a History of Breast or Ovarian Cancer. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 35, n. 34, p. 3800–3806, 2017.

CIPAK, L.; WATANABE, N.; BESSHO, T. The role of BRCA2 in replication-coupled DNA interstrand cross-link repair in vitro. **Nature Structural & Molecular Biology**, [s.l.], v. 13, n. 8, p.729-733, 2006.

CLEMENTS, A. et al. A case of Peutz-Jeghers syndrome with breast cancer, bilateral sex cord tumor with annular tubules, and adenoma malignum caused by STK11 gene mutation. **International Journal of Gynecological Cancer: Official Journal of the International Gynecological Cancer Society**, [s. l.], v. 19, n. 9, p. 1591–1594, 2009.

COHEN, S. A.; LEININGER, A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management. **The Application of Clinical Genetics**, [s. l.], v. 7, p. 147–158, 2014.

COMMITTEE ON PRACTICE BULLETINS-GYNECOLOGY; SOCIETY OF GYNECOLOGIC ONCOLOGY. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 124, n. 5, p. 1042–1054, 2014.

DE LA CHAPELLE, A. The incidence of Lynch syndrome. **Familial Cancer**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 233–237, 2005.

DONG, F. et al. A BRCA1/2 Mutational Signature and Survival in Ovarian High-Grade Serous Carcinoma. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, [s. l.], v. 25, n. 11, p. 1511–1516, 2016.

ECCLESTON, A. et al. A Cost-Effectiveness Evaluation of Germline BRCA1 and BRCA2 Testing in UK Women with Ovarian Cancer. **Value in Health**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 567–576, 2017.

EISEN, A. et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 30, p. 7491–7496, 2005.

FINCH, A. P. M. et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 32, n. 15, p. 1547–1553, 2014.

FULLER, P. J.; LEUNG, D.; CHU, S. Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors. **Clinical Genetics**, [s. l.], v. 91, n. 2, p. 285–291, 2017.

GEORGE, A.; KAYE, S.; BANERJEE, S. Delivering widespread *BRCA* testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. **Nature Reviews Clinical Oncology**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 284, 2017.

HEEMSKERK-GERRITSEN, B. a. M. et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 107, n. 5, 2015.

FIRTH, H. V.; HURST, J. A. **Oxford Desk Reference: Clinical Genetics and Genomics**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2017.

NORQUIST, B. M. et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. **JAMA oncology**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 482–490, 2016.

HOFFMAN, B. et al. **Ginecologia de Williams**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Estimativa 2016: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INCA. **Atlas on-line de mortalidade**. 2014. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb>>. Acesso em: 18 fev . 2018.

IRVING, J. A. et al. Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the β -catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. **Human Pathology**, [s.l.], v. 36, n. 6, p. 605-619, 2005.

JACOBS, I. J. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial. **Lancet (London, England)**, [s. l.], v. 387, n. 10022, p. 945–956, 2016.

KAST, K. et al. Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21 401 families with breast and ovarian cancer. **Journal of Medical Genetics**, [s. l.], v. 53, n. 7, p. 465–471, 2016.

LONG, K. C.; KAUFF, N. D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. **Current Opinion in Oncology**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. 526–530, 2011.

LYNCH, H. T.; DE LA CHAPELLE, A. Hereditary colorectal cancer. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 348, n. 10, p. 919–932, 2003.

MAISTRO, S. et al. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in epithelial ovarian cancer patients in Brazil. **BMC cancer**, [s. l.], v. 16, n. 1, p. 934, 2016.

MEDEIROS, F. et al. The Tubal Fimbria Is a Preferred Site for Early Adenocarcinoma in Women With Familial Ovarian Cancer Syndrome. **The American Journal of Surgical Pathology**, Boston, v. 30, n. 2, p.230-236, 2006.

MORCH, L. S. et al. Hormone Therapy and Different Ovarian Cancers: A National Cohort Study. **American Journal of Epidemiology**, [s.l.], v. 175, n. 12, p.1234-1242, 2012.

MORENO-BUENO, G. et al. Beta-catenin expression pattern, beta-catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. **Diagn Mol Pathol**, [s.l.], v. 10, n. 2, p. 116-122, jun. 2001.

MORGAN, R. J. et al. Ovarian Cancer, Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN**, [s. l.], v. 14, n. 9, p. 1134–1163, 2016.

NCCN. **Practice Guidelines in Oncology – Genetic/Familial High-Risk Assesment: breast and Ovarian.** Version 1.2018. 2017. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf>. Acesso em: 18 jan. 2018.

NCCN. **Practice Guidelines in Oncology – Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer.** Version 4.2017. 2017. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf >. Acesso em: 18 jan. 2018.

PAL, T. et al. BRCA1andBRCA2mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. **Cancer**, [s.l.], v. 104, n. 12, p.2807-2816, 2005.

PRAT, J. New insights into ovarian cancer pathology. **Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology**, [s. l.], v. 23 Suppl 10, p. x111-117, 2012.

PURDIE, D. M. et al. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. **International Journal of Cancer**, [s. l.], v. 104, n. 2, p. 228–232, 2003.

RANDALL, T. C.; ARMSTRONG, Katrina. Health Care Disparities in Hereditary Ovarian Cancer: Are We Reaching the Underserved Population? **Current Treatment Options in Oncology**, [s. l.], v. 17, n. 8, p. 39, 2016.

REBBECK, T. R. et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. **JAMA**, [s. l.], v. 313, n. 13, p. 1347–1361, 2015.

REBBECK, T. R. et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 346, n. 21, p. 1616–1622, 2002.

RICHARDS, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. **Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics**, [s. l.], v. 17, n. 5, p. 405–424, 2015.

RILEY, B. D. et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of Genetic Counseling**, [s. l.], v. 21, n. 2, p. 151–161, 2012.

RILEY, B. D. et al. Essential Elements of Genetic Cancer Risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of Genetic Counseling**, [s.l.], v. 21, n. 2, p.151-161, 2 dez. 2011

RODRÍGUEZ, A. O. et al. BRCA1 and BRCA2 mutations among ovarian cancer patients from Colombia. **Gynecologic Oncology**, [s. l.], v. 124, n. 2, p. 236–243, 2012.

SCHULTZ, K. A. P. et al. DICER1 and associated conditions: Identification of at-risk individuals and recommended surveillance strategies. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, [s. l.], 2018.

SHERMAN, M. E. et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: primary results from Gynecologic Oncology Group Trial GOG-0199. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 32, n. 29, p. 3275–3283, 2014.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2017. **Ca: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 67, n. 1, p.7-30, 2017.

SKATES, S. J. et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. **Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research**, [s. l.], v. 23, n. 14, p. 3628–3637, 2017.

STAFFORD, J. L. et al. Reanalysis of BRCA1/2 negative high risk ovarian cancer patients reveals novel germline risk loci and insights into missing heritability. **PloS One**, [s. l.], v. 12, n. 6, p. e0178450, 2017.

STAPLES, J.; GOODMAN, A. **PARP Inhibitors in Ovarian Cancer**. 2013. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/ovarian-cancer-a-clinical-and-translational-update/parp-inhibitors-in-ovarian-cancer>>. Acesso em: 26 jan. 2018.

STOFFEL, E. M. et al. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 33, n. 2, p. 209–217, 2015.

TUFFAHA, H. W. et al. Cost-effectiveness analysis of germ-line BRCA testing in women with breast cancer and cascade testing in family members of mutation carriers. **Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics**, [s. l.], 2018.

VAN DEN BROEK, A. J. et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1/2 Mutation Carriers. **Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 409–418, 2016.

VAN DRIEL, C. M. G. et al. Stopping ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers: effects on risk management decisions & outcome of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. **Maturitas**, [s. l.], v. 80, n. 3, p. 318–322, 2015.

WATSON, P. et al. The Risk of Extra-colonic, Extra-endometrial Cancer in the Lynch Syndrome. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, [s. l.], v. 123, n. 2, p. 444–449, 2008.

WENTZENSEN, N. et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. **Journal Of Clinical Oncology**, v. 34, n. 24, p.2888-2898, 20 ago. 2016.

WHO. **Health Statistics and Information Systems: WHO Mortality Database**. 2014. Disponível em: <http://who.int/healthinfo/mortality_data/en/>. Acesso em: 02 dez. 2017.

WIEGAND, K. C. et al. ARID1A Mutations in Endometriosis-Associated Ovarian Carcinomas. **New England Journal of Medicine**, [s.l.], v. 363, n. 16, p.1532-1543, 14 out. 2010.

YUN, M. H.; HIOM, K. Understanding the functions of BRCA1 in the DNA-damage response. **Biochemical Society Transactions**, [s. l.], v. 37, n. Pt 3, p. 597–604, 2009.

APÊNDICE A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Projeto de Pesquisa

CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E MOLECULAR DE PACIENTES DIAGNOSTICADAS COM CÂNCER DE OVÁRIO EPITELIAL, PERITONEAL PRIMÁRIO E DE TROMPAS DE FALÓPIO NO RIO GRANDE DO SUL

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa no Hospital de Clínicas de Porto Alegre porque tem uma história pessoal de câncer de ovário, trompas ou peritônio. Cerca de 10% das mulheres com esses tipos de tumores tem uma predisposição genética ao câncer que pode ser identificada por um exame de análise do seu material genético (DNA).

O objetivo desta pesquisa é avaliar como são os casos de câncer de ovário, trompas ou peritônio em mulheres atendidas em hospitais de Porto Alegre e verificar quantas tem uma alteração genética de predisposição. Se você quiser participar do estudo será convidada para uma consulta em que a pesquisa será explicada e você vai confirmar se quer ou não participar assinando um termo de consentimento. Ao iniciar a pesquisa serão feitas perguntas sobre seu histórico de saúde e de sua família, será feita uma coleta de sangue na veia do braço e solicitada sua autorização para retirar um bloco de parafina que fica armazenado no laboratório de patologia e contém material da sua cirurgia de retirada do câncer, se houver sido feita.

O teste com o seu DNA pode apresentar diferentes resultados:

- **Resultado positivo**, quando houver uma alteração genética reconhecidamente causadora da doença. Neste caso, o resultado pode:
 - Contribuir para o diagnóstico de uma condição genética se for encontrada a alteração no sangue;
 - Revelar ao paciente o seu status de portador se a alteração estiver no sangue (neste caso há uma chance de 50% de que o portador transmita a alteração para seus filhos);
 - Revelar a predisposição ou risco aumentado para o desenvolvimento de uma doença genética no futuro se a alteração estiver no sangue;
 - Ter implicações para outros membros da família se a alteração estiver no sangue;
 - Ter implicações para o seu tratamento se a alteração estiver no sangue e/ou no tumor.
- **Resultado negativo**, quando não houver uma alteração conhecida por causar a doença. Neste caso, o resultado pode:
 - Reduzir, mas não eliminar, a possibilidade de que sua condição tenha uma base genética;
 - Reduzir, mas não eliminar, a sua predisposição ou risco para o desenvolvimento de uma doença genética no futuro;
 - Não ser informativo;

- Significar que mais testes são necessários.
- **Resultado de significado incerto**, quando a alteração encontrada estiver sendo identificada pela primeira vez ou quando não houver informações sobre a alteração genética encontrada, ou seja, não se sabe se ela causa a condição genética ou não. Neste caso, o resultado pode:
 - Sugerir que testar outros membros da família pode ser útil para entender o significado da alteração genética;
 - Permanecer incerto;
 - Mudar ao longo do tempo, ou seja, futuramente pode-se descobrir se esta alteração é ou não causadora da doença. Neste caso, será importante manter acompanhamento periódico com seu médico, e em futuras consultas essa informação poderá ser revisada.
- **Riscos**
 - A coleta de sangue pode gerar desconforto, dor local, e hematomas no local da coleta, em decorrência da punção na pele. As coletas serão realizadas por profissionais qualificados e complicações neste procedimento são raras. A obtenção do material de sua cirurgia não trará riscos diretos para você uma vez que somente será realizado material excedente já obtido de procedimento de cirurgia prévia;
 - A realização de testes genéticos relacionados ao risco de desenvolvimento de câncer pode provocar ansiedade e insegurança nos pacientes, em razão das informações que são geradas e suas repercussões sobre a sua saúde pessoal e de outros membros da sua família. Os pesquisadores estão disponíveis para esclarecer todas as suas dúvidas.
- **Benefícios**
 - Este estudo poderá identificar uma alteração genética herdada, que causa um risco aumentado para o desenvolvimento de certos tipos de câncer ou uma alteração herdada ou no tumor que pode futuramente direcionar para um tratamento específico. Uma vez identificada uma alteração (resultado positivo), diversas medidas podem ser tomadas, como:

Realização de aconselhamento genético da família, esclarecendo dúvidas;

Realização do teste em familiares que não desenvolveram a doença, permitindo que se conheça o risco deste indivíduo de desenvolver a doença, facilitando seu acompanhamento médico;

Acompanhamento médico adequado de pacientes portadores da alteração genética. Atualmente os portadores da alteração que não desenvolveram a doença tem diversas opções para evitar o desenvolvimento do câncer como, por exemplo, a retirada preventiva de órgãos e a quimioterapia preventiva.

Nos casos de câncer de ovário, a presença de uma alteração genética no sangue ou no tumor poderá ter implicações futuras sobre o tratamento.

O material coletado (sangue periférico) e o bloco de parafina serão

estocados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os dados pessoais e clínicos constantes no prontuário dos participantes, bem como os resultados da pesquisa serão digitados em um banco de dados e mantidos sob sigilo acessível somente aos pesquisadores envolvidos ou, se necessário, ao comitê de ética em pesquisa. Todas as análises laboratoriais serão realizadas sem identificação nominal das pessoas. Se for encontrada uma alteração genética, estudos adicionais serão realizados para confirmar o resultado, e neste caso será necessária uma nova coleta de sangue. A quantidade de sangue doado para estes estudos (aproximadamente 10 mL) não irá prejudicar sua saúde. Não há um prazo exato para conclusão dos testes e entrega do resultado, mas você será informado assim que o resultado estiver disponível.

Ao participar do estudo quaisquer perguntas que você tiver em relação às coletas e aos resultados que serão respondidas por membros da equipe de pesquisa. A sua participação é voluntária, ou seja, se você não desejar participar do estudo, a sua decisão não afetará seu acompanhamento médico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Sua participação é totalmente voluntária, e não haverá nenhum tipo de pagamento pela participação no estudo. Além disso, você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos e consultas realizadas.

Se você deseja participar, por favor, responda às perguntas a seguir:

1. Você concorda que as suas amostras obtidas neste estudo sejam armazenadas para futuros estudos relacionados ao câncer de mama e ovário hereditários ?

sim não

Se você respondeu "sim" a esta questão, será contatado para conceder ou não sua autorização para o uso do material biológico na realização de novos estudos. Toda nova pesquisa a ser desenvolvida com o material armazenado será submetida para aprovação do CEP - HCPA e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

2. Se por alguma razão estiver impossibilitado de receber os resultados do presente estudo, você deseja que estes sejam transmitidos a alguma pessoa próxima a você?

sim (*neste caso, indicar nome e telefone* _____)

não

Os resultados não serão transmitidos por telefone, e-mail, fax ou carta, somente em uma consulta médica.

O armazenamento da amostra não implica em qualquer custo para você, mas se você mudar de ideia sobre sua participação neste projeto, seu consentimento pode ser retirado a qualquer momento e, neste caso, suas amostras serão descartadas. Em nenhuma hipótese haverá quebra de sigilo quanto aos seus dados pessoais ou a liberação de amostras identificadas ou resultados para terceiros sem a sua autorização por escrito. Se publicados em revistas científicas, os resultados desse estudo serão apresentados sem identificação nominal dos participantes. Para que se cumpram os efeitos legais, o presente documento composto de seis páginas foi elaborado em duas vias de igual teor, ambas firmadas e rubricadas pelos envolvidos (paciente e pesquisador) abaixo identificados.

Declaro que li e compreendi as informações acima, e recebi uma via assinada e rubricada deste documento. Declaro ainda que tive minhas dúvidas esclarecidas por

Nome do pesquisador:

Assinatura do pesquisador: _____

Nome do paciente: _____

Assinatura do paciente: _____

Data de nascimento do paciente: ____/____/____

Porto Alegre, ____ de _____ de 2017

APÊNDICE B**FORMULÁRIO PARA COLETA DE DADOS**

Data da coleta: ___/___/___

Identificação:

Nome _____ Tel: _____

Data de Nascimento ___/___/___

Naturalidade _____

Procedência _____

Origem dos avós _____

Avô mat _____

Avô pat _____

Avó mat _____

Avó pat _____

História Gineco-Obstétrica:

Menarca (anos) _____

Menopausa (anos) _____

Número de gestações _____

Idade de 1º Gestação (anos) _____

Amamentação () sim () não

Tempo (meses) _____

Uso de ACO () sim () não

Tempo de uso(meses) _____

Reposição Hormonal () sim () não

Tempo de uso (meses) _____

Tumor

Data do diagnóstico ___/___/___

Idade ao Diagnóstico _____

Tumor Epitelial de Ovário () Peritoneal Primário () Trompas de Falópio ()

Tipo Histológico _____

Unilateral _____ Bilateral _____

Grau _____

Estadiamento TNM _____

Estadiamento FIGO _____

Apresentação clínica (descrever): _____

Outras Neoplasias

() sincrônicas

() metacrônicas

Idade ao diagnóstico: _____**História familiar de outras Neoplasias** () sim materna/paterna () não**HEREDOGRAMA:**