

Mini Review

ACONSELHAMENTO GENÉTICO NO CÂNCER GINECOLÓGICO HEREDITÁRIO

GENETIC COUNSELING IN HEREDITARY GYNECOLOGICAL CANCER

Anisse Marques Chami

Rede Mater Dei de Saúde, Belo Horizonte, MG, Brazil
ORCID: 0000-0002-2651-099
sissabe@gmail.com

Thalía Rodrigues de Souza Zózimo

Programa de Pós-Graduação em Genética, Instituto de
Ciências Biológicas,
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG, Campus
Pampulha,
Belo Horizonte, MG, Brazil
ORCID: 0000-0001-8473-2548
trs.liia18@gmail.com

Leticia da Conceição Braga

Instituto de Inovação, Ensino e Pesquisa do Instituto Mário
Penna
ORCID: 0000-0002-6181-9410
leticia.braga@mariopenna.org.br

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de
Medicina,
Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte,
Brazil
0000-0002-8486-7861
agnaldo.ufmg@gmail.com

RESUMO

O câncer epitelial de ovário e o câncer de endométrio apresentam uma alta taxa de mortalidade entre mulheres de todas as idades. Tanto na avaliação diagnóstica quanto de risco para essas neoplasias malignas deve-se considerar a possibilidade de uma etiologia hereditária, a qual pode ser identificável através de testes genéticos. O câncer de ovário de origem epitelial é um dos cânceres com maior relação com a hereditariedade, até 25% dos casos apresentam mutações germinativas identificáveis. Síndromes e/ou genes de alto risco para o câncer ginecológico como a Síndrome de predisposição ao câncer de mama e ovários associadas aos genes BRCA1/2, síndrome de Lynch aos genes MMR, Síndrome de Cowden ao gene PTEN, devem ser reconhecidas e podem ter impacto relevante para guiar condutas cirúrgicas e oncológicas. Entretanto, a abordagem faz-se através do processo do aconselhamento genético que é um processo dinâmico e que pode ser decisivo na avaliação do paciente oncológico e familiares em risco para câncer.

Palavras-chave: Câncer ginecológico, aconselhamento genético, testes genéticos.

ABSTRACT

Epithelial ovarian cancer (EOC) and endometrial cancer (EC), have a high mortality rate among women of all ages. Both the diagnostic and risk assessment for these malignancies, which can be identified through genetic tests, must be considered. EOC is one of the cancers most closely related to heredity, up to 25% of cases have identifiable germline mutations. Syndromes and/or high-risk genes for gynecological cancer, such as BRCA1/BRCA2 breast and ovarian cancer predisposition syndrome, Lynch syndrome-

related MMR genes, and Cowden syndrome, with PTEN gene, among others should be recognized and can have a relevant impact on to guide surgical and oncological procedures. However, the approach is made through genetic counseling, which is dynamic and can be decisive in evaluating cancer patients and family members at risk for cancer.

Keywords: *Gynecological cancer, genetic counseling, genetic testing.*

Data de submissão: 05/11/2022.

Data de aprovação: 25/11/2022.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Abordagem genética clínica no câncer epitelial de ovários e câncer de endométrio

O conhecimento sobre a predisposição hereditária ao câncer evoluiu nas últimas décadas e muito se deve ao progresso da biologia molecular e do estudo de variantes somáticas e germinativas ⁽¹⁾.

Em 2020 a estimativa de câncer em mulheres em todas as idades foi de 9.227.484 com uma mortalidade global de 4.429.3231. No mundo, os cânceres ginecológicos, de colo de útero, útero e ovários representam respectivamente o 4º, 6º e 8º lugares, com números de novos casos em 2020, de 604.27; 417.367; 313.9591. No Brasil, o câncer de ovário (CO) e o câncer de endométrio (CE) ocupam como o sétimo e oitavo cânceres mais comuns, com 6.650 e 6.540 novos casos, respectivamente, em 2020 ⁽²⁾. Até o momento, não há rastreamento efetivo para detecção precoce da doença e, a maioria das mulheres diagnosticadas com CO tem como apresentação clínica a doença já avançada ^(3,4).

O CO, de origem epitelial, tem uma forte etiologia genética hereditária, representada em até 25% dos casos por mutações em genes *BRCA1/2*, cerca de 10% por mutações em outros genes e ainda 6%, por fatores poligênicos. Considerá-lo um câncer possivelmente hereditário é o primeiro passo para identificação de mulheres e famílias de alto risco ⁽⁵⁾.

Com os avanços tecnológicos, para os painéis genéticos pela metodologia de *Next Generation Sequencing (NGS)*, numerosos genes adicionais associados aos cânceres de mama e ovário, além de *BRCA1* e *BRCA2*, tornaram-se reconhecidos como o *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, entre outros. Contudo, esses genes são pouco explorados, apresentando, na maioria dos casos, ausência de informação sobre características fenotípicas e manifestações clínicas ⁽⁶⁾.

Embora os protocolos e consensos das sociedades médicas sejam atualizados com frequência sobre a importância de reconhecer pacientes com mutações nesses genes e como gerenciá-los para reduzir o risco de câncer ⁽⁷⁾, muitos genes carecem de evidências robustas para a elaboração de condutas médicas específicas. Por exemplo, as recomendações sugeridas apresentam procedimentos invasivos e com impacto relevante na qualidade de vida dos pacientes ⁽⁷⁾. Isso dificulta a tomada de decisões sobre mastectomia redutora de risco (MRR), SORR, definição de prole e até mesmo testes genéticos, mesmo para genes de alta penetrância para câncer de mama e/ou ovário (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PTEN*, *PALB2* e *TP53*) ⁽⁷⁾.

Outra situação eminente, é a estimativa do risco absoluto em relação ao desenvolvimento de câncer ao longo da vida em pacientes com mutação no gene *ATM*, que é muito variável, chegando a 40% para portadores de câncer de mama e superior a 3% para portadores de câncer de ovário ⁽⁷⁾. Via de regra, a literatura ainda não apresenta dados com evidências suficientes para as cirurgias redutoras de risco em pacientes portadores de mutações patogênicas no gene *ATM*. Mesmo assim, dados apresentados em análises do registro nacional norte americano de indivíduos com variantes germinativas detectadas em painéis multigenes, *PROSPECTIVE REGISTRY OF MULTIPLEX TESTING (PROMPT)*, revelam mulheres submetidas à SORR pelo fato de serem portadoras de mutações no gene *ATM*, por esse gene ter uma associação de risco também com CO, mas com evidência insuficiente quanto à redução de risco por SORR. Essa circunstância abrange outros genes, principalmente

de penetrância moderada para câncer de mama, cujo risco relativo (RR) para o câncer ao longo da vida é de duas a cinco vezes o risco basal/populacional ^(8,9). Quanto ao risco para CO, estima-se que o risco populacional é de 1,3%. Apenas o histórico de CO, como doença na família, é considerado um importante fator de risco que eleva o RR para cerca de 3, embora não represente sozinho um fator de risco que justifique uma intervenção cirúrgica redutora de risco ^(8,10). Se o risco cumulativo ao longo da vida ultrapassa 4%, a avaliação de custo-efetividade aponta em direção à cirurgia redutora de risco. No entanto, é preciso considerar cuidadosamente o momento da SORR, tendo em vista eventos pós-cirúrgicos, como a menopausa precoce dessas mulheres e impactos na qualidade de vida e saúde a longo prazo ⁽¹¹⁾.

Para genes de alta penetrância em que o percentual de risco cumulativo é alto, como *BRCA1* e *BRCA2*, os quais chegam a 40% e 20%, respectivamente, os protocolos mais recomendados favorecem a SORR pois reduz a incidência do CO e diminui a mortalidade. Para outros genes em que a estimativa é maior que 10%, há evidências menos robustas, mas é considerável a abordagem cirúrgica em momento não antes dos 35-40 anos, como para os genes *MLH1* e *MSH2*. Para os demais dentro dessa faixa, deve-se considerar o momento cirúrgico mais próximo da menopausa (entre 45-50 anos) ⁽⁸⁾. A tabela abaixo resume as informações sobre os genes de acordo com a associação de risco para CO e o grau do risco.

Já em relação à predisposição hereditária a câncer de endométrio, os principais genes em que variante patogênicas estão associadas ao risco são os genes *MLH1*, *MSH2* e *MSH6*, relacionados à Síndrome de Lynch (SL) e o gene *PTEN*, à Síndrome de Cowden (SC).

Estima-se que de 3% dos diagnósticos de câncer de endométrio representem pacientes com SL ⁽¹²⁾. Vale ressaltar que SL é a síndrome de predisposição ao câncer hereditário com maior prevalência (P de mutações população (P=0,442%), para a qual o risco relativo para o CE é maior que 10 e, portanto, um alto risco ^(12, 13). Embora a SC seja considerada uma síndrome rara em que a prevalência estimada é de 1 para 200.000 indivíduos, o risco para o CE também está dentro de uma faixa de alto risco ^(12, 14). Existem outros genes para os quais há uma estimativa de risco para CE dentro de uma faixa intermediária, como o próprio gene

Tabela 1. Associação e estimativa de risco para genes relacionados ao câncer de ovários de origem epitelial.

Gene	Associação de risco	grau do risco (%)
<i>BRCA1</i>	sim	>20
<i>BRCA2</i>	sim	>10
<i>MLH1</i>	sim	>10
<i>MSH2</i>	sim	>10
<i>MSH6</i>	sim	3-10
<i>PMS2</i>	incerto	3
<i>EPCAM</i>	incerto	sem dados
<i>BRIP1</i>	sim	>10
<i>RAD51C</i>	sim	>10
<i>RAD51D</i>	sim	>10
<i>PALB2</i>	sim	3-5
<i>ATM</i>	sim	3-4
<i>CHEK2</i>	Não	-

Fonte: Adaptado⁽⁹⁾

BRCA1, entretanto, os estudos ainda mostram dados conflitantes para definição de medidas de redução de risco específicas voltada para o câncer de endométrio em mulheres portadoras de mutações em gene *BRCA* ^(10, 4).

1.2 Os mecanismos de reparo do DNA e os genes de risco para o câncer ginecológico

Fatores exógenos ou endógenos danificam continuamente o DNA, resultando em instabilidade genômica e desenvolvimento do câncer. Tais danos podem ser reparados por intrincadas vias de reparo de danos no DNA (DDR) que atuam em diversos processos fisiológicos, envolvendo aproximadamente 450 genes que codificam centenas de proteínas para atuar na detecção, sinalização e reparo de lesões ⁽¹⁵⁾. O sistema DDR inclui principalmente vias de reparo por excisão de bases,

reparo por excisão de nucleotídeos, reparo de incompatibilidade, vias de junção de extremidades não homóloga (JENH) e reparo de recombinação homóloga (RRH). A via de reparo por excisão de bases é eficaz no reparo de quebras de fita simples, mas as quebras de DNA de fita dupla requerem reparo confiável para a sobrevivência da célula, pois são mais letais e citotóxico ao genoma e são comumente reparadas por mecanismos como a Junção de extremidade não homóloga e recombinação homóloga ^(16, 17).

A Junção de extremidade não homóloga é a via de reparo predominante nas células humanas que não utiliza uma sequência molde para o reparo, podendo acontecer em todo o ciclo celular, incluindo a fase G1. Essa via está associada à instabilidade genômica devido à capacidade de adicionar ou perder bases nitrogenadas durante o reparo, o que geralmente se manifesta como variantes *missense* ou *frameshift* ⁽¹⁸⁾. Por outro lado, a recombinação homóloga é uma via de reparo de alta fidelidade pois, além de ser um mecanismo altamente regulado, tem como pré-requisito utilizar uma cromátide-irmã ou cromossomo homólogo como modelo para o reparo ⁽¹⁹⁾. Nessa via, são ativadas muitas proteínas de reparo como BRCA1, BRCA2, RAD51 e parálogas, ATM, PALB2 e outras proteínas da chamada via de Fanconi. Essas proteínas interagem entre si para reconhecer o dano e formar uma fita de nucleoproteína que catalisa a invasão da fita e o emparelhamento homólogo com a molécula de DNA intacta, formando a fita dupla de DNA ⁽²⁰⁾. Diferente da JENH, a recombinação homóloga é um mecanismo limitado às fases S e G2 e por ser livre de erros, garante a conservação do genoma ⁽²¹⁾. Contudo, a distinção da via de reparo depende da profundidade da quebra, da disponibilidade de um molde e da fase do ciclo celular ⁽²²⁾.

Em algumas circunstâncias, onde a célula é cancerígena e incapaz de realizar o RRH, outros mecanismos como JENH, são ativados e este, é mais propenso a erros ⁽¹⁵⁾. Assim, a deficiência de recombinação homóloga (DRH) causa instabilidade genômica. A exploração desse fenômeno e o reconhecimento de biomarcadores como a poliadenosina-difosfato ribose polimerase (PARP), que é uma enzima capaz de restaurar danos celulares e regular eventos moleculares. A partir desse conhecimento surgiram os primeiros estudos para terapia alvo por DRH ⁽²³⁾. A PARP detecta o dano ao se ligar à lesão do DNA para facilitar a ribosilação do ADP pós-

traducional com ajuda do substrato NAD⁺ (nicotinamida adenina dinucleotídeo) que permite o desenrolamento da cromatina para reparo através da interação com histonas ⁽¹⁵⁾. A inibição de PARP tornou-se alvo na terapia antitumoral, em que os inibidores de PARP (iPARP) são uma classe de medicamentos destinada a combater células deficientes no reparo do DNA ⁽¹⁵⁾. Dois mecanismos de ação podem ser alcançados com os iPARP: o primeiro envolve a inibição da atividade enzimática de PARP1 e PARP2, ligando-se ao sítio de interação com o cofator β -NAD⁺; e o segundo age bloqueando a PARP1, impedindo sua liberação no local danificado, o que leva à morte celular em células deficientes no reparo de dsDNA (Figura 1) ⁽¹⁹⁾. Assim, os iPARP têm sido uma medida terapêutica no tratamento de tumores malignos germinativos e somáticos (esporádicos), pois ao inibir a atividade da PARP, ativa o mecanismo de letalidade sintética e morte celular ^(24, 25).

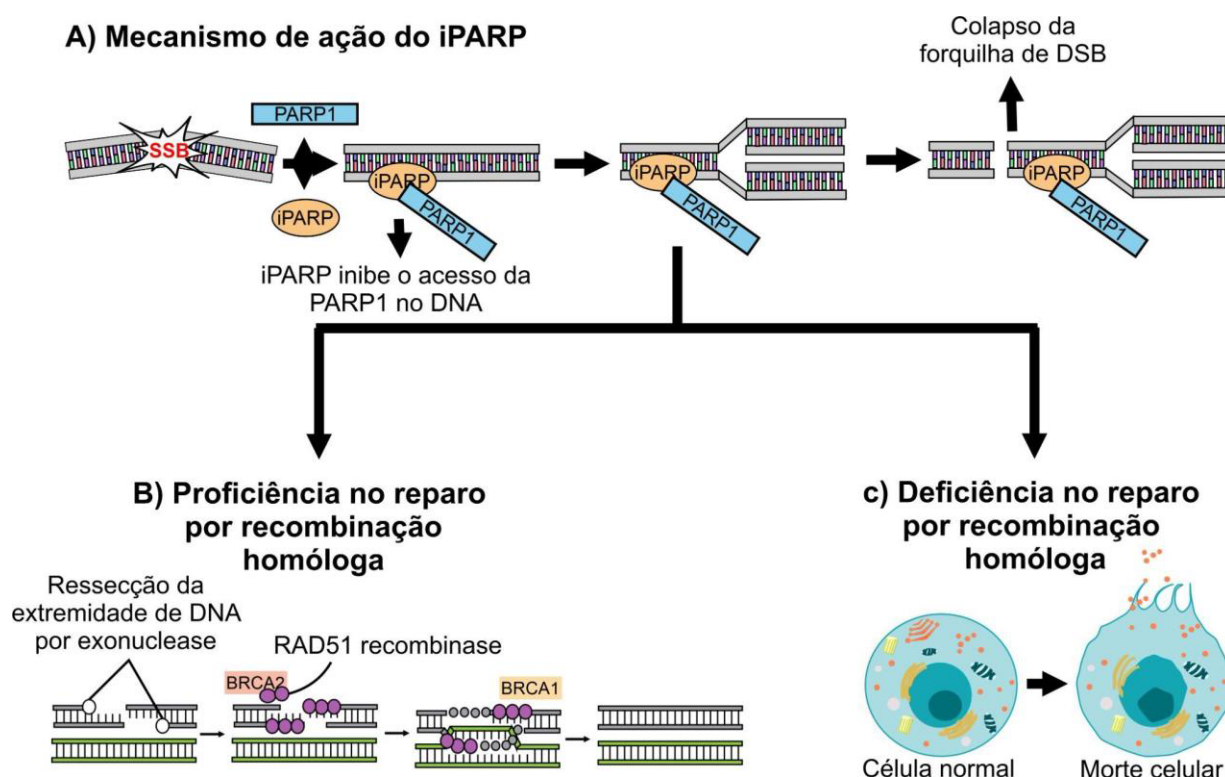


Figura 1. Atividade do inibidor de PARP no reparo de DNA. Em A, o iPARP inibe o reparo de quebras de DNA de fita simples (single-stranded DNA breaks - SSBs).

Assim, os SSBs são convertidos em quebras de fita dupla (Double-stranded DNA breaks - DSBs) durante a replicação, gerando o colapso na forquilha. Em B, as DSBs podem ser reparadas por

recombinação homóloga, através da interação entre proteínas nucleares, por exemplo BRCA1, BRCA2, RAD51 e proteínas parálogas, quando a célula é proficiente. Mas, quando há deficiência da via de recombinação homóloga, como no caso de células tumorais, a resolução de quebras de fita dupla ficam comprometidas, levando à morte celular (C).

Fonte: Desenvolvida pelas autoras, adaptada do artigo 15.

1.3 Perspectivas de dados nacionais para o câncer de mama e ginecológico hereditário

No cenário nacional, até pouco tempo, os estudos publicados ainda concentravam os dados nos genes *BRCA1* e *BRCA2* (26, 27, 28). Recentemente, Guindalini *et al.*, 2022 reportou um estudo realizado com perfil de mutações germinativas em mulheres com câncer de mama que realizaram painel NGS para mutações germinativas em genes associados ao câncer hereditário (29). Esse estudo foi de grande relevância para a comunidade, uma vez que demonstrou que na população brasileira há um cenário diverso e diferente do esperado para a população mundial. De 1663 mulheres testadas com câncer de mama, a taxa de detecção de variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas foi de 20,1% (354). Além disso, demonstrou uma heterogeneidade alélica, uma vez que 188 variantes distintas foram detectadas em 23 genes e chamou a atenção para uma alta taxa de mutação no gene TP53 (10,5%) representada, principalmente pela variante R337H, que representou 70% das variantes em TP53 (29).

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) incluiu na lista de exames com cobertura pelos planos de saúde da rede privada, a pesquisa de mutações em genes *BRCA1* e *BRCA2* em casos específicos de câncer de mama e Painel NGS para os genes associados ao risco para câncer de mama, ovários e outros tipos de câncer em determinadas situações, em que há dados clínicos para se avaliar diagnósticos diferenciais de mais de uma síndrome de predisposição ao câncer (30). Com relação à saúde pública, há possibilidade do teste de mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* no Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com Projetos de Lei que delega ao SUS a cobertura dos testes para pesquisa de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* em mulheres com histórico familiar de diagnóstico de câncer de mama e/ou ovário. Entretanto, ainda não dispomos desses testes para auxiliar na

abordagem de diagnóstico de câncer hereditário para essas mulheres na rede pública (31).

Mas a perspectiva é de que um número cada vez maior de pacientes, tanto da rede privada quanto pública, realizarão testes genéticos para guiar a escolha de tratamento do câncer, manejo de redução de risco e aconselhamento familiar. Portanto, é necessário compreender melhor o genótipo e fenótipo das variantes destes genes, mais comuns ou mais raros, dentro de um contexto populacional específico.

2. REVISÃO

2.1 Aconselhamento genético e testes genéticos na abordagem do câncer ginecológico

2.1.1 O Aconselhamento Genético

A medicina genômica é uma prioridade estratégica e crescente para muitos sistemas de saúde e o aconselhamento genético (AG) faz parte deste contexto.

O AG é um processo de comunicação que capacita pacientes e famílias a tomar decisões autônomas e usar essas informações diante de uma condição genética hereditária. Esse processo é conduzido por um profissional treinado para realização do AG (32). Uma das principais ferramentas utilizadas no AG são os testes genéticos que podem ter várias finalidades, que vão desde exames simples como análise de uma única mutação, análise de vários genes por NGS ou mesmo estudo do exoma ou genoma completo. Mundialmente, os avanços na tecnologia genômica são reconhecidos e fornecem dados em escala acessível e tem o potencial para fornecer diagnóstico direcionado de baixo custo através de testes genéticos de alta complexidade (33). Assim, é importante atentarmos para medicina genômica dentro de um contexto ético e multidisciplinar na abordagem dos pacientes e com profissionais capacitados para lidar com essas informações.

Quanto aos princípios para avaliação de risco de câncer hereditário, a decisão para realização de teste genético e abordagem do manejo clínico do paciente envolve etapas distintas: o aconselhamento pré-teste e o pós-teste. No aconselhamento pré-teste, o paciente é orientado quanto aos tipos de teste, a escolha do teste mais apropriado e quais as implicações e limitações do mesmo no âmbito pessoal e familiar. Já no momento pós teste, são discutidas condutas e orientações diante do resultado do teste ⁽⁷⁾.

O aconselhamento genético é um processo dinâmico, que evolui não só com o conhecimento, mas também com a evolução e mudanças que ocorrem na vida do indivíduo. Questões importantes são abordadas no AG voltadas para fatores sociais, econômicos e psicológicos. Muitas vezes a percepção de risco do paciente depende muito da forma como é transmitida pelo profissional assistente. Geralmente, a avaliação de risco para câncer se baseia em estimativa de risco ao longo da vida (*lifetime risk*). Isso não representa, necessariamente, o risco de ter câncer a qualquer momento ou nos próximos cinco a dez anos. O risco ao longo da vida, por exemplo, para uma mulher sadia de 25 anos e portadora de mutação em gene *BRCA1*, é de 70% ao longo dos próximos 60 anos, mas é menos de 1% de ter um câncer de mama naquele momento ⁽³⁴⁾. O câncer de ovário encontra-se entre os critérios de indicação de indicação do teste genético usados pela agência Nacional de Saúde tendo impacto na decisão terapêutica.

2.1.2 Possibilidade de resultados dos testes germinativos e a complexidade para interpretação de variantes

Existem critérios estabelecidos para classificação das variantes detectadas nos testes genéticos. Esses critérios são estabelecidos pelo Colégio Americano de Genética Médica e Genômica e a Associação de Patologia Molecular - *The American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology - ACMG/AMP*, e permitem classificar as variantes em ⁽³⁵⁾:

- Benignas (VB) e provavelmente benignas (VPB), cuja interpretação não está associada a um evento causal para uma doença genética;

- Variante de significado incerto (VUS), em que não haja evidências para classificar a variante e nem associar à doença
- Provavelmente patogênica (VPP) e patogênica (VP), cuja variante representa um achado genotípico de associação causal.

O passo a passo para análise de uma variante depende de informações de base clínica e laboratorial que permitem guiar a classificação também de acordo com o ACMG/AMP. Essa análise se baseia nos seguintes quesitos ⁽³⁶⁾:

(i) Correlação genótipo-fenótipo: existe alguma associação entre o achado laboratorial e a clínica do paciente?

(ii) Patogenicidade:

_ O efeito da mutação em nível molecular é relevante?;

_ Trata-se de uma mutação com frequência alélica baixa de acordo com banco de dados? Mutações com baixa frequência alélica populacional tendem a ser patogênicas;

_ A mutação já foi descrita nos bancos de dados?;

_ Haploinsuficiência - fenômeno comum em genes de suscetibilidade ao câncer hereditário, em que uma cópia mutante é suficiente para predispor o fenótipo variante/mutado;

_ Variação do aminoácido (aa): o tipo de substituição do aa pode ser uma evidência para patogenicidade da mutação;

_ Conservação dos aa através de espécies - análise conservacional;

_ Análise de modelo de predição "in silico" - programas computacionais são preditores de efeito da variante em questão;

(iii) Análise constitucional;

(iv) Avaliação da fração alélica - dependendo da fração alélica encontrada, sugere-se que as mutações são de linhagem germinativa, somática ou pode se tratar de um evento pós-zigótico associado ao mosaicismos;

(v) Estudo de segregação familiar - análise da segregação da variante em familiares afetados e assintomáticos pode ser uma pista para interpretação e correlação genótipo-fenótipo das variantes;

(vi) Análise da variante e outros tecidos do paciente - auxílio para esclarecer se a mutação é somática ou pode ser um mosaicismo.

Considerando essas análises, classifica-se cada variante de acordo com os critérios que são de patogenicidade e de benignidade. A partir desta interpretação, usa-se uma regra para unir esses critérios e, então, classificar cada variante. Uma variante é classificada como VUS quando não é possível obter informações suficientes para classificá-la como VP, VPP, VB ou VPB.

Os resultados sobre a classificação das variantes em genes incorporados nos painéis NGS podem variar entre informativos quando positivos para variantes patogênicas ou não informativos quando negativos para variantes patogênicas ou presença de VUS. Entretanto, mesmo que existam critérios para padronizar a classificação dessas variantes, ainda assim há discordância de resultados. Ressalta-se que a colaboração entre laboratórios para tornar essas mutações evidentes na literatura e nos bancos de dados é fundamental ^(37, 38).

Além dos testes germinativos, o estudo de mutações ou padrões moleculares no tecido tumoral são ferramentas importantes para guiar terapia oncológica. Mutações germinativas podem ser detectadas em painéis tumorais somáticos. Estima-se que 12 -17% dos tumores sequenciados têm uma mutação germinativa patogênica em genes de suscetibilidade ⁽³⁹⁾. Entretanto, embora o teste somático possa revelar que uma mutação é germinativa, a sensibilidade para detecção dessas mutações pode ser menor em testes somáticos. Até 5% das mutações germinativas em genes *BRCA1* e *BRCA2* no CO epitelial podem não ser detectadas na amostra tumoral ⁽⁴⁰⁾.

Em relação ao câncer de endométrio, tendo em vista a alta prevalência da Síndrome de Lynch, o teste no material tumoral pode revelar a instabilidade de microssatélites por imunohistoquímica, que é uma característica dos tumores associados à SL. A pesquisa de instabilidade de microssatélites poderia ser considerada para todos os casos de câncer de endométrio como parte do “rastreamento universal” ^(41, 42).

3. DISCUSSÃO

Atualmente, uma vez que o diagnóstico do câncer ginecológico auxilia na elaboração de uma estratégia de tratamento oncológico é fundamental a solicitação de avaliação genética somática ou germinativa. Essa estratégia visa facilitar e otimizar as possíveis condutas médicas a serem tomadas pelo paciente e com os profissionais de saúde assistentes ⁽⁴⁰⁾. O que temos que ter em mente é que o teste genético pode trazer informações que vão além da determinação dessa proposta imediata. Recomenda-se que o paciente receba uma orientação pré e pós teste para que ele seja informado sobre o impacto do teste para o planejamento do tratamento e outros planejamentos futuros, além das possibilidades de resultados informativos ou não-informativos ⁽⁴⁰⁾.

Para muitos genes de suscetibilidade ao câncer, incorporados nos painéis NGS, a magnitude de risco é pouco conhecida e a baixa prevalência de mutações torna difícil evoluir com essa estimativa de risco ⁽⁴³⁾. Muitas interpretações conflitantes são de baixa significância clínica porque a discrepância da classificação varia entre uma interpretação benigna/provavelmente benigna ou VUS. Portanto, a conduta clínica acaba por se basear mais na história pessoal e familiar do paciente em conjunto com o resultado do teste ⁽⁷⁾. No entanto, a identificação de uma VUS pode ocasionar incerteza para os pacientes e profissionais de saúde, gerar uma “ansiedade” frente ao resultado e supervalorizar o risco de uma conduta médica voltada para um alto risco de câncer ⁽⁹⁾.

A interpretação das variantes depende, principalmente, de bons testes funcionais e banco de dados de variantes bem estabelecidas. Além disso, compartilhar informações clínicas com o laboratório, ou seja, apresentação de dados fenotípicos passíveis de serem analisados com o genótipo e a colaboração por parte dos laboratórios clínicos com especialistas reconhecidos, provavelmente, melhoraria a consistência na interpretação de variantes entre laboratórios e corpo clínico ⁽³⁷⁾. Refinar a classificação das variantes possibilitaria melhor assistência ao paciente. Embora as variantes de significado incerto sejam passíveis de reclassificação ao

longo do tempo, não devem ser utilizadas como informação para tomada de condutas médicas ⁽⁴⁰⁾.

4. CONCLUSÃO

Há uma interface crescente entre a prática oncológica e genética clínica na abordagem do paciente com ou sem risco para câncer. O manejo de redução de risco é variável de acordo com cada gene ou síndrome e implica na assistência ao indivíduo de forma multidisciplinar. É importante contextualizar os manejos propostos nos protocolos e nível de evidência para guiar condutas, considerando a nítida evolução do conhecimento em genética na etiologia do câncer, no manejo de redução de risco, nas terapias oncológicas e classificação de variantes.

REFERÊNCIAS

1. Ngeow J, Eng C. Precision medicine in heritable cancer: when somatic tumour testing and germline mutations meet. *NPJ Genom Med*, 2016;37:1:15006. <https://doi.org/10.1038/npjgenmed.2015.6>.
2. Observatório Global do Câncer (iarc.fr). Disponível em ><http://gco.iarc.fr><. Acesso em 26/12/2021
3. Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol*, 2020;6:1617-1630.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2020;70:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>.
5. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for Ovarian Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319(6):595-606.
6. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017;123(10):1721-1730. <https://doi.org/10.1002/cncr.30498>.
7. National Cancer Comprehensive Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: genetic/familial high risk assessment: colorectal. Version 1.2022. NCCN Guidelines for Genetic/Familial High-Risk Assessment. Disponível em: Guidelines Detail (nccn.org) - Acesso em dezembro de 2022.
8. Liu YL, Breen K, Catchings A, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *JCO Oncol Pract*, 2021;28. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00382>.
9. Balmaña J, Digiovanni L, Gaddam P, et al. Conflicting Interpretation of Genetic Variants and Cancer Risk by Commercial Laboratories as Assessed by the

- Prospective Registry of Multiplex Testing. *J Clin Oncol*, 2016;34:4071-4078. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.4316>.
10. Stratton JF et al. A systematic review and meta-analysis of family history and risk of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998;105:493-9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb10148.x>.
 11. Manchanda R et al. Specifying the ovarian cancer risk threshold of 'premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy' for ovarian cancer prevention: a cost-effectiveness analysis. *J Med Genet*, 2016;53:591-9. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2016-103800>.
 12. Dörk T et al. Genetic Susceptibility to Endometrial Cancer: Risk Factors and Clinical Management. *Cancers (Basel)*, 2020;25:12-2407. <https://doi.org/10.3390/cancers12092407>.
 13. Haraldsdottir S, Rafnar T, Frankel WL, et al. Comprehensive population-wide analysis of Lynch syndrome in Iceland reveals founder mutations in MSH6 and PMS2. *Nat Commun*, 2017;8:14755. <https://doi.org/10.1038/ncomms14755>.
 14. Yehia L and Charis Eng. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome. G. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome - GeneReviews® - NCBI Bookshelf (nih.gov). Acesso em 28/02/2022.
 15. Coyne GO'S et al. PARP Inhibitor Applicability: Detailed Assays for Homologous Recombination Repair Pathway Components. *Oncotarget*. 2022;165-180. <https://doi.org/10.2147/OTT.S278092>
 16. Wilson III DM, Deacon AM, Duncton MAJ et al. Fragment- and structure-based drug discovery for developing therapeutic agents targeting the DNA Damage Response. *Prog Biophys Mol Biol*, 2021;163:130-142. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2020.10.005>
 17. Jasin M, Rothstein R. Repair of Strand Breaks by Homologous Recombination. *CSHPerspect*, 2013. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012740>.
 18. Andres SN et al. A human XRCC4-XLF complex bridges DNA. *Nucleic Acids Res*, 2012;40:1868-78. <https://doi.org/10.1093/nar/gks022>.
 19. Yin, C et al. Homologous Recombination Repair in Biliary Tract Cancers: A Prime Target for PARP Inhibition? *Cancers* 2022;14:2561. <https://doi.org/10.3390/cancers14102561>.
 20. Sullivan MR, Bernstein KA. RAD-ical New Insights into RAD51 Regulation. *Genes (Basel)*, 2018;9(12):629. <https://doi.org/10.3390/genes9120629>.
 21. Martino J, Bernstein KA. The Shu complex is a conserved regulator of homologous recombination. *FEMS Yeast Research*, 2016;16. <https://doi.org/10.1093/femsyr/fow073>.
 22. Arnoult N, Correia A, Ma J et al. Regulation of DNA repair pathway choice in S and G2 phases by the NHEJ inhibitor CYREN. *Nature*, 2017;549(7673):548-552. <https://doi.org/10.1038/nature24023>.
 23. Kobayashi H et al. Hereditary breast and ovarian cancer susceptibility genes (Review). *Oncol Rep*, 2013;30:1019-1029. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2541>.
 24. Harter P, Mouret-Reynier MA, Pignata S et al. Efficacy of maintenance olaparib plus bevacizumab according to clinical risk in patients with newly diagnosed, advanced ovarian cancer in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Gynecol Oncol*, 2022;164:254-264. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.12.016>.

25. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 or BRCA2 Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2021;384:2394-2405. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2105215>.
26. Palmero EI, Carraro DM, Alemar B, et al. The germline mutational landscape of BRCA1 and BRCA2 in Brazil. *Sci Rep*, 2018;8:1–10.
27. Oliveira ES, Soares BL, Lemos S, et al. Screening of the BRCA1 gene in Brazilian patients with breast and/or ovarian cancer via high-resolution melting reaction analysis. *Fam Cancer*, 2016;15(2):173–81.
28. Cipriano NM, de Brito AM, de Oliveira ES et al. Mutation screening of TP53, CHEK2 and BRCA genes in patients at high risk for hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) in Brazil. *Breast Cancer*, 2019;26:397–405. <http://dx.doi.org/10.1007/s12282-018-00938-z>.
29. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPFW et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*, 2022;12:4190. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-07383-1>.
30. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS. Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2021 - Anexo II Diretrizes de utilização para cobertura de procedimentos na saúde suplementar. Resolução Normativa - RN no 456/2021.
31. Projeto de Lei obriga SUS a cobrir exame dos genes BRCA1 e BRCA 2 - Instituto Oncoguia. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br>. Acesso em 15 de Outubro de 2022.
32. Patch C, Middleton A. Genetic counseling in the era of genomic medicine. *Br Med Bull*, 2018;126:27-36.
33. Davies SC. Annual Report of the Chief Medical Officer 2016, Generation Genome. London: Department of Health; 2017.
34. Henson JW, Resta RG. Genetic Counseling Considerations. In: *Diagnosis and management of hereditary cancer*. 1st edn. London: Elsevier; 2021. p. 40-41.
35. Richards S, Aziz N, Bale 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. *Genet Med*, 2015;17:405-423. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>.
36. Henson JW, Resta RG. ACMG Evidence of pathogenicity. In: *Diagnosis and management of hereditary cancer*. 1st edn. London: Elsevier; 2021, p. 68-69.
37. Pepin MG, Murray ML, Bailey S, et al. The challenge of comprehensive and consistent sequence variant interpretation between clinical laboratories. *Genet Med*. 2016;18(1):20-4. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.31>.
38. Harrison SM, Dolinsky JS, Knight Johnson AE, et al. Clinical laboratories collaborate to resolve differences in variant interpretations submitted to ClinVar. *Genet Med*, 2017;19:1096-1104. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.14>.
39. Schrader KA, Cheng DT, Joseph V et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol*, 2016;2:104-11. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.5208>.
40. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2020;38:1222-1245. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02960>.

41. Randall LM, Pothuri B. The Genetic Prediction of Risk for Gynecologic Cancer. *Gynecol Oncol*, 2016;141:10-6. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.007>.
42. Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018;38:101-109. https://doi.org/10.1200/EDBK_208341.
43. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*, 2015;372:2243-57. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1501341>.