UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM DE RIBEIRÃO PRETO

JENNIFER THALITA TARGINO DOS SANTOS

**Caracterização oncogenética da história familiar de mulheres diagnosticadas com
tumores de endométrio proficientes para o sistema de reparo de pareamento
incorreto de DNA**

RIBEIRÃO PRETO
2018

JENNIFER THALITA TARGINO DOS SANTOS

Caracterização oncogenética da história familiar de mulheres diagnosticadas com tumores de endométrio proficientes para o sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Genômica e Imunobiologia
Aplicadas à Saúde Pública

Orientadora: Profa. Dra. Milena Jorge Simões Flória Lima Santos

RIBEIRÃO PRETO

2018

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Santos, Jennifer Thalita Targino dos

Caracterização oncogenética da história familiar de mulheres diagnosticadas com tumores de endométrio proficientes para o sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA. Ribeirão Preto, 2018.

108 p. : il. ; 30 cm

Dissertação de Mestrado, apresentada à Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Enfermagem Saúde Pública.

Orientador: Milena Flória-Santos

1. Neoplasias uterinas. 2. Linhagem. 3. Padrões de Herança. 4. Risco.

FICHA DE APROVAÇÃO

Nome: SANTOS, Jennifer Thalita Targino dos

Título: Caracterização oncogenética da história familiar de mulheres diagnosticadas com tumores de endométrio proficientes para o sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA

Dissertação apresentada à Escola de Enfermagem de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título Mestre em Ciências.

Área de Concentração: Genômica e Imunobiologia
Aplicadas à Saúde Pública

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento _____ Assinatura: _____

Prof.Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

*À todas as mulheres que confiaram a mim muito mais que suas histórias familiares de câncer,
mas sim uma parte de suas vidas*

AGRADECIMENTOS

Acredito que a gratidão é um dos sentimentos mais nobres do ser humano. É você reconhecer que não chegou onde está sozinho.

Gratidão a todos os Seres de Luz que me acompanharam na minha caminhada até aqui.

Aos meus pais, Painho e Mainha, pelo o amor incondicional, por serem meus maiores apoiadores e incentivadores, eles que nunca mediram esforços quando se tratou da minha educação e dos meus irmãos, eles que sempre criaram um ambiente rico educacionalmente e culturalmente dentro da nossa casa, tudo isso apenas através do exemplo. Como eu tenho orgulho de ser filha de Dona Sandra e Seu Ivanildo!

Aos meus irmãos, Ivanildo Terceiro, meu caçula, meu eterno menino, uma das pessoas mais inteligentes que conheço, a minha irmã Jéssica, a minha Táta, minha alma gêmea e fortaleza. Vocês são parte de mim, onde quer que estejamos, seremos sempre nós 3 Δ.

À minha orientadora Profa Dra Milena Flória-Santos, meu maior exemplo de Enfermeira Geneticista, minha inspiração. Ela que eu já admirava antes mesmo que pudéssemos nos conhecer, antes mesmo que ela soubesse da minha existência, ela que me fez ter seu currículo impresso na cabeceira da cama, ainda na Paraíba, em 2013, e sonhava com o dia que poderíamos trabalhar juntas. Gratidão não só pelas contribuições profissionais, não só pelo nascimento deste trabalho, mas por todas as nossas conversas sobre a vida e tanto acolhimento, que vão muito além da esfera profissional.

Ao Prof Dr Victor Ferraz, que juntamente com minha orientadora foram meus preceptores na Oncogenética. Dr Victor sempre paciente e atencioso, me acolheu no Ambulatório de Genética do Câncer e me fez sentir parte da equipe desde o primeiro momento. Um dos grandes responsáveis pelo nascimento deste trabalho. Obrigada por todos os ensinamentos.

A Alison, baby alô? Foram muitos dias de chuva até a finalização deste trabalho e Alison sempre foi meu arco-íris no meio disso tudo. Obrigada pela paciência (e que paciência), pelas palavras de carinho, especialmente aquelas que me fizeram acreditar que tudo iria dar certo. Se eu tinha alguma dúvida do que é companheirismo, você me ensina isso todos os dias.

Ao Seu Francisco e Dona Diorama, que abriram as portas de suas casas e me acolheram desde o primeiro dia. Obrigada por todo o apoio e torcida.

A todos os meus familiares, em especial as minhas avós pelas orações diárias.

Ao meu querido Laboratório: a Ana Paula e ao Mustafa, sempre tão queridos e dispostos a ajudar, a Bruna, a amiga irmã que a vida me presenteou, ao Paulo, dono das melhores risadas e do melhor café e em especial ao Alan, que enfrentou junto comigo todas adversidades que percorremos durante o mestrado, nós vencemos juntos! E seu apoio foi fundamental.

Às minhas amigas de colégio, Wanessa, Nathalia, Maria, Letícia, Charmênia, Nara, Dayanne, Gil e Laís. Que orgulho que tenho em ter amizades de colégio que perduram até hoje. Gratidão por mesmo de longe se fazerem presentes, por todas as palavras de apoio e torcida.

À minha amiga de infância, Laíse, que há quase 20 anos acompanha todas as conquistas da minha vida.

À Lili, minha amiga, irmã e comadre e ao meu tão amado afilhado, Rafael.

À Adara pela grande torcida e pelas palavras de conforto que tanto me apoiaram.

À Juliana, meu maior presente do curso de Enfermagem.

À Ana Carolina, por partilhar não somente a casa, mas alegrias e tristezas.

Aos queridos amigos, Hugo, meu conterrâneo, meu pedacinho do Nordeste em Ribeirão Preto, e Reginaldo, que por muitas vezes me socorreu quando tive dúvidas, sempre disposto a me ajudar e que tanto me apoiou no desenvolvimento deste trabalho.

À Aluska, minha eterna companheira de laboratório, por toda parceria e apoio.

Ao meu ex orientador, Walclécio por sempre ter incentivado minha caminhada na genética.

À toda a equipe do Serviço de Genética Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, em especial a Vanessa, Thereza e Rayana, pela amizade e boas risadas.

A todos que direto ou indiretamente torceram por mim, minha eterna gratidão.

RESUMO

dos Santos, J. T. T. **Caracterização oncogenética da história familiar de mulheres diagnosticadas com tumores de endométrio proficientes para o sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA.** 2018. 108p. Dissertação de Mestrado – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Os tumores de endométrio fazem parte do espectro de tumores de inúmeras síndromes neoplásicas hereditárias (SNH). Entretanto, tais tumores, quando proficientes para o sistema de reparo incorreto de DNA (MMR), geralmente são classificados como cânceres esporádicos. Contudo, mesmo diante de uma provável classificação esporádica, a história familiar (HF) de portadoras dessas neoplasias pode apresentar indícios de componentes genéticos hereditários associados ao seu desenvolvimento. Para tanto, tivemos como objetivo principal, caracterizar a HF de mulheres diagnosticadas com tumores de endométrio, com estabilidade de microsatélites, proficientes para o sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA, com a finalidade de avaliar o seu risco para síndromes neoplásicas hereditárias. Trata-se de um estudo descritivo de caráter populacional. A amostra inicial (n=58) foi acessada e caracterizada por meio da colaboração com um estudo maior, que investigou tumores de endométrio, quanto à proficiência do sistema de reparo MMR em uma casuística brasileira, a partir de dados coletados no biobanco do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. A coleta da HF teve início em abril de 2018 e foi finalizada em julho do mesmo ano. Nossa casuística final foi composta por 42 mulheres que atenderam aos critérios de inclusão/exclusão. Por meio de contato telefônico foi aplicado o Questionário de Rastreamento Primário e, posteriormente, desenhado o heredogramas das famílias, com a utilização do software *PedigreeDraw*. Após a coleta e o registro da HF, os heredogramas foram analisados pela pesquisadora principal deste trabalho e as famílias foram classificadas quanto ao seu risco de possuírem uma SNH. Nosso estudo possibilitou a identificação de 27 mulheres (64% da nossa casuística) que podem estar em risco para SNH. Dentre essas, no que se refere às SNH que têm o câncer colorretal no seu espectro de tumores, 26% preencheram critérios de Bethesda e 15% preencheram critérios de Amsterdam, sendo que 4% preencheram critérios para FAP atenuada. Já 11% preencheram critérios para síndrome de Câncer de Mama e Ovário Hereditários e 22% preencheram critérios para síndrome Li-Fraumeni *Like* tipo 1. Ressaltamos que 33% apresentaram história pessoal de câncer abaixo dos 50 anos. Os resultados aqui apresentados reforçam a importância da HF e precisam encorajar os profissionais de saúde a realizar com maior frequência a coleta e o

registro da HF, ainda que seja autorreferida. Mesmo diante das novas tecnologias genômicas e do crescente conhecimento dos aspectos genéticos e de testes, a HF continua a destacar informações de risco, extremamente significativas, que vão além da suscetibilidade genética. Portanto, os indivíduos e suas famílias devem ser acompanhados com base na história pessoal e familiar para identificação de suspeitas de SNH.

Palavras-chave: Neoplasias uterinas; Linhagem; Padrões de Herança; Risco.

ABSTRACT

dos Santos, J. T. T. **Oncogenetic characterization of the family history of women diagnosed with endometrial tumors proficient for the DNA mismatch repair system.** 2018. 108p. Dissertation (Master's Degree) - School of Nursing of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil.

Endometrial tumors are part of the spectrum of tumors of innumerable hereditary neoplastic syndromes (SNH). However, such tumors, when proficient for the DNA mismatch repair (MMR), are usually classified as sporadic cancers. However, even though they are characterized as sporadic, the family history (HF) of carriers of these neoplasms may present evidence of hereditary genetic components associated with its onset and development. In order to study such evidences, we aimed to characterize the HF of women diagnosed with endometrial tumors and microsatellite stability, proficient for the DNA mismatch repair system, in order to evaluate their risk for hereditary neoplastic syndromes. This is a descriptive population-based study. The initial sample (n = 58) was reached and characterized by collaboration with a larger study, which investigated endometrial tumors, regarding the proficiency of the MMR system in a Brazilian sample. We collected data in the Pathology Center of the Hospital das Clínicas of the Medical School of Ribeirão Preto of the University of São Paulo. The HF collection began in April 2018 and was completed in July of the same year. Our final sample consisted of 42 women who met the inclusion / exclusion criteria. By telephone, the Primary Tracking Questionnaire was applied and, afterwards, the families' pedigrees were drawn using the *PedigreeDraw* software. After HF collection and registration, the pedigrees were analyzed by the main researcher of this study and the families were classified according to their risk of having an NHS. Our study allowed the identification of 27 women (64% of our sample) who may be at risk for SNH. For samples who have colorectal cancer in their tumor spectrum and suspicion for NHS, 26% met Bethesda criteria and 15% met Amsterdam criteria, and 4% met criteria for attenuated FAP. 11% of our sample met criteria for Hereditary Breast and Ovarian Cancer syndrome and 22% met criteria for Li-Fraumeni Like type 1 syndrome. We pointed out that 33% had a personal history of cancer under 50 years. The results presented here support the importance of HF and the need to encourage health professionals to perform HF collection and registration more frequently, even if it is self-referenced. Even in the face of new genomic technologies and growing knowledge of genetic and testing aspects, HF continues to highlight extremely significant risk information beyond genetic susceptibility. Therefore, not only the

individuals but also their families should be monitored on the basis of personal and family history to identify suspected SNH.

Keywords: Uterine neoplasms; Lineage; Patterns of Inheritance; Risk.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estimativa da incidência dos cânceres mais frequentes na população brasileira no ano 2018.....	26
Figura 2 - Alguns símbolos padronizados para o desenho de heredogramas. Fonte: Bennet e Colaboradores.....	34
Figura 3 - Fluxograma das etapas metodológicas.....	43
Figura 4 - Representação gráfica do total de casos com resposta afirmativa, por questão do QRP (n=22). Legenda: Q1= Você teve câncer antes dos 50 anos de idade; Q2A= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de mama antes dos 50 anos de idade; Q2B= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de intestino antes dos 50 anos de idade; Q2C= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de ovário antes dos 50 anos de idade; Q3= Há entre seus familiares próximos 3 ou mais casos de câncer antes dos 50 anos de idade..	48
Figura 5 - Representação gráfica de casos esporádicos e de suspeitas de SNH. Legenda HP < 50 = História pessoal de câncer abaixo dos 50 anos.....	52
Figura 6 - Representação gráfica do estadiamento FIGO.....	53
Figura 7 - Representação gráfica do grau FIGO.....	54
Figura 8 - Representação gráfica da classificação das pacientes segundo diretrizes dos critérios SGO.....	54

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	História familiar de câncer e critérios para classificação de risco de câncer hereditário.....	20
Quadro 2 -	Critérios de Amsterdam I.....	22
Quadro 3 -	Critérios de Amsterdam II.....	23
Quadro 4 -	Recomendações de Bethesda.....	23
Quadro 5 -	Recomendações de Bethesda Revisadas.....	24
Quadro 6 -	Critérios da SGO para identificação de indivíduos diagnosticados com câncer de endométrio ou outro tumor associado à síndrome de Lynch com probabilidade de 5 a 10% de possuírem uma mutação germinativa em um dos genes do sistema MMR.....	24
Quadro 7 -	Critérios da SGO para identificação de indivíduos diagnosticados com câncer de endométrio ou outro tumor associado à síndrome de Lynch com probabilidade de 20 a 25% de possuírem uma mutação germinativa em um dos genes do sistema MMR.....	25
Quadro 8 -	Descrição dos Sistemas de estadiamento TNM e FIGO.....	28
Quadro 9 -	Critérios Diagnósticos para Síndrome de Cowden.....	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização das famílias de acordo com o número de familiares, sexo e pessoas afetadas nos heredogramas (Ribeirão Preto, 2018).....	49
Tabela 2 – Caracterização dos familiares afetados em função do grau de parentesco e idade (Ribeirão Preto, 2018).....	50
Tabela 3 – Distribuição de neoplasias malignos de acordo com a casuística de câncer das famílias afetadas (Ribeirão Preto, 2018).	51
Tabela 4 - Cálculos de probabilidade de mutação conforme o modelo Penn II (Ribeirão Preto, 2018)	53
Tabela 5 – Resultados do teste de associação do estadiamento FIGO em função das suspeitas de SNH e casos esporádicos. Valores estatisticamente significativos estão destacados em vermelho (Ribeirão Preto, 2018).	55
Tabela 6 – Resultados do teste de associação do grau FIGO em função das suspeitas de SNH e esporádicos. Valores estatisticamente significativos estão destacados em vermelho (Ribeirão Preto, 2018).	56
Tabela 7 - Resultados do teste de associação do grau FIGO em função das suspeitas de SNH e esporádicos. Valores estatisticamente significativos estão destacados em vermelho (Ribeirão Preto, 2018).	57
Tabela 8 - Resultados do teste de associação do grau FIGO em função das suspeitas de SNH e casos esporádicos. Valores estatisticamente significativos estão destacados em vermelho (Ribeirão Preto, 2018).	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AJCC -	do inglês, <i>American Joint Committee on Cancer</i>
CCR -	Câncer Colorretal
CE -	Câncer de Endométrio
DNA -	do inglês, <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
FAP -	do inglês, <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>
FIGO -	do inglês, <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
HCRP -	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
HNPCC -	do inglês, <i>Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer Syndrome</i>
INCA -	Instituto Nacional do Câncer
IHQ -	Imuno-histoquímica
LFL-	<i>Lifraumeni-Like</i>
FIGO -	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
MMR -	do inglês, <i>Mismatch Repair</i>
MSI -	Instabilidade de Microssatélites
MSS -	Estabilidade de Microssatélites
pMMR -	Tumores de Endométrio Proficientes da Atividade do Sistema MMR
SERPAT -	Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
SNH -	Síndrome Neoplásica Hereditária
SGO -	do inglês, <i>Society of Gynecologic Oncology</i>
SLF -	Síndrome de Li-Fraumeni <i>Like</i>
QRP -	Questionário de Rastreamento Primário

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	CÂNCER: DOENÇA GENÉTICA E HEREDITÁRIA	19
1.2	SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER....	19
1.3	SÍNDROME DE LYNCH.....	21
1.4	CÂNCER DE ENDOMÉTRIO.....	25
1.5	SÍNDROME DE COWDEN.....	29
1.6	SÍNDROME DE LI-FRAUMENI.....	30
1.7	MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM GENES BRCA.....	32
1.8	HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER.....	32
2	JUSTIFICATIVA.....	37
3	OBJETIVOS.....	39
3.1	OBJETIVO GERAL.....	40
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
4	METODOLOGIA.....	41
4.1	CASUÍSTICA E DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	42
4.2	COLETA DA HISTÓRIA FAMILIAR	44
4.2.1	ETAPA 1: APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO.....	44
4.2.2	ETAPA 2: REGISTRO DA HISTÓRIA FAMILIAR DE OUTROS CASOS DE CÂNCER NÃO INCLUÍDOS NO QRP.....	44
4.2.3	ETAPA 3: CONFEÇÃO DO HEREDOGRAMA	45
4.3	ASPECTOS ÉTICOS	45
4.4	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
5	RESULTADOS	46
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	47

5.2 APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE RASTREAMENTO PRIMÁRIO...	47
5.3 HISTÓRIA PESSOAL E FAMILIAR DE CâNCER.....	48
5.4 CRITÉRIOS CLÍNICOS, ESTIMATIVAS DE RISCO DE CâNCER E DE PROBABILIDADE DE MUTAÇÃO.....	52
5.4.1 CÁLCULO DE PROBABILIDADE DE MUTAÇÃO CONFORME MODELO PENN II.....	52
5.4.2 ESTADIAMENTO E GRAU FIGO.....	53
5.5 TESTES DE ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESTADIAMENTO FIGO E A SUSPEITA DE SNH	54
6 DISCUSSÃO.....	59
7 CONCLUSÃO.....	67
8 REFERÊNCIAS.....	69
9 APÊNDICES.....	79
10 ANEXOS.....	107

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER: DOENÇA GENÉTICA E HEREDITÁRIA

Do ponto de vista fisiopatológico, as neoplasias malignas possuem bases moleculares e genéticas (WANG et al., 2017). Logo, pode-se afirmar que todo o câncer é uma doença genética, proveniente de modificações nos genes, herdadas ou adquiridas ao longo da vida (WANG et al., 2017). Tais modificações acometem, especialmente, genes que controlam a proliferação e o crescimento celular, assim como os genes de reparo do DNA (INCA, 2012).

Dentre os diversos tipos de neoplasias malignas, a maior parte das pesquisas estimam que 5-10% possuem predisposição hereditária e podem fazer parte do espectro de tumores de síndromes neoplásicas hereditárias (SNH) (SAAM et al., 2015; SYNGAL et al., 2015; VECCHIO, 2018). Contudo, esta porcentagem pode aumentar até 24%, na presença de uma história familiar positiva para câncer e também conforme o tipo do tumor, a exemplo dos tumores de mama e de ovário (PENNINGTON et al., 2014; COBAIN et al., 2016). Já foram descritas na literatura mais de cem SNH (LYNCH et al., 2015). Essas síndromes podem ser caracterizadas como disfunções genéticas, nas quais o câncer e/ou outras alterações benignas acometem indivíduos de uma mesma família, geralmente, com um padrão de herança mendeliano autossômico dominante (WANG, 2016). Conforme este padrão, existe um risco de transmissão de mutações, para a prole, de 50% em cada gestação, independentemente do sexo (RICH et al., 2014).

1.2 SÍNDROMES DE PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER

As primeiras caracterizações de síndromes de câncer hereditário datam do início do século XX, quando foi reportada a história de uma família acometida por vários casos de neoplasias no cólon, no útero, no estômago e em outros órgãos, ao longo de quatro gerações (WARTHIN, 1913).

Atributos da história pessoal de câncer podem ser o indicativo preliminar da probabilidade de uma predisposição hereditária a tal patologia (SYNGAL et al., 2015). Indivíduos que apresentam tal probabilidade, geralmente, são adultos jovens, que manifestam a doença dez anos antes da idade média do diagnóstico do tumor, na população em geral (INCA, 2009). Além disso, podem desenvolver múltiplos tumores primários, incluindo tumores benignos, podendo ser sincrônicos ou metacrônicos, no mesmo órgão ou em um órgão distante (INCA, 2009; AGARWAL et al., 2014; RICH et al., 2014; SAAM et al., 2015).

Por intermédio da coleta e do registro da história pessoal e familiar oncológica, as famílias podem ser classificadas quanto à possibilidade de apresentar uma SNH (BENNETT, 2012; CHRISTINAT & PAGANI, 2013). Ademais, é possível realizar uma avaliação de risco para câncer, conforme critérios pré-estabelecidos (Quadro 1) (SILVA et al., 2002; SCHNEIDER, 2002; LINDOR et al., 2008; BENNETT, 2012; RILEY et al., 2012; CHRISTINAT & PAGANI, 2013).

Quadro 1 – História familiar de câncer e critérios para classificação de risco de câncer hereditário.

História familiar de câncer	Critérios	Risco de câncer hereditário
Hereditário	<ul style="list-style-type: none"> No mínimo um parente de primeiro e um de segundo grau afetados por câncer. Três ou mais membros da família com o mesmo tipo de câncer ou tumores relacionados. Apresentar casos clássicos de tumores já descritos como parte de síndromes de câncer hereditário. Maioria dos casos apresenta um padrão de herança autossômico dominante. Múltiplos cânceres primários em um indivíduo. Presença de tumores malignos raros. Presença de tumores malignos bilaterais. Presença de características não-malignas, previamente associadas a síndromes de câncer hereditário. Pelo menos um parente diagnosticado com câncer, em idade mais jovem do que o esperado. 	Alta
Familiar	<ul style="list-style-type: none"> Número de casos de câncer na família superior ao estatisticamente esperado. Membros da família afetados possuem graus de parentesco mais distantes. Frequentemente não apresentam características clássicas de síndromes de câncer hereditário. Agrupamentos de câncer familiar sem um padrão de herança específico. Idade variável ao diagnóstico. 	Moderada
Esporádico	<ul style="list-style-type: none"> Poucos ou nenhum parente de primeiro ou de segundo grau afetados por câncer. O câncer ocorre apenas em uma geração. Não observa-se nenhum padrão de herança específico. Idade avançada ao diagnóstico de câncer. 	Baixa

Fonte: Adaptado de FLÓRIA-SANTOS et al., 2016.

Quase 50 anos depois do achado de Warthin, no início dos anos 60, o Dr. Henry Lynch encontrou um agrupamento familiar de tumores do sistema digestivo, semelhante ao anteriormente observado, sendo que esta descoberta o motivou a estudar tais formas familiares

de câncer (LYNCH et al., 1966). Com isso, por intermédio de colaborações internacionais, famílias propensas ao câncer foram estudadas e avaliadas pelo Dr. Lynch e seus colegas, o que levou à identificação de síndromes de câncer hereditário, especialmente a síndrome que levou o seu nome (LYNCH et al., 1966).

1.3 SÍNDROME DE LYNCH

A síndrome de Lynch (SL) foi, inicialmente, denominada como câncer colorretal hereditário sem polipose (HNPCC, do inglês: *Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer Syndrome*). Entretanto, essa designação caiu em desuso, pois sugeria que os indivíduos afetados poderiam estar em risco apenas para o carcinoma colorretal (LYNCH et al., 2015), o que seria errôneo, visto que neoplasias extra-colônicas são sabidamente componentes da referida síndrome (MCCAN et al., 2014; LYNCH et al., 2015). Logo, a SL está associada a um aumento de risco para câncer colorretal (CCR), endometrial, de ovário, do trato gástrico, urinário, de intestino delgado, pancreatobiliar e cerebral, em menor grau (TAFE, 2015). Uma diversidade de outros tumores, tais como câncer de próstata, câncer de mama, câncer de pulmão, neoplasias adrenocorticais, mesoteliomas, e alguns tipos de sarcoma, foram descritos em famílias com síndrome de Lynch, e são reportados na literatura como tumores incomuns do espectro desta síndrome (KARAMURZIN et al., 2012).

Esta SNH ocorre devido a mutações inativadoras da linha germinativa em um dos genes do sistema de reparo de pareamento incorreto do DNA (MMR, do inglês: *Mismatch Repair*). Como o próprio nome sugere, esses genes reconhecem erros de pareamento de base gerados durante a replicação do DNA e os reparam (MCCAN et al., 2014). Os genes MMR são categorizados como genes supressores tumorais e as mutações que os afetam são herdadas de forma autossômica dominante (MCCAN et al., 2014). Os principais genes envolvidos neste sistema são o *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e o *PMS2* (MCCAN et al., 2014; TAFE 2015).

Defeitos no sistema MMR levam ao acúmulo de mutações somáticas em regiões de DNA altamente repetitivo do tipo microssatélite, por inserções e deleções de diferentes genes, resultando no que é conhecido como “instabilidade de microssatélites” (MSI) que é característica do SL (BINDER & MUTCH 2014). Além da inativação dos genes de reparo do DNA, a MSI pode também ocorrer devido à metilação do promotor do gene *MLH1*, levando à perda de função da proteína de reparo de pareamento incorreto (BINDER & MUTCH 2014).

Os genes *MLH1* e *MSH2* são responsáveis por quase 90% das mutações encontradas em pessoas com síndrome de Lynch, seguida por *MSH6*, que representa quase os 10% restantes; mutações em *PMS2* e *MSH3* foram raramente descritas (MCCAN et al., 2014; CARETHERS

& STOFFEL 2015). Mutações específicas de genes MMR do DNA estão relacionadas a diferentes fenótipos em pacientes diagnósticos com Lynch (CARETHERS & STOFFEL 2015). A exemplo dos portadores de mutações no *MLH1* e *MSH2* que apresentam câncer em idades mais jovens (40-50 anos), ao passo que portadores de mutações no *MSH6* tendem a ter diagnóstico de CCR em idade mais avançada (idade 50-65 anos) com maior prevalência para o desenvolvimento de câncer de endométrio (CARETHERS & STOFFEL 2015).

Para as mulheres com SL, o câncer de endométrio (CE) representa o principal tipo de câncer ginecológico associado à síndrome, responsável por um risco acumulativo de desenvolvimento em cerca de 28% a 60%, a depender do gene mutado (TAKEDA et al., 2018). A frequência de mutação dos genes MMR no CE é de 50% a 66% para *MSH2*, 24% a 40% para *MLH1*, 10% a 13% para *MSH6* e <5% para *PMS2* (TAFE, 2015). Além disso, em comparação com pacientes com CCR, há um aumento de cinco vezes em mutações no *MSH6* em pacientes com CE (TAFE, 2015). Quanto à instabilidade, 15 a 20% dos CE têm MSI (TAFE, 2015). Todavia, os cânceres endometriais relacionados à síndrome de Lynch são clinicamente similares aos cânceres endometriais esporádicos (MCCAN et al., 2014). A maior parte tem desses tumores apresenta histologia do tipo endometriode, é diagnosticada precocemente e tem excelente prognóstico (MCCAN et al., 2014)

Em 1991, foram estabelecidos os primeiros critérios clínicos para a SL, os critérios de Amsterdam I (Quadro 2) (VASEN et al., 1991).

Quadro 2 – Critérios de Amsterdam I

Todos os critérios a seguir devem ser preenchidos para que uma família seja diagnosticada, clinicamente, com síndrome de Lynch:
No mínimo, três familiares devem ser diagnosticados com câncer colorretal.
No mínimo, um dos familiares deve possuir parentesco em primeiro grau com os demais.
No mínimo, duas gerações sucessivas devem ser afetadas.
No mínimo, um dos tumores deve ter sido diagnosticado com idade inferior a 50 anos.
O diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) deve ser excluído.
Os tumores devem ser confirmados por exames histopatológicos.

Fonte: Vasen e colaboradores (1991).

Em 1999, houve revisões dos critérios de Amsterdam I, com o objetivo de incluir os tumores extra-colônicos, que fazem parte da SL, desse modo surgiram os critérios de Amsterdam II (Quadro 3) (VASEN et al., 1999).

Quadro 3 – Critérios de Amsterdam II

Todos os critérios a seguir devem ser preenchidos para que uma família seja diagnosticada, clinicamente, com síndrome de Lynch:
No mínimo, três familiares devem ser diagnosticados com câncer colorretal ou um câncer do espectro da síndrome (endométrio, intestino delgado, ureter, pelve renal) *
No mínimo, um dos familiares afetado deve possuir parentesco em primeiro grau com os demais.
No mínimo, duas gerações sucessivas devem ser afetadas.
No mínimo, um dos tumores deve ter sido diagnosticado com idade inferior a 50 anos.
O diagnóstico de Polipose Adenomatosa Familiar (FAP) deve ser excluído.
Os tumores devem ser confirmados por exames histopatológicos.

Fonte: Vasen e colaboradores (1999)

Essas diretrizes foram estabelecidas com o propósito de padronizar os critérios diagnósticos e aprofundar os conhecimentos acerca da patogênese da SL. (LYNCH et al., 2015). Essas diretrizes ampliaram-se ainda mais, dada a importância da inclusão da MSI, como uma das características dos tumores da SL, o que levou à elaboração dos critérios de Bethesda (Quadro4), em 1996 (RODRIGUEZ-BIGAS et al., 1997; LYNCH et al., 2015).

Quadro 4 – Critérios de Bethesda

Ao menos um dos seguintes critérios deve ser preenchido:
1- Indivíduos com câncer colorretal, que preencham os critérios de Amsterdam I.
2- Indivíduos com dois tumores do espectro da síndrome de Lynch, incluindo tumores colorretais ou tumores extra-colônicos, sincrônicos ou metacrônicos.
3- Indivíduos com câncer colorretal e um familiar em primeiro grau com câncer colorretal e/ou com um tumor extra-colônico associado à síndrome e/ou um adenoma colorretal; um dos cânceres deve ter sido diagnosticado em idade inferior a 45 anos e o adenoma com idade inferior a 40 anos.
4- Indivíduos com câncer colorretal ou câncer de endométrio diagnosticado antes dos 45 anos.
5- Indivíduos com câncer colorretal localizado no lado direito do intestino grosso e apresentando um padrão indiferenciado (sólido, cribriforme) no exame histopatológico e diagnosticado antes dos 45 anos.
6- Indivíduos com câncer colorretal, com células do tipo anel de sinete, diagnosticado antes dos 45 anos.
7- Indivíduos com adenomas diagnosticados antes dos 40 anos.

Fonte: Rodriguez-Bigas e colaboradores (1997).

Em 2004, os critérios de Bethesda foram revisados dando origem às “Recomendações de Bethesda Modificadas” (Tabela 6).

Quadro 5 – Critérios de Bethesda revisados

Ao menos um dos seguintes critérios deve ser preenchido para que um câncer de um indivíduo seja testado quanto à presença de instabilidade de microssatélites:
1- Câncer colorretal diagnosticado abaixo dos 50 anos.
2- Presença de tumores colorretais, ou outro tumor associado ao espectro da síndrome de Lynch, sincrônicos ou metacrônicos, independentemente da idade ao diagnóstico.
3- Câncer colorretal com histologia típica de MSI-H diagnosticado em paciente antes dos 60 anos.
4- Probando diagnosticado com câncer colorretal diagnosticado em um ou mais familiares com parentesco em primeiro grau, com um tumor relacionado à síndrome de Lynch, sendo que um dos cânceres deve ter sido diagnosticado antes dos 50 anos.
5- Probando diagnosticado com câncer colorretal, assim como câncer diagnosticado em dois ou mais familiares, com parentesco em segundo grau, com tumores associados à síndrome de Lynch, independentemente da idade ao diagnóstico.

Legenda: MSI-H significa instabilidade de microssatélites alta (*). Fonte: Umar e colaboradores (2004).

Um marco significativo, sobretudo para mulheres potencialmente em risco para a SL, foi a publicação das recomendações da Sociedade Americana de Oncologia Ginecológica (SGO, do inglês, *Society of Gynecologic Oncology*) (LANCASTER et al., 2007). Essas diretrizes incluíram critérios que abrangem cânceres ginecológicos e objetivam estabelecer riscos de 5-10% (Quadro 6) e de 20-25% (Quadro 7) para mutações germinativas, em pelo menos um dos genes do sistema MMR (LANCASTER et al., 2007; MCCAN et al., 2014).

Quadro 6 – Critérios da SGO para identificação de indivíduos diagnosticados com câncer de endométrio ou outro tumor associado à síndrome de Lynch, com risco de 5-10% para mutações germinativas.

1- Paciente com câncer de endométrio ou colorretal diagnosticado antes dos 50 anos.
2- Paciente com câncer de endométrio ou câncer de ovário, com um câncer sincrônico ou metacrônico do espectro da síndrome de Lynch, diagnosticados em qualquer idade. *
3- Paciente com câncer de endométrio ou colorretal e um familiar com parentesco em primeiro grau diagnosticado com um câncer do espectro da síndrome de Lynch antes dos 50 anos.
4- Paciente com câncer de endométrio ou colorretal diagnosticado em qualquer idade, com dois ou mais familiares com parentesco em primeiro ou segundo grau, diagnosticados com câncer do espectro da síndrome de Lynch em qualquer idade.
5- Paciente com parente de primeiro grau que preencha o critério anterior.

Fonte: Lancaster e colaboradores (2007)

Quadro 7 – Critérios da SGO para identificação de indivíduos diagnosticados com câncer de endométrio ou outro tumor associado à síndrome de Lynch, com risco de 20-25% para mutações germinativas.

<p>1- Pacientes diagnosticados com câncer de endométrio ou câncer colorretal, que preencham os critérios de Amsterdam II.</p> <p>2- Paciente com câncer de endométrio ou câncer colorretal, sincrônicos ou metacrônicos, com o primeiro câncer diagnosticado antes dos 50 anos.</p> <p>3- Paciente com câncer de ovário ou câncer colorretal, sincrônicos ou metacrônicos, com o primeiro câncer sendo diagnosticado antes dos 50 anos.</p> <p>4- Paciente com câncer colorretal ou câncer de endométrio, com evidência de um defeito no sistema de reparo MMR.*</p> <p>5- Paciente com parente de primeiro grau, com uma mutação conhecida em um gene do sistema de reparo MMR</p>

Fonte: Lancaster e colaboradores (2007)

Tais diretrizes tem o objetivo de criar critérios mais sensíveis para identificar pacientes em risco para SL, que necessitariam realizar triagem, aconselhamento e testes genéticos (TAFE, 2015). Entretanto, critérios clínicos baseados em Amsterdam e/ou diretrizes de Bethesda, têm sensibilidade limitada e identificam apenas uma porção de portadores de mutação MMR (CARETHERS & STOFFEL, 2015). Apesar de uma triagem cuidadosa, esta abordagem irá perder uma quantidade considerável de pacientes com síndrome de Lynch (CARETHERS & STOFFEL, 2015). Todavia, fica claro que, para mulheres com carcinoma de endométrio, diagnosticado em idade inferior a 50 anos, reconhecer os critérios clínicos anteriormente mencionados, deveria fazer parte de uma conduta rotineira na prática clínica. (FERRAZ & CURY, 2014), com o objetivo de oferecer atendimento oncológico personalizado, a fim de alcançar melhores resultados clínicos (BINDER & MUTCH, 2014). Visto que, apesar da alta prevalência de câncer de endométrio entre as mulheres portadores da SL, esta é uma associação frequentemente negligenciada (TAFE, 2015).

1.4 CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O carcinoma endometrial (CE) é uma neoplasia maligna originária da porção epitelial do endométrio (VITALE et al., 2016). Apresenta uma ampla heterogeneidade, não só relacionada à sua morfologia, mas também às suas variações moleculares, perfil de resposta a hormônios e desfecho clínico (HANLEY et al., 2017).

O CE é o sexto tipo de câncer que mais acomete as mulheres e o principal tipo de neoplasia maligna que acomete o trato genital feminino, sobretudo nos países desenvolvidos ocidentais (FARIA et al., 2017) A incidência difere entre populações rurais e urbanas e entre

países, fato que sugere que o estilo de vida possa ter um papel relevante na sua ocorrência (EPSTEIN & BLOMIGVST 2014).

No que se refere ao Brasil, estima-se que o câncer de endométrio ocupe a sétima posição dentre os tipos de câncer mais frequentes em mulheres e a segunda posição quando se trata apenas de neoplasias ginecológicas (Figura 1) (INCA, 2018). Para o ano de 2018, foram estimados 6.600 novos casos da doença e, quando discriminado por regiões, a região sudeste apresentou maior incidência de CE (7,66 casos a cada 100 mil mulheres), seguido da região sul (7,17 casos a cada 100 mil mulheres) (INCA, 2018)

Localização primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%			Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Laringe	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

Figura 1 - Estimativa da incidência dos cânceres mais frequentes na população brasileira no ano 2018 (INCA, 2018).

A idade mediana ao diagnóstico é de 61 anos, com aproximadamente 85% dos casos sendo identificados após os 50 anos de idade, sendo rara sua ocorrência antes dos 40 anos (BINDER & MUTCH 2014; FARIA et al., 2017). Esta é normalmente uma doença de mulheres pós-menopáusicas e, a maior parte dos casos, é diagnosticada em fases iniciais, devido aos sintomas clínicos de hemorragia pós-menopausa e corrimento anormal, tornando-se passível de tratamento apenas com a cirurgia (BINDER & MUTCH 2014; EPSTEIN & BLOMIGVST 2014; NIH 2018a).

O câncer endometrial inclui uma grande variedade de subtipos histológicos, contudo o mais comum o endometriode (DIVER et al., 2015; NIH 2018b). Bokhman (1983) propôs pela primeira vez, um sistema de classificação que separa os tumores endometriais em subconjuntos tipo I e tipo II, a fim de elucidar a ampla diferença entre fatores de risco, comportamento clínico e abordagem terapêutica. Os tumores endometriais tipo I (endometrioides) são responsáveis por 75% a 85% dos cânceres de endométrio (DIVER et al., 2015; FARIA et al., 2017). Estes tumores são geralmente de histologia de baixo grau, comumente expressam receptores de estrógeno e progesterona, geralmente são diagnosticados no estágio I ou II, confinados ao útero

e ao colo uterino, sendo que apresentam como lesão precursora a hiperplasia endometrial atípica, e são, patogeneticamente, relacionados à estimulação estrogênica sem reposição. (DIVER et al., 2015; FARIA et al., 2017; GOCKLEY et al., 2018; NIH 2018b). O risco de recorrência após a cirurgia para essas mulheres é de 2% a 7%, sugerindo um excelente prognóstico (DIVER et al., 2015). Em contraste com os tumores tipo I, os tumores do endométrio do tipo II são de alto grau, com um espectro de histologia, que inclui o carcinoma seroso uterino, carcinosarcoma e carcinoma de células claras (DIVER et al., 2015). Esses tipos de câncer, tipicamente (40% -50%), cursam com doença fora do útero (estágio III ou IV) e têm alta propensão para recorrência após a terapia primária e de metástases, logo, apresentam um pior prognóstico (DIVER et al., 2015; FARIA et al., 2017). Locais comuns de metástase incluem linfonodos pélvicos ou para-aórticos, vagina, pulmão, fígado e peritônio, embora já tenha sido relatada disseminação para o cérebro, ossos e linfonodos distantes (DIVER et al., 2015). A mortalidade global no câncer de endométrio é de aproximadamente 18%, semelhante ao câncer de mama (DIVER et al., 2015). Embora os cânceres tipo II sejam responsáveis por apenas 15% a 25% de todos os tumores malignos do endométrio, esses tumores são responsáveis por 75% da mortalidade, provavelmente, relacionada ao grau mais elevado e ao estágio no diagnóstico (DIVER et al., 2015).

No que diz respeito ao estadiamento, antes de 1988, o câncer de endométrio era analisado com base no tamanho do útero e na extensão clínica da doença (BINDER & MUTCH 2014). Em 1988, a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, do inglês - *International Federation of Gynecology and Obstetrics*) mudou do estadiamento clínico para o estadiamento cirúrgico (BINDER & MUTCH 2014). São utilizados dois sistemas para estabelecer o estadiamento do CE, o Sistema FIGO, revisado pela última vez em 2009 (FREEMAN et al., 2012) e pelo Sistema de Classificação TNM, que é definido pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2017) (Quadro 8). O objetivo do estadiamento em malignidades é classificar os tumores com base no tamanho e disseminação da doença, a fim de avaliar com precisão o prognóstico (BINDER & MUTCH 2014).

Quanto ao grau de diferenciação histológica (G), estes seguem os critérios estabelecidos pela OMS, que os divide em bem diferenciados (G1), moderadamente diferenciados (G2) e indiferenciados (G3) (OPLAWSKI et al., 2017), porém o estadiamento cirúrgico é a variável prognóstica mais significativa para o câncer endometrial (BINDER & MUTCH 2014).

Quadro 8 – Descrição dos sistemas de estadiamento TNM e FIGO

Sistema TNM	Estágio FIGO	Descrição do estágio
T1, N0, M0	I	O crescimento do câncer está limitado ao corpo do útero. Pode também estar se desenvolvendo nas glândulas do colo do útero, mas não no tecido conjuntivo de suporte do colo uterino (T1). Não se espalhou para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
T1a, N0, M0	IA	O câncer está no endométrio (revestimento interno do útero) e pode ter crescido até menos da metade da camada muscular subjacente do útero (o miométrio) (T1a). Não se espalhou para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
T1b, N0, M0	IB	O câncer cresceu do endométrio para o miométrio, tomando mais da metade deste último, mas sem espalhar-se para além do corpo do útero (T1b). Não se espalhou para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
T2, N0, M0	II	O câncer se espalhou a partir do corpo do útero e está avançando para o tecido conjuntivo de suporte do colo uterino (estroma cervical). O câncer não se espalhou para fora do útero (T2). Não atingiu os gânglios linfáticos próximos (N0) ou progrediu para locais distantes (M0).
T3, N0, M0	III	O câncer se espalhou para fora do útero, mas não atingiu o revestimento interno do reto ou da bexiga (T3). Não se expandiu até os gânglios linfáticos próximos (N0) ou foi para locais distantes (M0).
T3a, N0, M0	IIIA	O câncer se espalhou para a superfície externa do útero (serosa) e/ou para as trompas de falópio ou ovários (os anexos) (T3a). Não atingiu os gânglios linfáticos próximos (N0) ou progrediu para locais distantes (M0).
T3b, N0, M0	IIIB	O câncer se espalhou para a vagina ou para os tecidos ao redor do útero (o paramétrio) (T3b). Não se expandiu para os gânglios linfáticos próximos (N0) ou para locais distantes (M0).
T1-T3, N1, N1i ou N1a, M0	IIIC1	O câncer está crescendo no corpo do útero. Pode ter se espalhado para alguns tecidos próximos, mas sem atingir a bexiga ou o reto (T1 a T3). O câncer se espalhou para os linfonodos pélvicos (N1, N1mi ou N1a), mas não para os linfonodos ao redor da aorta ou locais distantes (M0).
T1-T3, N2, N2mi ou N2a, M0	IIIC2	O câncer está crescendo no corpo do útero. Pode ter se espalhado para alguns tecidos próximos, mas não está crescendo dentro da bexiga ou reto (T1 a T3). O câncer atingiu os linfonodos ao redor da aorta (linfonodos para-aórticos) (N2, N2mi ou N2a), mas não progrediu para locais distantes (M0).
T4, Qualquer N, M0	IVA	O câncer se espalhou para o revestimento interno do reto ou da bexiga (mucosa) (T4). Pode ou não ter se espalhado para os linfonodos próximos (qualquer N), mas não invadiu locais distantes (M0).
Qualquer T, Qualquer N, M1	IVB	O câncer se espalhou para os gânglios linfáticos inguinais (virilha), o abdome superior, o omento, ou para órgãos distantes do útero, como os pulmões, fígado ou ossos (M1). O câncer pode ser de qualquer tamanho (qualquer T) e pode ou não ter invadido outros linfonodos (qualquer N).

Legenda: A extensão (tamanho) do tumor T: refere-se até que ponto o tumor cresceu e se atingiu estruturas ou órgãos próximos. A existência de disseminação para os linfonodos regionais é descrita em N, enquanto que a disseminação (metástase) para locais distantes em M. Números ou letras depois de T, N e M proporcionam mais clareza sobre cada um desses aspectos. Números mais altos significam que o câncer está mais avançado. Depois que as categorias T, N e M de uma paciente são reconhecidos, esses dados são combinados em um processo chamado agrupamento de estágios para atribuir um estágio geral. Adaptado de AJCC, 2017.

Dentre os fatores de risco para câncer endometrial, estão bem estabelecidos: o sobrepeso ou obesidade, idade acima de 40 anos, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, síndrome metabólica, terapia hormonal terapia estrogênica pós-menopausa, modificadores seletivos de receptores de estrogênio, terapia com tamoxifeno, síndrome do ovário policístico e hiperplasia do endométrio (WIN et al., 2015; FARIA et al., 2017; NIH 2018a)

Ressalta-se que a história familiar também desempenha um papel significativo no risco para o desenvolvimento de câncer de endométrio (NIH 2018a). Cerca de 3% a 5% dos casos de câncer uterino são atribuíveis a uma circunstância hereditária (NIH 2018a). A presença de familiares afetados por CE, com parentesco em primeiro grau, está associada a um risco duas vezes maior de desenvolvimento da neoplasia, comparado a mulheres sem histórico familiar (WIN et al., 2015).

Como já mencionado, a principal síndrome hereditária de câncer que pode levar ao câncer endometrial é a síndrome de Lynch, contudo, além da síndrome de Lynch, o câncer endometrial, pode ser um componente das síndromes de: Li-Fraumeni, Cowden e devido a mutações germinativas nos genes *BRCA* (SHARON et al., 2011).

1.5 SÍNDROME DE COWDEN

A síndrome de Cowden (SC) foi descrita pela primeira vez em 1963 (LLOYD & DENNIS 1963), sendo caracterizada por múltiplos hamartomas, particularmente da pele e do sistema gastrointestinal, e é frequentemente associada a malignidades da mama (85%), da tireóide (35%) tumores renais (33%), do endométrio (28%), colorretais (9%) e melanoma (6%) (ADACHI et al., 2018; YEHIA et al., 2018). Em 1996, o *International Cowden Consortium* identificou mutações germinativas, com padrão autossômico dominante, associadas ao gene *PTEN* como a causa desta síndrome, em cerca de 80% dos casos (NELEN et al., 1996; FERRAZ & CURY 2014).

Ainda que esta síndrome apresente uma ampla variedade de manifestações clínicas, o seu diagnóstico foi simplificado bastante desde os anos 2000, quando foram estabelecidos critérios diagnósticos, subdivididos em três categorias: critérios patognomônicos, maior e menor (BLUMENTHAL & DENNIS, 2008; HOBERT & ENG 2008), posteriormente incorporados às diretrizes do NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) (Quadro 9).

A síndrome de Cowden representa um fenótipo de início tardio da mutação *PTEN*. As apresentações precoces das mutações desse gene incluem a doença de Lhermitte-Duclos

(gangliocitomas displásicos no cerebelo), síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba e transtorno do espectro do autismo com macrocefalia (ADASHI et al., 2018).

Quadro 9 – Critérios diagnósticos para Síndrome de Cowden

Critérios patognomônicos	Critérios maiores	Critérios menores
Doença de Lhermitte-Duclos em adultos Lesões mucocutâneas Triquilemomas faciais Queratoses acrais Pápulas papilomatosas Lesões mucosas	Câncer de mama Câncer de tireoide (não medular) Macrocefalia (ou seja, $\geq$ percentil 97) Câncer de endométrio	Outras lesões da tireoide (por exemplo, adenoma, bócio multinodular) Déficit intelectual (isto é, $QI \leq 75$) Hamartomas gastrointestinais Doença fibrocística da mama Lipomas Fibromas Tumores geniturinários (especialmente carcinoma de células renais) Malformações geniturinárias Miomas uterinos
Diagnóstico individual		
Qualquer um dos seguintes: Lesões mucocutâneas isoladas, se $\geq$ seis pápulas faciais (três das quais devem ser triquilemomas) Pápulas faciais cutâneas e papilomatose da mucosa oral Papilomatose da mucosa oral e ceratoses acrais $\geq$ seis ceratoses palmoplantares $\geq$ dois critérios principais (um dos que deve ser macrocefalia ou DLD) Um critério maior e $\geq$ três menores $\geq$ quatro critérios menores		
Diagnóstico familiar		
Qualquer critério patognomônico Qualquer um dos critérios maiores com ou sem os critérios menores Dois critérios menores Histórico de síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba		

Fonte: Adaptado de BLUMENTHAL & DENNIS, 2008

1.7 SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

A Síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma rara síndrome hereditária de predisposição ao câncer, com padrão autossômico dominante de alta penetrância, descrita pela primeira vez por Li e Fraumeni (1969). Caracterizada pelo início precoce e agregação familiar de uma ampla variedade de tumores malignos, as variantes patogênicas germinativas no gene supressor de

tumor *TP53* são as principais responsáveis por essa doença hereditária (PENKERT et al., 2018). Indivíduos afetados com SLF têm 50% de chance de desenvolver câncer aos 30 anos de idade e 90% de chance de serem acometidos por neoplasias até os 60 anos de idade (KUMAR et al., 2018)

A SLF pode ser classificada em dois tipos: LFS clássica e síndrome de Li-Fraumeni-like (LFL) (JI et al., 2018). A princípio, vários tipos de neoplasia podem ocorrer, contudo, é esperado na maioria dos casos, que agrupamentos específicos de cânceres afetem pessoas portadoras da síndrome, especificamente câncer de mama, sarcomas, tumores cerebrais, carcinomas adrenocorticais e leucemia (PENKERT et al., 2018). Todavia, os cânceres ovariano e endometrial também ocorrem em mulheres com síndrome de Li-Fraumeni, embora a sua associação com *TP53* para estes tipos de cânceres seja menos estabelecida (NETO & CUNHA et al., 2015; DA et al., 2015).

Mais de 250 mutações germinativas foram descritas em todo o gene supressor de tumor *TP53*, que codifica a proteína p53 (SCHULER et al., 2017). No Brasil, Achatz e colaboradores (2007) encontraram uma alta prevalência de SLF especialmente no Sul e Sudeste devido a um efeito fundador. A mutação encontrada pR337H, tem características distintas das comumente associadas a SLF, esta apresenta uma menor penetrância, o que leva a um risco cumulativo de desenvolvimento de tumores de 50 a 60% (PAIXÃO et al., 2018).

O diagnóstico de SLF fundamenta-se, comumente, em avaliação clínica e em critérios rigorosos independentes do *status* mutacional, visto que 30% das famílias suspeitas podem não apresentar uma das variantes patogênicas do *TP53* (PENKERT et al., 2018). Diferentes critérios diagnósticos foram estabelecidos, são eles:

- Li-Fraumeni Clássica: sarcoma na infância ou em idade jovem (antes dos 45 anos); familiar de primeiro grau com qualquer câncer, em idade jovem (antes dos 45 anos); e familiar de primeiro ou segundo grau que tenha o diagnóstico de câncer em idade jovem (antes dos 45 anos) ou sarcoma em qualquer idade (LI & FRAUMENI, 1969).

- Li-Fraumeni-like: câncer na infância ou sarcoma; tumor do sistema nervoso central ou câncer adrenocortical, antes dos 45 anos; parente de primeiro ou segundo grau com câncer típico da síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma, câncer de mama, tumor do sistema nervoso central, câncer adrenocortical ou leucemia), em qualquer idade; e parente de primeiro ou segundo grau com qualquer câncer, antes dos 60 anos (BIRCH et al., 1994).

- Li-Fraumeni-like Tipo 1: presença de dois familiares de primeiro ou segundo grau com câncer típico da SLF, em qualquer idade (sarcoma, câncer de mama, tumor SNC, leucemia, câncer adrenocortical, melanoma, câncer de próstata, câncer pancreático); e o Tipo 2: sarcoma

em qualquer idade no probando, com dois dos seguintes tumores: câncer de mama em idade inferior a 50 anos e/ou câncer típico da síndrome de Li-Fraumeni, antes dos 60 anos de idade; ou sarcoma em qualquer idade (EELES et al., 1995).

- Li-Fraumeni-*like*: sarcoma; tumor do sistema nervoso central; câncer de mama ou câncer adrenocortical, antes dos 36 anos e familiar de primeiro ou segundo grau com câncer antes dos 46 anos ou; familiar com múltiplos tumores primários, em qualquer idade; múltiplos tumores primários, incluindo dois tumores que sejam do tipo sarcoma, tumor do sistema nervoso central, câncer de mama ou câncer adrenocortical, com o primeiro tumor diagnosticado antes dos 36 anos, independente da história familiar; câncer adrenocortical em qualquer idade e independente da história familiar (CHOMPRET et al., 2002).

1.6 MUTAÇÕES GERMINATIVAS EM GENES *BRCA*

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são os genes mais conhecidos relacionados ao aumento do risco de câncer de mama e de ovário, além de vários outros tipos de câncer (OH et al., 2015). A prevalência de mutações em *BRCA1/2* entre pacientes com câncer pode variar de acordo com a região e a etnia de 1,1% para 39,7% (OH et al., 2015).

Mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* foram associadas à patogênese do câncer de endométrio (SHARON et al., 2011; SEGEV et al., 2015; SAAM et al., 2015b). O risco de câncer endometrial foi significativamente elevado para portadores de variações patogênicas em *BRCA1* e, também, elevado para portadores de alterações em *BRCA2*, porém em menor frequência (SAGEV et al., 2013). As mutações nesses genes, geralmente, estão associadas a tumores de endométrio de alto grau, contudo Gockley e colaboradores (2018), relataram um caso de uma paciente com tumor endometrióide de baixo grau, com mutação germinativa em *BRCA2*. Além das diferenças potenciais na histologia, há também indícios de que pacientes com mutações germinativas no gene *BRCA2* e portadoras de câncer endometrial podem ter um prognóstico melhor, em comparação com pacientes com câncer endometrial sem mutações nesse gene (GOCKLEY et al., 2018). Apesar desses achados, este mesmo autor mostra que o risco de câncer endometrial entre portadores dessas mutações continua sendo área de controvérsia.

1.7 HISTÓRIA FAMILIAR DE CâNCER

Nas últimas décadas, a propagação dos registros de câncer familiar e o progresso da genômica conduziram a consolidação de critérios diagnósticos clínicos para síndromes hereditárias específicas. Os elementos essenciais da história pessoal e familiar de um paciente

permitem a avaliação de risco para uma potencial suscetibilidade ao câncer hereditário (SYNGAL et al., 2015).

No campo da saúde, a história familiar (HF) é o registro de informações sobre uma pessoa e seus parentes próximos (LIM et al., 2014). Para o câncer hereditário, é um componente-chave, visto que aproximadamente 20% dos pacientes terão históricos familiares que os colocariam em risco aumentado para esses tipos de neoplasias (LIM et al., 2014; SYNGAL et al., 2014; CAMPACCI et al., 2017).

O reconhecimento de uma síndrome de câncer hereditário, por intermédio da história pessoal e familiar, oferece aos profissionais de saúde uma ferramenta genética não invasiva, de baixo custo, que possibilita a oportunidade de intervir em nome de não apenas uma pessoa, mas de uma família inteira. (LIM et al., 2014; FLÓRIA-SANTOS et al., 2016)

A coleta e o registro do histórico familiar de câncer, como parte de uma abordagem específica da doença, visa identificar o risco aumentado de câncer primário e secundário, em indivíduos e seus familiares, que poderiam se beneficiar do encaminhamento para serviços de genética, com o objetivo de oferecer tratamento especializado adequado (RICKS-SANTI et al., 2016). A identificação de indivíduos com uma história familiar de câncer significativa, a realização aconselhamento e testes genéticos, pode fornecer aos pacientes as ferramentas necessárias para reduzir o risco de câncer e prevenir outras doenças (RICKS-SANTI et al., 2016). Portanto, esta é uma valiosa ferramenta no âmbito da saúde pública para ajudar os indivíduos e profissionais de saúde a avaliar com precisão os riscos e desenvolver planos de cuidados de acordo com os mesmos (FLÓRIA-SANTOS et al., 2016; RICKS-SANTI et al., 2016).

Os elementos essenciais de uma história familiar completa precisam abranger informações de, no mínimo, três gerações e incluir dados tais como: idade ou ano de nascimento de cada familiar; causa de morte para os falecidos; etnia dos antepassados; informações relevantes sobre saúde, doenças e idade ao diagnóstico; testes genéticos prévios; gestações; casos de “meio-irmãos” e consanguinidade (WOOD et al., 2014; SYNGAL et al., 2015). Embora o padrão-ouro, referente à história familiar, seja o alcance de três gerações, isso é difícil de ser alcançado para todas famílias, em uma rotina clínica. Além disso, não há indícios consistentes de que um relato de três gerações seja compulsório para atingir os dados necessários para reconhecer candidatos a práticas de triagem personalizada, métodos de prevenção, aconselhamento genético e testes de susceptibilidade ao câncer. Globalmente, a história familiar de câncer e condições pré-malignas, em parentes próximos, é a mais relevante (WOOD et al., 2014; SYNGAL et al., 2015)

O registro e a análise da história familiar por meio da construção de um *pedigree* acurado é um componente fundamental da pesquisa e da avaliação em genética (THOMPSON, 1981). Traduzido ao português como heredograma, o *pedigree* é um esquema gráfico que ilustra a história familiar e as relações genéticas por meio de símbolos padronizados, revelando-se uma ferramenta prática e útil durante quase um século (VIEIRA et al., 2013; SON et al., 2014).

O termo *pedigree* foi utilizado pela primeira vez na língua inglesa no século XV e tem sua origem no francês, na expressão *pie de grue*, que significa “pé do grou”, pois, a princípio, as linhas curvas que eram utilizadas para conectar um indivíduo e sua descendência, lembravam as garras desse pássaro (RESTA, 1993). Historicamente, variados estilos de desenho de pedigrees têm sido descritos na literatura médica, todavia esses teriam seu valor limitado, se os símbolos e abreviaturas não pudessem ser interpretados. Por meio da utilização de símbolos padronizados, reduzem-se as chances de interpretações incorretas da informação médica e genética dos clientes. Assim, em 1999, estabeleceu-se a *Pedigree Standardization Task Force of the National Society of Genetic Counselors*. Esse grupo de trabalho desenvolveu uma nomenclatura padronizada que vem sendo utilizada desde então no registro gráfico da história familiar (BENNET et al., 1995) (Figura 2)

Figura 2 - Alguns símbolos padronizados para o desenho de heredogramas. Fonte: Bennet e Colaboradores (1995).

Desde 1997, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica recomenda que anotações sobre a história familiar, registradas no formato de heredogramas, abordando o câncer sob a perspectiva da genética, sejam parte integrante do prontuário médico de todo cliente (ASCO, 2003). A utilização de normas e diretrizes uniformes para a construção e análise de heredogramas na prática clínica, reduz as chances de uma interpretação incorreta da informação médica e genética do paciente e de sua família. Além disso, pode melhorar a qualidade do

cuidado oferecido pelos profissionais de saúde, o que facilita a comunicação entre os pesquisadores envolvidos com estudos genéticos de famílias (VIELAND; HODGE, 1995).

A construção do heredograma, se fundamenta na ideia de que os pacientes podem fornecer um histórico familiar relevante, com precisão satisfatória, para direcionar as decisões clínicas sobre o cuidado (LIM et al., 2014). Contudo, como supracitado, além da demanda de tempo e a árdua tarefa de se conseguir uma história completa de três gerações, outros fatores foram identificados como limitantes desse processo: as pessoas, comumente, centralizam-se em seus próprios problemas e não consideram a história familiar significativa; a subnotificação, inconsistência e imprecisão na história familiar auto relatada; desinformação ou falta de conscientização sobre o câncer de um parente; confusão sobre condições benignas e malignas; falha em lembrar a remissão da doença; falta de comunicação dentro de uma família, ou relutância em relatar o histórico de câncer de um parente; e o tabú que ainda se tem em torno do câncer, evidenciam em parte esses problemas (LIM et al., 2014; SON et al., 2014).

É essencial para a realização adequada da avaliação de risco genético para câncer hereditário a identificação de um diagnóstico específico de câncer, assim como de um familiar afetado, conhecer seu grau de parentesco com o consulente ou com o probando (familiar afetado pela patologia) e a idade de aparecimento da doença (BENNETT, 2012; MAHON, 2016). Parentes de primeiro-grau são definidos como a mãe, pai, irmãos e filhos; parentes de segundo-grau são os avós maternos e paternos, tios/tias e sobrinhos/sobrinhas; parentes de terceiro-grau são os primos/primas e assim por diante, de acordo com o número de etapas entre o indivíduo estudado e o familiar em questão (VECCHIO, 2018).

A consistência da história familiar auto referida tem implicações para a avaliação de risco e o manejo, tanto quanto para a definição dos critérios de diagnóstico clínico para síndromes de câncer hereditário. Imprecisões na informação podem causar vieses nesse diagnóstico e na avaliação de risco, super ou subestimando o risco dos familiares (DOERR & TENG, 2012). Apesar de sua potencial imprecisão, a HF auto relatada continua sendo a estratégia mais relevante, demonstrando ser sensível em 75% dos casos para uma previsão do risco SNH, em ambientes clínicos, onde os profissionais geralmente não têm a possibilidade de conferir os registros médicos sobre os familiares de seus pacientes, devendo confiar nas informações disponíveis fornecidas pelos próprios pacientes (RICKS-SANTI et al., 2016; WEIGL et al., 2016).

A educação e o aconselhamento genético podem permitir que os pacientes compartilhem as informações sobre sua doença uns com os outros e com membros da família. Os profissionais de saúde necessitam incentivar os pacientes a contatar seus parentes e convencê-los da

importância de se obter informações sobre seu histórico médico e a visitar o hospital em conjunto. (SON et al., 2014)

A identificação desses pacientes e famílias em risco para câncer hereditário é crucial por várias razões (INCA, 2009; SCAN, 2015). Primeiro, porque estes indivíduos e seus familiares afetados apresentam risco cumulativo vital, bastante elevado quando comparado ao da população em geral, para a progressão de outros tumores primários. Segundo, porque a tomada de decisões para rastreamentos intensivos revela-se eficiente em oportunizar diagnósticos mais precoces. Terceiro, o reconhecimento de portadores possibilita estabelecer medidas para a diminuição do risco, por meio da quimioprevenção e cirurgias profiláticas. Isto pode ser bem exemplificado pelos casos de retinoblastoma, câncer de mama e ovário hereditário e síndrome de Lynch (INCA, 2009).

Para que essa identificação suceda é imprescindível que os profissionais da saúde se encontrem apropriadamente seguros para nomear as bandeiras de alerta, isto é, identificar apropriadamente uma família em risco para câncer hereditário e direcioná-la a um profissional especializado. A maneira mais efetiva para que esse reconhecimento inicial se torne eficaz é a ampliação da compreensão, por parte desses profissionais, sobre a relevância que a história familiar pode ter no segmento clínico de cada indivíduo/família e que, para isso, deve conduzir uma abordagem apropriada e humanizada com os seus clientes (DOERR & TENG, 2012; MCCCELLAN et al., 2013; PROLLA et al., 2015; UNDERWOOD & KELBER, 2015).

2 JUSTIFICATIVA

O presente estudo é parte de um trabalho mais amplo, o qual buscou realizar a caracterização molecular de tumores de endométrio quanto à proficiência do sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA (ROSA, 2018). Esses tumores, geralmente são classificados como cânceres esporádicos. Todavia, a coleta e o registro da história das mulheres acometidas por tais tumores poderá contribuir para, de fato, excluir o risco para SNH, com vistas à promoção da saúde pessoal e familiar e prevenção da doença oncológica.

Neoplasias malignas de endométrio, classificadas, inicialmente, como esporádicas podem ter componentes genético e hereditário associado. O inverso também é verdadeiro, pois mesmo em mulheres com alterações genéticas que conferem maior suscetibilidade ao câncer de endométrio, é possível que esses sejam cânceres esporádicos.

Nos casos de cânceres esporádicos, que apresentam proficiência no sistema de reparo de DNA, como no trabalho supracitado, ou que foram diagnosticados após os 50 anos, o registro da história familiar, por muitas vezes, não é priorizado. Embora existam diversos fatores de risco reconhecidamente relacionados ao surgimento do câncer, a história familiar é, sem dúvida, um dos mais importantes, sendo considerada um fator de risco independente, que está relacionada com a etiologia de 5% de todos os casos de câncer de endométrio.

A população brasileira possui características próprias, devido a sua diversidade étnico-cultural, com variações regionais, o que impossibilita a aplicação de dados obtidos em outras regiões do mundo, referentes à prevalência de casos de SNH. Logo, fica evidente a necessidade de otimizar o rastreamento clínico e considerar os aspectos particulares da nossa população.

Dessa forma, é faz-se necessário avaliar a prevalência da história familiar de câncer em mulheres supostamente diagnosticados com câncer esporádico. Destaca-se a importância de estudos que permitam um maior conhecimento e a identificação desses indivíduos e suas famílias.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Caracterizar a história familiar de mulheres diagnosticadas com tumores de endométrio, proficientes para o sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA, com a finalidade de avaliar o seu risco para síndromes neoplásicas hereditárias.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Classificar a história familiar das participantes, em acordo com critérios de diagnóstico oncogenético estabelecidos internacionalmente, em casos de câncer esporádico, agrupamentos familiares de tumores e síndromes neoplásicas hereditárias.
- Verificar a associação entre a classificação oncogenética do câncer de endométrio com a idade das mulheres ao seu diagnóstico e com o grau de estadiamento desses tumores.

4 METOLOGIA

4.1 CASUÍSTICA E DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo de caráter populacional (estudo de prevalência).

A amostra do presente trabalho foi acessada e caracterizada por meio da colaboração com um estudo anterior, que buscou identificar tumores de endométrio quanto à proficiência do sistema de reparo MMR em uma casuística brasileira, a partir de dados coletados no biobanco do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (SERPAT-HCRP-USP), no período de 01/01/2005 a 01/01/2016 (ROSA et al, 2018).

Os tumores que apresentaram expressão das quatro proteínas do sistema MMR (MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2) pela técnica de IHQ (imunohistoquímica), assim como aqueles que foram classificados como possuindo estabilidade (MSS) na avaliação de instabilidade de microssatélites, foram considerados tumores com proficiência na atividade do sistema MMR (pMMR) e as mulheres que foram diagnosticadas com esses tumores, foram selecionadas para compor a amostra da presente pesquisa, pois aparentemente possuíam tumores esporádicos e, assim sendo, provavelmente, teriam HF de câncer negativa, sem risco para SNH.

Além dos dois critérios supracitados (tumores de endométrio proficientes para o sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA e com estabilidade de microssatélites), as participantes deveriam possuir mais de 18 anos de idade, ter condições físicas e cognitivas para participar de entrevista telefônica, por meio da qual foi realizada a coleta de história familiar de câncer. Foram excluídos os casos cujos números de telefone estavam desatualizados junto ao registro hospitalar e aqueles nos quais não se obteve sucesso de contato telefônico com a participante, após 15 tentativas.

Figura 3 – Fluxograma representativo do processo de seleção amostral

4.2 COLETA DA HISTÓRIA FAMILIAR

O processo de coleta da HF teve início em abril de 2018 e foi finalizado em julho do mesmo ano. Após a seleção dos casos elegíveis para este estudo, foi acessado o banco de dados de Rosa e colaboradores (2018) para buscar o registro hospitalar e os dados clínicos (subtipo histológico, estágio e grau do tumor; assim como a idade ao diagnóstico e a idade atual) de cada potencial participante do estudo. Por meio do registro hospitalar, posteriormente, foi possível ter acesso ao prontuário eletrônico.

A abordagem por telefone foi realizada por uma única entrevistadora devidamente treinada, a pesquisadora principal deste trabalho. Durante a entrevista foi utilizada uma linguagem clara e de fácil compreensão, que facilitou o diálogo ao telefone. Primeiramente, foi explicado do que se tratava a pesquisa, mediante a leitura do TCLE, sendo feito o convite para participar do estudo e oferecida a opção de declinar tal participação, interrompendo a ligação telefônica, a qualquer momento, se assim o desejasse. Com aquelas que verbalizaram o aceite para participação na pesquisa a conversa aconteceu em três etapas descritas a seguir.

4.2.1 ETAPA 1: APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO

Foi aplicado o “Questionário de Rastreamento Primário” (QRP) (ANEXO 2). Este instrumento foi validado por Campacci et al (2017) e possui três questões fechadas, com opção de escolha entre “Sim” e “Não”. Uma dessas questões oferecia a possibilidade de ampliação, de forma aberta. A primeira questão referia-se à presença de história pessoal de câncer antes dos 50 anos de idade, com um campo aberto para preenchimento do tipo de câncer; a segunda questão possuía subitens relacionados à presença de câncer de mama, intestino e/ou ovário em parentes de primeiro ou segundo grau, antes dos 50 anos de idade; e a terceira questão indagava sobre a presença de câncer, antes dos 50 anos, em três ou mais familiares de primeiro ou segundo grau.

4.2.2 ETAPA 2: REGISTRO DA HISTÓRIA FAMILIAR DE OUTROS CASOS DE CÂNCER NÃO INCLUÍDOS NO QRP

Após aplicação do questionário, com intuito de reunir informações de casos de câncer que não foram abordados, por meio do questionário supracitado, foi realizado o questionamento direto sobre cada membro da família, no empenho de se obter dados de no mínimo três gerações, envolvendo pessoas afetadas e saudáveis, tanto do lado materno como paterno.

4.2.3 ETAPA 3: CONFEÇÃO DO HEREDOGRAMA

As informações obtidas durante a entrevista foram utilizadas para a construção do heredograma. Essa confecção se deu a partir da utilização do software *PedigreeDraw*® (www.pedigreedraw.com) da empresa *Genial Genetic Solutions*, em sua versão gratuita. Após a coleta e o registro da história familiar por meio dessa ferramenta, os heredogramas foram analisados, independentemente, pela pesquisadora principal deste estudo para realizar a classificação da HF e, posteriormente, por dois oncogeneticistas, que colaboraram com possíveis hipóteses diagnósticas, em relação às SNH. As famílias foram classificadas quanto ao risco de possuírem uma síndrome de câncer hereditário, de apresentarem um agrupamento familiar de tumores ou do câncer apresentado pela entrevistada ser esporádico, conforme critérios internacionalmente estabelecidos.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, sob o parecer de número 1.578.206 (ANEXO 1). Através desse documento os sujeitos da pesquisa foram informados sobre os objetivos do estudo, os procedimentos de coleta de dados utilizados, os possíveis constrangimentos ou benefícios, bem como garantidos o sigilo e respeitado o desejo ou não de participar da pesquisa.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados foram tabulados em uma planilha do Excel versão 2016 (Microsoft), submetidos à dupla digitação, para checagem de eventuais erros. Estatística descritiva foi utilizada para sumariá-los. Foi realizado o teste exato de Fisher para identificação de evidências de associação entre estadiamento do tumor e grau FIGO, com a suspeita de SNH, considerando-se significante valores de *p-value* inferiores a $\alpha = 0,05$. Foram testadas ainda associações tanto do estadiamento quanto do grau FIGO com idade de diagnóstico do câncer, na qual os grupos se dividiram em incidência acima e abaixo dos 50 anos, novamente com valores significativos com *p-value* inferior a $\alpha = 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Inicialmente, 58 mulheres eram elegíveis em acordo com os critérios para participar desta pesquisa. Entretanto, após aplicar os critérios de exclusão, a amostra final foi composta por 42 participantes, com as quais o contato telefônico foi possível. A obtenção das informações do histórico pessoal e familiar foi realizada por meio de entrevista telefônica, as quais tiveram duração de, aproximadamente, 13min60s, com mínima de 5min e máxima de 25min30s. O número máximo de tentativas foi igual a 10 tentativas, enquanto que o número mediano de foi de duas tentativas, até estabelecer-se o contato. O total de ligações realizadas foi de 334, das quais 124 (37,1%) possibilitaram a coleta da HF, enquanto que 210 (62,9%) ligações se destinaram à pacientes excluídas, subdivididas em 15 tentativas para números inexistentes (totalizando 120 ligações) e 15 tentativas em que, apesar do número apresentar-se como existente, não se obteve sucesso no contato, após o número máximo de tentativas estipulado (totalizando 90 ligações).

Em relação a idade das mulheres amostradas, a mediana da idade atual foi de 65 anos, com máxima de 95 e mínima de 39, enquanto que a mediana referente à idade ao diagnóstico foi de 59 anos, com máxima de 91 e mínima de 33 anos.

5.2 APLICAÇÃO DO QUESTIONÁRIO DE RASTREAMENTO PRIMÁRIO

A aplicação do QRP resultou em 22 casos com pelo menos uma resposta afirmativa (40,47% do total da amostra incluída). A Figura 4 expõe os dados referentes às respostas afirmativas do QRP.

Figura 4 – Representação gráfica do total de casos com resposta afirmativa, por questão do QRP (n=22). Legenda: Q1= Você teve câncer antes dos 50 anos de idade; Q2A= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de mama antes dos 50 anos de idade; Q2B= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de intestino antes dos 50 anos de idade; Q2C= Há entre seus familiares próximos algum caso de câncer de ovário antes dos 50 anos de idade; Q3= Há entre seus familiares próximos 3 ou mais casos de câncer antes dos 50 anos de idade.

5.3 HISTÓRIA PESSOAL E FAMILIAR DE CÂNCER

Dos 42 heredogramas confeccionados foi encontrado nas probandas um caso de câncer colorretal metacrônico, um caso de câncer de tireoide, um caso de câncer de mama e um caso de tumor metastático. Com relação ao número de gerações observadas nos heredogramas, em 15 famílias (35,71%) foi possível obter dados até a quarta geração; para 23 famílias (54,76%) até três 3 gerações representadas; para 3 famílias (7,14%) até 5 gerações e para uma família (2,38%) apenas 2 gerações foram representadas no heredograma. As características dos heredogramas são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Caracterização das famílias de acordo com o número de familiares, sexo e pessoas afetadas nos heredogramas (Ribeirão Preto, 2018).

Variável	Média (DP)	Mediana [Amplitude]
Número de gerações	3,48 (0,67)	3 [2-5]
Número de familiares	8,95 (5,54)	7 [2-26]
Número de familiares do sexo feminino	4,83 (2,97)	4 [1-12]
Número de familiares do sexo masculino	4,12 (2,96)	3 [1-14]
Número de familiares afetados por qualquer tipo de câncer	2,67 (2,26)	2 [0-9]
Número de familiares afetados por qualquer tipo de câncer do sexo feminino	1,5 (1,49)	1 [0-5]
Número de familiares afetados por qualquer tipo de câncer do sexo masculino	1,17 (1,5)	1 [0-6]

Legenda: DP = desvio padrão.

Verificou-se 20 probandas (47,6%) com pelo menos um parente de 1º grau afetado por câncer, 28 (66,7%) com parentes de 2º grau e 16 (38,1%) com familiares de 3º grau com câncer. Para parentes abaixo dos 50 anos, sete probandas (16,7%) apresentaram pelo menos um parente de 1º grau afetado por câncer, seis (14,3%) de 2º grau e sete (16,7%) com parentes de 3º grau.

A representatividade de familiares afetados de 2º e 3º grau teve uma grande variação, conforme demonstrado na Tabela 2, totalizando 47 e 29 familiares de 2º e 3º graus, respectivamente. Para parentes afetados abaixo dos 50 anos, não se verificou uma variação tão expressiva, com valores de máximo e mínimo de 12 e 8, para parentes de 1º e 2º graus, respectivamente.

Tabela 2 – Caracterização dos familiares afetados em função do grau de parentesco e idade (Ribeirão Preto, 2018).

Variável	Média (DP)	Mediana [Amplitude]	n
Nº parentes afetados de			
1º grau	0,95 (1,38)	0 [0-6]	40 (34,48%)
2º grau	1,12 (1,17)	1 [0-5]	47 (40,52%)
3º grau	0,69 (1,2)	0 [0-5]	29 (25,00%)
Nº parentes afetados < 50 anos			
1º grau	0,29 (0,74)	0 [0-3]	12 (38,71%)
2º grau	0,19 (0,51)	0 [0-2]	8 (25,81%)
3º grau	0,31 (0,9)	0 [0-5]	11 (35,48%)
Nº parentes afetados > 50 anos			
1º grau	0.67 (1.16)	0 [0-5]	28 (33.73%)
2º grau	0.93 (1.18)	1 [0-5]	39 (46.99%)
3º grau	0.38 (0.91)	0 [0-5]	16 (19.28%)

Legenda: DP = desvio padrão.

Foi observado, em média, a presença de três tumores por família (DP=2,01; valor mínimo de 0, valor máximo de oito tumores). Considerando todos os tumores relatados e as idades ao diagnóstico, foram observados cinco casos (4,54%) de câncer de intestino antes dos 50 anos, nove (8,18%) de câncer de mama, antes dos 50 anos e um caso (0,91%) de câncer de ovário, antes dos 50 anos. Os tumores mais prevalentes foram os tumores de mama (15,45%), próstata (14,55%), CCR (13,64%), entre outros (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição de neoplasias malignos de acordo com a casuística de câncer das famílias afetadas (Ribeirão Preto, 2018).

Tipo de câncer	N	Frequência	Idade Média (a)	DP Idade (a)	Idade Mediana (a)	IIQ (a)
Câncer colorretal	15	13,64%	58,00	11,79	58,75	12,62
Câncer de cabeça e pescoço	6	5,45%	31,75	19,60	24,50	18,75
Câncer de endométrio	7	6,36%	54,70	8,56	54,00	9,50
Câncer de esôfago	2	1,82%	71,00	1,41	71,00	1,00
Câncer de estômago	6	5,45%	58,60	6,11	60,00	8,00
Câncer de fígado	1	0,91%	43,00	-	43,00	-
Câncer de garganta	5	4,55%	57,50	4,33	60,00	3,75
Câncer de mama	17	15,45%	42,82	13,66	45,00	23,00
Câncer de ovário	1	0,91%	46,00	-	46,00	-
Câncer de pâncreas	3	2,73%	71,33	11,50	71,00	11,50
Câncer de pele (melanoma ou não)	5	4,55%	56,00	18,16	50,00	30,00
Câncer de próstata	16	14,55%	73,44	10,10	67,50	16,00
Câncer de pulmão	5	4,55%	56,50	12,79	57,00	17,50
Câncer de rim	1	0,91%	-	-	-	-
Câncer de vulva	1	0,91%	70,00	-	70,00	-
Câncer ósseo	1	0,91%	40,00	-	40,00	-
Desconhecidos	13	11,82%	50,19	24,10	50,00	37,80
Leucemia	3	2,73%	42,33	33,23	60,00	29,50
Linfoma	2	1,82%	27,50	6,36	27,50	4,50
Total	110					

5.4 CRITÉRIOS CLÍNICOS, ESTIMATIVAS DE RISCO DE CâNCER E DE PROBABILIDADE DE MUTAÇÃO

Foi realizada uma análise dos heredogramas para a identificação de critérios clínicos presentes nas famílias. A figura a seguir expõe os critérios Clínicos observados.

Figura 5 – Representação gráfica de casos esporádicos e de suspeitas de SNH. Legenda HP < 50 = História pessoal de câncer abaixo dos 50 anos.

A média de idade das probandas que preencheram critérios para casos esporádicos foi de 63 anos, enquanto aquelas com critérios de suspeita para alguma SNH foi de 55,6 anos. Uma probanda e 6 familiares de probandas distintas que preenchiam critérios de Bethesda (APÊNDICE 5, 6, 7, 8, 9, 10 e 11) tinham idade média de 58,7 anos e de Amsterdam 63 anos (APÊNDICE 6, 8, 11 e 22). As participantes que apresentavam critérios para a síndrome de câncer de mama e ovários hereditário (HBOC) (APÊNDICE 12, 24 e 24) tinham idade média de 48 anos; para FAP atenuada, uma única paciente tinha 43 anos (APÊNDICE 6), para Li-Fraumeni tipo 1 (APÊNDICE 10, 16, 18, 19, 20 e 21) a idade média foi de 61,3 anos e HP<50, com idade média de 42,5 anos.

5.4.1 CÁLCULO DE PROBABILIDADE DE MUTAÇÃO CONFORME MODELO PENN II

Para as famílias que preencheram critérios de HBOC (três famílias) foram realizados cálculos de estimativa de probabilidade de mutação nos genes BRCA1/BRCA2 com auxílio da ferramenta online Penn II (University of Pennsylvania - Basser Center for BRCA). Uma

probanda apresentou risco individual superior a 10% e todas apresentaram risco familiar superior a 20% (Tabela-4).

Tabela 4 - Cálculos de probabilidade de mutação conforme o modelo Penn II (Ribeirão Preto, 2018)

Paciente			
	A	B	C
Individual			
Risco de Mutação no BRCA1	6.0%	4.0%	14.0%
Risco de Mutação no BRCA2	4.0%	2.0%	5.0%
Total	10.0%	6.0%	19.0%
Familiar			
Risco de Mutação no BRCA1	25.0%	17.0%	27.0%
Risco de Mutação no BRCA2	14.0%	9.0%	9.0%
Total	39.0%	26.0%	36.0%

5.4.2 ESTADIAMENTO E GRAU FIGO

Quanto ao estadiamento e grau FIGO, a maior parte das pacientes apresentou estadiamento IA e grau 1, conforme é possível ver nas figura 6 e 7, respectivamente.

Figura 6 – Representação gráfica do estadiamento FIGO

Figura 7 - Representação gráfica do grau FIGO

Foram realizadas ainda, identificação de risco das pacientes que preenchiam critérios das diretrizes SGO, no qual foi possível identificar que 30,95% das mulheres preencheram critérios de 5-10% para mutações germinativas em um dos genes do sistema MMR, conforme demonstrado na figura 8.

Figura 8 - Representação gráfica da classificação das pacientes segundo diretrizes dos critérios SGO

5.5 TESTES DE ASSOCIAÇÃO ENTRE O ESTADIAMENTO FIGO E A SUSPEITA DE SNH

A aplicação do teste exato de Fisher permitiu identificar associações entre o estadiamento FIGO com casos esporádicos vs. suspeitos de SNH (Tabela 4). Foi observado

evidência de que o grau mais avançado de estadiamento FIGO estava associado às mulheres com critério de SNH.

Tabela 5 – Resultados do teste de associação do estadiamento FIGO em função das suspeitas de SNH e casos esporádicos. Valores estatisticamente significativos estão destacados em vermelho (Ribeirão Preto, 2018).

Estadiamento Figo								
		IA	IB	II	IIIA	IIIC1	IVB	Totais
Esporádicos		8	2	2	0	1	0	13
Suspeita SNH		14	4	5	1	2	1	27
Totais		22	6	7	1	3	1	40
<i>p-value</i> Bilateral								
		Suspeita SNH						
		IA	IB	II	IIIA	IIIC1	IVB	
Esporádico	IA	0,7369	0,0075	0,0114	0,0001	0,0006	0,0001	
	IB	0,0402	1,0000	1,0000	0,2421	0,5839	0,2421	
	II	0,0402	1,0000	1,0000	0,2421	0,5839	0,2421	
	IIIA	0,0011	0,2843	0,1540	1,0000	1,0000	1,0000	
	IIIC1	0,0128	1,0000	0,6434	0,5500	1,0000	0,5500	
	IVB	0,0011	0,2843	0,1540	1,0000	1,0000	1,0000	

De maneira semelhante, o teste exato de Fisher apresentou evidências de associação de maior grau FIGO à participantes com suspeitas de SNH, como é demonstrado na Tabela 5.

Tabela 6 – Resultados do teste de associação do grau FIGO em função das suspeitas de SNH e esporádicos. Valores estatisticamente significativos estão destacados em vermelho (Ribeirão Preto, 2018).

Grau FIGO					
		Grau 1	Grau 2	Grau 3	Totais
Esporádicos		8	3	2	13
Suspeita SNH		13	10	4	27
Totais		21	13	6	40
p-value Bilateral					
		Suspeita SNH			
		Grau 1	Grau 2	Grau 3	
Esporádico	Grau 1	0,5105	0,1854	0,0075	
	Grau 2	0,1770	0,4841	0,6622	
	Grau 3	0,0800	0,2714	1,0000	

Por sua vez, o teste exato de Fisher em função da idade ao diagnóstico tanto para o estadiamento FIGO (Tabela 6) quanto para o grau FIGO (Tabela 7) também apresentaram evidências de associação da incidência de câncer de maior grau FIGO em mulheres diagnosticadas com câncer antes dos 50 anos.

Tabela 7 - Resultados do teste de associação do grau FIGO em função das suspeitas de SNH e esporádicos. Valores estatisticamente significativos estão destacados em vermelho (Ribeirão Preto, 2018).

Estadiamento Figo								
		IA	IB	II	IIIA	IIIC1	IVB	Totais
< 50 anos		6	1	1	0	0	1	9
≥ 50 anos		16	5	6	1	3	0	31
Totais		22	6	7	1	3	1	40
p-value Bilateral								
Acima dos 50 anos								
		IA	IB	II	IIIA	IIIC1	IVB	
Abaixo dos 50 anos	IA	0,4761	0,0067	0,0122	0,0001	0,0014	2,1884.10 ⁻⁰⁵	
	IB	0,0536	1,0000	1,0000	0,4038	1,0000	0,2250	
	II	0,0536	1,0000	1,0000	0,4038	1,0000	0,2250	
	IIIA	0,0060	0,5696	0,3065	1,0000	1,0000	1,0000	
	IIIC1	0,0060	0,5696	0,3065	1,0000	1,0000	1,0000	
	IVB	0,0536	1,0000	1,0000	0,4038	1,0000	0,2250	

Tabela 8 - Resultados do teste de associação do grau FIGO em função das suspeitas de SNH e casos esporádicos. Valores estatisticamente significativos estão destacados em vermelho (Ribeirão Preto, 2018).

Grau Figo					
		Grau 1	Grau 2	Grau 3	Totais
< 50 anos		4	4	1	9
≥ 50 anos		17	9	5	31
Totais		21	13	6	40
p-value Bilateral					
Acima dos 50 anos					
		Grau 1	Grau 2	Grau 3	
Abaixo dos 50 anos	Grau 1	0,7116	0,4371	0,1680	
	Grau 2	0,7116	0,4371	0,1680	
	Grau 3	0,0266	0,4044	1,0000	

6 DISCUSSÃO

Diante da importância do reconhecimento das famílias em risco para câncer hereditário, o principal objetivo desta proposta de investigação científica foi estudar, por meio da coleta e registro da história familiar de câncer, uma casuística de mulheres diagnosticadas com câncer de endométrio, com a finalidade de demonstrar a eficiência e aplicabilidade da coleta da história familiar de câncer como uma ferramenta de estratificação de risco que contribui para prevenção da doença e a promoção da saúde.

Ter uma história familiar de câncer é um fator de risco significativo para muitos tipos de tumores (SUSSNER et al., 2011; BUCHANAN et al., 2014; TEHRANIFAR et al., 2015) por essa razão, identificar pessoas com câncer, que têm uma suspeita para SNH propicia benefício tanto para o indivíduo, quanto para os membros da família em risco (LIM & HEWINSON, 2012; LU et al., 2015; RODRÍGUEZ et al., 2016). A informação da história da família, somadas com a história pessoal de câncer, é uma das ferramentas mais eficazes para identificar pessoas com o risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias (SUSSNER et al., 2011; ZIOGAS et al., 2011; LIM & HEWINSON, 2012; RODRÍGUEZ et al., 2016) e desse modo permite aos profissionais de saúde encaminhar os indivíduos a programas de aconselhamento genético, para realizar rastreamentos mais intensivos, acompanhamento em idade mais jovem, como também ser um candidato a teste genético para genes de suscetibilidade a SNH (LU et al., 2015; TEHRANIFAR et al., 2015).

Os nossos resultados demonstraram que mesmo na ausência de instabilidade de microsatélite e alterações em genes do sistema de reparo de pareamento incorreto do DNA, o que descarta a suspeita para tumores relacionados à síndrome de Lynch, 64% das mulheres estudadas apresentaram algum critério para SNH por meio da história familiar.

Dentre os achados, 15% das mulheres preencheram critérios de Amsterdam. A literatura define indivíduos que preenchem critérios de Amsterdam I ou II, mas não apresentam alterações no sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA, como indivíduos com Câncer Colorretal Familiar Tipo X (CCFTX) (KOH et al., 2011; DOMINGUEZ-VALETIN et al., 2015; MARTÍN-MORALES et al., 2017). Vários estudos sugerem que CCFTX é um grupo heterogêneo composto de diferentes síndromes genéticas e algumas agregações de câncer (FRANCISCO et al., 2011; KOH et al., 2011; NEJADTAGHI et al., 2017; TANAKAYA, 2018). Estudos anteriores indicaram diferenças clínicas e patológicas entre CCFTX e a SL (YAMAGUCHI et al., 2014; TANAKAYA, 2018), entre elas, o CCFTX está associado à idade média mais avançada ao diagnóstico de câncer entre 50 e 65 anos *versus* 40 anos para SL

(YAMAGUCHI et al., 2014; TANAKAYA, 2018), idade aproximada foi encontrada nas mulheres deste estudo, na qual a idade média foi de 63 anos.

O CCFTX possui vários genes-alvo candidatos, tais como *BRCA2* (DALEY et al., 2008; LEFVRE et al., 2012; GARRE et al., 2014), *SEMA4A* (SCHULZ et al., 2014), *KRAS* (SÁNCHEZ-DE-ABAJO et al., 2007; SÁNCHEZ-TOMÉ et al., 2015), *BRAF* (FEAFERON et al., 2011) e *APC* (FRANCISCO et al., 2011). Uma das famílias do nosso estudo (APÊNDICE 6), que preencheu critérios para CCFTX, apresentou vários familiares com histórico de pólipos intestinais. O gene *BMPRIA* além de já ter sido associado ao CCFTX (SJÖBLOM ET L et al., 2006; NIEMINEN et al., 2011), foi, também relacionado a 20% dos casos de polipose juvenil e a 50% de casos da síndrome da polipose mista hereditária (CHEAH et al., 2009; O'RIORDAN et al., 2010). Contudo, o gene que parece ter maior destaque nos casos de CCFTX é o *BRCA2* (GARRE et al., 2014). Garre e colaboradores (2014) forneceram as primeiras evidências da associação de mutações germinativas no *BRCA2* em indivíduos que preenchem critérios para CCFTX, o que levanta o questionamento, inclusive se seria apropriado incluir o rastreio e monitoramento de alterações no gene *BRCA2*, em famílias de CCFTX, que apresentaram familiares com câncer de mama/ovário e outros tumores referente a mutações germinativas no gene *BRCA2*. Uma das probandas dessa pesquisa (APENDICE 8), que preencheu critério para CCFTX, por exemplo, apresentou dois familiares de primeiro grau com câncer de próstata, um de segundo e outro de terceiro, além de quatro familiares de terceiro grau com câncer colorretal. Embora os dados atuais não possam estabelecer uma relação concreta entre as mutações nos genes *BRCA* e os diagnósticos de câncer colorretal e endometrial, esses achados apoiam ainda mais a hipótese de que as mutações nos genes *BRCA* predisõem a uma heterogeneidade mais vasta de câncer do que as tradicionalmente reconhecidas até o presente momento (MATTHEW et al., 2017). As características histopatológicas associadas ao CCFTX se assemelham a tumores esporádicos proficientes para o sistema de reparo do DNA (DOMINGUEZ-VALETIN et al., 2015) isso torna-se um desafio do ponto de vista do patologista, o que ressalta a importância de se obter um histórico familiar de câncer o mais fidedigno possível (DOMINGUEZ-VALETIN et al., 2015).

Uma de nossas probandas (APÊNDICE 17) apresentou câncer de mama cinco anos antes do diagnóstico de câncer de endométrio. A ocorrência simultânea de cânceres primários de mama, ovário e cólon já foi relatada com câncer de endométrio (CHAO et al., 2015). Quanto a história familiar, nossa probanda relatou um parente de primeiro grau com câncer de pâncreas e dois parentes de terceiro grau com câncer colorretal e de próstata. Apesar da probanda em questão não preencher critério para CCFTX, o espectro de tumores em sua família poderia ser

explicado pelas evidências anteriormente mencionadas entre possíveis associações em pacientes com CCFTX e aumento para o risco de câncer colorretal e endometrial por mutações em genes *BRCA* (SAAM et al., 2015).

Além da relação entre o espectro de tumores sabidamente reconhecidos para as mutações nos genes *BRCA*, Iqbal e colaboradores (2009) também demonstraram um risco aumentado para câncer pancreático, como relatado na família da nossa probanda. A análise retrospectiva realizada por Saam et al (2015) encontrou um número substancial de mulheres que apresentaram um segundo câncer primário de mama, ovário, colorretal ou endometrial como portadoras de mutação genética associada a uma SNH (SAAM et al., 2015). No caso da nossa probanda, o câncer endometrial poderia também ser explicado pelo uso do tamoxifeno, pois aconteceu posteriormente ao câncer de endométrio. Pesquisadores demonstraram que o uso de tamoxifeno está associado a uma variedade de patologias endometriais, incluindo pólipos, hiperplasia e raramente malignidade (GOCKLEY et al., 2018). As malignidades uterinas relacionadas ao tamoxifeno são reportadas na literatura como malignidades com histologia de alto grau, como o carcinoma endometrial seroso papilar (BLAND et al., 2009; BRINTON et al., 2013) em comparação a mulheres que não fazem o uso de tamoxifeno, o que não corresponde ao caso da nossa probanda que apresentou um câncer do tipo endometrióide de baixo grau. Apesar disso, Gockley e colaboradores (2018) relataram um caso de uma mulher com exposição ao tamoxifeno que desenvolveu câncer endometrial de baixo grau e era proficiente para sistema de reparo MMR. A paciente estudada por Gockley e colaboradores (2018) apresentou uma mutação germinativa em *BRCA2*. Contudo em relação a nossa probanda esta possível associação não pôde ser constada, pois a informação sobre o uso do tamoxifeno não foi confirmada.

Outras duas probandas apresentaram tumores metacrônico, uma probanda relatou câncer colorretal metacrônico (APENDICE 6) e uma câncer de tireoide (APENDICE 11). Estudos demonstram que, mesmo diante de mecanismos subjacentes não-esclarecidos, segundas malignidades primárias podem estar relacionadas à vigilância médica intensiva, após o primeiro diagnóstico; devido a terapias induzidas por exposição a raios-X e agentes antineoplásicos; fatores ambientais e pelas mutações genéticas de alto risco que relacionam-se às SNH (HEMMINKI et al., 2003; CURTIS et al 2006; LEE et al., 2015).

Foi observado ainda uma probanda (APÊNDICE 6) que preencheu critérios de Bethesda e seis que apresentaram familiares que também preencheram o mesmo critério (APÊNDICE 5, 7, 8, 9, 10 e 11). O critério de Bethesda é comumente utilizado para o rastreamento da SL (WATKINS et al., 2016), apesar de apresentar-se mais sensível do que os critérios de

Amsterdam (JUN et al., 2016), até 50% dos pacientes com SL não atendem nem mesmo as diretrizes de Bethesda revisadas (NCCN, 2018). Ademais, sua aplicação para câncer de endométrio ainda sugere controvérsias, pois seu desenvolvimento foi focado principalmente no câncer colorretal (BATTE et al., 2014).

Ainda com foco nas famílias que preencheram critério para alguma SNH, 22% destas foram identificadas como famílias que preenchiam critérios para a Síndrome de Li Fraumeni. Todas as famílias que preencheram critérios para Li-Fraumeni corresponderam ao Li-Fraumeni *Like* Tipo 1 (APÊNDICE 10, 16, 18, 19, 20 e 21), conforme proposto por Eeles e Colaboradores (1995). Chao (2015) relatou um caso de uma mulher de 54 anos, com câncer do tipo endometriode, o mesmo tipo histológico da nossa casuística, com uma mutação no gene *TP53* (Pro72Arg) confirmada por sequenciamento de Sanger, compatível com síndrome de Li-Fraumeni *Like*. A média de idade das probandas que preencheram critérios para Li-Fraumeni foi de 61,3 anos, considerado alto quando comparado a outras pesquisas que relatam um risco cumulativo de até 90% para o desenvolvimento de um amplo espectro de cânceres, diagnosticados, geralmente, antes dos 45 anos nesta síndrome (SAGNE et al., 2014; ANDRADE et al., 2016). Contudo, nossos achados podem ser explicados pelas pesquisas de Achatz e colaboradores (2007) que encontraram uma mutação específica no gene *TP53* na região sul e sudeste, associada a um efeito fundador. Tal mutação tem características próprias, como a penetrância relativamente reduzida quando comparada a síndrome de Li-Fraumeni clássica, esse fator, conseqüentemente, faz com que o diagnóstico acabe por ocorrer em idade mais avançada.

Para as mulheres que preencheram critérios para HBOC foi realizada a estimativa da probabilidade de serem portadoras de mutação pessoal e familiar nos genes *BRCA1/2* por meio do modelo de probabilidade de Couch (Penn II). Todas as probandas apresentaram risco familiar alto, ou seja, acima de 15%, para a mutação. Essas e outras características individuais e familiares podem ser usadas para mensurar a estratificação de risco (DOERR & TENG, 2012) e justificar a necessidade de encaminhamento para avaliação adicional, por meio da realização de testes genéticos preditivos com a finalidade de promover estratégias de triagem e prevenção apropriadas, abrindo portas para o tratamento precoce e até mesmo profilático (DOERR & TENG, 2012; NELSON et al., 2014; LU et al., 2015).

Outra particularidade observada nas nossas probandas foi a presença de 33% destas, com idade ao diagnóstico de CE inferior aos 50 anos. Cerca de 80 a 90% dos casos de câncer endometrial ocorrem em mulheres com mais de 50 anos de idade, com uma média de idade em torno dos 60 anos e apresentam-se raros antes dos 40 anos (BINDER & MUTCH, 2014;

COLOMBO et al., 2016). A maior parte dos estudos reportaram características de baixo grau referentes aos subtipos histológicos em pacientes mais jovens (PELLERIN & FINAN, 2005; GARG & SOSLOW, 2014; LAU et al., 2014; COLOMBO et al., 2016; MUKERJI et al., 2018) os mesmos resultados foram encontrados no nosso estudo, que demonstrou evidências de associação da incidência de câncer de menor grau e estadiamento em mulheres diagnosticadas com câncer antes dos 50 anos.

Outra evidência de associação encontrada foi observada em relação ao maior grau tumoral em pacientes com suspeitas de SNH, quando comparadas aos casos considerados esporádicos. Outros estudos corroboram os nossos resultados, como a pesquisa realizada por Carcangiu (2009), em que as proporções de tumores grau 3, entre controles e pacientes com SL, foram de 11,3% e 46,1%, respectivamente. Descobertas semelhantes foram encontradas na síndrome de Cowden, HBOC e Li-Fraumeni (MAHDI et al., 2014; NETO & CUNHA, 2015; CLARK et al., 2016).

Para alguns indivíduos, a história familiar de câncer não preenche os critérios específicos para uma SNH, contudo ainda pode justificar mudanças na triagem de câncer (LU et al., 2015), pois 15% das nossas famílias preencheram critérios para agrupamentos familiares de câncer. Mesmo que não sejam candidatos a testes genéticos para genes de suscetibilidade conhecidos, as pessoas pertencentes a esses agrupamentos, ainda requerem um acompanhamento mais intensivo do que um paciente com câncer esporádico (LU et al., 2015). Além disso, um agrupamento familiar de câncer, geralmente, reflete fatores não genéticos que são rotineiramente compartilhados pelos membros de uma família (TEHRANIFAR et al., 2015). Por exemplo, parentes que dividem a mesma residência ou vivem próximos e, frequentemente, compartilham os mesmos hábitos alimentares, exposições físicas e sociais, assim como práticas culturais, crenças e atitudes, durante um longo tempo e por muitas gerações (TEHRANIFAR et al., 2015). Para essas famílias a educação em saúde com foco no estilo de vida é uma importante ferramenta de prevenção ao câncer (KOEHLI et al., 2015).

Quatro de nossas probandas apresentaram pelo menos um parente de 1º grau com câncer colorretal, duas apresentaram pelo menos um parente de 1º grau com câncer endometrial e três também apresentaram pelo menos um parente de 2º grau com tumor endometrial. Bharati e Colaboradores (2014) relataram um risco aumentado de câncer de endométrio para mulheres com parentes de primeiro grau diagnosticados com câncer colorretal, achados semelhantes foram propostos por Cook e Colaboradores (2013). Win (2015) relatou em seu estudo o dobro do risco aumentado de câncer endometrial para mulheres com um parente de primeiro grau com câncer endometrial em comparação com aquelas sem histórico familiar. Essas associações

podem indicar aspectos genéticos hereditários que se agregam dentro das famílias de câncer endometrial, contudo não eliminam os fatores ambientais compartilhados entre os familiares, agindo isoladamente ou em interação com fatores genéticos (interação gene-ambiente) (WIN et al., 2015).

Análise dos dados obtidos com o QRP e a história familiar, mostraram que os tumores mais prevalentes nas 42 famílias entrevistadas, são os cânceres de mama, próstata e colorretal, semelhantes ao apresentado nas tabelas de incidência de câncer do INCA (2018). Em relação as características histopatológicas e grau do tumor, os tumores endometriais tipo I são responsáveis por 75% a 85% de todos os cânceres de endométrio (BINDER & MUTCH, 2014; EPSTEIN & BLOMGVIST, 2014; DIVER et al., 2015; KIM et al., 2017). Estes tumores são comumente de histologia endometriode de baixo grau, e são mais normalmente diagnosticados no estágio I ou II e confinados ao útero e ao colo uterino (DIVER et al., 2015). O risco de recorrência após a cirurgia para essas mulheres é de 2% a 7%, com sobrevida em cinco anos, em estágio inicial, de até 95% (BINDER & MUTCH, 2014; EPSTEIN & BLOMGVIST, 2014) o que sugere um excelente prognóstico (DIVER et al., 2015). Achados semelhantes foram encontrados na nossa casuística, onde todos os tumores são do tipo endometriode e a maior parte deles apresentavam-se em estágio I, com histologia de baixo grau, além disso, apenas uma das mulheres apresentou metástase e não foi relatado nenhum óbito, o que enfatiza o excelente prognóstico.

Uma possível limitação do nosso estudo, foi o contato realizado exclusivamente por telefone. Contudo, Campacci e colaboradores (2017), validaram o instrumento utilizado neste trabalho (QRP) (ANEXO 2) para identificar famílias em risco para SNH, por meio de contato telefônico, e não relataram diferenças significativas quanto à sua aplicabilidade, quando comparado com o instrumento aplicado pessoalmente. Uma pesquisa realizada por Joseph e colaboradores (2012) utilizou a metodologia por telefone para aplicação de um questionário e identificação de indivíduos elegíveis para aconselhamento genético. Kinney e colaboradores (2016), utilizaram a mesma estratégia, contudo, foram além e compararam o aconselhamento genético por telefone versus o realizado pessoalmente, para indivíduos que vivem em áreas geograficamente diversas, e chegaram à conclusão que o aconselhamento por telefone pode ser efetivamente usado para diminuir as barreiras geográficas e o aumentar o acesso a esses indivíduos, sem consequências psicossociais adversas, a longo prazo.

É sabido que para a identificação de indivíduos com alto risco de desenvolvimento de SNH se faz necessário a obtenção de uma história familiar precisa e com alta acurácia (RICKS-SANTI ET AL., 2013; LU et al., 2014) e uma apreensão que, frequentemente, aparece, quando

se discute a utilidade da história familiar, é a confiabilidade dos relatos dos indivíduos (DOEER et al., 2012). Esta, certamente, é uma das limitações do nosso estudo, pois não pudemos confirmar com precisão as histórias familiares de câncer relatadas pelas mulheres da nossa casuística. Porém, a literatura sobre a validade da HF de câncer auto referida, em comparação com os dados do registro de câncer, na maior parte das vezes, exhibe precisão de moderada a alta ($> 90\%$), com maior exatidão para certos tipos de câncer, como por exemplo, para o câncer de mama (ZIOGAS & ANTON-CULVERL, 2009; TEHRANIFAR et al., 2015; WELCH et al., 2018). Outra consideração importante é que a história familiar relatada é mais precisa em parentes próximos e perde a precisão em parentes mais distantes (LU et al., 2015). Em nosso estudo a representatividade de familiares afetados de 2º e 3º grau teve uma grande variação, o que pode ser explicado por essa afirmação. Não verificamos uma variação tão expressiva, quando comparamos os dados obtidos referentes aos familiares 1º e 2º, assim como demonstrados na maior parte dos estudos. A precisão da história familiar de câncer auto relatada em parentes de primeiro grau tem se mostrado $>75\%$ para a maioria dos cânceres (SYNGAL et al., 2015). Ziogas e Anton-Culverl (2009) coletaram a história familiar auto referida em uma casuística de 1.111 indivíduos. Em mais de 95% dos casos em que o indivíduo relatou a ausência de câncer em parentes de primeiro e segundo grau, foi porque de fato este familiar não tinha câncer e se fosse afirmado que um parente havia tido câncer, essa alegação também costumava ser condizente. Wideroff e colaboradores (2010) também reportaram achados semelhantes em uma casuística com mais de mil pacientes e mais de 20 mil de seus familiares, no qual concluíram que história familiar auto referida é na maior parte das vezes coerente com as falas dos indivíduos. Apesar de sua potencial imprecisão, a HF auto relatada pode ser mais relevante para uma previsão precisa do risco em ambientes clínicos, onde os profissionais de saúde normalmente não têm dados clínicos verificados sobre os parentes de seus pacientes, mas devem confiar nas informações disponíveis fornecidas pelos próprios pacientes (WEIGL et al., 2016).

As evidências do nosso estudo, juntamente com três estudos anteriores (BERMEJO et al., 2004; COOK et al., 2013; BHARATI et al., 2014), sustentam a importância de coleta da história familiar mesmo em mulheres proficientes do sistema de reparo MMR. Levando a crer que mutações do gene MMR explicam apenas uma pequena fração do risco familiar de câncer endometrial (COOK et al., 2013).

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

Nosso estudo permitiu caracterizar um grupo de mulheres diagnosticadas com câncer de endométrio proficientes para o sistema de reparo de pareamento incorreto do DNA, por meio da história familiar e possibilitou a identificação de 27 mulheres (64% da nossa casuística), que podem estar em risco para SNH. Em relação às SNH que têm o CCR no seu espectro de tumores, 26% preencheram critérios de Bethesda e 15% preencheram critérios de Amsterdam, sendo que 4% preencheram critérios para FAP atenuada. Já, 11% preencheram critérios para HBOC e 22% preencheram critério para síndrome Li-Fraumeni *Like* tipo 1. Ressaltamos que 33% apresentaram história pessoal de câncer abaixo dos 50 anos.

Os resultados aqui apresentados reforçam a importância da história familiar e devem encorajar uma maior conscientização sobre a importância da coleta e registro da HF de câncer, mesmo quando autorreferida.

Nossos resultados demonstraram que mesmo diante das novas tecnologias genômicas e do crescente conhecimento de aspectos genéticos e dos testes, a HF continua a destacar informações de risco, extremamente, significativas, que vão além da suscetibilidade genética, por tanto os indivíduos e suas famílias devem ser gerenciados com base na história pessoal e familiar para identificação de suspeitas para SNH.

A identificação de indivíduos com suspeita para SNH permite aos profissionais de saúde realizar medidas preventivas com a oportunidade de intervir em nome de não apenas um indivíduo, mas de uma família inteira. Além disso, a história familiar de câncer demonstrou ser uma ferramenta eficaz e de baixo custo, o que pode ser particularmente benéfico diante de uma realidade brasileira, na qual a maior parte da população não tem acesso a seguros de saúde e o custo dos testes genéticos ainda pode ser uma questão proibitiva para muitas pessoas.

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

- ACHATZ, M. I; OLIVIER, M; LE CALVEZ, F; MARTEL-PLANCHE, G; LOPES, A; ROSSI, B. M, et al. The TP53 mutation, R337H, is associated with Li-Fraumeni and Li-Fraumeni-like syndromes in Brazilian families. **Cancer Lett.** 245(1-2):96-102, 2007.
- ADACHI, T; TAKIGAWA, H; NOMURA, T; WATANABE, Y; & KOWA, H. Cowden Syndrome with a Novel PTEN Mutation Presenting with Partial Epilepsy Related to Focal Cortical Dysplasia. **Internal Medicine**, 57(1), 97–99, 2018
- AGARWAL, R. et al. Targeted therapy for hereditary cancer syndromes: hereditary breast and ovarian cancer syndrome, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, and Li-Fraumeni syndrome. **Discov Med**, v. 18, n. 101, p. 331-9, 2014. ISSN 1539-6509.
- AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Corpus Uteri-Carcinoma and Carcinosarcoma. **AJCC Cancer Staging Manual**. 8th ed. New York, NY: Springer; 661-669, 2017.
- ANDRADE, K. C; SANTIAGO, K. M; FORTES, F. P; MAMBELLI, L. I; NÓBREGA, A. F.; & ACHATZ, M. I. Early-onset breast cancer patients in the South and Southeast of Brazil should be tested for the TP53 p.R337H mutation. **Genetics and Molecular Biology**, 39(2), 199–202, 2016. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2014-0343.
- BATTE, B. A .L. et al. Consequences of universal MSI/IHC in screening endometrial cancer patients for Lynch syndrome. **Gynecol Oncol.** v. 134, n. 2, p. 319-325, 2014.
- BELLACOSA, A. Developmental Disease and Cancer: Biological and Clinical Overlaps. **American Journal of Medical Genetics**. Part A, 0(11), 2788–2796, 2013. doi: 10.1002/ajmg.a.36267.
- BENNETT, R. L. The family medical history as a tool in preconception consultation. **Journal of Community Genetics**, 3(3), 175–183, 2012. doi: 10.1007/s12687-012-0107-z.
- BHARATI, R.; JENKINS, M. A.; LINDOR, N. M.; MARCHAND, L. L.; GALLINGER, S.; HAILE, R. W; VITÓRIA, A. K. O risco de câncer endometrial para mulheres sem mutação germinativa em um gene de reparo de incompatibilidade de DNA depende da história familiar de câncer de endométrio ou câncer colorretal? **Oncology Gynecologic**, 133 (2), 287–292, 2014. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.03.011.
- BIRCH, J. M.; HARTLEY, A. L.; TRICKER, K. J.; PROSSER, J.; CONDIE, A.; KELSEY AM; et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. **Cancer Res.** 54(5):1298-304, 1994
- BLAND, A. E.; et al. Relationship between tamoxifen use and high risk endometrial cancer histologic types, **Gynecol. Oncol.** 112 (1) 150–154, 2009.
- BLUMENTHAL, G. M.; DENNIS, P. A. PTEN hamartoma tumor syndromes. **Eur J Hum Genet.**;16(11):1289-1300, 2008.
- BOKHMAN, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. **Gynecol. Oncol.** v. 15, p. 10–17, 1983.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rede nacional de câncer familiar: manual operacional. Rio de Janeiro: INCA, 2009.
- BRINTON, L.A. et al., Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial, **Gynecol. Oncol.** 129 (2) 277–284, 2013.

BUCHANAN, A. H.; CHRISTIANSON, C. A.; HIMMEL, T.; POWELL, K. P.; AGBAJE, A.; GINSBURG, G. S.; ORLANDO, L. A. Use of a Patient-Entered Family Health History Tool with Decision Support in Primary Care: Impact of Identification of Increased Risk Patients on Genetic Counseling Attendance. **Journal of Genetic Counseling**, 24(1), 179–188, 2015. doi:10.1007/s10897-014-9753-0

CABRERO, A. O. Cáncer Hereditario Importancia Y Necesidad De Detectarlo. **Mètode**. Universitat de València. 77, 59-63, 2013.

CAMPACCI, N. et al. Identification of hereditary cancer in the general population: development and validation of a screening questionnaire for obtaining the family history of cancer. **Cancer Med**, v. 6, n. 12, p. 3014-3024, Dec 2017. ISSN 2045-7634. ISSN 2045-7634.

CARETHERS, J. M.; STOFFEL, E. M. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. **World Journal of Gastroenterology**, 21(31), 9253–9261, 2015. doi: 10.3748/wjg.v21.i31.9253.

CHAO, A.; LAI, C.-H.; LEE, Y.-S.; UENG, S.-H.; LIN, C.-Y.; WANG, T.-H. Molecular characteristics of endometrial cancer coexisting with peritoneal malignant mesothelioma in Li-Fraumeni-like syndrome. **BMC Cancer**, 15(1), 2015. doi:10.1186/s12885-015-1010-x

CHEAH, P. Y.; WONG, Y. H.; CHAU, Y. P. et al. Germline bone morphogenesis protein receptor 1A mutation causes colorectal tumorigenesis in hereditary mixed polyposis syndrome. **Am J Gastroenterol**; 104:3027–3033, 2009.

CHRISTINAT, A.; PAGANI, O. Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: Lights and shadows. **The Breast**, 22(4), 375–382, 2013. doi:10.1016/j.breast.2013.04.006

Chompret A. The Li-Fraumeni syndrome. **Biochimie**. Jan;84(1):75-82, 2002.

COLOMBO, N.; CREUTZBERG, C.; AMANT, F.; BOSSE, T.; GONZÁLEZ-MARTÍN, A.; LEDERMANN, J.; SESSA, C. ESMO-ESGO-ESTRO Conferência de Consenso sobre o Câncer do Endométrio: Diagnóstico, Tratamento e Seguimento. **International Journal of Gynecological Cancer**, 26 (1), 2–30, 2016. doi:10.1097/IGC.0000000000000609

COOK, L. S.; NELSON, H. E.; STIDLEY, C. A.; DONG, Y.; ROUND, P. J.; AMANKWAH, E. K.; FRIEDENREICH, C. M. Endometrial Cancer and a Family History of Cancer. **Gynecologic Oncology**, 130(2), 334–339, 2013. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.04.053.

COUCH, F. J.; DESHANO M. L.; BLACKWOOD, M. A.; CALZONE, K.; STOPFER, J.; CAMPEAU L. et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. **N Engl J Med**, 336: 1409– 1415, 1997.

CURTIS, R. E.; FREEDMAN, D.M.; RON, E.; RIES, L. A. G.; HACKER, D. G.; EDWARDS, B. K. et al. New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973- 2000. Bethesda MD: National Cancer Institute, **NIH Publ.** No. 05-5302, 2006.

DA, M.; PENG, L.; ZHANG, Y.; YAO, J.; DUAN, Y.; WEN, Y. Synchronous double primary gastric and endometrial cancer: a case report and literature review. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, 8(7), 8573–8578, 2015.

DALEY, D.; LEWIS, S.; PLATZER, P. et al. Identification of susceptibility genes for cancer in a genome-wide scan: results from the colon neoplasia sibling study. **Am J Hum Genet**;82:723–736, 2008.

DANTAS, É. L. R.; et al. Genética do Câncer Hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**; v. 55, n. 3, p. 263-269, 2009.

DOMINGUEZ-VALENTIN, M.; THERKILDSEN, C.; DA SILVA, S.; NILBERT, M. Familial colorectal cancer type X: genetic profiles and phenotypic features. **Modern Pathology**, 28(1), 30–36, 2014. doi:10.1038/modpathol.2014.49.

EELES, R. A. Germline mutations in the TP53 gene. **Surveys C**, editor, 1995.

EPSTEIN, E.; BLOMQVIST, L. Imaging in endometrial cancer. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, 28(5), 721–739, 2014. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.007.

FEARON, E. R. Molecular genetics of colorectal cancer. **Annu Rev Pathol**; 6:479–507, 2011.

FLORIA-SANTOS, M. et al. Self-reported cancer family history is a useful tool for identification of individuals at risk of hereditary cancer predisposition syndrome at primary care centers in middle-income settings: a longitudinal study. **Genet Mol Biol**, v. 39, n. 2, p. 178-83, 2016. ISSN 1415-4757 (Print) 1415-4757.

FRANCISCO, I.; ALBUQUERQUE, C.; LAGE, P. et al. Familial colorectal cancer type X syndrome: two distinct molecular entities? **Familial Cancer**, 10: 623, 2011.

FREEMAN, S. F. et al. The Revised FIGO Staging System for Uterine Malignancies: Implications for MR Imaging. **RadioGraphics**; 32:1805–1827, 2012.

GARG, K.; SOSLOW, R. A. Endometrial Carcinoma in Women Aged 40 Years and Younger. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, 138(3), 335–342, 2014. doi:10.5858/arpa.2012-0654-ra.

GARRE, P.; MARTÍN, L.; SANZ, J. et al. BRCA2 gene: a candidate for clinical testing in familial colorectal cancer type X. **Clin Genet**;87:582–587, 2015.

GOCKLEY, A. A. et al. Durable response in a woman with recurrent low-grade endometrioid endometrial cancer and a germline BRCA2 mutation treated with a PARP inhibitor, **Gynecol Oncol**, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.028>.

GRODEN, J.; THLIVERIS, A.; SAMOWITZ, W. et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. **Cell**; 66:589–600, 1991.

HEMMINKI, K.; AALTONEN, L.; LI, X. Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. **Cancer**, 97(10), 2432–2439, 2003. doi:10.1002/cncr.11372.

HOBERT, J. A.; ENG, C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. **Genet Med**; 11:687–694, 2009.

IQBAL, J.; RAGONE, A.; LUBINSKI, J.; LYNCH, H. T.; MOLLER, P.; GHADIRIAN, P.; FOULKES, W. D.; ARMEL, S.; EISEN, A.; NEUHAUSEN, S. L.; SENTER, L.; SINGER, C. F.; AINSWORTH, P.; KIM-SING, C.; TUNG, N.; FRIEDMAN, E.; LLACUACHAQUI, M.; PING, S.; NAROD, S. A. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **Br J Cancer**;107:2005-2009, 2012.

- JI, M.; WANG, L.; SHAO, Y.; CAO, W.; XU, T.; CHEN, S.; YANG, K. A novel dysfunctional germline P53 mutation identified in a family with Li-Fraumeni syndrome. **American Journal of Cancer Research**, 8(1), 165–169, 2018
- JOSEPH, G., KAPLAN, C.; LUCE, J.; LEE, R.; STEWART, S.; GUERRA, C. et al. Efficient identification and referral of low-income women at high risk for hereditary breast cancer: a practice-based approach. **Public Health Genomics** 15:172–180, 2012.
- JUNG, W. B.; KIM, C. W.; YOON, Y. S.; PARK, I. J.; LIM, S.-B.; YU, C. S.; KIM, J. C. Observational Study: Familial Relevance and Oncological Significance of Revised Bethesda Guidelines in Colorectal Patients That Have Undergone Curative Resection. **Medicine**, 95(6), e2723, 2016. doi:10.1097/MD.0000000000002723.
- KARAMURZIN, Y. et al. Unusual DNA mismatch repair-deficient tumors in Lynch syndrome: a report of new cases and review of the literature. **Hum Pathol.** v. 43, n. 10, p. 1677-1687, 2012.
- KINNEY, A. Y.; STEFFEN L. E.; BRUMBACH B. H.; KOHLMANN W.; DU R.; LEE J. H. et al. Randomized noninferiority trial of telephone delivery of BRCA1/2 genetic counseling compared with in-person counseling: 1-year follow-up. **J. Clin. Oncol.** 34:2914–2924, 2016
- KNUDSON, A. G. Mutation and Cancer: Statistical Study of Retinoblastoma. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 68(4), 820–823, 1971.
- KOEHLI, L. M.; MORRIS, B. A.; SKAPINSKY, K.; GOERGEN, A.; LUDDEN, A. Evaluation of the Families SHARE workbook: an educational tool outlining disease risk and healthy guidelines to reduce risk of heart disease, diabetes, breast cancer and colorectal cancer. **BMC Public Health**, 15, 1120, 2015. doi: 10.1186/s12889-015-2483-x.
- KOH, P.-K.; KALADY, M.; SKACEL, M.; FAY, S.; MCGANNON, E.; SHENAL, J.; CHURCH, J. Familial colorectal cancer type X: polyp burden and cancer risk stratification via a family history score. **ANZ Journal of Surgery**, 81(7-8), 537–542, 2011. doi:10.1111/j.1445-2197.2010.05606.x.
- KREMEN, W. S.; PANIZZON, M. S.; CANNON, T. D. Genetics and Neuropsychology: A Merger Whose Time Has Come. **Neuropsychology**, 30(1), 1–5, 2016. doi:10.1037/neu0000254.
- KUMAR, P.; GILL, R. M.; PHELPS, A.; TULPUL, A.; MATTHAY, K.; NICOLAIDES, T. Surveillance Screening in Li-Fraumeni Syndrome: Raising Awareness of False Positives. **Cureus**, 10(4), e2527, 2018. doi:10.7759/cureus.2527.
- LAU, H.-Y.; CHEN, Y.-J.; YEN, M.-S.; CHAO, K.-C.; CHEN, R.-F.; YEH, S.-O.; TWU, N.-F. Clinicopathological Features and Survival in Young Taiwanese Women With Endometrial Carcinoma. **International Journal of Gynecological Cancer**, 24(6), 1015–1020, 2014. doi:10.1097/igc.0000000000000193.
- LEE, K.-D.; CHEN, C.-Y.; HUANG, H.-J.; WANG, T.-Y.; TENG, D.; HUANG, S.-H.; CHEN, M.-C. Increased risk of second primary malignancies following uterine cancer: a population-based study in Taiwan over a 30-year period. **BMC Cancer**, 15(1), 2015. doi:10.1186/s12885-015-1426-3.
- LEFEVRE, J. H.; BONILLA, C.; COLAS, C. et al. Role of rare variants in undetermined multiple adenomatous polyposis and early-onset colorectal cancer. **J Hum Genet**;57:709–716, 2012.
- LI, F. P; FRAUMENI, JF. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. **J Natl Cancer Inst.**; 43: 1367-73, 1969.

LIANG, S. X.; PEARL, M.; LIANG, S.; XIANG, L.; JIA, L.; YANG, B.; FADARE, O.; SCHWARTZ, P. E.; CHAMBERS, S. K.; KONG, B.; ZHENG, W. Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. *Int. J. Cancer*; 128, 763–770, 2011.

LIM, J. N. W.; HEWISON, J. Do people really know what makes a family history of cancer? **Health Expect**, v. 17, n. 6, p. 818-25, 2014. ISSN 1369-6513.

LLOYD K. M.; DENNIS, M. Cowden's disease. A possible new symptom complex with multiple system involvement. **Ann Intern Med**. Jan; 58():136-42, 1963

LORENZO-BERMEJO, J.; BUCHNER, F. L.; HEMMINKI, K. Familial risk of endometrial cancer after exclusion of families that fulfilled Amsterdam, Japanese or Bethesda criteria for HNPCC. **Ann Oncol**, 15:598–604, 2004.

LYNCH, H.T. et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. **Nature Reviews: cancer**. v. 15, p. 181-194, 2015.

MARTÍN-MORALES, L.; FELDMAN, M.; VERSHININ, Z.; GARRE, P.; CALDÉS, T.; LEVY, D. SETD6 dominant negative mutation in familial colorectal cancer type X. **Human Molecular Genetics**, 26(22), 4481–4493, 2017. doi:10.1093/hmg/ddx336.

MCCANN, G. A.; EISENHAUER, E. L. Hereditary cancer syndromes with high risk of endometrial and ovarian cancer: Surgical options for personalized care. **Journal of Surgical Oncology**, v. 111, n. 1, p. 118-124, 2014. doi: abs/10.1002/jso.23743.

MUKERJI, B.; BAPTISTE, C.; CHEN, L.; TERGAS, A. I.; HOU, J. Y.; ANANTH, C.V.; WRIGHT, J.D. Disparidades raciais em mulheres jovens com câncer endometrial. **Oncologia Ginecológica**, 148 (3), 527-534, 2018. . doi:10.1016/j.ygyno.2017.12.032.

NEJADTAGHI, M.; JAFARI, H.; FARROKHI, E.; SAMANI, K. G. Familial Colorectal Cancer Type X (FCCTX) and the correlation with various genes—A systematic review. **Current Problems in Cancer**, 41(6), 388–397, 2017. doi:10.1016/j.currproblcancer.2017.10.0.

NELEN, M. R.; PADBERG, G. W.; PEETERS, E. A.; LIN, A. Y.; VAN DEN HELM, B.; FRANTS R. R.; COULON, V.; GOLDSTEIN, A. M.; VAN REEN, M. M.; EASTON, D. F.; EELES, R. A.; HODGSEN, S.; MULVIHILL, J. J.; MURDAY, V. A.; TUCKER, M. A.; MARIMAN, E. C.; STARINK, T. M.; PONDER, B. A.; ROPERS, H. H.; KREMER, H.; LONGY, M.; ENG, C. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. **Nat Genet**. May; 13(1):114-6, 1996.

NELSON, H. D.; PAPPAS, M.; ZAKHER, B.; MITCHELL, J. P.; OKINAKA-HU, L.; FU, R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: A Systematic Review to Update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. **Ann Intern Med**. 160:255–266, 2014. doi: 10.7326/M13-1684.

NETO, N.; CUNHA, T. M. Do hereditary syndrome-related gynecologic cancers have any specific features? **Insights into Imaging**, 6(5), 545–552, 2015. doi: 10.1007/s13244-015-0425-x.

NIEMINEN, T. T.; ABDEL-RAHMAN, W. M.; RISTIMÄKI, A. et al. BMPRI1A mutations in hereditary nonpolyposis colorectal cancer without mismatch repair deficiency. **Gastroenterology**; 141:e23–e26, 2011.

NIH – National Cancer Institute. General Information About Endometrial Cancer. **Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version**, 2018a.

NIH – National Cancer Institute. Cellular Classification of Endometrial Cancer. **Endometrial Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version**, 2018b

OH, S. E.; KIM, S. H.; KIM, M. S.; KIM, M. K. Endometrial cancer occurrence five years after breast cancer in BRCA2 mutation patient. **Obstetrics & Gynecology Science**, 58(2), 175–178, 2015. doi: 10.5468/ogs.2015.58.2.175.

O’RIORDAN, J. M.; O’DONOGHUE, D.; GREEN, A. et al. Hereditary mixed polyposis syndrome due to a BMPR1A mutation. **Colorectal Dis**, 12:570–573, 2010.

OPŁAWSKI, M. et al. Identification of a gene expression profile associated with the regulation of angiogenesis in endometrial cancer. **Mol Med Rep**, v. 16, n. 3, p. 2547-2555, 2017. ISSN 1791-3004. Disponível em: <
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28656251> >.

PAIXÃO, D.; GUIMARÃES, M. D.; DE ANDRADE, K. C.; NÓBREGA, A. F.; CHOJNIAK, R.; ACHATZ, M. I. Whole-body magnetic resonance imaging of Li-Fraumeni syndrome patients: observations from a two rounds screening of Brazilian patients. **Cancer Imaging**, 18, 27, 2018. doi:10.1186/s40644-018-0162-8.

PELLERIN, G. P.; FINAN, M. A. Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: A clinicopathological analysis. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 193(5), 1640–1644, 2005. doi:10.1016/j.ajog.2005.05.003

PENKERT, J.; SCHMIDT, G.; HOFMANN, W.; SCHUBERT, S.; SCHIECK, M.; AUBER, B.; STEINEMANN, D. Breast cancer patients suggestive of Li-Fraumeni syndrome: mutational spectrum, candidate genes, and unexplained heredity. **Breast Cancer Research**, 20, 87, 2018. doi:10.1186/s13058-018-1011-1.

PROLLA, C. M. D. et al. Knowledge about breast cancer and hereditary breast cancer among nurses in a public hospital. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 23, p. 90-97, 2015. ISSN 0104-1169. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692015000100090&nrm=iso >.

RICH, T. A. et al. Comparison of attitudes regarding preimplantation genetic diagnosis among patients with hereditary cancer syndromes. **Fam Cancer**, v. 13, n. 2, p. 291-9, 2014. ISSN 1389-9600.

RICKS-SANTI, L. J. et al. Predictors of Self-Reported Family Health History of Breast Cancer. **Journal of Immigrant and Minority Health**, v. 18, n. 5, p. 1175-1182, 2016. doi: 10.1007/s10903-015-0253-6.

RILEY, B. D.; CULVER, J. O.; SKRZY尼亚, C.; SENTER, L. A.; PETERS, J. A.; COSTALAS, J. W.; TREPANIER, A. M. Essential Elements of Genetic Cancer Risk Assessment, Counseling, and Testing: Updated Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. **Journal of Genetic Counseling**, 21(2), 151–161, 2012. doi:10.1007/s10897-011-9462-x.

RODRIGUEZ-BIGAS, M. A. et al. A National Cancer Institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda Guidelines. **J. Natl Cancer Inst.** 89, 1758–1762, 1997.

ROSA, R. C. A.; FERRAZ, V. E. F. Caracterização molecular de tumores de endométrio quanto à proficiência do sistema de reparo de pareamento incorreto de DNA, Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, 2018.

SAAM, J. et al. Hereditary Cancer-Associated Mutations in Women Diagnosed with Two Primary Cancers: An Opportunity to Identify Hereditary Cancer Syndromes after the First Cancer Diagnosis. **Oncology**, v. 88, n. 4, p. 226-233, 2015. ISSN 0030-2414. doi:10.1159/000368836.

SAAM, J. et al. Patients Tested at a Laboratory for Hereditary Cancer Syndromes Show an Overlap for Multiple Syndromes in Their Personal and Familial Cancer Histories. **Oncology**, v. 89, n. 5, p. 288-93, 2015b. ISSN 0030-2414.

SAGNE, C.; MARCEL, V.; BOTA, M.; MARTEL-PLANCHE, G.; NOBREGA, A.; PALMERO, E. I.; ACHATZ, M. I. Age at cancer onset in germline TP53 mutation carriers: association with polymorphisms in predicted G-quadruplex structures. **Carcinogenesis**, 35(4), 807–815, 2014. doi: 10.1093/carcin/bgt381.

SÁNCHEZ-DE-ABAJO, A.; DE LA HOYA, M.; VAN PUIJENBROEK, M. et al. Molecular analysis of colorectal cancer tumors from patients with mismatch repair-proficient hereditary nonpolyposis colorectal cancer suggests novel carcinogenic pathways. **Clin Cancer Res**;13:5729–5735, 2007.

SÁNCHEZ-TOMÉ, E.; RIVERA, B.; PEREA, J. et al. Genome-wide linkage analysis and tumoral characterization reveal heterogeneity in familial colorectal cancer type X. **J Gastroenterol**;657. 66-50, 2015.

SCAN - Singapore Cancer Network. Guidelines for Referral for Genetic Evaluation of Common Hereditary Cancer Syndromes. **Ann Acad Med Singapore**, v. 44, n. 10, p. 492-510, 2015. ISSN 0304-4602.

SCHULER, N.; PALM, J.; SCHMITZ, S.; LORAT, Y.; RÜBE, C. E. (2017). Increasing genomic instability during cancer therapy in a patient with Li-Fraumeni syndrome. **Clinical and Translational Radiation Oncology**, 7, 71–78. doi:10.1016/j.ctro.2017.10.004

SCHULZ, E.; KLAMPFL, P.; HOLZAPFEL, S. et al. Germline variants in the SEMA4A gene predispose to familial colorectal cancer type X. **Nat Commun**; 5:5191, 2014.

SJÖBLOM, T.; JONES, S.; WOOD, L. D. et al. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. **Science**; 314:268–274, 2006.

SON, Y. et al. Completeness of pedigree and family cancer history for ovarian cancer patients. **J Gynecol Oncol**, v. 25, n. 4, p. 342-8, 2014. ISSN 2005-0380.

SUSSNER, K. M.; JANDORF, L.; & VALDIMARSDOTTIR, H. B. Educational needs about cancer family history and genetic counseling for cancer risk among frontline healthcare clinicians in New York City. **Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics**, 13(9), 785–793, 2011. doi:10.1097/GIM.0b013e31821afc8e.

SYNGAL, S. et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. **Am J Gastroenterol**, v. 110, n. 2, p. 223-62; quiz 263, 2015. ISSN 0002-9270.

TANAKAYA, K. Current clinical topics of Lynch syndrome. **International Journal of Clinical Oncology**, 2018. doi:10.1007/s10147-018-1282-7.

TAKEDA, T.; TSUJI, K.; BANNO, K.; YANOKURA, M.; KOBAYASHI, Y.; TOMINAGA, E.; AOKI, D. Screening for Lynch syndrome using risk assessment criteria in patients with ovarian cancer. **Journal of Gynecologic Oncology**, 29(3), e29, 2018.

TEHRANIFAR, P.; WU, H.-C.; SHRIVER, T.; CLOUD, A. J.; TERRY, M. B. Validação de dados de histórico familiar de câncer em famílias de alto risco: a influência do local de câncer, etnia, grau de parentesco e repórteres de várias famílias. **American Journal of Epidemiology**, 181 (3), 204-212, 2015. doi:10.1093/aje/kwu258.

UMAR, A. et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. **J. Natl Cancer Inst.** 96, 261–268, 2004. This is the source of the Revised Bethesda Guidelines for MSI testing.

UNDERWOOD, S. M.; KELBER, S. Enhancing the collection, discussion and use of family health history by consumers, nurses and other health care providers. **Nursing Clinics of North America**, 50(3), 509–529, 2015. doi:10.1016/j.cnur.2015.05.006.

VECCHIO, M. M. Breast Cancer Screening in the High-risk Population. **Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing**, 5(1), 46–50, 2018. doi:10.4103/apjon.apjon_53_17.

WANG, Q. Cancer predisposition genes: molecular mechanisms and clinical impact on personalized cancer care: examples of Lynch and HBOC syndromes. **Acta Pharmacol Sin**, v. 37, n. 2, p. 143-9, 2016. ISSN 1671-4083 (Print).

WARTHIN, A. S. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913.. **CA Cancer J Clin**, v. 35, n. 6, p. 348-59, 1985 (1913).

WATKINS, J. C.; YANG, E. J.; MUTO, M. G.; FELTMATE, C. M.; BERKOWITZ, R. S.; HOROWITZ, N. S.; HOWITT, B. E. Universal Screening for Mismatch-Repair Deficiency in Endometrial Cancers to Identify Patients With Lynch Syndrome and Lynch-like Syndrome. **International Journal of Gynecological Pathology**, 1, 2016. doi:10.1097/pgp.0000000000000312

WEIGL, K. et al. Family history and the risk of colorectal cancer: The importance of patients' history of colonoscopy. **Int J Cancer**, v. 139, n. 10, p. 2213-20, 2016. ISSN 0020-7136.

WIDEROFF, L.; GARCEAU, A. O.; GREENE, M. H.; DUNN, M.; MCNEEL, T.; MAI, P.; GRAUBARD, B. I. Coherence and Completeness of Population-based Family Cancer Reports. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, 19(3), 799–810, 2010. doi:10.1158/1055-9965.epi-09-1138.

WIN, A. K.; REECE, J. C.; RYAN, S. Family History and Risk of Endometrial Cancer. **Obstetrics & Gynecology**, 125(1), 89–98, 2015. doi:10.1097/aog.0000000000000563

WOOD, M. E. et al. Quality of Cancer Family History and Referral for Genetic Counseling and Testing Among Oncology Practices: A Pilot Test of Quality Measures As Part of the American Society of Clinical Oncology Quality Oncology Practice Initiative. **Journal of Clinical Oncology**, v. 32, n. 8, p. 824-829, 2014. doi:10.1200/JCO.2013.51.4661.

YAMAGUCHI, T.; FURUKAWA, Y.; NAKAMURA, Y.; MATSUBARA, N.; ISHIKAWA, H.; ARAI, M.; SUGIHARA, K. Comparison of clinical features between suspected familial colorectal cancer type X and Lynch syndrome in Japanese patients with colorectal cancer: a cross-sectional study conducted by the Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, 45(2), 153–159, 2014. doi:10.1093/jjco/hyu190

YEHIA, L.; NI, Y.; SESOCK, K.; NIAZI, F.; FLETCHER, B.; CHEN, H. J. L.; ENG, C. (2018). Unexpected cancer-predisposition gene variants in Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome patients without underlying germline PTEN mutations. **PLoS Genetics**, 14(4), e1007352. doi:10.1371/journal.pgen.1007352.

ZIOGAS, A.; ANTON-CULVER, H. Validation of family history data in cancer family registries. **American Journal of Preventive Medicine**, 24(2), 190–198, 2003. doi:10.1016/s0749-3797(02)00593-7.

ZIOGAS, A.; HORICK, N. K.; KINNEY, A. Y.; LOWERY, J. T.; DOMCHEK, S. M.; ISAACS, C.; PLON, S. E. Clinically Relevant Changes in Family History of Cancer Over Time. **Jama**, 306(2), 172–178, 2011. doi:10.1001/jama.2011.955.

APÊNDICE 1

Agrupamento Familiar: A.B.S

APÊNDICE 2

Agrupamento Familiar: A.V.M

APÊNDICE 3

Agrupamento Familiar: R.A

APÊNDICE 4

Agrupamento Familiar:

APÊNDICE 5

Bethesda: A.R.S

APÊNDICE 6

Bethesda/Amsterdam II/FAP atenuada/HP<50: C.L

APÊNDICE 7

Bethesda: C.T

APÊNDICE 8

Bethesda/Amsterdam: M.E.J

APÊNDICE 10

Bethesda/Li-Fraumeni: N.O

APÊNDICE 11

Bethesda/Amsterdam: S.P

APÊNDICE 12

Hboc/HP<50: C.F

APÊNDICE 13

HP<50: F.G

APÊNDICE 14

HP<50: G.M

APÊNDICE 15

HP<50: G.M.A

APÊNDICE 16

Li-Fraumeni Tipo 1: C.S

APÊNDICE 18

Li-Fraumeni Tipo 1: I.R

APÊNDICE 19

Li-Fraumeni Tipo 1: L.F

APÊNDICE 20

Li-Fraumeni Tipo 1: M.H

APÊNDICE 21

Li-Fraumeni Tipo 1: N. A

APÊNDICE 22

Amsterdam: J. F.

APÊNDICE 24

HBOC: M. G. O.

APÊNDICE 25

HBOC/HP<50: M. E.

APÊNDICE 26

HP<50: M. A. S.

APÊNDICE 27

HP<50: S. H

ANEXO 1 – Parecer emitido pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital de Ribeirão Preto com aprovação para execução do projeto

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Ribeirão Preto, 08 de junho de 2016.

Ofício nº 1935/2016
CEP/MGV

PROCESSO HCRP nº 5516/2016

Prezados Pesquisadores,

O trabalho intitulado **"DETECÇÃO E DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE LYNCH E PPAP EM PACIENTES COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO" – Projeto de Pesquisa Versão 2 (modificada em 28/04/2016)**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 429ª Reunião Ordinária realizada em 06/06/2016, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido Versão 2 (modificada em 28/04/2016); o Biorrepositório denominado "Síndromes de Lynch e PPAP" e o Termo de Consentimento para Guarda de Material Biológico.

De acordo com Carta Circular nº 003/2011/CONEP/CNS, datada de 21/03/2011, o sujeito de pesquisa ou seu representante, quando for o caso, deverá rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última do referido Termo; o pesquisador responsável deverá da mesma forma, rubricar todas as folhas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE – apondo sua assinatura na última página do referido Termo.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (ICH-GCP), bem como a Resolução nº 466/2012 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente,

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

REGINALDO CRUZ ALVES ROSA
PROF. DR. VICTOR EVANGELISTA DE FARIA FERRAZ
Depto. de Genética da FMRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Campus Universitário – Monte Alegre
14048-900 Ribeirão Preto SP

Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP e FMRP-USP
FWA-00002733; IRB-00002186 e
Registro Plataforma Brasil /CONEP nº 5440
(016) 3902-2228
cep@hcrp.usp.br

www.hcrp.usp.br

ANEXO 2 – Questionário de Rastreamento Primário (QRP)

Questionário de Rastreamento Primário

Hospital de Câncer de Barretos - Departamento de Oncogenética

Nome: _____

Nome da mãe: _____

Data Nascimento: _____

CPF: _____

Cidade e UF: _____

Data: _____

1) Você teve câncer antes dos 50 anos de idade?

☐ sim. Qual _____☐ não

2) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), algum caso de:

• Câncer de mama antes dos 50 anos de idade: ☐ sim ☐ não• Câncer de intestino antes dos 50 anos de idade: ☐ Sim ☐ não• Câncer de ovário antes dos 50 anos de idade: ☐ Sim ☐ não3) Há, entre seus familiares próximos (pais, irmãos, filhos, avós e tios (as)), **3 ou mais** casos de câncer **antes dos 50 anos** de idade?☐ sim☐ não