



**CURSO DE MEDICINA**

**RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO**

**ANÁLISE DAS VARIANTES GENÉTICAS GERMINATIVAS EM *BRCA1* E *BRCA2*  
CAUSADORAS DE SÍNDROME DO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO  
HEREDITÁRIO NA BAHIA**

**SALVADOR  
2024**

**RODRIGO AMAZONAS SAMPAIO**

**ANÁLISE DAS VARIANTES GENÉTICAS GERMINATIVAS EM *BRCA1* E *BRCA2*  
CAUSADORAS DE SÍNDROME DO CÂNCER DE MAMA E OVÁRIO  
HEREDITÁRIO NA BAHIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador: Me. Diego Santana Chaves Geraldo Miguel

**SALVADOR  
2024**

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, agradeço imensamente por todo incentivo, amor e carinho ao longo da vida. Se cheguei aqui foi por vocês acreditarem em mim.

Ao professor Diego Miguel, sou grato pela oportunidade de investigar o mundo da genética do câncer, sem nunca perder de vista o impacto na vida de cada indivíduo. Sua orientação possibilitou que a jornada do TCC fosse de muito aprendizado e leve.

Ao amigo Rafael Carvalho, que me incentivou a me aventurar na genética médica e esteve ao meu lado em todo esse processo, compartilhando dúvidas, anseios e soluções, muito obrigado.

À professora de Metodologia da Pesquisa Mary Gomes, gostaria de agradecer, especialmente, pelo apoio e aconselhamento nos momentos de dificuldade.

Por último, mas não menos importante, serei sempre grato a todos amigos e familiares que me sempre me apoiaram em minha jornada acadêmica.

## RESUMO

**Introdução:** O câncer é, essencialmente, uma doença genômica, causada pelo acúmulo de mutações genéticas ao DNA de uma célula normal. Em 5 a 10% dos indivíduos com câncer, é identificada uma variante patogênica germinativa, ou seja, herdada de seus progenitores. Estes indivíduos são portadores de determinadas síndromes de predisposição ao câncer, dependentes do gene afetado. A principal causa da Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário (*HBOC* – do inglês, *Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome*) é uma variante patogênica nos genes *BRCA1* e/ou *BRCA2*, que estão envolvidos no processo de resposta ao dano no DNA. O diagnóstico precoce da síndrome possibilita a realização de rastreamento individualizado e até mesmo procedimentos como a adenomastectomia bilateral e salpingo-ooforectomia redutoras de risco. Nesse contexto, é importante o conhecimento da prevalência e do perfil das variantes em *BRCA1* e *BRCA2* na população baiana, a fim de guiar as políticas públicas de prevenção e tratamento de câncer hereditário. **Objetivo:** Descrever a quantidade e as características das variantes patogênicas germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* associadas à Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário no estado da Bahia. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo observacional tipo corte transversal de dados secundários genéticos obtidos de uma amostra de 3100 indivíduos encaminhados para avaliação genética germinativa devido à alta suspeição de *HBOC* na Bahia. Os dados foram analisados através do Programa Excel e apresentados através de números absolutos e percentuais. **Resultados:** Dentre os 3100 indivíduos, foram identificadas variantes patogênicas de *BRCA1* ou *BRCA2* em 139 (4,5%), sendo 81 (58%) em *BRCA1* e 58 (42%) em *BRCA2*. Foram encontradas 23 variantes distintas de *BRCA1*, sendo a variante c.211A>G a de maior prevalência (19 indivíduos). Em *BRCA2*, foram identificadas 24 variantes, sendo a de maior prevalência a variante c.5216dupA (10 indivíduos). Duas variantes de *BRCA2* (c.607dupA e c.156dupT) identificadas não haviam sido descritas previamente na literatura. **Conclusão:** O estudo constatou, na população do estado da Bahia, encaminhada para a realização do painel genético de câncer, uma prevalência congruente ao que é encontrado a nível mundial. Também, foi possível identificar as variantes mais prevalentes na população estudada, além de duas variantes previamente desconhecidas.

Palavras-chave: Câncer. *BRCA1*. *BRCA2*. *HBOC*. Bahia.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cancer is essentially a genomic disease, caused by the accumulation of genetic mutations in the DNA of a normal cell. In 5 to 10% of individuals with cancer, a pathogenic germline variant is identified, which means it was inherited from their parents. These individuals carry certain cancer predisposition syndromes, dependent on the affected gene. The main cause of Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome (HBOC) is a pathogenic variant in the BRCA1 and/or BRCA2 genes, which are involved in the DNA damage response process. Early diagnosis of the syndrome enables individualized screening and even risk-reducing surgeries, such as bilateral mastectomy and salpingo-oophorectomy. In this context, understanding the prevalence and patterns of BRCA1 and BRCA2 variants in the population from the state of Bahia is important to guide public policies for the prevention and treatment of hereditary cancer. **Objective:** To describe the quantity and characteristics of pathogenic germline variants in BRCA1 and BRCA2 associated with Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome in Bahia. **Materials and methods:** This is a cross-sectional observational study of genetic data obtained from a sample of 3100 individuals referred for germline genetic evaluation due to high suspicion of HBOC in Bahia. **Results:** Among the 3100 individuals, pathogenic variants of BRCA1 or BRCA2 were identified in 139 (4.5%), with 81 (58%) in BRCA1 and 58 (42%) in BRCA2. Twenty-three distinct variants of BRCA1 were found, with the c.211A>G variant as the most prevalent (19 individuals). In BRCA2, 24 variants were identified, with the c.5216dupA variant as the most prevalent (10 individuals). Two BRCA2 variants (c.607dupA and c.156dupT) identified had not been previously described in the literature. **Conclusion:** The study noted that the prevalence of BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants in the population referred for genetic cancer panel testing to be comparable to what is found worldwide. Additionally, it was possible to identify the most prevalent variants in the studied population, as well as two previously unknown variants.

Keywords: Cancer. *BRCA1*. *BRCA2*. *HBOC*. Bahia.

## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO .....</b>                               | <b>6</b>  |
| <b>2 OBJETIVO .....</b>                                 | <b>9</b>  |
| <b>3 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>                     | <b>10</b> |
| <b>3.1 Os genes .....</b>                               | <b>10</b> |
| <b>3.2 Mecanismo molecular e celular .....</b>          | <b>10</b> |
| <b>3.3 Penetrância e risco.....</b>                     | <b>11</b> |
| <b>3.4 Impacto do diagnóstico .....</b>                 | <b>12</b> |
| <b>4 MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>                      | <b>14</b> |
| <b>4.1 Desenho de estudo.....</b>                       | <b>14</b> |
| <b>4.2 Local e período.....</b>                         | <b>14</b> |
| <b>4.3 Amostra do estudo .....</b>                      | <b>14</b> |
| <b>4.4 Instrumentos de coleta e fonte de dados.....</b> | <b>15</b> |
| <b>4.5 Materiais.....</b>                               | <b>15</b> |
| <b>4.5.1 Tamanho amostral.....</b>                      | <b>15</b> |
| <b>4.5.2 Variáveis .....</b>                            | <b>15</b> |
| <b>4.5.3 Sequenciamento .....</b>                       | <b>15</b> |
| <b>4.6 Plano de Análise.....</b>                        | <b>16</b> |
| <b>4.7 Aspectos Éticos.....</b>                         | <b>16</b> |
| <b>5 RESULTADOS .....</b>                               | <b>17</b> |
| <b>6 DISCUSSÃO .....</b>                                | <b>20</b> |
| <b>7 CONCLUSÃO.....</b>                                 | <b>23</b> |
| <b>REFERÊNCIAS .....</b>                                | <b>24</b> |
| <b>ANEXO A – Parecer do CEP .....</b>                   | <b>29</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer pode ser descrito como um crescimento celular anormal originado por uma célula que sofre diversas mutações, as quais lhe conferem as marcas registradas do câncer – características comuns às células neoplásicas, como a evasão ao sistema imune, a angiogênese sustentada e a autossuficiência nos sinais de crescimento. Essas marcas encontradas nas células tumorais são responsáveis pela alta capacidade de replicação celular e pela resistência aos mecanismos de defesa e antitumorais do organismo.<sup>1</sup>

Em 2020, estima-se que houve cerca de 19 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de mortes relacionadas à doença, sendo o continente americano responsável por 20,9% da incidência e 14,2% da mortalidade global. A patologia é a segunda maior causa de morte no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Assim, tanto por sua alta incidência, quanto por sua taxa de mortalidade elevada, o câncer é uma doença de alto impacto socioeconômico em todo o planeta.<sup>2</sup>

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer estima que, para o triênio de 2023 a 2025, ocorrerão, anualmente, mais de 480 mil casos novos de câncer, excluindo os Cânceres de Pele Não Melanoma (CPNM), e mais de 700 mil, ao incluir os CPNM. Dentre os novos casos, espera-se que 244 mil (50,5%) sejam em mulheres e 239 mil (49,5%), em homens. Na população feminina, o Câncer de Mama é o de maior incidência, estimado em 73 mil (30,1%) casos, seguido do Câncer de Cólon e Reto, com 23 mil (9,7%) casos novos estimados. Entre os homens, o Câncer de Próstata será o mais incidente, com 71 mil (30%) casos novos e, em seguida, o Câncer de Cólon e Reto, com quase 22 mil (9,2%) casos. Quanto à mortalidade, em 2020, foram registrados mais de 225 mil óbitos por câncer no Brasil, sendo majoritariamente em homens (52%). Responsável por 12,7% das mortes por câncer em 2020, o Câncer de Traqueia, Brônquios e Pulmões foi a neoplasia com maior número de óbitos.<sup>3,4</sup>

O câncer é uma doença genômica, visto que é resultado de mutações cumulativas no DNA de uma célula normal. A carcinogênese pode envolver centenas de genes e está relacionada, principalmente aos proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA.<sup>5</sup> A maioria dessas mutações são somáticas, o que significa que ocorrem ao acaso ao longo da vida e estão presentes apenas nas células tumorais, não sendo relacionadas à hereditariedade.<sup>6</sup> Todavia, existem, também, as mutações germinativas, que são herdadas verticalmente, ou seja,

passadas de pais para filhos, e causam as síndromes de predisposição hereditária ao câncer. Normalmente, essas mutações são autossômicas dominantes e de alta penetrância e estão presentes em 5 a 10% de todos os casos de câncer. O descobrimento e esclarecimento dessas síndromes e dos genes que as causam permitiu uma melhor compreensão do desenvolvimento do câncer, assim como melhoria de desfechos clínicos, por meio da prevenção através de mudança de hábitos e padrões de rastreio, terapias específicas e indicações de cirurgias profiláticas.<sup>7</sup>

Dentre as síndromes de predisposição hereditária ao câncer, a Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário (*HBOC* – do inglês, *Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome*) associada aos genes *BRCA1* e *BRCA2* é a responsável pela maior parte dos cânceres de mama hereditários. Estima-se, que, em indivíduos com variantes patogênicas em *BRCA1*, o risco cumulativo de câncer de mama aos 70 anos é de cerca de 60%, enquanto em indivíduos com variantes patogênicas em *BRCA2*, é de aproximadamente 55%. Também é notável que mulheres com mutações em tais genes desenvolvem câncer de mama mais precocemente do que aquelas que não apresentam variantes patogênicas. O risco de câncer de ovário é significativamente maior em indivíduos portadores de variante patogênica em *BRCA1* (risco cumulativo aos 70 anos de 59%) do que em *BRCA2* (risco cumulativo aos 70 anos de 16,5%). Além do risco significativamente aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama e ovário, as variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2* também estão relacionadas, em menor grau, com o aumento de risco para o desenvolvimento de câncer de próstata, câncer de pâncreas e melanoma.<sup>6,8</sup>

O impacto do conhecimento e diagnóstico da Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário associado ao *BRCA1* e *BRCA2* se deve à possibilidade de prevenção e terapias específicas para a mutação. Em indivíduos com variante patogênica de um dos genes, há a possibilidade de ser realizada a adenomastectomia bilateral profilática, mesmo sem um diagnóstico de câncer de mama, e, naqueles que já têm o diagnóstico, a adenomastectomia contralateral à mama onde se encontra a lesão é indicada. Também é possível realizar a ooforectomia bilateral profilática, para reduzir o risco de câncer de ovário.<sup>9</sup>

Nesse contexto, é evidente a repercussão que o câncer tem na sociedade, não sendo diferente no Brasil. É válido ressaltar, porém, que a maior parte da literatura sobre a hereditariedade do câncer corresponde a populações não brasileiras e, mesmo que o padrão genético seja semelhante, é importante compreender melhor as características epidemiológicas específicas da



população local, a fim de dispor de mais informações que auxiliem a gestão pública a definir as políticas de prevenção, diagnóstico precoce e tratamento adequados para seus cidadãos e os profissionais de saúde a aconselharem os indivíduos com alto risco de apresentar uma síndrome genética de predisposição ao câncer, como a *HBOC*. Por isso, mais estudos com amostras da população brasileira são necessários para guiar a tomada de decisão médica. Desse modo, faz-se pertinente responder à seguinte questão: quais são as variantes patogênicas em pacientes de alto risco de síndrome de predisposição ao câncer na Bahia?

## **2 OBJETIVO**

Descrever a quantidade e as características das variantes patogênicas germinativas em *BRCA1* e *BRCA2* associadas à Síndromes do Câncer de mama e Ovário Hereditário no Bahia.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

#### 3.1 Os genes

O gene *BRCA1* (*Breast Cancer 1*) identificado pela primeira vez por Hall *et al.*<sup>10</sup> (1990). A partir da análise genômica de indivíduos que faziam parte de famílias com história sugestiva de câncer de mama hereditário (diagnósticos em indivíduos mais jovens, neoplasia bilateral frequente e maior número de casos em homens), foi revelada a relação dessa síndrome com mutações no cromossomo 17, na região 17q21. Quatro anos mais tarde, Miki *et al.*<sup>11</sup> (1994) descreveram a estrutura do *BRCA1*, após clonarem com sucesso o gene. Foi constatado que o gene é expresso em diversos tecidos humanos e codifica uma proteína composta por 1863 aminoácidos, contendo um domínio em dedo de zinco em sua região amino-terminal.

Enquanto isso, o *BRCA2* (*Breast Cancer 2*) foi localizado em 1994 e descrito em 1995, por Wooster *et al.*<sup>12,13</sup> (1994), através da análise genômica de famílias com história sugestiva de câncer de mama hereditário, mas que não foram encontradas mutações em *BRCA1*. Localizado no cromossomo 13, na região 13q12-q13, inicialmente foram descritas seis mutações no gene presentes nas famílias analisadas. Foi constatado, também, que a mutação em *BRCA2* aumenta o risco de câncer de mama em magnitude semelhante ao *BRCA1*, enquanto o risco de câncer de ovário é consideravelmente menor quando comparado com indivíduos com mutação patogênica em *BRCA1*.

#### 3.2 Mecanismo molecular e celular

Tanto o *BRCA1*, quanto o *BRCA2* são genes supressores de tumor expressos em muitos tecidos humanos, portanto, quando um indivíduo herda uma variante patogênica de um dos genes, evidencia-se predisposição a não somente os cânceres de mama e ovário.<sup>14</sup> Ambos os genes codificam proteínas (proteínas BRCA1 e BRCA2) que desempenham importante papel no processo de resposta ao dano no DNA, especialmente em um dos principais mecanismos de reparo, a recombinação homóloga (HR).<sup>15</sup>

A resposta ao dano no DNA é um processo fundamental para impedir a instabilidade genômica, que favorece a carcinogênese. Esse processo envolve complexos proteicos que atuam desde a detecção do dano até o reparo do erro. O dano ao DNA mais preocupante é a quebra de fita

dupla (*double strand breaks*) e pode ser reparado por recombinação homóloga ou por união não-homóloga das extremidades. A recombinação homóloga é o processo mais seguro de reparo de quebras de fita dupla do DNA, por utilizar a cromátide irmã como modelo nas fases S e G2 do ciclo celular. Nesse processo, há uma série de proteínas, codificada por diferentes genes, que desempenham papéis de reconhecimento de dano, de sinalização e do reparo em si.<sup>15</sup>

O *BRCA1* atua em diferentes mecanismos de reparo, desempenhando papéis fundamentais para a garantia da estabilidade genômica. Na recombinação homóloga, a proteína codificada pelo gene se liga ao complexo responsável por reconhecer o dano e interage com os efetores do reparo e facilita a localização e ressecção do erro. Assim, a interação do *BRCA1* com outros genes, inclusive o *BRCA2*, explica porque mutações em outros genes envolvidos nesse processo, como o *PALB2* e o *RAD51*, também resultam na síndrome do câncer de mama e ovário hereditário. Além disso, o *BRCA1* também aparenta desempenhar função na regulação do ciclo celular, atuando na ativação dos checkpoints G1/S e G2/M.<sup>15,16</sup>

O *BRCA2* também participa da recombinação homóloga, secretando proteína homônima que se liga e recruta a enzima RAD51 ao local de quebra de fita dupla, permitindo que esta desempenhe seu papel fundamental na recombinação. Ademais, o *BRCA2* protege a replicação de DNA de defeitos, por impedir a degradação da nova fita de DNA quando há interrupção na forquilha de replicação. Ambas as proteínas BRCA1 e BRCA2 se ligam diretamente à PALB2, portanto, o complexo BRCA1-PALB2-BRCA2 é essencial para o reconhecimento do dano e do reparo via recombinação homóloga.<sup>15,17</sup>

Assim, nota-se que os genes *BRCA1* e *BRCA2* desempenham funções moleculares de suma importância e, através de distintos e sinérgicos mecanismos e da cooperação entre si e com outros genes, protege o genoma. Portanto, variantes patogênicas que causam a inativação de um desses genes propiciam a carcinogênese, sobretudo, nos tecidos mamários e ovarianos.

### **3.3 Penetrância e risco**

Penetrância é o risco de um indivíduo com um genótipo patogênico de apresentar o fenótipo da doença ao longo da vida – nesse caso, algum câncer. As mutações em *BRCA1* e *BRCA2* são consideradas de alta penetrância, o que significa que os indivíduos que vivem com essas mutações possuem risco elevado de serem diagnosticados com câncer em algum momento. O

câncer mais diagnosticado é o câncer de mama, tendo, em indivíduos do sexo feminino, risco cumulativo aos 80 anos estimado em cerca de 70% para mutações em ambos os genes. O Câncer de ovário está mais relacionado a mutações no *BRCA1*, tendo risco cumulativo aos 80 anos de aproximadamente 40% nestes indivíduos e menor que 20% em indivíduos com mutação no *BRCA2*.<sup>18</sup>

Os indivíduos que herdam variantes patogênicas em *BRCA1* ou *BRCA2* também possuem risco elevado, em menor magnitude, para outros cânceres. Para o câncer de próstata, o risco cumulativo aos 85 anos é estimado em 29%, para pessoas com variantes do *BRCA1* e 60%, para *BRCA2*. O câncer de pâncreas também está relacionados aos genes, havendo risco cumulativo aos 80 anos de cerca 3% em homens e, 2,3% em mulheres, tanto para mutações em *BRCA1*, quanto em *BRCA2*.<sup>19,20</sup>

### **3.4 Impacto do diagnóstico**

A identificação e o estudo da Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário, além de contribuir para a compreensão da carcinogênese, possibilita a modificação de conduta médica para melhor atender aos indivíduos que vivem com a doença.

Devido à possível modificação de conduta médica, indica-se a testagem de genes de predisposição ao câncer de mama de alta penetrância (*BRCA1*, *BRCA2*, *CDH1*, *PALB2*, *PTEN* e *TP53*) nos seguintes casos suspeitos: câncer em mulheres com menos de 50 anos; múltiplos cânceres de mama primários (síncronos ou metacrônicos); câncer de mama triplo-negativo; câncer de mama lobular associado à história familiar de câncer gástrico difuso; câncer de mama em homens; câncer de mama em indivíduos com ancestralidade judia Askhenazi; câncer de mama em indivíduos com história familiar sugestiva de síndrome de câncer hereditário; indivíduo com familiar de primeiro ou segundo grau que esteja dentro de uma dos requisitos anteriores. Além dos casos em que há suspeita da Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário, há indicação de testagem genética em indivíduos com câncer de mama metastático com possibilidade de uso de inibidores de PARP e em indivíduos com câncer de mama HER2-negativo de alto risco em adjuvância com olaparibe.<sup>21</sup>

O rastreio do câncer de mama objetiva diagnosticar a neoplasia precocemente, tendo o propósito de reduzir a mortalidade da doença. Em indivíduos de sexo feminino ao nascimento com

variante conhecida em *BRCA1* ou *BRCA2*, é indicado rastreamento distinto daquele para a população feminina geral (a partir dos 40 anos, mamografia anual). De acordo com a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), indivíduos com mutação patogênica em ambos os genes devem, aos 18 anos, serem treinados para realizar o autoexame das mamas mensalmente. Aos 25 anos, essas pacientes devem realizar exame clínico e ressonância magnética com contraste anualmente. Entre os 29 e 75 anos, esses indivíduos devem realizar exame clínico, mamografia e ressonância magnética com contraste, e, depois dos 75 anos, a indicação de rastreamento deve ser individualizada. Caso a paciente tenha casos de câncer de mama antes dos 30 anos na família, o rastreamento também deve ser mais precoce.<sup>21,22</sup>

Além da detecção precoce, existem medidas capazes de reduzir o risco de o indivíduo ter câncer de mama. A adenomastectomia bilateral mostra-se efetiva para a redução de risco de câncer e, há, além disso, indícios de que também reduz a mortalidade geral.<sup>23,24</sup> A quimioprevenção, através do uso profilático de modulador seletivo do receptor de estrógeno (tamoxifeno e raloxifeno), também reduz o risco de câncer de mama em pacientes de alto risco em pós-menopausa e é especialmente indicado para pacientes com mutações em *BRCA2*.<sup>21</sup>

Assim como a adenomastectomia, a salpingo-ooforectomia é uma cirurgia redutora de risco indicada para indivíduos com variante de *BRCA1* ou *BRCA2*.<sup>25</sup> A intervenção reduz o risco tanto para o câncer de ovário, quanto para o câncer de mama. Para o câncer de ovário, a redução de risco é altamente expressiva, estimada em 80%. Para o câncer de mama, a redução de risco é menor e divergente na literatura.<sup>21,26</sup> Além disso, recentemente foram criados quimioterápicos que atuam inibindo enzimas que fazem parte da via onde o *BRCA* atua, os inibidores da PARP, que fazem parte do esquema de tratamento de indivíduos com mutações, nos genes *BRCA1* e *BRCA2*.<sup>27,28</sup>

Dessa forma, a identificação de uma variante no *BRCA1* ou *BRCA2* é de suma importância clínica, por conta da possibilidade de mudança de conduta e individualização do cuidado ao paciente. Conhecer com propriedade o perfil genético da população permite guiar as políticas públicas e contribuir para tomadas de decisão mais adequadas pela equipe de saúde. Ainda assim, há poucos estudos sobre o panorama genético das variantes de *BRCA1* e *BRCA2* na população brasileira e, as pesquisas se debruçam preferencialmente nas populações do sudeste e do sul do Brasil, que se distingue bastante etnicamente da população baiana.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Desenho de estudo

Trata-se de um estudo observacional, tipo corte transversal e descritivo de uma amostra de indivíduos encaminhados para avaliação genética germinativa devido à alta suspeita de uma síndrome hereditária de predisposição ao câncer de mama e ovário hereditário. O protocolo Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)<sup>29</sup> foi utilizado como guia para a realização desse estudo.

### 4.2 Local e período

O estudo foi realizado em um laboratório privado na cidade de Salvador/BA, de porte médio e nível regional, que realizou o painel genético nesses pacientes, no período de agosto de 2017 a fevereiro de 2023.

### 4.3 Amostra do estudo

Foram incluídos neste estudo dados genéticos de indivíduos com suspeita de síndrome de câncer de mama e ovário hereditário que foram referenciados para avaliação genética a partir de avaliação clínica de seus médicos assistentes (oncologistas, mastologistas e ginecologistas) do estado da Bahia.

Critérios de inclusão:

- Mulheres com câncer de mama em qualquer idade com história familiar;
- Mulheres com câncer de mama com idade abaixo de 50 anos;
- Mulheres com câncer de mama triplo-negativo abaixo de 60 anos;
- Homens com câncer de mama;
- Mulheres com câncer de ovário em qualquer idade com ou sem história familiar;
- Mulheres com câncer de mama e ascendência judaica *Ashkenazi*.

Critérios de exclusão:

- Indivíduos com mutação familiar já identificada.

#### 4.4 Instrumentos de coleta e fonte de dados

Foi acessado o banco de dados do software SOPHiA DDM™, que possibilita a visualização dos resultados dos exames dos indivíduos. Os dados coletados foram organizados em planilha do Excel™. As variáveis listadas foram retiradas do banco de dados SOPHiA DDM™, dos exames utilizados nos anos do estudo.

#### 4.5 Materiais

##### 4.5.1 Tamanho amostral

Foi utilizada uma amostra de conveniência. Os dados coletados são oriundos de todos os indivíduos que realizaram os testes genéticos no período citado e que desejaram participar do estudo, com tamanho amostral sob livre demanda.

##### 4.5.2 Variáveis

- Gene: Seleccionamos para análise, as variáveis de indivíduos que possuíam variantes germinativas Patogênicas/Provavelmente Patogênicas (P/PP) em *BRCA1* e *BRCA2*.
- Variante genética: As variantes foram denominadas a partir das recomendações para descrição de variantes sequenciadas da *Human Genome Variation Society (HGVS)*. O prefixo “c.” é usado para identificar uma sequência de referência de DNA codificante (cDNA), seguido do número referente aos nucleotídeos afetados (ex: c.211A>G). Também foi identificada a variante a partir da alteração da proteína, sendo a determinação dos aminoácidos afetados por um código de duas ou três letras, seguido de um número indicado pela International Union of Pure and Applied Chemistry-International Union of Biochemistry (IUPAC-IUBMB) para aminoácidos [ex: p.(Arg71Gly)].

##### 4.5.3 Sequenciamento

O DNA é extraído de sangue periférico de forma automatizada (*QIASymphony*). É utilizado critério de qualidade o parâmetro mínimo de 50x de profundidade em todas as regiões gênicas analisadas. A biblioteca de DNA é preparada utilizando-se o kit comercial da *ThermoFischer*™ de PCR multiplex e submetida a sequenciamento de segunda geração (Ion S5). Sequenciamento



Sanger é utilizado posteriormente, caso a cobertura de 100% não seja atingida pela técnica anterior. O resultado é uma cobertura de 100% das bases com profundidade acima de 50x nos exóons e mínimo de 5pb de região intrônica adjacente. As leituras *paired-end* de 250pb são alinhadas contra o genoma de referência UCSC (hg19) e processadas em dois pipelines de bioinformática validados.

As variantes detectadas são classificadas como Patogênicas, Provavelmente Patogênicas, Benignas, Provavelmente Benignas e Variantes de Significado Incerto, de acordo com os critérios do *American College of Medical Genetics*.<sup>30</sup>

#### **4.6 Plano de Análise**

Os dados foram tabulados e analisados no Programa Excel. Foram realizadas análises descritivas, utilizando-se tabelas com número absoluto (n) e frequência relativa (%), considerando que todas as variáveis foram categóricas.

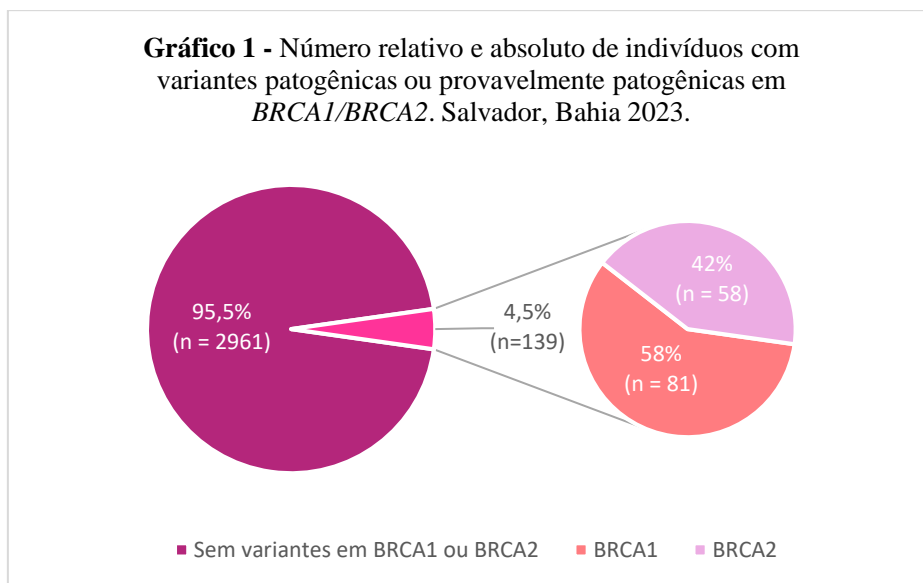
#### **4.7 Aspectos Éticos**

O projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública e aprovado através do parecer circunstanciado nº 6.459.434.

## 5 RESULTADOS

O estudo envolveu uma amostra de 3100 indivíduos procedentes da Bahia, que foram submetidos à testagem genética de linhagem germinativa, a partir de um painel genético de 37 genes associados a cânceres hereditários, entre agosto de 2017 e fevereiro de 2023.

Conforme pode ser visto no gráfico 1, foram identificados 139 (4,5%) indivíduos com variante patogênica em *BRCA1* e *BRCA2*. Dentre esses indivíduos, 81 (58%) apresentaram mutação em *BRCA1* e 58 (42%) apresentaram mutação em *BRCA2*, não havendo interseção entre os grupos.



Fonte: Autores da Pesquisa

Foram achadas 23 variantes de *BRCA1* dentre a amostra, sendo a mais prevalente a variante c.211A>G, encontrada em 19 (23,4%) indivíduos, seguida da c.3331\_3334del, encontrada em 10 (12,3%) indivíduos, e da c.470\_471del, encontrada em 8 (9,8%) indivíduos. (Tabela 1)

Também foram identificadas 24 variantes em *BRCA2*, sendo a mais prevalente a variante c.5216dup, encontrada em 10 (17,2%) indivíduos, seguida da c.8488-1G>A, encontrada em 9 (15,5%) indivíduos e da c.7673\_7674del, também encontrada em 9 (15,5%) indivíduos. (Tabela 2).

Além disso, foram identificadas, na população estudada, duas variantes previamente desconhecidas de *BRCA2*, c.6076dupA e c.156dupT.

**Tabela 1** – Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em *BRCA1* (NM\_007294) e número de indivíduos identificados. Salvador, Bahia, 2017-2023.

| cDNA                  | Proteína            | Quantidade de indivíduos |
|-----------------------|---------------------|--------------------------|
| c.211A>G              | p.(Arg71Gly)        | 19                       |
| c.3331_3334del        | p.(Gln1111Asnfs*5)  | 10                       |
| c.470_471del          | p.(Ser157*)         | 8                        |
| c.5074+2T>C           | p.(?)               | 6                        |
| c.1687C>T             | p.(Gln563*)         | 6                        |
| c.3068del             | p.(Val1023Glyfs*25) | 6                        |
| c.5266dupC            | p.(Gln1756Profs*74) | 3                        |
| c.4986+6T>C           | p.(?)               | 3                        |
| c.1067del             | p.(Gln356Argfs*18)  | 2                        |
| c.5251C>T             | p.(Arg1751*)        | 2                        |
| c.1327A>T             | p.(Lys443*)         | 2                        |
| c.5096G>A             | p.(Arg1699Gln)      | 2                        |
| c.3514_3518del        | p.(Glu1172Phefs*5)  | 2                        |
| c.68_69delAG          | p.Glu23Valfs*17     | 1                        |
| c.4964_4982del        | p.Ser1655Tyrfs*16   | 1                        |
| c.4675+1G>A           | p.?                 | 1                        |
| c.2192_2196del        | p.(Lys731Argfs*7)   | 1                        |
| c.441+2T>A            | p.(?)               | 1                        |
| c.2037delinsCC        | p.(Lys679Asnfs*4)   | 1                        |
| c.3228_3229del        | p.(Gly1077Alafs*8)  | 1                        |
| c.4945_4947delinsTTTT | p.(Arg1649Phefs*30) | 1                        |
| c.212G>C              | p.(Arg71Thr)        | 1                        |
| c.5153-2A>C           | p.(?)               | 1                        |

Fonte: Autores da Pesquisa

**Tabela 2** – Variantes patogênicas ou provavelmente patogênicas em *BRCA2* (NM\_000059) e número de indivíduos identificados. Salvador, Bahia, 2017-2023.

| <b>cDNA</b>        | <b>Proteína</b>     | <b>Quantidade de indivíduos</b> |
|--------------------|---------------------|---------------------------------|
| c.5216dupA         | p.(Tyr1739*)        | 10                              |
| c.8488-1G>A        | p.(?)               | 9                               |
| c.7673_7674del     | p.(Glu2558Valfs*7)  | 9                               |
| c.517-1G>A         | p.(?)               | 4                               |
| c.3860del          | p.(Asn1287Ilefs*6)  | 2                               |
| c.6952C>T          | p.(Arg2318*)        | 2                               |
| c.7124T>G          | p.(Leu2375*)        | 2                               |
| c.793+1G>T         | p.(?)               | 2                               |
| c.738del           | p.(Phe246Leufs*5)   | 2                               |
| c.1389_1390del     | p.(Val464Glyfs*3)   | 2                               |
| c.5946delT         | p.Ser1982Argfs*22   | 1                               |
| c.3680_3681delTG   | p.Leu1227Glnfs*5    | 1                               |
| c.2808_2811del     | p.(Ala938Profs*21)  | 1                               |
| c.8175G>A          | p.Trp2725*          | 1                               |
| c.3883C>T          | p.(Gln1295*)        | 1                               |
| c.4415_4418delAGAA | p.Lys1472Thrfs*6    | 1                               |
| c.6024dupG         | p.Gln2009Alafs*9    | 1                               |
| c.3167_3170delAAAA | p.Gln1056Argfs*3    | 1                               |
| c.7819delA         | p.Thr2607Leufs*41   | 1                               |
| c.5616_5620del     | p.(Lys1872Asnfs*2)  | 1                               |
| c.6076dupA         | p.(Thr2026Asnfs*23) | 1                               |
| c.9382C>T          | p.(Arg3128*)        | 1                               |
| c.156dupT          | p.(Lys53*)          | 1                               |
| c.8713del          | p.(Tyr2905Metfs*4)  | 1                               |

Fonte: Autores da Pesquisa

## 6 DISCUSSÃO

Este estudo vem possibilitar maior compreensão da prevalência de variantes germinativas patológicas em *BRCA1* e *BRCA2* em indivíduos procedentes da Bahia, população pouco estudada anteriormente. Esta investigação é de grande valor, considerando as especificidades sociais e étnicas do estado, como o acentuado número de pessoas pretas e pardas, o que pode impactar na prevalência de doenças hereditárias. Dessa forma, foi possível realizar a comparação do padrão de distribuição das variantes do estado com a distribuição no mundo e em outras partes do Brasil, além de identificar variantes patogênicas previamente desconhecidas.

Dentre a população estudada, 2,6% dos indivíduos apresentaram variante patogênica de *BRCA1* e 1,9% em *BRCA2*. Estes resultados se alinham com a incidência em estudos de escala global.<sup>31</sup> Nota-se, especialmente, que, ao excluir indivíduos com ascendência judaica *Ashkenazi*, população que não está presente significativamente na Bahia, os resultados encontrados por *Tung et al.*<sup>32</sup> (2016) se assemelham ainda mais com dados deste estudo. De fato, nenhuma das variantes fundadoras da população *Ashkenazi* foi encontrada na amostra deste estudo, o que indica o impacto da diversidade étnica na prevalência das variantes em *BRCA1* e *BRCA2*.<sup>33,34</sup>

Ao se tratar do Brasil, vale ressaltar a dimensão continental do país e sua diversidade sociodemográfica, o que reforça a importância de realizar este estudo no estado da Bahia. *Guindalini et al.*<sup>35</sup> (2022) encontraram, em uma amostra que abrange, majoritariamente, as regiões sul e sudeste do Brasil, variantes patogênicas em *BRCA1* em 5,8% dos indivíduos e em *BRCA2*, 4,3%. *Ewaldi et al.*<sup>36</sup> (2016), em uma população proveniente do Rio Grande do Sul, do Rio de Janeiro e, em menor proporção, da Bahia, identificaram prevalência semelhante a que foi encontrada na população da presente pesquisa.

Em um estudo de menor tamanho amostral no Ceará, *Gifoni et al.*<sup>37</sup> (2022) identificaram maior prevalência de variantes patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2*, 9,2% e 7,5%, respectivamente. Em um estudo no Nordeste, com indivíduos majoritariamente da Bahia, porém com amostra menor, *Felix et al.*<sup>38</sup> (2022) encontraram, também, maior prevalência de variantes patogênicas em ambos os genes. Estas discrepâncias se devem, possivelmente, às diferenças de critérios de inclusão dos indivíduos testados e do tamanho amostral. Já em um estudo de Brasília, *Sandoval et al.*<sup>39</sup> (2021) encontraram prevalência maior de variantes em *BRCA1*, porém menor em *BRCA2*, quando comparados aos resultados deste estudo.

Quanto à distribuição de variantes, no estudo de Guindalini *et al.*<sup>35</sup> (2022) a variante de maior prevalência em *BRCA1* foi a c.5266dupC, também presente na amostra deste estudo, mas em menor proporção. Em *BRCA2*, entre as quatro variantes mais prevalentes, c.156\_157insAlu, c.6405\_6409delCTTAA, c.8488-1G>A, c.2808\_2811delACAA, apenas as duas últimas foram identificadas no presente estudo, sendo c.8488-1G>A a segunda mais prevalente e a c.2808\_2811delACAA identificada em menor proporção. Sandoval *et al.*<sup>39</sup> (2021) também encontraram maior prevalência da variante c.5266dupC; porém, em *BRCA2*, identificou cada variante uma única vez.

Na amostra de Gifoni *et al.*<sup>37</sup> (2022), a variante mais prevalente em *BRCA1* foi c.3331\_3334del, sendo a segunda mais prevalente no presente estudo. Já a variante mais prevalente em *BRCA2*, c.4808del, não foi identificada na população deste estudo. A variante em *BRCA1* c.3331\_3334del também foi a mais frequente do gene no estudo de Felix *et al.*<sup>38</sup> (2022), porém, em *BRCA2*, a variante de maior prevalência foi a c.1389\_1390delAG, identificada em poucos indivíduos desta amostra. No entanto, na população estudada por Ewaldi *et al.*<sup>36</sup> (2016), não houve interseção de variante com a população do presente estudo.

É possível que esta diversidade entre as variantes mais prevalentes em cada amostra seja devido às diferentes regiões que os estudos abrangem, o que permite comparar o perfil genômico das diferentes partes do Brasil, relacionando-os com sua diversidade étnica e social. Não se deve esperar, por exemplo, que um estudo feito com indivíduos do Sul do Brasil encontre determinada variante em semelhante frequência a uma coorte do Norte do país.

A variante em *BRCA1* de maior prevalência na amostra deste estudo, a c.211A>G, possui origem galega, provavelmente explicada pela grande influência ibérica na ancestralidade baiana. Por outro lado, a variante mais prevalente em *BRCA2*, a c.5216dupA, foi identificada apenas no Brasil, possivelmente associada a um efeito fundador brasileiro.<sup>40,41</sup>

Vale ressaltar que este estudo possui como limitação a presença da amostra de conveniência, abrangendo indivíduos que possuem condições de arcar com os custos da assistência privada à saúde, provavelmente diminuindo a diversidade étnica e social da população. Para a comparação e mensuração do impacto das diferenças étnicas, seria interessante a análise de dados sociodemográficos não presentes neste estudo, como a ancestralidade. As diferenças

observadas dos resultados previamente descritos na Bahia em comparação com os dados do presente estudo, podem ser explicadas pois a amostra de Felix *et al.*<sup>38</sup> (2022) foi oriunda de indivíduos usuários do Sistema Único de Saúde.

Ainda assim, é possível afirmar que este estudo permitiu melhor compreensão do espectro de variantes patogênicas causadoras da *HBOC* na Bahia, com destaque ao tamanho amostral, especialmente ao considerar-se a escassez de pesquisas do tipo na população baiana. Nesse contexto, este estudo fez-se necessário e deve servir para guiar a gestão e a assistência à saúde na Bahia.

## 7 CONCLUSÃO

O objetivo desta pesquisa foi identificar a distribuição das variantes patogênicas em BRCA1 e BRCA2 em indivíduos baianos com suspeita de Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário. O estudo constatou, na população encaminhada para a realização do painel genético, uma prevalência congruente ao que é encontrado a nível mundial. Além disso, foi possível identificar as variantes mais prevalentes na população determinada, além de duas variantes previamente desconhecidas.

Pode-se observar a necessidade de continuar avaliando esta população, incluindo os dados clínicos para realização de correlações de genótipos e fenótipos. Diante disso, é de suma importância o conhecimento dos resultados obtidos neste estudo, para esclarecer a relevância de políticas públicas direcionadas aos indivíduos baianos que possuem alto risco para Síndrome do Câncer de Mama e Ovário Hereditário, possibilitando aprimorar o rastreio, diagnóstico e tratamento de câncer nesta população.



## REFERÊNCIAS

1. Senga SS, Grose RP. Hallmarks of cancer—the new testament. *Open Biol.* 2021;11.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* maio de 2021;71(3):209–49.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2022.
4. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. 2020 [citado 31 de maio de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>
5. Dantas ÉLR, Sá FH de L, Carvalho SM de F, Arruda AP, Ribeiro EM, Ribeiro EM. Genética do Câncer Hereditário. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2009;263–9.
6. Rich TA, Woodson AH, Litton J, Arun B. Hereditary breast cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol.* 1º de janeiro de 2015;111(1):66–80.
7. Kulkarni A, Carley H. Advances in the recognition and management of hereditary cancer. Vol. 120, *British Medical Bulletin.* Oxford University Press; 2016. p. 123–38.
8. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst.* 5 de junho de 2013;105(11):812–22.
9. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer.* 1º de novembro de 2021;28(6):1167–80.
10. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of Early-Onset Familial Breast Cancer to Chromosome 17q21 [Internet]. 1990. Disponível em: [www.sciencemag.org](http://www.sciencemag.org)

11. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A Strong Candidate for the Breast and Ovarian Cancer Susceptibility Gene BRCA1 [Internet]. 1994. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/>
12. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, W DY, Wallace RB, Jbschke A, et al. Localization of a Breast Cancer Susceptibility Gene, BRCA2, to Chromosome 13q12-13. *Science* (1979) [Internet]. 1994;265:2088. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/>
13. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 28 de dezembro de 1995;378:789–92.
14. Venkitaraman AR. How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? *DNA Repair (Amst)*. 1º de setembro de 2019;81.
15. Roy R, Chun J, Powell SN. BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection. Vol. 12, *Nature Reviews Cancer*. 2012. p. 68–78.
16. Xu B, Kim S tae, Kastan MB. Involvement of Brca1 in S-Phase and G2-Phase Checkpoints after Ionizing Irradiation. *Mol Cell Biol*. 1º de maio de 2001;21(10):3445–50.
17. Venkitaraman AR. Linking the cellular functions of BRCA genes to cancer pathogenesis and treatment. Vol. 4, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2009. p. 461–87.
18. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 20 de junho de 2017;317(23):2402–16.
19. Nyberg T, Frost D, Barrowdale D, Evans DG, Bancroft E, Adlard J, et al. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study. *Eur Urol*. 1º de janeiro de 2020;77(1):24–35.
20. Li S, Silvestri V, Leslie G, Kim SW, Rebbeck TR. Cancer Risks Associated With BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 [citado

- 31 de maio de 2023]; 49:1529–41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9084432/pdf/jco-40-1529.pdf>
21. Daly MB, Pal T, AlHilli Z, Arun B, Buys SS. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic [Internet]. 2023. Disponível em: <https://www.nccn.org/home/member->
  22. Bevers TB, Helvie M, Baker JL, Bennett DL, Bonaccio E, Camp MS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer Screening and Diagnosis [Internet]. 2022 jun. Disponível em: <https://www.nccn.org/home/member->
  23. Honold F, Camus M. Prophylactic mastectomy versus surveillance for the prevention of breast cancer in women's BRCA carriers. *Medwave*. 9 de julho de 2018;18(4):e7161.
  24. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis and systematic review. *Clinical Cancer Research*. 1º de agosto de 2016;22(15):3971–81.
  25. Rebbeck TR, Friebel TM, Friedman E, Hamann U, Huo D, Kwong A, et al. Mutational spectrum in a worldwide study of 29,700 families with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Hum Mutat*. 1º de maio de 2018;39(5):593–620.
  26. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. janeiro de 2009;101(2):80–7.
  27. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *New England Journal of Medicine*. 10 de agosto de 2017;377(6):523–33.
  28. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 24 de junho de 2021;384(25):2394–405.
  29. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery*. 1º de dezembro de 2014;12(12):1495–9.

30. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine* [Internet]. 8 de maio de 2015 [citado 1º de junho de 2023];17(5):405–24. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25741868/>
31. Buys SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, et al. A study of over 35,000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 15 de maio de 2017;123(10):1721–30.
32. Tung N, Lin NU, Kidd J, Allen BA, Singh N, Wenstrup RJ, et al. Frequency of germline mutations in 25 cancer susceptibility genes in a sequential series of patients with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 1º de maio de 2016;34(13):1460–8.
33. Stadler ZK, Salo-Mullen E, Patil SM, Pietanza MC, Vijai J, Saloustros E, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. *Cancer*. 15 de janeiro de 2012;118(2):493–9.
34. Levy-Lahad E, Catane R, Eisenberg S, Kaufman B, Hornreich G, Lishinsky E, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 Mutations in Ashkenazi Jews in Israel: Frequency and Differential Penetrance in Ovarian Cancer and in Breast-Ovarian Cancer Families. Vol. 60, *Am. J. Hum. Genet.* 1997.
35. Guindalini RSC, Viana DV, Kitajima JPF, Rocha VM, López RVM, Zheng Y, et al. Detection of germline variants in Brazilian breast cancer patients using multigene panel testing. *Sci Rep*. 1º de dezembro de 2022;12(1).
36. Ewald IP, Cossio SL, Palmero EI, Pinheiro M, Nascimento IL de O, Machado TMB, et al. BRCA1 and BRCA2 rearrangements in Brazilian individuals with hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Genet Mol Biol*. 1º de abril de 2016;39(2):223–31.
37. Gifoni ACLVC, Gifoni MAC, Wotroba CM, Palmero EI, Costa ELV, dos Santos W, et al. Hereditary Breast Cancer in the Brazilian State of Ceará (The CHANCE Cohort): Higher-Than-Expected Prevalence of Recurrent Germline Pathogenic Variants. *Front Oncol*. 22 de julho de 2022;12.

38. Felix GES, Guindalini RSC, Zheng Y, Walsh T, Sveen E, Lopes TMM, et al. Mutational spectrum of breast cancer susceptibility genes among women ascertained in a cancer risk clinic in Northeast Brazil. *Breast Cancer Res Treat.* 1º de junho de 2022;193(2):485–94.
39. Sandoval RL, Leite ACR, Barbalho DM, Assad DX, Barroso R, Polidorio N, et al. Germline molecular data in hereditary breast cancer in Brazil: Lessons from a large single-center analysis. *PLoS One.* 1º de fevereiro de 2021;16(2 February 2021).
40. Vega A, Campos B, Bressac-de-Paillerets B, Bond PM, Janin N, Douglas FS, et al. The R71G BRCA1 is a founder Spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript. *Hum Mutat.* 2001;17(6):520–1.
41. Fernandes GC, Michelli RAD, Galvão HCR, Paula AE, Pereira R, Andrade CE, et al. Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry [Internet]. Vol. 7, *Oncotarget.* 2016. Disponível em: [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

## ANEXO A – Parecer do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Características tumorais e as variantes germinativas de pacientes com câncer hereditário na Bahia

**Pesquisador:** CRISTINA SALLES

**Área Temática:** Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP;);

**Versão:** 1

**CAAE:** 75073223.6.0000.5544

**Instituição Proponente:** Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências - FUNDECI

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 6.459.434

#### Apresentação do Projeto:

O câncer pode ser descrito como um crescimento celular anormal originado por uma célula que sofre diversas mutações, as quais lhe conferem as marcas registradas do câncer – características comuns às células neoplásicas, como a evasão ao sistema imune, a angiogênese sustentada e a autossuficiência nos sinais de crescimento. Essas marcas encontradas nas células tumorais são responsáveis pela alta capacidade de replicação celular e pela resistência aos mecanismos de defesa e antitumorais do organismo. Em 2020, estima-se que houve cerca de 19 milhões de novos casos de câncer e quase 10 milhões de mortes relacionadas à doença, sendo o continente americano responsável por 20,9% da incidência e 14,2% da mortalidade global. A patologia é a segunda maior causa de morte no mundo, atrás apenas das doenças cardiovasculares. Na população feminina, o Câncer de Mama é o de maior incidência, estimado em 73 mil (30,1%) casos, seguido do Câncer de Cólon e Reto, com 23 mil (9,7%) casos novos estimados. Entre os homens, o Câncer de Próstata será o mais incidente, com 71 mil (30%) casos novos e, em seguida, o Câncer de Cólon e Reto, com quase 22 mil (9,2%) casos. O câncer é uma doença genômica, visto que é resultado de mutações cumulativas no DNA de uma célula normal. A carcinogênese pode envolver centenas de genes e está relacionada, principalmente aos proto-oncogenes, genes supressores de tumor e genes de reparo de DNA. A maioria dessas mutações são somáticas, o que significa que

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 274

**Bairro:** BROTAS

**CEP:** 40.285-001

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)2101-1921

**E-mail:** cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

ocorrem ao acaso ao longo da vida e estão presentes apenas nas células tumorais, não sendo relacionadas à hereditariedade. Porém, existem, também, as mutações germinativas, que são herdadas verticalmente, ou seja, passadas de pais para filhos, e causam as síndromes de predisposição hereditária ao câncer. O descobrimento e esclarecimento dessas síndromes e dos genes que as causam permitiu uma melhor compreensão do desenvolvimento do câncer, assim como melhoria de desfechos clínicos, por meio da prevenção através de mudança de hábitos e padrões de rastreamento, terapias específicas e indicações de cirurgias profiláticas.

**Objetivo da Pesquisa:**

Primário:

Descrever as características tumorais, familiares e as variantes genéticas germinativas patogênicas causadoras de câncer hereditário em pacientes do estado da Bahia.

Secundários:

Estimar o impacto da avaliação clínica na suspeição de casos de cânceres hereditários pelos médicos assistentes (oncologistas, mastologistas, geneticistas).

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os pesquisadores informam:

Riscos: O principal risco seria o vazamento de informações que permitam a identificação dos indivíduos da amostra. Com relação ao vazamento das informações dos pacientes, a equipe tomará todas as precauções para minimizar este risco, garantindo que o sigilo dos dados do paciente bem como seu anonimato serão resguardados em todas as etapas e após término do estudo. Todas as informações prestadas serão tratadas com alto rigor de confidencialidade e permanecerão compiladas em um banco de dados protegido por senha cujo acesso somente será permitido a equipe de pesquisa. Os dados analisados também já estarão dissociados da identificação dos indivíduos no momento da sua coleta.

Benefícios: Conhecer o perfil das variantes genéticas na população Baiana que estão sabidamente associadas ao aumento de risco de desenvolvimento de câncer, o que possibilita a tomada de medidas populacionais de redução de risco e desenvolvimento de métodos eficazes de rastreamento para detecção precoce dos principais tumores hereditários.

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): Os pesquisadores solicitam dispensa do TCLE e

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274  
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)2101-1921 E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

justificam que, o termo de consentimento informado anexado na submissão ao CEP não faz parte do projeto de pesquisa. O documento em questão é utilizado pela instituição parceira (Laboratório que assinou o termo de anuência anexado ao projeto) no momento da assistência aos pacientes, imediatamente antes da coleta dos dados e da amostra biológica. Reiteramos a nossa solicitação de dispensa de termo de consentimento livre esclarecido (TCLE), pois o estudo trata-se de uma revisão de laudos já emitidos pela instituição parceira à pacientes oncológicos cuja identificação já está inacessível aos pesquisadores. Portanto, acreditamos que a necessidade do TCLE trará mais riscos do que benefícios, pois haveria a necessidade de quebra de sigilo da identificação dos indivíduos que possuem diagnóstico de doença oncológica. Seguindo o princípio da não maleficência, o nosso contato muitos meses após a liberação do exame traria malefícios aos pacientes oncológicos, além do fato de que muitos deles já faleceram, e o contato com a família do ente falecido também seria prejudicial.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

**Metodologia:**

**Desenho de pesquisa:** Estudo de Corte transversal – observacional analítico.

**Local:** Centro Laboratorial de Genética e Biologia Molecular em Salvador, Bahia.

**População:** pacientes que realizaram painel genético para câncer hereditário (sequenciamento de nova geração de 37 genes, mediante preenchimento de protocolo clínico e assinatura do termo de consentimento informado utilizado para fins laboratoriais) no período de agosto de 2017 a maio de 2023.

**Amostra:** n=3100 amostra de conveniência. Os dados coletados serão oriundos de todos os pacientes que realizaram os testes genéticos no período citado.

**Critério de Inclusão:** resultado de exames de indivíduos com síndrome de câncer de mama e ovário hereditário que foram referenciados para avaliação genética a partir de avaliação clínica de seus médicos assistentes (oncologistas, mastologistas e ginecologistas) do estado da Bahia;

Indivíduos que autorizaram o uso dos dados mediante assinatura do TCI no laboratório privado no momento da coleta dos testes genéticos.

**Critério de Exclusão:** Pacientes com mutação familiar já identificada.;

Indivíduos que não autorizaram o uso dos dados mediante assinatura do TCI no laboratório privado no momento da coleta dos testes genéticos.

**Desenvolvimento**

|   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| <b>Endereço:</b> AVENIDA DOM JOÃO VI, 274 | <b>CEP:</b> 40.285-001            |
| <b>Bairro:</b> BROTAS                     |                                   |
| <b>UF:</b> BA                             | <b>Município:</b> SALVADOR        |
| <b>Telefone:</b> (71)2101-1921            | <b>E-mail:</b> cep@bahiana.edu.br |





Continuação do Parecer: 6.459.434

Os pacientes foram encaminhados para a realização do referido teste por seus respectivos médicos assistentes devido a suspeita clínica de uma Síndrome de Predisposição ao Câncer. Foi realizado sequenciamento de nova geração (NGS) em fragmentos de 100-150 pb (paired-end) obtidos por captura de alvos enriquecidos de 37 genes nucleares do genoma humano. Os dados foram obtidos dos registros em base de dados do laboratório. As variáveis de pesquisa serão: Gene: categórica, politômica. • Variante genética: categórica, politômica. • Classificação da variante: categórica, politômica. • Sexo: categórica, dicotômica. • Idade: quantitativa, descontinua. • História familiar: categórica e dicotômica. • Procedência: categórica, politômica. • Ancestralidade: categórica, politômica. • Diagnóstico: categórica, politômica. • Tipo histológico de câncer: categórica, politômica. Após a divisão em grupos serão realizadas análises descritivas e aplicação de testes estatísticos específicos.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

- \* Folha de rosto: adequadamente apresentada, assinada por pesquisador responsável e responsável institucional da EBMSp;
- \* Termo de anuência: apresenta anuência da Pró-Reitoria de Pesquisa, Inovação e Pós-Graduação Stricto Sensu da EBMSp; anuência da instituição coparticipante DNA Centro Laboratorial de Genética e Imunologia Molecular LTDA;
- \* Cronograma: coleta de dados prevista para 01/12/2023 a 01/03/2024. Referem envio de relatório ao CEP;
- \* TCLE: solicita dispensa e justificam que estudo trata-se de uma revisão de laudos já emitidos pela instituição parceira à pacientes oncológicos cuja identificação já está inacessível aos pesquisadores;
- \* Orçamento descrito na PB: R\$ 8.500,00 (orçamento anexo R\$9.000,00). Financiamento próprio.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Após análise bioética desse protocolo de pesquisa, de acordo com a Resolução 466/12 do CNS/MS e documentos afins, indicamos aprovação.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Diante do exposto, o CEP-Bahiana, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº

|   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| <b>Endereço:</b> AVENIDA DOM JOÃO VI, 274 | <b>CEP:</b> 40.285-001            |
| <b>Bairro:</b> BROTAS                     |                                   |
| <b>UF:</b> BA                             | <b>Município:</b> SALVADOR        |
| <b>Telefone:</b> (71)2101-1921            | <b>E-mail:</b> cep@bahiana.edu.br |



Continuação do Parecer: 6.459.434

466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação deste protocolo de pesquisa dentro dos objetivos e metodologia proposta.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento  | Arquivo   | Postagem               | Autor                                     | Situação |
|---|---|------------------------|---|----------|
| Informações Básicas do Projeto                            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1944949.pdf         | 18/10/2023<br>10:40:44 |   | Aceito   |
| Outros  | Carta_do_pesquisador_ao_CEP_assinado.pdf              | 18/10/2023<br>10:39:30 | DIEGO SANTANA<br>CHAVES GERALDO<br>MIGUEL | Aceito   |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | CARTA_DE_ANUENCIA_ESCOLA_BAHIANA_DE_MEDICINA.pdf      | 12/09/2023<br>15:34:27 | DIEGO SANTANA<br>CHAVES GERALDO<br>MIGUEL | Aceito   |
| Folha de Rosto  | FOLHA_DE_ROSTO_ASSINADA_PESQUISADOR_E_INSTITUICAO.pdf | 12/09/2023<br>15:18:45 | DIEGO SANTANA<br>CHAVES GERALDO<br>MIGUEL | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador                 | PROJETO_DE_PESQUISA_COMPLETO.pdf                      | 18/08/2023<br>14:09:01 | DIEGO SANTANA<br>CHAVES GERALDO<br>MIGUEL | Aceito   |
| Orçamento   | orcamento_detalhado.xlsx                              | 18/08/2023<br>14:08:44 | DIEGO SANTANA<br>CHAVES GERALDO<br>MIGUEL | Aceito   |
| Outros  | FORMULARIO_CLINICO_PROTOCOLO.pdf                      | 18/08/2023<br>12:55:49 | DIEGO SANTANA<br>CHAVES GERALDO<br>MIGUEL | Aceito   |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TERMO_DE_CONSENTIMENTO_INFORMADO_TCI.pdf              | 18/08/2023<br>12:54:57 | DIEGO SANTANA<br>CHAVES GERALDO<br>MIGUEL | Aceito   |
| Declaração de concordância                                | TERMO_DE_ANUENCIA_DE_INSTITUICAO_PARCEIRA.pdf         | 18/08/2023<br>12:54:42 | DIEGO SANTANA<br>CHAVES GERALDO<br>MIGUEL | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: AVENIDA DOM JOÃO VI, 274  
 Bairro: BROTAS CEP: 40.285-001  
 UF: BA Município: SALVADOR  
 Telefone: (71)2101-1921 E-mail: cep@bahiana.edu.br



Continuação do Parecer: 6.459.434

SALVADOR, 25 de Outubro de 2023

---

**Assinado por:**  
**Noilton Jorge Dias**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** AVENIDA DOM JOÃO VI, 274  
**Bairro:** BROTAS **CEP:** 40.285-001  
**UF:** BA **Município:** SALVADOR  
**Telefone:** (71)2101-1921 **E-mail:** cep@bahiana.edu.br