

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Determinantes hereditários do câncer ginecológico e recomendações

Número 8 – Agosto 2021

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave:

- Fatores genéticos hereditários são responsáveis por uma parcela considerável das neoplasias malignas ginecológicas.
- Conhecer esses fatores permite fazer prevenção de precisão.
- Adenocarcinomas do colo do útero não HPV-associados (NHPVA) são doenças relacionadas com fatores genéticos hereditários.
- Entre os carcinomas do endométrio, 3% a 5% são hereditários (síndrome de Lynch) e em metade das vezes precedem o câncer colorretal, que é o mais detectado.
- O carcinoma seroso de alto grau de ovários, tubas e peritônio origina-se no epitélio das fimbrias tubárias.
- Aproximadamente 20% dos carcinomas de ovário são hereditários.
- Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são aqueles cujas mutações patogênicas são mais frequentes no câncer de ovário, porém outros genes também estão relacionados com essa doença.
- A identificação de indivíduos de risco hereditário para câncer ginecológico e a profilaxia são as medidas mais eficientes.
- Avaliação da história familiar e testes genéticos adequados, quando interpretados por profissionais qualificados, são custo-efetivos.
- Medidas terapêuticas clínicas e cirurgias profiláticas fazem parte dos recursos para a prevenção de câncer ginecológico hereditário.

Recomendações:

- Embora, ainda que rara, exista uma associação de mutações germinativas como fator de predisposição ao câncer de colo de útero, justifica-se uma investigação genética quando o contexto familiar e o tipo histológico da neoplasia sugerem uma associação com genes ou síndromes de predisposição.
- Deve-se pensar no câncer de endométrio como um importante achado para o diagnóstico diferencial de síndromes genéticas de predisposição ao câncer hereditário.
- A investigação por painel imunohistoquímico para as proteínas de reparo do DNA no câncer de endométrio pode ser importante para a exclusão de síndrome de Lynch, independentemente da idade de diagnóstico.
- O diagnóstico do câncer de ovário, principalmente seroso de alto grau, é, por si só, um critério para o estudo de possíveis mutações germinativas associadas ao aumento do risco para esse tipo de câncer.
- Para lidar com testes genéticos, é necessário conhecimento específico para interpretá-los diante de resultados que podem ser informativos ou não para guiar as condutas médicas.
- Deve-se indicar o aconselhamento genético sempre que possível em casos de suspeita ou diagnóstico de mutação germinativa e/ou síndromes associadas ao risco para o câncer hereditário.

Contexto clínico

Fatores genéticos hereditários são responsáveis por uma parcela considerável das neoplasias malignas ginecológicas, especialmente o câncer de ovário e endométrio, e em número muito pequeno, porém não desprezível, do câncer do colo do útero.⁽¹⁾ Pessoas que ainda não tiveram câncer, mas que têm probabilidade maior do que o resto da população de tê-lo,

são denominadas previnentes.⁽²⁾ Essas pessoas demandam cuidados e intervenções diferentes das medidas rotineiras. Muitas das mulheres atendidas por ginecologistas são portadoras de genes de suscetibilidade ao câncer (CSG) e podem desenvolver algum tipo de câncer ginecológico. Identificar essas mulheres e tomar as medidas adequadas para que não desenvolvam a doença é parte da nossa missão.

A identificação de mulheres com CSG pode permitir tratamentos com terapias-alvo nas pacientes já doentes. Entretanto, o maior benefício está no que é chamado de “prevenção de precisão”, que é uma estratégia que incorpora ações em fatores ambientais, epidemiológicos, hormonais, estilo de vida e comportamentos. O conhecimento de determinantes genéticos de doenças permite que informações de portadoras de mutações possam orientar testes em seus parentes próximos. Neste texto abordaremos apenas os determinantes hereditários nos cânceres de colo do útero, endométrio, ovário, tubas e peritônio. O assunto é muito mais amplo. Mulheres com esses tipos de cânceres costumam ter risco de neoplasias malignas em outros órgãos. Isso é só o começo de uma ampla discussão.

O câncer de colo de útero está associado a algum fator de risco genético hereditário?

O papilomavírus humano (HPV) é responsável por 99,7% dos tumores malignos do colo do útero.⁽³⁾ Os carcinomas de células escamosas representam 60% a 80% desses tumores e os adenocarcinomas, 10% a 20%. Os outros carcinomas representam 1,1% a 6,1% e os sarcomas, menos de 1%.

No grupo dos adenocarcinomas do colo do útero, 10% a 15% dos casos são classificados como não HPV-associados (NHPVA).⁽⁴⁾ Esses tumores NHPVA são normalmente p16 negativos e p53 superexpressos. O adenocarcinoma do tipo gástrico é uma variante do adenocarcinoma mucinoso endocervical, que é não HPV-associado e que apresenta comportamento agressivo e quimiorresistência. Também apresenta similaridades genéticas com o carcinoma pancreatobiliar. Os genes mais frequentemente mutados no adenocarcinoma endocervical do tipo gástrico são *TP53* (52,4%), *STK11*, *HLA-B* e *PTPRS* (19,0%), *FGFR4* (14,3%), *GNAS*, *BRCA2*, *ELF3*, *ERBB3*, *KMT2D* e *SLX4* (9,5%), *CDH1*, *EPCAM*, *KRAS*, *MLH1*, *RNF43*, *SNAI1*, *TWIST1*, *ZEB1* e *ZEB2* (1/21, 4,8%).⁽⁵⁾

Os adenocarcinomas do tipo gástrico estão relacionados com a síndrome de Peutz-Jeghers.⁽⁶⁾ Mulheres com mutações nos genes *MMR* (genes de reparo do DNA) apresentam risco estimado para câncer cervical 5,6 vezes maior que a população geral.⁽⁷⁾ A definição do sítio de origem do adenocarcinoma cervical em mulheres com síndrome de Lynch (LS) pode apresentar dificuldades, pois essa síndrome também se associa com carcinoma do endométrio do segmento inferior do útero.⁽⁸⁾ O adenocarcinoma com mínimo desvio (*minimal deviation adenocarcinoma*) é uma variante morfológicamente bem diferenciada de adenocarcinoma do tipo gástrico, porém, a despeito da sua morfologia aparentemente benigna, tem comportamento agressivo e mau prognóstico.

Carcinoma neuroendócrino de pequenas células do colo do útero é um tumor raro e pode estar relacionado com HPV, especialmente o HPV 18, que apresenta perda de expressão das enzimas de reparo (*MMR*) em 33% dos casos.⁽⁹⁾

Um estudo com parentes de primeiro grau de mulheres com carcinoma invasivo do colo do útero na América

Latina e um grupo controle não encontrou diferença na incidência de câncer de colo do útero em parentes de primeiro grau.⁽¹⁰⁾

Quais as síndromes de predisposição ao câncer hereditário associadas ao risco para câncer de endométrio e quais os aspectos clínicos relevantes para reconhecê-las?

Mutações germinativas em genes de suscetibilidade para câncer (CSGs) são responsáveis por 3% dos carcinomas do endométrio e 5% em mulheres com menos de 70 anos.

Síndrome de Lynch

A LS é causada por mutações germinativas nos genes de reparo de incompatibilidade do DNA (*mismatch repair genes – MMR genes*) *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* e *PMS2* ou deleção do gene *EPCAM* (molécula de adesão de células epiteliais), o que causa inativação do *MSH2*.⁽¹¹⁾ Mulheres com a LS têm um risco de 43% a 57% para carcinoma do endométrio durante a vida.⁽¹²⁾ Geralmente, considera-se que um indivíduo tem LS se tiver uma variante patogênica em um dos genes *MMR*, independentemente de ter sido diagnosticado com um câncer associado.⁽¹³⁾

Quanto mais jovem for a paciente com carcinoma do endométrio, maior a probabilidade de ter LS. Em 35 pacientes consecutivas com carcinoma do endométrio e menos de 50 anos de idade, a LS foi diagnosticada em 22,8% dos casos, por critérios clínicos e/ou moleculares.⁽¹⁴⁾ Além do carcinoma do endométrio, essas mulheres apresentam risco aumentado para outros tipos de câncer como câncer colorretal, de ovário, de estômago, entre outros.⁽¹⁵⁾

No Reino Unido, um projeto foi desenvolvido para testar pacientes com carcinoma do endométrio por meio de imunohistoquímica, para detectar deficiência dos genes de reparo (*MMR*), teste para hipermetilação do promotor *MLH1* e teste genético para variantes patogênicas do *MMR*. Fazer teste para LS em todas as pacientes com carcinoma do endométrio mostrou-se custo-efetivo.⁽¹³⁾

Mutações nos genes de reparo do DNA (*MMR*) causam variações em microssatélites e mudanças no comprimento do genoma, levando ao evento conhecido como instabilidade de microssatélites (*MSI*). A *MSI* é marca característica da LS.⁽¹¹⁾

Assim, para guiar o diagnóstico da LS, a análise das proteínas correspondentes aos genes de reparo do DNA por imunohistoquímica, ou mesmo a pesquisa de *MSI* por métodos moleculares, é importante na avaliação dos pacientes com suspeita. Além disso, por se tratar de uma síndrome hereditária autossômica dominante, a história familiar é fundamental para alta suspeição da LS. Os critérios de Amsterdã II revisados, por exemplo, guiam o diagnóstico clínico e são determinados por todas as seguintes características:⁽¹⁶⁾

- Três ou mais parentes afetados por um câncer do espectro da SL (colorretal, endometrial, intestino delgado, estômago, ureter ou pelve renal, trato biliar, cerebral, pele [tumor tipo sebáceo]);

- Um indivíduo deve ser parente de primeiro grau dos dois outros;
- Duas ou mais gerações sucessivas afetadas;
- Um ou mais parentes devem ter tido diagnóstico de câncer antes de 50 anos de idade;
- Polipose adenomatosa familiar deve ter sido excluída nos casos de câncer colorretal;
- Todos os tumores devem ser verificados por exame anatomopatológico.

Mutação no gene *PTEN* associada a síndrome de Cowden e câncer do endométrio

Essa síndrome acomete 1 em cada 200.000 pessoas e está associada com predisposição para câncer de mama, tireoide, rins, endométrio e cólon e para melanoma.⁽¹⁷⁾ O carcinoma do endométrio ocorre em 21% a 28% dessas mulheres e costuma se desenvolver em idades muito precoces.⁽¹⁸⁾ Embora seja uma síndrome muito rara, os critérios de diagnóstico são clinicamente reconhecíveis e o paciente geralmente apresenta achados morfológicos típicos: macrocrania (percentil maior que 97), tricolemomas faciais, papilomas orais e ceratose palmoplantar. O câncer de endométrio, assim como o câncer de mama, o câncer folicular de tireoide e a macrocrânia, são critérios maiores da síndrome de Cowden.⁽¹⁹⁾

Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* e câncer do endométrio

Um estudo de 2002 com 11.847 mulheres com mutação no gene *BRCA1* demonstrou aumento no risco de duas a três vezes para o carcinoma do endométrio, porém muitas dessas mulheres eram usuárias de tamoxifeno para tratamento e/ou profilaxia de câncer de mama, e o tamoxifeno poderia ser, por si só, um fator de risco para carcinoma do endométrio.⁽²⁰⁾ Outro estudo de 2020 com 1.350 *BRCA1* e 1.259 *BRCA2* mutadas não identificou aumento de risco de carcinoma do endométrio, nem mesmo de carcinoma seroso.⁽²¹⁾

Quando indicar cirurgia redutora de risco de câncer do endométrio?

Uma análise dos dados provenientes de 18 países, do “*Prospective Lynch Syndrome Database (PLSD)*”,⁽²²⁾ demonstrou que 95% dos centros oferecem histerectomia total e salpingo-ooforectomia bilateral (HT + SOB) para pacientes com mutações deletérias em *MLH1* e *MSH2*, 91% em *MSH6* e 67% em *PSM2*. Terapia hormonal com estrogênios isolados é oferecida para 71% das mulheres com idade entre 35 e 55 anos. Além do estrogênio, deve-se oferecer proteção contra o câncer colorretal.⁽²²⁾

Nas mulheres com mutações deletérias nos genes *BRCA*, não existem até agora recomendações formais para se retirar o útero juntamente com a SOB redutora de risco (SOBrr), mas a relação entre mutação hereditária no gene *BRCA1* e o desenvolvimento de carcinoma seroso do endométrio tem sido proposta por vários autores.⁽¹⁶⁾ A histerectomia juntamente com a SOB pode ser uma opção a ser considerada, tendo em vista a necessidade de reposição

hormonal. O potencial risco de câncer do endométrio deve ser considerado e discutido com a paciente, em relação às vantagens e ao risco de se fazer também a histerectomia no momento da cirurgia redutora de risco para câncer de ovário, em mulheres com mutação deletéria do gene *BRCA1*.⁽²³⁾

Mulheres com mutações deletérias nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* submetidas a SOB profilática podem ter os sintomas de menopausa melhorados com reposição hormonal. Mejia-Gomez et al.⁽²⁴⁾ verificaram que apenas 61% dessas mulheres, com idade inferior a 50 anos, fizeram terapia hormonal. Terapia estrogênica em mulheres jovens reduz o risco de atrofia vulvovaginal, osteoporose, dispareunia, aterosclerose, doença cardiovascular e, possivelmente, demência.⁽²⁴⁾ Em mulheres com o útero intacto, a adição de progestágenos na terapia hormonal é recomendada para prevenir hiperplasia e carcinoma do endométrio.⁽²⁵⁾ O uso de progestágenos, entretanto, tem sido associado com aumento no risco de câncer de mama em mulheres com mutação em *BRCA1*.⁽²⁶⁾

Para mulheres com síndrome de Cowden, o National Comprehensive Cancer Network⁽²⁷⁾ recomenda iniciar o rastreamento aos 35 anos. As mulheres portadoras de smutação devem ser orientadas para reconhecerem sintomas precoces do carcinoma do endométrio, como sangramento vaginal. Deve-se considerar rastreamento com biópsia endometrial com intervalos de um a dois anos. Ultrassonografia transvaginal não é recomendada na pré-menopausa, considerando a variação da espessura do endométrio. Já com relação à histerectomia, deve ser considerada tão logo a paciente tenha completado as gestações.

Como lidar com o risco do câncer de ovários (incluindo tubas uterinas e peritônio) diante da considerável possibilidade da etiologia genética hereditária associada a esse tipo de câncer?

Mutações germinativas deletérias resultam em perda de função em diferentes genes que estão relacionadas ao aumento no risco de câncer de ovário e câncer de mama. Nesta seção, restringiremos a análise ao risco de câncer de ovário, tubas e peritônio (COTP), que é classificado atualmente como uma entidade única, mas que doravante neste texto vamos denominar apenas de câncer de ovário. Os principais genes cuja perda de função estão relacionados com câncer de ovário são: *BRCA1*, *BRCA2*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MRE11A*, *MSH6*, *MLH1*, *MSH2*, *NBN*, *PALB2*, *RAD50*, *RAD51C* e *TP53*, sendo os genes *BRCA1* e *BRCA2* os mais frequentemente implicados, com 40% e 23%, respectivamente, dos casos de câncer hereditário de ovário, tubas e peritônio.⁽¹⁹⁾

Os genes *BRCA1* e *BRCA2* são genes supressores de tumor que reparam quebras da fita dupla de DNA para manter a estabilidade genômica, em um processo chamado de recombinação homóloga (HRR).⁽²⁸⁾

Aproximadamente 20% dos carcinomas serosos de alto grau de ovário apresentam mutações germinativas nos

genes *BRCA1* e *BRCA2*, e 95% desses tumores apresentam mutações somáticas nos genes *TP53* com perda de função da proteína p53.⁽²⁹⁾ Mutações germinativas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* predisõem ao desenvolvimento de mutações somáticas nos genes *TP53*. O risco de desenvolver câncer de ovário varia de 39%-63% e de 16,5%-27% em mulheres com mutações patogênicas em *BRCA1* e *BRCA2*, respectivamente.⁽²⁸⁾

O carcinoma seroso de alto grau (HGSC) de ovário, tubas e peritônio desenvolve-se a partir de lesões precursoras nas tubas, ou seja, a neoplasia intraepitelial tubária (STIC), que se estima preceder o aparecimento do carcinoma invasor em sete anos.⁽³⁰⁾ Análises mutacionais revelaram mutações no gene *TP53* idênticas nas STICs e nos carcinomas serosos, sugerindo uma origem monoclonal comum.⁽³¹⁾

Outra lesão precursora ainda mais precoce do que a STIC é a lesão denominada de assinatura do p53 (*p53 signature*), caracterizada por crescimento de células da porção distal da fímbria tubária que compartilha propriedades com o câncer seroso de ovário – incluindo mutações de p53 – e é um precursor do HGSC.⁽³²⁾ A assinatura de p53 são lesões extremamente pequenas, representadas por 10-30 células. Exames histológico e imunoistoquímico (p53) em espécimes de tubas uterinas de pacientes com HGSC de ovário demonstraram assinatura de p53 em 17,9% e STICs em 6,5% dos espécimes.⁽³¹⁾

A história natural do HGSC inicia-se na célula secretora das fímbrias que adquirem a mutação no gene *TP53*, evolui para a lesão precursora chamada de “*p53 signature*”, que não é identificada em exame anatomopatológico convencional de hematoxilina e eosina (HE) e necessita de exame imunoistoquímico. Depois evolui para STIC, que já pode ser detectada em exames convencionais de HE e posteriormente se transforma em HGSC, que acomete os ovários e o peritônio, já como um tumor metastático.^(2,33)

O processo inicia-se na primeira ovulação e desenvolve-se ao longo de 30 anos, sendo dez anos transcorridos do epitélio normal tubário até a *p53 signature*, outros quinze anos para evoluir até a neoplasia intraepitelial tubária e, finalmente, mais cinco anos para o HGSC.⁽³⁴⁾

Investigar a história familiar de câncer

Compreender a história natural e a patogênese do HGSC de ovário, tubas e peritônio é a chave para planejar estratégias de detecção e prevenção. Isso por si só evitaria o uso inadequado de recursos em exames de imagens, marcadores tumorais e outros marcadores com finalidade de rastreamento e diagnóstico precoce do câncer de ovário, que se provaram ineficazes em diversos estudos.⁽³⁵⁾ A história familiar de câncer, e não somente de câncer de ovário e mamas, deve ser valorizada e investigada com rigor e em detalhes.

Testes genéticos

Para mulheres com histórias sugestivas de câncer familiar, é recomendado oferecer avaliação e testes genéticos específicos, de preferência com a orientação de profissional trei-

nado para realizar o aconselhamento genético. No Reino Unido, testes genéticos são oferecidos para indivíduos com história familiar apontando probabilidade de pelo menos 10% de ser portador de mutações nos genes *BRCA*.⁽¹⁾

O uso de painéis multigênicos tem se tornado comum na prática clínica, entretanto os genes testados variam significativamente nos diferentes testes comerciais e podem levar a confusão ou má interpretação dos resultados.⁽³⁶⁾ Mais importante do que pedir testes genéticos é saber interpretá-los adequadamente. Uma informação equivocada pode ser ainda mais danosa.

Salpingo-ooforectomia bilateral redutora de risco (SOBrr)

A SOBrr é a estratégia mais efetiva e também o padrão-ouro para a redução do risco de câncer de ovário em mulheres de alto risco.⁽³⁷⁾ A SOB é de difícil aceitação pelas mulheres na faixa etária de 35-40 anos, tendo em vista os efeitos na função hormonal, sexual, reprodutiva e emocional, osteoporose e morte prematura, mesmo que essa intervenção seja efetiva na redução do risco de morte por câncer de ovário.⁽³⁸⁾ Por outro lado, ainda são poucos os centros que oferecem cirurgias profiláticas para o câncer de ovário como rotina.⁽³⁹⁾

Outra fonte de resistência à SOBrr são os próprios médicos. Mesmo com todas as evidências dos benefícios dessa cirurgia em mulheres de alto risco, existe uma parcela considerável de ginecologistas que resiste em indicar cirurgias profiláticas em mulheres de risco comprovado.⁽⁴⁰⁾ Entretanto, à medida que as avaliações e testes genéticos se tornarem mais utilizados, é provável que aumentem a aceitação e a disponibilidade dos procedimentos. De qualquer forma, é importante que isso seja realizado em centros de referência e por especialistas com competência para avaliar os dados clínicos e o testes genéticos.⁽⁴⁰⁾ Atualmente no Brasil ainda há dificuldades em incluir os testes genéticos e os procedimentos profiláticos na prática clínica, mas é necessário trabalhar para tornar isso uma realidade, inclusive no Sistema Único de Saúde (SUS).⁽⁴¹⁾

Salpingectomia bilateral redutora de risco precoce e ooforectomia bilateral tardia

Uma alternativa que está sendo testada para contornar esses problemas é a salpingectomia precoce e a ooforectomia tardia. O carcinoma de ovário origina-se nas tubas e só posteriormente se propaga para os ovários. Dessa forma, o quanto mais precocemente as tubas forem retiradas, maior a chance de evitar a contaminação ovariana por células neoplásicas tubárias ou, mais provavelmente, por células tubárias ainda normais, mas que se tornarão neoplásicas quando implantadas nos ovários. Não existem estudos conclusivos que demonstrem a efetividade dessa estratégia, mas há estudos em andamento para testar essa hipótese.⁽³⁷⁾

Considerações finais

O aconselhamento genético pode ser uma importante ferramenta na avaliação clínica de mulheres com câncer

ginecológico. A história familiar, assim como a idade de diagnóstico menor que 50 anos, é um dado que sugere a possibilidade de câncer hereditário. Entretanto, para o câncer de ovário de origem epitelial, independentemente da idade de diagnóstico e da história familiar, o aconselhamento deve ser oferecido às mulheres para avaliação do diagnóstico diferencial de câncer familiar, tendo em vista a alta frequência de mutações germinativas associadas ao risco para esse câncer. Identificar o padrão hereditário do câncer é fundamental, pois permite guiar estratégias de redução de risco de câncer para as pacientes e seus familiares.

Referências

- Evans O, Gaba F, Manchanda R. Population-based genetic testing for Women's cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:139-53. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.02.007
- Carvalho JP, Baracat EC, Carvalho FM. Ovarian cancer previvors: how to manage these patients? *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e1343. doi: 10.6061/clinics/2019/e1343
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189(1):12-9. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
- Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, et al. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): a new pathogenetic classification for invasive adenocarcinomas of the endocervix. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(2):214-26. doi: 10.1097/PAS.0000000000000986
- Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch.* 2019;475(5):537-49. doi: 10.1007/s00428-019-02601-0
- Carnevali I, Di Lauro E, Pensotti V, Sahnane N, Leoni E, Formenti G, et al. HPV nonrelated endocervical adenocarcinoma in hereditary cancer syndromes. *Tumori.* 2020;106(6):NP67-NP72. doi: 10.1177/0300891620936752
- Antill YC, Dowty JG, Win AK, Thompson T, Walsh MD, Cummings MC, et al. Lynch syndrome and cervical cancer. *Int J Cancer.* 2015;137(11):2757-61. doi: 10.1002/ijc.29641
- Nair N, Curtin JP, Mittal K, Hiotis KL. Cervical adenocarcinoma in a patient with Lynch syndrome, Muir-Torre variant. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):e5-6. doi: 10.1200/JCO.2011.36.3325
- Morgan S, Slodkowska E, Parra-Herran C, Mirkovic J. PD-L1, RB1 and mismatch repair protein immunohistochemical expression in neuroendocrine carcinoma, small cell type, of the uterine cervix. *Histopathology.* 2019;74(7):997-1004. doi: 10.1111/his.13825
- Weber W, De Sabata MS, Paredes RM, Rodriguez G, Santos C, Sabillon JU, et al. Cancer in first degree relatives of Latin American women with cervical cancer. A pilot study. *Anticancer Res.* 2005;25(2B):1219-23.
- Chintalachervu LM, Shaw T, Buddam A, Diab O, Kassim T, Mukherjee S, et al. Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: a narrative review. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(2):157-63. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.262.maj
- Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Gareth Evans D, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database. *Gut.* 2018;67(7):1306-16. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314057
- Snowsill TM, Ryan NA, Crosbie EJ. Cost-effectiveness of the Manchester approach to identifying Lynch Syndrome in women with endometrial cancer. *J Clin Med.* 2020;9(6):1664. doi: 10.3390/jcm9061664
- Anagnostopoulos A, McKay VH, Cooper I, Campbell F, Greenhalgh L, Kirwan J. Identifying Lynch Syndrome in women presenting with endometrial carcinoma under the age of 50 years. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(5):931-7. doi: 10.1097/JG.C.0000000000000962
- Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic susceptibility to endometrial cancer: risk factors and clinical management. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2407. doi: 10.3390/cancers12092407
- de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, de Kroon CD, van Wezel T, van Asperen CJ, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: a meta-analysis and case report. *Eur J Cancer.* 2017;72:215-25. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.028
- Mester J, Eng C. Cowden syndrome: recognizing and managing a not-so-rare hereditary cancer syndrome. *J Surg Oncol.* 2015;111(1):125-30. doi: 10.1002/jso.23735
- Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res.* 2012;18(2):400-7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2283
- Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(44):18032-7. doi: 10.1073/pnas.1115052108
- Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1358-65. doi: 10.1093/jnci/94.18.1358
- Kitson SJ, Bafiqil C, Ryan NA, Laloo F, Woodward ER, Clayton RD, et al. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers and endometrial cancer risk: a cohort study. *Eur J Cancer.* 2020;136:169-75. doi: 10.1016/j.ejca.2020.05.030
- Dominguez-Valentin M, Seppälä TT, Engel C, Aretz S, Macrae F, Winship I, et al. Risk-reducing gynecological surgery in Lynch Syndrome: results of an International Survey from the Prospective Lynch Syndrome Database. *J Clin Med.* 2020;9(7):2290. doi: 10.3390/jcm9072290
- Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebe TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1434-40. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1820
- Mejia-Gomez J, Gronwald J, Senter L, Karlan BY, Tung N, Wolfman W, et al. Factors associated with use of hormone therapy after preventive oophorectomy in BRCA mutation carriers. *Menopause.* 2020;27(12):1396-402. doi: 10.1097/GME.0000000000001629
- Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2012(8):CD000402. doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub4
- Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, et al. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1059-65. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0211
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Genetic/Familial High-Risk Assessment: breast and ovarian: Version 3.2019 [Internet]. 2019 [cited 2021 May 6]. p. 5. Available from: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/genetic_familial.pdf
- Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer.* 2020 Aug 29. doi: 10.1007/s12282-020-01148-2. [ahead of print].
- Boyarskikh UA, Gulyaeva LF, Avdalyan AM, Kechin AA, Khrapov EA, Lazareva DG, et al. Spectrum of TP53 mutations in BRCA1/2 associated high-grade serous ovarian cancer. *Front Oncol.* 2020;10:1103. doi: 10.3389/fonc.2020.01103
- Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun.* 2017;8(1):1093. doi: 10.1038/s41467-017-00962-1
- Steenbeek MP, Bulten J, Snijders MP, Lombaers M, Hendriks J, van den Brand M, et al. Fallopian tube abnormalities in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):339-46. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.04.707
- Chen EY, Mehra K, Mehrad M, Ning G, Miron A, Mutter GL, et al. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol.* 2010;222(1):110-6. doi: 10.1002/path.2739
- Diniz PM, Carvalho JP, Baracat EC, Carvalho FM. Fallopian tube origin of supposed ovarian high-grade serous carcinomas. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(1):73-6. doi: 10.1590/s1807-59322011000100013
- Wu NY, Fang C, Huang HS, Wang J, Chu TY. Natural history of ovarian high-grade serous carcinoma from time effects of ovulation inhibition and progesterone clearance of p53-defective lesions. *Mod Pathol.* 2020;33(1):29-37. doi: 10.1038/s41379-019-0370-1
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS). *Lancet Oncol.* 2009;10(4):327-40. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70026-9
- Hart SN, Polley EC, Yussuf A, Yadav S, Goldgar DE, Hu C, et al. Mutation prevalence tables for hereditary cancer derived from multigene panel testing. *Hum Mutat.* 2020;41(8):e1-6. doi: 10.1002/humu.24053

37. Gaba F, Robbani S, Singh N, McCluggage WG, Wilkinson N, Ganesan R, et al. Preventing ovarian cancer through early excision of tubes and late ovarian removal (PROTECTOR): protocol for a prospective non-randomised multi-center trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(2):286-91. doi: 10.1136/ijgc-2020-001541
38. Garcia C, Wendt J, Lyon L, Jones J, Littell RD, Armstrong MA, et al. Risk management options elected by women after testing positive for a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2014;132(2):428-33. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.12.014
39. Rhiem K, Foth D, Wappenschmidt B, Gevensleben H, Büttner R, Ulrich U, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):623-7. doi: 10.1007/s00404-010-1476-3
40. Wilhite AM, Oestreich MC, Olson M, Bedell SM, Westenberg D, Bangdiwala A, et al. Health care provider adherence to surgical guidelines for risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol*. 2019;134(3):520-6. doi: 10.1097/AOG.0000000000003421
41. Correa-Galendi JS, Diz MP, Stock S, Müller D. Economic modelling of screen-and-treat strategies for Brazilian women at risk of hereditary breast and ovarian cancer. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(1):97-109. doi: 10.1007/s40258-020-00599-0

Jesus Paula Carvalho 

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Filomena Marino Carvalho 

Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Anisse Marques Chami 

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Agnaldo Lopes da Silva Filho 

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Walquíria Quida Salles Pereira Primo 

Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia

Presidente:

Walquíria Quida Salles Pereira Primo

Vice-Presidente:

Suzana Arenhart Pessini

Secretário:

Jesus Paula Carvalho

Membros:

Angélica Nogueira Rodrigues

Caetano da Silva Cardial

Delzio Salgado Bicalho

Eduardo Batista Candido

Etelvino de Souza Trindade

Fernando Maluf

Francisco José Cândido dos Reis

Filomena Marino Carvalho

Georgia Fontes Cintra

Marcia Luiza Appel Binda

Mirian Helena Hoeschl Abreu Macedo

Renato Moretti Marques

Ricardo dos Reis

Sophie Françoise Mauricette Derchain

Heloisa de Andrade Carvalho