UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE
CURSO DE FARMÁCIA

ELISA BARROS ALMEIDA

IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS MARCADORES DE TUMORES GINECOLÓGICOS PARA USO EM BIÓPSIA LÍQUIDA NA PRÁTICA CLÍNICA

BRASÍLIA, 2025

ELISA BARROS ALMEIDA

IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS MARCADORES DE TUMORES GINECOLÓGICOS PARA USO EM BIÓPSIA LÍQUIDA NA PRÁTICA CLÍNICA

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Farmacêutico, na Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências e Tecnologias em Saúde.

Orientador: Prof. Fábio Pittella Silva

Co-orientadora: Profa. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2025

ELISA BARROS ALMEIDA

IDENTIFICAÇÃO DE POTENCIAIS MARCADORES DE TUMORES GINECOLÓGICOS PARA USO EM BIÓPSIA LÍQUIDA NA PRÁTICA CLÍNICA

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Fábio Pittella Silva
(FS/Universidade de Brasília)

Avaliadora: Dra. Ana Cristina Moura Gualberto
(FS/Universidade de Brasília)

Avaliador: Dr. Luis Janssen Maia
(FS/Universidade de Brasília)

BRASÍLIA, 2025

AGRADECIMENTOS

À Edileusa, minha mãe, por ser, desde sempre, meu porto seguro, minha inspiração para estudar e a única a investir em todos os meus sonhos e vontades. A toda minha família, pelo apoio, carinho e alívio de anseios.

Às minhas amigas Júlia e Anita, por me ajudarem independente do meu desespero, por tornarem a UnB um segundo lar para mim e por me acompanharem para além do campus. Às minhas amigas Crislayne e Samira, por nunca me deixarem a sós, por se colocarem à disposição diariamente e por não medirem esforços para me mostrar que sou, sim, capaz.

A Ogum, por não me deixar desistir. Ao axé, por me salvar.

À minha coorientadora, Izabel, por estar sempre a postos para sanar dúvidas. Ao meu orientador, Fábio, por aceitar me orientar.

A todos os amigos e colegas que, próximos ou distantes, me forneceram apoio ao longo da trajetória da graduação e na realização deste trabalho.

O meu muito obrigada!

“Só aquilo que somos realmente tem poder de curar-nos.”

Carl G. Jung

RESUMO

Tumores de origem ginecológica ainda representam uma das principais causas de mortalidade feminina. A detecção precoce desses tumores é crucial para melhorar o prognóstico, reduzir recidivas e possibilitar um tratamento mais direcionado e menos agressivo. A biópsia líquida, uma técnica pouco invasiva que utiliza fluidos corporais para mapear biomarcadores, tem se mostrado promissora como método diagnóstico e preditivo para recidivas de diversas patologias, incluindo tumores ginecológicos. O objetivo deste estudo foi mapear e filtrar, *in silico*, potenciais biomarcadores que possam ser utilizados na biópsia líquida, facilitando a detecção precoce e o acompanhamento terapêutico das doenças em questão na prática clínica. A pesquisa utilizou bancos de dados internacionais, sendo os mesmos *TCGA*, *OncoKB*, *cBio Portal* e *Cosmic Database*, para identificar genes comumente mutados nos três tipos principais de câncer ginecológico (endométrio, ovário e colo de útero), além de substituições proteicas específicas. A partir disso, foi formulado um painel indicativo de potenciais biomarcadores. Os resultados mostraram uma série de especificidades e exclusividades entre os principais genes alterados e as patologias selecionadas, destacando os genes *pten, pik3ca* e *tp53*, que apresentaram mutações de alta incidência em três ou mais subtipos de câncer. A testagem prática e a eventual implementação desses biomarcadores na biópsia líquida podem representar um avanço significativo no que já se utiliza como forma de diagnóstico e no acompanhamento terapêutico desses tumores.

Palavras-chave: biópsia líquida, câncer ginecológico, biomarcadores tumorais

ABSTRACT

Gynecological tumors remain one of the leading causes of female mortality. Early detection is crucial for improving prognosis, reducing recurrence, and increasing survival rates. Liquid biopsy, a minimally invasive technique that uses bodily fluids to map biomarkers, has shown promise as a diagnostic and predictive tool for recurrence of various pathologies, including gynecological tumors. The aim of this study was to map and filter, *in silico*, potential biomarkers for use in liquid biopsy, facilitating early detection and therapeutic monitoring of these diseases in clinical practice. The research utilized international databases, primarily *cBio Portal* and *Cosmic Database*, to identify commonly mutated genes in the three most prevalent gynecological cancers (endometrium, ovary, and cervix), as well as specific protein mutations. A panel of potential biomarkers was formulated. The results revealed specificities and exclusivities among the most altered genes and the selected pathologies, highlighting *pten, pik3ca* and *tp53*, which showed high mutation rates in three or more cancer subtypes. Practical testing and eventual implementation of these biomarkers in liquid biopsy could represent a significant advancement in the current methods for diagnosis and therapeutic monitoring of gynecological cancers.

Keywords: liquid biopsy, gynecological cancer, tumor biomarkers

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Analitos moleculares utilizados em biópsia líquida na prática clínica 12
Figura 2 - Desenvolvimento da heterogeneidade intra-tumoral 14
Figura 3 - Fluxograma de comparação entre biópsia líquida e biópsia tecidual 15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Sítios primários e respectivos subtipos de câncer selecionados para o estudo 23
Tabela 2 - Exclusividades e coincidências entre subtipos oncológicos 27
Tabela 3 - Sugestão de potenciais biomarcadores de tumores ginecológicos 28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

cfDNA	Cell-free DNA
Cosmic	Catalogue of Somatic Mutations In Cancer
CSCC	Cervical Squamous Cell Carcinoma
ctDNA	Circulating tumor DNA
DFS	Disease free survival
FDA	Food and Drug Administration
HGSC	High-Grade Serous Ovarian Cancer
TCGA	The Cancer Genome atlas Program
UEC	Uterine Endometrioid Carcinoma
USC	Uterine Serous Carcinoma
UCS	Uterine Carcinosarcoma

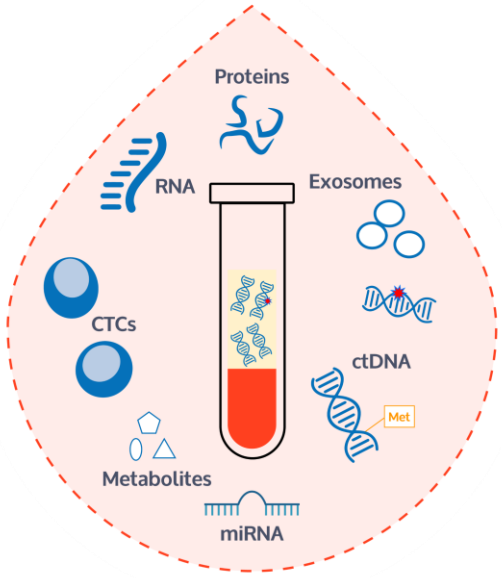
SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12
2 REVISÃO DE LITERATURA 15
2.1 CÂNCER DE OVÁRIO 16
2.2 CÂNCER DE ENDOMÉTRIO 17
2.3 CÂNCER DE COLO DE ÚTERO 18
3 OBJETIVO 19
4 JUSTIFICATIVA 20
5 MÉTODOS 21
5.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA - REVISÃO DA LITERATURA 21
5.2.1 Critérios de inclusão e exclusão 21
5.2.1.1 Critérios de inclusão 21
5.2.1.2 Critérios de exclusão 21
5.2.2 Termos utilizados na busca 22
5.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA - COLETA DE DADOS 22
5.4 FILTRAGEM DE DADOS 22
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO 24
6.1 GENES EXCLUSIVOS E COINCIDENTES 24
6.2 PAINEL DE MUTAÇÕES 28
7 CONCLUSÃO 29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 30
ANEXOS 35
ANEXO A - Genes mais incidentes divididos por subtipos 35
ANEXO B - Mutações gênicas mais incidentes divididas por genes 37
ANEXO C - Genes mais incidentes divididos por subtipos 39
ANEXO D - Mutações gênicas mais incidentes divididas por genes 40

1 INTRODUÇÃO

A biópsia líquida tem se consolidado, tanto na pesquisa quanto na prática clínica, como uma ferramenta promissora e de extrema importância no diagnóstico e monitoramento de cânceres ginecológicos de alta incidência, como câncer de ovário, endométrio e colo do útero. Esse método minimamente invasivo permite a detecção de material genético tumoral circulante (ctDNA) no sangue, bem como outros analitos moleculares possíveis representados na Figura 1, oferecendo uma alternativa menos agressiva em comparação às biópsias tradicionais. Além de facilitar o diagnóstico precoce, a biópsia líquida possibilita o acompanhamento em tempo real da resposta ao tratamento e a detecção precoce de recidivas, proporcionando um manejo mais dinâmico e personalizado da doença (Hernandéz et al., 2020).

Figura 1 - Analitos moleculares utilizados em biópsia líquida na prática clínica



Fonte: Moreno-Manuel et al. (2020).

Estudos recentes têm demonstrado a eficácia da biópsia líquida na identificação de mutações específicas e no monitoramento da carga tumoral (procedimento que pode ser realizado e bem sucedido mesmo no início da tumorigênese, demonstrada na Figura 2. Por exemplo, uma revisão sistemática publicada em 2025 avaliou o impacto da utilização do DNA tumoral circulante como ferramenta para qualificar o prognóstico de pacientes com tumores malignos sólidos

do trato gastrintestinal, destacando a importância do ctDNA na predição de recidivas e na avaliação da sobrevida dos pacientes (Abreu et al., 2025).

Uma análise publicada em 2020 (Hernandéz et al., 2020) investigou o uso da biópsia líquida no diagnóstico precoce de câncer, identificando a falta de consenso sobre os biomarcadores detectados e as tecnologias aplicadas, o que ressalta a necessidade de padronização e validação desses métodos para sua implementação clínica. Tais evidências reforçam o potencial da biópsia líquida como uma ferramenta valiosa na oncologia ginecológica, permitindo diagnósticos mais precisos e tratamentos mais eficazes.

Os cânceres ginecológicos, como os de ovário, endométrio e colo de útero, ainda enfrentam desafios no diagnóstico, que em muitos casos ocorre em estágios avançados. O sistema reprodutivo feminino possui estruturas que são frequentemente afetadas pelo fluxo hormonal mutável e pela constante troca de tecido endometrial, fatores que o tornam suscetível a mutações mitóticas. Nesse contexto, a biópsia líquida surge como uma alternativa de diagnóstico precoce e monitoramento contínuo, explorando biomarcadores associados a esses tipos de câncer, como aqueles relacionados ao câncer de ovário (Heidary et al., 2014) e endometrial (Shen et al., 2023).

O câncer epitelial de ovário (CEO), por exemplo, é uma das neoplasias ginecológicas mais letais, com diagnóstico geralmente tardio devido à ausência de sintomas específicos nos estágios iniciais. Associado a mutações genéticas em *brca1, brca2* e *tp53*, entre outras, o CEO pode ser monitorado por meio da biópsia líquida, permitindo a identificação precoce dessas alterações moleculares e a detecção de recidivas antes que sejam clinicamente evidentes (Romero-Laorden et al., 2018; O'Malley et al., 2018). Essa abordagem tem demonstrado melhorias no prognóstico e no manejo terapêutico, pois possibilita uma resposta mais rápida às terapias e aumenta a sobrevida livre de doença (DFS).

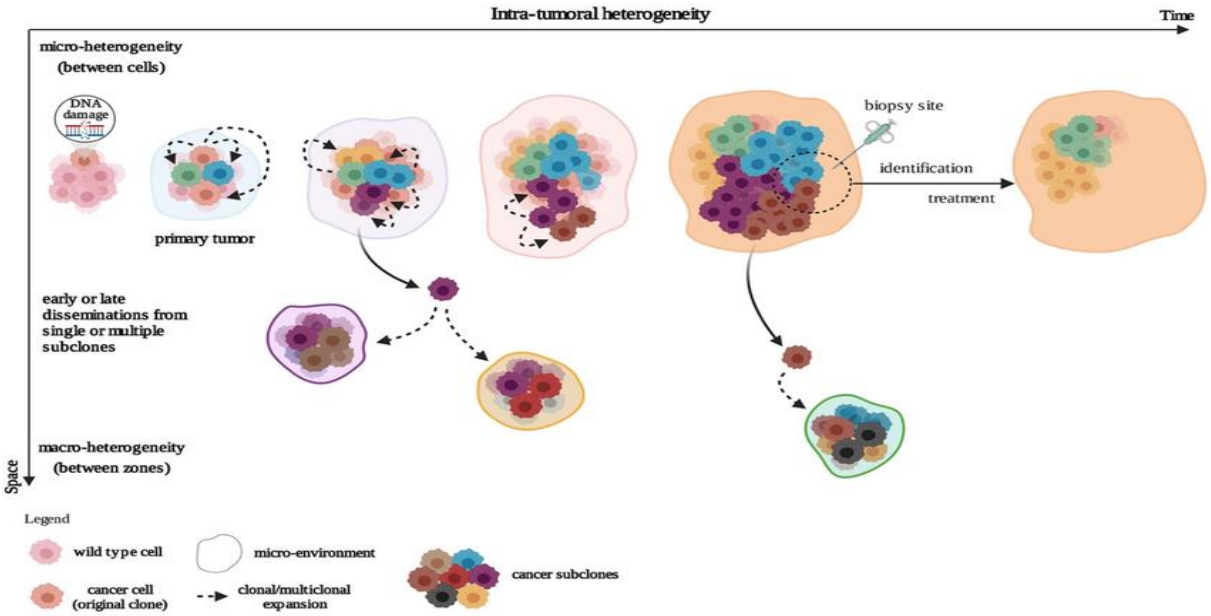
O câncer de endométrio ou câncer endometrial, por sua vez, é o sexto mais comum no mundo (Zhuri & Yalcintepe, 2024), e, apesar de ser frequentemente diagnosticado de forma precoce devido aos sintomas, como sangramentos vaginais anormais, sua alta incidência e diagnóstico em estágios avançados em alguns casos exigem alternativas mais eficazes de monitoramento. A biópsia líquida, ao identificar mutações em genes como *pten, pik3ca, kras* e *tp53*, apresenta-se como uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce e acompanhamento do tratamento

(Urick & Bell, 2019; Shen et al., 2023), permitindo intervenções mais precisas.

Já o câncer de colo de útero, também conhecido como câncer cervical, terceiro mais comum entre as mulheres, também pode ser monitorado por meio da biópsia líquida. Estudo recente demonstrou que alterações genéticas em genes como *kras* e *arid1a* estavam presentes em grande parte das amostras analisadas, evidenciando o potencial da biópsia líquida para identificar mutações oncogênicas relevantes e aplicar esses achados na prática clínica (Lin et al., 2020). A simplicidade do método, que elimina a necessidade de informações prévias sobre a doença, torna a biópsia líquida uma opção altamente prática e menos invasiva para o monitoramento de tumores ginecológicos, se comparado aos métodos tradicionais como a dosagem de CA125 para câncer de ovário ou o p16 para câncer cervical (Chen et al., 2023).

Diante do exposto, esta pesquisa visa ampliar a compreensão sobre as mutações genéticas relacionadas aos cânceres ginecológicos, com foco na aplicação da biópsia líquida para diagnóstico precoce, acompanhamento terapêutico e detecção de recidivas. O presente estudo inclui uma análise das mutações mais frequentes associadas ao câncer de ovário, endométrio e colo de útero, fornecendo achados importantes para o manejo personalizado e mais eficaz dessas condições.

Figura 2 - Desenvolvimento da heterogeneidade intra-tumoral. Células tumorais ascendem de uma célula normal e adquirem mutações adicionais variadas conforme progridem.



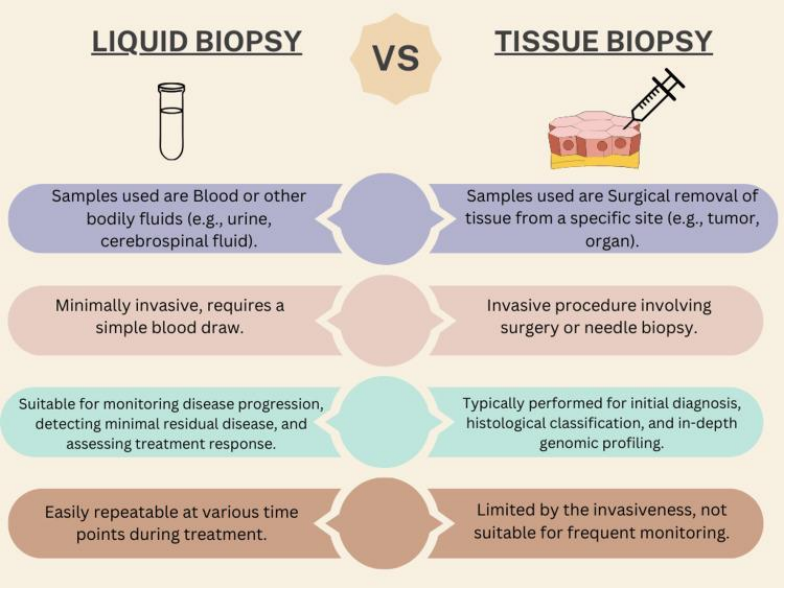
Fonte: Jacquemin et al. (2022).

2 REVISÃO DE LITERATURA

A oncologia de precisão tem emergido com o objetivo de realizar tratamentos mais precisos, embasando-se nas características moleculares das patologias. O ponto crucial dessa tecnologia está associado à descoberta de biomarcadores que possuam valor diagnóstico ou de mensuração acerca da resposta a tratamentos, bem como o monitoramento de tais tratamentos. Tendo isto em consideração, o uso de biópsia líquida na prática clínica oncológica tem apresentado uma revolução em oncologia de precisão (Herrero et al. 2020).

As principais estratégias de biópsia líquida baseiam-se na caracterização e sequenciamento de elementos circulantes, podendo-se perceber ctDNA, cfDNA (DNA livre de células, que se difere de ctDNA tanto em tamanho quanto em origem, uma vez que os fragmentos de ctDNA necessariamente provém de células tumorais), CTC's (células tumorais propriamente ditas) e cEVs (vesículas extracelulares circulantes). Ao longo dos anos, pode-se observar o uso cada vez mais constante de tais elementos para não somente diagnosticar diferentes tumores, como também investigar mecanismos moleculares que favorecem a origem e/ou disseminação dos mesmos (Herrero et al. 2020). A biópsia tecidual em muito difere do método de biópsia líquida. A figura 3 esquematiza pontos cruciais de diferenças entre esses dois métodos.

Figura 3 - Fluxograma de comparação entre biópsia líquida e biópsia tecidual



Fonte: Adhit et al. (2023).

2.1 CÂNCER DE OVÁRIO

No contexto de cânceres ginecológicos, o câncer de ovário segue possuindo o pior prognóstico dentre outros tumores do gênero, além de ser geralmente diagnosticado em estágios avançados (Noguchi et al., 2021). As técnicas mais usadas para realizar o diagnóstico da doença atualmente consistem em exames de imagem, realização de biópsia tecidual - feita de forma invasiva, além da busca de biomarcadores séricos (como CA125, CEA e HE4, por exemplo). Entretanto, estes procedimentos ainda demonstram baixa especificidade e sensibilidade na detecção e monitoramento do câncer de ovário (Chen et al., 2023).

Um fator a ser pontuado é a taxa de sobrevivência das pacientes diagnosticadas em estágios mais avançados da doença (principalmente III e IV), dado epidemiológico que em pouco se altera apesar do uso das tecnologias tradicionais de diagnóstico. Essas questões tornam necessária a busca por métodos alternativos (Cunnea et al., 2017).

Um ensaio clínico realizado para identificar a precisão do método na mensuração de fatores relacionados à malignidade do câncer, a resposta ao tratamento quimioterápico e ao sucesso da cirurgia debulking, dentre outros fatores, mostrou alta especificidade (95%) e sensibilidade (91%) em sua conclusão. A quantificação tanto de cfDNA (fragmentos de ácido nucleico livre na corrente sanguínea) quanto de CTC (células tumorais circulantes) por meio da biópsia líquida, baseada na instabilidade genômica determinada pela instabilidade do número de cópias (CNI-Score), mostrou-se um biomarcador com alta precisão diagnóstica em câncer epitelial de ovário de alto grau (Braicu et al., 2022).

A quantificação de CTC traz evidências conflitantes no que diz respeito a sua significância clínica específica, tendo em vista que, em comparação com outras neoplasias malignas, o CTC em pacientes com câncer de ovário mostra-se em baixa quantidade. A depender do método utilizado para isolar CTC's, algumas células podem se perder em circulação. A padronização e aprimoramento da biopsia líquida para realizar essa quantificação são essenciais, principalmente se tratando de monitoramento de CEO não invasivo em tempo real (Cunnea et al., 2017).

Em suma, o câncer de ovário segue sendo um tópico primordial dentre os cânceres ginecológicos, principalmente devido ao diagnóstico tardio e à baixa eficácia

das técnicas diagnósticas atuais. Apesar de avanços como a biópsia líquida, que demonstra alta especificidade e sensibilidade na detecção de fatores relacionados à malignidade do câncer, a prática clínica ainda enfrenta obstáculos significativos. A quantificação de cfDNA e CTC, embora promissora, necessita de padronização e aprimoramento para se tornar um método confiável e amplamente aplicável. Estudos adicionais e desenvolvimentos tecnológicos são imperativos para melhorar o prognóstico e a qualidade de vida das pacientes com câncer de ovário. Assim, a busca por métodos alternativos e mais precisos permanece crucial para o avanço no combate a esta patologia. (Braicu et al., 2022).

2.2 CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O câncer endometrial se desenvolve nas células da camada mais interna do útero. O endométrio possui tanto camadas basais quanto funcionais. Sua camada funcional é sensível à ação de hormônios e seu funcionamento normal depende da atividade dos hormônios estrogênio e progesterona. Entretanto, fatores como obesidade e anovulação podem causar um excesso de estrogênio, ocasionando um aumento na deposição do revestimento endometrial, trazendo a possibilidade de hiperplasias endometriais e, em alguns casos, a diferenciação cancerosa das células de revestimento. (American Cancer Society, 2010)

O câncer endometrial é a doença ginecológica maligna mais frequente a afetar o interior do útero, sendo atualmente a terceira maior causa de morte por câncer em mulheres, atrás somente dos cânceres de mama e de pulmão. A estimativa é que o diagnóstico de casos de câncer endometrial cresça em cerca de 30% ao ano até 2040. Um dos grandes desafios envolvendo esse tipo de câncer é a não existência de terapias-alvo para a mesma, nem se quer um alvo molecular para tratamento, caracterização ou monitoramento da doença (Malentacchi et al., 2020).

Estudos recentes apontam para a possibilidade de uso de alguns biomarcadores no diagnóstico de câncer endometrial, almejando encontrar biomarcadores de alta sensibilidade e que possuam validação prévia. Exemplos dos quais pode-se citar são os compostos proteicos YKL-40 e DJ-1, citados como estando envolvidos em processos celulares importantes, bem como a proliferação celular, a angiogênese, a remodelação de matriz celular e de tecidos, a migração de células, dentre outras ações imprescindíveis para o surgimento e metastatização de cânceres

(Karkia et al., 2022).

Ao consultar bancos de dados renomados, como *OncoKB,* é também possível encontrar informações dispostas sobre genes que costumam ter alterações importantes em casos confirmados de câncer de endométrio. O mesmo pode ser observado em outros tipos cancerosos. No que diz respeito a tumores ginecológicos, alguns genes estão em destaque no quesito alterações comuns, como é o caso dos genes *tp53* e *kras*, os quais possuem evidências de mutações em casos de todos os tipos tumorais englobados nesta revisão.

Apesar de estes e outros biomarcadores estarem em destaque atualmente, ainda são necessários esforços em pesquisa genética e validações de alto valor em evidência para atestar a confiabilidade dos mesmos, bem como a viabilidade de seu uso na prática clínica.

2.3 CÂNCER DE COLO DE ÚTERO

O câncer cervical ou de colo de útero segue registrando cerca de 600 mil casos e 300 mil mortes anualmente pelo mundo, sendo o quarto tipo tumoral mais comum em mulheres. É causado por vírus do papiloma humano do tipo de alto risco (HR-HPV) e é geralmente precedido por uma fase de neoplasia intraepitelial antes de se tornar invasivo, fase na qual podem ser observadas alterações epigenéticas importantes, como por exemplo, a desregulação na expressão de MicroRNAs (miRNAs) (Causinn et al., 2021).

Os miRNAs são uma grande classe de pedaços não codificantes de RNA que modulam as expressão gênica por meio de diversas interações possíveis com o RNA mensageiro (mRNA). Por possuir tal função, está atrelado a uma série de processos tais como a metástase, a invasão de tecidos e a tumorigênese (Causin et al., 2021).

Segundo estudos recentes, os miRNAs, por serem reguladores pós-transcricionais que podem controlar a expressão gênica, atuando na diminuição da expressão de genes específicos por meio da ligação a sequências de RNA mensageiro (mRNA), geralmente promovendo sua degradação ou inibindo sua tradução em proteínas, são promissores como biomarcadores, entretanto, os mecanismos envolvidos na desregulação desse espécime molecular ao longo do processo de carcinogênese cervical ainda são pouco conhecidos (Pardini et al., 2018).

3 OBJETIVO

3.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar um painel que sumarize as principais mutações genéticas em tumores ginecológicos de alta incidência, sendo eles: câncer de endométrio, câncer de ovário e câncer de colo de útero.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os principais genes frequentemente mutados em cânceres ginecológicos (endometrial, cervical e de ovário);
- Apresentar um painel listando as principais mutações genéticas já catalogadas para os tumores elencados;
- Encontrar mutações coincidentes e exclusivas entre as patologias buscadas;
- Comparar os padrões de mutações entre os subtipos patológicos listados.

4 JUSTIFICATIVA

Os cânceres ginecológicos ainda apresentam altos índices de diagnóstico tardio e baixa sobrevida após diagnóstico. O uso da biópsia líquida para mapeamento de alterações genéticas relacionadas a ocorrência dessas patologias tende a aumentar essa sobrevida, além de proporcionar às pacientes um procedimento minimamente invasivo. Para tal, esse trabalho de pesquisa visa contribuir com a elaboração de um painel de mutações mais frequentes catalogadas em casos das patologias supracitadas e as respectivas mutações em foco para uso em biópsia líquida.

5 MÉTODOS

5.1 QUESTÕES DE PESQUISA

As questões de pesquisa que orientaram:

- Quais são os principais avanços em biópsia líquida para o diagnóstico dos cânceres de ovário, endométrio e colo de útero?
- Quais são os principais desafios e limitações no uso da biópsia líquida para esses tipos de câncer?
- Quais os principais biomarcadores já utilizados ou sendo investigados para uso futuro em biópsia líquida na prática clínica em cada tipo de câncer?

5.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA - REVISÃO DA LITERATURA

Foram utilizados os bancos de dados contidos na plataforma de periódicos CAPES, bem como outros de acesso aberto (Google Acadêmico, Scielo, etc).

5.2.1 Critérios de inclusão e exclusão

5.2.1.1 Critérios de inclusão

- Estudos publicados nos últimos 10 anos para assegurar que serão utilizados dados atuais;
- Sem requisito de idioma ou país de publicação;
- Artigos que abordassem diretamente a utilização de algum método de biópsia líquida no diagnóstico e/ou monitoramento dos cânceres ginecológicos relevantes à pesquisa;
- Estudos clínicos, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos de revisão.

5.2.1.2 Critérios de exclusão

- Estudos anteriores ao ano de 2014;
- Artigos que discorram sobre métodos não relacionados a biópsia líquida.

5.2.2 Termos utilizados na busca

Foram usadas combinações de termos de busca relacionados aos tipos de câncer e biópsia líquida. Exemplos de combinações utilizadas:

- "circulating tumor DNA" AND "ovarian cancer"
- "circulating tumor cells" AND "endometrial cancer"
- "cell-free DNA" AND "cervical cancer"
- "liquid biopsy" AND "ovarian cancer"
- "liquid biopsy" AND "endometrial cancer"
- "liquid biopsy" AND "cervical cancer"
- “liquid biopsy methods” AND “gynecological tumors”

5.3 ESTRATÉGIA DE BUSCA - COLETA DE DADOS

Foram utilizados os bancos de dados constantes nas referências e metodologia do trabalho, sendo eles *cBio Portal, Cosmic Database, OncoKB* e *TCGA*. Os bancos de dados utilizados para download das queries foram *cBio* e *Cosmic*.

A necessidade de se utilizar estes dois bancos de dados para coleta das informações se deu pela maior credibilidade atestada aos achados, tendo em vista que, mesmo em coortes diferentes, a frequência das mutações pouco difere, trazendo mais uma confirmação para tais dados.

5.4 FILTRAGEM DE DADOS

O presente estudo foi realizado utilizando-se, além de literatura científica, bancos de dados internacionais nos quais constam informações do tipo *evergreen* acerca de genética oncológica. A coleta de informações em bioinformática se deu pela realização de queries tanto no *cBio Portal* quanto no *Cosmic Database* utilizando-se para tal, estudos a respeito do sítio primário desejado (corpus uteri - endométrio, cervix - colo de útero, ovary - ovário). Para uma listagem mais precisa e posterior classificação de excludentes e especificidades entre as mutações, a pesquisa foi feita por subtipos mais frequentes em cada sítio primário de doença. Os subtipos com frequência de diagnóstico abaixo de 10% não foram considerados para este estudo. Para manter a relevância das alterações genéticas listadas, limitou-se aos cinco genes

com maior incidência em cada subtipo.

Tabela 1 - Sítios primários e respectivos subtipos de câncer com percentual de frequência.

Endometrium	Ovary	Cervix
Uterine Endometrioid Carcinoma - 46,7%	High-grade Serous Ovarian Cancer - 87,9%	Cervical Squamous Cell Carcinoma - 80,2%
Uterine Serous Carcinoma - 16,0%		
Uterine Carcinosarcoma - 12,1%		

Fonte: Elaborada pela autora com base em cBio Portal (2025).

A partir do download das queries desejadas, foram excluídas duplicidades de amostras (=PATIENT_ID) , evitando o enviesamento do estudo por conta de amostras múltiplas. Uma vez que devidamente filtrados, os dados foram escaneados visando encontrar as mutações gênicas, limitando-se as três mais frequentes, em cada gene da query. Posteriormente, foram listados os subtipos cancerígenos mais comuns (maior frequência) em tabelas simultâneas, contendo número de amostras e suas respectivas frequências.

Por meio do banco de dados *OncoKB,* os genes já obtidos foram manualmente investigados em relação à oncogenicidade dos seus sítios de mutação. (“Oncogenic”, “Likely oncogenic”, “Neutral"). Foram listadas apenas as mutações oncogênicas para cada gene encontrado. Alguns genes não possuíam dados na plataforma, sendo necessário obter seus dados de forma alternativa - *TCGA database*.

Após os dados serem devidamente separados por genes e filtrados, as mutações gênicas foram listadas com os respectivos percentuais. Esse procedimento foi repetido em ambos os bancos de dados utilizados (*cBio Portal* e *Cosmic Database*) para o download das queries, visando coleta de dados, mitigar erros na contagem final de mutações frequentes.

O produto dos passos supracitados consta nos Anexos 1-4.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para elaboração do painel de mutações mais incidentes, foram primeiramente elaboradas tabelas que detalham os dados encontrados (Anexos 1-4). A análise de tais alterações permite observar-se especificidades e exclusividades entre as mutações gênicas.

6.1 GENES EXCLUSIVOS E COINCIDENTES

Como exposto na Tabela 2, o gene *pten*, amplamente conhecido por sua função supressora de tumor, demonstrou uma incidência relevante tanto no subtipo Uterine Endometrioid Carcinoma (UEC) quanto no subtipo Uterine Carcinosarcoma (UCS), com as substituições proteicas *r130g/q/** e *r233** em comum. Esse achado está em consonância com estudos recentes que relatam a perda de função do *pten* em vários cânceres ginecológicos, incluindo carcinomas endometriais e carcinosarcomas, devido à sua capacidade de regular a via PI3K/Akt, crucial para a sobrevivência celular e crescimento tumoral (Han et al., 2022). A presença de mutações no *pten* pode ter implicações prognósticas, dado que a inativação desse gene está associada a uma resposta alterada aos tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia (Wang et al., 2023).

O *arid1a*, por sua vez, foi exclusivamente identificado no subtipo Uterine Endometrioid Carcinoma, corroborando com achados anteriores que sugerem um papel crucial desse gene na patogênese desse subtipo de câncer. A mutação em *arid1a* leva à disfunção na remodelação da cromatina, impactando na expressão de genes supressores de tumor e facilitando a progressão tumoral (Singh et al., 2021). A exclusividade dessa mutação para o UEC, em comparação com outros subtipos, pode representar uma via molecular distinta que poderia ser explorada para terapias direcionadas.

O gene *pik3ca*, que esteve presente em múltiplos subtipos, incluindo UEC, Uterine Serous Carcinoma (USC), Uterine Carcinosarcoma (UCS) e Cervical Squamous Cell Carcinoma (CSCC), também apresentou a mutação *e545k* como comum entre essas patologias. A ativação do gene *pik3ca* é um evento importante na oncogênese e está associada a um maior potencial de metastização e resistência a terapias, especialmente em cânceres endometriais e cervicais (Li et al., 2023). A

presença dessa mutação em vários subtipos sugere que ela poderia ser um biomarcador útil para monitoramento e terapias baseadas em inibidores da via PI3K/Akt/mTOR, como já demonstrado em ensaios clínicos recentes (Zhao et al., 2022).

Além disso, o *pik3r1* foi, dentro dos parâmetros observados, exclusivo do Uterine Endometrioid Carcinoma, e a presença de mutações nesse gene reforça a disfunção da via PI3K, um mecanismo relevante na progressão do câncer endometrial. A associação de *pik3r1* com o desenvolvimento tumoral tem sido explorada em estudos recentes, que indicam que sua perda pode contribuir para o aumento da sinalização proliferativa e resistência à apoptose (Kim et al., 2024).

O gene *tp53*, uma das mutações mais recorrentes em diversos tipos de câncer, foi identificado em Uterine Serous Carcinoma, Uterine Carcinosarcoma e High-Grade Serous Ovarian Cancer (HGSOC), tendo como mutações coincidentes *r273h/c* e *r248q/w*. A mutação em *tp53* é um marcador clássico de malignidade em muitos tipos de câncer, incluindo os ginecológicos. A perda de função de *tp53* pode afetar a resposta ao tratamento e está associada a uma pior sobrevida (Feng et al., 2022). Este achado é consistente com estudos que sugerem que o *tp53* é uma chave reguladora na transição de tumores de baixo para alto grau, com implicações prognósticas significativas.

Os genes *ppp2r1a, kmt2c, fbxw7* e *chd4* mostraram-se exclusivos para o subtipo Cervical Squamous Cell Carcinoma (CSCC), o que reforça a ideia de que esses genes podem ter um papel específico no câncer cervical. O gene *ppp2r1a* está envolvido na regulação da fosforilação de proteínas associadas ao ciclo celular, e sua disfunção pode afetar a progressão do tumor cervical (Yuan et al., 2023). Embora as mutações em *fbxw7* e *chd4* não tenham sido amplamente exploradas no contexto de câncer cervical, elas desempenham papéis cruciais na regulação do ciclo celular e no controle da transcrição genética, sendo relevantes para a progressão do câncer (Zhao et al., 2022).

Os genes *kras* e *lrp1b* foram, exclusivos do subtipo Uterine Carcinosarcoma, com a mutação de kras sendo um conhecido impulsionador da oncogênese, associado a uma maior agressividade e resistência ao tratamento (Wu et al., 2022). O *lrp1b*, um gene de receptor de lipoproteínas, também está sendo cada vez mais reconhecido como importante em cânceres sólidos, embora sua relevância específica no UCS ainda precise de mais investigação.

Por fim, os genes *muc4* e *muc16* foram exclusivos para o Cervical Squamous Cell Carcinoma, mas não apresentaram relevância em termos de frequência de mutação (apresentaram frequência abaixo de 2%). *muc4* e *muc16* são conhecidos por estarem envolvidos na adesão celular e na proteção da superfície epitelial, sendo estudados em outros tipos de câncer, incluindo os de ovário e endométrio. A baixa frequência de mutações observada pode ser atribuída à heterogeneidade genética do câncer cervical e à necessidade de mais amostras para conclusões definitivas (Liu et al., 2024).

A crescente aplicação da biópsia líquida tem sido associada ao monitoramento e diagnóstico de diversos tipos de câncer, incluindo os ginecológicos. Estudos recentes indicam que a biópsia líquida, ao permitir a análise do ctDNA, pode identificar mutações como as observadas neste estudo, de maneira menos invasiva e com grande potencial de detectar alterações genéticas associadas à progressão tumoral antes do surgimento de sinais clínicos (Kinde et al., 2022; He et al., 2023). A identificação de mutações em genes como *pten, pik3ca* e *tp53*, por exemplo, pode ser realizada com maior sensibilidade utilizando amostras de sangue, oferecendo uma alternativa eficaz para o acompanhamento da resposta ao tratamento e para a detecção precoce de recidivas (Vlachos et al., 2023). No contexto do câncer cervical e endometrial, a biópsia líquida tem mostrado um grande potencial para superar as limitações de métodos diagnósticos invasivos, permitindo tratamentos mais personalizados e intervenções em estágios iniciais da doença (Chen et al., 2023).

Tabela 2 - Mutações exclusivas e coincidentes entres as patologias estudadas

GENES	UEC	USC	UCS	HGSC	CSCC
PTEN	R130G/Q/*	-	R130G/Q/*	-	-
ARID1A	Exclusive	-	-	-	-
PIK3CA	H1047R/L/Y/Q E545K/A/D/Q R88Q	H1047R/L/Y/Q E545K/D	H1047R/Y E545K/A R88Q	-	E545K/Q
CTNNB1	Exclusive	-	-	-	-
PIK3R1	Exclusive	-	-	-	-
TP53	-	R273H/C/L R248Q/W/G/L	R273H/C R248Q/W	R273H/C/L R248Q/W/G/L	-
PPP2R1A	-	Exclusive	-	-	-
FBXW7	-	Exclusive	-	-	-
CHD4	-	Exclusive	-	-	-
KRAS	-	-	Exclusive	-	-
LRP1B	-	-	Exclusive	-	-
TTN	-	-	-	Low frequency	Low frequency
MUC4	-	-	-	-	Low frequency
MUC16	-	-	-	-	Low frequency
KMT2C	-	-	-	-	Exclusive

Fonte: Autoria própria (2025).

Legenda: **UEC** - Uterine Endometrioid Carcinoma; **USC** - Uterine Serous Carcinoma; **UCS** - Uterine

Carcinosarcoma; **HGSC** - High-Grade Serous Ovarian Cancer; **CSCC** - Cervical Squamous Cell Carcinoma; **Exclusive** - genes que incidiram na listagem de apenas uma patologia; **Low frequency** - genes que incidiram entre os mais frequentes, porém nenhuma mutação gênica teve relevância estatística na totalidade dos dados.

6.2 PAINEL DE MUTAÇÕES

Diante das análises realizadas com os dados obtidos, foi possível formular o seguinte painel, apresentado na Tabela 3, sugerindo potenciais biomarcadores de tumores ginecológicos para eventual testagem e aprimoramento para uso em biópsia líquida na prática clínica.

Tabela 3 - Sugestão de potenciais biomarcadores de tumores ginecológicos

GENES	UEC	USC	UCS	HGSC	CSCC
PTEN	R130G/L/P/Q/*		R130G/Q/*		
PIK3CA					E545K/Q E542K
CTNNB1	S37F/C/A/P/Y				
TP53				R273H/C/L/P R248Q/W/G/L	
PPP2R1A		P179R/T			
FBXW7		R465C/H/L			
KRAS			G12V/D/C/A		

Fonte: Autoria própria (2025).

O painel foi formulado a partir dos dados obtidos das *queries*, os quais constam nos anexos 1-4. Para cada subtipo de câncer, foram selecionadas as duas principais alterações de aminoácidos, sendo que foram priorizadas as mutações exclusivas e que tivessem elencagem similar em ambos os bancos de dados utilizados, sendo consideradas para tal, as que apresentaram maior frequência de ocorrência entre as mutações filtradas.

7 CONCLUSÃO

Após devida análise da literatura epidemiológica e das informações genômicas coletadas, é pertinente afirmar que os tumores ginecológicos ainda são uma classe oncológica que necessitam de aprofundamento de análise e testagem para que se obtenham dados concretos e comprovados na prática para que sejam eventualmente aplicados na vivência clínica da biópsia líquida. Apesar de todos os avanços já catalogados no âmbito de patologias do gênero para aplicação em biópsia líquida, ainda há muito o que explorar no que diz respeito à realização de coortes maiores e mais abrangentes, com pacientes de maior diversidade geográfica.

Os resultados obtidos no presente estudo exemplificam achados promissores para pesquisas futuras, uma vez que, apesar de estarem baseados em coortes consideravelmente reduzidas, já trazem à tona especificidades genéticas de grande potencial e que se reforçam independente do banco de dados utilizado.

O presente estudo teve as seguintes limitações: ausência de validação clínica - uma vez que a pesquisa foi realizada exclusivamente in silico, com dados de bioinformática; limite de amostragem - a redução do limiar de amostras preserva a relevância dos dados para a prática clínica, entretanto amostragens mais abrangentes podem trazer mais informações relevantes acerca dos dados trabalhados, bem como mais mutações coincidentes entre as patologias, o que poderia revelar mais achados; viés populacional - os dados contidos em bancos de dados públicos tendem a ser enviesados para populações específicas, o que torna os achados menos generalizáveis para pacientes de diferentes etnias e regiões geográficas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABREU, G. S. M.; BRITO, M. A.; RAMOS, A. P. S. **Utilização de DNA Tumoral Circulante na Análise de Prognóstico de Pacientes com Tumores Malignos Sólidos do Trato Gastrintestinal: Revisão Sistemática**. *Revista Brasileira de Cancerologia*, *[S. l.]*, v. 70, n. 4, p. e–194873, 2025. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n4.4873

ADHIT, K. K.; WANJARI, A.; MENON, S., & K, S. (2023). **Liquid Biopsy: An Evolving Paradigm for Non-invasive Disease Diagnosis and Monitoring in Medicine.** Cureus, 15(12), e50176. https://doi.org/10.7759/cureus.50176

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts and Figures 2010**. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2010.

ARBYN, M. et al. **Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis**. The Lancet Global Health, 8(2), e191-e203, 2020. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00554-4.

BRAICU, E. et al. **Cell-Free-DNA-Based Copy Number Index Score in Epithelial Ovarian Cancer—Impact for Diagnosis and Treatment Monitoring.** *Cancers*, v. 14, n. 1, p. 168, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14010168. Disponível em: https://www.mdpi.com/1428534.

CAUSIN, R. L. et al. **MicroRNA Biomarkers of High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Liquid Biopsy.** *BioMed Research International*, v. 2021, p. 6650966, 9 p., 2021. DOI: https://doi.org/10.1155/2021/6650966.

CBIO PORTAL. ***For Cancer Genomics*.** Disponível em: https://www.cbioportal.org/. Acesso em: 3 Jan. 2025.

CHEN, L. et al. **Noninvasive early differential diagnosis and progression monitoring of ovarian cancer using the copy number alterations of plasma cell-free DNA.** *Translational Research*, v. 262, p. 12-24, 2023. ISSN 1931-5244. DOI:

https://doi.org/10.1016/j.trsl.2023.07.005.

CHEN, H. et al*.* **Liquid biopsy as a non-invasive tool for cervical and endometrial cancer: A review.** *Frontiers in Oncology*, 13, 1237, 2023. https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1237

CUNNEA, P. et al. **Novel technologies in the treatment and monitoring of advanced and relapsed epithelial ovarian cancer.** *Convergent Science Physical Oncology*, v. 3, n. 1, 2017. DOI: 10.1088/2057-1739/aa5cf1.

FENG, L. et al. **TP53 mutation spectrum and its clinical implications in endometrial cancer.** *Cancer Research,* 82(5), 1043-1054, 2022. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-21-2486

LIN, D. I. et al. **Genomic profiling of mesonephric and mesonephric-like carcinomas via solid and liquid biopsy reveals driver mutations and opportunities for targeted therapies.** *Gynecologic Oncology*, v. 159, Supl. 1, p. 198-199, 2020. ISSN 0090-8258. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.314.

HAN, L. et al. **The role of PTEN in gynecological cancers**. *Cancer Cell International*, 22, 15, 2022. https://doi.org/10.1186/s12935-022-02415-1

HE, Y. et al. **Clinical applications of liquid biopsy in gynecological cancers**. *Cancer Treatment Reviews*, 112, 102456, 2023. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2022.102456

HEIDARY, M. et al. **The dynamic range of circulating tumor DNA in ovarian cancer as a clinical biomarker**. *Gynecologic Oncology*, v. 133, n. 2, p. 314-319, 2014.

HERNANDÉZ, J. J. & BORRÁS, B. C. **Análisis de biopsias líquidas para el diagnóstico del cáncer: revisión sistemática** [Analysis of liquid biopsies for cancer diagnosis: Systematic review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*, 2020, 55(6):343-349. doi:10.1016/j.regg.2020.08.003

HERRERO, C.; ABAL, M.; MUINELO-ROMAY, L. **Circulating Extracellular Vesicles in Gynecological Tumors: Realities and Challenges**. *Frontiers in Oncology*, v. 10, 2020. DOI: https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2020.56566

IWAHASHI, N. et al. **Liquid biopsy-based comprehensive gene mutation profiling for gynecological cancer using Cancer Personalized Profiling by deep Sequencing**. *Scientific Reports*, v. 9, p. 10426, 2019. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-019-47030-w.

JACQUEMIN, V. et al. **Dynamic Cancer Cell Heterogeneity: Diagnostic and Therapeutic Implications**. *Cancers*. 14. 280. 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14020280.

KARKIA, R. et al. **Diagnostic Accuracy of Liquid Biomarkers for the Non-Invasive Diagnosis of Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis**. *Cancers*, v. 14, p. 4666, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/cancers14194666.

KIM, M. et al. **PIK3R1 loss and its effect on endometrial carcinoma progression.** *Journal of Gynecologic Oncology,* 35(1), e34, 2024. https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e34

KINDE, I. et al. **The use of liquid biopsy to detect mutations and monitor therapy in gynecological cancers**. *Annals of Oncology*, 33(7), 869-876, 2022. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.025

LI, J. et al. **The therapeutic potential of PIK3CA inhibitors in gynecological cancers.** *Therapeutic Advances in Medical Oncology,* 15, 17588359211040238, 2023. https://doi.org/10.1177/17588359211040238

LIU, Y. et al. **MUC4 and MUC16 in cervical cancer: A genetic landscape**. *Journal of Clinical Oncology*, 42(7), 1102-1113, 2024. https://doi.org/10.1200/JCO.23.00217

MALENTACCHI et al. **Liquid biopsy in endometrial cancer**. *Journal of Cancer*

Metastasis and Treatment, v. 6, p. 34, 2020. DOI: http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2020.34.

MORENO-MANUEL, A. et al. **dPCR application in liquid biopsies: divide and conquer.** *Expert Review of Molecular Diagnostics*, *21*(1), 3–15, 2020. https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1860759

NOGUCHI, T. et al. **Comprehensive gene mutation profiling of ctDNA in ovarian cancer and its pathological and prognostic impact.** *Annals of Oncology*, v. 32, p. S288, 2021. DOI: https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.05.534.

O'MALLEY, D. M. et al. **Clinical utility of circulating tumor DNA in the management of patients with recurrent cervical cancer**. *International Journal of Gynecological Cancer*, v. 28, n. 8, p. 1437-1444, 2018.

ONCOKB. ***Precision Oncology Knowledge Base*.** Disponível em: https://www.oncokb.org/. Acesso em: 15 Nov. 2024.

PARDINI, B. et al. **MicroRNAs as markers of progression in cervical cancer: a systematic review**. *BMC Cancer*, v. 18, n. 1, p. 696, 2018. DOI: 10.1186/s12885-018-4590-4. PMID: 29945565; PMCID: PMC6020348.

ROMERO-LAORDEN, N. et al. **Liquid biopsy in endometrial cancer: new promising approach for the early detection and follow-up**. *Clinical Cancer Research*, v. 24, n. 10, p. 2427-2436, 2018.

SHEN, Y. et al. **Clinical application of liquid biopsy in endometrial carcinoma.** *Medical Oncology*, v. 40, p. 92, 2023. DOI: https://doi-org.ez54.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s12032-023-01956-4.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. **Cancer statistics**, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 70, n. 1, p. 7-30, 2020. DOI: 10.3322/caac.21590.

SINGH, D. et al. **ARID1A mutations in gynecological cancers: An emerging**

therapeutic target. *Gynecologic Oncology*, 161(3), 732-741, 2021. https://doi.org/10.1016/j.yg

TCGA. **The Cancer Genome Atlas Program**. Disponível em: https://radardocancer.org.br/. Acesso em: 27 Jan. 2025.

URICK, M. E. & BELL, D. W. **Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer.** *Nature Reviews Cancer*, v. 19, n. 9, p. 510-521, 2019. DOI: 10.1038/s41568-019-0182-0.

ZHURI, D. & YALCINTEPE, S. **Liquid biopsy as a new era in endometrial cancer.** *Oncologie*, v. 26, n. 3, p. 483-486, 2024. DOI: https://doi-org.ez54.periodicos.capes.gov.br/10.1515/oncologie-2024-0036.

ANEXOS

ANEXO A - Genes mais incidentes divididos por subtipos

SUBTYPE	GENE	PATIENTS (GENE)	PATIENTS (TOTAL)	FREQUENCY
Uterine Endometrioid Carcinoma	PTEN	1306	1681	77.69%
	ARID1A	1000	1681	59.49%
	PIK3CA	842	1681	50.09%
	PIK3R1	603	1681	35.87%
	CTNNB1	463	1681	27.54%
Uterine Serous Carcinoma	TP53	425	537	79.14%
	PIK3CA	209	537	38.92%
	PPP2R1A	160	537	29.80%
	FBXW7	92	537	17.13%
	CHD4	26	537	4.84%
Uterine Carcinosarcoma	TP53	67	79	84.81%
	PIK3CA	29	79	36.71%
	PTEN	20	79	25.32%
	KRAS	12	79	15.19%
	LRP1B	8	79	10.13%
High-Grade Serous Ovarian Cancer	TP53	552	585	94,36%
	TTN	115	585	19,66%
	CSMD3	97	585	16,58%
	USH2A	46	585	7,86%
	BRCA1	40	585	6,84%
Cervical Squamous Cell	PIK3CA	180	377	47,75%
	TTN	91	377	24,14%
	MUC4	98	377	25,99%

Carcinoma				
	MUC16	52	377	13,79%
	KMT2C	71	377	18,83%

Fonte: Fonte: Elaborada pela autora com base em cBio Portal (2024).

Legenda: A primeira coluna lista os subtipos cancerosos, a segunda coluna os cinco genes mais frequentemente alterados, a terceira o número de pacientes diagnosticados que tiveram mutações nos respectivos genes, a quarta coluna o número total de pacientes diagnosticados e a quinta coluna a frequência, em percentual.

ANEXO B - Mutações gênicas mais incidentes divididas por genes

SUBTYPE	GENE	PROTEIN MUTATION	CASES	%
Uterine Endometrioid Carcinoma	**PTEN**	R130G/L/P/Q/Efs*4/Qfs*4/*	432	33,07
		N323Kfs*2/N323Mfs*21/K322del/ T321R	73	5,58
		R233*/Dfs*23	71	5,43
	ARID1A	R1989*	68	6,80
		D1850Tfs*33	60	6,00
		D1850Gfs*4	40	4,00
	PIK3CA	H1047R/L/Y/Q	163	19,35
		R88Q/G	141	16,74
		E545K/G/A/D/Q	95	11,28
	PIK3R1	X582_splice/L582_M583dup	35	5,80
		R348*	34	5,63
		D578Pfs*23/R577Efs*5	34	5,63
	CTNNB1	S37F/C/A/P/Y	138	29,80
		S33C/F/Y/P/A	103	22,24
		D32N/Y/G/V/A/H	55	11,87
Uterine Serous Carcinoma	**TP53**	R273H/C/L/S	59	13.88%
		R248Q/W/P/G/L	52	12.24%
		R175H/C	23	5.41%
	PIK3CA	H1047R/L/Y/Q	33	15.79%
		E545K/D	24	11.48%
		E542K/A/V/Q	18	8.61%
	PPP2R1A	P179R/T	84	52.50%
		S256F/Y	45	28.13%
		W257C/L/G/S	13	8.13%
	FBXW7	R465C/H/L	31	33.70%
		R505C/G/L	15	16.30%

		R479Q/G/L	13	14.13%
	CHD4	R1105W/P/Q	5	19.23%
		R1162W/Q	4	15.38%
		R975H	3	11.54%
Uterine Carcinosarcoma	**TP53**	R248Q/W	9	13.43%
		R273H/C	6	8.96%
		H179R/D/N	4	5.97%
	PIK3CA	E545K/A	7	24.14%
		H1047R/Y	6	20.69%
		R88Q	2	6.90%
	PTEN	R130G/Q/*	5	25.00%
		R233*/4Pfs*9	2	10.00%
	KRAS	G12V/D/C/A	12	100.00%
	LRP1B	L1392F	2	25.00%
High-Grade Serous Ovarian Cancer	**TP53**	R273H/C/L/P	31	5,62%
		R248Q/W/G/L	28	5,07%
		R175H/G	24	4,35%
	BRCA1	Q1756Pfs*74	6	15,00%
		E23Vfs*17	6	15,00%
		E1346Kfs*20	2	5,00%
	CSMD3	S1038*/Y	2	2,06%
Cervical Squamous Cell Carcinoma	**PIK3CA**	E545K/Q	63	35,00%
		E542K	29	16,11%
		E726K	7	3,89%

Fonte: Elaborada pela autora com base em cBio Portal (2024).

Legenda: A primeira coluna lista os subtipos supracitados, a segunda coluna lista os respectivos genes comumente alterados, a terceira coluna as mutações mais frequentes para cada gene, a quarta coluna lista o número de casos (pacientes que tiveram alteração) para cada mutação e a quinta coluna descreve as respectivas frequências em percentual.

ANEXO C - Genes mais incidentes divididos por subtipos

SUBTYPE	GENE	PATIENTS (GENE)	PATIENTS (TOTAL)	FREQUENCY
Uterine Endometrioid Carcinoma	**PTEN**	1287	2020	63,71%
	ARID1A	440	709	62,06%
	PIK3CA	781	1834	42,58%
	PIK3R1	250	440	56,82%
	CTNNB1	493	1553	31,75%
Uterine Serous Carcinoma	**TP53**	127	193	65,80%
	PIK3CA	66	250	26,40%
	PPP2R1A	67	204	32,84%
	FBXW7	27	78	34,62%
	CHD4	9	54	16,67%
Uterine Carcinosarcoma	**TP53**	167	231	72,29%
	PIK3CA	94	289	32,53%
	PTEN	48	238	20,17%
	KRAS	44	224	19,64%
	LRP1B	38	55	69,09%
High-Grade Serous Ovarian Cancer	**TP53**	1137	1786	63,66%
	BRCA1	89	1094	8,14%
Cervical Squamous Cell Carcinoma	**PIK3CA**	266	959	27,74%
	TTN	128	128	100,00%
	KMT2C	81	232	34,91%

Fonte: Elaborada pela autora com base em Cosmic database (2024).

Legenda: A primeira coluna lista os subtipos cancerosos, a segunda coluna os cinco genes mais frequentemente alterados, a terceira o número de pacientes diagnosticados que tiveram mutações nos respectivos genes, a quarta coluna o número total de pacientes diagnosticados e a quinta coluna a frequência, em percentual.

ANEXO D - Mutações gênicas mais incidentes divididas por genes

SUBTYPE	GENE	PROTEIN MUTATION	CASES	%
Uterine Endometrioid Carcinoma	**PTEN**	R130G/L/P/Q/Efs*4/Qfs*4/*	277	21,52%
		N323Kfs*2/N323Mfs*21/K322del/T321R	33	2,56%
		R233*/Dfs*23	42	3,26%
	ARID1A	R1989*	19	4,32%
		R693*	12	2,73%
		D1850Tfs*33	9	2,05%
	PIK3CA	H1047R/L/Y/Q	140	17,93%
		R88Q/G	98	12,55%
		E545K/G/A/D/Q	86	11,01%
	PIK3R1	R348*	9	3,60%
		D578Pfs*23/R577Efs*5	6	2,40%
	CTNNB1	S37F/C/A/P/Y	113	22,92%
		S33C/F/Y/P/A	88	17,85%
		D32N/Y/G/V/A/H	80	16,23%
Uterine Serous Carcinoma	**TP53**	R273H/C/L/S	15	11,81%
		R248Q/W/P/G/L	12	9,45%
		R175H/C	4	3,15%
	PIK3CA	H1047R/L/Y/Q	14	21,21%
		E542K/A/V/Q	6	9,09%
		E545K/D	4	6,06%
	PPP2R1A	P179R/T	35	52,24%
		S256F/Y	17	25,37%
		W257C/L/G/S	6	8,96%
	FBXW7	R465C/H/L	11	40,74%
		R479Q/G/L	3	11,11%
		R505C/G/L	2	7,41%

	CHD4	R1162W/Q	2	22,22%
Uterine Carcinosarcoma	**TP53**	R248Q/W	21	12,57%
		R273H/C	20	11,98%
		K132E/M/N/R	8	4,79%
	PIK3CA	H1047R/Y	30	31,91%
		E542K/V	8	8,51%
		R88Q	7	7,45%
	PTEN	R130G/Q/*	13	27,08%
		D92N/E	4	8,33%
	KRAS	G12V/D/C/A	34	77,27%
		G13C/D	5	11,36%
	LRP1B	E3793Q	2	5,26%
		K4168N	2	5,26%
High-Grade Serous Ovarian Cancer	**TP53**	R248Q/W/G/L	72	6,33%
		R273H/C/L/P	66	5,80%
		R175H/G	49	4,31%
	BRCA1	S198N	6	6,74%
Cervical Squamous Cell Carcinoma	**PIK3CA**	E545K/Q	141	53,01%
		E542K/Q	72	27,07%
		E726K	7	2,63%

Fonte: Elaborada pela autora com base em Cosmic database (2024).

Legenda: A primeira coluna lista os subtipos supracitados, a segunda coluna lista os respectivos genes comumente alterados, a terceira coluna as mutações mais frequentes para cada gene, a quarta coluna lista o número de casos (pacientes que tiveram alteração) para cada mutação e a quinta coluna descreve as respectivas frequências em percentual.