



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Daniela Bouzas Rodeiro

**Contribuição do sequenciamento genético de 20 genes na análise
prognóstica e predição de mortalidade em pacientes com câncer de próstata
localizado**

Rio de Janeiro

2022

Daniela Bouzas Rodeiro

Contribuição do sequenciamento genético de 20 genes na análise prognóstica e predição de mortalidade em pacientes com câncer de próstata localizado

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Damião

Coorientador: Prof. Dr. Fabricio Borges Carrerette

Rio de Janeiro

2022

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

R687	Rodeiro, Daniela Bouzas. Contribuição do sequenciamento genético de 20 genes na análise prognóstica e predição de mortalidade em pacientes com câncer de próstata localizado / Daniela Bouzas Rodeiro – 2022. 93 f. Orientador: Ronaldo Damião. Coorientador: Fabricio Borges Carrerette. Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas. 1. Próstata – Câncer – Aspectos genéticos – Teses. 2. Próstata – Câncer – Prognóstico – Teses. 3. Adenocarcinoma – Aspectos genéticos – Teses. 4. Genes BRCA1 – Teses. 5. Quinase do Ponto de Checagem 2 – Teses. I. Damião, Ronaldo. II. Carrerette, Fabricio Borges. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título. CDU 616.65-006:575.1
------	--

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Daniela Bouzas Rodeiro

Contribuição do sequenciamento genético de 20 genes na análise prognóstica e predição de mortalidade em pacientes com câncer de próstata localizado

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 08 de agosto de 2022.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Damião
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Fabricio Borges Carrerette
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Wille Oigman
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Ronaldo Altenburg Odebrecht Curi Gismondi
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro

2022

DEDICATÓRIA

Aos meus pais e colegas, Prof^a Dra. Isabel Cristina da Silva Bouzas e Dr. Jorge López Rodeiro, meus maiores incentivadores e meus grandes exemplos dentro e fora da medicina.

AGRADECIMENTOS

A Deus e a São Jorge, pois sem Eles nada seria possível.

Ao Prof. Ronaldo Damião, meu orientador, e ao Prof. Rui Teófilo, pelo carinho, acolhimento e orientação indispensáveis.

Ao Prof. Fabricio Carrerette, chefe, amigo, orientador e conselheiro presente em cada etapa dessa jornada.

Aos professores Wille Oigman e Mario Fritsch pela paciência, carinho e atenção imensuráveis nessa trajetória

Ao professor Cristóvão Pôrto e Romulo Vianna pela generosidade e orientação indispensáveis

À Rosangela Noé, pela paciência constante, incentivo e valiosos ensinamentos.

Ao graduando Rodrigo Alves, pelo cuidado e dedicação desde o início desse projeto.

À Equipe do Serviço de Urologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto e do Centro de Pesquisa em Urologia Sérgio Aguinaga (CEPUSA), pela força e incentivo constantes.

À Equipe do Centro de Apoio à Pesquisa no Complexo de Saúde da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, pelo companheirismo e ajuda.

Aos pacientes, motivo maior desta dissertação.

Todo o nosso conhecimento se inicia com sentimentos.

Leonardo da Vinci

RESUMO

RODEIRO, Daniela Bouzas. **Contribuição do sequenciamento genético de 20 genes na análise prognóstica e predição de mortalidade em pacientes com câncer de próstata localizado**. 2022. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

O câncer de próstata (CP) é uma doença genética, fenotípica e clinicamente heterogênea. Alguns CPs são hormônio-sensíveis, indolentes e localizados enquanto outros comportam-se como uma doença agressiva e metastática. Diferenciar precocemente esses grupos é fundamental para o planejamento terapêutico do CP. Parte dessa diferenciação parece estar associada a susceptibilidade genética. Estudos de associação genômica identificaram polimorfismos em vários genes que estão significativamente associados à suscetibilidade ao câncer de próstata⁽⁵⁾ Faz-se necessário o desenvolvimento de uma estratificação mais abrangente, baseada na biologia molecular, que permita identificar características genéticas que tenham importância prognóstica no CP, permitindo tomadas de decisões mais precisas nos diversos cenários clínicos. Com o avanço da biologia molecular e as novas tecnologias de sequenciamento, as pesquisas genéticas envolvendo pacientes com CP foram deixando de focar em uma mutação pontual ou num simples gene e passaram a mapear grandes regiões do genoma, em uma mesma análise. Há um interesse crescente em investigar a utilidade potencial dos polimorfismos genéticos como biomarcadores diagnósticos e prognósticos para o CP. O objetivo desta pesquisa é identificar e correlacionar variantes genômicas como possíveis preditores de prognóstico do câncer de próstata, por meio de estudo de coorte observacional retrospectivo longitudinal que, a partir da revisão de prontuário de 64 pacientes submetidos a prostatactomia entre 2016 e 2018 e que tiveram sangue e material tumoral previamente submetidos a sequenciamento genético de nova geração (SGN) para identificação de mutações somáticas e germinativas em 20 genes já reconhecidos e de interesse na patologia do CP: AR; KLF6; PTEN; ZBTB16; CDKN1B; BRCA2; CDH1; BRCA1; SPOP; TP53; TMPRSS2; CHEK2; PIK3CA; COX6C; MYC; NDRG1; AGO2; PTK2; NKX3-1; PAG-1. Os pacientes foram divididos em grupos de acordo com desfecho óbito doença específica. O presente estudo adquire importância ao corroborar o papel do SNG na análise prognóstica do CP, correlacionando variantes genéticas específicas a mortalidade e recidiva bioquímica, evidenciando uma possível assinatura genética diferente em brasileiros ao apontar para genes menos estudados no CP como o PAG1 e CDH1

Palavras-chave: Câncer de próstata. Adenocarcinoma prostático. Sequenciamento de nova geração. BRCA1. CHEK2.

ABSTRACT

RODEIRO, Daniela Bouzas. **Contribution of the genetic sequencing of 20 genes in the prognostic analysis and prediction of mortality in patients with localized prostate cancer.** 2022. 93 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2022.

Prostate cancer is a genetic, phenotypic, and clinically heterogeneous disease. Some PCs are hormone-sensitive, indolent, and localized, while others behave like an aggressive and metastatic disease. Early differentiation between these groups is essential for the therapeutic planning of PC. Part of this differentiation seems to be associated with genetic susceptibility. Genomic association studies have identified polymorphisms in several genes that are significantly associated with susceptibility to prostate cancer. It is necessary to develop a more comprehensive stratification, based on molecular biology, that allows identifying genetic characteristics that have prognostic importance in PC, allowing more accurate decision-making in different clinical scenarios. With the advancement of molecular biology and new sequencing technologies, genetic research involving patients with CP was no longer focusing on a point mutation or a single gene and began to map large regions of the genome, in the same analysis. There is growing interest in investigating the potential use of genetic polymorphisms as diagnostic and prognostic biomarkers for CP. To identify and correlate genomic variants as possible predictors of prostate cancer prognosis. Retrospective longitudinal observational cohort study that, based on a review of the medical records of 64 patients who underwent prostatectomy between 2016 and 2018 and who had blood and tumor material previously submitted to next-generation genetic sequencing (SGN) for identification of somatic and germline mutations in 20 genes already recognized and of interest in the pathology of PC: AR; KLF6; PTEN; ZBTB16; CDKN1B; BRCA2; CDH1; BRCA1; SPOP; TP53; TMPRSS2; CHEK2; PIK3CA; COX6C; MYC; NDRG1; AGO2; PTK2; NKX3-1; PAG-1. Patients will be divided into groups according to the clinical outcome (disease-specific death X non-death). The present study is important as it corroborates the role of SNG in the prognostic analysis of PC, correlating specific genetic variants with mortality and biochemical recurrence, showing a possible different genetic signature in Brazilians when pointing to genes less studied in PC such as PAG1 and CDH.

Keywords: Prostate cancer. Prostatic adenocarcinoma. Next generation sequencing. BRCA1. CHEK2.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Análise descritiva das variáveis clínicas segundo óbito doença específico..	19
Tabela 2 –	Regressão de Poisson para o óbito.....	20
Tabela 3 –	Regressão de Poisson para a recidiva bioquímica.....	20
Tabela 4 –	Percentagem de variantes nos 20 genes segundo desfecho: óbito.....	21
Tabela 5 –	Percentagem de variantes nos 20 genes segundo desfecho: recidiva bioquímica.....	22
Tabela 6 –	Regressão de Poisson para o óbito.....	23
Tabela 7 –	Regressão de Poisson para a recidiva bioquímica.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CP	Câncer de Próstata
CPHS	Câncer de Próstata Hormônio Sensível
CPRC	Câncer de Próstata Resistente a Castração
HIFU	Ultrassom Focal de Alta Intensidade
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IMPACT	<i>Identification of Men With a Genetic Predisposition to ProstAte Cancer</i>
ODE	Óbito Doença Específico
PNU	Polimorfismo de Nucleosídeo Único
PPC	Policlínica Piquet Carneiro
RA	Receptor Androgênico
SNV	Variação de Nucleosídeo Único
TSA	Terapia de Supressão Androgênica
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	11
1	OBJETIVOS	14
1.1	Geral	14
1.2	Específicos	14
2	MÉTODOS	15
2.1	Desenho do estudo	15
2.1.1	<u>Critérios de inclusão</u>	15
2.1.2	<u>Critérios de exclusão</u>	16
2.1.3	<u>Variáveis do estudo</u>	16
2.1.4	<u>Metodologia da análise de dados</u>	17
3	RESULTADOS	19
4	DISCUSSÃO	24
	CONCLUSÃO	27
	REFERÊNCIAS	28
	APÊNDICE A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto.....	31
	APÊNDICE B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto.....	35
	APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	38
	APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para cessão de blocos de parafina de biópsia para pesquisa.....	41
	ANEXO A –Análise descritiva das mutações base a base.....	43
	ANEXO B – Distribuição das Mutações segundo desfecho óbito.....	76
	ANEXO C – Distribuição das Mutações segundo desfecho Recidiva Bioquímica.....	85

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CP) é a segunda neoplasia mais incidente em homens no mundo⁽¹⁾. No Brasil, ele perde apenas para o câncer de pele não melanoma, o que significa dizer que em média 1 em cada 8 homens irá desenvolver a doença em algum momento da vida⁽²⁾. Graças ao *screening*, ao manejo agressivo da doença primária e novas estratégias terapêuticas, observou-se, nos últimos anos, queda na taxa de letalidade⁽²⁾, e hoje o CP conta com alta taxa de sobrevida em 5 anos, ainda assim um em cada 41 homens irá morrer em decorrência da doença, que configura como a maior causa de óbitos por câncer nessa população⁽³⁾.

Isso porque a despeito desses avanços, a abordagem terapêutica da doença primária é outro ponto delicado. Trata-se de uma doença genética, fenotípica e clinicamente heterogênea. Alguns cânceres de próstata são hormônio-sensíveis, indolentes e localizados enquanto outros comportam-se como uma doença agressiva e metastática⁽⁴⁾. Assim um grupo de pacientes progride e recidiva apesar da terapêutica incisiva, enquanto outra parcela é potencialmente prejudicada pelo tratamento agressivo (seja remoção cirúrgica da próstata, radioterapia ou castração química) e se beneficiariam de vigilância ativa⁽⁵⁾ ou de novas tecnologias que permitem um tratamento localizado como o ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU). Diferenciar precocemente esses grupos é fundamental para o planejamento terapêutico do CP.

O grau de agressividade é a capacidade da célula de proliferar desordenadamente invadindo estruturas adjacentes. A instabilidade genômica, capaz de ocasionar mutações e alterações epigenéticas, determina quais mecanismos desencadearão a capacidade neoplásica inicial de uma célula. Podendo-se destacar: vias de sinalização que promovem a proliferação celular, a evasão da ação de supressores de crescimento celular; resistência à apoptose; reprogramação do metabolismo energético; ativação da capacidade de imortalidade replicativa; indução de angiogenese e ativação de mecanismos de invasão e metástase.

Em um estudo multicêntrico internacional (IMPACT) que avaliou pacientes com mutações germinativas no BRCA1 e BRCA2, aqueles que apresentaram alterações no BRCA2 foram diagnosticados com CP em idades mais jovens (média de 61 anos) e tiveram maior chance de apresentar doença clinicamente significativa⁽⁶⁾. Além disso, pacientes carreadores de mutações no BRCA2 tornam-se resistentes à terapia de supressão androgênica (TSA) mais rápido que os não carreadores (média de 13,2 meses contra 29 meses)⁽⁴⁾. Outras alterações genéticas como a perda de função em genes ligados a adesão celular (CDH1 e

PTK2)⁽⁷⁾ e alterações em genes do metabolismo energético como o COX6C ⁽⁸⁾, apesar de menos estudadas, podem estar relacionadas a agressividade e maior propensão a metástases.

Visto que a próstata é um órgão que sofre ação direta dos hormônios sexuais masculinos, o gene que codifica o receptor androgênico (RA) é também um dos mais estudados devido ao seu papel fundamental como fator de transcrição⁽⁹⁾. É um dos principais genes no desenvolvimento do CP e sua amplificação está presente em mais de 50% dos casos de câncer de próstata resistente a castração (CPRC)⁽⁴⁾. Isso porque em uma resposta adaptativa a TSA, a amplificação do RA, sensibiliza as células neoplásicas a baixas concentrações de hormônio, promovendo sobrevivência e crescimento celular. Junto a ele, os genes SPOP, NKX3.1 e ZBTB16 também estão incluídos, executando papéis importantes na via de sinalização androgênica⁽¹⁰⁾.

Polimorfismos genéticos relacionados ao CP também são encontrados na via de sinalização PI3K, através dos genes AGO2, PTEN e PIK3CA⁽¹¹⁾. A perda do PTEN em mais de 65% das células está relacionada a uma menor sobrevida livre de recorrência bioquímica, identificando um grupo de CP primário agressivo⁽⁴⁾.

Por fim outra importante parcela de genes investigados em pacientes com CP são aqueles que atuam como fator de transcrição gênica, podendo viabilizar diversos eventos celulares como por exemplo, alteração no ciclo celular (CDKN1B, CHEK2, MYC e PAG1)⁽¹²⁾, no reparo celular (BRCA1 e BRCA2)⁽¹³⁾; a família Kruppel de proteínas dedo de zinco, por meio dos polimorfismos no gene KLF6⁽¹⁴⁾; ou ainda atuar em múltiplos eventos como o TP53⁽¹⁵⁾. Por exemplo, pacientes com mutação no TP53 normalmente apresentam menor sobrevida livre de doença e desenvolvimento mais rápido de CPRC.

Com o avanço da biologia molecular e as novas tecnologias de sequenciamento, as pesquisas genéticas envolvendo pacientes com CP foram deixando de focar numa mutação pontual ou num simples gene e passaram a mapear grandes regiões do genoma, compreendendo diversos polimorfismos genéticos numa mesma análise. Dados de um estudo de meta-análise de 2018 que abrangeu sequenciamento genômico de 143.804 indivíduos apontaram para mais de 90 polimorfismos de nucleosídeo único (PNU) associados ao CP em populações, em sua maioria, europeia ou norte-americana⁽¹⁶⁾.

Aos poucos uma abordagem única e engessada do CP vai dando lugar a linhas de atuação personalizadas e adaptadas ao risco individual⁽⁶⁾ conforme variantes de susceptibilidade genética vão sendo incorporadas em algoritmos poligênicos preditores de risco⁽¹⁷⁾.

Dessa forma percebeu-se a necessidade de desenvolver uma análise de risco mais abrangente, baseada na biologia molecular, que permita identificar as características genéticas do tumor e guiar as tomadas de decisão em diversos cenários clínicos. É fundamental desenvolver estudos capazes de correlacionar análise genômica e prognóstico clínico na população brasileira, caracterizada por sua alta miscigenação e com a perspectiva de 65.840 novos casos de câncer por ano no triênio 2020-2022⁽¹⁸⁾.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo geral

Correlacionar ocorrência de variantes genéticas identificadas pelo sequenciamento de nova geração de 20 genes de interesse na fisiopatologia do CP com a mortalidade do câncer de próstata.

1.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos são:

- a) identificar marcadores genéticos que possam ser usados para individualização da abordagem terapêutica de pacientes com CP;
- b) correlacionar variantes genéticas identificadas pelo sequenciamento de nova geração com a recidiva bioquímica no câncer de próstata;
- c) avaliar o uso do sequenciamento de nova geração como ferramenta para diferenciar o prognóstico clínico no CP; e
- d) contribuir para descrever o perfil de mutações genéticas somáticas e germinativas clinicamente significativas em pacientes brasileiros com CP.

2 MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

O presente estudo faz parte de uma linha de pesquisa sobre o CP, de início em 2016, tendo sido realizado no Serviço de Urologia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE/UERJ) em parceria com o laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação (HLA/UERJ) da Policlínica Piquet Carneiro (PPC/UERJ).

Trata-se de estudo de coorte observacional retrospectivo longitudinal não controlado que visa revisão de prontuário de 64 pacientes submetidos a prostatectomia de 2016 a 2018 e que tiveram sangue e material tumoral previamente submetidos a sequenciamento genético de nova geração (SGN) para identificação de mutações somáticas e germinativas em 20 genes de interesse na patologia do CP: AR; KLF6; PTEN; ZBTB16; CDKN1B; BRCA2; CDH1; BRCA1; SPOP; TP53; TMPRSS2; CHEK2; PIK3CA; COX6C; MYC; NDRG1; AGO2; PTK2; NKX3-1; PAG-1

O tamanho amostral consiste de uma amostra de conveniência devido à disponibilidade de reagentes a época da realização do SNG. Os pacientes foram aleatoriamente selecionados mediante ao diagnóstico de câncer de próstata localizado, indicação de prostatectomia total e disponibilidade do material tumoral para análise.

Através de análise de prontuário e/ou contato telefônico pelo pesquisador foi obtido o desfecho óbito doença específico desses pacientes após serem submetidos as estratégias terapêuticas e acompanhamento regular no serviço de Urologia do HUPE ou do Serviço de Saúde do Homem por um período mínimo de 2 anos.

Além do desfecho clínico principal foi realizada uma análise secundária quanto a um desfecho intermediário determinante na decisão terapêutica pós prostatectomia radical, a ocorrência ou não de recidiva/ persistência bioquímica, definida como PSA total $>$ ou $= 0,2$ após a retirada da próstata.

2.1.1 Crítérios de inclusão

Foram definidos como critérios de inclusão:

- a) o paciente deveria pertencer à coorte de atendimento de rotina do Setor de Urologia ou do Serviço de Saúde do Homem, possuindo dados clínicos em prontuário;
- b) parecer da biópsia ou peça cirúrgica deveria ser positivo para adenocarcinoma acinar usual da próstata;
- c) o paciente deveria possuir no mínimo dois anos de acompanhamento no Setor de Urologia ou do Serviço de Saúde do Homem após o diagnóstico de CP, com informações em prontuário que permitam definir o desfecho clínico;
- d) o paciente deveria possuir uma amostra tumoral coletada em peça cirúrgica em bloco de parafina.

2.1.2 Critérios de exclusão

Foram definidos como critérios de exclusão:

- a) pacientes que após o diagnóstico não seguiram com o acompanhamento no Setor de Urologia ou do Serviço de Saúde do Homem;
- b) pacientes que por qualquer razão não possuam informações em prontuários;e
- c) pacientes cujas informações em prontuário e/ou contato telefônico não permitam definir o status da doença após pelo menos 2 anos da cirurgia de prostatectomia.

2.1.3 Variáveis do estudo

Com base nos dados coletados retrospectivamente em prontuário físico; eletrônico e contato telefônico elaborou-se um banco de dados com 64 pacientes atendidos na PPC e no HUPE contendo as informações:

- a) identificação do paciente;
- b) etnia;
- c) data de nascimento;
- d) data da prostatectomia;
- e) data de falecimento (quando houver);
- f) histórico familiar de CP;
- g) valor de PSA no diagnóstico;
- h) idade no diagnóstico;
- i) Escore de Gleason da peça cirúrgico;
- j) data de extração de DNA;
- k) concentração e pureza de DNA extraído;
- l) data da recidiva bioquímica (quando houver);
- m) localização de metástases (quando houver);
- n) sobrevida livre de doença; e
- o) sobrevida global.

A partir da construção do banco de dados, o cruzamento das informações foi realizado com as mutações somáticas e germinativas encontradas nos SGN realizados previamente.

2.1.4 Metodologia da análise de dados

A análise descritiva apresentou na forma de tabelas os dados observados, expressos pelas medidas de tendência central e de dispersão adequadas para dados numéricos e pela frequência e porcentagem para dados categóricos.

A análise inferencial foi composta pelos seguintes métodos:

- a) análises bivariada pela Regressão de Poisson e pelo teste exato de Fisher na comparação das variáveis genética com o desfecho óbito e recidiva bioquímica;
- b) Teste de Mann-Whitney e Regressão de Poisson para dados numéricos na análise comparativa do percentual de variantes genéticas por gene com óbito e recidiva bioquímica; e

c) análise multivariada realizada pela Regressão de Poisson.

A normalidade na distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk e análise gráfica dos histogramas. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%. A análise estatística foi processada pelo software SPSS versão 26. Devido ao número muito grande de mutações genéticas com baixa frequência observada foi proposto estudar aquelas que apresentaram ocorrência ≥ 5 casos e com perda de informação $< 20\%$, totalizando 218 mutações para análise. Para algumas mutações, a Regressão de Poisson não processou devido ao número muito reduzido de casos observados na distribuição das quatro células que compõem a relação entre mutações genéticas (presença e ausência) e desfecho (sim e não).

Na análise multivariada foi utilizada a Regressão de Poisson para identificar as mutações genéticas que explicam ou predizem os desfechos óbito e recidiva bioquímica. As variantes consideradas na multivariada foram as que apresentaram nível descritivo (*p valor*) do teste exato de Fisher ou do teste de Mann-Whitney $p \leq 0,10$. O processo de seleção foi o de *avançar passo a passo (stepwise forward)*.

3 RESULTADOS

Inicialmente, foram incluídos 64 pacientes no estudo, mas houve falha na leitura do material genético para sequenciamento em 3 deles e outros 3 pacientes foram excluídos por falta de informação em prontuário, impedindo correta avaliação do desfecho primário. Por fim, ocorreu 1 óbito por outras causas, totalizando 57 pacientes analisados, cuja análise descritiva está apresentada na Tabela 1. Já o ANEXO A apresenta uma análise descritiva das 1002 mutações encontradas nessa população.

Tabela 1- Análise descritiva das variáveis clínicas segundo óbito doença específico

Variável	óbito	vivo
Idade (anos)	66,1 ± 8,1	64,0 ± 5,2
PSA	21,5 (13 - 57)	8,6 (7 - 22)
GLEASON	8 (7 - 9)	7 (6 - 9)
Histórico familiar		
sim	3 (37,5%)	8 (30,8%)
não	5 (62,5%)	18 (69,2%)
Raça		
Branco	7 (46,6%)	21 (50,0%)
Pardo	6 (40,0%)	8 (16,6%)
Negro	2 (13,3%)	13 (30,9%)

Nota: Os dados numéricos foram expressos pela mediana e intervalo interquartilico (Q1 - Q3) e os dados categóricos pela frequência (n) e porcentagem (%).

Fonte: A autora, 2022.

Para identificar de forma individual as mutações que estão relacionados com o óbito e recidiva bioquímica foi realizada uma análise univariada (ou bivariada). Os ANEXOS B e C fornecem a frequência (n) e a porcentagem (%) das 218 mutações segundo os desfechos óbito e recidiva bioquímica.

As Tabelas 2 e 3 fornecem o resultado da regressão multivariada dos preditores independentes significativos para o óbito e recidiva bioquímica, respectivamente. Os parâmetros utilizados foram: coeficiente, risco relativo (RR), intervalo de confiança do RR (IC 95%) e nível descritivo (*p valor*).

Tabela 2- Regressão de Poisson para o óbito

Variável independente	Coefficiente	RR	IC 95%	p valor
chr22_29130458_SNV_T_C	0,97	2,63	1,2 -5,9	0,019
chr8_81882850_SNV_A_G	-1,58	0,21	0,1 -0,7	0,014
chr16_68867456_SNV_C_T	1,30	3,67	1,7 -7,9	0,001

Nota: O risco relativo (RR) e o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%).
 Fonte: A autora, 2022.

Segundo a Regressão de Poisson, observou-se que as mutações **chr22_29130458_SNV_T_C** ($p = 0,019$; $RR = 2,63$), **chr8_81882850_SNV_A_G** ($p = 0,014$; $RR = 0,21$) e **chr16_68867456_SNV_C_T** ($p = 0,001$; $RR = 3,67$) foram preditores independentes para óbito, sendo o segundo fator de proteção. As demais mutações não apresentaram *contribuição significativa*, ao nível de 5%, na presença dos selecionados.

Tabela 3 – Regressão de Poisson para a recidiva bioquímica

Variável independente	Coefficiente	RR	IC 95%	p valor
chr8_134250255_SNV_T_A	-0,45	0,64	0,44 -0,92	0,016
chr8_81883905_SNV_T_C	-0,34	0,71	0,52 -0,97	0,032

Nota: O risco relativo (RR) e o respectivo intervalo de confiança de 95% (IC 95%).
 Fonte: A autora, 2022.

Já para recidiva bioquímica segundo a Regressão de Poisson, observou-se que as mutações **chr8_134250255_SNV_T_A** ($p = 0,016$; $RR = 0,64$) e **chr8_81883905_SNV_T_C** ($p = 0,032$; $RR = 0,71$) foram preditores independentes, sendo os dois fatores de proteção. As demais não apresentaram *contribuição significativa*, ao nível de 5%, na presença dos selecionados.

Uma segunda análise estatística foi realizada agrupando as mutações encontradas em cada um dos 20 genes e comparando com ambos os desfechos clínicos estudados. As Tabelas 4 e 5 fornecem a análise estatística descritiva e inferencial da porcentagem de variantes genéticas em cada um dos 20 genes segundo o desfecho óbito e recidiva bioquímica respectivamente.

Tabela 4 – Percentagem de variantes nos 20 genes segundo desfecho: óbito

% de variantes segundo GENE	óbito		vivo		<i>p valor</i> ^a	<i>p valor</i> ^b	RR	IC 95%
	mediana	IIQ	mediana	IIQ				
KFL6	10,8	6,8 - 14,3	10,1	7,7 - 12,7	0,98	0,91	1,01	0,89 - 1,14
PTEN	8,5	6,1 - 12,1	7,7	5,9 - 9,9	0,37	0,47	1,03	0,94 - 1,13
ZBTB16	6,7	0,0 - 7,7	0	0,0 - 6,9	0,66	0,92	1,00	0,94 - 1,08
CDKN1B	11,8	11,8 - 18,8	12,4	8,7 - 18,7	0,80	0,72	0,99	0,94 - 1,04
BRCA2	15,4	13,4 - 19,1	14,9	13,4 - 16,8	0,33	0,17	1,09	0,96 - 1,22
CDH1	13,2	9,8 - 23,8	9,8	7,3 - 12,5	0,016	0,001	1,09	1,03 - 1,14
BRCA1	21,8	4,4 - 30,9	10,9	6,9 - 28,5	0,30	0,26	1,02	0,98 - 1,07
SPOP	8,3	6,9 - 10,3	11,1	8,1 - 13,9	0,050	0,048	0,90	0,81 - 0,99
TP53	9,5	6,3 - 11,9	8,3	7,1 - 11,9	0,51	0,61	1,03	0,92 - 1,16
TMPRSS2	20,0	16,4 - 21,8	17,4	15,7 - 21,2	0,23	0,35	1,04	0,96 - 1,12
CHEK2	14,3	7,1 - 14,3	7,1	7,1 - 14,3	0,66	0,91	1,00	0,95 - 1,05
PIK3CA	19,2	15,4 - 26,9	30,8	19,2 - 34,6	0,010	0,004	0,96	0,93 - 0,99
COX6C	18,2	9,1 - 27,3	18,2	9,1 - 27,3	0,75	0,77	0,95	0,65 - 1,38
MYC	4,0	0,0 - 8,0	4,0	0,0 - 8,0	0,73	0,16	1,04	0,70 - 1,71
NDRG1	13,6	11,9 - 17,0	13,6	11,9 - 17,0	0,85	0,72	0,98	0,90 - 1,08
AGO	16,4	14,6 - 18,2	16,4	14,3 - 19,6	0,97	0,76	0,99	0,90 - 1,08
PTK2	18,8	15,6 - 23,3	21,9	15,6 - 25,0	0,33	0,32	0,96	0,90 - 1,03
NKX3-1	13,2	12,0 - 18,2	15,4	10,3 - 18,0	0,66	0,92	1,00	0,92 - 1,08
PAG1	14,6	6,6 - 18,7	17,8	13,2 - 23,7	0,065	0,055	0,94	0,88 - 1,00
AR	8,3	6,1 - 9,8	5,8	3,4 - 7,8	0,007	0,003	1,32	1,10 - 1,59

Legenda: Teste de Mann-Whitney (a); Regressão de Poisson individual (b); risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% para RR (IC 95%).

Nota: Os dados foram expressos pela mediana e intervalo interquartil (Q1 - Q3).

Fonte: A autora, 2022.

Tabela 5 – Percentagem de variantes nos 20 genes segundo desfecho: recidiva bioquímica

% de variantes segundo GENE	c/ recidiva		s/ recidiva		<i>p valor</i> ^a	<i>p valor</i> ^b	RR	IC 95%
	mediana	IIQ	mediana	IIQ				
KFL6	10,5	7,7 - 13,5	10,1	7,7 - 13,2	0,89	0,85	0,99	0,94 - 1,05
PTEN	8,5	6,1 - 11,0	7,4	5,2 - 9,8	0,28	0,17	1,02	0,99 - 1,06
ZBTB16	0	0,0 - 6,7	0	0,0 - 7,7	0,85	0,95	1,00	0,97 - 1,04
CDKN1B	13,0	11,8 - 20,2	11,8	6,6 - 17,7	0,43	0,76	1,00	0,98 - 1,03
BRCA2	15,9	13,4 - 17,9	14,8	13,3 - 16,4	0,29	0,34	1,03	0,97 - 1,09
CDH1	9,8	7,4 - 18,8	9,8	7,5 - 12,4	0,53	0,085	1,02	1,00 - 1,04
BRCA1	18,2	7,3 - 29,1	10,0	5,5 - 23,6	0,13	0,11	1,01	1,00 - 1,03
SPOP	9,8	7,3 - 12,5	11,1	7,6 - 13,9	0,36	0,46	0,98	0,92 - 1,04
TP53	8,3	7,1 - 11,9	9,5	6,5 - 11,9	0,91	0,99	1,00	0,95 - 1,05
TMPRSS2	18,2	16,4 - 21,8	17,3	14,6 - 20,8	0,23	0,029	1,03	1,01 - 1,06
CHEK2	14,3	7,1 - 14,3	7,1	1,8 - 14,3	0,023	0,094	1,02	0,99 - 1,05
PIK3CA	19,2	17,3 - 34,0	30,8	20,0 - 34,6	0,13	0,024	0,98	0,97 - 0,99
COX6C	18,2	9,1 - 27,3	27,3	9,5 - 27,3	0,23	0,26	1,00	0,63 - 1,14
MYC	4,0	0,0 - 8,3	4,0	0,0 - 8,0	0,99	0,97	1,00	0,65 - 1,55
NDRG1	13,6	11,9 - 15,3	13,6	12,0 - 19,5	0,41	0,18	0,97	0,94 - 1,01
AGO	16,4	14,4 - 19,1	16,2	14,4 - 19,2	0,83	0,86	1,00	0,96 - 1,05
PTK2	18,8	15,6 - 22,6	24,0	16,4 - 25,0	0,069	0,070	0,97	0,94 - 1,00
NKX3-1	14,3	12,0 - 18,3	13,4	10,1 - 17,5	0,33	0,51	1,01	0,97 - 1,05
PAG1	15,8	13,2 - 19,7	21,2	13,2 - 29,9	0,050	0,027	0,97	0,94 - 0,99
AR	6,8	3,8 - 8,3	5,8	2,6 - 7,8	0,16	0,14	1,06	0,98 - 1,14

Legenda: Teste de Mann-Whitney (a); Regressão de Poisson individual (b); Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% para RR (IC 95%)

Nota: Os dados foram expressos pela mediana e intervalo interquartilico (Q1 - Q3).

Fonte: A autora, 2022.

As Tabelas 6 e 7 apresentam respectivamente o resultado da regressão multivariada dos preditores independentes significativos para o óbito e recidiva bioquímica na análise por gene.

Tabela 6 - Regressão de Poisson para o óbito

Variável independente	Coefficiente	RR	IC 95%	<i>p</i> valor
CDH1	0,11	1,12	1,01 - 1,25	0,046
PIK3CA	-0,06	0,94	0,88 - 0,98	0,049
AR	0,31	1,37	0,98 - 1,90	0,022

Legenda: Risco Relativo (RR) e Respectivo Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%).

Fonte: A autora, 2022.

Tabela 7 – Regressão de Poisson para a recidiva bioquímica

Variável independente	Coefficiente	RR	IC 95%	<i>p</i> valor
PAG1	-0,09	0,91	0,85 - 0,99	0,028

Legenda: Risco Relativo (RR) e Respectivo Intervalo de Confiança de 95% (IC 95%).

Fonte: A autora, 2022.

4 DISCUSSÃO

Cerca de 58% dos casos de câncer de próstata tem características hereditárias, mais que qualquer outra neoplasia comum⁽¹⁹⁾. Parentes de primeiro grau de homens com CP têm o dobro de risco para o desenvolvimento da doença comparando-se a homens da população geral⁽²⁰⁾ e caso este parente tenha sido diagnosticado com menos de 60 anos, o risco é quatro vezes maior⁽²¹⁾. No presente estudo mais de 90% das variantes genéticas analisadas que se correlacionaram com o desfecho óbito são mutações germinativas, o que corrobora o peso da hereditariedade no CP e reforça o sequenciamento genético como uma ferramenta que pode ser utilizada precocemente na história natural da doença.

Outro ponto importante é a distribuição dessas variantes estatisticamente significativas. Elas aparecem agrupadas em determinados genes como BRCA1; CDH1; PAG1; KLF6 e PK13CA. Além disso, para um mesmo gene o perfil de mutações quanto à contribuição clínica é semelhante. No BRCA1, por exemplo, das 12 mutações genéticas estatisticamente correlacionadas com o desfecho óbito, apenas 2 apresentam caráter protetor contra 10 que demonstram risco aumentado de óbito por CP, de forma inversa no PAG1 83% são mutações genéticas de perfil protetor. O mesmo comportamento se repete em genes como KLF6 com perfil mutagênico unicamente protetor e o CDH1 com variantes significativas apenas para aumento de risco. Esses achados parecem indicar papéis específicos dos diferentes genes na história natural do CP, reforçando o caráter poligênico da doença e a ideia de um painel genético preditor de desfecho no CP.

A maioria das mutações germinativas associadas ao CP ocorrem em genes de reparação de DNA⁽²²⁾, o que pode explicar a concentração maior de variantes significativamente correlacionadas com o ODE no gene BRCA1. Segundo a literatura, a prevalência de mutações em genes de reparo de DNA é maior no câncer metastático do que na doença primária (33% contra 11%), estando portanto associadas a agressividade do tumor⁽³⁾. Da mesma forma não encontramos mutações significativamente relacionadas ao óbito no BRCA2, outro importante gene de reparo do DNA, cujas variantes patogênicas já foram apontadas como indicador prognóstico independente para maior risco de progressão do CP e metástase a distância.⁽³⁾

Esse fato pode ser explicado estatisticamente pelo pequeno tamanho amostral do estudo, tendo em vista a análise de variáveis de baixa frequência. No entanto, homens afro-americanos parecem apresentar mutações menos frequentes nos genes de reparação do

DNA⁽²²⁾, o que corrobora a etnicidade como fator de risco importante para o CP. Da mesma forma na base de dados ClinVar da NBCI⁽²³⁾ as variantes do BRCA2 sequenciadas nesse estudo aparecem conflitantes quanto ao caráter benigno ou de risco no câncer de mama. Quando utilizamos a mesma base de dados para as variantes genéticas encontradas no BRCA1 mais uma vez o câncer de mama aparece como patologia mais associada, no entanto há uma concordância na literatura do perfil benigno dessas alterações na neoplasia de mama. Vale ressaltar, conforme já relatado, no contexto da neoplasia de próstata tais mutações se mostraram promotoras de risco. Esse cenário se extrapolado para o CP pode explicar o menor impacto estatístico das variantes do BRCA2 e aponta para uma possível assinatura genética diferente em populações miscigenadas como a brasileira.

Ao mesmo tempo a variante chr22_29130458_SNV_T_C, preditora independente de óbito na análise multivariada está presente no gene CHEK2, que também possui um importante papel nas vias de reparo do DNA e já é reconhecido como definidor de susceptibilidade para várias neoplasias. No CP variantes patogênicas do CHEK2 já foram apontadas como potenciais indicadores de prognóstico independente para maior risco de progressão da doença e metástase a distância⁽³⁾. Essa mutação em especial foi estudada no câncer de mama familiar e na síndrome de predisposição hereditária ao câncer, onde parece ser protetora⁽²³⁾, e no Linfoma não Hodgking, porém, neste último, sem significância estatística⁽²⁴⁾.

A variante genética chr16_68867456_SNV_C_T presente no gene CDH1 também mostrou-se preditora independente de ODE na análise multivariada. Não há descrição na literatura dessa mutação no contexto do CP. Porém, ela foi analisada juntamente a outras mutações em um estudo caso-controle com neoplasias de múltiplas etiologias na população do norte da China e mostrou-se protetora para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico, câncer de pulmão não-pequenas células e câncer do colo do útero⁽¹⁷⁾. Vale ressaltar que tal estudo foi realizado em população asiática no contexto de outras neoplasias, o que pode explicar a divergência na significância clínica. Por exemplo, no câncer de mama essa mesma mutação falhou em demonstrar correlação com sobrevida, no entanto outra mutação semelhante na mesma localização demonstrou piores taxas de sobrevida⁽²⁵⁾. No CP a perda de função de genes ligados a adesão celular como o CDH1, apesar de menos estudadas apresentam indício de estar ligadas a agressividade do tumor⁽⁷⁾, o que corrobora com o possível perfil de risco da mutação chr16_68867456_SNV_C_T quando no contexto do CP.

Outra variante preditora independente de ODE na análise multivariada foi a chr8_81882850_SNV_A_G presente no gene PAG1. Esta, diferente das anteriores, parece ter

caráter protetor no câncer de próstata, o que corrobora num possível papel inibidor do PAG1 na proliferação e invasão do CP⁽²⁶⁾. No entanto, essa mutação específica aparenta não ter sido previamente estudada em outras neoplasias, uma vez que não há relatos de correlação clínica no ClinVar⁽²³⁾ até o momento. Da mesma forma, a variante chr8_81883905_SNV_T_C do mesmo gene, que se mostrou protetora para recidiva bioquímica também não apresenta relatos prévios nessa base de dados, enquanto a variante chr8_134250255_SNV_T_A do gene NDRG1 também preditora independente de proteção da recidiva bioquímica foi encontrada na doença de Charcot Marie Tooth tipo 4D, também como fator protetor.

Quando analisados em conjunto, esses resultados levam a crer que enquanto algumas variantes genéticas se destacam como preditoras independentes de risco ou proteção no CP parte da significância clínica está no conjunto de variantes que juntas alteram a função do gene. Nesse sentido, foi realizada uma análise estatística secundária da nossa amostra levando em consideração a percentagem de variantes genéticas em cada gene. Nessa análise corroboramos o perfil protetor do gene PAG1 e o perfil de risco do CDH1 já evidenciado na análise individual das variantes. Ao mesmo tempo os genes AR e PI3CK surgem como preditores independentes de óbito. Mutações pontuais no RA são raras no CP primário mas podem aparecer em até 40% do CPRC tratados com anti-androgênicos. Outras alterações estruturais no RA como deleções, translocação, duplicações e inversões também são encontradas no CPRC porém parecem estar ausentes no câncer de próstata hormônio sensível (CPHS)⁽⁴⁾. Corroborando a tendência de risco evidenciada no AR. Junto a ele, o gene SPOP também executa papel importante na via de sinalização androgênica⁽¹⁰⁾, estando, por exemplo, ligado a degradação de múltiplos substratos, entre eles o RA. Apesar de não ter se mostrado preditor independente na análise multivariada ele aparece como significativamente estatístico e protetor de risco. Na literatura o gen SPOP parece ter uma função supressora de tumor no CP, estando suas mutações presentes tanto no CP localizado como no metastático⁽²⁷⁾. É interessante destacar que o mutante SPOP (mt-SPOP) parece se comportar como um subtipo específico de neoplasia com várias características particulares. Pacientes com CPRC-metastático que apresentam mt-SPOP parecem ter melhor sobrevida livre de progressão (35 versus 13 meses em média) e melhor sobrevida global (média de 97 versus 69 meses) quando submetidos a TSA primária.⁽⁴⁾

CONCLUSÃO

Apesar de suas limitações, principalmente referentes ao pequeno tamanho amostral e ao caráter retrospectivo o presente estudo, adquire importância ao indicar o papel do SNG na análise prognóstica do CP, correlacionando variantes genéticas específicas a recidiva bioquímica e a mortalidade doença específica do CP localizado. Evidenciamos também uma possível assinatura genética diferente em brasileiros ao apontar para genes menos estudados no CP como o PAG1 e CDH1, além de destacar a importância do gene CHEK2 e RA. A distribuição das variantes genéticas estatisticamente significativas nesse estudo corrobora o caráter poligênico do CP, gera diversos questionamentos e aponta um caminho para aprimorar o aproveitamento do sequenciamento de nova geração no câncer de próstata.

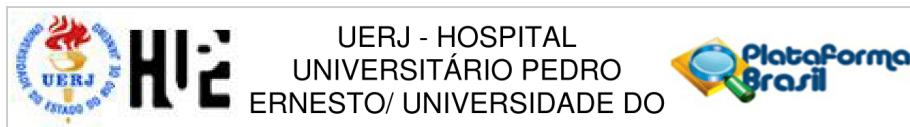
REFERÊNCIAS

- 1) Zhang E, Zhang M, Shi C, Sun L, Shan L, Zhang H, et al. An overview of advances in multi-omics analysis in prostate cancer. *Life Sci.* 2020;260:118376.
- 2) Schiewer MJ, Knudsen KE. Basic Science and Molecular Genetics of Prostate Cancer Aggressiveness. *Urol Clin North Am.* 2021;48(3):339-47.
- 3) Berro T, Barrett E, AlDubayan SH. Clinical Multigene Testing for Prostate Cancer. *Urol Clin North Am.* 2021;48(3):297-309.
- 4) Tong D. Unravelling the molecular mechanisms of prostate cancer evolution from genotype to phenotype. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2021;163:103370.
- 5) Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(3):272-7.
- 6) Arcot R, Morgan TM, Polascik TJ. Genetically Informed Prostate Cancer Screening. *Urol Clin North Am.* 2021;48(3):373-86.
- 7) Chang Z, Zhou H, Liu Y. Promoter methylation and polymorphism of E-cadherin gene may confer a risk to prostate cancer: a meta-analysis based on 22 studies. *Tumour Biol.* 2014;35(10):10503-13.
- 8) Wang L, McDonnell SK, Hebring SJ, Cunningham JM, St Sauver J, Cerhan JR, et al. Polymorphisms in mitochondrial genes and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(12):3558-66.
- 9) Taplin ME, Bubley GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, et al. Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med.* 1995;332(21):1393-8.
- 10) Barbieri CE, Baca SC, Lawrence MS, Demichelis F, Blattner M, Theurillat JP, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. *Nat Genet.* 2012;44(6):685-9.
- 11) Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera JM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell.* 2015;161(5):1215-28.
- 12) Koemans TS, Kleefstra T, Chubak MC, Stone MH, Reijnders MRF, de Munnik S, et al. Functional convergence of histone methyltransferases EHMT1 and KMT2C involved in intellectual disability and autism spectrum disorder. *PLoS Genet.* 2017;13(10):e1006864
- 13) Lv S, Ji L, Chen B, Liu S, Lei C, Liu X, et al. Histone methyltransferase KMT2D sustains prostate carcinogenesis and metastasis via epigenetically activating LIFR and KLF4. *Oncogene.* 2018;37(10):1354-68.

- 14) Narla G, Heath KE, Reeves HL, Li D, Giono LE, Kimmelman AC, et al. KLF6, a candidate tumor suppressor gene mutated in prostate cancer. *Science*. 2001;294(5551):2563-6.
- 15) Lo Iacono M, Buttiglieri C, Monica V, Bollito E, Garrou D, Cappia S, et al. Retrospective study testing next generation sequencing of selected cancer-associated genes in resected prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7(12):14394-404.
- 16) Dadaev T, Saunders EJ, Newcombe PJ, Anokian E, Leongamornlert DA, Brook MN, et al. Fine-mapping of prostate cancer susceptibility loci in a large meta-analysis identifies candidate causal variants. *Nat Commun*. 2018;9(1):2256.
- 17) Kumar Mamidi TK, Wu J, Hicks C. Elucidation of the Genomic-Epigenomic Interaction Landscape of Aggressive Prostate Cancer. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6641429.
- 18) Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Câncer de próstata – 2020: saúde do homem. [Rio de Janeiro]: Inca, 2020. [citado em 13 jun 2022]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/campanhas/cancer-de-prostata/2020/saude-do-homem>.
- 19) Saunders EJ, Kote-Jarai Z, Eeles RA. Identification of Germline Genetic Variants that Increase Prostate Cancer Risk and Influence Development of Aggressive Disease. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):760.
- 20) Ni Raghallaigh H, Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer: an update. *Fam Cancer*. 2022;21(1):101-14
- 21) Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(10):e27130.
- 22) Schiewer MJ, Knudsen KE. Basic Science and Molecular Genetics of Prostate Cancer Aggressiveness. *Urol Clin North Am*. 2021;48(3):339-47.
- 23) National Library of Medicine. ClinVar. [Date unknown]. [cited 2022 Jun 13]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
- 24) Memni H, Macherki Y, Klayech Z, Ben-Haj-Ayed A, Farhat K, Remadi Y, et al. E-cadherin genetic variants predict survival outcome in breast cancer patients. *J Transl Med*. 2016;14(1):320.
- 25) Yu WJ, Wang YW, Xie ZG, You JF, Wang JL, Cui XL, et al. Screening of phosphoprotein associated with glycosphingolipid microdomains 1 (PAG1) by cDNA microarray and influence of overexpression of PAG1 on biologic behavior of human metastatic prostatic cancer cell line in vitro. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2010;39(2):88-94.
- 26) Havranek O, Kleiblova P, Hojny J, Lhota F, Soucek P, Trneny M, et al. Association of Germline CHEK2 Gene Variants with Risk and Prognosis of Non-Hodgkin Lymphoma. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140819.

- 27) Wang Z, Song Y, Ye M, Dai X, Zhu X, Wei W. The diverse roles of SPOP in prostate cancer and kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2020;17(6):339-50.

APÊNDICE A– Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mapeamento genômico de pacientes falecidos de câncer de próstata por sequenciamento de nova geração

Pesquisador: Romulo Vianna de Melo Oliveira

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

Versão: 2

CAAE: 61933916.3.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.866.315

Apresentação do Projeto:

O estudo consiste no sequenciamento genômico de nova geração do material genético de pacientes falecidos por câncer de próstata. O Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário Pedro Ernesto ligado à Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), possui um banco de dados de material tumoral conservado em formol e armazenado em blocos de parafina. Os pacientes falecidos em decorrência de câncer de

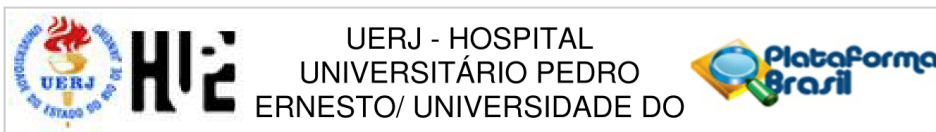
próstata serão selecionados no banco de dados e terão o DNA extraído das amostras em blocos de parafina e sequenciado através do equipamento HiSeq 2500 no Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação/UERJ para identificação de alterações genéticas que possam estar ligadas a uma maior agressividade do tumor.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Caracterizar o perfil genético relacionado ao pior prognóstico do câncer de próstata para a identificação precoce dos indivíduos já diagnosticados com CP que possuam um risco aumentado ou diminuído de morbidade, para uma individualização

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.866.315

do tratamento.

Objetivo Secundário:

1. Desenvolver um conjunto de marcadores genéticos capazes de mapear as regiões mais importantes do genoma relacionadas ao CP; 2. Analisar o material genético pela metodologia de NGS de amostras de pacientes que faleceram de câncer de próstata metastático; 3. Comparar as informações genéticas de pacientes portadores de tumores de alta e baixa agressividade para eleger polimorfismos fundamentais para a diferenciação dos casos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Não se aplica. As informações genéticas obtidas dos tumores dos pacientes não serão divulgadas expondo a identidade dos pacientes. Serão analisadas e processadas utilizando códigos de identificação sem que haja exposição. Os dados quando divulgados em artigos e/ou congressos científicos serão meramente impessoais com fins de pesquisa acadêmica.

Benefícios:

Identificar mudanças genéticas que permitam o rastreamento precoce do comportamento biológico agressivo do CP para que tratamentos individualizados sejam aplicados aos pacientes diagnosticados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para compreensão da genética do câncer de próstata. Foram avaliadas as informações contidas na Plataforma Brasil e as mesmas se encontram dentro das normas vigentes e sem riscos eminentes aos participantes envolvidos de pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram enviados a este Comitê, estando dentro das boas práticas e apresentando todas dados necessários para apreciação ética.

Recomendações:

Aprovado

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.866.315

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A justificativa da ausência do TCLE é pertinente, pois trata-se de pesquisa em material biológico coletado anteriormente no biorrepositório da urologia, onde os sujeitos de pesquisa estão falecidos e que não serão identificados na presente pesquisa. Foram atendidas as considerações do Parecer anterior.

O projeto pode ser realizado da fora como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO. Para ter acesso ao PARECER CONSUBSTANCIADO: Clicar na "LUPA" (DETALHAR) - Ir em "DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA", clicar na opção da ramificação (pequeno triângulo no entrocamento do organograma) de pastas chamada – "Apreciação", e depois na Pasta chamada "Pareceres", o Parecer estará nesse local.

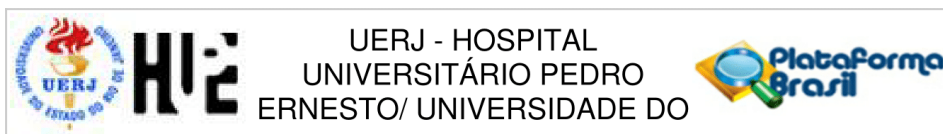
Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_676596.pdf	04/12/2016 09:58:57		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Enviar_Pendencias.pdf	04/12/2016 09:58:06	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Enviar_Projeto.docx	01/11/2016 11:36:21	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito
Declaração de	Enviar_ciencia.pdf	01/11/2016	Romulo Vianna de	Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 1.866.315

Instituição e Infraestrutura	Enviar_ciencia.pdf	11:20:50	Melo Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Enviar_Ausencia.pdf	01/11/2016 11:20:24	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Enviar_Folha_de_Rosto.pdf	01/11/2016 11:20:03	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 14 de Dezembro de 2016

Assinado por:
MARIO FRITSCH TOROS NEVES
 (Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

APÊNDICE B – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Mapeamento genômico de pacientes com câncer de próstata por sequenciamento de nova geração

Pesquisador: Romulo Vianna de Melo Oliveira

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 62775116.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: FUNDCOORD DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUP
FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - FAPERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.013.414

Apresentação do Projeto:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Objetivo da Pesquisa:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Emenda para aprovação de documentação e alteração de informações relativas ao protocolo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Justificativa da Emenda:

O TCLE original do projeto foi alterado no sentido de especificar a possibilidade da coleta de dois tubos de sangue em vez de um tubo. A alteração está indicada no item 2 do documento. O uso de dois tubos mostra-se mais adequado para a técnica utilizada de extração de material de DNA e RNA. Um TCLE adicional foi anexado ao projeto no intuito de obter a autorização do paciente para o uso integral do material das biópsias de próstata armazenadas no Departamento de Anatomia

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 2.013.414

Patológica/UERJ, para extração de DNA e RNA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os documentos enviados a este Comitê estão dentro das boas práticas em pesquisa e apresentando todas os dados necessários para apreciação ética.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A emenda apresenta todas informações necessárias para avaliação ética. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, a Emenda pode ser enquadrada na categoria – APROVADO

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. S^a., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_890731E1.pdf	28/03/2017 11:47:57		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	170327_TCLE2.docx	28/03/2017 11:41:59	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	170327_TCLE1.docx	28/03/2017 11:41:43	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito
Declaração do Patrocinador	Enviar_Outorga.pdf	07/11/2016 15:28:40	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Enviar_Projeto.docx	07/11/2016 15:28:07	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito
Declaração de	Enviar_Ciencia.pdf	07/11/2016	Romulo Vianna de	Aceito

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo

Bairro: Vila Isabel

CEP: 20.551-030

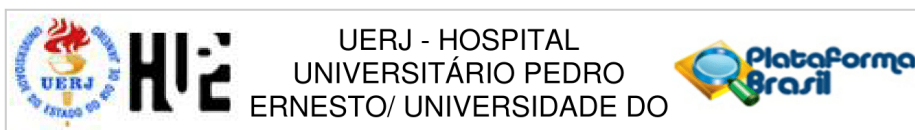
UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2868-8253

Fax: (21)2264-0853

E-mail: cep-hupe@uerj.br



Continuação do Parecer: 2.013.414

Instituição e Infraestrutura	Enviar_Ciencia.pdf	15:27:45	Melo Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	Enviar_folha.pdf	07/11/2016 15:27:17	Romulo Vianna de Melo Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 12 de Abril de 2017

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

**Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Policlínica Piquet Carneiro
Serviço de Saúde do Homem
Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação**

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

1- Afirmação Introdutória

Você está sendo convidado a participar de um estudo de investigação clínica e genética. Para decidir se você deseja ou não participar, você precisa entender as vantagens e desvantagens do mesmo, para poder formar a sua opinião.

2- Objetivo do estudo

Embora tenha havido muitos avanços no diagnóstico e tratamento do câncer de próstata, ele ainda permanece como o tipo mais frequente e a segunda maior causa de morte por câncer entre homens. Muito investimento tem sido feito em todo o mundo para pesquisas e programas científicos com o objetivo máximo de identificar, controlar e prevenir o agravamento do câncer.

Uma das formas de minimizar os danos causados pelo câncer é a detecção precoce através do exame de sangue PSA e o toque retal. Porém, esses exames não são capazes de dizer com certeza se o tumor é pouco ou muito agressivo. Sabemos que a forma como um tumor evolui possui forte ligação com o DNA do paciente e cada um responde de uma forma diferente.

Com o objetivo de identificar algumas destas características do DNA, estamos convidando você a autorizar o uso de pequenos fragmentos do tumor da próstata que forem extraídos por biópsia ou cirurgia para a rotina de diagnóstico do câncer de próstata, para também serem usados nessa atual pesquisa realizando análise de DNA e outros componentes do tumor. Não haverá extração de nenhum fragmento a mais do que o necessário para o diagnóstico, o procedimento será o mesmo. O motivo desta autorização é permitir que os fragmentos sejam analisados em vez de descartados.

Convidamos também para ceder dois pequenos tubos a mais de sangue contendo cerca de 3 mL cada no mesmo momento da coleta de sangue para o exame de sangue de PSA, e autorização para analisar o DNA circulante na corrente sanguínea verificando se há diferenças em relação ao DNA encontrado no tumor.

3- Procedimentos médicos a serem seguidos

Após ler, entender e concordar, você assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e somente depois, os médicos irão ceder fragmentos do tumor para análise de DNA e colher uma amostra de sangue também para a análise.

A biópsia de próstata faz parte da rotina de diagnóstico do câncer de próstata. Ela é normalmente realizada sob anestesia geral, em que você receberá uma anestesia pela veia sob os cuidados do anestesista, que irá puncionar uma veia do braço ou da

sua mão. Nesse momento será coletado através da punção na veia no braço/mão aproximadamente 4mL de sangue. Após a sedação, a biópsia de próstata será realizada. O urologista visualizará a próstata através do aparelho de ultrassom introduzido no reto (canal anal); essa ultrassonografia mostrará ao urologista as partes que ele deve retirar fragmentos para a biópsia. Cerca de 13 (treze) fragmentos são retirados no total. Em alguns casos é necessário retirar mais fragmentos que outros. As possíveis consequências do procedimento são sangue na urina, sangue nas fezes e sangue no sêmen. Febre não é uma condição esperada. Se você apresentar febre ou qualquer outro sintoma já descrito muito intensamente até o terceiro dia após o procedimento, compareça ao 5º (quinto) andar do Hospital Universitário Pedro Ernesto, no setor de urologia para ser avaliado pelo urologista de plantão. Nenhum medicamento ou orientação será diferente da rotina de acolhimento no Serviço de Saúde do Homem da PPC/UERJ. Você optando ou não por autorizar a análise de DNA, a rotina de diagnóstico por biópsia detalhada acima e o tratamento serão os mesmos.

4- Desconfortos e riscos

Nenhum novo medicamento ou forma de tratamento será testado em você e o único desconforto será o da coleta de sangue adicional, através da punção do sangue de sua veia, como é feito habitualmente. O procedimento de biópsia e/ou cirurgia será o mesmo da indicação médica caso haja necessidade.

5- Exclusões

Se você não entender alguma palavra do texto, peça explicações ao médico que o está atendendo. Se não for da sua vontade, você não tem obrigação de participar do estudo.

6- Benefícios aos participantes

O câncer de próstata é o tipo de câncer mais frequente e a segunda principal causa de mortes por câncer do mundo. Sabemos que o DNA possui papel fundamental na evolução para um caso mais grave, mas ainda não sabemos ao certo quais partes dele possuem esse papel.

Para evitar que pacientes com tumores de pouca agressividade se submetam a cirurgia quando não há necessidade, precisamos identificar quais partes do DNA são responsáveis por conferir essa característica. E ao participar de estudos como este, você estará colaborando para que um maior conhecimento médico e científico em nosso país seja alcançado.

7- Dados confidenciais

A menos que sejam requeridos por lei, apenas o investigador, o comitê de revisão e a comissão de ética terão acesso aos dados confidenciais que identificam você pelo nome. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões

ou em publicações; no entanto, você não será identificado nestas apresentações. Todo o material biológico coletado neste estudo será exclusivamente utilizado para as pesquisas de avaliação genética. Qualquer outro exame a ser realizado com este material será solicitado novo consentimento, informando detalhadamente o fim a que se destina.

8- Novas descobertas

Se no decorrer deste estudo ou ao seu final, surgir alguma conclusão relevante para seu benefício, você será informado a respeito.

9- Pessoas para contato

O pesquisador ou seu substituto responderá a todas as perguntas. Se você tiver questões adicionais no decorrer deste estudo sobre a pesquisa ou seus direitos como um participante da pesquisa, poderá dirigi-las a Romulo Vianna de Melo Oliveira, ou Dra. Maria Cristina Dornas no Serviço de Saúde do Homem na PPC/UERJ, tel: (21) 2334-2334 ou Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Porto, tel: (21) 2334-2421.

10- Participação voluntária

Você está participando voluntariamente deste estudo. Você pode se recusar a participar do mesmo a qualquer momento, sem penalidades nem perda dos benefícios a que você já tem direito.

Li o texto acima e estou ciente do conteúdo deste formulário de consentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Consinto voluntariamente em participar. Recebi uma cópia deste formulário de consentimento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/HUPE) e qualquer dúvida pode-se entrar em contato através do endereço: CEP/HUPE:CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA. AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030, pelo telefone: (21) 2868-8253 ou através do e-mail: cep-hupe@uerj.br.

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome do investigador: _____

Assinatura: _____ Data: _____

1ª Via: Serviço de Saúde do Homem – Policlínica Piquet Carneiro / 2ª Via: Voluntário

APÊNDICE D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para cessão de blocos de parafina de biópsia para pesquisa

**Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Hospital Universitário Pedro Ernesto
Setor de Urologia
Laboratório de Histocompatibilidade e Criopreservação**

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE
Para Cessão de Blocos de Parafina de Biópsia para Pesquisa**

1- Afirmação Introdutória

Você está sendo convidado a participar de um estudo de investigação clínica e genética. Para decidir se você deseja ou não participar, você precisa entender as vantagens e desvantagens do mesmo, para poder formar a sua opinião.

2- Objetivo do estudo

Embora tenha havido muitos avanços no diagnóstico e tratamento do câncer de próstata, ele ainda permanece como o tipo mais frequente e a segunda maior causa de morte por câncer entre homens. Muito investimento tem sido feito em todo o mundo para pesquisas e programas científicos com o objetivo máximo de identificar, controlar e prevenir o agravamento do câncer.

Uma das formas de minimizar os danos causados pelo câncer é a detecção precoce através do exame de sangue PSA e o toque retal. Porém, esses exames não são capazes de dizer com certeza se o tumor é pouco ou muito agressivo. Sabemos que a forma como um tumor evolui possui forte ligação com o DNA do paciente e cada um responde de uma forma diferente.

Com o objetivo de identificar algumas destas características do DNA, estamos convidando você a autorizar a cessão do material de biópsia e/ou cirurgia da próstata armazenado no Departamento de Anatomia Patológica (HUPE/UERJ), responsável pelo diagnóstico histopatológico do material. É importante salientar que apesar de armazenados no departamento, tanto o material biológico quanto o resultado do exame pertencem a você, paciente. O material biológico precisa permanecer um período mínimo de 5 anos sob armazenamento do departamento, após isso, o departamento não possui mais obrigação de armazenamento e pode descartar o material. Como o seu material de biópsia ainda não ultrapassou esse tempo, convidamos você a autorizar a cessão da tutela do material de biópsia e de cirurgia para fins de pesquisa científica. Com isso, o material de biópsia será utilizado por inteiro no estudo e não fará mais parte do acervo do Departamento de Anatomia Patológica, apenas as lâminas histológicas feitas a partir dele para a elaboração do parecer.

Convidamos também para ceder dois pequenos tubos a mais de sangue contendo cerca de 3 mL cada em momento definido em acordo e autorização para analisar o DNA circulante na corrente sanguínea verificando se há diferenças em relação ao DNA encontrado no tumor.

3- Procedimentos médicos a serem seguidos

Após ler, entender e concordar, você assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e somente depois, o responsável pelo Departamento de Anatomia Patológica (HUPE/UERJ) irá ceder o material de biópsia do tumor para análise de DNA e colher uma amostra de sangue também para a análise.

Nesse momento será coletado através da punção na veia no braço/mão aproximadamente 4mL de sangue. Nenhum medicamento ou orientação será diferente da rotina de acolhimento no Serviço de Saúde do Homem da PPC/UERJ. Você optando ou não por autorizar a análise de DNA, a rotina de diagnóstico por biópsia detalhada acima e o tratamento serão os mesmos.

4- Desconfortos e riscos

Nenhum novo medicamento ou forma de tratamento será testado em você e o único desconforto será o da coleta de sangue adicional, através da punção do sangue de sua veia, como é feito habitualmente.

5- Exclusões

Se você não entender alguma palavra do texto, peça explicações ao médico que o está atendendo. Se não for da sua vontade, você não tem obrigação de participar do estudo.

6- Benefícios aos participantes

O câncer de próstata é o tipo de câncer mais frequente e a segunda principal causa de mortes por câncer do mundo. Sabemos que o DNA possui papel fundamental na evolução para um caso mais grave, mas ainda não sabemos ao certo quais partes dele possuem esse papel.

Para evitar que pacientes com tumores de pouca agressividade se submetam a cirurgia quando não há necessidade, precisamos identificar quais partes do DNA são responsáveis por conferir essa característica. E ao participar de estudos como este, você estará colaborando para que um maior conhecimento médico e científico em nosso país seja alcançado.

7- Dados confidenciais

A menos que sejam requeridos por lei, apenas o investigador, o comitê de revisão e a comissão de ética terão acesso aos dados confidenciais que identificam você pelo nome. Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou em publicações; no entanto, você não será identificado nestas apresentações. Todo o material biológico coletado neste estudo será exclusivamente utilizado para as pesquisas de avaliação genética. Qualquer outro exame a ser realizado com este material será solicitado novo consentimento, informando detalhadamente o fim a que se destina. Se no decorrer deste estudo ou ao seu final, surgir alguma conclusão relevante para seu benefício, você será informado a respeito.

8- Pessoas para contato

O pesquisador ou seu substituto responderá a todas as perguntas. Se você tiver questões adicionais no decorrer deste estudo sobre a pesquisa ou seus direitos como um participante da pesquisa, poderá dirigi-las a Romulo Vianna de Melo Oliveira, ou Dra. Maria Cristina Dornas no Serviço de Saúde do Homem na PPC/UERJ, tel: (21) 2334-2334 ou Dr. Luís Cristóvão de Moraes Sobrino Porto, tel: (21) 2334-2421.

9- Participação voluntária

Você está participando voluntariamente deste estudo. Você pode se recusar a participar do mesmo a qualquer momento, sem penalidades nem perda dos benefícios a que você já tem direito.

Li o texto acima e estou ciente do conteúdo deste formulário de consentimento. Minhas perguntas foram respondidas. Consinto voluntariamente em participar. Recebi uma cópia deste formulário de consentimento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (CEP/HUPE) e qualquer dúvida pode-se entrar em contato através do endereço: CEP/HUPE: CEP - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA. AV. VINTE E OITO DE SETEMBRO, 77 TÉRREO - VILA ISABEL - CEP 20551-030, pelo telefone: (21) 2868-8253 ou através do e-mail: cep-hupe@uerj.br.

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome do investigador: _____

Assinatura: _____ Data: _____

1ª Via: Setor de Urologia/HUPE / 2ª Via: Voluntário

ANEXO A - Análise descritiva das mutações base a base

#	Alterações	Tipo de Mutação	Consequence	Gene ID
1	chr10_3818178_SNV_G_A	Germinativa	downstream_gene_variant	KLF6
2	chr10_3818198_Insertion_G_GTCA	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
3	chr10_3818449_Insertion_T_TG	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
4	chr10_3818497_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
5	chr10_3818566_SNV_G_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
6	chr10_3818682_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
7	chr10_3818894_Deletion_CA_C	Somática	3_prime_UTR_variant	KLF6
8	chr10_3818894_Deletion_CAA_C	Somática	3_prime_UTR_variant	KLF6
9	chr10_3818929_Deletion_AT_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
10	chr10_3818989_Deletion_CA_C	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	KLF6
11	chr10_3819047_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
12	chr10_3819111_Insertion_G_GT	Somática	3_prime_UTR_variant	KLF6
13	chr10_3819123_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant	KLF6
14	chr10_3819124_Deletion_CT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	KLF6
15	chr10_3819125_SNV_T_C	Somática	3_prime_UTR_variant	KLF6
16	chr10_3819129_Insertion_T_TC	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
17	chr10_3819168_SNV_T_C	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	KLF6
18	chr10_3819186_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
19	chr10_3819209_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
20	chr10_3819223_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
21	chr10_3819321_Insertion_T_TA	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
22	chr10_3819365_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
23	chr10_3819675_SNV_G_A	Somática	3_prime_UTR_variant	KLF6
24	chr10_3819714_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
25	chr10_3819798_SNV_T_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
26	chr10_3819897_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant	KLF6

27	chr10_3819951_Insertion_A_AAT	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
28	chr10_3820068_Deletion_GAT_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
29	chr10_3820113_Insertion_G_GTT	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
30	chr10_3820114_SNV_G_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
31	chr10_3820241_Deletion_TTTTCCA_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
32	chr10_3820314_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
33	chr10_3820361_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
34	chr10_3820787_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
35	chr10_3821327_SNV_A_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
36	chr10_3821385_Insertion_G_GA	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
37	chr10_3821502_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	KLF6
38	chr10_3821506_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
39	chr10_3821561_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
40	chr10_3821627_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
41	chr10_3821669_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
42	chr10_3821684_SNV_C_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
43	chr10_3821719_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	KLF6
44	chr10_3822277_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	KLF6
45	chr10_3822321_SNV_A_T	Germinativa	synonymous_variant	KLF6
46	chr10_3823805_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	KLF6
47	chr10_3823906_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	KLF6
48	chr10_3824016_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	KLF6
49	chr10_3824278_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	KLF6
50	chr10_3824420_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	KLF6
51	chr10_3824433_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	KLF6
52	chr10_3827286_SNV_G_A	Germinativa	5_prime_UTR_variant	KLF6
53	chr10_3827325_SNV_G_A	Germinativa	5_prime_UTR_variant	KLF6
54	chr10_3827449_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	KLF6
55	chr10_3827452_SNV_C_T	Somática	5_prime_UTR_variant	KLF6
56	chr10_3827457_SNV_C_T	Somática	5_prime_UTR_variant	KLF6
57	chr10_3827475_SNV_C_T	Somática	upstream_gene_variant	KLF6

58	chr10_3827476_SNV_C_T	Somática	upstream_gene_variant	KLF6
59	chr10_3827478_SNV_C_T	Indeterminada	upstream_gene_variant	KLF6
60	chr10_3827483_SNV_C_T	Indeterminada	upstream_gene_variant	KLF6
61	chr10_3827485_SNV_C_T	Somática	upstream_gene_variant	KLF6
62	chr10_3827488_SNV_C_T	Somática	upstream_gene_variant	KLF6
63	chr10_3827518_SNV_C_T	Indeterminada	upstream_gene_variant	KLF6
64	chr10_3827538_SNV_G_A	Germinativa	upstream_gene_variant	KLF6
65	chr10_3827543_SNV_C_T	Germinativa	upstream_gene_variant	KLF6
66	chr10_3827559_SNV_G_T	Germinativa	upstream_gene_variant	KLF6
67	chr10_89623346_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	KLLN,PTEN
68	chr10_89623456_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	KLLN,PTEN
69	chr10_89623678_Insertion_C_CGCG	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
70	chr10_89623716_SNV_G_A	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
71	chr10_89623724_Insertion_A_AGCG	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	KLLN,PTEN
72	chr10_89623857_Deletion_CGGCT_C	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	KLLN,PTEN
73	chr10_89623860_Deletion_CT_C	Germinativa	upstream_gene_variant,transcript_variant	PTEN
74	chr10_89623901_SNV_G_C	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
75	chr10_89623924_SNV_G_A	Somática	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
76	chr10_89623945_SNV_G_A	Somática	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
77	chr10_89623949_SNV_G_A	Somática	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
78	chr10_89623951_SNV_G_A	Somática	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
79	chr10_89623952_SNV_G_A	Somática	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
80	chr10_89623953_SNV_C_T	Somática	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	PTEN
81	chr10_89624274_SNV_T_G	Somática	upstream_gene_variant,stop_gained	PTEN
82	chr10_89653686_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	PTEN
83	chr10_89653719_SNV_A_T	Germinativa	intron_variant	PTEN
84	chr10_89692736_SNV_T_G	Germinativa	intron_variant	PTEN
85	chr10_89692939_Insertion_T_TA	Somática	frameshift_variant	PTEN
86	chr10_89702500_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	PTEN
87	chr10_89702564_Deletion_TA_T	Somática	intron_variant	PTEN
88	chr10_89711807_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	PTEN

89	chr10_89717799_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PTEN
90	chr10_89720597_Deletion_ATTAATTAAATATGTCATTTCAATTTCTTTTCTTTCT_A	Somática	intron_variant	PTEN
91	chr10_89720597_Deletion_ATTAATTAAATATGTCATTTCAATTTCTTTTCTTTCTT_A	Somática	intron_variant	PTEN
92	chr10_89720597_Deletion_ATTAATTAAATATGTCATTTCAATTTCTTTTCTTTCTTT_A	Somática	intron_variant	PTEN
93	chr10_89720633_Deletion_CT_C	Somática	intron_variant	PTEN
94	chr10_89720633_Insertion_C_CT	Somática	intron_variant	PTEN
95	chr10_89720653_SNV_C_A	Somática	missense_variant,splice_region_variant	PTEN
96	chr10_89720659_SNV_G_T	Somática	missense_variant	PTEN
97	chr10_89720683_SNV_C_G	Somática	missense_variant	PTEN
98	chr10_89720731_SNV_T_G	Germinativa	missense_variant	PTEN
99	chr10_89720907_SNV_T_G	Germinativa	intron_variant	PTEN
100	chr10_89725249_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	PTEN
101	chr10_89725293_Deletion_CT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
102	chr10_89725558_SNV_G_A	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
103	chr10_89725582_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
104	chr10_89725636_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
105	chr10_89725737_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	PTEN
106	chr10_89725886_Insertion_A_AT	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
107	chr10_89726017_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
108	chr10_89726656_Deletion_AG_A	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
109	chr10_89726658_Deletion_GGT_G	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
110	chr10_89726659_SNV_G_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
111	chr10_89726663_Insertion_T_TTTG	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
112	chr10_89726671_SNV_T_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
113	chr10_89726672_SNV_T_G	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
114	chr10_89726678_SNV_T_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
115	chr10_89726679_SNV_T_G	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
116	chr10_89726689_MNV_AA_TT	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
117	chr10_89726689_SNV_A_T	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
118	chr10_89726692_MNV_TG_AA	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
119	chr10_89726693_MNV_GTG_TTT	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN

120	chr10_89726695_Insertion_G_GTTTTTTTTTTTTTTTT	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
121	chr10_89726695_MNV_GC_TG	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	PTEN
122	chr10_89726695_SNV_G_T	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
123	chr10_89726696_MNV_CA_GG	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
124	chr10_89726696_MNV_CA_GT	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	PTEN
125	chr10_89726696_MNV_CA_TG	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
126	chr10_89726696_MNV_CA_TT	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
127	chr10_89726696_MNV_CAG_TTT	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
128	chr10_89726697_MNV_AG_GT	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
129	chr10_89726698_Insertion_G_GTTT	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
130	chr10_89726745_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
131	chr10_89726794_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
132	chr10_89726860_Insertion_G_GT	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
133	chr10_89726931_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
134	chr10_89727275_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	PTEN
135	chr10_89727402_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
136	chr10_89727414_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
137	chr10_89727644_SNV_C_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
138	chr10_89728633_Deletion_GT_G	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
139	chr10_89728688_Insertion_A_AC	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
140	chr10_89728688_SNV_A_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
141	chr10_89728690_SNV_A_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
142	chr10_89728692_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
143	chr10_89728693_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
144	chr10_89728763_SNV_G_C	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
145	chr10_89728779_SNV_T_C	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
146	chr10_89729079_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
147	chr10_89729114_Deletion_TAAG_T	Somática	3_prime_UTR_variant	PTEN
148	chr10_89729150_Deletion_AAG_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
149	chr10_89729213_SNV_A_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
150	chr10_89729311_Deletion_CTA_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN

151	chr10_89729329_Deletion_GTATTC_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
152	chr10_89729350_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
153	chr10_89729772_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
154	chr10_89730169_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
155	chr10_89730274_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
156	chr10_89730612_SNV_T_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
157	chr10_89731315_Insertion_A_AGT	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTEN
158	chr11_113930399_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant	ZBTB16
159	chr11_113931232_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	ZBTB16
160	chr11_113934567_Deletion_ACCAGAG_A	Germinativa	inframe_deletion	ZBTB16
161	chr11_113934846_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	ZBTB16
162	chr11_113934989_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	ZBTB16
163	chr11_113935000_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	ZBTB16
164	chr11_113935027_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	ZBTB16
165	chr11_113935094_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	ZBTB16
166	chr11_113935270_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	ZBTB16
167	chr11_114027133_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	ZBTB16
168	chr11_114057630_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	ZBTB16
169	chr11_114121292_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	ZBTB16
170	chr11_114121301_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	ZBTB16
171	chr11_114121371_Deletion_GA_G	Somática	3_prime_UTR_variant	ZBTB16
172	chr11_114121383_SNV_C_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	ZBTB16
173	chr12_12870142_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant	CDKN1B
174	chr12_12870147_Deletion_CGGGGAGGCGGCGCTCGGGAACGA_C	Germinativa	upstream_gene_variant	CDKN1B
175	chr12_12870189_SNV_C_T	Indeterminada	upstream_gene_variant	CDKN1B
176	chr12_12870695_SNV_T_C	Germinativa	5_prime_UTR_variant	CDKN1B
177	chr12_12870713_SNV_T_C	Germinativa	5_prime_UTR_variant	CDKN1B
178	chr12_12870767_SNV_G_C	Germinativa	5_prime_UTR_variant	CDKN1B
179	chr12_12870941_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	CDKN1B
180	chr12_12871099_SNV_T_G	Germinativa	missense_variant	CDKN1B
181	chr12_12871175_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	CDKN1B

182	chr12_12871199_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	CDKN1B
183	chr12_12871682_SNV_T_C	Indeterminada	intron_variant	CDKN1B
184	chr12_12871750_SNV_T_A	Somática	intron_variant	CDKN1B
185	chr12_12873932_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
186	chr12_12874142_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
187	chr12_12874462_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
188	chr12_12874525_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
189	chr12_12874527_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
190	chr12_12874528_MNV_CC_TT	Somática	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B,APOLD1
191	chr12_12874528_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
192	chr12_12874529_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
193	chr12_12874571_SNV_T_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
194	chr12_12874794_SNV_T_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
195	chr12_12874917_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CDKN1B
196	chr13_32889533_SNV_C_T	Indeterminada	upstream_gene_variant	ZAR1L,BRCA2
197	chr13_32889534_SNV_C_T	Indeterminada	upstream_gene_variant	ZAR1L,BRCA2
198	chr13_32889669_SNV_C_T	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	BRCA2
199	chr13_32889792_SNV_A_G	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	BRCA2
200	chr13_32890572_SNV_G_A	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	BRCA2
201	chr13_32890587_SNV_C_T	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	BRCA2
202	chr13_32893321_SNV_C_G	Germinativa	missense_variant	BRCA2
203	chr13_32899388_SNV_A_C	Germinativa	intron_variant	BRCA2
204	chr13_32903625_SNV_C_T	Somática	missense_variant	BRCA2
205	chr13_32903685_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	BRCA2
206	chr13_32905219_Deletion_AT_A	Somática	intron_variant	BRCA2
207	chr13_32906480_SNV_A_C	Germinativa	missense_variant	BRCA2
208	chr13_32906729_SNV_A_C	Germinativa	missense_variant	BRCA2
209	chr13_32906980_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
210	chr13_32907098_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	BRCA2
211	chr13_32907403_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
212	chr13_32907535_Deletion_CT_C	Somática	intron_variant	BRCA2

213	chr13_32910328_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	BRCA2
214	chr13_32910351_SNV_G_T	Germinativa	intron_variant	BRCA2
215	chr13_32910721_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
216	chr13_32911295_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	BRCA2
217	chr13_32911463_SNV_A_G	Germinativa	missense_variant	BRCA2
218	chr13_32911756_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
219	chr13_32911774_SNV_G_A	Somática	synonymous_variant	BRCA2
220	chr13_32912299_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
221	chr13_32912553_SNV_C_G	Somática	missense_variant	BRCA2
222	chr13_32912582_SNV_A_C	Germinativa	missense_variant	BRCA2
223	chr13_32912733_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	BRCA2
224	chr13_32912750_SNV_G_T	Germinativa	missense_variant	BRCA2
225	chr13_32913055_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
226	chr13_32913690_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	BRCA2
227	chr13_32913804_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	BRCA2
228	chr13_32913910_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
229	chr13_32914143_SNV_T_A	Somática	missense_variant	BRCA2
230	chr13_32914196_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	BRCA2
231	chr13_32914236_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	BRCA2
232	chr13_32914839_SNV_A_G	Germinativa	missense_variant	BRCA2
233	chr13_32915005_SNV_G_C	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
234	chr13_32915370_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	BRCA2
235	chr13_32928936_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	BRCA2
236	chr13_32929007_SNV_G_C	Germinativa	missense_variant	BRCA2
237	chr13_32929140_SNV_C_A	Germinativa	missense_variant	BRCA2
238	chr13_32929232_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
239	chr13_32929309_SNV_A_G	Germinativa	missense_variant	BRCA2
240	chr13_32929387_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	BRCA2
241	chr13_32929478_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	BRCA2
242	chr13_32930598_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	BRCA2
243	chr13_32931887_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2

244	chr13_32932089_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	BRCA2
245	chr13_32936646_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	BRCA2
246	chr13_32944667_SNV_A_C	Germinativa	synonymous_variant	BRCA2
247	chr13_32945219_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	BRCA2
248	chr13_32953388_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	BRCA2
249	chr13_32953529_SNV_A_T	Germinativa	missense_variant	BRCA2
250	chr13_32953550_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	BRCA2
251	chr13_32954261_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	BRCA2
252	chr13_32968810_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	BRCA2
253	chr13_32968861_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	BRCA2
254	chr13_32968938_SNV_C_G	Germinativa	missense_variant	BRCA2
255	chr13_32972278_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
256	chr13_32972370_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
257	chr13_32972380_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
258	chr13_32972525_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
259	chr13_32972626_SNV_A_T	Germinativa	stop_gained,downstream_gene_variant	BRCA2
260	chr13_32972884_SNV_A_G	Germinativa	missense_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
261	chr13_32973012_SNV_A_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
262	chr13_32973439_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
263	chr13_32973640_Insertion_C_CT	Germinativa	3_prime_UTR_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
264	chr13_32973736_Insertion_A_AT	Somática	3_prime_UTR_variant,downstream_gene_variant	BRCA2
265	chr16_68771143_SNV_C_T	Somática	upstream_gene_variant	CDH1
266	chr16_68771189_MNV_CC_AA	Germinativa	upstream_gene_variant	CDH1
267	chr16_68771230_SNV_C_G	Somática	5_prime_UTR_variant	CDH1
268	chr16_68771258_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	CDH1
269	chr16_68771339_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	CDH1
270	chr16_68771371_SNV_C_G	Germinativa	splice_region_variant,intron_variant	CDH1
271	chr16_68771372_SNV_C_T	Germinativa	splice_region_variant,intron_variant	CDH1
272	chr16_68772227_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	CDH1
273	chr16_68772308_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	CDH1
274	chr16_68835754_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	CDH1

275	chr16_68835823_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	CDH1
276	chr16_68842333_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	CDH1
277	chr16_68842480_SNV_G_C	Germinativa	intron_variant	CDH1
278	chr16_68845687_SNV_C_G	Germinativa	synonymous_variant	CDH1
279	chr16_68845809_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	CDH1
280	chr16_68847350_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	CDH1
281	chr16_68847443_SNV_G_C	Germinativa	intron_variant	CDH1
282	chr16_68853103_SNV_C_G	Germinativa	intron_variant	CDH1
283	chr16_68855867_SNV_T_G	Germinativa	intron_variant	CDH1
284	chr16_68856041_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	CDH1
285	chr16_68856088_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	CDH1
286	chr16_68857289_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	CDH1
287	chr16_68857441_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	CDH1
288	chr16_68857445_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	CDH1
289	chr16_68857544_Insertion_C_CA	Germinativa	intron_variant	CDH1
290	chr16_68862165_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	CDH1
291	chr16_68867187_SNV_C_G	Indeterminada	splice_region_variant,intron_variant	CDH1
292	chr16_68867387_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	CDH1
293	chr16_68867456_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	CDH1
294	chr16_68867611_Deletion_CT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	CDH1
295	chr16_68867611_Insertion_C_CT	Somática	3_prime_UTR_variant	CDH1
296	chr16_68867812_SNV_A_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	CDH1
297	chr16_68868390_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	CDH1
298	chr16_68868522_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	CDH1
299	chr16_68868578_SNV_T_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	CDH1
300	chr16_68868616_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	CDH1
301	chr16_68868899_Deletion_TC_T	Somática	3_prime_UTR_variant	CDH1
302	chr16_68869275_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	CDH1
303	chr16_68869396_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	CDH1
304	chr16_68869449_SNV_A_G	Germinativa	downstream_gene_variant	CDH1
305	chr16_68869452_SNV_T_A	Germinativa	downstream_gene_variant	CDH1

306	chr17_41196278_SNV_G_A	Germinativa	downstream_gene_variant	BRCA1
307	chr17_41196408_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	BRCA1
308	chr17_41196582_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	BRCA1
309	chr17_41197274_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	BRCA1
310	chr17_41197287_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	BRCA1
311	chr17_41197431_SNV_G_A	Somática	3_prime_UTR_variant	BRCA1
312	chr17_41197467_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	BRCA1
313	chr17_41197659_SNV_G_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	BRCA1
314	chr17_41201078_SNV_G_A	Indeterminada	intron_variant	BRCA1
315	chr17_41201130_SNV_A_G	Germinativa	splice_region_variant,intron_variant	BRCA1
316	chr17_41209170_SNV_C_A	Germinativa	intron_variant	BRCA1
317	chr17_41215412_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	BRCA1
318	chr17_41215825_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	BRCA1
319	chr17_41215851_SNV_G_A	Somática	intron_variant	BRCA1
320	chr17_41215891_Deletion_AG_A	Indeterminada	frameshift_variant,splice_region_variant	BRCA1
321	chr17_41222975_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	BRCA1
322	chr17_41223094_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	BRCA1
323	chr17_41226241_SNV_G_A	Somática	intron_variant	BRCA1
324	chr17_41226243_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	BRCA1
325	chr17_41228466_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	BRCA1
326	chr17_41231516_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	BRCA1
327	chr17_41234470_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	BRCA1
328	chr17_41243033_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	BRCA1
329	chr17_41243465_SNV_C_T	Somática	missense_variant	BRCA1
330	chr17_41243948_SNV_C_G	Germinativa	missense_variant	BRCA1
331	chr17_41244000_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	BRCA1
332	chr17_41244090_SNV_A_G	Germinativa	missense_variant	BRCA1
333	chr17_41244130_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	BRCA1
334	chr17_41244429_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	BRCA1
335	chr17_41244435_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	BRCA1
336	chr17_41244936_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	BRCA1

337	chr17_41245237_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	BRCA1
338	chr17_41245466_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	BRCA1
339	chr17_41245471_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	BRCA1
340	chr17_41245577_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	BRCA1
341	chr17_41245855_SNV_C_T	Somática	missense_variant	BRCA1
342	chr17_41246130_SNV_T_A	Germinativa	missense_variant	BRCA1
343	chr17_41246481_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	BRCA1
344	chr17_41246553_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	BRCA1
345	chr17_41251931_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	BRCA1
346	chr17_41256056_SNV_C_A	Somática	intron_variant	BRCA1
347	chr17_41256058_SNV_G_A	Somática	intron_variant	BRCA1
348	chr17_41256074_Deletion_CA_C	Somática	intron_variant	BRCA1
349	chr17_41256074_Deletion_CAAAAAAAAAAAAAG_C	Somática	intron_variant	BRCA1
350	chr17_41256074_SNV_C_A	Somática	intron_variant	BRCA1
351	chr17_41256075_Deletion_AAAAAAAAAAAAAAG_A	Germinativa	intron_variant	BRCA1
352	chr17_41256087_SNV_G_A	Somática	intron_variant	BRCA1
353	chr17_41256088_SNV_A_G	Somática	intron_variant	BRCA1
354	chr17_41256100_Deletion_AAAG_A	Germinativa	intron_variant	BRCA1
355	chr17_41267816_SNV_G_A	Somática	intron_variant	BRCA1
356	chr17_41276093_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant,upstream_gene_variant	BRCA1
357	chr17_41276212_Deletion_ATAAAG_A	Germinativa	intron_variant,upstream_gene_variant	BRCA1
358	chr17_41276247_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant,upstream_gene_variant	BRCA1
359	chr17_41277187_SNV_G_C	Germinativa	intron_variant,upstream_gene_variant	BRCA1
360	chr17_41277354_SNV_G_A	Germinativa	5_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	BRCA1
361	chr17_47676286_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
362	chr17_47676295_SNV_G_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
363	chr17_47676445_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
364	chr17_47676485_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	SPOP
365	chr17_47676655_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
366	chr17_47676672_Deletion_CA_C	Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
367	chr17_47676868_Deletion_GT_G	Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP

368 chr17_47676868_Insertion_G_GT
 369 chr17_47676868_Insertion_G_GTT
 370 chr17_47676868_Insertion_G_GTTT
 371 chr17_47676876_Insertion_T_TG
 372 chr17_47676876_Insertion_T_TTG
 373 chr17_47676876_SNV_T_G
 374 chr17_47676879_Deletion_TG_T
 375 chr17_47676880_Insertion_G_GT
 376 chr17_47676880_SNV_G_T
 377 chr17_47676884_SNV_G_T
 378 chr17_47676982_SNV_G_A
 379 chr17_47677081_SNV_A_G
 380 chr17_47677191_SNV_T_C
 381 chr17_47677367_Deletion_CT_C
 382 chr17_47677367_Deletion_CTT_C
 383 chr17_47677660_SNV_G_A
 384 chr17_47677675_SNV_G_A
 385 chr17_47677716_SNV_C_T
 386 chr17_47679187_SNV_C_T
 387 chr17_47679201_SNV_G_A
 388 chr17_47685200_SNV_C_G
 389 chr17_47696425_SNV_A_C
 390 chr17_47696434_SNV_T_A
 391 chr17_47696449_SNV_A_C
 392 chr17_47696586_Deletion_GA_G
 393 chr17_47699280_SNV_T_G
 394 chr17_47714173_SNV_T_C
 395 chr17_47755237_Deletion_GC_G
 396 chr17_47755237_Insertion_G_GC
 397 chr17_47755243_SNV_C_T
 398 chr17_47755244_SNV_C_T

Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
Indeterminada	3_prime_UTR_variant	SPOP
Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
Indeterminada	3_prime_UTR_variant	SPOP
Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
Somática	3_prime_UTR_variant	SPOP
Indeterminada	3_prime_UTR_variant	SPOP
Indeterminada	3_prime_UTR_variant	SPOP
Germinativa	3_prime_UTR_variant	SPOP
Indeterminada	intron_variant	SPOP
Germinativa	intron_variant	SPOP
Germinativa	intron_variant	SPOP
Somática	missense_variant	SPOP
Somática	missense_variant	SPOP
Somática	missense_variant	SPOP
Germinativa	intron_variant	SPOP
Indeterminada	intron_variant	SPOP
Germinativa	intron_variant	SPOP
Indeterminada	intron_variant	SPOP
Germinativa	intron_variant	SPOP
Somática	intron_variant	SPOP
Somática	intron_variant	SPOP

399	chr17_47755245_SNV_C_T	Somática	intron_variant	SPOP
400	chr17_47755495_SNV_G_A	Germinativa	5_prime_UTR_variant	SPOP
401	chr17_47755498_SNV_A_C	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	SPOP
402	chr17_7571706_SNV_C_G	Germinativa	downstream_gene_variant	TP53
403	chr17_7571857_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TP53
404	chr17_7571890_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	TP53
405	chr17_7571948_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	TP53
406	chr17_7572220_SNV_G_A	Somática	3_prime_UTR_variant	TP53
407	chr17_7572356_Deletion_AAC_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TP53
408	chr17_7572371_SNV_T_G	Somática	3_prime_UTR_variant	TP53
409	chr17_7572518_SNV_G_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TP53
410	chr17_7572599_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TP53
411	chr17_7572722_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	TP53
412	chr17_7573057_SNV_G_A	Indeterminada	intron_variant	TP53
413	chr17_7573903_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	TP53
414	chr17_7576501_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	TP53
415	chr17_7576841_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	TP53
416	chr17_7577139_SNV_G_A	Somática	missense_variant	TP53
417	chr17_7577141_MNV_CC_TA	Somática	stop_gained	TP53
418	chr17_7577407_SNV_A_C	Germinativa	intron_variant	TP53
419	chr17_7577427_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	TP53
420	chr17_7577537_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	TP53
421	chr17_7577595_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	TP53
422	chr17_7578210_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	TP53
423	chr17_7578236_SNV_A_C	Somática	missense_variant	TP53
424	chr17_7578267_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	TP53
425	chr17_7578415_SNV_A_C	Somática	missense_variant	TP53
426	chr17_7578416_SNV_C_A	Somática	missense_variant	TP53
427	chr17_7578463_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	TP53
428	chr17_7578464_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	TP53
429	chr17_7578475_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	TP53

430	chr17_7578542_SNV_G_C	Somática	missense_variant	TP53
431	chr17_7578645_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	TP53
432	chr17_7578655_SNV_T_A	Germinativa	intron_variant	TP53
433	chr17_7578671_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	TP53
434	chr17_7578679_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	TP53
435	chr17_7579372_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	TP53
436	chr17_7579472_SNV_G_C	Germinativa	missense_variant	TP53
437	chr17_7579548_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	TP53
438	chr17_7579596_SNV_G_A	Indeterminada	splice_region_variant,intron_variant	TP53
439	chr17_7579603_SNV_G_A	Somática	intron_variant	TP53
440	chr17_7579619_SNV_G_T	Indeterminada	intron_variant	TP53
441	chr17_7579642_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	TP53
442	chr17_7579643_Deletion_CCCCCAGCCCTCCAGGT_C	Germinativa	intron_variant	TP53
443	chr17_7579669_SNV_T_A	Somática	intron_variant	TP53
444	chr17_7579728_SNV_G_A	Somática	splice_region_variant,intron_variant	TP53
445	chr17_7579748_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	TP53
446	chr17_7579801_SNV_G_C	Germinativa	intron_variant	TP53
447	chr17_7579836_SNV_C_T	Indeterminada	splice_region_variant,intron_variant	TP53
448	chr17_7579909_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	TP53
449	chr17_7579958_MNV_GGG_AGA	Indeterminada	intron_variant	TP53
450	chr21_42836476_SNV_A_G	Germinativa	downstream_gene_variant	TMPRSS2
451	chr21_42836477_SNV_G_A	Germinativa	downstream_gene_variant	TMPRSS2
452	chr21_42836485_Deletion_GA_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
453	chr21_42836496_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
454	chr21_42836594_SNV_G_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
455	chr21_42836672_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
456	chr21_42836685_SNV_A_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
457	chr21_42836729_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
458	chr21_42836751_SNV_T_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
459	chr21_42836963_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
460	chr21_42836967_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2

461	chr21_42836986_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
462	chr21_42837334_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
463	chr21_42837398_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
464	chr21_42837534_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
465	chr21_42837640_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
466	chr21_42837848_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
467	chr21_42837861_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
468	chr21_42837928_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
469	chr21_42837951_Deletion_TG_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	TMPRSS2
470	chr21_42838138_SNV_A_T	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
471	chr21_42839583_SNV_C_A	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
472	chr21_42839626_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
473	chr21_42840504_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
474	chr21_42842543_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
475	chr21_42842591_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	TMPRSS2
476	chr21_42842623_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	TMPRSS2
477	chr21_42843900_SNV_T_G	Somática	missense_variant	TMPRSS2
478	chr21_42845167_SNV_G_A	Indeterminada	intron_variant	TMPRSS2
479	chr21_42845167_SNV_G_C	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
480	chr21_42845168_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	TMPRSS2
481	chr21_42845207_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
482	chr21_42845216_SNV_T_G	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
483	chr21_42845220_SNV_C_A	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
484	chr21_42845246_SNV_G_A	Indeterminada	splice_region_variant,intron_variant	TMPRSS2
485	chr21_42845374_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	TMPRSS2
486	chr21_42845383_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	TMPRSS2
487	chr21_42848457_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
488	chr21_42848560_Deletion_CAG_C	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
489	chr21_42848579_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
490	chr21_42852435_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	TMPRSS2
491	chr21_42852444_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	TMPRSS2

492	chr21_42852483_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	TMPRSS2
493	chr21_42852497_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	TMPRSS2
494	chr21_42860227_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
495	chr21_42860266_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	TMPRSS2
496	chr21_42860307_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
497	chr21_42860485_SNV_G_C	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
498	chr21_42860488_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
499	chr21_42860494_SNV_C_G	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
500	chr21_42861332_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	TMPRSS2
501	chr21_42866296_MNV_TG_CA	Germinativa	missense_variant	TMPRSS2
502	chr21_42866296_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	TMPRSS2
503	chr21_42866332_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	TMPRSS2
504	chr21_42866377_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	TMPRSS2
505	chr21_42879880_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	TMPRSS2
506	chr22_29083797_SNV_A_T	Somática	3_prime_UTR_variant	CHEK2
507	chr22_29095745_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	CHEK2
508	chr22_29105959_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	CHEK2
509	chr22_29117624_Deletion_TA_T	Somática	intron_variant	CHEK2
510	chr22_29117666_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	CHEK2
511	chr22_29120915_SNV_T_A	Germinativa	intron_variant	CHEK2
512	chr22_29130300_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	CHEK2
513	chr22_29130347_Insertion_G_GT	Germinativa	intron_variant	CHEK2
514	chr22_29130458_SNV_T_C	Germinativa	synonymous_variant	CHEK2
515	chr22_29137730_SNV_C_G	Germinativa	intron_variant,upstream_gene_variant	CHEK2
516	chr22_29137761_SNV_T_C	Germinativa	5_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CHEK2
517	chr22_29137790_SNV_C_A	Germinativa	5_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CHEK2
518	chr22_29137796_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant,upstream_gene_variant	CHEK2,HSCB
519	chr22_29137870_SNV_C_T	Germinativa	upstream_gene_variant	CHEK2
520	chr3_178866408_SNV_C_T	Germinativa	upstream_gene_variant,intron_variant	PIK3CA
521	chr3_178866418_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant,intron_variant	LOC101928739,PI
522	chr3_178866445_SNV_T_G	Germinativa	upstream_gene_variant,intron_variant	PIK3CA

523	chr3_178916519_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
524	chr3_178916556_SNV_C_T	Somática	5_prime_UTR_variant	PIK3CA
525	chr3_178917005_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
526	chr3_178917488_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	PIK3CA
527	chr3_178919337_SNV_C_G	Somática	intron_variant	PIK3CA
528	chr3_178921639_SNV_C_A	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
529	chr3_178922222_SNV_G_T	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
530	chr3_178922273_MNV_CC_AA	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
531	chr3_178922274_SNV_C_A	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
532	chr3_178922430_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
533	chr3_178927345_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
534	chr3_178927410_SNV_A_G	Germinativa	missense_variant	PIK3CA
535	chr3_178936091_SNV_G_A	Somática	missense_variant	PIK3CA
536	chr3_178938747_SNV_A_T	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
537	chr3_178938762_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	PIK3CA
538	chr3_178941848_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
539	chr3_178942431_SNV_C_G	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
540	chr3_178942491_SNV_T_G	Germinativa	synonymous_variant	PIK3CA
541	chr3_178942666_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	PIK3CA
542	chr3_178947289_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
543	chr3_178947713_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
544	chr3_178948196_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	PIK3CA
545	chr3_178952020_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	PIK3CA
546	chr8_100890332_SNV_G_A	Germinativa	downstream_gene_variant,3_prime_UTR_variant	COX6C
547	chr8_100890470_SNV_T_C	Germinativa	downstream_gene_variant,3_prime_UTR_variant	COX6C
548	chr8_100899793_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	COX6C
549	chr8_100904061_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	COX6C
550	chr8_100904067_Insertion_C_CT	Germinativa	intron_variant	COX6C
551	chr8_100904098_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	COX6C
552	chr8_100904241_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	COX6C
553	chr8_100904277_SNV_T_C	Germinativa	5_prime_UTR_variant	COX6C

554	chr8_100905909_SNV_T_C	Germinativa	5_prime_UTR_variant	COX6C
555	chr8_100905951_SNV_G_A	Germinativa	5_prime_UTR_variant	COX6C
556	chr8_100905983_SNV_A_C	Germinativa	5_prime_UTR_variant	COX6C
557	chr8_128748336_SNV_G_C	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	MYC
558	chr8_128748385_SNV_G_A	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	MYC
559	chr8_128748485_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	CASC11,MYC
560	chr8_128748494_SNV_C_G	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	MYC
561	chr8_128748498_SNV_C_T	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	MYC
562	chr8_128748540_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	CASC11,MYC
563	chr8_128748545_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	CASC11,MYC
564	chr8_128748567_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	CASC11,MYC
565	chr8_128748581_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	CASC11,MYC
566	chr8_128748588_SNV_C_G	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	MYC
567	chr8_128748596_Insertion_A_AT	Germinativa	upstream_gene_variant,5_prime_UTR_variant	MYC
568	chr8_128748854_SNV_G_C	Germinativa	upstream_gene_variant,synonymous_variant	MYC
569	chr8_128750413_SNV_C_G	Germinativa	upstream_gene_variant,intron_variant	MYC
570	chr8_128750484_SNV_C_T	Indeterminada	upstream_gene_variant,intron_variant	CASC11,MYC
571	chr8_128750540_SNV_A_G	Germinativa	upstream_gene_variant,missense_variant	MYC
572	chr8_128750607_SNV_G_A	Germinativa	upstream_gene_variant,synonymous_variant	MYC
573	chr8_128751016_SNV_G_A	Germinativa	upstream_gene_variant,missense_variant	MYC
574	chr8_128751055_SNV_G_A	Somática	upstream_gene_variant,missense_variant	MYC
575	chr8_128751201_SNV_G_A	Germinativa	upstream_gene_variant,synonymous_variant	MYC
576	chr8_128751326_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	MYC
577	chr8_128753248_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	MYC
578	chr8_128753254_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	MYC
579	chr8_128753298_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	MYC
580	chr8_128753333_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	MYC
581	chr8_128753393_Deletion_CT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	MYC
582	chr8_134249499_SNV_A_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
583	chr8_134249827_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
584	chr8_134249986_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1

585	chr8_134250165_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
586	chr8_134250255_SNV_T_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
587	chr8_134250287_SNV_A_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
588	chr8_134250410_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
589	chr8_134250430_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
590	chr8_134250468_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
591	chr8_134250527_Deletion_TTTC_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
592	chr8_134250596_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
593	chr8_134250672_SNV_T_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
594	chr8_134250857_SNV_G_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
595	chr8_134251010_SNV_T_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
596	chr8_134251021_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
597	chr8_134251052_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
598	chr8_134251063_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
599	chr8_134251090_SNV_A_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
600	chr8_134251096_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NDRG1
601	chr8_134251178_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	NDRG1
602	chr8_134251199_Insertion_C_CCCCTCGCTGGTGTGCGAGCGGCTGCGGGTG	Germinativa	inframe_insertion	NDRG1
603	chr8_134251404_SNV_C_G	Germinativa	intron_variant	NDRG1
604	chr8_134254172_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	NDRG1
605	chr8_134254242_SNV_G_A	Somática	intron_variant	NDRG1
606	chr8_134254322_SNV_G_A	Germinativa	splice_region_variant,intron_variant	NDRG1
607	chr8_134256537_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	NDRG1
608	chr8_134256559_SNV_G_T	Germinativa	intron_variant	NDRG1
609	chr8_134256593_SNV_C_T	Germinativa	splice_region_variant,intron_variant	NDRG1
610	chr8_134256610_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	NDRG1
611	chr8_134260174_SNV_G_A	Germinativa	splice_region_variant,intron_variant	NDRG1
612	chr8_134260948_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	NDRG1
613	chr8_134261065_SNV_T_G	Germinativa	intron_variant	NDRG1
614	chr8_134262599_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	NDRG1
615	chr8_134266736_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	NDRG1

616	chr8_134269050_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	NDRG1
617	chr8_134270548_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	NDRG1
618	chr8_134270703_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	NDRG1
619	chr8_134276796_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	NDRG1
620	chr8_134276800_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	NDRG1
621	chr8_134276815_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	NDRG1
622	chr8_134276836_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	NDRG1
623	chr8_134276935_SNV_T_A	Germinativa	intron_variant	NDRG1
624	chr8_134292516_SNV_A_G	Germinativa	splice_region_variant,intron_variant	NDRG1
625	chr8_134308943_SNV_C_G	Somática	intron_variant	NDRG1
626	chr8_134308944_SNV_A_C	Germinativa	intron_variant	NDRG1
627	chr8_134308945_SNV_C_G	Somática	intron_variant	NDRG1
628	chr8_134308947_SNV_C_G	Germinativa	intron_variant	NDRG1
629	chr8_134308949_SNV_C_G	Somática	intron_variant	NDRG1
630	chr8_134308951_SNV_C_G	Somática	intron_variant	NDRG1
631	chr8_134308953_SNV_C_G	Germinativa	intron_variant	NDRG1
632	chr8_134309006_SNV_C_A	Germinativa	intron_variant	NDRG1
633	chr8_134309010_SNV_C_A	Germinativa	intron_variant	NDRG1
634	chr8_134309040_SNV_G_T	Indeterminada	intron_variant	NDRG1
635	chr8_134309101_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	NDRG1
636	chr8_134309134_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	NDRG1
637	chr8_134309312_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	NDRG1
638	chr8_134309313_SNV_G_A	Somática	intron_variant	NDRG1
639	chr8_134309314_SNV_G_A	Somática	intron_variant	NDRG1
640	chr8_134309315_SNV_C_T	Somática	intron_variant	NDRG1
641	chr8_134309317_SNV_C_T	Somática	intron_variant	NDRG1
642	chr8_134309318_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	NDRG1
643	chr8_134309319_SNV_G_A	Somática	intron_variant	NDRG1
644	chr8_134309328_SNV_G_A	Indeterminada	intron_variant	NDRG1
645	chr8_134309336_SNV_C_T	Somática	intron_variant	NDRG1
646	chr8_134309345_SNV_G_A	Somática	intron_variant	NDRG1

647 chr8_134309358_SNV_G_A
 648 chr8_134309367_SNV_G_A
 649 chr8_134309382_SNV_G_A
 650 chr8_134309384_SNV_G_A
 651 chr8_134309473_SNV_C_T
 652 chr8_134309478_SNV_G_A
 653 chr8_134309487_SNV_G_A
 654 chr8_141541288_SNV_C_T
 655 chr8_141541651_SNV_G_A
 656 chr8_141541879_SNV_C_T
 657 chr8_141541881_SNV_C_T
 658 chr8_141541888_SNV_C_T
 659 chr8_141542101_SNV_G_T
 660 chr8_141542489_SNV_G_A
 661 chr8_141542587_SNV_G_A
 662 chr8_141542607_SNV_G_A
 663 chr8_141545758_SNV_G_A
 664 chr8_141549383_SNV_A_G
 665 chr8_141549412_SNV_A_G
 666 chr8_141551188_SNV_A_C
 667 chr8_141551407_SNV_G_A
 668 chr8_141554259_SNV_C_T
 669 chr8_141557442_SNV_C_T
 670 chr8_141557448_Deletion_CGGTGCTGGGCCCA_C
 671 chr8_141557462_SNV_G_A
 672 chr8_141557496_SNV_C_T
 673 chr8_141557497_SNV_T_C
 674 chr8_141557608_SNV_G_C
 675 chr8_141559125_SNV_A_G
 676 chr8_141559126_SNV_G_A
 677 chr8_141559152_SNV_G_T

Somática	intron_variant	NDRG1
Indeterminada	intron_variant	NDRG1
Indeterminada	5_prime_UTR_variant	NDRG1
Somática	5_prime_UTR_variant	NDRG1
Indeterminada	5_prime_UTR_variant	NDRG1
Germinativa	5_prime_UTR_variant	NDRG1
Indeterminada	5_prime_UTR_variant	NDRG1
Germinativa	3_prime_UTR_variant	AGO2
Germinativa	3_prime_UTR_variant	AGO2
Germinativa	3_prime_UTR_variant	AGO2
Germinativa	3_prime_UTR_variant	AGO2
Germinativa	3_prime_UTR_variant	AGO2
Germinativa	3_prime_UTR_variant	AGO2
Indeterminada	intron_variant	AGO2
Indeterminada	missense_variant	AGO2
Indeterminada	synonymous_variant	AGO2
Indeterminada	intron_variant	AGO2
Germinativa	intron_variant	AGO2
Indeterminada	splice_region_variant,intron_variant	AGO2
Germinativa	intron_variant	AGO2
Germinativa	synonymous_variant	AGO2
Somática	intron_variant	AGO2
Somática	intron_variant	AGO2
Germinativa	intron_variant	AGO2
Indeterminada	intron_variant	AGO2
Somática	intron_variant	AGO2
Germinativa	intron_variant	AGO2
Indeterminada	synonymous_variant	AGO2
Germinativa	intron_variant	AGO2
Indeterminada	intron_variant	AGO2
Germinativa	intron_variant	AGO2

678	chr8_141559159_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AGO2
679	chr8_141559200_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AGO2
680	chr8_141559214_SNV_G_A	Indeterminada	splice_region_variant,synonymous_variant	AGO2
681	chr8_141559268_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	AGO2
682	chr8_141559284_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	AGO2
683	chr8_141561357_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AGO2
684	chr8_141561392_SNV_G_A	Indeterminada	intron_variant	AGO2
685	chr8_141561393_SNV_G_C	Germinativa	intron_variant	AGO2
686	chr8_141565988_SNV_C_T	Indeterminada	splice_region_variant,intron_variant	AGO2
687	chr8_141566157_MNV_GG_AA	Indeterminada	intron_variant	AGO2
688	chr8_141566164_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AGO2
689	chr8_141566182_SNV_G_A	Indeterminada	intron_variant	AGO2
690	chr8_141566232_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AGO2
691	chr8_141566311_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	AGO2
692	chr8_141566421_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	AGO2
693	chr8_141566436_SNV_G_A	Somática	intron_variant	AGO2
694	chr8_141566472_Deletion_GCT...ATC_G	Somática	intron_variant	AGO2
695	chr8_141566487_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	AGO2
696	chr8_141567104_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AGO2
697	chr8_141568622_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	AGO2
698	chr8_141569652_Insertion_G_GGCCTAA	Germinativa	intron_variant	AGO2
699	chr8_141570421_Insertion_C_CCA	Germinativa	intron_variant	AGO2
700	chr8_141570564_MNV_GC_AT	Somática	missense_variant	AGO2
701	chr8_141570576_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	AGO2
702	chr8_141572467_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	AGO2
703	chr8_141572472_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AGO2
704	chr8_141572497_MNV_GG_AA	Germinativa	intron_variant	AGO2
705	chr8_141572638_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	AGO2
706	chr8_141572809_SNV_C_T	Indeterminada	intron_variant	AGO2
707	chr8_141582874_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	AGO2
708	chr8_141582896_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	AGO2

709	chr8_141583060_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	AGO2
710	chr8_141668413_SNV_A_T	Germinativa	downstream_gene_variant	PTK2
711	chr8_141668822_SNV_T_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	PTK2
712	chr8_141668860_SNV_A_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTK2
713	chr8_141669267_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTK2
714	chr8_141669323_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PTK2
715	chr8_141669818_Deletion_AT_A	Germinativa	intron_variant	PTK2
716	chr8_141674977_Deletion_GC_G	Germinativa	intron_variant	PTK2
717	chr8_141675161_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PTK2
718	chr8_141678415_SNV_T_C	Germinativa	missense_variant	PTK2
719	chr8_141678570_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PTK2
720	chr8_141678609_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PTK2
721	chr8_141679755_Deletion_CA_C	Germinativa	intron_variant	PTK2
722	chr8_141679817_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PTK2
723	chr8_141685506_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PTK2
724	chr8_141685639_MNV_CAC_TAA	Germinativa	intron_variant	PTK2
725	chr8_141685641_SNV_C_A	Germinativa	intron_variant	PTK2
726	chr8_141696834_SNV_A_G	Germinativa	intron_variant	PTK2
727	chr8_141716155_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PTK2
728	chr8_141716193_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PTK2
729	chr8_141716284_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	PTK2
730	chr8_141745339_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant,upstream_gene_variant	PTK2
731	chr8_141749052_Insertion_A_AT	Germinativa	intron_variant	PTK2
732	chr8_141753393_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	PTK2
733	chr8_141754677_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PTK2
734	chr8_141756843_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PTK2
735	chr8_141762358_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	PTK2
736	chr8_141799699_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PTK2
737	chr8_141810604_SNV_C_A	Germinativa	synonymous_variant	PTK2
738	chr8_141840574_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	PTK2
739	chr8_141840645_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PTK2

740	chr8_141889514_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PTK2
741	chr8_141889774_MNV_TG_AA	Indeterminada	intron_variant	PTK2
742	chr8_141889775_Deletion_GA_G	Somática	intron_variant	PTK2
743	chr8_141889775_Deletion_GAA_G	Somática	intron_variant	PTK2
744	chr8_141889775_Deletion_GAAAA_G	Indeterminada	intron_variant	PTK2
745	chr8_141889775_Insertion_G_GA	Somática	intron_variant	PTK2
746	chr8_141889775_Insertion_G_GAA	Indeterminada	intron_variant	PTK2
747	chr8_141889800_Deletion_ACC_A	Indeterminada	intron_variant	PTK2
748	chr8_141889807_SNV_C_A	Somática	intron_variant	PTK2
749	chr8_141889812_SNV_C_A	Indeterminada	intron_variant	PTK2
750	chr8_141889813_SNV_A_C	Indeterminada	intron_variant	PTK2
751	chr8_141889818_SNV_C_A	Somática	intron_variant	PTK2
752	chr8_141889823_Deletion_CA_C	Indeterminada	intron_variant	PTK2
753	chr8_141889823_SNV_C_A	Somática	intron_variant	PTK2
754	chr8_141900907_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PTK2
755	chr8_23536098_SNV_T_C	Germinativa	downstream_gene_variant	NKX3-1
756	chr8_23536330_SNV_A_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
757	chr8_23536411_SNV_G_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
758	chr8_23536560_Deletion_CT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
759	chr8_23536560_Deletion_CTT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
760	chr8_23536560_Deletion_CTTT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
761	chr8_23536560_Deletion_CTTTT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
762	chr8_23536560_Deletion_CTTTTT_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
763	chr8_23536560_Insertion_C_CG	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
764	chr8_23536560_Insertion_C_CT	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
765	chr8_23536561_SNV_T_G	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
766	chr8_23536605_SNV_G_A	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
767	chr8_23536806_SNV_C_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
768	chr8_23536928_Deletion_GAATT_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
769	chr8_23536966_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
770	chr8_23537293_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1

771	chr8_23537385_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
772	chr8_23537611_SNV_C_A	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
773	chr8_23537620_SNV_T_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
774	chr8_23537638_Deletion_GA_G	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
775	chr8_23537638_Deletion_GAA_G	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
776	chr8_23537638_Deletion_GAAA_G	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
777	chr8_23537638_Deletion_GAAAA_G	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
778	chr8_23537638_Deletion_GAAAAA_G	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
779	chr8_23537638_Deletion_GAAAAAAA_G	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
780	chr8_23537638_Deletion_GAAAAAAAA_G	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
781	chr8_23537638_Deletion_GAAAAAAAAAAAA_G	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
782	chr8_23537638_Deletion_GAAAAAAAAAAAAA_G	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
783	chr8_23537693_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
784	chr8_23537807_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
785	chr8_23537850_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
786	chr8_23537996_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
787	chr8_23538008_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
788	chr8_23538008_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
789	chr8_23538010_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
790	chr8_23538153_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
791	chr8_23538220_Deletion_ACTCT_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
792	chr8_23538426_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
793	chr8_23538533_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	NKX3-1
794	chr8_23538908_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	NKX3-1
795	chr8_23540206_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	NKX3-1
796	chr8_23540207_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	NKX3-1
797	chr8_23540235_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	NKX3-1
798	chr8_23540240_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	NKX3-1
799	chr8_23540249_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	NKX3-1
800	chr8_23540354_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	NKX3-1
801	chr8_23540375_SNV_C_G	Germinativa	missense_variant	NKX3-1

802	chr8_23540417_SNV_C_T	Germinativa	5_prime_UTR_variant	NKX3-1
803	chr8_23540503_SNV_G_A	Indeterminada	upstream_gene_variant	NKX3-1
804	chr8_23540529_SNV_C_A	Indeterminada	upstream_gene_variant	NKX3-1
805	chr8_81880077_Deletion_AAAG_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
806	chr8_81880086_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
807	chr8_81880096_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
808	chr8_81880195_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
809	chr8_81880253_Insertion_C_CA	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
810	chr8_81881112_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
811	chr8_81881153_SNV_G_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
812	chr8_81881160_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
813	chr8_81881303_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
814	chr8_81881338_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
815	chr8_81881459_Deletion_CAAAA_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
816	chr8_81881685_SNV_A_T	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
817	chr8_81881962_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
818	chr8_81882287_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
819	chr8_81882850_SNV_A_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
820	chr8_81883080_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
821	chr8_81883625_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
822	chr8_81883669_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
823	chr8_81883891_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
824	chr8_81883905_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
825	chr8_81884096_SNV_G_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
826	chr8_81884227_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
827	chr8_81884480_SNV_G_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
828	chr8_81885169_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
829	chr8_81885170_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
830	chr8_81885174_Insertion_A_ATGTG	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
831	chr8_81885174_Insertion_A_ATGTGTG	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
832	chr8_81885174_Insertion_A_ATGTGTGTG	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1

833	chr8_81885175_Deletion_CGT_C	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
834	chr8_81885175_Deletion_CGTGT_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
835	chr8_81885175_Insertion_C_CGT	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
836	chr8_81885175_Insertion_C_CGTGT	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
837	chr8_81885175_Insertion_C_CGTGTGT	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
838	chr8_81885175_Insertion_C_CGTGTGTGT	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	PAG1
839	chr8_81885175_Insertion_C_CGTGTGTGTGTGT	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
840	chr8_81885175_Insertion_C_CGTGTGTGTGTGTGT	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
841	chr8_81885175_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
842	chr8_81885384_SNV_A_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
843	chr8_81885388_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
844	chr8_81885482_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
845	chr8_81885725_Insertion_A_AACTGTCTCTTAT	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
846	chr8_81886066_Insertion_A_AT	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
847	chr8_81886333_SNV_T_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
848	chr8_81886387_Deletion_GTTT_G	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
849	chr8_81886387_Deletion_GTTTT_G	Somática	3_prime_UTR_variant	PAG1
850	chr8_81886442_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
851	chr8_81886515_SNV_T_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
852	chr8_81886529_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
853	chr8_81886686_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
854	chr8_81886786_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
855	chr8_81887062_SNV_C_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
856	chr8_81887112_SNV_A_C	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	PAG1
857	chr8_81887460_SNV_T_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
858	chr8_81887573_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
859	chr8_81887806_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
860	chr8_81887807_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
861	chr8_81887989_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
862	chr8_81888093_MNV_GA_AC	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1
863	chr8_81888602_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	PAG1

864	chr8_81888847_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	PAG1
865	chr8_81892766_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PAG1
866	chr8_81897200_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	PAG1
867	chr8_81897446_SNV_C_T	Germinativa	synonymous_variant	PAG1
868	chr8_81903677_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PAG1
869	chr8_81903685_SNV_A_C	Germinativa	intron_variant	PAG1
870	chr8_81903820_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PAG1
871	chr8_81905294_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	PAG1
872	chr8_81905314_SNV_A_C	Germinativa	intron_variant	PAG1
873	chr8_81905397_SNV_A_G	Germinativa	synonymous_variant	PAG1
874	chr8_81905452_SNV_G_A	Germinativa	missense_variant	PAG1
875	chr8_81905533_SNV_G_A	Germinativa	5_prime_UTR_variant	PAG1
876	chr8_81942263_SNV_C_T	Germinativa	5_prime_UTR_variant	PAG1
877	chr8_81982433_SNV_T_C	Germinativa	intron_variant	PAG1
878	chr8_82024118_SNV_G_A	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	PAG1
879	chr8_82024122_SNV_G_C	Germinativa	5_prime_UTR_variant	PAG1
880	chr8_82024212_SNV_C_T	Germinativa	5_prime_UTR_variant	PAG1
881	chr8_82024278_SNV_G_A	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	PAG1
882	chr8_82024322_SNV_G_C	Indeterminada	upstream_gene_variant	PAG1
883	chrX_66763874_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
884	chrX_66763900_SNV_G_A	Somática	5_prime_UTR_variant	AR
885	chrX_66763906_SNV_C_T	Somática	5_prime_UTR_variant	AR
886	chrX_66763971_SNV_G_A	Somática	5_prime_UTR_variant	AR
887	chrX_66763997_SNV_G_A	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
888	chrX_66764040_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
889	chrX_66764078_SNV_G_A	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
890	chrX_66764187_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
891	chrX_66764188_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
892	chrX_66764189_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
893	chrX_66764197_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
894	chrX_66764198_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR

895	chrX_66764199_SNV_C_G	Germinativa	5_prime_UTR_variant	AR
896	chrX_66764216_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
897	chrX_66764235_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
898	chrX_66764288_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
899	chrX_66764295_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
900	chrX_66764310_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
901	chrX_66764356_SNV_G_A	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
902	chrX_66764358_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
903	chrX_66764366_SNV_G_A	Germinativa	5_prime_UTR_variant	AR
904	chrX_66764436_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
905	chrX_66764503_SNV_C_T	Germinativa	5_prime_UTR_variant	AR
906	chrX_66764509_SNV_C_T	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
907	chrX_66764822_SNV_G_A	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
908	chrX_66764931_SNV_G_A	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
909	chrX_66764981_SNV_G_A	Indeterminada	5_prime_UTR_variant	AR
910	chrX_66765004_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	AR
911	chrX_66765060_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	AR
912	chrX_66765161_SNV_A_T	Somática	missense_variant	AR
913	chrX_66765207_Insertion_G_GCCCCACCTCCGCC	Indeterminada	frameshift_variant	AR
914	chrX_66765209_SNV_A_T	Indeterminada	missense_variant	AR
915	chrX_66765211_SNV_C_G	Indeterminada	missense_variant	AR
916	chrX_66765212_SNV_A_G	Indeterminada	missense_variant	AR
917	chrX_66765212_SNV_A_T	Indeterminada	missense_variant	AR
918	chrX_66765213_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	AR
919	chrX_66765213_SNV_G_C	Indeterminada	missense_variant	AR
920	chrX_66765215_SNV_A_G	Indeterminada	missense_variant	AR
921	chrX_66765216_Insertion_G_GGA	Indeterminada	frameshift_variant	AR
922	chrX_66765216_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	AR
923	chrX_66765217_SNV_C_T	Indeterminada	stop_gained	AR
924	chrX_66765218_MNV_AGC_CGG	Indeterminada	missense_variant	AR
925	chrX_66765219_MNV_GC_AG	Indeterminada	missense_variant	AR

926	chrX_66765220_SNV_C_G	Indeterminada	missense_variant	AR
927	chrX_66765384_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	AR
928	chrX_66765451_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	AR
929	chrX_66765554_SNV_G_A	Indeterminada	missense_variant	AR
930	chrX_66765627_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	AR
931	chrX_66765677_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	AR
932	chrX_66765815_SNV_C_T	Indeterminada	missense_variant	AR
933	chrX_66765855_SNV_A_G	Indeterminada	synonymous_variant	AR
934	chrX_66766131_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	AR
935	chrX_66766162_SNV_C_T	Germinativa	missense_variant	AR
936	chrX_66766230_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	AR
937	chrX_66766248_SNV_G_A	Indeterminada	synonymous_variant	AR
938	chrX_66766347_SNV_T_G	Somática	synonymous_variant	AR
939	chrX_66766353_Insertion_T_TGGTGGC	Somática	inframe_insertion	AR
940	chrX_66766356_Deletion_TGGC_T	Germinativa	inframe_deletion	AR
941	chrX_66766356_Deletion_TGGCGGC_T	Germinativa	inframe_deletion	AR
942	chrX_66766356_Deletion_TGGCGGCGGC_T	Germinativa	inframe_deletion	AR
943	chrX_66766356_Deletion_TGGCGGCGGCGGC_T	Germinativa	inframe_deletion	AR
944	chrX_66766356_Deletion_TGGCGGCGGCGGCGGC_T	Germinativa	inframe_deletion	AR
945	chrX_66766356_Deletion_TGGCGGCGGCGGCGGCGGCGGC_T	Germinativa	inframe_deletion	AR
947	chrX_66766356_Insertion_T_TGGC	Germinativa	inframe_insertion	AR
948	chrX_66766356_Insertion_T_TGGCGGC	Germinativa	inframe_insertion	AR
949	chrX_66766356_Insertion_T_TGGCGGTGGC	Germinativa	inframe_insertion	AR
950	chrX_66766356_SNV_T_C	Somática	synonymous_variant	AR
951	chrX_66766379_SNV_G_A	Somática	missense_variant	AR
952	chrX_66766434_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	AR
953	chrX_66788596_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AR
954	chrX_66788889_SNV_T_C	Somática	intron_variant	AR
955	chrX_66863156_SNV_A_T	Germinativa	missense_variant	AR
956	chrX_66863224_SNV_G_A	Germinativa	synonymous_variant	AR
957	chrX_66905920_SNV_C_T	Somática	missense_variant	AR

958	chrX_66906010_SNV_C_T	Somática	intron_variant	AR
959	chrX_66937292_Deletion_AC_A	Germinativa	intron_variant	AR
960	chrX_66941702_SNV_C_T	Indeterminada	synonymous_variant	AR
961	chrX_66942624_SNV_C_T	Germinativa	intron_variant	AR
962	chrX_66942625_SNV_G_A	Germinativa	intron_variant	AR
963	chrX_66943850_Insertion_T_TC	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
964	chrX_66943850_SNV_T_C	Somática	3_prime_UTR_variant	AR
965	chrX_66944423_SNV_G_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
966	chrX_66944644_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
967	chrX_66944690_Deletion_GAGA_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
968	chrX_66944853_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
969	chrX_66944872_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant	AR
970	chrX_66945219_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
971	chrX_66945682_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
972	chrX_66945740_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
973	chrX_66946851_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
974	chrX_66947434_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
975	chrX_66947526_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
976	chrX_66947548_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
977	chrX_66947808_SNV_C_T	Somática	3_prime_UTR_variant	AR
978	chrX_66948019_Insertion_G_GT	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
979	chrX_66948416_Deletion_AAT_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
980	chrX_66948416_Deletion_AATAT_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
981	chrX_66948416_Deletion_AATATATATAT_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
982	chrX_66948416_Deletion_AATATATATAT_AAT	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
983	chrX_66948416_Insertion_A_AATAT	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
984	chrX_66948416_Insertion_A_AATATAT	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
985	chrX_66948416_Insertion_A_AATATATAT	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
986	chrX_66948458_MNV_GT_TA	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
987	chrX_66948552_SNV_C_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
988	chrX_66948840_SNV_T_C	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR

989	chrX_66948898_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
990	chrX_66948906_SNV_G_A	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
991	chrX_66948921_SNV_G_A	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
992	chrX_66948944_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
993	chrX_66949220_SNV_T_G	Somática	3_prime_UTR_variant	AR
994	chrX_66949543_SNV_A_G	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
995	chrX_66949722_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
996	chrX_66949764_SNV_T_C	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
997	chrX_66949854_SNV_C_T	Indeterminada	3_prime_UTR_variant	AR
998	chrX_66949959_SNV_G_A	Somática	3_prime_UTR_variant	AR
999	chrX_66950022_Deletion_TAAG_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
1000	chrX_66950025_Deletion_GA_G	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR
1001	chrX_66950026_Deletion_AAGAG_A	Somática	3_prime_UTR_variant	AR
1002	chrX_66950147_SNV_C_T	Germinativa	3_prime_UTR_variant	AR

ANEXO B - Distribuição das Mutações segundo desfecho óbito

Cromossoma	óbito		vivo		p valor ^a	p valor ^b	RR	IC 95%
	n	%	n	%				
chr10_3818449_Insertion_T_TG	1	6,7	15	35,7	0,028			<i>não processa</i>
chr10_3818497_SNV_C_T	0	0,0	15	35,7	0,004			<i>não processa</i>
chr10_3818894_Deletion_CAA_C	5	33,3	11	26,8	0,43	0,49	0,48	0,06 - 3,92
chr10_3818929_Deletion_AT_A	3	20,0	12	29,3	0,37			<i>não processa</i>
chr10_3819124_Deletion_CT_C	6	50,0	19	48,7	0,60	0,84	1,20	0,20 - 7,05
chr10_3819209_SNV_C_T	1	8,3	4	10,3	0,67			<i>não processa</i>
chr10_3819321_Insertion_T_TA	4	28,6	10	25,0	0,52	0,079	6,43	0,80 - 51,3
chr10_3819675_SNV_G_A	3	21,4	21	52,5	0,042			<i>não processa</i>
chr10_3819714_SNV_C_T	4	28,6	11	27,5	0,60	0,079	6,43	0,80 - 51,3
chr10_3819951_Insertion_A_AAT	2	14,3	3	7,5	0,39			<i>não processa</i>
chr10_3820113_Insertion_G_GTT	1	7,1	4	10,0	0,61			<i>não processa</i>
chr10_3820114_SNV_G_T	1	7,1	4	10,0	0,61			<i>não processa</i>
chr10_3820787_SNV_T_C	4	26,7	12	29,3	0,57	0,079	6,43	0,80 - 51,3
chr10_3821327_SNV_A_T	4	26,7	9	22,0	0,48	0,53	1,75	0,30 - 10,1
chr10_3821561_SNV_G_A	4	28,6	11	27,5	0,60	0,079	6,43	0,80 - 51,3
chr10_89623716_SNV_G_A	4	26,7	10	25,6	0,60	0,90	1,13	0,15 - 8,64
chr10_89653686_SNV_A_G	9	60,0	27	65,9	0,46	0,39	0,47	0,08 - 2,67
chr10_89720907_SNV_T_G	9	60,0	29	70,7	0,33	0,26	0,38	0,07 - 2,10
chr10_89725293_Deletion_CT_C	5	35,7	7	17,5	0,15	0,69	1,50	0,21 - 10,9

chr10_89726745_SNV_T_C	6	42,9	11	27,5	0,23	0,39	2,14	0,38 - 12,2
chr10_89727414_SNV_C_T	0	0,0	5	11,9	0,20		<i>não processa</i>	
chr10_89728633_Deletion_GT_G	12	85,7	25	62,5	0,10	0,14	4,41	0,62 - 31,4
chr10_89729772_SNV_A_G	2	13,3	5	12,2	0,61	0,67	1,33	0,36 - 4,93
chr11_114121371_Deletion_GA_G	4	28,6	8	20,0	0,37	0,37	1,67	0,55 - 5,07
chr12_12870695_SNV_T_C	14	93,3	34	82,9	0,30		<i>não processa</i>	
chr12_12871099_SNV_T_G	9	64,3	24	60,0	0,52	0,39	1,69	0,51 - 5,58
chr12_12874917_SNV_C_A	7	50,0	25	62,5	0,31	0,30	0,57	0,20 - 1,63
chr13_32889792_SNV_A_G	4	28,6	16	40,0	0,33	0,28	0,46	0,11 - 1,88
chr13_32890572_SNV_G_A	5	33,3	16	39,0	0,47	0,85	0,90	0,30 - 2,67
chr13_32903685_SNV_C_T	6	50,0	13	32,5	0,22	0,23	1,89	0,67 - 5,35
chr13_32905219_Deletion_AT_A	12	85,7	35	87,5	0,59	0,73	1,40	0,22 - 9,05
chr13_32906729_SNV_A_C	8	53,3	17	41,5	0,31	0,72	1,21	0,43 - 3,42
chr13_32907535_Deletion_CT_C	8	57,1	21	52,5	0,51	0,32	1,84	0,55 - 6,10
chr13_32910328_SNV_T_C	7	50,0	12	30,0	0,15	0,17	2,07	0,73 - 5,82
chr13_32912299_SNV_T_C	4	28,6	12	29,3	0,62	0,79	0,85	0,26 - 2,77
chr13_32929232_SNV_A_G	5	33,3	20	48,8	0,24	0,26	0,50	0,15 - 1,66
chr13_32936646_SNV_T_C	11	78,6	33	82,5	0,51	0,60	1,67	0,25 - 11,1
chr13_32953388_SNV_T_C	11	78,6	32	80,0	0,59	0,49	1,95	0,29 - 13,2
chr13_32972884_SNV_A_G	2	14,3	5	12,5	0,59	0,73	0,72	0,11 - 4,65
chr13_32973439_SNV_A_G	4	28,6	16	40,0	0,33	0,39	0,59	0,18 - 1,96
chr16_68847443_SNV_G_C	2	13,3	3	7,3	0,41	0,90	1,13	0,19 - 6,69
chr16_68853103_SNV_C_G	1	7,1	5	12,5	0,51	0,89	0,88	0,14 - 5,52
chr16_68867456_SNV_C_T	7	46,7	6	14,6	0,018	0,004	4,15	1,56 - 11,0
chr16_68867611_Insertion_C_CT	7	50,0	7	17,5	0,024	0,017	3,30	1,23 - 8,84

chr16_68868522_SNV_T_C	6	42,9	5	12,5	0,024	0,008	3,71	1,40 - 9,81
chr17_41196408_SNV_G_A	7	50,0	13	32,5	0,20	0,078	2,62	0,90 - 7,68
chr17_41197274_SNV_C_A	6	42,9	13	32,5	0,35	0,19	1,98	0,71 - 5,49
chr17_41215825_SNV_C_T	8	53,3	15	36,6	0,21	0,11	2,39	0,82 - 7,03
chr17_41223094_SNV_T_C	8	57,1	13	32,5	0,096	0,032	3,65	1,11 - 12,0
chr17_41231516_SNV_C_T	8	57,1	13	32,5	0,096	0,032	3,65	1,11 - 12,0
chr17_41234470_SNV_A_G	8	57,1	14	35,0	0,13	0,047	3,33	1,01 - 11,0
chr17_41244000_SNV_T_C	9	60,0	15	36,6	0,10	0,047	3,33	1,01 - 11,0
chr17_41244435_SNV_T_C	8	57,1	14	35,0	0,13	0,047	3,33	1,01 - 11,0
chr17_41244936_SNV_G_A	12	80,0	33	80,5	0,62	0,72	1,29	0,33 - 5,02
chr17_41245237_SNV_A_G	8	57,1	13	32,5	0,096	0,032	3,65	1,11 - 12,0
chr17_41245466_SNV_G_A	8	57,1	13	32,5	0,096	0,032	3,65	1,11 - 12,0
chr17_41245577_SNV_T_C	2	13,3	3	7,1	0,40	0,98	1,03	0,17 - 6,08
chr17_41251931_SNV_G_A	0	0,0	11	26,8	0,021		<i>não processa</i>	
chr17_41256056_SNV_C_A	0	0,0	5	12,8	0,25		<i>não processa</i>	
chr17_41256074_Deletion_CA_C	2	16,7	13	33,3	0,23	0,24	0,31	0,04 - 2,15
chr17_41256075_Deletion_AA...AG_A	8	66,7	13	33,3	0,044	0,032	3,65	1,11 - 12,0
chr17_41256088_SNV_A_G	5	41,7	29	74,4	0,042	0,021	0,29	0,10 - 0,83
chr17_41256100_Deletion_AAAG_A	8	66,7	13	33,3	0,044	0,032	3,65	1,11 - 12,0
chr17_41276247_SNV_A_G	9	64,3	14	35,0	0,050	0,047	3,33	1,01 - 11,0
chr17_41277187_SNV_G_C	11	78,6	31	77,5	0,63	0,72	1,29	0,33 - 5,02
chr17_47676672_Deletion_CA_C	5	35,7	11	27,5	0,40	0,89	0,92	0,29 - 2,94
chr17_47676868_Deletion_GT_G	4	26,7	5	12,8	0,20	0,32	1,73	0,59 - 5,13
chr17_47676868_Insertion_G_GT	7	46,7	16	41,0	0,47	0,78	0,86	0,29 - 2,51
chr17_47676876_Insertion_T_TG	0	0,0	7	20,0	0,11		<i>não processa</i>	

chr17_47676876_SNV_T_G	0	0,0	8	22,9	0,075		<i>não processa</i>		
chr17_47676879_Deletion_TG_T	4	33,3	14	40,0	0,48	0,69	0,81	0,28	- 2,29
chr17_47676880_SNV_G_T	4	33,3	15	42,9	0,41	0,57	0,74	0,26	- 2,10
chr17_7577407_SNV_A_C	4	26,7	10	23,8	0,54	0,46	1,46	0,53	- 3,99
chr17_7577427_SNV_G_A	4	26,7	10	23,8	0,54	0,46	1,46	0,53	- 3,99
chr17_7578679_SNV_A_G	4	26,7	8	19,5	0,40	0,97	0,98	0,26	- 3,63
chr17_7579472_SNV_G_C	11	73,3	33	80,5	0,40	0,71	0,81	0,27	- 2,45
chr17_7579801_SNV_G_C	11	78,6	33	82,5	0,51	0,97	1,03	0,28	- 3,82
chr21_42836476_SNV_A_G	15	100	37	90,2	0,28		<i>não processa</i>		
chr21_42836477_SNV_G_A	1	6,7	6	14,6	0,39	0,50	0,52	0,08	- 3,41
chr21_42836485_Deletion_GA_G	1	6,7	6	14,6	0,39	0,50	0,52	0,08	- 3,41
chr21_42836496_SNV_T_C	15	100	37	90,2	0,28		<i>não processa</i>		
chr21_42836685_SNV_A_T	1	7,1	6	15,0	0,41	0,50	0,52	0,08	- 3,41
chr21_42837534_SNV_G_A	1	7,1	6	15,0	0,41	0,50	0,52	0,08	- 3,41
chr21_42838138_SNV_A_T	1	7,1	6	15,0	0,41	0,50	0,52	0,08	- 3,41
chr21_42845207_SNV_G_A	1	7,1	6	15,0	0,41	0,77	0,76	0,12	- 4,74
chr21_42845216_SNV_T_G	1	7,1	6	15,0	0,41	0,77	0,76	0,12	- 4,74
chr21_42845374_SNV_G_A	6	42,9	8	20,0	0,095	0,075	2,36	0,92	- 6,05
chr21_42845383_SNV_A_G	11	78,6	27	67,5	0,34	0,56	1,41	0,44	- 4,46
chr21_42852497_SNV_C_T	5	35,7	7	17,5	0,15	0,13	2,08	0,81	- 5,34
chr21_42860307_SNV_C_T	13	86,7	37	90,2	0,52	0,40	0,60	0,18	- 1,98
chr21_42860485_SNV_G_C	13	86,7	38	90,5	0,50	0,40	0,60	0,18	- 1,98
chr21_42860494_SNV_C_G	1	6,7	4	9,5	0,60	0,83	0,82	0,13	- 5,08
chr21_42861332_SNV_C_T	7	50,0	23	57,5	0,43	0,63	0,79	0,29	- 2,10
chr21_42866296_SNV_T_C	4	26,7	10	23,8	0,54	0,77	1,18	0,38	- 3,63

chr22_29117624_Deletion_TA_T	2	16,7	7	17,5	0,66	0,89	0,91	0,24 - 3,46
chr22_29130300_SNV_C_T	7	46,7	24	58,5	0,31	0,33	0,61	0,22 - 1,66
chr22_29130347_Insertion_G_GT	2	13,3	13	31,7	0,15	0,42	0,57	0,14 - 2,26
chr22_29130458_SNV_T_C	4	28,6	2	5,0	0,033	0,002	3,67	1,58 - 8,53
chr22_29137870_SNV_C_T	3	20,0	8	19,0	0,60	0,77	1,18	0,38 - 3,63
chr3_178866408_SNV_C_T	3	21,4	9	23,1	0,61	0,93	1,06	0,34 - 3,28
chr3_178866445_SNV_T_G	1	7,1	6	15,4	0,40	0,54	0,56	0,08 - 3,68
chr3_178917005_SNV_A_G	4	26,7	25	61,0	0,023	0,12	0,43	0,15 - 1,23
chr3_178922222_SNV_G_T	4	28,6	24	60,0	0,043	0,12	0,43	0,15 - 1,23
chr3_178927345_SNV_T_C	1	6,7	6	14,6	0,39	0,67	0,67	0,10 - 4,29
chr3_178927410_SNV_A_G	2	14,3	12	30,0	0,22	0,42	0,57	0,14 - 2,26
chr3_178938747_SNV_A_T	4	28,6	24	60,0	0,043	0,12	0,43	0,15 - 1,23
chr3_178948196_SNV_A_G	3	21,4	5	12,5	0,34	0,30	1,75	0,60 - 5,08
chr8_100899793_SNV_G_A	4	30,8	22	55,0	0,11	0,26	0,54	0,19 - 1,57
chr8_100904061_SNV_G_A	3	21,4	3	7,5	0,17	0,34	1,80	0,54 - 6,00
chr8_100904277_SNV_T_C	4	28,6	19	47,5	0,18	0,23	0,48	0,15 - 1,57
chr8_100905983_SNV_A_C	2	14,3	3	7,5	0,39	0,98	1,02	0,17 - 6,02
chr8_128750413_SNV_C_G	7	50,0	16	40,0	0,37	0,57	1,33	0,50 - 3,55
chr8_128753254_SNV_A_G	1	7,1	4	10,0	0,61	0,98	1,02	0,17 - 6,02
chr8_128753393_Deletion_CT_C	2	15,4	5	12,8	0,57	0,78	1,20	0,33 - 4,36
chr8_134249499_SNV_A_C	2	13,3	7	16,7	0,56	0,86	0,89	0,23 - 3,38
chr8_134250255_SNV_T_A	0	0,0	5	12,5	0,21	<i>não processa</i>		
chr8_134250287_SNV_A_T	1	7,1	5	12,5	0,51	0,81	0,80	0,13 - 4,97
chr8_134250410_SNV_G_A	2	13,3	9	22,0	0,38	0,86	0,89	0,23 - 3,38
chr8_134250430_SNV_C_T	10	66,7	20	48,8	0,19	0,23	1,92	0,66 - 5,55

chr8_134250857_SNV_G_C	1	7,1	7	17,5	0,32	0,43	0,47	0,07 - 3,12
chr8_134251052_SNV_G_A	1	6,7	4	9,5	0,60	0,81	0,80	0,13 - 4,97
chr8_134251404_SNV_C_G	2	13,3	3	7,1	0,40	0,16	2,25	0,73 - 6,91
chr8_134254172_SNV_C_T	1	7,1	4	10,0	0,61	0,98	1,02	0,17 - 6,02
chr8_134256559_SNV_G_T	3	21,4	7	17,5	0,51	0,48	1,48	0,50 - 4,40
chr8_134260174_SNV_G_A	3	20,0	3	7,3	0,19	0,36	1,76	0,53 - 5,87
chr8_134261065_SNV_T_G	10	66,7	24	57,1	0,37	0,78	1,16	0,41 - 3,32
chr8_134262599_SNV_T_C	3	21,4	8	20,0	0,59	0,81	1,15	0,38 - 3,53
chr8_134270548_SNV_T_C	7	50,0	23	57,5	0,43	0,68	0,81	0,31 - 2,17
chr8_134270703_SNV_G_A	1	6,7	4	9,5	0,60	0,98	1,02	0,17 - 6,02
chr8_134308943_SNV_C_G	12	80,0	34	81,0	0,60	0,48	0,68	0,23 - 2,00
chr8_134308944_SNV_A_C	4	26,7	11	26,2	0,61	0,56	1,33	0,51 - 3,49
chr8_134308945_SNV_C_G	1	6,7	5	11,9	0,50	0,58	0,59	0,09 - 3,74
chr8_134308947_SNV_C_G	4	26,7	9	21,4	0,46	0,28	1,68	0,66 - 4,27
chr8_134308949_SNV_C_G	2	13,3	11	26,2	0,26	0,32	0,50	0,13 - 1,95
chr8_134308951_SNV_C_G	1	6,7	5	11,9	0,50	0,58	0,59	0,09 - 3,74
chr8_134308953_SNV_C_G	4	26,7	9	21,4	0,46	0,28	1,68	0,66 - 4,27
chr8_134309010_SNV_C_A	1	6,7	4	9,5	0,60	0,73	0,72	0,12 - 4,43
chr8_134309134_SNV_G_A	7	50,0	14	35,0	0,25	0,39	1,48	0,61 - 3,59
chr8_141541288_SNV_C_T	7	46,7	25	61,0	0,26	0,50	0,73	0,30 - 1,79
chr8_141541881_SNV_C_T	4	28,6	4	10,0	0,11	0,080	2,20	0,91 - 5,31
chr8_141541888_SNV_C_T	6	42,9	13	32,5	0,35	0,56	1,30	0,53 - 3,19
chr8_141549383_SNV_A_G	4	26,7	13	31,7	0,49	0,72	0,82	0,27 - 2,49
chr8_141551407_SNV_G_A	4	26,7	16	38,1	0,32	0,49	0,67	0,22 - 2,08
chr8_141557497_SNV_T_C	13	92,9	36	90,0	0,61	0,73	1,38	0,23 - 8,48

chr8_141559125_SNV_A_G	10	66,7	20	50,0	0,21	0,29	1,67	0,65 - 4,30
chr8_141561357_SNV_C_T	2	14,3	11	27,5	0,27	0,32	0,50	0,13 - 1,95
chr8_141561393_SNV_G_C	13	92,9	36	90,0	0,61	0,73	1,38	0,23 - 8,48
chr8_141566311_SNV_C_T	10	66,7	26	61,9	0,50	0,68	1,22	0,48 - 3,13
chr8_141566487_SNV_G_A	11	78,6	25	62,5	0,22	0,25	1,94	0,62 - 6,08
chr8_141568622_SNV_G_A	14	93,3	38	90,5	0,60	0,73	1,38	0,23 - 8,48
chr8_141569652_Insertion_G_GGCCTAA	2	14,3	11	27,5	0,27	0,32	0,50	0,13 - 1,95
chr8_141572467_SNV_T_C	0	0,0	15	37,5	0,005		<i>não processa</i>	
chr8_141572497_MNV_GG_AA	9	64,3	25	62,5	0,59	0,86	1,09	0,43 - 2,80
chr8_141582896_SNV_T_C	8	53,3	24	58,5	0,48	0,90	0,95	0,38 - 2,34
chr8_141668860_SNV_A_T	8	57,1	23	57,5	0,61	0,96	1,02	0,41 - 2,54
chr8_141679817_SNV_T_C	9	60,0	24	58,5	0,59	0,96	1,02	0,41 - 2,54
chr8_141685506_SNV_T_C	8	57,1	23	57,5	0,61	0,96	1,02	0,41 - 2,54
chr8_141716155_SNV_G_A	2	14,3	4	10,0	0,49	0,67	1,31	0,38 - 4,48
chr8_141716193_SNV_T_C	1	7,1	7	17,5	0,32	0,38	0,43	0,07 - 2,86
chr8_141716284_SNV_G_A	4	26,7	16	38,1	0,32	0,52	0,72	0,26 - 1,97
chr8_141749052_Insertion_A_AT	8	53,3	26	63,4	0,35	0,35	0,66	0,27 - 1,60
chr8_141840645_SNV_G_A	11	73,3	38	92,7	0,074	0,024	0,38	0,16 - 0,88
chr8_141889514_SNV_T_C	2	13,3	4	9,5	0,50	0,67	1,31	0,38 - 4,48
chr8_23536098_SNV_T_C	3	21,4	9	22,5	0,63	0,94	1,04	0,35 - 3,10
chr8_23536560_Deletion_CT_C	4	28,6	11	27,5	0,60	0,83	1,11	0,42 - 2,99
chr8_23536560_Deletion_CTT_C	2	14,3	5	12,5	0,59	0,89	1,10	0,31 - 3,89
chr8_23536560_Deletion_CTTT_C	10	71,4	28	70,0	0,60	0,88	1,08	0,40 - 2,94
chr8_23536560_Deletion_CTTTT_C	3	21,4	10	25,0	0,55	0,76	0,84	0,28 - 2,55
chr8_23536560_Insertion_C_CT	0	0,0	5	12,5	0,21		<i>não processa</i>	

chr8_23537996_SNV_C_T	5	35,7	14	35,0	0,60	0,99	0,99	0,39 - 2,54
chr8_23538008_SNV_C_T	3	21,4	22	55,0	0,030	0,060	0,33	0,10 - 1,05
chr8_23538220_Deletion_ACTCT_A	5	35,7	22	55,0	0,18	0,26	0,58	0,22 - 1,49
chr8_23538426_SNV_A_G	13	92,9	34	85,0	0,41	0,48	1,98	0,30 - 12,9
chr8_23538533_SNV_A_G	13	86,7	32	78,0	0,38	0,55	1,51	0,39 - 5,84
chr8_23540249_SNV_G_A	2	14,3	5	12,5	0,59	0,84	1,14	0,32 - 4,10
chr8_23540417_SNV_C_T	14	93,3	33	80,5	0,24	0,33	2,57	0,38 - 17,3
chr8_81880096_SNV_A_G	0	0,0	8	19,5	0,08		<i>não processa</i>	
chr8_81881112_SNV_C_T	1	6,7	6	14,3	0,40	0,50	0,52	0,08 - 3,42
chr8_81881153_SNV_G_C	0	0,0	5	11,9	0,20		<i>não processa</i>	
chr8_81881160_SNV_T_C	3	20,0	23	54,8	0,020	0,035	0,22	0,05 - 0,90
chr8_81881338_SNV_C_T	2	13,3	6	14,3	0,65	0,50	0,52	0,08 - 3,42
chr8_81881459_Deletion_CAAAA_C	1	7,1	6	15,0	0,41	0,50	0,52	0,08 - 3,42
chr8_81881962_SNV_C_T	14	93,3	25	61,0	0,017	0,072	6,00	0,85 - 42,4
chr8_81882850_SNV_A_G	3	20,0	23	56,1	0,016	0,026	0,20	0,05 - 0,83
chr8_81883905_SNV_T_C	1	7,1	10	25,0	0,15	0,22	0,30	0,04 - 2,08
chr8_81884480_SNV_G_C	3	21,4	14	35,0	0,28	0,19	0,40	0,10 - 1,59
chr8_81885174_Insertion_A_ATGTGTG	1	6,7	9	22,0	0,18	0,27	0,34	0,05 - 2,33
chr8_81885174_Insertion_A_ATGTGTGTG	1	6,7	9	22,0	0,18	0,27	0,34	0,05 - 2,33
chr8_81885175_Deletion_CGT_C	9	60,0	15	36,6	0,10	0,094	2,29	0,87 - 6,02
chr8_81885175_SNV_C_T	1	6,7	9	22,0	0,18	0,27	0,34	0,05 - 2,33
chr8_81886442_SNV_T_C	2	14,3	10	25,0	0,34	0,22	0,30	0,04 - 2,08
chr8_81886515_SNV_T_G	3	20,0	22	52,4	0,029	0,045	0,24	0,06 - 0,97
chr8_81886686_SNV_C_A	3	20,0	14	33,3	0,27	0,19	0,40	0,10 - 1,59
chr8_81886786_SNV_C_T	0	0,0	9	22,5	0,05		<i>não processa</i>	

chr8_81887573_SNV_T_C	0	0,0	6	15,0	0,21	<i>não processa</i>		
chr8_81887806_SNV_C_T	1	7,1	6	15,0	0,41	0,77	0,76	0,12 - 4,98
chr8_81887807_SNV_G_A	1	7,1	5	12,5	0,51	0,94	0,93	0,15 - 5,91
chr8_81892766_SNV_G_A	9	64,3	33	82,5	0,15	0,046	0,34	0,12 - 0,98
chr8_81897200_SNV_C_T	7	46,7	16	38,1	0,39	0,90	1,07	0,35 - 3,29
chr8_81897446_SNV_C_T	4	26,7	7	16,7	0,31	0,77	1,22	0,32 - 4,70
chr8_81905294_SNV_G_A	5	35,7	13	32,5	0,54	0,46	0,59	0,14 - 2,43
chr8_81905314_SNV_A_C	10	71,4	31	77,5	0,45	0,32	0,57	0,19 - 1,71
chr8_81905397_SNV_A_G	11	73,3	29	70,7	0,57	0,42	0,64	0,21 - 1,91
chr8_81905533_SNV_G_A	9	64,3	29	72,5	0,40	0,23	0,52	0,17 - 1,52
chr8_82024122_SNV_G_C	2	13,3	10	23,8	0,32	0,78	0,82	0,20 - 3,30
chrX_66765627_SNV_G_A	5	35,7	15	38,5	0,56	0,65	0,76	0,22 - 2,55
chrX_66766356_Deletion_TGGC_T	2	14,3	4	10,3	0,51	0,42	1,71	0,47 - 6,21
chrX_66766356_Insertion_T_TGGC	6	42,9	10	25,6	0,19	0,42	1,57	0,52 - 4,72
chrX_66945740_SNV_T_C	12	80,0	26	63,4	0,20	0,39	1,88	0,45 - 7,78
chrX_66946851_SNV_T_C	11	78,6	26	65,0	0,28	0,32	2,06	0,50 - 8,60
chrX_66948019_Insertion_G_GT	9	75,0	25	64,1	0,37	0,32	2,06	0,50 - 8,60
chrX_66948921_SNV_G_A	1	7,1	4	9,8	0,62	0,85	1,19	0,20 - 7,18
chrX_66949722_SNV_C_T	11	78,6	26	65,0	0,28	0,32	2,06	0,50 - 8,60
chrX_66950022_Deletion_TAAG_T	12	80,0	26	63,4	0,20	0,39	1,88	0,45 - 7,78
chrX_66950025_Deletion_GA_G	12	80,0	25	61,0	0,16	0,32	2,06	0,50 - 8,60

Legenda: Teste exato de Fisher (a); Regressão de Poisson individual (b); Risco Relativo (RR) e Intervalo de Confiança de 95% para RR (IC 95%)

Nota.: Os dados foram expressos pela frequência (n) e porcentagem (%).

Fonte: A autora, 2022.

ANEXO C - Distribuição das Mutações segundo desfecho Recidiva Bioquímica

Cromossoma	c/ recidiva		s/ recidiva		p valor ^a	p valor ^b	RR	IC 95%
	n	%	n	%				
chr10_3818449_Insertion_T_TG	9	24,3	7	35,0	0,29	0,54	0,78	0,35 - 1,72
chr10_3818497_SNV_C_T	8	21,6	7	35,0	0,22	0,54	0,78	0,35 - 1,72
chr10_3818894_Deletion_CAA_C	11	29,7	5	26,3	0,52	0,78	0,90	0,44 - 1,86
chr10_3818929_Deletion_AT_A	8	21,6	7	36,8	0,18	0,71	0,82	0,29 - 2,33
chr10_3819124_Deletion_CT_C	18	56,3	7	36,8	0,15	0,34	1,40	0,70 - 2,81
chr10_3819209_SNV_C_T	2	6,3	3	15,8	0,26		não processa	
chr10_3819321_Insertion_T_TA	9	25,7	5	26,3	0,60	0,35	0,64	0,25 - 1,62
chr10_3819675_SNV_G_A	14	40,0	10	52,6	0,27	0,44	0,75	0,36 - 1,57
chr10_3819714_SNV_C_T	10	28,6	5	26,3	0,56	0,35	0,64	0,25 - 1,62
chr10_3819951_Insertion_A_AAT	3	8,6	2	10,5	0,58	0,80	0,83	0,20 - 3,49
chr10_3820113_Insertion_G_GTT	2	5,7	3	15,8	0,23		não processa	
chr10_3820114_SNV_G_T	2	5,7	3	15,8	0,23		não processa	
chr10_3820787_SNV_T_C	11	29,7	5	26,3	0,52	0,35	0,64	0,25 - 1,62
chr10_3821327_SNV_A_T	10	27,0	3	15,8	0,28	0,80	1,09	0,54 - 2,21
chr10_3821561_SNV_G_A	10	28,6	5	26,3	0,56	0,35	0,64	0,25 - 1,62
chr10_89623716_SNV_G_A	8	22,2	6	33,3	0,29	0,40	0,62	0,20 - 1,91
chr10_89653686_SNV_A_G	24	64,9	12	63,2	0,56	0,39	0,75	0,38 - 1,45
chr10_89720907_SNV_T_G	25	67,6	13	68,4	0,60	0,10	0,60	0,33 - 1,10
chr10_89725293_Deletion_CT_C	9	25,0	3	16,7	0,37	0,40	1,35	0,67 - 2,72

chr10_89726745_SNV_T_C	13	37,1	4	21,1	0,18	0,39	1,34	0,69	- 2,61
chr10_89727414_SNV_C_T	3	8,1	2	10,0	0,58	0,57	0,75	0,28	- 2,04
chr10_89728633_Deletion_GT_G	25	69,4	12	66,7	0,54	0,62	1,13	0,70	- 1,81
chr10_89729772_SNV_A_G	5	13,5	2	10,5	0,56	0,69	1,11	0,66	- 1,87
chr11_114121371_Deletion_GA_G	8	22,9	4	21,1	0,58	0,31	1,24	0,81	- 1,90
chr12_12870695_SNV_T_C	33	89,2	15	78,9	0,26	0,48	1,35	0,59	- 3,08
chr12_12871099_SNV_T_G	21	60,0	12	63,2	0,53	0,80	1,06	0,69	- 1,62
chr12_12874917_SNV_C_A	21	60,0	11	57,9	0,55	0,97	1,01	0,66	- 1,53
chr13_32889792_SNV_A_G	10	28,6	10	52,6	0,074	0,17	0,69	0,40	- 1,17
chr13_32890572_SNV_G_A	12	32,4	9	47,4	0,21	0,17	0,72	0,44	- 1,16
chr13_32903685_SNV_C_T	13	39,4	6	31,6	0,40	0,71	1,08	0,72	- 1,63
chr13_32905219_Deletion_AT_A	31	88,6	16	84,2	0,47	0,48	1,35	0,59	- 3,08
chr13_32906729_SNV_A_C	19	51,4	6	31,6	0,13	0,22	1,28	0,86	- 1,90
chr13_32907535_Deletion_CT_C	20	55,6	9	50,0	0,46	0,53	1,15	0,75	- 1,77
chr13_32910328_SNV_T_C	14	40,0	5	26,3	0,24	0,42	1,18	0,79	- 1,76
chr13_32912299_SNV_T_C	11	30,6	5	26,3	0,50	0,89	1,03	0,67	- 1,59
chr13_32929232_SNV_A_G	15	40,5	10	52,6	0,28	0,32	0,80	0,52	- 1,24
chr13_32936646_SNV_T_C	27	77,1	17	89,5	0,23	0,10	0,72	0,49	- 1,06
chr13_32953388_SNV_T_C	26	74,3	17	89,5	0,17	0,048	0,70	0,49	- 1,00
chr13_32972884_SNV_A_G	3	8,6	4	21,1	0,19	0,21	0,48	0,15	- 1,51
chr13_32973439_SNV_A_G	11	31,4	9	47,4	0,19	0,17	0,72	0,44	- 1,16
chr16_68847443_SNV_G_C	3	8,1	2	10,5	0,56	0,57	0,75	0,28	- 2,04
chr16_68853103_SNV_C_G	3	8,6	3	15,8	0,35	0,81	0,91	0,43	- 1,92
chr16_68867456_SNV_C_T	11	29,7	2	10,5	0,10	0,12	1,35	0,93	- 1,97
chr16_68867611_Insertion_C_CT	12	33,3	2	11,1	0,073	0,061	1,45	0,98	- 2,13

chr16_68868522_SNV_T_C	9	25,7	2	10,5	0,17	0,10	1,39	0,94	-	2,07
chr17_41196408_SNV_G_A	15	42,9	5	26,3	0,18	0,11	1,40	0,92	-	2,13
chr17_41197274_SNV_C_A	14	40,0	5	26,3	0,24	0,17	1,34	0,88	-	2,03
chr17_41215825_SNV_C_T	18	48,6	5	26,3	0,092	0,08	1,47	0,96	-	2,24
chr17_41223094_SNV_T_C	16	45,7	5	26,3	0,13	0,08	1,47	0,96	-	2,24
chr17_41231516_SNV_C_T	16	45,7	5	26,3	0,13	0,08	1,47	0,96	-	2,24
chr17_41234470_SNV_A_G	17	48,6	5	26,3	0,10	0,050	1,54	1,00	-	2,38
chr17_41244000_SNV_T_C	19	51,4	5	26,3	0,065	0,050	1,54	1,00	-	2,38
chr17_41244435_SNV_T_C	17	48,6	5	26,3	0,10	0,050	1,54	1,00	-	2,38
chr17_41244936_SNV_G_A	32	86,5	13	68,4	0,11	0,15	1,79	0,81	-	3,92
chr17_41245237_SNV_A_G	16	45,7	5	26,3	0,13	0,08	1,47	0,96	-	2,24
chr17_41245466_SNV_G_A	16	45,7	5	26,3	0,13	0,08	1,47	0,96	-	2,24
chr17_41245577_SNV_T_C	2	5,4	3	15,0	0,23	0,25	0,37	0,07	-	2,02
chr17_41251931_SNV_G_A	6	16,2	5	26,3	0,29	0,90	0,96	0,54	-	1,73
chr17_41256056_SNV_C_A	3	9,1	2	11,1	0,59	0,83	0,92	0,44	-	1,96
chr17_41256074_Deletion_CA_C	8	24,2	7	38,9	0,22	0,21	0,64	0,33	-	1,27
chr17_41256075_Deletion_AA...AG_A	16	48,5	5	27,8	0,13	0,08	1,47	0,96	-	2,24
chr17_41256088_SNV_A_G	20	60,6	14	77,8	0,18	0,09	0,71	0,47	-	1,06
chr17_41256100_Deletion_AAAG_A	16	48,5	5	27,8	0,13	0,08	1,47	0,96	-	2,24
chr17_41276247_SNV_A_G	19	52,8	4	22,2	0,031	0,050	1,54	1,00	-	2,38
chr17_41277187_SNV_G_C	30	85,7	12	63,2	0,061	0,15	1,79	0,81	-	3,92
chr17_47676672_Deletion_CA_C	13	37,1	3	15,8	0,090	0,22	1,30	0,86	-	1,96
chr17_47676868_Deletion_GT_G	6	16,7	3	16,7	0,66	0,90	0,96	0,54	-	1,73
chr17_47676868_Insertion_G_GT	15	41,7	8	44,4	0,54	0,71	0,92	0,58	-	1,44
chr17_47676876_Insertion_T_TG	4	12,9	3	18,8	0,45	0,69	0,87	0,44	-	1,72

chr17_47676876_SNV_T_G	4	12,9	4	25,0	0,26	0,38	0,72	0,35	- 1,49
chr17_47676879_Deletion_TG_T	13	41,9	5	31,3	0,35	0,46	1,16	0,78	- 1,74
chr17_47676880_SNV_G_T	14	45,2	5	31,3	0,27	0,34	1,21	0,81	- 1,81
chr17_7577407_SNV_A_C	9	24,3	5	25,0	0,60	0,95	1,01	0,64	- 1,62
chr17_7577427_SNV_G_A	9	24,3	5	25,0	0,60	0,95	1,01	0,64	- 1,62
chr17_7578679_SNV_A_G	9	24,3	3	15,8	0,35	0,51	1,17	0,74	- 1,86
chr17_7579472_SNV_G_C	28	75,7	16	84,2	0,35	0,22	0,78	0,52	- 1,16
chr17_7579801_SNV_G_C	27	77,1	17	89,5	0,23	0,056	0,70	0,49	- 1,01
chr21_42836476_SNV_A_G	36	97,3	16	84,2	0,11		<i>não processa</i>		
chr21_42836477_SNV_G_A	4	10,8	3	15,8	0,44	0,63	0,85	0,43	- 1,67
chr21_42836485_Deletion_GA_G	4	10,8	3	15,8	0,44	0,63	0,85	0,43	- 1,67
chr21_42836496_SNV_T_C	36	97,3	16	84,2	0,11		<i>não processa</i>		
chr21_42836685_SNV_A_T	4	11,4	3	15,8	0,47	0,63	0,85	0,43	- 1,67
chr21_42837534_SNV_G_A	4	11,4	3	15,8	0,47	0,63	0,85	0,43	- 1,67
chr21_42838138_SNV_A_T	4	11,4	3	15,8	0,47	0,63	0,85	0,43	- 1,67
chr21_42845207_SNV_G_A	2	5,7	5	26,3	0,045	0,33	0,58	0,19	- 1,73
chr21_42845216_SNV_T_G	2	5,7	5	26,3	0,045	0,33	0,58	0,19	- 1,73
chr21_42845374_SNV_G_A	12	34,3	2	10,5	0,053	0,032	1,49	1,04	- 2,14
chr21_42845383_SNV_A_G	25	71,4	13	68,4	0,53	0,94	0,98	0,64	- 1,52
chr21_42852497_SNV_C_T	10	28,6	2	10,5	0,12	0,08	1,39	0,96	- 2,01
chr21_42860307_SNV_C_T	34	91,9	16	84,2	0,33	0,78	1,11	0,53	- 2,35
chr21_42860485_SNV_G_C	34	91,9	17	85,0	0,35	0,78	1,11	0,53	- 2,35
chr21_42860494_SNV_C_G	4	10,8	1	5,0	0,42	0,39	1,24	0,76	- 2,02
chr21_42861332_SNV_C_T	20	57,1	10	52,6	0,49	0,76	1,07	0,71	- 1,60
chr21_42866296_SNV_T_C	10	27,0	4	20,0	0,40	0,13	1,33	0,92	- 1,93

chr22_29117624_Deletion_TA_T	6	18,2	3	15,8	0,57	0,96	1,01	0,61	- 1,69
chr22_29130300_SNV_C_T	22	59,5	9	47,4	0,28	0,49	1,16	0,77	- 1,74
chr22_29130347_Insertion_G_GT	12	32,4	3	15,8	0,15	0,050	1,42	1,00	- 2,03
chr22_29130458_SNV_T_C	5	14,3	1	5,3	0,30	0,21	1,31	0,86	- 2,00
chr22_29137870_SNV_C_T	7	18,9	4	20,0	0,59	0,85	0,95	0,58	- 1,57
chr3_178866408_SNV_C_T	7	20,0	5	27,8	0,38	0,55	0,85	0,50	- 1,44
chr3_178866445_SNV_T_G	4	11,4	3	16,7	0,44	0,63	0,85	0,43	- 1,66
chr3_178917005_SNV_A_G	17	45,9	12	63,2	0,17	0,27	0,80	0,54	- 1,19
chr3_178922222_SNV_G_T	16	45,7	12	63,2	0,17	0,27	0,80	0,54	- 1,19
chr3_178927345_SNV_T_C	5	13,5	2	10,5	0,56	0,97	1,01	0,55	- 1,85
chr3_178927410_SNV_A_G	6	17,1	8	42,1	0,048	0,15	0,63	0,34	- 1,17
chr3_178938747_SNV_A_T	16	45,7	12	63,2	0,17	0,27	0,80	0,54	- 1,19
chr3_178948196_SNV_A_G	5	14,3	3	15,8	0,59	0,83	0,94	0,53	- 1,67
chr8_100899793_SNV_G_A	13	38,2	13	68,4	0,034	0,10	0,70	0,46	- 1,08
chr8_100904061_SNV_G_A	4	11,4	2	10,5	0,65	0,78	0,90	0,43	- 1,90
chr8_100904277_SNV_T_C	12	34,3	11	57,9	0,083	0,09	0,66	0,41	- 1,07
chr8_100905983_SNV_A_C	2	5,7	3	15,8	0,23	0,24	0,36	0,07	- 2,00
chr8_128750413_SNV_C_G	14	40,0	9	47,4	0,41	0,32	0,80	0,52	- 1,24
chr8_128753254_SNV_A_G	3	8,6	2	10,5	0,58	0,62	1,16	0,63	- 2,13
chr8_128753393_Deletion_CT_C	4	11,8	3	16,7	0,46	0,66	0,86	0,44	- 1,69
chr8_134249499_SNV_A_C	5	13,5	4	20,0	0,39	0,54	0,82	0,44	- 1,53
chr8_134250255_SNV_T_A	1	2,9	4	21,1	0,046	0,16	0,28	0,05	- 1,66
chr8_134250287_SNV_A_T	3	8,6	3	15,8	0,35	0,81	0,91	0,43	- 1,92
chr8_134250410_SNV_G_A	5	13,5	6	31,6	0,11	0,24	0,63	0,30	- 1,36
chr8_134250430_SNV_C_T	21	56,8	9	47,4	0,35	0,69	1,09	0,72	- 1,64

chr8_134250857_SNV_G_C	3	8,6	5	26,3	0,090	0,17	0,53	0,21 - 1,33
chr8_134251052_SNV_G_A	3	8,1	2	10,0	0,58	0,81	0,91	0,43 - 1,92
chr8_134251404_SNV_C_G	3	8,1	2	10,0	0,58	0,62	1,16	0,63 - 2,13
chr8_134254172_SNV_C_T	3	8,6	2	10,5	0,58	0,57	0,75	0,28 - 2,04
chr8_134256559_SNV_G_T	7	20,0	3	15,8	0,50	0,31	1,24	0,81 - 1,90
chr8_134260174_SNV_G_A	4	10,8	2	10,5	0,67	0,81	0,91	0,43 - 1,92
chr8_134261065_SNV_T_G	25	67,6	9	45,0	0,085	0,13	1,48	0,89 - 2,46
chr8_134262599_SNV_T_C	8	22,9	3	15,8	0,41	0,53	1,15	0,74 - 1,78
chr8_134270548_SNV_T_C	21	60,0	9	47,4	0,27	0,42	1,19	0,78 - 1,82
chr8_134270703_SNV_G_A	2	5,4	3	15,0	0,23	0,57	0,75	0,28 - 2,04
chr8_134308943_SNV_C_G	29	78,4	17	85,0	0,41	0,31	0,80	0,53 - 1,23
chr8_134308944_SNV_A_C	8	21,6	7	35,0	0,22	0,49	0,83	0,50 - 1,40
chr8_134308945_SNV_C_G	5	13,5	1	5,0	0,30	0,25	1,28	0,84 - 1,94
chr8_134308947_SNV_C_G	7	18,9	6	30,0	0,26	0,61	0,87	0,50 - 1,50
chr8_134308949_SNV_C_G	8	21,6	5	25,0	0,51	0,63	0,89	0,55 - 1,43
chr8_134308951_SNV_C_G	2	5,4	4	20,0	0,11	0,19	0,46	0,15 - 1,46
chr8_134308953_SNV_C_G	7	18,9	6	30,0	0,26	0,61	0,87	0,50 - 1,50
chr8_134309010_SNV_C_A	2	5,4	3	15,0	0,23	0,31	0,57	0,19 - 1,69
chr8_134309134_SNV_G_A	15	42,9	6	31,6	0,30	0,60	1,11	0,76 - 1,61
chr8_141541288_SNV_C_T	20	54,1	12	63,2	0,36	0,47	0,87	0,60 - 1,27
chr8_141541881_SNV_C_T	5	14,3	3	15,8	0,59	0,77	0,92	0,52 - 1,63
chr8_141541888_SNV_C_T	13	37,1	6	31,6	0,46	0,90	1,03	0,70 - 1,51
chr8_141549383_SNV_A_G	12	32,4	5	26,3	0,44	0,35	1,20	0,82 - 1,75
chr8_141551407_SNV_G_A	13	35,1	7	35,0	0,61	0,53	1,13	0,77 - 1,66
chr8_141557497_SNV_T_C	31	88,6	18	94,7	0,42	0,43	0,82	0,51 - 1,34

chr8_141559125_SNV_A_G	21	56,8	9	50,0	0,43	0,63	1,10	0,75 - 1,61
chr8_141561357_SNV_C_T	10	28,6	3	15,8	0,24	0,35	1,20	0,82 - 1,75
chr8_141561393_SNV_G_C	31	88,6	18	94,7	0,42	0,43	0,82	0,51 - 1,34
chr8_141566311_SNV_C_T	25	67,6	11	55,0	0,26	0,23	1,30	0,85 - 1,99
chr8_141566487_SNV_G_A	25	71,4	11	57,9	0,24	0,23	1,32	0,84 - 2,10
chr8_141568622_SNV_G_A	33	89,2	19	95,0	0,42	0,43	0,82	0,51 - 1,34
chr8_141569652_Insertion_G_GGCCTAA	10	28,6	3	15,8	0,24	0,35	1,20	0,82 - 1,75
chr8_141572467_SNV_T_C	7	20,0	8	42,1	0,080	0,12	0,63	0,36 - 1,12
chr8_141572497_MNV_GG_AA	23	65,7	11	57,9	0,39	0,49	1,16	0,76 - 1,77
chr8_141582896_SNV_T_C	20	54,1	12	63,2	0,36	0,38	0,84	0,58 - 1,23
chr8_141668860_SNV_A_T	19	54,3	12	63,2	0,37	0,63	0,91	0,62 - 1,34
chr8_141679817_SNV_T_C	21	56,8	12	63,2	0,43	0,63	0,91	0,62 - 1,34
chr8_141685506_SNV_T_C	19	54,3	12	63,2	0,37	0,63	0,91	0,62 - 1,34
chr8_141716155_SNV_G_A	4	11,4	2	10,5	0,65	0,97	1,01	0,55 - 1,85
chr8_141716193_SNV_T_C	4	11,4	4	21,1	0,29	0,38	0,73	0,35 - 1,49
chr8_141716284_SNV_G_A	10	27,0	10	50,0	0,075	0,16	0,72	0,45 - 1,15
chr8_141749052_Insertion_A_AT	23	62,2	11	57,9	0,49	0,62	1,11	0,74 - 1,67
chr8_141840645_SNV_G_A	32	86,5	17	89,5	0,56	0,73	0,91	0,55 - 1,53
chr8_141889514_SNV_T_C	4	10,8	2	10,0	0,65	0,97	1,01	0,55 - 1,85
chr8_23536098_SNV_T_C	7	20,0	5	26,3	0,42	0,85	0,95	0,58 - 1,57
chr8_23536560_Deletion_CT_C	7	20,0	8	42,1	0,080	0,21	0,70	0,40 - 1,22
chr8_23536560_Deletion_CTT_C	4	11,4	3	15,8	0,47	0,63	0,85	0,43 - 1,66
chr8_23536560_Deletion_CTTT_C	26	74,3	12	63,2	0,29	0,36	1,25	0,77 - 2,02
chr8_23536560_Deletion_CTTTT_C	11	31,4	2	10,5	0,080	0,049	1,41	1,00 - 1,99
chr8_23536560_Insertion_C_CT	3	8,6	2	10,5	0,58	0,78	0,90	0,43 - 1,89

chr8_23537996_SNV_C_T	11	31,4	8	42,1	0,31	0,38	0,82	0,53	- 1,27
chr8_23538008_SNV_C_T	17	48,6	8	42,1	0,43	0,50	1,14	0,78	- 1,67
chr8_23538220_Deletion_ACTCT_A	19	54,3	8	42,1	0,28	0,29	1,23	0,83	- 1,82
chr8_23538426_SNV_A_G	31	88,6	16	84,2	0,47	0,63	1,18	0,60	- 2,31
chr8_23538533_SNV_A_G	32	86,5	13	68,4	0,11	0,18	1,59	0,81	- 3,13
chr8_23540249_SNV_G_A	4	11,4	3	15,8	0,47	0,61	0,84	0,43	- 1,64
chr8_23540417_SNV_C_T	32	86,5	15	78,9	0,36	0,49	1,24	0,67	- 2,31
chr8_81880096_SNV_A_G	3	8,3	5	26,3	0,084	0,16	0,52	0,21	- 1,30
chr8_81881112_SNV_C_T	4	10,8	3	15,0	0,47	0,61	0,84	0,43	- 1,64
chr8_81881153_SNV_G_C	1	2,7	4	20,0	0,046	0,16	0,28	0,05	- 1,62
chr8_81881160_SNV_T_C	14	37,8	12	60,0	0,093	0,18	0,75	0,50	- 1,14
chr8_81881338_SNV_C_T	7	18,9	1	5,0	0,15	0,12	1,35	0,92	- 1,96
chr8_81881459_Deletion_CAAAA_C	4	11,4	3	15,8	0,47	0,61	0,84	0,43	- 1,64
chr8_81881962_SNV_C_T	28	75,7	11	57,9	0,14	0,19	1,39	0,85	- 2,27
chr8_81882850_SNV_A_G	14	37,8	12	63,2	0,065	0,091	0,70	0,46	- 1,06
chr8_81883905_SNV_T_C	4	11,1	7	38,9	0,023	T	0,48	0,22	- 1,08
chr8_81884480_SNV_G_C	9	25,7	8	42,1	0,18	0,14	0,67	0,40	- 1,14
chr8_81885174_Insertion_A_ATGTGTG	4	10,8	6	31,6	0,063	0,13	0,55	0,25	- 1,19
chr8_81885174_Insertion_A_ATGTGTGTG	4	10,8	6	31,6	0,063	0,13	0,55	0,25	- 1,19
chr8_81885175_Deletion_CGT_C	17	45,9	7	36,8	0,36	0,54	1,13	0,77	- 1,66
chr8_81885175_SNV_C_T	4	10,8	6	31,6	0,063	0,13	0,55	0,25	- 1,19
chr8_81886442_SNV_T_C	5	14,3	7	36,8	0,061	0,08	0,48	0,22	- 1,08
chr8_81886515_SNV_T_G	13	35,1	12	60,0	0,064	0,14	0,72	0,47	- 1,11
chr8_81886686_SNV_C_A	9	24,3	8	40,0	0,18	0,14	0,67	0,40	- 1,14
chr8_81886786_SNV_C_T	4	11,4	5	26,3	0,15	0,44	0,75	0,36	- 1,55

chr8_81887573_SNV_T_C	4	12,5	2	10,5	0,60	0,87	1,05	0,57 - 1,94
chr8_81887806_SNV_C_T	4	11,4	3	15,8	0,47	0,87	1,05	0,57 - 1,94
chr8_81887807_SNV_G_A	5	14,3	1	5,3	0,30	0,31	1,29	0,79 - 2,13
chr8_81892766_SNV_G_A	26	74,3	16	84,2	0,32	0,30	0,80	0,52 - 1,22
chr8_81897200_SNV_C_T	16	43,2	7	35,0	0,38	0,75	1,07	0,70 - 1,66
chr8_81897446_SNV_C_T	6	16,2	5	25,0	0,32	0,44	0,75	0,36 - 1,55
chr8_81905294_SNV_G_A	13	37,1	5	26,3	0,31	0,45	1,18	0,77 - 1,81
chr8_81905314_SNV_A_C	27	77,1	14	73,7	0,51	0,84	1,05	0,64 - 1,73
chr8_81905397_SNV_A_G	27	73,0	13	68,4	0,48	0,97	0,99	0,62 - 1,58
chr8_81905533_SNV_G_A	24	68,6	14	73,7	0,47	0,60	0,89	0,58 - 1,37
chr8_82024122_SNV_G_C	7	18,9	5	25,0	0,41	0,99	1,00	0,60 - 1,66
chrX_66765627_SNV_G_A	13	38,2	7	36,8	0,58	0,92	1,02	0,66 - 1,59
chrX_66766356_Deletion_TGGC_T	5	14,3	1	5,6	0,33	0,16	1,37	0,89 - 2,11
chrX_66766356_Insertion_T_TGGC	12	34,3	4	22,2	0,28	0,45	1,18	0,77 - 1,81
chrX_66945740_SNV_T_C	26	70,3	12	63,2	0,40	0,72	1,09	0,67 - 1,77
chrX_66946851_SNV_T_C	24	68,6	13	68,4	0,61	0,89	1,03	0,65 - 1,64
chrX_66948019_Insertion_G_GT	21	65,6	13	68,4	0,54	0,89	1,03	0,65 - 1,64
chrX_66948921_SNV_G_A	3	8,3	2	10,5	0,57	0,61	0,77	0,28 - 2,10
chrX_66949722_SNV_C_T	24	68,6	13	68,4	0,61	0,89	1,03	0,65 - 1,64
chrX_66950022_Deletion_TAAG_T	26	70,3	12	63,2	0,40	0,72	1,09	0,67 - 1,77
chrX_66950025_Deletion_GA_G	25	67,6	12	63,2	0,48	0,89	1,03	0,65 - 1,64

Legenda: Teste exato de Fisher (a); Regressão de Poisson individual (b); Risco Relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% para RR (IC 95%).

Nota: Os dados foram expressos pela frequência (n) e porcentagem (%).

Fonte: A autora, 2022.